TABLE OF CONTENTS

略語・略号一覧 10
1. 製品開発の根拠 13
1.1. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の病態、疫学、治療 13
1.1.1. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の病態、疫学 13
1.1.2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療 14
1.1.3. アンメットメディカルニーズ 15
1.2. アプレミラストの特徴 16
1.3. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬での臨床開発プログラム 16
1.3.1. 外国臨床試験 16
1.3.2. 国内臨床開発計画 18
1.3.2.1. 薬物動態の比較 18
1.3.2.2. 民族的要因の影響の評価 18
1.3.2.3. 国内臨床開発計画に対する規制当局による助言 20
1.3.3. 外国臨床試験データの外挿可能性の評価 20
1.3.4. 臨床データパッケージ 21
2. 生物薬剤学に関する概括評価 30
3. 臨床薬理に関する概括評価 31
3.1. 薬物動態 31
3.2. 薬力学 33
3.2.1. 作用機序 33
3.2.2. 薬理学的試験の概要 33
3.2.2.1. PSA-002 試験での薬力学的評価 34
3.2.2.2. PSOR-001 試験での薬力学的評価 34
3.2.2.3. PSOR-004 試験での薬力学的評価 34
3.2.2.4. PSOR-009 試験での薬力学的評価 35
3.2.2.5. PSOR-011 試験での薬力学的評価 35
4. 有効性の概括評価 37
4.1. 局面型乾癬での有効性 37
4.1.1. 局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相試験の用量選択 37
4.1.2. 局面型乾癬患者を対象とした外国の主要な第 3 相試験のデザインの要約 37
4.1.3. 有効性の評価項目（局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相試験） 40
4.1.3.1. 主要評価項目：Psoriasis Area and Severity Index（PASI） 40

4.1.3.2. 主な副次評価項目：医師による静的全般評価（sPGA） 40
4.1.3.3. その他の評価項目 40
4.1.3.4. 統計解析の概要 41
4.1.3.5. 被験者の内訳 42
4.1.3.6. 人口統計学的特性 43
4.1.3.7. ベースラインの疾患特性 43
4.1.4. 外国第 3 相試験での有効性 44
4.1.4.1. 局面型乾癬の徴候及び症状の改善 44
4.1.4.2. 疾患関連の症状の改善 53
4.1.4.3. Quality of Life の改善 56
4.1.4.4. 部分集団解析 57
4.1.5. 効果の持続、耐薬性 62
4.1.6. 有効性に関するブリッジング（国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の比較） 62
4.1.6.1. ブリッジング試験の試験デザイン 62
4.1.6.2. 臨床試験結果の類似性の評価 66
4.1.6.3. 有効性のブリッジングの結論 68
4.1.7. 日本人乾癬患者に長期投与したときの有効性（PSOR-011 試験） 68
4.1.7.1. 被験者の内訳 68
4.1.7.2. PASI-75 反応率（Week 16～68） 69
4.1.7.3. sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（Week 16～68） 69
4.2. 乾癬性関節炎での有効性 69
4.2.1. 外国臨床データの日本人乾癬性関節炎患者への外挿可能性の評価 69
4.2.2. 第 3 相試験の用量設定の根拠 70
4.2.3. 試験デザインの概要 70
4.2.4. 有効性の評価基準 72
4.2.4.1. 外国第 3 相試験の有効性の評価基準 72
4.2.4.2. 局面型乾癬患者を対象とした試験の有効性評価基準 73
4.2.5. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした外国第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の有効性の評価 73
4.2.5.1. 被験者の内訳 73
4.2.5.2. 人口統計学的特性 74

4.2.5.3. ベースラインの疾患特性 74
4.2.5.4. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした個々の試験の結果の要約 76
4.2.5.5. 徴候及び症状の軽減 78
4.2.5.6. 身体機能の改善 83
4.2.5.7. 健康関連の Quality of Life 88
4.2.5.8. その他の疾患活動性の指標 89
4.2.5.9. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者での有効性の部分集団解析 93
4.2.6. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者を対象とした外国第 3 相試験（PSA-005 試験）の有効性の評価 97
4.2.6.1. 被験者の内訳 97
4.2.6.2. 人口統計学的及びベースライン特性 97
4.2.6.3. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者を対象とした試験の結果の要約 98
4.2.6.4. 徴候及び症状の軽減 98
4.2.6.5. 身体機能の改善 99
4.2.6.6. 健康関連の Quality of Life 100
4.2.6.7. その他の疾患活動性の指標 101
4.2.6.8. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者での有効性の部分集団解析 102
4.2.7. 局面型乾癬患者を対象とした外国試験での乾癬性関節炎の有効性の評価 105
4.2.8. 局面型乾癬患者を対象とした国内試験での乾癬性関節炎の有効性 107
4.3. 有効性の結論 110
4.3.1. 局面型乾癬 110
4.3.2. 乾癬性関節炎 111
5. 安全性の概括評価 117
5.1. 安全性の解析対象集団、評価及び被験者の曝露 117
5.1.1. アプレミラストの臨床試験 117
5.1.1.1. 臨床薬理試験 117
5.1.1.2. 第 2 相及び第 3 相試験 117
5.1.2. 安全性データの併合解析 118
5.1.3. 解析対象期間及び解析対象集団 118
5.1.3.1. 解析対象期間 118
5.1.3.2. 解析対象集団 119

5.1.4. 安全性解析方法 119
5.1.5. SOC 又は症候群ごとの有害事象の解析 120
5.1.6. 全般的な曝露状況 120
5.2. 有害事象の概要 122
5.2.1. 有害事象の概略 123
5.2.1.1. PSOR Phase 3 併合解析 123
5.2.1.2. PsA Phase 3 併合解析 123
5.2.1.3. アプレミラスト併合解析 125
5.2.1.4. 国内 PSOR-011 試験 126
5.2.2. 比較的よくみられる有害事象 127
5.2.2.1. PSOR Phase 3 併合解析 127
5.2.2.2. PsA Phase 3 併合解析 129
5.2.2.3. アプレミラスト併合解析 130
5.2.2.4. 国内 PSOR-011 試験 131
5.2.3. 重症度別の有害事象 135
5.2.3.1. PSOR Phase 3 併合解析 135
5.2.3.2. PsA Phase 3 併合解析 136
5.2.3.3. アプレミラスト併合解析 137
5.2.3.4. 国内 PSOR-011 試験 137
5.2.4. 死亡 137
5.2.5. その他の重篤な有害事象 137
5.2.5.1. PSOR Phase 3 併合解析 137
5.2.5.2. PsA Phase 3 併合解析 138
5.2.5.3. アプレミラスト併合解析 138
5.2.5.4. 国内 PSOR-011 試験 139
5.2.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象 139
5.2.6.1. PSOR Phase 3 併合解析 139
5.2.6.2. PsA Phase 3 併合解析 139
5.2.6.3. アプレミラスト併合解析 140
5.2.6.4. 国内 PSOR-011 試験 140
5.2.7. 器官別又は症状別有害事象の解析 141
5.3. 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価 141

5.4. 安全性に関するブリッジングの結果（国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験） 141
5.4.1. 曝露状況 142
5.4.2. 有害事象の要約 142
5.4.3. 発現割合が高かった有害事象 145
5.4.4. 因果関係が否定できない有害事象 148
5.4.5. 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象 148
5.4.6. 注目すべき有害事象 150
5.4.7. 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 151
5.4.8. 安全性に関するブリッジングの結果のまとめ 151
5.5. 特別な患者集団 151
5.5.1. 部分集団解析 151
5.5.2. 特別な患者集団を対象とした臨床試験 152
5.5.3. その他の薬物–薬物相互作用 153
5.6. 早期中止及び未完了の試験 153
5.7. 長期投与及び市販後の使用経験 153
5.7.1. 長期投与 153
5.7.2. 市販後の使用経験 153
5.8. その他の安全性情報 154
5.8.1. 過量投与 154
5.8.2. 薬物乱用 154
5.8.3. 離脱症状及び反跳現象 154
5.8.4. 妊娠、出産及び授乳 154
5.9. 安全性の結論 155
6. ベネフィットとリスクに関する結論 157
6.1. ベネフィットの要約 157
6.2. リスクの要約 159
6.3. 結論 160
7. 参考文献 162

LIST OF TABLES

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要 24
Table 2: ベースライン時及び Week 16 のサイトカイン濃度（PSOR-011 試験） 36

Table 3: Week 16（プラセボ対照期）の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 44

Table 4: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 46

Table 5: Week 16 の PASI-50 反応率、PASI-90 反応率及び PASI-75/sPGA 反応率（複合評価項目）（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 48

Table 6: Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 53

Table 7: 国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験のデザイン..... 64

Table 8: 国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の主な選択基準・除外基準..... 65

Table 9: 被験者の内訳（Week 0～16、ランダム化された被験者）..... 66

Table 10: Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）（国内 PSOR-011 試験）..... 67

Table 11: Week 16 の PASI-75 反応率（ITT 集団、LOCF）（外国 PSOR-005 試験）..... 67

Table 12: sPGA スコアが 0 点（消失）又は 1 点（ほぼ消失）となった被験者の割合（Week 16）（mITT 集団：ベースライン時 sPGA スコアが 3 点以上、LOCF）（国内 PSOR-011 試験）..... 68

Table 13: sPGA スコアが 0 点（消失）又は 1 点（ほぼ消失）となった被験者の割合（Week 16）（ITT 集団：ベースライン時 sPGA スコアが 3 点以上、LOCF）（外国 PSOR-005 試験）..... 68

Table 14: 主要評価項目及び副次評価項目の結果（プラセボ群との有意差の有無）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 77

Table 15: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 80

Table 16: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 84

Table 17: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-005 試験）..... 99

Table 18: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 100

Table 19: Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：プラセボ対照期）..... 105

Table 20: Week 24 及び 32 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、観察されたデータ）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：維持投与期）..... 106

Table 21: Week 32 及び 52 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、観察されたデータ）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：治療中止評価期）..... 107

Table 22: Week 16 の ACR20 並びに被験者による疼痛 VAS 及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）（国内 PSOR-011 試験）..... 108

Table 23: Week 16 の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）（国内 PSOR-011 試験）..... 109
Table 24: 各試験の安全性データのカットオフ日..... 117
Table 25: データセットに含まれる臨床試験..... 118
Table 26: アプレミラストの曝露状況（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 121
Table 27: アプレミラストの曝露状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 122
Table 28: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約（PSOR Phase 3 併合解析）..... 123
Table 29: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約（PsA Phase 3 併合解析）..... 124
Table 30: プラセボ対照期間の有害事象の要約（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 125
Table 31: アプレミラスト投与期間の有害事象の要約（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 126
Table 32: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約（国内 PSOR-011 試験）（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団)..... 127
Table 33: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（国内 PSOR-011 試験）..... 143
Table 34: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（外国 PSOR-005 試験）..... 143
Table 35: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、Week 40 カットオフデータ）..... 144
Table 36: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、最終データ）..... 144
Table 37: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（外国 PSOR-005 試験）..... 145
Table 38: 発現割合が高かった有害事象（5%以上：プラセボ対照期間［Week 0～16］）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（国内 PSOR-011 試験）..... 146
Table 39: 発現割合が高かった有害事象（5%以上：プラセボ対照期間［Week 0～16］）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（外国 PSOR-005 試験）..... 146
Table 40: 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、Week 40 カットオフデータ）..... 147
Table 41: 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、最終データ）..... 147

Table 42: 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（外国 PSOR-005 試験） 148

LIST OF FIGURES

Figure 1: アプレミラストの尋常性乾癬・関節症性乾癬に関する承認申請臨床データパッケージ 22

Figure 2: PSOR-008 試験のデザイン 39

Figure 3: PSOR-009 試験のデザイン 39

Figure 4:Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） 45

Figure 5: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） 46

Figure 6: Week 0～32 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） 49

Figure 7: Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（PASI-75 以上）での Week 0～52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-008 試験） 51

Figure 8: Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（PASI-50 以上）での Week 0～52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-009 試験） 52

Figure 9: Week 0～32 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（mm）の平均値の推移（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） 54

Figure 10: Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、LOCF）（併合解析） 59

Figure 11: Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：ベースライン時の疾患特性（FAS、LOCF）（併合解析） 60

Figure 12:Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：前治療数（FAS、LOCF）（併合解析） 61

Figure 13: 第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のデザイン 72

Figure 14: Week 0～52 の ACR20 反応率（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 82

Figure 15:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 86

Figure 16: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 94

Figure 17: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：DMARD による前治療（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 95

Figure 18: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：ベースライン時の DMARD の使用（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 96

Figure 19: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、NRI）（PSA-005 試験） 103

Figure 20: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：疾患歴、PsA のサブタイプ、ベースラインの CRP（FAS、NRI）（PSA-005 試験） 104

Figure 21: 投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（PSOR Phase 3 併合解析： Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 128

Figure 22: 投与期間（Week 0～16）に APR 20 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（PsA Phase 3 併合解析： Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 129

Figure 23: 投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 130

Figure 24: 投与期間（Week 0～16）に APR 20 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 131

Figure 25: 投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 133

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AAR	Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized	－
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20/50/70	20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria	ACR スコアのベースラインから 20%/50%/70%以上の減少
ACR20/50/70 反応率	－	modified ACR20/50/70 を達成した被験者の割合
ADME	Absorption distribution metabolism elimination	吸収、分布、代謝、排泄
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APR	Apremilast	アプレミラスト
APR 10/20/30 BID	－	アプレミラスト 10/20/30 mg 1 日 2 回投与
APR 40 QD	－	アプレミラスト 40 mg 1 日 1 回投与
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve after oral administration for dosing interval τ	投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	Bis in die（twice daily）	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	肥満度を測るための国際的な指標（体格指数）
BOCF	Baseline observation carried forward	－
BSA	Body surface area	体表面積
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン 1 リン酸
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	－
CDAI	Clinical Disease Activity Index	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	－
C_{max}	Peak maximum plasma concentration of the drug	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration	経口投与時のみかけのクリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAS28（CRP）	28-joint Disease Activity Score using CRP as acute-phase reactant	急性期反応物質として CRP を使用した 28-joint Disease Activity Score
DC	Dendritic cell	樹状細胞
DEFB4	Defensin β 4	デフェンシン・ベータ 4
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD には低分子及び生物学的製剤を含む）
DIP	Distal interphalangeal	－
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
EE	Early escape	－

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
EGA	Evaluator's (Physician's) Global Assessment of PsA Disease Activity	評価者（医師）による疾患活動性の全般評価
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire	－
EULAR	European League Against Rheumatism	－
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index	－
HLA-DR	Human leukocyte antigen-DR	ヒト白血球抗-DR
IC_{50}	Concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害濃度
ICAM	Intercellular adhesion molecule	細胞間接着分子
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-1RA	Interleukin-1 receptor antagonis	インターロイキン 1 受容体拮抗物質
iNOS	Inducible nitric oxide synthase	誘導型一酸化窒素合成酵素
IP	Investigational product	治験薬
ITT	Intent-to-treat	－
K16	Keratin16	ケラチン 16
LOCF	Last observation carried forward	－
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
LS	Least squares	最小二乗
MACE	Major adverse cardiac events	主要な心血管イベント
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score	－
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化
MCP	Monocyte chemosttractant protein	単球遊走因子
MCS	Mental Component Summary	精神的側面の QOL サマリー
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIP	Macrophage inflammatory protein	マクロファージ炎症性タンパク質
mITT	Modified intent-to-treat	－
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白質
NA	Not applicable	該当なし
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index	爪乾癬重症度指数
NAPSI-50	－	NAPSI スコアのベースラインから 50%以上の減少
NAPSI-50 反応率	－	NAPSI-50 を達成した被験者の割合
NC	No change	変化なし
NRI	Nonresponder imputation	－
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積及び重症度指標
PASI-50/75/90/100	50%/75%/90%/100% reduction in the PASI score	PASI スコアのベースラインから 50%/75%/90%/100%以上の減少
PASI-50/75/90 反応率	－	PASI-50/75/90 を達成した被験者の割合
PBO	Placebo	プラセボ
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QOL サマリー
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PF	Physical functioning	－
PGA	Patient Global Assessment of PsA Disease Activity	被験者による疾患活動性の全般評価
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PHQ-8	8-item Patient Health Questionnaire depression scale	8 項目のうつ病 Patient Health Questionnaire
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PPD	Purified protein derivative	精製ツベルクリン
PPPGA	Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment	掌蹠乾癬に対する医師による全般評価
PsA	Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	－
PSOR	Psoriasis	局面型乾癬
PSUR	Periodic Safety Update Report	－
PT	Preferred Term	基本語
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A light	ソラレン-長波長紫外線療法
QD	Quaque die（once daily）	1 日 1 回投与
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected	補正 QT 間隔
RANTES	Regulated upon activation, normal Tcell expressed, and presumably secreted	RANTES ケモカイン（CCL5）
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SF-36v2	Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2	－
SCQ	Sponsor-created Queries	申請者が作成した検索式
ScPGA	Scalp Physician Global Assessment	頭皮に対する医師による全般評価
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SJC	Swollen joint count	腫脹関節数
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
sPGA	Static Physician Global Assessment	医師による静的全般評価
SY	Subject-years	人年
TEAE	Treatment-emergent adverse event	－
Th	Helper T cell	ヘルパーT 細胞
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1	メタロプロテイナーゼ 1 の組織阻害物質
TJC	Tender joint count	圧痛関節数
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UVB	Ultraviolet B light	紫外線 B 波
VAS	Visual analog scale	－
vWF	von Willebrand factor	フォンウィルブランド因子
WLQ-25	Work Limitations Questionnaire-25	－
XO	Crossover	－

1. 製品開発の根拠

本製造販売承認申請で提案するアプレミラストの適応症は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬である。

1.1. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の病態、疫学、治療

1.1.1. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の病態、疫学

乾癬は皮膚の肥厚と慢性的な炎症を主要徴候としている、全身性の炎症性複合疾患である。疫学的には比較的よくみられる疾患であり、世界人口の約 2.5%が罹患しているとされている（Christophers, 2001）。日本では日本乾癬学会による全国調査（Takahashi, 2011）で人口の 0.1%が罹患していると報告されており、また、レセプト情報を利用した乾癬の実態調査（照井, 2014）では罹患率は 0.44%と推定されている。日本の罹患率は外国と比較すると低いが、近年、上昇傾向にあるとされている（Takahashi, 2011）。また、男女比は日本では 2：1 及び 1.36：1 との報告があり、外国の 1：1 と比べ男性が多い（Takahashi, 2011、照井, 2014、Lebwohl, 2003）。発症年齢は、青年期及び壮年期にピークがある傾向は日本と外国で同様である（Takahashi, 2011、Lebwohl, 2003）。日本では乾癬患者の約 50%が、外国では約 40%が中等症又は重症と報告されている（Takahashi, 2011、Koo, 1996）。乾癬では肥満、メタボリック・シンドローム、心血管疾患、うつ病及び自殺傾向などを併発することがあるとされており（Kim, 2010、Kurd, 2010）、国内でも同様な傾向が認められている（Takahashi, 2011）。

乾癬の病態像は画一的ではなく、病型は、尋常性乾癬／局面型乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、関節症性乾癬／乾癬性関節炎を含む、さまざまな亜型が知られており、臨床では、しばしば、複数の亜型の所見を示すような患者も認められる。なお、尋常性乾癬と局面型乾癬、及び関節症性乾癬と乾癬性関節炎は、それぞれ同じ病型を示す用語であるが、日本では一般的に尋常性乾癬、関節症性乾癬が使われ、米国のガイドライン（Menter, 2008）では局面型乾癬、乾癬性関節炎が使われている。本 CTD では、効能・効果や疾患の病態、疫学に関する記載には尋常性乾癬、関節症性乾癬を用い、それ以外の臨床試験の対象などの記載には局面型乾癬、乾癬性関節炎を用いた。

尋常性乾癬は最も多くみられる病型で、乾癬患者全体の約 80%～90%を占める（Takahashi, 2009、Lebwohl, 2003）。銀白色の鱗屑に覆われた境界鮮明な紅斑局面として知られており、局所的な紅斑に留まっている患者から、ほぼ全身の皮膚が病変に覆われている患者まで様々である。局面は不整な楕円状で、頭皮、体幹、臀部、四肢によく現れ、伸筋側表面や肘、膝、仙骨等の突起部位に偏る傾向がある。病変が手掌部、足底掌部又は関節に沿って出現すると、局面の中に疼痛を伴う裂溝を伴うことがある（Ljosaa, 2010、Menter, 2008）。

組織学的には乾癬はケラチノサイトの過剰増殖、血管新生、及び炎症細胞の集蔟などの特徴があり、皮膚病変に次のような特徴的な所見が認められる：

1. ケラチノサイトの過剰増殖による肥厚した表皮（表皮肥厚）
2. 顆粒層の減少又は欠如、及びケラチノサイトの異常な分化による角質細胞（錯角化）の細胞核の保持
3. 真皮乳頭層の著しい血管拡張により引き起こされる目に見える紅斑
4. T 細胞及び樹状細胞から構成される深い炎症性浸潤

正常な皮膚細胞では、形成、成熟を経て脱落するまでの新陳代謝期間はおよそ 30 日であるとされている。しかし、乾癬ではこのサイクルが数日以内と異常亢進することで T 細胞の一部が過剰に活性化し、さらに皮膚組織や関節組織での炎症反応が繰り返し誘発され、ケラチノサイト増殖が異常亢

進して皮膚組織表面に過剰に蓄積されていく。特に、真皮及び表皮では T 細胞が樹状細胞と相互作用し、ヘルパーT 細胞（Th）1 及び Th17 サイトカイン（インターフェロン［IFN］-γ、インターロイキン［IL］-2、IL-17、IL-22 及び腫瘍壊死因子［TNF］-α 等）を分泌し、活性化されたこれらの炎症性細胞及びこれらが産生するサイトカインが乾癬の皮膚病変を誘導すると考えられている（Nograles, 2010、Perera, 2012）。

関節症性乾癬は長期間にわたる治療を必要とする進行性の慢性炎症性関節障害を伴う乾癬病態である（Ritchlin, 2009、Coates, 2015）。関節症性乾癬患者は関節症状が発現する前に乾癬の罹病期間が数十年あるケースが多い。関節症性乾癬を発症している乾癬患者の割合は日本では 3.3%（Takahashi, 2011）と報告されており、外国の 6%～39%（Mease, 2011）と比較すると低いが、最近の報告では診断ツールの改善、関節症性乾癬の認知が向上したことなどにより、罹病率は上昇していると考えられている（Ohara, 2015）。

関節症性乾癬は関節や靭帯・腱周囲（指炎、腱付着部炎）のこわばり、疼痛、腫脹、圧痛などの症状を特徴としている（Gottlieb, 2008）。関節症性乾癬では一般的に爪の乾癬病変を伴っており、特に指節間の遠位部分に病変がある患者に多い。軽症から極めて重症なケースまでさまざまであるが、皮膚病変と関節病変の間で重症度が相関しないことが多い。関節症性乾癬患者の約 95%は末梢関節炎の病変を有しており、確定診断されている患者の多くは多発性関節炎である（Madland, 2005）。約 40%は脊髄及び末梢関節のいずれの障害も有しているが、約 5%は脊髄障害のみを有している。対称性で多関節型（5 つ以上の関節での関節炎）である関節リウマチと異なり、関節症性乾癬は少関節型（2～4 つの関節での関節炎）でしばしば非対称性であり、経時的に多関節型や対称性になる傾向がある。関節症性乾癬は軽度の症状であることが多いが、急速に進行する場合もあり、多関節型の患者はしばしば進行性で疾患活動性の悪化後は回復しないことがあり、これらの患者では身体機能スコア及び生活の質（QOL）の評価が悪く、社会復帰しにくい。

1.1.2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療

尋常性乾癬の治療は、患者の病歴、病型、病変部位、病変の広がり、症状によって異なる。軽症～中等症の患者ではステロイド外用薬やビタミン D_3 外用薬が多く用いられるが、患者満足度調査（中川, 2005）の結果、患者の治療に対する総合的な満足度は低く、外用薬の塗布に関連したストレスが多いことが示された。したがって、患者満足度を高め、治療コンプライアンスを上げるためには、内服薬を併用して外用薬塗布の手間と時間を減らすなどの工夫が必要とされている。また、ソラレン-長波長紫外線療法（PUVA）及び紫外線 B 波（UVB）を含めた光線療法も有効であるが、長期間の使用により皮膚癌の発症リスクが高くなることが知られている（森田, 2007）。一方、中等症～重症の患者では全身療法が推奨されている（中川, 2004、大槻, 2011）。また、乾癬性関節症の治療も病状（末梢関節、皮膚、軸性、付着部の症状、指炎など）、重症度、臨床所見、予後予測因子などにより患者ごとに選択される（Ritchlin, 2009、Coates, 2015）。

現在、国内で承認されている乾癬に対する全身療法としては、レチノイド製剤のエトレチナート、シクロスポリン、TNF-α 阻害薬のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体のウステキヌマブ、並びにヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブがある。また、関節症性乾癬に対しては、これらの全身療法に加えて非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やメトトレキサート及びサラゾスルファピリジンのような疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）も使用されている。これらの全身療法では、腎毒性、骨髄抑制、催奇形性、腫瘍発症や重篤な感染症発症リスクの増加などの安全性上の問題がある。このような状況下で、現在、尋常性乾癬及び関節症性乾癬が慢性疾患であることを踏まえて、病態の寛解期間を最大化するため、長期毒性を避けながら、これらの全身療法を使い分けて治療が行われているのが現状である。以下に各薬剤の概要を記載する。

シクロスポリンは T 細胞活性化の最初の段階、すなわちヘルパーT 細胞の活性化を阻害することで作用を示す免疫抑制剤である。細胞内でカルシニューリンを阻害することで活性化 T 細胞核内転写

因子依存性のシグナル伝達系を遮断し、さまざまな炎症性サイトカインの産生を抑制する。病変が広範囲に及んで外用療法では治療できない患者、及び外用療法や紫外線療法に治療抵抗性を示す患者に用いられてきたが、副作用として腎障害、高血圧、発がん性リスクが知られており、投与中、血圧や腎機能のモニタリングが必要である（中川, 2004）。このような安全性上の問題を考慮しながら使用方法が検討され、短期間投与により毒性を最小限にする方法も用いられている。生物学的製剤を含むいくつかの新たな治療薬が開発された今日でも、シクロスポリンは重症の再燃患者で速やかな寛解を得ることができる治療薬として重要である。このように、シクロスポリンは他の治療法へ移行させる際に先立って行う急性増悪時の治療薬、及び他の治療法に不応な患者に対する急速寛解療法として有用であるとされている。また、関節症性乾癬の治療にも用いられることもある（Ohara, 2015）。

メトトレキサートはジヒドロ葉酸レダクターゼを競合阻害することで、核酸合成に必要な葉酸合成を減少させることで作用を示す免疫抑制剤である。メトトレキサートを低用量で連日投与するときにみられる著明なリンパ球増殖抑制作用が、乾癬治療での主作用と考えられている。メトトレキサートは乾癬の適応がない日本を除いて、世界的に最も汎用されている全身療法である。日本では主に関節症性乾癬に対して用いられているとの報告がある（古江, 2012）。一方で、肝毒性、骨髄毒性、間質性肺炎が重大な安全性上の問題であり、これらの毒性所見は死亡転帰を含めた重症な副作用を引き起こすことがある。そこで、外国ではメトトレキサートの使用にはさまざまな禁忌事項や使用制限事項があり、既存療法に対する治療抵抗性、重症、再発、重度の障害があるような乾癬患者に限って使用するよう推奨されている（Menter, 2008）。

レチノイドは皮膚増殖・分化の制御作用、免疫調節作用、抗炎症作用を示すことが知られており、長年、乾癬の治療に用いられてきた。レチノイドは、シクロスポリンやメトトレキサートに比べて効果は劣るものの、安全性プロファイルは比較的良好であることから、多くの患者で単独療法又は他の療法、特に紫外線療法との併用で長期維持療法として使用されている（Menter, 2011）。しかしながら、催奇形性、脂質異常症、肝毒性があり、長期使用により種々の骨障害が起こることが報告されている（中川, 2007）。

サラゾスルファピリジンは関節症性乾癬に対して承認されていないものの、その治療に用いられるDMARD のひとつである。消化管で活性型の 5-アミノサリチル酸に代謝され、結合組織での抗炎症作用を有することが示されている。サラゾスルファピリジンは血液障害や肝機能障害等の副作用が報告されており、定期的に臨床検査を行う必要がある（サラゾスルファピリジン錠 添付文書）。

生物学的製剤は TNF-α 阻害薬 2 剤（インフリキシマブ及びアダリムマブ）、抗 IL-12/23 抗体 1 剤（ウステキヌマブ）及びヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体 1 剤（セクキヌマブ）の計 4 剤が国内で承認されている。これらの生物学的製剤は中等症～重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対して良好な有効性を示す。しかし、重篤な感染症、日和見感染、結核等の潜在感染の再燃、悪性腫瘍及び過敏反応等の著しい毒性などの安全性上の問題点があるため使用が限定されており、他の既存治療に抵抗性を示している患者への使用が推奨されている（大槻, 2011）。

1.1.3. アンメットメディカルニーズ

尋常性乾癬及び関節症性乾癬は長期間の治療を要する慢性的な炎症性疾患であり、前述したように中等症～重症の患者では全身療法が推奨されるが、生物学的製剤を含む既存の全身療法には様々な安全性上の問題がある。このような状況下、病態の寛解期間を最大化するべく長期毒性を避けながらこれらの全身療法を使い分けて治療が行われているが、忍容性が良好で安全性の懸念が少なく、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する有効な全身療法が望まれている。

1.2. アプレミラストの特徴

アプレミラストは新規の経口薬で、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する、低分子のホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬である。PDE4 は、環状アデノシン 1 リン酸（cAMP）特異的なホスホジエステラーゼ（PDE）であり、炎症性細胞での主たる PDE である。PDE4 を阻害することにより細胞内の cAMP レベルを上昇させ、それにより IL-17、TNF-α、IL-23 及びその他の炎症性サイトカインの産生を抑制して炎症反応を抑制する。また、cAMP の上昇により抗炎症性サイトカインも上昇する。これらの炎症誘発性及び抗炎症性メディエーターは尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関わっていることが知られている（Schafer, 2010）。

乾癬で亢進する炎症誘発性メディエーターには、IFN-γ、IL-2、IL-17、IL-22、及び TNF-α 等のサイトカインが含まれ（Nograles, 2010、Perera, 2012）、これらのメディエーターを標的として阻害作用を示す薬剤は乾癬の有効な治療薬となり得る。実際に、アプレミラストは臨床試験で IL-17、TNF-α 及び IL-23 等の炎症性サイトカインの産生を低下させた（2.5.3.2.2 項）。これらの効果に基づき、現在、尋常性乾癬、関節症性乾癬、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患及びベーチェット病等、多様な炎症性因子が関与している疾患に対する新たな治療薬として開発されている。

アプレミラストは、中等症～重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する全身療法として、経口投与可能で良好な安全性プロファイルを有し、長期間にわたり投与可能と考えられる新規の薬物であり、上述のアンメットメディカルニーズを満たすことが期待できると考えている。

1.3. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬での臨床開発プログラム

1.3.1. 外国臨床試験

外国人の健康被験者、局面型乾癬患者及び乾癬性関節炎（以下、PsA）患者を対象とした以下の 29 試験を外国で実施した。なお、薬物動態の民族間の比較試験（CC-10004-CP-018 試験［以降、CP-018 試験］）は日本人、中国人、白人の健康被験者を対象として実施した。臨床データパッケージに含めた外国臨床試験は 2.5.1.3.4 項に示し、各試験の要約は Table 1 に、詳細は 2.7.6 項に示す。

- 臨床薬理試験（17 試験）
  - 単回・反復投与試験（2 試験）：CC-10004-PK-001 試験及び CC-10004-PK-007 試験（以降、PK-001 試験及び PK-007 試験）
  - 薬物相互作用試験（4 試験）：CC-10004-PK-005 試験、CC-10004-PK-010 試験、CC-10004-CP-020 試験及び CC-10004-CP-025 試験（以降、PK-005 試験、PK-010 試験、CP-020 試験、CP-025 試験）
  - バイオアベイラビリティ試験（3 試験）：CC-10004-BA-001 試験、CC-10004-BA-002 試験及び CC-10004-CP-012 試験（以降、BA-001 試験、BA-002 試験及び CP-012 試験）
  - 肝機能障害・腎機能障害被験者での試験（3 試験）：CC-10004-CP-011 試験、CC-10004-CP-019 試験及び CC-10004-CP-029 試験（以降、CP-011 試験、CP-019 試験及び CP-029 試験）
  - 食事の影響試験（1 試験）：CC-10004-CP-022 試験（以降、CP-022 試験）
  - QT/QTc 評価試験（1 試験）：CC-10004-PK-008 試験（以降、PK-008 試験）
  - 日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象とした薬物動態比較試験（1 試験）：CP-018 試験

  - その他の臨床薬理試験（2 試験）：CC-10004-PK-002 試験及び CC-10004-CP-024 試験（以降、PK-002 試験及び CP-024 試験）

- 局面型乾癬患者を対象とした臨床試験（7 試験）
  - 非盲検の第 2 相試験（2 試験）：CC-10004-PSOR-001 試験（以降、PSOR-001 試験）及び CC-10004-PSOR-004 試験（以降、PSOR-004 試験）
  - ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、第 2 相試験（2 試験）：CC-10004-PSOR-003 試験及び CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験（以降、PSOR-003 及び PSOR-005 試験）
  - 主要な第 3 相試験（2 試験）：CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験（以降、PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）
  - ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー、第 3b 試験（1 試験）：CC-10004-PSOR-010 試験（以降、PSOR-010 試験）

  PSOR-001 試験、PSOR-003 試験、PSOR-004 試験及び PSOR-005 試験は完了しており、PSOR-008 試験、PSOR-009 試験及び PSOR-010 試験は現在進行中である。

- PsA 患者を対象とした臨床試験（5 試験）
  - ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、第 2 相試験（1 試験）：CC-10004-PSA-001 試験（以降、PSA-001 試験）
  - 主要な第 3 相試験（4 試験）：CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験、CC-10004-PSA-004 試験及び CC-10004-PSA-005 試験（以降、PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）

  PSA-001 試験は完了しており、PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験は現在進行中である。

2003 年に実施した第 1 相試験の PK-001 試験でアプレミラストを最初にヒトに投与して、外国人健康被験者を対象に単回及び反復投与の忍容性及び薬物動態を評価した後、2005 年より局面型乾癬患者を対象とした臨床試験を、2007 年より PsA を対象とした臨床試験を開始した。また、並行して臨床薬理試験を 15 試験実施した。

局面型乾癬については、2005～2007 年に開始した局面型乾癬患者を対象とした第 2 相 3 試験（PSOR-001 試験：19 名、PSOR-003 試験：259 名、PSOR-004 試験：30 名）で有効性及び安全性を評価し、良好な結果が得られたことから、2008 年に後期第 2 相試験（PSOR-005 試験）を実施し、用量反応性を評価した。中等症～重症の局面型乾癬患者（352 名）を対象に、アプレミラスト 10、20、30 mg、又はプラセボを 1 日 2 回 16 週間投与した。その結果、主要評価項目である Week 16 の PASI-75（PASI スコアのベースラインから 75%以上の減少）を達成した被験者の割合（以降、PASI-75 反応率）に明らかな用量反応性が示唆され、さらにアプレミラスト 10 mg 1 日 2 回投与（APR 10 BID）群はプラセボ群と有意な差はなかったものの、20 mg 1 日 2 回投与（APR 20 BID）群及び 30 mg 1 日 2 回投与（APR 30 BID）群はいずれもプラセボ群より有意に高かった。また、いずれの用量も良好な安全性・忍容性を示した。PSOR-005 試験は、16 週間のプラセボ対照期に続いて本薬を 1 日 2 回長期投与（8 週 + 28 週 + 6 年）する継続試験を実施した。本 CTD では 88 週カットオフデータを用いる。

続いて 2010 年より局面型乾癬患者を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）を実施した。中等症～重症の局面型乾癬患者（844 名及び 411 名）を対象に、本薬 30 mg 1 日 2 回投与の有効性（主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率）をプラセボを対照に評価し、いずれの試験でも APR 30 BID 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。これらの 2 試験では、16 週間の

プラセボ対照期に続いて 30 mg を 1 日 2 回 16 週間投与する維持投与期、PASI-75 を達成した被験者の効果消失を評価するために 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 20 週間投与する治療中止評価期を実施し、さらに長期投与（4 年）を継続中である。

PsA については、2007 年より第 2 相試験（PSA-001 試験）で本薬 40 mg を 1 日 1 回（APR 40 QD）、20 mg を 1 日 2 回（APR 20 BID）、又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間投与し用法を評価した。その結果、主要評価項目である Week 12 の modified American College of Rheumatology（ACR）スコアのベースラインから 20%以上の減少（ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）は APR 40 QD 群、APR 20 BID 群ともにプラセボ群より有意に高かった。一方、Week 12 の ACR50 反応率は APR 20 BID 群ではプラセボ群より有意に高かったものの APR 40 QD 群ではプラセボ群と有意な差は認められなかった。このため、第 3 相試験の用法・用量は、20 mg BID 及び 30 mg BID を採用した。

続いて実施した PsA 患者を対象とした第 3 相 4 試験（PSA-002 試験：504 名、PSA-003 試験：484 名、PSA-004 試験：505 名、PSA-005 試験：527 名）では、本薬 20、30 mg、又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間投与して本薬の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率は 4 試験すべてで APR 20 BID 群、APR 30 BID 群のいずれもプラセボ群より有意に高く、低分子又は生物学的抗リウマチ薬の治療歴の有無にかかわらず本薬が PsA に有効であることが示された。これら 4 試験のいずれも 24 週間のプラセボ対照期に続いて、さらに長期投与（28 週 + 4 年）を継続中である。

これら臨床試験の結果から米国で承認申請し、PsA の適応は 2014 年 3 月、局面型乾癬の適応は 2014 年 9 月に承認されている。さらに、欧州連合でも局面型乾癬及び PsA の適応で 2015 年 1 月に承認されており現在 36 ヵ国で承認されている。

1.3.2. 国内臨床開発計画

国内臨床開発計画については、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審第 672 号、平成 10 年 8 月 11 日、以下 ICH E5 ガイドライン）に基づき、外国で実施された臨床試験データの日本人への外挿可能性（ブリッジング）について評価し、国内で後期第 2 相試験（PSOR-011 試験：PSOR-005 試験を対象としたブリッジング試験）を実施し、外挿性を確認した。

その結果、薬物動態、有効性、安全性の比較評価によりブリッジングが可能と判断した場合は主要な外国試験結果を日本人に外挿し申請データパッケージに含めることとした。

1.3.2.1. 薬物動態の比較

国内開発計画の立案に先立ち実施した日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象とした薬物動態比較試験（CP-018 試験）で、本薬 20 mg、40 mg 又はプラセボ単回経口投与時の薬物動態及び忍容性を評価した。その結果、濃度時間曲線下面積（AUC）は日本人と中国人では白人よりもやや低く、最高血漿中濃度（C_{max}）は 20 mg 投与で日本人が白人よりもやや高い傾向が認められたがこれらの差は顕著なものでなく、日本人と白人で用量を調整する必要はないと考えられた。

なお、局面型乾癬患者での薬物動態は、国内 PSOR-011 試験での日本人乾癬患者及び外国臨床試験での外国人乾癬患者での薬物動態を母集団解析し、評価した。

1.3.2.2. 民族的要因の影響の評価

アプレミラストの内因性民族的要因及び外因性民族的要因による影響を評価した。その結果を以下に示す。結論として、アプレミラストは内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。

1.3.2.2.1. 内因性民族的要因の影響の評価

アプレミラストを評価する上での内因性民族的要因としては薬物動態が最も考慮すべき要因と考えられた。アプレミラストの薬物動態特性として、10、20、40、80 又は 100 mg/日（10～40 mg は 1 日 1 回で、80 及び 100 mg はそれぞれ 40 及び 50 mg の 1 日 2 回で投与した）の単回又は反復投与（Day 8～12）後に AUC は投与量に対して線形性を示した（PK-001 試験）こと、代謝には主にチトクローム P450（CYP）3A4 が関与しており、民族的要因のある遺伝多型をもつ CYP 分子種は関与しないことが示された。また、ヒトでの絶対的生物学的利用率（BA）は 73.2%と高く（CP-012 試験）、ヒト血漿での in vitro タンパク結合率は 250～2500 ng/mL の濃度範囲で 68.3%±0.9%と中程度で、濃度に依存しなかったことも示された（2.5.3.1 項）。これらの特性は、ICH E5 ガイドラインの補遺 D から、民族的要因の影響は少ないと考えられた。また、CP-018 試験で日本人、中国人及び白人の健康被験者の薬物動態を比較したところ、アプレミラストの曝露量に大きな差は認められなかった。さらに、病態等、疾患の特性も国内と外国で同様である（2.5.1.1.1 項）。

1.3.2.2.2. 外因性民族的要因の影響の評価

外因性民族的要因の影響の評価として、乾癬の診断及び治療指針、既存の全身療法の種類を日米で比較した。

乾癬は、紅斑性、局面、浸潤性病変、皮膚肥厚、落屑等の症状を示す炎症性の過角化症として臨床的に定義づけられる（Menter, 2008、飯塚, 2008）。米国では、米国皮膚科学会の乾癬治療ガイドライン（Menter, 2008）が広く受け入れられており、国内では、系統的なガイドラインはないものの、公表されている診断及び治療指針や薬剤の使用指針（梅澤, 2006、飯塚, 2008、中川, 2004、大槻, 2011）等が参照されている。病型は、様々な亜型が存在し、しばしば複数の亜型の所見を示す症例も認められるが、国内では一般に、尋常性乾癬／局面型乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、関節症性乾癬／乾癬性関節炎に大別されており（飯塚, 2008）、米国のガイドラインではさらに逆乾癬、爪乾癬も分類に含まれている（Menter, 2008）。また、重症度、治療効果判定の指標としては、国内外ともに PASI、乾癬病変の体表面積（BSA）等が用いられている（梅澤, 2006、Menter, 2008）。

治療は、国内外ともに、病型、病変の部位及び広がりによって決められ、軽症～中等症に対しては主に外用療法で治療されている。さらに、紫外線療法も有効な治療法として使用されている。中等症～重症の患者に対しては全身療法が推奨されており、全身療法の導入基準としては乾癬病変の BSA10%以上が目安とされている（大槻, 2011、Menter, 2008）。米国のガイドライン（Menter, 2008）では、皮疹が広範に及ぶ場合、又は限局的であっても外用薬やターゲット型光線療法の効果が不十分である場合に、全身療法が推奨される。国内の治療指針でも、シクロスポリンや生物学的製剤等の全身療法は、米国と同様に、既存治療に抵抗性を示している患者に対して使用が推奨されている（中川, 2004、大槻, 2011）。なお、米国で承認されているメトトレキサートは、国内では乾癬の適応は未承認ではあるが、レチノイド、シクロスポリン、TNF-α 阻害薬、抗 IL-12/23 抗体、ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体は日米ともに承認されており、使用できる薬剤に大きな違いはない。

関節症性乾癬の診断には、日米ともに Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）基準（Taylor, 2006）、Moll & Wright の分類（Moll, 1973）を用いており、治療は軽症では NSAIDs、中等症～重症で DMARD、重症では生物学的製剤の適応となるという基本的な指針は日米で同様である（古江, 2012、Ritchlin, 2009、Coates, 2015、Gossec, 2012、Menter, 2008）。また、使用できる薬剤にも日米で大きな違いはない。

さらに、薬物動態に対する食事の影響も大きなものではなかった（BA-002 試験）。

以上のように、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の診断及び治療指針、既存の全身療法は日米に大きな違いはなく、外因性民族的要因による影響は少ないと考えられた。

1.3.2.3. 国内臨床開発計画に対する規制当局による助言

前項に示したとおり、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響は少ないと考えられることから外国データの受け入れは可能と考えられたため、その妥当性をより明確にすべく国内において有効性、安全性及び薬物動態を評価するブリッジング試験を実施することとした[redacted]について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施した。

その結果、[redacted]と助言された。その他、承認申請にかかわる主な助言を以下に記載した。

[redacted]

1.3.3. 外国臨床試験データの外挿可能性の評価

以上を踏まえて、ブリッジング対象試験とした外国 PSOR-005 試験と類似した試験デザイン（対象：PASI スコアが 12 以上で乾癬病変の BSA が 10%以上の中等症～重症の局面型乾癬患者、主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率）でブリッジング試験（国内 PSOR-011 試験）を実施し、試験結果の比較により、以下のように結論した。

国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、年齢、体重及び乾癬病変の BSA 等に多少の相違はみられたもののおおむね同様であった（2.5.4.1.6.2.2 項）。

有効性は、国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験のいずれの試験でも、主要評価項目（PASI-75 反応率）及び重要な副次評価項目（医師による静的全般評価［sPGA］スコアの改善）は

用量依存的に高くなり、プラセボに対する優越性が示され、有効性の類似性が確認された。国内 PSOR-011 試験での PASI-75 反応率は、外国 PSOR-005 試験と比較してやや低かったが、外国の第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）とは同程度であった（2.5.4.1.6.2.4 項）。

本試験での日本人乾癬患者及び外国臨床試験での外国人乾癬患者での薬物動態を母集団解析した結果、人種は薬物動態に顕著な影響を与える因子ではないことが示された（2.5.3.1 項）。

安全性は、両試験で発現した有害事象はアプレミラストに既知の事象であり、国内 PSOR-011 試験で、外国 PSOR-005 試験と比較して明らかに発現割合が高い有害事象、重症度が高い有害事象や新たに多く発現した有害事象、発現時期の傾向が大きく異なる有害事象は認められず、両試験の安全性の結果は全般的に同様であると考えられた（2.5.5.4 項）。

以上より、局面型乾癬患者を対象とした国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験で、同様にアプレミラストのプラセボに対する有効性の優越性、用量依存的な効果が示され、また薬物動態及び安全性にも明らかな差は認められなかったことから、本国内承認申請データパッケージで外国臨床試験データの日本人集団への外挿が可能であると考えられた。

なお、薬物動態が人種間で類似していること、及び国内 PSOR-011 試験と外国 PSOR-005 試験で心電図検査の結果に差がなかったこと（2.5.5.4.7 項）から、QT 延長に関する薬物動態及び薬力学の両面から外国 QT/QTc 評価試験（PK-008 試験）結果を日本人のリスク評価に利用することが可能と判断した。

また、PsA については、薬物動態の母集団解析で PsA 患者及び局面型乾癬患者の薬物動態が類似していることが示唆されており（2.5.3.1 項）、PsA 患者の病態が国内と外国で異なるという報告はされていない。一方、国内 PSOR-011 試験に組み入れられた PsA 患者の疾患活動性に改善の傾向が示されたことから（2.5.4.2.8 項）、PsA 患者を対象とした外国臨床試験データも日本人集団への外挿が可能であると考えられた。

1.3.4. 臨床データパッケージ

前項に示したとおり、日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした薬物動態比較試験（CP-018 試験）、国内で実施した PSOR-011 試験と外国 PSOR-005 試験結果の比較から外国臨床試験データの日本人への外挿は可能と判断し、以下の試験で本申請の臨床データパッケージを構成することとした。

評価資料として、PSOR-011 試験（進行中）及び PSOR-005 試験に加え、外国で実施された局面型乾癬を対象とした第 3 相試験（PSOR-008 試験［進行中］、PSOR-009 試験［進行中］）を含めた。あわせて、外国で実施された PsA を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験［進行中］、PSA-003 試験［進行中］、PSA-004 試験［進行中］、PSA-005 試験［進行中］）も評価資料とした。なお、PSOR-011 試験には PsA 患者が 5 名含まれている。

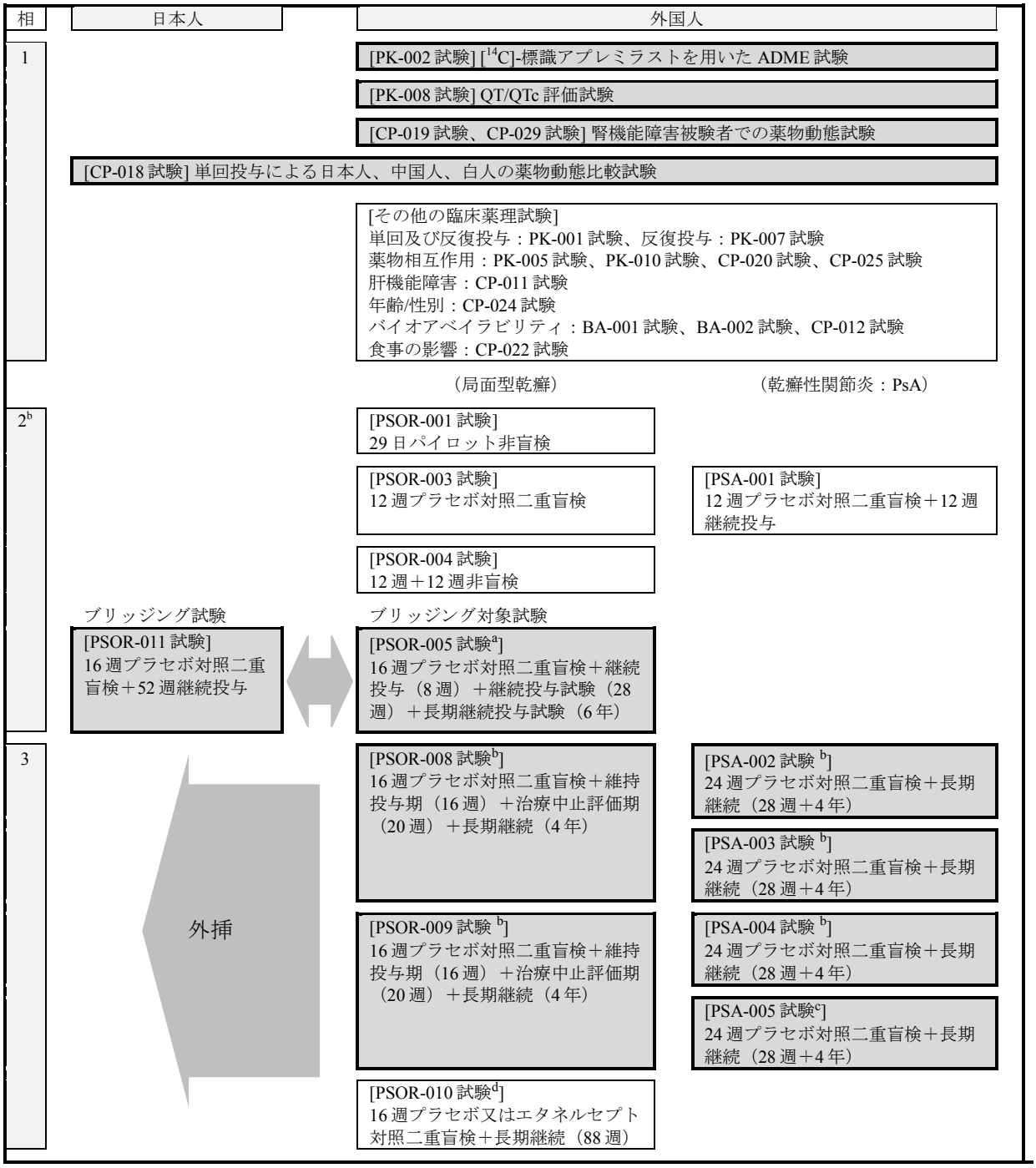
また、臨床薬理試験のうち日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした薬物動態比較試験（CP-018 試験）、[^{14}C]-標識アプレミラストを用いた ADME 試験（PK-002 試験）、QT/QTc 評価試験（PK-008 試験）並びに腎機能障害被験者での薬物動態試験（CP-019 試験及び CP-029 試験）を評価資料とした。

参考資料として、外国で実施された局面型乾癬又は PsA を対象としたその他の第 2 相及び第 3 相試験、上記の 5 試験以外の臨床薬理試験、並びに局面型乾癬及び PsA 以外の疾患（関節性リウマチ、ベーチェット病及び喘息）を対象とした臨床試験を臨床データパッケージに含めた。

なお、以下の試験では安全性の併合解析に治験総括報告書のカットオフ以降の最新のデータを含めた（PSOR-005 試験、PSOR-008 試験、PSOR-009 試験、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験：2015 年 4 月 15 日［カットオフ日］、PSA-005 試験：2015 年 7 月 31 日）。

臨床データパッケージに含めた臨床試験の概要を Table 1 に示す。

Figure 1: アプレミラストの尋常性乾癬・関節症性乾癬に関する承認申請臨床データパッケージ



各試験番号には「CC-10004-」が先頭に付くが、図中では省略した。
表中の試験以外に、局面型乾癬及び PsA 以外の疾患を対象とした CC-10004-RA-002 試験（関節リウマチ、第 2 相）、CC-10004-BCT-001 試験（ベーチェット病、第 2 相）、CC-10004-ASTH-001 試験（喘息、第 2 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。

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要

試験番号 添付資料番号	相	日本人/ 外国人	対象	試験デザイン及び目的	投与群	投与期間	登録 例数	現況	資料区分
国内試験									
CC-10004-PSOR-011 5.3.5.1.6	2	日本人	局面型乾癬	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 有効性及び安全性	プラセボ、20 mg BID、30 mg BID	16 週間プラセボ対照二重盲検＋長期継続（52 週間）	254	完了	評価資料
外国試験									
CC-10004-PK-001 5.3.3.1.1	1	外国人	健康男性及び外科的不妊／閉経女性	単施設、二重盲検、プラセボ対照、漸増投与 単回及び反復投与時の薬物動態及び安全性	プラセボ、10 mg QD、20 mg QD、40 mg QD、40 mg BID、50 mg BID	6 日間	40	完了	参考資料
CC-10004-PK-002 5.3.3.1.2	1	外国人	健康男性	単施設、非盲検 単回投与時の吸収、分布、代謝、排泄	20 mg [^{14}C]-アプレミラスト懸濁液	単回投与	6	完了	評価資料
CC-10004-PK-005 5.3.3.4.4	1	外国人	健康男性	単施設、非盲検 アプレミラスト代謝に対するケトコナゾールの影響	アプレミラスト 20 mg 単回投与、 ケトコナゾール 400 mg 7 日間反復投与、5 日目にアプレミラスト 20 mg とケトコナゾール を併用投与	2 x 単回投与	18	完了	参考資料
CC-10004-PK-007 5.3.3.1.3	1	外国人	健康男性	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、漸増投与 反復投与時の薬物動態及び安全性	プラセボ、40 mg QD、60 mg QD、80 mg QD、40 mg BID、用量漸増法による 40 mg QD	14 日間	55	完了	参考資料
CC-10004-PK-008 5.3.3.1.4	1	外国人	健康男性	単施設、ランダム化、二重盲検、4 期、4 順序クロスオーバー、 QT/QTc 評価試験	プラセボ BID x 5 日間、30 mg BID x 5 日間、50 mg BID x 5 日間、プラセボ BID x 4 日間投与後、モキシフロキサシン 400 mg 単回投与	4 x 5 日間	60	完了	評価資料
CC-10004-PK-010 5.3.3.4.5	1	外国人	乾癬性関節炎／関節リウマチ	多施設共同、非盲検、3 期、1 順序 メトトレキサートとの薬物動態相互作用	30 mg BID x 7 日間、メトトレキサート 2 回単回投与（7.5 mg から 20 mg の範囲で一定用量）	7 日間	15	完了	参考資料

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要（つづき）

試験番号 添付資料番号	相	日本人/ 外国人	対象	試験デザイン及び目的	投与群	投与期間	登 録 例数	現況	資料区分
CC-10004-BA-001 5.3.1.2.1	1	外国人	健康男性	単施設、非盲検、ランダム化、4 期、4 順序クロスオーバー相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響	10 mg カプセル x 2（微粒子化）絶食下投与、 10 mg カプセル x 2（微粒子化）食後投与、 10 mg カプセル x 2（粉砕化）絶食下投与、 10 mg カプセル x 2（粉砕化）食後投与	4 x 単回投与	12	完了	参考資料
CC-10004-BA-002 5.3.1.2.2	1	外国人	健康男性	単施設、非盲検、ランダム化、4 期、4 順序クロスオーバー相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響	20 mg カプセル x 2（粉砕化）絶食下投与、 20 mg カプセル x 2（粉砕化）食後投与、 40 mg 錠（粉砕化）絶食下投与、 40 mg 錠（粉砕化）食後投与	4 x 単回投与	16	完了	参考資料
CC-10004-CP-011 5.3.3.3.1	1	外国人	中等度及び重度の肝機能障害被験者／対照群となる健康被験者	多施設共同、非盲検 薬物動態に対する肝機能障害の影響	30 mg 単回投与（中等度の肝機能障害被験者及び対照となる健康被験者） 20 mg 単回投与（重度の肝機能障害被験者及び対照となる健康被験者）	単回投与	32	完了	参考資料

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要（つづき）

試験番号 添付資料番号	相	日本人/ 外国人	対象	試験デザイン及び目的	投与群	投与期間	登 録 例数	現況	資料区分
CC-10004-CP-012 5.3.1.1.1	1	外国人	健康男性	単施設、非盲検、5 期、5 順序クロスオーバー 絶対的及び局所バイオアベイラビリティ	アプレミラスト 20 mg 錠経口投与＋[^{14}C]-アプレミラスト 100 µg 点滴静脈内投与、 アプレミラスト 20 mg 微粒子充填カプセルを結腸投与、 アプレミラスト 20 mg 溶液充填カプセルを結腸投与、 アプレミラスト 20 mg 微粒子充填カプセルを遠位小腸投与、 アプレミラスト 20 mg 微粒子充填カプセルを近位小腸投与	単回投与	12	完了	参考資料
CC-10004-CP-018 5.3.3.3.2	1	日本人 外国人	日本人、中国人及び白人健康被験者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 期、3 順序クロスオーバー 薬物動態に対する人種／民族の影響	プラセボ、20 mg 単回投与、40 mg 単回投与	3×単回投与	36	完了	評価資料
CC-10004-CP-019 5.3.3.3.3	1	外国人	重度の腎機能障害被験者／対照群となる健康被験者	多施設共同、非盲検 薬物動態に対する腎機能障害の影響	30 mg 単回投与	単回投与	16	完了	評価資料
CC-10004-CP-020 5.3.3.4.1	1	外国人	健康女性	多施設共同、非盲検、ランダム化、2 期、2 順序クロスオーバー 薬物動態に対する経口避妊薬の影響	経口避妊薬 QD 28 日間 経口避妊薬 QD 28 日間＋アプレミラスト 30 mg BID 10 日間	アプレミラスト 10 日間投与 経口避妊薬 56 日間投与	40	完了	参考資料
CC-10004-CP-022 5.3.3.4.2	1	外国人	健康被験者	単施設、非盲検、ランダム化、2 期、2 順序クロスオーバー 薬物動態に対する食事の影響	30 mg 単回投与：絶食下 30 mg 単回投与：食後	2×単回投与	46	完了	参考資料
CC-10004-CP-024 5.3.3.3.4	1	外国人	健康被験者	多施設共同、非盲検、並行群間 薬物動態に対する年齢及び性別の影響	30 mg 単回投与	単回投与	36	完了	参考資料

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要（つづき）

試験番号 添付資料番号	相	日本人/ 外国人	対象	試験デザイン及び目的	投与群	投与期間	登 録 例数	現況	資料区分
CC-10004-CP-025 5.3.3.4.3	1	外国人	健康被験者	単施設、非盲検、3 期、1 順序 薬物動態に対するリファンピシンの影響	30 mg 単回投与 30 mg 単回投与後のリファンピシンの 30 分点滴静脈内投与 リファンピシン QD 投与を 15 日間（Day 7-21）行い、Day 20 にアプレミラスト 30 mg を併用投与	3×単回投与	21	完了	参考資料
CC-10004-CP-029 5.3.3.3.5	1	外国人	軽度又は中等度腎機能障害被験者／対照群となる健康被験者	多施設共同、非盲検 薬物動態に対する軽度及び中等度の腎機能障害の影響	30 mg 単回投与：絶食下	単回投与	32	完了	評価資料
CC-10004-PSOR-001 5.3.3.2.2	2	外国人	局面型乾癬	多施設共同、非盲検、単一群、 有効性及び安全性の予備検討	20 mg QD	29 日間	19	完了	参考資料
CC-10004-PSOR-003 5.3.5.1.1	2	外国人	局面型乾癬	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性の用量比較	20 mg QD、20 mg BID、プラセボ	12 週間	260	完了	参考資料
CC-10004-PSOR-004 5.3.5.2.2	2	外国人	局面型乾癬	多施設共同、非盲検 安全性、有効性、薬物動態及び薬力学	20 mg BID、 30 mg BID（延長期のみ選択可）	20 mg BID 12 週間＋ 20 mg BID 又は 30 mg BID 12 週間	30	完了	参考資料
CC-10004-PSOR-005-E-LTE 5.3.5.1.2	2	外国人	局面型乾癬	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 複数用量の有効性及び安全性	プラセボ、10 mg BID、 20 mg BID、30 mg BID	16 週間プラセボ対照二重盲検＋継続投与（8 週間）＋盲検化継続（28 週間）＋長期継続（6 年間）[a]	352	完了	評価資料
CC-10004-PSOR-008 5.3.5.1.3	3	外国人	局面型乾癬	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止再開試験 有効性及び安全性	プラセボ、30 mg BID	16 週間プラセボ対照二重盲検＋維持投与期（16 週間）＋治療中止評価期（20 週間）＋長期継続（4 年間）	844	進行中	評価資料

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要（つづき）

試験番号 添付資料番号	相	日本人/ 外国人	対象	試験デザイン及び目的	投与群	投与期間	登 録 例数	現況	資料区分
CC-10004-PSOR-009 5.3.5.1.4	3	外国人	局面型乾癬	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止再開試験 有効性及び安全性	プラセボ、30 mg BID	16 週間プラセボ対照二重盲検＋維持投与期（16 週間）＋治療中止評価期（20 週間）＋長期継続（4 年間）	411	進行中	評価資料
CC-10004-PSOR-010 5.3.5.1.5	3	外国人	局面型乾癬	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー 有効性及び安全性	プラセボ錠 BID＋プラセボ注射週 1 回投与、 エタネルセプト 50 mg 週 1 回投与＋プラセボ錠 BID、 アプレミラスト 30 mg BID＋プラセボ注射週 1 回投与	16 週間プラセボ又はエタネルセプト対照二重盲検＋長期継続（88 週間）	250	進行中	参考資料
CC-10004-PSA-001 5.3.5.1.7	2	外国人	乾癬性関節炎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	20 mg BID、40 mg QD、プラセボ	12 週間プラセボ対照二重盲検＋継続投与（12 週間）	204	完了	参考資料
CC-10004-PSA-002 5.3.5.1.8	3	外国人	乾癬性関節炎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	プラセボ、20 mg BID、30 mg BID	24 週間プラセボ対照二重盲検＋長期継続（28 週間＋4 年間）	504	進行中	評価資料
CC-10004-PSA-003 5.3.5.1.9	3	外国人	乾癬性関節炎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	プラセボ、20 mg BID、30 mg BID	24 週間プラセボ対照二重盲検＋長期継続（28 週間＋4 年間）	484	進行中	評価資料
CC-10004-PSA-004 5.3.5.1.10	3	外国人	乾癬性関節炎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	プラセボ、20 mg BID、30 mg BID	24 週間プラセボ対照二重盲検＋長期継続（28 週間＋4 年間）	505	進行中	評価資料
CC-10004-PSA-005 5.3.5.1.11	3	外国人	乾癬性関節炎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	プラセボ、20 mg BID、30 mg BID	24 週間プラセボ対照二重盲検＋長期継続（28 週間＋4 年間）	527	進行中	評価資料
CC-10004-RA-002 5.3.5.4.1	2	外国人	関節リウマチ	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	プラセボ、20 mg BID、30 mg BID	24 週間プラセボ対照二重盲検＋長期継続（28 週間＋4 年間）	237	中止[b]	参考資料
CC-10004-BCT-001 5.3.5.4.2	2	外国人	ベーチェット病	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 有効性及び安全性	プラセボ、30 mg BID	12 週間プラセボ対照二重盲検＋盲検化継続（12 週間）	111	完了	参考資料

Table 1: アプレミラストの臨床試験の概要（つづき）

試験番号 添付資料番号	相	日本人/ 外国人	対象	試験デザイン及び目的	投与群	投与期間	登 録 例数	現況	資料区分
CC-10004-ASTH-001 5.3.5.4.3	2	外国人	喘息	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、運動負荷試験 有効性及び安全性	20 mg QD、20 mg BID、プラセボ	29 日間	73	完了	参考資料

BID; 1 日 2 回投与、QD; 1 日 1 回投与

[a] CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験は、治験実施計画書を改訂し、長期継続投与試験の期間を 4 年から 6 年に延長した。本 CTD では 88 週カットオフのデータを用いた。

[b] CC-10004-RA-002 試験は、Week 24 までのデータレビューで効果不十分のため治験依頼者の判断により中止した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

アプレミラストは、*N*-[2-[(1*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]acetamide の *S*-エナンチオマーであり、水にはほとんど溶解しない。アプレミラストには、初期の用量調節期間に使用される用量を含む 10、20 及び 30 mg 錠がある。

アプレミラストの初期の臨床試験は、微粒子化原末を含むカプセル製剤を用いて行った。相対的バイオアベイラビリティ試験では、微粉化原薬又は粉砕化原薬より調製したカプセル製剤の比較を行った。粉砕化原薬カプセルを投与したときの BA は、微粉化原薬カプセルを投与したときと比較して、絶食下で約 83%以下、非絶食下で約 92%以下であった。以上の結果より、アプレミラスト原薬の微粉化は、製造工程より削除された。

次に、結晶セルロースを添加剤として含む白色円形フィルムコーティング錠が、アプレミラストの臨床試験用として開発された。比較 BA 試験（BA-002 試験）で、アプレミラスト錠の相対的 BA を評価した。錠剤の BA はカプセル製剤の BA に対して、空腹時投与で約 112%、食後投与で約 105%であった。

第 3 相試験では、用量ごとに異なった色で識別された菱形フィルムコーティング錠が用いられた。錠剤内核部の組成は、[redacted]。溶出試験では、両製剤間の溶出プロファイルは類似していた（2.7.1.1 項）。両製剤間の違いは、溶出特性などの挙動に影響を与えないことから、in vivo での生物学的同等性試験及び BA 試験は不要と判断した。

市販予定錠剤は、第 3 相試験用の錠剤と色、形状とも同じであり、フィルム層にわずかに違いがあるが、錠剤の内核部は同じ組成である。第 3 相試験用の錠剤は [redacted]%着色コーティング及び[redacted]%クリアコーティングであるのに対して、市販予定錠剤は [redacted]%着色コート（わずかに異なる成分を含む）のみでクリアコーティングはされていない。pH 1.2、pH 4.5 及び pH 6.8 の試験液で、すべての用量で、両製剤の溶出試験プロファイルは類似していた（2.7.1.1 項）。フィルムコーティングの違いは、投与剤形の挙動に影響を与えないことから、in vivo での生物学的同等性試験及び BA 試験は不要と判断した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. 薬物動態

ヒトでのアプレミラストの薬物動態の特性について、臨床薬理 17 試験から考察した。また、局面型乾癬、乾癬性関節炎、喘息及び関節リウマチ患者を対象とした第 2 相及び第 3 相 9 試験でも薬物動態を評価した。

アプレミラストは *S*-エナンチオマーであるが、アプレミラストと *R*-エナンチオマーとの間で光学異性体変換は in vivo で認められなかった。

絶食条件下、健康被験者に経口投与したとき、アプレミラストは消化管全体から急速に吸収され、C_{max} は投与後約 2.5 時間に認められ、絶対的 BA の平均値は 73.2%であった。アプレミラストを近位小腸、遠位小腸及び結腸部位に送達したとき、同一用量を経口投与した場合に比較して、相対的 BA はそれぞれ約 93%、77%及び 51%であった。アプレミラストの薬物動態は線形性を示し、50 mg BID 又は 80 mg QD までの用量で、AUC は用量に比例して増加した。食事とともに投与した場合、アプレミラストの BA は影響を受けなかった。アプレミラストの血漿タンパク結合率は約 68%であった。アプレミラストの見かけ上の平均分布容積は 87 L であり、組織への分布が示唆された（2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.2.4 項）。

アプレミラストは、主に CYP により触媒される酸化的代謝、それに続くグルクロン酸抱合及び非 CYP 酵素により触媒される加水分解によって消失し、未変化体の尿中排泄率は 3%未満であった。アプレミラストの代謝物のうち、2 種の微量ヒト代謝物のみが薬理活性を保持しており、アプレミラストの in vivo における薬理活性が未変化体によるものであることが示されている。健康被験者にアプレミラストを投与したとき、血漿クリアランスは平均値で約 10 L/h であり、消失相半減期は約 6～9 h であった。投与されたアプレミラストの約 34%が、脱メチル体の不活性グルクロン酸抱合体として腎臓から排泄された（2.7.2.2.2.3 項）。

アプレミラストは、in vitro で CYP 分子種を阻害しないことから、アプレミラストと同時投与された CYP 基質の代謝阻害は起こらないと考えられた。In vitro においてアプレミラストによる CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 の酵素誘導は認められなかった。CYP3A4 及び CYP2B6 に対しては、アプレミラストは検討した低濃度（1 及び 10 µmol/L）では顕著な影響を示さなかったが、最高濃度（100 及び 46,000 ng/mL）では、CYP3A4 及び CYP2B6 酵素活性をそれぞれ約 3.7 倍及び 1.7 倍上昇させた。この濃度は、健康被験者及び乾癬性関節炎患者に 1 日あたり 60 mg（30 mg BID として投与）のアプレミラストを投与した際の定常状態での C_{max} に比較して、それぞれ約 130 倍及び 109 倍高かった。これらの結果から、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2B6 基質とアプレミラストを併用投与したとしても臨床上問題となるような併用薬の曝露量の低下は起こらないと考えられた（2.7.2.2.1.6 項、2.7.2.2.1.7 項）。

アプレミラストは in vitro で P 糖タンパク（P-gp）の弱い阻害薬（50%阻害濃度［IC_{50}］ > 50 µmol/L）であると共に、P-gp の基質であることが示された。一方、動物及びヒト in vivo で、アプレミラストの経口吸収は P-gp により抑制されないことが示唆された。また、アプレミラストの未変化体としての排泄は極めてわずかであるため、仮に P-gp が排泄過程に関与しているとしても、アプレミラストの消失に P-gp は重要な役割を果たさないと考えられる。これらのことから、アプレミラストを P-gp 阻害薬と併用した場合、臨床上問題となる薬物動態的相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。アプレミラストは、乳がん耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオントランスポートポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。また、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、多剤耐性関連タンパク質（MRP）1、MRP2、MRP3 及び MRP4 に対して弱

い阻害作用（IC_{50} > 10 μmol/L）のみを示した。これらの結果から、アプレミラストをこれらのトランスポーターの基質又は阻害薬と併用投与しても、臨床用量で薬物動態的相互作用を起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.1.8 項、2.7.2.2.1.9 項）。

白人、日本人及び中国人被験者の人種集団全体をとおしてアプレミラストの薬物動態及び曝露量は同程度であった。また、アプレミラスト曝露量はヒスパニック系白人、非ヒスパニック系白人及びアフリカ系アメリカ人でも類似していた（2.7.2.2.2.3 項）。

局面型乾癬、乾癬性関節炎及び関節リウマチ患者では、アプレミラストの経口投与時のみかけのクリアランス（CL/F）は、それぞれ 7.34、7.6 及び 7.4 L/h と同程度であり、局面型乾癬、乾癬性関節炎及び関節リウマチ等の炎症性疾患がアプレミラストの薬物動態に及ぼす影響は類似していると考えられた。また、日本人局面型乾癬患者を対象とした PSOR-011 試験及び他の外国臨床試験から得られた薬物動態データを統合して、母集団薬物動態解析を行った。その結果、日本人及び外国人での中等症～重症の局面型乾癬患者の薬物動態は類似していることが示された。また、疾患（局面型乾癬、乾癬性関節炎及び関節リウマチ）、人種、性別及び年齢等の共変量は、アプレミラストの薬物動態に臨床上問題となる影響を与えないことが確認された。薬物動態の類似性が確認されたことから、日本人及び外国人での中等症～重症の局面型乾癬患者の曝露量（AUC 及び C_{max}）も類似していることが確認された（2.7.2.2.3.1 項）。

肝機能障害は、アプレミラストの曝露量に影響しないため、肝機能障害患者では用量調節は不要と判断された（2.7.2.2.2.10 項）。

臨床薬理試験で軽度腎機能障害被験者（N=8）にアプレミラストを投与したとき、アプレミラストの薬物動態は対応する健康被験者の場合と臨床的に意味のある差はなかった。中等度腎機能障害被験者（N=8）では、対応する健康被験者に比べて、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{∞}）は 22%上昇し、C_{max} は 13%低下していたが、統計学的に有意な差ではなかった。さらに、中等度腎機能障害被験者の AUC は軽度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者と同程度であり、中等度腎機能障害被験者の C_{max} は軽度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者に比べて 27.1%低かった。以上の結果から、中等度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の間でみられた曝露量の差は個体間変動の範囲内であり、臨床上意味のあるものではないと考えられた。これらの結果から、軽度及び中等度腎機能障害患者での用量調整は不要であると考えられた。一方、重度腎機能障害被験者に 30 mg のアプレミラストを単回投与したとき、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ約 88%及び 42%上昇した。重度腎機能障害被験者にアプレミラストを 30 mg QD 投与した場合のアプレミラスト曝露量は、腎機能障害のない被験者に 30 mg BID 投与した場合と同様であることがシミュレーションにより確認された。この結果から、重度腎機能障害（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス［CLcr］値が 1 分あたり 30 mL 未満）の場合には、投与量を 30 mg 1 日 1 回投与に減量し、初期の用量漸増法では、午後の投与は行わず、午前の投与のみで漸増することを推奨するのが適当であると考えられた（2.7.2.2.2.11 項、2.7.2.2.2.12 項）。

統計的な差は認められなかったが、高齢健康被験者にアプレミラストを投与したとき、曝露量（AUC）は、若年成人健康被験者に比較して約 15%高かった。アプレミラストの AUC 曝露量は男性に比較して女性で約 30%高かった。これらの差は臨床的には重要ではなく、性別又は年齢に基づいた用量調節の必要はないと考えられた。

ケトコナゾールとの併用投与により、アプレミラストの AUC_{∞}及び C_{max} は、それぞれ約 36%及び 5%上昇した。アプレミラストを強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるケトコナゾールと併用投与したとき、曝露量は統計学的に有意に上昇したが、臨床上大きな問題とはならないと考えられた。したがって、アプレミラストと CYP3A4 阻害薬の併用投与時には投与量の調節は不要であると判断した。リファンピシンの反復経口投与時に、アプレミラストを併用投与した場合、CL/F は 9.6 L/h から 34.5 L/h に上昇した。その結果、アプレミラストを単独投与した場合と比較して、AUC の平均

値は約 72%低下し、C_{max} の平均値は約 43%低下した。この結果、リファンピシン等の強力な CYP3A4 誘導薬とアプレミラストを併用投与したとき、アプレミラストの曝露量は減少し、臨床効果の低下が起きる可能性が示唆された。経口避妊薬である Ortho Tri-Cyclen®は、CYP3A4 により強く代謝されるエチニルエストラジオール及びノルゲスチメートを含有する。Ortho Tri-Cyclen®とアプレミラストを併用したとき、アプレミラストのトラフ濃度は影響されなかった。また、アプレミラストは、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの曝露量に影響を与えなかった。この結果から、アプレミラストと CYP3A4 の基質には薬物相互作用はなく、アプレミラストと CYP3A4 基質は臨床上問題となるような相互作用を懸念することなく併用可能と考えられた（2.7.2.2.2.6 項、2.7.2.2.2.7 項）。

さらに QT/QTc（補正 QT 間隔）評価試験（thorough QT 試験）である PK-008 試験で、50 mg BID の投与量までは QTc 間隔の延長は認められなかった。PSOR-011-PK 試験の結果から、日本人にアプレミラスト 30 mg BID を投与したときの C_{max} は PK-008 試験での C_{max} の範囲内であることが確認された。このことから、日本人でも 50 mg BID の投与量までは QTc 間隔の延長はないと推定された（2.7.2.2.2.15 項）。

3.2. 薬力学

3.2.1. 作用機序

アプレミラストは新規の経口薬で、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する、低分子の PDE4 阻害薬である。PDE4 は、cAMP に特異的な PDE であり、炎症細胞において主に発現する。アプレミラストは PDE4 の阻害により細胞内 cAMP レベルを上昇させ、TNF-α、IL-23、IL-17 等、種々の炎症性サイトカインの産生を抑制する。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する。これらの炎症誘発性・抗炎症性メディエーターは、乾癬及び乾癬性関節炎に対する本薬の薬理効果と関連していると考えられる（2.6.2 項）。

3.2.2. 薬理学的試験の概要

アプレミラストの薬力学は、PSOR-001 試験、PSOR-004 試験、PSA-002 試験、PSOR-009 試験及び PSOR-011 試験で評価した。局面型乾癬患者を対象とした PSOR-001 試験及び PSOR-004 試験で、表皮又は真皮の皮膚病変への樹状細胞及び T 細胞の浸潤が、アプレミラスト投与により低下した。PSOR-001 試験では Day 15 及び 29 に、PSOR-004 試験では Week 2 及び 12 に皮膚生検を実施し、採取した病変皮膚生検試料で誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）遺伝子発現の有意な低下が観察された。PSOR-001 試験ではアプレミラスト投与 2 時間後に、エンドトキシンに応答した全血の TNF-α 産生能の低下が観察された。PSOR-004 試験では、IL-12/IL-23p40、IL-22、IL-8、デフェンシン β4（DEFB4）、MX-1、ケラチン 16（K16）、IL-17A、IL-23p19 及び IL-10 遺伝子の発現がアプレミラスト投与により有意に減少した。PSOR-009-PD 試験では、Week 16（Last observation carried forward［LOCF］）の末梢血での炎症性バイオマーカーを評価した。プラセボと比較して、アプレミラスト 30 mg BID では、血漿中の α-2 マクログロブリン、IL-17、RANTES、メタロプロテイナーゼ 1 の組織阻害物質（TIMP-1）が有意に低下した。PSOR-011 試験の薬力学評価では、プラセボと比較してアプレミラストは有意に血漿中 IL-17A、IL-17F、IL-22 及び TNF-α 濃度を低下させた。IL-17A、IL-17F 及び IL-22 に対する作用は投与開始後 2 週間目の早期から認められ、用量反応性がみられた。Week 16 の PASI スコアとバイオマーカーのベースラインからの変化率には統計学的に有意な正の相関が認められた。PSA-002-PD 試験では、アプレミラスト投与により、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-8、単球遊走因子（MCP）-1、マクロファージ炎症性タンパク質（MIP）-1β、TNF-α、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-3、フェリチン、IL-23 及び IL-17 が低下し、フォンウィルブランド因子（vWF）及び IL-10 が上昇した。これらのうち TNF-α の減少及び vWF の増加は、ACR20 達成と有

意に関連していた。さらに、Week 40 には、アプレミラスト群で、IL-17 及び IL-23 の有意な低下が認められた。また、抗炎症性メディエーターである IL-10 及び IL-1RA の上昇も認められた。以上要約すると、これらの結果から、局面型乾癬に対するアプレミラストの作用機序で、iNOS、TNF-α、IL-17A、IL-17F、IL-22 及び IL-23 等いくつかの炎症性メディエーターの部分的阻害が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

3.2.2.1. PSA-002 試験での薬力学的評価

PSA-002 試験の被験者のデータから、血漿タンパクバイオマーカーについて評価した。Week 16（LOCF）では、IL-8、IL-6、IL-1α、IL-1β、TNF-α、フェリチン及び vWF（20 mg BID のみ）のベースラインからの変化量又は変化率%に対して、アプレミラスト（20 mg BID 又は 30 mg BID）の統計的に有意な（$p < 0.05$）効果が認められた。Week 24（LOCF）では、IL-8、MCP-1、MIP1-β、MMP-3、TNF-α、IL-6、フェリチン、IL-2 及び vWF のベースラインからの変化量又は変化率%に対して、アプレミラスト（20 mg BID 又は 30 mg BID）の統計的に有意な（$p < 0.05$）効果が認められた。これらの結果から、いくつかの循環血中の炎症性メディエーターがアプレミラストの乾癬性関節炎の薬効に関与している可能性が示唆された。また、これらのマーカーの中で、TNF-α 及び vWF と ACR20 達成（nonresponder imputation［NRI］及び LOCF）との間に有意な相関が認められた。また、Week 40 には、アプレミラスト群で、IL-17 及び IL-23 の有意な低下が認められた。また、抗炎症性メディエーターである IL-10 及び IL-1RA の上昇も認められた（2.7.2.2.3.3 項）。

3.2.2.2. PSOR-001 試験での薬力学的評価

19 名中 17 名が 29 日間のアプレミラスト 20 mg QD 投与を完了した。投与後 2 時間でのリポ多糖（LPS）刺激（ex vivo）による TNF-α 濃度は 831.5（654.26）pg/mL であり、ベースライン時に比べて有意な低下（$p = 0.002$）が認められ、アプレミラストが LPS 刺激（ex vivo）による TNF-α 産生を有意に阻害したと考えられた。表皮の厚さは 29 日間投与によりベースラインより 20.5%減少した。さらに、治療効果が認められた被験者では、真皮及び表皮中の T 細胞がそれぞれ 28.8%及び 42.6%減少した。同様に、真皮及び表皮中の CD11c 細胞は、それぞれ 18.5%及び 40.2%減少した。アプレミラスト投与で、ナチュラルキラーリンパ球（CD16/56 陽性）が 15 名中 12 名でベースライン時より減少した。一方、その他の血中リンパ細胞には影響はみられなかった。患部皮膚の遺伝子発現解析から、アプレミラスト 29 日間投与により、iNOS 発現が 66.5%（$p < 0.0001$）減少したことが示された（2.7.2.2.3.7 項）。

3.2.2.3. PSOR-004 試験での薬力学的評価

PSOR-004 試験では、アプレミラスト 20 mg BID が用いられ、20 名で皮膚生検がベースライン、Week 4 及び 12 に実施された。Week 4 には、表皮の厚さが中央値で 23%減少した（$p = 0.080$）。また、10 名で皮膚の過形成又はケラチノサイトの過剰増殖のマーカーである K16 が減少していた。Week 12 では、表皮の厚さは中央値で 34%減少し（$p = 0.083$）、9 名で疾患の組織学的改善が認められ、このうち 5 名では K16 が検出されなかった。

ヒト皮膚の骨髄性樹状細胞（DC）の指標となる CD11c が、Week 4 及び 12 には有意に減少した（それぞれ、$p \leq 0.002$ 及び $p \leq 0.018$）。T 細胞の指標である CD3 は、Week 4 に表皮で有意に減少し（$p = 0.018$）、Week 12 には真皮で有意に減少した（$p = 0.013$）。NK 及び NK T 細胞の指標である CD56 は、Week 4 に表皮で有意に減少した（$p = 0.006$）。細胞浸潤の減少は、治療効果を示した被験者（PASI-75）の方が、治療効果が得られなかった被験者（< PASI-75）よりも顕著であった。活性化リンパ細胞の指標である ICAM-1 及び HLA-DR 発現は、疾患の改善と共に減少した。種々の炎症性遺伝子発現のベースラインからの変化は阻害パターンを示し、種々のメディエーターの変化と一致していた。Week 4 で、iNOS（$p = 0.029$）、IL-12/IL-23p40（$p = 0.025$）、DEFB4（$p = 0.029$）、

K16（p = 0.034）、IL-8（p = 0.004）、MX-1（p = 0.008）、IL-17A（p = 0.021）及び IL-10（p = 0.043）遺伝子発現の有意な減少が認められた。Week 12 で、K16 の遺伝子発現が 78%減少し（p = 0.015）、疾患の改善と一致していた。同時に、iNOS（p = 0.008）、IL-22（p = 0.031）、IL-12/IL-23p40（p = 0.039）、DEFB4（p = 0.014）、IL-23p19（p = 0.018）、IL-8（p = 0.018）、MX-1（p < 0.001）及び IL-17A（p = 0.031）遺伝子発現の有意な減少が認められた。Week 4 及び 12 での TNF-α 遺伝子発現には、統計学的に有意な減少は認められなかった。炎症性マーカーの減少は、治療効果を示した被験者の方が、治療効果が得られなかった被験者よりも顕著であった。抗炎症性サイトカインである IL-10 遺伝子発現は全体的には減少していたが、治療効果を示した被験者では増加しており、治療効果を示さなかった被験者では減少していた。遺伝子発現の変化、特に IL-23p19、IL-17A 及び IL-22 の減少から、アプレミラスト 20 mg BID で難治性局面型乾癬患者の皮膚病変部位では、IL-23/Th17 及び Th22 の反応性が低下していることが示唆された（2.7.2.2.3.6 項）。

3.2.2.4. PSOR-009 試験での薬力学的評価

アプレミラストの薬力学的効果を、中等度～重度の局面型乾癬患者を対象とした PSOR-009 試験で、血漿中の炎症タンパクマーカーを用いて評価した。PSOR-001 試験及び PSOR-004 試験では患部皮膚生検での炎症性マーカーについて評価したのに対し、本試験では血漿中のマーカーについて評価した。Week 16 で、プラセボに比較して、アプレミラストは、局面型乾癬患者で過剰発現する急性期反応物質及び凝固因子である α2 マクログロブリン（p = 0.0389）、乾癬の病因として中心的なサイトカインである IL-17（p = 0.0454）、病変皮膚で増加するケラチノサイト誘導ケモカイン（CC-motif）リガンド 5（CCL5）である RANTES（p = 0.0102）、局面型乾癬患者の皮膚及び血漿で大量に発現する Th1 及び Th17 細胞産生物である TIMP-1（p = 0.0073）の血漿レベルを有意に低下させた。これらの血漿タンパクの変化と Week 16（NRI 又は LOCF）での PASI-75 達成の間には有意な関連性は認められなかった（2.7.2.2.3.10 項）。

3.2.2.5. PSOR-011 試験での薬力学的評価

中等症～重症の日本人乾癬患者を対象とした PSOR-011 試験の被験者 69 名（日本の 21 施設、プラセボ群 23 名、APR 20 BID 群 22 名、APR 30 BID 群 24 名）を対象に、アプレミラストの有効性と乾癬の病態に関与するバイオマーカーに対する作用の相関性について探索的に評価した。超高感度イムノアッセイを用いて血漿中 IL-17A、IL-17F、IL-22 及び TNF-α を測定した。プラセボと比較してアプレミラストは有意に血漿中 IL-17A、IL-17F、IL-22 及び TNF-α 濃度を低下させた（Table 2 ）。IL-17A、IL-17F 及び IL-22 に対する作用は投与開始後 2 週間目の早期から認められ、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群との差は検定していないが、用量反応性がみられた。IL-17A、IL-17F 及び IL-22 には PASI スコアと有意な正の相関が認められた。事前に規定した単変量線形回帰分析及び事後の感度分析である Spearman 相関係数の結果から、バイオマーカーと PASI スコアの Week 16（LOCF）ののベースラインからの変化率には、APR 30 BID 群及びプラセボ群で統計学的に有意な正の相関が認められた。APR 20 BID 群では有意な相関は認められなかった。以上より、アプレミラスト投与による臨床効果とサイトカインレベルの相関性から、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 に対する阻害作用が重要な作用機序であることが示唆された。

Table 2: ベースライン時及び Week 16 のサイトカイン濃度（PSOR-011 試験）

	Baseline			Week 16		
Biomarker Statistic	**Placebo (N=23)**	**APR 20 (N=22)**	**APR 30 (N=24)**	**Placebo (N=18)**	**APR 20 (N=20)**	**APR 30 (N=23)**
IL-17A (pg/mL)						
Mean	1.856	2.485	1.608	2.101	1.853	0.877
SD	1.3232	4.8391	1.4230	1.3148	2.6825	0.7445
Median	1.410	1.125	1.160	1.735	0.735	0.770
Min, Max	0.30, 5.54	0.24, 23.16	0.37, 5.40	0.44, 4.07	0.27, 10.76	0.19, 3.38
IL-17F (pg/mL)						
Mean	12.212	8.910	9.940	16.531	4.820	3.637
SD	11.9204	11.2513	9.1882	23.0115	6.8645	2.7498
Median	8.340	5.320	6.365	8.335	3.150	2.990
Min, Max	1.02, 50.25	1.75, 50.68	1.74, 35.00	1.86, 97.39	0.47, 32.96	0.78, 10.69
IL-22 (pg/mL)						
Mean	30.290	29.885	21.678	36.507	14.926	10.747
SD	23.0029	34.0950	19.7786	47.8233	9.5152	5.8364
Median	19.950	17.250	15.610	21.435	11.845	9.550
Min, Max	8.00, 88.80	7.39, 126.90	5.75, 97.84	3.20, 195.90	3.53, 41.30	2.77, 28.19
TNF-α (pg/mL)						
Mean	15.909	6.653	5.731	13.281	5.999	5.476
SD	40.1700	2.5103	1.7149	21.3303	2.5189	1.7209
Median	6.150	6.885	5.505	7.485	5.445	4.990
Min, Max	3.64, 199.68	3.57, 14.87	2.89, 10.77	3.94, 97.62	3.00, 11.69	3.21, 9.35

APR 20 = apremilast 20 mg BID group; APR 30 = apremilast 30 mg BID group; BID = twice daily; IL-17A = interleukin 17A; IL-17F = interleukin 17F; IL-22 = interleukin 22; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects randomized to the group; SD = standard deviation; TNF-α = tumor necrosis factor alpha.

Actual values at baseline (for all subjects who entered the biomarker subset) can be found in the source tables.

Source: PSOR-011-PD CSR Table 14.4.2.1.1, PSOR-011-PD CSR Table 14.4.2.1.2, PSOR-011-PD CSR Table 14.4.2.1.3, and PSOR-011-PD CSR Table 14.4.2.1.4.

4. 有効性の概括評価

4.1. 局面型乾癬での有効性

本申請の適応症に対するアプレミラストの有効性の評価は、局面型乾癬を対象とした外国の主要な第 3 相試験である PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の結果を基に行う。これらの試験の背景及び結果は 2.5.4.1.1 項、2.5.4.1.2 項、2.5.4.1.3 項及び 2.5.4.1.4 項に示す。PMDA との後期第 2 相開始前相談（受付日：2012 年 2 月 24 日、2.5.1.3.2.3 項）で合意したとおり、外国後期第 2 相試験（PSOR-005 試験）に対するブリッジング試験として実施した国内後期第 2 相試験（PSOR-011 試験）の結果、本国内承認申請データパッケージで外国臨床試験データを日本人集団への外挿することが可能であると判断した。これらの試験のブリッジングに関する詳細は 2.5.4.1.6 項に示す。さらに日本人被験者での長期の有効性を 2.5.4.1.7 項に示す。

4.1.1. 局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相試験の用量選択

後期第 2 相用量反応試験である PSOR-005 試験でのアプレミラストの用法・用量は、非臨床薬理試験及び PSOR-003 試験の結果を考慮し、10、20、30 mg 1 日 2 回経口投与とした。PSOR-003 試験では、20 mg を 1 日 1 回投与したときの Week 12 での効果は限定的であり、また 20 mg 1 日 2 回投与でも Week 12 では臨床効果が最大に至らなかった。したがって、中等症～重症の局面型乾癬患者で最大の治療効果が得られる最適用量を決定するため、PSOR-005 試験ではより高用量の 30 mg 1 日 2 回投与も設定し、また、より長期間投与して評価した。

PSOR-005 試験では、352 名を 4 つの投与群（プラセボ、アプレミラスト 10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）に均等に割り付けた。主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率は、APR 10 BID 群 11.2%（$p = 0.1846$［プラセボ群との比較］）、APR 20 BID 群 28.7%（$p < 0.0001$）、APR 30 BID 群 40.9%（$p < 0.0001$）、プラセボ群 5.7%で、明らかな用量反応性がみられた。APR 10 BID 群では統計学的に有意ではなかったが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ではプラセボ群より統計学的に有意な改善が認められた。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群での安全性及び忍容性プロファイルは許容範囲であり、いずれの投与群でも臨床的に重大な安全性所見は認められなかった。以上のように、ベネフィット・リスクプロファイルは APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より良好であったことから、30 mg 1 日 2 回投与を第 3 相試験の用量として選択した。

4.1.2. 局面型乾癬患者を対象とした外国の主要な第 3 相試験のデザインの要約

局面型乾癬を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）のデザインは類似しており、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）、治療中止評価期（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 期から構成され、全試験期間は 5 年であった。本申請には、52 週投与（最初の 3 期）の有効性データを含めた。両試験とも、長期安全性評価期は継続中である。

これらの試験では中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とし、ベースライン時に乾癬病変の BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 点以上、sPGA スコアが 3 点（中等度）以上であり、全身療法又は光線療法の治療適応がある患者を組み入れた。両試験とも被験者は、前治療歴（光線療法又は全身療法）の有無を問わず、全身療法の治療適応がある中等症～重症の局面型乾癬患者であった。合併症については、治験担当医師が臨床的に重要と判断した場合のみ除外した。B 型及び C 型肝炎のスクリーニング検査のみ行い、不顕性結核の検査は行わなかったが、活動性結核を有する患者は除外した。乾癬治療の併用は、プラセボ対照期及び維持投与期では禁止したが、効果が限定的な局所療法（弱い副腎皮質ホルモン［顔面、腋窩部及び鼠径部］、コールタールシャンプー及びサリチル酸製剤

［頭皮］、医薬品以外の保湿液［体幹部］）は併用可能とした。ただし、来院前の 24 時間以内はこれらの局所療法の使用を禁止した。

両試験とも、適格と判断された患者を APR 30 BID 群又はプラセボ群に 2：1 でランダム割付し、16 週のプラセボ対照期に投与した。胃腸障害を抑えるため、投与開始後 6 日間はアプレミラストを 10 mg ずつ漸増投与し、APR 30 BID 群では Day 6 に目標用量に到達した。盲検性を維持するため、すべての被験者に外観上同一のブリスターカードを使用した。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者はすべて、Week 16 に盲検下でアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に切り替え、投与開始後 6 日間は漸増投与した。プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者は、盲検下でアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を Week 32 まで継続した（維持投与期）。

PSOR-008 試験では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者のうち、Week 32（治療中止評価期）に PASI-75 を達成した被験者を APR 30 BID 又はプラセボに再割付し、PASI-75 が消失するまでの時間を評価した。Week 32 にプラセボに再割付され、PASI-75 が消失した被験者には、漸増投与せずにアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開した。

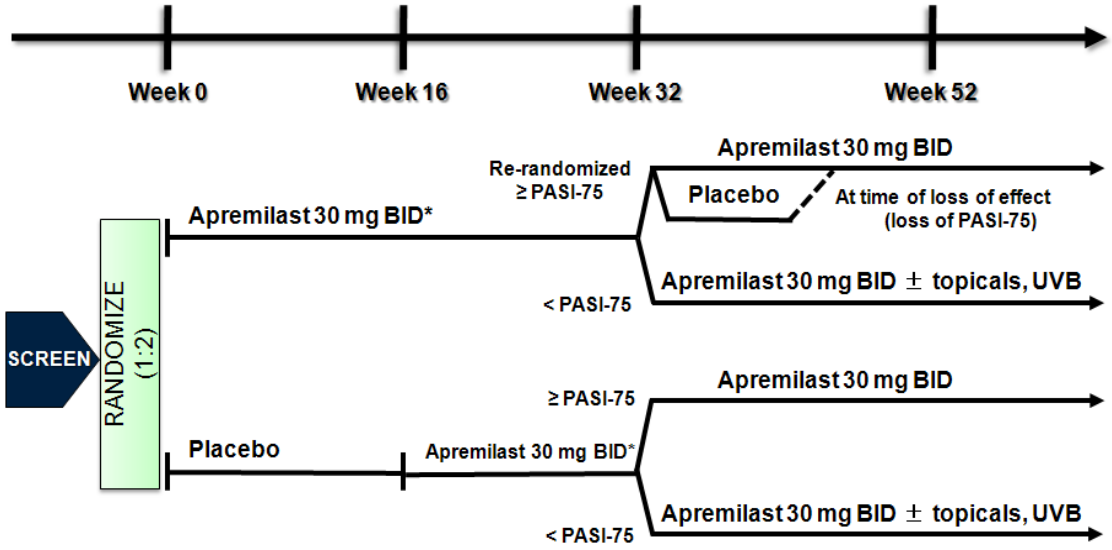
PSOR-009 試験では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者のうち、Week 32（治療中止評価期）に PASI スコアのベースラインから 50%以上の減少（PASI-50）を達成した被験者を APR 30 BID 又はプラセボに再割付し、PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）が初めて Week 32 の 50%以下となる（PASI 改善の 50%が消失）までの時間を評価した。Week 32 にプラセボに再割付され、PASI 改善の 50%が消失した被験者には、漸増投与せずにアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開した。

両試験ともプラセボ対照期に APR 30 BID 群で PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を達成しなかった被験者、及びプラセボ対照期にプラセボ群であったすべての被験者（Week 32 での PASI 反応の有無を問わず）は、治療中止評価期に再割付されず Week 52 までアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した。また、ベースラインで割り付けられた群にかかわらず、Week 32 に PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を達成しなかった被験者には、Week 32 に治験担当医師が判断して、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に加え局所療法又は UVB の光線療法の実施を可としたが、これら追加療法の開始時期は Week 32～52 のいずれでもよいこととした。

両試験とも、Week 52 に長期安全性評価期に移行したすべての被験者には、効果の有無を問わずアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与した。

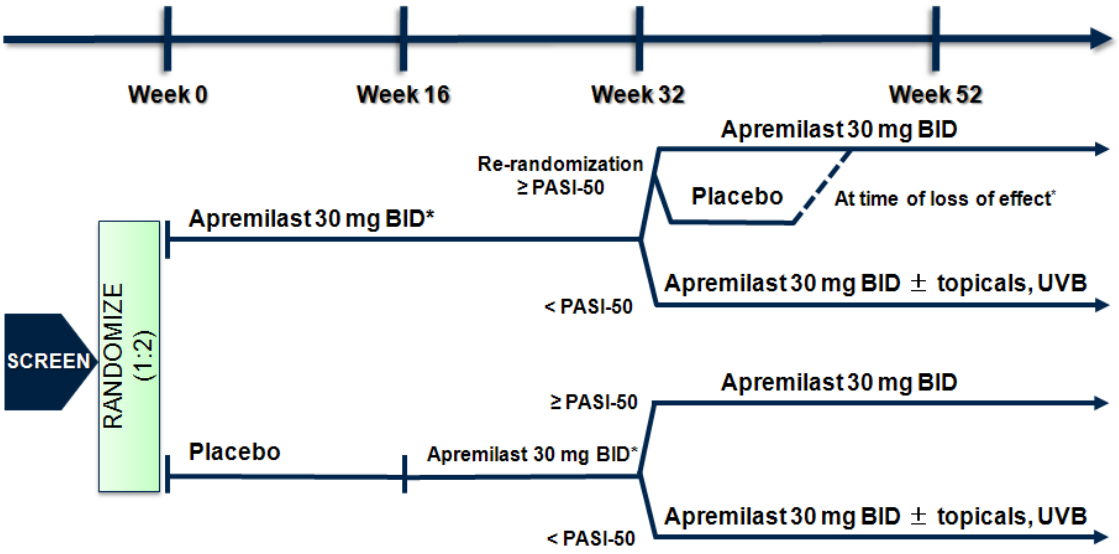
PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験のデザインを Figure 2 及び Figure 3 に示す。

Figure 2: PSOR-008 試験のデザイン



BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; UVB = ultraviolet B light.
Note: * Doses of apremilast were titrated during the first 6 days of administration. During the Randomized Treatment Withdrawal Phase, subjects were switched to apremilast at the time of loss of PASI-75 (< PASI-75), but no later than Week 52. A responder was defined as a subject achieving ≥ PASI-75, a partial responder was defined as a subject achieving PASI-50 to PASI-74, and a nonresponder was defined as a subject achieving < PASI-50. Placebo-controlled Phase = Weeks 0 to 16, Maintenance Phase = Weeks 16 to 32, Randomized Treatment Withdrawal Phase = Weeks 32 to 52.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 1.

Figure 3: PSOR-009 試験のデザイン



BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; UVB = ultraviolet B light.
Note: * Doses of apremilast were titrated during the first 6 days of administration. During the Randomized Treatment Withdrawal Phase, subjects were switched to apremilast at time of loss of effect, defined as time of loss of 50% of the PASI improvement obtained at Week 32 compared to baseline, but no later than Week 52. Placebo-controlled Phase = Weeks 0 to 16, Maintenance Phase = Weeks 16 to 32, Randomized Treatment Withdrawal Phase = Weeks 32 to 52.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 1.

4.1.3. 有効性の評価項目（局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相試験）

4.1.3.1. 主要評価項目：Psoriasis Area and Severity Index（PASI）

両試験の主要評価項目は、Week 16 の、ベースラインと比較して PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）であった。

PASI は乾癬の重症度を表すバリデートされた指標で、病変の定性的特徴（紅斑、肥厚及び鱗屑）及び定義した部位での病変皮膚面積から算出される（Frederiksson, 1978）。乾癬を対象とした臨床試験で標準的に用いられ、各国の規制当局が受け入れており（CHMP, 2005、Pathirana, 2009）、日本でも乾癬の治療ガイドライン（Ohtsuki, 2013）で本指標を用いて全身療法を規定している。PASI スコアは 0～72 点の範囲で、数値が大きいほど重症度が重い。PASI スコアの算出方法は 2.7.3（局面型乾癬）1.2.1.2 項に示す。

その他の PASI を用いた評価項目を以下に示す。

- PASI-50 は、PASI スコアがベースラインから 50%以上減少した場合と定義される。PASI スコアの 50%減少は、臨床的に意義のある改善と判断される最小変化（改善）と考えられている（Carlin, 2004）。
- PASI-90 は、PASI スコアがベースラインから 90%以上減少した場合と定義される。
- 効果消失までの時間は、PSOR-008 試験では、治療中止評価期（Week 32）に再割付されてから PASI-75 が消失するまでの時間であり、PSOR-009 試験では、PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）が初めて Week 32 の 50%以下となる（PASI 改善の 50%が消失）までの時間と定義した。

4.1.3.2. 主な副次評価項目：医師による静的全般評価（sPGA）

両試験の主な副次評価項目は、Week 16 に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した（sPGA 反応）被験者の割合（sPGA 反応率）とした。

欧州のガイダンスでは、医薬品の有効性評価には、sPGA 等の標準的な全般評価スコアを PASI とともに用いることを推奨している（CHMP, 2005）。

sPGA は、治験担当医師が全般的な疾患の重症度を評価する指標で、乾癬の主要な特徴（紅斑、鱗屑及び肥厚）の重症度を 0（消失）～4（重度）の 5 段階で評価する（Feldman, 2005）。sPGA スコアの評価方法は 2.7.3（局面型乾癬）1.2.1.2 項に示す。

4.1.3.3. その他の評価項目

乾癬病変の体表面積（BSA）

乾癬病変の BSA は病変の皮膚面積の測定に用いられる指標で（Mrowietz, 2011）、面積が全 BSA の約 1%に相当する手掌（手掌の表面全体又は「手形」）を用いて乾癬病変全体の BSA を推定した。

Visual Analog Scale（VAS）によるそう痒評価

直近の 1 週間の痒み（そう痒）を 100 mm visual analog scale（VAS）を用いて被験者が評価した。左端は「全く痒みなし」、右端は「考えうる最大の痒みあり」を示し、痒みの程度をあらわす位置に被験者が印をつけた（Reich, 2012）。

Dermatology Life Quality Index（DLQI）

Dermatology Life Quality Index（DLQI）は、皮膚疾患の影響による障害度を評価するために開発され、皮膚科の医療現場で用いられている単純かつ簡単で実用的な質問票である（Finlay, 1994）。DLQI 合計スコアは 0～30 点の範囲で、スコアが高いほど QOL が低い。治験実施施設で他の試験手順や評価を実施する前に被験者が評価した。DLQI の詳細は 2.7.3（局面型乾癬）1.2.1.2 項に示す。

Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）

Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）は乾癬の症状が最も重い爪（評価爪）の爪母基及び爪床の乾癬を評価する指標で（Rich, 2003）、スコアが高いほど爪乾癬の重症度が高い。また、乾癬症状のある爪の数も記録した。

Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）

頭皮乾癬を評価する指標として Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）を用いた。ベースラインで頭皮に乾癬がみられた場合のみ、0（消失）、1（最小）、2（軽度）、3（中等度）、4（重度）、5（極めて重度）の 6 段階で評価した。

Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）

Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）（Ware, 1992）は自己評価式の尺度であり、複数の項目からなる 8 つの尺度で健康に関する 8 つのドメイン、(1) 身体機能（健康問題による身体的活動の制限）、(2) 社会生活機能（身体的又は心理的な理由による社会活動の制限）、(3) 日常役割機能（身体）（身体的な理由による日常活動の制限）、(4) 体の痛み、(5) 心の健康（精神的苦痛及び幸福感）、(6) 日常役割機能（精神）（心理的な理由による日常活動の制限）、(7) 活力（活力及び疲れ）、(8) 全体的健康感（全体的な健康感）を評価する。また、これらを身体的側面と精神的側面の 2 つに分けて合計した「Physical Component Summary（PCS）スコア」及び「Mental Component Summary（MCS）スコア」も算出し、これらを平均値 50、標準偏差 10 となるように変換した。スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

評価項目の一覧

すべての有効性評価項目は 2.7.3（局面型乾癬）1.2.1.2 項に示す。上述した項目以外には、European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）、8 項目のうつ病 Patient Health Questionnaire（PHQ-8）、PsA による疼痛 VAS スコア、皮膚不快感／疼痛 VAS スコア、被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア、Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）及び Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）等を評価した。

4.1.3.4. 統計解析の概要

アプレミラストの有効性の評価は、類似した試験デザインで実施された 2 試験の結果を用いて行い、統計手法及び欠測値の取り扱いは両試験で同じであった（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験　統計解析計画書）。主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率の解析では、LOCF 法で欠測値を補完し、χ^2 検定（両側）によりアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与とプラセボを比較した。主要解析の結果を支持するため感度分析を行った。主要評価項目で統計学的に有意な差が認められた場合は、主な副次評価項目である sPGA 反応について同様の解析を行った。

また、その他の評価項目（2.5.4.1.3.3 項）について、プラセボ対照期（Week 0～16）及び治療中止評価期（Week 32～52）別に解析した。その際、全体で有意水準を 0.05 とするため、ステップダウン法を用いた。ある評価項目が検定で有意で、かつその前のすべての検定で有意であった場合のみ、

当該項目は統計学的に有意であるとした。維持投与期（Week 16～32）では要約統計量を示した。Week 16 の評価項目については、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与とプラセボを比較した。Week 32 に再割付された被験者では、効果が消失する（PSOR-008 試験では PASI-75 が消失、PSOR-009 試験では PASI 改善の 50%が消失）までの時間を、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した被験者と中止した被験者で比較した。

また、必要に応じて、2 試験を併合したデータを用いて併合解析及び部分集団解析を行った。併合により、個々の試験では被験者数が不十分で効果を推定できない可能性のある重要な部分集団での有効性を、より正確に推定できると考えられる。併合解析で投与群間を比較する際には試験を因子とした。

主要解析では、Week 16 のデータがない場合は Week 16 より前の最後の値を用いる LOCF 法で補完した。欧州医薬品庁の Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials（2011 年 1 月 1 日施行）では、LOCF 法を用いることは妥当であり、場合によっては治療効果の保守的な推定になるとされている。経時的な改善が予測されるような疾患では、LOCF 法が適切であると考えられる。局面型乾癬を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者でも Week 16 まで改善し、経時的な改善が認められたことから LOCF 法で欠測値を補完することは妥当である。また、LOCF 法による解析結果の頑健性を示すため、NRI を用いた解析も行った。NRI では、データがない場合は無効とすることから、LOCF 法よりも保守的である。2 試験では、NRI を用いた感度分析でも統計学的に有意な効果が認められ、推定された治療効果は LOCF 法と同様であった。NRI 以外の複数の感度分析でも LOCF 法による主要解析と同様の結果であった（2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.1 項）。

4.1.3.5. 被験者の内訳

2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）で計 1257 名がランダム割付され、その内訳はプラセボ群 420 名、APR 30 BID 群 837 名であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 8）。2 名（各群 1 名）が誤って割り付けられて治験薬を交付されなかったため最大の解析対象集団（FAS）から除外され、FAS は 1255 名となった。また、5 名は割り付けられものの治験薬を投与されなかったため、FAS には含められたが、安全性解析対象集団からは除外された。

プラセボ対照期（Week 0～16）の被験者の内訳は、投与群間及び試験間でおおむね同様であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 4 及び Table 8）。

併合解析では、被験者の多く（プラセボ群 86.0%、APR 30 BID 群 88.6%、以下同順）が主要評価項目の評価時期である Week 16 を完了し、Week 16 までの主な投与中止理由は有害事象（3.1%、4.2%）、被験者の意思（3.8%、2.5%）及び追跡不能（3.6%、1.6%）であった。効果不十分による投与中止割合はプラセボ群で APR 30 BID 群の約 2 倍であった（2.1%、0.6%）。

プラセボ対照期を完了した被験者のうち 1081 名（プラセボ/APR 30 BID 群 353 名、APR 30 BID/APR 30 BID 群 728 名）が維持投与期（Week 16～32）に組み入れられた（2.7.3［局面型乾癬］Table 9）。Week 16～32 の被験者の内訳には、試験で多少のバラツキが認められたが、投与群での傾向は併合解析と同様であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 5 及び Table 9）。維持投与期の投与中止割合は、プラセボ/APR 30 BID 群で APR 30 BID/APR 30 BID 群より低く（それぞれ 10.8%、15.1%）、これは効果不十分（5.1%、7.7%）、被験者の意思（1.1%、2.6%）及び追跡不能（0.6%、1.6%）による投与中止割合がプラセボ/APR 30 BID 群で APR 30 BID/APR 30 BID 群より低かったことが主な原因であった。一方、有害事象による投与中止割合は、プラセボ/APR 30 BID 群で APR 30 BID/APR 30 BID 群より高かった（3.1%及び 2.2%）。

治療中止評価期（Week 32～52）では、PSOR-008 試験の 154 名（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成）及び PSOR-009 試験の 123 名（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で

Week 32 に PASI-50 を達成）が、Week 32 に APR 30 BID 又はプラセボに再割付され、再割付された被験者数は両試験でほぼ同様であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 6）。PSOR-008 試験では、治療中止評価期の投与中止割合は両投与群で同じであり（いずれも 5.2%）、多かった中止理由は効果不十分及び追跡不能であった。PSOR-009 試験では、治療中止評価期の投与中止割合はプラセボに再割付された被験者（19.4%）で APR 30 BID に再割付された被験者（8.2%）より高く、多かった中止理由は効果不十分及び被験者の意思であった。両試験とも、有害事象による投与中止割合はいずれの投与群でも低かった。

治療中止評価期に再割付されなかった被験者は、PSOR-008 試験の 453 名（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者、及びプラセボ対照期にプラセボ群であったすべての被験者）及び PSOR-009 試験の 154 名（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者、及びプラセボ対照期にプラセボ群であったすべての被験者）であった。このうち、PSOR-008 試験では 23.4%、PSOR-009 試験では 18.8%が投与を中止し、多かった中止理由は効果不十分及び被験者の意思であった。治療中止評価期に再割付されなかった被験者の内訳の詳細は 2.7.3（局面型乾癬）3.1.1.1 項に示す。

4.1.3.6. 人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間及び試験間でおおむね均衡がとれていた（2.7.3［局面型乾癬］Table 10 及び Table 11）。併合解析では、白人が 90.4%、男性が 67.6%で、年齢の中央値は 46.0 歳であり、約 50%が肥満（体格指数［BMI］ ≥ 30 kg/m^2）、約 25%が病的肥満（BMI ≥ 35 kg/m^2）であった。地域は、米国が約 40%、カナダが約 33%、欧州が約 18%、その他（オーストラリア）が約 9%であった。

4.1.3.7. ベースラインの疾患特性

4.1.3.7.1. ベースラインの病歴及び疾患活動性

被験者の病歴及び疾患活動性は、投与群間及び試験間でおおむね均衡がとれていた。併合解析では、局面型乾癬の罹病期間（中央値［平均値］、以下同様）は 16.60 年（19.00 年）であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 13）。被験者の 94.8%に頭皮乾癬の病歴があり、68.2%で爪乾癬の病歴があった。乾癬病変の BSA は 21.00%（25.19%）、PASI スコアは 16.80（19.07）であった。被験者の 70.0%で sPGA スコアが 3（中等度）であった。

両試験とも、約 30%で乾癬が重症（sPGA スコアが 4 又は PASI スコアが 20 超）で、50%以上で BSA が 20%（その他の重症の指標）を超えていた。

4.1.3.7.2. 乾癬に対する前治療

試験前の乾癬治療は、投与群間及び試験間でおおむね均衡がとれていた。併合解析では、約 54%に全身療法歴（既存の全身療法又は生物学的製剤による治療）があり（治療不成功例を含む）（2.7.3［局面型乾癬］Table 15）、内訳は既存の全身療法 37.6%、生物学的製剤 30.1%、TNF-α 阻害薬 20.1%であった。また、約 30%に光線療法による治療歴があり、35.4%には全身療法や光線療法による治療歴がなかった。

4.1.4. 外国第 3 相試験での有効性

4.1.4.1. 局面型乾癬の徴候及び症状の改善

4.1.4.1.1. 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率

両試験の主要評価項目は、Week 16 に PASI-75 スコアがベースラインから 75%以上減少した（PASI-75）被験者の割合（PASI-75 反応率）であった。

両試験とも、主要解析（LOCF 法で欠測値を補完）の結果、主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）（Table 3 及び Figure 4）。PASI-75 反応率は、PSOR-008 試験ではプラセボ群 5.3%、APR 30 BID 群 33.1%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 5.8%及び 28.8%であった。両試験ともプラセボ群の反応率は低く、これは適切に実施された局面型乾癬の臨床試験での典型的な結果である。

併合解析でも、個々の試験と同様に Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群（31.7%）でプラセボ群（5.5%）より有意（nominal）に高かった（2.7.3［局面型乾癬］Table 119）。なお、併合解析では多重性を調整していないことから、本項で示す群間比較のための p 値はすべて nominal として取り扱った。

欠測値の影響を評価したところ、すべての感度分析で APR 30 BID 群でプラセボ群と統計学的な有意差が認められ（いずれも $p < 0.0001$）（2.7.3［局面型乾癬］Table 17）、各試験及び併合解析での主要解析結果が支持された。

Table 3: Week 16（プラセボ対照期）の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）

	PSOR-008		PSOR-009	
Endpoint	**Placebo (n = 282)**	**APR 30 BID (n = 562)**	**Placebo (n = 137)**	**APR 30 BID (n = 274)**
Subjects achieving PASI-75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
Treatment comparison (apremilast – placebo)				
Difference in proportions (95% CI)[a]	-	27.8 (23.1, 32.5)	-	23.0 (16.3, 29.6)
2-sided p-value[b]	-	**< 0.0001**	-	**< 0.0001**

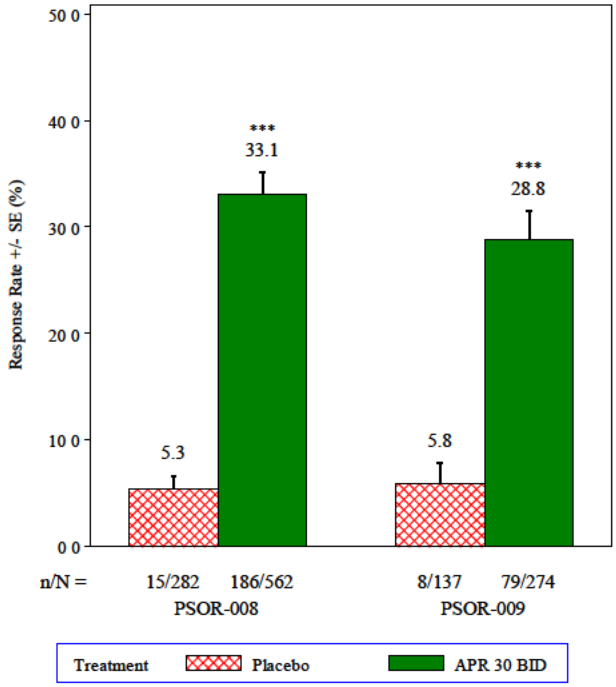
APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation.

[b] Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 25、PSOR-009 治験総括報告書 Table 25.

Figure 4: Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Note: *** $p < 0.0001$; all comparisons relative to placebo.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 3、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 3.

4.1.4.1.2. 主な副次評価項目：Week 16 の sPGA 反応率

両試験の主な副次評価項目は、Week 16 に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（sPGA 反応率）であった。

両試験とも、Week 16 の sPGA 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）（Table 4 及び Figure 5）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 3.9%、APR 30 BID 群 21.7%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 4.4%及び 20.4%であった。

併合解析では、Week 16 の sPGA 反応率は APR 30 BID 群（21.3%）でプラセボ群（4.1%）より有意（nominal）に高く（2.7.3［局面型乾癬］Table 120）、個々の試験と同様であった。アプレミラストの投与により Week 2 から sPGA 反応が認められ（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.3.1）、プラセボ対照期の間、sPGA 反応率は経時的に高くなった（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.3.2）。

主要評価項目と同様に複数の感度分析で欠測値の影響を評価したところ、すべての感度分析で APR 30 BID 群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められ（いずれも $p < 0.0001$）、各試験及び併合解析での主要解析結果が支持された（2.7.3［局面型乾癬］Table 19）。

Table 4: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）

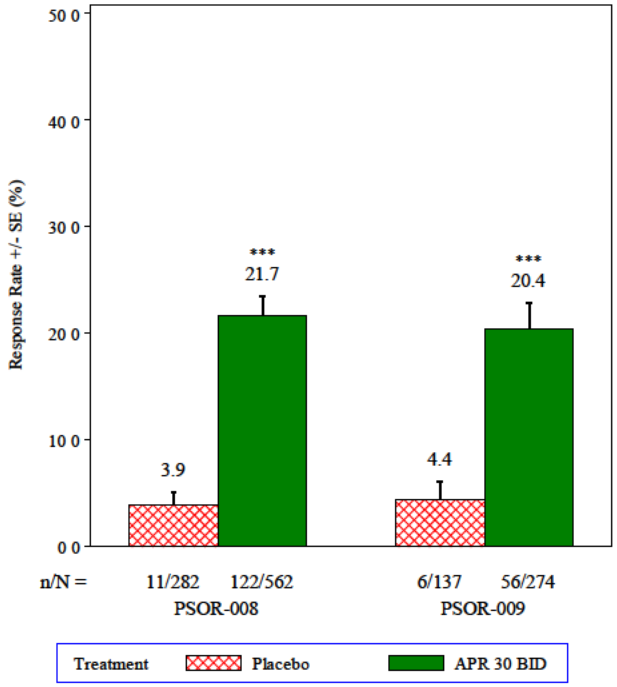
Endpoint	PSOR-008		PSOR-009	
	Placebo (n = 282)	APR 30 BID (n = 562)	Placebo (n = 137)	APR 30 BID (n = 274)
Subjects achieving sPGA of 0 or 1 with at least a 2-point reduction from baseline, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)
Treatment comparison (apremilast – placebo)				
Difference in proportions (95% CI)[a]	-	17.8 (13.7, 21.9)	-	16.1 (10.2, 21.9)
2-sided p-value[a]	-	**< 0.0001**	-	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation. Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test. P values in bold are considered statistically significant.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 27、PSOR-009 治験総括報告書 Table 27.

Figure 5: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; SE = standard error; sPGA = static Physician Global Assessment.

Note: *** p < 0.0001; all comparisons relative to placebo.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1.1、PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1.1.

4.1.4.1.3. その他の評価項目

その他の評価項目でも中等症～重症の局面型乾癬に対するアプレミラストの有効性が支持された。その他の評価項目の結果は、試験期別（プラセボ対照期［Week 0～16］、維持投与期［Week 16～32］、治療中止評価期［Week 32～52］）に示す。

4.1.4.1.3.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率

乾癬病変の BSA は乾癬病変で覆われている皮膚の割合（%）で示され、BSA が 20%を超える場合には重症と判断される（Winterfield, 2004）。両試験とも、ベースラインの乾癬病変の BSA の平均値は約 25%であり、約半数で 20%を超えていた（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.1.3.2）。

両試験とも、Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの改善率（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、ベースラインからの変化率の平均値は、PSOR-008 試験ではプラセボ群−6.94%、APR 30 BID 群−47.80%、PSOR-009 試験ではそれぞれ−6.14%、−48.45%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 21）。

Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率

両試験とも、Week 16 の PASI スコアのベースラインからの改善率（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、ベースラインからの変化率の平均値は、PSOR-008 試験ではプラセボ群−16.7%、APR 30 BID 群−52.1%、PSOR-009 試験ではそれぞれ−15.8%、−50.9%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 22）。

Week 2 までに PASI スコアの改善率の平均値に群間差がみられた（2.7.3［局面型乾癬］Table 28）。

Week 16 の PASI-50 反応率、PASI-90 反応率及び PASI-75/sPGA 反応率（複合評価項目）

両試験の PASI-50 及び PASI-90 反応率を評価時期別に 2.7.3（局面型乾癬）Table 28 に示す。一般的には、PASI-50 は臨床的に意義のある改善を示す最小変化（改善）と考えられている（Carlin, 2004）。複合評価項目は、Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）でベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（PASI-75/sPGA 反応率）と定義した。

PASI-50 反応率

両試験とも、Week 16 の PASI-50 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（$p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 17.0%、APR 30 BID 群 58.7%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 19.7%、55.5%であった（Table 5 及び 2.7.3［局面型乾癬］Figure 7）。併合解析でも APR 30 BID 群（57.7%）でプラセボ群（17.9%）より有意（nominal）に高く（nominal $p < 0.0001$）、各試験での結果と同様であった。

PASI-90 反応率

両試験とも、Week 16 の PASI-90 反応率は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、PSOR-008 試験ではプラセボ群 0.4%、APR 30 BID 群 9.8%（nominal $p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 1.5%、8.8%（nominal $p = 0.0042$）であった（Table 5）。併合解析でも APR 30 BID 群（9.4%）でプラセボ群（0.7%）より有意（nominal）に高く（nominal $p < 0.0001$）、各試験での結果と同様であった。

PASI-75/sPGA 反応率（複合評価項目）

両試験とも、Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（いずれも nominal $p < 0.0001$）（Table 5）。

Table 5: Week 16 の PASI-50 反応率、PASI-90 反応率及び PASI-75/sPGA 反応率（複合評価項目）（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）

Endpoint	PSOR-008		PSOR-009	
	Placebo (n = 282)	**APR 30 BID (n = 562)**	**Placebo (n = 137)**	**APR 30 BID (n = 274)**
Subjects achieving PASI-50, n (%)	48 (17.0)	330 (58.7)	27 (19.7)	152 (55.5)
Treatment comparison (apremilast – placebo)				
Difference in proportions (95% CI)[a]	-	41.7 (35.7, 47.7)	-	35.8 (26.9, 44.7)
2-sided p-value[a]	-	**< 0.0001**	-	**< 0.0001**
Subjects achieving PASI-90, n (%)	1 (0.4)	55 (9.8)	2 (1.5)	24 (8.8)
Treatment comparison (apremilast – placebo)				
Difference in proportions (95% CI)[a]	-	9.4 (6.9, 12.0)	-	7.3 (3.4, 11.2)
2-sided p-value[a]	-	< 0.0001	-	0.0042
Subjects achieving both PASI-75 and sPGA response, n (%)	10 (3.5)	114 (20.3)	6 (4.4)	51 (18.6)
Treatment comparison (apremilast – placebo)				
Difference in proportions (95% CI)[a]	-	16.7 (12.8, 20.7)	-	14.2 (8.5, 20.0)
2-sided p-value[a]	-	*< 0.0001*	-	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation. Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test. P values in bold are considered statistically significant. P values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 32, Table 36, Table 14.2.1.1.8, PSOR-009 治験総括報告書 Table 32, Table 36, Table 14.2.1.1.8.

4.1.4.1.3.2. 維持投与期（Week 16～32）

維持投与期の間、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者（アプレミラストを 32 週間投与）では、Week 16 に認められた乾癬の改善がほぼ持続した。プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 からアプレミラストに切り替えた被験者での効果は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者でプラセボ対照期に認められた効果と同様であった。

PASI スコア

両試験とも、アプレミラストを 32 週間投与された被験者では、Week 16 で認められた PASI 反応が、その後の 16 週間ほぼ持続した。PSOR-008 試験では、これらの被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 で−54.9%、Week 32 で−61.9%と同程度であった（Figure 6）。PSOR-009 試験でも同様であった。

両試験とも、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者では、Week 16 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率が Week 24 及び 32 までほぼ持続した（2.7.3［局面型乾癬］Table 35、Figure 8 及び Figure 9）。

両試験とも、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者では、アプレミラストへの切り替え後に効果が認められ、プラセボ対照期の APR 30 BID 群と同様であった。PSOR-008 試験では、Week 24 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 からアプレミラストを 8 週間（Week 24 まで）投与された被験者（−54.7%）とアプレミラストを 24

週間投与された被験者（−60.4%）でおおむね同程度であった（Figure 6、2.7.3［局面型乾癬］Table 35）。Week 32 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、Week 16 にプラセボ群からアプレミラストに切り替えた被験者では−62.2%であり、プラセボ対照期の APR 30 BID 群と同程度であった。維持投与期での PASI 反応の程度及びプロファイルは PSOR-009 試験でも同様であった。

Week 24 及び 32 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率は、Week 16 にプラセボ群からアプレミラストに切り替えた被験者とアプレミラストを 32 週間投与された被験者で同程度であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 35、Figure 8 及び Figure 9）。

Figure 6: Week 0～32 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）

PSOR-008 試験

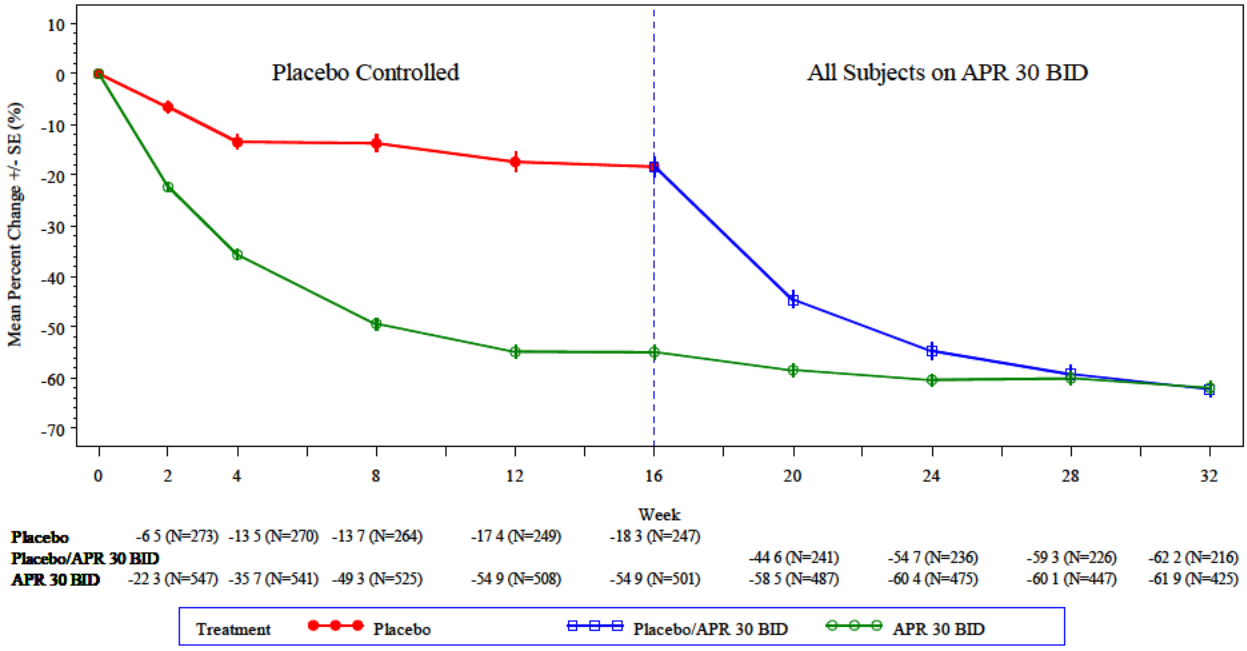
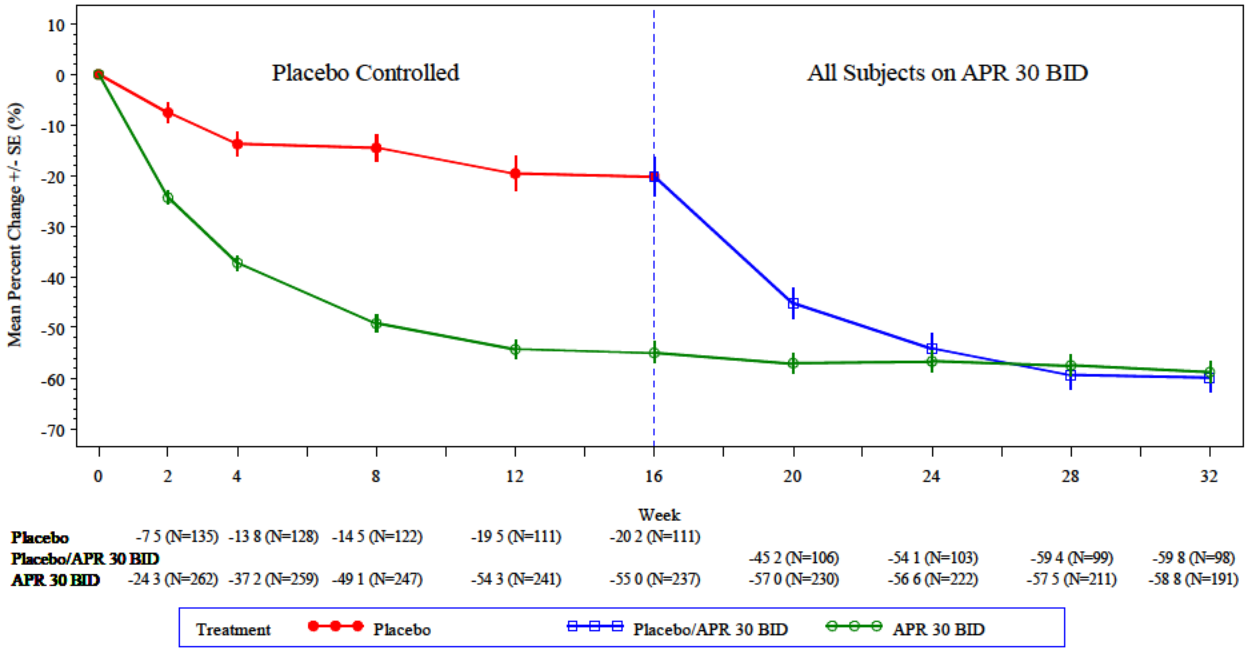


Figure 6: Week 0～32 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）

PSOR-009 試験



APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 9、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 11.

医師による静的全般評価（sPGA）

両試験とも、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者では、sPGA 反応率は、Week 16 頃に最大となり、Week 32 までおおむね持続した。これは、PASI 反応の経時変化と同様であった。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者でも、Week 16 にアプレミラストへ切り替えた後、速やかに sPGA 反応が認められ、プラセボ対照期の APR 30 BID 群と同様であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 36 及び Figure 11）。

両試験とも、Week 24 の sPGA 反応率は、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 からアプレミラストを 8 週間投与された被験者とアプレミラストを 24 週間投与された被験者で同程度であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 36）。Week 32 の sPGA 反応率は、PSOR-008 試験では、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 からアプレミラストを 16 週間投与された被験者で 25.3%、アプレミラストを 32 週間投与された被験者で 24.0%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 23.1%及び 17.9%であった。

4.1.4.1.3.3. 治療中止評価期（Week 32～52）

Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値をみると、治療中止評価期の間、効果が持続していたことが示された。Week 32 にアプレミラストの投与を中止してプラセボに再割付された被験者では、投与を継続した被験者より、効果の消失が顕著に速かった。アプレミラストの投与中止後に効果が消失し、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開した被験者の多くで、投与再開後に効果が再度認められた。

効果消失の定義が 2 試験で異なっていたことから、治療中止評価期の結果は試験別（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）に評価し、Week 32 に再割付されなかった被験者（プラセボ対照期に

APR 30 BID 群で、かつ PASI-75［PSOR-008 試験］又は PASI-50［PSOR-009 試験］を達成しなかった被験者、及びプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者）については、2.7.3（局面型乾癬）3.2.1.3.2 項に記載した。

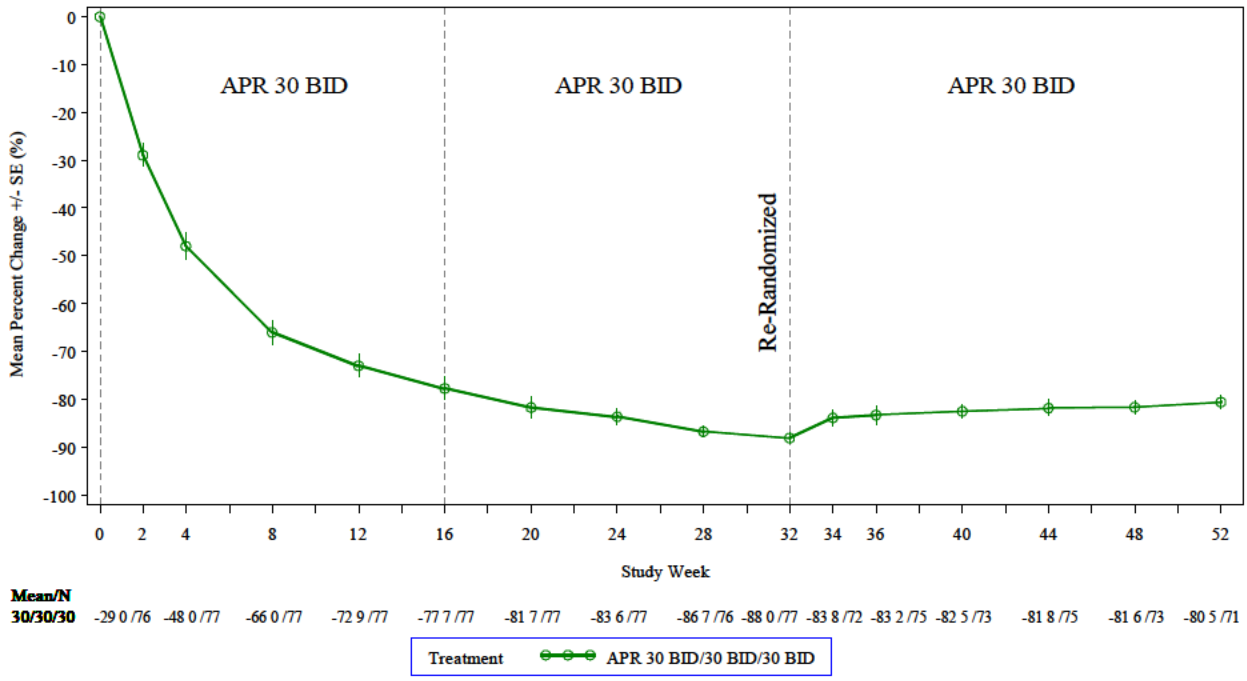
PSOR-008 試験

PSOR-008 試験では、効果消失までの時間は、治療中止評価期にプラセボ又は APR 30 BID に再割付されてから PASI-75 が初めて消失するまでの時間と定義した。Week 32 に再割付された被験者のうち、治療中止評価期に PASI-75 が消失した被験者は、プラセボに再割付された 77 名中 63 名（81.8%）、APR 30 BID に再割付された 77 名中 40 名（51.9%）で、消失までの時間の中央値は、アプレミラストの投与を中止した被験者（5.1 週）で、投与を継続した被験者（17.7 週）より有意（nominal）に短かった（2.7.3［局面型乾癬］Table 45）。

治療中止評価期に APR 30 BID に再割付された 77 名のうち、Week 52 に PASI-75 以上を達成した被験者は 47 名（61%）、PASI-70 以上は 58 名（75.3%）、PASI-60 以上は 68 名（88.3%）であった（治療中止評価期に副腎皮質ホルモンを局所投与され、PASI-75 以上を達成した 2 名を含む）（2.7.3［局面型乾癬］Figure 15）。

アプレミラストの投与を継続した被験者では、治療中止評価期に PASI-75 反応率は変化したものの、PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は一定していたことから（−81%～−88%）、治療効果が持続していたことが示唆された（Figure 7）。アプレミラスト投与を継続した被験者では、Week 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率は平均値が−80.5%、中央値が−83.0%であった。

Figure 7: Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（PASI-75 以上）での Week 0～52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-008 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 14.

Week 32 にアプレミラストの投与を中止した（プラセボに再割付）77 名のうち、64 名は Week 52 より前に PASI-75 が消失してアプレミラストの投与を再開し、その 70.3%がアプレミラストの投与再

開後に PASI-75 を達成し、51.6%が投与再開後 4 週間以内に PASI-75 を達成した（2.7.3［局面型乾癬］Table 52）。これら 64 名でのアプレミラストの再投与期間の平均値は 13.8 週であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.1.10.3.1）。

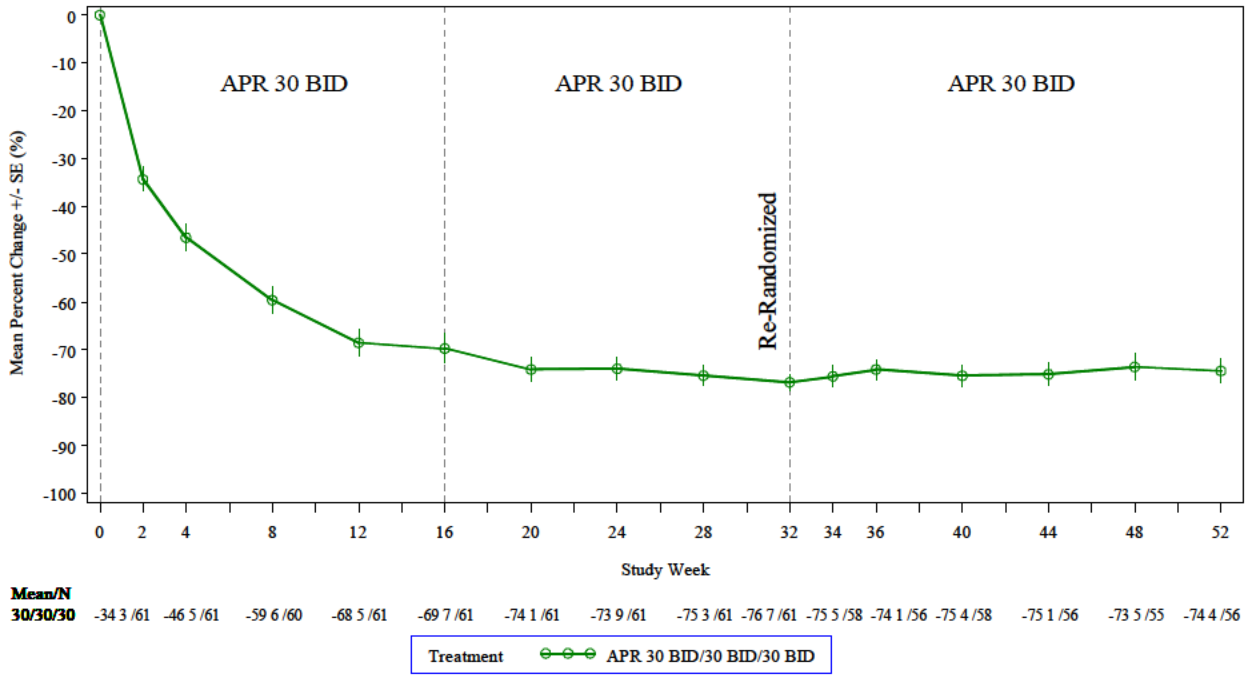
PSOR-009 試験

PSOR-009 試験では、効果が消失するまでの時間は、治療中止評価期に再割付されてから、PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）が初めて Week 32 の 50%以下となる（PASI 改善の 50%が消失）までの時間と定義した。PSOR-008 試験と異なり、再割付の基準は PASI-50 であった。

Week 32 に再割付された被験者のうち治療中止評価期に PASI 改善の 50%が消失した被験者は、プラセボに再割付された 62 名中 35 名（56.5%）、APR 30 BID に再割付された 61 名中 7 名（11.5%）であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 46）。消失までの時間の中央値は、アプレミラストの投与を中止した被験者（12.4 週）で投与を継続した被験者（21.9 週）より有意（nominal）に短かった（2.7.3［局面型乾癬］Table 46）。

Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では、PASI スコアは Week 2 から速やかに改善し（ベースラインから変化率の平均値が減少）、改善は Week 16 頃に最大となり、Week 52 までほぼ持続した（Figure 8）。PSOR-008 試験と同様、治療中止評価期の間、PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は一定していたことから（−73.5%～−76.7%）、治療効果は持続していたことが示唆された。治療中止評価期での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、PSOR-009 試験で PSOR-008 試験よりわずかに低かったが、PSOR-009 試験では PASI-50～PASI-74 の被験者も再割付されたためと考えられる。

Figure 8: Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（PASI-50 以上）での Week 0～52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-009 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area Severity Index.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 16.

Week 32 にアプレミラスト投与を中止してプラセボに再割付された 62 名のうち、32 名は Week 52 までに PASI 改善の 50%が消失してアプレミラスト投与を再開し、その 65.6%がアプレミラストの投与再開後に PASI-50 を達成し、34.4%が投与再開後 4 週間以内に PASI-50 を達成した（2.7.3［局面型乾癬］Table 54）。これら 32 名でのアプレミラストの再投与期間の平均値は 11.4 週であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.10.3.1）。

4.1.4.2. 疾患関連の症状の改善

4.1.4.2.1. そう痒及び皮膚不快感／疼痛の改善

そう痒 VAS スコア

両試験とも、ベースラインでそう痒感は強く、そう痒 VAS スコアの平均値は 100 mm スケールで 65～68 mm の範囲であった。アプレミラスト投与によりそう痒の症状はプラセボより軽減した。両試験とも、Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、APR 30 BID 群では PSOR-008 試験 31.5 mm、PSOR-009 試験 33.5 mm で（Table 6）、そう痒の重症度はベースラインから約 50%減少した。

Table 6: Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）

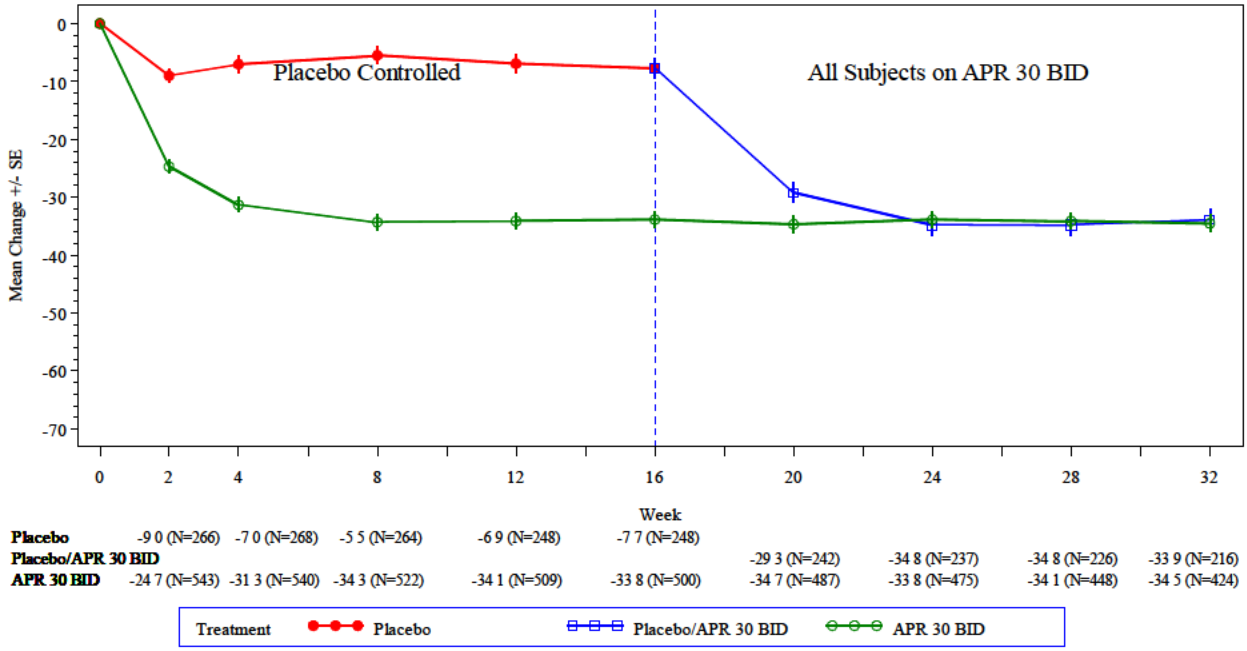
	PSOR-008		PSOR-009	
Endpoint	**Placebo (n = 282)**	**APR 30 BID (n = 562)**	**Placebo (n = 137)**	**APR 30 BID (n = 274)**
Baseline, n[a]	277	559	133	268
Mean ± SD	65.2 ±24.79	66.2 ± 25.52	65.0 ± 25.96	67.8 ± 25.21
Median (min, max)	71.0 (1 – 100)	72.0 (0 – 100)	69.0 (3 – 100)	72.5 (1 – 100)
Week 16				
Mean ± SD	57.9 ± 29.60	34.7 ± 31.19	52.8 ± 33.29	34.3 ± 31.63
Median (min – max)	65.0 (1 – 100)	24.0 (0 – 100)	61.0 (0 – 100)	24.0 (0 – 100)
Mean Change from baseline ± SD	-7.3 ± 27.08	-31.5 ± 32.43	-12.2 ± 30.94	-33.5 ± 35.46
Median Change from baseline (min – max)	-3.0 (-95 – 72)	-31.0 (-99 – 76)	-6.0 (-97 – 66)	-34.0 (-100 – 59)
LS mean (95% CI)[b]	-7.3 (-10.9, -3.6)	-31.5 (-34.1, -29.0)	-12.2 (-18.0, -6.4)	-33.5 (-37.6, -29.4)
Treatment Comparison (apremilast – placebo)				
Difference in LS Means (2-sided 95% CI)[b]	-	-24.2 (-28.7, -19.8)	-	-21.3 (-28.4, -14.2)
2-sided p-value[b]	-	**< 0.0001**	-	**< 0.0001**

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.
[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value are included.
[b] Based on an ANCOVA model for the change from baseline at Week 16, with treatment group as a factor (an ANCOVA model). Unadjusted means and p values are provided. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: VAS values range from 0 mm to 100 mm. Higher scores correspond to worse pruritus (itch).
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 33、PSOR-009 治験総括報告書 Table 33.

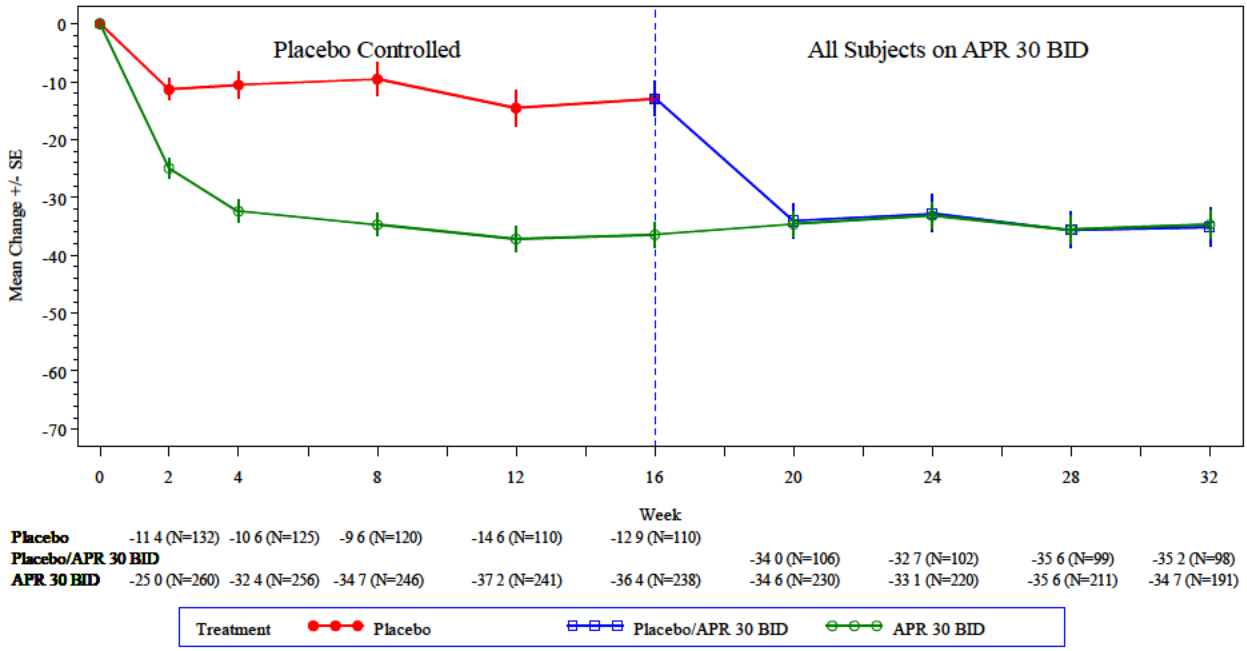
両試験とも、アプレミラストを投与された被験者では、そう痒 VAS スコアの改善が Week 2 から顕著に認められ（プラセボとの比較）、Week 8 でプラトーに達し、Week 32 まで持続した（Figure 9）。プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、同様にそう痒が改善した（Figure 9）。

Figure 9: Week 0～32 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（mm）の平均値の推移（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）

PSOR-008 試験



PSOR-009 試験



APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; SE = standard error; VAS = visual analog scale.
Note: Pruritus VAS scores range from 0 mm to 100 mm where higher scores correspond to worse pruritus (itch).
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 11、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 13.

皮膚不快感／疼痛 VAS スコア

皮膚病変に関連する皮膚不快感／疼痛でも、そう痒と同様に VAS スコアがアプレミラストを投与された被験者でプラセボより改善した（nominal $p < 0.0001$）。両試験でのベースラインの皮膚不快感

／疼痛 VAS スコアの平均値は、100 mm スケールで 56.9～58.9 mm の範囲であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 30）。アプレミラストを投与された被験者では、Week 16 のベースラインからの減少量の平均値は PSOR-008 試験で 28.3 mm、PSOR-009 試験で 28.5 mm であり、ベースラインから 50%改善した。

アプレミラストを投与された被験者では、皮膚不快感／疼痛 VAS スコアの改善が Week 32 まで持続した。

そう痒、皮膚不快感及び疼痛は、乾癬患者の幸福感に悪影響を及ぼす重要な症状であり、これらの程度は患者の QOL 及び労働生産性と有意に相関していることが報告されている（Ljosaa, 2010、Reich, 2010、Lewis-Beck, 2013）。両試験とも、アプレミラスト投与により、局面型乾癬の所見に加えて、そう痒及び皮膚不快感／疼痛が顕著に軽減することが示された。

4.1.4.2.2. 爪乾癬の改善

爪乾癬はアプレミラスト投与により顕著に改善した。ベースラインに爪乾癬を有していた被験者の割合は、PSOR-008 試験で 66%、PSOR-009 試験で 64.7%であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.6 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.6）。両試験とも、これらの被験者での Week 16 の NAPSI スコアのベースラインからの減少率は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（PSOR-008 試験：$p < 0.0001$、PSOR-009 試験：$p = 0.0052$）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 6.5%、APR 30 BID 群−22.5%、PSOR-009 試験ではそれぞれ−7.1%、−29.0%であった。また、Week 16 の NAPSI スコアのベースラインから 50%以上の減少（NAPSI-50）を達成した被験者の割合（NAPSI-50 反応率）も APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（いずれも nominal $p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 14.9%、APR 30 BID 群 33.3%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 18.7%及び 44.6%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 32）。

また、アプレミラストを投与された被験者では、爪乾癬の改善が Week 32 まで持続した（2.7.3［局面型乾癬］Table 42）。プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者では、Week 24 及び 32 の NAPSI スコアの改善が Week 16 より大きかった。投与期間が長いほど健康な爪が成長して NAPSI スコアが改善することから、これは予測どおりの結果である。プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者では、Week 24 及び 32 の NAPSI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、PSOR-008 試験ではそれぞれ−42.1%及び−43.6%、PSOR-009 試験では−42.6%及び−60.0%であった。プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者では、Week 32 の NAPSI-50 反応率は PSOR-008 試験 45.2%、PSOR-009 試験 55.4%であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、Week 32 に明らかな爪乾癬の改善が認められた。Week 32 の NAPSI スコアのベースラインからの変化率の平均値は、PSOR-008 試験−24.6%、PSOR-009 試験−47.6%で、Week 32 の NAPSI-50 反応率はそれぞれ 34.9%及び 52.0%であった。

一般的に爪乾癬の症状を効果的に治療することは最も困難と考えられているが（Canadian Dermatology Association, 2009、Menter, 2008）、アプレミラスト投与により爪乾癬の治療で顕著な効果が認められた。

4.1.4.2.3. 頭皮乾癬の改善

ベースラインに中等度（スコアが 3）、重度（4）又は極めて重度（5）の頭皮乾癬を有していた被験者の割合は、PSOR-008 試験で 66.7%、PSOR-009 試験で 65.5%であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.1.5.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）。両試験とも、これらの被験者で Week 16 に ScPGA スコアが 0 又は 1（消失又は最小）であった割合は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 17.5%、

APR 30 BID 群 46.5%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 17.2%及び 40.9%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 33）。

頭皮乾癬の改善は、アプレミラストの 32 週間投与によりほぼ持続した。アプレミラスト投与を継続した被験者では、Week 32 に ScPGA スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、PSOR-008 試験で 37.4%、PSOR-009 試験で 32.4%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 43）。プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者でも効果が認められ、PSOR-008 試験で 43.6%、PSOR-009 試験で 50.7%であった。

4.1.4.3. Quality of Life の改善

乾癬は QOL に悪影響を及ぼす。PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験では、アプレミラスト投与により QOL が顕著に改善した。QOL の測定のために複数のバリデーションされた指標を用いた。その結果を以下に示す。

4.1.4.3.1. Dermatology Life Quality Index（DLQI）

DLQI は、皮膚疾患の影響による患者の障害度を評価するために開発され、皮膚科の医療現場で用いられている単純かつ簡単で実用的な質問票である（Finlay, 1994）。DLQI 合計スコアの臨床的に意義のある最小変化（MCID）はベースラインから 5 点以上減少した場合と定義されている（Khilji, 2002、NICE, 2012）。両試験とも、ベースラインの DLQI 合計スコアの平均値は約 12.5 点であり、QOL に対する乾癬の悪影響が顕著であった。両試験とも、Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（いずれも $p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ群−2.1 点、APR 30 BID 群−6.6 点、PSOR-009 試験ではそれぞれ−2.8 点及び−6.7 点で、APR 30 BID 群では MCID の 5 点を超えていた（2.7.3［局面型乾癬］Table 25）。

両試験とも、ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超の被験者での、Week 16 に DLQI 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少した被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（nominal $p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 33.5%、APR 30 BID 群 70.2%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 42.9%及び 70.8%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 29）。

維持投与期（Week 16～32）では、両試験とも、DLQI 合計スコアのベースラインからの改善は、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者と、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者で同様であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 38）。PSOR-008 試験では、Week 32 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者で−6.3 点、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者で−7.3 点、PSOR-009 試験ではそれぞれ-7.4 点及び−7.0 点であり（2.7.3［局面型乾癬］Table 38）、両試験とも両投与群で MCID の 5 点を超えており、Week 16（2.7.3［局面型乾癬］Table 25）より大きかった。

維持投与期（Week 16～32）では、ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超の被験者での、DLQI 合計スコアがベースラインから MCID の 5 点以上減少した被験者の割合は、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者と、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者で同程度であり、Week 32 では PSOR-008 試験でプラセボ/APR 30 BID 群が 58.3%、APR 30 BID/APR 30 BID 群が 57.5%、PSOR-009 試験でそれぞれ 65.2%及び 50.9%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 39）。

PASI-50 及び DLQI 合計スコアの 5 点以上の改善

治療ガイドラインでは、PASI-50 を達成し、かつ DLQI 合計スコアが 5 点以上改善することが有効性の最低限の目標であり、治療無効による中止基準とされている（NICE, 2012、Pathirana, 2009）。両試験とも、Week 16 にこの目標に達した被験者の割合は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群 48.1%、プラセボ群 11.0%（nominal $p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 49.1%及び 13.4%（nominal $p < 0.0001$）であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 29）。

維持投与期では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者での、PASI-50 を達成し、かつ DLQI 合計スコアが 5 点以上改善した被験者の割合は、Week 32（PSOR-008 試験：42.9%、PSOR-009 試験：36.7%）までおおむね持続しており、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者の Week 32 での割合は PSOR-008 試験で 45.6%、PSOR-009 試験で 54.3%であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 39）。

4.1.4.3.2. SF-36v2 の MCS 及び PCS スコア

ベースラインの SF-36v2 の MCS スコアの平均値は、PSOR-008 試験ではプラセボ群 46.97 点、APR 30 BID 群 45.81 点、PSOR-009 試験ではそれぞれ 45.32 点及び 45.44 点であった。

両試験とも、Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの改善（増加量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく（PSOR-008 試験：nominal $p < 0.0001$、PSOR-009 試験：nominal $p = 0.0078$）、変化量の平均値は、PSOR-008 試験ではプラセボ群−1.02 点、APR 30 BID 群 2.39 点、PSOR-009 試験ではそれぞれ 0.00 点及び 2.58 点であった（2.7.3［局面型乾癬］Table 26）。PSOR-009 試験の APR 30 BID 群では MCID の 2.5 点を超えていた。

両試験とも、SF-36v2 の PCS スコアの改善に投与群間で有意（nominal）な差は認められなかった。ただし、ベースラインの平均スコアは両試験ともに各群約 49 点と、米国の一般集団の平均スコア（50 点）と同程度で改善の余地が限られていたことを考慮すると、PCS スコアで顕著な変化がみられなかったことは予想されたことである。

アプレミラスト投与を Week 32 まで継続したところ、SF-36v2 の MCS スコアは更に改善した。両試験とも、アプレミラスト投与を継続した被験者では、Week 24 及び 32 の MCS スコアのベースラインからの変化量の平均値が MCID の 2.5 点を超えており、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、Week 24 及び 32 の MCS スコアはアプレミラストを継続した被験者と同様に改善（増加）した（2.7.3［局面型乾癬］Table 41）。

両試験とも、アプレミラスト投与を継続することで、SF-36v2 の MCS スコアが改善することが示された。なお、MCS スコアは、乾癬患者で他の障害の指標（DLQI）と関連が強いことが示されている（Nichol, 1996）。

4.1.4.4. 部分集団解析

主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率、主な副次的評価項目である Week 16 の sPGA 反応率及び Week 16 の PASI-50 反応率については、部分集団解析を実施した。以下に示す部分集団について解析し、FAS を対象に LOCF 法により欠測値を補完した。

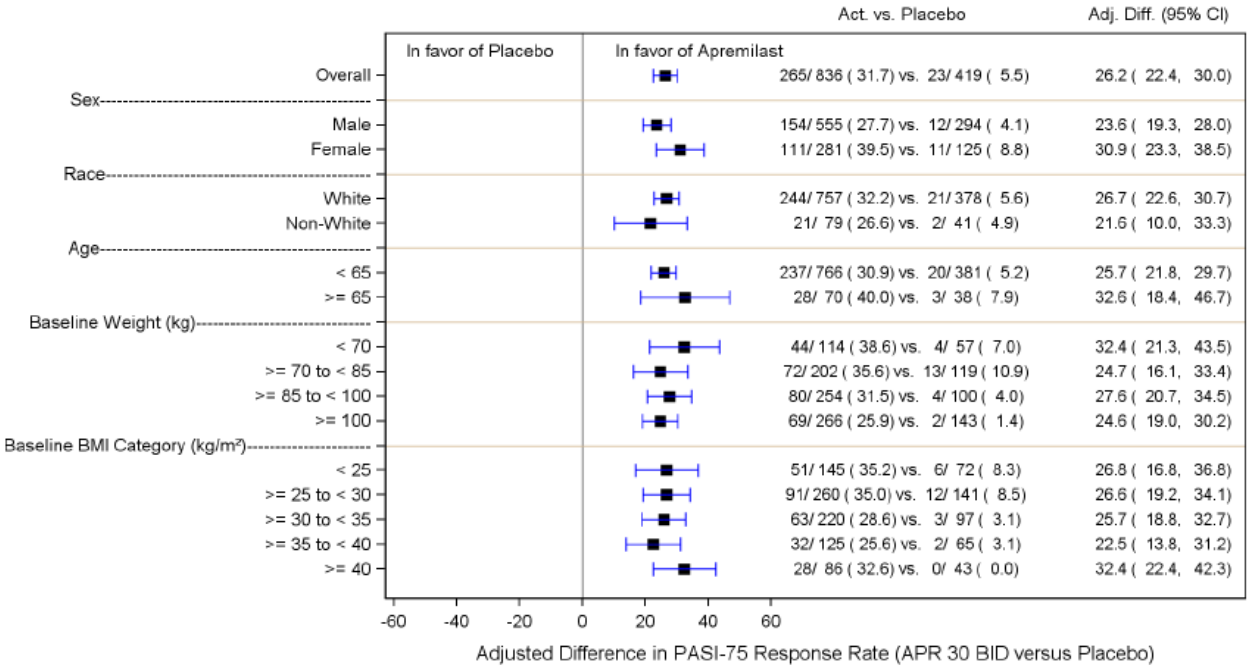
- 人口統計学的因子：性別、人種、年齢、体重、BMI、地域、ベースライン時の PASI、sPGA 及び BSA、アルコール摂取及び喫煙の状況

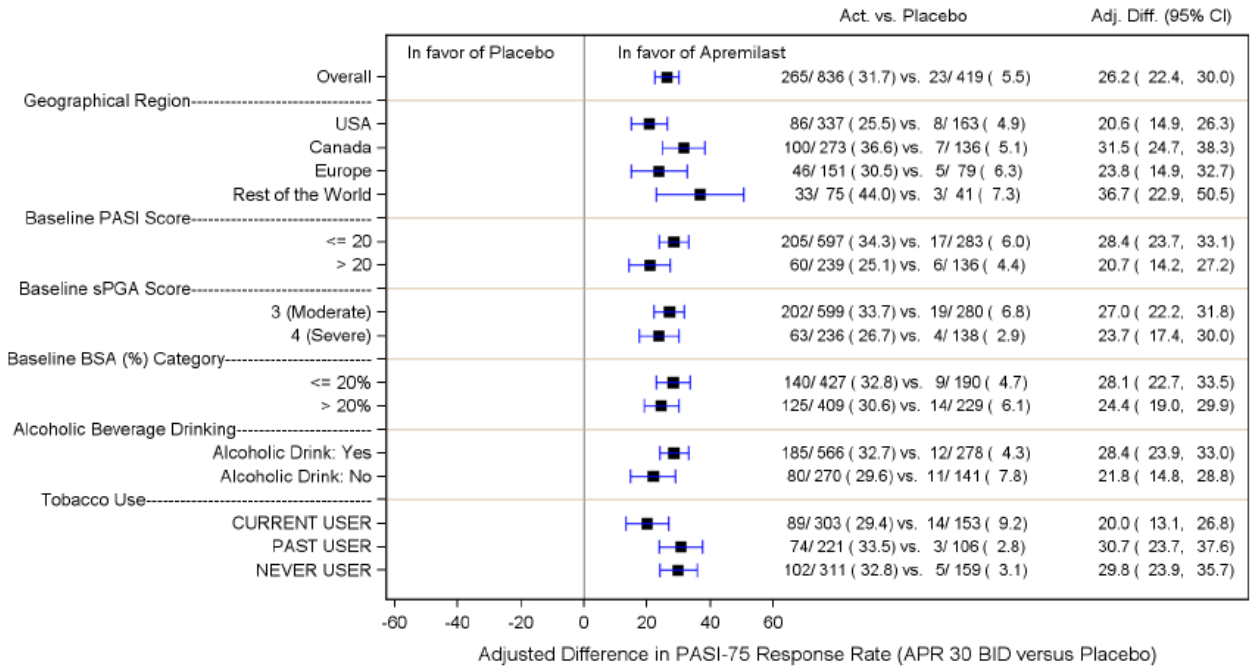
- ベースライン時の疾患特性：1) ベースライン時の PASI、sPGA 及び BSA、2) 局面型乾癬の罹病期間、3) 爪、頭皮又は掌蹠乾癬の病歴、4) 乾癬の前治療のレジメン数及び種類（光線療法、標準的な全身療法、生物学的製剤による治療）、5) PsA の病歴

すべての部分集団で、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の有効性が認められた。PSOR-008 試験と PSOR-009 試験の併合解析の結果、Week 16 の PASI-75 反応率はすべての部分集団で APR 30 BID 群でプラセボ群より良好であり（Figure 10、Figure 11 及び Figure 12）、Week 16 の sPGA 反応率も同様にすべての部分集団で APR 30 BID 群でプラセボ群より良好であった（2.7.3［局面型乾癬］ Figure 36、Figure 37 及び Figure 38）。

PASI-50 反応率での部分集団解析結果は、ある程度の被験者数で意義のある評価が可能であった部分集団では PASI-75 反応率の結果を支持するものであった（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］ Table 14.2.1.1.2.2）。

Figure 10:Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、LOCF）（併合解析）



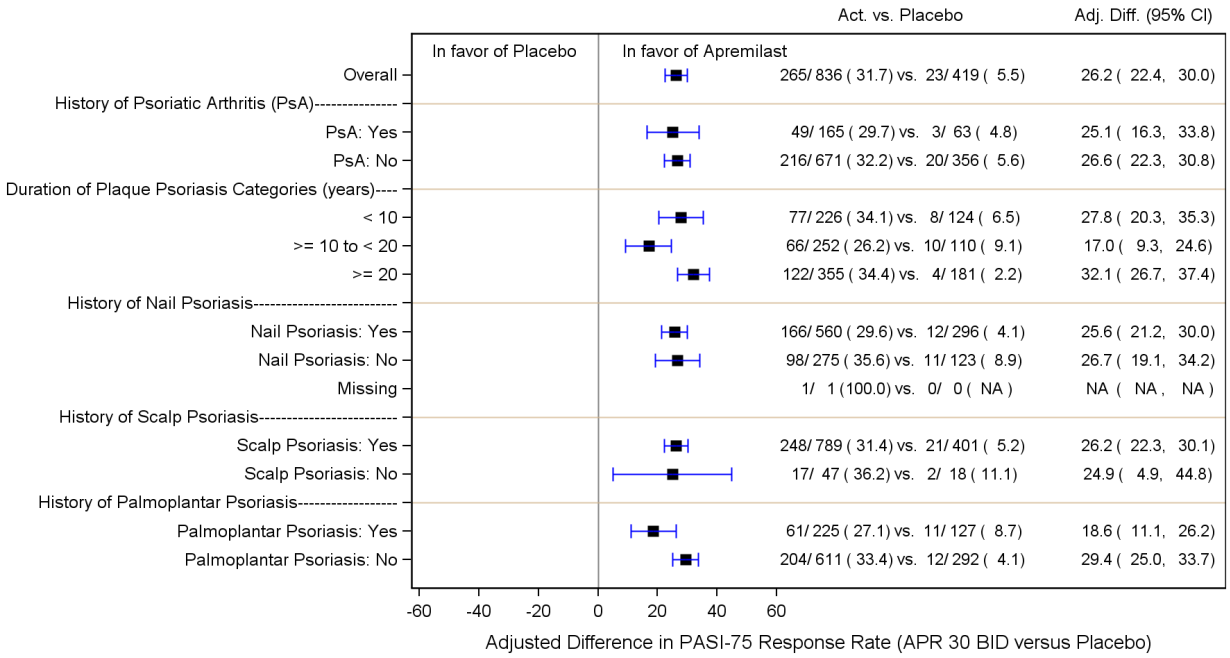


Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; BSA = body surface area; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment; vs = versus.

Note: Rest of the World refers to Australia.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1.

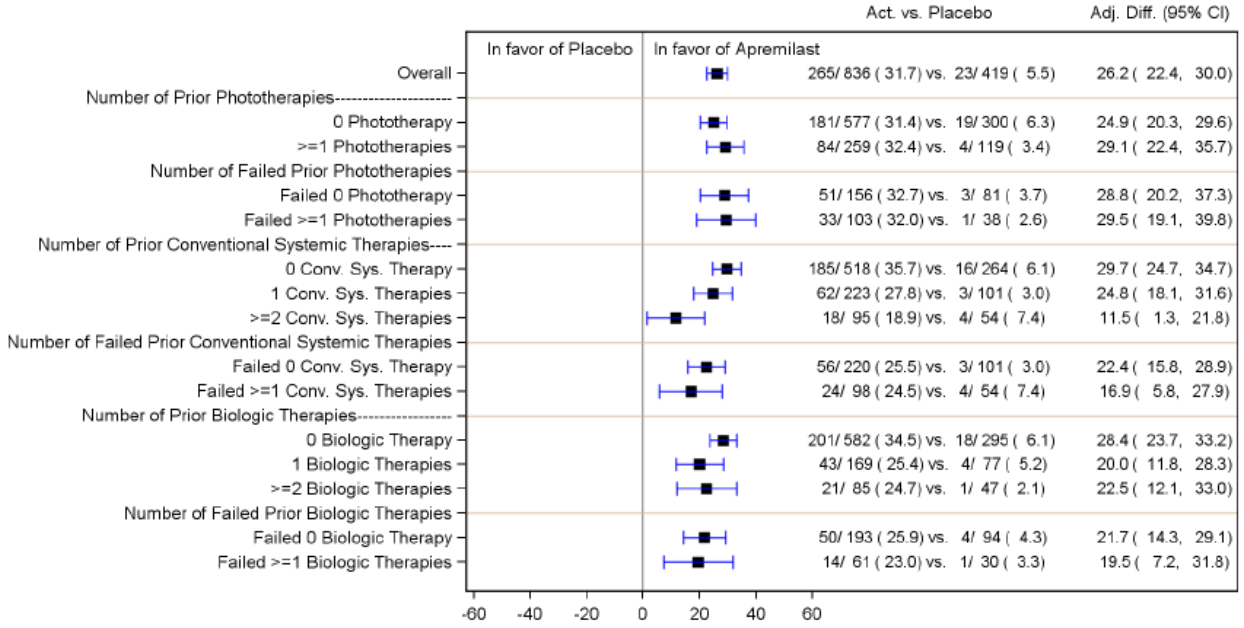
Figure 11:Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：ベースライン時の疾患特性（FAS、LOCF）（併合解析）

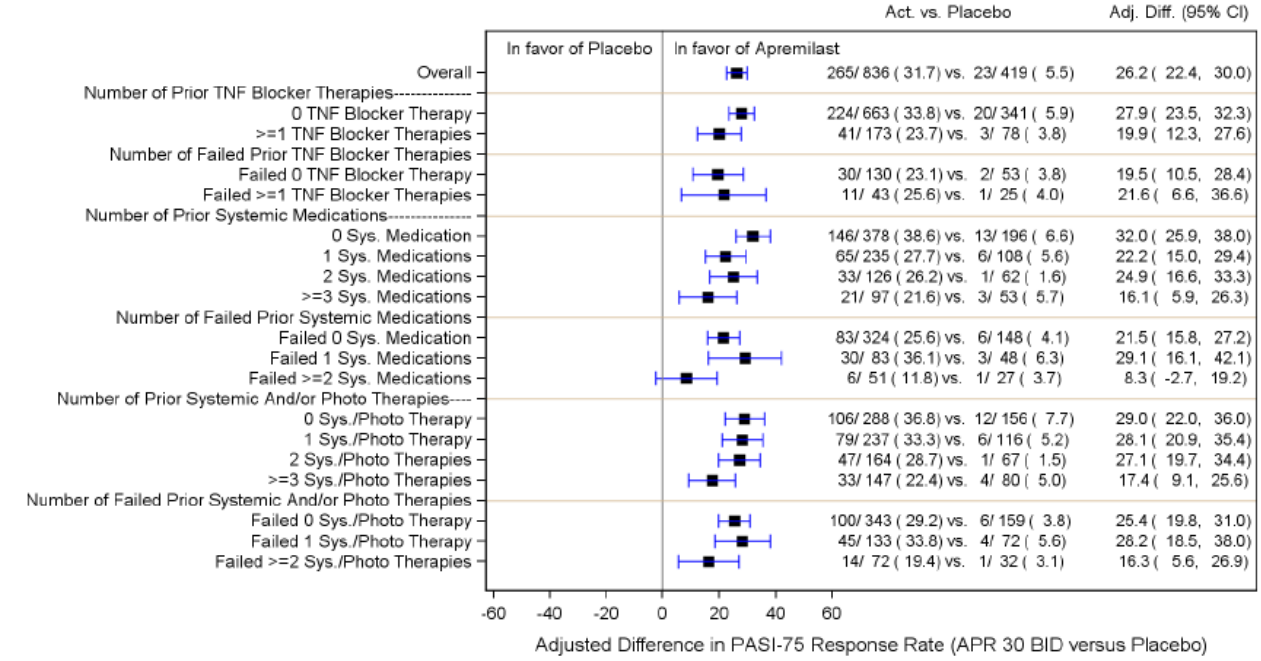


Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; NA = not applicable; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; vs = versus.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1.

Figure 12:Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：前治療数（FAS、LOCF）（併合解析）





Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Conv = conventional; Diff = difference; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Sys = systemic; TNF = tumor necrosis factor; vs = versus.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1.

4.1.5. 効果の持続、耐薬性

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）は現在実施中であり、予定試験期間は 5 年である。本申請では、Week 52 までの利用可能なデータを示した。

両試験とも、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、中等症～重症の局面型乾癬の重症度（Week 16 の PASI-75 及び sPGA）は、プラセボより統計学的に有意に改善した。また、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者での Week 32 の PASI-75 及び sPGA 反応率は、プラセボ対照期の APR 30 BID 群と同様であり、Week 32 の PASI-75 及び sPGA の反応率は、プラセボ群で Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者（アプレミラストを 16 週間投与）とアプレミラストを 32 週間投与された被験者で同程度であった。

両試験とも、アプレミラストの投与を継続した被験者では、PASI 反応率が Week 32（再割付時）から Week 52 までほぼ持続しており、効果が持続することが示された。アプレミラストを 52 週間投与された被験者では、sPGA 反応率も Week 32 から Week 52 までほぼ持続していた。また、Week 32 にプラセボに再割付された後アプレミラストを再投与された被験者の多くは、PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を再度達成し、このような被験者での再投与期間の平均値は、PSOR-008 試験で 13.8 週、PSOR-009 試験で 11.4 週であった。

Week 16 では、その他の副次評価項目（乾癬病変の BSA の変化率：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.1 項、PASI の変化率：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.2 項、PASI-50 反応率：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.3 項、そう痒 VAS スコアの変化量：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.4 項、DLQI 合計スコアの変化量：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.5 項、NAPSI の変化率：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.12 項及び ScPGA の変化率：2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.13 項）でも、一貫して治療効果が認められた。アプレミラストの投与を継続した被験者では、これらの評価項目でも Week 16 に認められた効果が Week 32 から Week 52 まで持続していた。

4.1.6. 有効性に関するブリッジング（国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の比較）

局面型乾癬を対象としたアプレミラストの国内臨床開発プログラムでは、国内後期第 2 相試験（PSOR-011 試験）をブリッジング試験と位置づけ、外国（米国及びカナダ）で実施された後期第 2 相試験（PSOR-005 試験）をブリッジング対象試験として、外国臨床試験データの日本人集団への外挿可能性を評価した。

4.1.6.1. ブリッジング試験の試験デザイン

ブリッジング試験である国内 PSOR-011 試験は、中等症～重症の局面型乾癬日本人患者でのアプレミラスト 2 用量の有効性、安全性、薬物動態を評価することを目的とした後期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験であり、ブリッジング対象試験と位置づけた外国 PSOR-005 試験（米国及びカナダで実施された後期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験）と同様の試験デザインとした（Table 7）。

対象患者

国内 PSOR-011 試験の選択・除外基準は、原則として外国 PSOR-005 試験と同一になるように設定した（Table 8）。慢性の局面型乾癬と診断され、PASI スコアが 12 以上で BSA が 10%以上の症状が安定している患者を対象とした。なお、乾癬治療の併用は、効果が弱い外用ステロイドの顔、腋窩部及び鼠径部への使用、サリチル酸を含む頭皮ケア剤、有効成分を含まない皮膚の保湿液の使用を除いて禁止した。ただし、国内 PSOR-011 試験では先行して実施された外国第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）を参考に一部の安全性に関する選択・除外基準（マイコバクテリア感染、

結核スクリーニング等）を緩和した。さらに、国内 PSOR-011 試験では PsA での本薬の有効性を評価するため、PsA を有する患者も含めた。

投与量・投与期間

外国 PSOR-005 試験ではプラセボ、10、20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与の 4 群で評価したが、10 mg 1 日 2 回投与群が Week 16 の PASI-75 反応率でプラセボに有意な差を示さなかったことから、国内 PSOR-011 試験では 20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与を評価した。さらに、この用量の設定は、PsA 患者を対象とした外国第 2 相試験（PSA-001 試験）、並びに日本人、白人及び中国人の健康被験者を対象とした臨床薬理試験（CP-018 試験）の結果からも支持されている（2.7.3［局面型乾癬］1.2.2.3 項）。

国内 PSOR-011 試験でのプラセボ対照期は外国 PSOR-005 試験と同様に 16 週間とし、総投与期間は日本人患者での長期投与時の安全性を評価する目的で、プラセボ群の被験者もアプレミラストを 52 週間投与されるよう 68 週間とした。なお、プラセボ群の被験者もアプレミラスト投与期間が 24 週間となる Week 40 までのデータが取得されるように最後の被験者が Week 40 となった時点（2015 年 5 月 8 日）でカットオフした解析結果を外国 PSOR-005 試験の 88 週カットオフデータとの比較に用いた。プラセボ群の被験者もアプレミラスト投与期間が 52 週間となる Week 68 まで投与した結果は 4.1.7 項に提示する。

有効性の評価項目

主要評価項目は、外国 PSOR-005 試験と同じく Week 16 の PASI-75 反応率とし、重要な副次評価項目も同様に sPGA スコアが改善した被験者の割合とした。なお、これらは国際的にも汎用されている標準的な評価項目（Frederiksson, 1978、Leonardi, 2003）である。

Table 7: 国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験のデザイン

	国内 PSOR-011 試験	外国 PSOR-005 試験
試験の目的	主目的： 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラスト 2 用量（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回経口投与）の臨床的有効性を、プラセボを対照として評価する	主目的： 中等症～重症の局面型乾癬患者に対して、アプレミラスト 3 用量（10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を経口投与したときの臨床的有効性を評価する
投与量・投与方法	プラセボ BID、20 mg BID、30 mg BID	プラセボ BID、10 mg BID、20 mg BID、30 mg BID
投与期間	プラセボ対照期：16 週間 継続投与期：52 週間	プラセボ対照期：16 週間 実薬投与期間：継続投与期（8 週間）＋継続投与試験（28 週間）＋長期継続投与試験（4 年間）
有効性評価項目	主要評価項目：Week 16 の PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率） 副次評価項目： ・sPGA スコア ・乾癬病変の BSA ・PASI スコアの変化率 ・PASI-50 ・DLQI スコア ・SF-36v2 の MCS スコア ・そう痒 VAS スクリーニング時に PsA と診断された被験者： ・ACR20 ・PsA の疼痛 VAS ・HAQ-DI	主要評価項目：Week 16 の PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率） 副次評価項目： ・sPGA スコア ・乾癬病変の BSA ・PASI スコアの変化率 ・PASI-50/90/100 ・DLQI スコア ・SF-36v2 ・観察追跡期での再発までの時間

sPGA:static Physician Global Assessment、BID: twice daily、BSA: body surface area、PASI : Psoriasis Area and Severity Index、PASI-50/75/90/100: 50%/75%/90%/100% reduction in the PASI score、PsA: Psoriatic Arthritis、DLQI: Dermatology Life Quality Index、SF-36v2: Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2、MCS: Mental Component Summary、VAS: visual analog scale 、ACR20: 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria、HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index

Table 8: 国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の主な選択基準・除外基準

国内 PSOR-011 試験	外国 PSOR-005 試験
選択基準	
スクリーニング前、少なくとも 6 ヵ月にわたり状態が安定しており、慢性の局面型乾癬と診断され、かつ、スクリーニング及びベースライン（投与 0 週）時に PASI スコア 12 以上及び乾癬病変の BSA10%以上の者	スクリーニングの少なくとも 6 ヵ月前に、以下に定義する安定した慢性の局面型乾癬と診断された者 PASI スコアが 12 点以上 乾癬病変の BSA が 10%以上
局所療法が不適と判断される（疾患の重症度及び病変部位範囲等に基づく）又は、少なくとも一つの局所療法を 4 週間にわたり実施しても適切に治療されていない若しくは病状をコントロールできていない者	光線療法又は全身療法が適応となる者：全身療法歴の有無にかかわらず、乾癬のコントロールのために、紫外線照射又は全身療法（例：紫外線 B 波［UVB］照射、ソラレン-長波長紫外線照射［PUVA］療法、メトトレキサート、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシウレア、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン又は承認された生物学的製剤による治療等）が必要であると治験担当医師により判断された者
除外基準	
スクリーニング前又は割り付け前に、過去に自殺企図したことがある、又は過去 3 年以内に入院措置を要した重大な精神疾患の既往がある者	－
スクリーニング前 4 週間以内に、抗生物質の経口投与若しくは注射が必要となる細菌感染、又は重大なウイルス感染若しくは真菌感染の既往を有する者。これらの感染症に対する治療はスクリーニングの 4 週以上前までに完了し、治癒していること	スクリーニング前 3 年以内に抗酸菌（Mycobacterium tuberculosis 等、菌種は問わない）の活動性感染の既往を有し、治療成功の記録がない者 スクリーニングの少なくとも 3 年前に治療が完了しているが記録がない場合には、割付前に Celgene 社が許可しない限り、組み入れは不可とした
活動性結核を有する、又は治療不十分な結核の既往を有する者[a]	精製ツベルクリン（PPD）皮膚検査が陽性であり、M. tuberculosis 結核菌の感染が確認された者。PPD 検査が陽性の被験者は除外することとした
	以下により、治療不十分な M. tuberculosis 感染の既往を有すると確認された者 1. 被験者の診療記録に M. tuberculosis 感染に対する治療が不十分であったことが記載されている 2. 被験者本人から治療不十分な M. tuberculosis 感染の既往を有することが報告されている
悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者。ただし、以下を除く 1. 完治した皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮内癌 2. 完治した子宮頸部上皮内腫瘍形成又はスクリーニング前 5 年以内に再発のない子宮頸部上皮内癌	悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者（治療された［すなわち完治した］皮膚の基底細胞癌を除く）
スクリーニング前 4 週間以内に乾癬の急性増悪を認めた者。乾癬の急性増悪とは、治療介入が必要となるような突発的な乾癬の悪化、若しくは新たに全身性の紅皮症、炎症性の乾癬、又は膿胞性乾癬として診断された場合と定義する	スクリーニング前 4 週間以内に乾癬の急性増悪（Flare）を認めた者。乾癬の急性増悪とは、治療介入が必要となるような突発的な乾癬の悪化、若しくは新たに紅皮症、滴状乾癬、又は膿疱性乾癬として診断された場合と定義する

下線：2 試験で異なる部分を示す。

a PSOR-011 試験以前に実施した第 2 相試験では、結核感染の可能性を排除するためツベルクリン反応検査をスクリーニング時に実施して陽性の患者を除外していたが、外国第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）では実施していないため、国内 PSOR-011 試験でも同様とした。

4.1.6.2. 臨床試験結果の類似性の評価

4.1.6.2.1. 被験者の内訳

国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験にはそれぞれ 254 名及び 352 名が組み入れられた（Table 9）。このうちプラセボ対照期（Week 0～16）を完了した被験者は、国内 PSOR-011 試験で 217 名（85.4%）、外国 PSOR-005 試験で 287 名（81.5%）であった。

Table 9: 被験者の内訳（Week 0～16、ランダム化された被験者）

	Number (%) of Subjects								
	PSOR-011				PSOR-005				
	Placebo n = 84	APR 20 BID n = 85	APR 30 BID n = 85	Total N = 254	Placebo n = 88	APR 10 BID n = 89	APR 20 BID n = 87	APR 30 BID n = 88	Total N = 352
Entered[a]	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)	88 (100.0)	89 (100.0)	87 (100.0)	88 (100.0)	352 (100.0)
Took at least 1 dose of IP during the phase	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)	88 (100.0)	89 (100.0)	87 (100.0)	88 (100.0)	352 (100.0)
Completed	72 (85.7)	69 (81.2)	76 (89.4)	217 (85.4)	72 (81.8)	79 (88.8)	66 (75.9)	70 (79.5)	287 (81.5)
Completed and entered next phase[b]	71 (84.5)	69 (81.2)	76 (89.4)	216 (85.0)	70 (79.5)	77 (86.5)	66 (75.9)	67 (76.1)	280 (79.5)
Completed and did not enter next phase[c]	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	2 (2.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.4)	7 (2.0)
Did not complete[d]	12 (14.3)	16 (18.8)	9 (10.6)	37 (14.6)	16 (18.2)	10 (11.2)	21 (24.1)	18 (20.5)	65 (18.5)

APR = Apremilast; BID = twice daily; IP = investigational product.
a Includes randomized subjects.
b Includes subjects who had IP dispensed for the Active Treatment Phase (Weeks 16 to 68).
c Includes subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date no earlier than the visit window for Week 16 (16 weeks – 4 days).
d Includes subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date earlier than the visit window for Week 16 (16 weeks – 4 days).
Source： PSOR-011 治験総括報告書 Table 3、PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.1

4.1.6.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

被験者の人口統計学的特性は、年齢 65 歳以上が国内 PSOR-011 試験で 16.9%及び外国 PSOR-005 試験で 8.5%（以下同順）、年齢は 50.8 歳及び 44.3 歳（平均値、以下同様）、体重は 69.9 kg 及び 91.8 kg、BMI は 25.10 kg/m^2 及び 31.21 kg/m^2 であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 10 及び PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.1.1）。年齢は国内 PSOR-011 試験でやや高く、体重及び BMI は外国 PSOR-005 試験で高かったが、その他の項目はおおむね同様であった。全体として、各試験の被験者の人口統計学的特性は、国内及び外国の中等症～重症の局面型乾癬患者集団（Kawada, 2003、Asahina, 2010、Igarashi, 2012、Augustin, 2010、Kim, 2010、Kimball, 2008）とおおむね一致していると考えられた。

疾患特性では、ベースラインの乾癬病変の BSA は、国内 PSOR-011 試験で 30.3%及び外国 PSOR-005 試験で 22.0%であり、PASI スコアは 21.20 及び 18.5 であり、 sPGA スコアは多くの被験者で 3 点以上であった（3 点［53.1%及び 58.5%］、4 点［25.2%及び 33.5%］、5 点［4.3%及び 3.4%］）。乾癬に対して何らかの全身療法による治療歴を有していた被験者は 32.3%及び 50.0%、PsA の病歴を有していた被験者は 3.5%及び 21.0%で外国 PSOR-005 試験の方が多かったが、その他の項目はおおむね同様であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 11 及び PSOR-005 治験総括報告書 Table 12、Table 15）。

4.1.6.2.3. 併用薬剤

プラセボ対照期間中、国内 PSOR-011 試験で最も多かった併用薬剤は皮膚科用薬であり、外国 PSOR-005 試験に比べて多かった（国内 PSOR-011 試験 81.5%、外国 PSOR-005 試験 14.8%、以下同順）。そのほかの多く使用された併用薬剤は国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験で同様であり、消化器・代謝（29.5%、35.8%）、循環器系（28.0%、29.5%）、筋骨格系（23.6%、36.4%）、血液・造血器官（11.4%、16.2%）、呼吸器（36.2%、29.5%）、神経系（15.4%、46.3%）に分類されるものであった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.1.8.1 及び PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.8.1）。

4.1.6.2.4. 有効性

主要評価項目である Week 16（LOCF）の PASI-75 反応率を比較した結果を以下に示す。なお、有効性の解析対象集団は、国内 PSOR-011 試験ではランダム化されて少なくとも 1 回は治験薬を投与された被験者（mITT 集団）、外国 PSOR-005 試験ではランダム化された被験者（ITT 集団）と定義した。いずれの試験でもランダム化された被験者全員が少なくとも 1 回は治験薬を投与された。

国内 PSOR-011 試験では、Week 16（LOCF）の PASI-75 反応率は APR 20 BID 群 23.5%、APR 30 BID 群 28.2%で、いずれもプラセボ群（7.1%）より有意に高く（それぞれ $p = 0.0032$ 及び $p = 0.0003$）、（Table 10）、外国 PSOR-005 試験では、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でそれぞれ 28.7%及び 40.9%で、いずれもプラセボ群（5.7%）より有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）（Table 11）。また、いずれの試験でも PASI-75 反応率は用量反応性がみられた。なお、これらの試験は試験間で統計学的に比較するためにデザインされたものではないが、国内 PSOR-011 試験ではいずれのアプレミラスト群の PASI-75 反応率も外国 PSOR-005 試験より低かった。しかしながら、外国第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）での試験結果（APR 30 BID 群の PASI-75 反応率 33.1%及び 28.8%［2.5.4.1.4.1.1 項］）と同程度であった。

Table 10: Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）（国内 PSOR-011 試験）

Endpoint	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Subjects who achieved a PASI-75 Response at Week 16, n (%)	6 (7.1)	20 (23.5)	24 (28.2)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	16.4 (5.8, 27.0)	21.1 (10.1, 32.1)
2-sided p-value[b]	--	**0.0032**	**0.0003**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
a The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
b The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 17

Table 11: Week 16 の PASI-75 反応率（ITT 集団、LOCF）（外国 PSOR-005 試験）

Endpoint	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Subjects who achieved a PASI-75 Response at Week 16, n (%)	5 (5.7)	10 (11.2)	25 (28.7)	36 (40.9)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	5.6 (-2.6, 13.7)	23.1 (12.4, 33.7)	35.2 (23.9, 46.6)
2-sided p-value[b]	--	0.1846	**< 0.0001**	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; ITT = intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
a The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
b The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 18

重要な副次評価項目である Week 16（LOCF）の sPGA スコアの改善も、PASI-75 反応率と同様であった。国内 PSOR-011 試験では、sPGA スコアが改善した（ベースラインのスコアが 3 点以上で、Week 16 が 0 点［消失］又は 1 点［ほぼ消失］）被験者の割合は APR 20 BID 群 23.9%、APR 30 BID 群 29.6%で、いずれもプラセボ群（8.8%）より有意に高く（p = 0.0165 及び p = 0.0020）（Table 12）、外国 PSOR-005 試験でも APR 20 BID 群 25.0%、APR 30 BID 群 33.7%といずれもプラセボ群（12.6%）より有意に高かった（p = 0.0402 及び p = 0.0011）（Table 13）。また、いずれの試験でも sPGA スコアの改善した被験者の割合は用量依存的に高くなった。

Table 12: sPGA スコアが 0 点（消失）又は 1 点（ほぼ消失）となった被験者の割合（Week 16）（mITT 集団：ベースライン時 sPGA スコアが 3 点以上、LOCF）（国内 PSOR-011 試験）

Endpoint	Placebo N = 68	APR 20 BID N = 71	APR 30 BID N = 71
Subjects who achieved an sPGA score of clear (0) or minimal (1) at Week 16, n (%)	6 (8.8)	17 (23.9)	21 (29.6)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	15.1 (3.1, 27.1)	20.8 (8.2, 33.3)
2-sided p-value[b]	--	**0.0165**	**0.0020**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; sPGA = static Physician Global Assessment.
a The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
b The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: Includes subjects in the mITT population who had an sPGA score ≥ 3 (moderate or greater) at baseline.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 20

Table 13: sPGA スコアが 0 点（消失）又は 1 点（ほぼ消失）となった被験者の割合（Week 16）（ITT 集団：ベースライン時 sPGA スコアが 3 点以上、LOCF）（外国 PSOR-005 試験）

Endpoint	Placebo N= 87	APR 10 BID N = 86	APR 20 BID N = 80	APR 30 BID N = 83
Subjects who achieved an sPGA score of clear (0) or minimal (1) at Week 16, n (%)	11 (12.6)	9 (10.5)	20 (25.0)	28 (33.7)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	-2.2 (-11.7, 7.3)	12.4 (0.6, 24.1)	21.1 (8.8, 33.4)
2-sided p-value[b]	--	0.6541	**0.0402**	**0.0011**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; ITT = intent-to-treat; sPGA = static Physician Global Assessment.
a The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
b The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: Includes subjects in the ITT population who had a sPGA score ≥ 3 (moderate or greater) at baseline.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.1

4.1.6.3. 有効性のブリッジングの結論

以上のように、本薬は国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験のいずれでも、主要評価項目である Week 16 における PASI-75 反応率及び重要な副次評価項目である sPGA スコアに対して同様の効果を示し、有効性の類似性が確認された。以上より、外国臨床データ（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の外挿によりアプレミラストの有効性を評価することは妥当であると判断した。

4.1.7. 日本人乾癬患者に長期投与したときの有効性（PSOR-011 試験）

4.1.7.1. 被験者の内訳

216 名が実薬投与期（Week 16～68）に移行し、198 名（91.7%）が Week 40 を、184 名（85.2%）が実薬投与期（Week 68）を完了した（2.7.3［局面型乾癬］Table 96）。最も多かった実薬投与期の中止理由は有害事象であった（プラセボ/APR 20 BID 群 8.3%、APR 20 BID/APR 20 BID 群 8.7%、プラセボ/APR 30 BID 群 5.7%、APR 30 BID/APR 30 BID 群 3.9%）。

4.1.7.2. PASI-75 反応率（Week 16～68）

プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、PASI-75 反応率は、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで上昇した（2.7.3［局面型乾癬］Figure 32）。プラセボ対照期に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群であった被験者では PASI-75 反応率が投与期間をとおして高値を示した。さらに、これらの値は APR 20 BID 群と比べて APR 30 BID 群で高かった（2.7.3［局面型乾癬］Table 117）。

4.1.7.3. sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（Week 16～68）

プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、ベースラインの sPGA スコアが 3（中等度）以上の被験者で sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した割合（sPGA 反応率）は、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで上昇した（PSOR-011 治験総括報告書 Table 50）。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者では、全般的に 68 週にわたり sPGA 反応率が維持された。

4.2. 乾癬性関節炎での有効性

PsA に対するアプレミラストの有効性は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相 3 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）、及び DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者を対象とした第 3 相試験（PSA-005 試験）に基づいて評価した。2.5.4.2.1 項に詳述するが、これらの試験データを日本人 PsA 患者集団へ外挿することは、1）日本人及び外国人の局面型乾癬患者データの全体のブリッジング、2）局面型乾癬と PsA の患者、及び日本人と白人でのアプレミラストの薬物動態プロファイルの類似性、3）局面型乾癬と PsA の遺伝的及び免疫学的類似性、4）PsA の病態の日本と欧米との類似性を鑑みて可能と判断した。

外国人の PsA 患者データの日本人 PsA 患者への外挿可能性は 2.5.4.2.1 項に、PsA の第 3 相試験の背景及び結果は 2.5.4.2.2 項、2.5.4.2.3 項、2.5.4.2.4 項、2.5.4.2.5 項及び 2.5.4.2.6 項に示す。局面型乾癬の第 3 相試験での PsA に関連するデータは 2.5.4.2.7 項、国内 PSOR-011 試験での PsA に関連するデータは 2.5.4.2.8 項に示す。

4.2.1. 外国臨床データの日本人乾癬性関節炎患者への外挿可能性の評価

日本では PsA 患者が比較的少ないことから、検証的試験の実施は困難である。局面型乾癬と PsA の病態が遺伝的及び免疫学的に類似していること、並びにアプレミラストの薬物動態プロファイル及び PsA の特性が日本人と白人で類似していることから、PsA を対象とした外国第 3 相試験データを用いて、日本人の PsA 患者での有効性･安全性を評価できると考えている。

局面型乾癬及び PsA はいずれも、Th1 及び Th17 経路の細胞応答で過剰な免疫反応により症状を発現する同様な疾患であると考えられている（Villanova, 2013、Maeda, 2012）。実際、局面型乾癬及び PsA のいずれでも Th1 の免疫応答は、TNF-α や IFN-γ 等の T 細胞サイトカインの過剰発現が特徴であり、樹状細胞の IL-12 の産生に依存している。Th17 経路は、IL-17A の発現が特徴であり、樹状細胞の IL-23 の発現により活性化される。IL-12 及び IL-23 はともに、共通のサブユニット（IL-12/IL-23p40）を共有し、IL12B 遺伝子によりコード化されている。また、局面型乾癬及び PsA に感受性を示す遺伝子マーカーは、強力な感受性遺伝子座の HLA-Cw6、バリア機能後期角化膜遺伝子の LCE、Th1 及び Th17 経路遺伝子の IL12B、IL23A、IL23R 及び TNIP1 等、重複するものが多い。さらに、IL12B 遺伝子には 2 つの多型（rs3212227 及び rs6887695）があり、この遺伝子多型が局面型乾癬及び PsA のいずれでもリスクとして大きく関与している（Zhu, 2013a）。同様に、IL-23 受容体をコードしている IL23R 遺伝子の多型も局面型乾癬及び PsA の両方のリスクに大きく関与してい

ることが、メタアナリシスで示されている（Zhu, 2012）。TNF-α 遺伝子プロモーター領域の 308 位（A/G）にみられる遺伝子多型は局面型乾癬及び PsA に対して防御しているが、TNF-α-238A/G 及び 857T/C は 2 つの疾患を引き起こす大きなリスクとなっている（Zhu, 2013b）。TNIP1 は TNF-α-induced protein 3-interacting protein 1 をコードしており、TNF-α シグナル経路の下流にある nuclear factor-kappa B（NF-κB）の活性化を制御している（Ramirez, 2012）。このように局面型乾癬と PsA に共通して関連する遺伝子多型は Th1 及び Th17 経路に分類され、TNF-α、IL-12、IL-23 及び IL-17 の産生に関与している。以上のような局面型乾癬と PsA の遺伝的及び免疫学的な類似性を考慮すると、アプレミラストでは局面型乾癬のブリッジング試験で外国臨床データを日本人へ外挿することの適切性が確認されたこと（2.5.4.1.6 項）から、PsA の外国第 3 相試験データを用いて日本人 PsA 患者での有効性･安全性を評価できると考えている。

なお、薬物動態の評価では、アプレミラストの曝露に白人と日本人で臨床的に意義のある差はみられなかった（CP-018 試験）。また、主に白人での母集団薬物動態解析では、アプレミラストの薬物動態は PsA、関節リウマチ及び局面型乾癬等の異なる炎症性疾患をとおして同様であり（それぞれ、PSA-002-PK 試験、RA-002-PK 試験及び PSOR-008-PK 試験）、PSOR-011-PK 試験の母集団薬物動態解析では、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態は、白人の中等症～重症の局面型乾癬患者と同様であった（2.5.3.1 項）。以上のことから、日本人の PsA 患者でのアプレミラストの薬物動態（AUC 及び C_{max}）は、白人の PsA 患者、白人及び日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者と同様であると推測される。

日本人患者を対象とした大規模の多施設共同試験で、PsA の特性（年齢、性別、発症時の年齢、症状のパターン等）は欧米で報告されたものと同様であった（Ohara, 2015）。

4.2.2. 第 3 相試験の用量設定の根拠

第 3 相試験では、PsA に対するアプレミラストの有効性を評価するため、アプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与の効果を、プラセボを対照として評価した。これらの用量は、非臨床及び臨床の薬理学的データと第 2 相 2 試験（PsA を対象とした 1 試験［PSA-001 試験］、局面型乾癬を対象とした 1 試験［PSOR-005 試験］）に基づいて選択した。

局面型乾癬と PsA の遺伝的及び免疫学的な関連性から、PsA にも局面型乾癬と同様の安全性及び有効性プロファイルが当てはまると推定することは妥当と考えた。したがって、PsA での PSA-001 試験に加えて局面型乾癬での PSOR-005 試験の結果も踏まえて、PsA の第 3 相試験では 20 mg 1 日 2 回投与に加えて 30 mg 1 日 2 回投与も評価した。

用量設定の詳細は 2.7.3（乾癬性関節炎）1.2.4 項に示す。

4.2.3. 試験デザインの概要

本項では、外国で実施された PsA の第 3 相試験のデザインの特性を示す。PsA 患者を含む、局面型乾癬の試験のデザインは、2.5.4.1.1 項及び 2.5.4.1.2 項（外国第 3 相試験）並びに 2.5.4.1.6 項（国内第 2 相試験）に示す。

PsA を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）は同様のデザインで実施した。これらの試験は、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）、長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。

PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では 6 ヵ月間以上、PSA-005 試験では 3 ヵ月以上前に PsA と確定診断された患者を対象とした。4 試験すべてで、スクリーニング時に CASPAR 基準（Taylor, 2006）に合致し、活動性の疾患（腫脹関節数 3 以上及び圧痛関節数 3 以上）を有し、さら

に、PSA-004 試験では活動性 PsA に加えて、2 cm 以上の適格な乾癬病変を 1 つ以上有する患者を組み入れ、ベースラインの BSA で被験者を層別した。

PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では、低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がある患者を対象とした。低分子 DMARD（メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン）（単独又は併用療法）が 4 ヵ月以上投与され、スクリーニング前の少なくとも 4 週間は一定用量であった場合は低分子 DMARD（メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン）の継続投与を可能としたが、TNF-α 阻害薬等の生物学的製剤の併用投与は禁止した。

PSA-005 試験では、DMARD による治療歴がなく活動性疾患を有する患者を対象とし、メトトレキサート、レフルノミド及びスルファサラジン等の DMARD の併用投与は禁止した。

第 3 相試験の 4 試験すべてで、経口副腎皮質ホルモンは、スクリーニング前の 1 ヵ月以上の期間で用量が一定の場合は併用投与を可能とした。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は麻薬性鎮痛薬も、スクリーニング前の 2 週間以上の期間で用量が一定の場合は併用投与を可能とした。

適格と判断された患者を APR 20 BID 群、APR 30 BID 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 でランダム割付し、24 週間のプラセボ対照期に投与した。投与開始後 1 週間はアプレミラストを 1 日あたり 10 mg ずつ漸増投与した。

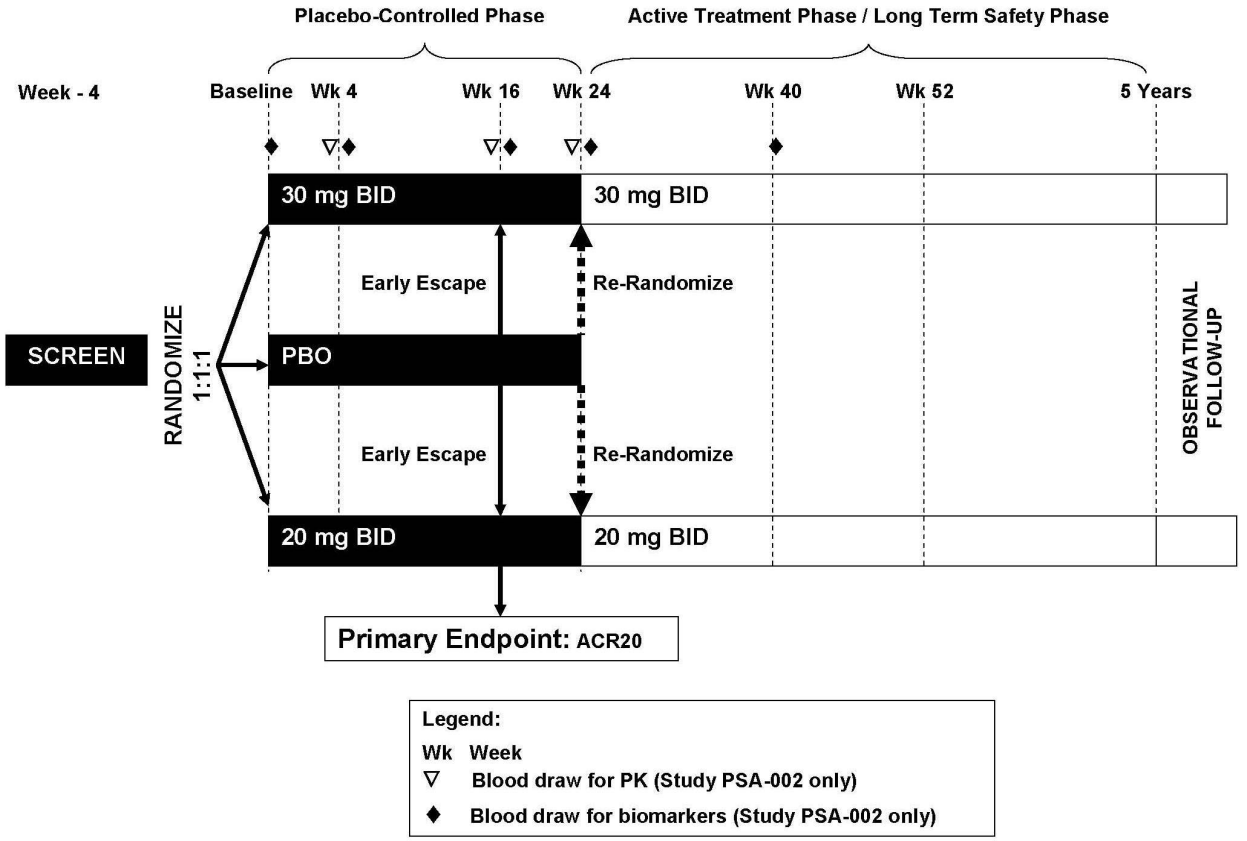
Week 16（主要評価の時点）で圧痛関節数又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった場合は早期離脱とし、盲検下で実薬を投与した。プラセボ群で早期離脱の基準に合致した場合は、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/20 EE 群）又はアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/30 EE 群）のいずれかに 1：1 で再割付し（盲検下）、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で早期離脱の基準に合致した場合は、プラセボ対照期に割り付けられた用量と同量のアプレミラストの投与を盲検下で継続した。

Week 24 に、プラセボ群で Week 16 に早期離脱しなかったすべての被験者を、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/20 XO 群）又はアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/30 XO 群）のいずれかに 1：1 で再割付し（盲検下）、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。Week 24 にアプレミラストを投与されていた被験者（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者及び Week 16 に早期離脱した被験者）は、盲検下で同じアプレミラストの投与を継続した。

データベース固定及び開鍵の前に、主要評価項目の評価時期を Week 24 から Week 16 へ変更した。プラセボ群の被験者が Week 16 に早期離脱できるデザインであったため、評価時点を Week 16 に変更して、プラセボを対照としてアプレミラストの有効性を厳密に評価できるようにした。なお、PsA の患者を対象にその他の全身療法を評価した最近の臨床試験では、評価時期を Week 12～16 の間に設定している（Antoni, 2005、Mease, 2005a、Kavanaugh, 2009）。

第 3 相試験のデザインを Figure 13 に示す。

Figure 13:第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のデザイン



ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; BID = twice daily; PBO = placebo; PK = pharmacokinetics
Note: Subjects who prematurely discontinued immediately entered the 4-week post-treatment observational follow-up period.

4.2.4. 有効性の評価基準

4.2.4.1. 外国第 3 相試験の有効性の評価基準

主要評価項目は Week 16 の modified ACR20 を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）で（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.1 項）、主な副次評価項目は、Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量であった（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.2 項）。

有効性の評価項目（modified ACR20、HAQ-DI、SF-36v2、28-joint Disease Activity Score using CRP as acute-phase reactant［DAS28（CRP）］、modified Psoriatic Arthritis Response Criteria［PsARC］、EULAR 改善基準、PASI-75［PSA-004 試験のみ］等）は、いずれも PsA 及び局面型乾癬の標準的な臨床評価項目であり、医師や各国の規制当局から広く認められている（Mease, 2005b、CHMP, 2005、CHMP, 2007）。すべての評価項目及び解析方法の詳細は 2.7.3（乾癬性関節炎）1.2.5 項及び 1.2.6 項に示す。

すべての項目を Week 16、24 及び 52 に、ACR コンポーネントスコアは Week 40 にも評価した。

4.2.4.2. 局面型乾癬患者を対象とした試験の有効性評価基準

局面型乾癬患者を対象とした PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験での PsA に関連する評価項目は、探索的評価項目である PsA の疾患活動性疼痛 VAS（被験者による疼痛評価：2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.4 項］）のベースラインからの変化量であった。

国内 PSOR-011 試験での PsA に関連する評価項目は、副次評価項目である Week 16 の ACR20 反応率、Week 16 の被験者評価による疼痛 VAS の改善及び Week 16 の HAQ-DI スコアの改善、探索的評価項目の Week 24 及び 40 の ACR20 反応率、Week 24 及び 40 の HAQ-DI スコア、Week 16、24 及び 40 のその他のすべての ACR コンポーネント及び CDAI（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.3.3 項）の改善であった。

4.2.5. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした外国第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の有効性の評価

4.2.5.1. 被験者の内訳

被験者の内訳は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験の 3 試験でおおむね同様であったことから、これら 3 試験の併合データを以下に示す。

ランダム割付され、FAS に採用された被験者は 1493 名（プラセボ群 496 名、APR 20 BID 群 500 名、APR 30 BID 群 497 名）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 5）。

プラセボ対照期（Week 0~24）の被験者の内訳

プラセボ対照期（Week 0～24）の 3 試験の被験者の内訳は投与群及び試験でおおむね同様であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 1）。

被験者の多く（92.9%）が Week 16（主要評価の時点）を完了し（プラセボ群 93.1%、APR 20 BID 群 93.2%、APR 30 BID 群 92.4%、以下同順）、Week 16 までの主な中止理由は有害事象（2.8%、3.0%、5.0%）、被験者の意思（1.6%、1.8%、0.8%）、効果不十分（1.4%、1.4%、0.8%）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 5）。Week 16 に早期離脱した被験者の割合は、アプレミラスト投与及び用量に依存して減少した（58.9%、42.6%、35.2%）（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 5）。

プラセボ対照期（Week 0～24）を完了した被験者の割合は全体で 87.7%（1310/1493 名）であった（88.5%、87.2%、87.5%）。

実薬投与／長期安全性評価期（Week 24～52）の被験者の内訳

Week 24～52 の被験者の内訳には、試験で若干のバラツキがあったが（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 2）、投与群での傾向は併合解析とおおむね同様であった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群で Week 24～52 に組み入れられた被験者での、Week 52 を完了した被験者の割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であり（APR 20 BID 群 89.6%、APR 30 BID 群 88.7%、以下同順）、多かった中止理由は効果不十分（3.9%、4.6%）、被験者の意思（3.4%、2.6%）、有害事象（2.4%、2.4%）であった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.2）。

試験全体（Week 0～52）の被験者の内訳

プラセボ対照期にアプレミラスト群で Week 0～52 を完了した被験者の割合は、3 試験全体で APR 20 BID 群が 73.8%（369/500 名）、APR 30 BID 群が 74.4%（370/497 名）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 7）。また、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者で Week 0～52 を完了し

た被験者の割合は 73.2%（363/496 名）であった（PBO/20 EE 群 111 名、PBO/30 EE 群 112 名、PBO/20 XO 群 67 名、PBO/30 XO 群 73 名）（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.1、Table 1.3.3）。3 試験全体での割合は、個々の試験と類似していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.1.15.3、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.1.15.3、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.1.15.3）。

4.2.5.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性は、併合解析の投与群（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 6）及び 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 3）でおおむね均衡がとれていた。

併合解析では、年齢は 50.3（51.0）歳（平均値［中央値］）、体重は 85.65（83.70） kg、BMI は 29.94（29.00） kg/m^2 であり、被験者の 93.6%は白人であった。女性の割合は男性より高く（それぞれ 53.5%、46.5%）、PSA-003 試験及び PSA-004 試験でも高かった。3 試験は複数の地域で行われたが、試験によって地域の分布は異なっており、併合解析では欧州の割合が最も高かった（欧州 44.5%、北米 33.7%、その他の地域 21.8%）。PSA-003 試験及び PSA-004 試験では併合解析と同様であったが、PSA-002 試験では北米の割合が最も高かった。

4.2.5.3. ベースラインの疾患特性

4.2.5.3.1. ベースラインの病歴

被験者の疾患歴は、併合解析の投与群（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 7）及び 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 4）で、おおむね均衡がとれていた。PsA の罹病期間（平均値［中央値］）は 7.44（5.00）年であった。多かった PsA のサブタイプは対称性多関節炎（62.0%）及び非対称性少関節炎（26.9%）であった。

被験者の 99.5%が乾癬と診断されており、罹病期間（平均値［中央値］）は 17.24（14.20）年であった。48.8%では乾癬病変の BSA が 3%以上であり、このような被験者でのベースラインの PASI スコアは 8.02（5.40）であった。

4.2.5.3.2. ベースラインの疾患活動性

ACR コンポーネントスコアに基づくベースラインの疾患活動性

ACR コンポーネントスコアに基づくベースラインの疾患活動性は、一般的な活動性 PsA 患者と同様であり、併合解析の投与群（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 8）及び 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 5）で、おおむね均衡がとれていた。

併合解析では、圧痛関節数（平均値［中央値］、以下同様）は 21.0（16.0）、腫脹関節数は 11.3（9.0）で、投与群間で同程度であった。HAQ-DI スコアは 1.178（1.250）と身体機能障害があり、VAS の評価スコアは、被験者による疼痛評価が 56.8（58.5）、被験者による疾患活動性の全般評価が 56.2（58.0）、医師による疾患活動性の全般評価が 54.8（55.0）と一貫していた。

ベースラインの疾患活動性には試験間で若干バラツキがあり、圧痛関節数及び腫脹関節数（平均値［中央値］）は、PSA-002 試験（22.9［19.0］及び 12.7［10.5］）で PSA-003 試験（20.0［15.0］及び 10.0［8.0］）及び PSA-004 試験（20.0［15.0］及び 11.4［9.0］）より高かった。

ACR コンポーネントスコア以外の指標に基づくベースラインの疾患活動性

その他のベースラインの疾患活動性の指標（SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、CDAI、DAS28［CRP］、FACIT-Fatigue、Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）及び指炎重症

度スコア等）は一般的な活動性 PsA 患者と同様であり、併合解析の投与群（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 9）及び 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 6）で、おおむね均衡がとれていた。

併合解析では、SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは 34.22（33.90）（平均値［中央値］）、DAS28（CRP）は 4.68（4.68）であった。約 63%（945/1493 名）がベースライン時に既存の腱付着部症を有しており、これらの被験者でのベースラインの MASES は 4.6（4.0）であった。約 42%（633/1493 名）がベースライン時に指炎を有しており、これらの被験者でのベースラインの指炎重症度スコアは 3.3（2.0）であった。

試験間で若干のバラツキがあり、特に、DAS28（CRP）スコア（平均値［中央値］）は、PSA-002 試験（4.85［4.90］）で PSA-003 試験（4.60［4.53］）及び PSA-004 試験（4.57［4.53］）より高かった。

4.2.5.3.3. 乾癬性関節炎に関連する前治療及び併用療法

PsA に関連する前治療

PsA に関連する前治療は、併合解析の投与群（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 10）及び 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 7）でおおむね均衡がとれていた。

併合解析では、98.7%が試験前に低分子又は生物学的 DMARD による前治療を受けており、85%はメトトレキサートであった。また、約 3/4（1140/1493 名、76.4%）は低分子 DMARD のみで、436 名（FAS の 29.2%）では 2 つ以上の低分子 DMARD が投与されていた。前治療での低分子 DMARD の中止理由で多かったのは、有害事象又は忍容性、治療不成功（効果減弱又は無効）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 7）。

約 1/4（334/1493 名、22.4%）は生物学的 DMARD による前治療を受けており、最も多かったのは TNF-α 阻害薬（20.8%、310/1493 名）で、7.8%（116/1493 名）では生物学的 DMARD による前治療が奏効しなかった。生物学的 DMARD による前治療を受けていた被験者の割合には試験で若干バラツキがあり、PSA-002 試験（23.6%）及び PSA-004 試験（27.9%）で PSA-003 試験（15.3%）より高かった。生物学的 DMARD の中止理由で多かったのは、保険の失効、投与されていた臨床試験の終了、有害事象又は忍容性、治療不成功（効果減弱）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 7）。

PsA に関連する併用療法（ベースライン時の治療）

低分子 DMARD 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は、当該治療を継続可能とした。ベースライン時の PsA 関連の治療（併用療法）は、併合解析の投与群（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 11）及び 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 8）でおおむね均衡がとれていた。

併合解析では、被験者の 65.2%がベースライン時に DMARD を投与されており、54.5%ではメトトレキサートを投与され、用量の中央値は 15 mg/週であった。

経口副腎皮質ホルモンを投与されていた被験者の割合は、APR 20 BID 群（19.0%）でプラセボ群（9.7%）及び APR 30 BID 群（12.9%）より高く、このような被験者の多く（165/207 名、79.7%）で DMARD が併用投与されていた。

ほとんどの被験者（70.7%）はベースライン時に NSAIDs を使用しており、14.2%は麻薬又はその他の鎮痛薬を使用していた。

DMARD の併用投与には 3 試験で若干バラツキがあり、ベースライン時に DMARD を投与されていた被験者の割合は、PSA-003 試験（70.2%）で PSA-002 試験（64.9%）及び PSA-004 試験（60.6%）

より高かったが、ベースラインの DMARD の使用の有無で層別割付したため試験内では投与群で傾向は一貫していた。

4.2.5.4. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした個々の試験の結果の要約

本項では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の結果を試験別に並べて示す。

3 試験では、各試験の統計解析計画書で記載されているように、第 1 種の過誤を制御するために Week 16 及び 24 の副次評価項目を階層的に解析した。Table 14 には PSA-004 試験の副次評価項目を検定した順序で示す。PSA-002 試験及び PSA-003 試験でも同じ順序で階層的検定を行った。ただし、PASI-75 は PSA-004 試験では副次評価項目（6 番目）であったが、PSA-002 試験及び PSA-003 試験では探索的評価項目であった。

本項では、統計解析計画書で規定した階層的検定手順により多重性を調整した群間比較で p 値が 0.050 以下となった場合は「統計学的に有意」、階層的検定が中止されたか post hoc 解析であったために多重性を調整しなかった群間比較で p 値が 0.050 以下となった場合は「有意（nominal）」と記載する。この点を明確にするため本項の表では、統計学的有意の場合は太字で、有意（nominal）の場合はイタリック体で p 値を示す。

統計学的に有意であった副次評価項目（Table 14 では太字のチェックマーク）は、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験のいずれでも APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より多かった。
APR 30 BID 群では、PSA-002 試験は 6 番目、PSA-003 試験は 5 番目、PSA-004 試験は 7 番目の副次評価項目の後に階層的検定を中止した。APR 20 BID 群では、PSA-002 試験は 4 番目、PSA-003 試験は 2 番目の副次評価項目の後に、PSA-004 試験は主要評価項目の後に階層的検定を中止した。階層的検定を中止した後に $p \leq 0.050$ となった評価項目は有意（nominal）とした（Table 14 では太字ではないチェックマーク）。

これらの試験はアプレミラストの投与群間を直接比較しなかったが、データ全体から、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群より効果が大きく、複数の評価項目で一貫して効果が認められた。

Table 14: 主要評価項目及び副次評価項目の結果（プラセボ群との有意差の有無）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Endpoint	APR 20 BID			APR 30 BID		
	PSA-002	PSA-003	PSA-004	PSA-002	PSA-003	PSA-004
Primary Endpoint						
Modified ACR20 response at Week 16	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Secondary Endpoints						
Key secondary endpoint Change from baseline in HAQ-DI at Week 16	✔	✔		✔	✔	✔
Modified ACR20 response at Week 24	✔	✔	✓	✔	✔	✔
Change from baseline in HAQ-DI at Week 24	✔			✔	✔	✔
Change from baseline in SF-36v2 PF domain score at Week 16	✔			✔	✔	✔
Modified PsARC response at Week 16		✓	✓	✔	✔	✔
PASI-75 response at Week 16 (subjects with baseline psoriasis BSA ≥ 3%)[a]	✓	✓	✓	✓	✓	✔
Change from baseline in subject assessment of pain at Week 16	✓	✓		✓		✔
MASES change from baseline at Week 16[b]						
Dactylitis change from baseline at Week 16[c]						
CDAI change from baseline at Week 16	✓	✓		✓	✓	✔
DAS28(CRP) changes from baseline at Week 16	✓	✓	✓	✓	✓	✔
FACIT-Fatigue change from baseline at Week 16				✓	✓	✔
SF-36v2 physical function change from baseline at Week 24	✓		✓	✓	✓	✔
Modified PsARC response at Week 24	✓	✓		✓		✔
PASI-75 Response at Week 24[a]	✓	✓		✓	✓	✔
Subject's assessment of pain change from baseline at Week 24	✓			✓		✔
MASES change from baseline at Week 24[b]				✓		
Dactylitis change from baseline at Week 24[c]						✔
CDAI change from baseline at Week 24	✓	✓	✓	✓	✓	✔
DAS28(CRP) changes from baseline at Week 24	✓	✓	✓	✓	✓	✔
FACIT-Fatigue change from baseline at Week 24				✓	✓	✔
MASES improvement ≥ 20% at Week 16[b]						
Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 16[c]						

Table 14: 主要評価項目及び副次評価項目の結果（プラセボ群との有意差の有無）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）（つづき）

Endpoint	APR 20 BID			APR 30 BID		
	PSA-002	PSA-003	PSA-004	PSA-002	PSA-003	PSA-004
Good or moderate EULAR response at Week 16	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MASES improvement ≥ 20% at Week 24[b]						
Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 24[c]						
Good or moderate EULAR response at Week 24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Modified ACR50 response at Week 16	✓	✓		✓		
Modified ACR70 response at Week 16	✓					
Modified ACR50 response at Week 24	✓			✓		✓
Modified ACR70 response at Week 24	✓			✓		
MASES score of zero at Week 16[b]	✓					
Dactylitis severity score of zero at Week 16[c]						
MASES score of zero at Week 24[b]	✓			✓		
Dactylitis severity score of zero at Week 24[c]						

✓ = statistically significant; ✓ = nominally significant ($p \leq 0.050$ after hierarchical testing was stopped); blank cell indicates $p > 0.050$.

ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score using CRP as acute-phase reactant; EULAR = European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; PASI-75 = 75% reduction in the PASI score; PF = physical functioning; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36 Item Health Survey, Version 2.

[a] PASI-75 was a secondary endpoint in Study PSA-004 and was an exploratory endpoint in Studies PSA-002 and PSA-003.

[b] MASES assessments evaluated only in subjects with pre-existing enthesopathy.

[c] Dactylitis severity score assessments evaluated only subjects with pre-existing dactylitis.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 22, Table 25, Table 44, PSA-003 治験総括報告書 Table 22, Table 25, Table 44, PSA-004 治験総括報告書 Table 22, Table 25.

4.2.5.5. 徴候及び症状の軽減

4.2.5.5.1. ACR20 反応率（主要評価項目）、ACR50 反応率及び ACR70 反応率

プラセボ対照期間（Week 0～24）

主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（Table 15）、3 試験で同程度であり、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では用量反応性がみられた。

Week 16 に認められた ACR20 反応率での治療効果は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 24 でも持続していた。APR 30 BID 群では 3 試験すべてで、Week 24 でも統計学的に有意な改善が持続していた（Table 15）。APR 20 BID 群では、PSA-002 試験及び PSA-003 試験で統計学的に有意な改善、PSA-004 試験で有意（nominal）な改善が Week 24 に認められた。PSA-002 試験及び PSA-004 試験では用量反応性がみられた。

これらの結果は、治験実施計画書に適合した（PP）集団（有効性の結果に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書の重大な違反が認められた被験者を除外）で実施した感度分析でも支持された（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.1.3）。その他の複数の感度分析（異なる解析対象集団［FAS 及び PP 集団］や種々の欠測値の補完方法［例：NRI、LOCF］等）でも、主要解析と同様の結果であった（PSA-002 治験総括報告書 Table 23、PSA-003 治験総括報告書 Table 23、PSA-004 治験総括報告書 Table 23）。

Week 16 の ACR20 反応率について部分集団解析を行った結果、PsA のサブタイプ、低分子又は生物学的 DMARD による前治療、低分子 DMARD の併用投与の有無にかかわらず、アプレミラスト群ではプラセボ群より良好な治療効果が認められた（2.5.4.2.5.9.1 項）。

Modified ACR20 の結果は、Week 16 及び 24 の modified ACR50 でも支持された（Table 15）。Week 16 及び 24 に modified ACR50 を達成した被験者の割合（ACR50 反応率）では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より良好な治療効果が認められた。Week 16 に modified ACR70 を達成した被験者の割合（ACR70 反応率）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

Table 15: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n/N (%)[a]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Modified ACR20 Response							
Week 16 (Primary Endpoint)							
PSA-002	32/168 (19.0)	51/168 (30.4)	11.3	**0.0166**	64/168 (38.1)	19.0	**0.0001**
PSA-003	30/159 (18.9)	61/163 (37.4)	18.7	**0.0002**	52/162 (32.1)	13.4	**0.0060**
PSA-004	31/169 (18.3)	48/169 (28.4)	9.8	**0.0295**	68/167 (40.7)	22.3	**< 0.0001**
Week 24							
PSA-002	22/168 (13.1)	43/168 (25.6)	12.4	**0.0038**	59/168 (35.1)	22.2	**< 0.0001**
PSA-003	25/159 (15.7)	51/163 (31.3)	15.7	**0.0009**	40/162 (24.7)	9.2	**0.0394**
PSA-004	26/169 (15.4)	45/169 (26.6)	11.1	*0.0110*	52/167 (31.1)	15.5	**0.0007**
Modified ACR50 Response							
Week 16							
PSA-002	10/168 (6.0)	26/168 (15.5)	9.5	*0.0049*	27/168 (16.1)	10.3	*0.0027*
PSA-003	8/159 (5.0)	24/163 (14.7)	9.8	*0.0034*	17/162 (10.5)	5.6	0.0589
PSA-004	14/169 (8.3)	21/169 (12.4)	4.2	0.2052	25/167 (15.0)	6.8	0.0520
Week 24							
PSA-002	7/168 (4.2)	24/168 (14.3)	10.1	*0.0014*	32/168 (19.0)	14.9	*< 0.0001*
PSA-003	14/159 (8.8)	23/163 (14.1)	5.4	0.1323	19/162 (11.7)	3.1	0.3629
PSA-004	13/169 (7.7)	23/169 (13.6)	5.8	0.0807	27/167 (16.2)	8.3	*0.0180*
Modified ACR70 Response							
Week 16							
PSA-002	2/168 (1.2)	10/168 (6.0)	4.8	*0.0192*	7/168 (4.2)	3.1	0.0792
PSA-003	1/159 (0.6)	6/163 (3.7)	3.1	0.0570	2/162 (1.2)	0.6	0.5620
PSA-004	4/169 (2.4)	8/169 (4.7)	2.3	0.2527	6/167 (3.6)	1.2	0.5154
Week 24							
PSA-002	1/168 (0.6)	9/168 (5.4)	4.7	*0.0104*	17/168 (10.1)	9.5	*0.0001*
PSA-003	5/159 (3.1)	9163 (5.5)	2.4	0.2929	4/162 (2.5)	-0.6	0.7273
PSA-004	6/169 (3.6)	7/169 (4.1)	0.6	0.7870	9/167 (5.4)	1.8	0.4230

ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; Trt. = treatment

[a] Subjects who discontinued early prior to the respective visits, subjects who escaped early at Week 16 (for the Week 24 analyses), and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders. Joints temporarily or permanently not assessable at baseline were excluded from joint count. For other unassessed joints at baseline, the joint assessment at the Screening visit, if assessed, was used as the baseline assessment; otherwise, the joint was excluded from joint count. The last observed joint assessment (at baseline or postbaseline) was used for joints unassessed at Week 16. There was no imputation for other missing ACR component scores.

[b] Treatment effect is the adjusted difference in proportions, calculated as the weighted average of the treatment differences across the strata of baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use and (for Study PSA-004 only) baseline body surface area (BSA) with psoriasis, with the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weights.

[c] 2-sided P-value is based on CMH test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for the APR 20 BID treatment group and #6 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

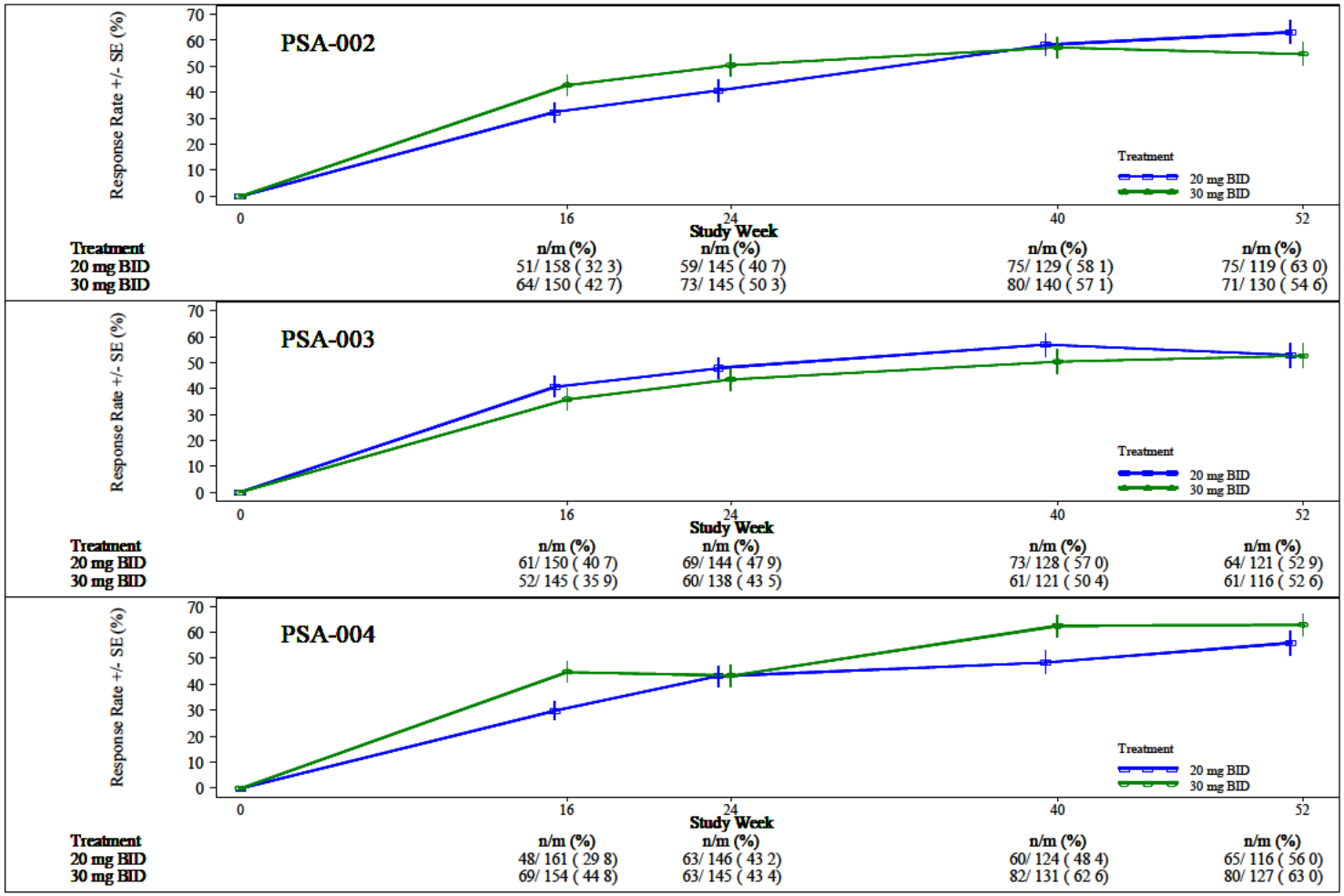
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 2.1.2, Table 2.2.1, Table 2.2.2, Table 2.3.1, Table 2.3.2.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized（AAR）集団での ACR20/50/70 反応率の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（NRI を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での ACR20/50/70 反応率は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 の間におおむね Week 16 より高くなった（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 9、Figure 10 及び Figure 11）。Week 52 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群（52.9%～63.0%）と APR 30 BID 群（52.6%～63.0%）で同程度であり（Figure 14）、Week 52 の ACR50/70 反応率も同様であった。

Figure 14:Week 0～52 の ACR20 反応率（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



ACR20 = American College of Rheumatology 20% response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error.

Note: This analysis includes only subjects who were randomized to apremilast at baseline; therefore, study visits correspond also to exposure to apremilast.

Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and/or 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.

Source : PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.41.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.41.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.41.1.

プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者でも、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に ACR20 反応率で効果がみられた（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 15、Figure 16 及び Figure 17）。

Week 52 までの ACR20/50/70 反応率について NRI を用いた解析を行ったところ、観察されたデータを用いた解析の結果が裏付けられた。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での ACR20/50/70 反応率は、Week 16 と比較して Week 52 におおむね高くなったか又は維持されており、3 試験で結果は一貫していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 12、Figure 13 及び Figure 14）。Week 52 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群（38.5%～44.6%）と APR 30 BID 群（37.0%～47.3%）で同程度であった。

4.2.5.5.2. ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ACR コンポーネントスコアのベースライン値の中央値は投与群で同程度であり、活動性 PsA 患者に一致するものであった。Week 16 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の中央値では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より良好な効果が認められ（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 17）、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では CRP 以外の ACR コンポーネントスコアでの効果は用量依存的であった。これらの傾向は Week 24 でも同様であった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.1.2 項）。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

プラセボ対照期にアプレミラスト群で試験を継続した被験者では、3 試験すべてで Week 52 でも ACR コンポーネントスコアの改善が持続しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 21、Figure 22 及び Figure 23）、Week 52 での改善は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に Week 52 に ACR コンポーネントスコアが改善した（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 26、Figure 27、Figure 28）。

4.2.5.6. 身体機能の改善

4.2.5.6.1. HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目）

プラセボ対照期間（Week 0～24）

主な副次評価項目である Week 16 の HAQ-DI スコアでは、3 試験すべての APR 30 BID 群並びに PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群で、プラセボ群より統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベースラインからの改善（減少）が認められた（Table 16）。これらの統計学的に有意な改善は、3 試験の APR 30 BID 群及び PSA-002 試験の APR 20 BID 群では Week 24 でも持続していた。3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。また、HAQ-DI スコアの改善（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値）は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID の推定値である−0.13（Kwok, 2010）を超えていた（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.2 項）。これらの結果は、Week 16 に PP 集団等で実施した複数の感度分析によっても支持された（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.2 項）。

Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアについての部分集団解析では、低分子 DMARD の併用投与の有無にかかわらずアプレミラスト群ではプラセボ群より良好な効果が認められた（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.4.2 項）。

Table 16: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]
Week 16 (Key Secondary Endpoint)													
PSA-002	165	1.206	-0.086 (0.0360)	163	1.141	-0.198 (0.0364)	-0.113	**0.0252**	159	1.231	-0.244 (0.0364)	-0.159	**0.0017**
PSA-003	153	1.147	-0.053 (0.0358)	159	1.128	-0.157 (0.0351)	-0.104	**0.0320**	154	1.222	-0.193 (0.0354)	-0.140	**0.0042**
PSA-004	163	1.160	-0.065 (0.0335)	163	1.134	-0.131 (0.0337)	-0.066	0.1619	160	1.160	-0.192 (0.0339)	-0.127	**0.0073**
Week 24													
PSA-002	165	1.206	-0.076 (0.0369)	163	1.141	-0.211 (0.0373)	-0.135	**0.0091**	161	1.238	-0.258 (0.0371)	-0.182	**0.0005**
PSA-003	153	1.147	-0.085 (0.0377)	159	1.128	-0.165 (0.0370)	-0.080	0.1179	154	1.222	-0.206 (0.0372)	-0.121	**0.0191**
PSA-004	163	1.160	-0.053 (0.0350)	164	1.131	-0.137 (0.0351)	-0.084	0.0860	161	1.159	-0.192 (0.0353)	-0.139	**0.0050**

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares, SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value at or prior to the respective visits are included.

[b] P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant.

Note: For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.5.1, Table 2.5.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 29, PSA-003 治験総括報告書 Table 29, PSA-004 治験総括報告書 Table 29.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

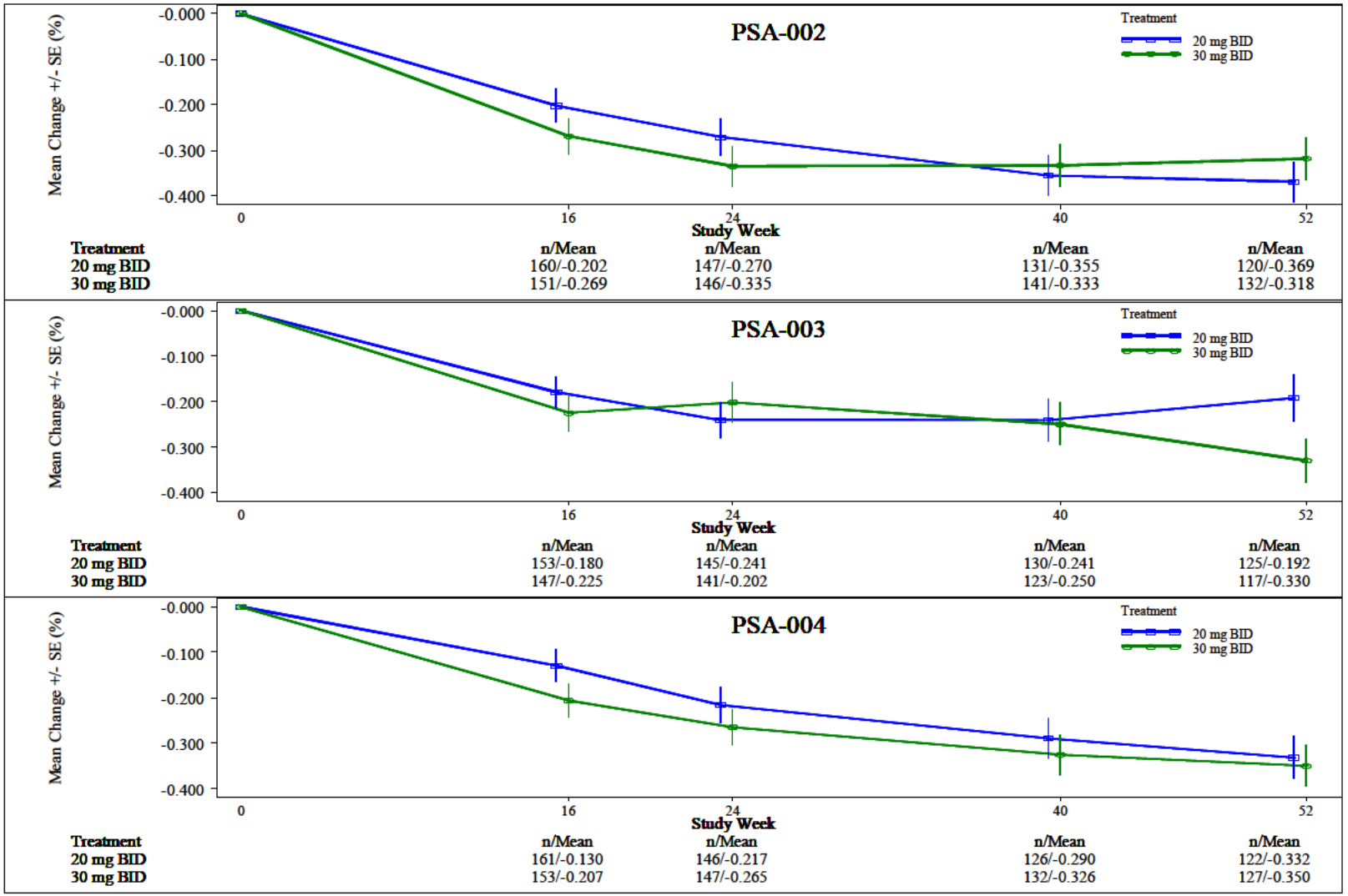
AAR 集団での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 の間に HAQ-DI スコアが改善した（Figure 15）。Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は、APR 20 BID 群−0.192～−0.369、APR 30 BID 群−0.318～−0.350 で、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で同程度であり、PSA-003 試験では用量反応性がみられた。

Week 52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID の−0.13（Kwok, 2010）を超え、PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 20 BID 群並びに 3 試験の APR 30 BID 群では MCID の−0.3（Maese, 2004、Maese, 2011）を超えていた。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に HAQ-DI スコアは改善した（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.1.3 項）。

Figure 15:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



BID = twice daily; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SE = standard error.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.51.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.51.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.51.1.

4.2.5.6.2. HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.3 以上改善した被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の割合は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 19）。APR 30 BID 群では、HAQ-DI スコアが 0.13 点以上改善した被験者の割合は、Week 16 に PSA-003 試験で、Week 24 に 3 試験すべてで、プラセボ群より有意（nominal）に高く、0.30 点以上改善した被験者の割合は、Week 16 及び 24 に PSA-002 試験及び PSA-003 試験で、プラセボ群より有意（nominal）に高かった。APR 20 BID 群では、Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアが 0.13 点以上改善した被験者の割合にプラセボ群との有意な差は認められず、0.30 点以上改善した被験者の割合は、Week 24 に PSA-002 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での HAQ-DI スコアの MCID（0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.3 点以上改善（減少）した被験者の割合は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されていた（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 28 及び Figure 29）。

Week 52 に HAQ-DI スコアが 0.13 点以上改善した被験者の割合は、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であり、PSA-003 試験では用量反応性がみられた。また、0.3 点以上改善した被験者の割合には PSA-003 試験及び PSA-004 試験で用量反応性がみられた。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.3 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様であった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.1.3 項）。

4.2.5.6.3. SF-36v2 の身体機能ドメインスコア

プラセボ対照期間（Week 0～24）

Week 16 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは、3 試験すべての APR 30 BID 群及び PSA-002 試験の APR 20 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に増加し、身体機能の改善を示していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 24）。Week 24 では、3 試験すべての APR 30 BID 群並びに PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 20 BID 群で有意（nominal）な改善が認められた。3 試験すべてで、Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。

Week 16 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアの変化量（norm-based）の最小二乗平均値は、3 試験すべての APR 30 BID 群及び PSA-002 試験の APR 20 BID 群で、MCID（ベースラインから 2.5 点の増加）（Revicki, 2008）を超えており、Week 24 では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID を超えていた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での SF-36v2 の身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで、SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは Week 24 から Week 52 まで維持されており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 30）、スコアの変化量の平均値は 3 試験すべての APR 30 BID 群でいずれの時点でも MCID の 2.5 点を超えていた。また、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に SF-36v2 の身体機能ドメインスコアが改善した（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.2.1 項）。

4.2.5.7. 健康関連の Quality of Life

4.2.5.7.1. SF-36v2 の MCS 及び PCS スコア

プラセボ対照期間（Week 0～24）

Week 16 の SF-36v2 の PCS スコアは、3 試験すべての APR 30 BID 群及び PSA-004 試験の APR 20 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（増加）し（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 25）、Week 24 でもほぼ持続していた。3 試験すべてで、Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。Week 16 の PCS スコアの変化量の最小二乗平均値は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID（ベースラインから 2.5 点の増加）（Revicki, 2008）を超えていた。

MCS スコアは、アプレミラスト群、プラセボ群のいずれも Week 16 及び 24 に悪化しなかった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.2.2 項）。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での SF-36v2 の PCS スコアのベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで、SF-36v2 の PCS スコアの改善は Week 24 から Week 52 までほぼ持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 31）。プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に SF-36v2 の PCS スコアが改善した（PSA-002 治験総括報告書 Figure 25、PSA-003 治験総括報告書 Figure 25、PSA-004 治験総括報告書 Figure 25）。

MCS スコアは、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者のいずれでも Week 52 に悪化しなかった（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1）。

4.2.5.7.2. FACIT-Fatigue スコア

プラセボ対照期間（Week 0～24）

FACIT-Fatigue スコアは、Week 16 では 3 試験すべての APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（増加）し（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 27）、Week 24 でも改善を持続していた。APR 20 BID 群では、3 試験すべてで Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意な改善は認められなかった。

FACIT-Fatigue スコアについては PsA でバリデートされた MCID がないため、関節リウマチでバリデートされた MCID（ベースラインから 3.56 点の改善と定義）（Cella, 2005）を使用した。Week 16

ではベースラインからの変化量の最小二乗平均値が PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群で MCID を超えており（それぞれ 3.88 及び 3.72）、3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで FACIT-Fatigue スコアの変化量の平均値が Week 24 から Week 52 までおおむね維持されており（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 28）、Week 52 では、PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 20 BID 群並びに 3 試験すべての APR 30 BID 群で MCID を超えていた。

PSA-003 試験及び PSA-004 試験では、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で数値的に大きかった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でもスコアは 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に改善し、この改善はプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様であった（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.60.1、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.60.1、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.60.1）。

4.2.5.8. その他の疾患活動性の指標

4.2.5.8.1. PASI-75 及び PASI-50

プラセボ対照期間（Week 0～24）

被験者の約 49%はベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 4）。

APR 30 BID 群では、Week 16 の PASI-75 反応率は 3 試験すべてでプラセボ群より有意（PSA-004 試験は統計学的に有意、PSA-002 試験及び PSA-003 試験は有意［nominal］）に高く、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 31）。APR 20 BID 群でも同様に、Week 16 の PASI-75 反応率は 3 試験すべてでプラセボ群より有意（nominal）に高く、PSA-002 試験及び PSA-003 試験では Week 24 でも有意（nominal）な効果が持続していた。また、3 試験すべてで Week 16 及び 24 のいずれも用量反応性がみられた。

PASI-50 は局面型乾癬での MCID と一般的に考えられており、皮膚症状を有する PsA 患者でも意義のある有効性を示す指標と考えられている（Carlin, 2004）。Week 16 及び 24 の PASI-50 反応率は、APR 20 BID 群では PSA-002 試験及び PSA-003 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高く（post hoc 解析）、APR 30 BID 群では 3 試験すべてでプラセボ群より有意（nominal）に高く（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 32）、用量反応性がみられた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での PASI-75 の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、PASI-75 反応率は、3 試験すべてで、Week 24 から Week 52 まで維持されており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 34）、AAR 集団での Week 0～52 の PASI-50 反応率（観察されたデータを使用）でも同様であった（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 35）。また、Week 52 の PASI-50/75 反応率には、3 試験すべてで用量反応性がみられた。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者では、PASI スコアを評価された被験者が少なかったため意味のある結論を出すことはできなかった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.3.1 項）。

4.2.5.8.2. Modified PsARC の反応

プラセボ対照期間（Week 0～24）

APR 30 BID 群で modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、Week 16 には 3 試験すべてで統計学的に有意に高く、Week 24 には PSA-002 試験及び PSA-004 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 35）。APR 20 BID 群で modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、Week 16 には PSA-003 試験及び PSA-004 試験、Week 24 には PSA-002 試験及び PSA-003 試験で、プラセボ群より有意（nominal）に高く、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での modified PsARC の反応の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（NRI を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 36）、Week 52 の割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に modified PsARC の反応を達成した被験者の割合で効果がみられた（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.3.2 項）。

4.2.5.8.3. DAS28（CRP）

プラセボ対照期間（Week 0～24）

DAS28（CRP）は、Week 16 では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（減少）し、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 38）。また、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 に用量反応性がみられた。

DAS28（CRP）のカテゴリー解析では 3 試験すべてで、Week 16 及び 24 にアプレミラスト群でプラセボ群より良好に改善しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 39）、寛解を示した被験者の割合は、Week 16 には APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高く、Week 24 でもほぼ持続していた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での DAS28（CRP）のベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では 3 試験すべてで DAS28（CRP）の改善が Week 24 から Week 52 まで持続しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 37）、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で寛解（DAS28［CRP］＜2.6）を示した被験者の割合は、Week 24 から Week 52 まで維持されていた（PSA-002 治験総括報告書 Table 51、PSA-003 治験総括報告書 Table 51、PSA-004 治験総括報告書 Table 51）。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも、変化量で 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に効果が認められ、これはプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様であった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.3.4 項）。

4.2.5.8.4. EULAR

プラセボ対照期間（Week 0～24）

EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、Week 16 では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 40）、効果は Week 24 でも持続しており、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 のいずれも用量反応性がみられた。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での EULAR の良好又は中等度の反応の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（NRI を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 38）、Week 52 での割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者では、28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に効果が認められ、これはプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での効果と同様であった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 32、PSA-003 治験総括報告書 Figure 32、PSA-004 治験総括報告書 Figure 32）。

4.2.5.8.5. MASES

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験は、腱付着部症に対するアプレミラストの効果を統計学的に比較するためにデザインした試験ではなかった。ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者は約 63%（945/1493 名）であり（2.5.4.2.5.3.2 項）、各試験ではこのような被験者が少なかったため 3 試験のデータを併合して評価した。

MASES のベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者では、MASES は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きく減少（改善）しており、APR 30 BID 群での Week 24 の MASES の減少量の平均値はプラセボ群より有意（nominal）に大きく、用量反応性がみられた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 48）。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での MASES のベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで MASES の改善が Week 52 まで持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 48）。Week 52 の MASES のベースラインからの変化量の平均値は、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であり、PSA-002 試験では APR 20 BID 群の方が大きかった（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 39）。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者でも MASES が改善しており、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた効果と同様であった。

MASES が 0 点になった被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

既存の腱付着部症を有していた被験者で MASES が 0 点になった被験者の割合は、APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 に、APR 30 BID 群では Week 24 に、プラセボ群より数値的に高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 49）。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での MASES が 0 点になった被験者の割合の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で MASES が 0 点になった被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 24 から Week 52 まで維持されており、Week 52 での割合は、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であり、PSA-002 試験では APR 20 BID 群の方が高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 40、Figure 49）。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者で MASES が 0 点になった被験者の割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた効果と同様であった。

4.2.5.8.6. 指炎重症度スコア

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験は、指炎に対するアプレミラストの効果を統計学的に比較するためにデザインした試験ではなかった。ベースライン時に指炎を有していた被験者は約 42%（633/1493 名）であり（2.5.4.2.5.3.2 項）、各試験ではこのような被験者が少なかったため 3 試験のデータを併合して評価した。

指炎重症度スコアのベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に指炎を有していた被験者では、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアの減少（改善）はプラセボ群より有意（nominal）に大きく、APR 20 BID 群では Week 24 に減少の平均値はプラセボ群より数値的に大きく、用量反応性がみられた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 50）。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での指炎重症度スコアのベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、指炎重症度スコアは Week 52 まで維持されており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 50）、Week 52 のスコアは APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者での指炎重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた効果と同様であった。

指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

併合解析では、ベースライン時に指炎を有していた被験者で Week 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 51）。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合の解析結果（観察されたデータを使用）は、FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合は、Week 52 でも維持されており（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 51）、Week 52 の割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ対照期にプラセボ群で、Week 16 又は 24 にアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）での割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた効果と同様であった。

4.2.5.9. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者での有効性の部分集団解析

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の併合解析によって、主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率（2.5.4.2.5.9.1 項）について部分集団でのアプレミラストの有効性を評価した。

4.2.5.9.1. ACR20 反応率の部分集団解析

人口統計学的因子（性別、年齢、体重、BMI、人種、地域、喫煙歴）（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 52 及び Figure 53）及び内因性因子（PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP）（Figure 16）の各部分集団（意味のある結論を出すための十分な被験者数があった集団）で、Week 16 の ACR20 反応率にアプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果が認められた。

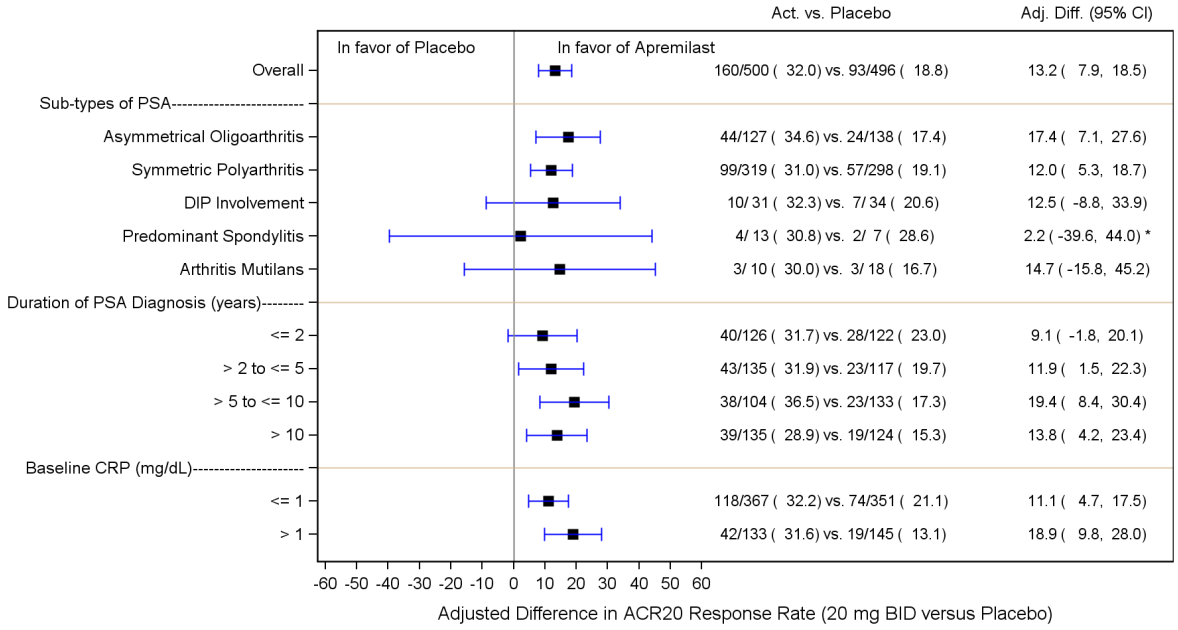
性別では明らかな差が認められ、男女いずれでもアプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果が認められたが、男性の方がアプレミラストの効果がより良好であった。性別の ACR20 反応率の詳細は 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.4.1.1 項に記載した。

さらに、過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数や種類にかかわらず、生物学的製剤による治療が奏効しなかった被験者も含めて、アプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果が認められた（Figure 17）。同様に、アプレミラストの単独投与又は低分子 DMARD との併用投与のいずれでも（Figure 18）、また併用投与された DMARD の数、種類又は用量にかかわらず、アプレミラスト群でのプラセボ群より良好な効果が認められた。

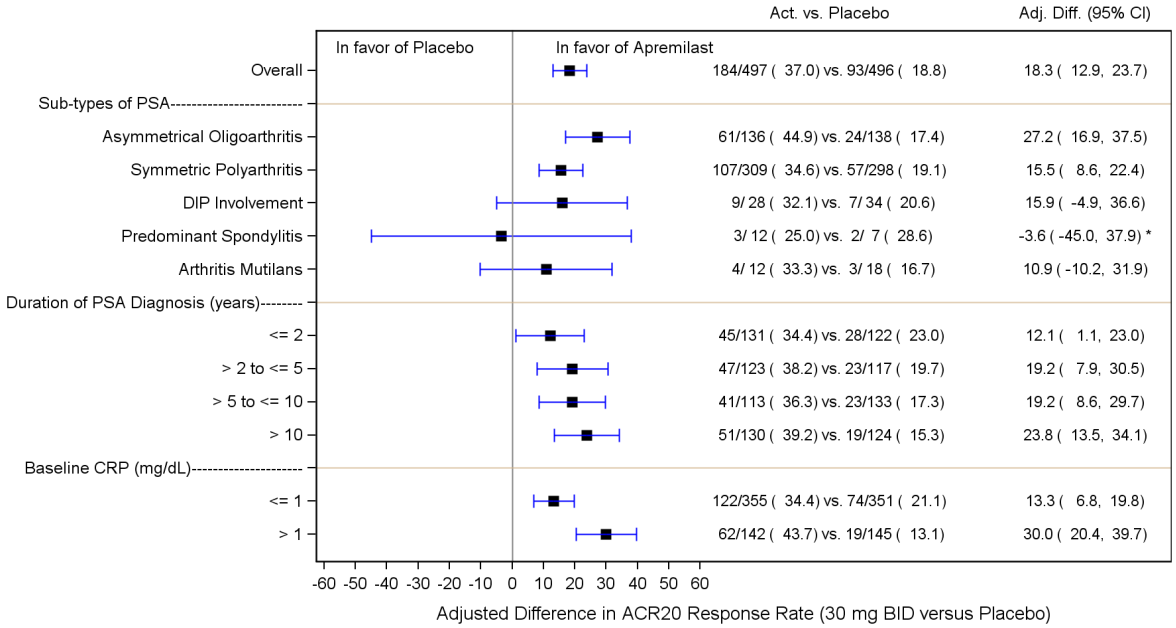
効果は用量依存的であり、いずれの部分集団でも ACR20 反応率は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群でおおむね数値的に高く、Week 24 でもおおむね持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 38、Figure 39、Figure 40、Figure 41 及び Figure 42）。

Figure 16:Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）

APR 20 BID 群



APR 30 BID 群



ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; Diff = difference; DIP = distal interphalangeal; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PsA = psoriatic arthritis; vs = versus.

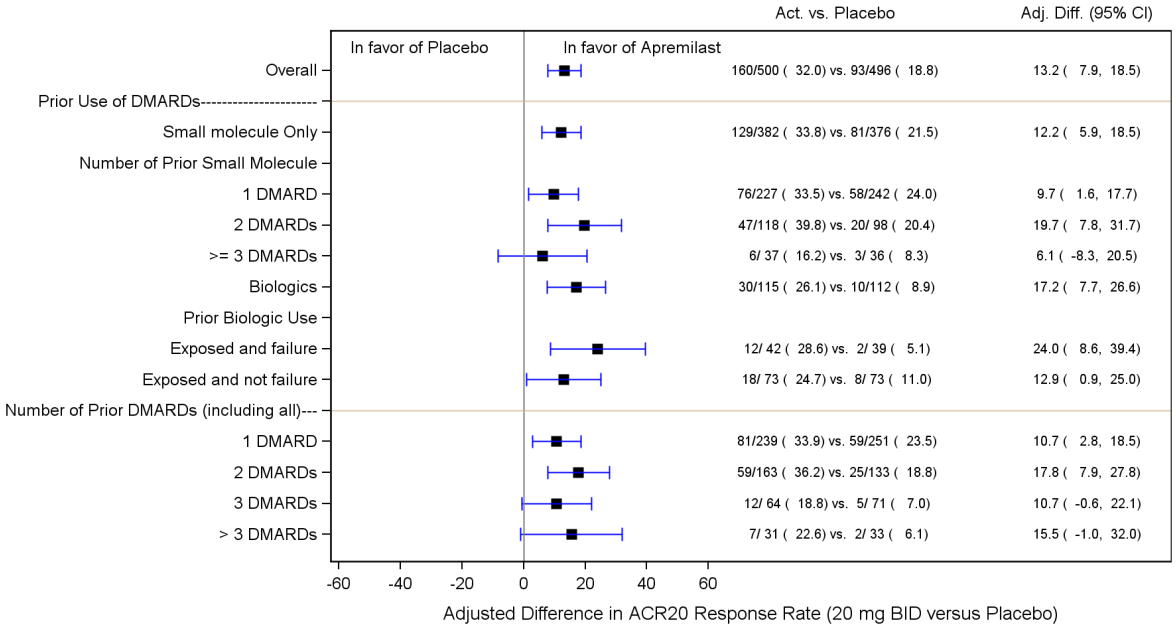
* = unadjusted difference and CI.

Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.

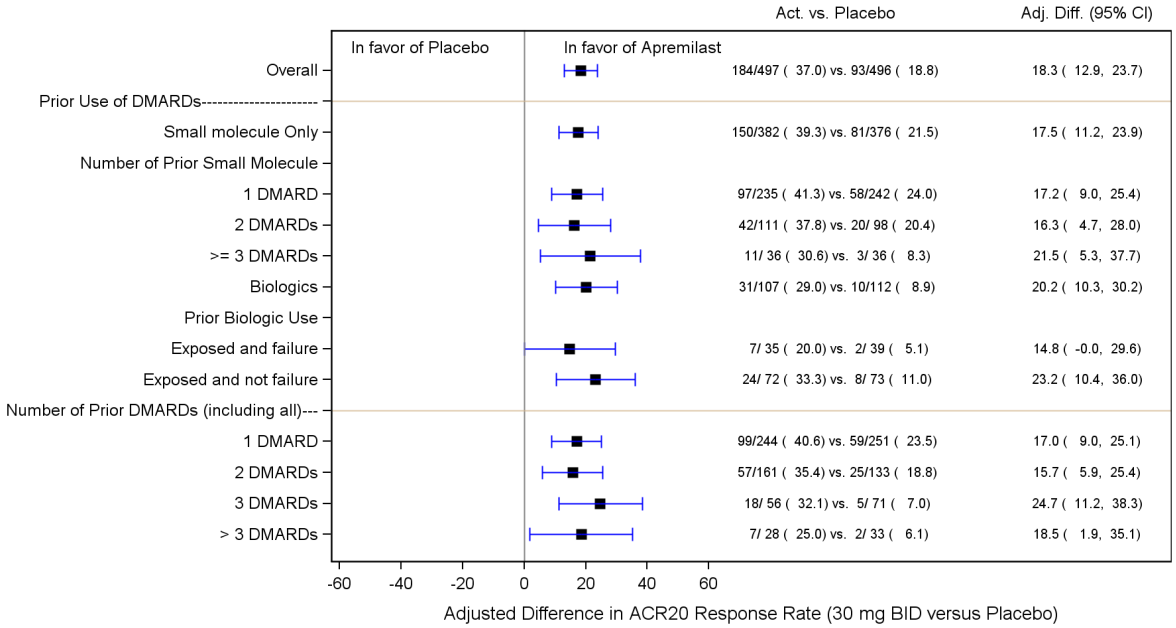
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 3.1.1.

Figure 17:Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：DMARD による前治療（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）

APR 20 BID 群



APR 30 BID 群



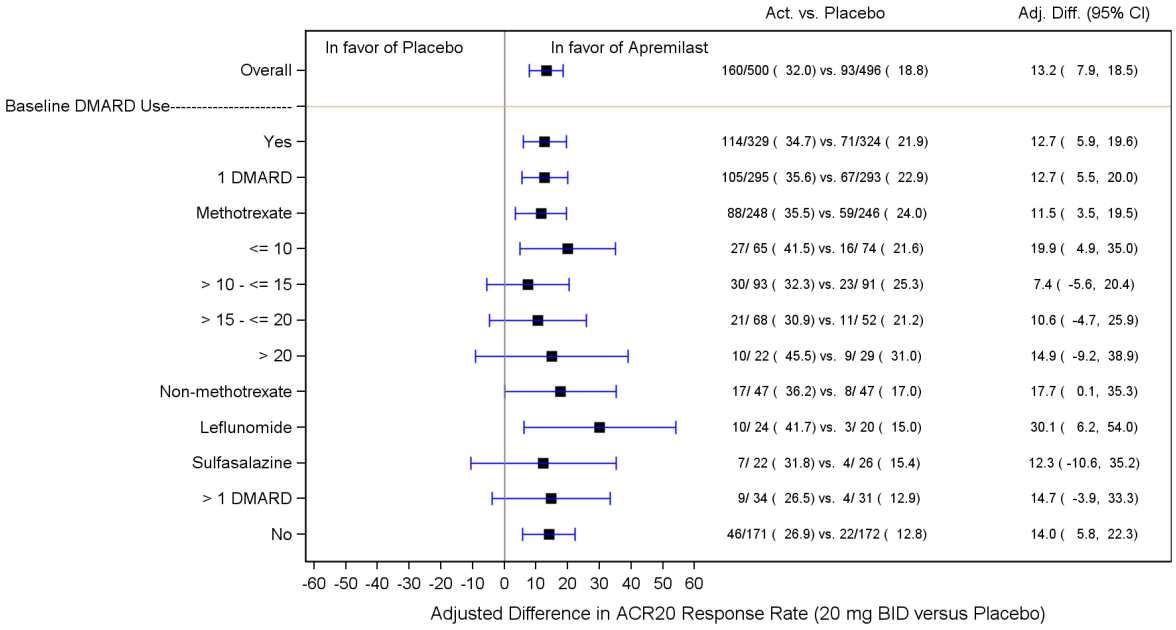
ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs = versus.

Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.

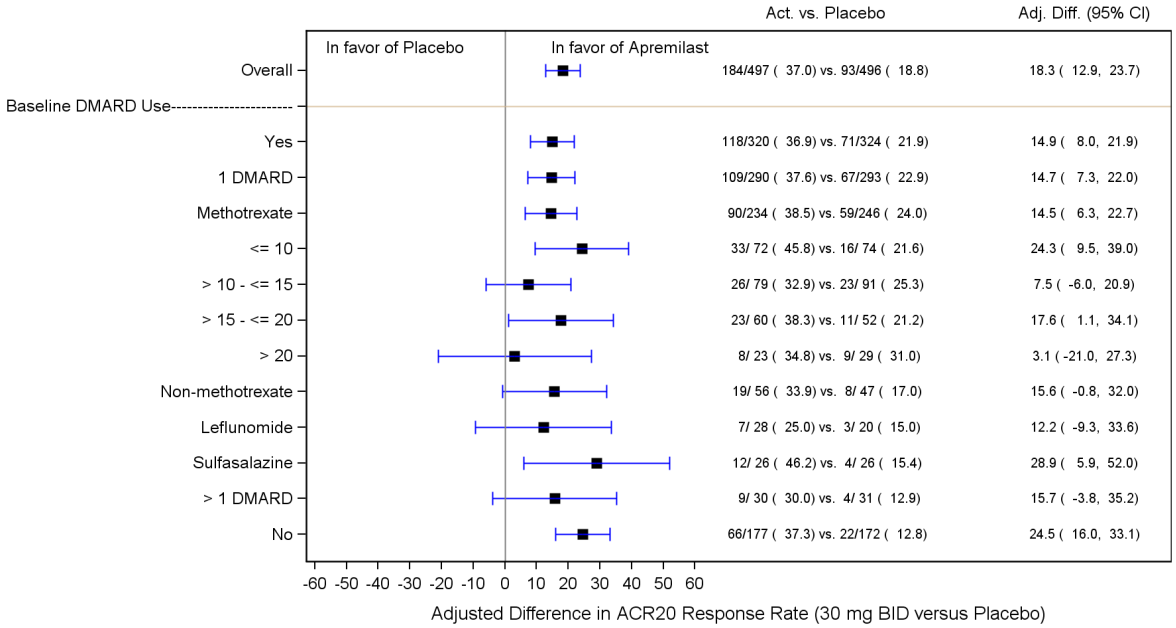
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA） Table 2.1.1, Table 3.1.1.

Figure 18:Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：ベースライン時の DMARD の使用（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）

APR 20 BID 群



APR 30 BID 群



ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs = versus.

Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA） Table 2.1.1, Table 3.1.1.

4.2.6. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者を対象とした外国第 3 相試験（PSA-005 試験）の有効性の評価

PSA-005 試験の Week 24 までのデータを用いて、DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者でのアプレミラスト単独投与による効果のエビデンスを示す。

4.2.6.1. 被験者の内訳

ランダム割付された 528 名のうち 527 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 176 名、以下同順）が FAS に採用された。APR 30 BID 群に割り付けられた 1 名は、治験薬を 1 回も投与されなかったため、FAS から除外した。Week 16（主要評価の時点）を完了した被験者の割合は 94.9%（500/527 名）（94.3%、96.0%、94.3%）。プラセボ対照期（Week 24）を完了した被験者の割合は 89.4%（471/527 名）（88.6%、91.4%、88.1%）であった。被験者の内訳の詳細は 2.7.3（乾癬性関節炎）3.2.1 項に示す。

4.2.6.2. 人口統計学的及びベースライン特性

PSA-005 試験のベースラインの人口統計学的特性は投与群でおおむね同様であり、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析と類似していた。年齢の平均値は 49.4 歳で、被験者の 98.7%は白人であり、BMI の平均値は 29.41 kg/m^2 であった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 52）。また、被験者の 45.2%は欧州の治験実施施設で登録された。

PSA-005 試験のベースラインの疾患歴は投与群で同様であり、3 試験の併合解析より早期で（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 53）、乾癬の罹病期間（平均値［中央値］）はわずかに短く（PSA-005 試験 15.82［11.90］年、併合解析 17.24［14.20］年、以下同順）、ベースラインの PASI スコアは低く 7.19［5.05］、8.02［5.40］）、PsA の罹病期間も短かった（3.41［1.10］年、7.44［5.00］年）。

PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験と同様に、61.3%は対称性多関節炎、30.0%は非対称性少関節炎を有していた。

ACR コアセットで評価したベースラインの疾患活動性は、一般的な活動性 PsA 患者と同様であり、投与群でおおむね均衡がとれていた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 54）。圧痛及び腫脹関節数（平均値［中央値］、以下同様）は、PSA-005 試験（20.1［16.0］及び 11.2［9.0］）と 3 試験の併合解析（21.0［16.0］及び 11.3［9.0］）でおおむね同様であった。HAQ-DI スコアの平均値は PSA-005 試験で 1.068、併合解析で 1.178 と、身体機能障害は PSA-005 試験で併合解析より軽かった。被験者による疼痛評価スコア（PSA-005 試験 53.3［54.0］、併合解析 56.8［58.5］、以下同順）、被験者による疾患活動性の全般評価スコア（53.3［52.0］、56.2［58.0］）及び医師による疾患活動性の全般評価スコア（53.4［54.0］、54.8［55.0］）は、PSA-005 試験で併合解析よりわずかに低かった。

腱付着部症を有していた被験者の割合は、PSA-005 試験（約 65%）と併合解析（約 63%）で類似しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 55）、ベースラインの MASES（平均値［中央値］）は、PSA-005 試験（3.8［3.0］）で併合解析（4.6［4.0］）より低かった。指炎を有していた被験者の割合は、PSA-005 試験（約 50%）で併合解析（約 42%）より高く、ベースラインの指炎重症度スコアは PSA-005 試験（3.3［2.0］）と併合解析（3.3［2.0］）で同様であった。

PSA-005 試験では、ベースライン時の PsA に関連する治療（DMARD 以外）（併用療法）は投与群でおおむね同様であり、76.7%がベースライン時に PsA に関連する治療（NSAIDs、経口副腎皮質ホルモン、麻薬／その他の鎮痛薬）を受けていた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 56）。併合解析と同様に、被験者の 73.1%は NSAIDs を使用していた。ベースライン時に経口副腎皮質ホルモン又は麻薬／その他の鎮痛薬を使用していた被験者の割合は、PSA-005 試験（それぞれ 7.2%、6.6%）では併合解析（13.9%、14.2%）より低かった。

4.2.6.3. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者を対象とした試験の結果の要約

本項では、PSA-005 試験の統計解析計画書で規定した階層的検定手順によって多重性を調整した投与群間比較で p 値が 0.050 以下となった場合を「統計学的に有意」、階層的検定が中止された又は post hoc 解析であったため多重性を調整しなかった投与群間比較で p 値が 0.050 以下となった場合を「有意（nominal）」と記載する。この点を明確にするため、本項の表では統計学的に有意の場合は太字で、有意（nominal）の場合はイタリック体で p 値を示す。

多くの副次評価項目で APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で統計学的に有意で（PSA-005 治験総括報告書 Table 21）、APR 20 BID 群では 6 番目の副次評価項目、APR 30 BID 群では 7 番目の副次評価項目の後に階層的検定を中止した。

4.2.6.4. 徴候及び症状の軽減

4.2.6.4.1. ACR20 反応率（主要評価項目）、ACR50 反応率及び ACR70 反応率

主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（Table 17）、ACR20 反応率での統計学的に有意な効果は Week 24 でも持続していた。これらの結果は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）と同様であった（2.5.4.2.5.5.1 項）。

Week 16 の ACR50 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、その反応は Week 24 でも持続しており（Table 17）、Week 16 の ACR70 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

Table 17: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-005 試験）

Visit Study	Placebo N = 176 n (%)[a]	APR 20 BID N = 175 n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	APR 30 BID N = 176 n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Modified ACR20 Response							
Week 16 (Primary Endpoint)	28 (15.9)	49 (28.0)	12.1	**0.0062**	54 (30.7)	14.8	**0.0010**
Week 24	23 (13.1)	51 (29.1)	16.1	**0.0002**	43 (24.4)	11.4	**0.0063**
Modified ACR50 Response							
Week 16	8 (4.5)	20 (11.4)	6.9	*0.0173*	20 (11.4)	6.8	*0.0181*
Week 24	11 (6.3)	28 (16.0)	9.8	*0.0037*	22 (12.5)	6.3	*0.0443*
Modified ACR70 Response							
Week 16	2 (1.1)	7 (4.0)	2.9	0.0897	7 (4.0)	2.8	0.0913
Week 24	7 (4.0)	7 (4.0)	0.0	0.9913	8 (4.5)	0.6	0.7919

ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; Trt. = treatment.

[a] Subjects who discontinued early prior to the respective visits, subjects who escaped early at Week 16 (for the Week 24 analyses), and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders. Joints temporarily or permanently not assessable at baseline were excluded from joint count. For other unassessed joints at baseline, the joint assessment at the Screening visit, if assessed, was used as the baseline assessment; otherwise, the joint was excluded from joint count. The last observed joint assessment (at baseline or postbaseline) was used for joints unassessed at Week 16. There was no imputation for other missing ACR component scores.

[b] Treatment effect is the difference in proportions between active treatment and placebo.

[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.12.1, Table 14.2.12.2, Table 14.2.13.1, Table 14.2.13.2.

4.2.6.4.2. ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率

Week 16（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 63）及び Week 24（2.7.3［乾癬性関節炎］Figure 64）の ACR コンポーネントスコア（圧痛関節数、腫脹関節数、HAQ-DI、CRP、被験者による疼痛評価［VAS］、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価）は、アプレミラスト投与により改善した。APR 20 BID 群では、Week 16 及び 24 の被験者による疼痛評価スコア及び CRP 以外の ACR コンポーネントで、プラセボ群より有意（nominal）に改善し（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 58）、APR 30 BID 群では、Week 24 の CRP 以外の ACR コンポーネントでプラセボ群より有意（nominal）に改善した。

4.2.6.5. 身体機能の改善

4.2.6.5.1. HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目）

Week 16 の HAQ-DI スコアでは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意なベースラインからの改善（減少）が認められ、その改善は両群ともに Week 24 でも持続しており（Table 18）、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも用量反応性がみられた。これらの結果は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）と同様であった（2.5.4.2.5.6.1 項）。

Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアの改善（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID の−0.13 を超えていた。

Table 18: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline			Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	Median % Change	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16								
Placebo	167	1.020	1.048	0.012 (0.0350)	0.000 (-1.63 – 2.00)	0.00	--	--
APR 20 BID	168	1.129	0.959	-0.156 (0.0349)	-0.125 (-1.75 – 1.25)	-14.29	-0.168	**0.0008**
APR 30 BID	167	1.083	0.876	-0.205 (0.0350)	-0.125 (-1.63 – 1.75)	-13.81	-0.217	**<0.0001**
Week 24								
Placebo	167	1.020	1.048	0.012 (0.0370)	0.000 (-1.63 – 2.00)	0.00	--	--
APR 20 BID	169	1.127	0.958	-0.156 (0.0368)	-0.125 (-1.75 – 1.25)	-15.38	-0.168	**0.0014**
APR 30 BID	167	1.083	0.874	-0.207 (0.0369)	-0.125 (-1.63 – 1.75)	-14.84	-0.219	**<0.0001**

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included. A decrease in the HAQ-DI indicates improvement.

[b] Based on an ANCOVA for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P values in bold are considered statistically significant.

Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question.

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.24.1.1.

4.2.6.5.2. HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.3 以上改善した被験者の割合

Week 16 に HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 以上の改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 60）、プラセボ群より有意（nominal）な効果は Week 24 でも持続していた。

4.2.6.6. 健康関連の Quality of Life

4.2.6.6.1. SF-36v2 身体機能ドメインスコア

Week 16 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（増加）し、用量反応性がみられた。これらの統計学的に有意な改善は Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 63）。APR 30 BID 群での変化量の最小二乗平均値は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも MCID（ベースラインから 2.5 点以上の増加）を超えていた。

4.2.6.6.2. SF-36v2 の PCS 及び MCS スコア

Week 16 及び 24 の SF-36v2 の PCS スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 64）、用量反応性がみられた。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群での変化量の最小二乗平均値は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも MCID（ベースラインから 2.5 点以上の増加）を超えていた。

SF-36v2 の MCS スコアでは Week 24 までに明らかな傾向は認められなかった（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.26.1.1）。

4.2.6.6.3. FACIT-Fatigue スコア

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化

APR 30 BID 群では、Week 16 の FACIT-Fatigue スコアはプラセボ群より有意（nominal）に改善（増加）し、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 66）。APR 20 BID 群ではプラセボ群との有意差は認められなかった。

4.2.6.7. その他の疾患活動性の指標

4.2.6.7.1. PASI-75 及び PASI-50

APR 30 BID 群では、ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上で PASI が評価された被験者での Week 16 の PASI-75/50 反応率はプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 68）。APR 20 BID 群では、Week 24 の PASI-75 反応率、並びに Week 16 及び 24 の PASI-50 反応率（post hoc 解析）は、プラセボ群より有意（nominal）に高かったが、Week 16 の PASI-75 反応率にプラセボ群との有意差は認められなかった。用量反応性がみられた。

4.2.6.7.2. Modified PsARC

Week 16 に Modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 70）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 24 でも持続しており、Week 16 に用量反応性がみられた。

4.2.6.7.3. DAS28（CRP）

Week 16 の DAS28（CRP）では、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（減少）し、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 73）。

DAS28（CRP）スコアのカテゴリー解析では、Week 16 及び 24 にアプレミラスト群でプラセボ群より良好な改善が認められた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 74）。疾患活動性が高い（DAS28［CRP］> 5.1）被験者の割合は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より低下し、これに応じて、Week 16 及び 24 に疾患活動性が低い又は寛解（DAS28［CRP］< 3.2）を示した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。

4.2.6.7.4. EULAR

Week 16 に EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 75）。

4.2.6.7.5. MASES

MASES のベースラインからの変化量

腱付着部症を有していた被験者では、Week 16 に MASES が APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（減少）し、Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 76）。用量反応性がみられた。これらの結果は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の併合解析の結果（2.5.4.2.5.8.5 項）と同様であった。

MASES が 20%以上改善した被験者の割合

プラセボ対照期間

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者での Week 16 に MASES が 20%以上改善した被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも改善を持続しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 77）、用量反応性がみられた。

MASES が 0 点になった被験者の割合

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者での Week 16 に MASES が 0 点になった（腱付着部症が消失）被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続しており（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 78）、用量反応性がみられた。

4.2.6.7.6. 指炎重症度スコア

指炎重症度スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時に指炎を有していた被験者では、指炎重症度スコアは Week 16 に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（減少）し、APR 20 BID 群では Week 24 でも改善が持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 79）。これらの結果は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の併合解析の結果（2.5.4.2.5.8.6 項）と同様であった。

指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合

ベースライン時に指炎を有していた被験者での Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった（指炎が消失）被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］Table 80）。

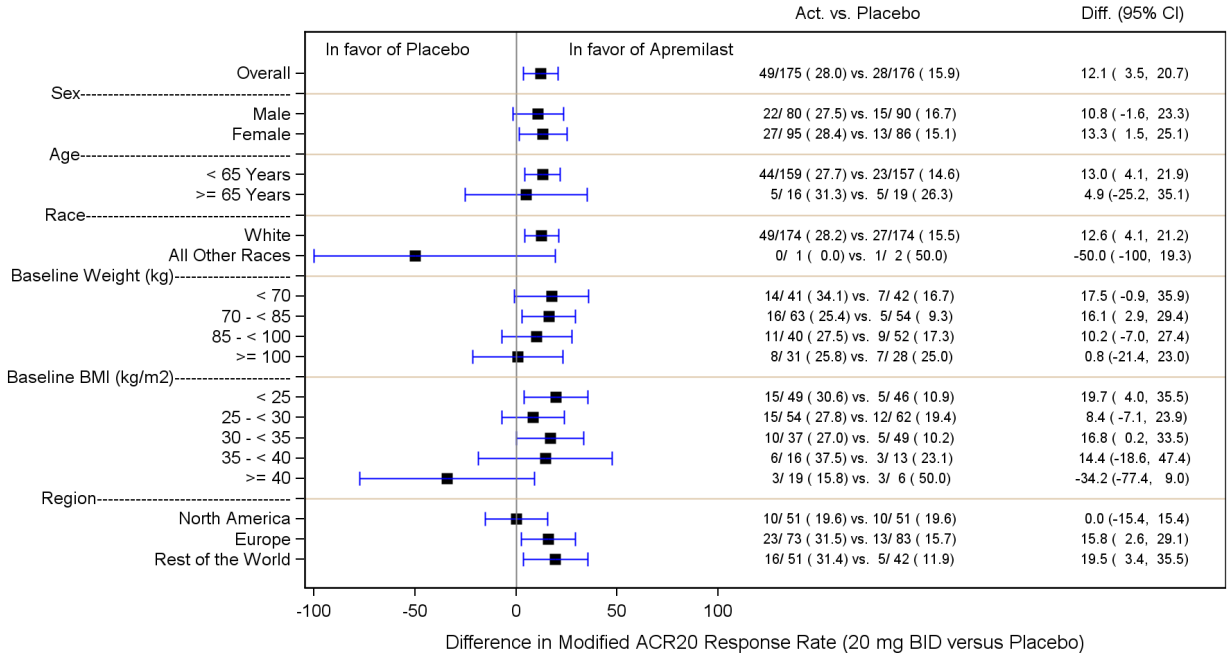
4.2.6.8. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者での有効性の部分集団解析

Week 16 の ACR20 反応率について部分集団解析を行った結果、人口統計学的因子（性別、年齢、体重、BMI、人種、地域）（Figure 19）及び疾患特性（PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP）（Figure 20）の複数の部分集団で、一貫してアプレミラストの有効性が認められた。検討した部分集団（意味のある結論を出すための十分な被験者数があった集団）では、Week 16 の ACR20 反応率にアプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果が認められた。

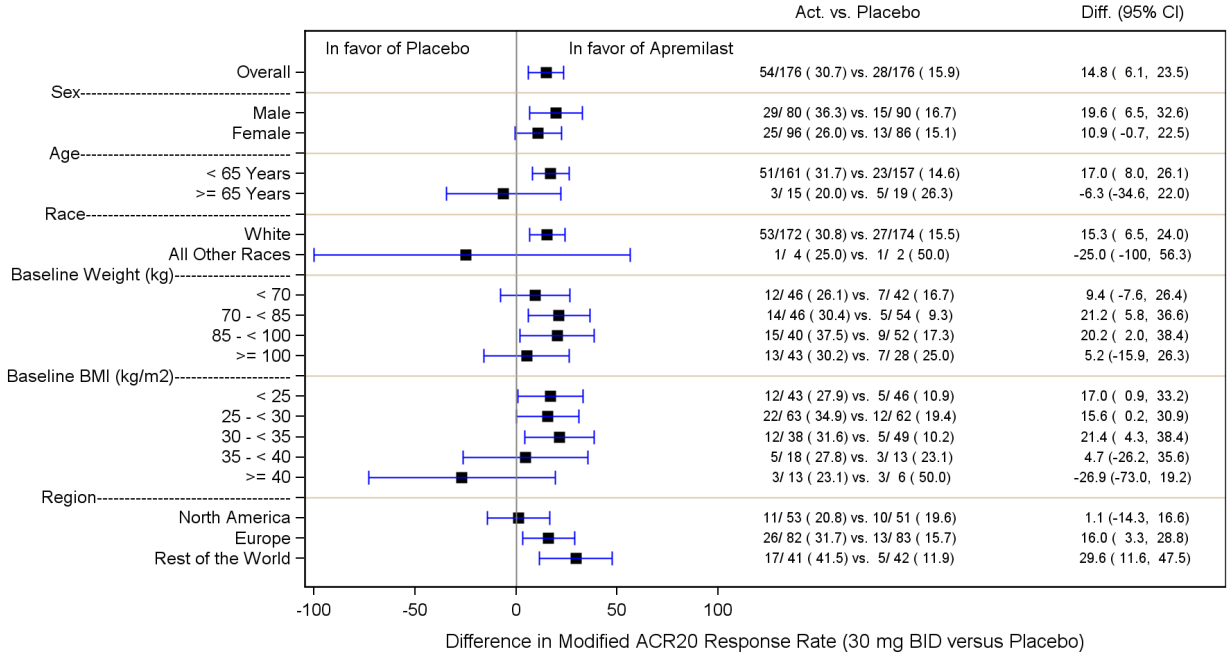
地域別では、北米ではアプレミラスト群のプラセボ群より良好な効果が明確に認められなかった。北米では他の地域より年齢が高い、BMI が大きい、CRP 値が低い、PsA の罹病期間が長い、アルコール摂取量が多い、喫煙者が多い（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.5 及び Table 14.1.6.5）等の違いから ACR20 反応率に地域差が生じた可能性が考えられた。

Figure 19:Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、NRI）（PSA-005 試験）

APR 20 BID 群



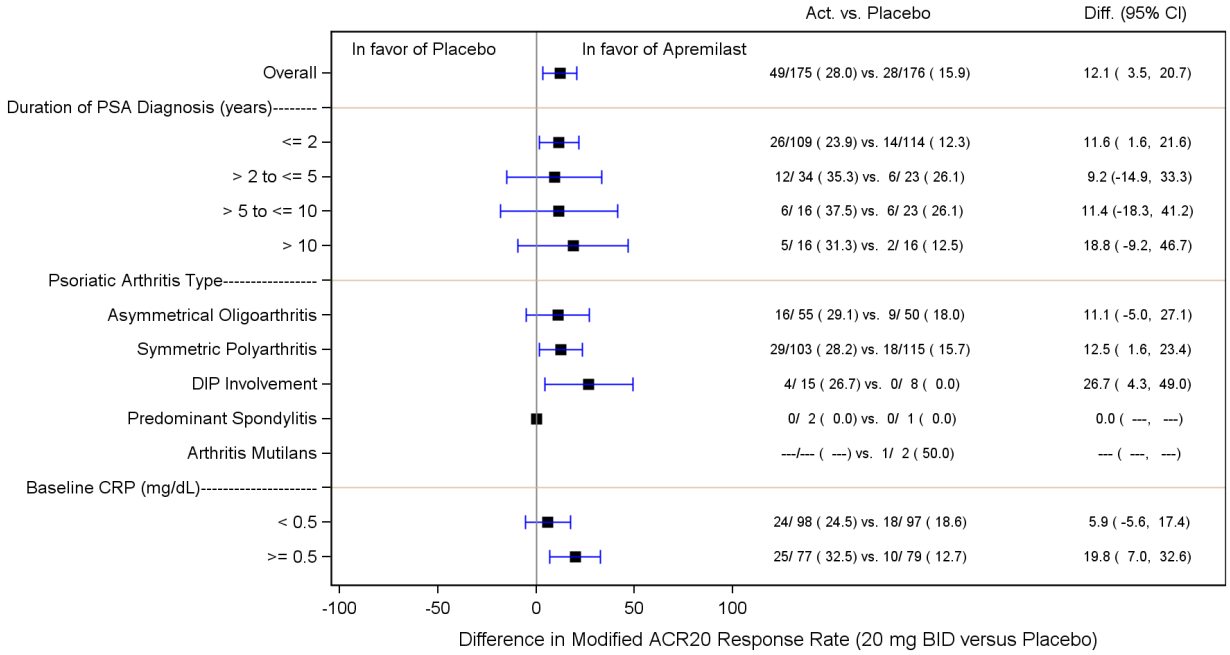
APR 30 BID 群



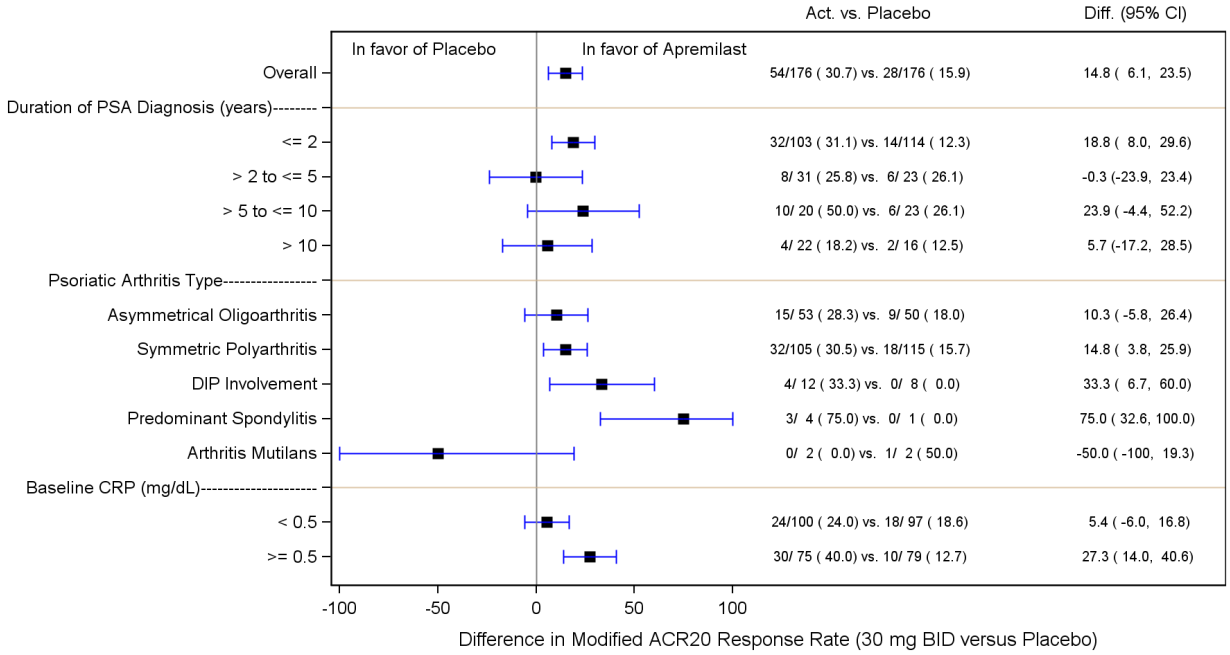
ACR = American College of Rheumatology; Act. = active; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff. = difference; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs. = versus.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.36.1.1.

Figure 20:Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：疾患歴、PsA のサブタイプ、ベースラインの CRP（FAS、NRI）（PSA-005 試験）

APR 20 BID 群



APR 30 BID 群



ACR = American College of Rheumatology; Act. = active; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; CRP = C reactive protein; Diff. = difference; DIP = distal interphalangeal; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PsA = psoriatic arthritis; vs. = versus.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.36.1.1.

4.2.7. 局面型乾癬患者を対象とした外国試験での乾癬性関節炎の有効性の評価

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験のデザインを 2.5.4.1.2 項及び 2.5.4.1.3 項に示す。

PSOR-008 試験では 844 名のうち 184 名（21.8%）（プラセボ群 53 名、APR 30 BID 群 131 名）がベースライン時に PsA と診断されて関節病変を有しており（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）、そのうちプラセボ群 52 名及び APR 30 BID 群 128 名でベースライン時に被験者による疼痛 VAS が評価された（Table 19）。PSOR-009 試験では 411 名のうち 67 名（16.3%）（プラセボ群 17 名、APR 30 BID 群 50 名）がベースライン時に PsA と診断されて関節病変を有しており（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）、そのうちプラセボ群の 17 名及び APR 30 BID 群の 47 名でベースライン時に被験者による疼痛 VAS が評価された（Table 19）。

両試験とも、Week 16 の被験者による疼痛 VAS は APR 30 BID 群でプラセボ群より改善（減少）し、PSOR-008 試験では有意（nominal）であった（p = 0.0033）。PSOR-009 試験ではベースラインからの変化量の最小二乗平均値が MCID（ベースラインから 10 mm の改善）を超えていた。

Table 19: Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：プラセボ対照期）

Study	Placebo	APR 30 BID
PSOR-008		
N[a]	52	128
Baseline, Mean ± SD	50.8 ± 31.23	48.9 ± 33.56
Mean Change from Baseline ± SD	5.1 ± 22.45	-7.0 ± 30.25
Median Change from Baseline (min – max)	0.5 (-61 – 59)	-3.0 (-82 – 71)
LS mean [95% CI][b]	5.5 [-1.6, 12.6]	-7.2 [-11.7, -2.6]
Treatment Comparison (apremilast - placebo)		
Difference in LS Means [2-sided 95% CI][b]	-	-12.7 [-21.1, -4.3]
2-sided p-value[c]	-	*0.0033*
PSOR-009		
N[a]	17	47
Baseline mean ± SD	54.5 ± 31.98	55.5 ± 33.84
Mean change from baseline ± SD	-6.5 ± 31.94	-18.9 ± 31.91
Median change from baseline (min – max)	-1.0 (-88 – 42)	-10.0 (-88 – 33)
LS mean change from baseline [95% CI][b]	-6.8 [-21.3, -7.8]	-18.8 [-27.6, -10.0]
Treatment Comparison (apremilast – placebo)		
Difference in LS Means [2-sided 95% CI][b]	-	-12.0 [-29.0, 5.0]
2-sided p-value[c]	-	0.1618

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LS = least squares; LOCF = last observation carried forward; min-max = minimum to maximum; SD = standard deviation; VAS = visual analogue scale.

[a] Subjects with psoriatic arthritis disease at baseline who had a baseline value and at least 1 postbaseline value for subject's assessment of pain VAS are included.

[b] Based on analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16. The model includes treatment group as a factor and the baseline as a covariate, and the LS means and p-value adjusted by covariate are provided. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05.

[c] P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.

Note: Subject's assessment of pain VAS ranges from 0 to 100 mm, where a higher score corresponds to greater pain. This endpoint was referred to as the PsA Pain VAS in the PSOR-008 and PSOR-009 CSRs.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 39, PSOR-009 治験総括報告書 Table 39.

両試験とも、維持投与期には、Week 16 にプラセボ群からアプレミラストに切り替えた被験者で、被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの減少量の平均値は Week 24 では MCID を超えており、Week 32 でも持続していた（Table 20）。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では改善が持続し、Week 32 にベースラインからの減少量の平均値が MCID を超えていた。

Table 20: Week 24 及び 32 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、観察されたデータ）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：維持投与期）

Study Visit	Placebo/ APR 30 BID[a]	APR 30 BID/ APR 30 BID[b]
PSOR-008		
Week 24, n[c]	44	100
Mean Change from Baseline ± SD	-12.4 ± 24.88	-9.7 ± 28.65
Median Change from Baseline (min – max)	-4.0 (-69 – 29)	-9.0 (-79 – 96)
2-sided 95% CI for Mean	[-19.9, -4.8]	[-15.4, -4.0]
Week 32, n[c]	40	87
Mean Change from Baseline ± SD	-11.6 ± 28.86	-11.9 ± 27.05
Median Change from Baseline (min – max)	-0.5 (-86 – 26)	-10.0 (-87 – 58)
2-sided 95% CI for Mean	[-20.8, -2.3]	[-17.7, -6.2]
PSOR-009		
Week 24, n[c]	10	37
Mean change from baseline ± SD	-15.1 ± 34.34	-21.2 ± 31.01
Median change from baseline (min – max)	-6.0 (-84 – 23)	-17.0 (-96 – 30)
2-sided 95% CI for mean	[-39.7, 9.5]	[-31.5, -10.8]
Week 32, n[c]	10	32
Mean change from baseline ± SD	-19.7 ± 23.11	-16.6 ± 27.97
Median change from baseline (min – max)	-16.5 (-61 – 18)	-13.0 (-97 – 36)
2-sided 95% CI for mean	[-36.2, -3.2]	[-26.7, -6.5]

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] Subjects in the FAS who were originally randomized to placebo and who crossed to APR 30 BID at Week 16.

[b] Subjects in the FAS who were originally randomized to APR 30 BID.

[c] The sample size (n) at a postbaseline time point (observed data) is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the time point.

Note: Subject's assessment of pain VAS ranges from 0 to 100 mm, where a higher score corresponds to greater pain. This endpoint was referred to as the PsA Pain VAS in the PSOR-008 and PSOR-009 CSRs.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 49, PSOR-009 治験総括報告書 Table 50.

両試験とも、Week 52 までアプレミラストの投与を継続した被験者では、Week 52 に被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの改善（平均値）が MCID を超えていた（Table 21）。

Table 21: Week 32 及び 52 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、観察されたデータ）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：治療中止評価期）

Study Visit	Re-randomized to APR 30 BID N = 77	Not Re-randomized N = 57	
	APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID	No T/P	Plus T/P
PSOR-008			
Week 32, n[a]	9	56	N/A
Mean Change from Baseline ± SD	-27.1 ± 28.48	-9.1 ± 26.93	N/A
Median Change from Baseline (min – max)	-23.0 (-74 – 17)	-10.0 (-87 – 58)	N/A
2-sided 95% CI for Mean	[-49.0, -5.2]	[-16.4, -1.9]	N/A
Week 52, n[a]	8	14	28
Mean Change from Baseline ± SD	-24.6 ± 23.16	-16.8 ± 27.69	-17.3 ± 30.62
Median Change from Baseline (min – max)	-24.0 (-74 – 1)	-15.5 (-62 – 25)	-14.5 (-92 – 43)
2-sided 95% CI for Mean	[-44.0, -5.3]	[-32.8, -0.8]	[-29.1, -5.4]
PSOR-009			
Week 32, n[a]	10	11	N/A
Mean change from baseline ± SD	-28.1 ± 29.09	-9.1 ± 29.30	N/A
Median change from baseline (min – max)	-16.5 (-97 – 0)	-4.0 (-80, 36)	N/A
2-sided 95% CI for mean change	[-48.9, -7.3]	[-28.8, 10.6]	N/A
Week 52, n[a]	9	5	6
Mean change from baseline ± SD	-24.0 ± 43.17	-17.2 ± 35.39	-8.3 ± 24.26
Median change from baseline (min – max)	-26.0 (-97 – 47)	-7.0 (-79, 10)	-2.5 (-43, 22)
2-sided 95% CI for mean change	[-57.2, 9.2]	[-61.1, 26.7]	[-33.8, 17.1]

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; N/A = not applicable; SD = standard deviation; T/P = topical therapy or phototherapy; VAS = visual analog scale.
[a] Sample size (n) based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the specified study week.
Note: Subject's assessment of pain VAS ranges from 0 to 100 mm, where a higher score corresponds to greater pain. This endpoint was referred to as the PsA Pain VAS in the PSOR-008 and PSOR-009 CSRs.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 65, Table 14.2.4.3.2.7, PSOR-009 治験総括報告書 Table 68, Table 14.2.4.3.2.7.

4.2.8. 局面型乾癬患者を対象とした国内試験での乾癬性関節炎の有効性

国内 PSOR-011 試験のデザインの詳細を 2.5.4.1.6.1 項に示す。

国内 PSOR-011 試験では、254 名のうち 5 名（2.0%）（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 2 名）がスクリーニング時に CASPAR 基準で PsA と診断され、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は HAQ-DI スコアが評価されていた（PSOR-011 治験総括報告書 Listing 16.2.4.3.2）。5 名中 4 名が男性で、34～69 歳であった。5 名中 3 名が試験を完了（72 週）し、1 名（被験者番号 1231004）が Week 24 の来院日に、もう 1 名（被験者番号 1011012）が Week 60 の来院時に試験を中止した（PSOR-011 治験総括報告書 Listing 16.2.1）。

ベースラインの ACR コンポーネントは、3 名は疾患活動性が低く、1 名は中等度であり（Table 23）、残り 1 名は圧痛関節数及び腫脹関節数のデータがなく疾患活動性を解釈することが困難であった。ベースラインの疼痛 VAS はバラツキが大きく、ベースラインの HAQ-DI スコアでは身体機能障害は

ほとんど認められなかった。各被験者のベースラインの CDAI スコアは ACR コンポーネントスコアと一致していた。

PsA を有していた 5 名のうち 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群の各 1 名）では ACR20 の評価が可能であり、3 名はベースライン時の圧痛関節数又は腫脹関節数が 0 又はデータがなく（Table 23）ACR20 を評価できなかった（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1 項）。評価可能な 2 名ではいずれも Week 16 に ACR20 を達成しなかったが（Table 22）、APR 30 BID 群の 1 名では、Week 16 に圧痛関節数及び腫脹関節数とその他の ACR コンポーネントの 5 項目中 2 項目（被験者による疾患活動性の全般評価及び CRP）で 20%を超える改善が認められた（Table 23）。また、当該被験者は、Week 16 に被験者による疼痛 VAS が 8%近く改善し、HAQ-DI スコアは 0 点のままであった。Week 24 及び 52 に ACR20 を達成した。さらに、Week 68 時点でも圧痛関節数及び CRP の 20%超の改善は維持され、HAQ-DI も 0 を維持していた。CDAI スコアに基づく疾患活動性が Week 68 まで低く維持されていた（2.7.6.23 Table 12）。

残り 4 名では、Week 16 に、被験者による疼痛 VAS は 2 名で改善し、HAQ-DI スコアは 1 名で改善して 1 名では 0 点を維持していた（Table 22）。

Table 22: Week 16 の ACR20 並びに被験者による疼痛 VAS 及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）（国内 PSOR-011 試験）

Subject Number	Treatment	ACR20 (Yes/No)	Baseline Value/Visit Value % Change From Baseline	
			Subject's Assessment of Pain VAS (mm)	HAQ-DI
1011012	APR 20 BID	No	59/53	0.625/0.75
			-10.2	20.0
1201004	APR 30 BID	No	13/12	0/0
			-7.7	NC
1211004	APR 20 BID	NA[a]	80/77	0.625/0
			-3.8	-100.0
1231004	APR 30 BID	NA[b]	48/77	0/1
			60.4	NA
1481003	Placebo	NA[b]	66/80	0/0
			21.2	NC

ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mITT = modified intent-to-treat; NA = not assessable; NC = no change; No. = number; PsA = psoriatic arthritis; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; VAS = visual analog scale.

[a] This subject did not have tender or swollen joints assessed at baseline or at Week 16 (Table 23). Consequently, an ACR response cannot be determined.

[b] These subjects had SJC = 0 at baseline (Table 23). Consequently, an ACR20 response (which requires a 20% improvement in both TJC and SJC) cannot be achieved.

Note: Decreases in the subject's assessment of pain VAS and the HAQ-DI score indicate improvement.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Listing 16.2.6.9.

Table 23: Week 16 の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）（国内 PSOR-011 試験）

			ACR20 Component							
Subject	Treatment	Visit	TJC Value/% Change	SJC Value/% Change	HAQ-DI Value/% Change	PGA Value/% Change	EGA Value/% Change	Subject's Assessment of Pain VAS Value/% Change	CRP Level (mg/dL) Value/% Change	CDAI Value/% Change
1011012	APR 20 BID	Baseline	7	9	0.625	63	65	59	≥ 0.500	26.8
		Week 16	3/-57.1	9/0.0	0.75/20.0	56/-11.1	55/-15.4	53/-10.2	≥ 0.500/0.0	22.1/-17.5
1201004	APR 30 BID	Baseline	4	2	0	28	21	13	≥ 0.500	5.9
		Week 16	1/-75.0	0/-100.0	0/--	10/-64.3	21/0.0	12/-7.7	0.201/-59.8	4.1/-30.5
1211004	APR 20 BID	Baseline	--	--	0.625	85	20	80	0.017	--
		Week 16	--	--	0/-100.0	72/-15.3	67/235.0	77/-3.8	0.012/-29.4	--
1231004	APR 30 BID	Baseline	10	0	0	41	11	48	≥ 0.500	5.2
		Week 16	12/20.0	0/--	1/--	87/112.2	47/327.3	77/60.4	≥ 0.500/0.0	15.4/196.2
1481003	Placebo	Baseline	11	0	0	51	33	66	0.123	18.4
		Week 16	4/-63.6	0/--	0/--	71/39.2	25/-24.2	80/21.2	0.094/-23.6	11.6/-37.0

ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; EGA = Evaluator's (Physician's) Global Assessment of PsA Disease Activity; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; mITT = modified intent-to-treat; PGA = Patient Global Assessment of PsA Disease Activity; PsA = psoriatic arthritis; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; VAS = visual analog scale.

Note: Includes subjects with PsA at baseline. Percent change is percent change from baseline. Decreases in CDAI, PGA, EGA, HAQ-DI, and Subject Assessment of Pain VAS indicate improvement.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Listing 16.2.6.9, Listing 16.2.6.10.

4.3. 有効性の結論

4.3.1. 局面型乾癬

第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）では、中等症～重症の局面型乾癬を有し、光線療法又は全身療法の治療適応がある成人の患者（約 1250 名）に、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性を評価した。これらの外国試験データの日本人集団への外挿可能性を検討するため、米国及びカナダで実施した後期第 2 相試験（PSOR-005 試験）をブリッジング対象試験と定義し、国内後期第 2 相試験（PSOR-011 試験）をブリッジング試験として実施した。PSOR-011 試験及び PSOR-005 試験ともに、局面型乾癬患者でプラセボに対するアプレミラストの有効性が示され、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与が 20 mg 1 日 2 回投与より有効性が優れていた。国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験では、アプレミラストの安全性及び薬物動態に明らかな相違はみられなかった。以上の結果から、第 3 相 2 試験のデータを日本人集団に外挿することが可能と判断した。

第 3 相 2 試験では、ベースラインでの人口統計学的特性は両試験で同様であり、投与群でおおむね均衡がとれていた。

ベースラインでは、約 30%で乾癬が重症（sPGA = 4 又は PASI > 20）であった。また、乾癬に対する治療歴では、約 30%が光線療法（PUVA 及び UVB 照射）、約 54%が全身療法（標準的な全身療法が約 37%、生物学的製剤による治療が約 30%）による治療歴を有しており、約 35%は全身療法や光線療法による治療歴がなかった。約 18%が PsA を併発していた。

両試験とも、主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、中等症～重症の局面型乾癬に対するアプレミラストの有効性が示された。Week 16 の PASI-75 反応率は、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群 33.1%、プラセボ群 5.3%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 28.8%、5.8%（$p < 0.0001$）であった。

主な副次評価項目である、Week 16 に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）でベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（sPGA 反応率）は、いずれの試験でも、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群 21.7%、プラセボ群 3.9%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験では APR 30 BID 群 20.4%、プラセボ群 4.4%（$p < 0.0001$）であった。

主要評価項目及び主な副次評価項目では、複数の感度分析でも主要解析（LOCF）の結果が支持された。また、複合評価項目である、Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）でベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（PASI-75/sPGA 反応率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

また、両試験ともその他の有効性評価項目の多くで、アプレミラストの投与により統計学的に有意な改善が認められた。Week 16 の PASI-50 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群 58.7%、プラセボ群 17.0%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 55.5%、19.7%であった（$p < 0.0001$）。

同様に、乾癬病変の BSA 及び PASI スコアは、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に改善し、そう痒及び皮膚不快感／疼痛の VAS スコアも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に改善した。

両試験とも、PASI-50 反応率、PASI スコアのベースラインからの変化率及びそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量では、APR 30 BID 群で、速やかでかつ臨床的に意義のある効果が Week 2 から認められた。効果（PASI スコア及び sPGA スコア）は、Week 16 までに最大となり、Week 32 までおおむね持続した。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者では、Week 32 までの PASI-75 反応率及び sPGA 反応率はプラセボ対照期の APR 30 BID 群と同程度であった。

治療中止評価期（Week 32～52）では、アプレミラスト投与を継続した被験者で、中止した被験者より Week 52 まで効果が持続する傾向であった。両試験とも、アプレミラスト投与を継続した被験者では、PASI スコアのベースラインからの変化率は Week 32～52 におおむね安定して持続しており、効果が持続することが示された。一方、Week 32 にアプレミラスト投与を中止した被験者（プラセボに再割付された被験者）では、効果の消失が、アプレミラスト投与を継続した被験者より顕著に早期に認められた。効果消失までの時間の推定値は PSOR-008 試験と PSOR-009 試験で差がみられたが、これは 2 試験で効果消失の定義が異なっていたためと考えられた。PSOR-008 試験では、PASI-75 が消失するまでの時間の中央値は、プラセボに再割付された被験者で 5.1 週、APR 30 BID に再割付された被験者で 17.7 週であった。PSOR-009 試験では、Week 32 に認められた PASI の改善の 50%が消失するまでの時間は、それぞれ 12.4 週及び 21.9 週であった。アプレミラスト投与を中止して効果が消失した被験者の多くでは、アプレミラストの投与再開後に効果が認められた。

アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与は皮膚病変の治療に有効であり、また乾癬が好発し、かつ治療が難しいとされる病変（爪、頭皮等）でも明らかな改善が認められた。さらに、アプレミラスト投与により、種々の QOL の指標（DLQI、SF-36v2 の MCS）でも明らかな改善が認められた。

PSOR-011 試験では、プラセボ対照期後もアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した被験者及び Week 16 にプラセボからアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に再割付された被験者では、PASI スコアの改善が Week 68 まで認められ、sPGA 反応率でも同様に改善が維持された。さらに、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与により、Week 16 に評価した副次評価項目の多く（乾癬病変の BSA、PASI-50 反応率、そう痒 VAS スコア及び DLQI 合計スコアの変化等）で、一貫性のある持続的なベネフィットが認められ、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した被験者ではこれらの改善が Week 68 まで維持された。

以上より、ブリッジング試験、ブリッジング対象試験及び第 3 相 2 試験では、中等症～重症の局面型乾癬を有し、全身療法又は光線療法の治療適応がある患者に対して、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与が有効であることを示す十分なエビデンスが得られたと考える。

4.3.2. 乾癬性関節炎

PsA に対するアプレミラストの有効性は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした外国第 3 相 3 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の 1493 名、及び DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者を対象とした外国第 3 相試験（PSA-005 試験）の 527 名のデータに基づいて評価した。これらの試験データを日本人 PsA 患者へ外挿することは、1）日本人及び外国人の局面型乾癬患者データの全体のブリッジング、2）局面型乾癬と PsA の患者、及び日本人と白人でのアプレミラストの薬物動態プロファイルの類似性、3）局面型乾癬と PsA の遺伝的及び免疫学的類似性、4）PsA の病態の日本と欧米との類似性を鑑みて可能と判断した。

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者での有効性

有効性の FAS は 1493 名（プラセボ群 496 名、APR 20 BID 群 500 名、APR 30 BID 群 497 名）となった。

3 試験全体で Week 0～52 を完了した被験者の割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では APR 20 BID 群 73.8%、APR 30 BID 群 74.4%であり、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者では 73.2%であった。

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、PsA の治療歴及びベースライン時の PsA の治療は、3 試験すべて及び併合解析の投与群で均衡がとれていた。被験者の多く（76.4%）は低分子 DMARD のみによる前治療を受け、22.4%は生物学的 DMARD による前治療を受けていた。併用療法として、

被験者の 65.2%は DMARD、13.9%はプレドニゾロン（又は同等の薬剤）を、70.7%は NSAIDs を投与されていた。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意な PsA の徴候及び症状の改善が認められた。Week 16 の ACR20 反応率はプラセボ群 18.3%～19.0%、APR 20 BID 群 28.4%～37.4%（プラセボ群との比較で $p \leq 0.0295$、以下同様）、APR 30 BID 群 32.1%～40.7%（$p \leq 0.0060$）であり、2 試験で用量反応性がみられた。Week 16 にアプレミラスト群で認められたプラセボ群より統計学的に有意な反応（ACR20 反応率）は、3 試験すべてで Week 24 でも持続していた。これらの第 3 相試験には、1 つ以上の低分子又は生物学的 DMARD に不耐容であった、治療を受けることができなくなった、治療不成功であった、又は効果不十分であった患者が含まれていることを踏まえると、アプレミラストで示された有効性は臨床的意義のある結果であったと考えられる。

Week 16 の早期離脱の有無にかかわらずプラセボ対照期にアプレミラスト群であったすべての被験者で Week 24 に ACR を評価した Post hoc の感度分析の結果は、PsA の徴候及び症状に対するアプレミラストの良好な効果が持続していることを支持するものであった。PSA-002 試験でこの解析方法を使用したとき、Week 24 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群 35.1%、APR 30 BID 群 43.5%であり、PSA-003 試験及び PSA-004 試験でも同様の効果が認められた。

ACR20 反応率について、性別、年齢、体重、BMI、地域、人種、喫煙歴、PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP を因子として部分集団解析を行った。各部分集団で、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、アプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果が認められた。性別では明らかな違いが認められ、プラセボ群に対するアプレミラスと群での効果は、女性より男性で大きかったが、男女いずれでもアプレミラスト群の効果はプラセボ群より良好であった。さらに、過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数又は種類にかかわらず、また、アプレミラストの単独投与（被験者の約 35%）又は低分子 DMARD との併用投与（被験者の約 65%）のいずれでも、アプレミラスト群の効果はプラセボ群より良好であった。

Week 16 及び 24 の ACR50 反応率に、3 試験すべてでアプレミラストの効果が認められたことから、アプレミラストの投与によって PsA の徴候及び症状が減少することが示された。Week 16 の ACR70 反応率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目）では、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある身体機能の改善が認められた。Week 16 の HAQ-DI スコアは、2 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で、プラセボ群より有意に改善し、3 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群−0.053～−0.086、APR 20 BID 群−0.131～−0.198（PSA-002 試験及び PSA-003 試験：$p \leq 0.0320$、PSA-004 試験：$p = 0.1619$）、APR 30 BID 群−0.192～0.244（3 試験すべてで $p \leq 0.0073$）であった。HAQ-DI スコアのプラセボ群より統計学的に有意な減少は、1 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で Week 24 でも持続していたことから、身体機能の改善が明らかになった。3 試験すべてで Week 16 及び 24 のいずれの時点でも用量反応性がみられた。HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析の結果は ACR20 反応率と同様であった。

HAQ-DI スコアの改善（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値）は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID の推定値の 0.13（Kwok, 2010）を超えており、1 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で、他の MCID の推定値である 0.3 の 95%信頼区間（0.24～0.35）の下限値（Mease, 2004）に近い又は超えていた。

HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。APR 30 BID 群では、HAQ-DI スコアが 0.13 点以上改善した被験者の割合は、Week 16 に 1 試験で、Week 24 に 3 試験すべてでプラセボ

群より有意（nominal）に高く、0.30 点以上改善した被験者の割合は Week 16 及び 24 に 2 試験で、プラセボ群より有意（nominal）に高かった。APR 20 BID 群では、Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアが 0.13 点以上改善した被験者の割合にプラセボ群と有意差は認められず、0.30 点以上改善した被験者の割合は Week 24 に 1 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。3 試験すべてで Week 16 及び 24 に各 MCID を達成した被験者の割合には用量反応性がみられた。

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアが、Week 16 に 1 試験、Week 24 に 2 試験の APR 20 BID 群で、プラセボ群より有意に改善したことからも、身体機能が改善することが示された。APR 30 BID 群では、Week 16 に 3 試験すべてで統計学的に有意に改善し、Week 24 でも持続していた。

PsA に併発している乾癬皮膚病変はアプレミラストの投与によって有意に改善した。ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での PASI-75 反応率は、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 に 3 試験すべてでプラセボ群より有意（nominal）に高く、APR 20 BID 群では Week 16 に 3 試験すべてで、Week 24 に 2 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。3 試験すべてで用量反応性がみられた。

疾患活動性の客観的かつ主観的な評価法である DAS28（CRP）では、アプレミラストの投与により PsA の疾患活動性の低下が認められた。Week 16 の DAS28（CRP）は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、プラセボ群より有意（nominal）に改善し、Week 24 でも持続していた。疾患活動性が高い（DAS28［CRP］＞5.1）の被験者の割合は 3 試験すべてのアプレミラスト群でプラセボ群より低下し、寛解（DAS28［CRP］＜2.6）の被験者の割合は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。

その他の疾患活動性の指標（modified PsARC の反応及び EULAR の良好／中等度の反応等）でも、プラセボより改善が認められた。APR 30 BID 群では、modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、Week 16 には 3 試験すべてでプラセボ群より統計学的に有意に高く、Week 24 でもほぼ持続していた。APR 20 BID 群では、Week 16 には 2 試験、Week 24 には 2 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。Week 16 及び 24 に EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、2 試験で用量反応性がみられた。

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者で MASES を評価した結果、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 に腱付着部症がプラセボ群より改善し、Week 24 の減少（平均値）はプラセボ群より有意（nominal）に大きかった。

Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアでは、APR 30 BID 群で明らかな効果が認められ、スコアの減少（平均値）はプラセボ群より有意（nominal）に大きかった。

健康関連の QOL の指標でも、プラセボより良好なアプレミラストの治療ベネフィットが認められた。Week 16 の SF-36v2 の PCS スコアでは、1 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で、プラセボ群より有意（nominal）な改善（増加）が認められた。これらの有意（nominal）な改善は、Week 24 でも 1 試験の APR 20 BID 群及び 2 試験の APR 30 BID 群で持続していた。Week 16 の FACIT-Fatigue スコアでは、3 試験すべての APR 30 BID 群で、プラセボ群より有意（nominal）に大きな改善が認められ、その改善は Week 24 でも持続していた。APR 20 BID 群では、3 試験すべてで、Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意な改善は認められなかった。

主要評価項目及び主な副次評価項目では、最長で 52 週間の投与によりアプレミラストの効果が持続することが示された。Week 52 の ACR20 反応率では、APR 20 BID 群（52.9%～63.0%）及び APR 30 BID 群（52.6%～63.0%）ともに持続的な改善が認められ、この結果は 3 試験すべてで NRI 法を用いた感度分析によっても支持された（Week 52 の ACR20 反応率：APR 20 BID 群 38.5%～

44.6%、APR 30 BID 群 37.0%～47.3%）。また、HAQ-DI スコア変化量も、Week 52 で APR 20 BID 群（−0.192～−0.369）及び APR 30 BID 群（−0.318～−0.350）ともに持続していた。

PsA の徴候及び症状（ACR コンポーネント、modified PsARC の反応、DAS28［CRP］、EULAR の良好／中等度の反応）、身体機能（SF-36v2 の身体機能ドメインスコア）、関節以外の症状（PASI-75、MASES、指炎重症度スコア）、健康関連 QOL（SF-36v2 の PCS スコア、FACIT-Fatigue スコア）を評価したその他の評価項目で認められた改善も、Week 52 に持続していた。

APR 30 BID 群では APR 20 BID 群より効果は大きく、おおむね一貫していた。APR 30 BID 群では、Week 16 に PsA の徴候及び症状（ACR20 反応率）及び身体機能（HAQ-DI スコア）の改善がより大きかったことから、早期に疾患をコントロールできることが示唆された。この結果は、その他の副次評価項目のほとんどでも認められた。PASI-75 反応率は一貫して APR 30 BID 群で高かったが、それ以外の評価項目では、Week 52 の効果は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群でおおむね同様であった。

DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者での有効性

有効性の FAS には、治験実施計画書に従ってランダム割付された DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者 527 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 176 名）を採用した。被験者の 94.9%が Week 16（主要評価の時点）を完了した（プラセボ群 94.3%、APR 20 BID 群 96.0%、APR 30 BID 群 94.3%）。

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、PsA の治療歴及びベースライン時の PsA の治療は投与群で均衡がとれていた。PsA の罹病期間の平均値（中央値）は 3.41（1.10）年で、ベースライン時に被験者の 73.1%は NSAIDs、7.2%は経口プレドニゾロン（又は同等の薬剤）を投与されていた。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）では、APR 20 BID 群（28.0%）及び APR 30 BID 群（30.7%）でプラセボ群（15.9%）より統計学的に有意な PsA の徴候及び症状の改善が認められた（それぞれ $p = 0.0062$、$p = 0.0010$）。Week 16 にアプレミラスト群で認められたプラセボ群より統計学的に有意な反応（ACR20 反応率）は、Week 24 でも持続していた。

Week 16 の早期離脱の有無にかかわらずプラセボ対照期にアプレミラスト群であったすべての被験者で Week 24 に ACR を評価した感度分析の結果は、PsA の徴候及び症状に対するアプレミラストの良好な効果が持続することを示唆するものであった。この解析方法を使用したとき、Week 24 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群 38.3%、APR 30 BID 群 39.8%であった。

ACR20 反応率について、性別、年齢、体重、BMI、人種、地域、PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP を因子として、部分集団解析を行った。各部分集団で、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、アプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果がおおむね認められた。

Week 16 及び 24 に ACR50 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より有意（nominal）に高かった（nominal $p < 0.05$）ことから、アプレミラスト投与によって PsA の徴候及び症状が減少することが示された。Week 16 に ACR70 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目）では、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある身体機能の改善が認められた。Week 16 の HAQ-DI スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より統計学的に有意に改善し、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群 0.012、APR 20 BID 群−0.156（$p = 0.0008$）、APR 30 BID 群−0.205（$p < 0.0001$）であった。HAQ-DI スコアのプラセボ群より統計学的に有意な減少は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で Week 24 でも持続していた。Week 16 及び 24 のいずれの時点でも用量反応性がみられた。

HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID の推定値の 0.13（Kwok, 2010）を超えており、APR 30 BID 群では他の MCID の推定値である 0.3 の 95%信頼区間（0.24～0.35）の下限値（Mease, 2004）に近かった。

HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

Week 16 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善し、Week 24 でも持続していたことからも、アプレミラストにより身体機能が改善することが示された。

PsA に併発している乾癬皮膚病変はアプレミラスト投与によって有意に改善した。ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での PASI-75 反応率は、Week 16 には APR 30 BID 群で、Week 24 には APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に高く、用量反応性がみられた。

疾患活動性の客観的かつ主観的な評価法である DAS28（CRP）では、アプレミラスト投与により PsA の疾患活動性の低下が認められた。疾患活動性が高い（DAS28［CRP］＞5.1）被験者の割合は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より低下し、これに応じて、疾患活動性が低い（2.6≤DAS28［CRP］＜3.2）又は寛解（DAS28［CRP］＜2.6）を示した被験者の割合は、Week 16 にベースラインより、プラセボ群では約 6.2%、APR 20 BID 群では約 16.0%、APR 30 BID 群では約 18.2%増加した。Week 16 及び 24 に疾患活動性が低い又は寛解を示した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。

その他の疾患活動性の指標（modified PsARC の反応及び EULAR の良好／中等度の反応等）でも、プラセボより改善が認められた。Week 16 に modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、Week 24 でも持続していた。Week 16 に用量反応性がみられた。また、Week 16 及び 24 に EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

腱付着部症を有していた被験者の APR 30 BID 群では、MASES でアプレミラストの効果が認められた。APR 30 BID 群では、MASES がプラセボ群より Week 16 に統計学的に有意に、Week 24 に有意（nominal）にベースラインから改善し、Week 16 及び 24 に MASES が 20%以上改善した被験者の割合及び MASES が 0 点になった被験者の割合でも有意（nominal）な改善が認められた。APR 20 BID 群では、Week 16 及び 24 の MASES のベースラインからの変化量に、プラセボ群との有意な差は認められなかった。

指炎に対するアプレミラストの効果も認められた。指炎重症度スコアのベースラインからの改善は、プラセボ群より、APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 に有意（nominal）、APR 30 BID 群では Week 16 に有意（nominal）であった。

健康関連の QOL の指標でも、プラセボより良好なアプレミラストの効果が認められた。Week 16 及び 24 の SF-36v2 の PCS スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、プラセボ群より有意（nominal）に改善し、用量反応性がみられた。FACIT-Fatigue スコアは、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意（nominal）に改善し、APR 20 BID 群ではプラセボ群より有意な改善は認められなかった。

APR 30 BID 群では APR 20 BID 群よりほぼ一貫して効果が大きく、より早期に疾患をコントロールできることが示唆された。ACR20 反応率は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であったが、身体機能、健康関連の QOL の指標及び PsA の関節以外の症状（腱付着部炎、乾癬皮膚病変等）に関連する評価項目の結果は、APR 30 BID 群で APR 20 BID 群よりおおむね良好であった。

局面型乾癬患者に併発している乾癬性関節炎に対する有効性

外国人の局面型乾癬患者を対象とした PSOR-008 試験では 844 名中 184 名（21.8%）、PSOR-009 試験では 411 名中 67 名（16.3%）がベースライン時に PsA と診断され、関節病変を有していた。

プラセボ対照期には、両試験とも、Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量で、APR 30 BID 群でプラセボ群より大きな改善が認められた。維持投与期には、プラセボ対照期にプラセボ群でアプレミラストに切り替えた被験者で、Week 24 に被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値が MCID（ベースラインから 10 mm の改善）を超えており、Week 32 でも持続していた。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では改善が持続し、Week 32 にベースラインからの減少量の平均値が MCID を超えていた。Week 52 までアプレミラストの投与を継続した被験者でも MCID を超えていた。

日本人の局面型乾癬患者を対象とした PSOR-011 試験では、254 名中 5 名（2.0%）がスクリーニング時に CASPAR 基準により PsA と診断され、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は HAQ-DI スコアが評価されていた。そのうち 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群の各 1 名）では、ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数が 1 以上であり、ACR20 が評価可能であった。APR 30 BID 群の 1 名では、Week 16 で ACR20 にほぼ等しく、Week 24 及び 52 に ACR20 を達成した。もう 1 名と ACR20 が評価可能でなかった 3 名にも Week 68 までいくつかの ACR コンポーネントに 20%を超える改善が示された。

要約

以上より、日本人の活動性 PsA 患者に対する治療としてアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与することを支持する有効性のエビデンスは、局面型乾癬及び PsA 患者を対象とした第 3 相の臨床開発計画の結果から十分に得られたと考える。外国人の中等症～重症の局面型乾癬患者では PsA の改善も認められ、日本人の中等症～重症の局面型乾癬及び PsA 患者でも改善が認められた。外国人の PsA 患者を対象とした第 3 相試験では、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与は、活動性 PsA の患者で、低分子又は生物学的 DMARD による治療歴の有無にかかわらず、徴候及び症状を有意に軽減し、身体機能、関節以外の症状（乾癬、腱付着部炎、指炎等）及び健康関連 QOL を改善した。主要評価項目及び主な副次評価項目、また、複数のその他の評価項目でも、24 週をとおして効果が認められた。低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者では、すべての評価項目で 52 週をとおしてアプレミラストの効果が持続していた。主要評価項目及び主な副次評価項目では、30 mg 1 日 2 回投与で 20 mg 1 日 2 回投与より良好なベネフィットが得られることが示された。プラセボ対照期間では、30 mg 1 日 2 回投与で 20 mg 1 日 2 回投与よりおおむね一貫して効果が大きく、早期に疾患をコントロールできることが示唆された。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性の解析対象集団、評価及び被験者の曝露

アプレミラストの安全性プロファイルは、33 試験（臨床薬理試験：17 試験、第 2 相又は第 3 相試験：16 試験）から得られた安全性データにより評価した。安全性の評価項目は有害事象（有害事象、重篤な有害事象、死亡及び注目すべき有害事象）、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図、薬剤相互作用及び薬剤 - 疾患評価等であった。身体所見は定期的に評価し、臨床的に問題となる所見はすべて有害事象として報告された。その他の安全性は、関連のある内因性及び外因性因子、過量投与、妊娠及び特別な患者集団ごとの有害事象等を評価した。

5.1.1. アプレミラストの臨床試験

5.1.1.1. 臨床薬理試験

実施した臨床薬理試験 17 試験のうち、13 試験は健康成人を、2 試験は腎機能障害を有する被験者、1 試験は肝機能障害を有する被験者、1 試験は PsA 又は関節リウマチ患者を対象とした。健康被験者は合計 438 名、疾患を有する被験者は合計 55 名であった。

5.1.1.2. 第 2 相及び第 3 相試験

第 2 相及び第 3 相試験として、局面型乾癬患者を対象とした 8 試験、PsA 患者を対象とした 5 試験、関節リウマチ患者を対象とした 1 試験、ベーチェット病患者を対象とした 1 試験、喘息患者を対象とした 1 試験の計 16 試験を実施した。これらの試験で評価したアプレミラストの用法・用量は 10 mg 1 日 2 回投与（APR 10 BID）、20 mg 1 日 1 回投与（APR 20 QD）、20 mg 1 日 2 回投与（APR 20 BID）、40 mg 1 日 1 回投与（APR 40 QD）、及び 30 mg 1 日 2 回投与（APR 30 BID）であった。

本申請に用いる安全性データのカットオフ日を Table 24 に示す。

Table 24: 各試験の安全性データのカットオフ日

Study	Safety Cutoff Date
PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005, PSOR-011, PSA-001, RA-002, ASTH-001, BCT-001	Final databases
PSA-002, PSA-003, PSA-004	15 April 2015
PSA-005	31 July 2015
PSOR-008, PSOR-009	15 April 2015
PSOR-010	Interim database up to Week 16 visit

局面型乾癬患者又は PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験（PSOR-001 試験及び PSOR-004 試験を除く）では、プラセボ対照期間を設定した。また、PSOR-005 試験、PSOR-008 試験、PSOR-009 試験、PSOR-010 試験、PSOR-011 試験、PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験では、プラセボ対照期の後に実薬投与期、長期継続投与期（PSOR-011 試験及び PSOR-010 試験を除く）を設定した。プラセボ対照期は 12～24 週間で、長期継続投与期ではアプレミラストを最長 5 年（PSOR-005 試験では最長 6 年）投与する計画とした。局面型乾癬患者及び PsA 患者を対象に実施した臨床試験の要約を 2.7.4 Table 2（評価資料とした試験）及び 2.7.4 Table 3（参考資料とした試験）に示す。

5.1.2. 安全性データの併合解析

安全性の評価では、4 種類の併合解析（臨床薬理試験併合解析、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析）を実施した。詳細は 2.7.4.1.1.2 項に示す。

- 臨床薬理試験併合解析には、2.5.5.1.1.1 項に示すすべての臨床試験を含めた。
- PSOR Phase 3 併合解析には、試験デザインが類似し、光線療法又は全身療法の治療適応がある中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）のデータを用いた（詳細は 2.7.4.1.1.1.2 項参照）。いずれの試験もプラセボ対照でアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与した。
- PsA Phase 3 併合解析には、試験デザインが類似し、PsA 患者を対象とした第 3 相 4 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のデータを用いた（詳細は 2.7.4.1.1.1.2 項参照）。いずれの試験もプラセボ対照でアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与した。
- アプレミラスト併合解析には、局面型乾癬患者又は PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験（PSOR-010 試験及び PSOR-011 試験を除く）及び関節リウマチ患者を対象とした第 2 相試験（CC-10004-RA-002 試験［以下、RA-002 試験］）のデータを用いた（Table 25）。対象の 12 試験でのアプレミラストの用法・用量は、10 mg 1 日 2 回、20 mg 1 日 1 回、20 mg 1 日 2 回、40 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 2 回投与であった。また、10 試験でプラセボ群を設定した（2.7.4.1.1.1.2 項参照）。

日本人患者を対象とした PSOR-011 試験の結果は独立して提示した。また、局面型乾癬患者を対象とした試験（PSOR-010 試験）、ベーチェット病患者を対象とした試験（CC-10004-BCT-001 試験［以下、BCT-001 試験］）及び喘息患者を対象とした試験（CC-10004-ASTH-001 試験［以下、ASTH-001 試験］）の計 3 試験は併合解析には含めず、それぞれ 2.7.4.5.10.1 項、2.7.4.5.10.2 項及び 2.7.4.5.10.3 項に示す。

Table 25: データセットに含まれる臨床試験

併合解析	併合解析に含まれる試験
PSOR Phase 3 併合解析	PSOR-008、PSOR-009
PsA Phase 3 併合解析	PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005
アプレミラスト併合解析	局面型乾癬：PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008, PSOR-009 PsA：PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005 関節リウマチ：RA-002
国内 PSOR-011 試験	PSOR-011

5.1.3. 解析対象期間及び解析対象集団

5.1.3.1. 解析対象期間

安全性解析の主目的は、アプレミラストの安全性プロファイルをプラセボと比較することである。解析対象期間及び解析対象集団は 2.7.4 Table 5 に記載した。

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及び国内 PSOR-011 試験では、以下の 2 つの期間を解析した。

- 投与期間（Week 0～16）：各試験のプラセボ対照期間
- アプレミラスト投与期間：カットオフ（Table 24）までのアプレミラストの長期安全性プロファイルを示す。

アプレミラスト併合解析の安全性解析では、以下の 2 つの期間を解析した。

- プラセボ対照期間
- アプレミラスト投与期間：カットオフまでのアプレミラストの長期安全性プロファイルを示す。

解析対象期間の詳細は 2.7.4.1.1.3.1 項に示す。

5.1.3.2. 解析対象集団

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験では、以下の 2 つの集団を解析した。

- Subjects as Initially Treated at Week 0 集団（Week 0 にプラセボ群又はアプレミラスト群のいずれかに割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者）
- Apremilast Subjects as Treated 集団（アプレミラストの投与開始時期にかかわらず、アプレミラストを投与されたすべての被験者）

解析対象集団の詳細は 2.7.4.1.1.3.1 項に示す。

5.1.4. 安全性解析方法

安全性は、主に要約統計量（有害事象の発現件数及び発現被験者数）及び点推定値により評価した。特に記載がない限り、有害事象は MedDRA Version 18.0 でコーディングした用語を用いて解析した。

各解析集団及び各評価期間の有害事象並びに顕著な異常の解析は、以下の点推定値で要約する。

1. 有害事象の発現割合（有害事象を発現した被験者数 ÷ 合計の被験者数）（%）。ある期間で有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした。
2. 曝露量で調整した発現率（EAIR）で、100 人年ごとの発現率の推定値。発現率は、人-曝露時間で算出する（有害事象を発現した被験者数 ÷ 合計の被験者数・曝露年 × 100）。EAIR では、ある期間で有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした。100 人年ごとの EAIR は、100 人年の曝露につき、ある有害事象が 1 回以上発現した推測被験者数である。

100 人年ごとの EAIR は、試験デザインによるアプレミラスト曝露期間の相違を考慮するため、アプレミラスト投与期間の有害事象の解析に用いた。早期離脱やクロスオーバーのデザインを採用した試験では、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者は、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者よりアプレミラストの曝露期間が最長 24 週間長かった。なお、より長い曝露期間でのアプレミラストの有害事象のプロファイルを適切に評価するため、プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間それぞれの 100 人年ごとの EAIR を比較した。

また、重要な有害事象については、100 人年ごとの EAIR に加えて、最も適した比較対照となる局面型乾癬患者及び PsA 患者集団での発現割合についても文献からのデータを用いて比較した。

安全性解析方法の詳細は 2.7.4.1.1.3.3 項に示す。

5.1.5. SOC 又は症候群ごとの有害事象の解析

注目すべき有害事象は、治験薬の作用機序（PDE4 阻害）、アプレミラストの非臨床試験結果、考えられるクラスエフェクト、局面型乾癬及び PsA で既知の併存症、及び予定する適応症に対する市販薬で特定されている安全性上の懸念に基づき特定した。これらの有害事象は、心血管系事象（主要な心血管イベント［MACE］及び潜在的な MACE）、悪性腫瘍、重篤な感染症（日和見感染を含む）、結核、胃腸障害事象（下痢及び悪心）、精神障害（自殺、自殺念慮及び自殺行為、うつ病）、血管炎、頭痛（緊張性頭痛を含む）及び体重変化等である。

注目すべき有害事象のうち、MACE 及び潜在的な MACE、悪性腫瘍及び重篤な感染症（日和見感染を含む）は、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析では盲検下での専門医による中央判定で評価し、中央判定の結果（カットオフ日、PSOR Phase 3 併合解析：2013 年 1 月 11 日、PsA Phase 3 併合解析：2013 年 5 月 1 日）を MedDRA Version 14.0 でコーディングして主要な解析結果とした。また、蓄積されたデータを用いた中央判定以外の評価について、カットオフまでの結果を、MedDRA Version 18.0 を用いて、申請者が作成した検索式（SCQ）による評価結果に基づき示した。

加えて、心臓障害（心不全及び頻脈性不整脈）、急性腎不全、消化器痛及び腹痛、肝臓関連臨床検査・徴候および症状、胆石症及び胆嚢の症状、上気道感染及び過敏症については、より広範な安全性評価を実施した。これらの有害事象は、MedDRA 基本語（PT）、MedDRA 標準検索式（SMQ）又は SCQ を用いて評価した（SCQ 及び SMQ に含まれる PT は 2.7.4.9.1 項参照）

SOC 又は症候群ごとの有害事象の解析の詳細は 2.7.4.1.1.3.2.2 項に示す。

5.1.6. 全般的な曝露状況

アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析でのアプレミラストの曝露状況を Table 26 に示す。アプレミラスト併合解析には、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者に加え、プラセボ対照期にプラセボ群でアプレミラストに切り替えた被験者も含まれる。4089 名がアプレミラストを 1 回以上投与され、曝露量はアプレミラスト合計で 6927.4 人年であった。24 週間以上アプレミラストを投与された被験者はアプレミラスト合計で 3107 名（76.0%）（APR 20 BID 群 1056 名［72.8%］、APR 30 BID 群 1956 名［83.0%］）で、52 週間以上投与された被験者はアプレミラスト合計で 2177 名（53.2%）（APR 20 BID 群 731 名［50.4%］、APR 30 BID 群 1432 名［60.8%］）であった。

Table 26: アプレミラストの曝露状況（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=1450) n (%)	APR 30 BID (N=2357) n (%)	APR Total[a] (N=4089) n (%)
Exposure Category[b]			
≥ 1 Day	1450 (100.0)	2357 (100.0)	4089 (100.0)
≥ 4 Weeks	1400 (96.6)	2261 (95.9)	3930 (96.1)
≥ 8 Weeks	1346 (92.8)	2191 (93.0)	3774 (92.3)
≥ 12 Weeks	1283 (88.5)	2137 (90.7)	3637 (88.9)
≥ 24 Weeks	1056 (72.8)	1956 (83.0)	3107 (76.0)
≥ 32 Weeks	925 (63.8)	1780 (75.5)	2748 (67.2)
≥ 52 Weeks	731 (50.4)	1432 (60.8)	2177 (53.2)
≥ 78 Weeks	631 (43.5)	1185 (50.3)	1821 (44.5)
≥ 91 Weeks	606 (41.8)	1104 (46.8)	1715 (41.9)
≥ 104 Weeks	581 (40.1)	1022 (43.4)	1608 (39.3)
≥ 156 Weeks	432 (29.8)	768 (32.6)	1203 (29.4)
≥ 208 Weeks	46 (3.2)	100 (4.2)	148 (3.6)
≥ 260 Weeks[c]	2 (0.1)	5 (0.2)	9 (0.2)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily.

[a] The APR Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).

[b] Exposure is based on each subject's total exposure to apremilast product which is defined as the time interval between the date of the first dose of apremilast and the date of the last dose of apremilast, inclusive. Duration of placebo treatment during the Randomized Treatment Withdrawal Phase in Studies PSOR-008 and PSOR-009 was excluded from apremilast exposure. For ongoing subjects, the last dose date was imputed as the minimum of the cutoff date and the last (either start or end) date among visit dates, dosing dates, AE dates, concomitant medication dates, and drug dispensed dates.

[c] There are two subjects in the APR 10 BID group and three subjects in the APR 30 BID group who had more than 312 weeks of treatment exposure.

Note: Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002 include all apremilast exposure data through the cutoff date for subjects who received apremilast without regard to when the subject was randomized to apremilast.

Subjects in Studies PSA-001, PSOR-004, and PSOR-005 were not required to enter the extension phases in these studies; therefore, the decrease in numbers in this table does not necessarily reflect treatment discontinuations but is instead a consequence of study designs.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.2.

PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団では、1184 名がアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.0）。このうち、カットオフまでに 24 週間以上アプレミラストを投与された被験者は 968 名（81.8%）であり、52 週間以上投与された被験者は 657 名（55.5%）であった。

以上の併合解析での曝露状況は、短期間（プラセボ対照期間）及び長期間（52 週間以上）の局面型乾癬患者でのアプレミラストの安全性プロファイルを評価するのに十分であると考える。

PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団では、アプレミラスト合計で 1945 名（APR 20 BID 群 972 名、APR 30 BID 群 973 名）がアプレミラストを 1 回以上投与された。24 週間以上アプレミラストを投与された被験者はアプレミラスト合計で 1665 名（85.6%）（APR 20 BID 群 822 名［86.6%］、APR 30 BID 群 843 名［84.6%］）であった。完了した試験と実施中の試験で、カットオフまでに 52 週間以上アプレミラストを投与された被験者はアプレミラスト合計で 1415 名（72.8%）（APR 20 BID 群 688 名［70.8%］、APR 30 BID 群 727 名［74.7%］）であった。PsA Phase 3 併合解析でのアプレミラストの曝露状況を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.2 に示す。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での治験薬の曝露状況の要約を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.1 に示す。

PsA Phase 3 併合解析での Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、DMARD を併用していた被験者はアプレミラスト合計で 649 名（APR 20 BID 群 331 名、APR 30 BID 群 318 名）であった。DMARD を併用していなかった被験者は、アプレミラスト合計で 699 名（APR 20 BID 群 345 名、APR 30 BID 群 354 名）であった。DMARD を併用している被験者での曝露状況を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.1.1.1 に、DMARD を併用していない被験者での曝露状況を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.1.1.2 に示す。

以上の併合解析での曝露状況は、短期間（プラセボ対照期間）及び長期間（52 週間以上）の PsA 患者でのアプレミラストの安全性プロファイルを評価するのに十分であると考える。

国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験でのアプレミラストの曝露状況を Table 27 に示す。241 名がアプレミラストを 1 回以上投与され、24 週間以上投与された被験者はアプレミラスト合計で 210 名（87.1%）（APR 20 BID 群 101 名［83.5%］、APR 30 BID 群 109 名［90.8%］）で、52 週間以上投与された被験者はアプレミラスト合計で 162 名（67.2%）（APR 20 BID 群 77 名［63.6%］、APR 30 BID 群 85 名［70.8%］）であった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団でのアプレミラストの曝露状況を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.0.1 に示す。

Table 27: アプレミラストの曝露状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=121) n (%)	APR 30 BID (N=120) n (%)	APR Total (N=241) n (%)
Exposure Category[a]			
≥ 1 Day	121 (100.0)	120 (100.0)	241 (100.0)
≥ 4 Weeks	112 (92.6)	114 (95.0)	226 (93.8)
≥ 8 Weeks	106 (87.6)	110 (91.7)	216 (89.6)
≥ 12 Weeks	105 (86.8)	110 (91.7)	215 (89.2)
≥ 24 Weeks	101 (83.5)	109 (90.8)	210 (87.1)
≥ 32 Weeks	99 (81.8)	106 (88.3)	205 (85.1)
≥ 52 Weeks	77 (63.6)	85 (70.8)	162 (67.2)

APR = apremilast; BID = twice daily.
[a] Exposure is based on each subject's total exposure to apremilast product which is defined as the time interval between the date of the first dose of apremilast and the date of the last dose of apremilast, inclusive.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.0.2.

5.2. 有害事象の概要

本項では、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及び国内 PSOR-011 試験での有害事象を、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間別に示した。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の有害事象の結果は Apremilast Subjects as Treated 集団と同様であったため、本項では Apremilast Subjects as Treated 集団での結果を、アプレミラストを投与されたすべての被験者の主要な安全性データとして示した。

なお、アプレミラスト併合解析には、プラセボから実薬に切り替えるデザインではない試験も含まれるため、本併合解析でのプラセボ対照期間は Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のデータを示した。

5.2.1. 有害事象の概略

5.2.1.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.2.1.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約を Table 28 に示す。有害事象、関連性が否定できない有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群より APR 30 BID 群で高かった。高度な有害事象、重篤な有害事象又は関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群と APR 30 BID 群に臨床的に意義のある差はなかった。

Table 28: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約（PSOR Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0		Apremilast Subjects as Treated	
	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	240 (57.4)	352.9	795 (67.1)	485.8
Any drug-related TEAE	87 (20.8)	89.0	421 (35.6)	177.1
Any severe TEAE	15 (3.6)	13.0	40 (3.4)	12.0
Any serious TEAE	11 (2.6)	9.5	22 (1.9)	6.5
Any serious drug-related TEAE	0	0	4 (0.3)	1.2
Any TEAE leading to drug withdrawal	16 (3.8)	13.8	57 (4.8)	17.0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included. For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category.
Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.10.1.

5.2.1.1.2. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した有害事象の要約を 2.7.4 Table 23 に示す。100 人年ごとの EAIR は、APR 30 BID 群が 238.9 であり、投与期間（Week 0～16）の 485.8（Table 28）より低く、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。同様に、関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR も上昇することはなかった。

5.2.1.2. PsA Phase 3 併合解析

5.2.1.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約を Table 29 に示す。有害事象、関連性が否定できない有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりアプレミラスト合計で高く、用量反応性がみられた。高度な有害事象、重篤な有害事象又は関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト合計、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。

Table 29: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約（PsA Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0		Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	292 (43.5)	206.6	475 (48.9)	255.1	518 (53.2)	305.4	993 (51.1)	279.1
Any drug-related TEAE	110 (16.4)	63.4	220 (22.6)	93.2	295 (30.3)	136.2	515 (26.5)	113.8
Any severe TEAE	23 (3.4)	12.0	30 (3.1)	10.8	35 (3.6)	12.7	65 (3.3)	11.7
Any serious TEAE	22 (3.3)	11.5	24 (2.5)	8.6	21 (2.2)	7.5	45 (2.3)	8.1
Any serious drug-related TEAE	3 (0.4)	1.5	5 (0.5)	1.8	5 (0.5)	1.8	10 (0.5)	1.8
Any TEAE leading to drug withdrawal	25 (3.7)	13.0	44 (4.5)	15.8	51 (5.2)	18.4	95 (4.9)	17.1

APR = apremilast; BID = twice daily; PsA = psoriatic arthritis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Data up to 16 weeks after the apremilast start date were included regardless of when apremilast exposure started (Week 0, Week 16 or Week 24).

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.11.1, Table 3.12.1

5.2.1.2.2. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した有害事象の要約を 2.7.4 Table 25 に示す。100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト合計が 118.6、APR 20 BID 群が 114.8、APR 30 BID 群が 122.6 で、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 279.1、255.1、305.4 であり（Table 29）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。同様に、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR も上昇することはなかった。

5.2.1.3. アプレミラスト併合解析

5.2.1.3.1. プラセボ対照期間

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間の有害事象の要約を Table 30 に示す。有害事象の発現割合はプラセボ群 53.9%、アプレミラスト合計 65.4%であった。有害事象、関連性が否定できない有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりアプレミラスト合計で高く、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト合計、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。

Table 30: プラセボ対照期間の有害事象の要約（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[a] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	761 (53.9)	275.8	628 (62.9)	298.7	1098 (65.8)	388.0	1903 (65.4)	366.3
Any drug-related TEAE	280 (19.8)	75.2	295 (29.5)	99.1	638 (38.2)	160.3	1007 (34.6)	136.1
Any severe TEAE	60 (4.3)	14.2	37 (3.7)	9.9	77 (4.6)	13.7	129 (4.4)	13.0
Any serious TEAE	49 (3.5)	11.5	35 (3.5)	9.4	45 (2.7)[b]	7.9	81 (2.8)	8.1
Any serious drug-related TEAE	6 (0.4)	1.4	3 (0.3)	0.8	10 (0.6)	1.7	13 (0.4)	1.3
Any TEAE leading to drug withdrawal	64 (4.5)	15.0	60 (6.0)	16.0	107 (6.4)[b]	18.8	182 (6.3)	18.2

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; QD = once daily; SAE = serious adverse event; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] The APR Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).

[b] Pregnancy is not an adverse event, however, they were reported using the SAE reporting forms and recorded in the clinical database for Study PSOR-005. This number includes two pregnancies in the APR 30 BID group for whom pregnancy was listed as the reason for discontinuation.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 were included for apremilast-treated subjects in these studies.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.10.1

5.2.1.3.2. アプレミラスト投与期間

アプレミラスト併合解析でのアプレミラスト投与期間の有害事象の要約を Table 31 に示す。有害事象、関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重

篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

Table 31: アプレミラスト投与期間の有害事象の要約（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[a] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	1124 (77.5)	144.2	1966 (83.4)	174.0	3311 (81.0)	170.2
Any drug-related TEAE	510 (35.2)	29.4	1046 (44.4)	37.8	1650 (40.4)	36.0
Any severe TEAE	148 (10.2)	6.5	259 (11.0)	6.3	436 (10.7)	6.7
Any serious TEAE	176 (12.1)	7.8	276 (11.7)[b]	6.7	459 (11.2)	7.1
Any serious drug-related TEAE	22 (1.5)	0.9	41 (1.7)	0.9	63 (1.5)	0.9
Any TEAE leading to drug withdrawal	142 (9.8)	5.9	268 (11.4)[b]	6.1	431 (10.5)	6.3

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; QD = once daily; SAE = serious adverse event; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] The APR Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).

[b] Pregnancy is not an adverse event, however, they were reported using the SAE reporting forms and recorded in the clinical database for Study PSOR-005. This number includes two pregnancies in the APR 30 BID group for whom pregnancy was listed as the reason for discontinuation.

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast.

In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.10.2.

5.2.1.4. 国内 PSOR-011 試験

5.2.1.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約を Table 32 に示す。関連性が否定できない有害事象では用量反応性がみられたが、有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ではみられなかった。

Table 32: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の要約（国内 PSOR-011 試験）（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団)

	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=85) SY=22.5		APR 30 BID (N=85) SY=24.0		APR Total (N=170) SY=46.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	35 (41.7)	201.2	49 (57.6)	340.1	44 (51.8)	290.2	93 (54.7)	314.5
Any drug-related TEAE	8 (9.5)	37.2	18 (21.2)	93.6	25 (29.4)	135.5	43 (25.3)	114.1
Any severe TEAE	1 (1.2)	4.3	4 (4.7)	18.1	0	0	4 (2.4)	8.7
Any serious TEAE	0	0	4 (4.7)	18.1	0	0	4 (2.4)	8.7
Any serious drug-related TEAE	0	0	2 (2.4)	8.9	0	0	2 (1.2)	4.3
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (4.8)	17.3	10 (11.8)	44.8	6 (7.1)	25.1	16 (9.4)	34.6

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.10.1.1.

5.2.1.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した有害事象の概要を 2.7.4 Table 29 に示す。100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト合計が 167.5、APR 20 BID 群が 182.4、APR 30 BID 群が 154.2 で、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 253.6、269.5、237.8 であり（2.7.4 Table 28）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。同様に、関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も上昇しなかった。

5.2.2. 比較的よくみられる有害事象

5.2.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

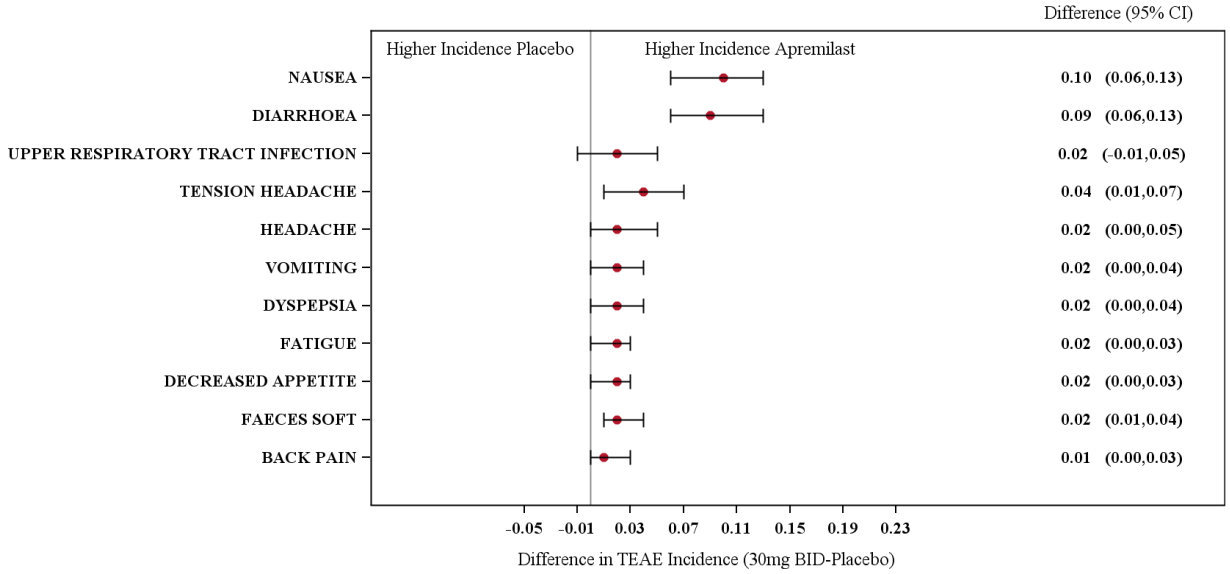
5.2.2.1.1. 投与期間（Week 0～16）

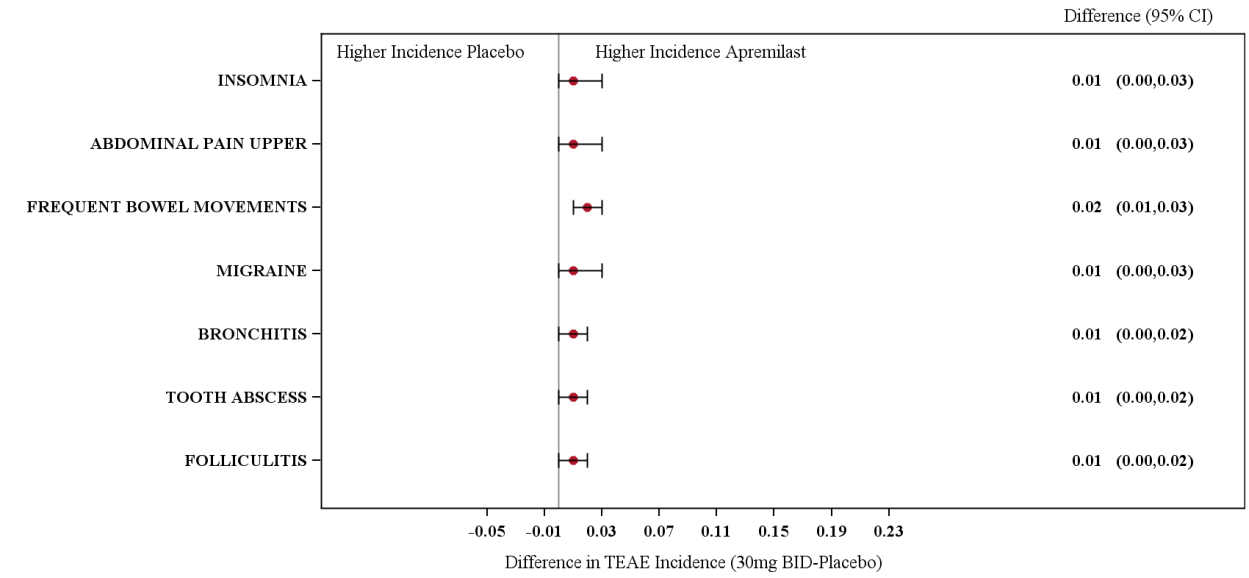
PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった SOC は下痢、悪心等の「胃腸障害」、上気道感染、鼻咽頭炎等の「感染症および寄生虫症」、頭痛、緊張性頭痛等の「神経系障害」であった（2.7.4 Table 30）。「胃腸障害」及び「神経系障害」はプラセボ群より APR 30 BID 群で高かった。「感染症および寄生虫症」は APR 30 BID 群とプラセボ群で同程度であった。

投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を 2.7.4 Table 31 に示す。発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛であり、前述の発現割合が高かった SOC と一致していた。下痢、悪心、上気道感染、緊張性頭痛及び頭痛の発現割合は、プラセボ群より APR 30 BID 群で高かった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～16）でプラセボ群より APR 30 BID 群で発現割合が 1%以上高かった有害事象について Figure 21 に示す。

Figure 21:投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（PSOR Phase 3 併合解析： Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）





APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.13.

5.2.2.1.2. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析でのアプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象を 2.7.4 Table 32 に示す。発現割合が高かった有害事象は、投与期間（Week 0～16）と同様に下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛であった。APR 30 BID 群で発現割合が高かった有害事象の 100

人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間より投与期間（Week 0～16）で高く（2.7.4 Table 31）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

5.2.2.2. PsA Phase 3 併合解析

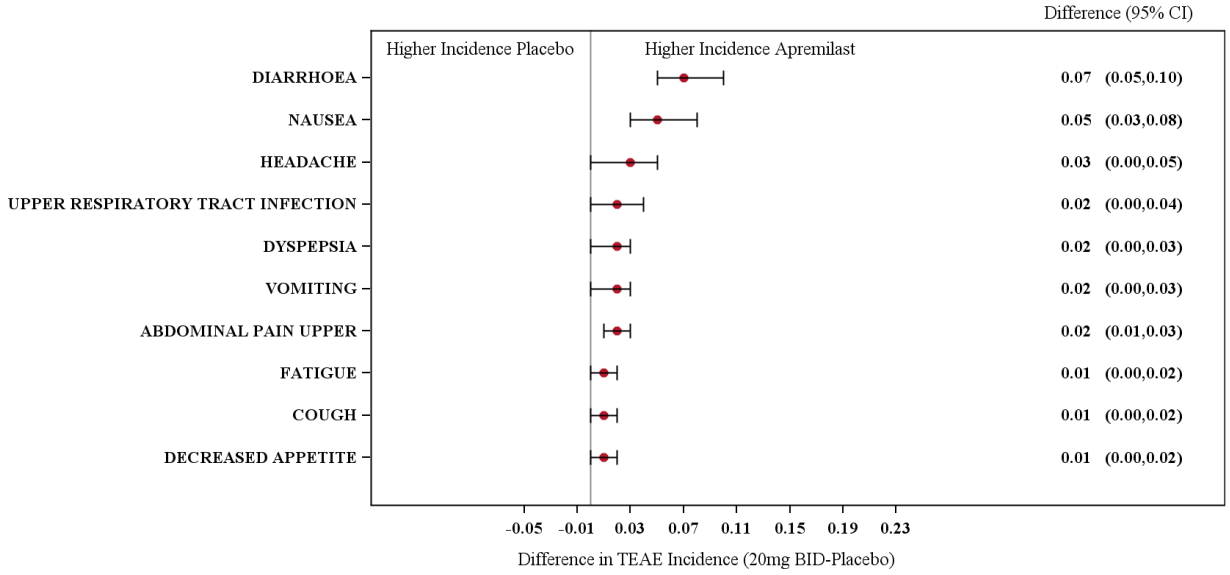
5.2.2.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」で（2.7.4 Table 33）、「胃腸障害」及び「神経系障害」はプラセボ群よりアプレミラスト群で高く、用量反応性がみられた。「感染症および寄生虫症」はプラセボ群とアプレミラスト群で明らかな差はなく、用量反応性もみられなかった。また、「臨床検査」及び「心臓障害」も、プラセボ群よりアプレミラスト群で高かった。臨床検査値異常の詳細は 2.5.5.3 項、「心臓障害」の詳細は 2.5.5.2.7 項に示す。

投与期間（Week 0～16）に 2%以上に発現した有害事象を 2.7.4 Table 34 に示す。発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、頭痛及び上気道感染であり、前述の SOC の結果と一致していた。これらの有害事象はプラセボ群よりアプレミラスト合計で高かった。下痢、悪心及び頭痛は、APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で高く、用量反応性がみられたが、上気道感染では用量反応性はみられなかった。

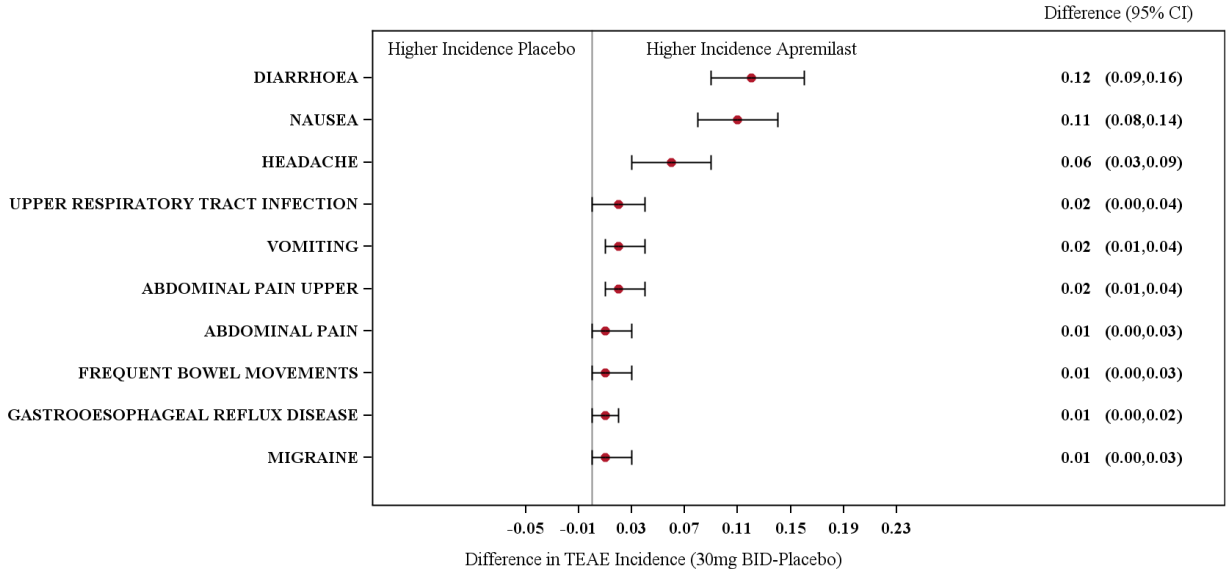
Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～16）で、プラセボ群より APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で 1%以上発現割合が高かった有害事象について、それぞれ Figure 22 及び Figure 23 に示す。

Figure 22:投与期間（Week 0～16）に APR 20 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（PsA Phase 3 併合解析： Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）



APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.13.1.

Figure 23:投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）



APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.13.1.

5.2.2.2.2. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの用量で発現割合が 2%以上であった有害事象を 2.7.4 Table 35 に示す。発現割合が高かった有害事象は、投与期間（Week 0～16）と同様に下痢、悪心、上気道感染、頭痛及び鼻咽頭炎で、100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間より投与期間（Week 0～16）で高く（2.7.4 Table 34）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

5.2.2.3. アプレミラスト併合解析

5.2.2.3.1. プラセボ対照期間

アプレミラスト併合解析でプラセボ対照期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を 2.7.4 Table 36 に示す。発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎で、このうち下痢、悪心、上気道感染はプラセボ群よりアプレミラスト合計で高く、用量反応性がみられた。よくみられた胃腸障害関連のその他の有害事象（例：嘔吐、上腹部痛、消化不良及び腹痛）では薬剤投与との関連性が示唆され、緊張性頭痛もプラセボ群よりアプレミラスト合計で高かった。

5.2.2.3.2. アプレミラスト投与期間

アプレミラスト併合解析でアプレミラスト投与期間にいずれかの用量で 3%以上に発現した有害事象を 2.7.4 Table 37 に示す。発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間と同様で、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

5.2.2.4. 国内 PSOR-011 試験

5.2.2.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」で（2.7.4 Table 38）、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の有害事象はプラセボ群よりアプレミラスト群で高かった。注目すべき有害事象の詳細は 2.5.5.2.7 項に示す。

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を 2.7.4 Table 39 に示す。発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感であり、前述の SOC の結果と一致していた。鼻咽頭炎及び下痢で薬剤投与との関連性がみられたが、用量反応性はみられなかった。用量反応性は腹部不快感でみられた。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～16）で、プラセボ群より APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で発現割合が 1%以上高かった有害事象について、それぞれ Figure 24 及び Figure 25 に示す。

Figure 24:投与期間（Week 0～16）に APR 20 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

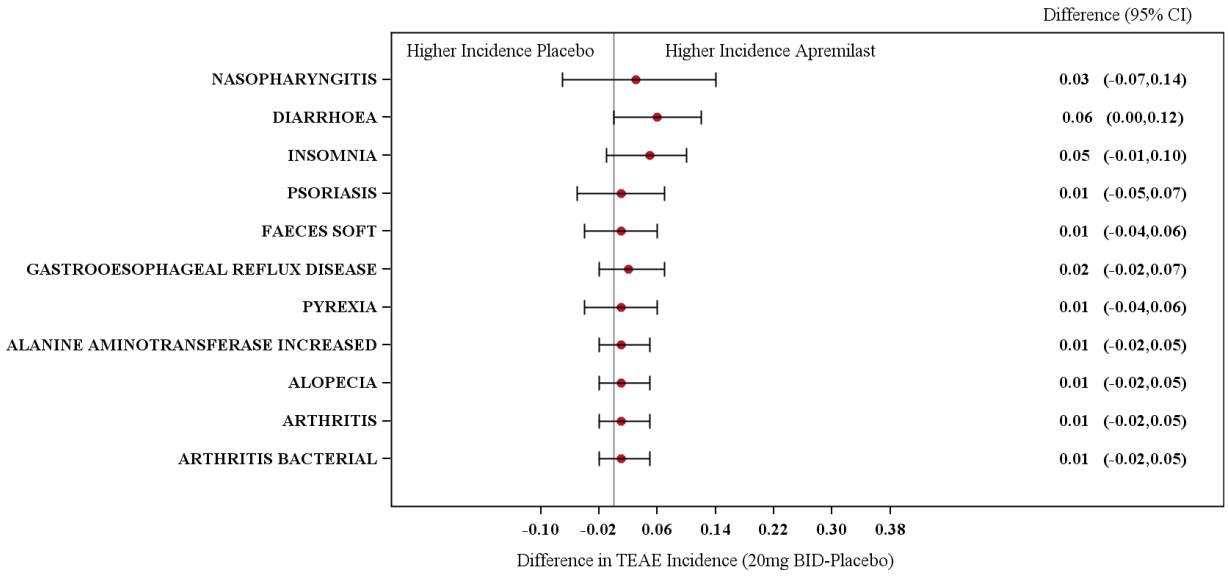
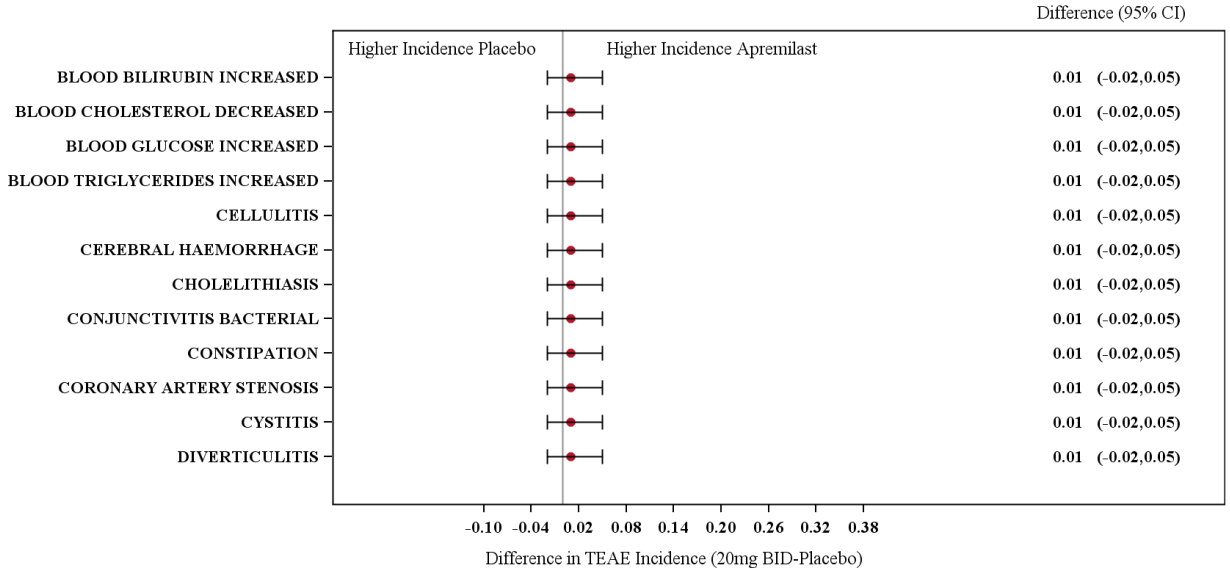


Figure 24:投与期間（Week 0～16）に APR 20 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）



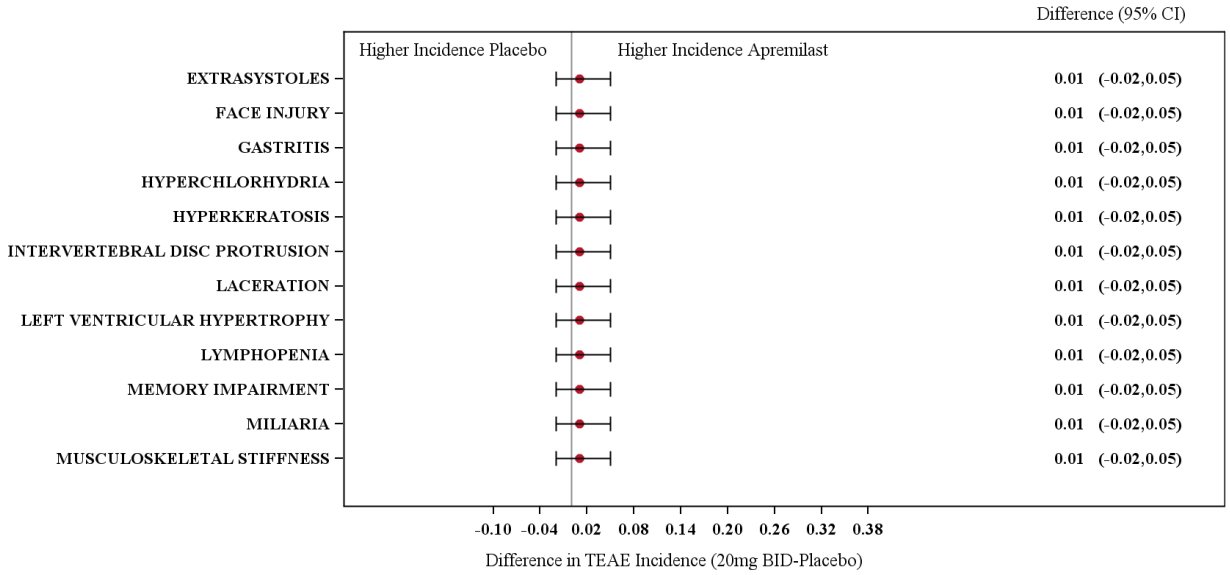
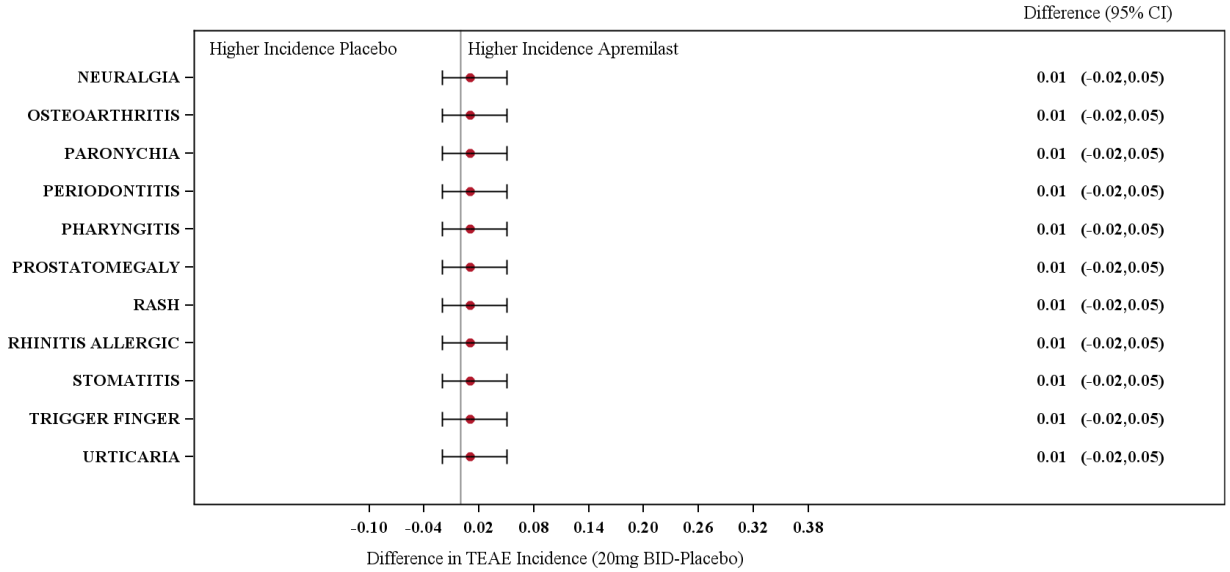


Figure 24:投与期間（Week 0～16）に APR 20 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）



APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.13.1.

Figure 25:投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

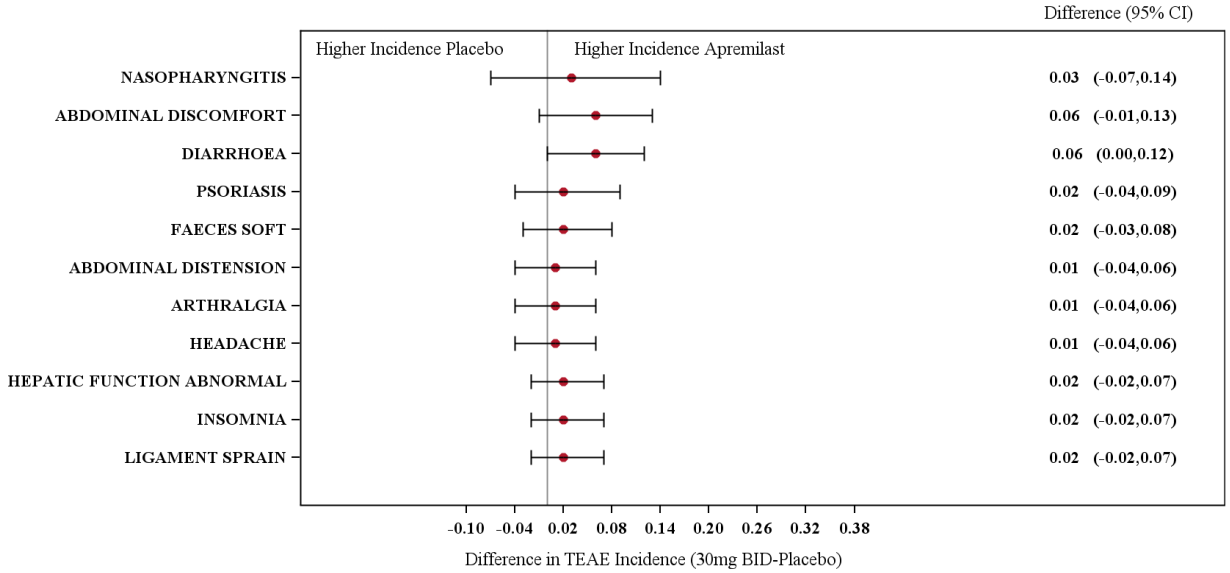
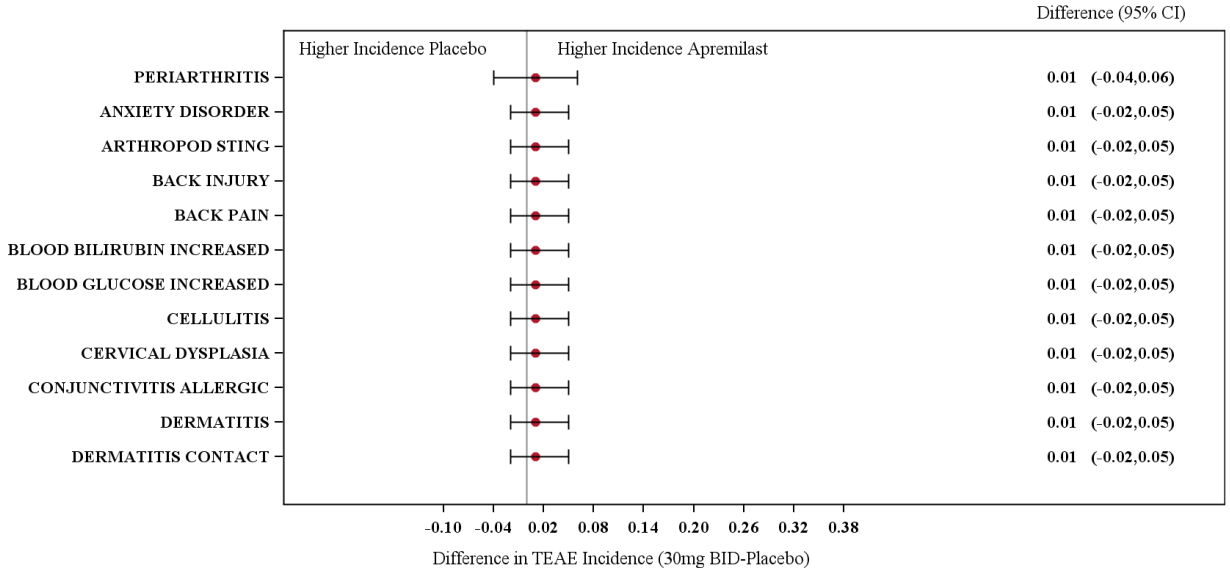


Figure 25:投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）



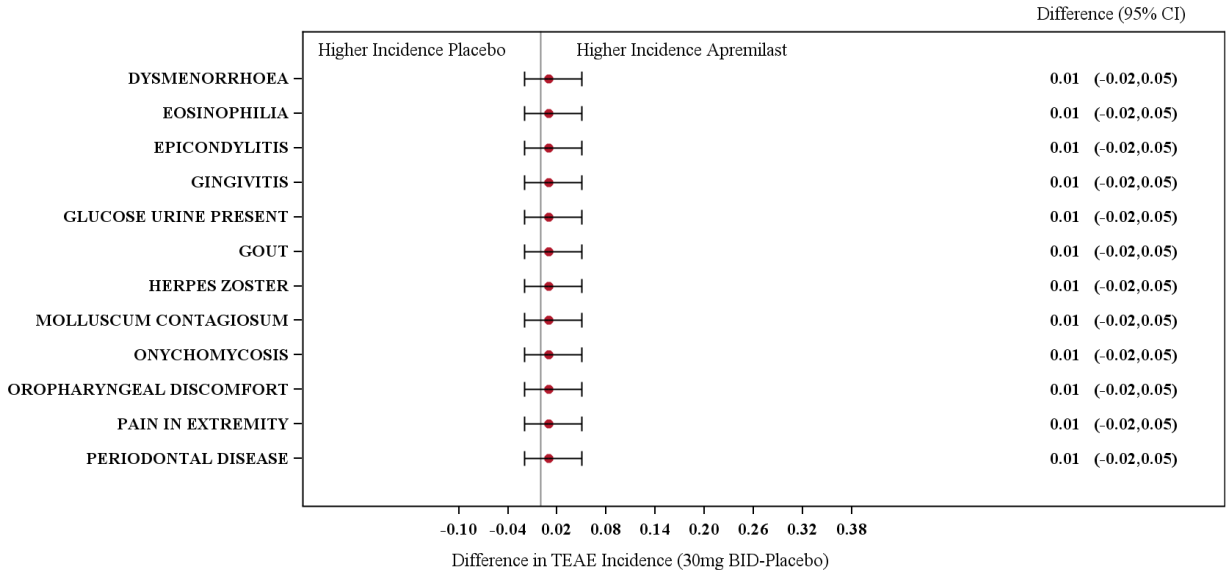
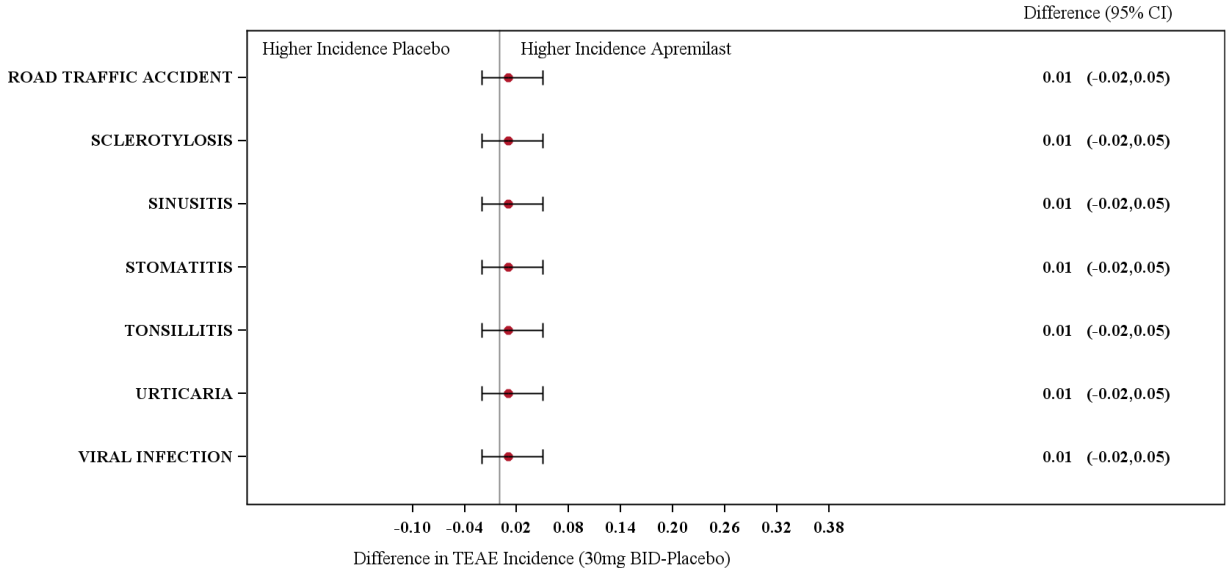


Figure 25:投与期間（Week 0～16）に APR 30 BID 群でプラセボ群より発現割合が 1%以上高かった有害事象（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）



APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.13.1.

5.2.2.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの用量で発現割合が 2%以上であった有害事象を 2.7.4 Table 40 に示す。発現割合が高かった有害事象は、投与期間（Week 0～16）と同様に鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感で、100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間の方が投与期間（Week 0～16）（2.7.4 Table 39）より低く、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

5.2.3. 重症度別の有害事象

5.2.3.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.2.3.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）のほとんどの有害事象は軽度又は中等度で（2.7.4 Table 41）、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群が 3.6%、APR 30 BID 群が 3.4%であった。

投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛の多くは軽度であった（2.7.4 Table 42）。高度の事象は、下痢及び悪心（プラセボ群 0.2%、APR 30 BID 群 0.3%）、頭痛（APR 30 BID 群 0.3%）、緊張性頭痛（APR 30 BID 群 0.1%）、上気道感染（APR 30 BID 群 0.1%）に発現し、いずれの投与群でも高度の鼻咽頭炎は報告されなかった。その他の高度な有害事象は、APR 30 BID 群で 2 名以下に発現した。

5.2.3.1.2. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析では、アプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（2.7.4 Table 43）、APR 30 BID 群での高度の有害事象の発現割合は 10.8%であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は APR 30 BID 群で 7.0 であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3）、投与期間（Week 0～16）では 12.0 で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.1.3）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象は、ほとんどが 1 名（0.1%）でのみ発現した単発事象であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3）。アプレミラスト投与期間に発現割合が高かった下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛の多くは軽度で（2.7.4 Table 44）、高度の事象は頭痛（0.4%）、下痢及び悪心（いずれも 0.3%）、緊張性頭痛及び上気道感染（いずれも 0.2%）、鼻咽頭炎（0.1%）であった。発現割合が 0.2%超であったその他の高度の有害事象は乾癬（0.8%）、片頭痛（0.6%）、急性心筋梗塞（0.3%）、冠動脈疾患（0.3%）、不安定狭心症（0.3%）、背部痛（0.3%）乾癬性関節症（0.3%）、嘔吐（0.3%）及び転倒（0.3%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3）。

5.2.3.2. PsA Phase 3 併合解析

5.2.3.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（2.7.4 Table 45）、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群が 3.4%、APR 20 BID 群が 3.1%、APR 30 BID 群が 3.6%であった。

投与期間（Week 0～16）で発現割合が高かった下痢、悪心、頭痛及び上気道感染の多くは軽度で（2.7.4 Table 46）、高度であった事象は、下痢がプラセボ群 0.1%、APR 20 BID 群 0.4%、APR 30 BID 群 0.3%、悪心がそれぞれ 0%、0.2%、0.3%、頭痛がそれぞれ 0.1%、0.2%、0.1%であり、上気道感染はなかった。高度の嘔吐（APR 30 BID 群の 0.4%）を除き、その他の高度の有害事象は APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群ともに 2 名以下に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.2.B 及び Table 3.18.1.2.C）。

5.2.3.2.2. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析では、アプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（2.7.4 Table 47）、高度の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群が 11.2%、APR 30 BID 群が 11.0%であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、APR 20 BID 群が 5.4、APR 30 BID 群が 5.0 で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.B 及び Table 3.18.1.3.C）、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 10.8、12.7 であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.2.B 及び Table 3.18.1.2.C）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象の多くは 1 名（0.1%）のみで発現した単発事象であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.D）。発現割合が高かった下痢、悪心、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎は多くが軽度で（2.7.4 Table 48）、高度の事象は、下痢（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群ともに 0.4%）、悪心（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群ともに 0.3%）、頭痛（APR 20 BID 群 0.5%、APR 30 BID 群 0.6%）であった。関節痛（APR 30 BID 群 0.7%）及び変形性関節症（APR 30 BID 群 0.5%）を除き、その他の高度の有害事象は APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群ともに 4 名以下に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.B 及び Table 3.18.1.3.C）。

5.2.3.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析のアプレミラスト投与期間の有害事象の重症度は、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析と同様であった（2.7.4.2.1.1.3.3 項参照）。

5.2.3.4. 国内 PSOR-011 試験

5.2.3.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（2.7.4 Table 51）、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群が 1.2%、APR 20 BID 群が 3.3%であり、APR 30 BID 群ではなかった。

発現割合が高かった鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感はすべて軽度又は中等度であった（2.7.4 Table 52）。投与期間（Week 0～16）に発現した高度の有害事象はプラセボ群 1 件（乾癬）、APR 20 BID 群 4 件（細菌性関節炎、脳出血、胆石症及び冠動脈狭窄）であり、これらの事象はすべて各 1 名で報告された。APR 30 BID 群で高度の有害事象は報告されなかった。

5.2.3.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験のアプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（2.7.4 Table 53）、高度の有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 5.8%（APR 20 BID 群 9.9%、APR 30 BID 群 1.7%）であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト合計が 5.8 で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.10）、投与期間（Week 0～16）では 6.0 であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.9）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象のほとんどは 1 名（0.4%）のみで発現した単発事象であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.10）。発現割合が高かった鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感はいずれも軽度又は中等度で（2.7.4 Table 54）、高度の事象はなかった。アプレミラスト合計で 2 名以上に発現したその他の高度の有害事象は肺炎（0.8%）及び胆石症（0.8%）のみであった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.10）。

5.2.4. 死亡

カットオフまでに、アプレミラスト併合解析に用いた試験及び国内 PSOR-011 試験で 13 名、並びに関節リウマチ患者を対象とした医師主導試験の 1 名で死亡が報告された。

死亡した 14 名中 3 名はプラセボ投与、4 名はアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与、7 名はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与であった。また、セルジーン社が実施した試験で死亡した 13 名のうち、8 名は局面型乾癬の試験、5 名は PsA の試験であった。さらに、1 名は関節リウマチを対象とした医師主導試験で報告された。これらの死亡では死因に傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.2 項）。

5.2.5. その他の重篤な有害事象

5.2.5.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.2.5.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 67 に示す。重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群及び APR 30 BID 群で同程度であり（それぞれ 2.6%、1.9%）、発現した重篤な

有害事象のほとんどは 1 名のみに発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.1）。特定の SOC で高くなることはなかった。

5.2.5.1.2. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 68 に示す。重篤な有害事象の発現割合は APR 30 BID 群で 9.2%であった。Apremilast Subjects as Treated 集団での 100 人年ごとの EAIR は 5.9 で、投与期間（Week 0～16）では 6.5 であり（2.7.4 Table 67）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間では、ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.3）、4 名以上に発現した重篤な有害事象は冠動脈疾患、急性心筋梗塞、腎結石症及び変形性関節症であり（2.7.4 Table 68）、特定の臓器毒性を示唆する傾向はみられなかった。

5.2.5.2. PsA Phase 3 併合解析

5.2.5.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 69 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群で同程度であり、特定の SOC で高くなることもなかった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群が 3.3%、アプレミラスト合計が 2.3%で、用量別では APR 20 BID 群が 2.5%、APR 30 BID 群が 2.2%であった。ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.2.1）。

5.2.5.2.2. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 70 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、APR 20 BID 群で 14.5%、APR 30 BID 群で 15.5%であった。100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群が 7.0、APR 30 BID 群が 7.2 で、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 8.6、7.5 であり（2.7.4 Table 69）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.2.4）、5 名以上で発現した重篤な有害事象は乾癬性関節症、変形性関節症、胆石症、乾癬、肺炎、うつ病、鼡径ヘルニア、不安定狭心症、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、心房細動及び狭心症であり（2.7.4 Table 70）、特定の臓器毒性を示唆する傾向はみられなかった。

5.2.5.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 71 に示す。カットオフまでの重篤な有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 11.2%（APR 20 BID 群 12.1%、APR 30 BID 群 11.7%）で、ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現した。

アプレミラスト投与期間で 5 名以上に発現した重篤な有害事象は変形性関節症、乾癬性関節症、乾癬、冠動脈疾患、胆石症、肺炎、急性心筋梗塞、腎結石症、一過性脳虚血発作、うつ病、不安定狭心症、心筋梗塞、鼡径ヘルニア、心房細動、狭心症、非心臓性胸痛、椎間板突出、虫垂炎、憩室炎、乳癌、前立腺癌及び脛骨骨折であり（2.7.4 Table 71）、特定の臓器毒性を示唆する傾向はみられな

かった。注目すべき有害事象として、感染症、うつ病、胆石症及び選択した心血管イベント等については、詳細を 2.5.5.2.7 項に示す。

5.2.5.4. 国内 PSOR-011 試験

5.2.5.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 72 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は低く、特定の SOC で高くなることもなかった。APR 30 BID 群及びプラセボ群では発現せず、APR 20 BID 群では 3.3%であった。APR 20 BID 群群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

5.2.5.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した重篤な有害事象を 2.7.4 Table 73 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、アプレミラスト合計で 5.4%（APR 20 BID 群 9.1%、APR 30 BID 群 1.7%）であった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト合計が 5.4 で、投与期間（Week 0～16）では 6.0 であり（2.7.4 Table 72）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現し、2 名以上に発現した事象は胆石症（2 名）のみであった。

5.2.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.2.6.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.2.6.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 74 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ群で 3.8%、Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群で 4.8%であった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心（プラセボ群 0.2%、Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群 1.2%、以下同順）及び下痢（0.2%、0.7%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.19.1）。

5.2.6.1.2. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 75 に示す。発現割合は APR 30 BID 群で 11.4%であった。100 人年ごとの EAIR は APR 30 BID 群が 7.0 で、投与期間（Week 0～16）では 17.0 であり（2.7.4 Table 74）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、乾癬、悪心及び下痢であった。

5.2.6.2. PsA Phase 3 併合解析

5.2.6.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 76 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ群で 3.7%、アプレミラスト合計で 4.9%

（APR 20 BID 群 4.5%、APR 30 BID 群 5.2%）であった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は下痢（プラセボ群 0.4%、APR 20 BID 群 1.1%、APR 30 BID 群 1.7%、以下同順）、悪心（0.6%、1.0%、1.5%）及び頭痛（0.3%、0.4%、1.2%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.2.1）。

5.2.6.2.2. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 77 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 10.4%（APR 20 BID 群 10.0%、APR 30 BID 群 10.8%）であった。100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群が 4.5、APR 30 BID 群が 4.6 で、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 15.8、18.4 であり（2.7.4 Table 76）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与期間（Week 0～16）と同様に下痢、悪心及び頭痛であった。

5.2.6.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のプラセボ対照期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.16.1 に示す。発現割合はプラセボ群 4.5%、アプレミラスト合計 6.3%（APR 20 BID 群 6.0%、APR 30 BID 群 6.4%）で、発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心（プラセボ群 0.4%、APR 20 BID 群 1.5%、APR 30 BID 群 2.0%、以下同順）、下痢（0.3%、0.9%、1.3%）及び頭痛（0.1%、0.3%、1.1%）であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に 4 名以上で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 78 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 10.5%（APR 20 BID 群 9.8%、APR 30 BID 群 11.4%）であった。発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心及び下痢のみで、これらの事象では用量反応性がみられた。

5.2.6.4. 国内 PSOR-011 試験

5.2.6.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 79 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ群が 4.8%、アプレミラスト合計が 7.5%（APR 20 BID 群 9.9%、APR 30 BID 群 5.0%）であった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は乾癬（プラセボ群 2 名［2.4%］、APR 20 BID 群 4 名［3.3%］、APR 30 BID 群 4 名［3.3%］、以下同順）及び下痢（0 名、1 名［0.8%］、1 名［0.8%］）であった。

5.2.6.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4 Table 80 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 12.0%（APR 20 BID 群 15.7%、APR 30 BID 群 8.3%）であった。100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群が 16.1、APR 30 BID 群が 7.9 で、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 36.4、17.6 であり（2.7.4 Table 79）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、乾癬及び下痢のみであった。

5.2.7. 器官別又は症状別有害事象の解析

日和見感染、MACE 及び悪性腫瘍の中央判定による解析結果では、プラセボ群とアプレミラスト群で不均衡はなかった（100 人年ごとの EAIR）。また、英国 Clinical Practice Research Datalink、米国 MarketScan®database のデータ及び文献データを用いて一般の患者集団での発現率と比較したが、中央判定結果が上回ることはなかった。

加えて、アプレミラスト投与によるその他（中央判定以外）の注目すべき有害事象（うつ病、自殺傾向、血管炎、心不全［うっ血性心不全を含む］、頻脈性不整脈、肝臓関連臨床検査・徴候および症状、急性腎不全、胆石症及び胆嚢症状）の発現リスクの上昇はみられなかった。

アプレミラスト併合解析の 1 名で再発を伴う過敏症が発現し、別の 2 名でアナフィラキシー反応が発現した。国内 PSOR-011 試験では過敏症はなかった。予定する適応症では、アプレミラストの構成成分に既知の過敏症を有する患者に対しては、アプレミラストの投与を禁忌とする。

アプレミラスト併合解析では、下痢、悪心、消化器痛及び腹痛、頭痛（緊張性頭痛を含む）並びに上気道感染で薬剤投与との関連性がみられた。胃腸障害（主に下痢及び悪心）及び頭痛（緊張性頭痛を含む）の発現割合は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で高かった。これらの有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。国内 PSOR-011 試験での安全性プロファイルはおおむねアプレミラスト併合解析と一致しており、上気道感染は発現しなかったが鼻咽頭炎及び下痢で薬剤投与との関連性がみられた（用量反応性はみられなかった）。

アプレミラスト併合解析では体重減少の有害事象の発現は少なく（1.5%）、また国内 PSOR-011 試験では APR 20 BID 群の 1 名（0.8%）に発現した。体重に関する解析では、中等度（5%超）の体重減少がプラセボ群よりアプレミラスト群で多かった。

詳細は 2.7.4.2.1.5 項に示す。

5.3. 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価

臨床試験では臨床検査として血液学的及び血液生化学検査を定期的に実施した。臨床検査値の異常変動はわずかであり一過性であった。肝機能検査値では Hy's Law 基準を満たす上昇は認められず、腎機能又は代謝に関する臨床検査パラメータにプラセボ群とアプレミラスト群で差はなかった。また、アプレミラストの投与による骨髄抑制は認められなかった。よって、アプレミラスト使用時に定期的な検査は不要と考えられた。

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験で、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数）の平均値はプラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間をとおして変化しなかった。

Thorough QTc 試験（PK-008 試験）及びその他の臨床試験の結果より、QTc 間隔にアプレミラスト投与により臨床的に意義のある影響はみられなかった。心電図を評価したところ、アプレミラスト使用時に定期的な心電図検査は不要と考えられた。

5.4. 安全性に関するブリッジングの結果（国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験）

安全性に関して、ブリッジング試験 PSOR-011 試験及びブリッジング対象試験 PSOR-005 試験の類似性を評価した。安全性は、国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の結果をそれぞれプラセボ対照期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間で比較した。国内 PSOR-011 試験のアプレミラスト投与期間は最終データ（Week 68、プラセボ群の被験者はアプレミラスト投与期間が少なくと

も 52 週）が得られているが、本項では 40 週でカットオフしたデータを外国 PSOR-005 試験の Week 88 までのデータと比較した。合わせて国内 PSOR-011 試験の最終解析データも示す。

5.4.1. 曝露状況

国内 PSOR-011 試験のプラセボ対照期間の治験薬の投与期間（中央値）は、プラセボ群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群でいずれも 16.00 週であり、16 週間を完了した被験者はそれぞれ 84.5%、81.2%、89.4%であった。外国 PSOR-005 試験のプラセボ対照期間の治験薬の投与期間（中央値）は、プラセボ群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群でいずれも 16.0 週であり、16 週間を完了した被験者はそれぞれ 81.8%、75.9%、79.5%であった。

国内 PSOR-011 試験では、Week 40 カットオフ時点のアプレミラストの投与期間（中央値）は APR 20 BID 群、APR 30 BID 群でそれぞれ 46.29、49.57 週であった。最終データのアプレミラストの投与期間（中央値）は APR 20 BID 群、APR 30 BID 群でそれぞれ 52.86、67.14 週であった。外国 PSOR-005 試験のアプレミラストの投与期間（中央値）は APR 20 BID 群、APR 30 BID 群でそれぞれ 32.6、34.0 週であった。なお、PSOR-005 試験では、24 週間の中核試験完了被験者は 253 名、28 週間の継続試験（PSOR-005E 試験）完了被験者は 156 名、6 年間の長期継続試験（PSOR-005LTE 試験）の登録被験者は 33 名であった（2.7.6.19 項）。

5.4.2. 有害事象の要約

国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の有害事象の評価には、両試験とも治験総括報告書作成時に使用していた MedDRA Ver. 14.0 でコーディングしたデータを用いた。また、プラセボ対照期間は Subjects as Initially Treated at Week 0 集団を、アプレミラスト投与期間は Apremilast Subjects as Treated 集団を対象とした。

プラセボ対照期間（Week 0～16）（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

国内 PSOR-011 試験では、有害事象の発現割合はプラセボ群（41.7%）に比べて APR 20 BID 群（57.6%）及び APR 30 BID 群（51.8%）で高かったが、用量反応性はみられなかった（Table 33）。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群（9.5%）に比べて APR 20 BID 群（21.2%）及び APR 30 BID 群（29.4%）で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は APR 20 BID 群（11.8%）より APR 30 BID 群（7.1%）で低かった。有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群で 4.7%、APR 30 BID 群で 0%であった。重篤な有害事象の発現は少なく（プラセボ群 0%、APR 20 BID 群 4.7%（4 名）、APR 30 BID 群 0%）、死亡は認められなかった（2.5.5.4.5 項）。

外国 PSOR-005 試験では、有害事象の発現割合はプラセボ群（64.8%）に比べて APR 20 BID 群（77.0%）及び APR 30 BID 群（81.8%）で高かった（Table 34）。治験薬との関連性が否定できない有害事象（プラセボ群 12.5%、APR 20 BID 群 26.4%、APR 30 BID 群 36.4%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も同様であった（プラセボ群 5.7%、APR 20 BID 群 9.2%、APR 30 BID 群 13.6%）。有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でいずれも 5.7%であった。重篤な有害事象の発現は少なく（プラセボ群 2.3%［2 名］、APR 20 BID 群 3.4%［3 名］、APR 30 BID 群 4.5%［4 名］）、死亡はプラセボ群の 1 名で、アプレミラスト群では認められなかった（2.5.5.4.5 項）。

Table 33: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（国内 PSOR-011 試験）

Subjects with	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Any TEAE	35 (41.7)	49 (57.6)	44 (51.8)
Any drug-related[a] TEAE	8 (9.5)	18 (21.2)	25 (29.4)
Any severe TEAE	1 (1.2)	4 (4.7)	0
Any serious TEAE	0	4 (4.7)	0
Any serious drug-related[a] TEAE	0	2 (2.4)	0
Any TEAE leading to drug interruption	2 (2.4)	2 (2.4)	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (4.8)	10 (11.8)	6 (7.1)
Any TEAE leading to death	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Drug-related as assessed by the investigator.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 66.

Table 34: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（外国 PSOR-005 試験）

AE Category[a]	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Any TEAE	57 (64.8)	59 (66.3)	67 (77.0)	72 (81.8)
Any drug-related TEAE	11 (12.5)	20 (22.5)	23 (26.4)	32 (36.4)
Any severe TEAE[b]	3 (3.4)	1 (1.1)	5 (5.7)	5 (5.7)
Any serious TEAE	2 (2.3)	0	3 (3.4)	4 (4.5)[c]
Any serious drug-related TEAE	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug interruption	4 (4.5)	3 (3.4)	3 (3.4)	6 (6.8)
Any TEAE leading to drug withdrawal	5 (5.7)	2 (2.2)	8 (9.2)	12 (13.6)[c]
Any TEAE leading to death	1 (1.1)	0	0	0

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.
[b] NCI CTCAE Grade ≥ 3 or as designated by the Investigator.
[c] Pregnancy is not an adverse event, however, they were reported using the SAE reporting forms and recorded in the clinical database. This number includes two pregnancies in the APR 30 BID group for whom pregnancy was listed as the reason for discontinuation.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 37.

アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）

国内 PSOR-011 試験では、アプレミラスト投与期間（Week 40 カットオフデータ）の有害事象の発現状況はプラセボ対照期間と同様であった（Table 35）。重篤な有害事象は、胆石症（2 名）が複数名で発現したが、これらを除き、いずれの重篤な有害事象も 1 名のみに発現した。APR 20 BID 群の 1 名が転移性肺癌（治験薬との関連性が否定できない）のため死亡した（2.5.5.4.5 項）。

外国 PSOR-005 試験では、アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況はプラセボ対照期間と同様であった（Table 37）。重篤な有害事象は、前立腺癌（2 名）が複数名で発現したが、これらを除き、いずれの重篤な有害事象も 1 名のみに発現した。

Table 35: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、Week 40 カットオフデータ）

	Number (%) of Subjects		
Subjects with	**APR 20 BID N = 121 SY = 99.8**	**APR 30 BID N = 120 SY = 108.2**	**APR Total N = 241 SY = 208.0**
Any TEAE	90 (74.4)	84 (70.0)	174 (72.2)
Any drug-related[a] TEAE	34 (28.1)	37 (30.8)	71 (29.5)
Any severe TEAE	9 (7.4)	2 (1.7)	11 (4.6)
Any serious TEAE	8 (6.6)	2 (1.7)	10 (4.1)
Any serious drug-related[a] TEAE	4 (3.3)	0	4 (1.7)
Any TEAE leading to drug interruption	6 (5.0)	2 (1.7)	8 (3.3)
Any TEAE leading to drug withdrawal	18 (14.9)	10 (8.3)	28 (11.6)
Any TEAE leading to death	1 (0.8)	0	1 (0.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Drug-related as assessed by the investigator.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. The cutoff date for the Week 40 analysis was 08 May 2015.

Source: PSOR-011 Week 40 治験総括報告書 Table 68.

Table 36: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、最終データ）

	Number (%) of Subjects		
Subjects with	**APR 20 BID N = 121 SY = 118.0**	**APR 30 BID N = 120 SY = 126.5**	**APR Total N = 241 SY = 244.5**
Any TEAE	94 (77.7)	89 (74.2)	183 (75.9)
Any drug-related[a] TEAE	34 (28.1)	37 (30.8)	71 (29.5)
Any severe TEAE	12 (9.9)	2 (1.7)	14 (5.8)
Any serious TEAE	11 (9.1)	2 (1.7)	13 (5.4)
Any serious drug-related[a] TEAE	5 (4.1)	0	5 (2.1)
Any TEAE leading to drug interruption	6 (5.0)	2 (1.7)	8 (3.3)
Any TEAE leading to drug withdrawal	19 (15.7)	10 (8.3)	29 (12.0)
Any TEAE leading to death	1 (0.8)	0	1 (0.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Drug-related as assessed by the investigator.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 67.

Table 37: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（外国 PSOR-005 試験）

AE Category[a]	Number (%) of Subjects			
	APR 10 BID N = 89 SY = 59.3	APR 20 BID N = 121 SY = 78.2	APR 30 BID N = 124 SY = 86.9	APR Total N = 334 SY = 224.4
Any TEAE	67 (75.3)	97 (80.2)	110 (88.7)	274 (82.0)
Any drug-related TEAE	23 (25.8)	31 (25.6)	45 (36.3)	99 (29.6)
Any severe TEAE[b]	3 (3.4)	9 (7.4)	13 (10.5)	25 (7.5)
Any serious TEAE	1 (1.1)	8 (6.6)	6 (4.8)	15 (4.5)[c]
Any serious drug-related TEAE	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
Any TEAE leading to drug interruption	3 (3.4)	11 (9.1)	9 (7.3)	23 (6.9)
Any TEAE leading to drug withdrawal	5 (5.6)	11 (9.1)	15 (12.1)	31 (9.3)[c]
Any TEAE leading to death	0	0	0	0

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; SY = subject years; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

[b] Grade ≥ 3.

[c] Pregnancy is not an adverse event, however, they were reported using the SAE reporting forms and recorded in the clinical database. This number includes two pregnancies in the APR 30 BID group for whom pregnancy was listed as the reason for discontinuation.

Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 38.

5.4.3. 発現割合が高かった有害事象

プラセボ対照期間（Week 0～16）（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

国内 PSOR-011 試験で発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）は、鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感であった（Table 38）。有害事象の多くは軽度又は中等度であった（2.7.4 Table 51）。高度の有害事象は、APR 20 BID 群で 4 名（4.7%）（細菌性関節炎、脳出血、冠動脈狭窄及び胆石症）であり、APR 30 BID 群ではみられなかった。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で発現割合が高かった有害事象のうち、下痢は投与開始 1 週間以内の発現割合がそれ以降に比べて高く、多くは 14 日以内に回復した。腹部不快感は投与開始 4 週間以内の発現割合がそれ以降に比べ高く、鼻咽頭炎の発現割合はプラセボ対照期間を通じ一定であった（PSOR-011 治験総括報告書 12.3.3 項）。

外国 PSOR-005 試験では、悪心、上気道感染、緊張性頭痛、下痢、頭痛、ウイルス性上気道感染、鼻咽頭炎、胃腸炎、消化不良及び四肢痛であった（Table 39）。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重症度別の発現割合は投与群間で同様であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 41）。高度の有害事象は、APR 20 BID 群で 5 名（5.7%）（胃腸炎、蜂巣炎、失神、腎結石症、造影剤反応）、APR 30 BID 群で 5 名（5.7%）（前立腺癌、頭痛、痙攣、心筋梗塞、関節脱臼）であった。胃腸障害及び頭痛の多くは投与開始 1～2 週間以内に発現し、1～2 週間以内に回復した（PSOR-005 治験総括報告書 Tables 14.3.2.13 及び Tables 14.3.2.14）。

以上のように、両試験で発現した有害事象はアプレミラストに既知の事象であり、発現割合が高かった有害事象は両試験とも鼻咽頭炎や上気道感染等の感染症や胃腸障害で、胃腸障害の有害事象は APR 30 BID 群で発現割合が高かった。国内 PSOR-011 試験で、外国 PSOR-005 試験と比較して明らかに発現割合が高い有害事象又は重症度が高い有害事象や新たに多く発現した有害事象、発現時期の傾向が大きく異なる有害事象は認められなかった。

Table 38: 発現割合が高かった有害事象（5%以上：プラセボ対照期間［Week 0～16］）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（国内 PSOR-011 試験）

Preferred Term[a]	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Any TEAE	35 (41.7)	49 (57.6)	44 (51.8)
鼻咽頭炎	7 (8.3)	10 (11.8)	10 (11.8)
下痢	1 (1.2)	7 (8.2)	8 (9.4)
腹部不快感	1 (1.2)	1 (1.2)	6 (7.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR 30 BID, APR 20 BID, and placebo treatment groups, if applicable.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 68.

Table 39: 発現割合が高かった有害事象（5%以上：プラセボ対照期間［Week 0～16］）（安全性解析対象集団；Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（外国 PSOR-005 試験）

Preferred Term[a]	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Any TEAE	57 (64.8)	59 (66.3)	67 (77.0)	72 (81.8)
悪心	7 (8.0)	10 (11.2)	13 (14.9)	17 (19.3)
上気道感染	4 (4.5)	9 (10.1)	11 (12.6)	14 (15.9)
緊張性頭痛	7 (8.0)	3 (3.4)	2 (2.3)	14 (15.9)
下痢	4 (4.5)	6 (6.7)	6 (6.9)	12 (13.6)
頭痛	5 (5.7)	5 (5.6)	8 (9.2)	7 (8.0)
ウイルス性上気道感染	8 (9.1)	2 (2.2)	8 (9.2)	7 (8.0)
鼻咽頭炎	7 (8.0)	8 (9.0)	7 (8.0)	5 (5.7)
胃腸炎	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (4.6)	5 (5.7)
消化不良	2 (2.3)	1 (1.1)	5 (5.7)	4 (4.5)
四肢痛	6 (6.8)	0	0	1 (1.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using MedDRA (Version 14.0) and listed in descending order of subject incidence of the APR 30 BID column (then the APR 20 BID, APR 10 BID, and placebo groups, if applicable).
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 39.

アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）

国内 PSOR-011 試験では、アプレミラスト投与期間（Week 40 カットオフデータ）で発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間（Week 0～16）と同様であり（Table 40）、多くは軽度又は中等度であった（2.7.4 Table 53）。高度の有害事象は、APR 20 BID 群で 9 名（7.4%）（12 件：胆石症［2 件］、細菌性関節炎、結腸癌、転移性結腸癌［2 件の結腸癌関連の事象は 1 名の被験者で発現］、転移性肺癌、脳出血、冠動脈狭窄、気胸、胆管結石、乾癬及び椎間板突出）、APR 30 BID 群で 2 名（1.7%）（肺炎及び歯周炎）であった。Week 40 カットオフ以降に新たに報告された高度の有害事象は、APR 20 BID 群の 3 名に発現した肺炎、糖尿病、うっ血性心不全及び腎梗塞であった。

外国 PSOR-005 試験では、アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間（Week 0～16）と同様であり（Table 42 ）、多くは軽度又は中等度であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 42）。高度の有害事象は、 APR 20 BID 群で 9 名（7.4%）（11 件：胃腸炎、蜂巣炎、高血糖、不安、失神、狭心症、腎結石症、月経困難症、精巣上体炎、アスパラギン酸アミノトラン

スフェラーゼ増加及び造影剤反応）、APR 30 BID 群で 13 名（10.5%）（前立腺癌［2 件］、痛風、不眠症、頭痛、痙攣、心筋梗塞、喘息、関節痛、背部痛、足変形、外傷後疼痛及び関節脱臼）であった。

以上のように、アプレミラスト投与期間でも国内 PSOR-011 試験で外国 PSOR-005 試験と比較して明らかに発現割合が高い有害事象又は重症度が高い有害事象や新たに多く発現した有害事象は認められなかった。

Table 40: 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、Week 40 カットオフデータ）

	Number (%) of Subjects		
Preferred Term[a]	**APR 20 BID n = 121 SY = 99.8**	**APR 30 BID n = 120 SY = 108.2**	**APR Total n = 241 SY = 208.0**
Any TEAE	90 (74.4)	84 (70.0)	174 (72.2)
鼻咽頭炎	26 (21.5)	34 (28.3)	60 (24.9)
下痢	9 (7.4)	12 (10.0)	21 (8.7)
腹部不快感	3 (2.5)	8 (6.7)	11 (4.6)
背部痛	4 (3.3)	6 (5.0)	10 (4.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] The preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR 30 BID and APR 20 BID treatment groups, if applicable.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. The cutoff date for the Week 40 analysis was 08 May 2015.
Source: PSOR-011 Week 40 治験総括報告書 Table 70.

Table 41: 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（国内 PSOR-011 試験、最終データ）

	Number (%) of Subjects		
Preferred Term[a]	**APR 20 BID n = 121 SY = 118.0**	**APR 30 BID n = 120 SY = 126.5**	**APR Total n = 241 SY = 244.5**
Any TEAE	94 (77.7)	89 (74.2)	183 (75.9)
鼻咽頭炎	28 (23.1)	35 (29.2)	63 (26.1)
インフルエンザ	6 (5.0)	3 (2.5)	9 (3.7)
下痢	10 (8.3)	12 (10.0)	22 (9.1)
腹部不快感	3 (2.5)	8 (6.7)	11 (4.6)

APR = apremilast; BID = twice daily; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] The preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR 30 BID and APR 20 BID treatment groups, if applicable.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 69.

Table 42: 発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（外国 PSOR-005 試験）

Preferred Term[a]	Number (%) of Subjects			
	APR 10 BID N = 89 SY = 59.3	APR 20 BID N = 121 SY = 78.2	APR 30 BID N = 124 SY = 86.9	APR Total N = 334 SY = 224.4
Any TEAE	67 (75.3)	97 (80.2)	110 (88.7)	274 (82.0)
悪心	12 (13.5)	20 (16.5)	28 (22.6)	60 (18.0)
上気道感染	14 (15.7)	19 (15.7)	24 (19.4)	57 (17.1)
緊張性頭痛	4 (4.5)	4 (3.3)	18 (14.5)	26 (7.8)
下痢	7 (7.9)	9 (7.4)	16 (12.9)	32 (9.6)
鼻咽頭炎	10 (11.2)	9 (7.4)	13 (10.5)	32 (9.6)
ウイルス性上気道感染	7 (7.9)	13 (10.7)	12 (9.7)	32 (9.6)
頭痛	7 (7.9)	13 (10.7)	11 (8.9)	31 (9.3)
消化不良	1 (1.1)	6 (5.0)	8 (6.5)	15 (4.5)
胃腸炎	4 (4.5)	7 (5.8)	7 (5.6)	18 (5.4)
肉離れ	5 (5.6)	5 (4.1)	7 (5.6)	17 (5.1)
副鼻腔炎	5 (5.6)	3 (2.5)	6 (4.8)	14 (4.2)
嘔吐	1 (1.1)	8 (6.6)	5 (4.0)	14 (4.2)
関節痛	3 (3.4)	6 (5.0)	5 (4.0)	14 (4.2)
筋肉痛	1 (1.1)	6 (5.0)	2 (1.6)	9 (2.7)

APR = apremilast; BID = twice daily; SY = subject-year; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using MedDRA (Version 14.0).
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2.

5.4.4. 因果関係が否定できない有害事象

プラセボ対照期間の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、国内 PSOR-011 試験では全体的に用量依存的に高かった（プラセボ群 9.5%、APR 20 BID 群 21.2%、APR 30 BID 群 29.4%、以下同順）。発現割合が高かった（いずれかの投与群で 5%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象は下痢（1.2%、4.7%、8.2%）及び腹部不快感（0%、0%、7.1%）であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1）。

外国 PSOR-005 試験でも同様に治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は用量依存的に高く（プラセボ群 12.5%、APR 20 BID 群 26.4%、APR 30 BID 群 36.4%、以下同順）、発現割合が高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は悪心（4.5%、12.6%、15.9%）、下痢（2.3%、5.7%、6.8%）及び頭痛（3.4%、4.6%、6.8%）であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 43）。

アプレミラスト投与期間でも、発現割合が高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は両試験ともプラセボ対照期間（Week 0～16）と同様であった。

国内 PSOR-011 試験で、外国 PSOR-005 試験と比較して明らかに発現割合が高い治験薬との関連性が否定できない有害事象又は重症度が高い治験薬との関連性が否定できない有害事象や新たに多く発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は認められなかった。

5.4.5. 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

死亡

死亡は、プラセボ対照期間では外国 PSOR-005 試験でプラセボ群の 1 名（突然死）、アプレミラスト投与期間では国内 PSOR-011 試験で APR 20 BID 群の 1 名（転移性肺癌、治験薬との関連性は否定できない）であった（2.5.5.2.4 項）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、国内 PSOR-011 試験ではプラセボ対照期間に APR 20 BID 群の 4 名に 4 件（細菌性関節炎、脳出血、冠動脈狭窄、胆石症）発現し、細菌性関節炎及び脳出血は治験薬との関連性が否定されなかった（2.7.4.9.4.2 項）。Week 40 カットオフまでに、アプレミラスト投与期間でプラセボ対照期間以降に APR 20 BID 群の 4 名に 7 件（椎間板突出、胆石症／胆管結石、転移性肺癌、結腸癌／転移性結腸癌／気胸）、APR 30 BID 群の 2 名に 2 件（歯周炎、眼圧上昇）新たな重篤な有害事象が発現した（2.7.4 Table 73）。Week 40 以降に、さらに APR 20 BID 群の 4 名に 5 件（肺炎／うっ血性心不全、糖尿病、胆石症、腎梗塞）新たな重篤な有害事象が発現した（2.7.4 Table 73）。これらのうち APR 20 BID 群の細菌性関節炎、転移性肺癌、脳出血、結腸癌、転移性結腸癌、肺炎／うっ血性心不全は治験薬との関連性が否定されなかった（2.7.4.9.4.2 項）。

外国 PSOR-005 試験ではプラセボ対照期間にプラセボ群 2 名に 2 件（薬疹、突然死）、APR 20 BID 群の 3 名に 3 件（蜂巣炎、乾癬、腎結石症）、APR 30 BID 群の 2 名に 2 件（前立腺癌、心筋梗塞）重篤な有害事象が発現し、いずれも治験薬との関連性が否定された（PSOR-005 治験総括報告書 Listing16.2.7.2）。アプレミラスト投与期間でプラセボ対照期間以降に APR 20 BID 群の 6 名に 9 件（狭心症／不安、血管芽腫、膵炎、半月板損傷／脛骨骨折／コンパートメント症候群、筋骨格系胸痛、精巣上体炎）、APR 30 BID 群の 2 名に 2 件（喘息、前立腺癌）新たな重篤な有害事象が発現した（PSOR-005 治験総括報告書 Table 46）。このうち APR 20 BID 群の精巣上体炎以外は治験薬との関連性が否定された（PSOR-005 治験総括報告書 Listing16.2.7.2）。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、国内 PSOR-011 試験ではプラセボ対照期間にプラセボ群で 4 名（4.8%）、APR 20 BID 群で 10 名（11.8%）、APR 30 BID 群で 6 名（7.1%）に発現し、プラセボ群よりアプレミラスト群の方が発現割合が高かった。投与中止に至った有害事象はいずれの群も乾癬のみが複数の被験者に発現し（プラセボ群 2 名、APR 20 BID 群 3 名、APR 30 BID 群 4 名）、これら以外は 1 名のみに発現した。Week 40 カットオフまでに、アプレミラスト投与期間の投与中止に至った有害事象はプラセボ対照期間に発現したものも含め、APR 20 BID 群で 18 名（14.9%）、APR 30 BID 群で 10 名（8.3%）であり、APR 20 BID 群の方が高く、投与中止に至った有害事象の内訳は乾癬（APR 20 BID 群 5 名、APR 30 BID 群 5 名、以下同順）と下痢（1 名、2 名）のみが複数の被験者に発現し、これら以外は 1 名のみに発現した。最終データでは、APR 20 BID 群で 19 名（15.7%）、APR 30 BID 群で 10 名（8.3%）であった。

外国 PSOR-005 試験ではプラセボ対照期間にプラセボ群で 5 名（5.7%）、APR 20 BID 群で 8 名（9.2%）、APR 30 BID 群で 12 名（13.6%）に投与中止に至った有害事象が発現し、プラセボ群よりアプレミラスト群の方が発現割合が高かった。投与中止に至った有害事象は胃腸障害が多く、複数の被験者に発現した投与中止に至った有害事象は悪心（プラセボ群 0 名、APR 20 BID 群 3 名、APR 30 BID 群 2 名、以下同順）、乾癬（1 名、3 名、0 名）、頭痛（0 名、0 名、2 名）であった。アプレミラスト投与期間に有害事象により投与中止に至ったの被験者はプラセボ対照期間に発現したものも含め、APR 20 BID で 11 名（9.1%）、APR 30 BID で 15 名（12.1%）であった。投与中止に至った有害事象は胃腸障害が多く、複数の被験者に発現した投与中止に至った有害事象は悪心（APR 20 BID 群 4 名、APR 30 BID 群 2 名、以下同順）、乾癬（3 名、0 名）、頭痛（0 名、2 名）であった。

プラセボ対照期間ではいずれの試験でも有害事象により投与中止に至った被験者の割合はプラセボ群よりアプレミラスト群の方が高かったが両試験で大きな違いはなく、アプレミラスト投与期間でも大きな違いはなかった。また、発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は両試験とも胃腸障害であり、大きな違いはなかった。

5.4.6. 注目すべき有害事象

本薬で注目すべき有害事象として、胃腸障害、悪性腫瘍、感染症、心臓障害、精神障害について国内 PSOR-011 試験と外国 PSOR-005 試験の類似性を評価した。

胃腸障害はいずれの試験でも発現割合が高く（アプレミラスト投与期間、国内 PSOR-011 試験［Week 40 カットオフ］：APR 20 BID 群 24.0%、APR 30 BID 群 24.2%、国内 PSOR-011 試験［最終データ］：APR 20 BID 群 24.0%、APR 30 BID 群 26.7%、外国 PSOR-005 試験：APR 20 BID 群 29.8%、APR 30 BID 群 41.9%）、下痢や悪心等が多くみられた。高度の胃腸障害は国内 PSOR-011 試験で APR 30 BID 群の 1 名に 1 件（歯周炎）発現した。重篤な胃腸障害は、国内 PSOR-011 試験で APR 30 BID 群の 1 名に 1 件（歯周炎）、外国 PSOR-005 試験で APR 20 BID 群の 1 名に 1 件（膵炎）発現した。投与中止に至った胃腸障害は、国内 PSOR-011 試験で APR 20 BID 群の 3 名に 4 件（下痢、悪心、上腹部痛、腹部不快感）、APR 30 BID 群の 2 名に 2 件（下痢 2 件）が発現し、外国 PSOR-005 試験では APR 20 BID 群の 5 名に 6 件（悪心 4 件、嘔吐、膵炎）、APR 30 BID 群の 5 名に 6 件（悪心 2 件、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、消化不良）発現した。

悪性腫瘍は国内 PSOR-011 試験では APR 20 BID 群の 2 名に 3 件（転移性肺癌、結腸癌、転移性結腸癌）、外国 PSOR-005 試験では APR 30 BID 群の 2 名に 2 件（前立腺癌 2 件）発現し、いずれも重症度は高度で重篤と判定された。国内 PSOR-011 試験の転移性肺癌の 1 名は死亡した。

感染症はいずれの試験でも発現割合が高く（アプレミラスト投与期間、国内 PSOR-011 試験［Week 40 カットオフ］：APR 20 BID 群 36.4%、APR 30 BID 群 39.2%、国内 PSOR-011 試験［最終データ］：APR 20 BID 群 38.0%、APR 30 BID 群 41.7%、外国 PSOR-005 試験：APR 20 BID 群 48.8%、APR 30 BID 群 57.3%）、鼻咽頭炎や上気道感染等が多く発現した。重篤な感染症は国内 PSOR-011 試験で APR 20 BID 群の 2 名に 2 件（細菌性関節炎、肺炎［Week 40 以降に発現］）、外国 PSOR-005 試験で APR 20 BID 群の 1 名に 1 件（蜂巣炎）発現し、いずれも重症度は高度と判定された。そのほか、外国 PSOR-005 試験の APR 20 BID 群の 1 名 1 件の胃腸炎が高度と判定された。投与中止に至った感染症は、国内 PSOR-011 試験で APR 20 BID 群の 2 名に 2 件（細菌性関節炎、肺炎［Week 40 以降に発現］）、外国 PSOR-005 試験で APR 20 BID 群の 2 名に 2 件（胃腸炎、蜂巣炎）、APR 30 BID 群の 2 名に 2 件（インフルエンザ、咽頭炎）発現した。いずれの試験でも結核はみられなかった。

心臓障害の発現割合はいずれの試験でも低かった（アプレミラスト投与期間、国内 PSOR-011 試験［Week 40 カットオフ］：APR 20 BID 群 3.3%、APR 30 BID 群 0%、国内 PSOR-011 試験［最終データ］：APR 20 BID 群 4.1%、APR 30 BID 群 0.8%、外国 PSOR-005 試験：APR 20 BID 群 2.5%、APR 30 BID 群 4.8%）。重篤な心臓障害は国内 PSOR-011 試験で APR 20 BID 群の 2 名に 2 件（冠動脈狭窄、うっ血性心不全［Week 40 以降に発現］）、外国 PSOR-005 試験では APR 20 BID 群の 1 名に 1 件（狭心症）、APR 30 BID 群の 1 名に 1 件（心筋梗塞）発現し、いずれも重症度は高度であった。

精神障害はいずれの試験でも発現割合は低く（アプレミラスト投与期間、国内 PSOR-011 試験：APR 20 BID 群 3.3%、APR 30 BID 群 3.3%、外国 PSOR-005 試験：APR 20 BID 群 7.4%、APR 30 BID 群 8.1%）、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な精神障害は国内 PSOR-011 試験ではなく、外国 PSOR-005 試験では APR 20 BID 群の 1 名に 1 件（不安）発現し、重症度は高度と判定された。そのほか、外国 PSOR-005 試験の APR 30 BID 群の 1 名 1 件の不眠症が高度と判定された。中止に至った精神障害として、国内 PSOR-011 試験で APR 30 BID 群の 1 名に 1 件（不安障害）認められ、外国 PSOR-005 試験ではなかった。

以上のように、国内 PSOR-011 試験と外国 PSOR-005 試験のいずれの試験でも胃腸障害、感染症が多くみられ、悪性腫瘍、心臓障害、精神障害の発現は少なく、重症度、重篤性等にも明らかな相違は認められなかった。

5.4.7. 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

血液学的、血液生化学パラメータ及びバイタルサインに臨床的に意義のある変化は国内 PSOR-011 試験では認められず、外国 PSOR-005 試験でもわずかで検査値異常による投与中止は APR 30 BID 群の 1 名（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇）のみであった。両試験ともに臨床検査値の定期的なモニタリングが必要と考えられる異常は認められなかった。

体重については、アプレミラスト投与期間の評価時点でのベースラインからの変化は、両試験ともにほとんどの被験者で小さく（±5 kg 以内）、国内 PSOR-011 試験では 10%超の体重減少は Week 40 カットオフ時点で APR 20 BID 群の 1 名（0.8%）及び APR 30 BID 群の 4 名（3.3%）、最終データで APR 20 BID 群の 2 名（1.7%）及び APR 30 BID 群の 3 名（2.5%）で認められ、20%を超えた被験者はいなかった。外国 PSOR-005 試験では 10%超の体重減少は APR 20 BID 群の 4 名（3.7%）及び APR 30 BID 群の 6 名（5.2%）で認められ、うち APR 30 BID 群の 1 名（0.9%）では 20%を超えていた。体重減少は、国内 PSOR-011 試験で外国 PSOR-005 試験より多く発現することはなかった。

心電図所見については、国内 PSOR-011 試験ではアプレミラスト投与期間で臨床的に意義のある変化は認められず、QTcB が 60 msec 以上延長した被験者は Week 40 カットオフ時点で APR 20 BID 群の 1 名（0.9%）、最終データで 1 名（0.8%）のみであった。外国 PSOR-005 試験ではアプレミラスト投与期間でほとんどの被験者で心電図所見に臨床的に意義のある変化は認められず、QTcB が 60 msec 以上延長した被験者は APR 20 BID 群の 3 名（2.5%）であった。

5.4.8. 安全性に関するブリッジングの結果のまとめ

国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験で発現した有害事象はアプレミラストに既知の事象であり、発現割合が高かった有害事象は両試験とも鼻咽頭炎や上気道感染等の非重篤な感染症や胃腸障害であり、胃腸障害の有害事象は APR 30 BID 群で発現割合が高かった。国内 PSOR-011 試験で、外国 PSOR-005 試験と比較して明らかに発現割合が高い有害事象又は重症度が高い有害事象や新たに多く発現した有害事象、発現時期の傾向が大きく異なる有害事象は認められなかった。また、血液学的、血液生化学パラメータ、バイタルサイン及び心電図所見の臨床的に意義のある変化は両試験で認められなかった。したがって、両試験の安全性の結果は全般的に同様であると考えられた。

5.5. 特別な患者集団

5.5.1. 部分集団解析

年齢では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、外国試験のいずれの投与群でも 65 歳未満より 65 歳以上で高かった（2.7.4.5.1.1.1.1 項）。年齢による発現割合の差はプラセボ群よりアプレミラスト群で大きく、また、用量反応性がみられた。年齢による差は胃腸障害に関する有害事象で顕著であった。その他のよくみられた有害事象では、年齢による一定の影響はみられなかった。高齢者での安全性プロファイルは許容できるものであった。

有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも女性で男性より高く（2.7.4.5.1.1.2.1 項）、この差はプラセボ群よりアプレミラスト群で大きかった。男性及び女性での安全性プロファイルはいずれも許容できるものであった。

健康成人を対象とした薬物動態試験の結果から、高齢者では非高齢者より約 13%、女性では男性より約 30%曝露量が高かったものの、性別や年齢で用量を調整する必要性は示唆されなかった（2.7.4.5.1.1.1.2 項及び 2.7.4.5.1.1.2.2 項）。

日本人、中国人及び白人の健康男性を対象とした薬物動態試験（CP-018 試験）の結果、アプレミラストの曝露量は日本人と白人、中国人と白人で同様であった。数字上の差に臨床的な意義はなく、人種別（日本人、中国人、白人）で用量や投与スケジュールを変更する必要はないと考えられた。

日本人（国内 PSOR-011 試験）でよくみられた有害事象をアプレミラスト併合解析と比較すると、日本人での全体のアプレミラストの有害事象プロファイルはアプレミラスト併合解析と一致していた（2.7.4.5.1.1.5.3 項）。特に、よくみられた有害事象（SOC）は、国内 PSOR-011 試験及びアプレミラスト併合解析ともに「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」で同様であり、「胃腸障害」（下痢及び悪心）及び頭痛は、アプレミラスト併合解析より国内 PSOR-011 試験で低かった。また、アプレミラスト併合解析より国内 PSOR-011 試験で高かった有害事象は鼻咽頭炎及び腹部不快感のみであった。

疾患歴、生物学的製剤の治療歴及び併用薬別では、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及び国内 PSOR-011 試験のプラセボ群及びアプレミラスト群で特記すべき相違はなかった。さらに PsA Phase 3 併合解析では、ベースラインの DMARD 使用の有無でもプラセボ群及びアプレミラスト群で特記すべき相違はなかった（2.7.4.5.3.2.1 項）。アプレミラストは、単剤又は DMARD 併用で投与したときのいずれでも安全性プロファイルは許容可能であった。

5.5.2. 特別な患者集団を対象とした臨床試験

腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を対象として、薬物–疾患相互作用を検討する臨床薬理試験を実施した。

腎機能障害

軽度及び中等度の腎機能障害被験者では、アプレミラスト 30 mg を単剤で経口投与したときの薬物動態に、マッチングさせた健康成人と臨床的に意義のある差はみられなかった（CP-029 試験）。中等度の腎機能障害被験者では健康成人より AUC_{∞}が約 22%高く、C_{max} が約 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。本試験では、アプレミラスト 30 mg の単剤の経口投与の忍容性は良好であった。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害患者では用量調整は不要と考えられた。

重度の腎機能障害被験者ではアプレミラストのクリアランスが低下し、AUC_{∞}が健康成人より 88.5%上昇したが（CP-019 試験）、総曝露量の変化と有害事象に相関性はなかった。（2.7.4.5.1.3.1.1 項）。

薬物動態のシミュレーションでは、重度の腎機能障害被験者でのアプレミラスト 30 mg 1 日 1 回投与が、腎機能障害がない被験者の 30 mg 1 日 2 回投与に相当することが示唆された。したがって、重度の腎機能障害患者（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 又はクレアチニンクリアランス < 30 mL/min）では、アプレミラストを 30 mg 1 日 1 回に減量することが推奨される（2.7.2 項）。

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）では、APR 30 BID 群で、軽度の腎機能障害被験者は腎機能正常被験者より有害事象の発現割合がやや高く（2.7.4 Table 219）、PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）でも、両アプレミラスト群ともにやや高かった（2.7.4 Table 221）。国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）では、アプレミラスト合計では軽度の腎機能障害被験者と腎機能正常被験者で同程度であった（2.7.4 Table 223）。中等度の腎機能障害患者でのデータは限られており、意味のある結論は出せなかった。

肝機能障害

CP-011 試験では、中等度の肝機能障害被験者（アプレミラスト 30 mg 単回投与後）及び重度の肝機能障害被験者（アプレミラスト 20 mg 単回投与後）の薬物動態パラメータは、マッチングさせた健

康被験者と同様であった（2.7.4.5.1.3.2.1 項）。有害事象の多くは、重度の肝機能障害に関連するものであり、基礎疾患の状態に起因するものと考えられた。

臨床薬理試験の結果に基づき、肝機能障害患者では用量調整は不要と考えられた。

5.5.3. その他の薬物−薬物相互作用

アプレミラストの薬物動態に対する影響を評価するため、メトトレキサート、ケトコナゾール、リファンピシン及び経口避妊薬との薬物ー薬物相互作用を評価した。

- CYP3A4 の強力な誘導剤（リファンピシン等）と併用したとき、アプレミラスト曝露の減少が認められ、効果が減弱する可能性が考えられた。
- アプレミラストは、用量や投与スケジュールの調整の必要性を考慮すべき影響をアプレミラストの曝露に及ぼす懸念なく、CYP3A4 阻害剤として知られている薬剤（ケトコナゾール等）とも併用可能と考えられた。
- PsA 及び関節リウマチ患者では、アプレミラスト（30 mg 1 日 2 回投与）とメトトレキサートを併用しても臨床薬理パラメータに変化はなかった。両剤を併用投与するとき、アプレミラストやメトトレキサート投与を調整する必要性は示唆されなかった。
- アプレミラストを併用しても経口避妊薬の薬物動態に影響を与えなかった。よって、経口避妊薬を用量や投与スケジュールを変更せずに投与できると考えられた。

5.6. 早期中止及び未完了の試験

局面型乾癬患者を対象とした 8 試験及び PsA 患者を対象とした 5 試験で早期中止した試験はなかった（2.7.4 Table 2 及び Table 3）。

RA-002 試験で、関節リウマチ患者にメトトレキサートと併用投与した用量では、有効性が明らかに欠如していたことから（主要評価項目［Week 16 の ACR20］を達成できなかった）、データモニタリング委員会は試験の中止を勧告した。セルジーン社はデータを評価し、データモニタリング委員会の勧告に同意して試験を中止した。

5.7. 長期投与及び市販後の使用経験

5.7.1. 長期投与

アプレミラスト併合解析又は国内 PSOR-011 試験では、有害事象にアプレミラストの曝露量の増加に伴うような傾向はみられず、長期投与による蓄積毒性を示唆する有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.5 項）。

5.7.2. 市販後の使用経験

アプレミラストは、PsA 患者に対する治療薬（商品名：OTEZLA®）として米国で 2014 年 3 月 21 日に承認され、中等症～重症の局面型乾癬に対する効能も 2014 年 9 月 23 日に承認された。本薬は、局面型乾癬及び活動性 PsA の治療薬として初めて承認された唯一の PDE4 阻害薬である。また、2015 年 9 月 20 日現在、36 ヵ国で PsA 及び局面型乾癬の両方を適応症として承認されている。

2015 年 9 月 20 日までに市販薬のアプレミラストを投与された患者は、全世界で約 56,270 名（米国で 49,703 名、欧州で 4355 名、カナダで 1848 名、オーストラリアで 163 名、その他市販されている地域で 201 名）である。

最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）には 2015 年 9 月 20 日までのデータが含まれており、重要な潜在リスクや特定リスクの評価で特記すべき安全性所見はなかった。局面型乾癬及び活動性 PsA 患者での市販後の安全性プロファイルは、臨床試験でみられたものとおおむね一致していた。

2015 年 9 月 20 日までのデータを基に作成された最新の PSUR で集積状況を評価した結果、これまでに得られているリスクに関する「通常のリスク最小化活動（添付文書）」や「追加のリスク最小化活動」を改訂すべき安全性情報は得られていない。承認された適応症では、アプレミラストのベネフィット・リスクバランスは市販後でも一貫して良好であると考えられた。

5.8. その他の安全性情報

5.8.1. 過量投与

アプレミラスト併合解析で 39 名から 63 件の過量投与が有害事象として報告された。国内で実施した PSOR-011 試験では有害事象としての過量投与の報告はなかった。いずれも偶発的又は意図しない過量投与で、これに関連した有害事象はなく、またすべて非重篤であった。過量投与のあった被験者の一覧を 2.7.4 Table 37 に示す。

健康成人被験者に対して用量漸増試験で最大用量（50 mg を 1 日 2 回、4.5 日間）が投与されたが（PK-001 試験及び PK-008 試験）、用量制限毒性は認められなかった。

臨床試験での過量投与の有害事象から、臨床的又は安全性に関する懸念は認められず、過量投与に関連した有害事象も発現しなかった。

5.8.2. 薬物乱用

これまでのアプレミラストの臨床試験で、薬物乱用は認められなかった。また、アプレミラストの薬理学的特性に基づく、乱用又は誤用に関するリスクは特定されていない。

5.8.3. 離脱症状及び反跳現象

アプレミラスト投与による離脱症状の効果に関するデータは限られている。局面型乾癬の臨床試験では、プラセボ対照期間のアプレミラストを投与された被験者での乾癬の再燃やリバウンドの発現割合は、試験をとおして、プラセボを投与された被験者と同程度か低かった（2.7.4.5.7 項）。

5.8.4. 妊娠、出産及び授乳

マウス及びサルでは催奇形性は認められなかった。妊娠に及ぼすアプレミラストの影響として、ヒトでの最大推奨用量より多く投与すると、マウス及びサルでは流産し、マウスでは胎児の体重減少及び骨化の遅延が認められた。臨床的な曝露量の 1.3 倍を動物で曝露しても、上記のような効果はみられなかった。マウスの乳汁中にアプレミラストが検出された。アプレミラストや代謝物がヒトの乳汁に排泄されるかは不明である。

なお、妊娠中及び授乳中の女性は試験及び臨床開発計画から除外した。

2015 年 4 月 15 日時点で、アプレミラストの臨床試験で 38 名（女性 17 名、男性被験者のパートナー21 名）の妊娠が報告された。アプレミラストでの治療中に妊娠した被験者及び男性被験者のパートナーのいずれでも、先天的な異常は認められなかった。

妊婦に対するアプレミラストの臨床効果に関するデータは限られており、意味のある結論を導き出すことはできなかった。したがって、妊婦に対するアプレミラストの影響は明らかではない。

妊娠、出産及び授乳に関する詳細は 2.7.4.5.4 項に示す。

5.9. 安全性の結論

これまでに実施した第 2 相及び第 3 相試験で 4089 名（このうち 2177 名は 1 年以上投与）がアプレミラストを投与され、曝露量は 6927.4 人年であった。このデータベースには局面型乾癬患者 1739 名及び PsA 患者 2069 名が含まれ、アプレミラストを 10 mg 1 日 2 回～30 mg 1 日 2 回の範囲で投与されていた。加えて、国内 PSOR-011 試験では、計 241 名が局面型乾癬の治療としてアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 2 回）を投与され、曝露量は 244.5 人年であった。これらの試験に登録された被験者は、一般的な局面型乾癬及び PsA 患者と同様の集団であった。

国内 PSOR-011 試験の安全性の結果が外国 PSOR-005 試験（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回投与）と同様であったことから、本申請では外国人の第 3 相試験データの外挿が可能と考えられた。

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間に発現割合が高かった有害事象は悪心、下痢、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎で、下痢及び悪心ではアプレミラスト投与との関連性及び用量反応性がみられ、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間と同様であった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群でいずれも上昇せず、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

国内 PSOR-011 試験での忍容性はおおむね良好であった。投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎、下痢、軟便及び腹部不快感で、これらの有害事象ではアプレミラスト投与との関連性がみられたが、鼻咽頭炎及び下痢では用量反応性はみられなかった。それらの有害事象の多くは軽度であり、高度の有害事象は発現しなかった。アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象は、プラセボ投与期間と同様であった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群のいずれでも上昇せず、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。これらのことより、全体として日本人被験者（国内 PSOR-011 試験）でのアプレミラストの安全性プロファイルは、外国人（アプレミラスト併合解析）でみられたものと一致していると考えられた。

アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験では 13 名が死亡した。このうち、局面型乾癬患者を対象とした試験では 8 名（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与：1 名、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与：4 名、プラセボ対照期にアプレミラスト群でその後プラセボに再割付：1 名、プラセボ：2 名）、PsA 患者を対象とした試験では 5 名（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与：2 名、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与：3 名）であった。また、関節リウマチ患者を対象とした医師主導試験で 1 名が死亡した。本被験者は、治験薬の最終投与から 8 ヵ月後に急性骨髄性白血病と診断された。アプレミラストの臨床試験では死因に一定の傾向はみられなかった。

第 2 相及び第 3 相試験での重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ対照期間では投与群で同程度であった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間で上昇せず、アプレミラストの曝露量の増加に伴って発現割合が上昇することはなかった。また、特定の PT 又は臓器に対する毒性は示唆されなかった。国内 PSOR-011 試験でも、アプレミラスト併合解析と同様に重篤な有害事象の発現割合は低く、特定の PT 又は臓器に対する毒性は示唆されなかった。投与期間（Week 0～16）では、重篤な有害事象の発現割合は APR 20 BID 群で 3.3%であり、プラセボ群又は APR 30 BID 群では発現しなかった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間で上昇せず、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、第 2 相及び第 3 相試験のプラセボ対照期間では低かった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間で上昇せず、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。発現割合が 2%超であった治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

国内 PSOR-011 試験でも同様に治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間で上昇せず、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、外国人（アプレミラスト併合解析）で発現したものと一致していた。

注目すべき有害事象に対する包括的な解析を、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析で行った。以下に結論を記載する。

- アプレミラスト投与による MACE、悪性腫瘍又は重篤な感染症（日和見感染を含む）のリスクの上昇は認められなかった。
- アプレミラスト投与による結核の再活性化は報告されなかった。
- アプレミラスト投与による投与による自殺、自殺念慮及び自殺行為、並びにうつ病のリスクの上昇は認められなかった。
- 胃腸障害の下痢及び悪心では、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性がみられた。
- アプレミラスト投与による血管炎のリスクの上昇は認められなかった。
- アプレミラスト投与により 1 名に過敏症が発現し、再投与で 2 回再発した。また、別の 2 名にアナフィラキシー反応が発現した。
- アプレミラスト投与により体重減少が認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。
- PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析での、内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、民族、地域、疾患歴、生物学的製剤による前治療及び併用薬等）による部分集団解析の結果、安全性上の問題は認められなかった。PsA 患者でのアプレミラストの安全性プロファイルに、DMARD 併用による影響はなかった。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図より、アプレミラスト使用時に、これらの定期的な検査は不要と考えられた。肝機能検査値では Hy’s Law 基準を満たす上昇は認められず、アプレミラスト投与による骨髄抑制も認められなかった。

アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与及び 50 mg 1 日 2 回投与により QT 延長は認められなかった。

結論として、アプレミラストの安全性プロファイルは明確に特徴づけられ、外国のアプレミラスト併合解析と国内 PSOR-011 試験で同様であった。アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の安全性プロファイルは、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎に対する治療薬として許容可能なものであった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. ベネフィットの要約

1. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対して、新規の作用機序で、かつ、経口投与可能な全身療法である。

アプレミラストは、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する PDE4 を阻害することで細胞内の cAMP レベルを上昇させ、IL-17、TNF-α、IL-23 をはじめとする炎症性サイトカインの産生を抑制し、乾癬などのさまざまな炎症性免疫性疾患での炎症反応を抑制する新規の薬物である。

2. 局面型乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象とした臨床第 3 相試験で、主要評価項目、主な副次評価項目を含む一連の有効性評価指標で臨床的に意義のある改善が示され、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する治療で、それぞれ、以下のベネフィットが期待できる。

【尋常性乾癬】

速やかな効果の発現

PASI スコア（PASI-75 反応率を含む）、sPGA スコア、そう痒 VAS をはじめとする主要な臨床評価指標で、アプレミラスト投与による効果は速やかに認められ、Week 2 までに臨床的に意義のある改善が認められた。

効果の持続

PASI スコア及び sPGA スコアで、アプレミラスト投与による治療効果は Week 16 までに最大となり、その効果は少なくとも Week 52 まで維持されていることが確認された。
Week 16 の PASI-75 反応率は、国内 PSOR-011 試験でアプレミラスト群 28.2%及びプラセボ群 7.1%（$p = 0.0003$）（以下同順）、外国 PSOR-008 試験で 33.1%及び 5.3%（$p < 0.0001$）、外国 PSOR-009 試験で 28.8%及び 5.8%（$p < 0.0001$）であった。

PASI-75 反応率は、少なくとも Week 52 まで維持され、効果の持続が確認された。なお、外国試験では、Week 32 にアプレミラスト投与を一時中止したとき、急速に効果が消失したが、投与を再開すると効果が再び得られることも確認されている。

主な副次評価項目である Week 16 の sPGA 反応率でも同様の効果が認められた。国内 PSOR-011 試験では、Week 16 の sPGA 反応率は APR 30 BID 群（29.6%）でプラセボ群（8.8%）より有意に高かった（$p = 0.0020$）。外国試験では、Week 16 の sPGA 反応率は、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群で 21.7%、プラセボ群で 3.9%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験では APR 30 BID 群で 20.4%、プラセボ群で 4.4%であった（$p < 0.0001$）。

治療が困難な乾癬病変部位での効果及び QOL の改善

中等症～重症の局面型乾癬に関連する徴候及び症状の改善に加え、爪及び頭皮等の治療が困難な部位に対する効果が示された。また、DLQI により評価される疾患関連の QOL でも有意な改善が確認された。

【関節症性乾癬】

アプレミラスト単独投与又は低分子 DMARD との併用投与のいずれでも活動性の関節炎症状を改善する。この効果は、低分子又は生物学的 DMARD の前治療歴に関わらず示される。

modified ACR20 を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）は、Week 16 でプラセボ投与より有意に高く、臨床的に意義のある効果が確認された。この結果は、第 3 相 4 試験で検証された。PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では、Week 16 の ACR20 反応率は、プラセボ群で 18.3%～19.0%、APR 20 BID 群で 28.4%～37.4%（プラセボ群との比較で $p \leq 0.0295$、以下同様）、APR 30 BID 群で 32.1%～40.7%（$p \leq 0.0060$）であった。PSA-005 試験では、Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、プラセボ群（15.9%）、APR 20 BID 群（28.0%、$p = 0.0062$）、APR 30 BID 群（30.7%、 $p = 0.0010$）であった。

また、この効果は、罹病期間などの疾患特性や低分子又は生物学的 DMARD の前治療歴に関わらず、一貫して示された。

身体機能の改善

身体障害評価指標である HAQ-DI スコアは Week 16 にプラセボ投与より有意に改善し、臨床的に意義のある効果が確認された。この結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

4 試験のいずれでも、Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアの改善（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID の推定値である 0.13（Kwok, 2010）を超えており、APR 30 BID 群で他の MCID の推定値である 0.30 の 95%信頼区間の下限値（Mease, 2004）に近い又は超えていた。Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。

また、SF-36v2 身体機能ドメインスコアも APR 30 BID 群で Week 16 及び 24 にプラセボ投与より有意に改善し、臨床的に意義のある効果が確認された。

関節症性乾癬での乾癬皮膚症状の改善

乾癬病変の BSA に著明な改善が認められ、特に PASI-75 反応率は、Week 16 及び 24 でプラセボ投与より有意に高く、臨床的に意義のある効果が確認された。
乾癬病変の BSA が 3%以上であった被験者で、プラセボ群と比較して 4 試験すべての APR30BID 群で、Week 16 及び 24 の PASI-75 に明らかな効果が認められた。

さまざまな疾患活動性指標及び QOL の改善

関節炎の活動性評価指標である DAS28（CRP）スコアは Week 16 で著明に改善し、臨床的に意義のある効果が確認された。また、DAS28（CRP）スコア 2.6 未満として定義される寛解率でも、同様に、臨床的に意義のある効果が確認された。これらの結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

modified PsARC で Week 16 に著明な改善が認められ、臨床的に意義のある効果が確認された。

また、腱付着部症又は指炎を有する患者では、MASES 及び指炎重症度スコアの改善が認められ、これらの結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

SF-36v2 の PCS スコア及び疲労感の機能評価スケールである FACIT-Fatigue スコアは Week 16 で著明に改善し、これらの結果は第 3 相 4 試験で検証された。

効果の持続

ACR20 や HAQ-DI スコアを含むさまざまな臨床評価指標で、Week 52 までそれらの改善効果が持続することが確認された。

観察されたデータを用いた NRI 解析では、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに、Week 52 まで modified ACR20 の改善が持続した。HAQ-DI スコアも同様に、いずれの群でも Week 52 まで改善が維持されていた。その他の複数の評価項目で認められた改善も、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で Week 52 まで持続した。

3. これまでに、臨床試験では、52 週間以上投与された約 2000 名を含む 4000 名以上に投与され、良好な安全性プロファイルが確認されており、長期間にわたり継続したアプレミラストによる治療が可能である。

発現した有害事象は多くが軽度又は中等度の事象である。

アプレミラスト投与で発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎等であった。これらの有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、投与期間中に回復した。

重篤な有害事象の発現割合は 4%未満であり、プラセボ投与と同程度であった。

臨床試験で認められた臨床検査値異常変動の発現はプラセボ投与と同程度であり、アプレミラスト投与期間中、特に注意して定期的にモニタリングが必要と考えられる臨床検査項目はなかった。同様に、バイタルサイン及び心電図データでも、安全性が懸念されるような重大な異常変動は認められなかった。

低い有害事象発現に伴う中止率

有害事象により投与を中止した被験者の割合は低かった（6.3%）。なお、発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は悪心、下痢及び頭痛であったが、いずれも 2%未満であった。

腎毒性、骨髄抑制、腫瘍発症や重篤な感染症（日和見感染を含む）発症リスクの増加はなく、長期投与でも良好な安全性を示す。

既存の全身療法では、しばしば重大な有害事象及び用量制限毒性として、悪性腫瘍及び重篤な感染関連事象の増加、骨髄抑制、肝毒性、腎毒性などの発現が知られており、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎の長期的な治療管理を困難にすることがある。アプレミラストでは、既存の全身療法で安全性上の問題とされている腎毒性、骨髄抑制、腫瘍発症や重篤な感染症（日和見感染を含む）などの発症リスク増加は認められず、長期投与でも良好な安全性が示されている。

6.2. リスクの要約

アプレミラストの作用機序及び非臨床データ、PDE 阻害作用を有する他の薬物で着目されている副作用、既存の全身療法で知られている安全性上の問題、並びに乾癬及び関節症性乾癬に併発することがある疾患や症状等の要素を踏まえて、注目すべき有害事象を選定し、安全性上のリスクを評価した。注目すべき有害事象は、心血管系事象、悪性腫瘍、重篤な感染症（日和見感染を含む）、結核、胃腸障害事象（下痢及び悪心）、精神障害（うつ病及び自殺傾向）、血管炎、頭痛（緊張性頭痛を含む）及び体重変化等であった

その結果、うつ病、血管炎、重篤な感染（日和見感染を含む）、心血管事象、並びに悪性腫瘍について、アプレミラスト投与によるリスク増加は認められなかった。

また、その他の SMQ/SCQ を用いた解析の結果、アプレミラストの長期間の使用に伴う肝臓又は腎臓を含む主な臓器に対する毒性は認められなかった。

以上の結果から、以下について、アプレミラスト使用に際して注意喚起を行う計画である。

過敏症

外国臨床試験で過敏症及び再投与による再発が 1 名で報告されており、アナフィラキシー反応の発現が 2 名で報告されている。なお、国内臨床試験では過敏症は認められなかった。以上より、添付文書で、アプレミラスト又は構成成分に対する過敏症の既往を有する患者に対しては投与禁忌とする。

体重減少

外国第 3 相試験の併合解析で、アプレミラスト投与では、投与前に比べて 5%超の体重減少が認められた被験者の割合がプラセボ投与時より高く、体重減少の有害事象の発現割合は 0.9%であった。なお、国内臨床試験（PSOR-011 試験）では APR 20 BID 群の 1 名（0.8%）に発現した。また、投与前に比べて 5%超の体重減少が認められた被験者の割合は、アプレミラスト投与でプラセボ投与より高かった。

以上より、添付文書では「重要な基本的な注意」として体重減少について注意喚起する。

妊婦への投与

アプレミラストでは、これまでに妊婦を対象とした体系的な臨床試験は実施されておらず、妊娠中の影響については不明である。添付文書には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」として、注意喚起する計画である。

6.3. 結論

尋常性乾癬及び関節症性乾癬は長期間の治療を要する慢性的な炎症性疾患であり、中等症～重症の患者では全身療法が推奨されている。現在、国内で承認されている全身療法としては、レチノイド製剤のエトレチナート、シクロスポリン、TNF-α 阻害薬のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体のウステキヌマブ、並びにヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブがある。また、関節症性乾癬に対しては、これらの全身療法に加えて NSAIDs やメトトレキサート及びサラゾスルファピリジンのような DMARD も使用されている。しかし、腎毒性、骨髄抑制、催奇形性、腫瘍発症や重篤な感染症発症リスクの増加等のさまざまな安全性上の問題がある薬剤が多い。このような状況下で、安全性の懸念が少なく、長期投与での忍容性が良好で、かつ有効な新たな全身療法が求められている。

アプレミラストは、PDE4 を阻害することで細胞内の cAMP レベルを上昇させ、それにより TNF-α、IL-23、IL-17 及びその他の炎症性サイトカインの産生を抑制して炎症反応を抑制すると考えられている。このことから、アプレミラストは、乾癬をはじめとするさまざまな炎症性免疫性疾患に対する治療薬となることが期待されている。

アプレミラストは、新しい作用機序を持ち、かつ経口投与可能な新規の全身療法として、以下のベネフィットが期待できる。

- 尋常性乾癬での速やかな効果の発現
- 尋常性乾癬での効果の持続
- 尋常性乾癬で治療が困難とされている病変部位での効果及び QOL の改善
- 関節症性乾癬で、単独投与又は DMARD 併用投与のいずれでも認められる活動性関節症状の改善
- 関節症性乾癬での身体機能の改善

- 関節症性乾癬での乾癬皮膚症状の改善
- 関節症性乾癬でのさまざまな疾患活動性指標及び QOL の改善
- 関節症性乾癬での効果の持続

そして、上記の治療ベネフィットは、下記のような良好な安全性プロファイルにより、長期間にわたる継続的な投与により維持されることが期待できる。

- 発現する有害事象は、多くが軽度又は中等度の事象である。
- 低い有害事象発現に伴う中止率
- 既存の全身療法で懸念されているような腎毒性、骨髄抑制、腫瘍発症や重篤な感染症（日和見感染を含む）発症リスクの増加はなく、長期投与でも良好な安全性を示す。

一方、アプレミラスト投与で想定されるリスクで安全性に重大な懸念を生じさせるものはなく、添付文書等での注意喚起によりリスク回避を図ることができると考えられる。

以上より、臨床試験成績に基づくベネフィット及びリスク評価の結果、アプレミラストは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療に寄与できると考える。

7. 参考文献

飯塚一. 乾癬の病態とその治療指針. 乾癬治療 2008;15:2-6.

梅澤慶紀. 世界標準の治療指針 乾癬の治療. 日皮会誌 2006;116(12):1721-38.

大槻マミ太郎, 照井正, 小澤 明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）. 日皮会誌 2011;121(8):1561-72.

照井正, 中川秀己, 江藤隆史, 小澤明. 健康保険組合レセプト情報を利用した乾癬の実態調査. 臨床医薬 2014;30(3):279-85.

中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦, 飯塚一, 五十嵐敦之, 梅澤慶紀, et al. シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版 コンセンサス会議報告. 日皮会誌 2004;114(6):1093-105.

中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治. 乾癬における患者満足度調査（第二報）. 日皮会誌 2005;115(10):1449-59.

中川秀己. 乾癬の治療. 日皮会誌 2007;117(13):2368-9.

古江増隆, 大槻マミ太郎, editors. ここまでわかった乾癬の病態と治療. 東京: 中山書店; 2012.

森田明理. 尋常性乾癬 update. 尋常性乾癬に対する PUVA とナローバンド UVB. MB Derma 2007;126:33-8.

Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum 2005;52(4):1227-36.

Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. J Dermatol 2010;37(4):299-310.

Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol 2010;90(2):147-51.

Canadian Dermatology Association. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. 1st Edition; 2009.

Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004;50(6):859-66.

Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32(5):811-9.

Christophers E. Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001;26(4):314-20.

Coates LC. Therapy strategies in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2015;33(5 Suppl 93):S70-2.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CHMP/EWP/2454/02; 2005.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. CHMP/EWP/438/04; 2007.

Esposito M, Gisondi P, Cassano N, Ferrucci G, Del Giglio M, Loconsole F, et al. Survival rate of antitumour necrosis factor-α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. Br J Dermatol 2013;169(3):666-72.

Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii65-8.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19(3):210-6.

Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157(4):238-44.

Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum 2011;63(2):382-90.

Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 2011;164(5):1091-6.

Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012;71(1):4-12.

Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JYM, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58(5):851-64.

Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol 2012;39(3):242-52.

Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009;60(4):976-86.

Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci 2003;31(1):59-64.

Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. Br J Dermatol 2002;147(Suppl. 62):50.

Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin Cutan Med Surg 2010;29(1):10-5.

Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol 2008;58(6):1031-42.

Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin 1996;14(3):485-96.

Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol 2010;146(8):891-5.

Kwok T, Pope JE. Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. J Rheumatol 2010;37(5):1024-8.

Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003;361(9364):1197-204.

Leonardi CL. Overview of psoriasis: update on current and emerging treatment options. Manag Care 2003;12(5 Suppl):3-9; discussion 20-1.

Lewis-Beck C, Abouzaid S, Xie L, Baser O, Kim E. Analysis of the relationship between psoriasis symptom severity and quality of life, work productivity, and activity impairment among patients with moderate-to-severe psoriasis using structural equation modeling. Patient Prefer Adherence 2013;7:199-205.

Ljosaa TM, Rustoen T, Mørk C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptoms prevalence and characteristics. Acta Derm Venereol 2010;90(1):39-45.

Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebö B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. J Rheumatol 2005;32(10):1918-22.

Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, Ueda R. The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. Int J Rheumatol 2012;2012:539683.

Mease PJ, Ganguly R, Wanke L, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) group guidelines [abstract]. Ann Rheum Dis: EULAR Annual Meeting Proceedings 2004;63 (Suppl 1):Abstract #SAT0015.

Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005a;52(10):3279-89.

Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005b;64 Suppl 2:ii49-54.

Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 1):i77-84.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2008;58(5):826-50.

Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009;61(3):451-85.

Menter A, Stoff B. Psoriasis. London: Manson Publishing; 2011.

Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3(1):55-78.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011;303(1):1-10.

Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2012;304(2):87-113.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. Oct 2012. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701.

Nichol MB, Margolies JE, Lippa E, Rowe M, Quell J. The application of multiple quality-of-life instruments in individuals with mild-to-moderate psoriasis. Pharmacoeconomics 1996;10(6):644-53.

Nijsten T, Looman CWN, Stern RS. Clinical severity of psoriasis in last 20 years of PUVA study. Arch Dermatol 2007;143(9):1113-21.

Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. Semin Cutan Med Surg 2010;29(1):3-9.

Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, Yoshida K, Okada M, Eto H, et al. Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. J Rheumatol 2015;42(8):1439-42.

Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, Morita A, Sano S, Takahashi H, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). J Dermatol 2013;40(9):683-95.

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23 Suppl 2:1-70.

Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. Annu Rev Pathol Mech Dis 2012;7:385-422.

Ramirez VP, Gurevich I, Aneskievich BJ. Emerging roles for TNIP1 in regulating post-receptor signaling. Cytokine Growth Factor Rev 2012;23(3):109-18.

Reich A, Hrehorow E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. Acta Derm Venereol 2010;90(3):257-63.

Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta Derm Venereol 2012;92(5):497-501.

Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. Health Qual Life Outcomes 2008;6:75.

Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49(2):206-12.

Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(9):1387-94.

Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. Br J Pharmacol 2010;159(4):842-55.

Takahashi H, Takahashi I, Tsuji H, Ibe M, Kinouchi M, Hashimoto Y, et al. Analysis of psoriatic patients registered in Asahikawa Medical College Hospital from 1983 to 2007. J Dermatol 2009;36(12):632-7.

Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002–2008. J Dermatol 2011;38(12):1125-9.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54(8):2665-73.

Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72 Suppl 2:ii104-10.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473-83.

Winterfield L, Menter A. Psoriasis and its treatment with infliximab-mediated tumor necrosis factor αblockade. Dermatol Clin 2004;22(4):437-47.

Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. Inflamm Res 2012;61(10):1149-54.

Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. Rheumatol Int 2013a;33(7):1785-90.

Zhu J, Qu H, Chen X, Wang H, Li J. Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta-analysis. PLoS One 2013b;8(5):e64376.