# TABLE OF CONTENTS

略語・略号一覧 ..... 4
1. 背景及び概観 ..... 5
1.1. 物理化学的特性 ..... 5
1.2. 製剤開発 ..... 6
1.2.1. 処方 1 ..... 8
1.2.2. 処方 2 ..... 8
1.2.3. 処方 3 ..... 8
1.2.4. 処方 4（申請処方） ..... 13
1.3. 生物薬剤学試験の概要 ..... 24
1.4. 分析法の概要 ..... 24
1.4.1. ヒト血漿中アプレミラストに関するキラル分析法バリデーション ..... 25
1.4.2. ヒト尿中アプレミラストのキラル分析法バリデーション ..... 25
1.4.3. ヒト血漿中 CC-7085 に対するアキラル分析法バリデーション ..... 25
1.4.4. ヒト尿中ラセミ体 CC-7085 アキラル分析法バリデーション ..... 26
1.4.5. ヒト血漿中代謝物 M7（CC-10055）のアキラル分析法バリデーション ..... 26
1.4.6. ヒト尿中代謝物 M7（CC-10055）のアキラル分析法バリデーション ..... 26
1.4.7. ヒト血漿中アプレミラスト及び *R*-エナンチオマー（CC-10007）のキラル分析法バリデーション ..... 27
1.4.8. ヒト血漿中代謝物 M12（CC-16166）、M14（CC-16793）及び M16（CC-16557）のアキラル分析法バリデーション ..... 27
1.4.9. ヒト血漿中アプレミラストのアキラル分析法バリデーション ..... 27
1.4.10. ヒト血漿中代謝物 M12（CC-16166）のアキラル分析法バリデーション ..... 28
1.4.11. ヒト血漿中メトトレキサート（MTX）及び 7-ヒドロキシメトトレキサート（7-OH MTX）の分析法バリデーション ..... 28
1.4.12. ヒト血漿中エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デスアセチルノルゲスチメートの定量法バリデーション ..... 28
1.4.13. ヒト血漿中[$^{14}$C]-アプレミラスト定量法バリデーション ..... 29
1.4.14. ヒト乾燥血斑中アプレミラストのアキラル定量法のバリデーション ..... 29
2. 個々の試験結果の要約 ..... 30
2.1. バイオアベイラビリティ試験 ..... 30
2.1.1. 粉砕化又は微粉化したアプレミラスト 20 mg を含有したカプセル剤（10 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの評価を目的に健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験（CC-10004-BA-001 試験） ..... 30

2.1.2. アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）及びカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの評価を目的に健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験（CC-10004-BA-002 試験） ..... 31

2.2. 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する試験 ..... 33

2.2.1. アプレミラスト 20 mg の錠剤（即放性錠剤）を単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的に健康男性被験者を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、5 期、一部ランダム化、5-way クロスオーバー試験（CC-10004-CP-012 試験） ..... 33

2.2.2. アプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響の評価を目的に健康被験者を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、2 期、2 投与順序、クロスオーバー試験（CC-10004-CP-022 試験） ..... 33

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 34

4. 付録 ..... 35

## LIST OF TABLES

Table 1 アプレミラストの用量漸増スケジュール ..... 5

Table 2 37°C、各 pH でのアプレミラスト溶解度 ..... 5

Table 3 アプレミラスト製剤の概要 ..... 7

Table 4 アプレミラスト 10 mg 錠（処方 2）の溶出プロファイル ..... 9

Table 5 アプレミラスト 10 mg 錠（処方 3）の溶出プロファイル ..... 10

Table 6 アプレミラスト 20 mg 錠（処方 2）の溶出プロファイル ..... 11

Table 7 アプレミラスト 20 mg 錠（処方 3）の溶出プロファイル ..... 12

Table 8 pH 1.2 でのアプレミラスト 10 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル ..... 14

Table 9 pH 1.2 でのアプレミラスト 30 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル ..... 15

Table 10 pH 4.5 でのアプレミラスト 10 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル ..... 16

Table 11 pH 4.5 でのアプレミラスト 30 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル ..... 17

Table 12 pH 6.8 でのアプレミラスト 10 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル ..... 18

Table 13 pH 6.8 でのアプレミラスト 30 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル ..... 19

Table 14 アプレミラスト試験での製剤情報の要約 ..... 20

Table 15 生物薬剤学試験 ..... 24

Table 16 生物薬剤学試験でのアプレミラスト薬物動態パラメータ ..... 34

Table 17 バイオアベイラビリティ試験の要約 ..... 35

Table 18 分析法及びバリデーション報告書 ..... 36

Table 19 アプレミラスト(CC-10004)、*R*-エナンチオマー（CC-10007）、ラセミ体（CC-7085）、代謝物（M7、M12、M14、及び M16)、[$^{14}$C]-アプレミラスト及び併用薬物の生物学的分析法の要約 ..... 58

## LIST OF FIGURES

Figure 1　アプレミラストの化学構造式.....5

## 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） |
|---|---|---|
| AMS | Accelerator mass spectrometry | 加速器質量分析 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_t$ | Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t | 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_\infty$ | 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 |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| $C_{max}$ | Peak (maximum) plasma concentration of drug | 最高血漿中濃度 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| DBS | Dry blood spot | ヒト乾燥血斑 |
| ESI | Electrospray ionization | エレクトロスプレーイオン化 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HPLC | High performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography/tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 |
| LLOQ | Lower limit of quantification | 定量下限値 |
| MS/MS | Tandem mass spectrometry | タンデム質量分析 |
| MTX | Methotrexate | メトトレキサート |
| 7-OH MTX | 7-hydroxy methotrexate | 7-ヒドロキシメトトレキサート |
| QC | Quality control | 精度管理 |
| r | Coefficient of correlation | 相関係数 |
| $r^2$ | Coefficient of determination | 決定係数 |
| RE | Relative error | 相対誤差 |
| SB | Sorensen buffer solution | ゼーレンセン緩衝液 |
| SB/A | Sorensen buffer solution with 20 µmol/L amastatin | 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| $t_{max}$ | Time to peak (maximum) plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

## 1. 背景及び概観

アプレミラスト（コード番号 CC-10004）の予定推奨用法・用量は、通常、成人には Table 1 に示す用量漸増スケジュールに従い経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する。

**Table 1　アプレミラストの用量漸増スケジュール**

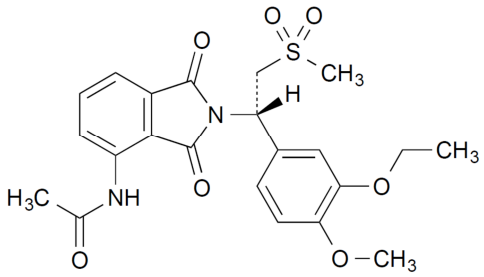
| 1 日目 | 2 日目 | | 3 日目 | | 4 日目 | | 5 日目 | | 6 日目以降 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 朝 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 | 朝 | 夕 |
| 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 30 mg | 30 mg | 30 mg |

本項では、アプレミラスト 10、20 及び 30 mg 錠の物理化学的並びに生物薬剤学的特性（in vitro 溶出試験、透過性試験及び初期段階の 2 つのヒト生物薬剤学的試験等）を示す。さらに、全血、血漿及び尿などの生体試料中のアプレミラスト及び主代謝物の定量に用いた分析法についても総括した。

### 1.1. 物理化学的特性

有効成分であるアプレミラスト（CAS 登録番号 *608141-41-9*）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る（Figure 1、2.3.S.1.1 項、2.3.S.1.2 項）。

**Figure 1　アプレミラストの化学構造式**




アプレミラストは、分子式 $C_{22}H_{24}N_2O_7S$、分子量 460.50、融点 156.1°C の白色から淡黄色の粉末で、水に難溶性の化合物である（溶解度 7 µg/mL、室温）　[redacted]°C での各 pH の溶解度を Table 2 に示す（2.3.S.1.2 項、2.3.S.1.3 項）。

**Table 2　[redacted]°C、各 pH でのアプレミラスト溶解度**

| pH | 溶解度（µg/mL） |
|---|---|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

アプレミラストは中性化合物で酸解離定数（pKa）を持たない。水－1-オクタノールの分配係数（平均 log P）は、[redacted]であった（2.3.S.1.3.4 項）。ブタ腎上皮細胞（LLC-PK1）単分子層に対するアプレミラストのみかけの固有透過速度は、[redacted]cm/sec であった。溶解度及び透過速度の結果より、アプレミラストは、生物薬剤学的分類システムに従って Class IV 化合物に分類される。

## 1.2. 製剤開発

臨床試験に用いたアプレミラスト製剤の成分を Table 3 に示す。すべてのアプレミラスト臨床試験に用いた製剤に関する情報を Table 14 に示す。

製剤開発の詳細については 2.3.P.2 項に、溶出試験法の開発の詳細は 2.3.P.2.2.3.1 項に示す。

**Table 3　アプレミラスト製剤の概要**

| | 処方 1 | 処方 2 | 処方 3 | 処方 4 |
|---|---|---|---|---|
| **製剤** | カプセル<br>10 mg（白色）<br>20 mg（白色）<br>50 mg（白色） | 円型フィルムコーティング錠<br>10 mg（白色）<br>20 mg（白色）<br>30 mg（白色）<br>40 mg（白色） | 菱形フィルムコーティング錠<br>10 mg（淡赤色）<br>20 mg（褐色）<br>30 mg（淡褐色） | 菱形フィルムコーティング錠<br>10 mg（淡赤色）<br>20 mg（褐色）<br>30 mg（淡褐色） |
| **組成** | アプレミラスト | アプレミラスト | アプレミラスト | アプレミラスト |
| | ケイ化結晶セルロース | 結晶セルロース | 結晶セルロース | 結晶セルロース |
| | 乳糖水和物 | 乳糖水和物 | 乳糖水和物 | 乳糖水和物 |
| | クロスカルメロースナトリウム | クロスカルメロースナトリウム | クロスカルメロースナトリウム | クロスカルメロースナトリウム |
| | ステアリン酸マグネシウム | ステアリン酸マグネシウム | ステアリン酸マグネシウム | ステアリン酸マグネシウム |
| | 1 号カプセル | オパドライ II 白 | オパドライ II ピンク、ブラウン | オパドライ II ピンク、ブラウン |

### 1.2.1. 処方 1

臨床開発の初期段階では、カプセルである製剤を用いた。カプセル製剤の処方（処方 1）については、Table 3 及び 2.3.P.2.2.1.1 項に概要を示した。

第 1 相薬物動態試験（CC-10004-PK-005 試験及び CC-10004-PK-007 試験）では、微粉化原薬を用いたカプセル製剤を使用した。CC-10004-BA-001（BA-001）試験（2.7.6.2 項）では、微粉化原薬（[redacted]µm［[redacted]］～[redacted]µm［[redacted]］）と粉砕化原薬（[redacted]µm［[redacted]］～[redacted]µm［[redacted]］）より調製したカプセル製剤のバイオアベイラビリティ（BA）を比較した。その結果、空腹時及び食後投与条件下での粉砕化原薬カプセルの相対的 BA は、それぞれ微粉化原薬カプセルの約 83%及び 92%であり、微粉化原薬と粉砕化原薬とで BA に顕著な差は認められなかった。この結果から、微粉化原薬を用いる必要はないと考えられ、以降の製剤では粉砕化原薬を使用した。

カプセル製剤は、上記 3 試験以外に、局面型乾癬に対する第 2 相 3 試験（CC-10004-PSOR-001 試験、CC-10004-PSOR-003 試験及び CC-10004-PSOR-004 試験）及び乾癬性関節炎に対する第 2 相 1 試験（CC-10004-PSA-001 試験）でも用いられた。

### 1.2.2. 処方 2

処方 2 製剤は白色の丸い錠剤である。処方 1 でケイ酸化結晶セルロース、処方 2 で結晶セルロースが使用されている以外の成分は同じである（Table 4、2.3.P.2.2.1.2 項）。In vivo 生物学的同等性試験（CC-10004-BA-002［BA-002］試験）において、処方 1 との相対的 BA を評価したところ、空腹時及び食後投与条件下での処方 2 錠剤の相対的 BA はカプセルのそれぞれ約 112%及び 105%であった（5.3.1.2.1 項）。

処方 2 は、第 2 相試験（CC-10004-PSOR-005 試験、CC-10004-PSOR-005E 試験及び CC-10004-PSOR-005LTE 試験）で用いた。

### 1.2.3. 処方 3

処方 3 製剤は菱型の錠剤であり、含量によって大きさと色が異なる。錠剤の内核の成分及び分量は処方 2 と同じであるが、フィルムコーティング剤が異なる。処方 2 では[redacted]%オパドライ II を使用し、処方 3 では[redacted]%オパドライ II ピンク／ブラウン／ベージュ及び[redacted]%オパドライ II クリアを使用している（Table 5）。本剤に使用するフィルムコーティング剤は特別な機能を持たないため、フィルムコーティング剤の違いが製剤の溶出性に影響することはなく、製剤の形状も製剤の溶出性に影響を与えないと考えられた。これらのことから、処方 2 と処方 3 の同等性を示すための in vivo 生物学的同等性試験は不要と考え、各処方の代表的な製剤の溶出性を比較し、各含量の同等性を確認した（Table 4～Table 7）。なお、試験には開発当時の試験法 1（溶出試験液 [redacted] pH[redacted]、パドル法、回転速度 [redacted]rpm）を用いた（2.3.P.2.2.1.3 項）。

処方 3 はすべての第 3 相臨床試験及び CC-10004-RA-002 試験で使用した。

**Table 4　アプレミラスト 10 mg 錠（処方 2）の溶出プロファイル**

| **処方** | [redacted] |
|---|---|
| **含量(mg)** | |
| **溶出試験法** | |
| **Lot. No.** | |
| **臨床試験** | |
| **製造サイト** | |
| **溶出時間 (分)** | |
| [redacted] | |

**Table 5　アプレミラスト 10 mg 錠（処方 3）の溶出プロファイル**

| 処方 | [redacted] |
|---|---|
| 含量(mg) | |
| 溶出試験法 | |
| Lot. No. | |
| 臨床試験 | |
| 製造サイト | |
| 溶出時間 (分) | |

**Table 6　アプレミラスト 20 mg 錠（処方 2）の溶出プロファイル**

| 処方 | [redacted] |
|---|---|
| 含量(mg) | |
| 溶出試験法 | |
| Lot. No. | |
| 臨床試験 | |
| 製造サイト | |
| 溶出時間 (分) | |

**Table 7　アプレミラスト 20 mg 錠（処方 3）の溶出プロファイル**

| 処方 | [redacted] |
|---|---|
| 含量(mg) | |
| 溶出試験法 | |
| Lot. No. | |
| 臨床試験 | |
| 製造サイト | |
| 溶出時間 (分) | |
| [redacted] | |

### 1.2.4. 処方 4（申請処方）

処方 4 の組成を Table 3 に示す。処方 3 の加速試験において、製剤の色に若干の変化が認められた。その他の項目に変化は認められなかったため、処方 3 のフィルムコーティング剤のみを変更した。製造方法は本質的に処方 3 と同じであり、錠剤の内核の成分及び分量に変更はない。処方 3 では[redacted]%の各カラーコーティング剤（基材としてヒドロキシプロピルメチルセルロース）及び[redacted]%のクリアコーティング剤を使用していたが、処方 4 では[redacted]%の各カラーコーティング剤（基材としてポリビニルアルコール）のみを使用している。このコーティング剤に変更後、加速試験において製剤の色の変化は認められていない（2.3.P.2.2.1.4 項）。

[redacted]試験液（pH[redacted]）で、パドル回転速度[redacted]rpm で溶出試験を行った。[redacted] Table 8～Table 13、2.3.P.2.2.1.4 項）。これらの結果から、in vivo 生物学的同等性試験の必要はないと考えられた。

処方 4 は、食事の影響に関する試験（CC-10004-CP-022［CP-022］試験［5.3.3.4.2 項］）、年齢及び性別の影響に関する試験（CC-10004-CP-024 試験、5.3.3.3.4 項］）及びリファンピシンの影響に関する試験（CC-10004-CP-025 試験、5.3.3.4.3 項］）に用いた。

**Table 8 pH でのアプレミラスト 10 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル**

| **処方 3 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

| **処方 4 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

**Table 9 pH でのアプレミラスト 30 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル**

| **処方 3 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

| **処方 4 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

**Table 10 pH でのアプレミラスト 10 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル**

| **処方 3 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

| **処方 4 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

**Table 11 pH [redacted] でのアプレミラスト 30 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル**

| **処方 3 錠剤、ロット番号** [redacted] | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | [redacted] |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

| **処方 4 錠剤、ロット番号** [redacted] | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | [redacted] |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

[redacted]

**Table 12 pH でのアプレミラスト 10 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル**

| **処方 3 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

| **処方 4 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

**Table 13 pH でのアプレミラスト 30 mg 錠（処方 3 及び 4）の溶出プロファイル**

| **処方 3 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

| **処方 4 錠剤、ロット番号** | |
|---|---|
| **実験番号** | **溶出度（%）** |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 平均値 | |
| 相対標準偏差（%） | |

**Table 14 アプレミラスト試験での製剤情報の要約**

| 試験番号<br>添付資料番号 | 製剤バッチ | 含量 | 剤型 |
|---|---|---|---|
| CC-10004-PK-001<br>5.3.3.1.1 | [redacted] | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| | | 50 mg | |
| CC-10004-PK-002<br>5.3.3.1.2 | | 20 mg | [redacted] |
| CC-10004-PK-005<br>5.3.3.4.4 | | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| CC-10004-PK-007<br>5.3.3.1.3 | | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| CC-10004-PK-008<br>5.3.3.1.4 | | 10 mg | 錠剤（処方 2） |
| | | 20 mg | |
| | | 40 mg | |
| CC-10004-PK-010<br>5.3.3.4.5 | | 30 mg | 錠剤（処方 2） |
| CC-10004-BA-001<br>5.3.1.2.1 | | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| CC-10004-BA-002<br>5.3.1.2.2 | | 20 mg | カプセル（処方 1） |
| | | 40 mg | 錠剤（処方 2） |
| CC-10004-CP-011<br>5.3.3.3.1 | | 20 mg | 錠剤（処方 2） |
| | | 30 mg | |
| CC-10004-CP-012<br>5.3.1.1.1 | | 20 mg | 錠剤（処方 2） |
| | | 100 µg | [redacted] |
| | | 20 mg | |
| | | 20 mg | |
| CC-10004-CP-018<br>5.3.3.3.2 | | 20 mg | 錠剤（処方 2） |
| CC-10004-CP-019<br>5.3.3.3.3 | | 30 mg | 錠剤（処方 2） |
| CC-10004-CP-020<br>5.3.3.4.1 | | 30 mg | 錠剤（処方 2） |
| CC-10004-CP-022<br>5.3.3.4.2 | | 30 mg | 錠剤（処方 4） |
| CC-10004-CP-024<br>5.3.3.3.4 | | 30 mg | 錠剤（処方 4） |

**Table 14 アプレミラスト試験での製剤情報の要約（つづき）**

| 試験番号<br>添付資料番号 | 製剤バッチ | 含量 | 剤型 |
|---|---|---|---|
| CC-10004-CP-025<br>5.3.3.4.3 | [redacted] | 30 mg | 錠剤（処方 4） |
| CC-10004-ASTH-001<br>5.3.3.2.1<br>5.3.5.4.3 | | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| CC-10004-BCT-001<br>5.3.5.4.2 | | 10 mg | 錠剤（処方 2） |
| | | 20 mg | |
| | | 30 mg | |
| CC-10004-RA-002<br>5.3.3.5.5<br>5.3.5.4.1 | | 10 mg | 錠剤（処方 3） |
| | | 20 mg | |
| | | 30 mg | |
| CC-10004-PSOR-001<br>5.3.3.2.2<br>5.3.5.2.1 | | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| CC-10004-PSOR-003<br>5.3.5.1.1 | | 20 mg | カプセル（処方 1） |

**Table 14 アプレミラスト試験での製剤情報の要約（つづき）**

| 試験番号<br>添付資料番号 | 製剤バッチ | 含量 | 剤型 |
|---|---|---|---|
| CC-10004-PSOR-004<br>5.3.3.2.3<br>5.3.5.2.2 | [redacted] | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| | | 20 mg | |
| CC-10004-PSOR-005<br>5.3.3.5.3 | | 10 mg | 錠剤（処方 2） |
| | | 20 mg | |
| CC-10004-PSOR-005-E-LTE<br>5.3.5.1.2 | | 10 mg | 錠剤（処方 2） |
| | | 20 mg | |
| | | 30 mg | |
| CC-10004-PSOR-008<br>5.3.3.5.4<br>5.3.5.1.3 | | 10 mg | 錠剤（処方 3） |
| | | 20 mg | |

**Table 14 アプレミラスト試験での製剤情報の要約（つづき）**

| 試験番号<br>添付資料番号 | 製剤バッチ | 含量 | 剤型 |
|---|---|---|---|
| CC-10004-PSOR-011<br>5.3.5.1.6 | [redacted] | 10 mg | 錠剤（処方 3） |
| | | 20 mg | |
| | | 30 mg | |
| CC-10004-PSA-001<br>5.3.5.1.7 | | 10 mg | カプセル（処方 1） |
| | | 20 mg | |

## 1.3. 生物薬剤学試験の概要

微粉化原薬又は粉砕化原薬、及びカプセル又は錠剤としてのアプレミラストの生物薬剤学的並びに薬剤学的性質を評価するため、生物薬剤学試験を実施した（Table 15）。BA-001 試験において、微粉化原薬と粉砕化原薬の比較を行った結果、空腹時及び食後投与条件下での粉砕化原薬カプセルの BA は、それぞれ微粉化原薬カプセルの約 83%及び 92%であった。BA-002 試験の結果では、粉砕化原薬のカプセル製剤及び錠剤中の BA は同程度であった。さらに、絶対的 BA 及び吸収部位に関する試験（CC-10004-CP-012［CP-012］試験）の結果から、アプレミラストの絶対的 BA は約 73%であった。申請処方製剤を用いた食事の影響試験（CP-022 試験）の結果より、食事がアプレミラストの経口吸収に影響を与えないことが確認された。CP-012 試験及び CP-022 試験の詳細は 2.7.2.2.2.4 項及び 2.7.2.2.2.5 項に記載した。

本概要に示した 4 試験はすべて医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び関連する規制ガイドライン及び地域及び各国の適用法規に準じて実施した。

Table 17 に、治験デザイン、評価対象被験者及び投与設定に関する情報を含むより詳細な一覧表を示す。

**Table 15 生物薬剤学試験**

| 臨床試験 | 製剤 | 含量 | 治験デザイン |
|---|---|---|---|
| CC-10004-BA-001 | カプセル（微粉化原薬）<br>カプセル（粉砕化原薬） | 2 × 10 mg（カプセル） | 20 mg、単回投与、4 期クロスオーバー、食事の影響 |
| CC-10004-BA-002 | カプセル（粉砕化原薬）対錠剤（粉砕化原薬） | 2 × 20 mg（カプセル）及び 1 × 40 mg（錠剤） | 40 mg、単回投与、4 期クロスオーバー、食事の影響 |

## 1.4. 分析法の概要

アプレミラスト（*S*-エナンチオマー、CC-10004）、*R*-エナンチオマー、CC-10007）、アプレミラストのラセミ体（CC-7085）及びアプレミラストの代謝物（CC-10055［M7］、CC-16166［M12］、CC-16793［M14］及び CC-16557［M16］）の定量分析は、確立した液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて実施した。さらに、メトトレキサート（MTX）、7-ヒドロキシメトトレキサート（7-OH-MTX）、エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デスアセチル・ノルゲスチメートの定量分析も確立した LC/MS/MS 法を用いて実施した。これらの方法は、設定した基準を満たしており、関連規制ガイドライン及び適用される地域及び各国の規制に準じたものである。

生物学的分析法のバリデーションに関する結果を Table 18 に示す。

緩衝液及び血漿、尿等の生体試料中のアプレミラスト及び代謝物は、生理学的 pH で加水分解されるが、酸性条件下では安定である。したがって、サンプル採取後の生体試料中及び分析用サンプル調製中のアプレミラスト及び代謝物の加水分解防止のために適切な前処置をした。初期の試験では、血漿試料はゼーレンセン緩衝液（［SB］、pH 1.5）で酸性化したが、その後の試験では、クエン酸添加試験管に血漿試料を採取した。分析法バリデーション結果の詳細を Table 18 に示す。

キラルアッセイを用いた臨床薬理試験（CC-10004-PK-002 試験及び CC-10004-ASTH-001-PK 試験）データの分析では、ヒトにアプレミラストを投与した際の血漿及び尿中には、CC-10007 は検出されず、アプレミラストの光学異性体変換は認められなかった。したがって、臨床試験でのアプレミラスト定量結果では、キラルアッセイ及びアキラルアッセイは同等の値であると判断できる。

Table 19 に各試験の測定精度管理結果を示す。実サンプル再現性評価（incurred sample reproducibility）を以下の多施設臨床試験での試料分析で実施した：CC-10004-PSA-002 試験（第 3 相、乾癬性関節炎患者）、CC-10004-PSOR-008 試験（第 3 相、中等症～重症の局面型乾癬患者）、CC-10004-CP-011

試験（第 1 相、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者）、CC-10004-CP-018 試験（第 1 相、日本人、中国人及び白人の健康被験者）、CC-10004-CP-019 試験（第 1 相、重度腎機能障害を有する被験者）、CC-10004-CP-020 試験（第 1 相、健康女性被験者、経口避妊薬の薬物動態に対するアプレミラストの影響）及び CC-10004-CP-025 試験（第 1 相、健康被験者、アプレミラストの薬物動態に対するリファンピシンの影響）。

### 1.4.1. ヒト血漿中アプレミラストに関するキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.1 項（参考資料）

ヒト血漿中アプレミラスト（CC-10004）及び *R*-エナンチオマー（CC-10007）に対するキラル LC/MS/MS 分析法について、Quest Pharmaceutical Services（QPS、Newark、DE）でフルバリデーションを行った。20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（［SB/A］、pH 1.5）で安定化させたヒト血漿試料（血漿:緩衝液 = 1:1［v/v］）に、内標準物質として (3*S*-cis)-(+)-Tetrahydro-3,7a-diphenylpyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-one を添加後、液-液抽出にて前処理し、エレクトロスプレーイオン化（ESI）タンデム質量分析（MS/MS）検出・逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量した。なお、本分析法での検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト血漿中 CC-10004 及び CC-10007 の定量下限値（LLOQ）は、いずれも 1 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、決定係数（$r^2$）はすべての検量線で≥ 0.9909 であった。精度管理（QC）サンプルの日内精度（変動係数［CV］%）は、LLOQ で≤ 12.0%、その他のすべての QC 濃度で≤ 9.2%であった。日間精度（CV%）はすべての QC サンプル濃度で≤ 7.8%、検量線の日間精度（CV%）は≤ 11.3%であった。QC サンプルの日間真度（相対誤差［RE］%）は±5.7%以内であった。

### 1.4.2. ヒト尿中アプレミラストのキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.2 項（参考資料）

ヒト尿中アプレミラスト（CC-10004）及び *R*-エナンチオマー（CC-10007）に対するキラル LC/MS/MS 分析法について、QPS（Newark、DE）でフルバリデーションを行った。SB/A（pH 1.5）で安定化させたヒト尿試料（尿:緩衝液 = 1:1［v/v］）に内標準物質として (3*S*-cis)-(+)-Tetrahydro-3,7a-diphenylpyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-one を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて定量を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト尿中 CC-10004 及び CC-10007 の LLOQ は、いずれも 1 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9910 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 9.1%、他のすべての QC サンプル濃度では≤ 12.1%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 8.6%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 13.0%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±9.0%以内であった。

### 1.4.3. ヒト血漿中 CC-7085 に対するアキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.11 項（参考資料）

ヒト血漿中アプレミラスト（CC-10004）及び *R*-エナンチオマー（CC-10007）のラセミ体（CC-7085）に対するアキラル LC/MS/MS 分析法について、[redacted]（[redacted]、[redacted]、UK）でバリデーションを行った。本方法では、血漿試料に内標準物質としてサリドマイドを添加後、前処理として固相抽出を行い、LC/MS/MS を用いて定量を行った。なお、本分析法の検量線範囲は 0.5～200 ng/mL であった。

ヒト血漿中 CC-7085 の LLOQ は、0.5 ng/mL であった。200 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9913 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で 14.0%、その他のすべての QC サンプル濃度では≤ 11.5%であった。QC サンプルの日間精度は≤ 9.7%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 6.0%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±2.4%以内であった。

### 1.4.4. ヒト尿中ラセミ体 CC-7085 アキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.10 項（参考資料）

ヒト尿中アプレミラスト（CC-10004）及び *R*-エナンチオマー（CC-10007）のラセミ体（CC-7085）に対するアキラル LC/MS/MS 分析法について、[redacted]（[redacted]、[redacted]、UK）でバリデーションを行った。本分析法では、SB（pH 1.5）で安定化させたヒト尿試料（尿：緩衝液 = 1:1 [v:v]）に内標準物質としてサリドマイドを添加後、固相抽出で前処理し LC/MS/MS を用いて定量分析を行った。なお、本分析法の検量線範囲は 20～4000 ng/mL であった。

ヒト尿中 CC-7085 の LLOQ は、20 ng/mL であった。4000 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9957 であった。QC サンプルの日内精度は、LLOQ（CV%）で 11.5%、その他のすべての QC サンプル濃度では≤ 9.6%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 10.7%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 5.7%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±4.4%以内であった。

### 1.4.5. ヒト血漿中代謝物 M7（CC-10055）のアキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.3 項（参考資料）

ヒト血漿中 CC-10055 に対するアキラル LC/MS/MS 分析法について QPS（Newark、DE）でバリデーションを行った。本分析法では、SB/A（pH 1.5）で安定化したヒト血漿試料（血漿:緩衝液 = 1:1［v:v］）に内標準物質として(3*S*-cis)-(+)-Tetrahydro-3,7a-diphenylpyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-one を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 0.3～300 ng/mL であった。

ヒト血漿中 CC-10055 の LLOQ は、0.3 ng/mL であった。300 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9931 であった。QC サンプルの日内精度は、LLOQ（CV%）で≤ 16.2%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 10.0%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 7.9%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 10.3%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±12.8%以内であった。

### 1.4.6. ヒト尿中代謝物 M7（CC-10055）のアキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.4 項（参考資料）

ヒト尿中 CC-10055 に対するアキラル LC/MS/MS 分析法について QPS（Newark、DE）でバリデーションを行った。本分析法では、SB/A（pH 1.5）で安定化したヒト尿試料（尿:緩衝液 = 1:1［v/v］）に内標準物質として(3*S*-cis)-(+)-Tetrahydro-3,7a-diphenylpyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-one を添加後、液-液抽出にて前処理し ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト尿中 CC-10055 の LLOQ は、1 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9911 であった。QC サンプルの CV に基づいた日内精度は、LLOQ で≤ 10.8%、その他のすべての QC サンプル濃度では≤ 6.3%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 4.6%、検量線範囲の日間精度（CV%）は、≤ 8.7%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±13.5%以内であった。

### 1.4.7. ヒト血漿中アプレミラスト及び *R*-エナンチオマー（CC-10007）のキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.5 項（参考資料）

ヒト血漿中アプレミラスト（CC-10004）及び CC-10007 に対するキラル LC/MS/MS 分析法について [redacted]（[redacted], [redacted], NJ）でパーシャルバリデーションを行った。本分析法では、SB/A（pH 1.5）で安定化したヒト血漿試料（血漿:緩衝液 = 1:1［v:v］）に内標準物質として (3*S*-cis)-(+)-Tetrahydro-3,7a-diphenylpyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-one を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト血漿中 CC-10004 及び CC-10007 の LLOQ は、いずれも 1 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、相関係数（r）は≥ 0.9951 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ 及びその他のすべての QC サンプル濃度で≤ 8.5%であった。

### 1.4.8. ヒト血漿中代謝物 M12（CC-16166）、M14（CC-16793）及び M16（CC-16557）のアキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.6 項（参考資料）

ヒト血漿中 CC-16166、CC-16793 及び CC-16557 に対するアキラル LC/MS/MS 分析法について[redacted]（[redacted]、DE）でバリデーションを行った。本分析法では、SB/A（pH 1.5）で安定化したヒト血漿試料（血漿:緩衝液 = 1:1［v/v］）に内標準物質 CC-16608 を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は CC-16166 に関しては 2～1000 ng/mL、CC-16793 及び CC-16557 に関しては 1～100 ng/mL であった。

ヒト血漿中 CC-16166 の LLOQ は、2 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9972 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 13.6%、その他のすべての QC サンプル濃度では≤ 4.7%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 4.9%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 4.2%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±5.2%以内であった。

ヒト血漿中 CC-16793 の LLOQ は、1 ng/mL であった。100 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線に対して≥ 0.9971 であった。QC サンプルの日内変動（CV%）は、LLOQ で≤ 9.8%、その他のすべての QC サンプル濃度では≤ 5.5%であった。QC サンプルの日間変動（CV%）は≤ 4.8%、検量線範囲の日間精度（CV%） は≤ 6.6%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±1.6%以内であった。

ヒト血漿中 CC-16557 の LLOQ は、1 ng/mL であった。100 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9982 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 4.3%、その他のすべての QC サンプル濃度では≤ 4.2%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 3.8%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 3.8%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±6.3%以内であった。

### 1.4.9. ヒト血漿中アプレミラストのアキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.7 項（参考資料）

ヒト血漿中アプレミラストに対するアキラル LC/MS/MS 分析法について[redacted]（[redacted]、DE）でバリデーションを行った。本分析法では、0.04 mol/L クエン酸で安定化したヒト血漿試料に内標準物質として CC-16305（アプレミラストの安定同位体）を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト血漿中アプレミラストの LLOQ は、1 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9966 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 4.9%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 3.8%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 3.9%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 4.6%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±3.8%以内であった。

### 1.4.10. ヒト血漿中代謝物 M12（CC-16166）のアキラル分析法バリデーション

5.3.1.4.9 項（参考資料）

ヒト血漿中 CC-16166 に対するアキラル LC/MS/MS 分析法について[redacted]（[redacted]、DE）でバリデーションを行った。本分析法では、0.04 mol/L クエン酸で安定化したヒト血漿試料に内標準物質として CC-16608 を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 5～1000 ng/mL であった。

ヒト血漿中 CC-16166 の LLOQ は、5 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9937 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で 7.7%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 4.7%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 2.4%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 5.7%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は、±5.9%以内であった。

### 1.4.11. ヒト血漿中メトトレキサート（MTX）及び 7-ヒドロキシメトトレキサート（7-OH MTX）の分析法バリデーション

5.3.1.4.12 項（参考資料）

ヒト血漿中 MTX 及びその代謝物 7-OH MTX に対する LC/MS/MS 分析法について[redacted]（[redacted]、DE）でバリデーションを行った。本分析法では、ヒト血漿試料に内標準物質として安定同位体（methyl-$d_3$-MTX 及び methyl-$^{13}C$,U-$^2H_3$-7-OH MTX）を添加後、固相抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲は 1～500 ng/mL であった。

ヒト血漿中 MTX の LLOQ は、1 ng/mL であった。500 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9947 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 9.3%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 5.4%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 3.9%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 7.8%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±3.3%以内であった。

ヒト血漿中 7-OH MTX の LLOQ は、1 ng/mL であった。500 ng/mL まで線形性が認められ、$r^2$ はすべての検量線で≥ 0.9940 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 6.3%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 7.2%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 4.7%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 5.7%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±4.7%以内であった。

### 1.4.12. ヒト血漿中エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デスアセチルノルゲスチメートの定量法バリデーション

5.3.1.4.14 項（参考資料）

ヒト血漿中エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デスアセチルノルゲスチメートに対する LC/MS/MS 分析法について[redacted]（[redacted]、PA）でバリデーションを行った。本分析法では、ヒト血漿試料に内標準物質として安定同位体（2,4,16,16-$d_4$-エチニルエストラジオール、$d_6$-ノルゲスチメート及び $d_6$-17-デスアセチルノルゲスチメート）を添加後、液-液抽出にて前処理し、ESI MS/MS 検出・逆相 HPLC を用いて分析を行った。なお、本分析法での検量線範囲はエチニルエストラジオールでは 2～1000 pg/mL、ノルゲスチメート及び 17-デスアセチルノルゲスチメートでは 5～2500 pg/mL であった。

ヒト血漿中エチニルエストラジオールの LLOQ は、2 pg/mL であった。1000 pg/mL まで線形性が認められ、$r^2$はすべての検量線で≥ 0.9970 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 17.6%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 5.3%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 4.8%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 6.1%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±5.8%以内であった。

ヒト血漿中ノルゲスチメートの LLOQ は、5 pg/mL であった。2500 pg/mL まで線形性が認められ、$r^2$はすべての検量線で≥ 0.9924 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 14.5%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 5.6%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 6.0%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 8.5%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±5.6%以内であった。

ヒト血漿中 17-デスアセチルノルゲスチメートの LLOQ は、5 pg/mL であった。2500 pg/mL まで線形性が認められ、$r^2$はすべての検量線で≥ 0.9928 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 12.9%、その他のすべての QC サンプル濃度で≤ 9.6%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 7.1%、検量線範囲の日間精度（CV%）は≤ 8.2%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±4.7%以内であった。

### 1.4.13. ヒト血漿中[$^{14}$C]-アプレミラスト定量法バリデーション

5.3.1.4.8 項（参考資料）

ヒト血漿中[$^{14}$C]-アプレミラストに対するアキラル HPLC 分画分取・加速器質量分析（AMS）法について [redacted]（[redacted]、[redacted]、UK）でバリデーションを行った。本分析法では、0.04 mol/L クエン酸で安定化した血漿試料を除タンパクにより前処理し、液体クロマトグラフィー分画分取、画分の燃焼-黒鉛化処理を行った後、AMS 分析によって放射能測定を行うことにより、ヒト血漿中[$^{14}$C]-アプレミラストを定量した。なお、ヒト血漿試料には内標準物質としてアプレミラストを添加した。本分析法での検量線範囲は 0.05～20 dpm/mL であった。

ヒト血漿中[$^{14}$C]-アプレミラストの LLOQ は、0.05 dpm/mL であった。20 dpm/mL まで線形性が認められ、$r^2$はすべての検量線で≥ 0.9965 であった。QC サンプルの（CV%）は≤ 17.0%、QC サンプルの日間真度（RE%）は±13.4%以内であった。

### 1.4.14. ヒト乾燥血斑中アプレミラストのアキラル定量法のバリデーション

5.3.1.4.13 項（参考資料）

ヒト乾燥血斑（DBS）中アプレミラストに対するアキラル LC/MS/MS 定量法について [redacted]（[redacted]、DE）でバリデーションを行った。20 µL のヒト血液試料を、FTA® DMPK-C カード上に印刷された円に 1 滴速やかに平らになるようにスポットした。サンプルカードはすべて室温にて約 2～3 時間乾燥させた。3 mm の DBS ディスクサンプルを内標準物質 CC-16305（アプレミラストの安定同位体）含有溶媒に溶解後、除タンパク処理し、ESI MS/MS 検出逆相 HPLC を用いて分析した。本分析法での検量線範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト血液中アプレミラストの LLOQ は 1 ng/mL であった。1000 ng/mL まで線形性が認められ（CV%）、$r^2$はすべての検量線で≥ 0.9879 であった。QC サンプルの日内精度（CV%）は、LLOQ で≤ 8.9%、他のすべての QC 濃度で≤ 5.2%であった。QC サンプルの日間精度（CV%）は≤ 6.2%、検量線の日間精度（CV%）は≤ 5.9%であった。QC サンプルの日間真度（RE%）は±4.0%以内であった。

# 2. 個々の試験結果の要約

## 2.1. バイオアベイラビリティ試験

### 2.1.1. 粉砕化又は微粉化したアプレミラスト 20 mg を含有したカプセル剤（10 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの評価を目的に健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験（CC-10004-BA-001 試験）

5.3.1.2.1 項（参考資料）

#### 目的

主要目的は、粉砕化（milled、試験製剤）又は微粉化（micronized、対照製剤）したアプレミラスト原薬を含有したカプセル剤を、標準的な高脂肪の朝食の摂取後及び空腹時に投与したときの相対的 BA を評価することである。副次目的は、試験製剤及び対照製剤を食後及び空腹時に投与したときの安全性を評価することである。その他の目的は、2.7.6.2 項に記載した。

#### 方法

本試験は、単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験であり、粉砕化又は微粉化したアプレミラスト 20 mg を含有したカプセル剤（10 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的 BA を評価した。投与内容を以下に示す。

- LE：8 時間絶食した後、粉砕化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与
- ZE：8 時間絶食した後、微粉化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与
- LB：標準的な朝食を摂取後、粉砕化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与
- ZB：標準的な朝食を摂取後、微粉化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与

空腹時投与（LE 及び ZE）では、治験薬投与 1 時間前まで水を摂取してよいこととし、アプレミラスト 20 mg を経口投与した。食後投与（LB 及び ZB）では、治験薬投与前の 30 分以内に標準的な高脂肪の朝食を完食した。いずれの投与期でも、治験薬投与 4、10 及び 14 時間後に食事が提供された。

薬物動態解析には、治験薬を投与され、2 つ以上の投与期で薬物動態が評価可能であった被験者を含めた。薬物動態パラメータは、血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて算出した。

#### 結果の要約

- 粒子サイズの影響（微粉化と粉砕化アプレミラストのカプセル剤の比較）
  - 空腹時投与では、微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べ、$C_{max}$ 及び $t_{max}$ で評価した吸収速度は統計学的に有意に速く、AUC で評価した吸収量は統計学的に有意に高かった。
  - 食後投与では、$C_{max}$ は微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べて有意に高かったが、AUC（吸収量）は同様であった。

- $C_{max}$ の被験者間のバラツキは、食後及び空腹時投与のいずれでも微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べて大きかった。
- AUC の被験者間のバラツキは、食後及び空腹時投与のいずれでも粉砕化アプレミラストの方が微粉化アプレミラストに比べて大きかった。

- 食事の影響
  - 食後投与での吸収速度は、空腹時投与に比べて有意に低く、$C_{max}$ は微粉化アプレミラストでは 17%、粉砕化アプレミラストでは 12%低かった。$t_{max}$ は、粉砕化及び微粉化アプレミラストのいずれでも食後投与で空腹時投与に比べて約 3 時間延長した。
  - 食後投与での吸収量は、微粉化アプレミラストでは空腹時投与に比べて高かったが有意ではなかった。一方、粉砕化アプレミラストでは空腹時投与に比べて食後投与の方が約 24%高く有意であった。
- 食後及び空腹時に、粉砕化又は微粉化アプレミラスト 20 mg を単回経口投与したとき、いずれも良好な安全性プロファイルが認められた。

本試験のデザイン及び結果の詳細については、2.7.6.2 項に詳細に記載した。

### 2.1.2. アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）及びカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの評価を目的に健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験（CC-10004-BA-002 試験）

5.3.1.2.2 項（参考資料）

#### 目的

主要目的は、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠、試験製剤）又はカプセル剤（20 mg を 2 カプセル、対照製剤）を、食後及び空腹時に投与したときの相対的 BA を評価することである。その他の目的については、2.7.6.3 項に記載した。

#### 方法

本試験は、単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験であり、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）及びカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的 BA を評価した。4 つの投与期で構成され、各投与期の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期の Day 0 に被験者は治験実施施設に入院し、一晩絶食した。4 つの投与内容を以下に示す。

- CE：8 時間絶食した後、アプレミラストのカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を単回投与
- TE：8 時間絶食した後、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）を単回投与
- CB：標準的な朝食を摂取後、アプレミラストのカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を単回投与
- TB：標準的な朝食を摂取後、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）を単回投与

被験者は、投与前 28 日以内にスクリーニングされ、Treatment Period 1 の Day 0 に以下の投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。

・Sequence A：CE/TE/CB/TB

・Sequence B：TE/TB/CE/CB

・Sequence C：TB/CB/TE/CE

・Sequence D：CB/CE/TB/TE

被験者は、空腹時投与（TE 及び CE）では一晩（8 時間）絶食し、治験薬投与前の 1 時間は水分を摂取せずアプレミラストを投与された。食後投与（TB 及び CB）では治験薬投与前の 30 分以内に朝食を摂取した。

薬物動態解析には、2 つ以上の投与期で評価可能な薬物動態データを有する被験者を含めた。薬物動態パラメータは、血漿中アプレミラスト濃度-時間データからノンコンパートメント法を用いて算出し、必要に応じて要約統計量を示した。90%信頼区間が、80.0%～125.0%の間に含まれた場合に、バイオアベイラビリティは同等であるとみなすこととした。

**結果の要約**

健康被験者にアプレミラスト 40 mg を錠剤（40 mg を 1 錠）又はカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）で食後及び空腹時に単回経口投与したとき、いずれも安全性及び忍容性は良好であった。

アプレミラスト 40 mg を錠剤（40 mg を 1 錠）又はカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）で空腹時又は食後に投与したとき、錠剤とカプセル剤で BA に臨床的に重要な差は認められなかったことから、アプレミラスト 40 mg 錠を投与する際に、用量調整は不要であることが示された。以下に、薬物動態の結果を示す。

- 空腹時投与での錠剤（TE）とカプセル剤（CE）の比較
  - 空腹時投与では、いずれのパラメータも錠剤の方がカプセル剤に比べて高かった（最大で 13.6%の増加）。いずれのパラメータでも、平均値比の 90%信頼区間の上限値は生物学的同等性の許容範囲である 80.0%～125.0%の上限値より高かった（$C_{max}$：96.30～133.88、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの血漿中濃度時間曲線下面積［$AUC_t$］：100.40～126.34、$AUC_\infty$：100.16～126.09）。しかしながら、13%の増加はわずかであり臨床的に重要ではないと考えられた。
- 食後投与での錠剤（TB）とカプセル剤（CB）の比較
  - 食後投与では、$C_{max}$は錠剤の方がカプセル剤に比べて約 25%高かった。$C_{max}$の平均値比の 90%信頼区間（106.96～149.85）の上限値は 80.0%～125.0%の上限値より高かった。しかしながら、$AUC_t$及び$AUC_\infty$では 90%信頼区間がいずれも 80.0%～125.0%の間に含まれており、錠剤とカプセル剤の全身曝露量は同様であることが示された。
- 錠剤及びカプセル剤での食事の影響（TB と TE、CB と CE の比較）
  - アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠、試験製剤）を食後及び空腹時に単回投与したとき（TB 及び TE）、いずれのパラメータでも平均値比の 90%信頼区間は 80.0%～125.0%の間に含まれており、錠剤の BA に対する食事の影響はみられなかった。
  - アプレミラストのカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回投与したとき（CB 及び CE）、$C_{max}$の平均値比の 90%信頼区間の下限値は 80.0%～125.0%

の下限値よりわずかに低かった。また、$AUC_t$及び$AUC_\infty$の平均値比の 90%信頼区間は 80.0%～125.0%の間に含まれていた。これらの結果から、カプセル剤の BA に対する明らかな食事の影響はみられなかった。

本試験のデザイン及び結果の詳細については、2.7.6.2 項に詳細に記載した

## 2.2. 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する試験

### 2.2.1. アプレミラスト 20 mg の錠剤（即放性錠剤）を単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的に健康男性被験者を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、5 期、一部ランダム化、5-way クロスオーバー試験（CC-10004-CP-012 試験）

5.3.1.1.1 項（参考資料）

本試験の詳細は、2.7.2.2.2 項に記載した。

本試験では、アプレミラスト錠を経口投与するとともに、[$^{14}$C]-アプレミラストを静脈内投与することにより、アプレミラスト錠の絶対的 BA を評価した。アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与したときの絶対 BA は 73.2%であった。静脈内投与したときの全身クリアランスは 169 mL/min であり、終末相のみかけの分布容積（$V_z$）は 87 L であった。

また、本試験では Enterion™部位特異的搬送カプセルを用い、アプレミラストを近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達したとき消化管部位別相対的 BA を評価した。その結果、近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達した場合の相対的 BA はそれぞれ 92.5%、76.6%及び 50.7%であった。相対的 BA が消化管下部ほど減少したことから、消化管部位により、アプレミラストの溶解性又は膜透過性が異なる可能性を示唆した。一方、結腸に送達されたアプレミラスト溶液の相対的 BA は 71.6%であり、同じ部位に送達された微粒子の 50.7%よりも高かった。この結果は、溶液状態であればアプレミラストは結腸でも吸収されやすいことを示唆しており、消化管上部よりも結腸で相対的 BA が低下したのは溶解性（溶解度又は溶解速度）が関連していることが示唆され、アプレミラストは消化管各部位で良好に吸収されると推察された。

治験デザイン及び得られた結果の詳細は、2.7.6.1 項に記載した。

### 2.2.2. アプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響の評価を目的に健康被験者を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、2 期、2 投与順序、クロスオーバー試験（CC-10004-CP-022 試験）

5.3.3.4.2 項（参考資料）

本試験の詳細は、2.7.2.2.2 項に記載した。

本試験では、アプレミラスト 30 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を健康被験者で評価した。アプレミラスト 30 mg 錠を単回経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の濃度時間プロファイルは、空腹時投与及び食後投与で類似していた。投与後 48 時間までの血漿中濃度時間データに基づいて、アプレミラスト薬物動態パラメータを算出した結果、$t_{max}$（中央値）は、空腹時投与では 2.5 時間であり、食後投与では 3.0 時間であり、AUC 及び$C_{max}$はほぼ同等であった。

アプレミラストの薬物動態への食事の影響に関して統計解析した結果、アプレミラスト 30 mg 錠を空腹時及び食後投与したときの AUC 及び$C_{max}$の幾何平均値比%の 90% CI は、80%～125%の範囲に含まれており 、アプレミラストの吸収及び曝露に対する食事の影響は認められなかった。

本試験の治験デザイン及び結果の詳細に関しては、2.7.6.14 項に記載した。

## 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

BA-001 試験及び BA-002 試験の結果に基づき、粉砕化アプレミラストの生物薬剤学的特性に関する薬物動態の特徴を Table 16 に示す。投与量及び投与条件を補正した曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$）は 2 試験で類似していた。また、その他の薬物動態パラメータ（$t_{max}$ 及び $t_{1/2}$）は、投与量に依存せず、種々の含量のカプセル及び錠剤間でほぼ同等であった。これらの結果から、カプセル及び錠剤中の微粉化及び粉砕化原薬間の曝露量は同程度であること及び臨床試験用アプレミラスト錠に粉砕化原薬を選択したことの根拠が確認された。

絶対的 BA は約 73%であり、アプレミラストの経口吸収は食事の影響を受けなかった。非機能性フィルムコーティング剤及び錠剤の形状を製剤開発段階で変更したが、フィルムコーティング剤での in vitro 溶出プロファイルは類似しており、異なるフィルムコーティング剤及び形状の錠剤の性能に影響を与えなかった。

さらに、臨床試験での血漿中アプレミラストの曝露量及び薬物動態の特性を明らかにするために用いた生物学的分析法は、すべて正確で再現性があった。

**Table 16 生物薬剤学試験でのアプレミラスト薬物動態パラメータ**

| 試験番号 | 製剤／投与量 | 条件 | 薬物動態パラメータ(平均値) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $t_{max}$[b] (h) | $t_{1/2}$ (h) |
| CC-10004-BA-001 | カプセル (粉砕化)/20 mg | 空腹時 | 154.3 | 1372.4 | 2.0 | 8.0 |
| CC-10004-BA-002 | カプセル (粉砕化)/40 mg | 空腹時 | 190.9[a] | 1876.0[a] | 3.0 | 7.3 |
| CC-10004-BA-001 | カプセル (粉砕化)/20 mg | 食後 | 135.1 | 1696.1 | 6.0 | 6.7 |
| CC-10004-BA-002 | カプセル (粉砕化)/40 mg | 食後 | 166.8[a] | 2066.0[a] | 4.0 | 5.9 |
| CC-10004-BA-002 | 錠剤/ 40 mg | 空腹時 | 212.7[a] | 2070.3[a] | 3.0 | 6.6 |
| CC-10004-BA-002 | 錠剤/ 40 mg | 食後 | 209.6[a] | 2157.4[a] | 4.0 | 5.3 |

$AUC_{\infty}$ = 投与後無限大時間まで外挿した濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $t_{1/2}$ = 消失相半減期; $t_{max}$ =最大濃度到達時間

[a] 20 mg 用量に補正

[b] 中央値

Source: 5.3.1.2.1 項 Table 14.12 及び 5.3.1.2.2 項 Table 14.2.2

## 4. 付録

**Table 17 バイオアベイラビリティ試験の要約**

| 試験番号（国） | 試験目的 | 治験デザイン | 被験者([平均年齢[範囲]) | 投与条件、製剤バッチ | | 平均値(±SD)[a] | | | | 平均値比[b]/ 90%CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[c] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $C_{max}$ | $AUC_{\infty}$ |
| CC-10004-BA-001 (UK) | 粉砕化（milled、試験製剤）又は微粉化（micronized、対照製剤）したアプレミラストを含有したカプセル剤を、食後及び空腹時に投与したときの相対的 BA の評価 | 単施設、非盲検、ランダム化、4期クロスオーバー、単回投与、20 mg | 12 名の健康な男性(28 歳 [23～38 歳] )を登録／12 名のデータを薬物動態解析に使用 | 空腹時 | 微粉化、10 mg × 2 カプセル、経口 [redacted] | 198 (50.9) | 2.0 (0.5-4.0) | 1649 (552) | 7.28 (1.92) | 77.82/ 67.57- 89.64 | 83.23/ 73.23-94.61 |
| | | | | | 粉砕化、10 mg × 2 カプセル、経口 [redacted] | 154 (48.3) | 2.0 (1.0-4.0) | 1372 (643) | 8.02 (2.08) | | |
| | | | | 食後 | 微粉化、10 mg × 2 カプセル、経口 [redacted] | 165 (61.0) | 6.0 (3.9-8.0) | 1838 (671) | 6.06 (1.23) | 82.11/ 71.29-94.57 | 92.26/ 81.17-104.87 |
| | | | | | 粉砕化、10 mg × 2 カプセル、経口 [redacted] | 135 (51.2) | 6.0 (4.0-8.0) | 1696 (746) | 6.71 (1.58) | | |
| CC-10004-BA-002 (カナダ) | アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠、試験製剤）又はカプセル剤（20 mg を 2 カプセル、対照製剤）を、食後及び空腹時に投与したときの相対的 BA の評価 | 単施設、非盲検、ランダム化、4期クロスオーバー、単回投与、40 mg | 16 名の健康な男性(35 歳 [20～49 歳] )を登録／15 名のデータを薬物動態解析に使用 | 空腹時 | 粉砕化、20 mg × 2、カプセル、経口 [redacted] | 382 (120) | 3.0 (1.5-6.0) | 3752 (1186) | 7.29 (1.47) | 113.55/ 96.30-133.88 | 112.38/ 100.16 -126.09 |
| | | | | | 粉砕化、40 mg × 1、錠剤、経口 [redacted] | 425 (184) | 3.0 (1.5-6.0) | 4141 (1721) | 6.59 (1.22) | | |
| | | | | 食後 | 粉砕化、 20 mg × 2、カプセル、経口 [redacted] | 334 (139) | 4.0 (2.0-12) | 4132 (1088) | 5.90 (1.32) | 126.61/ 106.96-149.85 | 105.22/ 93.51-118.38 |
| | | | | | 粉砕化、 40 mg × 1、錠剤、経口 [redacted] | 419 (119) | 4.0 (2.0-8.0) | 4315 (1362) | 5.33 (1.10) | | |

$AUC_{\infty}$ = 投与後無限大時間まで外挿した濃度時間曲線下面積; BA=バイオアベイラビリティ; CI=信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; SD=標準偏差; $t_{1/2}$ =消失相半減期; $t_{max}$ =最大濃度到達時間

[a] $t_{max}$ 以外のパラメータは、すべて幾何平均値（幾何標準偏差）

[b] 試験製剤の値/標準製剤の値は最小二乗平均;

[c] 中央値（最小-最大）

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書**

| **測定対象物質: アプレミラスト（CC-10004；*S*-エナンチオマー）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.1** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、キラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9909$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1.021 – 1021 | ≤11.3 | -3.1～2.9 |
| 日内変動 | | 1.021 (LLOQ) | ≤12.0 | -17.0～17.2 |
| | | 3.063、51.05、765.75 (分析 QCs) | ≤9.2 | -8.0～10.4 |
| | | 5105 (希釈 QCs) | ≤3.1 | -0.6 |
| 日間変動 | | 1.021 (LLOQ QC) | 17.2 | -2.1 |
| | | 3.063、51.05、765.75 (分析 QCs) | ≤7.8 | -2.6～5.7 |
| 血漿中安定性 6 時間室温 | | 3.063 | 4.1 | 6.7 |
| | | 765.75 | 9.2 | -7.6 |
| 血漿中安定性 -20°C、3 サイクル凍結融解 | | 3.063、765.75 | ≤7.6 | -13.2～4.2 |
| 血漿中安定性 -20°C、161 日間 | | 3、750 | ≤5.2 | 2.1～10.0 |
| 血漿中安定性 -70°C、161 日間 | | 3、750 | ≤7.6 | 7.4～7.9 |
| メタノール溶液中安定性 室温、7 時間 | | 20 µg/mL | 1.7 | -2.1 |
| メタノール溶液中安定性 -20°C、196 日間 | | 20 µg/mL | 3.7 | 4.2 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラストの *R*-エナンチオマー（CC-10007）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号:** 5.3.1.4.1（つづき） | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、キラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9935$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 、メタノール | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1.004 – 1004 | ≤9.3 | -4.0～2.0 |
| 日内変動 | | 1.004 (LLOQ) | ≤9.7 | -7.5～5.0 |
| | | 3.012、50.2、753.0 (分析 QCs) | ≤8.1 | -5.6～10.8 |
| | | 5020 (希釈 QCs) | 3.9 | -5.2 |
| 日間変動 | | 1.021 (LLOQ) | 9.5 | -2.0 |
| | | 3.012、50.2、753.0 (分析 QCs) | ≤6.9 | -1.0～4.8 |
| 血漿中安定性 室温、6 時間 | | 3.012 | 5.2 | -1.1 |
| | | 753.0 | 11.9 | -12.9 |
| 血漿中安定性 -20°C、3 サイクル凍結融解 | | 3.012、753.0 | ≤6.1 | -3.9～1.4 |
| 血漿中安定性 -20°C、161 日間 | | 3、750 | ≤7.9 | -2.9～-1.2 |
| 血漿中安定性 -70°C、161 日間 | | 3、750 | ≤8.9 | -4.8～6.4 |
| メタノール溶液中安定性 室温、7 時間 | | 20 µg/mL | 1.6 | -2.2 |
| メタノール溶液中安定性 -20°C、196 日間 | | 20 µg/mL | 2.5 | 1.1 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラストのラセミ体（CC-7085）、アプレミラスト（CC-10004）及びアプレミラストの *R*-エナンチオマー（CC-10007）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.11** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 固相抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、1/x、$r^2 \geq 0.9913$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 0.5 – 200 | ≤6.0 | -4.8～6.0 |
| 日内変動 | | 0.5 (LLOQ) | 14.0 | 16.0 |
| | | 1.5、80、160、200 (分析 QCs) | ≤11.5 | -6.4～-3.9 |
| | | 320 (希釈 QCs) | 7.1 | -8.6 |
| 日間変動 | | 1.5、80、160 (分析 QCs) | ≤9.7 | 0.7～2.4 |
| 室温、3 時間安定性 | | 1.5、80、160 | ≤13.1 | -7.8～-2.7 |
| -70°C、3 サイクル凍結融解安定性 | | 1.5、80、160 | ≤12.9 | -12.8～-8.8 |
| -70°C、32 日間安定性 | | 1.5、80、160 | ≤13.0 | -3.5～9.0 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラストのラセミ体（CC-7085）、アプレミラスト（CC-10004）及びアプレミラストの *R*-エナンチオマー（CC-10007）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.10** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 固相抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、1/x、$r^2$≥0.9957 | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** NA | **マトリクス:** 尿 | **安定化剤:**ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 20 – 4000 | ≤5.7 | -9.5～7.7 |
| 日内変動 | | 20 (LLOQ) | 11.5 | 17.0 |
| | | 50、1800、3000、4000 (分析 QCs) | ≤9.6 | -2.1～7.2 |
| | | 6000 (希釈 QCs) | 11.0 | 9.3 |
| 日間変動 | | 50、1800、3000 (分析 QCs) | ≤10.7 | -3.2～4.4 |
| 4°C、12 時間安定性 | | 50、3000 | ≤9.3 | -12.7～-10.7 |
| -70°C、3 サイクル凍結融解安定性 | | 50、1800、3000 | ≤11.6 | 0.3～1.8 |
| -70°C、52 日間安定性 | | 50、1800、3000 | ≤7.5 | -3.3～-0.2 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラスト（CC-10004）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.2** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、キラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9910$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** NA | **マトリクス:** 尿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | ≤12.6 | -3.7～3.6 |
| 日内変動 | | 1 (LLOQ) | ≤9.1 | -3.3～7.4 |
| | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤11.2 | -0.4～9.5 |
| | | 5000 (希釈 QCs) | 2.8 | -1.9 |
| 日間変動 | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤7.7 | 4.4～8.3 |
| 室温、6 時間安定性 | | 3、750 | ≤5.1 | -4.0～-1.2 |
| -20°C、3 サイクル凍結融解安定性 | | 3、750 | ≤6.6 | -1.9～-0.8 |
| -20°C、187 日間安定性 | | 3、750 | ≤3.5 | -10.4～-8.0 |
| -70°C、187 日間安定性 | | 3、750 | ≤9.1 | -14.1～-2.8 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラストの *R*-エナンチオマー（CC-10007）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.2（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、キラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9914$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** NA | **マトリクス:** 尿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | ≤13.0 | -2.5～4.6 |
| 日内変動 | | 1 (LLOQ) | ≤4.4 | -5.4～17.6 |
| | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤12.1 | -2.3～13.9 |
| | | 5000 (希釈 QCs) | 3.1 | 2.4 |
| 日間変動 | | 1 (LLOQ) | 10.1 | 4.6 |
| | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤8.6 | 2.6～9.0 |
| 室温、6 時間安定性 | | 3、750 | ≤6.6 | -4.6～2.9 |
| -20°C、3 サイクル凍結融解安定性 | | 3、750 | ≤5.7 | -3.9～-0.2 |
| -20°C、187 日間安定性 | | 3、750 | ≤4.1 | -11.7～-11.1 |
| -70°C、187 日間安定性 | | 3、750 | ≤10.1 | -14.6～-3.6 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質:アプレミラストの代謝物 M7（CC-10055）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.3** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9931$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 0.3 – 300 | ≤10.3 | -2.6～3.8 |
| 日内変動 | | 0.3 (LLOQ) | ≤16.2 | -7.3～13.0 |
| | | 0.9、20、90、270 (分析 QCs) | ≤10.0 | -6.3～13.7 |
| | | 500 (希釈 QCs) | 5.4 | 13.8 |
| 日間変動 | | 0.9、20、90、270 (分析 QCs) | ≤7.9 | -3.9～12.8 |
| 室温、4 時間安定性 | | 0.9、270 | ≤5.2 | 10.7～14.9 |
| -70°C、6 サイクル凍結融解安定性 | | 0.9、270 | ≤11.1 | -6.9～3.0 |
| -70°C、163 日間安定性 | | 0.9、270 | ≤8.4 | -1.1～11.4 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラストの代謝物 M7（CC-10055）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.4** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9911$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** NA | **マトリクス:** 尿 | **安定化剤:** ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | ≤8.7 | -6.1～8.0 |
| 日内変動 | | 1(LLOQ) | ≤10.8 | -7.7～4.2 |
| | | 3、90、270、900 (分析 QCs) | ≤6.3 | -8.2～13.8 |
| | | 5000 (希釈 QCs) | 2.3 | 3.6 |
| 日間変動 | | 1 (LLOQ) | 9.2 | -0.8 |
| | | 3、90、270、900 (分析 QCs) | ≤4.6 | -4.5～13.5 |
| 前処理抽出試料中安定性 室温、80 時間 | | 3、90、270、900 | NA | -11.2～8.3 |
| 尿中安定性 室温、7 時間 | | 3、900 | ≤8.1 | -12.0～4.5 |
| 尿中安定性 -70°C、6 サイクル凍結融解 | | 3、900 | ≤3.3 | -2.9～-2.1 |
| 尿中安定性 -20°C、140 日間 | | 3、900 | ≤8.8 | -5.4～-3.7 |
| 尿中安定性 -70°C、140 日間 | | 3、900 | ≤8.1 | 3.8～17.4 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラスト（CC-10004）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.5** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、キラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r \geq 0.9964$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | NA | -12.3～11.0 |
| LLOQ | | 1.0 | 5.74 | -14.6 |
| 日内変動 | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤4.96 | -12.1～-0.7 |
| | | 3750 (希釈 QCs) | 2.88 | -7.68 |

CV=変動係数; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラストの *R*-エナンチオマー（CC-10007）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.5（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法 :** 液液抽出、キラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r \geq 0.9951$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | NA | -14.00～14.00 |
| LLOQ | | 1 | 8.49 | -8.10 |
| 日内変動 | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤4.46 | -12.80～4.33 |
| | | 3750 (希釈 QCs) | 1.54 | -7.07 |

CV=変動係数; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質:アプレミラストの代謝物 M12（CC-16166）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.6** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9972$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 2 – 1000 | ≤4.2 | -5.9～3.5 |
| 日内変動 | | 2.0 (LLOQ) | ≤13.6 | -2.0～1.4 |
| | | 6、340、850 (分析 QCs) | ≤4.7 | -6.7～6.1 |
| | | 3000 (希釈 QCs) | 3.7 | 4.1 |
| 日間変動 | | 6、340、850 (分析 QCs) | ≤4.9 | -5.2～1.7 |
| 室温、19 時間安定性 | | 6、850 | ≤2.4 | -7.5～-5.1 |
| -70°C、5 サイクル凍結融解安定性 | | 6、850 | ≤4.7 | -9.2～-4.2 |
| -70°C、117 日間安定性 | | 6、850、3000[a] | ≤7.0 | -13.3～1.9 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

[a] 102 日間安定性

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質:アプレミラストの代謝物 M14（CC-16793）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.6（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9971$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 100 | ≤6.6 | -2.1～1.5 |
| 日内変動 | | 1.0 (LLOQ) | 9.8 | -10.7～2.5 |
| | | 3、20、85 (分析 QCs) | ≤5.5 | -4.4～3.9 |
| | | 1500 (希釈 QCs) | 1.3 | 4.2 |
| 日間変動 | | 3、20、85 (分析 QCs) | ≤4.8 | -1.6～0.8 |
| 室温、19 時間安定性 | | 3、85 | ≤3.4 | -6.9～-4.5 |
| -70°C、5 サイクル凍結融解安定性 | | 3、85 | ≤4.9 | -8.9～-7.3 |
| -70°C、117 日間安定性 | | 3、85、1500[a] | ≤7.0 | 3.5～14.7 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

[a] 102 日間安定性

**Table 18　分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質:アプレミラストの代謝物 M16（CC-16557）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.6（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法 :** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9982$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液（pH 1.5） | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 100 | ≤3.8 | -3.6～1.9 |
| 日内変動 | | 1 (LLOQ) | ≤4.3 | -3.7～3.8 |
| | | 3、20、85 (分析 QCs) | ≤4.2 | -9.7～2.0 |
| | | 1500 (希釈 QCs) | 1.4 | -1.4 |
| 日間変動 | | 3、20、85 (分析 QCs) | ≤3.8 | -6.3～-0.8 |
| 室温、19 時間安定性 | | 3、85 | ≤3.1 | -14.6～-11.2 |
| -70°C、5 サイクル凍結融解安定性 | | 3、85 | ≤4.0 | -12.0～-10.9 |
| -70°C、117 日間安定性 | | 3、85、1500[a] | ≤7.2 | -5.0～7.6 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値) ×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

[a] 102 日間安定性

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **測定対象物質: アプレミラスト（CC-10004）** | | | | |
| **添付資料番号: 5.3.1.4.7** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9966$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 0.04 mol/L クエン酸 | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | ≤4.6 | -6.5～6.2 |
| 日内変動 | | 1.0 (LLOQ) | ≤4.9 | -10.7～-8.4 |
| | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤3.8 | -7.2～6.1 |
| | | 1500 (x10 倍希釈 QCs) (x100 倍希釈 QCs) | 2.5 2.3 | 4.5 8.0 |
| 日間変動 | | 3、50、750 (分析 QCs) | ≤3.9 | -3.8～3.0 |
| 前処理抽出試料中安定性 4°C、154 時間 | | 3、50、750 | NA | -7.2～3.4 |
| 血漿中安定性 室温、23 時間 | | 3、750 | ≤2.8 | -3.1～1.7 |
| 血漿中安定性 -70°C、5 サイクル凍結融解 | | 3、50、750 | ≤5.2 | -7.7～0.3 |
| 血漿中安定性 -70°C、602 日間 | | 3.0、750 | ≤9.3 | -3.7～-3.3 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質:アプレミラストの代謝物 M12（CC-16166）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.9** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9937$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** 0.04 mol/L クエン酸 | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 5 – 1000 | ≤5.7 | -2.0～3.3 |
| 日内変動 | | 5 (LLOQ) | ≤7.7 | 6.6 |
| | | 15、300、800 (分析 QCs) | ≤4.7 | NA |
| | | 3000 (希釈 QCs) | ≤6.4 | 3.7～10.6 |
| 日間変動 | | 15、300、800 (分析 QCs) | ≤2.4 | 0.1～5.9 |
| 前処理抽出試料中安定性 4°C、92 時間 | | 15、300、800 | ≤5.5 | -7.1～12.7 |
| 血漿中安定性 室温、24 時間 | | 15、800、3000 | ≤8.7 | -5.6～-0.1 |
| 血漿中安定性 -70°C、7 サイクル凍結融解 | | 15、800、3000 | ≤5.0 | -7.5～-4.8 |
| 血漿中安定性 -20°C、1012 日間 | | 15、800、3000 | ≤3.0 | -11.0～1.7 |
| 血漿中安定性 -70°C、1012 日間 | | 15、800、3000 | ≤6.3 | -9.4～14.8 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: アプレミラスト（CC-10004）** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.13** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** DBS、除タンパク、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9879$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血液 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 1000 | ≤5.9 | -1.7～2.1 |
| 日内変動 (DBS 3 mm Disc) | | 1.0 (LLOQ) | 8.9 | 5.0 |
| | | 3、15、450、900 (分析 QCs) | ≤5.2 | -4.0～0.3 |
| | | 2000[a] (希釈 QCs) | ≤3.9 | 8.4～10.0 |
| 日間変動 (DBS 3 mm Disc) | | 3、15、450、900 (分析 QCs) | ≤6.2 | -4.0～0.3 |
| DBS 乾燥安定性 35°C、4 時間 | | 3、900 | ≤3.3 | -1.5～0.9 |
| 前処理抽出試料中安定性 4°C、270 時間 | | 3、15、450、900 | ≤9.3 | -14.9～14.9 |
| 全血中安定性 室温、2 時間 | | 3、900 | ≤12.8 | -14.6～-6.6 |
| DBS 中安定性 室温、29 日間 | | 3、900 | ≤4.2 | -3.7 |
| DBS 中安定性 35°C、29 日間 | | 3、900 | ≤4.9 | -4.1～-4.0 |

CV=変動係数; DBS=ヒト乾燥血斑; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100;
LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

[a] 6 mm Disc

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質:メトトレキサート** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.12** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 固相抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9947$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 500 | ≤7.8 | -3.7～7.8 |
| 日内変動 | | 1 (LLOQ) | ≤9.3 | -12.8～-5.5 |
| | | 3、50、400 (分析 QCs) | ≤5.4 | -4.4～1.1 |
| | | 4000 (希釈 QCs) | 3.4 | 10.4 |
| 日間変動 | | 3、50、400 (分析 QCs) | ≤3.9 | -3.3～-1.3 |
| 前処理抽出試料中安定性 4°C、265 時間 | | 3、50、400 | NA | -9.4～5.8 |
| 血漿中安定性 室温、20.5 時間 | | 3、400 | ≤4.3 | 0.6～1.2 |
| 血漿中安定性 -20°C、5 サイクル凍結融解 | | 3、400 | ≤4.7 | 1.5～3.5 |
| 血漿中安定性 -20°C、62 日間 | | 3、400 | ≤7.5 | -5.8～0.9 |
| 血漿中安定性 -70°C、62 日間 | | 3、400 | ≤4.4 | -4.8～-2.2 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: 7-ヒドロキシメトトレキサート** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.12（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 適応** |
| **方法：** 固相抽出、アキラル、LC-MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9940$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (ng/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 1 – 500 | ≤5.7 | -3.1～7.0 |
| 日内変動 | | 1.0 (LLOQ) | ≤6.3 | -11.0～-2.3 |
| | | 3、50、400 (分析 QCs) | ≤7.2 | -8.0～-0.1 |
| | | 4000 (希釈 QCs) | 4.8 | -4.2 |
| 日間変動 | | 3、50、400 (分析 QCs) | ≤4.7 | -4.7～-3.1 |
| 前処理抽出試料中安定性 4°C、265 時間 | | 3、50、400 | NA | -10.0～5.0 |
| 血漿中安定性 室温、20.5 時間 | | 3、400 | ≤7.1 | -8.3～-4.2 |
| 血漿中安定性 -20°C、5 サイクル凍結融解 | | 3、400 | ≤4.7 | -12.2～-10.7 |
| 血漿中安定性 -20°C、62 日間 | | 3、400 | ≤6.6 | 16.6～17.5 |
| 血漿中安定性 -70°C、62 日間 | | 3、400 | ≤8.7 | 7.9～16.3 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: エチニルエストラジオール** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.14** | | | | **GLP 適応状況: 非適応(信頼性基準で実施)** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9970$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (pg/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 2 – 1000 | ≤6.1 | -1.9～2.2 |
| 日内変動 | | 2.0 (LLOQ) | ≤17.6 | -8.2～3.1 |
| | | 6、300、750 (分析 QCs) | ≤5.3 | 0.8～7.3 |
| | | 15000 (希釈 QCs) | ≤0.7 | 6.4 |
| 日間変動 | | 6、300、750 (分析 QCs) | ≤4.8 | 4.4～5.8 |
| 前処理抽出試料中安定性 15°C、28 時間 | | 6、300、750 | ≤2.6 | 4.1～12.8 |
| 血漿中安定性 室温、17 時間 | | 6、750 | ≤7.1 | 6.0～7.7 |
| 血漿中安定性 -70°C、3 サイクル凍結融解 | | 6、750 | ≤4.2 | 4.2 |
| 血漿中安定性 -20°C、143 日間 | | 6、750 | ≤6.9 | 0.1～5.1 |
| 血漿中安定性 -70°C、118 日間 | | 6、750 | ≤2.2 | 3.7～4.5 |
| メタノール溶液中安定性 室温、17 時間 | | 1 µg/mL | ≤1.5 | -1.4 |
| メタノール溶液中安定性 -20°C、146 日間 | | 1 µg/mL | ≤1.2 | -1.4 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: ノルゲスチメート** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.14（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 非適応(信頼性基準で実施)** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9924$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (pg/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 5 – 2500 | ≤8.5 | -2.2～2.8 |
| 日内変動 | | 5.0 (LLOQ) | ≤14.5 | -1.2～19.3 |
| | | 15、750、1875 (分析 QCs) | ≤5.6 | -1.1～12.7 |
| | | 37500 (希釈 QCs) | 0.7 | 0.5 |
| 日間変動 | | 15、750、1875 (分析 QCs) | ≤6.0 | 1.3～5.6 |
| 前処理抽出試料中安定性 15°C、28 時間 | | 15、750、1875 | ≤4.7 | 0.7～9.0 |
| 血漿中安定性 室温、17 時間 | | 15、1875 | ≤6.6 | -0.5～3.4 |
| 血漿中安定性 -70°C、3 サイクル凍結融解 | | 15、1875 | ≤5.3 | -0.9～4.2 |
| 血漿中安定性 -20°C、143 日間 | | 15、1875 | ≤6.4 | 1.4～9.4 |
| 血漿中安定性 -70°C、118 日間 | | 15、1875 | ≤9.6 | 3.6～9.2 |
| メタノール溶液中安定性 室温、17 時間 | | 2.5 µg/mL | ≤1.9 | -1.0 |
| メタノール溶液中安定性 -20°C、146 日間 | | 2.5 µg/mL | ≤1.0 | 6.5 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

| **測定対象物質: 17-デアセチルノルゲスチメート** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **添付資料番号: 5.3.1.4.14（つづき）** | | | | **GLP 適応状況: 非適応(信頼性基準で実施)** |
| **方法：** 液液抽出、アキラル、LC/MS/MS | | | **回帰モデル:** 線形、$1/x^2$、$r^2 \geq 0.9928$ | |
| **動物種:** ヒト | **抗凝固剤:** リチウムヘパリン | **マトリクス:** 血漿 | **安定化剤:** NA | |
| **サンプル特性** | | **濃度 (pg/mL)** | **結果** | |
| | | | **精度 (CV%)** | **真度 (RE% or Diff%)** |
| 検量線範囲 | | 5 – 2500 | ≤8.2 | -2.3～3.5 |
| 日内変動 | | 5.0 (LLOQ) | ≤12.9 | -2.6～10.3 |
| | | 15、750、1875 (分析 QCs) | ≤9.6 | -10.0～3.0 |
| | | 37500 (希釈 QCs) | 3.1 | -7.7 |
| 日間変動 | | 15、750、1875 (分析 QCs) | ≤7.1 | -4.7～-0.8 |
| 前処理抽出試料中安定性 15°C、28 時間 | | 15、750、1875 | ≤5.8 | -6.9～-2.5 |
| 血漿中安定性 室温 17 時間 | | 15、1875 | ≤6.9 | -4.4～0.4 |
| 血漿中安定性 -70°C 保存 3 サイクル凍結融解 | | 15、1875 | ≤6.7 | -7.5～1.8 |
| 血漿中安定性 -20°C、143 日間 | | 15、1875 | ≤7.3 | -4.2～3.0 |
| 血漿中安定性 -70°C、118 日間 | | 15、1875 | ≤5.0 | -0.2～0.6 |
| メタノール溶液中安定性 室温、17 時間 | | 2.5 µg/mL | ≤1.2 | 1.2 |
| メタノール溶液中安定性 -20°C、146 日間 | | 2.5 µg/mL | ≤1.2 | -1.0 |

CV=変動係数; Diff=([Day XX での平均値-Day 0 での平均値]／Day 0 での平均値)×100; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; NA=該当データなし;RE=相対誤差

**Table 18 分析法及びバリデーション報告書（つづき）**

<table>
<tr><td colspan="4">測定対象物質: [$^{14}$C]-アプレミラスト（[$^{14}$C]-CC-10004）</td></tr>
<tr><td colspan="3">添付資料番号: 5.3.1.4.8</td><td>GLP 適応状況: 適応</td></tr>
<tr><td colspan="2">方法： 除タンパク、アキラル、HPLC-AMS</td><td colspan="2">回帰モデル: 線形、$r^2$≥0.9965</td></tr>
<tr><td>動物種: ヒト</td><td>抗凝固剤: リチウムヘパリン</td><td>マトリクス: 血漿</td><td colspan="2">安定化剤: 0.04 mol/L クエン酸</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">サンプル特性</td><td rowspan="2">濃度<br>(dpm/mL)</td><td colspan="2">結果</td></tr>
<tr><td>精度<br>(CV%)</td><td>真度<br>(RE%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">検量線範囲</td><td>0.05 – 20</td><td>NA</td><td>-16.1～17.8</td></tr>
<tr><td colspan="2">日間変動</td><td>0.15、5、16<br>(分析 QCs)</td><td>≤17.0</td><td>-13.4～9.2</td></tr>
</table>

AMS=加速器質量分析; CV=変動係数; HPLC=高速液体クロマトグラフィー; RE=相対誤差

**Table 19 アプレミラスト（CC-10004）、*R*-エナンチオマー（CC-10007）、ラセミ体（CC-7085）、代謝物（M7、M12、M14、及びM16)、[$^{14}$C]-アプレミラスト及び併用薬物の生物学的分析法の要約**

| 臨床試験 | バリデーション結果<br>添付資料番号<br>（マトリクス-抗凝固剤、安定化剤） | 分析結果 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 測定対象物質<br>(測定方法) | 検量線範囲<br>(ng/mL) | 精度管理 | |
| | | | | 精度(CV%) | 真度(RE%) |
| CC-10004-BA-001 | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤13.2 | -4.3～6.4 |
| | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤13.2 | -6.3～-0.1 |
| CC-10004-BA-002 | 5.3.1.4.5<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤11.2 | 3.6～5.7 |
| CC-10004-PSOR-001 | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤12.5 | -6.8～0.8 |
| | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤8.6 | -6.3～-1.2 |
| CC-10004-PSOR-004 | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤18.9[b] | -1.0～4.8 |
| CC-10004-PSOR-005 | 5.3.1.4.7<br>（血漿–ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤6.2 | -3.6～7.1 |
| CC-10004-PSA-001 | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤10.9 | -1.4～2.0 |
| CC-10004-PSA-002 | 5.3.1.4.7<br>（血漿–ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤10.5 | -4.4～2.7 |
| CC-10004-ASTH-001 | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤4.9 | -11.2～1.6 |
| | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤5.8 | -13.6～0.5 |
| | 5.3.1.4.2<br>（尿、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤11.0 | -4.0～14.7 |
| | 5.3.1.4.2<br>（尿、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤9.2 | -4.9～14.9 |
| | 5.3.1.4.3<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10055(M7)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 0.1～100 | ≤13.9 | -13.7～1.0 |
| | 5.3.1.4.4<br>（尿、SB） | CC-10055(M7)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤6.3 | 4.4～10.0 |

**Table 19 アプレミラスト（CC-10004）、*R*-エナンチオマー（CC-10007）、ラセミ体（CC-7085）、代謝物（M7、M12、M14、及び M16)、[$^{14}$C]-アプレミラスト及び併用薬物の生物学的分析法の要約（つづき）**

| 臨床試験 | バリデーション結果<br>添付資料番号<br>（マトリクス-抗凝固剤、安定化剤） | 分析結果 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 測定対象物質<br>(測定方法) | 検量線範囲<br>(ng/mL) | 精度管理 | |
| | | | | 精度(CV%) | 真度(RE%) |
| CC-10004-PK-001 | 5.3.1.4.11<br>（血漿–ヘパリン） | CC-10004<br>(アキラル LC/MS/MS) | 2～200 | ≤10.2 | -0.3～4.0 |
| | 5.3.1.4.10<br>（尿、SB） | CC-10004<br>(アキラル LC/MS/MS) | 20～4000 | NA | -7.3～-5.2 |
| CC-10004-PK-002 | 5.3.1.4.5<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | NA | -12.5～6.7 |
| | 5.3.1.4.5<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | NA | -10.4～7.7 |
| CC-10004-PK-005 | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤8.1 | -1.7～4.2 |
| | 5.3.1.4.1<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤12.7 | -0.7～3.7 |
| | 5.3.1.4.2<br>（尿、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤12.5 | -2.4～-0.5 |
| | 5.3.1.4.3<br>（尿、SB/A） | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤15.5[d] | -2.0～3.7 |
| | 5.3.1.4.2<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10055(M7)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 0.3～300 | ≤10.8 | 2.1～9.8 |
| | 5.3.1.4.4<br>（尿、SB） | CC-10055(M7)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤11.7 | -7.3～9.7 |
| CC-10004-PK-007 | 5.3.1.4.2<br>（尿、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤13.0 | -3.2～-1.8 |
| | 5.3.1.4.5<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1-1000 | ≤8.97 | -3.3～-1.2 |
| | | CC-10007<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤9.9 | -3.3～0.8 |

**Table 19 アプレミラスト（CC-10004）、*R*-エナンチオマー（CC-10007）、ラセミ体（CC-7085）、代謝物（M7、M12、M14、及びM16)、[$^{14}$C]-アプレミラスト及び併用薬物の生物学的分析法の要約（つづき）**

| 臨床試験 | バリデーション結果<br>添付資料番号<br>（マトリクス-抗凝固剤、安定化剤） | 分析結果 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 測定対象物質<br>(測定方法) | 検量線範囲<br>(ng/mL) | 精度管理 | |
| | | | | 精度(CV%) | 真度(RE%) |
| CC-10004-PK-008 | 5.3.1.4.1<br>（血漿-ヘパリン、SB/A） | CC-10004<br>(キラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤12.2 | -4.0～0.3 |
| | 5.3.1.4.6<br>（血漿–ヘパリン、SB/A） | CC-16166(M12)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 2～1000 | ≤9.5 | -7.1～0.2 |
| | | CC-16793(M14)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～100 | ≤10.6 | -7.7～3.3 |
| | | CC-16557(M16)<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～100 | ≤5.5 | -5.4～-0.5 |
| CC-10004-PK-010 | 5.3.1.4.7<br>（血漿–ヘパリン、クエン酸）[e] | CC-10004<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～1000 | ≤7.2 | -6.7～8.3 |
| | 5.3.1.4.12<br>（血漿–ヘパリン） | メトトレキサート<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～500 | ≤4.8 | 0.5～3.2 |
| | | 7-ヒドロキシメトトレキサート<br>(アキラル LC/MS/MS) | 1～500 | ≤4.3 | 0.7～2.9 |
| CC-10004-CP-011 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤4.2 | -4.8～0.4 |
| | 5.3.1.4.9<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-16166(M12)<br>(アキラル LC-MS/MS) | 5～1000 | ≤5.1 | -9.0～-2.4 |
| CC-10004-CP-012 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤6.1 | -6.0～1.7 |
| | 5.3.1.4.9<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-16166 (M12)<br>(アキラル LC-MS/MS) | 5～1000 | ≤2.6 | -6.3～0.5 |
| | 5.3.1.4.8<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | [14C]-CC-10004<br>(HPLC-AMS)[f] | 0.05～20<br>(dpm/mL) | ≤29.0[g] | NA |
| CC-10004-CP-018 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤4.5 | -5.2～0.2 |
| CC-10004-CP-019 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤4.3 | -2.3～0.8 |
| | 5.3.1.4.9<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-16166 (M12)<br>(アキラル LC-MS/MS) | 5～1000 | ≤7.9 | -7.9～-0.3 |

**Table 19 アプレミラスト（CC-10004）、*R*-エナンチオマー（CC-10007）、ラセミ体（CC-7085）、代謝物（M7、M12、M14、及び M16)、[$^{14}$C]-アプレミラスト及び併用薬物の生物学的分析法の要約（つづき）**

| 臨床試験 | バリデーション結果<br>添付資料番号<br>（マトリクス-抗凝固剤、安定化剤） | 分析結果 [a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 測定対象物質<br>(測定方法) | 検量線範囲<br>(ng/mL) | 精度管理 | |
| | | | | 精度(CV%) | 真度(RE%) |
| CC-10004-CP-020 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤7.8 | -2.0～2.7 |
| | 5.3.1.4.14<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | エチニルエストラジオール | 2～1000<br>(pg/mL) | ≤5.4 | 1.0～3.3 |
| | | ノルゲスチメート | 5～2500<br>(pg/mL) | ≤8.9 | 0.0～2.7 |
| | | 17-デアセチルノルゲスチメート | 5～2500<br>(pg/mL) | ≤6.4 | -0.8～1.8 |
| CC-10004-CP-022 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤4.5 | -1.7～5.7 |
| CC-10004-CP-024 | 5.3.1.4.7<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤5.1 | -2.0～7.7 |
| CC-10004-CP-025 | 5.3.1.4.7 項<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤6.0 | -3.3～5.3 |
| | 5.3.1.4.15 項<br>（乾燥血斑） | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤4.3 | -3.7～1.5 |
| CC-10004-RA-002 | 5.3.1.4.7 項<br>（血漿-ヘパリン、クエン酸）[c] | CC-10004<br>(アキラル LC-MS/MS) | 1～1000 | ≤3.7 | -0.8～8.3 |

AMS=加速器質量分析; CV=変動係数; HPLC=高速液体クロマトグラフィー; LC/MS/MS=液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RE=相対誤差;
SB = ゼーレンセン緩衝液; SB/A = 20 µmol/L アマスタチン含有ゼーレンセン緩衝液; NA = 適用外

[a] 分析結果は、臨床試験測定時の結果を示す。
[b] ±15%判定基準を満たさなかった 50 ng/mLQC の複製一つを除外、精度は 6.5CV%。
[c] クエン酸入り試験管 (1 本当たり 0.04 mol/L クエン酸を含有) を血漿サンプル採取に使用。
[d] ±15%判定基準を満たさなかった 50 ng/mLQC の複製一つを除外、精度は 8.3CV%。
[e] クエン酸入り試験管 (1 本当たり 0.1 mol/L クエン酸を含有) を血漿サンプル採取に使用。
[f] HPLC-AMS: HPLC 分画採取、加速器質量分析。
[g] 十分な数の QC サンプルが分析計画書に記述された判定基準に適合していた。

# TABLE OF CONTENTS

略語・略号一覧 ..... 8
1. 背景及び概観 ..... 12
1.1. ヒト臨床薬理学 ..... 12
1.2. ヒト生体試料を用いた薬物動態試験 ..... 15
1.3. 薬力学 ..... 17
2. 個々の試験結果の要約 ..... 18
2.1. ヒト生体試料を用いた試験 ..... 18
2.1.1. In vitro 血漿タンパク結合 ..... 18
2.1.2. 肝ミクロソームでの代謝 ..... 18
2.1.3. 肝細胞での代謝 ..... 18
2.1.4. 成熟及び若齢マウス並びにヒトでの in vitro 代謝 ..... 19
2.1.5. アプレミラスト代謝に関連する CYP 分子種の同定 ..... 20
2.1.6. CYP 阻害 ..... 20
2.1.7. CYP 誘導 ..... 21
2.1.8. P 糖タンパクの基質又は阻害薬としてのアプレミラスト ..... 21
2.1.9. その他の薬物トランスポーターに対するアプレミラストの阻害作用 ..... 22
2.1.10. その他の薬物トランスポーターに対するアプレミラストの基質性 ..... 22
2.2. 健康被験者を対象とした臨床薬理試験 ..... 23
2.2.1. 健康被験者を対象とした第 1 相、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回及び反復経口投与、安全性及び薬物動態学的試験（CC-10004-PK-001 試験） ..... 29
2.2.2. 健康被験者を対象としてアプレミラスト用量漸増反復経口投与の安全性、薬力学及び薬物動態を評価するための第 1 相試験 （CC-10004-PK-007 試験） ..... 31
2.2.3. 男性健康被験者での[$^{14}$C]-アプレミラスト懸濁液 20 mg 単回経口投与後の吸収、分布、代謝及び排泄を評価するための非盲検試験（ CC-10004-PK-002 試験） ..... 34
2.2.4. 健康被験者でのアプレミラストの絶対及び部位別バイオアベイラビリティ（CC-10004-CP-012 試験） ..... 37
2.2.5. 健康被験者でのアプレミラスト 30 mg 錠単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するための非盲検、ランダム化試験（CC-10004-CP-022 試験） ..... 40
2.2.6. ケトコナゾール（NIZORAL 経口®）の反復経口投与がアプレミラストの単回投与薬物動態に及ぼす影響を評価するための成人男性健康被験者を対象とした非盲検 2 期試験（CC-10004-PK-005 試験） ..... 41
2.2.7. 健康被験者を対象としたアプレミラスト薬物動態に及ぼすリファンピンの影響を評価するための非盲検試験（CC-10004-CP-025 試験） ..... 43
2.2.8. 女性健康被験者でのアプレミラストの経口避妊薬の薬物動態に対する影響（CC-10004-CP-020 試験） ..... 46

2.2.9. 関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者でのメトトレキサート薬物動態に及ぼすアプレミラスト反復投与の影響（CC-10004-PK-010 試験） ..... 49
2.2.10. 中等度及び重度肝機能障害被験者でのアプレミラスト薬物動態に対する肝機能障害の影響（CC-10004-CP-011 試験） ..... 54
2.2.11. 軽度及び中等度腎機能障害の男女被験者での第 1 相、非盲検、アプレミラスト単回投与試験での薬物動態（CC-10004-CP-029 試験） ..... 57
2.2.12. 重度腎機能障害及び正常腎機能被験者でのアプレミラスト及びその主代謝物 M12 の薬物動態を評価するための多施設、非盲検、単回投与試験（CC-10004-CP-019 試験） ..... 60
2.2.13. 日本人、中国人及び白人健康被験者でのアプレミラストの薬物動態の比較（CC-10004-CP-018 試験） ..... 61
2.2.14. 健康被験者でのアプレミラストの薬物動態に対する年齢及び性別の影響を評価するための非盲検、単回投与試験（CC-10004-CP-024 試験） ..... 65
2.2.15. 男性健康被験者での QT 間隔に対するアプレミラストの影響（CC-10004-PK-008 試験） ..... 67
2.2.16. 男性健康成人被験者を対象とした、アプレミラスト微粒子化及び粉砕化原薬カプセル製剤を空腹時及び食後経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、ランダム化、4 期、クロスオーバー試験（CC-10004-BA-001 試験） ..... 72
2.2.17. 男性健康成人被験者を対象とした、アプレミラスト 40 mg 錠剤又は 20 mg カプセル製剤×2 を空腹時及び食後経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、ランダム化、4 期、クロスオーバー試験（CC-10004-BA-002 試験） ..... 72
2.3. 患者での薬物動態 ..... 72
2.3.1. 日本人中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストに関する第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSOR-011-PK 試験） ..... 73
2.3.2. 中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストに関する第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSOR-008-PK 試験） ..... 78
2.3.3. 乾癬性関節炎患者を対象とした 2 用量のアプレミラストでの第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSA-002-PK 試験） ..... 80
2.3.4. 乾癬性関節炎患者を対象とした 2 つのアプレミラスト用法用量による第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSA-001-PK 試験） ..... 84
2.3.5. 中等症～重症局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲設定、有効性及び安全性試験（CC-10004-PSOR-005-PK 試験） ..... 86

2.3.6. 難治性局面型乾癬患者でのアプレミラストの安全性、薬力学、薬物動態及び有効性を評価するための第 2 相、非盲検、多施設共同試験（CC-10004-PSOR-004-PK 試験） ..... 90
2.3.7. 重症局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの薬力学、薬物動態、安全性及び予備的有効性を評価するための非盲検、単一群予備試験 での薬物動態解析（CC-10004-PSOR-001-PK 試験） ..... 94
2.3.8. 軽症喘息患者を対象とした、アプレミラストの第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、投与量比較、並行群間、運動負荷試験（CC-10004-ASTH-001-PK 試験） ..... 96
2.3.9. メトトレキサートが十分な効果を示さない活動性関節リウマチ患者を対象とした 2 種類の投与計画で有効性及び安全性を比較するための第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験での薬物動態（CC-10004-RA-002-PK 試験） ..... 97
2.3.10. 中等症～重症の局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験 での薬力学的解析（CC-10004-PSOR-009-PD 試験） ..... 101
3. 全試験をとおしての結果の比較と解析 ..... 103
3.1. 吸収 ..... 103
3.2. 分布 ..... 103
3.3. 代謝 ..... 103
3.4. 排泄 ..... 104
3.5. 単回及び反復投与での曝露量 ..... 105
3.6. アプレミラストの薬物相互作用の可能性に関する臨床的評価 ..... 107
3.7. 内因性因子の影響 ..... 108
3.8. 外因性要因の影響 ..... 113
3.9. 薬力学 ..... 115
4. 特別な試験: QT/QTC 評価試験 ..... 118
5. 付録 ..... 119
6. 参考文献 ..... 134

## LIST OF TABLES

Table 1 ヒト生体試料を用いた薬物動態試験の概要 ..... 16
Table 2 アプレミラストの臨床薬理試験概要 ..... 24
Table 3 アプレミラスト 1 日量 10、20、40、80、100 mg 投与後のアプレミラスト薬物動態パラメータの要約 ..... 30
Table 4 反復経口投与後のアプレミラストの薬物動態パラメータ ..... 33

Table 5 [$^{14}$C]-アプレミラスト 20 mg を単回経口投与した場合の男性健康被験者での血漿中及び排泄物中放射能の割合 ..... 35
Table 6 男性被験者 6 名に[$^{14}$C]-アプレミラスト 100 µCi/20 mg を投与したときの未変化体、代謝物及び総放射能の血漿薬物動態パラメータ ..... 37
Table 7 健康被験者にアプレミラストを静脈（100 µg）内及び経口（20 mg）投与したときの薬物動態パラメータ ..... 39
Table 8 部位別投与後のアプレミラスト薬物動態パラメータの要約 ..... 39
Table 9 空腹時投与及び食後投与したときのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータの要約 ..... 41
Table 10 アプレミラストの血漿薬物動態パラメータの統計解析 ..... 41
Table 11 ケトコナゾール併用投与（投与期 B）とアプレミラスト単独投与（投与期 A）後のアプレミラスト薬物動態の比較 ..... 43
Table 12 血漿アプレミラストの薬物動態パラメータの要約 ..... 45
Table 13 アプレミラスト曝露量パラメータの統計学的比較 ..... 45
Table 14 エチニルエストラジオールの血漿薬物動態パラメータ ..... 47
Table 15 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿薬物動態パラメータ ..... 47
Table 16 エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau}$及び $C_{max}$）の統計解析 ..... 48
Table 17 エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態パラメータ（$t_{max}$）の統計解析 ..... 48
Table 18 用法 B（アプレミラストと経口避妊薬を併用）サイクルでのアプレミラスト血漿中濃度 ..... 49
Table 19 メトトレキサート血漿薬物動態パラメータの要約（Day 1 及び Day 8） ..... 51
Table 20 7-ヒドロキシメトトレキサートの血漿薬物動態パラメータの要約（Day 1 及び Day 8） ..... 52
Table 21 Day 7 及び Day 8 の午前投与後のアプレミラスト血漿薬物動態パラメータの要約 ..... 52
Table 22 メトトレキサート、7-ヒドロキシメトトレキサート及びアプレミラストの血漿薬物動態パラメータ（AUC 及び $C_{max}$）の統計解析 ..... 53
Table 23 アプレミラスト血漿中濃度定常状態の統計解析 ..... 53
Table 24 中等度又は重度肝機能障害被験者及び背景因子を合わせた健康被験者でのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータの要約 ..... 55
Table 25 アプレミラスト血漿薬物動態パラメータ（$AUC_{\infty}$及び $C_{max}$）の統計解析 ..... 55
Table 26 アプレミラスト血漿薬物動態パラメータ（$t_{max}$）の統計解析 ..... 56
Table 27 中等度又は重度肝機能障害被験者及び背景因子を合わせた健康被験者での M12 の血漿薬物動態パラメータの要約 ..... 56
Table 28 M12 の血漿薬物動態パラメータ（$AUC_{\infty}$及び $C_{max}$）の統計解析 ..... 57
Table 29 M12 の血漿薬物動態パラメータ（$t_{max}$）の統計解析 ..... 57

Table 30 血漿中アプレミラストの薬物動態学的パラメータの概要（幾何平均値［CV%］） ..... 59
Table 31 主代謝物 M12 の薬物動態パラメータの概要 ..... 59
Table 32 重度腎機能障害被験者及び背景因子を合わせた健康被験者での血漿アプレミラスト薬物動態パラメータの要約 ..... 60
Table 33 主代謝物 M12 の薬物動態パラメータの要約 ..... 61
Table 34 アプレミラスト（20 及び 40 mg）を日本人、中国人及び白人健康被験者に単回投与したときのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータ ..... 62
Table 35 日本人－白人健康被験者、中国人－白人健康被験者間での薬物動態パラメータ（$AUC_t$、$AUC_\infty$、$C_{max}$）の比較に関する統計解析 ..... 63
Table 36 日本人－白人健康被験者、中国人－白人健康被験者間での薬物動態パラメータ（$t_{max}$）に関する統計学的比較 ..... 64
Table 37 男女高齢／非高齢健康被験者でのアプレミラスト血漿薬物動態パラメータ ..... 66
Table 38 年齢別又は性別アプレミラスト血漿薬物動態パラメータ ..... 66
Table 39 アプレミラスト薬物動態パラメータ（$AUC_t$、$AUC_\infty$、$C_{max}$）に対する年齢及び性別の影響に関する統計解析 ..... 67
Table 40 アプレミラスト薬物動態パラメータ（$t_{max}$）に対する年齢及び性別の影響に関する統計解析 ..... 67
Table 41 時間を一致させたベースライン補正後の QTcI（msec）の統計解析：モキシフロキサシン対プラセボ ..... 70
Table 42 時間を一致させたベースライン補正後の QTcI（msec）の統計解析：アプレミラスト 30 mg BID 対プラセボ ..... 70
Table 43 時間を一致させたベースライン補正後の QTcI（msec）の統計解析：アプレミラスト 50 mg BID 対プラセボ ..... 70
Table 44 Day 5 での反復経口投与後のアプレミラスト、M12 及び M14 血漿薬物動態パラメータの要約 ..... 71
Table 45 アプレミラストを日本人中等症～重症局面型乾癬患者に 20 週間反復投与したときの薬物動態パラメータ（頻回採血データ） ..... 75
Table 46 母集団薬物動態パラメータ ..... 75
Table 47 モデルから導き出したアプレミラスト母集団薬物動態パラメータ ..... 80
Table 48 最終薬物動態モデルから導き出されたアプレミラスト母集団薬物動態パラメータ ..... 82
Table 49 乾癬性関節炎患者での午前投与後のアプレミラスト薬物動態パラメータの要約統計量 ..... 86
Table 50 アプレミラストの母集団薬物動態パラメータ ..... 86
Table 51 中等症～重症局面型乾癬患者での 10 mg BID、20 mg BID 及び 30 mg BID の午前投与後の薬物動態パラメータの要約 ..... 89
Table 52 アプレミラストの母集団薬物動態パラメータ ..... 90

Table 53 局面型乾癬患者での 20 mg BID 又は 30 mg BID 午前投与後の薬物動態パラメータの要約 ..... 91
Table 54 皮膚生検試料での組織学的検査結果のベースラインからの変化率%（中央値） ..... 92
Table 55 関連炎症マーカー遺伝子発現のベースラインからの変化率%（中央値） ..... 94
Table 56 重症局面型乾癬患者にアプレミラストを 29 日間反復投与（20 mg QD）したときの薬物動態パラメータ ..... 95
Table 57 軽症喘息患者にアプレミラストを 29 日間反復投与（20 mg QD 又は 40 mg BID）したときの薬物動態パラメータ ..... 97
Table 58 アプレミラストを関節リウマチ患者に 12 週間反復投与したときの薬物動態パラメータ ..... 99
Table 59 構造薬物動態モデル由来のアプレミラストの母集団薬物動態パラメータ ..... 100
Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約 ..... 120
Table 61 アプレミラスト +経口避妊薬（OC）の薬物動態パラメータの要約 ..... 132
Table 62 バイオアベイラビリティ試験の要約 ..... 133

## LIST OF FIGURES

Figure 1 アプレミラストの推定代謝経路 ..... 19
Figure 2 ヒトでのアプレミラストの推定代謝経路 ..... 36
Figure 3 時間を一致させ、プラセボ補正した QTcI のベースラインからの変化（ΔΔQTcI）とアプレミラスト血漿中濃度との関係 ..... 71
Figure 4 日本人及び外国人中等症～重症局面型乾癬患者の定常状態での $C_{max}$ 及び AUC ..... 76
Figure 5 日本人（■）及び外国人（■）中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの血漿中濃度の 90%推定区間 ..... 77
Figure 6 日本人中等症～重症局面型乾癬患者での曝露量（定常状態 AUC）–応答性（PASI-75）関係 ..... 78
Figure 7 定常状態でのアプレミラスト曝露量パラメータ（定常状態 AUC）とクレアチニンクリアランスの関係 ..... 84
Figure 8 事後算出された被験者別アプレミラストの経口クリアランス（全身クリアランス）とクレアチニンクリアランス（各腎機能群）の関係 ..... 101
Figure 9 健康被験者にアプレミラストを投与したときの用量補正 AUC の試験間比較 ..... 106
Figure 10 健康被験者及び局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者での投与量補正 AUC ..... 107
Figure 11 白人、白人ヒスパニック、非白人ヒスパニック及びアフリカ系アメリカ人健康被験者でのアプレミラスト $C_{max}$ 曝露量の比較 ..... 109
Figure 12 白人、白人ヒスパニック、非白人ヒスパニック及びアフリカ系アメリカ人健康被験者でのアプレミラスト $AUC_{\infty}$ / $AUC_{\tau}$ 曝露量の比較 ..... 110

Figure 13 乾癬性関節炎患者の定常状態アプレミラスト血漿中濃度推移（中央値及び 90% CI）に対する重度腎機能障害の影響についてのシミュレーション結果 ..... 111

## 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） |
|---|---|---|
| ACR | American College of Rheumatology | 米国リウマチ学会基準 |
| 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 |
| ADME | Absorption distribution metabolism excretion | 吸収、分布、代謝、排泄 |
| AMS | Accelerator mass spectrometry | 加速器質量分析 |
| ANCOVA | Analysis of covariance | 共分散分析 |
| ANOVA | Analysis of variance | 分散分析 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{act-\infty}$ | Area under the plasma concentration-time curve from activation of Enterion™ capsule to infinity | Enterion™カプセル起動時から無限時間までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{act-t}$ | Area under the plasma concentration-time curve from activation of Enterion™ capsule to the last measurable concentration | Enterion™カプセル起動時から最終測定可能濃度時点までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | Area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state | 定常状態に達した後の一投与間隔（τ）内の濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{8h}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to 8 hours | 時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{24h}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours | 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{48h}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to 48 hours | 時間 0 から投与 48 時間後までの濃度時間曲線下面積 |
| AUCUD | Area under the concentration-time curve of unchanged drug | 未変化体の濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_t$ | Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t | 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_\tau$ | 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 |
| AUCTRA | Area under the concentration-time curve of total radioactivity | 総放射能の濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_\infty$ | 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 |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳がん耐性タンパク質 |
| BID | Twice daily (or 2 times a day) | 1 日 2 回 |
| BLQ | Below the limit of quantitation | 定量限界未満 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| cDNA | Complementary deoxyribonucleic acid | 相補的デオキシリボ核酸 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL | Total body clearance of drug from the plasma | 全身クリアランス |
| $C_{last}$ | Plasma concentration at measurable final time point | 測定可能な最終時点での血漿中濃度 |
| $CL_{cr}$ | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| 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 |
| $CL_r$ | Renal clearance of drug | 腎クリアランス |
| $CL_{r,\tau}$ | Renal clearance of drug during a dosage interval (τ) | 投与間隔 τ での腎クリアランス |
| $CL_{ss}/F$ | Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration at steady state | 定常状態での経口クリアランス（全身クリアランス） |
| $C_{max}$ | Peak maximum plasma concentration of the drug | 最高血漿中濃度 |
| $C_{max,ss}$ | Peak maximum drug concentration at steady state | 定常状態での最高血漿中濃度 |

| 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） |
|---|---|---|
| $C_{min}$ | Minimum drug concentration | 最低血漿中濃度 |
| $C_{min,ss}$ | Minimum drug concentration at steady state | 定常状態での最低血漿中濃度 |
| $C_{trough}$ | Plasma concentration at the end of the dosing interval | 投与間隔終了時の血漿中濃度 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| CXCL | Chemokine ligand | ケモカインリガンド |
| DC | Myeloid dendritic cell | 骨髄性樹枝状細胞 |
| 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 |
| $E_{50}$ | Exposure of drug producing 50% of $E_{max}$ (maximum effect of a drug produces) | 50%有効曝露量 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体ろ過速度 |
| $E_{max}$ | Maximum effect | 薬物により引き起こされる最大効果 |
| $F_{abs}$ | Absorption rate | 吸収率 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| Fe | Fraction of the systemically available drug excreted into the urine | 尿中排泄率 |
| $Fe_{\tau}$ | Fraction of the systemically available drug excreted into the urine during a dosage interval (τ) | 投与間隔 τ での尿中排泄率 |
| FI | Fall index | 低下指標 |
| $F_{rel\ \infty}$ | Relative bioavailability based on the $AUC_{\infty}$ or $AUC_{act\text{-}\infty}$ | $AUC_{\infty}$又は $AUC_{act\text{-}\infty}$に基づいた相対的バイオアベイラビリティ |
| $F_{rel\ last}$ | Relative bioavailability based on the $AUC_t$ or $AUC_{act\text{-}t}$ | $AUC_t$ 又は $AUC_{act\text{-}t}$ に基づいた相対的バイオアベイラビリティ |
| GI | Gastrointestinal | 消化管 |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire – Disability Index | ― |
| HARP | Human acid ribosome protein | ヒト酸性リボソームタンパク質 |
| HEK | Human embryonic kidney | ヒト胎児腎臓 |
| HLA-DR | Human leukocyte antigen-DR | ヒト白血球抗-DR |
| ICAM | Intercellular adhesion molecule | 細胞間接着分子 |
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| $IC_{50}$ | Concentration of drug producing 50% inhibition | 50%阻害濃度 |
| IFN | Interferon | インターフェロン |
| IL | Interleukin | インターロイキン |
| iNOS | Inducible nitric oxide synthase | 誘導型一酸化窒素合成酵素 |
| K16 | Keratin16 | ケラチン 16 |
| Ka | First order rate of absorption | 一次吸収速度定数 |
| Lag | Lag time of absorption | 吸収遅延時間 |
| LBW | Lean body weight | 除脂肪体重 |
| LC | Liquid chromatography | 液体クロマトグラフィー |
| LC/MS | Liquid chromatography/ mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー／質量分析 |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography/tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 |
| LLC-PK1 | Porcine kidney epithelial cells | ブタ腎上皮細胞 |
| LOCF | Last observation carried forward | 時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること |
| LOQ | Low of QC | 低濃度 QC |
| LPS | Lipopolysaccharide | リポ多糖 |
| Ln | Natural logarithm | 自然対数 |

| 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） |
|---|---|---|
| LS | Least squares | 最小二乗 |
| MCP | Monocyte chemoattractant protein | 単球遊走因子 |
| MIP | Macrophage inflammatory protein | マクロファージ炎症性タンパク質 |
| MMP | Matrix metalloproteinase | マトリックスメタロプロテアーゼ |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid | メッセンジャーリボ核酸 |
| MRP | Multidrug resistance-related protein | 多剤耐性関連タンパク質 |
| MTX | Methotrexate | メトトレキサート |
| NONMEM | Nonlinear mixed effect model | 非線形混合効果モデル |
| N | Number of subject | 被験者数 |
| NA | Not applicable | 該当なし |
| NC | Not calculated | 算出せず |
| ND | Not detected | 検出されず |
| NK | Natural killer | ナチュラルキラー |
| NK-T | Natural killer-T cell | ナチュラルキラーT 細胞 |
| NRI | Non-responder imputation | 欠測症例をノンレスポンダーとして補完する手法 |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| OFV | Objective function value | 目的関数 |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学的作用 |
| $P_{app}$ | Apparent permeability coefficient | みかけの膜透過係数 |
| 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 |
| PDE4 | Phosphodiesterase type 4 | ホスホジエステラーゼタイプ 4 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖タンパク |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PK/PD | Pharmacokinetic/pharmacodynamic | 薬物動態学的／薬力学的 |
| PR | PR interval of ECG | ECG での PR 間隔 |
| PsA | Psoriatic arthritis | 乾癬性関節炎 |
| PSOR | Psoriasis | 乾癬 |
| QC | Quality control | 精度管理 |
| QD | Daily | 1 日 1 回 |
| QTc | Corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| QTcB | QT interval corrected using Bazett's formula | Bazett 式を用いた補正 QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected using Fridericia’s formula | Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔 |
| QTcI | Individually corrected QT | 被験者ごとに補正した QT 間隔 |
| R (AUC) | Accumulation ratio based on the AUC | AUC から算出した蓄積率 |
| R ($C_{max}$) | Accumulation ratio based on the $C_{max}$ | $C_{max}$ から算出した蓄積率 |
| RSE | Relative standard error | 相対標準誤差 |
| RT-PCR | Real-time polymerase chain reaction | リアルタイム PCR |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| sPGA | Static Physician Global Assessment | 医師による静的全般評価 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| Th | Helper T cell | ヘルパーT 細胞 |
| TIMP | Tissue inhibitor of metallo proteinase1 | メタロプロテイナーゼ 1 の組織阻害物質 |
| $t_{last}$ | The last measurable time point | 測定可能最終時点 |

| 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） |
|---|---|---|
| $t_{max}$ | Time to peak (maximum) drug concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TNF-α | Tumor necrosis factor-alpha | 腫瘍壊死因子-α |
| UK | United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland | グレート・ブリテン及び北アイルランド連合王国 |
| US | United States of America | アメリカ合衆国　（米国） |
| $V_z/F$ | Apparent volume of distribution during the terminal ($\lambda_z$) phase after extravascular administration | 経口投与時の消失相のみかけの分布容積 |
| $\lambda_z$ | First-order terminal elimination rate constant value | 最終相一次消失速度定数 |
| $V_c/F$ | Apparent central volume of distribution | 中央コンパートメントのみかけの分布容積 |
| VPC | Visual predictive check | モデル予測性の目視確認 |
| $V_{ss}$ | Distribution volume at steady state | 定常状態での分布容積 |
| $V_{ss}/F$ | Apparent Distribution volume at steady state | みかけの定常状態分布容積 |
| $V_z$ | Apparent volume of distribution during the terminal ($\lambda_z$) phase | みかけの消失相分布容積 |

# 1. 背景及び概観

アプレミラストは、標的分子であるホスホジエステラーゼタイプ 4（PDE4）の阻害を介して種々の炎症性経路を調整する新規経口薬である。アプレミラストは、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。局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった尋常性乾癬、関節症性乾癬に対する治療を効能効果として承認申請を行った。アプレミラストの臨床開発プログラムの一環として実施された臨床薬理試験を以下に要約した。さらに、ヒト生体試料を用いた非臨床薬物動態試験についても要約した。

## 1.1. ヒト臨床薬理学

ヒトでのアプレミラストの薬物動態の特性について、臨床薬理試験 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 相試験計 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*-エナンチオマーである CC-10007 の光学異性体変換は in vivo で認められなかった。

健康被験者に空腹時経口投与したとき、アプレミラストは消化管 全体から急速に吸収され、最高血漿中濃度（$C_{max}$）は投与後約 2.5 時間に認められ、絶対バイオアベイラビリティ（BA）の平均値は 73.2%であった（2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.2.4 項）。近位小腸 、遠位小腸 及び結腸部位に微粒子製剤としてアプレミラストを投与したとき、同一用量を経口投与した場合に比較して、アプレミラストの相対的 BA はそれぞれ約 93%、77%及び 51%であった（2.7.2.2.2.4 項）。アプレミラストの薬物動態は線形性を示し、50 mg を 1 日 2 回（BID）又は 80 mg を 1 日 1 回（QD）投与までの用量で、濃度時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加した（2.7.2.2.2.1 項、2.7.2.2.2.2 項）。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（2.7.2.2.2.5 項）。アプレミラストの in vitro 血漿タンパク結合率は約 68%であった（2.6.4.4.2 項）。アプレミラストのみかけ上の分布容積平均値は 87 L であり、組織への分布が示唆された（2.7.2.2.2.4 項）。

アプレミラストは、主にチトクローム P450（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（Fe）は 3%未満であった（2.7.2.2.2.3 項）。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 での薬理活性が未変化体によるものであることが示された。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（2.7.2.2.2.4 項）、$t_{1/2}$ は約 6～9 時間であった。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。

CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2A6 は、いずれもアプレミラストの代謝に関与している。ケトコナゾールとの併用投与により、アプレミラストの時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{\infty}$）及び $C_{max}$ は、それぞれ約 36%及び 5%上昇した（2.7.2.2.2.6 項）。アプレミラストを強力な CYP3A4 及び P 糖タンパク（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された。リファンピ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、経口クリアランス（全身クリアランス）（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（2.7.2.2.2.7 項）。この結果、リファンピン等の強力な 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（2.7.2.2.2.8 項）。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。

アプレミラストが CYP を介して併用薬の薬物動態に影響を与える可能性に関しては、in vitro 及び in vivo の両面から更に評価した。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 で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、アプレミラストは評価した低濃度（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 µmol/L 又は 46,000 ng/mL）では、CYP3A4 及び CYP2B6 酵素活性をそれぞれ約 3.7 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（2.7.2.2.2.15 項、2.7.2.2.3.3 項）。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。

アプレミラストは in vitro で 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ことはないと考えられた。

メトトレキサート（MTX）は、アプレミラストの曝露量に影響しなかった。また、アプレミラストも MTX 及びその代謝物である 7-ヒドロキシメトトレキサート（7-OH MTX）の曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.9 項）。したがって、アプレミラストと MTX には薬物相互作用 はなく、アプレミラストと MTX 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。

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、肝機能障害被験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、$AUC_{\infty}$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に対応する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に対応する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対応する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被験者での用量調整は不要であると考えられた（2.7.2.2.2.11 項）。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、$AUC_{\infty}$及び$C_{max}$はそれぞれ約 88%、42%上昇した（2.7.2.2.2.12 項）。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、重度腎機能障害被験者（推算糸球体ろ過速度［eGFR］＜30 mL/min/1.73 $m^2$ 又はクレアチニンクリアランス［$CL_{cr}$］＜30 mL/min）に対する投与量は 30 mg QD に減量することが推奨される。

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（2.7.2.2.2.13 項）。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。

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（2.7.2.2.2.14 項）。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。

局面型乾癬、乾癬性関節炎、喘息又は関節リウマチ患者でのアプレミラストの薬物動態パラメータは、類似していた（2.7.2.2.3.2 項、2.7.2.2.3.3 項、2.7.2.2.3.5 項、2.7.2.2.3.8 項、2.7.2.2.3.9 項）。初期の母集団薬物動態解析である CC-10004-PSA-002-PK 試験（以下 PSA-002-PK 試験、2.7.2.2.3.3 項）及び CC-10004-RA-002-PK 試験（以下 RA-002-PK 試験、2.7.2.2.3.9 項）では、被験者の多く（実際のデータ）が男性であったが、CC-10004-PSOR-008-PK 試験（以下 PSOR-008-PK 試験、2.7.2.2.3.2 項）では、男女比のよりバランスがとれた解析集団の薬物動態データを母集団薬物動態解析で使用しているため、得られた最終母集団薬物動態モデルでは曝露量の変動要因についてより明確に記述することが可能であった。PSOR-008-PK 試験（2.7.2.2.3.2 項）では、アプレミラストの経口クリアランス（CL/F）については性別及び疾病が統計学的に有意な共変量であることが確認された。局面型乾癬患者の CL/F は、健康被験者と比較して約 20%低下し、女性局面型乾癬患者の CL/F は男性患者と比較して約 31%低下した。しかし、これらの低下は、CL/F について予測された被験者間変動内であったため、中等症～重症の局面型乾癬患者では性別による投与量調節は不要と考えられた。健康被験者での頻回採血薬物動態データでは男女人数が異なっていたため、健康被験者での CL/F の典型値は各解析で異なっていた。すなわち、PSA-002-PK 試験（2.7.2.2.3.3 項）では 11.5 L/h、RA-002-PK 試験（2.7.2.2.3.9 項）では 11.2 L/h、PSOR-008-PK 試験（2.7.2.2.3.2 項）では 9.25 L/h であった。しかし、乾癬性関節炎、関節リウマチ及び局面型乾癬患者では、アプレミラストの CL/F は、それぞれ 7.34、7.6 及び 7.4 L/h であり、同程度であった。乾癬性関節炎、関節リウマチ及び局面型乾癬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、CC-10004-PSOR-011-PK 試験（以下 PSOR-011-PK 試験、2.7.2.2.3.1 項）では、日本人局面型乾癬患者を対象とした CC-10004-PSOR-011 試験及び他の国外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（乾癬性関節炎、関節リウマチ及び局面型乾癬）、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。

さらに QT/QTc（補正 QT 間隔）評価試験（thorough QT 試験）である CC-10004-PK-008 試験（以下 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（2.7.2.2.2.15 項）。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。

## 1.2. ヒト生体試料を用いた薬物動態試験

ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験の一覧表を Table 1 に示した。これらの試験の詳細については、2.6.4.4 項、2.6.4.5 項、2.6.4.7 項及び 2.6.4.8 項に記載した。

アプレミラストのヒト血漿タンパク率は 68%と中程度であり、0.25～2.5 µg/mL の濃度範囲では濃度非依存的であった（2.6.4.4.2 項）。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞によるアプレミラストの代謝活性は in vitro では低かった（2.6.4.5.2 項）。ヒト肝細胞では、主代謝経路は加水分解、*O*-脱メチル化及び *O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合である。*N*-脱アセチル化も in vitro ではマイナーな代謝経路であった。アプレミラストのフタルイミド環の非酵素加水分解により多くの化合物が生成した。6～14 歳の若齢被験者の肝ミクロソーム及び肝細胞での代謝経路は、成人肝ミクロソーム及び肝細胞で観察された代謝経路と同様であった（2.6.4.5.3 項）。

選択的 CYP 阻害薬とヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験及び相補的デオキシリボ核酸（cDNA）発現ヒト CYP 分子種存在下の代謝試験から、CYP3A4 が主にアプレミラストの酸化的代謝に寄与しており、CYP1A2 及び CYP2A6 もわずかではあるが寄与していることが確認された（2.6.4.7.1 項）。

ヒト肝ミクロソームでは、アプレミラストは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の酵素活性を直接的には阻害せず、$IC_{50}$ 値は>100 µmol/L であった（2.6.4.7.2 項）。アプレミラストは、CYP2C8 に対しては弱い直接的阻害作用を示し、$IC_{50}$ は 56.1 µmol/L と算出された。さらに、アプレミラストの濃度が 10 µmol/L までは、これらの分子種のいずれでも時間依存的阻害はほとんど認められなかった。ヒト培養肝細胞では、アプレミラスト（1～100 µmol/L）は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 の酵素活性を顕著に誘導することはなかった（2.6.4.7.3 項）。1 及び 10 µmol/L のアプレミラストでは CYP3A4 活性に対する影響は認められなかったが、100 µmol/L の濃度では CYP3A4 は 3.7 倍まで誘導された（リファンピンの 1/2 程度）。一方、アプレミラストを 1 日 2 回 30 mg を反復投与した場合の $C_{max}$ 平均値は約 670 ng/mL（1.5 µM）であることから（2.7.2.2.3.5 項）、CYP 基質とアプレミラストを併用投与しても CYP の阻害や誘導により臨床上問題となる薬物相互作用は起こらないと考えられた。

アプレミラストによる P-gp 阻害は 20 µmol/L の濃度までは認められなかったが、50 µmol/L の濃度では 50%未満の阻害が認められた（2.6.4.7.4 項）。最高予測臨床投与量である 30 mg では、消化管でのアプレミラスト濃度は 260 µmol/L（30 mg/250 mL）に達すると考えられる。このアプレミラスト濃度（260 µmol/L）と P-gp の $IC_{50}$（> 50 µmol/L）との比率は<5 であり、アプレミラストが有意に消化管中の P-gp を阻害するとは考えにくかった。アプレミラストは P-gp の基質であるが、その吸収は P-gp により制限されず、未変化体の排泄も主要な排泄メカニズムではない。したがって、アプレミラストと P-gp 阻害薬を併用投与した場合でも、臨床で意味のあるような薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

アプレミラスト（10 又は 20 µmol/L まで）は BCRP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターをほとんど阻害せず、これらのトランスポーターの基質と臨床用量のアプレミラストを併用投与した場合でも薬物相互作用は起こらないと考えられた（2.6.4.7.5 項）。

アプレミラストは MRP8 を阻害し、2 及び 20 µM での阻害率はそれぞれ 42.7%及び 59.8%であった。MRP8 の薬物動態での役割は明らかになっていないため、この阻害と臨床との関連性は不明である。トランスポーター発現細胞による in vitro 試験では、アプレミラストが BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質とはならないことが示されており、これらトランスポーターの阻害薬との薬物相互作用は起こさないと考えられた（2.6.4.7.5 項）。

**Table 1　ヒト生体試料を用いた薬物動態試験の概要**

| 添付資料番号<br>報告書番号 | 目的 | 生体試料 | アプレミラスト<br>濃度 |
|---|---|---|---|
| **タンパク結合** | | | |
| 4.2.2.3.1<br>CC-10004-DMPK-026 | マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿に対するアプレミラストの in vitro タンパク結合測定 | マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿 | 0.25、0.75 及び 2.5 µg/mL |
| **代謝** | | | |
| 4.2.2.4.2<br>CC-10004-DMPK-023 | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝細胞での[$^{14}$C]-アプレミラストの in vitro 代謝 | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝細胞 | 5 及び 25 µmol/L |
| 4.2.2.4.3<br>1398/261 | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームでの [$^{14}$C]-アプレミラストの in vitro 代謝 | マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム | 1、10 及び 50 µmol/L |
| 4.2.2.4.4<br>CC-10004-DMPK-038 | マウス及びヒト由来の成人/成熟動物及び若齢者/若齢動物肝ミクロソーム及びヒト肝細胞でのアプレミラストの in vitro 代謝 | ヒト成人及び若齢者肝細胞及び肝ミクロソーム<br>成熟及び若齢マウス由来の肝ミクロソーム | 1 及び 10 µmol/L |
| 4.2.2.6.1<br>1398/393 | ヒト肝ミクロソームでのヒト in vitro 代謝に関与している CYP 分子種の同定 | ヒト肝ミクロソーム及び cDNA 発現ヒト CYP 分子種 | 200 µmol/L |
| **CYP 誘導、CYP 阻害及び薬物トランスポーター** | | | |
| 4.2.2.6.3<br>1398/227 | ヒト肝ミクロソーム CYP 活性に対する阻害薬としてのアプレミラストの評価 | ヒト肝ミクロソーム | 1、10 及び 100 µmol/L |
| 4.2.2.6.4<br>CC-10004-DMPK-039 | ヒト肝ミクロソーム CYP 活性（2A6、2B6、2C8）に対する阻害薬としてのアプレミラストの評価 | ヒト肝ミクロソーム | 0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 µmol/L |
| 4.2.2.6.2<br>CC-10004-DMPK-012 | 培養ヒト肝細胞での CYP 発現誘導薬としてのアプレミラストの in vitro 評価 | ヒト肝細胞 | 1、10 及び 100 µmol/L |
| 4.2.2.6.5<br>CC-10004-DMPK-017 | P-gp の基質又は阻害薬としてのアプレミラストの in vitro 評価 | ヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞 | 0.01、0.03、0.08、0.2、0.51、1、1.3、3、3.2、8、10、20、35 及び 50 µmol/L |
| 4.2.2.6.6<br>CC-10004-DMPK-027 | ヒト OAT1 及びヒト OAT3 の阻害薬としてのアプレミラストの in vitro 評価 | ヒト OAT1 及びヒト OAT3 導入 *Xenopus laevis* 卵母細胞 | 2 及び 10 µmol/L |
| 4.2.2.6.7<br>CC-10004-DMPK-036 | BCRP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP8 の阻害薬としてのアプレミラストの in vitro 評価 | ヒト BCRP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP8 含有膜小嚢 | 2 及び 20 µmol/L |
| 4.2.2.6.8<br>CC-10004-DMPK-040 | OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬としてのアプレミラストの in vitro 評価 | ヒト OCT2-、OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞 | 2 及び 20 µmol/L |
| 4.2.2.6.9<br>CC-10004-DMPK-1347 | BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてのアプレミラストの in vitro 評価 | ヒト BCRP 発現 LLC-PK1 細胞; ヒト OAT1 及び OAT3 発現 $S_2$ 細胞; ヒト OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞 | 1 及び 10 µmol/L |

BCRP = 乳がん耐性タンパク質; cDNA = 相補的デオキシリボ核酸; CYP = チトクローム P450 酵素; HEK293 細胞 = ヒト胎児腎臓 293 細胞; LLC-PK1 = ブタ腎臓上皮細胞株; MRP = 多剤耐性関連タンパク質; OAT = 有機アニオントランスポーター; OATP = 有機アニオントランスポートポリペプチド; OCT = 有機カチオントランスポーター; P-gp = P 糖タンパク

## 1.3. 薬力学

アプレミラストの薬力学は、CC-10004-PSOR-001 試験（以下 PSOR-001 試験、2.7.2.2.3.7 項）、CC-10004-PSOR-004 試験（以下 PSOR-004 試験、2.7.2.2.3.6 項）、CC-10004-PSA-002 試験（以下 PSA-002 試験、2.7.2.2.3.3 項）及び CC-10004-PSOR-009 試験（以下 PSOR-009 試験、2.7.2.2.3.10 項）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枝状細胞及び 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 Day 29 に、PSOR-004 試験では Week 2 及び Week 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認められた。PSOR-001 試験では、エンドトキシンに応答した全血の TNF-α 産生能の低下が、アプレミラスト投与 2 時間後に観察された。PSOR-004 試験では、インターロイキン（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 をエンコードする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。CC-10004-PSOR-009-PD 試験（以下 PSOR-009-PD 試験）では、Week 16（LOCF）の末梢血での炎症性バイオマーカーを観察した。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。CC-10004-PSA-002-PD 試験（以下 PSA-002-PD 試験）では、アプレミラスト投与は 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、腫瘍壊死因子（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 の低下及びフォン・ヴィレブランド因子（vWF）及び IL-10 の上昇に関連していた。これらのうち TNF-α の減少及び vWF の増加は、ACR20 臨床レスポンスの達成と有意に関連していた。さらに、Week 40 には、アプレミラスト投与群で、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は、iNOS、TNF-α、IL-23 及び IL-17 等いくつかの炎症性メディエーターの部分的な阻害が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

# 2. 個々の試験結果の要約

## 2.1. ヒト生体試料を用いた試験

### 2.1.1. In vitro 血漿タンパク結合

報告書番号 CC-10004-DMPK-026（評価資料）

In vitro でのタンパク結合を 0.25、0.75 及び 2.5 µg/mL の濃度で、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿を用いて限外ろ過法により評価した。

アプレミラストの結合率平均値は、マウス血漿で 88.6% ± 2.3%、ラット血漿で 90.6% ± 0.9%、ウサギ血漿で 80.9% ± 1.2%、サル血漿で 84.3% ± 1.5%、ヒト血漿で 68.3% ± 0.9%であった。

### 2.1.2. 肝ミクロソームでの代謝

報告書番号 1398/393（評価資料）

本試験は、1 mg/mL の雌雄マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び男女ヒト肝ミクロソーム並びに 10 mM のアプレミラストを用いて実施した。代謝反応は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸を添加することにより開始し、60 又は 120 分後にアセトニトリルを添加し反応を停止した。

アプレミラストは、非酵素的（フタルイミド環の加水分解による代謝物 M1 及び M2 生成）、非 CYP 依存性加水分解（*N*-脱アセチルによる M7 生成）及び CYP 依存性酸化（*O*-脱アルキルによる M3 及び他の微量代謝物の生成）を含む複数の経路で代謝されることが示された（Figure 1）。ヒト肝ミクロソームにより生成した代謝物はすべて、1 種類以上の動物のミクロソームで生成した。ラットを除いて、いずれの動物種でも代謝に性差は認められなかった。

### 2.1.3. 肝細胞での代謝

報告書番号 CC-10004-DMPK-023（参考資料）

本試験では、最終生存細胞数が $1 \times 10^6$ 個/mL のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト凍結肝細胞並びに 5 及び 25 µmol/L の [$^{14}$C]-アプレミラストを用いた。7-エトキシクマリン及び 7-ヒドロキシクマリンを陽性対照とした。さらに、クロマトグラフィー溶出液分画を時間ごとに採取し（15 sec/フラクション）、代謝物の同定を行った。

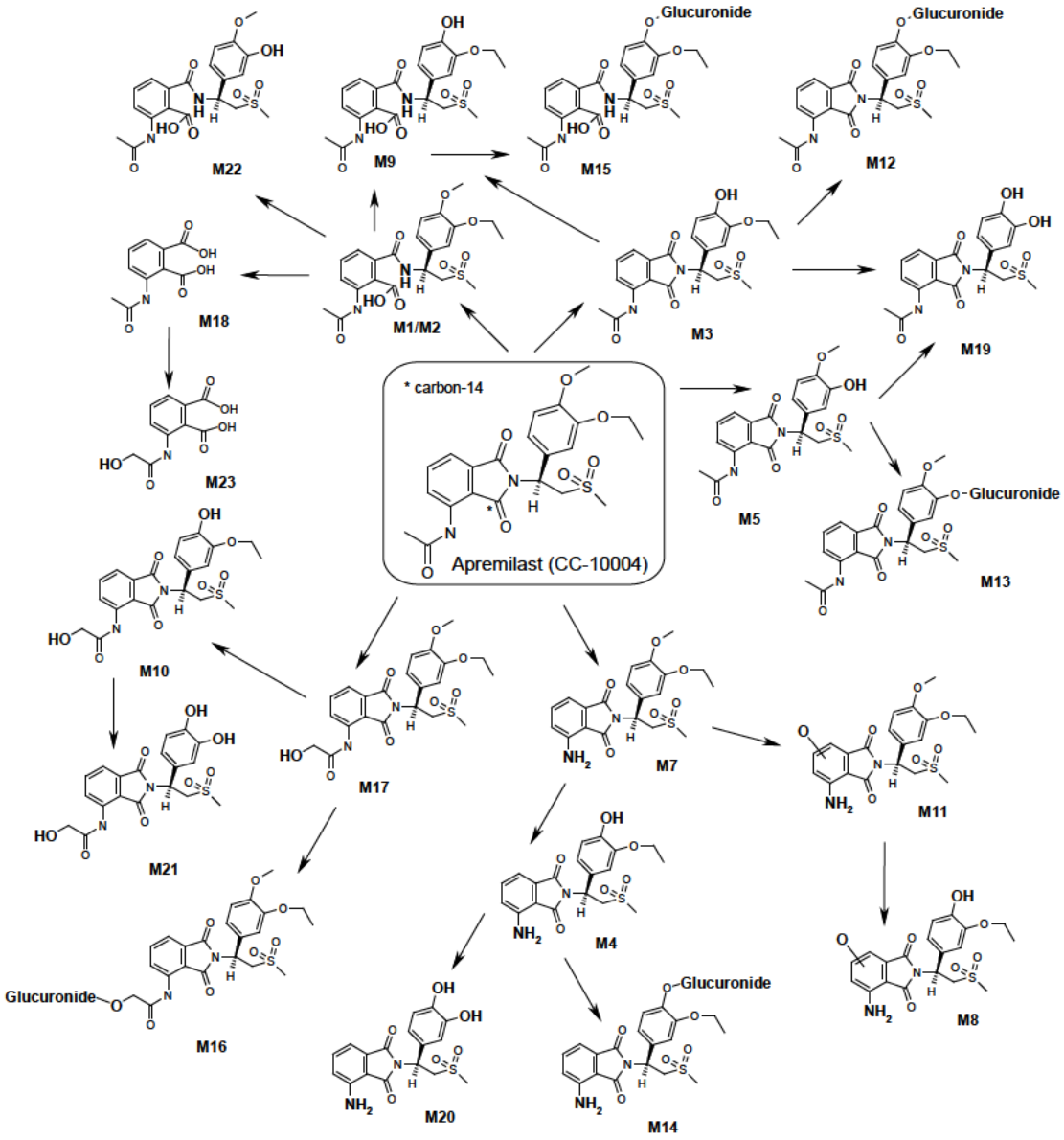
アプレミラストは、インキュベーション試料中では不安定であり、肝細胞非存在下 4 時間のインキュベーション後の残存率はわずかに 69.0%であった。この時点で顕著な量の開環加水分解体 M1/M2 及び M18 が認められた（Figure 1）。

アプレミラストは、ウサギ肝細胞では強く代謝されるが、ラット肝細胞での代謝は中程度であり、マウス、イヌ、サル及びヒト肝細胞による代謝は限定的であった。

Figure 2 にヒトでの推定代謝経路を示した。12 個の代謝物ピーク（M1/M2、M3、M4、M7、M11、M12、M14、M15、M16、M17、M18、M23）の特性が明らかにされており、一部は同定されている。M1/M2 及び M18 は、いずれの動物種の肝細胞でも、陰性対照試料と同等以下であった。ウサギ肝細胞の場合、高濃度の M14 の生成が観察され総放射能の 25.4%～29.7%であった。他のすべての動物種の肝細胞では、M14 由来の放射能は低く、総放射能の 0.8%～2.6%であった。M3、M7、M12 はすべての動物種の肝細胞中で生成した。他の微量代謝物で検出可能な放射能を有していたのは、M4（マウス、ラット、ウサギ肝細胞）、M15（ラット、ウサギ、サル肝細胞）、M16（マウス、ラッ

ト、ヒト肝細胞）及び M17（マウス、ラット、ヒト肝細胞）であった。結論として、ヒト肝細胞により in vitro で生成したすべての代謝物は、1 種類以上の動物種の肝細胞で生成していた。

**Figure 1　アプレミラストの推定代謝経路**




CC-10004=アプレミラスト
環加水分解代謝物 M1 及び M2 は一つの構造で表示。
Source: 4.2.2.2.1 項、4.2.2.2.3 項、4.2.2.2.8 項、4.2.2.4.1 項、5.3.3.1.2 項

### 2.1.4. 成熟及び若齢マウス並びにヒトでの in vitro 代謝

報告書番号 CC-10004-DMPK-038（参考資料）

成熟及び若齢男女の凍結肝細胞及び肝ミクロソーム並びに成熟及び若齢 CD-1 マウス肝ミクロソームを、[$^{14}$C]-アプレミラスト（1 及び 10 μM）とインキュベートし、成熟及び若齢個体間で代謝の差

を評価した。並行して陽性対照である[$^{14}$C]-7-エトキシクマリンとインキュベートし、試験に用いたミクロソーム及び凍結肝細胞の代謝能を確認した。

[$^{14}$C]-アプレミラストは、ミクロソーム又は肝細胞が存在しなくても非酵素的に加水分解され、代謝物 M1 及び M2（開環加水分解体）及び M18（3-アセトアミドフタル酸）が生成した。ヒトミクロソーム及び肝細胞存在下で生成したのは、M3（*O*-脱メチル体）、M7（*N*-脱アセチル体、ミクロソームのみ）、M11（*N*-脱アセチル、水酸化体）、M12（*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体）、M13（*O*-脱エチル体のグルクロン酸抱合体）、M14（*N*-脱アセチル、*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体）、M15（開環加水分解、*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体加水分解物）及び M17（水酸化アセトアミド）であった。代謝プロファイルに、成熟男女のヒト肝ミクロソーム（男女混合）と若齢男女の肝ミクロソーム間に大きな定性的な差はなかった。同様に、成熟男女ヒト凍結肝細胞（男女混合）と年少男女ヒト凍結肝細胞間に注目すべき差は認められなかった。以上の結果より、マウス及びヒトで、年齢の違いによる代謝プロファイルの差はないと示唆された。

### 2.1.5. アプレミラスト代謝に関連する CYP 分子種の同定

報告書番号 1398/393（評価資料）

本試験では、アプレミラストの代謝に関与している CYP 分子種を、ヒト肝ミクロソーム、cDNA 発現ヒト CYP 分子種（Supersomes$^{TM}$）及び CYP 分子種の選択的阻害薬を用いて同定した。

CYP3A4 は高い効率でアプレミラストを代謝し、代謝物 M3 が生成した。CYP2A6 を含む他の分子種はアプレミラストを代謝し、代謝物 M5 が生成したが、その程度は限定的であった。

選択的 CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールは、M3 及び M5 の生成を阻害し、アプレミラストの代謝が主として CYP3A4 により触媒されていることが示された。顕著な阻害は、フラフィリン（CYP1A2）、8-メトキシプソラレン（CYP2A6）、モノクロナール抗 CYP2E1、スルファフェナゾール（CYP2C9）及びトラニルシプロミン（CYP2C19）でも認められた。以上要約すると、in vitro データからアプレミラストの代謝には主として CYP3A4 が関与し、CYP1A2 及び CYP2A6 等のその他の分子種も関与しているがその程度は低いと考えられる。

### 2.1.6. CYP 阻害

報告書番号 1398/227（評価資料）

報告書番号 CC-10004-DMPK-039（評価資料）

ヒト肝ミクロソームでの選択された CYP 活性に対するアプレミラストの阻害及び時間依存的影響を評価するために 2 つの試験を実施した。

マーカー酵素として、CYP1A2 に対してはフェナセチン *O*-デエチラーゼ、CYP2A6 に対してはクマリン 7-ヒドロキシラーゼ、CYP2B6 に対してはブプロピオンヒドロキシラーゼ、CYP2C8 に対してはパクリタキセル 6α-ヒドロキシラーゼ、CYP2C9 に対してはトルブタミドメチル-ヒドロキシラーゼ、CYP2C19 に対しては S-メフェニトイン 4-ヒドロキシラーゼ、CYP2D6 に対してはブフラロール 1-ヒドロキシラーゼ、CYP2E1 に対してはラウリン酸 11-ヒドロキシラーゼ、CYP3A4 に対してはテストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ、ミダゾラム 1-ヒドロキシラーゼ及びニフェジピンオキシダーゼを用いた。

直接的な阻害に関しては、既知の阻害薬又はアプレミラスト（100 μM まで）の存在下で実験を行った。時間依存的阻害を評価するために、阻害薬を添加しないで 15 分間プレインキュベートした後、阻害薬を添加して反応を開始した。アプレミラスト及び既知阻害薬による阻害の程度は、それぞれの溶媒対照と比較して評価した。

アプレミラストは、いずれの濃度でも CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 のマーカー酵素活性を顕著に阻害しなかった。アプレミラストは CYP2C8 に対して弱い濃度依存的な阻害作用を示し、$IC_{50}$ は 56.1 µmol/L であった。これらの in vitro の結果及び臨床用量で観察されたアプレミラストの血漿中濃度より、アプレミラストをこれらの CYP 分子種の基質と併用投与した場合、酵素阻害による薬物相互作用は起こらないと考えられた。

### 2.1.7. CYP 誘導

報告書番号 CC-10004-DMPK-012（評価資料）

本試験の目的は、ヒトミクロソーム CYP 活性に対するアプレミラストの誘導効果作用を評価することである。

培養ヒト肝細胞を、ジメチルスルフォキシド（媒体）、アプレミラスト（1、10 又は 100 µmol/L）、オメプラゾール（100 µmol/L）、フェノバルビタール（750 µmol/L）又はリファンピン（10 µmol/L）で 1 日 1 回 3 日間連続して処理した。最終処理後、細胞を収集しミクロソームを調製した。調製したミクロソームを用いて 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化（CYP1A2 のマーカー）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6 のマーカー）、ジクロフェナク 4′-水酸化（CYP2C9 のマーカー）、S-メフェニトイン 4′-水酸化（CYP2C19 のマーカー）及びテストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5 のマーカー）活性を測定した。

アプレミラストは、CYP1A2 及び CYP2C9 活性を濃度依存的に減少させた。CYP1A2 及び CYP2C9 活性の減少は、10 µmol/L のアプレミラストでは 35%、100 µmol/L のアプレミラストでは 45%～73%であった。アプレミラストは、CYP2B6 及び CYP2C19 活性にはほとんど影響を及ぼさなかった。アプレミラストは最高濃度（100 µmol/L アプレミラスト）で、テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ（CYP3A4）活性を 3.7 倍上昇させ、統計学的に有意であったが、同濃度のリファンピンの半分程度の誘導活性であった。100 µmol/L という濃度は、アプレミラストの臨床での $C_{max}$ よりも 100 倍超高く、in vitro 試験で見られた CYP3A4 誘導活性は臨床上問題とならないと考えられた。

### 2.1.8. P 糖タンパクの基質又は阻害薬としてのアプレミラスト

報告書番号 CC-10004-DMPK-017（評価資料）

本試験は、アプレミラストの固有透過性及びアプレミラストが P-gp の基質又は阻害薬として作用する可能性を評価するために実施した。

コントロール細胞及びヒト P-gp 発現ブタ腎上皮細胞（LLC-PK1）を用いて、アプレミラストの固有透過性及び基質又は阻害剤としての薬物トランスポーターP-gp との相互作用を評価した。120 分間のインキュベート後に測定された固有 $P_{app}$（みかけの膜透過係数）値は、コントロール細胞で $21 \times 10^{-6}$ cm/sec であった。陽性対照の透過性と比較した結果、アプレミラストの固有透過性は中程度であった。対照及び P-gp 発現細胞での双方向透過性の指標である net efflux ratio が 27（インキュベーション 120 分後）であったことから、アプレミラストは P-gp により輸送されることが示された。10 µmol/L のアプレミラストの輸送活性を、P-gp 阻害薬であるケトコナゾールの存在下及び非存在下で評価したところ、ケトコナゾールは、アプレミラストの輸送を 92%阻害した。これらの結果は、アプレミラストが P-gp により能動的に輸送されていることを裏付けるものである。アプレミラストは P-gp の基質であるにもかかわらず、ヒトで高い経口バイオアベイラビリティ（BA）（約 73%）を示し、健康被験者でケトコナゾールと併用投与しても、アプレミラストの薬物動態にわずかにしか変化しなかった（$C_{max}$ の 5%上昇及び $AUC_{\infty}$ の約 36%上昇、2.7.2.2.2.4 項）。この結果は、P-gp がアプレミラストの吸収の律速因子ではないことを示唆した。

P-gp 阻害薬としてのアプレミラストの評価を行った。その結果、≤20 µmol/L の濃度のアプレミラストでは P-gp の基質であるジゴキシンの輸送に対し顕著な阻害作用は認められず、≥50 µmol/L

（50 μmol/L でも 50%阻害未満）で弱い阻害作用の可能性が示唆された。予測臨床用量 30 mg でのアプレミラストの腸管内濃度は 260 μmol/L（30 mg/250 mL）と予測されるため、このアプレミラスト濃度（260 μmol/L）と P-gp の $IC_{50}$（>50 μmol/L）の比はおよそ 5 倍未満であると考えられる。すなわち、アプレミラストは消化管で著しく P-gp を阻害することはないと考えられる。

### 2.1.9. その他の薬物トランスポーターに対するアプレミラストの阻害作用

報告書番号 CC-10004-DMPK-027（評価資料）

報告書番号 CC-10004-DMPK-036（評価資料）

報告書番号 CC-10004-DMPK-040（評価資料）

OAT1、OAT3、OCT2、BCRP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP8、OATP1B1 又は OATP1B3 介在薬物輸送をアプレミラストが阻害するか否かを in vitro 試験で評価した。

OAT1 介在による[$^3$H]-*p*-アミノ馬尿酸の取込み及び OAT3 介在 [$^3$H]-エストロン硫酸取込みに対して、アプレミラストが阻害能を有するか否か相補的リボ核酸注入 *Xenopus laevis* 卵母細胞を用いて評価した。BCRP 介在による[$^3$H]-メトトレキサートの efflux 及び MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP8 介在 [$^3$H]-エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の efflux に対する阻害を、適切なトランスポーターを含有する膜小胞を用いて評価した。OCT2 介在[$^{14}$C]-臭化テトラエチルアンモニウム取込み、並びに OATP1B1 及び OATP1B3 介在[$^3$H]エストラジオールグルクロン酸抱合体取込みに対する阻害作用を、トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いて評価した。

評価した濃度（2 及び 10 μM）で、アプレミラストは、OAT1 及び OAT3 介在の取込みをほとんど阻害しなかった。20 μM までの濃度では、アプレミラストによる BCRP、MRP1、MRP2、MRP4、OCT2、OATP1B3 介在輸送阻害は認められなかった。MRP3（アプレミラスト濃度：2 及び 20 μM）及び OATP1B1（アプレミラスト濃度：20 μM）に関しては弱い阻害（< 30%）が観察されたが、これらのトランスポーターに対する阻害は、臨床上問題ないと考えられた。アプレミラストは、MRP8 介在輸送を 2 及び 20 μM の濃度でそれぞれ 42.7%及び 59.8%阻害したが、MRP8 の薬物動態での役割は明らかではないため、この阻害と臨床との関連性は不明である。

### 2.1.10. その他の薬物トランスポーターに対するアプレミラストの基質性

報告書番号 CC-10004-DMPK-1347（評価資料）

トランスポーターである BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてアプレミラスト（1 及び 10 μM）が作用するかを評価するための in vitro 試験を行った。

確認には、BCRP 発現 LLC-PK1 細胞、OAT1 及び OAT3 発現 $S_2$ 細胞、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞及び適切なコントロール細胞を用いた。本試験システムが適切に機能していることを保証するために、これらトランスポーターのプローブ基質及び既知阻害薬を用いたインキュベーション試験も行った。アプレミラストの定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）を、プローブ基質の定量には液体シンチレーションカウンターを用いた。

アプレミラストのコントロール細胞及び BCRP 発現 LLC-PK1 細胞単分子層の膜透過性は類似しており、双方向透過性の指標である net efflux ratio 測定値は 1.1～1.2 であり、類似した透過性を有していることを示唆していた。アプレミラストの輸送活性は、BCRP 阻害薬である Ko143 による影響を受けなかった。これらの結果から、アプレミラストは BCRP により能動輸送を受けないことが示唆される。

OAT1 及び OAT3 発現 $S_2$ 細胞及び OCT2、OATP1B1、OATP1B3 発現 HEK293 細胞でのアプレミラストの取込み量は、それぞれ対照 $S_2$ 細胞及び対照 HEK293 細胞でのアプレミラストの取込み量と類似

していた。さらに、既知阻害薬であるプロベネシド（OAT1 及び OAT3）、リファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3）、キニジン（OCT2）は、アプレミラストの取込み量に影響を与えなかった。これらの結果から、アプレミラストは OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 により能動的輸送を受けないことが示唆された。

## 2.2. 健康被験者を対象とした臨床薬理試験

アプレミラストに関する臨床薬理試験は 16 試験が終了している。アプレミラストの薬物動態は、局面型乾癬、乾癬性関節炎、喘息又は関節リウマチ患者を対象とした第 2 相又は第 3 相試験でも 8 試験が評価されている。臨床薬理学的評価のためのアプレミラストの臨床試験を Table 2 に示した。

**Table 2　アプレミラストの臨床薬理試験概要**

| 報告書番号<br>添付資料番号<br>施設数（国） | 治験デザイン<br>対象 | 投与期間<br>試験状況 | 投与群<br>（1 日あたり投与総量） | 投与<br>被験者数 [a] | 投与中止/ 投与完了被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|
| CC-10004-PK-001<br>5.3.3.1.1<br>1 施設（UK） | 二重盲検、プラセボ対照、順序群、用量漸増単回及び反復投与試験<br><br>健康被験者 | 6 日間<br>完了 | プラセボ<br>10 mg QD（10 mg）<br>20 mg QD（20 mg）<br>40 mg QD（40 mg）<br>40 mg BID（80 mg）<br>50 mg BID（100 mg） | 10<br>6<br>6<br>6<br>6<br>6 | 0/40 |
| CC-10004-PK-007<br>5.3.3.1.3<br>1 施設（UK） | 二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験<br><br>男性健康被験者 | 14 日間<br>完了 | プラセボ<br>40 mg QD（40 mg）<br>60 mg QD（60 mg）<br>80 mg QD（80 mg）<br>40 mg BID（80 mg）<br>40 mg QD（40 mg）<br>用量漸増（10 mg QD ［1～3 日目］、20 mg QD ［4～6 日目］及び 40 mg QD ［7～14 日目］ | 10<br>9<br>9<br>9<br>9<br>9 | 2/53 |
| CC-10004-PK-002<br>5.3.3.1.2<br>1 施設（US） | 非盲検、単回投与 ヒト ADME 試験<br>男性健康被験者 | 単回投与<br>完了 | [$^{14}$C]-アプレミラスト懸濁液 20 mg<br>（100 μCi/20 mg） | 6 | 0/6 |
| CC-10004-CP-012<br>5.3.1.1.1<br>1 施設（UK） | 非盲検、5 期、一部ランダム化 、5-way クロスオーバー試験<br><br>男性健康被験者 | 単回投与<br>5 期<br>完了 | 投与法<br>A: アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与後 [$^{14}$C]-標識体 100 μg を静脈内持続注入<br>B：20 mg（微粒子）を Enterion™カプセルに充填して結腸に送達<br>C：20 mg（溶液）を Enterion™カプセルに充填して結腸に送達<br>D：20 mg（微粒子）Enterion™カプセルに充填して遠位小腸に送達<br>E：20 mg（微粒子）Enterion™カプセルに充填して近位小腸に送達 | 12 | 3/9 |

**Table 2　アプレミラストの臨床薬理試験概要（つづき）**

| 報告書番号<br>添付資料番号<br>施設数（国） | 治験デザイン<br>対象 | 投与期間<br>試験状況 | 投与群<br>（1 日あたり投与総量） | 投与<br>被験者数 [a] | 投与中止/ 投与完了被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|
| CC-10004-CP-022<br>5.3.3.4.2<br>1 施設（US） | 非盲検、ランダム化、2 期、2 投与順序クロスオーバー試験<br><br>健康被験者 | 単回投与<br>2 期<br>完了 | 30 mg 空腹時単回投与（30 mg）<br>30 mg 食後単回投与（30 mg） | 46 | 2/44 |
| CC-10004-PK-005<br>5.3.3.4.4<br>1 施設（UK） | 非盲検、ランダム化、2 期試験<br><br>男性健康被験者 | 単回投与<br>2 期<br>完了 | 20 mg QD（20 mg）<br>400 mg ケトコナゾール 7 日間反復投与、Day 5 にケトコナゾールと同時にアプレミラスト 20 mg を単回投与（20 mg） | 18 | 0/18 |
| CC-10004-CP-025<br>5.3.3.4.3<br>1 施設（US） | 非盲検、3 期、固定順序試験<br><br>健康被験者 | 単回投与<br>3 期<br>完了 | 30 mg 単回投与（30 mg）<br>30 mg 単回投与後リファンピン 30 mg を静脈内投与（30 mg）<br>リファンピン 600 mg QD 経口投与（Day 7～Day 21、Day 20 にアプレミラスト 30 mg を単回併用投与）（30 mg） | 21 | 1/20 |
| CC-10004-CP-020<br>5.3.3.4.1<br>2 施設（US） | ランダム化、2 順序、2-way クロスオーバー試験<br><br>女性健康被験者 | アプレミラスト 10 日間<br>経口避妊薬 56 日間<br>完了 | 経口避妊薬 QD × 28 日<br>経口避妊薬 QD × 28 日+アプレミラスト 30 mg BID × 10 日（60 mg） | 40 | 5/35 |
| CC-10004-PK-010<br>5.3.3.4.5<br>2 施設（US） | 非盲検、1 順序、3 期試験<br><br>MTX 投与関節リウマチ又は乾癬性関節炎患者 | 7 日間<br>完了 | MTX 週 1 回単回投与（7.5 mg～20 mg、定用量）<br>アプレミラスト 30 mg BID × 5 日（60 mg）<br>MTX 単回投与＋アプレミラスト 30 mg BID× 2 日（60 mg） | 15 | 0/15 |
| CC-10004-CP-011<br>5.3.3.3.1<br>2 施設（US） | 非盲検、単回投与試験<br><br>中等度及び中等度肝機能障害被験者、背景因子を合わせた健康被験者 | 単回投与<br>完了 | 中等度肝機能障害被験者及び対応する対照健康被験者に 30 mg 単回投与（30 mg）<br>重度肝機能障害被験者及び対応する対照健康被験者に 20 mg 単回投与（20 mg） | 32 | 0/32 |

**Table 2　アプレミラストの臨床薬理試験概要（つづき）**

| 報告書番号<br>添付資料番号<br>施設数（国） | 治験デザイン<br>母集団 | 投与期間<br>試験状況 | 投与群<br>（1 日あたり投与総量） | 投与<br>被験者数 [a] | 投与中止/ 投与完了被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|
| CC-10004-CP-029<br>5.3.3.3.5<br>2 施設（US） | 非盲検、単回投与試験<br><br>軽度及び重度腎機能障害被験者、背景因子を合わせた健康被験者 | 単回投与<br>完了 | 30 mg 単回投与（30 mg） | 32 | 0/32 |
| CC-10004-CP-019<br>5.3.3.3.3<br>2 施設（US） | 非盲検、単回投与試験<br><br>重度腎機能障害被験者、背景因子を合わせた健康被験者 | 単回投与<br>完了 | 30 mg 単回投与（30 mg） | 16 | 0/16 |
| CC-10004-CP-018<br>5.3.3.3.2<br>2 施設（US） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、3 期、3 順序、3-way クロスオーバー試験<br><br>男性健康被験者 | 単回投与<br>3 期<br>完了 | プラセボ<br>20 mg 単回投与（20 mg）<br>40 mg 単回投与（40 mg） | 36 | 1/35 |
| CC-10004-CP-024<br>5.3.3.3.4<br>2 施設（US） | 非盲検、並行群間試験<br><br>健康被験者 | 単回投与<br>完了 | 30 mg 単回投与（30 mg） | 36 | 0/36 |
| CC-10004-PK-008<br>5.3.3.1.4<br>1 施設（US） | ランダム化、二重盲検、反復投与、4 用法用量、4 期、4 順序クロスオーバー試験<br><br>男性健康被験者 | 各用法用量：<br>5 日間<br>完了 | プラセボ BID × 5 日<br>30 mg BID × 5 日（60 mg）<br>50 mg BID × 5 日（100 mg）<br>プラセボ BID × 4 日投与後モキシフロキサシン 400 mg 単回投与 | 60 | 8/52 |
| CC-10004-BA-001<br>5.3.1.2.1<br>1 施設（UK） | 非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験<br><br>男性健康被験者 | 単回投与<br>4 期<br>完了 | 20 mg 空腹時単回投与（微粒子化原薬）（20 mg）<br>20 mg 食後単回投与（微粒子化原薬）（20 mg）<br>20 mg 空腹時単回投与（粉砕化原薬）（20 mg）<br>20 mg 食後単回投与（粉砕化原薬）（20 mg） | 12 | 0/12 |
| CC-10004-BA-002<br>5.3.1.2.2<br>1 施設（カナダ） | 非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験<br><br>男性健康被験者 | 単回投与<br>4 期<br>完了 | 40 mg 空腹時単回投与（錠剤）（40 mg）<br>40 mg 食後単回投与（錠剤）（40 mg）<br>40 mg 空腹時単回投与（カプセル剤）（40 mg）<br>40 mg 食後単回投与（カプセル剤）（40 mg） | 16 | 2/14 |

**Table 2　アプレミラストの臨床薬理試験概要（つづき）**

| 報告書番号<br>添付資料番号<br>施設数（国） | 治験デザイン<br>母集団 | 投与期間<br>試験状況 | 投与群<br>（1 日あたり投与総量） | 投与<br>被験者数 [a] | 投与中止/ 投与完了被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|
| CC-10004-PSA-001-PK<br>5.3.3.5.1<br>38 施設（カナダ、ベルギー、ドイツ、オランダ、UK） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験<br><br>活動性乾癬性関節炎患者 | 84 日間<br>完了 | プラセボ<br>40 mg QD（80 mg）<br>20 mg BID（40 mg） | 34[b] | 12/22[c] |
| CC-10004-PSA-002-PK<br>5.3.3.5.2<br>CC-10004-PSA-002-PD<br>5.3.4.2.1<br>83 施設<br>（US、UK、カナダ他、計 13 ヵ国） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験<br><br>活動性乾癬性関節炎患者 | 治療期<br>24 週間<br>完了 | プラセボ<br>20 mg BID（40 mg）<br>30 mg BID（60 mg） | 127[b] | 0/127[c] |
| CC-10004-PSOR-001-PK<br>5.3.3.2.2<br>3 施設（US）<br>CC-10004-PSOR-001<br>5.3.5.2.1<br>3 施設（US） | 非盲検、1 群試験<br><br>重症局面型乾癬患者（光線療法／全身療法の治療適応がある患者） | 29 日間<br>完了 | 20 mg QD（20 mg） | 9[b] | 0/9[c] |
| CC-10004-PSOR-004-PK<br>5.3.3.2.3<br>CC-10004-PSOR-004<br>5.3.5.2.2<br>4 施設（US） | 非盲検試験<br><br>難治性局面型乾癬患者 | 治療期<br>84 日間<br>継続投与期<br>84 日間<br>完了 | 治療期：<br>20 mg BID（40 mg）<br>継続投与期：<br>20 mg BID（40 mg）<br>30 mg BID（60 mg） | 12[b] | 0/12[c] |
| CC-10004-PSOR-005-PK<br>5.3.3.5.3<br>35 施設<br>（US 及びカナダ） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照<br><br>中等症～重症局面型乾癬患者 | 治療期<br>24 週間<br>完了 | プラセボ<br>10 mg BID（20 mg）<br>20 mg BID（40 mg）<br>30 mg BID（60 mg） | 71[b] | 3/68[c] |

**Table 2　アプレミラストの臨床薬理試験概要（つづき）**

| 報告書番号<br>添付資料番号<br>施設数（国） | 治験デザイン<br>母集団 | 投与期間<br>試験状況 | 投与群<br>（1 日あたり投与総量） | 投与<br>被験者数 [a] | 投与中止/ 投与完了被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|
| CC-10004-PSOR-008-PK<br>5.3.3.5.4<br>72 施設<br>（US、UK、カナダ他、計 8 ヵ国） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照<br><br>中等症～重症局面型乾癬患者 | 治療期<br>52 週間 まで<br><br>完了（薬物動態評価） | プラセボ<br>30 mg BID（60 mg） | 166[b] | 0/166[c] |
| CC-10004-PSOR-011-PK<br>5.3.3.5.6<br>52 施設<br>（日本） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照<br><br>中等症～重症局面型乾癬患者 | 40 週までの投与期間<br><br>完了（薬物動態評価） | プラセボ<br>20 mg BID（40 mg）<br>30 mg BID（60 mg） | 166[b] | 0/166[c] |
| CC-10004-PSOR-009-PD<br>5.3.4.2.2<br>45 施設<br>（US、カナダ、ドイツ他、計 9 ヵ国） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照<br><br>中等症～重症局面型乾癬患者 | 52 週間まで完了<br>（薬力学評価） | プラセボ対照期<br>　プラセボ<br>　30 mg BID（60 mg）<br>維持投与期、治療中止評価期<br>　30 mg BID（60 mg） | 113[d] | 0/113[e] |
| CC-10004-ASTH-001-PK<br>5.3.3.2.1<br>4 施設<br>（UK、ドイツ、南アフリカ） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験<br><br>軽症喘息男性被験者 | 29 日間<br>完了 | プラセボ<br>20 mg QD（20 mg）<br>20 mg BID（40 mg） | 15[b] | 6/9[c] |
| CC-10004-RA-002-PK<br>5.3.3.5.5<br>42 施設<br>（チェコ共和国、ポーランド、US） | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験<br><br>MTX が十分に奏功しなかった活動性関節リウマチ患者 | 治療期 24 週間<br>完了 | プラセボ<br>20 mg BID（40 mg）<br>30 mg BID（60 mg） | 162[b] | 4/158[c] |

ADME = 吸収、分布、代謝、排泄; BID = 1 日 2 回; MTX = メトトレキサート; NA =該当データなし; QD = 1 日 1 回; QTc = 補正 QT 間隔; UK =イギリス; US =米国

[a] 治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

[b] 薬物動態学的評価に参加した被験者数

[c] 薬物動態解析に含めていない薬物動態母集団被験者数/薬物動態解析に含めた被験者数

[d] 薬力学的評価に参加した被験者数

[e] 薬力学解析に含めていない薬力学母集団被験者数/薬力学解析に含めた被験者

### 2.2.1. 健康被験者を対象とした第 1 相、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回及び反復経口投与、安全性及び薬物動態学的試験（CC-10004-PK-001 試験）

5.3.3.1.1 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-PK-001 試験（以下、PK-001 試験）の主要目的は、健康被験者でのアプレミラストの漸増単回経口投与とそれに続く反復経口投与の安全性を確認することであった。副次目的は、健康被験者でのアプレミラスト単回及び反復経口投与時の薬物動態を評価することである。

#### 方法

本試験は、18 歳以上 55 歳以下の健康被験者を対象とした、単施設、二重盲検、プラセボ対照、順序群、用量漸増単回及び反復投与試験である。40 名が登録され、A～E 群の 5 群に各 8 名の被験者を割り付けた。各群の投与量は、10、20、40、80、100 mg とし、カプセル剤として投与した。10～40 mg は QD で、80 及び 100 mg はそれぞれ 40 及び 50 mg の BID で投与した。各群の 6 名はアプレミラストを、2 名はプラセボを投与した。投与は空腹時に行った。

各被験者は、単回経口投与後、反復経口投与を 5 日間受けた。すなわち、A 群の被験者には Day 1 及び Day 8 以後 Day 12 まで QD 投与し、B 群及び C 群の被験者には QD 投与を Day 1 及び Day 3 以降 Day 7 まで行い、D 群及び E 群の被験者には QD 投与を Day 1 及び Day 7 に、BID 投与を Day 3 以降 Day 6 まで行った。なお、反復投与での QD 投与は 24 時間間隔で午前投与を、BID 投与は 12 時間間隔で午前及び午後投与を行った。

血液検体は、各投与日の初回投与前に採取し、追加の検体を A 群では Day 1 及び Day 12 の投与後 48 時間まで、B 群～E 群では Day 1 及び Day 7 の投与後 48 時間まで採取した。尿検体は、10 mg QD 投与を受けた被験者（A 群）から投与前及び Day 1 の投与 48 時間後まで、並びに Day 12 の投与 24 時間後まで、それぞれ種々の間隔で採取した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中及び尿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

10、20、40、80 及び 100 mg のアプレミラスト用量を男性健康被験者に単回及び反復投与した結果、アプレミラストの忍容性は良好であった。

アプレミラストは速やかに吸収され、最高血漿中濃度達成時間（$t_{max}$）の中央値は 1～3 時間であった。Table 3 に薬物動態パラメータを示した。$C_{max}$ 到達後、アプレミラスト血漿中濃度はみかけ上 2 相性の消失を示した。アプレミラストのみかけの $t_{1/2}$ 平均値は、約 5 時間～7 時間であり、これはすべての投与量及び投与日で同様であった。アプレミラストの血漿中濃度は、反復投与開始後 24 時間以内に定常状態に達した。10～40 mg 投与ではアプレミラストの蓄積は認められなかったが、80 及び 100 mg 投与で極めてわずかであるが蓄積が認められた。Day 1 での $AUC_{\infty}$及び反復投与終了時の投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積（$AUC_{\tau}$）は、評価した用量範囲で用量に比例して上昇した。しかし、Day 1 での $C_{max}$ の上昇は、用量比未満であった。アプレミラストを 10 mg 投与したときの未変化体尿中排泄率は、投与期間をとおして 2%未満と低く、アプレミラストが腎クリアランス以外のメカニズムで消失することが示唆された。

本試験のデザイン及び結果の詳細は、2.7.6.4 項に記載した。

**Table 3　アプレミラスト 1 日量 10、20、40、80、100 mg 投与後のアプレミラスト薬物動態パラメータの要約**

| | アプレミラスト 1 日量 (総量) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10 mg | | 20 mg | | 40 mg | | 80 mg[a] | | 100 mg[b] | |
| パラメータ (単位) | Day 1 (N = 6) | Day 12 (N = 6) | Day 1 (N = 6) | Day 7 (N = 6) | Day 1 (N = 6) | Day 7 (N = 6) | Day 1 (N = 6) | Day 7 (N = 6) | Day 1 (N = 6) | Day 7 (N = 6) |
| AUCτ (ng•h/mL) | 1085 (16.6) | 998 (22.8) | 1854 (39.2) | 1948 (42.0) | 3225 (47.8) | 3289 (45.1) | 3270 (45.6) | 4482[d] (34.7) | 4315 (29.3) | 5164 (38.6) |
| AUC∞ (ng•h/mL) | 1153 (18.0) | NC | 1908 (40.8) | NC | 3379 (47.1) | NC | 4106 (42.0) | NC | 5407 (32.4) | NC |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 206 (32.3) | 180 (29.9) | 347 (36.6) | 419 (40.1) | 533 (35.9) | 490 (52.4) | 592 (49.0) | 881 (30.8) | 688 (43.4) | 994 (29.5) |
| $t_{max}$ (h) [c] | 1.00 (0.500 - 2.00) | 2.00 (1.50 - 2.50) | 1.75 (1.00 - 4.02) | 1.00 (1.00 - 2.50) | 2.05 (1.50 - 3.00) | 2.75 (2.00 - 3.00) | 2.25 (1.00 - 3.00) | 2.50 (1.00 - 3.00) | 3.00 (1.50 - 6.02) | 2.00 (1.50 - 2.03) |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 5.95 (64.1) | 4.30 (92.6) | 5.22 (222) | 4.94 (117) | 18.5 (54.2) | 15.9 (104) | 102 (44.4) | 116 [d] (91.0) | 152 (33.2) | 107 (66.7) |
| $t_{1/2}$ (h) [d] | 6.54 (19.9) | 5.26 (33.7) | 4.45 (33.2) | 4.46 (28.7) | 6.04 (31.0) | 5.82 (47.2) | 5.56 (23.5) | 6.16 [d] (22.1) | 5.56 (20.7) | 6.84 (18.7) |
| CL/F (mL/min) | 145 (18.0) | 167 (22.8) | 175 (40.8) | 171 (42.0) | 197 (47.1) | 203 (45.1) | 162 (42.0) | 149 [d] (34.7) | 154 (32.4) | 161 (38.6) |
| $V_z$/F (L) | 81.8 (25.2) | 76.1 (51.1) | 67.3 (33.6) | 66.1 (51.0) | 103 (73.4) | 102 (48.2) | 78.2 (57.4) | 79.3 [d] (46.3) | 74.2 (28.5) | 95.5 (43.7) |
| $Fe_\tau$% | 1.29 (42.6) | 1.87 (25.9) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $CL_{r,}\tau$ (mL/min) | 1.98 (41.9) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

$AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\tau$ = 投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $CL_{r,\tau}$ = 投与間隔 τ での腎クリアランス; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $C_{trough}$ = 投与間隔終了時の血漿中濃度; $Fe_\tau$= 投与間隔 τ での尿中排泄率; h=時間; N = 被験者数; NA = 該当データなし; NC = 算出せず ; τ = 12 時間; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] Day 1 及び Day 7 は 40 mg 単回投与、Day 3～Day 6 は BID 投与

[b] Day 1 及び Day 7 は 50 mg 単回投与、Day 3～Day 6 は BID 投与

[c] 中央値（最小 - 最大）

[d] N = 5

注: 特に記載のない限り幾何平均値（CV%）

Source: 5.3.3.1.1 項 Table 12.1-1、Table 12.1-2 及び Table 12.1-5

### 2.2.2. 健康被験者を対象としてアプレミラスト用量漸増反復経口投与の安全性、薬力学及び薬物動態を評価するための第 1 相試験 （CC-10004-PK-007 試験）

5.3.3.1.3 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-PK-007 試験（以下、PK-007 試験）の主要目的は、健康被験者にアプレミラストを 1 日用量 40、60、80 及び 100 mg で反復経口投与したときの安全性を評価することである。副次目的は、健康被験者にアプレミラストを反復経口投与したときの薬物動態を評価すること、健康被験者にアプレミラストを反復経口投与したときの薬物動態を評価すること及びアプレミラストの全身曝露と ex vivo での全血の LPS 刺激による TNF-α 産生の阻害との関係を探索することである。

#### 方法

本試験は、単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験であり、男性健康被験者に 14 日間アプレミラストを投与し安全性、薬物動態、薬力学的作用（PD）を評価した。55 名の被験者が登録され、A～E 群の 5 群に各 11 名の被験者を割り付けた。アプレミラスト 40 mg（A 群）、60 mg（B 群）、80 mg（C 群）及び 100 mg（E 群）を 1 日 1 回並びに 40 mg を 1 日 2 回（D 群）で 14 日間投与したときの安全性を評価する予定であった。しかし、80 mg/day で用量制限有害事象（主に嘔吐及び血尿）が発現したことから 100 mg に増量しないことを決定し、E 群の用量を当初の 100 mg 1 日 1 回投与から漸増による 40 mg 1 日 1 回投与（Day 1～3 は 10 mg、Day 4～6 は 20 mg、Day 7～14 は 40 mg を 1 日 1 回投与）に変更した。本試験では、アプレミラストはカプセル製剤として投与した。各投与群（A 群～E 群）では 9 名の被験者が、14 日間、空腹時にアプレミラストの投与を受け、2 名の被験者がプラセボの投与を受けた。

Day 1 及び Day 14 に、A 群～D 群の被験者から血漿及び尿検体を採取し、アプレミラストの薬物動態の特性を評価した。E 群の被験者に関しては、Day 1～Day 9 の投与前及び投与後 2 時間、Day 10～Day 13 の投与前及び Day 14 の投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48 時間に血液検体を採取した。尿検体は Day 14 にのみ採取した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

アプレミラストを 14 日間投与したとき、60 mg QD 又は 40 mg BID の用量までの用量で良好な忍容性が示された。アプレミラストの 1 日用量を 2 回に分けて投与した場合及び漸増投与にした場合、忍容性は改善すると考えられた。しかし、80 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したとき、嘔吐（4 名の被験者、44%）及び血尿（2 名の被験者、22%）の有害事象が報告され、100 mg QD 投与は行われなかった。本試験では死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象又は臨床検査値の異常による中止例はアプレミラスト投与群では認められなかった。

薬物動態パラメータを Table 4 に示した。アプレミラストは QD 及び BID 投与のいずれでも速やかに吸収され、Day 1 及び Day 14 の $t_{max}$ の中央値は 2～4 時間であった。アプレミラストの $t_{1/2}$ 平均値は約 6～9 時間であり、すべての投与量及び Day 1 及び Day 14 で同様であった。Day 1 での $t_{1/2}$ 及び全身クリアランスは用量に依存せず、Day 1 及び Day 14 ともに同程度であった。Day 1 での 40～80 mg QD 投与では、$AUC_{\tau}$ 又は $AUC_{\infty}$ から求めたアプレミラスト全身曝露量は、用量に比例して増加した。尿中排泄率は 4%未満と低く、先に実施された PK-001 試験、PK-002 試験及び PK-005 試験（2.7.2.2.2.1 項、2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.2.6 項）の結果と一致した。E 群（40 mg QD、用量漸増）のアプレミラストの定常状態での薬物動態は、A 群（40 mg QD）と同様であった。

Ex vivo での LPS 刺激 TNF-α 産生がアプレミラスト投与により阻害されるかについては、明確な結果は得られなかった。また、アプレミラストの用量と TNF-α 産生の阻害率との間に用量反応性は認められなかった。ただし、被験者間変動が大きかったため、薬力学データについて解釈し結論づけることはできなかった。

治験デザイン及び得られた結果の詳細は、2.7.6.6 項に記載した。

**Table 4　反復経口投与後のアプレミラストの薬物動態パラメータ**

| | アプレミラスト投与量 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **40 mg QD** | | **60 mg QD** | | **80 mg QD** | | **40 mg BID[a]** | | **40 mg QD、用量漸増** |
| **パラメータ (単位)** | **Day 1 (N = 9)[b]** | **Day 14 (N = 9)** | **Day 1 (N = 9)[b]** | **Day 14 (N = 9)** | **Day 1 (N = 9)** | **Day 14 (N = 9)** | **Day 1 (N = 9)** | **Day 14 (N = 9)** | **Day 14 (N = 8)** |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 418 (31.7) | 561 (29.5) | 505 (25.6) | 539 (37.1) | 645 (40.4) | 776 (28.9) | 363 (27.0) | 646 (25.0) | 507 (28.2) |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 24.2 (72.9) | 42.4 (63.1) | 46.2(80.8) | 42.9 (70.7) | 58.7 (85.7) | 57.7 (68.8) | 166 (53.3) | 160 (54.3)[f] | 26.2 (151) |
| $t_{max}$[c] (h) | 2.4 (1.5 - 4.0) | 2.0 (1.5 - 4.0) | 3.0 (2.0 - 4.0) | 3.0 (3.0 - 3.0) | 4.0 (1.5 - 8.0) | 3.0 (3.0 - 4.0) | 3.0 (2.0 - 6.0) | 2.5 (1.0 - 3.0) | 3.0 (2.0 - 4.0) |
| $AUC_{\tau}$ (ng•h/mL) | 2836 (41.1) | 4241 (43.6) | 3998 (35.9)[e] | 4347 (39.5) | 5841 (37.3) | 6014 (37.3) | 2347[d] (24.0) | 3828[d] (33.6) | 3697 (56.2) |
| $t_{1/2}$ (h) | 6.80 (24.3) | 7.14 (24.8) | 8.03 (26.5) | 8.14 (28.9) | 6.76 (30.8) | 8.98 (43.3) | NC | 6.12 (27.5) | 8.68 (36.7) |
| CL/F (L/h) | 13.5 (34.6) | 9.43 (43.6) | 13.5 (44.3) | 13.8 (39.5) | 12.2 (40.9) | 13.3 (37.3) | NC | 11.6 (30.0) | 10.8 (56.2) |
| $V_z$/F (L) | 133 (44.5) | 97.2 (39.4) | 157 (43.1) | 162 (46.2) | 119 (33.5) | 172 (65.7) | NC | 102.5 (26.0) | 136 (80.1) |

AUCτ = 投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; CL/F = みかけの全身クリアランス; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $C_{trough}$ = 投与間隔終了時の血漿中濃度（40 mg BID では 12 時間、他の用量では 24 時間）; h=時間; N = 被験者数; NC = 算出せず; QD = 1 日 1 回; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] 40 mg BID 群では、$C_{max}$、$t_{max}$、AUCτは午前投与後の血漿中濃度推移から算出し、その他のパラメータは午後投与後の血漿中濃度推移から算出した。

[b] $t_{1/2}$及び CL/F に関しては N = 7

[c] 中央値（最小 - 最大）

[d] 40 mg BID では、τ =午前投与後 12 時間

[e] AUCτ に関しては N = 8

[f] 値は午後投与後の $C_{trough}$ を示す

注: 特に記載のない限り幾何平均値（CV%）

Source: 5.3.3.1.3 項 Table 14.2.1 ～14.2.4 及び Table 14.2.16 ～14.2.24

### 2.2.3. 男性健康被験者での[$^{14}$C]-アプレミラスト懸濁液 20 mg 単回経口投与後の吸収、分布、代謝及び排泄を評価するための非盲検試験（CC-10004-PK-002 試験）

5.3.3.1.2 項（評価資料）

#### 目的

CC-10004-PK-002 試験（以下、PK-002 試験）の主要目的は、[$^{14}$C]-アプレミラストを懸濁液で 20 mg 単回経口投与後の男性健康被験者の代謝プロファイル、排泄経路及び排泄率、[$^{14}$C]-アプレミラスト及び代謝物由来の放射能の回収率を明らかにすることである。副次目的は、[$^{14}$C]-アプレミラスト 20 mg 懸濁液を単回経口投与後の [$^{14}$C]-アプレミラスト及び同定された主代謝物の薬物動態及び安全性の特徴を明らかにすることである。

#### 方法

本試験は第 1 相、非盲検、単施設試験で実施した。19 歳以上 55 歳以下の男性健康被験者は、10 日間を限度として試験施設に入院した。一晩絶食後、各被験者に 100 µCi の[$^{14}$C]-アプレミラスト（比活性: 5 µCi/mg）含有アプレミラスト懸濁液を 20 mg 単回経口投与した。

アプレミラスト及び主代謝物の薬物動態パラメータを明らかにするため、血液及び排泄物を経時的に採取し、放射能の分布及び消失を評価した。血液は 168 時間まで経時的に採取した。尿検体は、投与前及び投与後 216 時間まで所定の間隔で採取し、所定の間隔ごとにプールした。便検体を投与前及び投与後 24 時間間隔で採取し、24 時間ごとに採取してプールした。薬物動態パラメータは、血漿中アプレミラスト濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

懸濁液を 20 mg 単回経口した場合、アプレミラストは広範に代謝され、血漿及び排泄物で 23 種類の代謝物が同定された。代謝物名、構造及び回収された放射能の組成を Table 5 に示した。ヒトでのアプレミラストの主代謝経路は *O*-脱メチル化であり、投与量の約 50%がこの経路を介して代謝された。その他のマイナーな代謝経路として、*O*-脱エチル化、*N*-脱アセチル化、水酸化（酸化）、イミド環の加水分解及びこれらの経路の組合せが示唆された。血漿及び尿中の *O*-脱メチル及び脱エチル代謝物は、主としてグルクロン酸抱合体として認められた。Figure 2 にヒトでのアプレミラストの推定代謝経路を示した。

尿及び便への[$^{14}$C]-アプレミラスト由来の総放射能の回収率平均値は 97.1%（尿 57.9%及び便 39.2%）であった。尿中への放射能の排泄 は、Day 3（72 時間）までにほとんど終了し、便への放射能の排泄は Day 5（120 時間）までに終了した。未変化体として尿への腎排泄された放射能は投与量の 3%未満であった。アプレミラストは主として代謝物として排泄された。*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M12）は主たる血漿中代謝物であり、その尿中排泄率は総投与量の約 34%であった。

マスバランスがほぼ定量的であったことから、アプレミラスト懸濁液経口投与後の吸収は良好であると考えられる。尿中に回収された総放射能から、少なくとも平均値で 58%以上がアプレミラスト由来の物質として体内に吸収されていることが示唆された。アプレミラスト及び代謝物の放射能濃度の薬物動態パラメータを Table 6 に示した。アプレミラスト由来の総放射能の血漿 $C_{max}$、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（$AUC_t$）、$AUC_\infty$、消失半減期（$t_{1/2}$）平均値はそれぞれ 527.46 ngEq/mL、5482.6 ngEq•h/mL、6632.2 ngEq•h/mL、50.4 時間であった。放射能 $t_{max}$ の中央値は、1.51 時間であった。放射能の $C_{max}$ 及び AUC 値の血液対血漿比は約 0.56 であり、[$^{14}$C]-アプレミラスト又はその代謝物が血球に移行しにくいことが示唆された。血漿中総放射能の AUC に占めるアプレミラスト（未変化体）の割合は 45%、M12 は 39%であった。血漿中放射能に対

する他の代謝物の存在比は、定量不可能であるか無視できる程度であった。ヒトに特異的な代謝物は認められず、ヒトに投与したときのすべての代謝物は非臨床試験で安全性評価に用いた 1 種以上の動物種で検出された。アプレミラスト 20 mg を懸濁駅で単回経口投与したとき、忍容性も良好であった。試験期間中、死亡又は重篤な有害事象の発症はなく、早期に治験を中止した例もなかった。

治験デザイン及び得られた結果に関する詳細は、2.7.6.5 項に記載した。

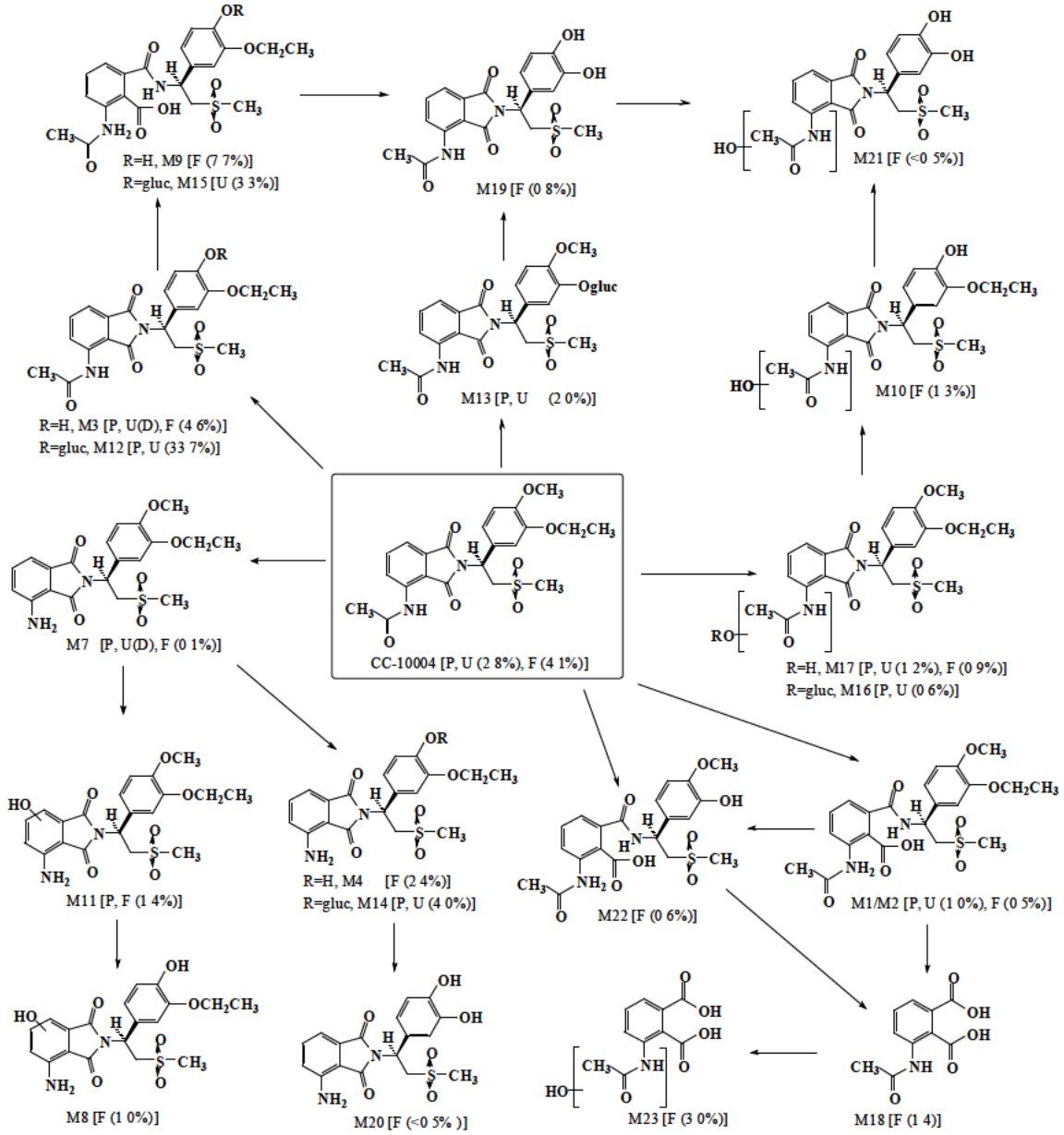
**Table 5 [$^{14}$C]-アプレミラスト 20 mg を単回経口投与した場合の男性健康被験者での血漿中及び排泄物中放射能の割合**

| | | | 投与放射能に対する割合 % | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **代謝物（Celgene 社化合物番号）** | **代謝物 ID** | **血漿中総放射能 AUC に対する%** | **尿** | **糞** | **合計** |
| アプレミラスト（CC-10004） | 未変化体 | 44.78 | 2.82 | 4.06 | 6.88 |
| 開環加水分解体（CC-15091） | M1/M2 | 検出 | 0.92 | 0.53 | 1.45 |
| *O*-脱メチル体（CC-16085） | M3 | 検出 | D | 4.55 | 4.55 |
| *N*-脱アセチル、*O*-脱メチル体 | M4 | ND | ND | 2.36 | 2.36 |
| *O*-脱エチル体（CC-10047） | M5 | ND | ND | ND | ND |
| *N*-脱アセチル体（CC-10055） | M7 | 検出 | D | 0.11 | 0.11 |
| *N*-脱アセチル、水酸化体の *O*-脱メチル体 | M8 | ND | ND | 0.97 | 0.97 |
| *O*-脱メチル体の加水分解生成物 | M9 | ND | ND | 7.67 | 7.67 |
| 水酸化アセトアミドの *O*-脱メチル体 | M10 | ND | ND | 1.34 | 1.34 |
| *N*-脱アセチル、水酸化体 | M11 | 2.50 | ND | 1.41 | 1.41 |
| *O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（CC-16166） | M12 | 38.70 | 33.67 | ND | 33.67 |
| *O*-脱エチル体のグルクロン酸抱合体 | M13 | 2.40 | 2.04 | ND | 2.04 |
| *N*-脱アセチル、*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 | M14 | 4.90 | 4.04 | ND | 4.04 |
| 開環加水分解、*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 | M15 | ND | 3.32 | ND | 3.32 |
| 水酸化アセトアミドのグルクロン酸抱合体（CC-16557） | M16 | 6.60 | 0.64 | ND | 0.64 |
| 水酸化アセトアミド体（CC-16401） | M17 | 検出 | 1.16 | 0.86 | 2.02 |
| 3-アセトアミド-フタル酸 | M18 | ND | ND | 1.38 | 1.38 |
| *O*-脱メチル、*O*-脱エチル体 | M19 | ND | ND | 0.78 | 0.78 |
| *N*-脱アセチル、*O*-脱メチル、*O*-脱エチル体/ *O*-脱メチル、*O*-脱エチル、水酸化アセトアミド | M20/M21 | ND | ND | 0.48 | 0.48 |
| 開環加水分解、*O*-脱エチル体 | M22 | ND | ND | 0.59 | 0.59 |
| 水酸化 3-アセトアミドフタル酸 | M23 | ND | ND | 2.98 | 2.98 |

AUC =濃度時間曲線下面積; D = LC/MS により検出されたが定量できず; LC/MS=液体クロマトグラフィー／質量分析; ND = 検出されず

Source: 5.3.3.1.2-1 項代謝物

**Figure 2　ヒトでのアプレミラストの推定代謝経路**




D = LC/MS により検出されたが、定量できず; F =便で認められた代謝物と回収率%; P = 血漿中で認められた代謝物;
U = 尿認められた代謝物と回収率%;
注: フタル酸イミド環の開環加水分解体（M1/M2）に関しては、片方の異性体の立体配置のみ表示。
Source: 5.3.3.1.2 項

**Table 6 男性被験者 6 名に[$^{14}$C]-アプレミラスト 100 µCi/20 mg を投与したときの未変化体、代謝物及び総放射能の血漿薬物動態パラメータ**

| パラメータ（単位) | 総放射能 | 未変化体 | M11 | M12 | M13 | M14 | M16 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ngEq/mL) | 527.46 (126.72) | 321.3 (134.2) | 20.24 (7.623) | 110.6 (36.08) | 7.534 (6.760) | 9.377 (4.293) | 27.57 (26.00) |
| $AUC_t$ (ngEq•h/mL) | 5482.61[a] (825.18) | 2455.3 (690.36) | 138.97 (88.740) | 2123.7 (331.36) | 133.14 (124.55) | 269.43 (145.76) | 363.30 (54.413) |
| $t_{max}$ [b] (h) | 1.51 (1.01 - 3.01) | 1.76 (1.01 - 2.53) | 1.01 (0.547 - 2.53) | 2.51 (1.01 - 2.53) | 2.53 (1.01 - 24.0) | 2.52 (1.01 - 24.0) | 5.27 (1.01 - 8.02) |
| $AUC_\infty$ (ngEq•h/mL) | 6632.2 (653.07) | 2635.9 (705.28) | 232.39 (150.99) | 2446.2 (416.36) | NC | NC | 389.06 (90.983) |
| $t_{1/2}$ (h) | 50.4 (8.65) | 7.14 (2.65) | 10.7 (10.2) | 15.8 (3.93) | NC | NC | 11.0 (2.36) |
| AUCUD%又は M/ AUCTRA % [c] | NA | 44.78 | 2.53 | 38.74 | 2.43 | 4.91 | 6.63 |

平均値（SD）

$AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; AUCTRA =総放射能の濃度時間曲線下面積; AUCUD =未変化体の濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; h=時間; M = 代謝物; NA =該当データなし; NC =算出せず; SD = 標準偏差; $t_{1/2}$= 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間;

[a] 本報告では総放射能の $AUC_{48h}$ は 5482.6（825.18）ngEq•h/mL（平均値［SD］）と算出された。

[b] $t_{max}$ 値は中央値として報告した（最小 - 最大）

[c] $AUC_t$（未変化体又は代謝物）/$AUC_{48h}$（総放射能）×100%

Source: 5.3.3.1.2-2 項 Table 3

### 2.2.4. 健康被験者でのアプレミラストの絶対及び部位別バイオアベイラビリティ（CC-10004-CP-012 試験）

5.3.1.1.1 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-CP-012 試験（以下、CP-012 試験）の主要目的は、アプレミラスト 20 mg の錠剤（即放性錠剤）を単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を、[$^{14}$C]-アプレミラストを静脈内投与することにより評価すること、アプレミラストの近位小腸、遠位小腸及び結腸での部位別吸収を評価すること及び錠剤を経口投与したときの吸収性と消化管局所に送達したときの吸収性を相対的 BA として評価して比較することである。本試験の副次目的は、アプレミラストを静脈内投与したときの血漿中薬物動態を、[$^{14}$C]-標識アプレミラストを静脈内投与することにより確認することである。

#### 方法

本試験は、12 名の男性健康被験者を対象とした単施設、非盲検、5 期、一部ランダム化（第 1 期を固定投与とし、続く 4 期の投与をランダム化）、5-way クロスオーバー試験であり、アプレミラストの絶対的 BA 及び消化管各部位での吸収を評価した。

試験第 1 期ではアプレミラスト錠の絶対 BA を評価するために、アプレミラスト 20 mg 錠を単回経口投与し、$t_{max}$ 付近の時点に[$^{14}$C]-アプレミラストのマイクロトレーサー用量を静脈内投与した。[$^{14}$C]-アプレミラストは加速器質量分析（AMS）を用いて分析した。経口投与時の絶対 BA 及び静脈内投与時の 薬物動態プロファイルを、投与量の補正を行った後に評価した。

試験第 2 期～第 5 期では、1 日 1 回投与の製剤の開発が可能かを評価するために、Enterion™送達カプセル及びカプセルの位置を特定するガンマシンチグラフィを用いて、消化管部位でのアプレミラストの部位別吸収特性を評価した。

以下の投与法 A～E の投与計画を用いた。

投与法 A:アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与 1 時間 45 分後、約 210 nCi（最大 270 nCi 又は 10 kBq）の [$^{14}$C]-アプレミラスト含有アプレミラスト 100 µg を静脈内持続注入投与（注入時間 15 分）した。

投与法 B: アプレミラスト 20 mg の微粒子を Enterion™カプセルに充填して結腸に送達した。

投与法 C: アプレミラスト 20 mg の溶液を Enterion™カプセルに充填して結腸に送達した。

投与法 D: アプレミラスト 20 mg の微粒子を Enterion™カプセルに充填して遠位小腸に送達した。

投与法 E: アプレミラスト 20 mg の微粒子を Enterion™カプセルに充填して近位小腸に送達した。

12 名の被験者が登録され、試験第 1 期に割り付けられた。試験第 1 期では Regimen A が投与された。試験第 2 期～第 5 期には 11 名の被験者が参加し、ランダムに割り付けられた順序で Regimen B、C、D 及び E が投与された。Regimen B～E では Enterion™カプセルを投与直後に、[$^{99m}$Tc]-ジエチレントリアミン 5 酢酸（[$^{99m}$Tc]-DTPA）含有飲料を摂取した。血漿試料を、錠剤投与前及び投与後 48 時間まで（投与計画 A）又はカプセル投与前及びカプセル活性化から 48 時間まで（投与計画 B～E）に採取した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

登録された 12 名のうち 9 名が試験を完了した。Sequence 1 の 1 名は被験者都合のため Period 1 終了後に試験を中止した。1 名は被験者都合のため Period 5 の期間中に試験を中止したが、5 期すべてで治験薬は投与された。また、1 名は logistical reasons で Period 4 終了後に試験を中止した。

**結果の要約**

経口及び静脈内投与後の薬物動態パラメータを Table 7 に示した。[$^{14}$C]-アプレミラスト含有アプレミラスト 100 µg を静脈内持続投与（注入時間 15 分）したとき、血漿中総放射能濃度の平均値は多相性の消失を示した。静脈内投与後の $t_{1/2}$ の平均値 は 6.19 時間（1.21）であり、錠剤を経口投与したときの結果と一致していた。アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与したときの絶対 BA は 73.2%であった。静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値 は 169 mL/min であり、この値は 70 kg の男性の肝血漿流量約 812 mL/min に比較して低かった。この結果から、アプレミラストは肝抽出率の高い薬物ではないことが示唆された。消失相のみかけの分布容積（$V_z$）の幾何平均値は 87 L であり、体内総水分容積（約 42 L）よりも大きく、アプレミラストが血漿から組織間隙に容易に分布することを示唆した。

経口投与及び Enterion™部位特異的搬送カプセルを用い、アプレミラストを近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達したときの薬物動態パラメータを Table 8 に示した。アプレミラストの消化管部位別相対的 BA（表中 $F_{rel\infty}$）は消化管上部から下部にかけて低下し、アプレミラスト微粒子を近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達した場合それぞれ 92.5%、76.6%及び 50.7%であった。相対的 BA が消化管下部ほど減少したことから、消化管部位により、アプレミラストの溶解性又は膜透過性が異なる可能性を示唆した。一方、結腸に送達されたアプレミラスト溶液の相対的 BA は 71.6%であり、同じ部位に送達された微粒子の 50.7%よりも高かった。この結果は、溶液状態であればアプレミラストは結腸でも吸収されやすいことを示唆しており、消化管上部よりも結腸で相対的 BA が低下したのは溶解性（溶解度又は溶解速度）が関連していることが示唆された。

治験デザイン及び得られた結果の詳細は、2.7.6.1 項に記載した。

**Table 7　健康被験者にアプレミラストを静脈（100 µg）内及び経口（20 mg）投与したときの薬物動態パラメータ**

| 投与 | $t_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | CL (mL/min) | $V_z$ (L) | BA% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 2.29 (1.00 - 4.00) | 173 (27.2) | 7.63 (1.14) | 1480 (21.8) | 230 (46.4) | NA | 73.2 (12.5) |
| 静脈内 | 0.25 (0.25 - 0.33) | 4.91 (27.2) | 6.19 (1.21) | 10.1 (22.8) | 169 (41.6) | 87.0 (22.5) | NA |

幾何平均値（幾何 CV%）

$AUC_{\infty}$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; BA=絶対的バイオアベラビリティ; CL =全身クリアランス; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $F_{abs}$ = 吸収率; h=時間; NA =該当データなし; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $V_z$ = 消失相のみかけの分布容積

[a] $t_{max}$ は中央値及び範囲（最小 - 最大）

[b] $t_{1/2}$ は平均値（SD）

静脈内投与は、［$^{14}$C］-アプレミラストを投与。

Source: 5.3.1.1.1 項 Table 5

**Table 8　部位別投与後のアプレミラスト薬物動態パラメータの要約**

| パラメータ | Regimen A 経口 錠剤 N=12 | Regimen B 結腸 微粒子 N=11[a] | Regimen C 結腸 溶液 N=10 | Regimen D 遠位小腸 微粒子 N=11[a] | Regimen E 近位小腸 微粒子 N=11 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_{rel\ last}$ % | – | 46.2 (37.4%) | 71.5 (56.3%) | 78.5 (27.4%) | 91.7 (15.3%) |
| $F_{rel\ \infty}$ % | – | 50.7 (33.3%) [e] | 71.6 (55.6%) | 76.6 (25.5%) [f] | 92.5 (15.2%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 173 (27.2%) | 33.8 (52.9%) | 142 (36.7%) | 72.9 (42.7%) | 152 (45.9%) |
| $t_{max}$ (h) [b] | 2.29 (1.00 - 4.00) | 9.00 (3.00 - 24.02) | 1.00 (0.50 - 3.00) | 2.50 (1.00 - 9.05) | 1.50 (1.00 - 2.00) |
| $AUC_t$ 又は $AUC_{act\text{-}t}$ (ng•h/mL) [c] | 1460 (21.7%) | 691 (49.4%) | 1040 (56.7%) | 1170 (26.8%) | 1370 (25.5%) |
| $AUC_{\infty}$又は $AUC_{act\text{-}\infty}$ (ng•h/mL) [c] | 1480 (21.8%) | 814 (44.8%) [e] | 1060 (56.2%) | 1180 (27.4%) [f] | 1400 (25.7%) |
| $t_{1/2}$ (h) [d] | 7.63 (1.14) | 6.93 (1.35) [e] | 6.62 (1.26) | 8.02 (1.48) [f] | 8.50 (1.77) |

幾何平均値（幾何 CV%）

$AUC_{act\text{-}\infty}$ = Enterion™カプセル起動時から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{act\text{-}t}$ = Enterion™カプセル起動時から最終測定可能濃度時点までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\infty}$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $F_{rel\ \infty}$ = $AUC_{\infty}$又は $AUC_{act\text{-}\infty}$に基づいた相対的バイオアベイラビリティ; $F_{rel\ last}$ = $AUC_t$ 又は $AUC_{act\text{-}t}$ に基づいた相対的バイオアベイラビリティ; h=時間; N=被験者数; SD=標準偏差; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間

[a] 他に記載のない限り n=11

[b] 中央値（範囲）

[c] $AUC_{act\text{-}t}$及び $AUC_{act\text{-}\infty}$は、投与計画 B～E について算出

[d] 平均値（SD）

[e] N = 8

[f] N = 10

Source: 5.3.1.1.1 項 Table 5

### 2.2.5. 健康被験者でのアプレミラスト 30 mg 錠単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するための非盲検、ランダム化試験（CC-10004-CP-022 試験）

5.3.3.4.2 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-CP-022 試験（以下、CP-022 試験）の主要目的は、アプレミラスト 30 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を健康被験者で評価することである。副次目的は、健康被験者でのアプレミラスト 30 mg 単回経口投与時の安全性評価である。

#### 方法

本試験は、アプレミラストの市販予定製剤の薬物動態に対する食事の影響を評価するために設定された単施設、非盲検、ランダム化、2 期、2 投与順序クロスオーバー試験である。各被験者に、ランダム化後 2 試験期間にわたって 30 mg のアプレミラストを空腹時又は食後単回経口投与した。なお、各投与期間の間には 5～10 日の休薬期間を設定した。両試験期間とも、投与の少なくとも 10 時間前には、被験者の絶食を開始した。空腹時投与では、投与前後の 1 時間以外は、水分の摂取は自由としたが、投与後 4 時間までは食事を摂取しなかった。食後投与では、標準高脂肪朝食後 30 分以内に投与され、投与後 4 時間までは水分以外の食事を摂取しなかった。46 名の被験者が登録され、44 名の被験者（95.7%）が試験を完了した。2 名の被験者（4.3%）が嘔吐の有害事象により試験を中止した。血漿試料は、投与前から投与後 48 時間まで採取した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

アプレミラスト 30 mg 錠を単回経口投与しときの血漿中アプレミラスト濃度（平均値）の濃度時間プロファイルは、空腹時投与及び食後投与ともに類似していた。投与後 48 時間までの血漿中濃度時間データに基づいて、アプレミラスト薬物動態パラメータを算出し、Table 9 に示した。$t_{max}$（中央値）は、空腹時投与では 2.5 時間であり、食後投与では 3.0 時間であった。空腹時投与及び食後投与でのアプレミラストの AUC 及び $C_{max}$ はほぼ同等であった。

食事の影響に関する統計解析結果を Table 10 に示した。空腹時投与及び食後投与したときの AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均値比%の 90% CI は、80%～125%の範囲に含まれており 、アプレミラストの吸収及び曝露に対する食事の影響は認められなかった。

本試験で、空腹時投与及び食後投与したとき、アプレミラスト 30 mg を単回経口投与された男性及び女性健康被験者で良好な忍容性が認められた。

本試験の治験デザイン及び結果の詳細に関しては、2.7.6.14 項に記載した。

**Table 9　空腹時投与及び食後投与したときのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータの要約**

| | アプレミラスト 30 mg 錠単回経口投与 | |
|---|---|---|
| パラメータ（単位） | 空腹時投与<br>（N = 45） | 食後投与<br>（N = 44） |
| $AUC_{\infty}$（ng•h/mL）[a] | 3157.96（34.6） | 3506.19（33.9） |
| $AUC_t$（ng•h/mL）[a] | 3083.05（34.0） | 3436.39（33.0） |
| $C_{max}$（ng/mL）[a] | 339.86（26.5） | 333.85（30.0） |
| $t_{max}$（h）[b] | 2.50（0.62 - 5.02） | 3.00（1.00 - 8.00） |
| $t_{1/2}$（h）[a] | 8.88（21.2） | 7.99（18.9） |
| CL/F（mL/h）[a] | 9499.80（34.6） | 8556.28（33.9） |
| $V_z$/F（mL）[a] | 121735.96（38.2） | 98582.15（28.0） |

$AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\infty}$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] 幾何平均値（幾何 CV）

[b] 中央値（最小 - 最大）

注: 被験者 1001106 は、評価可能な薬物動態プロファイルがなかったため、薬物動態解析から除外した。1 名の被験者は、2 期（投与群 B、食後投与）で評価可能な薬物動態プロファイルがなかったため、2 期の薬物動態解析から除外した。

Source: 5.3.3.4.2 項 Table 6

**Table 10　アプレミラストの血漿薬物動態パラメータの統計解析**

| パラメータ (単位) | 投与群 | N | 幾何平均値 [a] | 幾何平均値比% (食後/空腹時) | 幾何平均値比%の 90%CI | 被験者内 CV % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_t$ | B (空腹時) | 44 | 3467.3 | 112.4 | 109.3 - 115.6 | 7.8 |
| (ng•h/mL) | A (食後) | 45 | 3084.0 | NA | NA | NA |
| $AUC_{\infty}$ | B (空腹時) | 44 | 3536.4 | 112.0 | 108.9 - 115.1 | 7.7 |
| (ng•h/mL) | A (食後) | 45 | 3158.8 | NA | NA | NA |
| $C_{max}$ | B (空腹時) | 44 | 334.7 | 98.3 | 90.7 - 106.6 | 22.9 |
| (ng/mL) | A (食後) | 45 | 340.4 | NA | NA | NA |

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CI=信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV=変動係数; h=時間; N=被験者数; NA=該当データなし

[a] 最小二乗法による

投与群 A: 空腹時アプレミラスト 30 mg 錠単回投与

投与群 B: 食後アプレミラスト 30 mg 錠単回投与

1 名の被験者は、評価可能な薬物動態 プロファイルがなかったため、薬物動態解析から除外した。別の 1 名の被験者は、2 期（投与群 B）で評価可能な薬物動態プロファイルがなかったため、2 期の薬物動態解析から除外した。

Source: 5.3.3.4.2 項 Table 7

### 2.2.6. ケトコナゾール（NIZORAL 経口®）の反復経口投与がアプレミラストの単回投与薬物動態に及ぼす影響を評価するための成人男性健康被験者を対象とした非盲検 2 期試験（CC-10004-PK-005 試験）

5.3.3.4.4 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-PK-005 試験（以下、PK-005 試験）の主要目的は、アプレミラスト、CC-10007（アプレミラストの *R*-エナンチオマー）及び薬理活性代謝物 M7 の薬物動態に及ぼすケトコナゾール併用投与の影響を評価することである。副次目的は、アプレミラスト単回投与にケトコナゾール反復投与を併用したときの安全性を評価することである。

### 方法

本試験は単施設、非盲検、ランダム化、2 期試験である。投与期 A の Day 1 に、18 名の被験者に 8 時間の絶食後アプレミラスト 20 mg を単回経口投与した。5～7 日間休薬した後、投与期 B では、ケトコナゾール 400 mg を 7 日間経口投与した。投与期 B の Day 5 に、ケトコナゾールと同時にアプレミラスト 20 mg を被験者に単回経口投与した。両投与期とも、血液及び尿試料を投与後 48 又は 72 時間まで採取し、ケトコナゾール併用及びアプレミラスト単独投与でのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータ及び尿中排泄率を算出した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

### 結果の要約

ケトコナゾールと併用したとき及びアプレミラストを単独投与したときのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータ及び尿中排泄率を Table 11 に示した。ケトコナゾール併用により、アプレミラストの CL/F は 9.7 から 7.1 L/h に減少し、アプレミラストの $AUC_{\infty}$平均値は約 36%増加し、$C_{max}$ 平均値は約 5%増加した。ケトコナゾール併用時及び単独投与時の $AUC_{\infty}$に関する平均値比%の 90% CI（126.20%～147.49%）には 100%が含まれておらず、ケトコナゾール併用時に認められた $AUC_{\infty}$の増加は統計学的に有意であることが確認された（80%～125%基準に基づく）。しかし、臨床的には顕著な増加ではなかった（治験実施計画書で事前に定義した 50%～200%基準に基づく）。一方、$C_{max}$ に関する平均値比%の 90% CI は 92.16%～119.30%で 80%～125%の許容範囲内であり、統計学的には有意な差はないことが示された。アプレミラストの消失には CYP3A4 による代謝が関与しているが、CYP3A4 の強い阻害薬であるケトコナゾールと併用してもアプレミラストの AUC の増加は比較的わずかであった。その理由の一つとして、2.7.2.2.2.3 項に記したようにアプレミラストの消失には加水分解を含む他の消失経路が寄与していることが考えられた。また、アプレミラスト未変化体の尿中への排泄はほとんどなく、ケトコナゾール併用投与はアプレミラストの腎クリアランスにほとんど影響を及ぼさなかった。

アプレミラストの薬理活性代謝物である M7 の $AUC_{\infty}$は、単独投与時に比較してケトコナゾール併用投与時では、73.7 ng•h/mL から 144.1 ng•h/mL（未変化体 $AUC_{\infty}$の 3.5%～5%）に増加した。M7 の in vitro での PDE4 阻害及び TNF-α 産生阻害作用はアプレミラストより弱く（2.6.2.2.1.4 項）、ケトコナゾールによる M7 曝露のわずかな増加が臨床上問題となる薬物相互作用を惹起することはないと考えられた。

CC-10007 はヒト血漿及び尿で検出されず、アプレミラストからその *R*-エナンチオマーである CC-10007 への生体内変換は認められなかった。

全体として、ケトコナゾール併用及び非併用下でのアプレミラスト 20 mg の単回投与の忍容性は良好であった。しかしながら、有害事象は、ケトコナゾールとアプレミラストの併用投与時の方が各薬剤の単独投与時よりも多く発現した。

治験デザイン及び得られた結果に関する詳細は、2.7.6.16 項に記載した。

**Table 11 ケトコナゾール併用投与（投与期 B）とアプレミラスト単独投与（投与期 A）後のアプレミラスト薬物動態の比較**

| | 平均値 [a] | | 平均値比% | 平均値比% | 被験者内 |
|---|---|---|---|---|---|
| 変数 | 投与期 B (試験) ケトコナゾール 併用投与 | 投与期 A (対照) アプレミラスト 単独投与 | (試験/対照) | の 90%CI | CV% |
| 血漿薬物動態 | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 247.083 | 235.644 | 104.85 | 92.16; 119.30 | 22.5 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 2795.405 | 2044.062 | 136.76 | 126.60; 147.73 | 13.4 |
| $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 2827.492 | 2072.443 | 136.43 | 126.20; 147.49 | 13.5 |
| $t_{1/2}$ (h) | 8.140 | 7.644 | 106.49 | 100.30; 112.68 | 10.7 |
| CL/F (L/h) | 7.073 | 9.650 | 73.30 | 67.80; 79.24 | 13.5 |
| $V_z$/F (L) | 81.385 | 104.954 | 77.54 | 69.82; 86.12 | 18.2 |
| 尿薬物動態 | | | | | |
| Fe (µg) | 886.285 | 650.776 | 136.19 | 113.12; 163.97 | 32.8 |
| $CL_r$ (mL/h) | 317.051 | 318.374 | 99.58 | 83.47; 118.81 | 31.2 |

$AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; CI = 信頼区間; $CL_r$ = 腎クリアランス; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; Fe = 尿中排泄率; h=時間; LS = 最小二乗; N=被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $V_z$/F= 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] 最小二乗法による

投与期 A =アプレミラスト 20 mg 単回投与。

投与期 B =ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 7 日間投与の Day 5 にアプレミラスト 20 mg 単回投与;。

すべて N = 18

Source: 5.3.3.4.4 項 Table 4

### 2.2.7. 健康被験者を対象としたアプレミラスト薬物動態に及ぼすリファンピンの影響を評価するための非盲検試験（CC-10004-CP-025 試験）

5.3.3.4.3 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-CP-025 試験（以下、CP-025 試験）の主要目的は、アプレミラストの薬物動態に対するリファンピシン反復経口投与の影響を評価することである。本試験の副次目的は、アプレミラストの薬物動態に対するリファンピシン単回静脈内投与の影響を評価する。

#### 方法

本試験は単施設、非盲検、3 期、固定順序試験であり、アプレミラスト経口投与時の薬物動態に対するリファンピン単回静脈内投与及び反復経口投与の影響を評価するように設定した。投与期 A としてアプレミラスト 30 mg 単回経口投与（Day 1）、投与期 B としてアプレミラスト 30 mg 単回経口投与 5 分後にリファンピン 600 mg を 30 分間静脈内持続注入（Day 5）、投与期 C としてリファンピン 600 mg を 15 日間 QD 経口投与（Day 7 から Day 21）し、Day 20 のリファンピン投与時にアプレミラスト 30 mg を単回経口併用投与した。21 名の健康被験者が試験に登録され、20 名の被験者が試験を完了した。各試験期間には、血漿試料を投与前及び投与後 48 時間まで採取した（注: 投与期 C では、血漿試料は Day 20 のアプレミラスト及びリファンピン併用投与前及びアプレミラスト及びリファンピン併用投与後 48 時間まで採取）。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

**結果の要約**

血漿中濃度時間データに基づいて、アプレミラスト薬物動態パラメータを算出して Table 12 に示した。アプレミラストを単独投与したとき及びアプレミラスト（経口）+リファンピン（静脈内）を併用投与したときの薬物動態パラメータは同様であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 7～8 時間、CL/F の幾何平均値は約 10 L/h、$t_{max}$ の中央値は約 1.50～2 時間であった。リファンピンの反復経口投与後にアプレミラストを経口投与したとき、アプレミラスト単独投与時よりも CL/F 平均値はおよそ 3.6 倍上昇し、AUC 及び $C_{max}$ は有意に減少した。リンファンピンの単回静脈内投与及び反復経口投与のアプレミラストの曝露量への影響の統計解析結果を Table 13 に示した。リファンピン単回静脈内投与併用の場合、アプレミラストの $AUC_t$、$AUC_\infty$、$C_{max}$ に関する幾何平均値比%（併用投与/単独投与）の 90% CI は、すべて生物学的同等性の基準範囲内（80%～125%）であり、アプレミラスト曝露量に顕著な変化がないことを示した。リファンピンを単回静脈内投与したとき、OATP1B1 及び OATP1B3 等の肝トランスポーターが阻害されることが知られているが、アプレミラストの薬物動態には影響を与えなかった。これらの結果は、アプレミラストが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことを示した in vitro データ（2.6.4.7.5 項）と一致していた。

リファンピンの 14 日間反復経口投与併用の場合、アプレミラストの $AUC_\infty$、$AUC_t$、$C_{max}$ に関する幾何平均値比%（併用投与/単独投与）の 90% CI は、すべて生物学的同等性の基準の下限値未満であった。$AUC_\infty$、$AUC_t$、$C_{max}$ 平均値は、単独投与の場合に比べて、それぞれ約 72%、約 72%、約 43%減少した。これらの結果から、CYP3A4 及びその他の CYP 分子種並びに P-gp の強力な誘導薬であるリファンピンの反復経口投与により、アプレミラストの曝露量が有意に減少したことが示された。

アプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときの忍容性は、単独投与時及びリファンピン経口投与併用時並びに静脈内投与併用時のいずれでも良好であった。

治験デザイン及び得られた結果の詳細は、2.7.6.15 項に記載した。

**Table 12 血漿アプレミラストの薬物動態パラメータの要約**

| パラメータ（単位） | アプレミラスト 単独 Day 1 (投与期 A) N=21 | アプレミラスト(経口) + リファンピン(単回静脈内) Day 5 (投与期 B) N=19 | リファンピン(経口反復) +アプレミラスト Day 20 (投与期 C) N=19 |
|---|---|---|---|
| $AUC_\infty$ (ng·h/mL) | 3120 (31.5) | 2980 (31.2) | 869 (32.9) |
| $AUC_t$ (ng·h/mL) | 3070 (31.3) | 2940 (31.3) | 850 (33.7) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 290 (24.5) | 331 (25.1) | 166 (23.2) |
| $t_{max}$ (h) [a] | 2.00 (0.50 - 5.00) | 1.50 (0.50 - 5.00) | 1.00 (0.50 - 5.00) |
| $t_{1/2}$ (h) | 8.12 (14.1) | 7.35 (18.5) | 6.13 (24.8) |
| CL/F (L/h) | 9.60 (31.5) | 10.1 (31.2) | 34.5 (32.9) |
| $V_z$/F (L) | 112 (35.8) | 107 (43.4) | 305 (51.6) |

幾何平均値（幾何 CV%）

$AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; AUCt = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; h=時間; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積; CV = 変動係数; N=被験者数

注: 1 名の被験者は、Treatment C でアプレミラストが血漿で検出されず、Treatment B 以降のアプレミラスト曝露量は極めて低かった。このため、薬物動態では外れ値とし、Treatment B 及び Treatment C での薬物動態パラメータの算出からは除外した。

[a] $t_{max}$: 中央値（最小 - 最大）を示した。

Source: 5.3.3.4.3 項 Table 3

**Table 13 アプレミラスト曝露量パラメータの統計学的比較**

| パラメータ | 投与期 | | 幾何平均値 [a] | 比較対 | 比較 (試験/対照)[b] | | 被験者内 CV% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (単位) | | N | | | 幾何平均値比 % | 90% CI | |
| $AUC_\infty$ (ng·h/mL) | A | 21 | 3123 | -- | -- | -- | 15.5 |
| | B | 19 | 2989 | B/A | 95.71 | (87.99、104.12) | |
| | C | 19 | 873.2 | C/A | 27.96 | (25.70、30.41) | |
| $AUC_t$ (ng·h/mL) | A | 21 | 3066 | -- | -- | -- | 15.6 |
| | B | 19 | 2954 | B/A | 96.35 | (88.56、104.82) | |
| | C | 19 | 854.9 | C/A | 27.88 | (25.63、30.34) | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | A | 21 | 289.5 | -- | -- | -- | 17.0 |
| | B | 19 | 327.4 | B/A | 113.07 | (103.18、123.91) | |
| | C | 19 | 164.5 | C/A | 56.80 | (51.84、62.25) | |

$AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; CI = 信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; h=時間; LS = 最小二乗; CV = 変動係数; N=被験者数

[a]最小二乗法による

[b] 対応のある比較

投与期 A: アプレミラスト 30 mg 単回経口投与（Day 1）。

投与期 B: アプレミラスト 30 mg 単回経口投与後、リファンピン 600 mg 静脈内持続注入（Day 5）。

投与期 C: リファンピン 600 mg を反復経口投与（Day 7 から Day 21）し、Day 20 にアプレミラスト 30 mg を単回経口併用投与。

注: 結果は、投与期を固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルによる分散分析に基づいた。

Source: 5.3.3.4.3 項 Table 4

### 2.2.8. 女性健康被験者でのアプレミラストの経口避妊薬の薬物動態に対する影響（CC-10004-CP-020 試験）

5.3.3.4.1 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-CP-020 試験（以下、CP-020 試験）の本試験の主要目的は、経口避妊薬の薬物動態に対するアプレミラストの影響を $AUC_{\tau}$ 及び $C_{max}$ で評価することである。本試験の副次目的は、被験者の安全性を評価することである。

#### 方法

本試験は、女性健康被験者を対象とした多施設共同、ランダム化、2 順序、2-way クロスオーバー試験であり、経口避妊薬の薬物動態に対するアプレミラストの影響を評価するために計画された。被験者は Ortho Tri-Cyclen®（エチニルエストラジオールとノルゲスチメートの合剤）を投与期の前に、導入期として 1 サイクル（1 サイクル 28 日間）又は 2 サイクルを添付文書に従って投与した。投与期は 2 サイクル（サイクル 1 及び 2、各サイクル 28 日）で構成され、添付文書に従って Ortho Tri-Cyclen®の投与を継続した。各被験者に、決められた順で、方法 A：経口避妊薬 1 日 1 回投与（Day 1～28）及び用法 B：経口避妊薬 1 日 1 回投与（Day 1～28）＋アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回経口投与（Day 12～21）を投与した。被験者は初回投与前に投与順序 1：用法 A→用法 B 又は投与順序 2：用法 B→用法 A のいずれかにランダムに割り付けられた。

投与期のサイクル 1 及び 2 に、Day 21 の朝の投与前（0 時間）及び投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、30 時間後に血液検体を採取し、エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デアセチルノルゲスチメート（ノルゲスチメートの薬理活性代謝物）の血漿中濃度を測定した。また、用法 B のサイクルでは、Day 19～Day 22 の朝の投与前及び投与 2 時間後に血液検体を採取し、血漿中アプレミラスト濃度を測定した。エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート 及び 17-デアセチルノルゲスチメートの定常状態での薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析法を用いて算出した。アプレミラストの血漿中濃度は記述統計値を示した。

#### 結果の要約

エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態パラメータをそれぞれ Table 14 及び Table 15 に示し、統計解析結果を Table 16 及び Table 17 に示した。

ノルゲスチメートは経口投与後広範に代謝され、ヒト血清中濃度は定量下限値未満となることが多い。主代謝物である 17-デアセチルノルゲスチメートは測定可能であり、ノルゲスチメートの薬理学的特性と類似しておりノルゲスチメートの薬理活性に寄与していることから、17-デアセチルノルゲスチメートを対象化合物に用いることは適切であると考えられた（McGuire, 1990、Schmitt-Hoffman, 2011）。

エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態パラメータはアプレミラスト併用の有無にかかわらず同程度であった（Table 14、Table 15）。エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの $C_{max}$ 及び $AUC_{\tau}$ に関する幾何平均値比の 90% CI は、80%～125%の範囲に入っており、アプレミラストがエチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態に影響していないことが示唆された（Table 16）。エチニルエストラジオールの $t_{max}$ 中央値はアプレミラスト併用により延長したが、統計学的有意差は認められなかった（Table 17）。17-デアセチルノルゲスチメートの $t_{max}$ 中央値に関しても、アプレミラスト併用投与による影響は受けなかった。すなわち、アプレミラストの併用投与は、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート 等の経口避妊薬の薬物動態に影響を与えなかった。

また、経口避妊薬を併用したときのアプレミラストの血漿中濃度は、非併用時とほぼ同等であった（Table 18）。このことから、経口避妊薬の併用がアプレミラスト曝露量に影響しないことが示唆された。

本試験のデザイン及び得られた結果に関する詳細は、2.7.6.13 項に記載した。

**Table 14 エチニルエストラジオールの血漿薬物動態パラメータ**

| 処置 | Treatment A<br>（経口避妊薬単独）<br>N = 38 | Treatment B<br>（経口避妊薬+アプレミラスト併用）<br>N = 35 |
|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ [a] | 幾何平均値（幾何 CV%） | 幾何平均値（幾何 CV%） |
| $AUC_t$（pg•h/mL） | 1336（35.8） | 1159（35.0） |
| $AUC_\tau$（pg•h/mL） | 1213（34.8） | 1063（34.0） |
| $AUC_\infty$（pg•h/mL） | 1772（40.7） | 1449（41.4） |
| $C_{max}$（pg/mL） | 132（29.6） | 121（30.6） |
| $t_{max}$（h） | 1.18（0.5 - 3.0） | 1.50（0.5 - 2.1） |
| $t_{1/2}$（h） | 15.8（3.57） | 13.8（3.27） |
| CL/F（L/h） | 28.9（34.8） | 32.9（34.0） |
| $V_z$/F（L） | 640（38.8） | 640（31.7） |

$AUC_t$=時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\tau$=投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$=時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; CL/F =経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ =最高血漿中濃度; CV =変動係数; h=時間; N =被験者数; QD = 1 日 1 回; SD=標準偏差; $t_{1/2}$=消失半減期; $t_{max}$=最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F=経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] $t_{max}$ については中央値（最小 - 最大）を表示; $t_{1/2}$ については平均値（SD）を表示

注: 投与群 A = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）

投与群 B = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）+アプレミラスト 30 mg BID（Day 12～Day 21）

Source: 5.3.3.4.1 項 Table 5

**Table 15 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿薬物動態パラメータ**

| 処置 | Treatment A<br>（経口避妊薬単独）<br>N = 38 | Treatment B<br>（経口避妊薬+アプレミラスト併用）<br>N = 35 |
|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ [a] | 幾何平均値（幾何 CV%） | 幾何平均値（幾何 CV%） |
| $AUC_t$（pg•h/mL） | 23404（26.2） | 20636（22.6） |
| $AUC_\tau$（pg•h/mL） | 20497（25.2） | 18149（21.5） |
| $AUC_\infty$（pg•h/mL） | 39433（38.6） | 33161（30.5） |
| $C_{max}$（pg/mL） | 2077（22.2） | 1861（18.8） |
| $t_{max}$（h） | 1.50（0.9 - 3.0） | 1.50（1.0 - 3.0） |
| $t_{1/2}$（h） | 24.7（7.60） | 22.5（6.21） |

$AUC_t$=時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\tau$=投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$=時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; $C_{max}$ =最高血漿中濃度; CV =変動係数; h=時間; N =被験者数; QD = 1 日 1 回; $t_{1/2}$=消失半減期; $t_{max}$=最高血漿中濃度到達時間

[a] $t_{max}$ については中央値（範囲）を表示; $t_{1/2}$ については平均値（SD）を表示

注: 投与群 A = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）

投与群 B = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）+アプレミラスト 30 mg BID（Day 12～Day 21）

Source: 5.3.3.4.1 項 Table 7

**Table 16 エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau}$及び $C_{max}$）の統計解析**

| 分析対象化合物 | 薬物動態パラメータ | 用法 | N | 幾何平均値 | 幾何平均値比 % (B/A) | 幾何平均値比%の 90% CI | 被験者内 CV% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| エチニルエストラジオール | $AUC_{\tau}$ (pg•h/mL) | B | 35 | 1077 | 88.8 | (83.6、94.3) | 14.9 |
| | | A | 38 | 1213 | | | |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | B | 35 | 121 | 91.3 | (86.1、96.9) | 14.8 |
| | | A | 38 | 132 | | | |
| 17-デアセチルノルゲスチメート | $AUC_{\tau}$ (pg•h/mL) | B | 35 | 18295 | 89.3 | (85.9、92.8) | 9.5 |
| | | A | 38 | 20497 | | | |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | B | 35 | 1869 | 90.0 | (85.0、95.3) | 14.3 |
| | | A | 38 | 2077 | | | |

$AUC_{\tau}$=投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; CI = 信頼区間; $C_{max}$＝最高血漿中濃度; CV =変動係数; h = 時間; N =被験者数; BID=1 日 2 回; QD = 1 日 1 回
用法 A = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）
用法 B = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）+アプレミラスト 30 mg BID（Day 12～Day 21）
Source: 5.3.3.4.1 項 Table 8

**Table 17 エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態パラメータ（$t_{max}$）の統計解析**

| 分析対象化合物 | 薬物動態パラメータ | 用法 | N | 中央値 | 差の中央値 (B-A) | 差の中央値の 90% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| エチニルエストラジオール | $t_{max}$（h） | B | 35 | 1.265 | 0.01 | （0.0、0.25） | 0.3363 |
| | | A | 38 | 1.25 | | | |
| 17-デアセチルノルゲスチメート | $t_{max}$（h） | B | 35 | 1.5 | 0.065 | （0.0、0.265） | 0.4559 |
| | | A | 38 | 1.435 | | | |

CI = 信頼区間; h = 時間; N =被験者数; BID=1 日 2 回; QD = 1 日 1 回; $t_{max}$=最高血漿中濃度到達時間
用法 A = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）
用法 B = 経口避妊薬 QD（Day 1～Day 28）+アプレミラスト 30 mg BID（Day 12～Day 21）
p 値= Wilcoxon の符号順位検定による
Source: 5.3.3.4.1 項 Table 9

**Table 18 用法 B（アプレミラストと経口避妊薬を併用）サイクルでのアプレミラスト血漿中濃度**

| | 所定の時点（午前投与後の時間） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **統計量** | **Day 19** | | **Day 20** | | **Day 21** | | **Day 22** | |
| | **0** | **2** | **0** | **2** | **0** | **2** | **0** | **2** |
| **N** | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| **平均値** | 179.370 | 476.300 | 192.955 | 487.261 | 203.473 | 441.831 | 206.534 | 181.679 |
| **SD** | 99.8059 | 127.8730 | 105.1908 | 157.5145 | 110.8256 | 153.1306 | 116.0310 | 112.5832 |
| **Min** | 75.19 | 282.12 | 53.11 | 260.58 | 66.77 | 143.82 | 61.03 | 44.57 |
| **中央値** | 161.190 | 456.300 | 169.890 | 481.060 | 192.850 | 456.690 | 193.730 | 168.530 |
| **Max** | 648.72 | 1035.69 | 631.32 | 1128.3 | 661.35 | 803.09 | 692.17 | 647.58 |
| **CV%** | 55.6 | 26.8 | 54.5 | 32.3 | 54.5 | 34.7 | 56.2 | 62.0 |
| **幾何平均値** | 162.7881 | 463.1060 | 173.2262 | 466.6041 | 181.7568 | 412.2955 | 184.9658 | 158.2009 |
| **幾何 CV%** | 43.4 | 23.5 | 47.9 | 29.9 | 49.7 | 41.7 | 48.0 | 55.4 |

CV =変動係数; Max = 最高; Min = 最小; N =被験者数; SD = 標準偏差
Source: 5.3.3.4.1 項 Table 14.2.1.3

### 2.2.9. 関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者でのメトトレキサート薬物動態に及ぼすアプレミラスト反復投与の影響（CC-10004-PK-010 試験）

5.3.3.4.5 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-PK-010 試験（以下、PK-010 試験）の主要目的は、MTX 週 1 回（単回）投与時の薬物動態に対するアプレミラスト反復経口投与の影響を評価することである。本試験の副次目的は、定常状態でのアプレミラストの薬物動態に対する MTX 週 1 回（単回）投与の影響を評価することである。

#### 方法

本試験は非盲検、多施設共同、1 順序、3 期試験であり、アプレミラスト 30 mg BID 反復経口投与時の MTX（週 1 回単回投与）薬物動態に及ぼす影響及び MTX 週 1 回単回投与時のアプレミラストの定常状態での薬物動態への影響を評価した。治験参加前 3 ヵ月以上定用量の MTX（週 1 回 10～20 mg 単回投与）を投与されていた総数 15 名の被験者を登録した。このうち 3 名の被験者は乾癬性関節炎の既往があり、12 名の被験者は関節リウマチ患者であった。

本試験には 3 つの投与期が含まれ、Day 1（投与期 1、Day 1～Day 2）に、被験者に MTX を単回経口投与した。Day 3～Day 7（投与期 2）に、アプレミラスト 30 mg BID を被験者に投与した。Day 8～Day 9（投与期 3）に、アプレミラスト 30 mg と併用して MTX を単回経口投与し（Day 8）、次いでアプレミラストを約 12 時間間隔で 3 回追加単独投与した。すべての被験者が試験を完了した。MTX 及びその代謝物である 7-OH MTX を定量するために、投与期 1 及び 3 では午前の投与前及び投与後 48 時間まで血液試料を連続的に採取した。さらに Day 7（投与期 2）及び Day 8（投与期 3）では午前の投与前及び投与後 12 時間まで、Day 6 ではトラフ濃度測定用試料（午後の投与前、投与期 2）として血液試料を採取し、アプレミラスト濃度を定量した。薬物動態パラメータは、血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

15 又は 20 mg の MTX 単回投与後の平均血漿中 MTX 濃度プロファイルは、アプレミラスト 30 mg の反復経口併用投与の有無にかかわらず一致していた。MTX 10、12.5 及び 17.5 mg はそれぞれ 1 名のみに投与され、血漿中 MTX 濃度平均値の濃度時間推移は単独投与時とアプレミラストとの併用投与時で同様であった。

アプレミラストを非併用時（Day 1）及び併用時（Day 8）の MTX 及び 7-OH MTX の薬物動態パラメータを Table 19 及び Table 20 に示し、統計解析結果を Table 22 に示した。MTX 非併用時（Day 7）及び併用時（Day 8）のアプレミラストの薬物動態パラメータを Table 21 に示し、統計解析結果を Table 22 に示した。定常状態ではアプレミラストの統計解析（ヘルメルト対比）を Table 23 に示した。

MTX 及び 7-OH MTX の薬物動態パラメータに関してはアプレミラスト併用投与による影響は認められなかった（Table 19、Table 20）。アプレミラスト併用及び非併用時の両化合物の $C_{max}$、$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$ に関する幾何平均値比%の 90% CI は、生物学的同等性の基準（80%～125%）範囲内であった（Table 22）。これらの結果から、MTX 及び 7-OH MTX の薬物動態は、アプレミラスト併用投与の影響を受けないことが示された。

アプレミラストの薬物動態は Day 7 までに定常状態に達し（Table 23）、アプレミラストの薬物動態パラメータは MTX の併用投与による影響を受けなかった（Table 21）。MTX 併用及び非併用時のアプレミラストの $C_{max}$ 及び $AUC_\tau$ に関する幾何平均値比%の 90% CI は生物学的同等性の基準（80%～125%）範囲内であり （Table 22）、アプレミラストの定常状態での薬物動態は MTX 併用の影響を受けないことが示された。

本試験の被験者数は少なかったが、安全性プロファイルは他のアプレミラストの臨床薬理試験の結果と同様であり、発現割合が最も高かった有害事象は頭痛及び悪心であった。

本試験の治験デザイン及び結果に関する詳細は 2.7.6.17 項に記載した。

**Table 19 メトトレキサート血漿薬物動態パラメータの要約（Day 1 及び Day 8）**

| 幾何平均値 (幾何 CV%) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **投与** | | **$t_{max}$[a] (h)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$AUC_t$ (ng•h/mL)** | **$AUC_\infty$ (ng•h/mL)** | **$t_{1/2}$ (h)** |
| MTX 10 mg | Day 1 (N = 1) | 1.45 (NA) | 323 (NA) | 1390 (NA) | 1380 (NA) | 3.5 (NA) |
| MTX 10 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =1) | 0.98 (NA) | 427 (NA) | 1300 (NA) | 1300 (NA) | 3.5 (NA) |
| MTX 12.5 mg | Day 1 (N = 1) | 1.00 (NA) | 528 (NA) | 2360 (NA) | 2360 (NA) | 3.6 (NA) |
| MTX 12.5 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =1) | 2.07 (NA) | 669 (NA) | 3020 (NA) | 3010 (NA) | 3.2 (NA) |
| MTX 15 mg | Day 1 (N = 6) | 1.27 (1.00 - 1.52) | 411 (28.1) | 1650 (40.2) | 1520[b] (40.6) | 3.5[b] (16.3) |
| MTX 15 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =6) | 1.25 (0.50 - 1.52) | 396 (31.5) | 1670 (31.6) | 1660 (32.4) | 3.3 (14.6) |
| MTX 17.5 mg | Day 1 (N = 1) | 1.00 (NA) | 646 (NA) | 2250 (NA) | 2250 (NA) | 5.6 (NA) |
| MTX 17.5 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =1) | 1.00 (NA) | 565 (NA) | 2270 (NA) | NC (NA) | NC (NA) |
| MTX 20 mg | Day 1 (N = 6) | 1.50 (1.00 - 2.07) | 593 (23.3) | 2830 (31.0) | 2840 (31.3) | 5.1 (48.0) |
| MTX 20 mg + アプレミラスト | Day 8 (N = 6) | 2.07 (1.00 - 2.08) | 569 (26.4) | 2700 (33.2) | 2700 (33.5) | 4.3 (30.1) |

$AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; MTX = メトトレキサート; N =被験者数; NA = 該当データなし; NC = 算出せず ; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $t_{1/2}$ =消失半減期

[a] $t_{max}$ は中央値及び範囲（最小 - 最大）で表示。

[b] 平均値は $R^2 < 0.9$ のデータを除外、したがって、N = 5。必要に応じて、1 投与群あたり 1 名の被験者のデータを表示。

Source: 5.3.3.4.5 項 Table 5 及び Table 6

**Table 20 7-ヒドロキシメトトレキサートの血漿薬物動態パラメータの要約（Day 1 及び Day 8）**

| 幾何平均値 (幾何 CV%) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **投与** | | **$t_{max}$[a] (h)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$AUC_t$ (ng•h/mL)** | **$AUC_\infty$ (ng•h/mL)** | **$t_{1/2}$ (h)** |
| MTX 10 mg | Day 1 (N = 1) | 5.98 (NA) | 21.0 (NA) | 430 (NA) | 460 (NA) | 11.9 (NA) |
| MTX 10 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =1) | 6.00 (NA) | 32.9 (NA) | 620 (NA) | 650 (NA) | 10.9 (NA) |
| MTX 12.5 mg | Day 1 (N = 1) | 6.00 (NA) | 52.8 (NA) | 1220 (NA) | 1370 (NA) | 14.2 (NA) |
| MTX 12.5 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =1) | 6.00 (NA) | 72.8 (NA) | 1670 (NA) | 1820 (NA) | 12.0 (NA) |
| MTX 15 mg | Day 1 (N = 6) | 7.52 (6.00 - 12.0) | 58.6 (49.8) | 1230 (47.4) | 1340 (50.0) | 11.9 (14.3) |
| MTX 15 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =6) | 8.99 (6.00 - 9.07) | 61.8 (40.2) | 1210 (38.4) | 1290 (38.1) | 11.3 (15.7) |
| MTX 17.5 mg | Day 1 (N = 1) | 6.00 (NA) | 45.4 (NA) | 1170 (NA) | 1300 (NA) | 13.0 (NA) |
| MTX 17.5 mg + アプレミラスト | Day 8 (N =1) | 9.00 (NA) | 48.9 (NA) | 1170 (NA) | 1290 (NA) | 12.2 (NA) |
| MTX 20 mg | Day 1 (N = 6) | 7.54 (5.95 - 9.00) | 81.2 (25.5) | 1760 (24.2) | 1920 (26.6) | 11.8 (20.9) |
| MTX 20 mg + アプレミラスト | Day 8 (N = 6) | 6.09 (5.97 - 9.00) | 73.8 (30.8) | 1540 (43.7) | 1710 (50.2) | 12.7 (27.1) |

$AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; MTX = メトトレキサート; N =被験者数; NA = 該当データなし; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $t_{1/2}$ = 消失半減期

[a] $t_{max}$ は中央値及び範囲（最小 - 最大）で表示。必要に応じて、1 投与群あたり 1 名の被験者のデータを表示。

Source: 5.3.3.4.5 項 Table 9 及び Table 10

**Table 21 Day 7 及び Day 8 の午前投与後のアプレミラスト血漿薬物動態パラメータの要約**

| 幾何平均値（幾何 CV%） | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **投与群** | **$t_{max}$[a] (h)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$C_{min}$ (ng/mL)** | **$AUC_\tau$ (ng•h/mL)** |
| アプレミラスト Day 7（N = 15） | 2.00 (0.95 - 4.00) | 554 (35.0) | 207 (70.5) | 3670 (53.8) |
| アプレミラスト+ MTX Day 8（N = 15） | 2.00 (0.98 - 4.08) | 526 (42.2) | 195 (81.0) | 3660[b] (56.5) |

$AUC_\tau$ =投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $C_{min}$ = 最低血漿中濃度（トラフ濃度）; CV = 変動係数; h=時間; MTX = メトトレキサート; N =被験者数; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間

[a] $t_{max}$ は中央値及び範囲（最小 - 最大）で表示。

[b] 平均値は $R^2 < 0.8$ のデータを除外したため、N = 13。

Source: 5.3.3.4.5 項 Table 13

**Table 22 メトトレキサート、7-ヒドロキシメトトレキサート及びアプレミラストの血漿薬物動態パラメータ（AUC 及び $C_{max}$）の統計解析**

| 薬物動態パラメータ | 投与群 | 幾何平均値比%（試験/対照） | 幾何平均値比%の90%CI | 被験者内CV% |
|---|---|---|---|---|
| **メトトレキサート血漿薬物動態** | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | MTX（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 99.49 | （92.67、106.81） | 11.07 |
| $AUC_t$（ng•h/mL） | MTX（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 99.90 | （93.35、106.90） | 10.57 |
| $AUC_\infty$（ng•h/mL） | MTX（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 100.39 | （92.89、108.50） | 11.19 |
| **7-ヒドロキシメトトレキサート血漿薬物動態** | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | MTX（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 104.01 | （92.82、116.55） | 17.84 |
| $AUC_t$（ng•h/mL） | MTX（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 98.59 | （86.86、111.91） | 19.89 |
| $AUC_\infty$（ng•h/mL） | MTX（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 98.24 | （86.85、111.13） | 19.34 |
| **アプレミラスト血漿薬物動態** | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | アプレミラスト（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 95.00 | （87.93、102.65） | 12.07 |
| $AUC_\tau$（ng•h/mL） | アプレミラスト（対照）<br>アプレミラスト+ MTX（試験） | 99.30 | （92.84、106.20） | 9.66 |

ANOVA=分散分析; $AUC_\tau$ =投与間隔 τ での血漿中濃度対時間曲線下面積; $AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CI = 信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; MTX = メトトレキサート

注: 幾何平均値比と 90% CI は、自然対数変換した薬物動態パラメータについて投与群を固定効果、被験者をランダム効果とした分散分析することにより算出した。

Source: 5.3.3.4.5 項 Table 7、Table 11 及び Table 14

**Table 23 アプレミラスト血漿中濃度定常状態の統計解析**

| 時点 | 幾何平均値 | p 値 |
|---|---|---|
| Day 6 午後投与前（N = 8） | 100.1 | 0.0348 |
| Day 7 午前投与前（N = 15） | 207.2 | 0.4807 |
| Day 7 午前投与後 12 時間（N = 15） | 160.3 | 0.4495 |
| Day 8 午前投与前（N = 15） | 195.1 | NA |

ANOVA=分散分析; BLQ=定量限界未満; LOQ=低濃度 QC；N=被験者数; NA =該当データなし

注: 幾何平均値及び p 値は、時点を固定効果、被験者をランダム効果として ANOVA モデルより Ln 変換血漿中トラフ濃度について求めた。p 値は、当該日後の当該時点と当該時点平均値の比較を示す。被験者 001-001 の Day 6 の午後投与前濃度は BLQ であり、解析では LOQ の 1 ng/mL に設定した。7 名分の Day 6 の午後投与前濃度は、採取時間の許容範囲（2 時間以内）外に採血されていため解析には用いなかった。

Source: 5.3.3.4.5 項 Table 16

### 2.2.10. 中等度及び重度肝機能障害被験者でのアプレミラスト薬物動態に対する肝機能障害の影響（CC-10004-CP-011 試験）

5.3.3.3.1 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-CP-011 試験（以下、CP-011 試験）の主要目的は、中等度及び重度の肝機能障害が、アプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態に及ぼす影響を評価することである。副次目的は、肝機能障害被験者にアプレミラストを単回経口投与したときの安全性を評価することである。

#### 方法

本試験は、2 施設、非盲検、単回投与試験であり、中等度及び重度肝機能障害がアプレミラストの薬物動態に与える影響を評価するように計画した。異なる重症度の慢性肝機能障害を有する成人男女被験者、並びにこれらの被験者と年齢（± 5 歳）、性別及び体重（± 30 ポンド［± 13.61 kg］）が対応する対照健康被験者を組み入れた。肝機能障害の重症度は Child-Pugh 分類のスコアにより評価した。肝機能障害によりアプレミラストの代謝が低下して曝露量が上昇し、安全性に対する懸念が生じる可能性が考えられたため、中等度肝機能障害被験者（及び対応する健康被験者）にはアプレミラスト 30 mg を単回投与した。また、重度肝機能障害被験者（及び対応する　健康被験者）にはアプレミラスト 20 mg を単回投与した。投与はすべて空腹時投与で行った。32 名の被験者が登録され、その内訳は 8 名が中等度肝機能障害被験者、8 名が重度肝機能障害被験者、16 名が健康被験者であった。被験者は全員試験を完了した。アプレミラスト及び主代謝物 M12 の血漿中濃度を定量するために、血液検体を投与後 96 時間まで採取した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト及び M12 血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

投与後 96 時間までの血漿中濃度対時間データを用いてアプレミラスト血漿薬物動態パラメータを算出し、要約を Table 24 に示し、統計解析の結果を Table 25 及び Table 26 に示した。また、M12 の薬物動態パラメータを Table 27 に示し、統計解析の結果を Table 28 及び Table 29 に示した。

アプレミラスト及び M12 の薬物動態パラメータに肝機能障害群及び背景因子を合わせた健康被験者群で差は認められなかった。中等度肝機能障害を有する被験者の $AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ は、対応する健康被験者に比較して平均値でそれぞれ 5.4%及び 15.9%低かった。また、重度の肝機能障害を有する被験者の $AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ は、対応する健康被験者に比較してが平均値でそれぞれ 1.6%及び 34.9%低かった。しかし、中等度又は重度肝機能障害被験者とそれぞれ対応する健康被験者間の $AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ に関する幾何平均値比の 90% CI は 1 を含んでおり、顕著な差ではないことが示された。このため、これらの数値の差は個体間差及び小さなサンプルサイズによって生じた可能性が考えられた。さらに、肝機能障害被験者群（中等度及び重度）及びそれぞれに対応した健康被験者群間の $t_{max}$ に関しても統計学的な差は認められなかった。

したがって、アプレミラスト及びその主代謝物 M12 の薬物動態は、本試験で評価した投与量では、中等度及び重度肝機能障害による影響を受けないことが示された。中等度及び重度肝機能障害の顕著な影響が認められなかったことから、軽度肝機能障害被験者でも著しい影響はないとものと予測でき、肝機能障害被験者での用量調節は不要であると考えられた。本試験では、臨床的に意味のある安全性上の所見は認められなかった。

本試験の治験デザイン及び結果に関する詳細は 2.7.6.8 項に記載した。

**Table 24 中等度又は重度肝機能障害被験者及び背景因子を合わせた健康被験者でのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータの要約**

| 群 | 幾何平均値 (幾何 CV%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $t_{max}$[a] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) | $V_z$/F (L) |
| 中等度肝機能障害 (N=8) | 2.50 (1.0 - 9.0) | 2897.07 (30.0) | 206.92 (42.6) | 10.04 (38.7) | 10.35 (29.9) | 149.98 (42.6) |
| 中等度肝機能障害被験者に対応した健康被験者 (N=8) | 2.25 (1.0 - 6.0) | 3063.51 (55.2) | 246.14 (39.8) | 9.14 (22.9) | 9.79 (55.2) | 129.21 (36.0) |
| 重度肝機能障害 (N=8) | 2.50 (1.0 - 6.0) | 1967.83 (31.8) | 125.74 (61.6) | 12.36 (49.6) | 10.16 (31.6) | 180.94 (66.6) |
| 重度肝機能障害被験者に対応した健康被験者 (N=8) | 2.25 (1.5 - 6.0) | 2000.19 (56.4) | 193.08 (28.7) | 8.01 (24.4) | 10.0 (56.5) | 115.42 (38.7) |

$AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N =被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）（アプレミラストのみ）; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積（アプレミラストのみ）

[a] $t_{max}$ については中央値（最小–最大）を表示。

Source: 5.3.3.3.1 項 Table 5

**Table 25 アプレミラスト血漿薬物動態パラメータ（$AUC_{\infty}$及び $C_{max}$）の統計解析**

| 薬物動態パラメータ | 群 | N | 幾何平均値 | 幾何平均値比 % | 幾何平均値比 % の 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | 中等度の肝機能障害 | 8 | 2897.1 | 94.6 | (66.8、133.8) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 3063.5 | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 中等度の肝機能障害 | 8 | 206.9 | 84.1 | (59.7、118.3) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 246.1 | | |
| $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | 重度の肝機能障害 | 8 | 1967.8 | 98.4 | (69.5、139.2) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 2000.2 | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 重度の肝機能障害 | 8 | 125.7 | 65.1 | (46.3、91.6) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 193.1 | | |

ANOVA=分散分析; $AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CI = 信頼区間; h= 時間; N=被験者数

注: 幾何平均値、「肝機能障害被験者/対応した健康被験者」の比及び幾何平均値の比の 90% CI は、Ln 変換薬物動態パラメータについて、群（中等度及び重度）、健康状態（肝機能障害及び健康）、状態相互関係（status interaction）別の群を固定効果とし、群内で入れ子し対応した対をランダム効果として ANOVA モデルにより求めた。

Source: 5.3.3.3.1 項 Table 6

**Table 26 アプレミラスト血漿薬物動態パラメータ（$t_{max}$）の統計解析**

| 薬物動態パラメータ | 群 | N | 中央値 | 中央値の差 | 中央値の差の90% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $t_{max}$（h） | 中等度肝機能障害 | 8 | 2.38 | 0.00 | （-1.50、2.75） | 0.9375 |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 2.50 | | | |
| $t_{max}$（h） | 重度肝機能障害 | 8 | 2.50 | 0.00 | （-1.50、1.00） | 1.0000 |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 2.75 | | | |

CI = 信頼区間; h=時間; N=被験者数; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間
注: 中央値、中央値の差（［肝機能障害］ － ［対応した健康被験者］）及び中央値の差の 90% CI は、ホッジス-レーマン推定による。p 値は Wilcoxon の符号付き検定による。
Source：5.3.3.3.1 項 Table 7

**Table 27 中等度又は重度肝機能障害被験者及び背景因子を合わせた健康被験者での M12 の血漿薬物動態パラメータの要約**

| 群 | $t_{max}$（h）[a] | 幾何平均値（幾何 CV%） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{\infty}$（ng•h/mL） | $C_{max}$（ng/mL） | $t_{1/2}$（h） |
| 中等度肝機能障害（N=8） | 3.50（2.0 - 9.0） | 4440.31（22.5） | 198.35（45.9） | 12.09（22.7） |
| 背景因子を合わせた健康被験者（N=8） | 6.00（2.5 - 12.0） | 4805.65（39.8） | 184.22（36.3） | 13.07（22.6） |
| 重度肝機能障害（N=8） | 6.00（2.0 - 12.0） | 2993.65（27.5） | 127.36（48.1） | 14.07（24.2） |
| 背景因子を合わせた健康被験者（N=8） | 3.50（2.0 - 12.0） | 3407.88（27.0） | 142.84（29.6） | 12.26（25.8） |

$AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積 $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間
[a] $t_{max}$ については中央値（最小–最大）を表示。
Source: 5.3.3.3.1 項 Table 8

**Table 28 M12 の血漿薬物動態パラメータ（$AUC_{\infty}$及び $C_{max}$）の統計解析**

| 薬物動態パラメータ | 群 | N | 幾何平均値 | 幾何平均値比% | 幾何平均値比%の90% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | 中等度肝機能障害 | 8 | 4440.3 | 92.4 | (72.1、118.4) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 4805.65 | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 中等度肝機能障害 | 8 | 198.4 | 107.7 | (76.6、151.3) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 184.2 | | |
| $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | 重度肝機能障害 | 8 | 2993.6 | 87.8 | (68.6、112.6) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 3407.9 | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 重度肝機能障害 | 8 | 127.4 | 89.2 | (63.4、125.3) |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 142.8 | | |

ANOVA=分散分析; $AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CI = 信頼区間; h= 時間; N=被験者数

注: 幾何平均値比（肝機能障害被験者/背景因子を合わせた健康被験者）及び幾何平均値の比の 90% CI は、ANOVA モデルにより求めた。自然対数変換した薬物動態パラメータについて、群（中等度及び重度）、健康状態（肝機能障害及び健康）、状態相互関係（status interaction）別の群を固定効果とし、群内で入れ子し対応した対をランダム効果として ANOVA モデルにより求めた。

Source: 5.3.3.3.1 項 Table 9

**Table 29 M12 の血漿薬物動態パラメータ（$t_{max}$）の統計解析**

| 薬物動態パラメータ | 群 | N | 中央値 | 中央値の差 | 中央値の差の90% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $t_{max}$ (h) | 中等度肝機能障害 | 8 | 3.75 | -1.88 | (-4.00、1.00) | 0.2969 |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 6.00 | | | |
| $t_{max}$ (h) | 重度肝機能障害 | 8 | 6.00 | 0.49 | (-3.00、3.75) | 0.6406 |
| | 背景因子を合わせた健康被験者 | 8 | 5.75 | | | |

CI = 信頼区間; h=時間; N=被験者数; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間

注: 中央値、中央値の差（「肝機能障害」 –「対応した健康被験者」）及び中央値の差の 90% CI は、ホッジス-レーマン推定による。p 値は、Wilcoxon の符号付き検定による。

Source: 5.3.3.3.1 項 Table 10

### 2.2.11. 軽度及び中等度腎機能障害の男女被験者での第 1 相、非盲検、アプレミラスト単回投与試験での薬物動態（CC-10004-CP-029 試験）

5.3.3.3.5 項（評価資料）

#### 目的

CC-10004-CP-029 試験（以下、CP-029 試験）の主要目的は、軽度及び中等度の腎機能障害被験者を対象に、アプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態を評価することである。副次目的は、軽度及び中等度の腎機能障害被験者でのアプレミラストの安全性及び忍容性を評価することである。

### 方法

本試験は、多施設、非盲検、単回投与試験であり、軽度及び中等度の腎機能障害被験者にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときのアプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態を、性別、年齢（± 15 歳）及び体重（± 20%）をマッチングさせた腎機能正常の対照健康被験者と比較して、評価した。軽度腎機能障害のある 8 名の男女被験者を Group 1 に組み入れた。軽度腎機能障害を有する被験者 8 名を Group 1 に登録し、正常腎機能を有する男女健康被験者 8 名を Group 2 に登録して Group 1 に対する対照群とした。また、中等度の腎機能障害を有する男女被験者 8 名を Group 3 に登録し、正常腎機能を有する男女健康被験者 8 名を Group 4 に登録して Group 3 に対する対照群とした。Group 2 の被験者は Group 1 と、Group 4 の被験者は Group 3 と、性別、年齢及び体重をマッチングさせた。アプレミラストと M12 の血漿中濃度を算出するため、投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に血液を各時点約 5 mL 採取した。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析法によりアプレミラスト及び M12 の血漿中濃度から算出した。

### 結果の要約

軽度又は中等度腎機能障害被験者及び背景因子を合わせた正常な腎機能の健康被験者でのアプレミラストの薬物動態学的パラメータを Table 30 に示した。アプレミラストの薬物動態には、軽度及び中等度腎機能障害被験者と健康被験者との間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。中等度腎機能障害被験者（Group 3）では、対応する対照健康被験者（Group 4）と比べてアプレミラストの $AUC_{\infty}$が約 22%高く、$C_{max}$ が約 13%低かったが、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（Group 3）を軽度腎機能障害被験者に対応する対照健康被験者（Group 2）と比較したとき、$AUC_{\infty}$の平均値はほぼ同等で、$C_{max}$ 平均値は 27.1%%低かった。これらの結果から、中等度腎機能障害被験者で認められた曝露量の数値上の違いは、アプレミラストの曝露量の個体間変動の範囲内と考えられ、臨床上意味のある違いではないと考えられた。

M12 の薬物動態学的パラメータを Table 31 に示した。血漿中 M12 の $AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ は、軽度腎機能障害被験者（Group 1）では対照健康被験者（Group 2）よりもそれぞれ 29.6%及び 30.8%高かった、中等度腎機能障害被験者（Group 3）では対照健康被験者（Group 4）よりもそれぞれ 61.4%及び 16.9%高かった。

健康被験者、軽度及び中等度の腎機能障害被験者に対するアプレミラスト 30 mg の単回投与の忍容性は良好であった。

本試験のデザイン及び得られた結果の詳細については、2.7.6.12 項に示した。

**Table 30 血漿中アプレミラストの薬物動態学的パラメータの概要（幾何平均値［CV%］）**

| | 群 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Group 3** | **Group 4** |
| **薬物動態パラメータ** | **軽度腎機能障害被験者 (N = 8)** | **Group 1 に対応する対照健康被験者 (N = 8)** | **中等度腎機能障害被験者 (N = 8)** | **Group 3 に対応する対照健康被験者験者 (N=8)** |
| $t_{max}$（h）[a] | 3.00<br>(2.00-4.00) | 3.00<br>(2.00-4.07) | 3.50<br>(0.50-8.00) | 2.00<br>(1.00-6.00) |
| $C_{max}$（ng/mL） | 264.53<br>(29.7) | 249.16<br>(16.6) | 181.59<br>(46.6) | 207.57<br>(32.1) |
| $AUC_{\infty}$<br>（h*ng/mL） | 2974.69<br>(21.2) | 3464.47<br>(19.2) | 3465.53<br>(66.6) | 2838.26<br>(23.9) |
| $AUC_t$<br>（h*ng/mL） | 2935.91<br>(20.9) | 3431.14<br>(19.4) | 3394.50<br>(65.7) | 2764.56<br>(26.7) |
| $t_{1/2,z}$（h） | 8.41<br>(18.5) | 8.14<br>(23.8) | 10.46<br>(39.7) | 8.30<br>(23.5) |
| CL/F（L/h） | 10.09<br>(21.2) | 8.66<br>(19.2) | 8.66<br>(66.6) | 10.57<br>(23.9) |
| Vz/F（L） | 122.42<br>(12.6) | 101.70<br>(36.1) | 130.65<br>(48.6) | 126.63<br>(21.3) |

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2,z}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F= 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] $t_{max}$ は中央値（最小 - 最大）を示す。

**Table 31 主代謝物 M12 の薬物動態パラメータの概要**

| | 群 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Group 3** | **Group 4** |
| **薬物動態パラメータ** | **軽度腎機能障害被験者 (N = 8)** | **Group 1 に対応する対照健康被験者 (N = 8)** | **中等度腎機能障害被験者 (N = 8)** | **Group 3 に対応する対照健康被験者験者 (N=8)** |
| $t_{max}$（h）[a] | 5.00<br>(2.00-12.00) | 6.00<br>(3.00-8.00) | 10.00<br>(4.00-12.07) | 5.00<br>(2.00-24.00) |
| $C_{max}$（ng/mL） | 199.79<br>(63.5) | 152.77<br>(21.0) | 180.78<br>(39.9) | 154.68<br>(42.9) |
| $AUC_{\infty}$<br>（h•ng/mL） | 5010.71<br>(46.2) | 3865.19<br>(25.3) | 7719.80<br>(23.6) | 4780.20<br>(21.9) |
| $AUC_t$<br>（h•ng/mL） | 4744.65<br>(47.6) | 3627.24<br>(25.9) | 6653.86<br>(23.0) | 4233.06<br>(27.3) |
| $t_{1/2,z}$ | 14.20<br>(22.8) | 13.15<br>(12.9) | 21.85<br>(42.4) | 15.03<br>(27.5) |

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\infty}$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2,z}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F= 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] $t_{max}$ は中央値（最小 - 最大）を示す。

### 2.2.12. 重度腎機能障害及び正常腎機能被験者でのアプレミラスト及びその主代謝物 M12 の薬物動態を評価するための多施設、非盲検、単回投与試験（CC-10004-CP-019 試験）

5.3.3.3.3 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-CP-019 試験（以下、CP-019 試験）の主要目的は、重度腎機能障害及び正常腎機能を有する被験者を対象に、アプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態を評価することである。副次目的は、重度腎機能障害被験者でのアプレミラストの安全性及び忍容性を評価することである。

#### 方法

本試験は、2 施設、非盲検、単回投与試験であり、重度腎機能障害被験者（Group 1：eGFR ≤ 30 mL/min）にアプレミラストを単回経口投与したときの薬物動態を、重度腎機能障害被験者と年齢（± 15 歳）、性別及び体重（± 20%）をマッチングさせた腎機能正常の対照健康被験者（Group 2：eGFR ≥ 90 mL/min）と比較して評価した。投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に採血し、アプレミラスト及び M12 の血漿中濃度を定量した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

#### 結果の要約

重度腎機能障害被験者（Group 1）及び正常腎機能を有する対照健康被験者（Group 2）にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときのアプレミラスト及び M12 の薬物動態パラメータを Table 32 及び Table 33 に示した。重度腎機能障害被験者でのアプレミラストの CL/F は対照健康被験者よりも 46.9%低く、総曝露量（$AUC_\infty$）は約 88%高かった。薬理活性を持たない代謝物である M12 の $AUC_\infty$ は、重度腎機能障害被験者では対照健康被験者の 191.7%まで上昇した。

重度の腎機能障害被験者及び対応する腎機能が正常な健康被験者に対するアプレミラスト 30 mg の単回経口投与は良好な忍容性を示した。

治験デザイン及び得られた結果に関する詳細は 2.7.6.10 項に記載した。

**Table 32 重度腎機能障害被験者及び背景因子を合わせた健康被験者での血漿アプレミラスト薬物動態パラメータの要約**

| 群 | 幾何平均値 (幾何 CV%) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **$AUC_t$ (ng•h/mL)** | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | **$t_{max}$ (h) [a]** | **$t_{1/2}$ (h)** | **CL/F (L/h)** | **$V_z$/F (L)** |
| Group 1 (重度腎機能障害被験者) (N=8) | 5333.7 (52.1) | 5425.0 (53.0) | 366.0 (34.5) | 3 (1 - 6) | 11.836 (17.6) | 5.530 (52.9) | 94.59 (49.3) |
| Group 2 (Group 1 に対応する対照健康被験者) (N=7) | 2848.7 (17.9) | 2878.7 (17.8) | 255.2 (39.7) | 3 (2 - 4) | 9.351 (18.1) | 10.423 (17.9) | 140.45 (21.8) |

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F= 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] $t_{max}$ については中央値（最小 - 最大）を表示

Source：5.3.3.3.3 項 Table 5

**Table 33 主代謝物 M12 の薬物動態パラメータの要約**

| 群 | 幾何平均値 (幾何 CV%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **$AUC_t$ (ng•h/mL)** | **$AUC_\infty$ (ng•h/mL)** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **$t_{max}$ (h) [a]** | **$t_{1/2}$ (h)** |
| Group 1 (重度腎機能障害被験者) (N=7-8) | 10545.5 (34.8) | 13697.2 (49.5) | 267.7 (27.8) | 4 (3 - 24) | 27.393 (45.2) |
| Group 2 (Group 1 に対応する対照健康被験者) (N=7) | 4308.4 (31.4) | 4695.9 (25.0) | 187.3 (38.5) | 12 (3 - 8) | 16.895 (21.7) |

$AUC_t$=時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$=時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $C_{max}$ =最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N =被験者数; $t_{1/2}$=消失半減期; $t_{max}$=最高血漿中濃度到達時間

[a] 中央値（最小 - 最大）

Source：5.3.3.3.3 項 Table 10

## 2.2.13. 日本人、中国人及び白人健康被験者でのアプレミラストの薬物動態の比較（CC-10004-CP-018 試験）

5.3.3.3.2 項（評価資料）

### 目的

CC-10004-CP-018 試験（以下、CP-018 試験）の主要目的は、日本人、中国人及び白人の健康被験者にアプレミラストの 2 用量（20 及び 40 mg）を単回投与したときの薬物動態を比較することである。副次目的は、日本人、中国人及び白人の健康被験者にアプレミラストの 2 用量（20 及び 40 mg）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

### 方法

本試験は、日本人、中国人及び白人の健康男性被験者を対象とした第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、3 期、3 順序、3-way クロスオーバー試験で、各群でのアプレミラストの薬物動態を評価した。健康男性被験者を各群 12 名の 3 つの民族群に分け（日本人 12 名、中国人 12 名及び白人 12 名）、日本人及び中国人被験者では、白人被験者と年齢（±5 歳）及び体格指数（BMI）（±4 $kg/m^2$）をマッチングさせた。投与期は 3 期（Period 1～3）あり、プラセボ、アプレミラスト 20 mg、40 mg のいずれかを単回投与した。各用量の治験薬投与の間（前の投与期の最終投与から、次の投与期の初回投与までの間）に 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前及び投与 48 時間後まで血液検体を経時的に採取し、アプレミラストの血漿中濃度を定量した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

### 結果の要約

20 又は 40 mg を単回経口投与したところ、日本人、中国人及び白人被験者間のアプレミラストの薬物動態プロファイルは類似しており、同様の推移を示した。投与 48 時間後までの血漿中濃度対時間データに基づいて、アプレミラストの血漿薬物動態パラメータを算出し、結果を Table 34 に示した。また、統計解析の結果を Table 35 及び Table 36 に示した。

日本人、中国人及び白人被験者に 20 又は 40 mg のアプレミラストを単回経口投与したとき、いずれの群でも $C_{max}$、$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$ はほぼ用量比例的であった（Table 34）。日本人及び中国人被験者群の $C_{max}$、$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$ の幾何平均値は、アプレミラスト 20 mg 投与時の $C_{max}$ を除き、白人被験

者群に比較して 5.55%～19.49%低かった。これら平均値の数値上の違いは、アプレミラストでは既知の曝露量の被験者間変動及びサンプルサイズが小さいことに起因すると考えられた。一方、日本人及び白人被験者群間及び中国人及び白人群被験者間で、$C_{max}$、$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$ の幾何平均値比の 90% 信頼区間（CI）は 1 を含んでいた（Table 35）。このことから、アプレミラスト全身曝露量（すなわち $C_{max}$、$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$）には、これらの民族群間（日本人－白人、中国人－白人）では、顕著な差はないと考えられた。また、$t_{max}$ に関しては、日本人及び白人被験者群間及び中国人及び白人被験者群間のいずれでも、統計学的有意差は認められなかった（$p > 0.05$、Table 36）。CL/F、$t_{1/2}$ 及び経口投与時の消失相のみかけの分布容積（$V_z/F$）値に関しては、評価した 3 つの民族間で類似していた。また、いずれの群でも、これらのパラメータに用量依存性は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床上問題となる又は注目すべき所見や変化は認められず、民族群別での有害事象の発現に明らかな傾向は認められなかった。

本試験のデザイン及び結果に関する詳細は 2.7.6.9 項 に記載した。

**Table 34 アプレミラスト（20 及び 40 mg）を日本人、中国人及び白人健康被験者に単回投与したときのアプレミラストの血漿薬物動態パラメータ**

| | アプレミラスト投与量 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 20 mg | | | 40 mg | | |
| 薬物動態パラメータ | 日本人 | 中国人 | 白人 | 日本人 | 中国人 | 白人 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 1515 (21.9) | 1593 (35.9) | 1686 (42.1) | 2921 (17.2) | 2914 (29.2) | 3601 (40.9) |
| $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 1532 (21.2) | 1619 (35.9) | 1723 (42.8) | 2943 (17.1) | 2944 (29.6) | 3655 (41.2) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 211 (31.3) | 201 (34.5) | 201 (23.5) | 343 (25.9) | 322 (23.4) | 377 (23.2) |
| $t_{max}$[a] (h) | 2.50 (1.00 - 6.00) | 2.50 (1.00 - 4.00) | 2.50 (0.500 - 6.00) | 3.50 (2.00 - 6.00) | 2.50 (1.00 - 6.00) | 3.00 (1.00 - 6.00) |
| $t_{1/2}$ (h) | 5.44 (15.8) | 5.85 (26.6) | 6.83 (28.4) | 5.32 (16.3) | 6.11 (21.3) | 7.05 (26.0) |
| CL/F (L/h) | 13.1 (21.2) | 12.3 (35.9) | 11.6 (42.8) | 13.6 (17.1) | 13.6 (29.6) | 10.9 (41.2) |
| $V_z/F$ (L) | 102 (27.2) | 104 (20.9) | 114 (30.7) | 104 (28.4) | 120 (22.8) | 111 (34.0) |

幾何平均値（幾何 CV%）、N=36（日本人：12、中国人：12、白人：12）

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $V_z/F$ = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] 中央値（最小 - 最大）

Source: 5.3.3.3.2 項 Table 11

**Table 35 日本人－白人健康被験者、中国人－白人健康被験者間での薬物動態パラメータ（$AUC_t$、$AUC_\infty$、$C_{max}$）の比較に関する統計解析**

| 薬物動態パラメータ (単位) | アプレミラスト投与量 | 民族集団 | N | 幾何平均値 | 比較 | 幾何平均値比 % | 幾何平均値比 % の 90% CI | 被験者内 CV% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 20 mg | 日本人 | 12 | 1514.5 | 日本人対白人 | 89.81 | (71.88、112.21) | 9.6 |
| | | 中国人 | 12 | 1592.8 | 中国人対白人 | 94.45 | (75.59、118.01) | -- |
| | | 白人 | 12 | 1686.4 | -- | -- | -- | -- |
| | 40 mg | 日本人 | 12 | 2921.1 | 日本人対白人 | 81.12 | (64.92、101.35) | -- |
| | | 中国人 | 12 | 2913.9 | 中国人対白人 | 80.92 | (64.76、101.11) | -- |
| | | 白人 | 12 | 3601.0 | -- | -- | -- | -- |
| $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 20 mg | 日本人 | 12 | 1532.4 | 日本人対白人 | 88.94 | (71.08、111.29) | 9.5 |
| | | 中国人 | 12 | 1619.4 | 中国人対白人 | 94.00 | (75.12、117.62) | -- |
| | | 白人 | 12 | 1722.8 | -- | -- | -- | -- |
| | 40 mg | 日本人 | 12 | 2942.7 | 日本人対白人 | 80.51 | (64.34、100.73) | -- |
| | | 中国人 | 12 | 2943.9 | 中国人対白人 | 80.54 | (64.36、100.77) | -- |
| | | 白人 | 12 | 3655.3 | -- | -- | -- | -- |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 20 mg | 日本人 | 12 | 210.8 | 日本人対白人 | 104.86 | (87.57、125.55) | 17.9 |
| | | 中国人 | 12 | 201.4 | 中国人対白人 | 100.16 | (83.65、119.93) | -- |
| | | 白人 | 12 | 201.0 | -- | -- | -- | -- |
| | 40 mg | 日本人 | 12 | 343.2 | 日本人対白人 | 91.01 | (76.01、108.98) | -- |
| | | 中国人 | 12 | 321.6 | 中国人対白人 | 85.29 | (71.23、102.12) | -- |
| | | 白人 | 12 | 377.1 | -- | -- | -- | -- |

ANOVA=分散分析; $AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CI = 信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; -- = 該当データなし

注: Ln 変換 PK 値について人種集団、投与、期、順序及び投与別人種集団を固定効果とし、被験者をランダム効果として、幾何平均値、比及び幾何平均値の比の 90% CI を ANOVA モデルにより求めた。

被験者内 CV% = ［exp（MSE of ANOVA）-1］*100 の平方根。

Source: 5.3.3.3.2 項 Table 12

**Table 36 日本人－白人健康被験者、中国人－白人健康被験者間での薬物動態パラメータ（$t_{max}$）に関する統計学的比較**

| 薬物動態パラメータ (単位) | アプレミラスト投与量レベル | 人種集団 | N | 中央値 | 比較 | 中央値の差 | 中央値の差の 90% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $t_{max}$ (h) | 20 mg | 日本人 | 12 | 2.50 | 日本人対白人 | 0.00 | (-1.00、1.00) | 0.7822 |
| | | 中国人 | 12 | 2.25 | 中国人対白人 | -0.50 | (-1.50、0.50) | 0.4934 |
| | | 白人 | 12 | 2.75 | -- | -- | -- | -- |
| | 40 mg | 日本人 | 12 | 3.75 | 日本人対白人 | 0.00 | (-0.50、1.50) | 0.7509 |
| | | 中国人 | 12 | 2.50 | 中国人対白人 | -0.50 | (-1.50、0.00) | 0.2524 |
| | | 白人 | 12 | 3.00 | -- | -- | -- | -- |

CI = 信頼区間; h=時間; N=被験者数; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; -- = 該当データなし
注: 中央値、中央値の差及び中央値の差の 90% CI はホッジス-レーマン推定により求めた。
p 値は Wilcoxon の順位和検定により求めた。
Source: 5.3.3.3.2 項 Table13

## 2.2.14. 健康被験者でのアプレミラストの薬物動態に対する年齢及び性別の影響を評価するための非盲検、単回投与試験（CC-10004-CP-024 試験）

5.3.3.3.4 項（参考資料）

### 目的

CC-10004-CP-024 試験（以下、CP-024 試験）の主要目的は、健康被験者にアプレミラスト 30 mg を単回投与したときの薬物動態に対する年齢及び性別の影響を評価することである。副次目的は、健康高齢被験者にアプレミラスト 30 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

### 方法

本試験は非盲検、並行群間試験デザインである。試験はスクリーニング期、ベースライン評価、投与期及び追跡調査来院から構成される。性別及び BMI をマッチングさせた高齢及び非高齢健康被験者に、240 mL の水（非炭酸、室温）とともにアプレミラスト 30 mg 錠剤を空腹時投与した。投与前及び投与後 48 時間まで経時的に採血し、アプレミラストの血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

### 結果の要約

投与後 48 時間までの血漿中濃度対時間データに基づいて、アプレミラスト薬物動態パラメータを算出し、結果を Table 37 及び Table 38 に示した。統計解析の結果は、Table 39 及び Table 40 に示した。アプレミラスト 30 mg を経口投与したとき、高齢及び非高齢被験者共に $t_{max}$ 中央値は 2.5 h であった。アプレミラストの全身曝露量（$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$）の平均値は、非高齢者被験者（男女合計）に比較して高齢被験者（男女合計）で約 13%高かった（Table 37）。$AUC_t$、$AUC_\infty$及び $C_{max}$ に対する年齢の影響を分散分析により評価した。 $AUC_t$、$AUC_\infty$及び $C_{max}$ に関する幾何平均値比%（高齢対非高齢）の 90% CI は、それぞれ 94.2%～135%、94.1%～135%及び 90.5%～123%であり、100%を含んでいた（Table 39）。これらの結果から、非高齢被験者及び高齢被験者の曝露量（$AUC_t$、$AUC_\infty$及び $C_{max}$）は同様であると考えられた。$t_{max}$ に関する Wilcoxon の順位和検定での p 値から、$t_{max}$ 中央値に高齢被験者及び非高齢被験者間で統計学的有意差がないことが示された（Table 40）。高齢被験者及び非高齢被験者でのアプレミラスト $t_{1/2}$ はいずれも 9 時間であった。

全身曝露量（$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$）は、女性被験者の方が男性被験者に比較してそれぞれ 28%及び 31%高かった（Table 38、Table 39）。女性及び男性被験者の $t_{max}$（中央値）は、それぞれ 2.75 及び 2.5 時間であった。$AUC_t$、$AUC_\infty$及び $C_{max}$ に対する性別の影響を分散分析により評価した。$AUC_t$、$AUC_\infty$及び $C_{max}$ の幾何平均値比%（女性対男性）の 90% CI は、それぞれ 107%～154%、109%～157%及び 92.3%～126%であった（Table 39）。$t_{max}$ に関する Wilcoxon の順位和検定による p 値から、$t_{max}$ 中央値には女性及び男性間で統計学的有意差はないことが示された（Table 40）。男性被験者に比較して女性被験者では、アプレミラストの $t_{1/2}$ は CL/F の減少に伴って 28%増加した。高齢女性被験者での $AUC_\infty$は、女性非高齢被験者、男性高齢及び非高齢被験者に比べて 30%～50%高かった（Table 37）。このことからも、アプレミラストの薬物動態への年齢及び性別の影響が示唆された。

アプレミラストを高齢及び非高齢の男女健康被験者に 30 mg 単回投与したときの忍容性は、全般的に良好であった。

本試験のデザイン及び結果に関する詳細は 2.7.6.11 項に記載した。

**Table 37 男女高齢／非高齢健康被験者でのアプレミラスト血漿薬物動態パラメータ**

| 年齢/性別 | 非高齢者/女性<br>N = 10 | 非高齢者/男性<br>N = 8 | 高齢者/女性<br>N = 10 | 高齢者/男性<br>N = 8 |
|---|---|---|---|---|
| **薬物動態パラメータ** | **幾何平均値 (幾何 CV%)** | | | |
| **$AUC_t$ (ng•h/mL)** | 2987 (32.5) | 2649 (21.9) | 3829 (40.6) | 2620 (28.5) |
| **$AUC_\infty$ (ng•h/mL)** | 3072 (32.9) | 2698 (22.4) | 3985 (41.7) | 2648 (28.6) |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 301 (33.7) | 303 (17.5) | 344 (33.6) | 295 (16.8) |
| **$t_{max}$ (h)** [a] | 2.25 (1.0 - 5.0) | 2.50 (0.5 - 5.0) | 4.00 (2.5 - 5.1) | 2.25 (1.0 - 5.0) |
| **$t_{1/2}$ (h)** [a] | 10.1 (2.84) | 8.5 (2.23) | 10.4 (2.82) | 7.63 (0.973) |
| **CL/F (L/h)** | 9.77 (32.9) | 11.1 (22.4) | 7.53 (41.7) | 11.3 (28.6) |
| **$V_z$/F (L)** | 139 (45.8) | 132 (31.8) | 108 (38.7) | 124 (31.5) |

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数% ; h = 時間; N =被験者数; SD= 標準偏差; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

高齢者 = グループ 1（65～85 歳）

非高齢者 = グループ 2（18～55 歳）

[a] $t_{max}$ は中央値（最小 - 最大）を、$t_{1/2}$ は平均値（SD）を表示。

Source: 5.3.3.3.4 項 Table 5

**Table 38 年齢別又は性別アプレミラスト血漿薬物動態パラメータ**

| 年齢又は性別 | 非高齢者<br>N = 18 | 高齢者<br>N = 18 | 男性<br>N = 16 | 女性<br>N = 20 |
|---|---|---|---|---|
| **薬物動態パラメータ** | 幾何平均値 (幾何 CV%) | | | |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 2832 (28.1) | 3235 (40.3) | 2634 (24.5) | 3382 (38.2) |
| $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 2900 (28.7) | 3323 (41.8) | 2673 (24.8) | 3499 (39.1) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 302 (26.8) | 321 (27.8) | 299 (16.6) | 322 (33.5) |
| $t_{max}$ (h) [a] | 2.50 (0.5 - 5.0) | 2.50 (1.0 - 5.1) | 2.50 (0.5 - 5.0) | 2.75 (1.0 - 5.1) |
| $t_{1/2}$ (h) [a] | 9.41 (2.65) | 9.15 (2.56) | 8.06 (1.72) | 10.3 (2.76) |
| CL/F (L/h) | 10.4 (28.7) | 9.03 (41.8) | 11.2 (24.8) | 8.57 (39.1) |
| $V_z$/F (L) | 136 (38.9) | 115 (35.3) | 128 (30.7) | 123 (43.4) |

$AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数 ; h = 時間; N =被験者数; SD= 標準偏差; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $V_z$/F = 経口投与時の消失相のみかけの分布容積

高齢者 = グループ 1（65～85 歳）

非高齢者 = グループ 2（18～55 歳）

[a] $t_{max}$ は中央値（最小 - 最大）を表示。 $t_{1/2}$ は平均値（SD）を表示。

Source: 5.3.3.3.4 項 Table 5

**Table 39 アプレミラスト薬物動態パラメータ（$AUC_t$、$AUC_\infty$、$C_{max}$）に対する年齢及び性別の影響に関する統計解析**

| 群 | 薬物動態パラメータ | 分類 | N | 幾何平均値 | 幾何平均値比 (高齢者/非高齢者) 又は (女性/男性) | 幾何平均値の比の 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 非高齢者 | 18 | 2813 | 113 | (94.2, 135) |
| | | 高齢者 | 18 | 3167 | | |
| | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 非高齢者 | 18 | 2879 | 113 | (94.1, 135) |
| | | 高齢者 | 18 | 3249 | | |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 非高齢者 | 18 | 302 | 106 | (90.5, 123) |
| | | 高齢者 | 18 | 319 | | |
| 性別 | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 男性 | 16 | 2634 | 128 | (107, 154) |
| | | 女性 | 20 | 3382 | | |
| | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 男性 | 16 | 2673 | 131 | (109, 157) |
| | | 女性 | 20 | 3499 | | |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 男性 | 16 | 299 | 108 | (92.3, 126) |
| | | 女性 | 20 | 322 | | |

$AUC_t$ = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\infty$ = 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CI = 信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; h = 時間; N =被験者数
高齢者 = グループ 1（65～85 歳）
非高齢者 = グループ 2（18～55 歳）
Source: 5.3.3.3.4 項 Table 6

**Table 40 アプレミラスト薬物動態パラメータ（$t_{max}$）に対する年齢及び性別の影響に関する統計解析**

| 群 | 薬物動態パラメータ | 分類 | N | 中央値 | 中央値の差 (高齢者-非高齢者) 又は (女性-男性) | 中央値の差の 90% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 | $t_{max}$ (h) | 非高齢者 | 18 | 2.25 | 0.500 | (0.000, 2.00) | 0.153 |
| | | 高齢者 | 18 | 3.03 | | | |
| 性別 | $t_{max}$ (h) | 男性 | 16 | 2.50 | 0.500 | (0.000, 2.00) | 0.169 |
| | | 女性 | 20 | 3.00 | | | |

CI = 信頼区間; h = 時間; N =被験者数; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間
高齢者 = グループ 1（65～85 歳）
非高齢者 = グループ 2（18～55 歳）
注: 中央値、中央値の差及び中央値の差の 90% CI はホッジス-レーマン推定による。p 値は Wilcoxon の順位和検定で算出。
Source: 5.3.3.3.4 項 Table 7

### 2.2.15. 男性健康被験者での QT 間隔に対するアプレミラストの影響（CC-10004-PK-008 試験）

5.3.3.1.4 項（評価資料）

#### 目的

PK-008 試験の主要目的は、アプレミラストを投与したとき、心電図から得られる QT 間隔を被験者別の補正式を用いて補正したデータ（被験者ごとに補正した QT 間隔［QTcI］）に対するアプレミラスト及び主要代謝物（M12、M14 及び M16）の影響について、時間を一致させたベースライン補正値のプラセボからの変化量を用いて評価することである。副次目的は、アプレミラスト投与時の一部の心電図パラメータ（Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔［QTcF］及び Bazett 式を用いた補正 QT 間隔［QTcB］、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、非補正 QT 間隔及び波形パターン）のプラセボからの変化を評価すること及びアプレミラストの安全性及び忍容性を評価することである。探索的

な目的は、アプレミラスト（及び代謝物 M12、M14、M16）の血漿中濃度と QT/QTc 変化量の薬物動態／薬力学関係を評価することである。本試験は、第 3 相試験開始前に実施した。

**方法**

本試験は単施設、ランダム化、二重盲検、反復投与、クロスオーバー試験であり、男性健康被験者を対象とし 4 用法用量、4 期、4 順序デザインにて実施した。試験条件は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E14 ガイドラインに従って計画した。

臨床推奨予定用量で、最も高い 30 mg BID を臨床有効用量として選択した。また、単回投与に比較して、1.4 倍高い定常状態濃度が得られることから、反復投与を選択した。臨床有効用量に加えて、ICH-E14 ガイドラインで想定される治療用量を超える用量での曝露量についても評価するために、アプレミラストの臨床試験での投与経験から、忍容性が確保可能な用量について考察した。PK-001 試験で、男性健康被験者にアプレミラストを 50 mg BID で平均 4.5 日間（3-7 日間）投与したとき、忍容性が確認されている。一方、PK-007 試験では、アプレミラスト 40、60 又は 80 mg を 14 日間投与したとき、被験者のほとんどが悪心を発現した。このとき、80 mg を投与された 9 名中 4 名が嘔吐を発現した。これら 2 試験の結果から、QT/QTc 評価試験でも 1 回あたり 50 mg を超える投与量では忍容性は低いと考えられた。これらの結果から、50 mg BID（100 mg 1 日総量）を QT/QTc 評価試験での投与可能な評価最高用量として選択した。この用量（100 mg/日）は、臨床試験で評価した最高 1 日あたり投与量である。

アプレミラスト（30 mg BID 及び 50 mg BID）又はプラセボを反復投与、モキシフロキサシン（400 mg）を単回投与した。モキシフロキサシン（非盲検）は。分析感度（assay sensitivity）を確認するための陽性対照として投与した。中央心電図検査機関及び判読者に対しては、投与、順序、時間及び被験者番号について盲検とした。アプレミラスト 30 mg 及び 50 mg を健康被験者に BID 投与したときの QT 間隔に対する影響は、次に示す種々の補正式により心拍数を補正した QT 値に基づいて評価した。補正式として、被験者別補正式（QTcI）、Fridericia の補正式（QTcF）及び Bazett の補正式（QTcB）を用いた。主要評価項目は、治験実施計画書であらかじめ規定した QTcI を選択した。副次的解析では、QTcB 及び QTcF も用いた。本試験の分析感度については、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与時に得られた、時間を一致させた、プラセボ QTc のベースラインからの変化に基づいて確立した。

血漿薬物動態解析用血液検体は、Day 5 の投与前及び午前投与 23 時間後までのあらかじめ規定した時点で採取した。

約 24 時間の連続ホルターモニタリングは、各投与期での Day 1 及び Day 5 の予定された治験薬投与 30 分前に開始し、午前中の投与後少なくとも 23 時間継続した。Day 1 及び Day 5 のホルターモニタリングは、同一時刻から開始した。3 回連続測定 ECG データは、投与期 1 の Day 1 及び Day 5 の同じ時点、並びに各投与期の Day 1 の午前投与の 1 時間前、0.5 時間前及び投与直前（0 時間）にホルターデータから記録した。また、各投与期の Day 5 の投与前、午前の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12 及び 23 時間に 3 回連続測定 ECG を記録した。薬物動態パラメータは、アプレミラスト血漿中濃度時間データからノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

なお、本試験のデザインについては、デザイン（案）を FDA に提出し（[redacted]、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、コメントを受領（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後、コメント及び提案を考慮した上最終治験実施計画書を FDA に提出し（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本試験を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]に実施した。

**結果の要約**

主要評価項目である QTcI について、陽性対照のモキシフロキサシンを投与したとき、時間を一致させたベースライン補正後の QTcI のプラセボとの平均値の差（ΔΔQTcI）の最小二乗法（LS）による平均値に関する両側 98% CI の下限値は、投与後 2～4 時間で 5 msec 超であった（Table 41）。この QTcI 延長の発生時間と延長の程度は、モキシフロキサシンについて報告されている典型的なものと一致しており、本試験での分析感度が確認された。一方、アプレミラストを 30 mg BID（Table 42）及び 50 mg BID（Table 43）投与したときの ΔΔQTcI の LS 平均値は、すべて 1 msec 未満であり、両側 90% CI の上限は、両投与量ともすべての時点で 10 msec 未満であった。

また、QTcF 及び QTcB に関しては、モキシフロキサシンを投与したとき、QTcF 及び QTcB の時間を一致させたベースライン補正値のプラセボとの差（ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcB）の平均値の両側 98% CI の下限値は、共に投与後 2～4 時間で 5 msec 超であった。一方、アプレミラストを 30 mg BID 及び 50 mg BID 投与したときの ΔΔQTcF の平均値は、すべて 1 msec 未満であり、両投与量でのすべての時点で両側 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。また、ΔΔQTcB の平均値も、すべて 5 msec 未満であり、両側 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。

いずれの投与群でも、被験者の QTcI 値に臨床的に特筆すべき点は認められなかった。いずれの被験者でも、アプレミラスト投与中 QT/QTc の最大値は 480 msec を超えることはなく、評価した QT/QTc のベースラインからの変化量も 60 msec を超えることはなかった。

Table 44 にアプレミラスト、M12 及び M14 の血漿薬物動態パラメータを示した。大部分の被験者で M16 の定量は不可能であった。すべての投与量について $AUC_{\tau}$ 及び $C_{max}$ から求めたアプレミラストの全身曝露量は、投与量の増加に伴って上昇し、以前の臨床試験で認められたデータと一致していた。M12 及び M14 の薬物動態の特徴は、M12 及び M14 とも $t_{max}$ 中央値が 3 時間に認められたことであった。$t_{1/2}$ は、M12 では約 12 時間、M14 では約 19 時間であった。M12 及び M14 の曝露量はアプレミラストの曝露量に対してそれぞれ 1.7 倍及び 0.16 倍であった。

アプレミラスト及び代謝物 M12 及び M14 の血漿中濃度と ΔΔQTcI との線形相関傾向を評価するために線形回帰分析を行った。アプレミラスト血漿中濃度に対して ΔΔQTcI をプロットしたとき、アプレミラストの血漿中濃度上昇に伴う QTc 増加傾向は認められなかった（Figure 3）。M12 及び M14 に関する解析でも、アプレミラストと同様に M12 又は M14 濃度上昇に伴う QTc 増加傾向は認められなかった。

アプレミラストの忍容性は良好であった。試験期間中、有害事象による中止例が 2 例あったが、死亡例又は重篤な有害事象の報告はなかった。結論として、50 mg BID までの投与量ではアプレミラストによる臨床上問題となる QT 間隔延長はないと考えられる。

試験デザイン及び得られた結果の詳細は、2.7.6.7 項に記載した。

**Table 41 時間を一致させたベースライン補正後の QTcI（msec）の統計解析：モキシフロキサシン対プラセボ**

| 時点（h） | プラセボ | | モキシフロキサシン | | 平均値の差 (ΔΔQTcI) | 平均値の差の両側 98% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 平均値 [a] | N | 平均値 [a] | | |
| 1.0 | 52 | -2.9 | 52 | 4.3 | 7.2 | (3.8、10.5) |
| 1.5 | 53 | -2.8 | 51 | 3.2 | 6.0 | (2.7、9.3) |
| 2.0 | 53 | -4.1 | 51 | 5.0 | 9.1 | (5.8、12.4) |
| 3.0 | 53 | -5.4 | 51 | 3.9 | 9.3 | (5.9、12.6) |
| 4.0 | 53 | -4.1 | 52 | 4.5 | 8.7 | (5.3、12.0) |

CI = 信頼区間; h=時間; LS = 最小二乗; N=被験者数; QTcI=被験者ごとに補正した QT 間隔
[a] 最小二乗法による
Source: 5.3.3.1.4 項 Table 5

**Table 42 時間を一致させたベースライン補正後の QTcI（msec）の統計解析：アプレミラスト 30 mg BID 対プラセボ**

| 時点 (h) | プラセボ | | アプレミラスト 30 mg BID | | 平均値の差 (ΔΔQTcI) | 平均値の差の両側 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 平均値 [a] | N | 平均値 [a] | | |
| 投与前 | 52 | -4.2 | 52 | -6.8 | -2.6 | (-5.0、-0.3) |
| 0.5 | 52 | -2.9 | 52 | -5.5 | -2.5 | (-4.9、-0.2) |
| 1.0 | 52 | -2.9 | 53 | -5.2 | -2.4 | (-4.7、0.0) |
| 1.5 | 53 | -2.8 | 53 | -6.1 | -3.3 | (-5.6、-1.0) |
| 2.0 | 53 | -4.1 | 53 | -5.8 | -1.7 | (-4.0、0.6) |
| 3.0 | 53 | -5.4 | 53 | -9.6 | -4.2 | (-6.5、-1.8) |
| 4.0 | 53 | -4.1 | 53 | -7.6 | -3.4 | (-5.8、-1.1) |
| 6.0 | 53 | -12.0 | 52 | -13.2 | -1.2 | (-3.5、1.1) |
| 12.0 | 52 | -10.5 | 53 | -9.8 | 0.7 | (-1.6、3.1) |
| 23.0 | 52 | -2.5 | 53 | -5.9 | -3.4 | (-5.7、-1.0) |

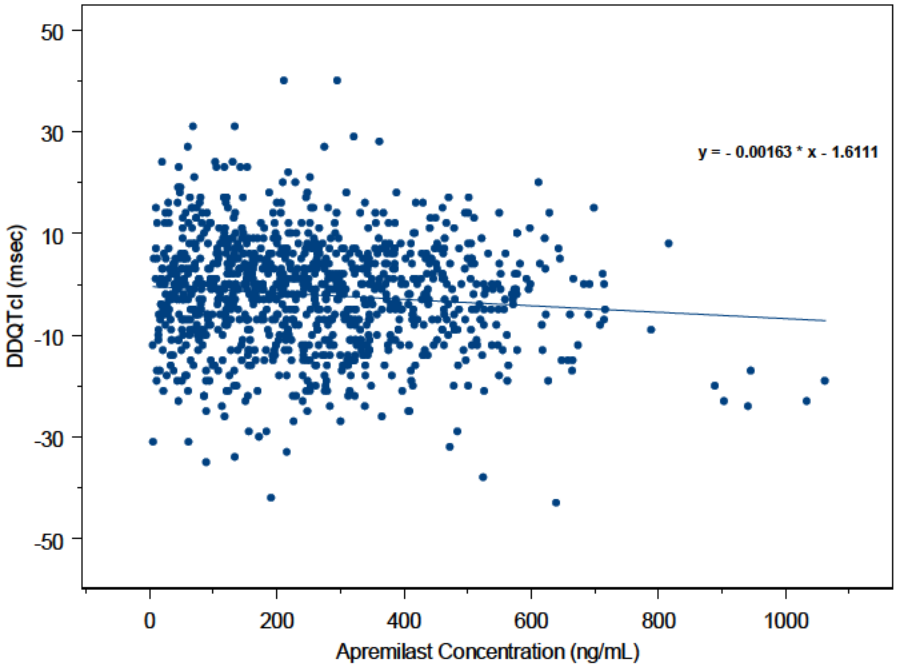
BID = 1 日 2 回; CI = 信頼区間; h=時間; LS = 最小二乗; N=被験者数; QTcI=被験者ごとに補正した QT 間隔
[a] 最小二乗法による
Source：5.3.3.1.4 項 Table 6

**Table 43 時間を一致させたベースライン補正後の QTcI（msec）の統計解析：アプレミラスト 50 mg BID 対プラセボ**

| 時点 (h) | プラセボ | | アプレミラスト 50 mg BID | | 平均値の差 (ΔΔQTcI) | 平均値の差の両側 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 平均値 [a] | N | 平均値 [a] | | |
| 投与前 | 52 | -4.2 | 51 | -6.6 | -2.4 | (-4.8、0.0) |
| 0.5 | 52 | -2.9 | 52 | -7.5 | -4.6 | (-6.9、-2.2) |
| 1.0 | 52 | -2.9 | 52 | -5.5 | -2.6 | (-5.0、-0.3) |
| 1.5 | 53 | -2.8 | 52 | -4.9 | -2.1 | (-4.4、0.3) |
| 2.0 | 53 | -4.1 | 52 | -5.7 | -1.6 | (-4.0、0.7) |
| 3.0 | 53 | -5.4 | 52 | -8.8 | -3.4 | (-5.7、-1.0) |
| 4.0 | 53 | -4.1 | 52 | -6.8 | -2.6 | (-5.0、-0.3) |
| 6.0 | 53 | -12.0 | 52 | -12.8 | -0.9 | (-3.2、1.5) |
| 12.0 | 52 | -10.5 | 51 | -10.8 | -0.3 | (-2.7、2.0) |
| 23.0 | 52 | -2.5 | 50 | -5.8 | -3.3 | (-5.6、-0.9) |

BID = 1 日 2 回; CI = 信頼区間; h=時間; LS = 最小二乗; N=被験者数; QTcI=被験者ごとに補正した QT 間隔
[a] 最小二乗法による
Source：5.3.3.1.4 項 Table 7

**Figure 3 時間を一致させ、プラセボ補正した QTcI のベースラインからの変化（ΔΔQTcI）とアプレミラスト血漿中濃度との関係**




DDQTc=ΔΔQTcI; QTcI=被験者ごとに補正した QT 間隔
Source: 5.3.3.1.4 項 Figure 10

**Table 44 Day 5 での反復経口投与後のアプレミラスト、M12 及び M14 血漿薬物動態パラメータの要約**

| 投与 | 分析対象化合物 | $t_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{\tau}$ (ng•h/mL) | $t_{1/2}$[b] (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| アプレミラスト | アプレミラスト (N = 53) | 2.0 (0.5 - 6.0) | 351.8 (37.1) | 2260 (36.1) | 6.41 (24.3) |
| **30 mg BID** | M12 (N = 53) | 3.0 (1.0 - 12) | 442.0 (27.7) | 3930 (23.9) | 12.18 (25.9) |
| | M14 (N = 53) | 3.0 (0.5 - 12) | 41.8 (41.1) | 363.8 (35.9) | 19.20 (49.0) |
| アプレミラスト | アプレミラスト (N = 55) | 2.0 (0.55 - 6.0) | 507.2 (32.3) | 3451 (38.6) | 7.28 (29.1) |
| **50 mg BID** | M12 (N = 55) | 3.0 (0.5 - 6.0) | 659.1 (21.0) | 5968 (20.0) | 12.79 (29.0) |
| | M14 (N = 55) | 3.0 (0.5 - 6.02) | 62.2 (35.3) | 544.9 (33.9) | 20.31 (57.1) |

$AUC_{\tau}$ =投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N =被験者数; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $t_{1/2}$ =消失半減期
幾何平均値（幾何 CV%）
[a] $t_{max}$ については中央値（最小–最高）を表示。
[b] $t_{1/2}$ 算出時被験者数はそれぞれ上より 52、35、10、46 及び 19 名。
Source: 5.3.3.1.4 項 Table 4

### 2.2.16. 男性健康成人被験者を対象とした、アプレミラスト微粒子化及び粉砕化原薬カプセル製剤を空腹時及び食後経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、ランダム化、4 期、クロスオーバー試験（CC-10004-BA-001 試験）

5.3.1.2.1 項（参考資料）

本試験については、2.7.1.2.1 項に詳細に記した。

CC-10004-BA-001 試験（以下、BA-001 試験）では、空腹時及び食後経口投与したときの、微粉化原薬カプセル製剤に対する粉砕化原薬カプセル製剤の相対的 BA を評価した。その結果、相対的 BA は、空腹時及び食後投与で、それぞれ約 83%及び 92%であった。この結果から、いずれの原薬を用いたカプセルについても同等であると考えられた。また、微粒子化原薬カプセル及び粉砕化原薬カプセルを食後投与したとき、空腹時投与したときに比べて $AUC_{\infty}$はそれぞれ 11.5%及び 24%増加した。

これらの結果から、カプセル及び錠剤中の微粒子化原薬及び粉砕化原薬から調製したカプセル製剤や錠剤を投与したときの曝露量に顕著な差はないと考えられた。この結果を根拠として、その後の臨床試験に供給するアプレミラスト錠剤は粉砕化原薬を用いて製造した。

### 2.2.17. 男性健康成人被験者を対象とした、アプレミラスト 40 mg 錠剤又は 20 mg カプセル製剤×2 を空腹時及び食後経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、ランダム化、4 期、クロスオーバー試験（CC-10004-BA-002 試験）

5.3.1.2.2 項（参考資料）

本試験については、2.7.1.2.1 項に詳細に記した。

CC-10004-BA-002 試験（以下、BA-002 試験）では、空腹時及び食後経口投与したときの、錠剤及びカプセル製剤の BA を評価した。カプセル製剤に対する錠剤の相対的 BA は、空腹時及び食後経口投与したとき、それぞれ約 112%及び 105%であった。この結果から、両製剤の BA は同等であると考えられた。空腹時及び食後経口投与での AUC の平均値比の 90% CI は 1 を含んでいた。この結果から、アプレミラストをカプセル製剤又は錠剤として投与したとき、食事の影響を受けないことが確認された。また、40 mg 錠剤又は 20 mg カプセルを用いて 40 mg のアプレミラストを健康被験者に空腹時及び食後単回経口投与したとき、良好な忍容性が示された。

これらの結果は、カプセル及び錠剤間の曝露量は同程度であり、カプセル又は錠剤を臨床試験に供給する根拠となった。

## 2.3. 患者での薬物動態

患者でのアプレミラストの臨床薬理学的評価は、CC-10004-ASTH-001-PK 試験（以下、ASTH-001-PK 試験、N=4～5）、CC-10004-PSOR-001-PK 試験（以下、PSOR-001-PK 試験、N=7～8）、CC-10004-PSOR-004-PK 試験（以下、PSOR-004-PK 試験、N=3～12）で得られた薬物動態データを探索的に評価することから開始した。次に、CC-10004-PSA-001-PK 試験（以下、PSA-001-PK 試験）及び CC-10004-PSOR-005-PK 試験（以下、PSOR-005-PK 試験）での乾癬性関節炎患者及び局面型乾癬患者を対象とした頻回採血及びスパース採血データによる母集団薬物動態解析を実施した。また、薬物動態－薬力学関係（PK/PD）及び曝露量-反応関係の解析についても、得られたデータに基づいて探索的に評価した。

こうした探索的評価に基づき、RA-002-PK 試験（2.7.2.2.3.9 項）ではリウマチ患者と健康被験者のデータの統合解析を、CC-10004-PSA-001-PK 試験（以下、PSA-001-PK 試験、2.7.2.2.3.4 項）及び PSA-002-PK 試験（2.7.2.2.3.3 項）では乾癬性関節炎患者と健康被験者データの統合解析を、PSOR-008-PK 試験（2.7.2.2.3.2 項）では局面型乾癬患者と健康被験者データの統合解析を、母集団薬物動

態解析法により行った。最終的に、PSOR-011-PK 試験（2.7.2.2.3.1 項）で、日本人局面型乾癬患者を対象とした第 2 相試験（PSOR-011 試験）から得られた薬物動態データを含めて統合解析を実施し、日本人を含めた母集団薬物動態解析で共変量解析を実施した。これらの解析は、アプレミラストの薬物動態・曝露量に対する疾患及び人口統計因子の影響を評価することを目的に実施した。また、乾癬性関節炎患者での曝露量と有効性及び安全性反応の関係を、PSA-002-PK 試験で評価した。

### 2.3.1. 日本人中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストに関する第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSOR-011-PK 試験）

5.3.5.1.6 項（評価資料）

**目的**

本解析の目的は、日本人の中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの母集団薬物動態特性を明らかにすること、曝露量−反応性関係解析に適用するための被験者別曝露量（2 次的パラメータ）を推定し、日本人及び外国人（主として白人）中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態を比較し、曝露量−反応性関係に関するモデルを構築し、日本人及び外国人（主として白人）中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの曝露量−反応性関係を比較することである。その他の目的は、2.7.6.23 項に記載した。

**方法**

PSOR-011-PK 試験で、被験者はアプレミラスト 20 mg BID、30 mg BID 又はプラセボ投与のいずれかに 1：1：1 でランダムに割り付けられた。治験薬が投与され、少なくとも 1 点の測定可能なアプレミラスト血漿中濃度が得られた被験者については、すべて薬物動態解析に含めた。PSOR-011 試験での日本人中等症～重症局面型乾癬患者から得られた頻回採血及びスパース採血薬物動態データに加えて、第 1 相 6 試験（BA-001 試験［粉砕化製剤のみ］、BA-002 試験、PK-008 試験、PK-010 試験［アプレミラストのみ］、CP-022 試験及び CP-024 試験）及び第 2 相試験（PSOR-005-E-LTE 試験）と第 3 相試験（PSOR-008 試験）で得られた外国人薬物動態データ全体を統合し、母集団薬物動態解析集団に組み入れた。

曝露量-反応性関係解析では、プラセボデータも組み入れた。PSOR-011 試験（Week 40 まで）、PSOR-008 試験（Week 16 まで）及び PSOR-005-E-LTE 試験（Week 24 まで）で収集したデータを用いた。各被験者より曝露量及び有効性/安全性情報の両方が得られた。

母集団薬物動態モデル解析は、3 段階で実施した。まず、潜在的な異常値及びデータの全般傾向をプロットの目視により評価した。次に、種々の母集団薬物動態学的モデルについて、非線形混合効果モデル（NONMEM）解析法を用いて評価し、各時点でのアプレミラスト濃度の母集団中央値及び分布を適切に記述可能な最適な最終モデルを同定した。最後に、最終モデルの堅牢性を、原データからブートストラップ再サンプリングしたデータセットを用い、あてはめ計算によりモデルの各パラメータの CI を算出することによって確認した。また、Visual Predictive Check（モデル予測性の目視確認）（VPC）により予測性能についても評価した。

一次吸収速度定数（Ka）及び遅延時間を組み込んだ 1-コンパートメントモデルが、PSOR-011 試験、PSOR-008 試験、PSOR-005-E-LTE 試験及び第 1 相 6 試験（BA-001 試験［粉砕化製剤のみ］、BA-002 試験、PK-008 試験、PK-010 試験［アプレミラストのみ］、CP-022 試験及び CP-024 試験）から集積されたデータセットに対して、あてはめ可能かを評価した。確立した最終母集団薬物動態モデルを用い、定常状態に達した後の 1 投与間隔（τ）内の濃度時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）、定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態での最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）といった個体別の定常状態でのアプレミラスト曝露量を推定した。局面型乾癬の面積及び重症度指標（PASI スコアのベースラ

インから 50%以上の減少［PASI-50］、PASI スコアのベースラインから 75%以上の減少［PASI-75］）、医師による静的全般評価（sPGA）の曝露量に対する関係は、時間依存性プラセボ効果を加えた最大効果モデル（$E_{max}$ モデル）を用いて解析した。

**結果の要約**

PSOR-011-PK 試験で得られた投与開始 20 週後の日本人患者の頻回採血薬物動態データについて、ノンコンパートメント解析法で解析を行った結果を Table 45 に示した。また、アプレミラストの最終母集団薬物動態解析モデルでの母集団薬物動態パラメータの典型値（幾何平均値）は Table 46 に示した。これらの結果から、最終モデルでの CL/F は以下のような式となる。

$$CL/F = 9.25 \times 0.834^{I\text{（疾患が局面型乾癬）}} \times 1.25^{I\text{（性別が男性）}} \times 1.17^{I\text{（人種が日本人）}} \times (Age/45)^{-0.148}$$

（I は指示関数）

この最終モデルに基づいて、日本人及び外国人中等症～重症局面型乾癬患者での $C_{max}$ 及び AUC を算出すると、Figure 4 に示すように同程度であった。また、最終モデル及び得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて、日本人及び外国人のアプレミラストの血漿中濃度プロファイルの 90%推定区間を比べると、Figure 5 に示すように両者はほぼ重なっており、日本人の血漿中濃度プロファイルの推定区間は外国人の推定区間内に含まれていた。これらの結果から、日本人及び外国人中等症～重症局面型乾癬患者での薬物動態に顕著な差はないと考えられた。以上の結果から、共変量解析で疾患、性別、人種、年齢が CL/F の共変量として同定され、体重が Vc/F の共変量として同定されたが、被験者間の変動範囲であることと合わせて考えると、臨床上重要なものではないと判断された。

曝露量–反応性関係解析では、日本人中等症～重症局面型乾癬患者での PASI-75、PASI-50 及び sPGA のアプレミラスト曝露量に対する反応性の関係は、外国人中等症～重症局面型乾癬患者での関係と同様であることが示された。PASI-75 についての結果を Figure 6 に示した。

これらの結果から、外国人（白人が主である集団）の検証試験で確認された局面型乾癬及び乾癬性関節炎に対する至適用量（30 mg BID）は、日本人中等症～重症局面型乾癬患者に対して外挿可能であることが支持された。

本母集団薬物動態解析及び曝露量–反応性関係解析の結果は、以下のように要約することができる。

- 全体として、日本人及び外国人（主に白人）中等症～重症局面型乾癬患者での薬物動態は類似している。
- 曝露量–反応性関係解析で、Week 16 及び Week 24 の日本人中等症～重症局面型乾癬患者での PASI-75、PASI-50 及び sPGA のアプレミラスト曝露量に対する反応性の関係は、外国人中等症～重症局面型乾癬患者での関係と同様であることが示された。この結果から、外国人の検証試験で確認された局面型乾癬及び乾癬性関節炎に対する至適用量（30 mg BID）は、日本人中等症～重症局面型乾癬患者に対して外挿可能であることが支持された。
- 共変量解析より、アプレミラストの薬物動態に疾患（乾癬性関節炎と局面型乾癬）間で臨床上問題となるような被験者間差を超える差はないことが示され、中等症～重症局面型乾癬患者と乾癬性関節炎患者の薬物動態は同様であると判断された。また、日本人乾癬性関節炎患者での曝露量（AUC 及び $C_{max}$）は、日本人及び外国人中等症～重症局面型乾癬患者と同様であると考えられた。

**Table 45 アプレミラストを日本人中等症～重症局面型乾癬患者に 20 週間反復投与したときの薬物動態パラメータ（頻回採血データ）**

| 薬物動態パラメータ（単位） | 幾何平均値（幾何 CV%） | |
|---|---|---|
| | 20 mg BID | 30 mg BID |
| | Week 20 | Week 20 |
| | N=21 | N=20 |
| $AUC_{8h}$（ng•h/mL） | 1599（36.9） | 1967（36.3） |
| $AUC_{\tau}$（ng•h/mL） | 1957（38.7） | 2397（39.5） |
| $C_{max}$（ng/mL） | 304（30.8） | 374（32.0） |
| $C_{min}$（ng/mL） | 90.8（50.1） | 104（66.6） |
| $t_{max}$[a]（h） | 2.03（1.00 - 4.00） | 2.00（0.98 - 4.00） |
| $t_{1/2}$（h） | 4.31（43.6）[b] | 4.06（23.6）[c] |
| $CL_{ss}/F$（L/h） | 10.0（39.9）[b] | 12.9（34.1）[c] |
| $V_{ss}/F$（L） | 68.0（42.6）[b] | 83.1（32.2）[c] |

$AUC_{8h}$ = 時間 0 から投与後 8 時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\tau}$ =投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積、投与間隔が 12 時間の場合、投与 12 時間後の濃度は $C_{last} \times e^{-\lambda}(12-t_{last})$式より算出した。$C_{last}$及び $t_{last}$は測定可能な最終時点での血漿中最終測定濃度及び測定可能最終時点; BID = 1 日 2 回; $CL_{ss}/F$ = 定常状態での経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $C_{min}$ = 最低血漿中濃度; CV=変動係数; h=時間; N = 被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期;$t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $V_{ss}/F$ = 中央コンパートメントの経口投与時のみかけの分布容積

[a] 中央値（最小 - 最大）
[b] N=11
[c] N=13

Source：5.3.3.5.6 項 Table 5

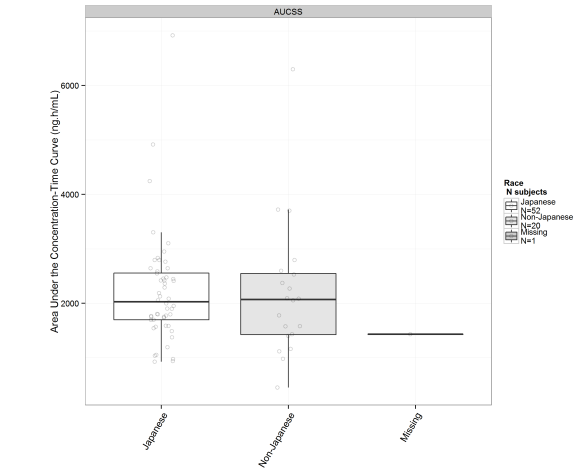
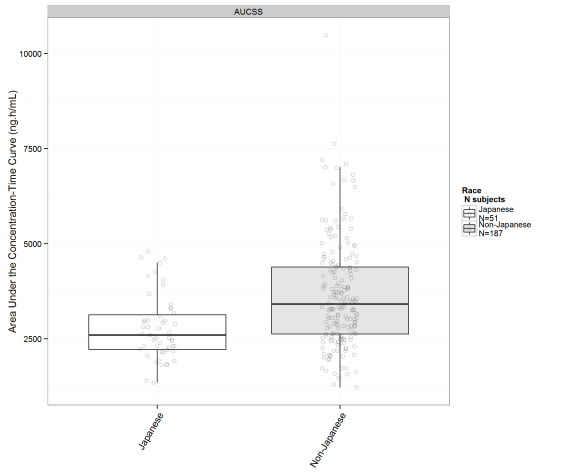
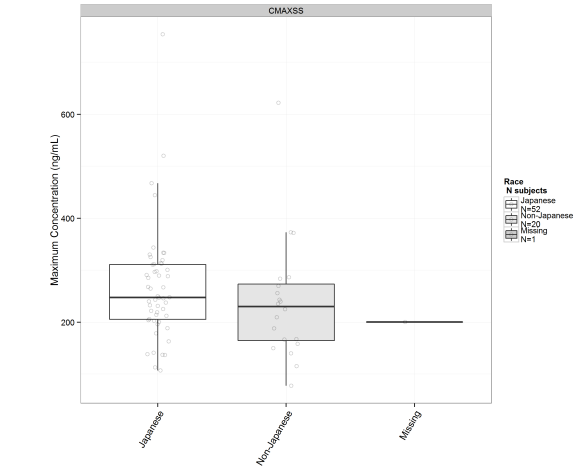
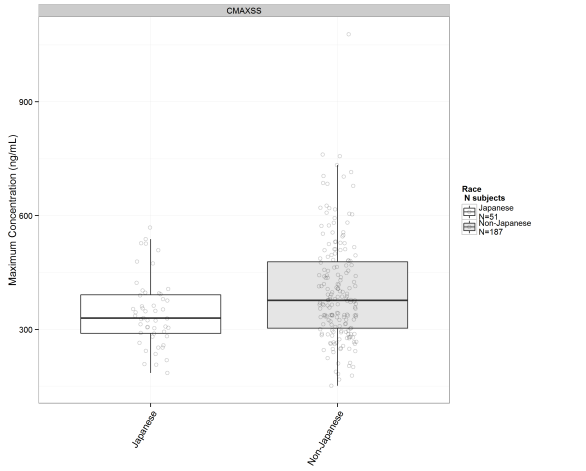
**Table 46 母集団薬物動態パラメータ**

| 母集団薬物動態パラメータ | 典型値（RSE%） | 被験者間変動%（RSE%） |
|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 9.25（3.4） | 38.0（4.3） |
| 疾患 | | |
| 局面型乾癬の場合 | x 0.834（4.0） | NA |
| 性別 | | |
| 男性の場合 | x 1.25（2.9） | NA |
| 人種 | | |
| 日本人の場合 | x 1.17（4.3） | NA |
| 年齢 | $x\ (Age/45)^{-0\ 148\ (26\ 9)}$ | NA |
| $V_c/F$（L） | 115（2.2） | 27.1（6.1） |
| 体重 | $x\ (WT/82)^{0\ 591\ (13\ 7)}$ | NA |
| Ka（$h^{-1}$） | 1.83（11.7） | 83.4（8.7） |
| Lag（h） | 0.290（11.7） | 0 Fix（NA） |
| **誤差モデル** | | |
| 比例誤差% | 36.5（2.6） | NA |
| 加法誤差（ng/mL） | 0.658（30.0） | NA |

CL/F =経口クリアランス（全身クリアランス）; h=時間; Ka =一次吸収速度定数; Lag = 吸収遅延時間; NA = 該当データなし; RSE =相対標準誤差; $V_c/F$ = みかけの中央コンパートメントの分布容積; WT = 体重

Source：5.3.5.1.6 項 Table 11

**Figure 4　日本人及び外国人中等症～重症局面型乾癬患者の定常状態での $C_{max}$ 及び AUC**

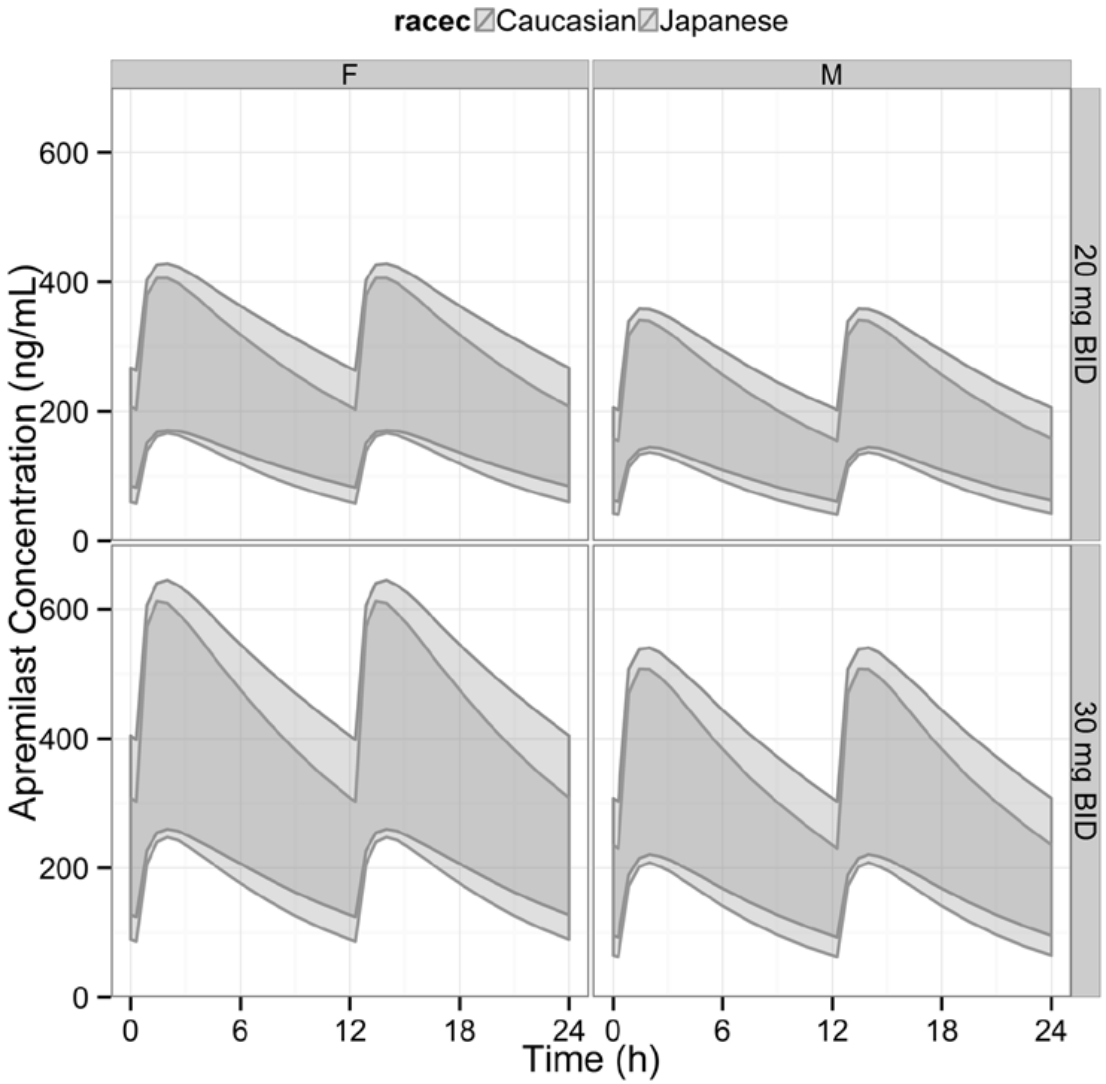
| $AUC_{0\text{-}12,ss}$ 20 mg BID | $AUC_{0\text{-}12,ss}$ 30 mg BID |
|---|---|
|  |  |
| **$C_{max,ss}$ 20 mg BID** | **$C_{max,ss}$ 30 mg BID** |
|  |  |



$AUC_{0\text{-}12,ss}$ =投与間隔 12 時間での定常状態濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回投与; $C_{max,ss}$ =定常状態での最高血漿中濃度; h=時間; N =被験者数

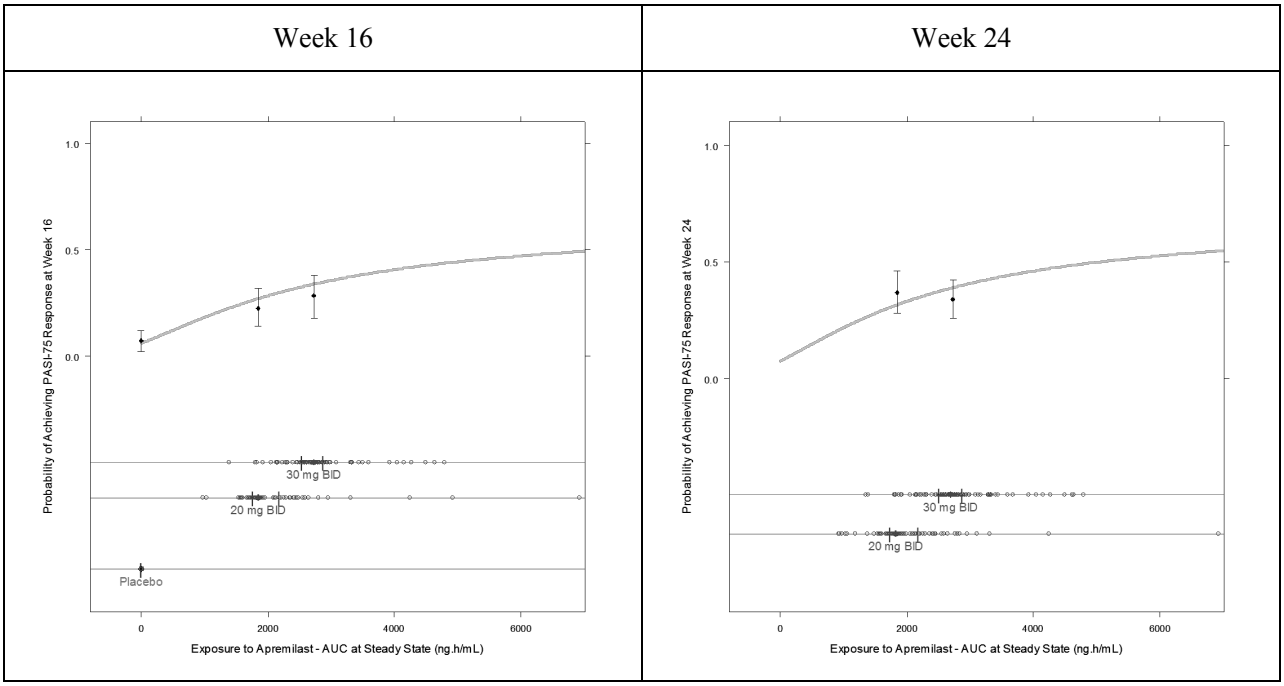
Source：5.3.5.1.6 項 Figure 12.1.1.1

**Figure 5　日本人（■）及び外国人（■）中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの血漿中濃度の 90%推定区間**




濃いグレー部分 = 日本人; うすいグレー部分 =白人
BID = 1 日 2 回投与; F = 女性; M = 男性; racec=人種の共変量
Source：5.3.3.5.6 項 Figure 12.1.1.3

**Figure 6　日本人中等症～重症局面型乾癬患者での曝露量（定常状態 AUC）–応答性（PASI-75）関係**




●= PASI-75 測定値（平均値±標準誤差）; 曲線= 曝露量-反応性関係モデルからの計算値
各投与計画の AUCτ の分布を水平グラフで表した。点= 被験者ごとの AUCτ; 縦線 = 25%及び 75%分位
AUC =濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回投与; PASI-75 = 75%乾癬の面積及び重症度指標
図中の AUC は、定常状態での投与間隔 AUC
Source：5.3.3.5.6 項 12.1.2.1

## 2.3.2. 中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストに関する第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSOR-008-PK 試験）

5.3.3.5.4 項（参考資料）

### 目的

本解析の目的は、PSOR-008 試験及び PSOR-005-E-LTE 試験で収集したスパース採血データと第 1 相 6 試験（BA-001 試験、BA-002 試験、PK-008 試験、PK-010 試験、CP-022 試験及び CP-024 試験）から収集したデータを統合した薬物動態データを用い、PSOR-005-PK 試験（2.7.2.2.3.5 項）で構築された母集団薬物動態モデルを再評価するとともに、中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態的特性を評価すること、アプレミラストの薬物動態パラメータの変動要因を評価して臨床上重要な共変量を同定し、曝露量-反応関係の解析に使用可能な定常状態での被験者別の 2 次的曝露量パラメータを得ること及び第 2 相試験（PSOR-005-E-LTE 試験）及び第 3 相試験（PSOR-008 試験）で収集したデータを統合し、曝露量-反応関係のモデルを開発することである。

PSOR-008 試験の薬物動態についての目的は、アプレミラストの全身曝露量を推定母集団薬物動態解析に基づいて推定し、中等症～重症局面型乾癬患者での有効性及び安全性評価項目とアプレミラストの曝露量との関係を評価することである。その他の目的は、2.7.6.20 項に記載した。

**方法**

アプレミラストが投与され、少なくとも 1 点の測定可能なアプレミラスト血漿中濃度が得られた被験者については、すべて解析に含めた。第 1 相 6 試験（BA-001 試験［粉砕化製剤のみ］、BA-002 試験、PK-008 試験、PK-010 試験［アプレミラストのみ］、CP-022 試験及び CP-024 試験）及び第 2 相試験（CC-10004-PSOR-005-E-LTE）と第 3 相試験（CC-10004-PSOR-008）で得られた薬物動態データ全体を統合し、母集団薬物動態解析集団に組み入れた。選択した第 1 相試験で用いた製剤は、PSOR-005-E-LTE 試験及び PSOR-008 試験で用いたものと同等又は類似したものであった。

曝露量-反応解析には、PSOR-008 試験（Week 16 まで）及び PSOR-005-E-LTE 試験（Week 24 まで）で収集したデータを用いた。すべての被験者から曝露量及び有効性／安全性データが得られた。プラセボを投与された被験者についても、曝露量-有効性及び曝露量-安全性反応の解析集団に組み入れた。

アプレミラストの母集団薬物動態解析は、母集団 PK/PD 解析計画書に記載されている手順に従って段階的に実施した。この解析は、上述の全 8 試験で収集したアプレミラスト単回又は反復経口投与後のアプレミラスト濃度に基づいて実施した。

報告されている Ka 及び遅延時間を組み込んだ 1-コンパートメントモデルが、PSOR-008 試験、PSOR-005-E-LTE 試験及び第 1 相 6 試験からの統合データにあてはめ可能かを再評価した。確立した最終母集団薬物動態モデルを用い、個体別の定常状態でのアプレミラスト曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）を算出した。PASI-50、PASI-75、sPGA と曝露量との関係を評価するための曝露量-反応関係モデルを開発した。

**結果の要約**

アプレミラストの最終母集団薬物動態解析モデルでの母集団薬物動態パラメータの典型値（幾何平均値）を Table 47 に示した。これらの結果から、最終モデルでの CL/F は以下のような式として記述される。

$$CL/F = 9.25 \times (0.801)^{I(disease\ status=PSOR)} \times (1.09)^{I(disease\ status=other\ or\ missing)} \times (1.31)^{I(sex=M)}$$

（I は、指示関数）

母集団薬物動態解析及び曝露量-反応関係解析より得られた主な結果を以下に要約する。

- Ka 及び遅延時間を組み込んだ 1-コンパートメントモデルは、中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラスト血漿濃度測定値を十分に説明可能であった。
- 性別についてよりバランスのとれた人口統計的特性を持つデータセットを用いることにより、最終母集団薬物動態モデルで、性別及び疾患状態（中等症～重症局面型乾癬）が CL/F の統計学的に有意な共変量として同定された。また、みかけの中央コンパートメントの分布容積（$V_c/F$）に対する統計学的に有意な共変量として体重が同定された。
- これらの因子を考慮すると、中等症～重症局面型乾癬患者の CL/F は、健康被験者と比較して約 20%低下していた（7.4 対 9.25 L/h）。中等症～重症局面型乾癬の女性被験者の CL/F は、同男性被験者に比べて約 31%低下していた（7.4 対 9.7 L/h）。性別及び病状に起因する曝露量の差はそれぞれ約 31%及び約 20%であり、CL/F の被験者間変動（39.1%）の範囲内であった。これらの結果から、中等症～重症局面型乾癬患者では、性別による投与量調整は不要であると判断された。

- PASI-75、PASI-50 及び sPGA のアプレミラスト曝露量に対する反応性は、時間依存性プラセボ効果を加えた $E_{max}$ モデルにより記述可能であった。
- 50%薬効を示す曝露量（50%有効曝露量［$E_{50}$］値、$AUC_{\tau,ss}$ として測定される）は、PASI-75、PASI-50 及び sPGA に対して、それぞれ 1750、758 及び 1290 ng•h/mL と算出された。アプレミラストを 30 mg BID 反復投与したとき、定常状態での曝露量（$AUC_{\tau,ss}$）は 3090.8 ng•h/mL に達すると推定された。これは PASI-75、PASI-50 及び sPGA の $E_{50}$ 値よりも、それぞれ約 77%、約 309%及び約 140%高い値である。
- 曝露量-反応関係解析の結果から、30 mg BID 投与は、20 mg BID 及び 10 mg BID 投与の場合よりも、より高い確率で PASI-75、PASI-50 及び sPGA の反応を得ることができることが示唆された。

**Table 47 モデルから導き出したアプレミラスト母集団薬物動態パラメータ**

| 母集団薬物動態パラメータ | 典型値（RSE%） | 被験者間変動%（RSE%） |
|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 9.25（3.6） | 39.1（4.9） |
| 疾患 | | |
| 局面型乾癬の場合 | 0.801 倍（3.8） | NA |
| その他/欠測の場合 | 1.09 倍（10.1） | NA |
| 性別 | | |
| 男性 の場合 | 1.31 倍（3.0） | NA |
| $V_c/F$（L） | 118（2.3） | 27.3（6.2） |
| 体重 | $(WT/85.6)^{0.569\ (14.7)}$ 倍 | NA |
| Ka（$h^{-1}$） | 1.84（12.7） | 83.1（9.5） |
| Lag（h） | 0.282（13.4） | 0：固定値（NA） |
| **誤差モデル** | | |
| 比例誤差% | 37.0（2.8） | NA |
| 追加誤差（ng/mL） | 0.631（30.3） | NA |

CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; h=時間; Ka = 一次吸収速度定数; Lag =吸収遅延時間; NA = 該当データなし; その他 = CC-10004-PK-010 の被験者; RSE = 相対標準誤差; $V_c/F$ = みかけの中央コンパートメントの分布容積

Source：5.3.3.5.4 項 Appendix A Section 3.1

### 2.3.3. 乾癬性関節炎患者を対象とした 2 用量のアプレミラストでの第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSA-002-PK 試験）

5.3.3.5.2 項（参考資料）

#### 目的

本解析は、アプレミラストの全身曝露量を推定し、各投与群の被験者の一部で血漿中のバイオマーカーを投与後 24 時間測定することにより、臨床有効性、安全性及びバイオマーカーの変化を評価可能な機序に基づく PK/PD モデルを開発することを目的に実施した。

PK/PD 解析の目的を達成するために、以下に示す PK/PD 解析をそれぞれ特定の目的のために行った。

- PSA-001-PK 試験（2.7.2.2.3.7 項）で得られた母集団薬物動態モデルを、本試験及び第 1 相試験での薬物動態データを加えて再評価する。薬物動態データとして、本試験の

Week 4、Week 16 及び Week 24 に収集したスパース採血データ、PSA-002-PK 試験のスパース採血及び頻回採血データ、並びに 4 件の第 1 相試験（BA-001 試験、BA-002 試験、PK-008 試験及び PK-010 試験）で得られた頻回採血データを統合して使用した。

- アプレミラストの薬物動態パラメータの変動要因を決定することにより臨床上重要な共変量を同定する。
- 曝露量-反応関係の解析に使用可能な定常状態での被験者別の 2 次的曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min\ ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）を得る。
- 本試験及び PSA-001-PK 試験で収集したデータを統合した解析に基づき、米国リウマチ学会基準 20%改善（ACR20）、米国リウマチ学会基準 50%改善（ACR50）及び関節リウマチ患者の QOL 評価法（HAQ-DI）の変化とアプレミラスト曝露量との関係を評価可能な曝露量-反応関係のモデルを開発する。
- アプレミラスト曝露量と最も発生頻度の高い有害事象 5 事象それぞれとの関係を評価する。

なお、PK/PD 解析は PSA-002 試験の副次目的である。PSA-002 試験のその他の目的は、2.7.6.25 項に記載した。

### 方法

アプレミラストの母集団薬物動態解析は、非線形混合効果モデルを用いて実施した。母集団薬物動態モデル解析は、本試験で収集したスパース採血データ、PSA-001-PK 試験で得られたスパース採血及び頻回採血データ及び第 1 相 4 試験（BA-001 試験、BA-002 試験、PK-008 試験及び PK-010 試験）で得られたデータを統合して用いた。曝露量-有効性反応関係及び曝露量-安全性反応関係解析には、本試験及び PSA-001-PK 試験で得られたデータを用いた。

本解析に用いたアプレミラスト血漿中濃度の統合データは、アプレミラストを 40 mg QD、20 又は 30 mg BID 投与された乾癬性関節炎患者及び 20、30、40 又は 50 mg QD 又は BID 投与された健康被験者から得られた頻回採血及びスパース採血データによって構成されている。母集団薬物動態モデル解析は、3 段階で実施した。まず、潜在的な異常値及びデータの全般傾向をプロットの目視により評価した。次に、種々の母集団薬物動態学的モデルを NONMEM で評価し、各時点でのアプレミラスト濃度の母集団中央値及び分布を適切に記述可能な最適な最終モデルを同定した。最後に、最終モデルの堅牢性を、原データからブートストラップ再サンプリングしたデータセットを用い、あてはめ計算によりモデルの各パラメータの CI を算出することによって確認した。また、VPC により予測性能についても評価した。

### 薬物動態学的結果の要約

PSA-001-PK 試験で開発された薬物動態モデル（Ka 及び遅延時間を含む 1-コンパートメントモデル）は、今回評価した 6 試験の統合データセットのアプレミラスト血漿中濃度推移を適切に記述可能であった。共変量分析の結果、体重及び病状が $V_c/F$ 及び CL/F の両方に影響し、性別の CL/F に対する影響が母集団薬物動態最終モデルに含まれていた。アプレミラストの最終モデルでのパラメータの典型値（幾何平均値）を Table 48 に示した。

アプレミラストの CL/F の幾何平均値は乾癬性関節炎を罹患していない女性及び男性健康被験者では、それぞれ約 11.5 及び 13.6 L/h であった。一方、女性及び男性乾癬性関節炎患者ではそれぞれ 7.3 及び 8.7 L/h（体重を 85.7 kg とした場合）とより低い値であった。パラメータ CL/F 及び $V_c/F$ のばらつきは中程度であり、被験者間変動はそれぞれ 39.1%及び 28.4%であった。CL/F 及び $V_c/F$ の平均値から求められたアプレミラストの $t_{1/2}$ の平均値は、女性及び男性乾癬性関節炎患者でそれぞれ 12.2 及

び 10.3 時間であった（体重を 85.7 kg とした場合）。アプレミラスト 20 mg BID、30 mg BID 及び 40 mg QD 投与で定常状態となったときの薬物動態プロファイルを、10%及び 90%分位の体重で、男性及び女性それぞれについてシミュレーションした。10%分位の体重の被験者では、90%分位の体重を有する被験者に比較し、$C_{max}$ がわずかに高いのみであった。さらに、両体重での推定範囲がかなり重なることから、被験者間変動に比べ体重の影響は小さいことが示唆された。体重及び性別によると考えられる曝露量の差も 26%未満であり、被験者間変動（39.1%）の範囲内であった。以上の結果から、体重、病状及び性別等の因子による投与量調節は、臨床的に意味のないと考えられた。

本試験では、37 名の被験者が軽度又は中等度の腎機能障害を有していた。ベースライン血清クレアチニン値に基づいて Cockcroft-Gault 式を用いてクレアチニンクリアランスを算出した。2 名の被験者のクレアチニンクリアランス推定値が中等度の低下（すなわち 30～59 mL/min）を示したが、29 名の被験者のクレアチニンクリアランス推定値は軽度の低下（すなわち 60～89 mL/min）であった。Figure 7 に示したように、アプレミラスト曝露量推定値と $CL_{cr}$ に相関は認められず、軽度から中等度の腎機能障害はアプレミラストのクリアランスに顕著に影響することはないと考えられる。軽度又は中等度腎機能障害を有する乾癬性関節炎患者のアプレミラスト曝露量は、正常腎機能を有する乾癬性関節炎患者のものと同様であった。

**Table 48 最終薬物動態モデルから導き出されたアプレミラスト母集団薬物動態パラメータ**

| 母集団薬物動態パラメータ | 典型値（RSE%） | 被験者間変動%（RSE%） |
|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 11.5（6.8） | 39.1（5.7） |
| 病状 | | |
| 乾癬性関節炎の場合 | 0.638（6.6）倍 | |
| その他/欠測の場合 | 0.761（13.5）倍 | |
| 体重 | $(WT/85.7)^{0.309\ (52.8)}$ 倍 | |
| 性別 | | |
| 男性の場合 | 1.18（5.4）倍 | |
| $V_c/F$（L） | 129（3.4） | 28.4（6.4） |
| 病状 | | |
| 乾癬性関節炎の場合 | 0.757（6.6）倍 | |
| その他/欠測の場合 | 0.722（9.6）倍 | |
| 体重 | $(WT/85.7)^{0.823\ (21.0)}$ 倍 | |
| Ka（$h^{-1}$） | 1.61（13.8） | 69.6（12.3） |
| Lag（h） | 0.272（17.2） | 0：固定値（NA） |
| **誤差モデル** | | |
| 比例誤差% | 36.7（4.0） | NA |

$$CL/F = 11.5 \times (0.638)^{I(\text{病状}=\text{PsA})} \times (0.761)^{I(\text{病状}=\text{その他又は欠足})} \times \left(\frac{WT}{85.7}\right)^{0.309} \times (1.18)^{I(\text{性}=\text{M})}$$

CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; h=時間; Ka = 一次吸収速度定数; Lag = 吸収遅延時間; NA = 該当データなし; RSE = 相対標準誤差; $V_c/F$ = みかけの中央コンパートメントの分布容積; WT = 体重
Source：5.3.3.5.2 項 Table 10

母集団 PK/PD 解析により、アプレミラストの AUC 曝露量と ACR20、ACR50 及び HAQ-DI 等の主要有効性評価項目の関係を定量的に評価した。曝露量-反応関係 PK/PD モデルでは、ロジスティック回帰を介し、これらの有効性評価項目とアプレミラスト曝露量が関連づけられた。アプレミラスト曝露量に対する ACR20 及び ACR50 の応答は、時間依存的プラセボ効果を加えた $E_{max}$ モデルによって記述された。同様に、HAQ-DI のベースラインからの変化は時間依存プラセボと曝露量効果のモデルにより最も良く記述された。

安全性に関しても、曝露量と有害事象発現率を、時間依存的忍容性を考慮してロジスティック回帰モデルにより関連づけることを試みた。しかし、投与により発現した有害事象の頻度が低く、各サブグループの被験者数が限られ、一部の有害事象には忍容性が発現したため、良好な結果は得られず、意味のある結論に達することはできなかった。

**薬力学的結果の要約（CC-10004-PSA-002-PD 試験）**

5.3.4.2.1 項（参考資料）

PSA-002 試験で合計 150 名（プラセボ：N=51、アプレミラスト 20 mg BID：N=51、アプレミラスト 30 mg BID：N=48）から、バイオマーカー分析用血液試料を得た。プラセボ群の 51 名中、Week 16 に 18 名がアプレミラスト 20 mg BID 群に、14 名がアプレミラスト 30 mg BID 群に移行した。順位に関する共分散分析（ANCOVA）を用いて、プラセボに対しアプレミラスト投与と、バイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率%に及ぼす効果について比較した。欠測値の補完には、直前測定値補完（LOCF）法を用いた。Week 16（LOCF）又は Week 24（LOCF）で、アプレミラスト投与群でベースラインから有意な（$p<0.05$）変化が認められたすべてのバイオマーカーについて、ベースラインからの変化率%と主要有効性評価項目である ACR スコアでの 20%改善（ACR20）との関係を、2 種のロジスティック回帰解析により評価した。

ベースライン評価後最初の評価時点である Week 4 で、プラセボに比較してアプレミラスト投与の統計学的に有意な（$p<0.05$）効果が、インターロイキン（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）1-β、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-3、TNF-α 及び TNF-β のベースラインからの変化量又は変化率%に対して認められた。IL-8、MCP-1、MIP-1β、MMP-3 及び TNF-α に対しては、主要有効性評価項目の評価時点である Week 16 でも、アプレミラストの有意な影響が認められた。

Week 16（補完せず）では、プラセボに比較してアプレミラスト投与の統計学的に有意な（$p<0.05$）影響が、MMP-3（20 mg BID）、フェリチン（30 mg BID）、IL-6（30 mg BID）、IL-1α（30 mg BID）、IL-1β（20 mg BID）及びフォン・ヴィレブランド因子（vWF、30 mg BID）に対して認められた。Week 24（補完せず）では、プラセボに比較してアプレミラストの統計学的に有意な（$p<0.05$）影響が、IL-2（20 mg BID）のベースラインから Week 24 への変化量で認められた。

Week 16（LOCF）では、プラセボに比較してアプレミラスト（20 mg BID 又は 30 mg BID）の統計学的に有意な（$p<0.05$）影響が、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%に対して認められた。これらのバイオマーカーのうち、Week 16（LOCF）では、TNF-α 及び vWF が ACR20 レスポンス（nonresponder imputation［NRI］及び LOCF）と有意な相関を示した。

Week 24（LOCF）では、プラセボに比較してアプレミラスト（20 mg BID 及び 30 mg BID）の統計学的に有意な（$p<0.05$）効果が、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%に対して認められた。Week 24（LOCF）では、これらのバイオマーカーと ACR20 レスポンス（NRI 又は LOCF）間に相関性は認められなかった。

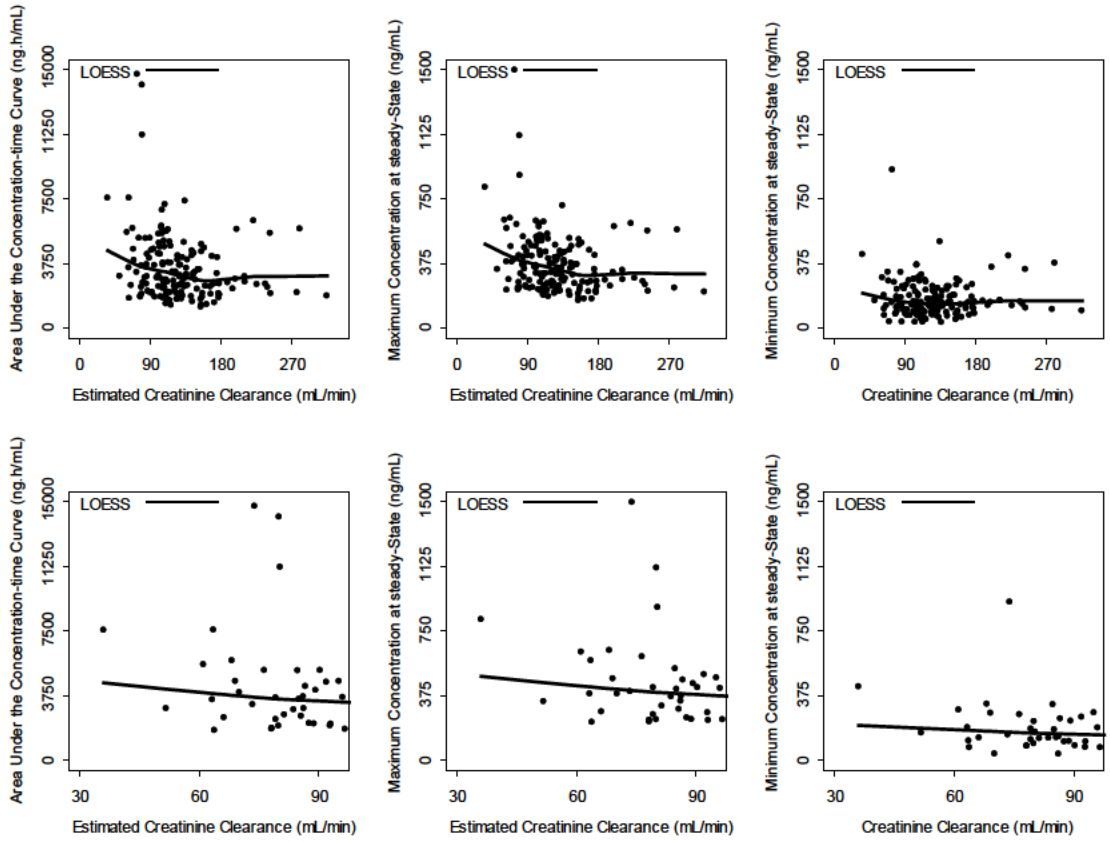
40 週間までの解析結果から、47 個の測定対象マーカーのうち 16 個のマーカー（抗トリプシン、補体第 3 成分、エオタキシン-1、Factor VII、vWF、フェリチン、IL-10、IL-17、IL-1α、IL-1 受容体作動薬、IL-23、IL-6、IL-8、MIP-1β、MMP-3 及び TNF-α）が、ベースラインから変化したことが複数の基準から示唆された。アプレミラスト 30 mg BID 群で、16 個のマーカー中で 9 個のマーカー（エオタキシン-1、Factor VII、フェリチン、IL-10、IL-17、IL-1 受容体作動薬、IL-23、IL-6、MMP-3）に関しては、ベースラインからの変化率%が統計学的に有意（$p < 0.05$）であった。さらに、5 個のマーカー（Factor VII、IL-1 受容体作動薬、IL-23、IL-6、MMP-3）に関しては、Week 40 でアプレミラスト 20 mg BID 群で統計学的に有意な変化率%を示した。Week 40 での IL-6、IL-23 及び IL-17 の

有意な低下は、ヘルパーT 細胞（Th）17 経路に対する阻害作用が持続的かつ長期に及ぶことを示唆している。

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力学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、Week 16（LOCF）での TNF-α 及び vWF と ACR 20 レスポンス（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、アプレミラスト投与群で、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。

母集団薬物動態及び母集団 PK/PD 解析の詳細は、5.3.3.5.6 項に記載した。

**Figure 7 定常状態でのアプレミラスト曝露量パラメータ（定常状態 AUC）とクレアチニンクリアランスの関係**




Source：5.3.3.5.2 項 Figure 12.2.2.5

### 2.3.4. 乾癬性関節炎患者を対象とした 2 つのアプレミラスト用法用量による第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、有効性及び安全性試験での薬物動態解析（CC-10004-PSA-001-PK 試験）

5.3.3.5.1 項（参考資料）

**目的**

PSA-001 試験の PK/PD に関連する副次目的は、活動性乾癬性関節炎患者でのアプレミラスト 20 mg BID 及び 40 mg QD で経口投与時の全身曝露量を算出し、アプレミラスト 20 mg BID 及び

40 mg QD 経口投与と薬力学活性間の関連性について評価することである。その他の目的は、2.7.6.24 項に記載した。

### 方法

本試験は、活動性乾癬性関節炎の患者にアプレミラストを 2 つの用法で投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。適切な被験者を 1:1:1 の比率でアプレミラスト 40 mg QD、アプレミラスト 20 mg BID 又はプラセボにランダムに割り付けた。薬物動態解析に用いる血液試料は、選択された施設で採取した。

経時的採血を Day 71 又は Day 85 の投与前及び午前投与 8 時間後まで実施した。追加のトラフ濃度測定試料は、来院 2、4、5、6 及び 7 の投与前及び投与 2 時間後に採取した。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析法を用いてアプレミラスト血漿中濃度データから算出した。採血を行った 34 名の被験者のうち、22 名の被験者をノンコンパートメント解析法に組み入れたが、12 名の被験者は Day 71 又は Day 85 での頻回採血が十分でなかったため除外した。また、1 名の被験者は用量減量のため除外した。

アプレミラストを投与された 34 名の被験者から採取された薬物動態解析用試料を母集団薬物動態解析に用いた。各被験者から 3 から 19 の血漿試料が得られたため、合計 498 の血液検体を収集することができた。母集団薬物動態モデル解析は 3 段階で行った。まず、潜在的な異常値及びデータの全般傾向をプロットの目視により評価した。次に、種々の母集団薬物動態学的モデルを NONMEM で評価し、各時点でのアプレミラスト濃度の母集団中央値及び分布を適切に記述可能な最適な最終モデルを同定した。最後に、最終モデルの堅牢性を、原データからブートストラップ再サンプリングしたデータセットを用い、あてはめ計算によりモデルの各パラメータの CI を算出することによって確認した。また、VPC により予測性能についても評価した。

### 結果の要約

22 名の被験者から得られた濃度時間データに基づいて、薬物動態パラメータを算出し、Table 49 に示した。母集団薬物動態解析の結果、Ka 及び吸収遅延時間（Lag）を含む 1-コンパートメントモデルがアプレミラストの血漿中濃度推移に最もフィットすることが確認された。最終モデルのパラメータを Table 50 に示した。活動性乾癬性関節炎患者の CL/F 及び $V_c$/F の幾何平均値は、それぞれ 7.06 L/h 及び 85.8 L であった。投与後 8 時間までの頻回採血データ及びトラフ採血を含むスパース採血を含めた母集団薬物動態モデルと CL/F 及び $V_c$/F より、アプレミラストの $t_{1/2}$ は 8.42 時間と推定された。本試験でのアプレミラストの CL/F は、健康被験者に 40 mg QD を反復経口投与したとき（PK-007 試験、2.7.2.2.2.2 項）に観察される値より約 25%～42%低かった（すなわち 9.43～12.18 L/h）。その結果、乾癬性関節炎患者での $t_{1/2}$ は、健康被験者で観察された半減期よりも約 18%長くなった（ 8.42 時間／7.14 時間）。NONMEM での共変量解析で、Lag の共変量として MTX 併用を採用することにより、目的関数（OFV）を 16.68 低下（統計学的に有意）させることが可能であった。しかし、全体として 4183.93 という OFV に対して、MTX 併用の共変量としての効果（16.68）は相対的に小さく（約 0.399%）、臨床的な意味は小さいと考えられた。

ACR の反応に関して、曝露量-有効性関係解析を実施した。プラセボ群、20 mg BID 群及び 40 mg QD 群の ACR20 を達成した被験者の割合は、それぞれ 16%、50%及び 40%であった。アプレミラスト曝露量対 ACR20 を達成した被験者の割合のロジスティック回帰は、ACR20 達成がアプレミラストの AUC、$C_{max}$ 及び最低血漿中濃度（$C_{min}$）に相関していることを示した。$C_{min}$ は ACR20 の予測因子として良好なアプレミラスト曝露量と考えられ、ACR20 を達成する被験者の割合が 40 mg QD 群よりも 20 mg BID 群でわずかに高いことと一致していた。しかし、ACR50 及び ACR70 を達成した患者の割合は 20 mg BID 群と 40 mg QD 群とで類似しており、この曝露量-有効性関係解析のサンプルサイズが小さいことを考慮すると、これらの結果の解釈には注意が必要であると考えられた。

頭痛、悪心、下痢、疲労感、嘔吐、感染/寄生虫及び呼吸器感染等の頻度の高い有害事象について、曝露量-安全性解析を実施した。評価した有害事象対 $C_{max}/C_{min}$ の関連性では統計的有意差は認められなかった。一方、本試験で発現した有害事象数は限られていたが、被験者数が少なかったことに起因すると考えられる。

治験デザイン及び有効性・安全性の結果の詳細は、2.7.6.24 項に記載した。

**Table 49 乾癬性関節炎患者での午前投与後のアプレミラスト薬物動態パラメータの要約統計量**

| | 幾何平均値（CV%、N） | |
|---|---|---|
| **パラメータ** | **20 mg BID** | **40 mg QD** |
| $AUC_{8h}$（ng•h/mL） | 2137（59.9、11） | 2816（43.4、8） |
| $AUC_{24h}$（ng•h/mL）[a] | 5321（47.9） | 5190（44.1） |
| $C_{max}$（ng/mL） | 355（58.5、12） | 493（46.3、10） |
| $t_{max}$[b]（h） | 2.08（1.00 - 4.00） | 2.54（1.08 - 4.00） |

$AUC_{8h}$ =時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{24h}$ =時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; NCA=ノンコンパートメント解析; QD = 1 日 1 回; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間

[a] $AUC_{24h}$ はアプレミラスト最終母集団薬物動態解析に基づいた推定値 。

[b] $t_{max}$ は中央値（最小 - 最大）として表示。

注: 薬物動態プロファイルが不完全であったため 3 名のデータを記述統計量から除外。また、別の 1 名のデータを投与量減量のため記述統計量から除外。

Source：5.3.3.5.1 項 Table 10 及び Table 18

**Table 50 アプレミラストの母集団薬物動態パラメータ**

| 母集団薬物動態パラメータ | 幾何平均値（SE%） | 被験者間変動%（SE%） |
|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 7.06（7.9） | 42.9（23.6） |
| $V_c/F$（L） | 85.8（8.3） | 43.1（23.1） |
| Ka（$h^{-1}$） | 2.52（31.7） | 49.1（97.1） |
| Lag | 0.339（15.5）MTX なし | NA |
| | 2.57（15.5）MTX あり | NA |
| 誤差モデル | | |
| 加法誤差（ng/L） | 12.0（163.7） | NA |
| 比例 誤差% | 33.1（13.5） | NA |

SE=標準誤差

CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; h=時間; Ka = 一次吸収速度定数; Lag = 吸収遅延時間; MTX = メトトレキサート、NA = 該当データなし; $V_c/F$ = みかけの中央コンパートメントの分布容積

Source：5.3.3.5.1 項 Table 17

### 2.3.5. 中等症～重症局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲設定、有効性及び安全性試験（CC-10004-PSOR-005-PK 試験）

5.3.3.5.3 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-PSOR-005-PK 試験（以下、PSOR-005-PK 試験）の薬物動態及び薬力学に関する目的は、3 種のアプレミラスト経口投与（10 mg BID、20 mg BID 及び 30 mg BID）での用量反応関係を PASI スコアの減少率%を用いて評価すること及び中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態の特性を明らかにすることである。また、探索目的は中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態と臨床転帰の関係を評価することである。PSOR-005 試験のその他の目的については、2.7.6.19 項に記載した。

**方法**

本試験は、中等症～重症局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲設定、有効性及び安全性試験である。中核試験は、ランダム化前スクリーニング期、24 週間の投与期（16 週間のプラセボ対照、二重盲検投与期とそれに続く 8 週間実薬投与期。なお、すべてのプラセボ被験者を Week 16 に投与群盲検様式で実薬投与に再度ランダムに割り付けた）及び投与後 4 週間観察/追跡調査期の 3 期から構成した。合計 352 名の中等症～重症局面型乾癬患者を登録した。

中等症～重症局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態の特性を明らかにするために、Week 14 及び Week 24 に投与前及び午前投与 8 時間後まで薬物動態解析用の試料を頻回採血した。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析法を用いてアプレミラストの濃度時間推移から算出した。追加のスパース採血を、予定されている来院時である Week 4、Week 6、Week 8、Week 10、Week 12、Week 16、Week 18、Week 20 及び Week 22 に行った。Week 4～Week 24 に、総数 71 名から薬物動態試料を収集した。薬物動態採血に同意した 71 名のうち、16 名の被験者から得られた血漿中薬物濃度データについてノンコンパートメント解析法を行い、総数 68 名から得られた血漿中薬物濃度データを母集団薬物動態解析に用いた。母集団薬物動態モデル化は 3 段階で実施した。まず、潜在的な異常値及びデータの全般傾向をプロットの目視により評価した。次に、種々の母集団薬物動態学的モデルを NONMEM で評価し、各時点でのアプレミラスト濃度の母集団中央値及び分布を適切に記述可能な最適な最終モデルを同定した。最後に、最終モデルの堅牢性を、原データからブートストラップ再サンプリングしたデータセットを用い、あてはめ計算によりモデルの各パラメータの CI を算出することによって確認した。また、VPC により予測性能についても評価した。

**結果の要約**

10、20 及び 30 mg BID アプレミラストを 24 週間反復経口投与された 16 名から得られた血漿濃度時間データに基づいて、定常状態での薬物動態パラメータの平均値を算出し、Table 51 に示した。アプレミラストの投与量を 10 mg BID から 30 mg BID に増量した場合、Week 14 及び Week 24 での $C_{min}$、$C_{max}$ 及び時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{8h}$）の幾何平均値は、投与量に比例してして増加した（すなわちすべてのパラメータの平均値で約 3 倍増加）。

母集団薬物動態解析により、クリアランスに対する共変量としての除脂肪体重（LBW）を用い、Ka を含む 1-コンパートメントモデルが、局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態を最も良く記述することが確認された。最終モデルのパラメータを Table 52 に示した。

$$\frac{CL}{F} = 8.72 * \left( \frac{LBW}{58.5} \right)^{0.84}$$

CL/F 及び $V_c$/F は、それぞれ 8.72 及び 94.8 L と推定された。CL/F 及び $V_c$/F 幾何平均値よりアプレミラストの $t_{1/2}$ の平均値は 7.54 時と算出された。10 mg BID、20 mg BID 及び 30 mg BID での $AUC_\tau$ の幾何平均値は、それぞれ 1141、2282 及び 3409 ng•h/mL と算出され、算術平均値は、それぞれ 1207、2431 及び 3654 ng•h/mL と算出された。10 mg BID、20 mg BID 及び 30 mg BID での $C_{max}$ の幾何平均値は、それぞれ 140.4、273.1 及び 410.8 ng/mL と推定された。$AUC_\tau$ の 30 mg BID での 1 日あたりの総曝露量（時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積［$AUC_{24h}$］）は、$AUC_\tau$ の算術平均値を 2 倍して 7308 ng•h/mL と算出された。この値を毒性曝露量マージンの計算に使用した。

アプレミラスト曝露量に対する PASI-75、sPGA 及び皮膚疾患の QOL（DLQI）レスポンスのロジスティック回帰分析を行った。全体として、$AUC_\tau$、$C_{max}$ 及び $C_{min}$ はいずれも比較的類似した予測能を示し、PASI-75、sPGA 及び DLQI の反応性の予測性という点では、いずれの曝露量も同様であった。

$AUC_{\tau}$、$C_{max}$及び$C_{min}$は、すべてPASI-75及びsPGAの反応性の良好な予測因子であったが、投与前採血が容易に行えるという臨床背景から$C_{min}$はより実用的であるため、$C_{min}$を含むロジット関数を最終曝露量-反応性関係のモデルとして選択した。

有害事象発現頻度とアプレミラスト曝露量のロジスティック回帰分析を行った。全体として、30 mg BID群で頭痛の頻度が高かったこと以外には、各投与群内比較では、いずれの有害事象の相対リスクも統計学的に有意な相関を示さなかった。群にわたるロジスティック回帰分析より、$AUC_{\tau}$、$C_{max}$及び$C_{min}$と下痢及び頭痛の関連に関して統計学的に有意な相対リスクが認められた。下痢及び頭痛の発現頻度は10 mg BID及び20 mg BID投与群に比較して30 mg BID投与群では高いことが示唆されたが、管理可能な有害事象であった。

以上要約すると、有効性及び安全性の曝露量-反応関係解析により、30 mg BID投与ではよりPASI-75の反応が得られやすいことが示された。一方、有害事象に関しても、30 mg BID投与では20 mg BID投与に比較して発現頻度が高くなる有害事象があることが示唆されたが、それらは管理可能であると考えられた。

治験デザイン及び得られた結果の詳細を2.7.6.19項に記載した。

**Table 51 中等症～重症局面型乾癬患者での 10 mg BID、20 mg BID 及び 30 mg BID の午前投与後の薬物動態パラメータの要約**

| | アプレミラスト | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **幾何平均値 (幾何 CV%、N)** | **10 mg BID** | | **20 mg BID** | | **30 mg BID** | |
| | **Week 14** | **Week 24** | **Week 14** | **Week 24** | **Week 14** | **Week 24** |
| | **N=7** | **N=5** | **N=5** | **N=4** | **N=3** | **N=3** |
| $AUC_{8h}$ (ng•h/mL) | 1008 (35.8、7) | 1200 (44.6、5) | 1591 (56.9、5) | 1257 (47.1、4) | 3467 (20.8、3) | 3477 (29.3、3) |
| $AUC_{\tau}$ (ng•h/mL) | 1460 (20.4、4)[b] | 1539 (54.8、4)[b] | 2409 (61.8、3)[c] | 2046 (17.3、3)[c] | 4421 (24.1、3) | 4492 (31.9、3) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 209 (27.9、7) | 238 (45.2、5) | 298 (48.3、5) | 236 (39.7、4) | 637 (18.7、3) | 670 (20.4、3) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 87.2 (11.4、7) | 94.3 (45.4、5) | 111 (127.6、5) | 129 (9.6、4) | 259 (36.5、3) | 248 (45.0、3) |
| $t_{1/2}$ (h) | 4.93 (27.1、4)[b] | 6.94 (50.4、4)[b] | 5.64 (52.8、3)[c] | 10.0 (73.6、3)[c] | 6.56 (19.1、3) | 7.91 (33.3、3) |
| $t_{max}$[a] (h) | 2.00 (1.00 - 4.00) | 1.00 (1.00 - 3.00) | 2.00 (1.00 - 4.00) | 1.50 (1.00 - 4.00) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 1.00 (0.500 - 1.00) |
| $CL_{ss}/F$ (L/h) | 6.85 (20.4、4)[b] | 6.50 (54.8、4)[b] | 8.30 (61.8、3)[c] | 9.78 (17.3、3)[c] | 6.79 (24.1、3) | 6.68 (31.9、3) |
| $V_{ss}/F$ (L) | 51.9 (33.9、4)[b] | 65.3 (50.4、4)[b] | 70.3 (125.5、3)[c] | 143 (80.4、3)[c] | 66.8 (3.3、3) | 76.9 (25.1、3) |

$AUC_{8h}$ = 時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\tau}$ = 投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積、ここで τ=12 時間及び 12 時間での濃度は $C_{last} \times e^{-\lambda (12-tlast)}$ として算出、$C_{last}$ 及び $t_{last}$ は測定可能な最終時点での血漿中濃度及び測定可能最終時点; BID = 1 日 2 回; $C_{last}$ = ; $CL_{ss}/F$ = 定常状態での経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $C_{min}$ = 最低 血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; $V_{ss}/F$ = 中央コンパートメントの経口投与時のみかけの分布容積

[a] 中央値（最小 - 最大）

[b] N=4

[c] N=3

注: 採血点が十分でなかったため、Week 24 では 1 名（10 mg BID 群）を除外した。

Source：5.3.3.5.3 項 Table 11

**Table 52 アプレミラストの母集団薬物動態パラメータ**

| 母集団薬物動態パラメータ | 幾何平均値（SE%） | 被験者間変動 %（SE%） |
|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 8.72（4.7） | 32.6（19.9） |
| LBW | 0.84（22.6） | - |
| Vc/F（L） | 94.8（7.1） | 20.6（82.8） |
| Lag（h） | 0.353（14.6） | - |
| Ka（1/h） | 2.54（29.1） | 100（31.8） |
| 誤差モデル | | |
| 加法誤差（ng/mL） | 12.5（50.2） | NA |
| 比例誤差 % | 33.2（9.3） | NA |

CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; h=時間; Ka = 一次吸収速度定数; Lag = 吸収遅延時間; LBW = 除脂肪体重; NA = 該当データなし; SE = 標準誤差; $V_c/F$ = みかけの中央コンパートメントの分布容積
Source： 5.3.3.5.3 項表 15

### 2.3.6. 難治性局面型乾癬患者でのアプレミラストの安全性、薬力学、薬物動態及び有効性を評価するための第 2 相、非盲検、多施設共同試験（CC-10004-PSOR-004-PK 試験）

5.3.3.2.3 項（参考資料）

本試験の主要目的及び安全性目的の要約は 5.3.3.2.3 項に記載した。

#### 目的

CC-10004-PSOR-004 試験（以下、PSOR-004 試験）の薬物動態及び薬力学についての目的は、難治性局面型乾癬患者にアプレミラスト 20 mg BID を投与したときの薬物動態の特性を評価すること及び継続投与期で難治性局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg BID を投与したときの薬物動態の特性を評価することである。また、探索的目的は、難治性局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬力学的マーカーの活性及び臨床転帰との PK/PD 関係を評価することである。PSOR-004 試験のその他の目的については、2.7.6.30 項に記載した。

#### 方法

PSOR-004 試験は、第 2 相、非盲検、多施設共同試験であり、難治性局面型乾癬患者を対象に、アプレミラスト 20 mg BID 経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学、薬物動態及び有効性を評価した。本試験は、スクリーニング期、治療期（84 日間）、継続投与期（84 日間）、観察追跡期（28 日間）の 4 期で構成された。治療期の用法用量は 20 mg BID であり、継続投与期での用法用量は 30 mg BID であった。

Day 1 及び Day 85 に、午前投与の投与前及び投与 12 時間後まで経時的に頻回採血した。薬物動態のための頻回採血に加えて、トラフ採血を Day 8、Day 15、Day 29、Day 43、Day 57 及び Day 71 の午前投与前及び午前投与 2 時間後に行った。延長期の Day 169 及び Day 170 には、30 mg BID まで用量を漸増した被験者の血液を午前投与の投与前及び午前投与 36 時間後に採取した。アプレミラスト濃度時間データから、ノンコンパートメント解析法を用いて薬物動態パラメータを算出した。

#### 薬物動態結果の要約

12 名から、評価可能な血漿中濃度プロファイルが得られた。これらのうち、10 名から Day 85 に薬物動態用の採血が得られた。3 名は投与量が 30 mg BID に増量され、Day 169 及び Day 170 に薬物動態用の採血が得られた。Table 53 に、得られた薬物動態パラメータを示した。

単回及び反復投与後のアプレミラストの吸収及び消失は速やかであり、$t_{max}$ の中央値は 2 時間であり、$t_{1/2}$ は 6～8 時間の範囲であった。アプレミラストを反復投与したとき、蓄積率（RA）は約 1.7 で

あった。本試験では、血漿中濃度の変動は中程度以上であり、N も少数であったため、20 mg BID 投与から 30 mg BID に増量したとき、曝露量に予測されるような差は示されなかった。曝露量-反応性関係のデータは限られていたため、曝露量 である時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{12h}$）、$C_{max}$ 及び $C_{min}$ と反応性である PASI スコアのパーセント変化に関するモデル解析は実施できなかった。これ以上の評価には、より大きなサンプルサイズが必要であると考えられた。

**Table 53 局面型乾癬患者での 20 mg BID 又は 30 mg BID 午前投与後の薬物動態パラメータの要約**

| | 幾何平均値 (幾何 CV%) | | |
|---|---|---|---|
| **薬物動態パラメータ** | **Day 1<br>20 mg BID (N = 12)** | **Day 85<br>20 mg BID (N = 10)** | **Day 169<br>30 mg BID (N = 3)** |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 230 (21) | 365 (38) | 320 (48) |
| $AUC_{12h}$ (ng•h/mL) | 1491 (27) | 2424 (47) | 2020 (64) |
| $t_{max}$[a] (h) | 2.00 (0.48 - 4.00) | 2.00 (1.00 - 4.03) | 2.00 (1.00 - 2.00) |
| $t_{1/2}$ (h) | NC | 7.832[b] (26) | 6.287 (23) |
| R (AUC) | NC | 1.68 (53) | NC |
| R ($C_{max}$) | NC | 1.62 (46) | NC |
| $C_{min}$ (ng/mL) | NC | 101 (72) | 138 (88) |

$AUC_{12h}$= 時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; $C_{min}$ = 最低血漿中濃度（トラフ濃度）; CV =変動係数; h=時間; N=被験者数; NC = 算出せず ; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間; $t_{1/2}$ = 消失半減期、R（AUC）= AUC から算出した蓄積率; R（$C_{max}$）= $C_{max}$ から算出した蓄積率

[a] $t_{max}$ は中央値（最小 - 最大）で表した。

Source：5.3.3.2.3 項 Table 5

### 薬力学的結果の要約

本試験の被験者 20 名から得た皮膚生検試料について評価した。生検分析の目的は、局面型乾癬の皮膚病変で、アプレミラスト投与による疾患病変の変化及びアプレミラストの作用を評価し、投与により影響を受ける炎症性経路を評価することである。本解析は、PSOR-001 試験で実施した 4 週間投与後の皮膚病変の薬力学的解析を、更に拡張したものである。本試験では、アプレミラスト 20 mg BID 投与が用いられ、20 名の皮膚生検がベースライン、Week 4 及び Week 12 に実施された。

生検試料の分析は次の 2 つの方法で実施した。1）組織学的分析は、皮膚生検の H&E 染色切片及び皮膚生検の凍結切片をケラチン 16、CD3、CD11c、細胞間接着分子（ICAM）-1、ランゲリン、CD56、Foxp3 及びヒト白血球抗-DR（HLA-DR）の各抗体で染色し評価した。すなわち、この解析では、皮膚病変での表皮の成長/分化、T 細胞及び骨髄性樹枝状細胞（DC）サブセットによる皮膚浸潤、制御性 T 細胞の存在及び炎症制御分子の存在について評価した。2）種々の炎症性分子に対するメッセンジャーリボ核酸（mRNA）量を、リアルタイム（RT）-PCR 法により定量した。発現量はハウスキーピング遺伝子 HARP（ヒト酸性リボソームタンパク質）により補正した。

### 組織学的解析

解析した 20 名中 19 名がベースライン生検で活動性病変を示した。1 名では、ベースライン生検時に反応性（増殖性）表皮をほとんど有しておらず、ベースライン生検での組織学的基準に適合していなかった。Week 4 では、10 名の被験者では、反応性（増殖性）表皮でのみ生成する表皮過形成又はケラチン 16（K16）が減少し、疾患改善の可能性を示した。表皮の厚さは、Week 4 で 23%（中央値）減少していた（両側 Wilcoxon の符号付き検定、p = 0.08）。

Week 12 での生検では 9 名の組織学的に疾患改善が認められ、5 名では局面型乾癬で観察される過剰増殖性ケラチノサイトのマーカーである K16 染色が認められなかった。この時点で、表皮の厚さの減少（中央値）は 34%であった（p = 0.083）であり、表皮の厚さの減少は定量的ではなかった。局面型乾癬の自然改善はまれであるため、5 名で K16 が陰性となった結果は、臨床的に意味のある変

化である可能性を示唆した。一部の症例では、疾患の表現型の改善が Day 29 でより顕著であるために、Day 85 に疾患活動性が上昇するように見受けられた。真皮及び表皮の組織学的染色並びに表皮の厚さの変化をベースラインからの変化率%として Table 54 に示した。

CD11c は、ヒト皮膚の DC の指標となる。通常、真皮には CD11c 陽性細胞が内在しているが、局面型乾癬では真皮の CD11c 陽性 DC の増加及び皮膚病変表皮への CD11c 陽性細胞の異常な遊走が認められる。これらの DC は、TIP-DC（TNF-及び誘導型一酸化窒素合成酵素［iNOS］産生 DC）とも考えられる。これらの生検試料での浸潤性 CD11c 陽性 DC は、Week 4 及び Week 12 に真皮及び表皮で顕著に減少した。Week 4 及び Week 12 の生検時、真皮の CD11c 陽性 DC は、それぞれ-45.8%（p=0.001）及び-54.6%（p=0.018）に減少した。表皮の CD11c+DC は更に減少し、Week 4 及び Week 12 の生検時、それぞれ-73.1%（p=0.002）及び-88.6%（p=0.001）まで減少した。これらの所見は、アプレミラストにより DC の表皮及び真皮への浸潤が抑制されることを示唆した。

表皮及び真皮中の CD3 陽性 T 細胞及び CD56 陽性細胞（ナチュラルキラー［NK］細胞又はナチュラルキラーT［NK-T］細胞）は、統計学的に有意な減少を示した。ランゲルハンス細胞の指標であるランゲリンは、表皮ではわずかに上昇したが真皮での上昇は認められず、投与による細胞集団の正常化と符合していた。一般に、表皮及び真皮での細胞浸潤の減少は、薬効を示さない患者に比較して薬効を示す患者で数値的に大きく、Week 12 では 75%以上の PASI の変化が認められた。

炎症関連分子種である ICAM-1 及び HLA-DR の発現は表皮の厚さ又は K16 染色に反映され、病状の改善と平行して減少した。これらは、炎症の定性的マーカーであり、その変化は定量化されていないため、統計解析は実施しなかった。

局面型乾癬プラークに存在する T 制御（Treg）細胞の増加により、炎症が抑制されるか否か明らかにするために、Treg 細胞の染色を行った。皮膚病変部位の真皮での Treg（Foxp3 陽性）細胞は、T 細胞の減少と並行して経時的に減少していた。この結果は、アプレミラストの作用機序が、Treg T 細胞の増加による炎症抑制よりも、活動性炎症抑制により関連していることを示唆している。

**Table 54 皮膚生検試料での組織学的検査結果のベースラインからの変化率%（中央値）**

| マーカー | 部位 | Week 4 | | Week 12 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 変化率% | p 値 | 変化率% | p 値 |
| CD11c | 真皮 | -45.8 | 0.001 | -54.6 | 0.018 |
| | 表皮 | -73.1 | 0.002 | -88.6 | 0.001 |
| CD3 | 真皮 | -24.5 | 0.395 | -62.0 | 0.013 |
| | 表皮 | -35.0 | 0.018 | -47.4 | 0.074 |
| CD56 | 真皮 | -27.6 | 0.246 | -12.5 | 0.632 |
| | 表皮 | -75.6 | 0.006 | -73.3 | 0.242 |
| ランゲリン | 真皮 | -50.0 | 0.910 | -57.9 | 0.329 |
| | 表皮 | 9.5 | 0.116 | 17.1 | 0.130 |
| 厚さ | 表皮 | -22.9 | 0.080 | -34.3 | 0.083 |

Source：5.3.5.2.2 項 Table 13

**遺伝子発現解析**

炎症性マーカーである、ケモカインリガンド（CXCL）9、ヒトデフェンシンベータ 4（DEFB4）、インターフェロン（IFN）-γ、IL-10、IL-17a、IL-22、IL-8、K16、Mx-1、IL-12/23 p40、IL-23p19、iNOS 及び TNF の生検試料での mRNA の発現量の解析（遺伝子発現解析）を実施した。これらのマーカーは、活性化 DC 母集団、Th1、Th17、Th22 T 細胞及び IFN（Mx-1、CXCL9）又は IL-17（デフェンシン）応答性遺伝子で産生される炎症性分子である。表皮での K16 については、組織学的検査に加え、遺伝子発現についても評価した。遺伝子発現解析の結果は、全てハウスキーピング遺伝子を用いて補正した。結果をベースラインからの変化率として Table 55 に示した。

疾患の改善が認められた Week 12 で、K16 の中央値に 78%の減少が認められた（p = 0.015）。ケラチンは活性（過形成）表皮でのみ産生されるため、K16 遺伝子発現の減少の程度は、表皮の厚さの減少よりも大きかった。

組織学的解析（Table 54）では、病変部位での T 細胞に比較して CD11c 陽性骨髄性白血球は、一貫して減少した。iNOS、IL-12/IL-23p40 及び IL-23p19 は、炎症性（CD11c 陽性）DC で産生される遺伝子と考えられる。iNOS 遺伝子発現量は、Week 4 で 61%まで減少し（p = 0.029）、Week 12 では 100%減少した（p = 0.008）。TNF 遺伝子発現は 42.7%まで減少したが、この変化は統計学的に有意ではなかったが、減少の程度は臨床での治療効果を引き出すレベルと推察された。CD11c 陽性 DC でのもう一つの TNF 誘導遺伝子は IL-12/23 p40 遺伝子である。IL-12/23 p40 は、Week 4 及び Week 12 の生検試料で有意に低下した。この減少から予測されるように、IL-12 又は IL-23 のレベルが減少し、続いて Th1、Th17 及び Th22 T 細胞活性化が低下し、それに伴って IL-17 の下流遺伝子又は IFN シグナリングが低下すると考えられた。IL-17A 遺伝子発現は、Week 12 で 49%まで低下し（p = 0.031）、IL-22 遺伝子発現は Week 12 で 100%まで低下した（p = 0.031）。DEFB4 は、IL-17 によりケラチノサイトで誘導されるデフェンシンである。Week 4 の生検試料での DEFB4 の遺伝子発現は 55%まで低下し（p = 0.029）、Week 12 の生検試料では 82%まで低下した（p = 0.014）。IL-8 も、IL-17 によりケラチノサイトで誘導された。この炎症性ケモカインの発現は、Week 4 の生検試料では 76%まで低下し（p = 0.004）、Week 12 の生検試料では 66%まで低下した（p = 0.018）。DEFB4 と比較して IL-8 の大きな低下は、TNF による IL-8 の同時制御及び TNF 下流経路がアプレミラストにより若干減少するという事実を反映していると考えられた。したがって、治療された皮膚病変では IL-23、Th17 又は Th22 反応性の経路が低下するという極端なケースが起こり得ると考えられた。応答遺伝子発現のパターンから、TNF 産生 がアプレミラストにより低下するということも推定された。一方、IFN-γ 及び CXCL9 遺伝子発現の一貫した減少は測定されなかったため、Th1 T 細胞活性化が強い影響を受けることについての証拠は少なかった。しかし、補正した MX-1 遺伝子発現の一貫した減少が生検試料で観察されており、Week 4 及び Week 12 での中央値の減少は、それぞれ 51%（p = 0.008）及び 52%（p < 0.001）であった。これは、ゲノムプローブによる直接的な測定は行われていないその他の IFN（1 型 IFN）の減少を反映している可能性が極めて高く、評価されなかった細胞セットである血漿サイトカイン DC の活性化がより低いことを反映している可能性が考えられた。IL-12p35 の遺伝子である IL-12A は、本試験では測定しなかった。

薬力学的解析の結果は、局面型乾癬に対してアプレミラストが生物学的活性を有していることを強く支持するものであった。細胞レベルでは、病態時の表皮過形成及び表皮ケラチノサイトによる K16 産生は、Day 29（Week 4）及び Day 85（Week 12）の生検では低下していた。既知の生物学的知見から推測されるように、表皮の厚さの減少よりも、K16 遺伝子発現量は低下しやすかった。アプレミラストの既知の薬理作用の一つに、in vitro での TNF 遺伝子発現の抑制がある（Schafer, 2010）。本臨床試験では皮膚での TNF 遺伝子発現は、統計学的に有意でなかったものの、42.7%の減少が認められ、臨床での治療効果の発現には十分であると推察された。全体として、本試験の結果は、局面型乾癬での炎症性 DC の大きな減少を示した。局面型乾癬での CD11c 陽性 DC は、TIP-DC（TNF-及び iNOS 産生 DC）であると考えられるが、アプレミラストは、全体として CD11c 陽性 DC の数を減少させ、この細胞の表皮病変部位での浸潤を顕著に低下させた。Th17 及び Th22 T 細胞経路の減少とともに、iNOS 遺伝子発現及び p40 遺伝子発現の減少がこれらの局面型乾癬病変で観察された。MX-1 遺伝子発現が低下したことから、IFN の低下がアプレミラストの直接的又は間接的作用によるものである可能性も考えられた。

PASI スコアと相関する細胞浸潤又は遺伝子発現の変化を同定するために、スピアマン順位相関法を用いて相関解析を行った。Week 4 に、表皮での CD56 陽性 NK 細胞の減少と PASI スコアの低下の間で有意な相関が認められた（p = 0.009）。また、Week 4 で、表皮での CD11c 陽性 DC と PASI スコアの低下の間で強い相関が認められた（p = 0.052）。炎症性遺伝子発現に関し、Week 4 及び Week 12 の DEFB4（それぞれ p=0.005 及び p = 0.009）、Week 12 の IL-17A（p = 0.030）、Week 12 の

K16（p < 0.001）、Week 4 の MX-1（p = 0.008）及び 4 週の IL-12/IL-23p40（p = 0.033）と PASI スコアの低下が有意に相関した。これらの結果は、アプレミラストの作用機序で、K16、MX-1 及び IL-12/IL-23p40 遺伝子発現が薬理作用の初期応答を反映している可能性を示唆した。

治験デザイン及び有効性・安全性についての詳細は、2.7.6.30 項に記載した。

**Table 55 関連炎症マーカー遺伝子発現のベースラインからの変化率%（中央値）**

| 遺伝子（すべて HARP に補正） | Week 4 変化率% | Week 4 p 値 | Week 12 変化率% | Week 12 p 値 |
|---|---|---|---|---|
| iNOS | -61.0 | 0.029 | -100 | 0.008 |
| IL-22 | -74.4 | 0.969 | -100 | 0.031 |
| IL-12/IL-23p40 | -100 | 0.025 | -86.7 | 0.039 |
| DEFB4 | -55.4 | 0.029 | -82.3 | 0.014 |
| K16 | -62.0 | 0.034 | -78.6 | 0.015 |
| IL-23p19 | -53.4 | 0.229 | -68.3 | 0.018 |
| IL-8 | -76.4 | 0.004 | -66.5 | 0.018 |
| MX1 | -51.1 | 0.008 | -52.6 | <0.001 |
| IL-17A | -72.5 | 0.021 | -49.4 | 0.031 |
| TNF-α | -13.0 | 0.644 | -42.7 | 0.217 |
| IFN-γ | -38.2 | 0.252 | -37.6 | 0.539 |
| CXCL9 | -30.7 | 0.220 | -36.4 | 0.339 |
| IL-10 | -49.1 | 0.043 | -26.5 | 0.169 |
| IL-2 | 3.3 | 0.958 | -25.0 | 0.898 |
| CD83 | -12.4 | 0.599 | 14.2 | 0.622 |

CXCL=ケモカインリガンド; DEFB4=デフェンシン・ベータ 4; HARP=ヒト酸性リボソームタンパク質; IFN=インターフェロン; IL=インターロイキン; iNOS=誘導型一酸化窒素合成酵素; K16=ケラチン 16; MX=; TNF-α=腫瘍壊死因子-α
Source：5.3.5.2.2 項 Table 14

### 2.3.7. 重症局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの薬力学、薬物動態、安全性及び予備的有効性を評価するための非盲検、単一群予備試験 での薬物動態解析（CC-10004-PSOR-001-PK 試験）

5.3.3.2.2 項（参考資料）

#### 目的

PSOR-001 試験の薬物動態についての目的は、重症の局面型乾癬患者で、定常状態でのアプレミラストの薬物動態を示し、アプレミラストと薬力学的活性の間の薬物動態／薬力学関係を探索的に評価することである。また、薬力学についての目的は、アプレミラストの薬力学的効果を、ex vivo での全血のリポポリサッカライド（LPS）刺激による腫瘍壊死因子-α（TNF-α）アッセイによって評価すること、皮膚生検でのアプレミラストの薬力学的効果を、炎症マーカーを免疫化学法及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（遺伝子発現）により評価すること及び T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞のサブセットに対するアプレミラストの薬力学的効果を、フローサイトメトリーによって探索的に評価することである。その他の目的については、2.7.6.29 項に記載した。

#### 方法

本試験は、多施設共同、非盲検、単群の試験で、重症の局面型乾癬を有し光線療法／全身療法の治療適応がある患者を対象とした。アプレミラスト 20 mg を 1 日 1 回、起床後の空腹時に 29 日間経口投与した。9 名から定常状態でのアプレミラスト濃度を測定するため、Day 29 の投与 0、0.5、1、2、3、4、8、12、16 及び 24（Day 30）時間後に採血した。入院できない施設では、Day 29 の投与 0、0.5、1、2、3、4、8 及び 24（Day 30）時間後に採血した。6 名から、探索的曝露量-反応関係解析のための薬物動態及び TNF-α データを得た。

### 薬物動態結果の要約

9 名の被験者の血漿中濃度時間データに基づいて薬物動態パラメータを算出し、結果を Table 56 に示した。重症局面型乾癬患者の Day 29 での曝露量の平均値は、$C_{max}$ が 207.07 ng/mL、$AUC_{24h}$ が 1799 ng•h/mL であった。$t_{max}$ の中央値は 2.0 時間であった。$t_{1/2}$、CL/F 及び $V_z$/F の平均値は、それぞれ 8.2 時間、10.4 L/h 及び 128 L であり、健康被験者で観察された薬物動態パラメータの範囲内であった。

**Table 56 重症局面型乾癬患者にアプレミラストを 29 日間反復投与（20 mg QD）したときの薬物動態パラメータ**

| $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a] (h) | $AUC_{24h}$ (ng•h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) | $V_z$/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 207.07<br>(62.70)<br>N = 8 | 2.0<br>(1.0 - 3.1)<br>N = 8 | 1799<br>(546.7)<br>N = 7 | 8.2<br>(2.5)<br>N = 8 | 10.4<br>(3.25)<br>N = 7 | 128<br>(66.7)<br>N = 7 |

平均値（SD）
$AUC_{24h}$=; CL/F =経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; h=時間; N=被験者数; SD=標準偏差; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間 ; $V_z$/F =経口投与時の消失相のみかけの分布容積
[a] 中央値（最小 - 最大）
注：欠測濃度データのために、被験者 1 名では $C_{max}$ 及び $t_{max}$ のみ、被験者 1 名では $t_{1/2}$ のみを算出した。
Source：5.3.3.2.2 項 Table2

### 薬力学の要約

19 名中 17 名が 29 日投与を完了した。投与後 2 時間での LPS 刺激（ex vivo）全血 TNF-α 濃度は 831.5（654.26）pg/mL であり、ベースライン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）TNF-α 産生を有意に阻害したと考えられた。LPS 刺激 TNF-α データの得られた 11 名全員（11/11）で、来院 2（Day 1）の投与 2 時間後に LPS 刺激 TNF-α 産生阻害が認められた。一方、11 名中 7 名では、来院 6 でも、投与後 2 時間の LPS 刺激 TNF-α 産生阻害が認められた。来院 2（Day 1）での LPS 刺激 TNF-α の投与前値からの変化率%は-71.9%～-5.5%の範囲であり、平均値（SD）は-35.2%（21.5%）であった（負の記号は阻害を示す）。来院 6（Day 29）での LPS 刺激 TNF-α の投与前値からの変化率%は-43.0%～79.7%の範囲であり、平均値（SD）は-5.1%（35.9%）であった。Day 29 でも投与 2 時間後に LPS 刺激 TNF-α 産生の阻害が認められたが、統計学的に有意なものではなかった。これは、Day 29 の前に、TNF-α レベルが、すでに抑制されていたためと考えられた。CD19 陽性、CD3 陽性、CD4 陽性、CD8 陽性及び RO 又は RA 擬陽性の T 細胞での平均値の変化は小さく、経時的に一貫性のあるパターンは認められなかった。また、15 名中 12 名の被験者で、投与前のベースライン値に比較して投与終了時の NK（CD16/56 陽性）リンパ球サブタイプで低下が認められた。NK 及び NK-T 細胞が、局面型乾癬でのケラチノサイト増殖に一定の役割を果たしていることが唯一確認されているサイトカイン IFN-γを産生しているため、最近の実験的証拠はこれらの細胞が局面型乾癬の病因に関与していることを示唆している と考えられた（Bos, 2005）。

評価可能な皮膚生検が得られた 15 名中 8 名ので、Day 29 に 20%以上の表皮の厚さの減少（平均値 53.3%、95% CI ［26.6、78.7］）が確認された。これらは、事前に規定された治験実施計画書に記載されている薬力学的レスポンスの定義に適合していた。

Day 29 での表皮及び真皮 T 細胞のベースラインからの減少率%の平均値は、それぞれ 18.6%及び 23.4%であった。表皮及び真皮では CD83 陽性及び CD11c 陽性細胞のベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかったが、減少する傾向は T 細胞と類似していた。数名では、ベースライン時に病変生検試料で認められたバイオマーカーが、Day 29 では正常非病変皮膚と同様に認められなくなった（3 名の ICAM-1 及び filaggrin、2 名の HLA-DR、1 名の K16 の定量値）。iNOS 及び

K16 陽性等、局面型乾癬に関連すると考えられるほとんどの炎症性マーカーの遺伝子発現は、ベースラインに比較して Day 29 では平均値で減少しており、iNOS 遺伝子発現は 66.5%（p <0.0001）減少していることが示された。

**PK/PD 関連性**

サンプル母集団（薬物動態及び曝露量-レスポンス解析に使用可能な薬力学データのある 6 名）で、LPS 刺激 TNF-α 産生の阻害率%とアプレミラスト曝露量間に有意な相関は認められなかった。これらの結果を解釈するには、サンプルサイズが小さかったと考えられた。

治験デザイン及び有効性の結果詳細は、2.7.6.29 項に記載した。

### 2.3.8. 軽症喘息患者を対象とした、アプレミラストの第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、投与量比較、並行群間、運動負荷試験（CC-10004-ASTH-001-PK 試験）

5.3.3.2.1 項（参考資料）

**目的**

CC-10004-ASTH-001 試験（以下、ASTH-001 試験）の薬物動態及び薬力学についての目的は、軽症喘息患者にアプレミラストの 2 用量を 29 日間経口投与したときの薬物動態を評価すること、及び軽症喘息患者でのアプレミラストの薬力学的効果を、ex vivo での全血中 LPS 刺激 TNF-α 濃度測定、遺伝子発現解析及び呼気中一酸化窒素（NO）濃度測定により評価することである。その他の目的については、2.7.6.33 項に記載した。

**方法**

ASTH-001 試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、運動負荷試験であり、軽症喘息患者にアプレミラストの 2 用量を 29 日間投与し、プラセボと比較した。適格と判定された被験者は、投与期（アプレミラスト又はプラセボ投与）に、3 群（アプレミラスト 20 mg 1 日 1 回［20 mg QD 群］、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回［20 mg BID 群］又はプラセボ）のいずれかにランダムに割り付けられた。

総計 73 名の軽症喘息患者が試験に登録され、このうち、薬物動態解析用の血液及び尿検体は 15 名から得られた。15 名全員から評価可能な薬物動態データが得られた。15 名のうち、5 名はアプレミラスト 20 mg QD 投与、4 名はアプレミラスト 20 mg BID（1 日量 40 mg）投与された。6 名はプラセボ投与された。すなわち、アプレミラストを投与された 9 名の被験者が薬物動態解析に組み込まれ、15 名の被験者全員が PK/PD 解析の対象であった。採血は、Day 1 の投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、12、24 時間、Day 8、Day 15 及び Day 22 の投与前、Day 29 の投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、12、16、24 時間に実施した。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析法を用いてアプレミラスト血漿中及び尿中濃度データより求めた。

**結果の要約**

9 名の軽症喘息患者から得た血漿中及び尿中濃度時間データ取得をもとに、薬物動態パラメータを算出し、結果を Table 57 に示した。

$C_{max}$ は初回及び最終投与後 1.5～3.0 時間（$t_{max}$ 中央値）に認められた。アプレミラストの $t_{1/2}$ は約 4～5 時間であり、単回及び反復投与後ともに両投与計画（20 mg QD 及び 20 mg BID）で類似していた。各投与日のアプレミラスト尿中排泄率は低く、次の投与までの未変化体としての排泄率は<4%であった。20 mg QD 反復投与でアプレミラストの蓄積は認められなかったが、20 mg BID として 1 日量 40 mg を投与したとき、約 1.8 倍の蓄積が認められた。

軽症喘息患者の薬物動態解析集団は少数であるが、Day 1 の投与 2 時間後では、アプレミラストに対する全身曝露量と LPS 刺激 TNF-α 産生（阻害%）の間には統計学的に有意な相関が認められた。しかし、Day 29 では認められなかった。また、アプレミラストの全身曝露量と薬力学マーカーとして用いた最大運動後の低下指標（FI）% 及び呼気中一酸化窒素（ベースラインからの差）との間に相関性は認められなかった。こうした PK/PD 解析を堅牢に行うには、より大きな被験者サンプルサイズが必要と考えられた。

治験デザイン及び得られた結果の詳細は、2.7.6.33 項に記載した。

**Table 57 軽症喘息患者にアプレミラストを 29 日間反復投与（20 mg QD 又は 40 mg BID）したときの薬物動態パラメータ**

| 投与群 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 日量 20 mg（20 mg アプレミラスト QD） | | 1 日量 40 mg（20 mg アプレミラスト BID） | |
| パラメータ | Day 1 (N=5) | Day 29 [a] (N=5) | Day 1 (N=4) | Day 29[a] (N=4) |
| $AUC_{\tau}$[a] （ng・h/mL） | 2014 (16.6) | 2007 (33.7) | 1459 (40.9) | 2641 (17.1) |
| $AUC_{\infty}$ （ng・h/mL） | 2123 (16.8) | 2118 (34.1) | 2219、3113[c] | 3123 (18.9) |
| $C_{max}$ （ng/mL） | 242 (23.2) | 271 (19.7) | 252 (38.4) | 389 (17.8) |
| $t_{max}$[b] （h） | 2.92 (1.93 - 2.98) | 2.95 (0.917 - 3.05) | 2.45 (1.92 - 2.97) | 1.49 (0.967 - 2.95) |
| $t_{1/2}$ （h） | 5.16 (14.7) | 5.41 (35.3) | 3.24、4.08[c] | 4.37 (30.1) |
| CL/F （mL/min） | 157 (16.8) | 166 (33.7) | 107、150[c] | 126 (17.1) |
| $V_z$/F （L） | 70.1 (19.0) | 77.8 (47.5) | 37.9、42.2[c] | 47.8 (32.4) |
| RA | NA | 0.997 (16.7) | NA | 1.81（36.5） |
| $Fe_{\tau}$% | 3.44 (49.3) | 3.27 (38.7) | 1.37 (114) | 2.50、2.87[c] |

幾何平均値（幾何 CV%）

$AUC_{\tau}$ = 投与間隔 τ では濃度時間曲線下面積; $AUC_{\infty}$=時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; CL/F= 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; $Fe_{\tau}$=投与間隔 τ では尿中排泄率; h=時間; N =被験者数; NA = 該当データなし; QD = 1 日 1 回; RA =蓄積率; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間 ; $V_z$/F =経口投与時の消失相のみかけの分布容積

[a] Day 29 は午前投与のみ実施した。BID 投与及び QD 投与の τ は、それぞれ 12 時間及び 24 時間。

[b] 中央値（最小 - 最大）

[c] N = 2（値は被験者別で表示）

Source：5.3.3.2.1 項 Table 8-2、 Table 8-4

### 2.3.9. メトトレキサートが十分な効果を示さない活動性関節リウマチ患者を対象とした 2 種類の投与計画で有効性及び安全性を比較するための第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験での薬物動態（CC-10004-RA-002-PK 試験）

5.3.3.5.2 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-RA-002 試験（以下、RA-002 試験）の薬物動態及び薬力学についての目的は、活動性関節リウマチ患者でのアプレミラストの薬物動態特性及び 6 週間までのアプレミラストの薬力学バイオ

マーカーについて一部の被験者で評価することである。RA-002 試験のその他の目的については、2.7.6.31 項に記載した。

薬物動態解析として、関節リウマチ患者からの頻回採血データのノンコンパートメント解析法による評価、 RA-002 試験の頻回採血データ及びスパース採血データ、並びに第 1 相 4 試験（BA-001 試験、BA-002 試験、PK-008 試験及び PK-010 試験）の頻回採血データで構成した統合データセットの母集団薬物動態モデル解析、アプレミラストの薬物動態パラメータの変動要因の決定及び臨床上重要な共変量の同定、並びに 曝露量－レスポンス解析に使用可能な定常状態での個体別 2 次的曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の推定を行った。

### 方法

RA-002 試験は、2 つの実薬群を含む、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、MTX で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者に、基礎療法として一定用量の MTX を投与し、更にアプレミラスト又はプラセボを投与した。被験者を、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又は外観上同一のプラセボ投与のいずれかに 1：1：1（各群 70 名）でランダムに割り付け、24 週間投与した。Week 12 に、32 名から頻回採血を行って血漿中濃度時間データを収集し、ノンコンパートメント解析法を用いて解析した。

アプレミラストの母集団薬物動態解析は、非線形混合効果モデルを用いて実施した。母集団薬物動態モデル解析は、本試験で収集された頻回採血データ及びスパース採血データ、並びに第 1 相試験（BA-001 試験、BA-002 試験、PK-008 試験及び PK-010 試験）で得られたデータを統合して実施した。統合データは、アプレミラストを関節リウマチ患者に 20 又は 30 mg BID 投与したとき及び健康被験者にアプレミラストを 20 mg QD、30 mg BID、40 mg QD 又は 50 mg QD 投与したときに得られたアプレミラスト血漿中濃度データによって構成された。母集団薬物動態モデル解析は以下に記すように 3 段階で実施した。まず、潜在的な異常値及びデータの全般傾向をプロットの目視により評価した。次に、種々の母集団薬物動態学的モデルを NONMEM で評価し、各時点ではアプレミラスト濃度の母集団中央値及び分布を適切に記述可能な最適な最終モデルを同定した。最後に、最終モデルの堅牢性を、原データからブートストラップ再サンプリングしたデータセットを用い、あてはめ計算によりモデルの各パラメータの CI を算出することによって確認した。また、VPC により予測性能についても評価した。

### 結果の要約

Week 12 の 8 時間までの経時的血漿中濃度時間データに基づいて、薬物動態パラメータを算出し、結果を Table 58 に示した。アプレミラストの投与量を 20 mg BID から 30 mg BID に増量したとき、アプレミラストの $AUC_{8h}$、$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の平均値は用量比例的に増加し、これらのパラメータの算術平均値は、1.5～1.8 倍に上昇した。アプレミラストを 20 mg BID 及び 30 mg BID 反復経口投与したとき、CL/F の幾何平均値は、それぞれ 9.01 及び 8.37 L/h、$V_{ss}/F$ の幾何平均値は、それぞれ 126.3、83.1 L、$t_{max,ss}$ の中央値は、それぞれ 2.00 及び 3.00 時間であった。

母集団薬物動態解析の結果、アプレミラストの至適母集団薬物動態モデルは、構造モデルは 1-コンパートメントモデルで表され、誤差モデルは比例誤差モデルで表されることが確認された。このモデルは、健康被験者及び関節リウマチ患者の両集団でのアプレミラスト血漿中濃度の中央値及び分布を全時点で適切に記述していた。最終モデルでは母集団薬物動態パラメータを Table 59 に示した。

最終母集団薬物動態モデルでは、アプレミラストの CL/F に関する統計学的に有意な共変量として、関節リウマチの病状、性別及び体重を含んでいた。$V_c/F$ に関しては、体重が統計学的に有意な共変量であった。関節リウマチ患者のクリアランスの典型値は、健康被験者の典型値の 68%であった。体重が軽い人及び女性では、アプレミラスト曝露量が高くなることが示唆された。しかし、曝露量

の変動に対して体重及び性別は、それぞれ 25%未満しか寄与せず、被験者間変動の範囲内であった。したがって、臨床的な意味はないと考えられ、これらの要因による投与量調節の必要性はないと判断された。

母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能、軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者では、$CL_{cr}$ により測定された腎機能とアプレミラストクリアランスに相関は認められなかった（Figure 8）。$CL_{cr}$ は、ベースライン血清クレアチニン値に基づいて Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者のアプレミラスト曝露量は、正常腎機能を有する被験者のものと同様であった。

**Table 58 アプレミラストを関節リウマチ患者に 12 週間反復投与したときの薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 幾何平均値（幾何 CV%、N） | |
|---|---|---|
| | **20** mg BID | **30** mg BID |
| $AUC_{8h}$（ng•h/mL） | 1590.9102.9、18） | 3109.3（27.8、13） |
| $AUC_{\tau, ss}$（ng•h/mL） | 2220.3（53.7、10） | 3586.0（25.0、6） |
| $C_{min, ss}$（ng/mL） | 79.9（241.2、16）[b] | 184（104.9、14） |
| $C_{max, ss}$（ng/mL） | 259（106.3、18） | 495（23.9、14） |
| $t_{max, ss}$（h）[a] | 2.00（0.00 - 8.00） | 3.00（0.967 - 8.00） |
| $t_{1/2}$（h） | 9.228（32.8、10） | 6.648（22.4、6） |
| CL/F（L/h） | 9.01（53.7、10） | 8.37（25.0、6） |
| $V_{ss}$/F（L） | 126.3（79.1、10） | 83.1（27.6、6） |

$AUC_{8h}$ = 時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\tau,ss}$ =定常状態に達した後の一投与間隔（τ）内の濃度時間曲線下面積、ここで τ=12 時間; BID = 1 日 2 回; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max,ss}$ =定常状態での最高血漿中濃度; $C_{min,ss}$ = 定常状態での最低血漿中濃度; CV = 変動係数; h=時間; N=被験者数; $t_{1/2}$ =消失半減期; $t_{max,ss}$ = 定常状態での最高血漿中濃度到達時間; $V_{ss}$/F =中央コンパートメントの経口投与時のみかけの分布容積

[a] 中央値（最小 - 最大）

[b] 算術平均値（算術 CV%、N）は 133（91.1、17）

Source：5.3.3.5.5 項 Table 5

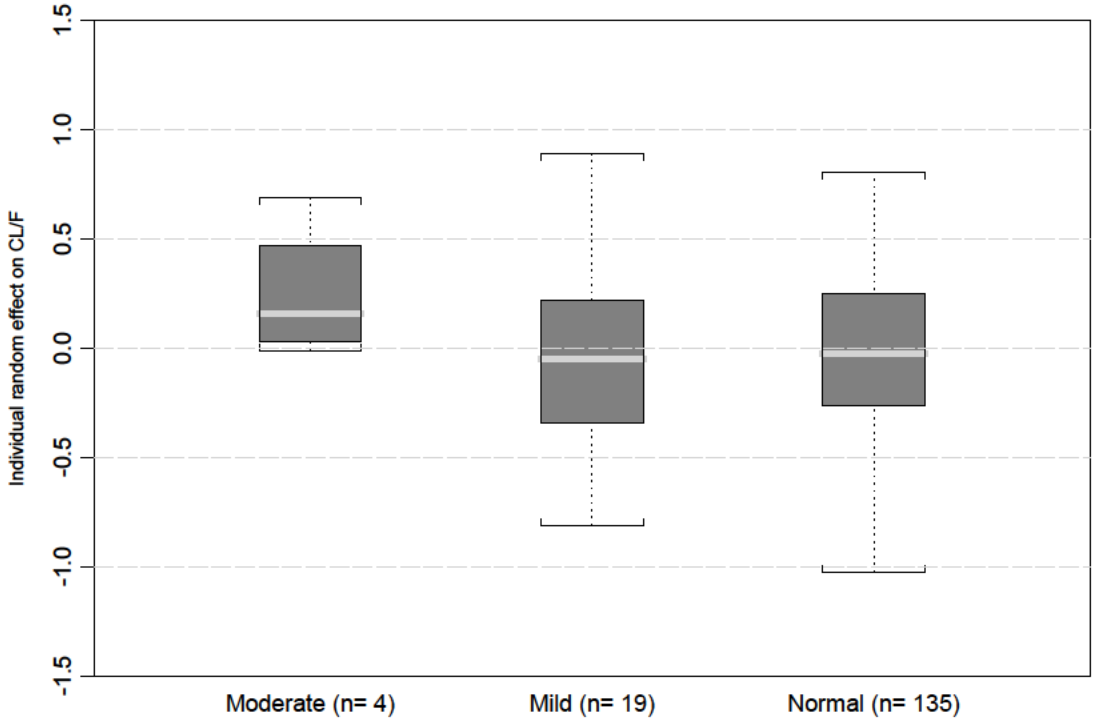
**Table 59 構造薬物動態モデル由来のアプレミラストの母集団薬物動態パラメータ**

| 母集団薬物動態パラメータ | 典型値（RSE%） | 被験者間変動 %（RSE%） |
|---|---|---|
| CL/F（L/h） | 11.2（12.5） | 36.8（5.95） |
| 疾患 | | |
| 関節リウマチの場合= | × 0.679（11.2） | |
| その他/欠測の場合 = | × 1.01（19.0） | |
| 体重 | ×（WT/79.9）$^{0.692\ (23.2)}$ | |
| 性別 | | |
| 男性の場合= | × 1.15（11.4） | |
| $V_c/F$（L） | 118（3.26） | 28.9（7.49） |
| 体重 | ×（WT/79.9）$^{0.986\ (17.9)}$ | |
| Ka（$h^{-1}$） | 1.49（13.9） | 74.4（12.9） |
| Lag（h） | 0.261（19.3） | 0 Fix（NA） |
| **誤差モデル** | | |
| 比例誤差 % | 37.4（4.30） | NA |

$$CL/F = 11.2 \times (0.679)^{I(\text{病状}=\text{RA})} \times (1.01)^{I(\text{病状}=\text{その他又は欠足})} \times \left(\frac{WT}{79.9}\right)^{0.692} \times (1.15)^{I(\text{性}=\text{M})}$$

CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; h=時間; Ka = 一次吸収速度定数; Lag =吸収遅延時間; NA = 該当データなし; RSE = 相対標準誤差; $V_c/F$ = みかけの中央コンパートメントの分布容積; WT = 体重
Source：5.3.3.5.5 項 Table 13

**Figure 8 事後算出された被験者別アプレミラストの経口クリアランス（全身クリアランス）とクレアチニンクリアランス（各腎機能群）の関係**




N=被験者数

Source：5.3.3.5.5 項 Figure 12.2.2.4

### 2.3.10. 中等症～重症の局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストの第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験 での薬力学的解析（CC-10004-PSOR-009-PD 試験）

5.3.4.2.2 項（参考資料）

#### 目的

CC-10004-PSOR-009 試験（以下、PSOR-009 試験）での薬力学解析の目的は、各時点でのアプレミラスト投与及びプラセボ投与での血漿バイオマーカーのベースラインからの変化を比較し、バイオマーカーとアプレミラスト投与との関係を評価することである。PSOR-009 試験のその他の目的については、2.7.6.21 項に記載した。

#### 方法

PSOR-009 試験は、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、スクリーニング期、被験者にアプレミラスト 30 mg BID 又はプラセボを投与するプラセボ対照期（Week 0～16）、プラセボ被験者をアプレミラスト 30 mg BID

投与に切り替える維持投与期（Week 16～32）、治療中止評価期（Week 32～52）、長期安全性評価期（Week 52～260）及び観察追跡期から構成される。413 名がランダムに割り付けられ、411 名がプラセボ対照期に移行した。薬力学解析用に選択した 113 名の被験者サブセットから血液検体を採取した。

**結果の要約**

Week 0、4、16、32、36、40、 44 に、同意を得た一部の被験者（プラセボ群 N=41；アプレミラスト 30 mg BID 投与群 N=72）から末梢血を採取し、血漿中の 47 種類の炎症性タンパクの経時推移を測定した。主要評価項目である Week 16 での PASI-75（LOCF）評価時点で、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アルファ 2 マクログロブリン（p=0.0389）、局面型乾癬の中心的病因である Th17 免疫反応の重要な誘導物質であるインターロイキン-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であるケモカイン（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 細胞産生物であるメタロプロテイナーゼ 1 の組織阻害物質（TIMP-1）（p=0.0073）の血漿中濃度が、アプレミラスト投与によりプラセボに比較して有意に低下した。Week 16（LOCF）でのこれらのバイオマーカーの変化と Week 16（NRI 又は LOCF）での PASI-75 レスポンスの間には統計学的に有意な相関は認められなかった。

## 3. 全試験をとおしての結果の比較と解析

アプレミラストは、健康被験者では良好な忍容性が確認された。臨床薬理試験全体をとおしての被験者での安全性データの要約は、臨床的安全性（2.7.4.5 項）に記載した。

アプレミラストの薬物動態は、臨床薬理試験 17 試験及び局面型乾癬、乾癬性関節炎、喘息又は関節リウマチ患者を対象とした 2 相又は第 3 相試験 9 試験で評価した。これらの試験で得られた多時点及びスパースデータに基づいて、吸収、分布、代謝及び排泄 からみたアプレミラストの吸収及び体内動態特性を評価した。肝機能障害及び腎機能障害、年齢、性別、人種及び病型等の内因性要因並びにこれらがアプレミラスト薬物動態に及ぼす影響を評価した。また、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬、MTX 及び OC とアプレミラストとの併用等の外因性要因についても評価した。

さらに、アプレミラストが QT 間隔を延長する可能性についても QT/QTc 評価試験で評価した。

### 3.1. 吸収

マスバランス試験である PK-002 試験（2.7.2.2.2.3 項）及び絶対 BA 及び局所吸収を評価した CP-012 試験（2.7.2.2.2.4 項）で得られたデータは、アプレミラストが経口投与後、速やかにかつ高い割合で吸収されて体循環系に移行することを示しており、$t_{max}$ は 1～3 時間、絶対 BA は 73.2%であった。

PK-002 試験（2.7.2.2.2.3 項）では、[$^{14}$C]-アプレミラストを経口投与した場合、[$^{14}$C]-アプレミラスト由来放射能の 57.9%及び 39.2%がそれぞれ尿及び糞から回収された。一方、絶対 BA が 73.2%であったことから、糞から回収された放射能の多くが体循環系に吸収されたアプレミラストに由来していることが示唆された。糞中から回収された総放射能のうち、未変化体が 4.1%、代謝物の総和が 26.5%であったことから、アプレミラストの消化管からの吸収率は 84.4%と示唆された（尿中放射能 57.9%及び糞中代謝物放射能 26.5%の和）。

CP-022 試験で、アプレミラストは良好な BA 及び高い経口投与吸収性を示し、経口吸収性は食事の影響を受けないことが確認された（2.7.2.2.2.5 項）。さらに、CP-012 試験で得られたデータでは、アプレミラストの経口吸収が消化管のすべての部位で行われ、同用量の錠剤を経口投与した場合に比較して、近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達したアプレミラスト微粒子の相対的 BA は、それぞれ約 93%、77%及び 51%であった。（2.7.2.2.2.4 項）

以上を要約すると、これらの試験全体をとおして主要な薬物動態パラメータを評価した結果、アプレミラストが消化管全体で堅固な経口吸収を受け、経口投与後の絶対 BA は 73.2%に達することが確認された。

### 3.2. 分布

アプレミラストを静脈内投与したとき、Vss は 87 L であり、アプレミラストが容易に血管系の外に分布することが示された（2.7.2.2.2.4 項）。さらに、肝臓の薬物トランスポーター（OATP1B1 及び OATP1B3 等）の既知阻害薬であるリファンピンの 600 mg の 30 分間静脈内単回持続注入投与を併用したとき、アプレミラストの血漿曝露量、CL/F 及び Vz/F は影響を受けなかった（2.7.2.2.2.7 項）。

アプレミラストのヒト血漿タンパクに対する結合の程度は中程度であり（約 68%）、結合は 0.25～2.5 µg/mL の濃度範囲では濃度非依存性であった（2.6.4.4.2 項）。

### 3.3. 代謝

In vitro で、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞によりアプレミラストは広範に代謝され、主代謝経路はアミド結合の加水分解、*O*-脱メチル化とそれに続くグルクロン酸抱合であった（2.6.4.5.2 項、

2.6.4.5.3 項）。アプレミラストの酸化的代謝には CYP3A4 及びわずかに CYP1A2 及び CYP2A6 が関与している（2.6.4.7.1 項）。

ヒト肝ミクロソーム中では、評価した濃度範囲でアプレミラストは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 のマーカー酵素活性を有意に阻害しなかった（2.6.4.7.2 項）。培養ヒト肝細胞をアプレミラストで処理した場合、臨床試験で得られた血漿中濃度範囲内で、評価したいずれの CYP に対しても誘導作用を示さなかった（2.6.4.7.3 項）。

In vitro 試験結果と符合して、[$^{14}$C]-アプレミラストを男性健康被験者に投与した PK-002 試験（2.7.2.2.2.3 項）でアプレミラストは広範に代謝を受け、[$^{14}$C]-アプレミラスト関連放射能の大部分は、構造が同定/推定された代謝物（投与量の 90%）として尿及び糞から回収された。ヒト での主なアプレミラストの代謝経路は、*O*-脱メチル化であり、投与量の 50%がこの経路を介して代謝を受けていた。他のマイナーな代謝経路は、*O*-脱エチル化、*N*-脱アセチル化、水酸化（酸化）、イミド環加水分解及びこれらの経路の組合せであった。血漿及び尿中の *O*-脱メチル及び脱エチル代謝物は、主としてグルクロン酸抱合体として存在していた。また、アプレミラストの *R*-エナンチオマーである CC-10007 への変換は認められなかった。

CP-011 試験（2.7.2.2.2.10 項）で、アプレミラストの代謝は肝機能障害の影響を受けず、アプレミラスト及び主代謝物 M12 の曝露量及び $t_{1/2}$ は、健康被験者及び中等度及び重度肝機能障害被験者で同程度であった。さらに、PK-005 試験（2.7.2.2.2.6 項）で、CYP3A4 の強い阻害薬であるケトコナゾールを併用したとき、アプレミラストの $AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ をそれぞれ約 36%及び 5%まで上昇させたが、その程度はわずかであった。アプレミラスト投与前にリファンピンを 14 日間、反復経口投与した CP-025 試験（2.7.2.2.2.7 項）では、アプレミラストの CL/F は約 3.6 倍まで上昇し、AUC 及び $C_{max}$ はそれぞれ約 72%及び 43%減少した。

以上要約すると、in vitro データ及び臨床薬理試験の結果から、アプレミラストは広範に代謝され、加水分解及び酸化を介して複数の代謝物が生成することが示された。肝機能障害は血漿アプレミラスト曝露量に影響を及ぼさなかった。ケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害薬はアプレミラストの曝露量をわずかに上昇させたが、リファンピン等の強力な CYP3A4 誘導薬によりアプレミラスト曝露量は有意に減少した。

## 3.4. 排泄

アプレミラストは主として代謝により消失する。PK-002 試験で、未変化体の尿中排泄率は投与量の 3%未満であり、未吸収又は吸収後排泄された形で投与量の約 4%が便中に未変化体として回収された（2.7.2.2.2.3 項）。薬理学的に不活性な *O*-脱メチルアプレミラストのグルクロン酸抱合体（M12）が主要な血漿中代謝物であり、その尿中排泄率は総投与量の約 34%であった。

CP-012 試験（2.7.2.2.2.4 項）で、アプレミラストを静脈内投与投与したとき、アプレミラストの全身クリアランスの平均値は約 10 L/h であり、$t_{1/2}$ は約 6～9 時間であった。アプレミラストの腎クリアランスは、PK-001 試験（2.7.2.2.2.1 項）及び PK-007 試験（2.7.2.2.2.2 項）より 0.1～0.3 L/h であることが示され、全身クリアランスの大部分は代謝クリアランスによるものであると考えられた。

CP-011 試験で、中等度及び重度肝機能障害被験者にアプレミラストを投与したとき、アプレミラストの曝露量及び $t_{1/2}$ は健康被験者及び中等度～重度肝機能障害被験者でほぼ同等であり、アプレミラストの代謝クリアランスは、肝機能障害の影響を受けないと判断された（2.7.2.2.2.10 項）。CP-019 試験で、重度腎機能障害被験者にアプレミラストを投与したとき、全身クリアランスは 46.9%低下し、曝露量（$AUC_{\infty}$）は 88.5%上昇した。このとき、M12（薬理学的に不活性）の上昇はより未変化体よりも顕著であった（$AUC_{\infty}$ = 191.7%）（2.7.2.2.2.12 項）。

以上要約すると、アプレミラストの主な消失経路は代謝であり、健康被験者での全身クリアランスは約 10 L/h、$t_{1/2}$ は約 6～9 時間であった。また、肝機能障害はアプレミラストのクリアランスに影

響しなかった。重度腎機能障害に投与したとき、アプレミラストの CL/F は 46.9%まで低下し、曝露量（$AUC_{\infty}$）は 88.5%増加した。

## 3.5. 単回及び反復投与での曝露量

すべての臨床薬理試験で、アプレミラストを健康被験者に投与したとき、アプレミラストの曝露量は用量に比例した。

種々の固形製剤（カプセル及び錠剤）を健康被験者に投与した全試験で、用量補正した $AUC_{\infty}$又は $AUC_{\tau}$曝露量を Figure 9 に示した。単回及び反復投与後の健康被験者でのアプレミラスト曝露量は、全試験をとおして類似しており、同等であった。健康被験者及び局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者に種々の固形製剤（カプセル又は錠剤）を投与したときの用量補正した $AUC_{\infty}$又は $AUC_{\tau}$曝露量を Figure 10 に示した。関節リウマチ又は乾癬性関節炎患者を対象とした臨床薬理試験である PK-010 試験（2.7.2.2.2.9 項）及び局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 5 試験での結果から、局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者でのアプレミラスト曝露量は、健康被験者に比較して約 40%高い可能性が示唆された。しかし、試験全体をとおしてアプレミラスト曝露量には一貫性があり、同程度であった。局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者でのアプレミラスト曝露量については、母集団薬物動態解析を用いて更に評価した。

以上要約すると、健康被験者に比較して局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者では曝露量はわずかに高いものの、健康被験者及び局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者でのアプレミラストの曝露量には用量比例性が認められた。また、良好な経口吸収性並びに CYP3A4 及び非 CYP3A4 酵素により触媒される複数の消失経路が確認された。

**Figure 9　健康被験者にアプレミラストを投与したときの用量補正 AUC の試験間比較**

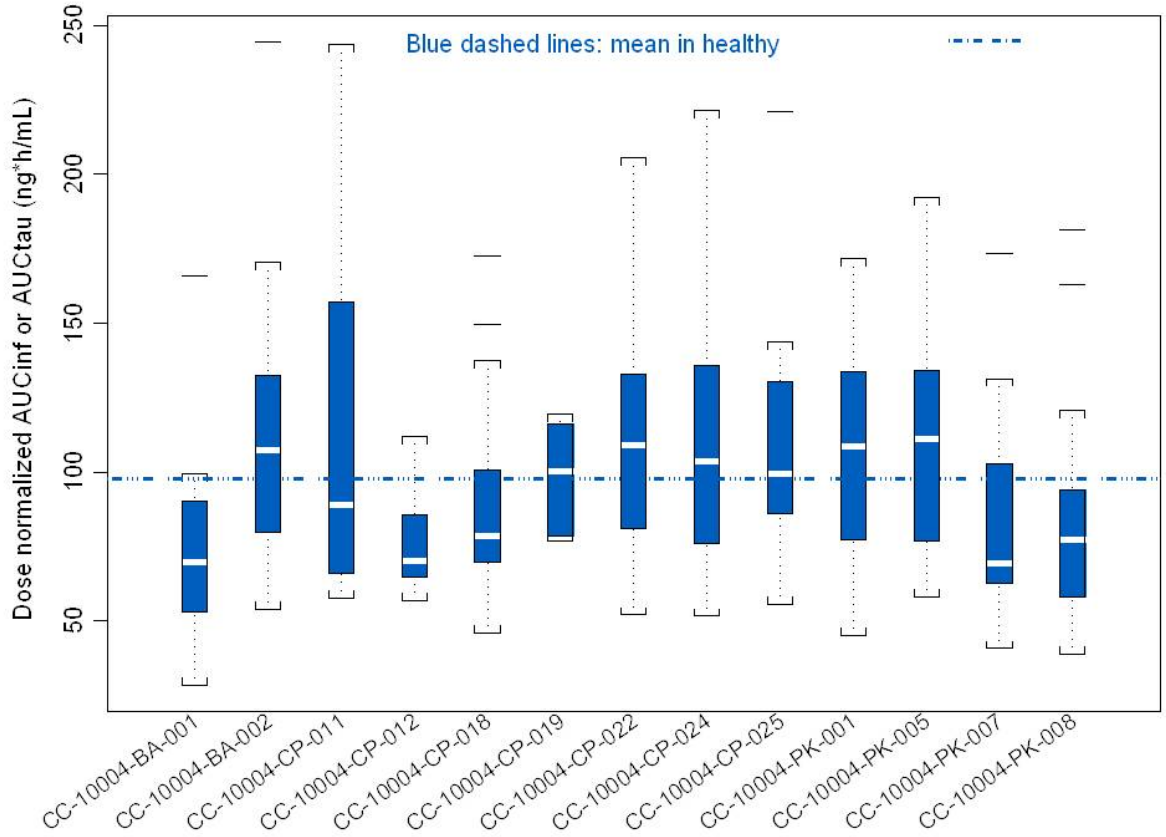
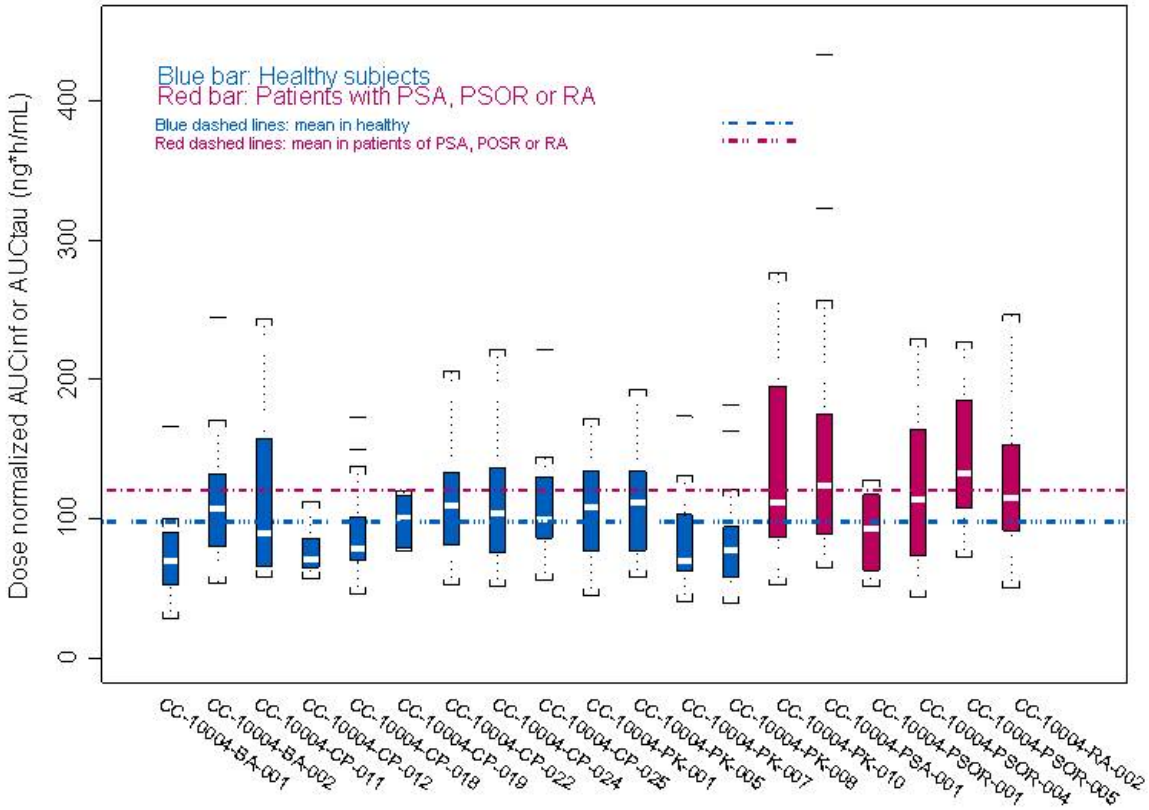


**Figure 10 健康被験者及び局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者での投与量補正 AUC**




## 3.6. アプレミラストの薬物相互作用の可能性に関する臨床的評価

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験では、評価したいずれの濃度でもアプレミラストは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 のマーカー酵素活性を阻害しなかった（2.6.4.7.2 項）。培養ヒト肝細胞をアプレミラストで処理した場合、臨床試験で得られた血漿中濃度範囲内で、評価したいずれの CYP に対しても誘導作用を示さなかった（2.6.4.7.3 項）。以上の結果から、アプレミラストとの併用投与したとき、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 の基質薬物の曝露量が増加又は減少することはないと推定された。

アプレミラストが CYP3A4 による代謝を受けるため、アプレミラストと強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール）との併用投与（PK-005 試験、2.7.2.2.2.6 項）、強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピン）との併用投与（CP-025 試験）、2.7.2.2.2.7 項）及び CYP3A4 を介した初回通過代謝を強く受ける OC であるエチニルエストラジオール及びノルゲスチメート 含有 Ortho Tri-Cyclen® との併用投与（CP-020 試験、2.7.2.2.2.8 項）を行い、CYP3A4 代謝経路での CYP3A4 の阻害、誘導及び競合による薬物相互作用の可能性を評価した。ケトコナゾール併用投与により、アプレミラストの CL/F は、9.7 L/h から 7.1 L/h に減少し、アプレミラストの $AUC_{\infty}$平均値は約 36%、$C_{max}$ 平均値は 5%増加した。アプレミラストの代謝経路に複数の CYP3A4 及び非 CYP3A4 酵素が介在している事実と一致して、ケトコナゾール併用の影響は比較的限定的であった。経口避妊薬 Ortho Tri-Cyclen®と併用投与したとき、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主代謝物である 17-デ

アセチルノルゲスチメートの血漿曝露量に影響を及ぼさなかった。すなわち、アプレミラストは強い CYP3A4 基質の代謝を阻害することはなかった。アプレミラストの血漿中濃度は、Ortho Tri-Cyclen®併用/非併用にかかわらず同程度であり、CYP3A4 基質もアプレミラストの代謝に影響しないと考えられた。一方、CYP3A4 がリファンピンにより誘導を受けた場合には、アプレミラスト単独投与に比較してアプレミラストの CL/F は、9.6 L/h から 34.5 L/h に増加し、その結果アプレミラストの AUC 平均値は約 72%、$C_{max}$ 平均値は約 43%低下した。この結果は、CYP3A4 による代謝はアプレミラストの重要な代謝経路であることを示唆した。

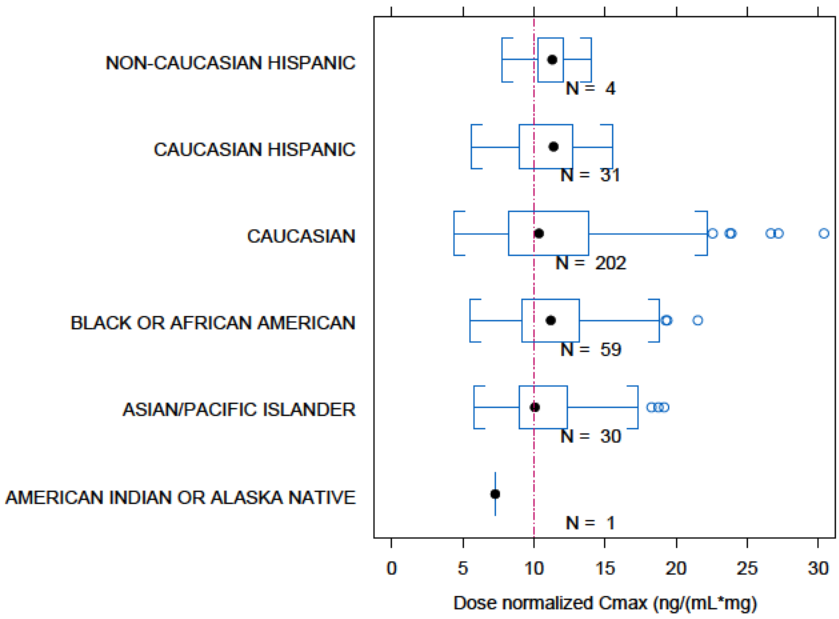
以上要約すると、アプレミラストは、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の基質の代謝には影響を与えないと考えられる。CYP3A4 の誘導がアプレミラストのクリアランスを顕著に増加させ、血漿曝露量を減少させることから、CYP3A4 はアプレミラストの代謝にとって重要な酵素であると示唆されるが、CYP3A4 が介在しないアプレミラストの代謝経路も認められている。CYP3A4 の阻害により、アプレミラストの CYP3A4 による代謝は減少するが、アプレミラストの非 CYP3A4 代謝が相補的に増加するため、アプレミラストの曝露量に対する CYP3A4 阻害の影響が抑制されると考えられた。以上のように、アプレミラストの代謝経路には CYP3A4 及び非 CYP3A4 酵素が関与しておりことから、CYP3A4 代謝機能の低下と関連のある肝機能障害は、アプレミラストの曝露量に顕著に影響することはなかった。CYP3A4 基質との併用投与は、アプレミラスト及び CYP3A4 基質に対する曝露量に共に影響しないと考えられた。

## 3.7. 内因性因子の影響

アプレミラストの薬物動態の臨床・非臨床での評価から、アプレミラストは、良好な経口吸収性を有し、CYP3A4 及び非 CYP3A4 の触媒する複数の代謝経路により消失することが確認された（2.7.2.2.2.1 項、2.7.2.2.2.2 項、2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.2.4 項）。

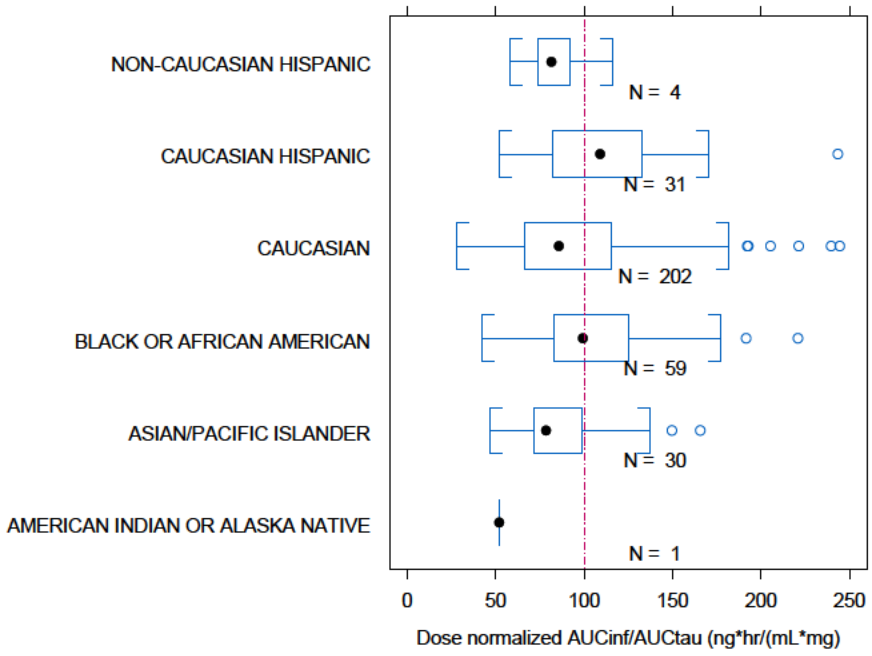
CP-018 試験（2.7.2.2.2.13 項）の結果から、アプレミラストの薬物動態及び曝露量については、被験者の人種間（白人、日本人及び中国人）で顕著な差がないことが示された。また、健康被験者を対象とした第 1 相試験でのノンコンパートメント解析法で得られたアプレミラストの薬物動態パラメータの比較解析解析から、アプレミラストの曝露量は、白人ヒスパニック、非白人ヒスパニック及びアフリカ系アメリカ人でも同様であることが示された。すなわち、Figure 11 及び Figure 12 に示したように、アプレミラストの $C_{max}$ 及び AUC 曝露量の範囲はオーバーラップしており、評価した人種集団で類似していた。

**Figure 11 白人、白人ヒスパニック、非白人ヒスパニック及びアフリカ系アメリカ人健康被験者でのアプレミラスト $C_{max}$ 曝露量の比較**




N=被験者数
Source： 母集団薬物動態解析データセット apremilast-v2-nonduplicate.csv xpt
母集団薬物動態解析プログラム apremilast phaseiraceplot.ssc.txt

**Figure 12 白人、白人ヒスパニック、非白人ヒスパニック及びアフリカ系アメリカ人健康被験者でのアプレミラスト $AUC_{\infty}$ / $AUC_{\tau}$ 曝露量の比較**



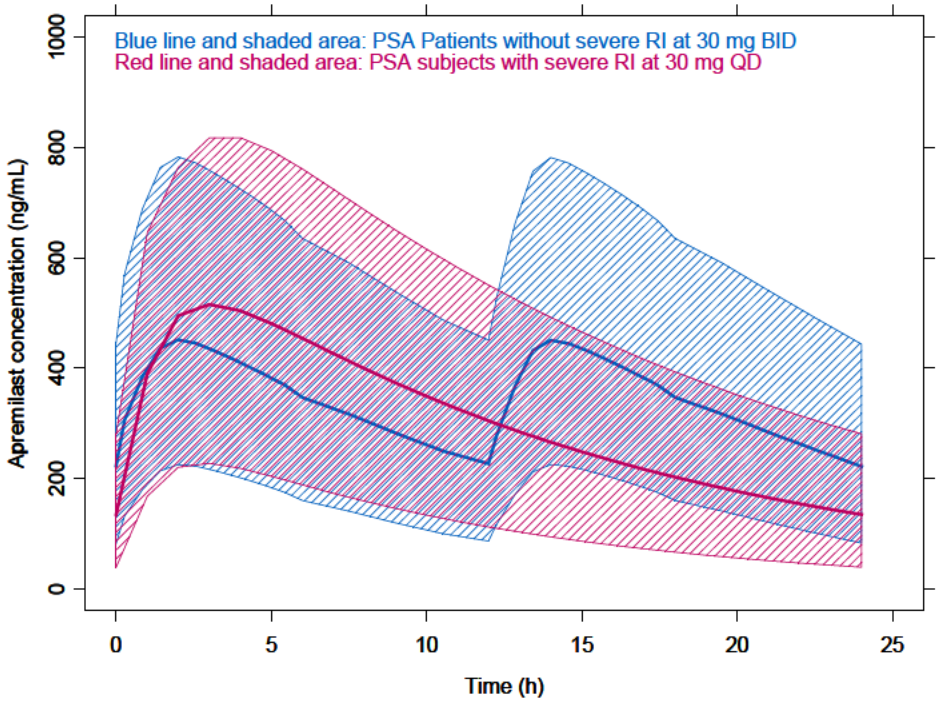

N=被験者数

肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者（それぞれ局面型乾癬患者又は乾癬性関節炎を含まない）を対象として薬物動態試験を実施した。肝機能障害被験者を対象とした CP-011 試験（2.7.2.2.2.10 項）の結果から、肝機能障害はアプレミラストの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。 また、CP-029 試験（2.7.2.2.2.11 項）では、軽度腎機能障害被験者群の薬物動態は、対応する健康被験者対照群と比べて臨床的に意味のある差は認められなかった。一方、中等度腎機能障害被験者群では、対応する健康被験者対照群と比較して、$AUC_{\infty}$は約 22%上昇し、$C_{max}$ は 13%低下していたが、これらは統計学的に有意な差ではなかった。また、中等度腎機能障害被験者を軽度腎機能障害被験者に背景因子を合わせた健康被験者対照群と比較すると $C_{max}$ は 27.1%低下していたが、$AUC_{\infty}$は同程度であった。これらの結果から、中等度腎機能障害被験者でみられた曝露量の健康被験者対照群との差は、被験者間変動の範囲内であると考えられた。以上より、軽度及び中度腎機能障害の場合には、アプレミラストの用量調整は不要であると考えられた。

一方、CP-019 試験（2.7.2.2.2.12 項）で、重度腎機能障害被験者ではアプレミラスト曝露量（$AUC_{\infty}$）が 88.5%上昇した。肝機能障害被験者を対象とした CP-011 試験（2.7.2.2.2.10 項）の結果から、局面型乾癬患者又は乾癬性関節炎患者ではアプレミラスト薬物動態は肝機能障害の影響を受けないと考えることができ、肝機能障害による投与量調節は不要と判断された。軽度及び中等度腎機能障害のアプレミラスト薬物動態に対する影響を評価した CP-029 試験（2.7.2.2.2.11 項）の結果に加え、軽度（N = 77）及び中等度（N = 9）の腎機能障害（$CL_{cr}$ がそれぞれ 60～89 mL/分及び 30～59 mL/分）を有する 86 名の局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者母集団薬物動態解析（PSOR-005-PK 試験［2.7.2.2.3.5 項］、PSOR-008-PK 試験［2.7.2.2.3.2 項］、PSA-002-PK 試験［2.7.2.2.3.3 項］及び RA-002-PK 試験［2.7.2.2.3.9 項］）では、腎機能（$CL_{cr}$）とアプレミラストのクリアランスの間に相関は認められなかった。軽度腎機能障害の局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者のアプレミラスト曝露量は、正常腎機能の局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者曝露量と類似

していた。すなわち、アプレミラストは軽度腎機能障害による用量調節をすることなく投与が可能である。中等度腎機能障害を有する局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者での薬物動態データ数が限られているが、臨床薬理試験として実施した CP-029 試験で中等度腎機能障害の薬物動態への顕著な影響は認められなかったことから、用量調節することなくアプレミラストを投与可能と考えられた。重度腎機能障害被験者にアプレミラストを投与した CP-019 試験（2.7.2.2.2.12 項）では、アプレミラストの AUC 及び $C_{max}$ はそれぞれ 88.5%及び 42%増加した。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、重度腎機能障害被験者に 30 mg QD 投与したときのアプレミラストの薬物動態を推定した結果、Figure 13 を得た。このとき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 投与した場合の曝露量と同程度であると示唆された。すなわち、薬物動態に基づいて、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 mg1 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。

**Figure 13　乾癬性関節炎患者の定常状態アプレミラスト血漿中濃度推移（中央値及び 90% CI）に対する重度腎機能障害の影響についてのシミュレーション結果**




青色：重度腎機能障害を持たない乾癬性関節炎患者にアプレミラスト 30 mg BID を投与
赤色：重度腎機能障害を持つ乾癬性関節炎患者にアプレミラスト 30 mg QD を投与

健康被験者を対象とした年齢及び性別の影響を評価した CP-024 試験（2.7.2.2.2.14 項）で、高齢健康被験者（70.5 ± 4.15 歳［平均値 ± SD］）のアプレミラスト AUC 曝露量は若齢健康被験者（34.3 ± 7.17 歳［平均値 ± SD］）に比較して約 13%高い値を示したが、統計的な差は認められなかった。高齢者及び若齢者を併せた場合、アプレミラスト AUC 曝露量は、男性よりも女性で約 30%高かった。年齢及び性別の影響は高齢女性で顕著であった。アプレミラスト曝露量は、若齢及び高齢男性及び若齢女性に比較して高齢女性では約 30%～50%高かった（2.7.2.2.2.14 項）。一方、PSOR-008-PK 試験での母集団薬物動態解析では、男性被験者よりも女性被験者の CL/F の典型値は約 31%低下した

が、年齢は CL/F に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また、CL/F に対する性別の影響は、被験者変動内にあった。以上の結果から、年齢又は性別に関しては、用量調節の必要はないと判断された。

健康被験者及び関節リウマチ患者のアプレミラスト曝露量データを統合解析した RA-002-PK 試験（2.7.2.2.2.9 項）での母集団薬物動態メタ解析 では、関節リウマチ患者は、健康被験者よりもおよそ 32%低いクリアランスを示した。女性被験者は、男性被験者に比較して約 13%低いクリアランスを示した。さらに、母集団薬物動態解析により疾患及び性別に加えて、アプレミラスト曝露量に影響を与える有意な共変量として体重が確認された。体重が重い被験者では、高いクリアランス及び大きな分布容積を示す傾向あった。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、体重が極端に軽い又は重い男女の薬物動態を推定したところ、体重及び性別を併せた効果は、アプレミラストの固有変動に比較して小さいことが示唆された。したがって、これらの理由による投与量調節は不要と考えられた。

健康被験者及び乾癬性関節炎患者（PSA-001-PK 試験及び PSA-002-PK 試験、女性約 46%、男性 54%）のデータを統合した母集団薬物動態解析の結果から、乾癬性関節炎患者のクリアランスは、健康被験者よりも約 36%低いことが示された。また、PSA-002-PK 試験（2.7.2.2.3.3 項）では、女性乾癬性関節炎患者のクリアランスは、男性患者よりも約 16%低いことが示された。また、疾患に加えて、体重が重い被験者でクリアランスが高くなり、分布容積が大きくなる傾向が示された。以上のように、性別及び体重がアプレミラスト曝露量に影響する共変量となることが示唆された。そこで、体重が極端に軽い又は重い男女についてシミュレートしたところ、体重及び性別を併せた効果は、アプレミラストの固有変動に比較して小さいことが示唆された。したがって、これらの理由による用量調節は不要と考えられた。

PSOR-005-PK 試験（2.7.2.2.3.5 項）での母集団薬物動態解析より、局面型乾癬患者（男性 63%及び女性 37%）のクリアランスは 8.72 L/h であり、健康被験者では約 10 L/h であると推定された。この解析では、健康被験者の薬物動態データを含めなかったため、局面型乾癬患者と健康被験者間のクリアランスの統計学的な比較を行うことはできなかった。また、体重及び性別に基づいて算出された徐脂肪体重が、クリアランスに対する有意な共変量として同定された。しかし、本解析より得られた母集団薬物動態パラメータは、健康被験者並びに関節リウマチ及び乾癬性関節炎患者（RA-002-PK 試験［2.7.2.2.3.9 項］及び PSA-002-PK 試験［2.7.2.2.3.3 項］）での母集団薬物動態解析の結果と類似しており、これらの試験結果から示唆されているとおり、用量調節は不要と推察された。

喘息患者 を対象とした ASTH-001-PK 試験（2.7.2.2.3.8 項）では、薬物動態データが限られていたが（N=9）、喘息患者でのアプレミラストのクリアランス及び曝露量は、局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者の曝露量と類似していると考えられた。

アプレミラスト薬物動態パラメータは、局面型乾癬、乾癬性関節炎、喘息又は関節リウマチ患者で類似していた（PSOR-005-PK 試験［2.7.2.2.3.5 項］、PSOR-008-PK 試験［2.7.2.2.3.2 項］、PSA-002-PK 試験［2.7.2.2.3.3 項］、ASTH-001-PK 試験［2.7.2.2.3.8 項］及び RA-002-PK 試験［2.7.2.2.3.9 項］）。PSOR-008-PK 試験では、男女比のよりバランスがとれた健康被験者からの頻回採血データを母集団薬物動態解析に用いたため、主として男性健康被験者の頻回採血薬物動態データに基づいた PSA-002-PK 試験及び RA-002-PK 試験での母集団薬物動態解析に比較して、最終薬物動態モデルでは曝露量変動の要因についてより良好な解析が可能であった。

PSOR-008-PK 試験の母集団薬物動態解析で、性別及び疾患がアプレミラストの CL/F に対する統計学的に有意な共変量として同定された。一方、以前の解析で CL/F の共変量として同定された体重及び徐脂肪体重は、PSOR-008-PK 試験では統計学的に有意な共変量としては同定されなかった。CL/F 典型値は健康被験者に比較して局面型乾癬患者では約 20%低く、男性局面型乾癬患者に比較して女性局面型乾癬患者では約 31%低くかった。この解析結果から、局面型乾癬患者と健康被験者の CL/F

の差は小さく、臨床的に大きな影響はないと考えられた。また、CL/F に対する性別の影響は、被験者間変動内であった。これらの結果より、中等症～重症局面型乾癬患者で、性別による用量調節の必要はないと考えられた。健康被験者の頻回採血薬物動態データでの男女比が異なっているため、健康被験者での CL/F の典型値は解析ごとに異なっていた（PSA-002-PK 試験では 11.5 L/h、RA-002-PK 試験では 11.2 L/h 及び PSOR-008-PK 試験では 9.25 L/h）。しかし、乾癬性関節炎、関節リウマチ及び局面型乾癬患者でのアプレミラストの CL/F 値は、それぞれ 7.34、7.6 及び 7.4 L/h と類似しており、乾癬性関節炎、関節リウマチ及び局面型乾癬等の炎症性疾患のアプレミラスト薬物動態に対する影響はこれらの疾患の患者で同様であることが示唆された。 また、PSOR-011 試験で日本人の中等症～重症局面型乾癬患者から得られた薬物動態データを含めた最終的な統合解析（2.7.2.2.3.1 項）の結果から、日本人及び外国人の中等症～重症局面型乾癬患者の患者の薬物動態は、類似していることが示された。共変量として疾患、人種、性別及び体重が同定されたが、被験者間変動の範囲内と考えられ、臨床上意味のある差はないと考えられた。また、中等症～重症局面型乾癬患者と乾癬性関節炎患者での薬物動態の差がないことが示されたことから、日本人乾癬性関節炎患者の薬物動態は日本人及び外国人の中等症～重症局面型乾癬患者の薬物動態と同様であると考えられた。

以上要約すると、アプレミラスト薬物動態には、人種差はなく、肝機能障害による影響も認められなかった。軽度から中等度腎機能障害はアプレミラスト曝露量に影響しなかったが、重度腎機能障害によるアプレミラスト曝露量（$AUC_{\infty}$）は約 88%上昇した。シミュレーションの結果、重度腎機能障害被験者への 30 mg QD 投与によるアプレミラスト曝露量は、腎機能障害のない被験者への 30 mg BID 投与量による曝露量と同等であった。したがって、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 QD 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。一方、人種、性別、年齢又は体重に基づく用量調節は不要であると考えられた。

## 3.8. 外因性要因の影響

CP-022 試験で、アプレミラスト錠剤の BA に食事の影響は認められなかった（2.7.2.2.2.5 項）。空腹時及び食後投与したときの $C_{max}$、$AUC_t$ 及び $AUC_{\infty}$ の平均値比の 90% CI は、80%～125%の範囲内にあった。錠剤を投与したときのアプレミラストの $t_{max}$ は、空腹時及び食後投与でそれぞれ 2.5 及び 3.00 時間であった。したがって、アプレミラストは食事の有無とは関係なく投与可能であると考えられた。

ケトコナゾールとの併用投与を評価した PK-005 試験で、ケトコナゾール併用時のアプレミラストの $AUC_{\infty}$ 及び $C_{max}$ は、非併用時に比べて平均値でそれぞれ約 36%及び 5%上昇した（2.7.2.2.2.6 項）。この結果から、アプレミラストをケトコナゾールと併用投与したとき、アプレミラスト曝露量は統計学的に有意な上昇を示すが、その臨床的な意義は低いことが示され、アプレミラストを CYP3A4 阻害薬と併用投与したとき、用量調節の必要はないと考えられた。

リファンピンの QD 反復経口投与後にアプレミラストを併用投与した CP-025 試験（2.7.2.2.2.7 項）で、リファンピン併用時のアプレミラストの CL/F は非併用時の 9.6 L/h から 34.5 L/h に上昇し、AUC は約 72%低下し、$C_{max}$ は約 43%低下した。この結果から、リファンピンのような CYP3A4 の強力な誘導薬との併用投与によりアプレミラストの曝露量は減少し、臨床レスポンスが低下する可能性があると考えられた。

CYP3A4 により主に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 OC、Ortho Tri-Cyclen®との併用を評価した CP-020 試験で、併用によるアプレミラストトラフ濃度への影響は認められなかった。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 の薬物動態曝露量に影響を与えなかった。すなわち、アプレミラストは、CYP3A4 基質薬物の薬

物動態には影響しないとと考えられ、臨床上問題となるような薬物相互作用を起こすことを懸念せずに CYP3A4 基質薬物と併用可能と考えられた。

PK-010 試験で、MTX は、アプレミラストの曝露量に影響しなかった（2.7.2.2.1.10 項）。また、アプレミラストも MTX 及びその代謝物である 7-OH メトトレキサートの薬物動態曝露量に影響することはなかった。したがって、アプレミラストは、薬物相互作用を懸念することなく MTX と併用投与可能と判断された。

局面型乾癬患者又は乾癬性関節炎で、アプレミラストとシクロスポリンが併用される可能性が考えられる。シクロスポリンは、CYP3A4 により広く代謝され、さらに、P-gp の基質でもある。シクロスポリンとアプレミラストの臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。しかし、以下のように得られている臨床及び非臨床薬物動態データからアプレミラストとシクロスポリン間の薬物相互作用は起こらないと推察される。アプレミラストは強い CYP3A4 阻害薬ではないこと（2.6.4.7.2 項）、CC-10004-CP-020 試験で CYP3A4 基質と薬物相互作用を起こさなかったこと（2.7.2.2.2.8 項）及びアプレミラストは P-gp、BCRP、OAT1 及び OAT3 に対する阻害薬ではないこと（2.6.4.7.4 項、2.6.4.7.5 項、PK-005 試験［2.7.2.2.2.6 項］、PK-010 試験［2.7.2.2.2.10 項］）が示されている。シクロスポリンは P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 等のトランスポーター及び CYP3A4 の強力な阻害薬である。アプレミラストは P-gp 及び CYP3A4 の基質であるが、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。アプレミラストは、非酵素加水分解、CYP 非依存性 N-脱アセチル化、CYP 分子種（CYP3A4、CYP1A2、CYP2A6）により触媒される酸化的代謝等の複数の代謝経路を介して消失する。このため、CYP3A4 代謝経路のみを阻害しても、アプレミラストのクリアランスが強い影響を受けることはない。予測されたように、ケトコナゾール（強力な P-gp 及び CYP3A4 阻害薬）又は単回投与のリファンピン（P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬）とアプレミラストとの併用投与は、アプレミラスト曝露量にほとんど影響しなかった（$AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ 平均値がそれぞれ約 36%及び 5%増加）。

これらのデータより、アプレミラストとシクロスポリンを併用しても、臨床上問題となるようなアプレミラスト曝露量の変化は起こらないと考えられた。

CYP 分子種及びトランスポーターは、糖尿病、脂質疾患及び心血管疾患の治療に一般的に使用されている医薬品のクリアランス及び動態に関与していることが知られている。たとえば、スルホニル尿素（経口血糖降下薬）及びアトルバスタチンは、肝 CYP 分子種により代謝される。アトルバスタチンは OATP1B1 トランスポーターの基質でもある。そのような医薬品とアプレミラストが薬物相互作用する可能性については、CYP 分子種及びトランスポーターによって代謝及び輸送される併用薬物の薬物動態へのアプレミラストの影響の評価並びに CYP 分子種及びトランスポーターによって代謝及び輸送される併用薬物のアプレミラストの薬物動態への影響の両面から評価した。

In vitro 試験の結果、アプレミラストは臨床血漿中濃度では、いずれの主要な CYP 分子種（CYP3A4、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C8）を、阻害及び誘導しなかった。臨床用量 30 mg BID を投与したときの $C_{max}$ の 5 倍以上高い濃度で、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 等のトランスポーターを、アプレミラストは阻害しなかった（2.6.4.7.5 項）。これらの結果から、アプレミラストは、主要な CYP 分子種又はトランスポーターの基質となる薬物と併用投与しても薬物相互作用を示さないことが示唆された。CYP3A4 により代謝される薬物及び BCRP、OAT 等のトランスポーターの基質となる薬物の薬物動態に対してアプレミラストが影響を与えないことは、臨床試験で確認された。Ortho Tri-Cyclen® は、CYP3A4 により主に代謝されるノルゲスチメート 及びエチニルエストラジオール を含有する経口避妊薬である。健康被験者を対象とした CP-020 試験で、アプレミラスト 30 mg BID 反復投与を併用したとき、ノルゲスチメート及びエチニルエストラジオールの薬物動態に対する影響は認められなかった。さらに、アプレミラストの腎トランスポーターに対する作用は、MTX に関する PK-010 試験で間接的に評価された。MTX は、ほぼ定量的に未変化体として尿中に排

泄され（Seideman, 1993）、排泄過程には糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌が関与している。この能動的尿細管分泌に BCRP、OAT1 及び OAT3 トランスポーターが関与している可能性が極めて高い（Uwai, 2004、Breedveld, 2004）。PK-010 試験の結果、アプレミラストの反復投与は MTX の薬物動態に影響せず、MTX の併用もアプレミラストの薬物動態に影響しなかった。この結果は、アプレミラストが BCRP、OAT1 及び OAT3 トランスポーターの阻害薬ではないという in vitro の評価を支持した。したがって、糖尿病、脂質疾患及び心血管疾患治療に用いられるような CYP 分子種により代謝される薬物又はトランスポーターで輸送される薬物とアプレミラストが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、非酵素的加水分解、CYP 非依存性 N-脱アセチル化、CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2A6 等の CYP 分子種により触媒される酸化的代謝等の複数の代謝経路を介して消失する。アプレミラストは、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 により能動的に輸送されることはなかった。このため、一つの代謝経路又はこれらのトランスポーターが併用薬により阻害されても、アプレミラストのクリアランスが強い影響を受けることはないと考えられた。PK-005 試験で、健康被験者に強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるケトコナゾールを 400 mg QD にて反復経口投与後、アプレミラスト 20 mg を単回投与したとき、アプレミラストの曝露量は単独投与時に比べて、$AUC_{\infty}$及び $C_{max}$ でそれぞれ約 36%及び 5%上昇した（2.7.2.2.2.6 項）。これらの上昇 は、臨床的な意味は大きくないと考えられた。これらの結果はアプレミラストを CYP3A4 又は P-gp 阻害薬と併用する場合にも、用量調節の必要性がないことを示唆している。CYP3A4 誘導薬であるリファンピンは、静脈内投与した場合、P-gp（Reitman, 2011）、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害することが報告されている。CP-025 試験（2.7.2.2.2.7 項）で、アプレミラストとリファンピンの静脈投与との併用について、健康被験者を対象として評価した。600 mg リファンピンの静脈内定速持続投与後に、アプレミラスト 30 mg を単回経口した場合、アプレミラストの薬物動態に対するリファンピンの影響は認められなかった。

以上要約すると、糖尿病、脂質疾患及び心血管疾患治療に使用され、CYP 分子種で代謝される又はトランスポーターで輸送される薬物によりアプレミラストの薬物動態が臨床上問題となるような影響を受けることはないと考えられた。

## 3.9. 薬力学

PSOR-001 試験（2.7.2.2.3.7 項）及び PSOR-004 試験（2.7.2.2.3.6 項）で、表皮又は真皮の皮膚病変への樹枝状細胞及び 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 Day 15 及び Day 29 に採取された皮膚生検試料及び PSOR-004 試験で Week 4 及び Week 12 に採取された皮膚生検試料で、iNOS 遺伝子発現の有意な低下が認められた。PSOR-004 試験では、IL-12/IL-23p40、IL-22、IL-8、DEFB4、MX-1、K16、IL-17A、IL-23 及び IL-10 の遺伝子発現がアプレミラスト投与により有意に減少した。PSOR-001 試験では、エンドトキシン刺激全血 TNF-α 産生の低下が、アプレミラスト投与 2 時間後に観察された。唯一の試験である PSA-002-PD 試験（2.7.2.2.3.3 項）では、乾癬性関節炎患者での血漿タンパクバイオマーカーを評価した。アプレミラスト投与は IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1β、TNF-α、MMP-3、フェリチン、IL-23 及び IL-17 の低下及びフォン・ヴィレブランド因子（vWF）及び IL-10 の上昇に関連していた。これらのうち TNF-α の減少及び vWF の増加は、ACR20 臨床レスポンスと有意に相関した。

アプレミラストの薬力学的作用は、中等症～重症局面型乾癬患者を対象とした第 3 相試験でも血漿中の炎症性タンパクを解析することにより評価した（PSOR-009-PD 試験［2.7.2.2.3.10 項］）。16 週間の投与後、プラセボと比較して、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 α-2 マクログロブリン、中心的な病因である Th17 細胞の免疫反応の主要な誘導物質である IL-17、局面型乾癬の病変皮膚で増加し、ケラチノサイト誘導ケモカインリガンド 5 である RANTES 並びに局面型乾癬患者の皮膚及び血漿で多数発現する Th1 及び Th17 細胞で産され

る TIMP-1 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 に PASI-75 臨床レスポンスの間に有意な関連性は認められなかった。

以上要約すると、これらの結果から、局面型乾癬の治療でのアプレミラストの作用機序で、iNOS、TNF-α、IL-23 及び IL-17 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。

**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、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、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%に対して認められた。Week 24（LOCF）では、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、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力学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 ACR 20 レスポンス（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、アプレミラスト投与群で、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）。

**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 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）。

**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 Week 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=0.08）。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枝状細胞（DC）の指標となる CD11c が、Week 4 及び Week 12 には有意に減少した（それぞれ、p ≤ 0.002 及び p ≤ 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細胞間接着分子（ICAM）-1 及びヒト白血球抗原（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 78.6%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 Week 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 投与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）。

**PSOR-009 での薬力学的評価**

アプレミラストの薬力学的効果を、中等症～重症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 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）、中心的乾癬病因である Th17 免疫反応の重要な誘導物質である 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）のタンパク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 で測定した臨床レスポンス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）。

## 4. 特別な試験: QT/QTc 評価試験

QT/QTc 評価試験（PK-008 試験）で、アプレミラスト及び複数の代謝物は、QTcF、QTcB 及び QTcI を延長しなかった。この結果から、アプレミラストは 50 mg BID の投与量までは、臨床上問題となる QT 間隔の延長を惹起することはないと考えられた。

母集団薬物動態解析の結果、日本人及び外国人のアプレミラスト薬物動態に顕著な差はないことが示され、日本人局面型乾癬患者に 30 mg BID でアプレミラストを投与したときの $C_{max}$（185 ng/mL～568 ng/mL）は PK-008 試験での $C_{max}$ の範囲内であった。また、QT 延長に関する薬力学については、QT/QTc 試験で陽性対照として用いられるモキシフロキサシンを日本人及び白人に投与したとき、両集団でほぼ同様の血漿中濃度-ΔΔQTcF の関係が得られることが報告（Taubel, 2014）されていることから、日本人と外国人（白人）で類似していると考えられた。QT/QTc 評価試験に関する薬物動態及び薬力学の両方が類似していることから、PK-008 試験の結果は日本人に外挿可能と考えられた。したがって、日本人でも外国人の場合と同様に、アプレミラストは 50 mg BID 投与までは、臨床上問題となるような QT 間隔の延長を惹起することはないと考えられた。

## 5. 付録

測定方法及びバリデーション報告書に関する情報は、2.7.1 項 Table 12 及び Table 13 を参照。

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値 ±SD) | 投与回数、投与量<br>投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-PK-001<br>5.3.3.1.1<br><br>1 施設 (UK)<br>アプレミラスト<br>10 mg (カプセル);<br>アプレミラスト<br>50 mg (カプセル) | 6M / 6 M | HV<br>(30 ± 7.9) | 単回投与 | 10 mg | 1 | 1085[c]<br>(16.6) | 1153<br>(18.0) | 206<br>(32.3) | 1.0<br>(0.50 - 2.0) | 6.54<br>(19.9) | 8.70<br>(18.0) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(29 ± 7.1) | | 20 mg | 1 | 1854[c]<br>(39.2) | 1908<br>(40.8) | 347<br>(36.6) | 1.8<br>(1.0 - 4.0) | 4.45<br>(33.2) | 10.5<br>(40.8) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(30 ± 9.7) | | 40 mg | 1 | 3225[c]<br>(47.8) | 3379<br>(47.1) | 533<br>(35.9) | 2.1<br>(1.5 - 3.0) | 6.04<br>(31.0) | 11.8<br>(47.1) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(29 ± 7.2) | | 40 mg | 1 | 3270[c]<br>(45.6) | 4106<br>(42.0) | 592<br>(49.0) | 2.3<br>(1.0 - 3.0) | 5.56<br>(23.5) | 9.72<br>(42.0) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(25 ± 9.7) | | 50 mg | 1 | 4315[c]<br>(29.3) | 5407<br>(32.4) | 688<br>(43.4) | 3.0<br>(1.5 - 6.0) | 5.56<br>(20.7) | 9.24<br>(32.4) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(30 ± 7.9) | 反復投与 | 10 mg<br>QD × 5 日間 | 12 | 998[c]<br>(22.8) | NC | 180<br>(29.9) | 2.0<br>(1.5 - 2.5) | 5.26<br>(33.7) | 10.0<br>(22.8) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(29 ± 7.1) | | 20 mg<br>QD × 5 日間 | 7 | 1948[c]<br>(42.0) | NC | 419<br>(40.1) | 1.0<br>(1.0 - 2.5) | 4.46<br>(28.7) | 10.3<br>(42.0) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(30 ± 9.7) | | 40 mg<br>QD × 5 日間 | 7 | 3289[c]<br>(45.1) | NC | 490<br>(52.4) | 2.8<br>(2.0 - 3.0) | 5.82<br>(47.2) | 12.2<br>(45.1) |
| | 6M / 6 M | HV<br>(29 ± 7.2) | | 40 mg<br>BID × 5 日間 | 7 | 4482[c]<br>(34.7) | NC | 881<br>(30.8) | 2.5<br>(1.0 - 3.0) | 6.16<br>(22.1) | 8.94<br>(34.7) |
| | 6M / 6M | HV<br>(25 ± 9.7) | | 50 mg<br>BID × 5 日間 | 7 | 5164[c]<br>(38.6) | NC | 994<br>(29.5) | 2.0<br>(1.5 - 2.0) | 6.84<br>(18.7) | 9.66<br>(38.6) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値 ±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-PK-007<br>5.3.3.1.3 | 9M / 9M | HV<br>(30 ± 8.2) | 単回投与 | 40 mg | 1 | 2836[c]<br>(41.1) | 2952<br>(34.6) | 418<br>(31.7) | 2.5<br>(1.5 - 4.0) | 6.80<br>(24.3) | 13.5<br>(34.6) |
| 1 施設 (UK)<br>アプレミラスト<br>10 mg (カプセル) | 9M / 9M | HV<br>(30 ± 9.8) | | 60 mg | 1 | 3998[c]<br>(35.9) | 4433<br>(44.3) | 505<br>(25.6) | 3.0<br>(2.0 - 4.0) | 8.03<br>(26.5) | 13.5<br>(44.3) |
| | 9M / 9M | HV<br>(26 ± 5.4) | | 80 mg | 1 | 5841[c]<br>(37.3) | 6552<br>(40.9) | 645<br>(40.4) | 4.0<br>(1.5 - 8.0) | 6.76<br>(30.8) | 12.2<br>(40.9) |
| | 9M / 9M | HV<br>(22 ± 2.5) | | 40 mg BID[d] | 1 | 2347[c]<br>(24.0) | NC | 363<br>(27.0) | 3.0<br>(2.0 - 6.0) | NC | NC |
| | 9M / 9M | HV<br>(30 ± 8.2) | 反復投与 | 40 mg QD × 14 日間 | 14 | 4241[c]<br>(43.6) | NC | 561 (29.5) | 2.0<br>(1.5 - 4.0) | 7.14<br>(24.8) | 9.43<br>(43.6) |
| | 9M / 9M | HV<br>(30 ± 9.8) | | 60 mg QD × 14 日間 | 14 | 4347[c]<br>(39.5) | NC | 539 (37.1) | 3.0<br>(3.0 - 3.0) | 8.14<br>(28.9) | 13.8<br>(39.5) |
| | 9M / 9M | HV<br>(26 ± 5.4) | | 80 mg QD × 14 日間 | 14 | 6014[c]<br>(37.3) | NC | 776 (28.9) | 3.0<br>(3.0 - 4.0) | 8.98<br>(43.4) | 13.3<br>(37.3) |
| | 9M / 9M | HV<br>(22 ± 2.5) | | 40 mg BID × 14 日間 [d] | 14 | 3446[c]<br>(30.0) | NC | 646 (25.0) | 2.5<br>(1.0 - 3.0) | 6.12<br>(27.5) | 11.6<br>(30.0) |
| | 9M / 8M | HV<br>(27 ± 7.5) | | 40 mg QD with dose titration | 14 | 3697[c]<br>(56.2) | NC | 507 (28.2) | 3.0<br>(2.0 - 4.0) | 8.68<br>(36.7) | 10.8<br>(56.2) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値 ±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-PK-002<br>5.3.3.1.2-1<br>1 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>20 mg (懸濁液) | 6M / 6M | HV<br>(32 ± 12) | NA | 20 mg single dose | NA | 1913.2[d]<br>(338.6) | 1969.8[d]<br>(343.2) | 333.0[d]<br>(76.5) | 1.51<br>(1.01-3.01) | 6.77[d]<br>(2.63) | NC |
| CC-10004-CP-012<br>5.3.1.1.1<br>1 施設 (UK)<br>アプレミラスト<br>100 µg (マイクロドーズ)<br>アプレミラスト<br>20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>20 mg (微粒子カプセル)<br>アプレミラスト<br>20 mg (溶液カプセル) | 12M / 12M | HV<br>(37.5 ± 7.7) | 投与法 A<br>静脈内 | 100 µg | NA | 10.0<br>(22.6) | 10.1<br>(22.8) | 4.91<br>(27.2) | 0.25<br>(0.25 - 0.33) | 6.19[d]<br>(1.21) | 10.1[d]<br>(41.6) |
| | 12M / 12M | HV<br>(37.5 ± 7.7) | 投与法 A<br>経口 | 20 mg | NA | 1460<br>(21.7) | 1480<br>(21.8) | 173<br>(27.2) | 2.29<br>(1.00 - 4.00) | 7.63[d]<br>(1.14) | 13.8[d]<br>(46.4) |
| | 11M / 11M | HV<br>(37.5 ± 7.7) | 投与法 B<br>結腸 | 20 mg | NA | 691[e]<br>(49.4) | 814[f]<br>(44.8) | 33.8<br>(52.9) | 9.00<br>(3.00 - 24.02) | 6.93[d]<br>(1.35) | NC |
| | 11M / 10M | HV<br>(37.5 ± 7.7) | 投与法 C<br>結腸 | 20 mg | NA | 1040[e]<br>(56.7) | 1060[f]<br>(56.2) | 142<br>(36.7) | 1.00<br>(0.50 - 3.00) | 6.62[d]<br>(1.26) | NC |
| | 11M / 10M | HV<br>(37.5 ± 7.7) | 投与法 D<br>遠位小腸 | 20 mg | NA | 1170[e]<br>(26.8) | 1180[f]<br>(27.4) | 72.9<br>(42.7) | 2.50<br>(1.00 - 9.05) | 8.02[d]<br>(1.48) | NC |
| | 11M / 11M | HV<br>(37.5 ± 7.7) | 投与法 E<br>近位小腸 | 20 mg | NA | 1370[e]<br>(25.5) | 1400[f]<br>(25.7) | 152<br>(45.9) | 1.50<br>(1.00 - 2.00) | 8.50[d]<br>(1.77) | NC |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-CP-018<br>5.3.3.3.2 | 12M / 12M | HV<br>(30 ± 7.4) | 日本人 | 20 mg | NA | 1515<br>(21.9) | 1532<br>(21.2) | 211<br>(31.3) | 2.50<br>(1.00 - 6.00) | 5.44<br>(15.8) | 13.1<br>(21.2) |
| | 12M / 12M | HV<br>(30 ± 7.6) | 中国人 | | NA | 1593<br>(35.9) | 1619<br>(35.9) | 201<br>(34.5) | 2.50<br>(1.00 - 4.00) | 5.85<br>(26.6) | 12.3<br>(35.9) |
| 2 施設 (US) | 12M / 11M | HV<br>(32 ± 7.0) | 白人 | | NA | 1686<br>(42.1) | 1723<br>(42.8) | 201<br>(23.5) | 2.50<br>(0.500 - 6.00) | 6.83<br>(28.4) | 11.6<br>(42.8) |
| | 12M / 12M | HV<br>(30 ± 7.4) | 日本人 | 40 mg | NA | 2921<br>(17.2) | 2943<br>(17.1) | 343<br>(25.9) | 3.50<br>(2.00 - 6.00) | 5.32<br>(16.3) | 13.6<br>(17.1) |
| | 12M / 12M | HV<br>(30 ± 7.6) | 中国人 | | NA | 2914<br>(29.2) | 2944<br>(29.6) | 322<br>(23.4) | 2.50<br>(1.00 - 6.00) | 6.11<br>(21.3) | 13.6<br>(29.6) |
| アプレミラスト<br>20 mg (錠剤) | 12M / 11M | HV<br>(32 ± 7.0) | 白人 | | NA | 3601<br>(40.9) | 3655<br>(41.2) | 377<br>(23.2) | 3.00<br>(1.00 - 6.00) | 7.05<br>(26.0) | 10.9<br>(41.2) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値 ±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-CP-024<br>5.3.3.3.4<br>2 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | 8M / 8M<br>10F / 10F | HV<br>(34.3 ± 7.17) | 若齢 | 30 mg | NA | 2832<br>(28.1) | 2900<br>(28.7) | 302<br>(26.8) | 2.50<br>(0.5 - 5.0) | 9.41[d]<br>(2.65) | 10.4<br>(28.7) |
| | 8M / 8M<br>10F / 10F | HV<br>(70.5 ± 4.15) | 高齢 | | | 3235<br>(40.3) | 3323<br>(41.8) | 321<br>(27.8) | 2.50<br>(1.0 - 5.1) | 9.15[d]<br>(2.56) | 9.03<br>(41.8) |
| | 16 M / 16 M | HV<br>(NC) | 男性<br>(複合) | 30 mg | NA | 2634<br>(24.5) | 2673<br>(24.8) | 299<br>(16.6) | 2.5<br>(0.5 - 5.0) | 8.06[d]<br>(1.72) | 11.2<br>(24.8) |
| | 20 F / 20 F | HV<br>(NC) | 女性<br>(複合) | | | 3382<br>(38.2) | 3499<br>(39.1) | 322<br>(33.5) | 2.75<br>(1.0 - 5.1) | 10.3[d]<br>(2.76) | 8.57<br>(39.1) |
| CC-10004-CP-022<br>5.3.3.4.2<br>1 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | 21M / 20M<br>25F / 25F | HV<br>(38.5 ± 13.45) | 空腹時投与 | 30 mg | NA | 3083.05<br>(34.0) | 3157.96<br>(34.6) | 339.86<br>(26.5) | 2.50<br>(0.62 - 5.02) | 8.88<br>(21.2) | 9.5<br>(34.6) |
| | 21M / 19M<br>25F / 25F | HV<br>(38.5± 13.45) | 食後投与 | 30 mg | NA | 3436.39<br>(33.0) | 3506.19<br>(33.9) | 333.85<br>(30.0) | 3.00<br>(1.00 - 8.00) | 7.99<br>(18.9) | 8.6<br>(33.9) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-PK-005<br>5.3.3.4.4<br>1 施設(UK)<br>アプレミラスト<br>10 mg (カプセル) | 18M / 18M | HV<br>(29.8 ± 7.03) | アプレミラスト単独投与 | 20 mg | NA | 2151 [g]<br>(32.2) | 2180[g]<br>(32.2) | 246[g]<br>(29.2) | 2.5<br>(1.0 - 4.0) | 7.64[d]<br>(1.3) | 10.2[g]<br>(34.2) |
| | | | アプレミラスト＋ケトコナゾール | 20 mg +400 mg | NA | 2951[g]<br>(32.3) | 2982[g]<br>(32.0) | 259[g]<br>(31.1) | 4.0<br>(1.0 - 6.1) | 8.1[d]<br>(1.7) | 7.5[g]<br>(36.5) |
| CC-10004-CP-025<br>5.3.3.4.3<br>1 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤)<br>リファンピン<br>600 mg (IV)<br>リファンピン<br>600 mg (カプセル) | 20M / 19M<br>1F / 1F | HV<br>(34 ± 9.6) | アプレミラスト単独投与 | 30 mg | 1 | 3070<br>(31.3) | 3120<br>(31.5) | 290<br>(24.5) | 2.00<br>(0.50 - 5.00) | 8.12<br>(14.1) | 9.60<br>(31.5) |
| | 20M / 19M<br>1F / 1F | HV<br>(34 ± 9.6) | アプレミラスト＋IV リファンピン | 30 mg +600 mg | 5 | 2170<br>(242.1) | 2980<br>(31.2) | 258<br>(163.5) | 1.25<br>(0.50 - 5.00) | 7.30<br>(18.3) | 10.1<br>(31.2) |
| | 20M / 19M<br>1F / 1F | HV<br>(34 ± 9.6) | アプレミラスト+MD リファンピン | 30 mg +600 mg | 20 | 850<br>(33.7) | 869<br>(32.9) | 166<br>(23.2) | 1.00<br>(0.50 - 5.00) | 6.13<br>(24.8) | 34.5<br>(32.9) |
| CC-10004-PK-010<br>5.3.3.4.5<br>2 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | 4M / 4M<br>11F / 11F | P<br>(52 ± 10) | アプレミラスト | 30 mg BID | 7 | 3670[c]<br>(53.8) | NC | 554<br>(35.0) | 2.00<br>(0.95 - 4.00) | NC | 8.16[i]<br>(53.8) |
| | 4M / 4M<br>11F / 11F | P<br>(52 ± 10) | アプレミラスト＋MTX | 30 mg BID | 8 | 3660[c, h]<br>(56.5) | NC | 526<br>(42.2) | 2.00<br>(0.98 - 4.08) | NC | 8.22[h,i]<br>(56.5) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P<br>(年齢:<br>平均値<br>±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$<br>(ng•h/mL) | $AUC_\infty$<br>(ng•h/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$ [b]<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | CL/F<br>(L/h) |
| CC-10004-CP-011<br>5.3.3.3.1<br>2 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | 3M / 3M<br>5F / 5F | P<br>(54 ± 6) | 中等度<br>肝機能障害<br>(Group 1) | 30 mg | NA | NC | 2897.07<br>(30.0) | 206.92<br>(42.6) | 2.50<br>(1.0 - 9.0) | 10.04<br>(38.7) | 10.35<br>(29.9) |
| | 3M / 3M<br>5F / 5F | P<br>(56 ± 5) | 重度<br>肝機能障害<br>(Group 2) | 20 mg | NA | NC | 1967.83<br>(31.8) | 125.74<br>(61.6) | 2.50<br>(1.0 - 6.0) | 12.36<br>(49.6) | 10.16<br>(31.6) |
| | 3M / 3M<br>5F / 5F | HV<br>(55 ± 5) | Group 1 に<br>対応する<br>対照健康<br>被験者<br>(Group 3) | 30 mg | NA | NC | 3063.51<br>(55.2) | 246.14<br>(39.8) | 2.25<br>(1.0 - 6.0) | 9.14<br>(22.9) | 9.79<br>(55.2) |
| | 3M / 3M<br>5F / 5F | HV<br>(57 ± 4) | Group 2 に<br>対応する<br>対照健康<br>被験者<br>(Group 4) | 20 mg | NA | NC | 2000.19<br>(56.4) | 193.08<br>(28.7) | 2.25<br>(1.5 - 6.0) | 8.01<br>(24.4) | 10.0<br>(56.5) |
| CC-10004-CP-019<br>5.3.3.3.3<br>2 施設 (US)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | 6F / 6 F<br>2M / 2M | P<br>(62.4 ± 7.82) | 重度腎<br>機能障害 | 30 mg | NA | 5333.7<br>(52.1) | 5425.0<br>(53.0) | 366.0<br>(34.5) | 3<br>(1 - 6) | 11.836<br>(17.6) | 5.530<br>(52.9) |
| | 6F / 6F<br>2M / 2M | HV<br>(58.3 ± 8.60) | 対応する<br>対照健康<br>被験者 | 30 mg | NA | 2848.7<br>(17.9) | 2878.7<br>(17.8) | 255.2<br>(39.7) | 3<br>(2 - 4) | 9.351<br>(18.1) | 10.423<br>(17.9) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P<br>(年齢:<br>平均値<br>±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$<br>(ng•h/mL) | $AUC_\infty$<br>(ng•h/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$ [b]<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | CL/F<br>(L/h) |
| CC-10004-PK-008<br>5.3.3.1.4 | 60M / 52M | HV<br>(29.0 ± 7.95) | NA | 30 mg BID | 5 | 2260[c]<br>(36.1) | NC | 351.8<br>(37.1) | 2.0<br>(0.5 - 6.0) | 6.41<br>(24.3) | NC |
| 1 施設 (US)<br><br>アプレミラスト<br>10 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>40 mg (錠剤) | 60M / 52M | HV<br>(29.0 ± 7.95) | NA | 50 mg BID | 5 | 3451[c]<br>(38.6) | NC | 507.2<br>(32.3) | 2.0<br>(0.55 - 6.0) | 7.28<br>(29.1) | NC |
| CC-10004-PSOR-001-PK<br>5.3.3.2.2<br>3 施設 (US)<br><br>アプレミラスト<br>10 mg (カプセル) | 1F 8M /<br>1F 8M[l] | P<br>(41 ± 11) | NA | 20 mg QD × 29 日 | 29 | 1799[d, j]<br>(546.7) | NC | 207[d]<br>(62.7) | 2.0<br>(1.0 - 3.1) | 8.2[d]<br>(2.5) | 10.4[d]<br>(3.25) |
| CC-10004-ASTH-001-PK<br>5.3.3.2.1<br>1 施設 (UK) | 5M / 5M[l] | P<br>(28 ± 7.2) | NA | 20 mg QD × 29 日 | 1 | 2014[c]<br>(16.6) | 2123<br>(16.8) | 242<br>(23.2) | 2.9<br>(1.9 - 3.0) | 5.16<br>(14.7) | 9.42<br>(16.8) |
| | | | | | 29 | 2007[c]<br>(33.7) | 2118<br>(34.1) | 271<br>(19.7) | 3.0<br>(0.92 - 3.1) | 5.41<br>(35.3) | 9.96<br>(33.7) |
| アプレミラスト<br><br>10 mg (カプセル) | 4M / 4M[l] | P<br>(25 ± 3.4) | NA | 20 mg BID × 29 日 | 1 | 1459[c]<br>(40.9) | 2219, 3113[k] | 252<br>(38.4) | 2.5<br>(1.9 - 3.0) | 3.24,<br>4.08[k] | 6.42,<br>9.00[k] |
| | | | | | 29 | 2641[c]<br>(17.1) | 3123<br>(18.9) | 389<br>(17.8) | 1.5<br>(1.0 - 3.0) | 4.37<br>(30.1) | 7.56<br>(17.1) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-PSOR-004-PK<br>5.3.3.2.3<br><br>4 施設 (US) | 4F 8M /<br>4F 8M[l] | P<br>(44,<br>28-59) [m] | NA | 20 mg BID | 1 | 1491[n]<br>(27) | NC | 230<br>(21) | 2.00<br>(0.48 -<br>4.00) | NC | NC |
| アプレミラスト<br>10 mg (カプセル) | | | NA | 20 mg BID | 85 | 2424[n]<br>(47) | NC | 365<br>(38) | 2.00<br>(1.00 -<br>4.03) | 7.83<br>(26) | 8.25<br>(47) |
| アプレミラスト<br>20 mg (カプセル) | | | NA | 30 mg BID | 169 | 2020[n]<br>(64) | NC | 320<br>(48) | 2.00<br>(1.00 -<br>2.00) | 6.29<br>(23) | 14.9<br>(64) |
| CC-10004-PSOR-005-PK<br>5.3.3.5.3<br>35 施設<br>(US 及びカナダ) | 20 / 20[l, o] | P<br>(NC) | NA | 10 mg BID | Week 14<br><br>Week 24 | 1008[p]<br>(35.8)<br><br>1200[p]<br>(44.6) | 1460[c]<br>(20.4)<br><br>1539[c]<br>(54.8) | 209<br>(27.9)<br><br>238<br>(45.2) | 2.00<br>(1.00 -<br>4.00)<br><br>1.00<br>(1.00 -<br>3.00) | 4.93<br>(27.1)<br><br>6.94<br>(50.4) | 6.85[i]<br>(20.4)<br><br>6.50[i]<br>(54.8) |
| アプレミラスト<br>10 mg (錠剤) | | | NA | 20 mg BID | Week 14<br><br>Week 24 | 1591[p]<br>(56.9)<br><br>1257[p]<br>(47.1) | 2409[c]<br>(61.8)<br><br>2046[c]<br>(17.3) | 298<br>(48.3)<br><br>236<br>(39.7) | 2.00<br>(1.00 -<br>4.00)<br><br>1.50<br>(1.00 -<br>4.00) | 5.64<br>(52.8)<br><br>10.0<br>(73.6) | 8.30[i]<br>(61.8)<br><br>9.78[i]<br>(17.3) |
| アプレミラスト<br>20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | | | NA | 30 mg BID | Week 14<br><br>Week 24 | 3467[p]<br>(20.8)<br><br>3477[p]<br>(29.3) | 4421[c]<br>(24.1)<br><br>4492[c]<br>(31.9) | 637<br>(18.7)<br><br>670<br>(20.4) | 1.00<br>(1.00 -<br>2.00)<br><br>1.00<br>(0.50 -<br>1.00) | 6.56<br>(19.1)<br><br>7.91<br>(33.3) | 6.79[i]<br>(24.1)<br><br>6.68[i]<br>(31.9) |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-PSA-001-PK<br>5.3.3.5.1<br><br>38 施設<br>(カナダ、ベルギー、ドイツ、オランダ、UK)<br>アプレミラスト<br>10 mg (カプセル)<br>アプレミラスト<br>20 mg (カプセル) | 22 / 22[l, o] | P<br>(NC) | NA | 20 mg BID | 85 | 2137[p]<br>(59.9) | NC | 355<br>(58.5) | 2.08<br>(1.00 - 4.00) | NC | NC |
| | | | NA | 40 mg QD | 85 | 2816[p]<br>(43.4) | NC | 493<br>(46.3) | 2.54<br>(1.08 - 4.00) | NC | NC |
| CC-10004-PSA-002-PK<br>5.3.3.5.2<br>83 施設<br>(US、UK、カナダ他、計 13 ヵ国)<br>アプレミラスト<br>10 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] | NC[q] |

**Table 60 アプレミラスト薬物動態パラメータの要約（つづき）**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢: 平均値値±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラストのパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 群 | 用量 | Day | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-RA-002-PK<br>5.3.3.5.5<br>42 施設<br>(チェコ共和国、ポーランド、US)<br>アプレミラスト 10 mg (錠剤)<br>アプレミラスト 20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト 30 mg (錠剤) | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] | NC[r] |
| CC-10004-PSOR-008-PK<br>5.3.3.5.4<br>72 施設<br>(US、UK、カナダ他、計 8 ヵ国)<br>アプレミラスト 10 mg (錠剤)<br>アプレミラスト 20 mg (錠剤)<br>アプレミラスト 30 mg (錠剤) | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] | NC[s] |

$AUC_\infty$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{8h}$ =時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{12h}$ =時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{24h}$ =時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{act-\infty}$ = Enterion™カプセル起動時から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{act-t}$ = Enterion™カプセル起動時から最終測定可能濃度時点までの濃度時間曲線下面積; $AUC_t$ =時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積; $AUC_\tau$ =投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; F = 女性; h = 時間; HV = 健康被験者; IV = 静脈内投与; M = 男性; MD = 反復投与; MTX = メトトレキサート; N=被験者数; NA = 該当データなし; NC = 算出せず ; P = 患者; QD = 1 日 1 回; SD = 標準偏差; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間

注: 各試験に関する治験薬バッチ情報は 2.7.1 項に記載した。

[a] 特に規定のない限り幾何平均値 (幾何 CV%) データを表示。

[b] $t_{max}$ に関しては中央値 (最小 - 最大) を表示。
[c] $AUC_{\tau}$ として算出し、表示した。
[d] 平均値（SD）を表示。
[e] $AUC_{act-t}$ は投与法 B～E について算出。
[f] $AUC_{act-\infty}$ は投与法 B～E について算出。
[g] 平均値 (CV%) を表示。
[h] 平均値は $R^2 < 0.8$ のデータを除外。
[i] 経口投与の場合には、定常状態でのみかけの全身血漿クリアランス。
[j] $AUC_{24h}$ として算出し、表示。
[k] N = 2 (個体別に表示)。
[l] ノンコンパートメント解析に含まれる被験者数を表示。
[m] 年齢は相加平均値 (範囲) として表示。
[n] $AUC_{12h}$ として算出し、表示。
[o] 被験者の明細は性別では示せず。
[p] $AUC_{8h}$ として算出し、表示。
[q] ノンコンパートメント解析は表示せず; 母集団薬物動態解析を実施し、結果を 5.3.3.5.2 項に示した。
[r] ノンコンパートメント解析は表示せず; 母集団薬物動態解析を実施し、結果を 5.3.3.5.5 項に示した。
[s] ノンコンパートメント解析法は表示せず; 母集団薬物動態解析を実施し、結果を 5.3.3.5.4 項に示した。

Source: 5.3.3.1.1 項 Section 14.3、Table1; 5.3.3.1.3 項 Table14.2.16～14.2.24、5.3.3.1.2-2 項 Table2、5.3.1.1.1 項 Table14.2.1.2.1 及び Table14.2.1.2.3、5.3.3.3.2 項 Table14.2.1.2、5.3.3.3.4 項 Table14.2.1.3、5.3.3.4.2 項 Table14.2.1.2、5.3.3.4.4 項 Table14.15、5.3.3.4.3 項 Table14.2.2、5.3.3.4.5 項 Table14.2.5、5.3.3.3.1 項 Table14.2.1.2、5.3.3.3.3 項 Table14.2.1.2、5.3.3.1.4 項 Table4、5.3.3.1.1 項 Table2、5.3.3.2.1 項 Table8-2、5.3.3.2.3 項 Table5、5.3.3.5.3 項 Table11、5.3.3.5.1 項 Table10。

**Table 61 アプレミラスト +経口避妊薬（OC）の薬物動態パラメータの要約**

| 試験名<br>添付資料番号<br>施設数 (国)<br>製剤名 | N (M/F) | HV/P (年齢:<br>平均値±SD) | 投与回数、投与量、投与期間 | | | 血漿中アプレミラスト + OC のパラメータ平均値(CV%) [a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 分析対象化合物 | 投与 | Day | $AUC_{\tau}$ (pg•h/mL) | $AUC_{\infty}$ (pg•h/mL) | $C_{max}$ (pg/mL) | $t_{max}$ [b] (h) | $t_{1/2}$ [c] (h) | CL/F (L/h) |
| CC-10004-CP-020<br>5.3.3.4.1<br><br>2 施設 (US)<br><br>アプレミラスト<br>30 mg (錠剤) | F40 / F38 | HV<br>(27.7 ± 6.01) | エチニルエストラジオール | OC 単独投与 | NA | 1213<br>(34.8) | 1772<br>(40.7) | 132<br>(29.6) | 1.18<br>(0.5 - 3.0) | 15.8<br>(3.57) | 28.9<br>(34.8) |
| | F40 / F35 | HV<br>(27.7 ± 6.01) | | OC + アプレミラスト | NA | 1063<br>(34.0) | 1449<br>(41.4) | 121<br>(30.6) | 1.50<br>(0.5 - 2.1) | 13.8<br>(3.27) | 32.9<br>(34.0) |
| | F40 / F38 | HV<br>(27.7 ± 6.01) | ノルゲスチメート | OC 単独投与 | NA | 64.4<br>(37.1) | 76.3<br>(26.7) | 45.7<br>(46.2) | 1.00<br>(0.4 - 3.0) | 0.78<br>(0.293) | 3883<br>(37.1) |
| | F40 / F35 | HV<br>(27.7 ± 6.01) | | OC + アプレミラスト | NA | 66.0<br>(37.6) | 76.9<br>(30.9) | 42.1<br>(53.5) | 0.98<br>(0.5 - 3.0) | 0.85<br>(0.648) | 3786<br>(37.6) |
| | F40 / F38 | HV<br>(27.7 ± 6.01) | 17-デアセチルノルゲスチメート | OC 単独投与 | NA | 20497<br>(25.2) | 39433<br>(38.6) | 2077<br>(22.2) | 1.50<br>(0.9 - 3.0) | 24.7<br>(7.60) | NC |
| | F40 / F35 | HV<br>(27.7 ± 6.01) | | OC + アプレミラスト | NA | 18149<br>(21.5) | 33161<br>(30.5) | 1861<br>(18.8) | 1.50<br>(1.0 - 3.0) | 22.5<br>(6.21) | NC |

$AUC_{\infty}$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; $AUC_{\tau}$ =投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積; CI=信頼区間; CL/F = 経口クリアランス（全身クリアランス）; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; CV = 変動係数; F = 女性; h = 時間; HV = 健康被験者; M = 男性; N=被験者数; NA = 該当データなし; NC=算出せず; OC = 経口避妊薬; P = 患者; SD=標準偏差; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ = 最高血漿中濃度到達時間

[a] 特に規定のない限り幾何平均値 (幾何 CV%) データを表示。

[b] 中央値（最小 - 最大）

[c] 平均値（SD）を表示。

追加の Source: 5.3.3.4.1 項 Table14.2.1.4

**Table 62 バイオアベイラビリティ試験の要約**

| 試験番号<br>添付資料番号<br>(国) | N (M/F) ［年齢:<br>平均値 (範囲)］ | 投与方法 (用量、剤型、経路)<br>［製造品 ID］ | | 平均値(SD) [a] | | | | 平均値比 [b]/ 90%CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$ [c] (h) | $AUC_{\infty}$<br>(ng•h/mL) | $t_{1/2}$<br>(h) | $C_{max}$ | $AUC_{\infty}$ |
| CC-10004-BA-001<br>5.3.1.2.1<br>(UK) | 12 名の健康な男性［28 名 (23-38)］ 参加/12 名完了 | 空腹時投与 | 微粒子、10 mg × 2 カプセル、po、［■■■］ | 198<br>(50.9) | 2.0<br>(0.5 - 4.0) | 1649<br>(552) | 7.28<br>(1.92) | 77.82/<br>67.57 - 89.64 | 83.23/<br>73.23-94.61 |
| | | | 粉砕化、10 mg × 2 カプセル、po、［■■■］ | 154 (48.3) | 2.0<br>(1.0 - 4.0) | 1372<br>(643) | 8.02<br>(2.08) | | |
| | | 食後投与 | 微粒子、10 mg × 2 カプセル、po、［■■■］ | 165 (61.0) | 6.0<br>(3.9 - 8.0) | 1838<br>(671) | 6.06<br>(1.23) | 82.11/<br>71.29 - 94.57 | 92.26/<br>81.17-104.87 |
| | | | 粉砕化、10 mg × 2 カプセル、po、［■■■］ | 135 (51.2) | 6.0<br>(4.0 - 8.0) | 1696<br>(746) | 6.71<br>(1.58) | | |
| CC-10004-BA-002<br>5.3.1.2.2<br>(カナダ) | 16 名の健康な男性 ［35 名参加 (20-49)］/14 名完了 | 空腹時投与 | 粉砕化、20 mg × 2、カプセル、po［■■■］ | 382 (120) | 3.0<br>(1.5 - 6.0) | 3752<br>(1186) | 7.29<br>(1.47) | 113.55/<br>96.30 - 133.88 | 112.38/<br>100.16 -126.09 |
| | | | 粉砕化 40 mg × 1、錠剤、po、［■■■］ | 425<br>(184) | 3.0<br>(1.5 - 6.0) | 4141<br>(1721) | 6.59<br>(1.22) | | |
| | | 食後投与 | 粉砕化 20 mg × 2、カプセル、po、［■■■］ | 334 (139) | 4.0<br>(2.0 - 12) | 4132<br>(1088) | 5.90<br>(1.32) | 126.61/<br>106.96 - 149.85 | 105.22/<br>93.51-118.38 |
| | | | 粉砕化 40 mg × 1、錠剤、po、［■■■］ | 419<br>(119) | 4.0<br>(2.0 - 8.0) | 4315<br>(1362) | 5.33<br>(1.10) | | |

$AUC_{\infty}$ =時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積; CI=信頼区間; $C_{max}$ = 最高血漿中濃度; F = 女性; ID = 識別方法; LS=最小二乗; M = 男性; N=被験者数; po= 経口投与; SD = 標準偏差; $t_{1/2}$ = 消失半減期; $t_{max}$ =最高血漿中濃度到達時間; UK=イギリス; US=米国

[a] $t_{max}$ 以外のすべてのパラメータは、幾何平均値と (幾何 SD) を表示。

[b] LS 平均値を用いた試験製剤の値/参考製剤の値

[c] 中央値 (最小 - 最大)

追加の Source: 5.3.1.2.1 項 Table14.12 及び Table14.13.1～Table14.13.4、5.3.1.2.2 項 Table14.2.2 及び Table14.2.3

## 6. 参考文献

Bos J, Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol 2005: 152: 1098–1107.

Breedveld P, Zelcer N, Pluim D, Sonmezer O, Tibben MM, Beijnen JH, et al. Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. Cancer Res 2004 Aug 15;64(16): 5804-11.

McGuire JL, Phillips A, Hahn D, Tolman EL, Flor S, Kafrissen ME. Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites. Am J Obstet Gynecol 1990;163:2127-31.

Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, et al. Rifampin's actue inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. Clin Pharmacol Ther 2011 Feb;89(2): 234-42. Epub 2010 Dec29.

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.

Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Schleimer M, Schoetzau A, Leese PT, et al. Influence of alitretinoin on the pharmacokinetics of the oral contraceptive ethinyl estradiol/norgestimate. Clin and Experim Dermatol 2011;36(Suppl.2):4-11.

Seideman P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M. The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. Br J clin Pharmac 1993; 35(4): 409-12.

Uwai Y, Taniguchi R, Motohashi H, Saito H, Okuda M, Inui K. Methotrexate-loxoprofen interaction: involvement of human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. Drug Metab Pharmacokinet 2004 Oct;19(5): 369-74.

# TABLE OF CONTENTS

略語・略号一覧 ..... 12
1. 背景及び概観 ..... 14
1.1. 局面型乾癬患者を対象とした臨床開発の概略 ..... 14
1.2. 有効性を評価した臨床試験の主要なデザインの要約 ..... 21
1.2.1. 局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相試験のデザインの要約 ..... 21
1.2.1.1. 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 ..... 23
1.2.1.2. 有効性評価項目の定義 ..... 23
1.2.2. 局面型乾癬患者を対象とした第 2 相試験のデザインの要約 ..... 27
1.2.2.1. 外国人を対象とした試験（PSOR-005 試験）のデザインの要約 ..... 27
1.2.2.2. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）のデザインの要約 ..... 28
1.2.2.3. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）の用量選択 ..... 30
1.2.2.4. ブリッジングの概要 ..... 30
2. 個々の試験結果の要約 ..... 31
2.1. 局面型乾癬患者を対象とした試験（評価資料） ..... 33
2.1.1. PSOR-008 試験 ..... 33
2.1.2. PSOR-009 試験 ..... 34
2.1.3. PSOR-005 試験 ..... 35
2.1.4. PSOR-011 試験 ..... 36
3. 全試験をとおしての結果の比較と解析 ..... 38
3.1. 外国第 3 相試験の試験対象集団 ..... 38
3.1.1. 被験者の内訳 ..... 38
3.1.1.1. 試験別の被験者の内訳 ..... 38
3.1.1.2. 併合解析での被験者の内訳 ..... 47
3.1.2. 人口統計学的特性 ..... 48
3.1.2.1. 試験別の人口統計学的特性 ..... 48
3.1.2.2. 併合解析での人口統計学的特性 ..... 52
3.1.3. ベースラインの疾患特性 ..... 53
3.1.3.1. ベースラインの病歴及び疾患特性 ..... 53
3.1.3.2. 乾癬に対する前治療 ..... 57
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 61
3.2.1. 外国第 3 相試験の結果 ..... 61
3.2.1.1. プラセボ対照期（Week 0～16） ..... 61

3.2.1.2. 維持投与期（Week 16～32） ..... 81
3.2.1.3. 治療中止評価期（Week 32～52） ..... 97
3.2.2. 第 2 相試験の結果 ..... 142
3.2.2.1. PSOR-005 試験（外国試験）の結果 ..... 142
3.2.2.2. PSOR-011 試験（国内試験）の結果 ..... 157
3.2.3. 外国第 3 相試験の併合解析 ..... 187
3.2.3.1. 有効性の主要解析対象集団 ..... 187
3.2.3.2. 中止例及び欠測値の主な取扱い ..... 187
3.2.3.3. 解析方法 ..... 187
3.2.4. 外国第 3 相試験の併合解析の結果 ..... 188
3.2.4.1. プラセボ対照期（Week 0～16） ..... 188
3.2.4.2. 維持投与期（Week 16～32） ..... 195
3.2.4.3. 治療中止評価期（Week 32～52） ..... 198
3.3. 外国第 3 相試験の部分集団での結果の比較 ..... 201
3.4. 有効性の結果のまとめ ..... 209
3.4.1. 日本人患者での有効性 ..... 209
3.4.2. 外国人患者（第 3 相試験）での有効性 ..... 211
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 214
5. 効果の持続、耐薬性 ..... 218
6. 付録 ..... 219
7. 参考文献 ..... 220

## LIST OF TABLES

Table 1: 評価資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧 ..... 15
Table 2: 参考資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧 ..... 19
Table 3: 局面型乾癬を対象としたアプレミラストの臨床試験（評価資料）の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約 ..... 32
Table 4: プラセボ対照期（Week 0～16）の被験者の内訳（ランダム割付被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 39
Table 5: 維持投与期（Week 16～32）の被験者の内訳（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 40
Table 6: 治療中止評価期（Week 32～52）に再割付された被験者の内訳（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 42

Table 7: 治療中止評価期（Week 32～52）に再割付されなかった被験者の内訳（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 45
Table 8: プラセボ対照期（Week 0～16）の被験者の内訳（ランダム割付被験者）（併合解析）..... 47
Table 9: 維持投与期（Week 16～32）の被験者の内訳（併合解析）..... 48
Table 10: ベースラインでの人口統計学的特性（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 49
Table 11: ベースラインでの人口統計学的特性（FAS）（併合解析）..... 52
Table 12: ベースラインの病歴及び疾患活動性（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 54
Table 13: ベースラインの病歴及び疾患活動性（FAS）（併合解析）..... 56
Table 14: 乾癬に対する前治療（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 58
Table 15: 乾癬に対する前治療（FAS）（併合解析）..... 59
Table 16: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 61
Table 17: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率の感度分析（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 63
Table 18: 主な副次評価項目：Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 64
Table 19: 主な副次評価項目：Week 16 の sPGA 反応率の感度分析（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 65
Table 20: 有効性評価項目の一覧及び検定結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 66
Table 21: Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 67
Table 22: Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 68
Table 23: Week 16 の PASI-50 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 68
Table 24: 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）..... 70
Table 25: Week 16 の DLQI 合計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）..... 71
Table 26: Week 16 の SF-36v2 の MCS 及び PCS 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）..... 72
Table 27: Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率（複合評価項目）（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 73
Table 28: プラセボ対照期（Week 0～16）の PASI スコアに関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 74

Table 29: プラセボ対照期（Week 0～16）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（FAS：ベースラインのスコアが 5 点超の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 75

Table 30: プラセボ対照期（Week 0～16）の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアの要約（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 76

Table 31: プラセボ対照期（Week 0～16）の QOL に関する解析結果（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 77

Table 32: プラセボ対照期（Week 0～16）の爪乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインに爪乾癬を有していた被験者、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 79

Table 33: プラセボ対照期（Week 0～16）の頭皮乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインで ScPGA スコアが 3 点以上の被験者、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 80

Table 34: プラセボ投与期（Week 0～16）の掌蹠乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインで PPPGA スコアが 3 点以上の被験者、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 81

Table 35: 維持投与期（Week 16～32）の PASI スコアに関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 81

Table 36: 維持投与期（Week 16～32）の sPGA 反応率（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 86

Table 37: 維持投与期（Week 16～32）の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 88

Table 38: 維持投与期（Week 16～32）の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 89

Table 39: 維持投与期（Week 16～32）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（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 89

Table 40: 維持投与期（Week 16～32）のそう痒 VAS スコア及び皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 91

Table 41: 維持投与期（Week 16～32）の QOL に関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 93

Table 42: 維持投与期（Week 16～32）の爪乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインに爪乾癬を有していた被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 95

Table 43: 維持投与期（Week 16～32）の頭皮乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインの ScPGA スコアが 3 点以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 96

Table 44: 維持投与期（Week 16～32）の掌蹠乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 96

Table 45: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験）..... 98

Table 46: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI 改善の 50%が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験）..... 100

Table 47: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失したときの PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-008 試験）..... 102

Table 48: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアの解析結果（PSOR-008 試験）..... 104

Table 49: 治療中止評価期（Week 32～52）に再割付された被験者で PASI 改善の 50%が初めて消失したときの PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-009 試験）..... 105

Table 50: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験）..... 107

Table 51: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアの解析結果（PSOR-009 試験）..... 107

Table 52: Week 32 にプラセボ群に再割付された後、治療中止評価期（Week 32～52）に再発し、アプレミラストを再投与された被験者での PASI-75 反応率（PSOR-008 試験）..... 109

Table 53: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の評価時期別の PASI-75 反応率（PSOR-008 試験）..... 110

Table 54: Week 32 にプラセボに再割付された後、治療中止評価期（Week 32～52）に再発し、アプレミラストを再投与された被験者での PASI-50 反応率（PSOR-009 試験）..... 111

Table 55: Week 32 にプラセボに再割付された後、治療中止評価期（Week 32～52）に再発し、アプレミラストを再投与された被験者での PASI-75 反応率（PSOR-009 試験）..... 112

Table 56: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の評価時期別の PASI-50 反応率（PSOR-009 試験）..... 113

Table 57: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の sPGA 反応率（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 114

Table 58: Week 32 に再割付され、かつ sPGA 反応が認められた被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）に sPGA 反応が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 115

Table 59: Week 32 にプラセボに再割付され、かつ sPGA 反応が認められ、その後にアプレミラストの投与を再開した被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）の投与再開後の sPGA 反応率（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 116

Table 60: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 118

Table 61: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 120

Table 62: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に DLQI 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少した割合（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 121

Table 63: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の VAS 関連の解析結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）..... 123

Table 64: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の健康関連 QOL の解析結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 125
Table 65: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の爪乾癬に関する解析結果（ベースラインに乾癬の爪の数が 1 つ以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 128
Table 66: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の頭皮乾癬に関する解析結果（ベースラインに ScPGA スコアが 3 以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 130
Table 67: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の掌蹠乾癬に関する解析結果（ベースラインに PPPGA スコアが 3 以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 131
Table 68: プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に再割付されずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-75 反応率（PSOR-008 試験） ..... 133
Table 69: プラセボ対照期にプラセボ群で治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-75 反応率（PSOR-008 試験） ..... 135
Table 70: プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に再割付されずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-50 反応率（PSOR-009 試験） ..... 138
Table 71: プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に再割付されずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-75 反応率（PSOR-009 試験） ..... 138
Table 72: プラセボ対照期にプラセボ群で治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-50 反応率（PSOR-009 試験） ..... 140
Table 73: 被験者の内訳（Week 0～24、試験期別）（PSOR-005 試験） ..... 143
Table 74: 人口統計学的特性（ITT 集団）（PSOR-005 試験） ..... 144
Table 75: ベースラインの病歴及び疾患活動性（ITT 集団）（PSOR-005 試験） ..... 145
Table 76: 乾癬に対する全身療法歴（ITT 集団）（PSOR-005 試験） ..... 146
Table 77: Week 16 の PASI-75 反応率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験） ..... 146
Table 78: Week 16 の sPGA 反応率（ITT 集団：ベースラインの sPGA スコアが 3 以上の被験者、LOCF）（PSOR-005 試験） ..... 147
Table 79: 実薬投与期（Week 16～24）の評価時期別の sPGA スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合（PSOR-005 試験） ..... 148
Table 80: プラセボ対照期（Week 0～16）の評価時期別の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（PSOR-005 試験） ..... 149
Table 81: 実薬投与期（Week 16～24）の評価時期別の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（PSOR-005 試験） ..... 149
Table 82: Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験） ..... 150
Table 83: プラセボ対照期（Week 0～16）の評価時期別の PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-005 試験） ..... 150

Table 84: 実薬投与期（Week 16～24）の評価時別の PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-005 試験）..... 151
Table 85: Week 16 の PASI-50 及び PASI-90 反応率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）..... 151
Table 86: プラセボ対照期（Week 0～16）の評価時時別の PASI-50 及び PASI-75 反応率（PSOR-005 試験）..... 152
Table 87: 実薬投与期（Week 20～24）の評価時期別の PASI-50 及び PASI-75 反応率（PSOR-005 試験）..... 153
Table 88: Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）..... 153
Table 89: プラセボ対照期（Week 0～16）の評価時期別のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（PSOR-005 試験）..... 154
Table 90: 実薬投与期（Week 16～24）の評価時期別のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（PSOR-005 試験）..... 154
Table 91: Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）..... 156
Table 92: Week 24 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（PSOR-005 試験）..... 156
Table 93: 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（PSOR-005 試験）..... 156
Table 94: Week 16 の SF-36 の MCS スコア及びドメインスコアのベースラインからの変化量（PSOR-005 試験）..... 157
Table 95: プラセボ対照期（Week 0～16）の被験者の内訳（ランダム割付された被験者）（PSOR-011 試験）..... 158
Table 96: 実薬投与期（Week 16～68）の被験者の内訳（実薬投与期に移行した被験者）（PSOR-011 試験）..... 161
Table 97: 人口統計学的特性（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 163
Table 98: ベースラインの病歴及び疾患活動性（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 165
Table 99: 乾癬に対する前治療（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 167
Table 100: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 168
Table 101: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率の感度分析（PSOR-011 試験）..... 170
Table 102: 有効性の副次評価項目の検定順序及び検定結果（PSOR-011 試験）..... 171
Table 103: Week 16 の sPGA 反応率（mITT 集団：ベースラインの sPGA スコアが 3［中等度］以上の被験者、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 171
Table 104: 主な副次評価項目：Week 16 の sPGA 反応率の感度分析（ベースラインの sPGA スコアが 3［中等度］以上の被験者）（PSOR-011 試験）..... 173
Table 105: Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 174

Table 106: Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 174
Table 107: Week 16 の PASI-50 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 175
Table 108: Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 176
Table 109: Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 176
Table 110: 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及び DLQI 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少し、かつ PASI-50 を達成した被験者の割合（mITT 集団：ベースラインのスコアが 5 点超の被験者、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 177
Table 111: Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 177
Table 112: Week 16 の PASI-90 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 178
Table 113: プラセボ対照期（Week 0～16）の評価時期別の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 178
Table 114: プラセボ対照期（Week 0～16）の評価時期別のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 179
Table 115: Week 16 の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 180
Table 116: Week 16 の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 181
Table 117: 実薬投与期（Week 16～68）の評価時期別の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 181
Table 118: 実薬投与期（Week 16～68）の評価時期別のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 185
Table 119: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）..... 188
Table 120: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）..... 189
Table 121: Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率（FAS、LOCF）（併合解析）..... 191
Table 122: Week 16 の PASI-50 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）..... 192
Table 123: Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（併合解析）..... 193
Table 124: Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）..... 193
Table 125: プラセボ対照期（Week 0～16）での評価時期別の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率（FAS）（併合解析）..... 194
Table 126: Week 16 の掌蹠乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインでの PPPGA スコアが 3 以上の被験者、LOCF）（併合解析）..... 195

Table 127: 維持投与期（Week 16～32）の PASI スコアに関する解析結果（FAS）（併合解析） ..... 197
Table 128: 維持投与期（Week 16～32）の sPGA 反応率（FAS）（併合解析） ..... 198
Table 129: 維持投与期（Week 16～32）の掌蹠乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインに PPPGA スコアが 3 以上の被験者）（併合解析） ..... 198
Table 130: Week 32 に PASI-75 を達成し再割付された被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（FAS）（併合解析） ..... 199
Table 131: Week 32 に PASI-75 を達成し再割付された被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）で PASI-75 が初めて消失したときの PASI スコアの変化率（FAS）（併合解析） ..... 200
Table 132: Week 32 に再割付された被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）の評価時期別の PASI-75 反応率（FAS）（併合解析） ..... 200
Table 133: Week 32 に再割付され、かつ sPGA 反応が認められた被験者で、治療中止評価期（Week 32～52）に sPGA 反応が初めて消失するまでの時間（FAS）（併合解析） ..... 201
Table 134: 用量漸増スケジュール ..... 217

## LIST OF FIGURES

Figure 1: PSOR-008 試験のデザイン ..... 22
Figure 2: PSOR-009 試験のデザイン ..... 22
Figure 3: PSOR-005 試験のデザイン ..... 28
Figure 4: PSOR-011 試験のデザイン ..... 29
Figure 5: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 62
Figure 6: 主な副次評価項目：Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 64
Figure 7: Week 16 の PASI-75、PASI-50、sPGA 及び PASI-75/sPGA（複合評価項目）の反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 69
Figure 8: Week 0～32 の PASI-75 反応率の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 83
Figure 9: Week 0～32 の PASI-50 反応率の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 84
Figure 10: 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） ..... 85
Figure 11: Week 0～32 の sPGA 反応率の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 87
Figure 12: Week 0～32 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（平均値）の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験） ..... 92
Figure 13: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験） ..... 99

Figure 14: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI 改善の 50%が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験）..... 101

Figure 15: Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-008 試験）..... 102

Figure 16: 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）..... 103

Figure 17: Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-009 試験）..... 105

Figure 18: 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）..... 106

Figure 19: プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成せずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-008 試験）..... 134

Figure 20: プラセボ対照期にプラセボ群で Week 32 に PASI-75 を達成し、治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-008 試験）..... 136

Figure 21: プラセボ対照期にプラセボ群で Week 32 に PASI-75 を達成せずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-008 試験）..... 137

Figure 22: プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成せずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-009 試験）..... 139

Figure 23: プラセボ対照期にプラセボ群で Week 32 に PASI-50 を達成し、治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-009 試験）..... 141

Figure 24: プラセボ対照期にプラセボ群で Week 32 に PASI-50 を達成せずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-009 試験）..... 142

Figure 25: Week 16 の sPGA 反応率（ITT 集団：ベースラインの sPGA スコアが 3 以上の被験者、LOCF）（PSOR-005 試験）..... 147

Figure 26: Week 16 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）..... 152

Figure 27: Week 0～24 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（PSOR-005 試験）..... 155

Figure 28: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 168

Figure 29: Week 16 の sPGA 反応率（mITT 集団：ベースラインの sPGA スコアが 3［中等度］以上の被験者、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 172

Figure 30: Week 16 の PASI-50 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 175

Figure 31: プラセボ対照期（Week 0～16）のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 179
Figure 32: Week 0～68 の PASI-75 反応率の推移（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 183
Figure 33: Week 0～68 の PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）の推移（mITT 集団）（PSOR-011 試験）..... 184
Figure 34: 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）..... 203
Figure 35: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）..... 204
Figure 36: 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）..... 205
Figure 37: Week 16 の sPGA 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、LOCF）（併合解析）..... 206
Figure 38: Week 16 の sPGA 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）..... 207
Figure 39: Week 16 の sPGA 反応率の部分集団解析：前治療数（FAS、LOCF）（併合解析）..... 208
Figure 40: Week 16 に評価した評価項目での APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の治療効果のプラセボ群との差（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）..... 210

## 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） |
|---|---|---|
| ACR | American College of Rheumatology | 米国リウマチ学会 |
| ACR20/50 | 20%/50% improvement per the American College of Rheumatology response criteria | ACR スコアのベースラインから 20%/50%以上の減少 |
| ACR20/50 反応率 | － | modified ACR20/50 を達成した被験者の割合 |
| 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 |
| $AUC_{12}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to 12 hours | 時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{\infty}$ | 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 |
| $AUC_{\tau}$ | Area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state | 定常状態に達した後の一投与間隔（τ）内の AUC |
| 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） |
| BSA | Body surface area | 体表面積 |
| CASPAR | Classification Criteria for Psoriatic Arthritis | － |
| $C_{max}$ | Peak (maximum) plasma concentration of the drug | 最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | Minimum plasma concentration of the drug | 最小血漿中濃度 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | － |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index | 皮膚の状態に関するアンケート |
| $E_{max}$ | Maximal efficacious | 最大効果 |
| $EC_{50}$ | Concentration of drug producing 50% of $E_{max}$ (maximum effect of a drug produces) | 50%有効濃度 |
| E-R | Exposure and response | 曝露量と反応 |
| EQ-5D | European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire | － |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire – Disability Index | － |
| LOCF | Last observation carried forward | － |
| MCS | Mental Component Summary | 精神的側面の QOL サマリー |
| MCID | Minimum clinically important difference | 臨床的に意義のある最小変化 |
| mITT | Modified intent-to-treat | － |
| 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 |
| NRI | Nonresponder imputation | － |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index | － |
| PASI-50 | － | PASI スコアのベースラインから 50%以上の減少 |

| 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） |
|---|---|---|
| PASI-75 | － | PASI スコアのベースラインから 75%以上の減少 |
| PASI-90 | － | PASI スコアのベースラインから 90%以上の減少 |
| PASI-50 反応率 | － | PASI-50 を達成した被験者の割合 |
| PASI-75 反応率 | － | PASI-75 を達成した被験者の割合 |
| PASI-75/sPGA 反応率 | － | 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-90 反応率 | － | PASI-90 を達成した被験者の割合 |
| PCS | Physical Component Summary | 身体的側面の QOL サマリー |
| PHQ-8 | 8-item Patient Health Questionnaire depression scale | 8 項目のうつ病 Patient Health Questionnaire |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 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 |
| 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 |
| PSOR | Psoriasis | 局面型乾癬 |
| 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 |
| 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 |
| SF-36v2 | Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2 | － |
| sPGA | Static Physician Global Assessment | 医師による静的全般評価 |
| sPGA 反応率 | － | 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 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| $t_{max}$ | Time to peak (maximum) plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| UVB | Ultraviolet B light | 紫外線 B 波 |
| VAS | Visual analog scale | － |
| WLQ-25 | Work Limitations Questionnaire-25 | － |

# 1. 背景及び概観

## 1.1. 局面型乾癬患者を対象とした臨床開発の概略

局面型乾癬を対象とした臨床データパッケージは、評価資料として局面型乾癬を対象とした後期第 2 相 CC-10004-PSOR-005-E-LTE（PSOR-005）試験、日本人を対象とした後期第 2 相 CC-10004-PSOR-011（PSOR-011）試験、第 3 相 CC-10004-PSOR-008（PSOR-008）試験及び第 3 相 CC-10004-PSOR-009（PSOR-009）試験、参考資料として第 2 相 CC-10004-PSOR-001（PSOR-001）試験、第 2 相 CC-10004-PSOR-004（PSOR-004）試験、第 2 相 CC-10004-PSOR-003（PSOR-003）試験、及び第 3b 相 CC-10004-PSOR-010（PSOR-010）試験で構成される。

臨床試験の概要を Table 1 及び Table 2 に示す。PSOR-001 試験、PSOR-003 試験、PSOR-004 試験、PSOR-005 試験及び PSOR-011 試験は完了しており、PSOR-008 試験、PSOR-009 試験及び PSOR-010 試験は継続中である。本項には、PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の 52 週までのデータ、PSOR-005 試験の 24 週までのデータ、並びに PSOR-011 試験のデータを含めた。

局面型乾癬患者を対象としたアプレミラストのデータパッケージに含めた試験はすべて、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」に従って実施した。

**Table 1:　評価資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧**

| 試験番号 | 治験実施施設の数[a] | 試験期間（開始日～完了日）[b] | 被験者数（ランダム割付／完了[c]／中止） | デザイン／対照薬 | 投与経路及びレジメン | 人口統計学的特性：性別 年齢の平均値 人種 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-008 | 72 | 2010年9月22日～LTE継続中（最後の被験者のWeek 52の来院日：2012年12月21日） | ランダム割付された被験者844名（うち2名は投与されず）<br><br>完了した被験者Week 16：752名<br><br>Week 16以前に中止した被験者92名 | プラセボ対照期：ランダム化（2：1）、二重盲検、プラセボ対照。16週間。<br><br>維持投与期：ランダム化、二重盲検。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者はアプレミラスト30 mgの1日2回投与に切り替えた。16週間。<br><br>治療中止評価期：ランダム化、二重盲検。20週間。<br>プラセボ対照期にAPR 30 BID群であった被験者のうち、有効例（PASI-75以上）はAPR 30 BID群又はプラセボ群に再割付された（1：1）。効果が消失（PASI-75未満）した被験者は、アプレミラスト30 mgの1日2回投与を再開した。<br>プラセボ対照期にAPR 30 BID群であった被験者のうち、部分奏効例（PASI-50～PASI-74）及び無効例（PASI-50未満）、並びにプラセボ対照期にプラセボ群に割付された被験者は、アプレミラスト30 mgの1日2回投与を継続した。<br><br>長期安全性評価期：非盲検、アプレミラスト30 mgを1日2回投与。208週間。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト30 mgの1日2回投与：1日当たり10 mgずつ漸増投与（Day 1：10 mg、Day 2：20 mg、Day 3：30 mg、Day 4：40 mg、Day 5：50 mg、Day 6以降：60 mgを分割投与） | 男性573名<br>女性271名<br><br>46.0歳<br>（範囲：18～82歳）<br><br>白人757名<br>アジア人44名<br>黒人又はアフリカ系アメリカ人28名<br>アメリカンインディアン／アラスカ先住民7名<br>ハワイ／太平洋諸島先住民6名<br>その他2名 | Week 16のPASI-75 |

**Table 1: 評価資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧（つづき）**

| 試験番号 | 治験実施施設の数[a] | 試験期間（開始日～完了日）[b] | 被験者数（ランダム割付／完了[c]／中止） | デザイン／対照薬 | 投与経路及びレジメン | 人口統計学的特性：性別 年齢の平均値 人種 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-009 | 45 | 2010年11月30日～LTE継続中（最後の被験者のWeek 52の来院日：2012年12月21日） | ランダム割付された被験者 413名（うち5名は投与されず）<br><br>完了した被験者 Week 16：351名<br><br>Week 16以前に中止した被験者 60名 | プラセボ対照期：ランダム化（2：1）、二重盲検、プラセボ対照。16週間。<br><br>維持投与期：ランダム化、二重盲検。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者はアプレミラスト30 mgの1日2回投与に切り替えられた。16週間。<br><br>治療中止評価期：ランダム化、二重盲検。20週間。<br>プラセボ対照期にAPR 30 BID群であった被験者のうち、有効例（PASI-50以上）はAPR 30 BID群又はプラセボ群に再割付された（1：1）。効果が消失（Week 32で認められたPASIスコアのベースラインからの改善の50%が消失）した被験者は、アプレミラスト30 mgの1日2回投与を再開した。<br>プラセボ対照期にAPR 30 BID群であった被験者のうち、無効例（PASI-50未満）及びプラセボ対照期にプラセボ群に割付された被験者は、アプレミラスト30 mgの1日2回投与を継続した。<br><br>長期安全性評価期：非盲検、アプレミラスト30 mgを1日2回投与。208週間。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト30 mgの1日2回投与：1日当たり10 mgずつ漸増投与（Day 1：10 mg、Day 2：20 mg、Day 3：30 mg、Day 4：40 mg、Day 5：50 mg、Day 6以降：60 mgを分割投与） | 男性276名<br>女性135名<br><br>45.4歳<br>（範囲：18～83歳）<br><br>白人378名<br>黒人又はアフリカ系アメリカ人15名<br>アジア人14名<br>アメリカンインディアン／アラスカ先住民2名<br>ハワイ／太平洋諸島先住民1名<br>その他1名 | Week 16のPASI-75 |

**Table 1:　評価資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧（つづき）**

| 試験番号 | 治験実施施設の数[a] | 試験期間（開始日～完了日）[b] | 被験者数（ランダム割付／完了[c]／中止） | デザイン／対照薬 | 投与経路及びレジメン | 人口統計学的特性：性別 年齢の平均値 人種 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-005 | 35 | 2008年9月24日～2015年5月20日 | ランダム割付された被験者 352名<br><br>完了した被験者 Week 16：287名<br><br>Week 16以前に中止した被験者 65名 | プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定。16週間。<br><br>実薬投与期：ランダム化、二重盲検。8週間。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は、APR 20 BID群又はAPR 30 BID群に再割付された。<br><br>継続投与期：ランダム化、二重盲検。28週間。<br><br>長期継続投与期：ランダム化、二重盲検。4年間。継続投与期にAPR 10 BID群であった被験者は、APR 20 BID群又はAPR 30 BID群に再割付された。第3相試験での用量設定後、すべての被験者でアプレミラスト30 mgの1日2回投与に切り替えた。切替えの時期は、長期継続投与試験のMonth 6とし、Month 6がすでに完了していた場合には、それより後であった。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト10 mgの1日2回投与：1日当たり20 mgずつ漸増投与（Day 1、2及びそれ以降：20 mgを分割投与）<br><br>アプレミラスト20 mgの1日2回投与：1日当たり20 mgずつ漸増投与（Day 1及び2：20 mg、Day 3以降：40 mgを分割投与）<br><br>アプレミラスト30 mgの1日2回投与：1日当たり20 mgずつ漸増投与（Day 1及び2：20 mg、Day 3及び4:40 mg、Day 5以降：60 mgを分割投与） | 男性221名<br>女性131名<br><br>44.3歳<br>（範囲：18～80歳）<br><br>白人327名<br>アジア人13名<br>黒人又はアフリカ系アメリカ人6名<br>アメリカンインディアン／アラスカ先住民3名<br>その他2名<br>ハワイ／太平洋諸島先住民1名 | Week 16のPASI-75 |

**Table 1:　評価資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧（つづき）**

| 試験番号 | 治験実施施設の数[a] | 試験期間（開始日～完了日）[b] | 被験者数（ランダム割付／完了[c]／中止） | デザイン／対照薬 | 投与経路及びレジメン | 人口統計学的特性：性別 年齢の平均値 人種 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-011 | 52 | 2013年7月9日～2015年12月17日 | ランダム割付された被験者 254名<br><br>Week 16を完了した被験者：217名<br>Week 16以前に中止した被験者 37名<br>試験を完了した被験者：184名 | プラセボ対照期：ランダム化（1：1：1）、二重盲検、プラセボ対照。16週間。<br><br>実薬投与期：52週間。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者はAPR 20 BID群又はAPR 30 BID群に再割付した。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト20 mgの1日2回投与：1日当たり10 mgずつ漸増投与（Day 1：10 mg、Day 2：20 mg、Day 3：30 mg、Day 4以降：40 mgを分割投与）<br><br>アプレミラスト30 mgの1日2回投与：1日当たり10 mgずつ漸増投与（Day 1：10 mg、Day 2：20 mg、Day 3：30 mg、Day 4：40 mg、Day 5：50 mg、Day 6以降：60 mgを分割投与） | 男性202名<br>女性52名<br><br>50.8歳<br>（範囲：23～80歳）<br><br>日本人254名 | Week 16のPASI-75 |

APR = apremilast; BID = twice daily; LTE = Long Term Extension; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] 被験者が登録された治験実施施設の数

[b] 開始日＝プラセボ対照期にランダム割付された（又は登録された）被験者のスクリーニング日、完了日＝最後の被験者の最終観察日（来院日又は追跡調査のために電話をかけた日）。

[c] すべての投与期を完了した被験者（追跡期に中止した被験者は試験を完了したとみなした）

**Table 2:　参考資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧**

| 試験番号 | 治験実施施設の数[a] | 試験期間（開始日～完了日）[b] | 被験者数（ランダム割付／完了[c]／中止） | デザイン／対照薬 | 投与経路及びレジメン | 人口統計学的特性：<br>性別<br>年齢の平均値<br>人種 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-001 | 3 | 2004年12月30日～2005年10月17日 | 登録被験者<br>19名<br><br>治療期を完了した被験者<br>17名<br><br>治療期終了前に中止した被験者<br>2名 | 治療期：非盲検、単群、パイロット試験。29日間。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト20 mgの1日1回投与 | 男性16名<br>女性3名<br><br>40.8歳<br>（範囲：22～59歳）<br><br>白人12名<br>アジア人／太平洋諸島先住民1名<br>黒人1名<br>ヒスパニック4名<br>その他1名 | Day 29での上皮の厚さのベースラインからの20%減少 |
| PSOR-003 | 28 | 2006年4月19日～2007年2月7日 | ランダム割付された被験者<br>260名（うち1名は投与されず）<br><br>完了した被験者<br>Week 12：212名<br><br>Week 12以前に中止した被験者<br>47名 | プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量比較試験。12週間。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト20 mgの1日1回<br>アプレミラスト20 mgの1日2回 | 男性163名<br>女性96名<br><br>46.1歳<br>（範囲：19～85歳）<br><br>白人251名<br>アジア人／太平洋諸島先住民3名<br>その他3名<br>黒人1名<br>ヒスパニック1名 | Week 12のPASI-75 |

**Table 2:　参考資料とした局面型乾癬を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧（つづき）**

| 試験番号 | 治験実施施設の数[a] | 試験期間（開始日～完了日）[b] | 被験者数（ランダム割付／完了[c]／中止） | デザイン／対照薬 | 投与経路及びレジメン | 人口統計学的特性：<br>性別<br>年齢の平均値<br>人種 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-004 | 4 | 2007年8月20日～2009年5月12日 | 登録被験者<br>31名（うち1名は投与されず）<br><br>完了した被験者<br>Week 12：19名<br><br>Week 12以前に中止した被験者<br>11名 | 治療期：非盲検。12週間。<br><br>治療期の完了後、有効例（PASI-75以上）ではアプレミラスト20 mgの1日2回投与を継続し、無効例（PASI-75未満）ではアプレミラスト30 mgの1日2回投与を行った。<br><br>継続投与期：非盲検。12週間。 | 経口投与<br><br>アプレミラスト20 mgの1日2回投与：Week 1～12及びWeek 12～24（有効例［PASI-75以上］）<br><br>アプレミラスト30 mgの1日2回投与：Week 12～24（無効例［PASI-75未満］） | 男性19名<br>女性11名<br><br>46.3歳<br>（範囲：20～66歳）<br><br>白人27名<br>ヒスパニック3名 | 被験者の20%以上でWeek 12にsPGAスコアが1点以上減少 |
| PSOR-010 | 65 | 2012年10月23日～継続中（最後の被験者のWeek 16の来院日：2014年7月3日） | ランダム割付された被験者<br>250名<br><br>完了した被験者<br>Week 16：233名<br><br>Week 16以前に中止した被験者<br>17名 | プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー試験。16週間。<br><br>継続投与期：ランダム化、二重盲検。88週間。<br>プラセボ対照期にエタネルセプト群又はプラセボ群であった被験者は、アプレミラストの投与に切り替えた。 | アプレミラストの経口投与及びエタネルセプトの皮下投与<br><br>アプレミラスト30 mgの1日2回投与：1日当たり10 mgずつ漸増投与（Day 1：10 mg、Day 2：20 mg、Day 3：30 mg、Day 4：40 mg、Day 5：50 mg、Day 6以降：60 mgを分割投与）<br><br>エタネルセプト50 mgを1週間に1回投与 | 男性157名<br>女性93名<br><br>45.4歳<br>（範囲：18～79歳）<br><br>白人234名<br>黒人又はアフリカ系アメリカ人9名<br>アジア人3名<br>アメリカンインディアン／アラスカ先住民1名 | Week 16のPASI-75 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.

[a] 被験者が登録された治験実施施設の数

[b] 開始日＝最初にランダム割付された（又は登録された）被験者のスクリーニング日、完了日＝最後の被験者の最終観察日（来院日又は追跡調査のために電話をかけた日）。

[c] すべての投与期を完了した被験者（追跡期に中止した被験者は試験を完了したとみなした）

## 1.2. 有効性を評価した臨床試験の主要なデザインの要約

### 1.2.1. 局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相試験のデザインの要約

第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）は、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象にアプレミラストを単独投与する試験であり、両試験ともプラセボ対照期（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 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。本 CTD では、52 週まで（最初の 3 期）のデータを示した。

試験の組入れ基準は、ベースライン時に乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 点以上、医師による静的全般評価（sPGA）スコアが 3 点（中等度）以上で、全身療法又は光線療法の治療適応のある患者とした。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、不顕性の結核のスクリーニング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。有効性評価に影響を及ぼす可能性のある乾癬治療はプラセボ対照期及び維持投与期では禁止し、効果が限定的な局所療法（弱い副腎皮質ホルモン外用剤［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］）のみ許容した。

両試験とも、適格と判定された被験者をアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（APR 30 BID 群）又はプラセボを投与する群（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。APR 30 BID 群では最初の 6 日間はアプレミラストを 1 日あたり 10 mg ずつ漸増投与し、Day 6 に目標用量に到達した。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て盲検を維持した。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、実薬の投与開始から 6 日間は漸増投与し、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者はそのままの用量を盲検下で 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 スコアがベースラインから 75%以上減少した（PASI-75）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。プラセボに再割付されて 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。

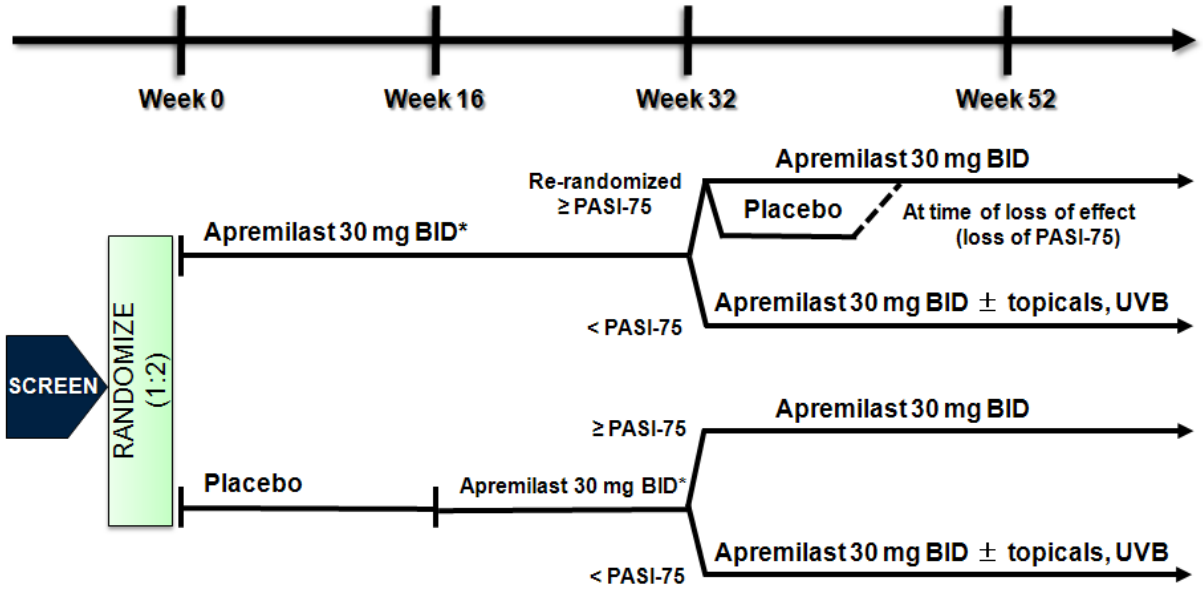
PSOR-009 試験では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者のうち Week 32（治療中止評価期）に PASI スコアがベースラインから 50%以上減少した（PASI-50）被験者を APR 30 BID 又はプラセボに再割付し、PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）が初めて Week 32 の 50%以下となる（PASI 改善の 50%が消失）までの時間を評価した。プラセボに再割付されて PASI 改善の 50%が消失した被験者には、漸増投与せずにアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開した。

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は PASI 反応の有無を問わず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 の 1 日 2 回投与を継続した。また、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や紫外線 B 波（UVB）の光線療法を併用可能としたが、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。

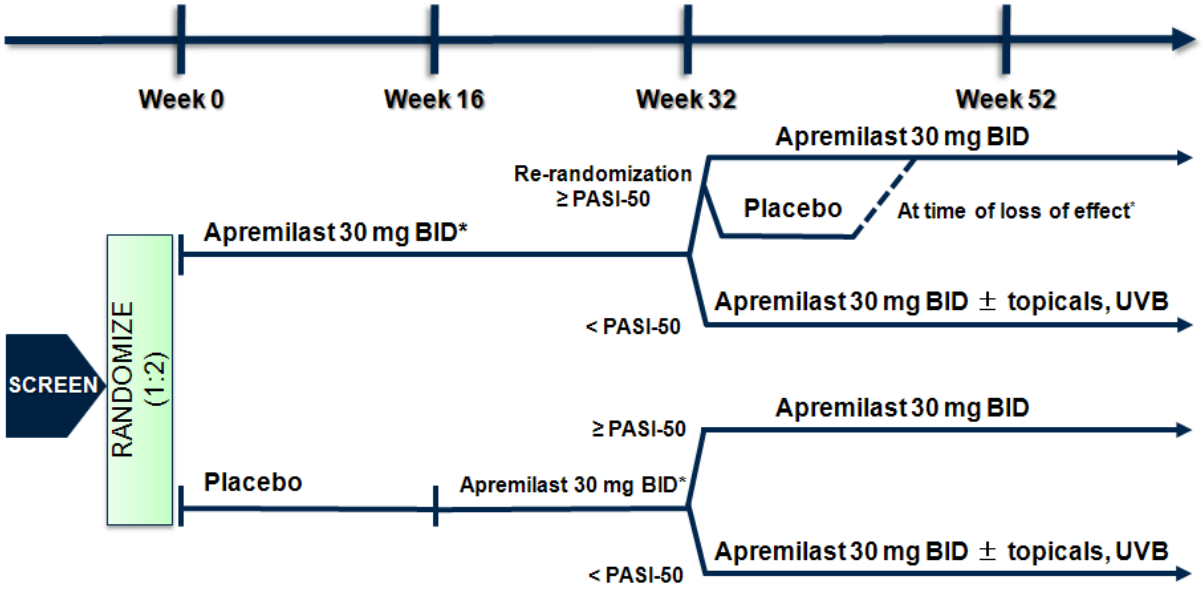
PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験のデザインを Figure 1 及び Figure 2 に示す。

**Figure 1: PSOR-008 試験のデザイン**




BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; UVB = ultraviolet B light.
Note: Placebo-controlled Phase = Weeks 0 to 16, Maintenance Phase = Weeks 16 to 32, Randomized Treatment Withdrawal Phase = Weeks 32 to 52. * Doses of apremilast were titrated over 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.

**Figure 2: PSOR-009 試験のデザイン**




BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; UVB = ultraviolet B light.
Note: Placebo-controlled Phase = Weeks 0 to 16, Maintenance Phase = Weeks 16 to 32, Randomized Treatment Withdrawal Phase = Weeks 32 to 52. * Doses of apremilast were titrated over 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.

#### 1.2.1.1. 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 相用量設定試験である PSOR-005 試験の結果から、中等症～重症の局面型乾癬を有する患者を対象とした第 3 相試験で評価する用量としてアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を選択した。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 及び 30 mg を 1 日 2 回）（それぞれプラセボ群、APR 10 BID 群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群）に均等割付した。主要評価項目は Week 16 の PASI-75 で、評価した用量範囲で明らかな用量反応性が認められた。APR 10 BID 群では統計学的に有意な改善ではなかったが、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。Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）は、APR 10 BID 群 11.2%（$p = 0.1846$）、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%であった。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。ベネフィット・リスクプロファイルは APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で良好であったことから、30 mg 1 日 2 回を第 3 相試験の用量とした。

なお、1 日 2 回投与の用法は以下の結果から選択された。PsA を対象とした第 2 相試験（PSA-001 試験）で、活動性 PsA 患者にアプレミラストを 2 用法（APR 20 BID 及び 40 mg 1 日 1 回投与［APR 40 QD］）で 12 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照として評価した。Week 4 から ACR20 反応率にアプレミラスト群とプラセボ群に差が認められた（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.4.1 項参照）。APR 20 BID 群では、Week 12 に ACR20 及び ACR50 を達成した被験者の割合（それぞれ、ACR20 反応率、ACR50 反応率）はプラセボ群より統計学的に有意に高かった（APR 20 BID 群、プラセボ群の順に、ACR20 反応率：43.5%、11.8%［$p < 0.001$］、ACR50 反応率：17.4%、2.9%［$p = 0.012$］）。APR 40 QD 群では Week 12 の ACR20 反応率はプラセボ群より統計学的に有意に高かったが、ACR50 反応率には統計学的に有意な差は認められなかった（ACR20 反応率：35.8%、11.8%［$p = 0.002$］、ACR50 反応率：13.4%、2.9%［$p = 0.056$］）。アプレミラストの安全性及び忍容性プロファイルは APR 20 BID 群と APR 40 QD 群でおおむね同様であった。有効性が高く、安全性が同様であることを考慮し、1 日 1 回投与ではなく 1 日 2 回投与を選択した。

#### 1.2.1.2. 有効性評価項目の定義

##### 1.2.1.2.1. Psoriasis Area and Severity Index（PASI）

第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）での主要評価項目は、Week 16 の PASI-75 反応率とした。PASI は乾癬の重症度の指標であり、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。また、バリデートされた指標であり、乾癬を対象とした臨床試験で標準的に用いられており、欧州のガイダンスでも適切な主要評価項目として推奨している（CHMP, 2005）。

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（Fredriksson, 1978）。紅斑、肥厚及び鱗屑は 4 つの部位（頭部、体幹、上肢及び下肢）ごとに 0（なし）～4（極めて重症）で、病変面積は 4 つの部位ごとに 0（なし）～6（病変面積の占める割合が 90%～100%）でスコア化する。部位ごとに定性的スコアの合計スコア（紅斑、肥厚及び鱗屑のスコアの合計）を病変面積スコアで乗じ、更に定数で乗じ、各部位のこれらのスコアを合計したものが PASI スコアとなる。

PASI を用いたその他の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%以上の減少と定義される。PASI スコアが 50%減少することは、一般的には臨床的に意義のある改善の最小変化（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%以上の減少と定義される。

- PASI 反応が消失するまでの時間は、PSOR-008 試験では治療中止評価期に再割付されて（Week 32）から初めて PSAI-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）までの時間とした。

#### 1.2.1.2.2. 医師による静的全般評価（sPGA）

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（Feldman, 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ある。sPGA スコアは、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。全般的な重症度の判定にはすでに消失（スコア 0）した病変を含むすべての病変部位での所見の重症度を平均した。病変ごとの所見で重症度が異なる場合は、最も顕著な所見を sPGA スコアの判定に用いた。

#### 1.2.1.2.3. 乾癬病変の体表面積（BSA）

乾癬病変の BSA は病変がある皮膚面積の測定に用いられる指標で（Mrowietz, 2011）、全 BSA の約 1%に相当する手掌を用いて乾癬病変全体の BSA を推定した。

#### 1.2.1.2.4. 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）。

#### 1.2.1.2.5. 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でコンパクトで実用的な質問票で（Finlay, 1994）、10 項目からなる。DLQI の合計スコアは 0～30 点の範囲で、30 点は Qualiry of Life（QOL）が最低、0 点はが最高となる。DLQI には 6 つの下位尺度（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療）があり、4 項目（症状・感情、日常活動、レジャー、人間関係）は 0～6 点、2 項目（仕事・学校、治療）は 0～3 点で評価する。スコアが高いほど QOL が低い。治験実施施設で他の手順や評価を実施する前に、被験者が評価した。

#### 1.2.1.2.6. Patient Health Questionnaire Depression Scale

8 項目の Patient Health Questionnaire Depression Scale（PHQ-8）は、大規模試験で抑うつ障害の診断に用いられるバリデートされた質問票である（Kroenke, 2002）。PHQ-8 は「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断･統計マニュアル）」第 4 版の抑うつ障害の診断にある 9 つの質問項目のうち、活動に対する興味及び喜びの喪失、抑うつ気分又は絶望感、睡眠障害、疲れやすさ、食欲の減退又は増加、罪責感、集中力の低下、会話の遅さ又は落ち着きの 8 つで構成される。患者は、過去 2 週間で抑うつ症状が発現した日数を項目ごとに回答する。合計スコアは 0～24 点の範囲であり、0～4 点は顕著な抑うつ症状なし、5～9 点は軽度の抑うつ症状、10～14 点は中等度の抑うつ症状、15～19 点はやや重度の抑うつ症状、20～24 点は重度の抑うつ症状を示す。

#### 1.2.1.2.7. Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）

Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）はベースラインで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。

#### 1.2.1.2.8. 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（ベースラインで乾癬がみられた場合のみ）。ScPGA スコアは 0（消失）、1（最小）、2（軽度）、3（中等度）、4（重度）、5（きわめて重度）の 6 段階で評価する。

#### 1.2.1.2.9. Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）

手掌及び足底の乾癬を評価する指標として、ベースラインで乾癬がみられた場合のみ Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）（Leonardi, 2007）を用いた。PPPGA スコアは 0（消失）、1（ほぼ消失）、2（軽度）、3（中等度）、4（重度）の 5 段階で評価する。

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

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。PCS 及び MCS スコアは米国（Ware, 1993）及び欧州（Ware, 1998）でバリデートされており、国際共同試験では、標準化したスコアリングアルゴリズムを使用することが推奨されている。

#### 1.2.1.2.11. European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）

European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）は、健康関連の QOL を測定するために用いられる標準的な質問票であり（The EuroQol Group, 1990）、質問票と VAS の 2 つからなる。質問票では 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）に関する健康状態（問題なし、いくらか問題あり、極めて問題あり）を回答し、単一の指標に変換する（EQ-5D インデックススコア）。VAS では、縦方向の VAS スケール（一番上が考えられる最も良い健康状態［100］、一番下が考えられる最も悪い健康状態［0］）を用いて、健康状態を自己評価する。スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

#### 1.2.1.2.12. Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）

Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）は自己評価式の質問票で、過去 2 週間に職場で 25 項目の作業を行うことがどの程度困難であったか（又は可能であったか）を回答する（Lerner, 2001）。25 項目は 4 つの尺度（時間管理、身体的作業、精神的／対人作業、生産的作業）に分類され、項目ごとに 0（「いつも可能」又は「困難なときはない」）～4（「可能なときはない」又は「いつも困難」）で評価し、職場での障害の程度を評価できる。尺度スコアは、下位の項目スコアの平均に 25 を乗じて算出するため、0（「制限されるときはない」）～100（「いつも制限される」）の範囲であり、スコアが高いほど障害の程度が大きくなる。また、WLQ スコアと実際の生産性低下（健康な従

業員との比較）との関連性に関する解析に基づいて重みづけした式を用いて、下位尺度のスコアからWLQインデックスを算出し、更にWLQ生産性低下スコアに変換した。WLQ生産性低下スコアは、過去2週間に病気にもかかわらず出勤したときの生産性低下率（健康な標準サンプルとの比較）と解釈できる。

**1.2.1.2.13. 評価項目の一覧**

第3相試験のすべての評価項目を以下に示す。

- Week 16にPASI-75を達成した被験者の割合（PASI-75反応率）
- 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）
- Week 16の乾癬病変のBSAのベースラインからの変化率
- Week 16のPASIスコアのベースラインからの変化率
- Week 16にPASI-50を達成した被験者の割合（PASI-50反応率）
- Week 16のそう痒VASスコアのベースラインからの変化量
- Week 16のDLQI合計スコアのベースラインからの変化量
- Week 16のSF-36v2のMCSスコアのベースラインからの変化量
- 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）
- 治療中止評価期にPASI反応が消失するまでの時間（PSOR-008試験では、PASI-75が消失するまでの時間、PSOR-009試験ではPASIスコアのベースラインからの改善がWeek 32の50%に消失するまでの時間）
- PASI
  - プラセボ対照期（Week 0～16）にPASI-50及びPASI-75を達成するまでの時間
  - Week 24、32及び52のPASI-75反応率
  - Week 24、32及び52のPASI-50反応率
  - Week 16、24、32及び52にPASI-90を達成した被験者の割合（PASI-90反応率）
  - Week 24、32及び52のPASIスコアのベースラインからの変化率
- Week 24、32及び52のsPGA反応率
- Week 24、32及び52の乾癬病変のBSAのベースラインからの変化率
- DLQI
  - Week 16、24、32及び52にDLQI合計スコアが5点以上減少した被験者の割合
  - Week 16、24、32及び52にDLQI合計スコアが5点以上減少し、かつPASI-50を達成した被験者の割合
  - Week 24、32及び52のDLQI合計スコアのベースラインからの変化量
- VASを用いた以下の評価

  - Week 24、32 及び 52 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 にそう痒 VAS スコアが 10 mm 以上減少した被験者の割合
  - Week 16、24、32 及び 52 の乾癬性関節炎（以下、PsA）による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量
- 健康関連 QOL
  - Week 16、24、32 及び 52 の SF-36v2 スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、32 及び 52 の EQ-5D スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の PHQ-8 スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、32 及び 52 の WLQ-25 スコアのベースラインからの変化量
- 爪乾癬
  - Week 16、24、32 及び 52 の NAPSI スコアのベースラインからの変化率
  - Week 16、24、32 及び 52 に NAPSI スコアがベースラインから 50%減少した（NAPSI-50）被験者の割合（NAPSI-50 反応率）
  - 爪乾癬を有する被験者での乾癬の爪の数のベースラインからの変化量
- 頭皮乾癬
  - 頭皮乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に ScPGA スコアが 0（消失）及び 1（最小）に改善した被験者の割合
  - 頭皮乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に ScPGA スコアが 0（消失）、1（最小）及び 2（軽度）に改善した被験者の割合
- 手掌乾癬
  - 手掌乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に PPPGA スコアが 0（消失）及び 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 手掌乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に PPPGA スコアが 0（消失）、1（ほぼ消失）及び 2（軽度）に改善した被験者の割合

多重性を考慮した評価項目の一覧を Table 20 に示す。

### 1.2.2. 局面型乾癬患者を対象とした第 2 相試験のデザインの要約

#### 1.2.2.1. 外国人を対象とした試験（PSOR-005 試験）のデザインの要約

PSOR-005 試験は、後期第 2 相、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量設定試験であり、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした。本試験は、1) 中核試験（28 週間）：スクリーニング期（5 週間）、治療期（24 週間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間：継続投与試験に移行しない場合）、2) 継続投与試験：アプレミラスト投与期（28 週間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間）、3) 長期

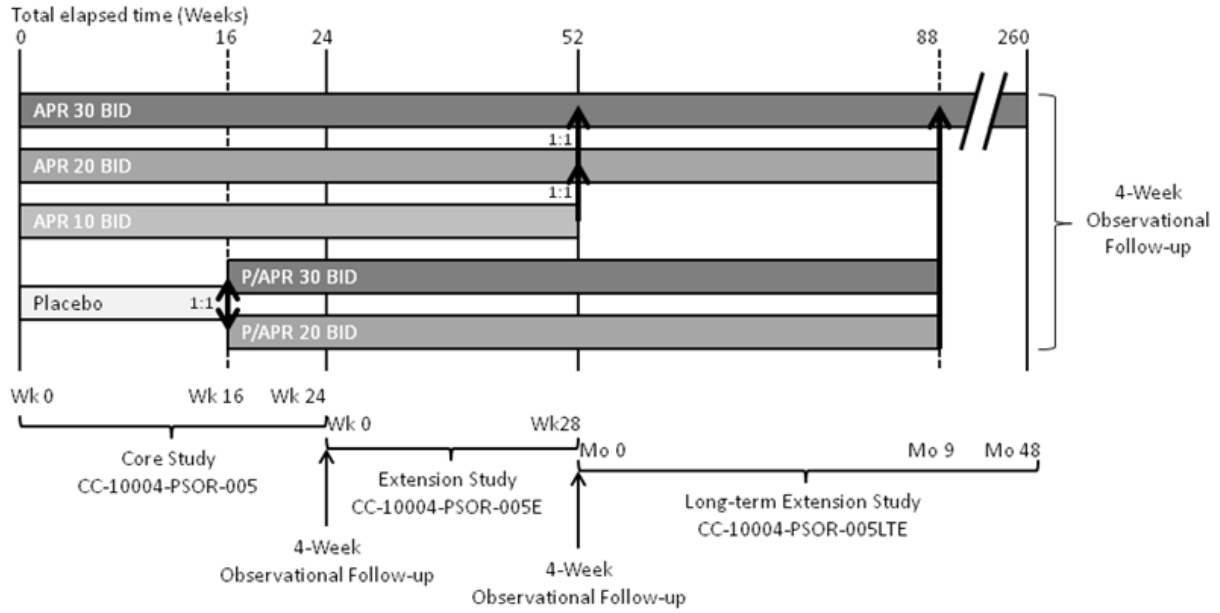
継続投与試験：アプレミラスト投与期（4 年間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間）の 3 試験で構成された。

スクリーニングの 6 ヵ月以上前に安定した慢性の局面型乾癬と診断され、局所療法の治療適応となると判断され、PASI スコアが 12 点以上、乾癬病変の BSA が 10%以上の患者を組み入れた。ベースライン時（Week 0）に適格であった被験者を、アプレミラスト 10 mg を 1 日 2 回投与する群（APR 10 BID 群）、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 でランダム割付した。

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 にアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与（プラセボ/APR 20 BID 群）又はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与（プラセボ/APR 30 BID 群）のいずれかにランダムに再割付した。中核試験で 24 週間の投与を問題なく完了した被験者に Week 24 に継続投与試験への参加を依頼し、継続投与試験に移行した被験者は中核試験の終了時と同じ用量を盲検下で継続し、52 週間の投与を問題なく完了した被験者に Week 52 に長期継続投与試験への参加を依頼した。長期継続投与試験では、継続投与試験の終了時にアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与されていた場合は盲検下で同じ用量で継続し、アプレミラスト 10 mg を 1 日 2 回投与されていた被験者は APR 20 BID 又は APR 30 BID のいずれかに再割付した。

PSOR-005 試験のデザインを Figure 3 に示す。

**Figure 3: PSOR-005 試験のデザイン**




APR = apremilast; BID = twice daily; Mo = month; P = placebo; Wk = week.
Note: At Week 16, subjects originally randomized to placebo were re-randomized 1:1 to receive either APR 20 BID or APR 30 BID. At Week 52, subjects originally randomized to APR 10 BID were re-randomized 1:1 to receive either APR 20 BID or APR 30 BID. At Week 88, all subjects transitioned to APR 30 BID. Subjects entered the 4-week observational follow-up either a) once completing the Week 24 or Week 52 visits if they did not enter the next study, or b) after their final visit if they discontinued from the study prematurely, regardless of time point.
Source:PSOR-005 治験総括報告書 Figure 1.

### 1.2.2.2. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）のデザインの要約

PSOR-011 試験は、後期第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラストの 2 用量を投与したときの有効性、薬物動態及び安全性を評価した。本試験はスクリーニング期（最長 5 週間）、プラセボ対照期（16 週間、二

重盲検）、実薬投与期（52 週間）、観察追跡期（投与終了後 4 週間）の 4 期で構成され、全試験期間は 77 週間であった。

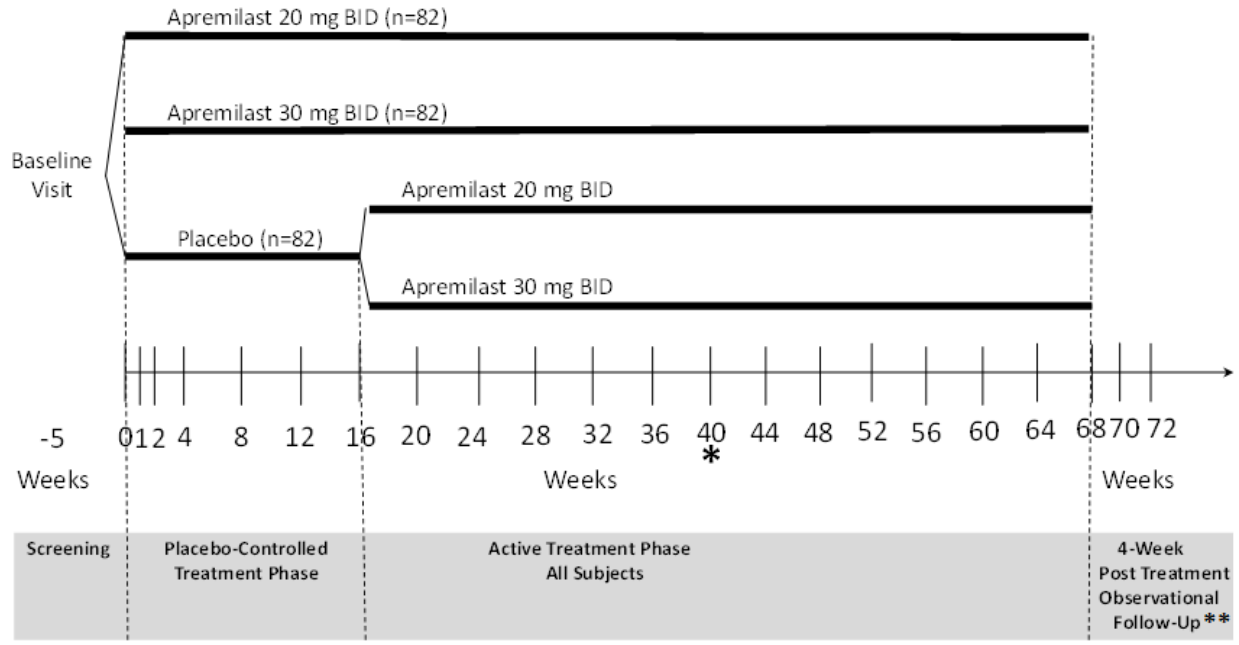
スクリーニングの 6 ヵ月以上前に安定した慢性の局面型乾癬と診断され、疾患重症度及び病変面積などから局所療法が不適と判断された又は局所療法で適切にコントロール／治療できない患者を対象とし、スクリーニング時及びベースライン時（Week 0）に PASI スコアが 12 点以上、乾癬病変の BSA が 10%以上とした。

ベースライン時（Week 0）に適格であった被験者を APR 20 BID 群、APR 30 BID 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 でランダム割付した。割付の際に、スクリーニング時の Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）の基準による PsA の有無、母集団薬物動態解析用採血の有無、及び経時的な薬物動態用採血の有無で層別した。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では、胃腸障害（主に軽度又は中等度の悪心及び下痢）を軽減するため、ベースライン時（Week 0）から 6 日間用量を漸増した（ブリスターカードを使用）。プラセボ群にはダミーの用量漸増用ブリスターカードを交付した。

Week 16 に、プラセボ対照期にプラセボ群であったすべての被験者を、APR 20 BID 又は APR 30 BID のいずれかに盲検下で 1：1 で再割付した。なお、胃腸障害を軽減し、再割付期でも盲検性を維持するため、Week 16 の週に用量漸増用のブリスターカードを使用した。プラセボ対照期に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群であった被験者には、ダミーの用量漸増用ブリスターカードを使用し、割付された用量のアプレミラストの投与を継続した。

PSOR-011 試験のデザインを Figure 4 に示す。

**Figure 4: PSOR-011 試験のデザイン**




BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
* Starting at Week 40, all non-responders (< PASI-50) had the option of adding topical therapies and/or phototherapy.
**Every subject was to enter a 4-week posttreatment Observational Follow-up Phase at the time the subject completed or discontinued the trial.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 1.

#### 1.2.2.3. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）の用量選択

PSOR-011 試験の用法･用量は､PSOR-005 試験､PsA 患者を対象とした第 2 相試験の CC-10004-PSA-001 試験（PSA-001 試験）、白人、中国人及び日本人の健康被験者を対象とした第 1 相 CC-10004-CP-018（CP-018 試験）の結果から設定した。CP-018 試験では、アプレミラストの薬物動態プロファイルが日本人と白人で同様であった。PSA-001 試験では ACR20 反応率は APR 20 BID 群、APR 40 QD ともにプラセボ群より有意に高かったものの ACR50 反応率は APR 20 BID 群では有意に高かったのに対し APR 40 QD 群では統計学的な有意差はみられなかった。また、PSOR-005 試験の白人の局面型乾癬患者では、APR 10 BID 群では有効性にプラセボとの統計学的な有意差が認められず、10 mg 1 日 2 回の効果は不十分であり、日本人患者で評価する必要はないと考えられた。よって、PSOR-011 試験での用法・用量をアプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与とした。

#### 1.2.2.4. ブリッジングの概要

PSOR-011 試験をブリッジング試験、PSOR-005 試験（北米［米国及びカナダ］で実施した後期第 2 相用量設定試験）をブリッジング対象試験とすることを計画し、臨床データパッケージの構成及びブリッジング試験（PSOR-011 試験）の実施計画について､独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との後期第 2 相試験開始前相談（受付日・番号：平成 24 年 2 月 24 日・#P2484）を実施した。その結果､外国後期第 2 相試験（PSOR-005 試験）をブリッジング対象試験、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、アプレミラストのプラセボに対する優位性が検証され、安全性及び薬物動態プロファイルが類似していることが確認された場合､外国で実施されている局面型乾癬を対象とした第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）成績を利用して本邦での臨床データパッケージを構築して承認申請することは可能と考えると助言された。

PSOR-011 試験の試験デザインは PSOR-005 試験と同様であったが、日本の試験では次の点について変更した。乾癬治療の併用は、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、医薬品以外の保湿液の使用を除いて禁止した。ただし、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。また、上述したように PSOR-011 試験ではアプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与のみを評価し、更に PSOR-011 試験では、PsA 患者での有効性も評価するため、PsA を有する患者も含めた。

PSOR-011 試験での有効性の結果は PSOR-005 試験と同様であったことから､外国人を対象とした第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）のデータを用いることが可能と判断した（2.5.4.6.1 項参照）。これら 4 試験の臨床的有効性の結果を本概要に提示する。

## 2. 個々の試験結果の要約

局面型乾癬を対象としたアプレミラストの臨床試験（評価資料）の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約を Table 3 に示す。

**Table 3:　局面型乾癬を対象としたアプレミラストの臨床試験（評価資料）の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約**

| 試験番号 | 主要評価項目の評価時点 | 有効性の結果 |
|---|---|---|
| PSOR-008 | Week 16 | 主要評価項目：<br>PASI-75 反応率は、APR 30 BID 群（33.1%）でプラセボ群（5.3%）より統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。<br>主な副次評価項目：<br>Week 16 の sPGA 反応率は、APR 30 BID 群（21.7%）でプラセボ群（3.9%）より統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。 |
| PSOR-009 | Week 16 | 主要評価項目：<br>PASI-75 反応率は、APR 30 BID 群（28.8%）でプラセボ群（5.8%）より統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。<br>主な副次評価項目：<br>Week 16 の sPGA 反応率は、APR 30 BID 群（20.4%）でプラセボ群（4.4%）より統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。 |
| PSOR-005 | Week 16 | 主要評価項目：<br>PASI-75 反応率は、APR 20 BID 群（28.7%）及び APR 30 BID 群（40.9%）でプラセボ群（5.7%）より統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）、APR 10 BID 群（11.2%）ではプラセボ群と統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.1846$）。 |
| PSOR-011 | Week 16 | 主要評価項目：<br>PASI-75 反応率は、APR 20 BID 群（23.5%）及び APR 30 BID 群（28.2%）でプラセボ群（7.1%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0032$ 及び $p = 0.0003$）。<br>主な副次評価項目：<br>Week 16 の sPGA 反応率は、APR 20 BID 群（23.9%）及び APR 30 BID 群（29.6%）でプラセボ群（8.8%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0165$ 及び $p = 0.0020$）。 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 18、PSOR-011 治験総括報告書 Table 17 及び Table 20、PSOR-008 治験総括報告書 Table 25 及び Table 27、PSOR-009 治験総括報告書 Table 25 及び Table 27.

## 2.1. 局面型乾癬患者を対象とした試験（評価資料）

### 2.1.1. PSOR-008 試験

PSOR-008 試験は進行中の第 3 相試験で、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした。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）での 4 期で構成され、全試験期間は最長 5 年間である。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、全身療法又は光線療法の治療適応のある患者を組み入れた。

適格と判定された患者をプラセボ対照期（Week 0～16）に APR 30 BID 群又はプラセボ群に 2：1 でランダム割付し、16 週間投与した。APR 30 BID 群では最初の 6 日間は漸増投与した。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（維持投与期）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、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した。プラセボ対照期にアプレミラスト群で Week 32（治療中止評価期）に PASI-75 を達成した被験者は APR 30 BID 又はプラセボに再割付されて PASI-75 が消失するまでの時間を評価し、PASI-75 が消失した時点で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。治療中止評価期の間に PASI-75 が消失した時点でいつでもアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開してよいこととした。したがって、再投与期間は被験者によって異なった。Week 32 に再割付されなかった被験者（プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者すべて［PASI 反応の有無を問わず］、及びプラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者）は、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、Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者には、治験担当医師の判断で局所療法や紫外線療法の追加を許容した。Week 52 に長期安全性評価期に移行した被験者には、効果の有無を問わず全員にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与した。

844 名がランダム割付され、APR 30 BID 群 562 名、プラセボ群 282 名となった。ベースライン時の人口統計学的特性は投与群でおおむね均衡がとれており、局面型乾癬を対象とした臨床試験での典型的な患者集団を反映していた。

主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率（最大の解析対象集団［FAS］、last observation carried forward［LOCF］）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ 33.1%及び 5.3%、$p < 0.0001$）、同様に、主な副次評価項目である Week 16 の sPGA 反応率も APR 30 BID 群はプラセボ群より統計学的に有意に高かった（それぞれ 21.7%及び 3.9%、$p < 0.0001$）。部分集団解析（性別、人種、年齢、体重、体格指数［BMI］、ベースライン時の乾癬の重症度［中等症／重症］、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］及び光線療法歴、前治療の全身療法又は光線療法の効果）でも、一貫して APR 30 BID 群ではプラセボ群より良好な結果であった。また、複合評価項目である Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率も APR 30 BID 群はプラセボ群より高かった（nominal $p < 0.0001$）。

その他の副次評価項目でも複数の項目（BSA、PASI スコアの平均値、PASI-50、そう痒 VAS、DLQI 合計スコアを含む）で APR 30 BID 群で有意な改善が認められ（$p < 0.0001$）、SF-36v2 の MCS スコアも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し（nominal $p < 0.0001$）、乾癬が好発し治療が困難な爪及び頭皮でも統計学的に意義のある改善が認められた（爪：NAPSI の変化率の平均値及び NAPSI-50 反応率、頭皮：ScPGA が 0［消失］又は 1［最小］であった被験者の割合、いずれも $p < 0.0001$）。ベースラインで掌蹠乾癬を有していた被験者は少なかったものの、PPPGA は APR 30 BID 群ではプラセボ群より改善した（ただし、群間差は統計学的に有意ではなかった）。

PASI スコア（平均値）の減少率、PASI-50、皮膚不快感／疼痛 VAS 及びそう痒 VAS など多くの項目を評価した結果、APR 30 BID 群での治療効果は Week 2 から認められ、PASI-75 反応率は Week 16 に、sPGA 反応率は Week 24 に最大となり、効果はおおむね Week 32 まで持続した。

PASI-75 を達成して Week 32（治療中止評価期）に再割付された被験者では、PASI-75 が消失するまでの時間（中央値）が、APR 30 BID に再割付された被験者（17.7 週）でプラセボに再割付された被験者（5.1 週）より有意（nominal）に長く（nominal $p < 0.0001$）、治療を継続した被験者では中止した被験者より効果が持続することが示された。Week 52 の PASI-75 反応率は、APR 30 BID に再割付された被験者で約 60%、Week 32 にプラセボに再割付されて Week 52 までプラセボを継続した被験者で 11.7%であった。また、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者で Week 52 に PASI-70 以上であった被験者は 75.3%、PASI-60 以上であった被験者は 88.3%であった

Week 32 にプラセボに再割付された被験者の 81.8%は治療中止評価期に PASI-75 が消失し、Week 52 より前にアプレミラストを再投与された。これらの被験者の多く（70.3%）は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 週以内に PASI-75 を達成した。

Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者でも、臨床的に意義のある PASI スコアの変化率（平均値）（> PASI-50）が Week 52 まで安定して持続しており、PASI-75 反応率は局所療法又は光線療法を追加した被験者でアプレミラスト単独投与より高かった。

### 2.1.2. PSOR-009 試験

PSOR-009 試験は進行中の第 3 相試験で、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした。PSOR-008 試験と同様に、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 期で構成され、全試験期間は最長 5 年間である。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、全身療法又は光線療法の治療適応のある患者を組み入れた。

適格と判定された患者をプラセボ対照期（Week 0～16）に APR 30 BID 群又はプラセボ群に 2：1 でランダム割付し、16 週間投与した。APR 30 BID 群では最初の 6 日間は漸増投与した。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（維持投与期）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、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した。プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32（治療中止評価期）に 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。PASI 改善の 50%が消失した時点で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、治療中止評価期の間に PASI 改善の 50%が消失した時点でいつでもアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開してよいこととした。したがって、再投与期間は被験者によって異なった。Week 32 に再割付されなかった被験者（プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者すべて［PASI 反応の有無を問わず］、及びプラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者）は、Week 52 までアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続した。また、Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者には、治験担当医師の判断で局所療法や紫外線療法の追加のみ許容した。Week 52 に長期安全性評価期に移行した被験者には、効果の有無を問わず全員にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与した。

413 名が 2 : 1 でランダム割付され、APR 30 BID 群 275 名、プラセボ群 138 名となった。ベースライン時の人口統計学的特性は投与群でおおむね均衡がとれており、局面型乾癬を対象とした臨床試験での典型的な患者集団を反映していた。

主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ 28.8%及び 5.8%、$p < 0.0001$）、同様に、主な副次評価項目である Week 16 の sPGA 反応率でも APR 30 BID 群はプラセボ群より統計学的に有意に高かった（それぞれ 20.4%及び 4.4%、$p < 0.0001$）。部分集団解析（性別、人種、年齢、体重、BMI、ベースライン時の乾癬の重症度［中等症／重症］、全身療法歴［従来の全身療法又は生物学的製剤による治療］及び光線療法歴、前治療の全身療法又は光線療法の効果）でも、一貫して APR 30 BID 群はプラセボ群より良好な結果であった。また、複合評価項目である Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率も APR 30 BID 群はプラセボ群より高かった（nominal $p < 0.0001$）。

その他の副次評価項目でも複数の項目（BSA、PASI スコアの平均値、PASI-50、そう痒 VAS、DLQI 合計スコアを含む）で、APR 30 BID 群で有意な改善が認められ（$p < 0.0001$）、SF-36v2 の MCS スコアも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に改善した（nominal $p = 0.0078$）。乾癬が好発し治療が困難な爪及び頭皮でも、統計学的に意義のある改善が認められた（爪：NAPSI のベースラインからの変化率の平均値［$p = 0.0052$］及び NAPSI-50 反応率［$p < 0.0001$］、頭皮：ScPGA が 0［消失］又は 1［最小］であった被験者の割合［$p < 0.0001$］）。ベースラインで掌蹠乾癬を有していた被験者は少なかったものの、PPPGA は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に改善した（nominal $p = 0.0315$）。

PASI スコア（平均値）の減少率、PASI-50、皮膚不快感／疼痛 VAS 及びそう痒 VAS など多くの項目を評価した結果、APR 30 BID 群での治療効果は Week 2 から認められた。PASI-75 反応率は Week 16 に、sPGA 反応率は Week 20 に最大となり、効果はおおむね Week 32 まで持続した。

PASI-50 を達成して Week 32（治療中止評価期）に再割付された被験者では、PASI の改善の 50%が消失するまでの時間（中央値）が、プラセボに再割付された被験者（12.4 週）より APR 30 BID に再割付された被験者（21.9 週）の方が有意（nominal）に長く（nominal $p < 0.0001$）、治療を継続した被験者では中止した被験者より効果が持続することが示された。Week 52 の PASI-50 反応率は、APR 30 BID に再割付された被験者で 80.3%、プラセボに再割付されて Week 52 までプラセボを継続した被験者で 24.2%であった。

Week 32 にプラセボに再割付された被験者の約半数（51.6%）が治療中止評価期に PASI 改善の 50%が消失して Week 52 以前にアプレミラストを再投与され、これらの 65.6%はアプレミラストの投与再開後に PASI-50 を達成した。

### 2.1.3. PSOR-005 試験

PSOR-005 試験は後期第 2 相用量設定試験であり、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした。1) 中核試験（28 週間）：スクリーニング期（5 週間）、治療期（24 週間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間：継続投与試験に移行しない場合）、2) 継続投与試験：アプレミラスト投与期（28 週間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間）、3) 長期継続投与試験：アプレミラスト投与期（4 年間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間）の 3 試験で構成された。スクリーニング時及びベースライン時に PASI スコアが 12 点以上、BSA が 10%以上で、全身療法又は光線療法の治療適応のあるある患者を組み入れた。適格と判断された患者をプラセボ、アプレミラスト 10、20 又は 30 mg（いずれも 1 日 2 回）に 1：1：1：1 でランダム割付し、16 週間投与した。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は Week 16 で実薬投与（アプレミラスト 20 又は 30 mg 1 日 2 回投与）に再割付され、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者はアプレミラストの投与を Week 24 まで継続した。継続投与試験（Week 24 に開始）では、アプレミラスト 10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回 28 週間投与した。長期継続投与試験では、第 3 相試験での用量設定に従い、すべての被験者で Week 24（すでに Week 24 を完了していた場合は Week 24 より後）にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に切り替え、更に最長 4 年間投与した。

352 名がランダム割付され、ベースラインでの疾患特性（重症度、罹病期間、病歴、全身療法歴）は投与群で同様であり、50%は過去になんらかの乾癬の全身療法（既存の全身療法又は生物学的製剤）の治療歴があった。

主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率（intent-to-treat［ITT］、LOCF）は APR 20 BID 群（28.7%）及び APR 30 BID 群（40.9%）でプラセボ群（5.7%）より統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）、APR 10 BID 群では 11.2%でプラセボ群と統計学的な有意差は認められず、明らかな用量反応性が認められた。

また、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では複数の副次評価項目（sPGA、BSA、PASI スコアの変化率、そう痒 VAS、QOL［DLQI、SF-36v2 の MCS スコア］等）で有意な臨床的ベネフィットが認められた。詳細は 2.7.6.19 項に示す。

### 2.1.4. PSOR-011 試験

PSOR-011 試験は後期第 2 相用量設定試験であり、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした。プラセボ対照期（16 週間）、実薬投与期（52 週間）、観察追跡期（投与終了後 4 週間）の 3 期で構成され、全試験期間は 77 週間であった。

254 名がプラセボ、アプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与に 1：1：1 でランダム割付された。ベースラインの疾患特性及び病歴は 3 群でおおむね同様であった。被験者はすべて日本人で、約 80%が男性、平均年齢は 50.8 歳であり、PsA を合併していた被験者は 5 名であった。ベースラインの体重（平均値）は 69.93 kg、BMI は 25.1 $kg/m^2$ で、PASI スコアは 21.20 点、罹病期間は 12.95 年、乾癬病変の BSA は 30.3%であった。乾癬が重症（PASI スコアが 20 点超）であった被験者は約 42%、乾癬病変の BSA が 20%を超えていた被験者は 64.2%で、sPGA が 4（著明）又は 5（重度）であった被験者は約 30%であった。約 38%が全身療法の治療歴を有しており、32.3%が既存の全身療法、3.5%が生物学的製剤であった。

主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率（modified intent-to-treat［mITT］、LOCF）は、APR 20 BID 群（23.5%）及び APR 30 BID 群（28.2%）でプラセボ群（7.1%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0032$ 及び $p = 0.0003$）、異なる解析対象集団（mITT 集団及び治験実施計画書に適合した［PP］集団）及び種々の欠測値の補完方法（LOCF、nonresponder imputation［NRI］等）等を用いて実施した複数の感度分析の結果でも支持された。人口統計学的及び疾患特性（ベースラインの疾患の重症度及び乾癬の全身療法の治療歴等）について部分集団解析を行った結果、主要解析と同様に、一貫して APR 30 BID 群の治療ベネフィットはプラセボ群より良好であった。APR 20 BID 群では部分集団間での一貫性が低かった。

主な副次評価項目は、ベースライン時の sPGA スコアが 3（中等度）以上で Week 16 に 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（sPGA 反応率）で、この場合ベースラインから 2 点以上減少したことになる。主要評価項目と同様、Week 16 の sPGA 反応率は APR 20 BID 群（23.9%）及び APR 30 BID 群（29.6%）でプラセボ群（8.8%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0165$ 及び $p = 0.0020$）、主要評価項目と同様の複数の感度分析（異なる解析対象集団［mITT 及び PP 集団］及び種々の欠測値の補完方法）により支持された。

その他の副次評価項目の大部分では Week 16 に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より臨床的に意義があって統計学的に有意な改善が認められ、多くの疾患特性（自他覚症状及び QOL）に対するアプレミラストの効果が示された。乾癬病変の BSA 及び PASI スコアのベースラインからの変化率、PASI-50 反応率、そう痒 VAS スコア及び DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量では、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な改善が認められ、APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より数値的に大きかった。Week 16 の PASI-90 反応率は APR 30 BID

群でプラセボ群より有意（nominal）に高かったが（nominal p = 0.0016）、APR 20 BID 群では数値的にのみ高かった（p = 0.0556）。

被験者の自己評価による評価項目でも、Week 16 のベースラインからの変化量について APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ではプラセボ群より臨床的に意義のある改善が認められた（そう痒 VAS スコア：それぞれ p = 0.0003 及び p < 0.0001、皮膚不快感／疼痛 VAS スコア：nominal p = 0.0019 及び nominal p < 0.0001、被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア：nominal p < 0.0042 及び nominal p < 0.0001）。その他の QOL 関連の評価項目でもアプレミラストの投与により有意な改善が認められ、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及び複合評価項目である 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、かつ PASI-50 を達成した被験者の割合は、いずれも APR 30 BID 群ではプラセボ群より有意（nominal）に高かった（それぞれ nominal p = 0.0119 及び nominal p = 0.0209）。なお、APR 20 BID 群ではプラセボ群より数値的には大きかったが、有意（nominal）ではなかった。

APR 30 BID 群では、PASI スコア及び乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率、そう痒 VAS スコア、皮膚不快感／疼痛 VAS スコア及び被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量で、プラセボ群より臨床的に意義のある効果が Week 2 から速やかに認められ、PASI-50 反応率では Week 4 から、PASI-75 及び sPGA 反応率では Week 8 から明らかに認められた。一方、APR 20 BID 群では、Week 16 までの評価時点をとおして、これらの評価項目はプラセボ群より数値的に高かった。

プラセボ対照期後もアプレミラスト投与を継続した被験者では、PASI-75 反応率は Week 68 まで高かった。さらに、APR 30 BID 群では投与期間をとおして APR 20 BID 群より PASI-75 反応率が高かった。Week 16 にプラセボ群から APR 20 BID 又は APR 30 BID に再割付された被験者での PASI-75 反応率は、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで改善が認められた。これらの反応率は全般的に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。

プラセボ対照期後もアプレミラスト投与を継続した被験者で投与期間をとおして有効性が維持された。プラセボ対照期にみられた用量反応性（APR 30 BID で APR 20 BID より有効）は Week 16 から 68 まで示された。Week 16 にプラセボ群から APR 20 BID 又は APR 30 BID に再割付された被験者では、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者と同様に、有効性が認められた。

以上のように、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者でアプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与がプラセボより有効な治療であることが示された。30 mg 1 日 2 回投与では、多くの評価項目でプラセボより速やかで一貫性のある持続的なベネフィットが認められ、人口統計学的及び疾患などについての複数の部分集団でも同様であった。一方、20 mg 1 日 2 回投与では 30 mg より頑健性が低かった。本試験の結果から、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者でアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与による有効性のエビデンスが示された。

# 3. 全試験をとおしての結果の比較と解析

本項では、試験デザインが類似している第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）、これら 2 試験の併合解析、第 2 相試験（PSOR-005 試験及び PSOR-011 試験）の結果を別に示す。

## 3.1. 外国第 3 相試験の試験対象集団

2 つの第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの疾患特性について、試験別及び併合解析の結果を以下に示す。PSOR-005 試験及び PSOR-011 試験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、2.7.3（局面型乾癬）3.2.2.1 項及び 3.2.2.2 項に示す。

### 3.1.1. 被験者の内訳

#### 3.1.1.1. 試験別の被験者の内訳

##### 3.1.1.1.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

プラセボ対照期に PSOR-008 試験では 844 名がランダム割付されて 842 名（99.8%）が治験薬を 1 回以上投与され、PSOR-009 試験では 413 名が割付されて 408 名（98.8%）が治験薬を 1 回以上投与された（Table 4）。PSOR-009 試験では 2 名が治験薬を交付されず、FAS から除外された。PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験のほとんどの被験者（それぞれ 89.1%及び 85.0%）が Week 16（主要評価項目の時点）を完了した。

プラセボ対照期に投与を中止した被験者の割合は、PSOR-008 試験では両投与群で同様であったが（プラセボ群 11.7%、APR 30 BID 群 10.5%）、PSOR-009 試験ではプラセボ群（18.1%）で APR 30 BID 群（12.7%）より高く、有害事象による投与中止割合は PSOR-008 試験ではプラセボ群（1.8%）で APR 30 BID 群（4.1%）より低く、PSOR-009 試験では両投与群で同様であった（それぞれ 5.8%、4.4%）。

**Table 4: プラセボ対照期（Week 0～16）の被験者の内訳（ランダム割付被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Subjects Who: | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 138) | APR 30 BID (n = 275) | Total (N = 413) |
| Entered Placebo-controlled Phase | 282 (100.0) | 562 (100.0) | 844 (100.0) | 137 (99.3) | 274 (99.6) | 411 (99.5) |
| Took at least 1 dose of study drug | 282 (100.0) | 560 (99.6) | 842 (99.8) | 136 (98.6) | 272 (98.9) | 408 (98.8) |
| Completed | 249 (88.3) | 503 (89.5) | 752 (89.1) | 112 (81.2) | 239 (86.9) | 351 (85.0) |
| Discontinued[a] | 33 (11.7) | 59 (10.5) | 92 (10.9) | 25 (18.1) | 35 (12.7) | 60 (14.5) |
| Adverse event | 5 (1.8) | 23 (4.1) | 28 (3.3) | 8 (5.8) | 12 (4.4) | 20 (4.8) |
| Lack of efficacy | 7 (2.5) | 2 (0.4) | 9 (1.1) | 2 (1.4) | 3 (1.1) | 5 (1.2) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 7 (1.2) | 7 (0.8) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Withdrawal by subject | 9 (3.2) | 12 (2.1) | 21 (2.5) | 7 (5.1) | 9 (3.3) | 16 (3.9) |
| Death | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow up | 9 (3.2) | 7 (1.2) | 16 (1.9) | 6 (4.3) | 6 (2.2) | 12 (2.9) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 1 (0.4) | 7 (1.2) | 8 (0.9) | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (0.7) |
| Other | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (0.7) |
| Completed and entered Maintenance Phase[b] | 245 (86.9) | 494 (87.9) | 739 (87.6) | 108 (78.3) | 234 (85.1) | 342 (82.8) |
| Completed but did not enter Maintenance Phase[c] | 4 (1.4) | 9 (1.6) | 13 (1.5) | 4 (2.9) | 5 (1.8) | 9 (2.2) |
| Discontinued | | | | | | |
| Adverse event | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Lack of efficacy | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| Noncompliance with study drug | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.7) | 3 (1.1) | 4 (1.0) |
| Death | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 2 (1.4) | 1 (0.4) | 3 (0.7) |
| Other | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.2) |
| Posttreatment Observational Follow-up | | | | | | |
| Entered | 5 (1.8) | 26 (4.6) | 31 (3.7) | 7 (5.1) | 12 (4.4) | 19 (4.6) |
| Completed | 4 (1.4) | 22 (3.9) | 26 (3.1) | 6 (4.3) | 10 (3.6) | 16 (3.9) |

APR = apremilast; BID = twice daily.

[a] Included subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).

[b] Included subjects who had study drug dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16 through 32).

[c] Included subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase (Weeks 0 through 16) on a date no earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 5、PSOR-009 治験総括報告書 Table 5.

#### 3.1.1.1.2. 維持投与期（Week 16～32）

プラセボ対照期を完了した被験者はすべて維持投与期への移行に際して適格であった。維持投与期に移行したのは PSOR-008 試験で 739 名、PSOR-009 試験で 342 名であった（Table 5）。維持投与期に投与を中止した被験者の割合は、PSOR-008 試験では両投与群で同様であったが（プラセボ/APR 30 BID 群 12.2%、APR 30 BID/APR 30 BID 群 14.2%）、PSOR-009 試験ではプラセボ/APR 30 BID 群（7.4%）で APR 30 BID/APR 30 BID 群（17.1%）より低かった。

維持投与期に有害事象により投与を中止した割合は、PSOR-008 試験ではプラセボ/APR 30 BID 群で 3.7%、APR 30 BID/APR 30 BID 群で 1.6%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 1.9%及び 3.4%で、効果不十分により中止したのは、PSOR-008 試験ではプラセボ/APR 30 BID 群で 6.1%、APR 30 BID/APR 30 BID 群で 7.5%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 2.8%及び 8.1%であった。

**Table 5: 維持投与期（Week 16～32）の被験者の内訳（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Subjects Who: | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | Placebo/ APR 30 BID (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 494) | Total (N = 739) | Placebo/ APR 30 BID (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 234) | Total (N = 342) |
| Entered Maintenance Phase[a] | 245 (100.0) | 494 (100.0) | 739 (100.0) | 108 (100.0) | 234 (100.0) | 342 (100.0) |
| Took at least 1 dose of study drug | 244 (99.6) | 493 (99.8) | 737 (99.7) | 108 (100.0) | 234 (100.0) | 342 (100.0) |
| Completed | 215 (87.8) | 424 (85.8) | 639 (86.5) | 100 (92.6) | 194 (82.9) | 294 (86.0) |
| Discontinued[b] | 30 (12.2) | 70 (14.2) | 100 (13.5) | 8 (7.4) | 40 (17.1) | 48 (14.0) |
| Adverse event | 9 (3.7) | 8 (1.6) | 17 (2.3) | 2 (1.9) | 8 (3.4) | 10 (2.9) |
| Lack of efficacy | 15 (6.1) | 37 (7.5) | 52 (7.0) | 3 (2.8) | 19 (8.1) | 22 (6.4) |
| Noncompliance with study drug | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| Withdrawal by subject | 3 (1.2) | 12 (2.4) | 15 (2.0) | 1 (0.9) | 7 (3.0) | 8 (2.3) |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 9 (1.8) | 9 (1.2) | 2 (1.9) | 3 (1.3) | 5 (1.5) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.6) |
| Completed and entered Randomized Treatment Withdrawal Phase[c] | 208 (84.9) | 399 (80.8) | 607 (82.1) | 96 (88.9) | 181 (77.4) | 277 (81.0) |
| Completed but did not enter Randomized Treatment Withdrawal Phase[d] | 7 (2.9) | 25 (5.1) | 32 (4.3) | 4 (3.7) | 13 (5.6) | 17 (5.0) |
| Adverse event | 1 (0.4) | 3 (0.6) | 4 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 4 (1.6) | 17 (3.4) | 21 (2.8) | 1 (0.9) | 8 (3.4) | 9 (2.6) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| Withdrawal by subject | 2 (0.8) | 2 (0.4) | 4 (0.5) | 3 (2.8) | 3 (1.3) | 6 (1.8) |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| Posttreatment Observational Follow-up | | | | | | |
| Entered | 18 (7.3) | 43 (8.7) | 61 (8.3) | 3 (2.8) | 24 (10.3) | 27 (7.9) |
| Completed | 17 (6.9) | 38 (7.7) | 55 (7.4) | 2 (1.9) | 21 (9.0) | 23 (6.7) |

APR = apremilast; BID = twice daily; IP = investigational product.
[a] Includes subjects who had IP dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16 to 32).
[b] Included subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16 through 32) on a date earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week).
[c] Included subjects who were rerandomized at Week 32 and/or had IP dispensed for the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 through 52).
[d] Included subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16 through 32) on a date no earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week).
Note: Percentages are based on subjects who entered the Maintenance Phase.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 6、PSOR-009 治験総括報告書 Table 6.

### 3.1.1.1.3. 治療中止評価期（Week 32～52）

治療中止評価期の結果は 2 つの被験者集団で示す。

1. 治療中止評価期（Week 32）に再割付された被験者（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75［PSOR-008 試験］又は PASI-50［PSOR-009 試験］を達成した被験者）（有効性の結果は 2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.3.1 項に記載）
2. 治療中止評価期（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 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、若しくはプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者［両試験とも効果の有無は問わず］）（有効性の結果は 2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.3.2 項に記載）

#### 3.1.1.1.3.1. Week 32 に再割付された被験者

Week 32 に APR 30 BID 又はプラセボに再割付された被験者は、PSOR-008 試験では 154 名（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成した被験者）、PSOR-009 試験では 123 名（プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成した被験者）であった（Table 6）。PSOR-008 試験では APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群ともに 77 名、PSOR-009 試験ではそれぞれ 62 名及び 61 名であった。

Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期の投与中止割合は、PSOR-008 試験では両投与群で同様で（いずれも 5.2%）、PSOR-009 試験では APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群（19.4%）で APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群（8.2%）より高かった。PSOR-009 試験で多かった中止理由は効果不十分、被験者の意思、有害事象及び追跡不能であった。有害事象による投与中止割合は、両試験ともいずれの投与群でも低かった（Table 6）。

**Table 6: 治療中止評価期（Week 32～52）に再割付された被験者の内訳（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | | | PSOR-009 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Total (N = 154) | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] | Total (N = 123) |
| | All | Retreated with APR 30 BID[c] | | | All | Retreated with APR 30 BID[c] | | |
| **Subject Who:** | **n (%)** | **n** | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | **n** | **n (%)** | **n (%)** |
| Entered Randomized Treatment Withdrawal Phase | 77 (100.0) | 64 | 77 (100.0) | 154 (100.0) | 62 (100.0) | 32 | 61 (100.0) | 123 (100.0) |
| Took at least 1 dose of study drug | 77 (100.0) | 64 | 77 (100.0) | 154 (100.0) | 62 (100.0) | 32 | 61 (100.0) | 123 (100.0) |
| Completed | 73 (94.8) | 60 | 73 (94.8) | 146 (94.8) | 50 (80.6) | 28 | 56 (91.8) | 106 (86.2) |
| Discontinued[d] | 4 (5.2) | 4 | 4 (5.2) | 8 (5.2) | 12 (19.4) | 4 | 5 (8.2) | 17 (13.8) |
| Adverse event | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.6) | 2 (3.2) | 0 | 1 (1.6) | 3 (2.4) |
| Lack of efficacy | 1 (1.3) | 1 | 1 (1.3) | 2 (1.3) | 4 (6.5) | 2 | 0 | 4 (3.3) |
| Noncompliance with study drug | 1 (1.3) | 1 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 1 (1.3) | 1 | 0 | 1 (0.6) | 3 (4.8) | 1 | 3 (4.9) | 6 (4.9) |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| Lost to follow-up | 1 (1.3) | 1 | 2 (2.6) | 3 (1.9) | 2 (3.2) | 1 | 0 | 2 (1.6) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 (0.8) |
| Completed and entered Long-term Extension Phase[e] | 72 (93.5) | 59 | 68 (88.3) | 140 (90.9) | 47 (75.8) | 26 | 54 (88.5) | 101 (82.1) |
| Completed and did not enter Long-term Extension Phase[f] | 1 (1.3) | 1 | 5 (6.5) | 6 (3.9) | 3 (4.8) | 2 | 2 (3.3) | 5 (4.1) |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 1 (1.3) | 1 | 0 | 1 (0.6) | 3 (4.8) | 2 | 2 (3.3) | 5 (4.1) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 0 | 3 (3.9) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Subjects who were rerandomized to placebo and resumed APR 30 BID prior to Week 52.

[d] Included subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 through 52) on a date earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).

[e] Included subjects who had study drug dispensed for the Long-term Extension Phase (Weeks 52 through 260).

[f] Included subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 through 52) on a date no earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).

Note: Subjects who were rerandomized to placebo or APR 30 BID in the Randomized Treatment Withdrawal Phase were PASI-75 responders at Week 32 in Study PSOR-008 and were PASI-50 responders at Week 32 in Study PSOR-009.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 7、PSOR-009 治験総括報告書 Table 7.

#### 3.1.1.1.3.2. Week 32 に再割付されなかった被験者

Week 32 に再割付されなかった被験者の内訳を Table 7 に示す。Week 32 に再割付されなかったのは、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。

Week 32 に再割付されなかった被験者での治療中止評価期の投与中止割合は、PSOR-008 試験ではプラセボ/APR 30 BID/APR 30 BID 群と APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群でおおむね同程度で（それぞれ 21.6%及び 24.9%）、効果不十分による投与中止割合も両投与群で同程度であった（それぞれ 15.9%及び 14.3%）。PSOR-009 試験では、プラセボ/APR 30 BID/APR 30 BID 群の方が APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群より低く（それぞれ 12.5%及び 29.3%）、主に効果不十分による中止割合の差（プラセボ/APR 30 BID/APR 30 BID 群 5.2%及び APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群 22.4%）によると考えられた。プラセボ/APR 30 BID/APR 30 BID 群は Week 32 での PASI 反応の有無にかかわらずプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者すべてであったが、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群は Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者のみであったことから、この結果は予測できるものであった。

**Table 7: 治療中止評価期（Week 32～52）に再割付されなかった被験者の内訳（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008[a] | | | | | PSOR-009[b] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 208)[c] | | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 245)[d] | | Total | Placebo/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 96)[c] | | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 58)[d] | | Total |
| | All | Plus T/P[e] | All | Plus T/P[e] | (N = 453) | All | Plus T/P[e] | All | Plus T/P[e] | (N = 154) |
| **Subject Who:** | **n (%)** | **n** | **n (%)** | **n** | **n (%)** | **n (%)** | **n** | **n (%)** | **n** | **n (%)** |
| Entered Randomized Treatment Withdrawal Phase | 208 (100.0) | 91 | 245 (100.0) | 126 | 453 (100.0) | 96 (100.0) | 17 | 58 (100.0) | 28 | 154 (100.0) |
| Took at least 1 dose of study drug | 208 (100.0) | 91 | 245 (100.0) | 126 | 453 (100.0) | 96 (100.0) | 17 | 58 (100.0) | 28 | 154 (100.0) |
| Completed | 163 (78.4) | 73 | 184 (75.1) | 105 | 347 (76.6) | 84 (87.5) | 11 | 41 (70.7) | 19 | 125 (81.2) |
| Discontinued[f] | 45 (21.6) | 18 | 61 (24.9) | 21 | 106 (23.4) | 12 (12.5) | 6 | 17 (29.3) | 9 | 29 (18.8) |
| Adverse event | 5 (2.4) | 0 | 6 (2.4) | 2 | 11 (2.4) | 1 (1.0) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Lack of efficacy | 33 (15.9) | 15 | 35 (14.3) | 12 | 68 (15.0) | 5 (5.2) | 2 | 13 (22.4) | 7 | 18 (11.7) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 6 (2.9) | 2 | 12 (4.9) | 6 | 18 (4.0) | 4 (4.2) | 2 | 3 (5.2) | 2 | 7 (4.5) |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 5 (2.0) | 1 | 5 (1.1) | 1 (1.0) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.3) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (1.0) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Other | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Completed and entered Long-term Extension Phase[g] | 153 (73.6) | 68 | 166 (67.8) | 92 | 319 (70.4) | 80 (83.3) | 9 | 35 (60.3) | 16 | 115 (74.7) |
| Completed and did not enter Long-term Extension Phase[h] | 10 (4.8) | 5 | 18 (7.3) | 13 | 28 (6.2) | 4 (4.2) | 2 | 6 (10.3) | 3 | 10 (6.5) |
| Adverse event | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.4) | 1 | 3 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 4 (1.9) | 2 | 8 (3.3) | 5 | 12 (2.6) | 3 (3.1) | 2 | 5 (8.6) | 3 | 8 (5.2) |
| Noncompliance with study drug | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 3 (1.4) | 2 | 8 (3.3) | 6 | 11 (2.4) | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.6) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = added topical or ultraviolet B phototherapy.

[a] In Study PSOR-008, the placebo/APR 30 BID/APR 30 BID treatment arm includes responders (≥ PASI-75) in addition to partial responders (PASI-50 to PASI-74) and nonresponders (< PASI-50). The APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID arm only includes partial responders (PASI-50 to PASI-74) and nonresponders (< PASI-50).

[b] In Study PSOR-009, the placebo/APR 30 BID/APR 30 BID treatment arm includes responders (≥ PASI-75) and partial responders (PASI-50 to PASI-74) in addition to nonresponders (< PASI-50). The APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID arm only includes nonresponders (< PASI-50).

[c] Subjects who were randomized to placebo at baseline, were not rerandomized at Week 32, and entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.

[d] Subjects who were randomized to APR 30 BID at baseline, were not rerandomized at Week 32, and entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
[e] Subjects who added T/P therapies in the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
[f] Includes subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 through 52) on a date earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).
[g] Included subjects who had study drug dispensed for the Long-term Extension Phase (Weeks 52 through 260).
[h] Included subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 through 52) on a date no earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 8、PSOR-009 治験総括報告書 Table 8.

### 3.1.1.2. 併合解析での被験者の内訳

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験でスクリーニングされた被験者は 1690 名で、そのうち 1257 名がランダムに割付された。スクリーニングで不適格とされて割付されなかった理由を Table 14.1.1 に示す。

#### 3.1.1.2.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

2 試験で 1257 名（プラセボ群 420 名、APR 30 BID 群 837 名）がランダム割付され、このうちプラセボ群 418 名（99.5%）及び APR 30 BID 群 832 名（99.4%）が 1 回以上治験薬を投与された（Table 8）。プラセボ群では 86.0%、APR 30 BID 群では 88.6%が Week 16（主要評価項目の評価時）を完了し、プラセボ対照期に投与を中止した主な理由は有害事象（プラセボ群 3.1%及び APR 30 BID 群 4.2%）、効果不十分（それぞれ 2.1%及び 0.6%）であった。

**Table 8: プラセボ対照期（Week 0～16）の被験者の内訳（ランダム割付被験者）（併合解析）**

| Subject Who: | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 420) | APR 30 BID (n = 837) | Total (N = 1257) |
| Entered Placebo-controlled Phase | 419 (99.8) | 836 (99.9) | 1255 (99.8) |
| Took at least 1 dose of study drug | 418 (99.5) | 832 (99.4) | 1250 (99.4) |
| Completed | 361 (86.0) | 742 (88.6) | 1103 (87.7) |
| Discontinued[a] | 58 (13.8) | 94 (11.2) | 152 (12.1) |
| Adverse event | 13 (3.1) | 35 (4.2) | 48 (3.8) |
| Lack of efficacy | 9 (2.1) | 5 (0.6) | 14 (1.1) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 8 (1.0) | 8 (0.6) |
| Withdrawal by subject | 16 (3.8) | 21 (2.5) | 37 (2.9) |
| Death | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| Lost to follow-up | 15 (3.6) | 13 (1.6) | 28 (2.2) |
| Protocol violation | 2 (0.5) | 9 (1.1) | 11 (0.9) |
| Other | 2 (0.5) | 3 (0.4) | 5 (0.4) |
| Completed and entered Maintenance Phase[b] | 353 (84.0) | 728 (87.0) | 1081 (86.0) |
| Completed and did not enter Maintenance Phase[c] | 8 (1.9) | 14 (1.7) | 22 (1.8) |
| Adverse event | 1 (0.2) | 3 (0.4) | 4 (0.3) |
| Lack of efficacy | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.2) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Withdrawal by subject | 2 (0.5) | 3 (0.4) | 5 (0.4) |
| Death | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Protocol violation | 2 (0.5) | 3 (0.4) | 5 (0.4) |
| Other | 2 (0.5) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |

APR = apremilast; BID = twice daily.
[a] Included subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).
[b] Included subjects who had study drug dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16 through 32).
[c] Included subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase (Weeks 0 through 16) on a date no earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.1.2.1.

#### 3.1.1.2.2. 維持投与期（Week 16～32）

プラセボ対照期を完了した被験者はすべて維持投与期への移行に際して適格であった。維持投与期に移行したのは 1081 名（プラセボ/APR 30 BID 群 353 名、APR 30 BID/APR 30 BID 群 728 名）で、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 群より低かった（それぞれ 10.8%及び 15.1%）（Table 9）。有害事象による投与中止割合は APR 30 BID/APR 30 BID 群でプラセボ群/APR 30 BID より低かったが（それぞれ 3.1%及び 2.2%）、効果不十分（5.1%及び 7.7%）及び

被験者の意思（1.1%及び2.6%）による投与中止割合はAPR 30 BID/APR 30 BID群でプラセボ群/APR 30 BIDより高かった。

**Table 9:　維持投与期（Week 16～32）の被験者の内訳（併合解析）**

| Subject Who: | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 420) | APR 30 BID (n = 837) | Total (N = 1257) |
| Entered Maintenance Phase | 353 (100.0) | 728 (100.0) | 1081 (100.0) |
| Took at least 1 dose of study drug | 352 (99.7) | 727 (99.9) | 1079 (99.8) |
| Completed | 315 (89.2) | 618 (84.9) | 933 (86.3) |
| Discontinued[a] | 38 (10.8) | 110 (15.1) | 148 (13.7) |
| Adverse event | 11 (3.1) | 16 (2.2) | 27 (2.5) |
| Lack of efficacy | 18 (5.1) | 56 (7.7) | 74 (6.8) |
| Noncompliance with study drug | 1 (0.3) | 3 (0.4) | 4 (0.4) |
| Withdrawal by subject | 4 (1.1) | 19 (2.6) | 23 (2.1) |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 2 (0.6) | 12 (1.6) | 14 (1.3) |
| Protocol violation | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 1 (0.3) | 4 (0.5) | 5 (0.5) |
| Completed and entered Randomized Withdrawal Phase[b] | 304 (86.1) | 580 (79.7) | 884 (81.8) |
| Completed and did not enter Randomized Withdrawal Phase[c] | 11 (3.1) | 38 (5.2) | 49 (4.5) |
| Adverse event | 1 (0.3) | 3 (0.4) | 4 (0.4) |
| Lack of efficacy | 5 (1.4) | 25 (3.4) | 30 (2.8) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.3) |
| Withdrawal by subject | 5 (1.4) | 5 (0.7) | 10 (0.9) |
| Death | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Protocol violation | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |

APR = apremilast; BID = twice daily.

[a] Included subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16 through 32) on a date earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week).

[b] Included subjects who were rerandomized at Week 32 and/or had study drug dispensed for the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 through 52).

[c] Included subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16 through 32) on a date no earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week).

Note: Percentages are based on subjects who entered the Maintenance Phase.

Source: 5.3.5.3.1項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.1.2.2.

### 3.1.2.　人口統計学的特性

#### 3.1.2.1.　試験別の人口統計学的特性

ベースラインでの人口統計学的特性は両試験で同様で、投与群間でおおむね均衡がとれており、局面型乾癬を対象とした臨床試験で典型的な集団であった（Table 10）。PSOR-008試験及びPSOR-009試験では、白人がそれぞれ89.7%及び92.0%、男性が67.9%及び67.2%であり、年齢の中央値は46.0歳及び45.4歳であった。体重及びBMIの平均値は、PSOR-008試験（93.38 kg及び31.26 kg/$m^2$）とPSOR-009試験（91.10 kg及び30.80 kg/$m^2$）で同様で、両試験とも約50%が肥満（BMIが30 kg/$m^2$以上）、約25%が病的肥満（BMIが35 kg/$m^2$以上）であった。PSOR-008試験及びPSOR-009試験での人口統計学的特性プロファイルは、中等症～重症の局面型乾癬患者集団とおおむね同様であると考えられた。地域は、PSOR-008試験では米国が約35%、カナダが約38%、欧州及びその他が各約14%で、PSOR-009試験では米国が約50%、カナダが約22%、欧州が約28%であった。

**Table 10: ベースラインでの人口統計学的特性（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Demographic Characteristic | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) | Total (N = 411) |
| Age, years | | | | | | |
| n | 282 | 562 | 844 | 137 | 274 | 411 |
| Mean ± SD | 46.5 ± 12.72 | 45.8 ± 13.07 | 46.0 ± 12.95 | 45.7 ± 13.38 | 45.3 ± 13.05 | 45.4 ± 13.15 |
| Median (min – max) | 46.0 (20 – 82) | 46.0 (18 – 80) | 46.0 (18 – 82) | 46.0 (22 – 73) | 45.5 (18 – 83) | 46.0 (18 – 83) |
| Age category 1, n (%) | | | | | | |
| < 65 years | 258 (91.5) | 514 (91.5) | 772 (91.5) | 123 (89.8) | 252 (92.0) | 375 (91.2) |
| ≥ 65 years | 24 (8.5) | 48 (8.5) | 72 (8.5) | 14 (10.2) | 22 (8.0) | 36 (8.8) |
| Age category 2, n (%) | | | | | | |
| < 40 years | 91 (32.3) | 183 (32.6) | 274 (32.5) | 49 (35.8) | 98 (35.8) | 147 (35.8) |
| 40 to < 65 years | 167 (59.2) | 331 (58.9) | 498 (59.0) | 74 (54.0) | 154 (56.2) | 228 (55.5) |
| 65 to < 75 years | 19 (6.7) | 45 (8.0) | 64 (7.6) | 14 (10.2) | 21 (7.7) | 35 (8.5) |
| 75 to < 85 years | 5 (1.8) | 3 (0.5) | 8 (0.9) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| ≥ 85 years | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sex, n (%) | | | | | | |
| Male | 194 (68.8) | 379 (67.4) | 573 (67.9) | 100 (73.0) | 176 (64.2) | 276 (67.2) |
| Female | 88 (31.2) | 183 (32.6) | 271 (32.1) | 37 (27.0) | 98 (35.8) | 135 (32.8) |
| Race, n (%) | | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 5 (1.8) | 2 (0.4) | 7 (0.8) | 1 (0.7) | 1 (0.4) | 2 (0.5) |
| Asian | 16 (5.7) | 28 (5.0) | 44 (5.2) | 6 (4.4) | 8 (2.9) | 14 (3.4) |
| Black or African American | 10 (3.5) | 18 (3.2) | 28 (3.3) | 2 (1.5) | 13 (4.7) | 15 (3.6) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.4) | 5 (0.9) | 6 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| White | 250 (88.7) | 507 (90.2) | 757 (89.7) | 128 (93.4) | 250 (91.2) | 378 (92.0) |
| Other | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 13 (4.6) | 32 (5.7) | 45 (5.3) | 20 (14.6) | 37 (13.5) | 57 (13.9) |
| Not Hispanic or Latino | 269 (95.4) | 530 (94.3) | 799 (94.7) | 117 (85.4) | 237 (86.5) | 354 (86.1) |
| Region, n (%) | | | | | | |
| USA | 98 (34.8) | 196 (34.9) | 294 (34.8) | 65 (47.4) | 141 (51.5) | 206 (50.1) |
| Canada | 106 (37.6) | 211 (37.5) | 317 (37.6) | 30 (21.9) | 62 (22.6) | 92 (22.4) |
| Europe | 37 (13.1) | 80 (14.2) | 117 (13.9) | 42 (30.7) | 71 (25.9) | 113 (27.5) |
| Rest of the World | 41 (14.5) | 75 (13.3) | 116 (13.7) | 0 | 0 | 0 |

**Table 10: ベースラインでの人口統計学的特性（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| Demographic Characteristic | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) | Total (N = 411) |
| Weight, kg | | | | | | |
| n | 282 | 562 | 844 | 137 | 274 | 411 |
| Mean ± SD | 93.69 ± 23.227 | 93.22 ± 21.376 | 93.38 ± 21.999 | 90.51 ± 22.474 | 91.40 ± 23.026 | 91.10 ± 22.820 |
| Median (min – max) | 92.00 (45.0 – 185.9) | 90.20 (46.0 – 175.1) | 90.90 (45.0 – 185.9) | 85.20 (51.0 – 191.1) | 90.45 (46.5 – 196.0) | 88.90 (46.5 – 196.0) |
| Weight category, n (%) | | | | | | |
| < 70 kg | 37 (13.1) | 66 (11.7) | 103 (12.2) | 20 (14.6) | 48 (17.5) | 68 (16.5) |
| ≥ 70 to < 85 kg | 73 (25.9) | 140 (24.9) | 213 (25.2) | 46 (33.6) | 62 (22.6) | 108 (26.3) |
| ≥ 85 to < 100 kg | 70 (24.8) | 171 (30.4) | 241 (28.6) | 30 (21.9) | 83 (30.3) | 113 (27.5) |
| ≥ 100 kg | 102 (36.2) | 185 (32.9) | 287 (34.0) | 41 (29.9) | 81 (29.6) | 122 (29.7) |
| Height, cm | | | | | | |
| n | 281 | 562 | 843 | 137 | 274 | 411 |
| Mean ± SD | 172.75 ± 9.522 | 172.63 ± 9.450 | 172.67 ± 9.469 | 171.77 ± 9.632 | 171.73 ± 10.193 | 171.74 ± 9.998 |
| Median (min – max) | 174.50 (147.0 – 196.0) | 173.25 (142.5 – 199.0) | 173.60 (142.5 – 199.0) | 172.70 (147.3 – 196.0) | 172.50 (144.1 – 198.0) | 172.70 (144.1 – 198.0) |
| BMI[a], kg/m² | | | | | | |
| n | 281 | 562 | 843 | 137 | 274 | 411 |
| Mean ± SD | 31.28 ± 7.362 | 31.24 ± 6.667 | 31.26 ± 6.902 | 30.69 ± 7.102 | 30.86 ± 6.680 | 30.80 ± 6.816 |
| Median (min – max) | 29.50 (16.8 – 64.3) | 30.50 (17.2 – 65.3) | 30.10 (16.8 – 65.3) | 30.00 (18.4 – 60.2) | 29.85 (17.7 – 54.3) | 29.90 (17.7 – 60.2) |
| BMI category, n (%) | | | | | | |
| < 25 kg/m² | 45 (16.0) | 91 (16.2) | 136 (16.1) | 27 (19.7) | 54 (19.7) | 81 (19.7) |
| ≥ 25 to < 30 kg/m² | 101 (35.8) | 175 (31.1) | 276 (32.7) | 40 (29.2) | 85 (31.0) | 125 (30.4) |
| ≥ 30 to < 35 kg/m² | 60 (21.3) | 156 (27.8) | 216 (25.6) | 37 (27.0) | 64 (23.4) | 101 (24.6) |
| ≥ 35 to < 40 kg/m² | 43 (15.2) | 83 (14.8) | 126 (14.9) | 22 (16.1) | 42 (15.3) | 64 (15.6) |
| ≥ 40 kg/m² | 32 (11.3) | 57 (10.1) | 89 (10.5) | 11 (8.0) | 29 (10.6) | 40 (9.7) |
| Missing | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 |
| Alcoholic beverage drinking, n (%) | | | | | | |
| Yes | 196 (69.5) | 390 (69.4) | 586 (69.4) | 82 (59.9) | 176 (64.2) | 258 (62.8) |
| No | 86 (30.5) | 172 (30.6) | 258 (30.6) | 55 (40.1) | 98 (35.8) | 153 (37.2) |
| Tobacco use, n (%)[b] | | | | | | |
| Current user | 92 (32.6) | 202 (35.9) | 294 (34.8) | 61 (44.5) | 101 (36.9) | 162 (39.4) |
| Past user | 77 (27.3) | 158 (28.1) | 235 (27.8) | 29 (21.2) | 63 (23.0) | 92 (22.4) |
| Non-user | 112 (39.7) | 201 (35.8) | 313 (37.1) | 47 (34.3) | 110 (40.1) | 157 (38.2) |
| Missing | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; USA = United States of America.

[a] Body mass index was based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product and the height measurement taken at screening.

[b] The past user category excludes subjects who were also current users.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 12、PSOR-009 治験総括報告書 Table 12.

### 3.1.2.2. 併合解析での人口統計学的特性

ベースラインでの人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれており、局面型乾癬を対象とした臨床試験で典型的な集団であった（Table 11）。被験者の 90.4%は白人で、67.6%が男性であり、年齢の中央値は 46.0 歳であった。体重及び BMI の平均値は、プラセボ群（92.65 kg 及び 31.09 kg/m$^2$）と APR 30 BID 群（92.62 kg 及び 31.12 kg/m$^2$）で同様で、50.8%が肥満（BMI が 30 kg/m$^2$ 以上）、25.5%が病的肥満（BMI が 35 kg/m$^2$ 以上）であった。地域は米国が約 40%、カナダが約 33%、欧州が約 18%、その他が約 9%であった。

**Table 11: ベースラインでの人口統計学的特性（FAS）（併合解析）**

| Demographic Characteristic | Placebo (n = 419) | APR 30 BID (n = 836) | Total (N = 1255) |
|---|---|---|---|
| Age, years | | | |
| n | 419 | 836 | 1255 |
| Mean ± SD | 46.2 ± 12.93 | 45.6 ± 13.06 | 45.8 ± 13.01 |
| Median (min – max) | 46.0 (20 – 82) | 46.0 (18 – 83) | 46.0 (18 – 83) |
| Age category 1, n (%) | | | |
| < 65 years | 381 (90.9) | 766 (91.6) | 1147 (91.4) |
| ≥ 65 years | 38 (9.1) | 70 (8.4) | 108 (8.6) |
| Age category 2, n (%) | | | |
| < 40 years | 140 (33.4) | 281 (33.6) | 421 (33.5) |
| 40 to < 65 years | 241 (57.5) | 485 (58.0) | 726 (57.8) |
| 65 to < 75 years | 33 (7.9) | 66 (7.9) | 99 (7.9) |
| 75 to < 85 years | 5 (1.2) | 4 (0.5) | 9 (0.7) |
| ≥ 85 years | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Sex, n (%) | | | |
| Male | 294 (70.2) | 555 (66.4) | 849 (67.6) |
| Female | 125 (29.8) | 281 (33.6) | 406 (32.4) |
| Race, n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | 6 (1.4) | 3 (0.4) | 9 (0.7) |
| Asian | 22 (5.3) | 36 (4.3) | 58 (4.6) |
| Black or African American | 12 (2.9) | 31 (3.7) | 43 (3.4) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.2) | 6 (0.7) | 7 (0.6) |
| White | 378 (90.2) | 757 (90.6) | 1135 (90.4) |
| Other | 0 (0.0) | 3 (0.4) | 3 (0.2) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 33 (7.9) | 69 (8.3) | 102 (8.1) |
| Not Hispanic or Latino | 386 (92.1) | 767 (91.7) | 1153 (91.9) |
| Region, n (%) | | | |
| USA | 163 (38.9) | 337 (40.3) | 500 (39.8) |
| Canada | 136 (32.5) | 273 (32.7) | 409 (32.6) |
| Europe | 79 (18.9) | 151 (18.1) | 230 (18.3) |
| Rest of the World | 41 (9.8) | 75 (9.0) | 116 (9.2) |
| Weight, kg | | | |
| n | 419 | 836 | 1255 |
| Mean ± SD | 92.65 ± 23.005 | 92.62 ± 21.933 | 92.63 ± 22.288 |
| Median (min – max) | 90.00 (45.0 – 191.1) | 90.20 (46.0 – 196.0) | 90.10 (45.0 – 196.0) |
| Weight category, n (%) | | | |
| < 70 kg | 57 (13.6) | 114 (13.6) | 171 (13.6) |
| ≥ 70 to < 85 kg | 119 (28.4) | 202 (24.2) | 321 (25.6) |
| ≥ 85 to < 100 kg | 100 (23.9) | 254 (30.4) | 354 (28.2) |
| ≥ 100 kg | 143 (34.1) | 266 (31.8) | 409 (32.6) |

**Table 11: ベースラインでの人口統計学的特性（FAS）（併合解析）（つづき）**

| Demographic Characteristic | Placebo (n = 419) | APR 30 BID (n = 836) | Total (N = 1255) |
|---|---|---|---|
| Height, cm | | | |
| n | 418 | 836 | 1254 |
| Mean ± SD | 172.43 ± 9.558 | 172.33 ± 9.703 | 172.37 ± 9.651 |
| Median (min - max) | 173.05 (147.0 – 196.0) | 173.00 (142.5 – 199.0) | 173.00 (142.5 – 199.0) |
| BMI[a], kg/m² | | | |
| n | 418 | 836 | 1254 |
| Mean ± SD | 31.09 ± 7.275 | 31.12 ± 6.670 | 31.11 ± 6.874 |
| Median (min – max) | 29.70 (16.8 – 64.3) | 30.20 (17.2 – 65.3) | 30.10 (16.8 – 65.3) |
| BMI category, n (%) | | | |
| < 25 kg/m² | 72 (17.2) | 145 (17.3) | 217 (17.3) |
| ≥ 25 to < 30 kg/m² | 141 (33.7) | 260 (31.1) | 401 (32.0) |
| ≥ 30 to < 35 kg/m² | 97 (23.2) | 220 (26.3) | 317 (25.3) |
| ≥ 35 to < 40 kg/m² | 65 (15.5) | 125 (15.0) | 190 (15.1) |
| ≥ 40 kg/m² | 43 (10.3) | 86 (10.3) | 129 (10.3) |
| Missing | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| Alcoholic beverage drinking, n (%) | | | |
| Yes | 278 (66.3) | 566 (67.7) | 844 (67.3) |
| No | 141 (33.7) | 270 (32.3) | 411 (32.7) |
| Tobacco use, n (%)[b] | | | |
| Current user | 153 (36.5) | 303 (36.2) | 456 (36.3) |
| Past user | 106 (25.3) | 221 (26.4) | 327 (26.1) |
| Non-user | 159 (37.9) | 311 (37.2) | 470 (37.5) |
| Missing | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) |

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; USA = United States of America.

[a] Body mass index was based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product and the height measurement taken at screening.

[b] The past user category excludes subjects who were also current users.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.1.3.1.

### 3.1.3. ベースラインの疾患特性

#### 3.1.3.1. ベースラインの病歴及び疾患特性

##### 3.1.3.1.1. 試験別のベースラインの病歴及び疾患活動性

病歴及び疾患活動性は、試験間及び投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 12）。

PSOR-008 試験では、局面型乾癬の罹病期間（診断からの期間）（中央値［平均値］、以下同様）は 16.95 年（19.40 年）であった。95.9%の被験者に頭皮乾癬の病歴があり、爪乾癬の病歴があったのは 68.5%であった。乾癬病変の BSA は 20.00%（24.71%）、PASI スコアは 16.80（18.95）であった。sPGA スコアは 3（中等度）が 70.3%で、99%以上で 3（中等度）又は 4（重度）であった。

PSOR-009 試験では、局面型乾癬の罹病期間（診断からの期間）（中央値［平均値］、以下同様）は 15.80 年（18.19 年）であった。92.7%の被験者に頭皮乾癬の病歴があり、爪乾癬の病歴があったのは 67.6%であった。乾癬病変の BSA は 21.50%（26.17%）、PASI スコアは 16.80（19.30）であった。sPGA スコアは 3（中等度）が 69.6%で、99%以上で 3（中等度）又は 4（重度）であった。

両試験とも、約 30%で乾癬が重症（sPGA スコアが 4［重度］又は PASI スコアが 20 超）で、約 50%以上で乾癬病変の BSA が 20%を超えていた。

**Table 12: ベースラインの病歴及び疾患活動性（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Disease Characteristic | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) | Total (N = 411) |
| **Duration of plaque psoriasis (years since diagnosis)** | | | | | | |
| n | 280 | 562 | 842 | 135 | 271 | 406 |
| Mean ± SD | 18.68 ±12.355 | 19.75 ± 13.041 | 19.40 ± 12.820 | 18.68 ± 12.088 | 17.94 ± 11.367 | 18.19 ± 11.602 |
| Median<br>(min – max) | 16.10<br>(1.2 – 50.9) | 17.45<br>(1.1 – 70.7) | 16.95<br>(1.1 – 70.7) | 17.20<br>(0.9 – 51.8) | 15.40<br>(1.1 – 51.9) | 15.80<br>(0.9 – 51.9) |
| **History of:** | | | | | | |
| Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis | 12 (4.3) | 26 (4.6) | 38 (4.5) | 15 (10.9) | 25 (9.1) | 40 (9.7) |
| Scalp psoriasis | 273 (96.8) | 536 (95.4) | 809 (95.9) | 128 (93.4) | 253 (92.3) | 381 (92.7) |
| Nail psoriasis | 200 (70.9) | 378 (67.3) | 578 (68.5) | 96 (70.1) | 182 (66.4) | 278 (67.6) |
| Palmoplantar psoriasis | 83 (29.4) | 154 (27.4) | 237 (28.1) | 44 (32.1) | 71 (25.9) | 115 (28.0) |
| Psoriatic arthritis | 50 (17.7) | 123 (21.9) | 173 (20.5) | 13 (9.5) | 42 (15.3) | 55 (13.4) |
| **Baseline values** | | | | | | |
| Total PASI score | | | | | | |
| n | 282 | 562 | 844 | 137 | 274 | 411 |
| Mean ± SD | 19.37 ± 7.392 | 18.74 ± 7.182 | 18.95 ± 7.254 | 20.04 ± 7.995 | 18.93 ± 7.058 | 19.30 ± 7.392 |
| Median<br>(min – max) | 17.55<br>(12.0 – 59.3) | 16.60<br>(12.0 – 60.0) | 16.80<br>(12.0 – 60.0) | 17.80<br>(11.2 – 53.3) | 16.55<br>(12.0 – 57.8) | 16.80<br>(11.2 – 57.8) |
| PASI Score Category, n (%) | | | | | | |
| ≤ 20 | 195 (69.1) | 404 (71.9) | 599 (71.0) | 88 (64.2) | 193 (70.4) | 281 (68.4) |
| >20 | 87 (30.9) | 158 (28.1) | 245 (29.0) | 49 (35.8) | 81 (29.6) | 130 (31.6) |
| BSA affected (%) | | | | | | |
| n | 282 | 562 | 844 | 137 | 274 | 411 |
| Mean ± SD | 25.34 ± 14.647 | 24.40 ± 14.716 | 24.71 ± 14.691 | 27.58 ± 15.822 | 25.46 ± 15.416 | 26.17 ± 15.565 |
| Median<br>(min – max) | 21.30<br>(10.0 – 84.0) | 20.00<br>(9.0 – 86.0) | 20.00<br>(9.0 – 86.0) | 23.50<br>(10.0 – 78.0) | 21.00<br>(10.0 – 86.0) | 21.50<br>(10.0 – 86.0) |
| BSA category, n (%) | | | | | | |
| ≤ 20 | 133 (47.2) | 296 (52.7) | 429 (50.8) | 57 (41.6) | 131 (47.8) | 188 (45.7) |
| >20 | 149 (52.8) | 266 (47.3) | 415 (49.2) | 80 (58.4) | 143 (52.2) | 223 (54.3) |
| sPGA, n (%) | | | | | | |
| 0 (clear) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 (almost clear) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (mild) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 3 (moderate) | 192 (68.1) | 401 (71.4) | 593 (70.3) | 88 (64.2) | 198 (72.3) | 286 (69.6) |
| 4 (severe) | 89 (31.6) | 161 (28.6) | 250 (29.6) | 49 (35.8) | 75 (27.4) | 124 (30.2) |

**Table 12: ベースラインの病歴及び疾患活動性（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| Disease Characteristic | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) | Total (N = 411) |
| PPPGA, n (%) | | | | | | |
| 0 (clear) | 195 (69.1) | 391 (69.6) | 586 (69.4) | 89 (65.0) | 195 (71.2) | 284 (69.1) |
| 1 (minimal) | 22 (7.8) | 49 (8.7) | 71 (8.4) | 14 (10.2) | 23 (8.4) | 37 (9.0) |
| 2 (mild) | 37 (13.1) | 63 (11.2) | 100 (11.8) | 16 (11.7) | 29 (10.6) | 45 (10.9) |
| 3 (moderate) | 23 (8.2) | 45 (8.0) | 68 (8.1) | 13 (9.5) | 20 (7.3) | 33 (8.0) |
| 4 (severe) | 3 (1.1) | 12 (2.1) | 15 (1.8) | 3 (2.2) | 6 (2.2) | 9 (2.2) |
| Missing | 2 (0.7) | 2 (0.4) | 4 (0.5) | 2 (1.5) | 1 (0.4) | 3 (0.7) |
| ScPGA, n (%) | | | | | | |
| 0 (clear) | 13 (4.6) | 32 (5.7) | 45 (5.3) | 9 (6.6) | 23 (8.4) | 32 (7.8) |
| 1 (minimal) | 19 (6.7) | 37 (6.6) | 56 (6.6) | 13 (9.5) | 26 (9.5) | 39 (9.5) |
| 2 (mild) | 58 (20.6) | 117 (20.8) | 175 (20.7) | 20 (14.6) | 48 (17.5) | 68 (16.5) |
| 3 (moderate) | 117 (41.5) | 255 (45.4) | 372 (44.1) | 60 (43.8) | 119 (43.4) | 179 (43.6) |
| 4 (severe) | 62 (22.0) | 104 (18.5) | 166 (19.7) | 28 (20.4) | 48 (17.5) | 76 (18.5) |
| 5 (very severe) | 10 (3.5) | 15 (2.7) | 25 (3.0) | 5 (3.6) | 9 (3.3) | 14 (3.4) |
| Missing | 3 (1.1) | 2 (0.4) | 5 (0.6) | 2 (1.5) | 1 (0.4) | 3 (0.7) |
| Total NAPSI, score for target nail | | | | | | |
| n | 195 | 366 | 561 | 91 | 175 | 266 |
| Mean ± SD | 4.3 ± 2.16 | 4.2 ± 2.03 | 4.3 ± 2.07 | 4.4 ± 2.05 | 4.2 ± 2.13 | 4.2 ± 2.10 |
| Median (min – max) | 4.0 (1 – 8) | 4.0 (0 – 8) | 4.0 (0 – 8) | 4.0 (1 – 8) | 4.0 (1 – 8) | 4.0 (1 – 8) |
| Total NAPSI score for target nail, n (%) | | | | | | |
| 0 | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 17 (6.0) | 23 (4.1) | 40 (4.7) | 5 (3.6) | 14 (5.1) | 19 (4.6) |
| 2 | 39 (13.8) | 68 (12.1) | 107 (12.7) | 20 (14.6) | 37 (13.5) | 57 (13.9) |
| 3 | 16 (5.7) | 33 (5.9) | 49 (5.8) | 4 (2.9) | 15 (5.5) | 19 (4.6) |
| 4 | 33 (11.7) | 94 (16.7) | 127 (15.0) | 19 (13.9) | 45 (16.4) | 64 (15.6) |
| 5 | 25 (8.9) | 33 (5.9) | 58 (6.9) | 16 (11.7) | 18 (6.6) | 34 (8.3) |
| 6 | 33 (11.7) | 60 (10.7) | 93 (11.0) | 13 (9.5) | 17 (6.2) | 30 (7.3) |
| 7 | 10 (3.5) | 20 (3.6) | 30 (3.6) | 4 (2.9) | 6 (2.2) | 10 (2.4) |
| 8 | 22 (7.8) | 32 (5.7) | 54 (6.4) | 10 (7.3) | 23 (8.4) | 33 (8.0) |
| NA/missing | 87 (30.9) | 196 (34.9) | 283 (33.5) | 46 (33.6) | 99 (36.1) | 145 (35.3) |

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; NA = not available; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; SD = standard deviation; sPGA = Static Physician Global Assessment.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 13、Table 14.1.5.2、PSOR-009 治験総括報告書 Table 13、Table 14.1.5.2.

### 3.1.3.1.2. 併合解析での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でおおむね均衡がとれていた（Table 13）。局面型乾癬の罹病期間（診断からの期間）（中央値［平均値］）は 16.60 年（19.00 年）であった。94.8%の被験者に頭皮乾癬の病歴があり、同様に、68.2%に爪乾癬、18.2%に PsA 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、sPGA スコアは 3（中等度）が 70.0%であった。また、約 30%で乾癬が重症（sPGA スコアが 4［重度］又は PASI スコアが 20 超）で、50%以上で BSA が 20%を超えていた。

**Table 13: ベースラインの病歴及び疾患活動性（FAS）（併合解析）**

| Disease Characteristic | Placebo (n = 419) | APR 30 BID (n = 836) | Total (N = 1255) |
|---|---|---|---|
| **Duration of plaque psoriasis (years since diagnosis)** | | | |
| n | 415 | 833 | 1248 |
| Mean ± SD | 18.68 ±12.254 | 19.16 ± 12.543 | 19.00 ± 12.445 |
| Median (min – max) | 16.20 (0.9 – 51.8) | 16.80 (1.1 – 70.7) | 16.60 (0.9 – 70.7) |
| **History of:** | | | |
| Guttate, pustular, erythrodermic, or a sudden intensification of psoriasis | 27 (6.4) | 51 (6.1) | 78 (6.2) |
| Scalp psoriasis | 401 (95.7) | 789 (94.4) | 1190 (94.8) |
| Nail psoriasis | 296 (70.6) | 560 (67.0) | 856 (68.2) |
| Palmoplantar psoriasis | 127 (30.3) | 225 (26.9) | 352 (28.0) |
| Psoriatic arthritis | 63 (15.0) | 165 (19.7) | 228 (18.2) |
| **Baseline values** | | | |
| Total PASI score | | | |
| n | 419 | 836 | 1255 |
| Mean ± SD | 19.59 ± 7.591 | 18.80 ± 7.138 | 19.07 ± 7.299 |
| Median (min – max) | 17.60 (11.2 – 59.3) | 16.60 (12.0 – 60.0) | 16.80 (11.2 – 60.0) |
| PASI Score Category, n (%) | | | |
| ≤ 20 | 283 (67.5) | 597 (71.4) | 880 (70.1) |
| >20 | 136 (32.5) | 239 (28.6) | 375 (29.9) |
| BSA affected (%) | | | |
| n | 419 | 836 | 1255 |
| Mean ± SD | 26.07 ± 15.059 | 24.75 ± 14.948 | 25.19 ± 14.992 |
| Median (min – max) | 22.00 (10.0 – 84.0) | 20.00 (9.0 – 86.0) | 21.00 (9.0 – 86.0) |
| BSA category, n (%) | | | |
| ≤ 20 | 190 (45.3) | 427 (51.1) | 617 (49.2) |
| >20 | 229 (54.7) | 409 (48.9) | 638 (50.8) |
| sPGA, n (%) | | | |
| 0 (clear) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 1 (almost clear) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 2 (mild) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 3 (moderate) | 280 (66.8) | 599 (71.7) | 879 (70.0) |
| 4 (severe) | 138 (32.9) | 236 (28.2) | 374 (29.8) |
| PPPGA, n (%) | | | |
| 0 (clear) | 284 (67.8) | 586 (70.1) | 870 (69.3) |
| 1 (minimal) | 36 (8.6) | 72 (8.6) | 108 (8.6) |
| 2 (mild) | 53 (12.6) | 92 (11.0) | 145 (11.6) |
| 3 (moderate) | 36 (8.6) | 65 (7.8) | 101 (8.0) |
| 4 (severe) | 6 (1.4) | 18 (2.2) | 24 (1.9) |
| Missing | 4 (1.0) | 3 (0.4) | 7 (0.6) |

**Table 13: ベースラインの病歴及び疾患活動性（FAS）（併合解析）（つづき）**

| Disease Characteristic | Placebo (n = 419) | APR 30 BID (n = 836) | Total (N = 1255) |
|---|---|---|---|
| ScPGA, n (%) | | | |
| 0 (clear) | 22 (5.3) | 55 (6.6) | 77 (6.1) |
| 1 (minimal) | 32 (7.6) | 63 (7.5) | 95 (7.6) |
| 2 (mild) | 78 (18.6) | 165 (19.7) | 243 (19.4) |
| 3 (moderate) | 177 (42.2) | 374 (44.7) | 551 (43.9) |
| 4 (severe) | 90 (21.5) | 152 (18.2) | 242 (19.3) |
| 5 (very severe) | 15 (3.6) | 24 (2.9) | 39 (3.1) |
| Missing | 5 (1.2) | 3 (0.4) | 8 (0.6) |
| Total NAPSI, score for target nail | | | |
| n | 286 | 541 | 827 |
| Mean ± SD | 4.3 ± 2.12 | 4.2 ± 2.06 | 4.3 ± 2.08 |
| Median (min – max) | 4.0 (1 – 8) | 4.0 (0 – 8) | 4.0 (0 – 8) |
| Total NAPSI score for target nail, n (%) | | | |
| 0 | 0 (0.0) | 3 (0.4) | 3 (0.2) |
| 1 | 22 (5.3) | 37 (4.4) | 59 (4.7) |
| 2 | 59 (14.1) | 105 (12.6) | 164 (13.1) |
| 3 | 20 (4.8) | 48 (5.7) | 68 (5.4) |
| 4 | 52 (12.4) | 139 (16.6) | 191 (15.2) |
| 5 | 41 (9.8) | 51 (6.1) | 92 (7.3) |
| 6 | 46 (11.0) | 77 (9.2) | 123 (9.8) |
| 7 | 14 (3.3) | 26 (3.1) | 40 (3.2) |
| 8 | 32 (7.6) | 55 (6.6) | 87 (6.9) |
| NA/missing | 133 (31.7) | 295 (35.3) | 428 (34.1) |

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; NA = not available; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; SD = standard deviation; sPGA = Static Physician Global Assessment.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.1.3.2.

### 3.1.3.2. 乾癬に対する前治療

#### 3.1.3.2.1. 試験別の乾癬に対する前治療

乾癬の治療歴は 2 試験で同様であり、投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 14）。両試験とも、全身療法（既存の全身療法や生物学的製剤－治療不成功例を含む）が約 55%、既存の全身療法が約 40%、生物学的製剤が約 30%、TNF 阻害薬が約 17%（PSOR-008 試験）及び約 25%（PSOR-009 試験）で、光線療法が約 30%であった。約 1/3（PSOR-008 試験 35.2%、PSOR-009 試験 35.8%）は全身療法及び光線療法のいずれもなかった。

**Table 14: 乾癬に対する前治療（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) | Total (N = 411) |
| Prior systemic[b] and/or phototherapies[c] | | | | | | |
| 0 | 101 (35.8) | 196 (34.9) | 297 (35.2) | 55 (40.1) | 92 (33.6) | 147 (35.8) |
| 1 | 82 (29.1) | 159 (28.3) | 241 (28.6) | 34 (24.8) | 78 (28.5) | 112 (27.3) |
| 2 | 46 (16.3) | 114 (20.3) | 160 (19.0) | 21 (15.3) | 50 (18.2) | 71 (17.3) |
| ≥ 3 | 53 (18.8) | 93 (16.5) | 146 (17.3) | 27 (19.7) | 54 (19.7) | 81 (19.7) |
| Failed prior systemic and/or phototherapies[a] | | | | | | |
| 0 | 111 (39.4) | 238 (42.3) | 349 (41.4) | 48 (35.0) | 105 (38.3) | 153 (37.2) |
| 1 | 51 (18.1) | 81 (14.4) | 132 (15.6) | 21 (15.3) | 52 (19.0) | 73 (17.8) |
| 2 | 13 (4.6) | 26 (4.6) | 39 (4.6) | 8 (5.8) | 14 (5.1) | 22 (5.4) |
| ≥ 3 | 6 (2.1) | 21 (3.7) | 27 (3.2) | 5 (3.6) | 11 (4.0) | 16 (3.9) |
| Prior systemic therapies[b] | | | | | | |
| 0 | 132 (46.8) | 261 (46.4) | 393 (46.6) | 64 (46.7) | 117 (42.7) | 181 (44.0) |
| 1 | 74 (26.2) | 156 (27.8) | 230 (27.3) | 34 (24.8) | 79 (28.8) | 113 (27.5) |
| 2 | 43 (15.2) | 81 (14.4) | 124 (14.7) | 19 (13.9) | 45 (16.4) | 64 (15.6) |
| ≥ 3 | 33 (11.7) | 64 (11.4) | 97 (11.5) | 20 (14.6) | 33 (12.0) | 53 (12.9) |
| Failed prior systemic therapies[a] | | | | | | |
| 0 | 99 (35.1) | 221 (39.3) | 320 (37.9) | 49 (35.8) | 103 (37.6) | 152 (37.0) |
| 1 | 36 (12.8) | 47 (8.4) | 83 (9.8) | 12 (8.8) | 36 (13.1) | 48 (11.7) |
| 2 | 11 (3.9) | 17 (3.0) | 28 (3.3) | 7 (5.1) | 10 (3.6) | 17 (4.1) |
| ≥3 | 4 (1.4) | 16 (2.8) | 20 (2.4) | 5 (3.6) | 8 (2.9) | 13 (3.2) |
| Prior phototherapies[c] | | | | | | |
| 0 | 194 (68.8) | 386 (68.7) | 580 (68.7) | 106 (77.4) | 191 (69.7) | 297 (72.3) |
| 1 | 79 (28.0) | 161 (28.6) | 240 (28.4) | 28 (20.4) | 75 (27.4) | 103 (25.1) |
| 2 | 9 (3.2) | 15 (2.7) | 24 (2.8) | 3 (2.2) | 7 (2.6) | 10 (2.4) |
| ≥ 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Failed prior phototherapies[a] | | | | | | |
| 0 | 62 (22.0) | 107 (19.0) | 169 (20.0) | 19 (13.9) | 49 (17.9) | 68 (16.5) |
| 1 | 24 (8.5) | 63 (11.2) | 87 (10.3) | 12 (8.8) | 31 (11.3) | 43 (10.5) |
| 2 | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 8 (0.9) | 0 | 3 (1.1) | 3 (0.7) |
| ≥ 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prior conventional systemic therapies[d] | | | | | | |
| 0 | 180 (63.8) | 350 (62.3) | 530 (62.8) | 84 (61.3) | 168 (61.3) | 252 (61.3) |
| 1 | 67 (23.8) | 148 (26.3) | 215 (25.5) | 34 (24.8) | 75 (27.4) | 109 (26.5) |
| 2 | 24 (8.5) | 47 (8.4) | 71 (8.4) | 12 (8.8) | 23 (8.4) | 35 (8.5) |
| ≥ 3 | 11 (3.9) | 17 (3.0) | 28 (3.3) | 7 (5.1) | 8 (2.9) | 15 (3.6) |
| Failed prior conventional systemic therapies[a] | | | | | | |
| 0 | 66 (23.4) | 152 (27.0) | 218 (25.8) | 35 (25.5) | 68 (24.8) | 103 (25.1) |
| 1 | 30 (10.6) | 45 (8.0) | 75 (8.9) | 10 (7.3) | 32 (11.7) | 42 (10.2) |
| 2 | 4 (1.4) | 10 (1.8) | 14 (1.7) | 7 (5.1) | 6 (2.2) | 13 (3.2) |
| ≥3 | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 7 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.2) |

**Table 14: 乾癬に対する前治療（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Total (N = 844) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) | Total (N = 411) |
| Prior biologic therapies | | | | | | |
| 0 | 202 (71.6) | 400 (71.2) | 602 (71.3) | 93 (67.9) | 182 (66.4) | 275 (66.9) |
| 1 | 46 (16.3) | 112 (19.9) | 158 (18.7) | 31 (22.6) | 57 (20.8) | 88 (21.4) |
| 2 | 26 (9.2) | 33 (5.9) | 59 (7.0) | 10 (7.3) | 19 (6.9) | 29 (7.1) |
| ≥ 3 | 8 (2.8) | 17 (3.0) | 25 (3.0) | 3 (2.2) | 16 (5.8) | 19 (4.6) |
| Failed prior biologic therapies[a] | | | | | | |
| 0 | 61 (21.6) | 125 (22.2) | 186 (22.0) | 33 (24.1) | 68 (24.8) | 101 (24.6) |
| 1 | 13 (4.6) | 25 (4.4) | 38 (4.5) | 7 (5.1) | 13 (4.7) | 20 (4.9) |
| 2 | 6 (2.1) | 6 (1.1) | 12 (1.4) | 2 (1.5) | 5 (1.8) | 7 (1.7) |
| ≥3 | 0 | 6 (1.1) | 6 (0.7) | 2 (1.5) | 6 (2.2) | 8 (1.9) |
| Prior TNF blocker therapies | | | | | | |
| 0 | 234 (83.0) | 461 (82.0) | 695 (82.3) | 107 (78.1) | 202 (73.7) | 309 (75.2) |
| 1 | 38 (13.5) | 83 (14.8) | 121 (14.3) | 24 (17.5) | 49 (17.9) | 73 (17.8) |
| 2 | 8 (2.8) | 12 (2.1) | 20 (2.4) | 4 (2.9) | 16 (5.8) | 20 (4.9) |
| ≥ 3 | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 8 (0.9) | 2 (1.5) | 7 (2.6) | 9 (2.2) |
| Failed prior TNF blocker therapies[a] | | | | | | |
| 0 | 33 (11.7) | 75 (13.3) | 108 (12.8) | 20 (14.6) | 55 (20.1) | 75 (18.2) |
| 1 | 12 (4.3) | 18 (3.2) | 30 (3.6) | 8 (5.8) | 8 (2.9) | 16 (3.9) |
| 2 | 3 (1.1) | 5 (0.9) | 8 (0.9) | 2 (1.5) | 7 (2.6) | 9 (2.2) |
| ≥3 | 0 (0.0) | 3 (0.5) | 3 (0.4) | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.5) |

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; TNF = tumor necrosis factor.
[a] Subjects who did not take any relevant prior medications are excluded.
[b] Prior systemic therapies included conventional systemic (ie, small molecule) and biologic therapies.
[c] Prior phototherapy included psoralen plus ultraviolet A and ultraviolet B.
[d] Prior conventional therapies included small molecules.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 14、PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.

### 3.1.3.2.2. 併合解析での乾癬に対する前治療

乾癬の治療歴は投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 15）。全身療法（既存の全身療法や生物学的製剤ー治療不成功例を含む）が約 54%、既存の全身療法が 37.6%、生物学的製剤が 30.1%、TNF 阻害薬が 20.1%であった。また約 30%が光線療法の治療歴があったが、35.4%は全身療法歴及び光線療法のいずれもなかった。

**Table 15: 乾癬に対する前治療（FAS）（併合解析）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 419) | APR 30 BID (n = 836) | Total (N = 1255) |
| Prior systemic and/or phototherapies | | | |
| 0 | 156 (37.2) | 288 (34.4) | 444 (35.4) |
| 1 | 116 (27.7) | 237 (28.3) | 353 (28.1) |
| 2 | 67 (16.0) | 164 (19.6) | 231 (18.4) |
| ≥ 3 | 80 (19.1) | 147 (17.6) | 227 (18.1) |
| Failed prior systemic and/or phototherapies[a] | | | |
| 0 | 159 (37.9) | 343 (41.0) | 502 (40.0) |
| 1 | 72 (17.2) | 133 (15.9) | 205 (16.3) |
| 2 | 21 (5.0) | 40 (4.8) | 61 (4.9) |
| ≥ 3 | 11 (2.6) | 32 (3.8) | 43 (3.4) |

**Table 15: 乾癬に対する前治療（FAS）（併合解析）（つづき）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 419)** | **APR 30 BID (n = 836)** | **Total (N = 1255)** |
| Prior systemic therapies[b] | | | |
| 0 | 196 (46.8) | 378 (45.2) | 574 (45.7) |
| 1 | 108 (25.8) | 235 (28.1) | 343 (27.3) |
| 2 | 62 (14.8) | 126 (15.1) | 188 (15.0) |
| ≥ 3 | 53 (12.6) | 97 (11.6) | 150 (12.0) |
| Failed prior systemic therapies[a] | | | |
| 0 | 148 (35.3) | 324 (38.8) | 472 (37.6) |
| 1 | 48 (11.5) | 83 (9.9) | 131 (10.4) |
| 2 | 18 (4.3) | 27 (3.2) | 45 (3.6) |
| ≥ 3 | 9 (2.1) | 24 (2.9) | 33 (2.6) |
| Prior phototherapies[c] | | | |
| 0 | 300 (71.6) | 577 (69.0) | 877 (69.9) |
| 1 | 107 (25.5) | 236 (28.2) | 343 (27.3) |
| 2 | 12 (2.9) | 22 (2.6) | 34 (2.7) |
| ≥ 3 | 0 (0.0) | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Failed prior phototherapies[a] | | | |
| 0 | 81 (19.3) | 156 (18.7) | 237 (18.9) |
| 1 | 36 (8.6) | 94 (11.2) | 130 (10.4) |
| 2 | 2 (0.5) | 9 (1.1) | 11 (0.9) |
| ≥ 3 | 0 | 0 | 0 |
| Prior conventional systemic therapies[d] | | | |
| 0 | 264 (63.0) | 518 (62.0) | 782 (62.3) |
| 1 | 101 (24.1) | 223 (26.7) | 324 (25.8) |
| 2 | 36 (8.6) | 70 (8.4) | 106 (8.4) |
| ≥ 3 | 18 (4.3) | 25 (3.0) | 43 (3.4) |
| Failed prior conventional systemic therapies[a] | | | |
| 0 | 101 (24.1) | 220 (26.3) | 321 (25.6) |
| 1 | 40 (9.5) | 77 (9.2) | 117 (9.3) |
| 2 | 11 (2.6) | 16 (1.9) | 27 (2.2) |
| ≥ 3 | 3 (0.7) | 5 (0.6) | 8 (0.6) |
| Prior biologic therapies | | | |
| 0 | 295 (70.4) | 582 (69.6) | 877 (69.9) |
| 1 | 77 (18.4) | 169 (20.2) | 246 (19.6) |
| 2 | 36 (8.6) | 52 (6.2) | 88 (7.0) |
| ≥ 3 | 11 (2.6) | 33 (3.9) | 44 (3.5) |
| Failed prior biologic therapies[a] | | | |
| 0 | 94 (22.4) | 193 (23.1) | 287 (22.9) |
| 1 | 20 (4.8) | 38 (4.5) | 58 (4.6) |
| 2 | 8 (1.9) | 11 (1.3) | 19 (1.5) |
| ≥ 3 | 2 (0.5) | 12 (1.4) | 14 (1.1) |
| Prior TNF blocker therapies | | | |
| 0 | 341 (81.4) | 663 (79.3) | 1004 (80.0) |
| 1 | 62 (14.8) | 132 (15.8) | 194 (15.5) |
| 2 | 12 (2.9) | 28 (3.3) | 40 (3.2) |
| ≥ 3 | 4 (1.0) | 13 (1.6) | 17 (1.4) |
| Failed prior TNF blocker therapies[a] | | | |
| 0 | 53 (12.6) | 130 (15.6) | 183 (14.6) |
| 1 | 20 (4.8) | 26 (3.1) | 46 (3.7) |
| 2 | 5 (1.2) | 12 (1.4) | 17 (1.4) |
| ≥ 3 | 0 | 5 (0.6) | 5 (0.4) |

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; TNF = tumor necrosis factor.
[a] Subjects who did not take any relevant prior medications are excluded.

[b] Prior systemic therapies included conventional systemic (ie, small molecule) and biologic therapies.
[c] Prior phototherapy included psoralen plus ultraviolet A and ultraviolet B.
[d] Prior conventional therapies included small molecules.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.1.3.2.

## 3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の有効性の結果を 2.7.3（局面型乾癬）3.2.1 項に、併合解析の結果を 2.7.3（局面型乾癬）3.2.4 項に示す。PSOR-005 試験及び PSOR-011 試験の有効性の結果は、2.7.3（局面型乾癬）3.2.2.1 項及び 3.2.2.2 項に示す。

### 3.2.1. 外国第 3 相試験の結果

本項には PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の結果を併記し、中等症～重症の局面型乾癬を有する患者に対してアプレミラストの有効性の一貫性を確認する。有効性の結果は、試験期別にプラセボ対照期（Week 0～16）は 2.7.3（局面型乾癬）3.2.1.1 項、維持投与期（Week 16～32）は 2.7.3（局面型乾癬）3.2.1.2 項、治療中止評価期（Week 32～52）は 2.7.3（局面型乾癬）3.2.1.3 項に示す。

試験別の結果の表中に示す p 値は、太字の場合は階層検定による統計学的有意、斜体で 0.050 以下の場合は有意（nominal）を意味する。

#### 3.2.1.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

##### 3.2.1.1.1. 主要評価項目

有効性の主要評価項目は両試験とも Week 16 の PASI-75 反応率であった。

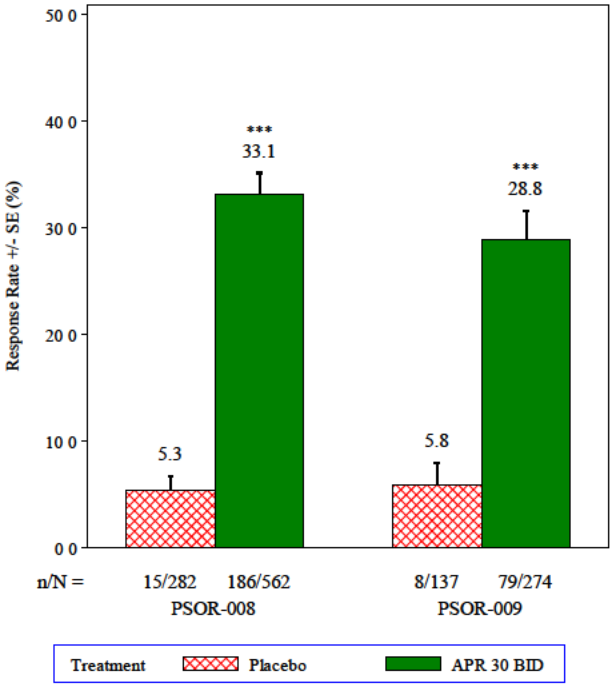
主要解析（Week 16 が欠測の場合、LOCF の原則に基づき補完）の結果、両試験とも主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）（Table 16 及び Figure 5）、PSOR-008 試験ではプラセボ群 5.3%、APR 30 BID 群 33.1%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 5.8%及び 28.8%であった。

**Table 16: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 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 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 5: 主要評価項目：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.

### 主要評価項目の感度分析

欠測値を以下のとおり取り扱った感度分析でも主要評価項目の主要解析の結果が支持された。

1. FAS で評価時の値が欠測の場合は無効（NRI）
2. FAS で、有害事象又は効果不十分で投与を中止した場合は無効、その他の理由で投与を中止した場合は LOCF 法を用いて欠測値を補完
3. PP 集団で LOCF 法を用いて欠測値を補完
4. FAS で LOCF 法を用いて欠測値を補完し、地域で層別
5. FAS で LOCF 法を用いて欠測値を補完し、プールした治験実施施設で層別

すべての感度分析で結果は同様であり、APR 30 BID 群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）（Table 17）。

また、治験実施施設による交互作用の有無を評価するため、各地域内でプールした治験実施施設を用いて解析した。プールする治験実施施設を 30 名以上組み入れた施設と事前に規定し、Gail-Simon 検定を用いて治療（プラセボ群及び APR 30 BID 群）とプールした治験実施施設の質的交互作用を確認した。その結果、両試験とも p 値（両側）は $> 0.05$ で、統計学的に有意な交互作用はないことが示された。また、プールした治験実施施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法により PASI-75 反応率を検定する感度分析も実施し、両試験とも APR 30 BID 群とプラセボ群で統計学的に有意な差

が認められ、$\chi^2$検定（主要解析）の結果と同様であった（Table 17、PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.13.1 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.13.1）。

**Table 17: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率の感度分析（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Study | Analysis Population | Imputation | Placebo n/N (%) | APR 30 BID n/N (%) | Treatment Comparison (Apremilast - Placebo) P-value | Treatment Comparison (Apremilast - Placebo) Difference in Proportions (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-008 | FAS | NRI[a] | 14/282 (5.0) | 183/562 (32.6) | < 0.0001[b] | 27.6 (23.0, 32.2) |
| | FAS[c] | NRI/LOCF | 14/282 (5.0) | 185/562 (32.9) | < 0.0001[b] | 28.0 (23.3, 32.6) |
| | PP[d] | LOCF | 15/276 (5.4) | 185/555 (33.3) | < 0.0001[b] | 27.9 (23.2, 32.6) |
| | FAS | LOCF[e] | 15/282 (5.3) | 186/562 (33.1) | < 0.0001[e] | 27.9 (23.2, 32.5) |
| | FAS | LOCF[f] | 15/282 (5.3) | 186/562 (33.1) | < 0.0001[f] | 28.3 (23.7, 32.9) |
| PSOR-009 | FAS | NRI[a] | 7/137 (5.1) | 77/274 (28.1) | < 0.0001[b] | 23.0 (16.5, 29.5) |
| | FAS[c] | NRI/LOCF | 7/137 (5.1) | 79/274 (28.8) | < 0.0001[b] | 23.7 (17.2, 30.2) |
| | PP[d] | LOCF | 8/134 (6.0) | 79/266 (29.7) | < 0.0001[b] | 23.7 (16.9, 30.5) |
| | FAS | LOCF[e] | 8/137 (5.8) | 79/274 (28.8) | < 0.0001[e] | 22.9 (16.4, 29.5) |
| | FAS | LOCF[f] | 8/137 (5.8) | 79/274 (28.8) | < 0.0001[f] | 23.7 (16.5, 29.7) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = full analysis set; IP = investigational product; LOCF = last observation carried forward; NRI = nonresponder imputations; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PP = Per Protocol; sPGA = Static Physician Global Assessment; USA = United States of America.

[a] Nonresponder imputation counted subjects as nonresponders if they discontinued prior to Week 16 or who had missing PASI evaluations.

[b] Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation.

[c] FAS population treating dropouts due to adverse event or lack of efficacy as nonresponders and other dropouts using LOCF.

[d] PP population using LOCF method for imputing missing values. The PP includes all subjects who were randomized according to the protocol, received at least one dose of IP, had at least one postbaseline PASI or sPGA evaluation, and had no protocol violations that may have substantially affected the results of the primary and major secondary endpoint evaluation.

[e] Analyses stratified by geographical region. Sites in the same region/country were pooled into strata as USA, Canada, Europe, and the Rest of the World. Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the above strata using CMH weights. Two-sided 95% CI is based on a normal approximation to the weighted average. Two-sided p-value is based on the CMH test adjusting for the above strata.

[f] The pooling strategy was to ensure that each pooled site had 30 or more subjects. Pooling was conducted within 4 regions: USA, Canada, Europe, and the Rest of the World. Sites from a country with more than 30 subjects were not pooled with sites from other countries. The adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata using CMH weights. Two-sided 95% CI is based on a normal approximation to the weighted average. Two-sided p-value is based on the CMH test adjusting for the above strata.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 26、PSOR-009 治験総括報告書 Table 26.

### 3.2.1.1.2. 主な副次評価項目

有効性の主な副次評価項目は、両試験とも 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。

Week 16 の sPGA 反応率は、両試験とも 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 18 及び Figure 6）、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。

**Table 18: 主な副次評価項目：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** |

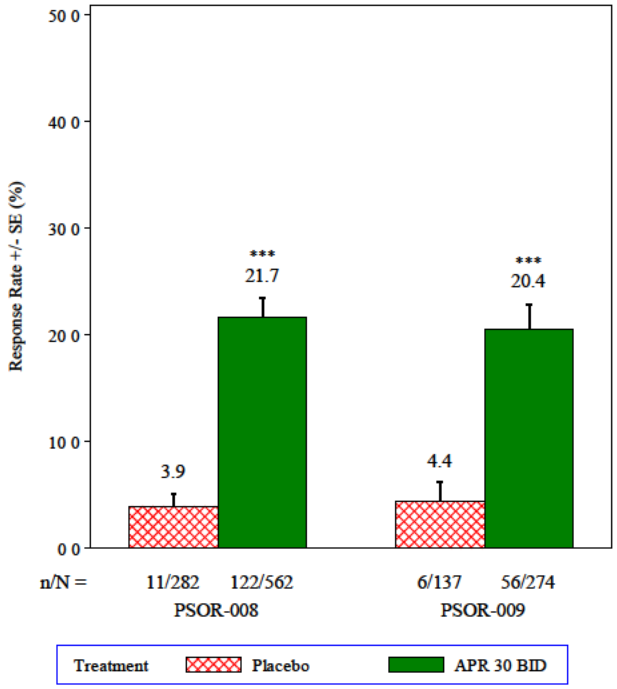
APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; sPGA = Static Physician Global Assessment.

[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.

Note: sPGA response is defined as sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline.

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

**Figure 6: 主な副次評価項目：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. sPGA response is defined as sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline.

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.

### 主な副次評価項目の感度分析

欠測値を以下のとおり扱った感度分析でも主な副次評価項目の主要解析の結果が支持された。

1. FAS で評価時の値が欠測の場合は無効（NRI）
2. FAS で、有害事象又は効果不十分で投与を中止した場合は無効、その他の理由で投与を中止した場合は LOCF 法を用いて欠測値を補完

3. PP 集団で LOCF 法を用いて欠測値を補完
4. FAS で LOCF 法を用いて欠測値を補完し、地域により層別
5. FAS で LOCF 法を用いて欠測値を補完し、プールした治験実施施設により層別

すべての感度分析で結果は同様であり、APR 30 BID 群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）（Table 19）。

また、治験実施施設による交互作用の有無を評価するため、各地域内でプールした治験実施施設を用いて解析した。プールする治験実施施設を 30 名以上組み入れた施設と事前に規定し、Gail-Simon 検定を用いて投与群（プラセボ群及び APR 30 BID 群）とプールした治験実施施設との質的交互作用を確認した。その結果、両試験とも p 値（両側）は $> 0.05$ で、統計学的に有意な交互作用はないことが示された。また、プールした治験実施施設で調整した CMH 法で sPGA 反応率を検定する感度分析も実施し、両試験とも APR 30 BID 群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められ、$\chi^2$ 検定（主要解析）の結果と同様であった（Table 19、PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.13.1 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.13.1）。

**Table 19: 主な副次評価項目：Week 16 の sPGA 反応率の感度分析（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Study | Analysis Population | Imputation | Placebo n/N (%) | APR 30 BID n/N (%) | Treatment Comparison (Apremilast - Placebo) P-value | Treatment Comparison (Apremilast - Placebo) Difference in Proportions (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSOR-008 | FAS | NRI[a] | 11/282 (3.9) | 118/562 (21.0) | < 0.0001[b] | 17.1 (13.0, 21.2) |
| | FAS[c] | NRI/LOCF | 11/282 (3.9) | 122/562 (21.7) | < 0.0001[b] | 17.8 (13.7, 21.9) |
| | PP[d] | LOCF | 11/276 (4.0) | 121/555 (21.8) | < 0.0001[b] | 17.8 (13.7, 22.0) |
| | FAS | LOCF[e] | 11/282 (3.9) | 122/562 (21.7) | < 0.0001[e] | 17.9 (13.9, 22.0) |
| | FAS | LOCF[f] | 11/282 (3.9) | 122/562 (21.7) | < 0.0001[f] | 18.5 (14.5, 22.5) |
| PSOR-009 | FAS | NRI[a] | 5/137 (3.6) | 54/274 (19.7) | < 0.0001[b] | 16.1 (10.4, 21.7) |
| | FAS[c] | NRI/LOCF | 5/137 (3.6) | 56/274 (20.4) | < 0.0001[b] | 16.8 (11.1, 22.5) |
| | PP[d] | LOCF | 6/134 (4.5) | 56/266 (21.1) | < 0.0001[b] | 16.6 (10.6, 22.6) |
| | FAS | LOCF[e] | 6/137 (4.4) | 56/274 (20.4) | < 0.0001[e] | 16.1 (10.3, 21.9) |
| | FAS | LOCF[f] | 6/137 (4.4) | 56/274 (20.4) | < 0.0001[f] | 16.7 (10.8, 22.6) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PP = Per Protocol; sPGA = Static Physician Global Assessment; USA = United States of America.

[a] Nonresponder imputation counted subjects as nonresponders if they discontinued prior to Week 16 or who had missing sPGA evaluations.

[b] Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation.

[c] FAS population treating dropouts due to adverse event or lack of efficacy as nonresponders and other dropouts using LOCF.

[d] The PP included all subjects who were randomized according to the protocol, received at least one dose of IP, had at least one postbaseline PASI or sPGA evaluation, and had no protocol violations that may have substantially affected the results of the primary and major secondary endpoint evaluation.

[e] Analyses stratified by geographical region. Sites in the same region/country were pooled into strata as USA, Canada, Europe, and the Rest of the World. Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the above strata using CMH weights. Two-sided 95% CI is based on a normal approximation to the weighted average. Two-sided p-value is based on the CMH test adjusting for the above strata.

[f] The pooling strategy was to ensure that each pooled site had 30 or more subjects. Pooling was conducted within 4 regions: USA, Canada, Europe, and the Rest of the World. Sites from a country with more than 30 subjects were not pooled with sites from other countries. The adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata using CMH weights. Two-sided 95% CI is based on a normal approximation to the weighted average. Two-sided p-value is based on the CMH test adjusting for the above strata.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 28、PSOR-009 治験総括報告書 Table 28.

### 3.2.1.1.3. その他の評価項目

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の評価項目は、第 1 種の過誤を制御するために階層順に解析した（詳細は各試験の解析計画書［PSOR-008 試験の解析計画書の 10.8 項］に記載）。PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の有効性評価項目の一覧を検定した順に Table 20 に示す。

両試験とも、その他の評価項目のうち最初の 7 項目では APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意な改善が認められ（Table 20 では太字チェックマークで示す）、それ以降の評価項目では階層検定を実施しなかった。階層検定を実施しなかった評価項目で $p \leq 0.050$ を示した場合は有意（nominal）と示す（Table 20 では小さいチェックマークで示す）。

**Table 20: 有効性評価項目の一覧及び検定結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint | PSOR-008 | PSOR-009 |
|---|---|---|
| **Primary Endpoint** | | |
| PASI-75 response at Week 16 | ✓ | ✓ |
| **Major Secondary Endpoint** | | |
| sPGA response at Week 16 | ✓ | ✓ |
| **Other Efficacy Endpoints** | | |
| Percent change from baseline in BSA involvement at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Percent change from baseline in PASI score at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Proportion of subjects who achieved PASI-50 at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Change from baseline in Pruritus VAS Score at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Change from baseline in DLQI Total Score at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Percent change from baseline in the NAPSI score at Week 16 for subjects with baseline nail psoriasis | ✓ | ✓ |
| Proportion of subjects with improvement of ScPGA scores to 0 (clear) or 1 (minimal) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16 for subjects with a baseline ScPGA score of 3 (moderate) or above | ✓ | ✓ |
| Proportion of subjects with improvement of PPPGA scores to 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16 for subjects with a baseline PPPGA score of 3 (moderate) or above (Studies PSOR-008 and PSOR-009 combined) | | |
| Change from baseline in MCS of SF-36v2 at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Proportion of subjects with improvement of PPPGA scores to 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16 for subjects with baseline PPPGA score 3 (moderate) or above (Studies PSOR-008/PSOR-009 alone) | | ✓ |
| Proportion of subjects who achieve both PASI-75 and sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16 | ✓ | ✓ |
| Time to loss of PASI-75 response (loss of effect) during the Randomized Treatment Withdrawal Phase | ✓ | ✓ |
| Time to loss of 50% improvement during Randomized Treatment Withdrawal Phase (Study PSOR-009 only) | NA | ✓ |

BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; MCS = mental component summary; NA = not applicable; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Physician Global Assessment, SF-36v2 = Short Form-36 Health Questionnaire, version 2; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; sPGA = Static Physician Global Assessment; VAS = visual analog scale.
Note: ✓ = statistically significant; ✓ = nominally significant ($p \leq 0.05$ after hierarchical testing was stopped).
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 29、PSOR-009 治験総括報告書 Table 29.

#### 3.2.1.1.3.1. 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）。ベースラインの乾癬病変の BSA の平均値は両試験で約 25%であり、約半数で 20%を超えていた（Table 14.1.3.2）。

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの改善（減少率）は、両試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）（Table 21）、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%及び−48.45%であった。

**Table 21: Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 282)** | **APR 30 BID (n = 562)** | **Placebo (n = 137)** | **APR 30 BID (n = 274)** |
| Baseline, n[a] | 278 | 559 | 136 | 269 |
| Mean ± SD | 25.03 ± 14.272 | 24.37 ± 14.687 | 27.64 ± 15.863 | 25.53 ± 15.540 |
| Median (min – max) | 21.05 (10.0 – 84.0) | 20.00 (10.0 – 86.0) | 23.75 (10.0 – 78.0) | 21.00 (10.0 – 86.0) |
| Week 16 | | | | |
| Mean ± SD | 23.18 ± 16.314 | 13.16 ± 13.979 | 26.15 ± 19.293 | 13.33 ± 14.251 |
| Median (min – max) | 18.00 (0.8 – 83.0) | 9.00 (0 – 87.0) | 21.00 (0.0 – 86.0) | 8.50 (0.0 – 83.0) |
| Mean % change from Baseline ± SD | -6.94 ± 38.947 | -47.80 ± 38.480 | -6.14 ± 47.567 | -48.45 ± 40.781 |
| Median % change from Baseline (min – max) | -5.48 (-93.8 – 213.0) | -52.50 (-100.0 – 205.6) | -8.02 (-100.0 – 230.8) | -54.55 (-100.0 – 130.0) |
| LS mean (95% CI)[b] | -6.99 (-11.54, -2.44) | -47.77 (-50.98, -44.56) | -6.25 (-13.54, 1.05) | -48.40 (-53.58, -43.22) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -40.78 (-46.34, -35.21) | -- | -42.15 (-51.11, -33.20) |
| 2-sided p-value[b] | -- | **< 0.0001** | -- | **< 0.0001** |

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = Last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value are included.

[b] Based on an analysis of covariance model for the percent change from baseline at Week 16, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant.

Note: Negative change indicates improvement.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 30、PSOR-009 治験総括報告書 Table 30.

### 3.2.1.1.3.2. Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率

Week 16 の PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）は、両試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）（Table 22）、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%及び−50.9%であり、中央値は PSOR-008 試験ではプラセボ群−14.0%、APR 30 BID 群−59.0%、PSOR-009 試験ではそれぞれ−18.0%及び−56.0%であった。

**Table 22: Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 282)** | **APR 30 BID (n = 562)** | **Placebo (n = 137)** | **APR 30 BID (n = 274)** |
| Baseline, n[a] | 278 | 559 | 136 | 269 |
| Mean ± SD | 19.32 ± 7.357 | 18.73 ± 7.167 | 20.09 ± 7.998 | 18.99 ± 7.102 |
| Median (min – max) | 17.45 (12.0 – 59.3) | 16.60 (12.0 – 60.0) | 17.85 (11.2 – 53.3) | 16.60 (12.0 – 57.8) |
| Week 16 | | | | |
| Mean ± SD | 16.23 ± 9.043 | 9.08 ± 7.784 | 17.15 ± 11.011 | 9.42 ± 7.683 |
| Median (min – max) | 14.70 (1.2 – 53.9) | 7.2 (0.0 – 60.0) | 14.85 (0.0 – 56.7) | 7.20 (0.0 – 44.4) |
| Mean percent change from baseline ± SD | -16.7 ± 31.52 | -52.1 ± 32.81 | -15.8 ± 41.33 | -50.9 ± 34.00 |
| Median percent change from baseline (min – max) | -14.0 (-91 – 72) | -59.0 (-100 – 86) | -18.0 (-100 – 158) | -56.0 (-100 – 88) |
| LS mean (95% CI)[b] | -16.8 (-20.6, -13.0) | -52.1 (-54.7, -49.4) | -16.0 (-22.2, -9.8) | -50.8 (-55.2, -46.4) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -35.3 (-39.9, -30.6) | -- | -34.8 (-42.4, -27.2) |
| 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; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value are included.

[b] Based on an analysis of covariance model for the percent change from baseline at Week 16, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS means) and p values were adjusted by covariate. P-values in bold are considered statistically significant.

Note: Negative change indicates improvement.

Source:PSOR-008 治験総括報告書 Table 31、PSOR-009 治験総括報告書 Table 31.

### 3.2.1.1.3.3. Week 16 の PASI-50 反応率

PASI スコアが 50%減少することは、一般的に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）。

Week 16 の PASI-50 反応率は、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%及び 55.5%であり、両試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）（Table 23 及び Figure 7）。

**Table 23: Week 16 の PASI-50 反応率（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

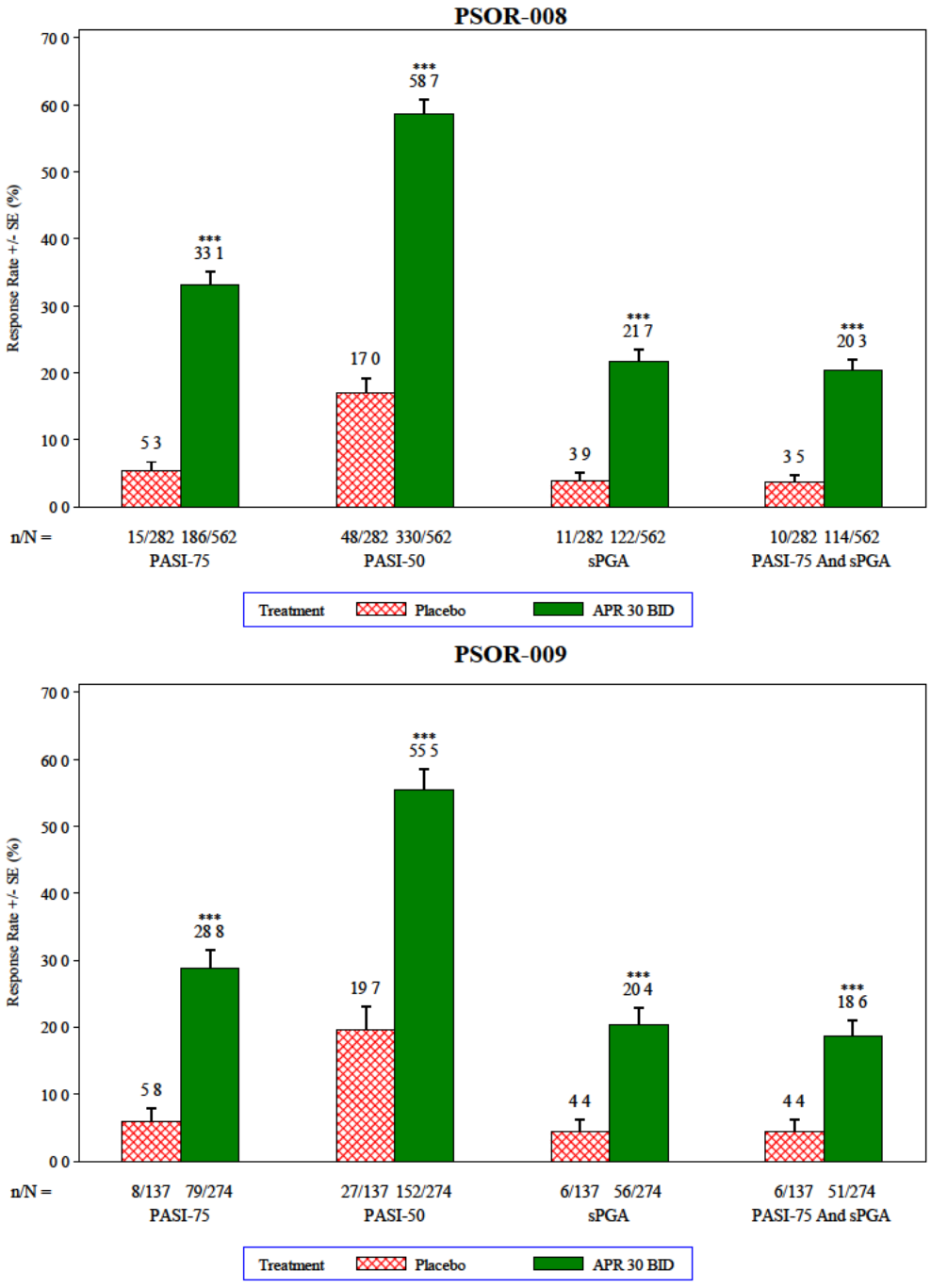
| Endpoint | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (n = 282)** | **APR 30 BID (n = 562)** | **Placebo (n = 137)** | **APR 30 BID (n = 274)** |
| Subjects achieving PASI-50, n (%) | 48 (17.0) | 330 (58.7) | 27 (19.7) | 152 (55.5) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| 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** |

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. 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 32、PSOR-009 治験総括報告書 Table 32.

**Figure 7: Week 16 の PASI-75、PASI-50、sPGA 及び PASI-75/sPGA（複合評価項目）の反応率（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; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Note: sPGA response is defined as an sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16. *** $p \leq 0.0001$; all comparisons relative to placebo.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 4、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 4.

Week 16 の PASI-50 反応率を以下のように取り扱った感度分析でも同様の結果が得られた。

1. FAS で、評価時の値が欠測の場合は無効とする（NRI）（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.2）
2. FAS で、有害事象又は効果不十分で投与を中止した場合は無効とし、その他の理由で投与を中止した場合は LOCF 法を用いて欠測値を補完する（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.4 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.4）
3. PP 集団で LOCF 法を用いて欠測値を補完する（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.3 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.3）
4. FAS で LOCF 法を用いて欠測値を補完し、地域により層別する（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.5 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.5）
5. FAS で LOCF 法を用いて欠測値を補完し、プールした治験実施施設により層別する（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.6 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.6）

すべての感度分析で 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、NRI を用いたときの PASI-50 反応率は PSOR-008 試験ではプラセボ群 16.3%、APR 30 BID 群 55.9%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 17.5%及び 53.6%であった（$p < 0.0001$）。

### 3.2.1.1.3.4. Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量

両試験ともベースラインでそう痒 VAS スコアは大きく、平均値は 65～68 mm の範囲であった。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、両試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）（Table 24）、Week 16 の減少量の平均値は APR 30 BID 群では PSOR-008 試験で 31.5 mm、PSOR-009 試験で 33.5 mm で、そう痒 VAS スコアはベースラインから約 50%改善（減少）した。また、両試験とも、APR 30 BID 群とプラセボ群のベースラインからの変化量の平均値の信頼区間は Week 2 から重なっておらず、APR 30 BID 群では臨床的に意義のある効果が早期から認められた（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.1.1.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.1.1.2）。

**Table 24: 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 | |
|---|---|---|---|---|
| **Visit** | **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** |

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 one postbaseline value are included.
[b] Based on an analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16, with treatment group as a factor (an analysis of variance model). Unadjusted means and p values are provided. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: VAS values range from 0 to 100 mm. Higher scores correspond to poorer quality of life.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 33、PSOR-009 治験総括報告書 Table 33.

### 3.2.1.1.3.5. Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量

ベースラインでの DLQI 合計スコアの平均値は両試験とも約 12.5 点であり、乾癬が QOL に顕著な悪影響を及ぼすことが示された。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、両試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）（Table 25）、変化量の平均値は 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 点であった。APR 30 BID 群での改善は臨床的に意義のある最小変化（MCID）の 5 点（Finlay, 1994、Khilji, 2002）を超えていた。

**Table 25: Week 16 の DLQI 合計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）**

| Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) |
| Baseline, n[a] | 274 | 556 | 131 | 267 |
| Mean ± SD | 12.1 ± 6.67 | 12.7 ± 7.05 | 12.8 ± 7.06 | 12.5 ± 7.13 |
| Median (min – max) | 11.0 (1 – 30) | 12.0 (0 – 30) | 11.0 (1 – 30) | 12.0 (0 – 30) |
| Week 16 | | | | |
| Mean ± SD | 10.0 ± 7.19 | 6.1 ± 6.42 | 10.0 ± 7.78 | 5.8 ± 6.45 |
| Median (min – max) | 8.0 (0 – 30) | 4.0 (0 – 30) | 8.0 (0 – 30) | 3.0 (0 – 30) |
| Mean change from baseline ± SD | -2.1 ± 5.69 | -6.6 ± 6.66 | -2.8 ± 7.22 | -6.7 ± 6.95 |
| Median change from baseline (min – max) | -2.0 (-21 – 16) | -6.0 (-30 – 12) | -3.0 (-26 – 21) | -6.0 (-30 – 12) |
| LS mean (95% CI)[b] | -2.1 (-2.8, -1.3) | -6.6 (-7.1, -6.1) | -2.7 (-3.7, -1.7) | -6.7 (-7.5, -6.0) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -4.5 (-5.4, -3.6) | -- | -4.0 (-5.3, -2.8) |
| 2-sided p-value[b] | -- | **< 0.0001** | -- | **< 0.0001** |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; LOCF = Last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value are included.
[b] Based on an analysis of covariance model for the percent change from baseline at Week 16. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: DLQI Total Scores ranges from 0 to 30. Higher scores correspond to poorer quality of life.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 34、PSOR-009 治験総括報告書 Table 34.

### 3.2.1.1.3.6. Week 16 の SF-36v2 の MCS 及び PCS スコアのベースラインからの変化量

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。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、両試験とも 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 $p = 0.0078$）（Table 26）、変化量の平均値は、PSOR-008 試験ではプラセボ群−1.02、APR 30 BID 群 2.39、PSOR-009 試験ではそれぞれ 0.00 及び 2.58 で、PSOR-009 試験の APR 30 BID 群では MCID の 2.5（Revicki, 2008）を超えていた。

SF-36v2 の PCS スコアのベースラインからの変化量は、両試験ともに投与群間で有意（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各群約 49 点と米国及び欧

州の一般集団の平均スコア 50 点（Ware, 1993、Ware, 1998）とほぼ同じであり、改善の余地が限られていることを考慮すると、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。

**Table 26: Week 16 の SF-36v2 の MCS 及び PCS 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）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(n= 282) | APR 30 BID<br>(n= 562) | Placebo<br>(n= 137) | APR 30 BID<br>(n= 274) |
| SF-36v2 MCS | | | | |
| Baseline, n[a] | 273 | 556 | 131 | 267 |
| Mean ± SD | 46.97 ± 11.622 | 45.81 ±12.492 | 45.32 ± 12.447 | 45.44 ± 12.790 |
| Median (min – max) | 50.58 (9.2 – 66.1) | 49.13 (0.9 – 64.5) | 48.43 (10.2 – 64.9) | 48.79 (1.6 – 67.7) |
| Week 16, n[a] | 273 | 556 | 131 | 267 |
| Mean ± SD | 45.94 ± 12.518 | 48.20 ±12.305 | 45.33 ± 13.482 | 48.03 ± 11.657 |
| Median (min – max) | 49.51 (6.5 – 64.3) | 51.87 (6.8 – 67.5) | 47.80 (0.8 – 63.1) | 51.63 (5.6 – 65.3) |
| Mean change from Baseline ± SD | -1.02 ± 9.161 | 2.39 ± 9.504 | 0.00 ± 10.498 | 2.58 ± 10.129 |
| Median change from Baseline (min – max) | -0.07 (-28.7 – 33.8) | 1.56 (-37.8 – 41.5) | 0.76 (-34.1 – 38.0) | 2.22 (-39.1 – 32.3) |
| LS mean change (95% CI)[b] | -0.81 (-1.84, 0.23) | 2.28 (1.55, 3.01) | -0.03 (-1.61, 1.55) | 2.60 (1.49, 3.71) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | 3.08 (1.81, 4.35) | -- | 2.63 (0.69, 4.56) |
| 2-sided p-value[b] | -- | *< 0.0001* | -- | *0.0078* |
| SF-36v2 PCS | | | | |
| Baseline, n[a] | 273 | 556 | 131 | 267 |
| Mean ± SD | 48.83 ± 8.870 | 48.81 ± 9.668 | 48.49 ± 9.451 | 48.47 ± 9.097 |
| Median (min – max) | 50.90 (21.6 – 63.8) | 51.31 (16.7 – 69.6) | 50.42 (22.8 – 68.3) | 50.06 (10.9 – 65.9) |
| Week 16, n[a] | 273 | 556 | 131 | 267 |
| Mean ± SD | 49.00 ± 9.421 | 49.96 ± 9.437 | 48.77 ± 9.475 | 50.07 ±8.761 |
| Median (min – max) | 51.39 (17.3 – 64.6) | 52.53 (12.1 – 66.2) | 51.65 (22.1 – 62.3) | 52.11 (19.5 – 67.3) |
| Mean change from Baseline ± SD | 0.17 ± 6.219 | 1.15 ± 7.196 | 0.28 ± 7.287 | 1.60 ± 7.235 |
| Median change from Baseline (min – max) | 0.03 (-18.7 – 18.0) | 0.94 (-42.8 – 27.1) | -0.06 (-18.2 – 32.5) | 0.71 (-32.9 – 22.1) |
| LS mean change (95% CI)[b] | 0.17 (-0.65, 0.99) | 1.15 (0.58, 1.73) | 0.29 (-0.84, 1.42) | 1.60 (0.81, 2.39) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | 0.98 (-0.02, 1.98) | -- | 1.31 (-0.07, 2.69) |
| 2-sided p-value[b] | -- | 0.0541 | -- | 0.0623 |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = Last observation carried forward; LS = least squares; MCS = mental component summary; min – max = minimum to maximum; PCS = physical component summary; SD = standard deviation; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey version 2.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value are included.

[b] Based on an analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16. The model includes treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. The LS means and p-value adjusted by covariate are provided. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Note: Higher scores indicate improvement.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 35、Table 40、Table 14.2.6.1.2、PSOR-009 治験総括報告書 Table 35、Table 40、Table 14.2.6.1.2.

### 3.2.1.1.3.7. 複合評価項目：Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率

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。

Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率は、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（いずれも nominal $p < 0.0001$）（Table 27）、PP 集団でも同様であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.5.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.5.2）。

**Table 27: Week 16 の 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 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 italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Note: sPGA response is defined as an sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 36、PSOR-009 治験総括報告書 Table 36.

### 3.2.1.1.3.8. PASI-50、PASI-75 及び PASI-90

PASI-50 及び PASI-75 の反応率は 2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。PASI-50 反応率は 2 試験とも Week 2 から群間差が認められ、PASI-75 反応率は PSOR-008 試験では Week 4 から、PSOR-009 試験では Week 8 から群間差が認められた（Table 28）。PASI-90 反応率は、2 試験とも Week 16 で APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（PSOR-008 試験：プラセボ群 0.4%、APR 30 BID 群 9.8%、nominal $p < 0.0001$、PSOR-009 試験：1.5%及び 8.8%、nominal $p = 0.0042$）（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.8 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.8）。

PASI-75 又は PASI-50 を達成するまでの期間は 2 試験で同程度であった。APR 30 BID 群でプラセボ対照期に初めて PASI-75 を達成するまでの平均期間は 2 試験とも約 10 週間（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.10 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.10）、PASI-50 までの平均期間は約 7 週間であった。また、PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は Week 2 から群間差が認められた（Table 28）。

**Table 28: プラセボ対照期（Week 0～16）の PASI スコアに関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(n = 282) | APR 30 BID<br>(n = 562) | Placebo<br>(n = 137) | APR 30 BID<br>(n = 274) |
| PASI-50, n (%)<br>[95% CI][a,b] | | | | |
| Week 2 | 7 (2.5) [1.0, 5.0] | 50 (8.9) [6.7, 11.6] | 2 (1.5) [0.2, 5.2] | 36 (13.1) [9.4, 17.7] |
| Week 4 | 19 (6.7) [4.1, 10.3] | 176 (31.3) [27.5, 35.3] | 11 (8.0) [4.1, 13.9] | 81 (29.6) [24.2, 35.3] |
| Week 8 | 29 (10.3) [7.0, 14.4] | 289 (51.4) [47.2, 55.6] | 17 (12.4) [7.4, 19.1] | 125 (45.6) [39.6, 51.7] |
| Week 12 | 30 (10.6) [7.3, 14.8] | 330 (58.7) [54.5, 62.8] | 21 (15.3) [9.7, 22.5] | 148 (54.0) [47.9, 60.0] |
| Week 16 | 46 (16.3) [12.2, 21.2] | 315 (56.0) [51.8, 60.2] | 24 (17.5) [11.6, 24.9] | 147 (53.6) [47.6, 59.7] |
| PASI-75, n (%)<br>[95% CI][a,b] | | | | |
| Week 2 | 0 (0) [0.0, 1.3] | 5 (0.9) [0.3, 2.1] | 0 (0) [0.0, 2.7] | 2 (0.7) [0.1, 2.6] |
| Week 4 | 2 (0.7) [0.1, 2.5] | 30 (5.3) [3.6, 7.5] | 2 (1.5) [0.2, 5.2] | 16 (5.8) [3.4, 9.3] |
| Week 8 | 4 (1.4) [0.4, 3.6] | 110 (19.6) [16.4, 23.1] | 0 (0.0) [0.0, 2.7] | 48 (17.5) [13.2, 22.5] |
| Week 12 | 8 (2.8) [1.2, 5.5] | 154 (27.4) [23.8, 31.3] | 6 (4.4) [1.6, 9.3] | 69 (25.2) [20.2, 30.8] |
| Week 16 | 14 (5.0) [2.7, 8.2] | 183 (32.6) [23.7, 36.6] | 7 (5.1) [2.1, 10.2] | 77 (28.1) [22.9, 33.8] |
| PASI-90, n (%)<br>[95% CI][a,b] | | | | |
| Week 2 | 0 (0) [0.0, 1.3] | 0 (0.0) [0.0, 0.7] | 0 (0) [0.0, 2.7] | 0 (0) [0.0, 1.3] |
| Week 4 | 0 (0) [0.0, 1.3] | 4 (0.7) [0.2, 1.8] | 1 (0.7) [0.0, 4.0] | 2 (0.7) [0.1, 2.6] |
| Week 8 | 0 (0) [0.0, 1.3] | 23 (4.1) [2.6, 6.1] | 0 (0) [0.0, 2.7] | 8 (2.9) [1.3, 5.7] |
| Week 12 | 1 (0.4) [0.0, 2.0] | 44 (7.8) [5.7, 10.4] | 1 (0.7) [0.0, 4.0] | 22 (8.0) [5.1, 11.9] |
| Week 16 | 1 (0.4) [0.0, 2.0] | 55 (9.8) [7.5, 12.5] | 1 (0.7) [0.0, 4.0] | 24 (8.8) [5.7, 12.8] |
| PASI score by time point (percent change from baseline) | | | | |
| Week 2, n[c] | 273 | 547 | 135 | 262 |
| Mean ± SD | -6.5 ± 19.79 | -22.3 ± 20.29 | -7.5 ± 22.69 | -24.3 ± 21.39 |
| 2-sided 95% CI | (-8.9, -4.2) | (-24.0, -20.6) | (-11.4, -3.7) | (-26.9, -21.7) |
| Week 4, n[c] | 270 | 541 | 128 | 259 |
| Mean ± SD | -13.5 ± 22.45 | -35.7 ± 25.10 | -13.8 ± 25.97 | -37.2 ± 23.42 |
| 2-sided 95% CI | (-16.2, -10.8) | (-37.8, -33.6) | (-18.3, -9.2) | (-40.1, -34.3) |
| Week 8, n[c] | 264 | 525 | 122 | 247 |
| Mean ± SD | -13.7 ± 28.43 | -49.3 ± 27.99 | -14.5 ± 29.71 | -49.1 ± 25.94 |
| 2-sided 95% CI | (-17.1, -10.3) | (-51.7, -46.9) | (-19.8, -9.2) | (-52.4, -45.9) |
| Week 12, n[c] | 249 | 508 | 111 | 241 |
| Mean ± SD | -17.4 ± 29.48 | -54.9 ± 29.50 | -19.5 ± 36.16 | -54.3 ± 29.45 |
| 2-sided 95% CI | (-21.0, -13.7) | (-57.4, -52.3) | (-26.4, -12.7) | (-58.0, -50.5) |
| Week 16, n[c] | 247 | 501 | 111 | 237 |
| Mean ± SD | -18.3 ± 31.13 | -54.9 ± 32.04 | -20.0 ± 39.93 | -55.0 ± 32.49 |
| 2-sided 95% CI | (-22.2, -14.4) | (-57.7, -52.1) | (-27.7, -12.7) | (-59.1, -50.8) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Two-sided 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.

[b] Subjects who discontinued prior to a visit or whose PASI evaluations were missing at a visit were counted as nonresponders.

[c] The sample size at a postbaseline study week is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value in the study week.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 37、PSOR-009 治験総括報告書 Table 37.

### 3.2.1.1.3.9. 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

DLQI 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少した場合を MCID と定義した（Finlay, 1994、Khilji, 2002）。ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超で Week 16 に 5 点以上減少した被験者の割合は、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（nominal $p < 0.0001$）（Table 29）、

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）3.2.1.1.3.5 項に示したとおり、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、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）（Table 25）、Week 16 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少し更に PASI-50 を達成した被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（nominal $p < 0.0001$）。ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超で、Week 16 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少し更に PASI-50 を達成した被験者の割合は、PSOR-008 試験ではプラセボ群 11.0%、APR 30 BID 群 48.1%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 13.4%及び 49.1%であった。

**Table 29: プラセボ対照期（Week 0～16）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（FAS：ベースラインのスコアが 5 点超の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 236) | APR 30 BID (n = 459) | Placebo (n = 119) | APR 30 BID (n = 226) |
| Subjects with a ≥ 5-point decrease in DLQI Total Score | | | | |
| n (%) | 79 (33.5) | 322 (70.2) | 51 (42.9) | 160 (70.8) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | -- | 36.7 (29.3, 44.0) | -- | 27.9 (17.3, 38.6) |
| 2-sided p-value[a] | -- | *< 0.0001* | -- | *< 0.0001* |
| Subjects with a ≥ 5-point decrease in DLQI Total Score and a PASI-50 | | | | |
| n (%) | 26 (11.0) | 221 (48.1) | 16 (13.4) | 111 (49.1) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | -- | 37.1 (31.1, 43.2) | -- | 35.7 (26.7, 44.6) |
| 2-sided p-value[a] | -- | *< 0.0001* | -- | *< 0.0001* |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward.

[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 italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Note: The DLQI Total Score has a possible range of 0 to 30, where higher scores correspond to poorer quality of life.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 38、PSOR-009 治験総括報告書 Table 38.

### 3.2.1.1.3.10. Visual Analog Scale（VAS）を用いた評価

VAS を用いて被験者が評価した乾癬の様々な症状は、いずれも Week 16 で APR 30 BID 群ではプラセボ群より改善が認められた。

Week 16 の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく（nominal $p < 0.0001$）（Table 30）、APR 30 BID 群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、2 試験とも皮膚不快感／疼痛はベースラインから 50%減少した。

Week 16 の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きかった（nominal $p < 0.0001$）（PSOR-008 治験総括報告書 Table 39 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 39）。

ベースラインに PsA を有していた被験者（PSOR-008 試験 20.5%、PSOR-009 試験 13.4%）での、Week 16 の PsA による疼痛 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 PSOR-008 試験では有意（nominal）に（nominal $p = 0.0033$）（PSOR-008 治験総括報告書 Table 39）、PSOR-009 試験では数値的にプラセボ群より大きかった（$p = 0.1618$）（PSOR-009 治験総括報告書 Table 39）。

**Table 30: プラセボ対照期（Week 0～16）の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアの要約（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 | 57.1 ± 29.65 | 58.1 ± 29.31 | 56.9 ± 28.89 | 58.9 ± 28.90 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | -5.0 ± 28.99 | -28.3 ± 32.45 | -9.5 ± 30.78 | -28.5 ± 34.45 |
| Median change from baseline (min – max) | -1.0 (-86 – 74) | -24.0 (-98 – 86) | -3.0 (-95 – 55) | -24.5 (-99 – 81) |
| LS mean (95% CI)[b] | -5.0 (-8.7, -1.3) | -28.3 (-30.9, -25.7) | -9.5 (-15.2, -3.8) | -28.5 (-32.5, -24.5) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -23.3 (-27.8, -18.7) | -- | -19.0 (-25.9, -12.0) |
| 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; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; VAS = Visual Analog Scale.

[a] The sample size (n) at baseline is based on all subjects with a baseline value. The sample size at a postbaseline time point (LOCF) is based on all subjects with a baseline value and at least one postbaseline value in the phase.

[b] Based on an analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16. The model includes treatment group as a factor (an analysis of variance model). The unadjusted means and p-value are provided. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Notes: All values are LOCF unless otherwise noted. Skin Discomfort/Pain VAS scores ranges from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to more skin discomfort/joint pain.

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

### 3.2.1.1.3.11. 健康関連 QOL

Week 16 の QOL は 2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群よりおおむね大きく改善した。

PHQ-8 は大規模試験で抑うつ障害の診断に用いられる、確立された質問票である（Kroenke, 2002）。各投与群でのベースラインの PHQ-8 スコアの平均値は 5.2～5.4 点の範囲であり、軽度の抑うつ症状があることが示された。Week 16 の PHQ-8 スコアのベースラインからの改善（減少量）は、2 試験とも 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 = 0.0091、PSOR-009 試験：nominal p = 0.0126）（Table 31）、スコアの平均値はプラセボ群では悪化（増加）し、APR 30 BID 群では改善（減少）した。

EQ-5D は健康状態の測定に用いられるバリデートされた体系的な質問票である（The EuroQol Group, 1990）。Week 16 の EQ-5D インデックススコアのベースラインからの改善（増加量）は、2 試験とも 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 = 0.0095）（Table 31）、Week 16 の EQ-5D の VAS スコアのベースラインからの改善（増加量）は PSOR-009 試験では APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きかった（nominal p = 0.0002）。

WLQ-25 は慢性的な健康問題や治療が及ぼす職場での社会的及び経済的な影響を自己評価するバリデートされた質問票である（Lerner, 2001）。Week 16 の WLQ-25 インデックスのベースラインからの改善（減少量）は、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きかったが（nominal p = 0.0148）、PSOR-009 試験では有意（nominal）な差は認められなかった（p = 0.8248）（Table 31）。同様に、Week 16 の WLQ 生産性低下スコアのベースラインからの改善（減少量）は、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きかった（nominal p = 0.0181）が、PSOR-009 試験ではプラセボ群より数値的には大きかったものの有意（nominal）ではなかった（p = 0.8292）。

**Table 31: プラセボ対照期（Week 0～16）の QOL に関する解析結果（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint/ Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) |
| PHQ-8 Total Score | | | | |
| Baseline, n[a] | 272 | 554 | 130 | 267 |
| Mean ± SD | 5.2 ± 5.37 | 5.4 ± 5.51 | 5.4 ± 5.46 | 5.3 ± 5.18 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | 0.3 ± 4.20 | -0.6 ± 4.28 | 0.2 ± 4.45 | -0.8 ± 4.49 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0 (-14 – 22) | 0.0 (-22 – 19) | 0.0 (-15 – 16) | 0.0 (-22 – 16) |
| LS mean (95% CI)[b] | 0.3 (-0.2, 0.8) | -0.6 (-0.9, -0.2) | 0.3 (-0.4, 1.0) | -0.8 (-1.3, -0.3) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -0.8 (-1.4, -0.2) | -- | -1.1 (-1.9, -0.2) |
| 2-sided p-value[b] | -- | *0.0091* | -- | *0.0126* |
| EQ-5D VAS Score | | | | |
| Baseline, n[a] | 261 | 539 | 123 | 256 |
| Mean ± SD | 73.4 ± 18.92 | 73.1 ± 19.28 | 69.5 ± 23.29 | 71.8 ± 20.48 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | -2.4 ± 19.7 | -0.9 ± 21.4 | -2.2 ± 24.13 | 4.1 ± 20.81 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0 (-90 – 75) | 0.0 (-96 – 94) | -2.0 (-82 – 91) | 1.0 (-90 – 87) |
| LS mean (95% CI)[b] | -2.3 (-4.6, 0) | -0.9 (-2.5, 0.7) | -3.1 (-6.4, 0.2) | 4.5 (2.2, 6.8) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | 1.4 (-1.4, 4.2) | -- | 7.6 (3.6, 11.6) |
| 2-sided p-value[b] | -- | 0.3363 | -- | *0.0002* |
| EQ-5D Index Value Score | | | | |
| Baseline, n[a] | 262 | 540 | 124 | 257 |
| Mean ± SD | 0.8085 ± 0.15770 | 0.7975 ± 0.17058 | 0.7768 ± 0.18504 | 0.7888 ± 0.18443 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | -0.0136 ± 0.17135 | 0.0376 ± 0.16624 | -0.0005 ± 0.18405 | 0.0509 ± 0.17815 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0000 (-0.564 – 0.422) | 0.0000 (-0.603 – 0.740) | 0.0000 (-0.519 – 0.554) | 0.0000 (-0.490 – 0.603) |
| LS mean (95% CI)[b] | -0.0108 (-0.0296, 0.0081) | 0.0362 (0.0231, 0.0493) | -0.0005 (-0.0323, 0.0313) | 0.0509 (0.0288, 0.0730) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | 0.0469 (0.0240, 0.0699) | -- | 0.0513 (0.0126, 0.0901) |
| 2-sided p-value[b] | -- | *< 0.0001* | -- | *0.0095* |

**Table 31: プラセボ対照期（Week 0～16）の QOL に関する解析結果（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| Endpoint/ Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 282) | APR 30 BID (n = 562) | Placebo (n = 137) | APR 30 BID (n = 274) |
| WLQ-25 Index | | | | |
| Baseline, n[a] | 148 | 279 | 64 | 138 |
| Mean ± SD | 0.0370 ± 0.04258 | 0.0398 ± 0.04782 | 0.0381 ± 0.04616 | 0.0445 ± 0.04637 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | 0.0060 ± 0.0035 | -0.0035 ± 0.03885 | -0.0047 ± 0.03625 | -0.0061 ± 0.03861 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0000 (-0.129 – 0.124) | 0.0000 (-0.180 – 0.107) | -0.0000 (-0.143 – 0.119) | -0.0027 (-0.209 – 0.133) |
| LS mean (95% CI)[b] | 0.0060 (-0.0002, 0.0121) | -0.0035 (-0.0080, 0.0010) | -0.0064 (-0.0147, 0.0018) | -0.0053 (-0.0109, 0.0003) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -0.0095 (-0.0171, -0.0019) | -- | 0.0011 (0.0089, 0.0111) |
| 2-sided p-value[b] | -- | *0.0148* | -- | 0.8248 |
| WLQ-25 Productivity Loss Score | | | | |
| Baseline, n[a] | 148 | 279 | 64 | 138 |
| Mean ± SD | 3.54 ± 3.979 | 3.80 ± 4.431 | 3.64 ± 4.242 | 4.25 ± 4.288 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | 0.53 ± 3.351 | -0.32 ± 3.611 | -0.44 ± 3.368 | -0.57 ± 3.562 |
| Median change from baseline (min – max) | 0 (-12.0 – 11.3) | 0 (-16.4 – 10.1) | -0.00 (-13.3 – 11.1) | -0.27 (-18.8 – 11.2) |
| LS mean (95% CI)[b] | 0.53 (-0.04, 1.10) | -0.32 (-0.73, 0.10) | -0.60 (-1.37, 0.16) | -0.50 (-1.02, 0.02) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -0.85 (-1.55, -0.15) | -- | 0.10 (-0.83, 1.03) |
| 2-sided p-value[b] | -- | *0.0181* | -- | 0.8292 |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; PHQ-8 = 8-item Patient Health Questionnaire depression scale; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale; WLQ-25 = Work Limitations Questionnaire-25.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value are included.

[b] Based on an analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16. The model includes treatment group as a factor (an analysis of variance model) and the baseline value as a covariate, and the LS means and p-value adjusted by covariate are provided. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Notes: Higher scores on PHQ-8 indicate severe depression or low quality of life. Higher scores on EQ-5D indicate a better health state. Higher scores on the WLQ-25 reflect more disability.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 40、PSOR-009 治験総括報告書 Table 40、Table 14.2.12.1.2.

### 3.2.1.1.3.12. 爪乾癬

ベースラインに爪乾癬を有していたのは被験者（PSOR-008 試験：844 名中 558 名［66%］、PSOR-009 試験：411 名中 266 名（64.7%］）（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）での、Week 16 の NAPSI スコアのベースラインからの改善率（減少率）は、2 試験とも 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：$p = 0.0052$）、変化率の平均値は 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%及び−29.0%であった。

また、Week 16 の NAPSI-50 反応率は 2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（いずれも nominal $p < 0.0001$）（Table 32）、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%であり、乾癬の爪の数のベースラインからの減少量は APR 30 BID 群でプラセボ群より大きかった。

**Table 32: プラセボ対照期（Week 0～16）の爪乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインに爪乾癬を有していた被験者、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 195) | APR 30 BID (n = 363) | Placebo (n = 91) | APR 30 BID (n = 175) |
| NAPSI Score at Week 16 | | | | |
| Baseline, n[a] | 178 | 339 | 84 | 163 |
| Mean ± SD | 4.4 ± 2.14 | 4.3 ± 1.98 | 4.4 ± 2.02 | 4.2 ± 2.13 |
| Week 16 | | | | |
| Mean % change from baseline ± SD | 6.5 ± 60.57 | -22.5 ± 54.86 | -7.1 ± 46.64 | -29.0 ± 67.47 |
| Median % change from baseline (min – max) | 0.0 (-100 – 200) | -25.0 (-100 – 200) | 0.0 (-100 – 200) | -43.0 (-100 – 300) |
| LS mean (95% CI)[b] | 6.5 (-1.8, 14.9) | -22.5 (-28.6, -16.5) | -6.4 (-19.4, 6.5) | -29.3 (-38.7, -20.0) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b] | -- | -29.1 (-39.4, -18.7) | -- | -22.9 (-38.9, -6.9) |
| 2-sided p-value[b] | -- | **< 0.0001** | -- | **0.0052** |
| Subjects with a NAPSI-50 at Week 16[c] | | | | |
| n (%) | 29 (14.9) | 121 (33.3) | 17 (18.7) | 78 (44.6) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in proportions (2-sided 95% CI)[c] | -- | 18.5 (11.5, 25.4) | -- | 25.9 (15.0, 36.8) |
| 2-sided p-value[c] | -- | *< 0.0001* | -- | *< 0.0001* |
| Overall number of involved nails in subjects with nail psoriasis | | | | |
| Baseline, n[a] | 168 | 317 | 76 | 156 |
| Mean ± SD | 7.3 ± 3.25 | 6.5 ± 3.53 | 6.7 ± 3.44 | 6.4 ± 3.44 |
| Week 16 | | | | |
| Mean change from baseline ± SD | 0.1 ± 2.02 | -0.8 ± 2.76 | 0.2 ± 2.85 | -1.3 ± 2.92 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0 (-7 – 9) | 0.0 (-10 – 9) | 0.0 (-7 – 9) | -0.5 (-10 – 9) |
| 2 sided 95% CI for mean | (-0.2, 0.4) | (-1.1, -0.5) | (-0.4, 0.9) | (-1.8, -0.9) |

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; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects in FAS population with baseline nail psoriasis involvement (score ≥ 1) and at least one postbaseline value are included.

[b] Based on an analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16, with treatment group as a factor (an analysis of variance model) and the unadjusted means and p-value are provided.

[c] NAPSI-50 response is defined as achieving at least a 50% reduction from the baseline in the NAPSI score. Subjects with nail psoriasis at baseline with a baseline value and at least one postbaseline value are included. 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 41、PSOR-009 治験総括報告書 Table 41、Table 14.2.7.1.6.

### 3.2.1.1.3.13. 頭皮乾癬

ベースラインに中等度又は重度（ScPGA スコアが 3 点以上）の頭皮乾癬を有していた被験者（PSOR-008 試験：844 名中 563 名、PSOR-009 試験：411 名中 269 名［Table 12］）で、Week 16 に ScPGA スコアが 0 又は 1（消失又は最小）に改善した割合は、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%であり、2 試験とも 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 33）。また、Week 16 に ScPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、最小又は軽度）に改善した被験者の割合は、PSOR-008 試験

ではプラセボ群 35.4%、APR 30 BID 群 68.7%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 41.9%及び 67.0%であり、2 試験とも 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 33: プラセボ対照期（Week 0～16）の頭皮乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインで ScPGA スコアが 3 点以上の被験者、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 189) | APR 30 BID (n = 374) | Placebo (n = 93) | APR 30 BID (n = 176) |
| Week 16 ScPGA Score of 0 or 1 | | | | |
| n[a] (%) | 33 (17.5) | 174 (46.5) | 16 (17.2) | 72 (40.9) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in proportions (2-sided 95% CI)[b] | - | 29.1 (21.7, 36.5) | | 23.7 (13.1, 34.3) |
| 2-sided p-value[b] | - | **< 0.0001** | | **< 0.0001** |
| Week 16 ScPGA Score of 0, 1, or 2 | | | | |
| n[c] (%) | 67 (35.4) | 257 (68.7) | 39 (41.9) | 118 (67.0) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in proportions (2-sided 95% CI)[b] | - | 33.3 (25.0, 41.5) | | 25.1 (12.9, 37.3) |
| 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; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment.

[a] The sample size (n) is based on subjects with ScPGA ≥ 3 at baseline and response includes scores of 0 or 1.

[b] 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 italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

[c] The sample size (n) is based on subjects with ScPGA ≥ 3 and response includes improvement from baseline score 3 or above to 0, 1 or 2, from 2 to 0 or 1, or from 1 to 0.

Note: The 6-point ScPGA scores range from 0 (clear), 1 (minimal), 2 (mild), 3 (moderate), 4 (severe), to 5 (very severe). LOCF values were used for missing Week 16 values.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 42、PSOR-009 治験総括報告書 Table 42.

### 3.2.1.1.3.14. 掌蹠乾癬

ベースラインに中等度又は重度（PPPGA スコアが 3 又は 4 点［中等度又は重度］）の掌蹠乾癬を有していた被験者（PSOR-008 試験：844 名中 83 名、PSOR-009 試験：411 名中 42 名［Table 12］）で、Week 16 に PPPGA スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）であった割合は、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より高く、PSOR-008 試験では数値的で（$p = 0.4912$）、PSOR-009 試験では有意（nominal）であった（nominal $p = 0.0315$）（Table 34）。ただし、ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上（中等度以上）の被験者は少なかったため、以上の結果から意義のある結論を導き出すことは困難である。

ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上（中等度以上）で Week 16 に 0、1 又は 2（消失、ほぼ消失又は軽度）に改善した被験者の割合でも、同様の結果であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 43 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 43）。

**Table 34: プラセボ投与期（Week 0～16）の掌蹠乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインで PPPGA スコアが 3 点以上の被験者、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (n = 26) | APR 30 BID (n = 57) | Placebo (n = 16) | APR 30 BID (n = 26) |
| Week 16 PPPGA Score of 0 or 1, n (%)[a] | 8 (30.8) | 22 (38.6) | 5 (31.3) | 17 (65.4) |
| Treatment comparison (apremilast – placebo) | | | | |
| Difference in proportions (2-sided 95% CI)[b] | -- | 7.8 (-14.0, 29.6) | -- | 34.1 (5.0, 63.3) |
| 2-sided p-value[b] | -- | 0.4912 | -- | *0.0315* |

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

[a] The sample size (n) is based on subjects in the FAS population with improvement from a PPPGA baseline score of 3 or above to 0 or 1.

[b] 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 italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Note: The 5-point PPPGA scores range from 0 (clear), 1 (almost clear), 2 (mild), 3 (moderate), to 4 (severe). A subject who had no score at a time point is counted as a nonresponder.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 43、PSOR-009 治験総括報告書 Table 43.

### 3.2.1.2. 維持投与期（Week 16～32）

#### 3.2.1.2.1. その他の評価項目

##### 3.2.1.2.1.1. PASI スコア

維持投与期の Week 24 及び 32 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率を Table 35 に、Week 0～32 の PASI-75 及び PASI-50 の反応率の推移をそれぞれ Figure 8 及び Figure 9 に示す。また、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を Figure 10 に示す。

プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者の PASI-75 反応率は、2 試験とも Week 16 前後で最大となり、Week 32 まで持続した。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者でもアプレミラストの投与開始（Week 16）後に効果が認められており、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者と同様の傾向であった。Week 24 の PASI-75 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ほぼ同程度で、Week 32 の PASI-75 反応率も、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とアプレミラストを 32 週間投与された被験者で同様であった。

**Table 35: 維持投与期（Week 16～32）の PASI スコアに関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID (n = 245)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 562)[b] | Placebo/ APR 30 BID (n = 108)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 274)[b] |
| PASI-50 | | | | |
| Week 24, n (%) [95% CI][c,d] | 143 (58.4) [51.9, 64.6] | 322 (57.3) [53.1, 61.4] | 67 (62.0) [52.2, 71.2] | 137 (50.0) [43.9, 56.1] |
| Week 32, n (%) [95% CI][c,d] | 156 (63.7) [57.3, 69.7] | 301 (53.6) [49.3, 57.7] | 71 (65.7) [56.0, 74.6] | 126 (46.0) [40.0, 52.1] |
| PASI-75 | | | | |
| Week 24, n (%) [95% CI][c,d] | 59 (24.1) [18.9, 29.9] | 175 (31.1) [27.3, 35.1] | 28 (25.9) [18.0, 35.2] | 74 (27.0) [21.8, 32.7] |
| Week 32, n (%) [95% CI][c,d] | 76 (31.0) [25.3, 37.2] | 159 (28.3) [24.6, 32.2] | 31 (28.7) [20.4, 38.2] | 68 (24.8) [19.8, 30.4] |

**Table 35: 維持投与期（Week 16～32）の PASI スコアに関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID (n = 245)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 562)[b] | Placebo/ APR 30 BID (n = 108)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 274)[b] |
| PASI-90 | | | | |
| Week 24, n (%) [95% CI][c,d] | 16 (6.5) [3.8, 10.4] | 68 (12.1) [9.5, 15.1] | 8 (7.4) [3.3, 14.1] | 25 (9.1) [6.0, 13.2] |
| Week 32, n (%) [95% CI][c,d] | 22 (9.0) [5.7, 13.3] | 68 (12.1) [9.5, 15.1] | 9 (8.3) [3.9, 15.2] | 26 (9.5) [6.3, 13.6] |
| Percent change in PASI score from baseline | | | | |
| Baseline, n[c] | 245 | 562 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 19.01 ± 7.132 | 18.74 ± 7.182 | 19.44 ± 6.853 | 18.93 ± 7.058 |
| Median (min – max) | 17.20 (12.0 – 59.3) | 16.60 (12.0 – 60.0) | 17.65 (12.0 – 53.3) | 16.55 (12.0 – 57.8) |
| Week 24, n[e] | 236 | 475 | 103 | 222 |
| Mean % change from baseline ± SD | -54.7 ± 25.41 | -60.4 ± 27.40 | -54.1 ± 29.40 | -56.6 ± 30.56 |
| Median % change from baseline (min – max) | -58.5 (-100 – 35) | -65.0 (-100 – 55) | -57.0 (-100 – 46) | -65.0 (-100 – 70) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-58.0, -51.5) | (-62.9, -57.9) | (-59.9, -48.4) | (-60.7, -52.6) |
| Week 32, n[e] | 216 | 425 | 98 | 191 |
| Mean % change from baseline ± SD | -62.2 ± 23.71 | -61.9 ± 27.75 | -59.8 ± 27.52 | -58.8 ± 28.44 |
| Median % change from baseline (min – max) | -63.5 (-100 – 26) | -67.0 (-100 – 61) | -61.5 (-100 – 77) | -64.0 (-100 – 50) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-65.4, -59.1) | (-64.6, -59.3) | (-65.4, -54.3) | (-62.8, -54.7) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

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

[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

[c] Two-sided 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.

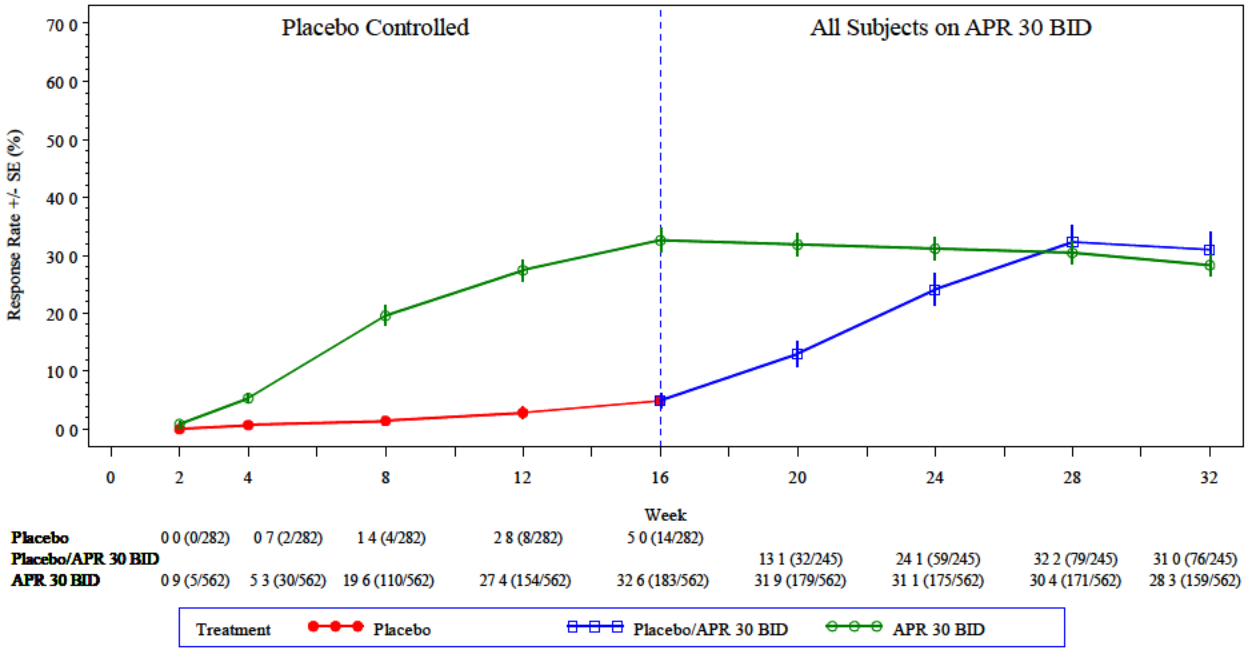
[d] Subjects who discontinued prior to a visit or whose PASI evaluations were missing at a visit were counted as nonresponders.

[c] Sample size (n) is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the study week.

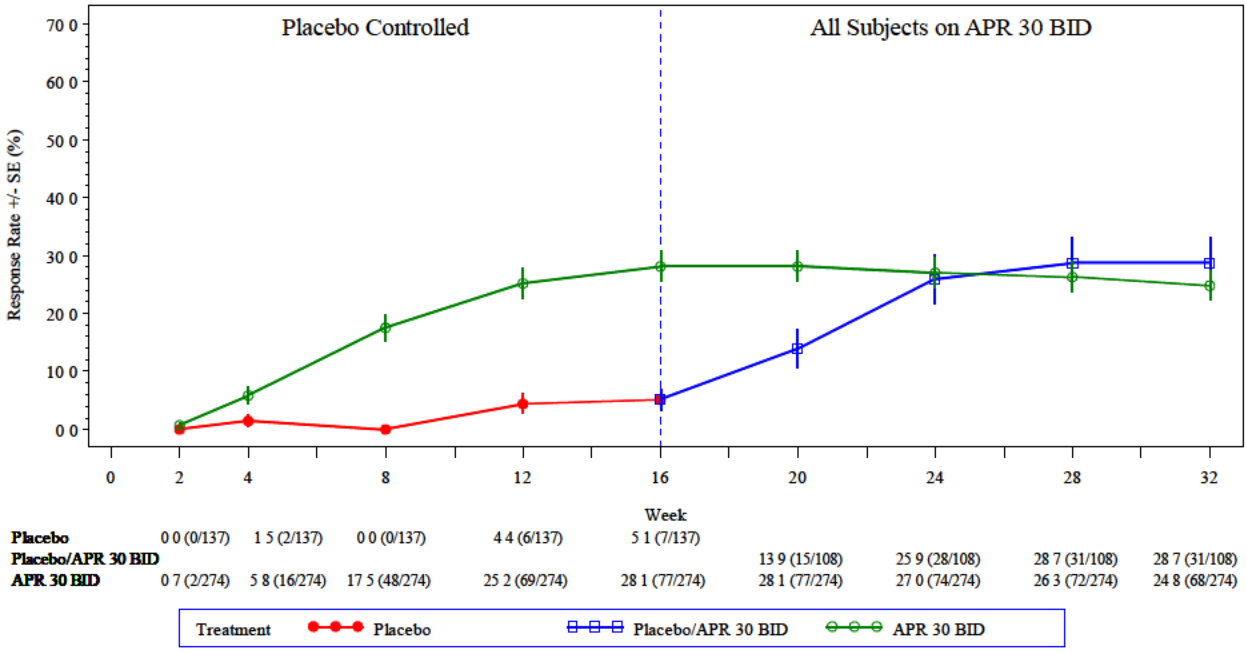
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 45、Table 14.2.1.2.4、PSOR-009 治験総括報告書 Table 45、Table 14.2.1.2.4.

**Figure 8: Week 0～32 の PASI-75 反応率の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

**PSOR-008**



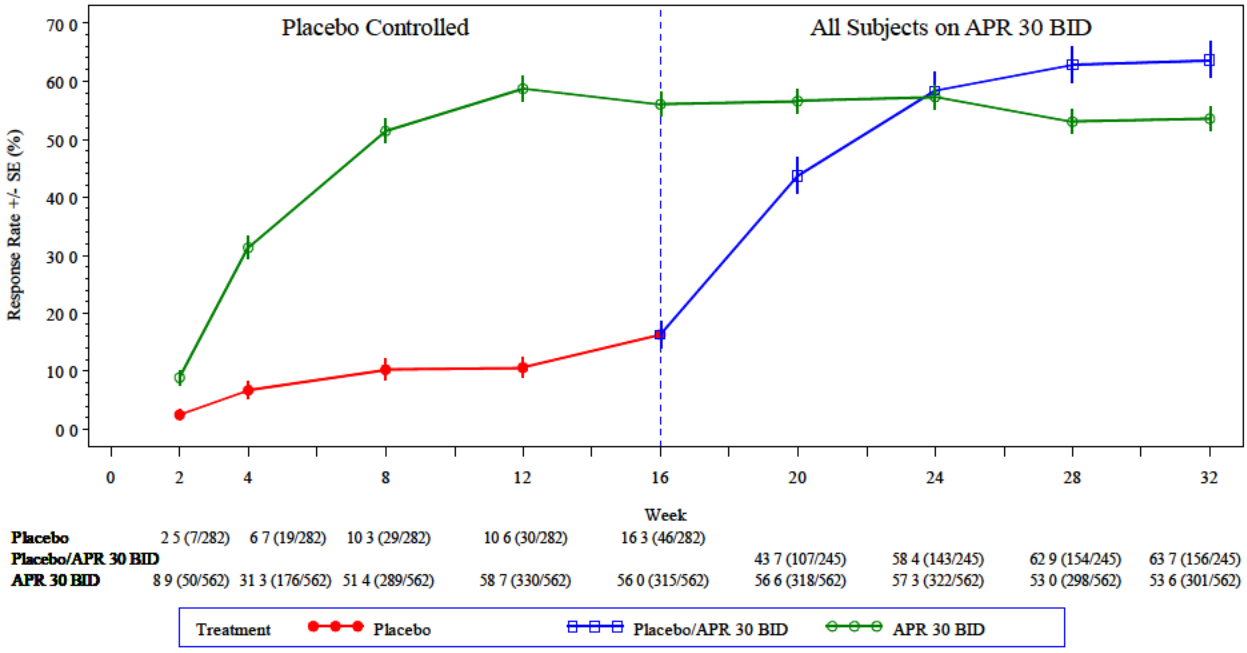

**PSOR-009**



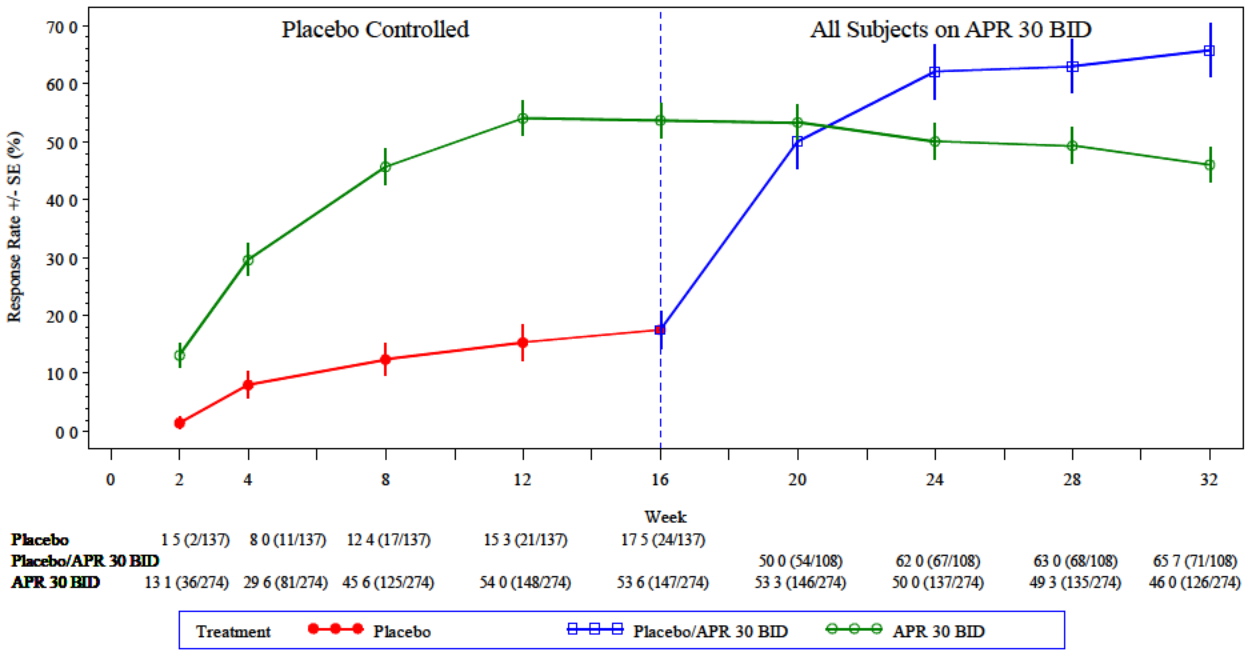

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Note: The placebo and placebo/APR 30 BID groups have different n's for the Placebo-controlled Phase and Maintenance Phase despite being the same cohort of subjects. The number of subjects on APR 30 BID remained the same for both phases.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 7、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 9.

**Figure 9: Week 0～32 の PASI-50 反応率の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

**PSOR-008**

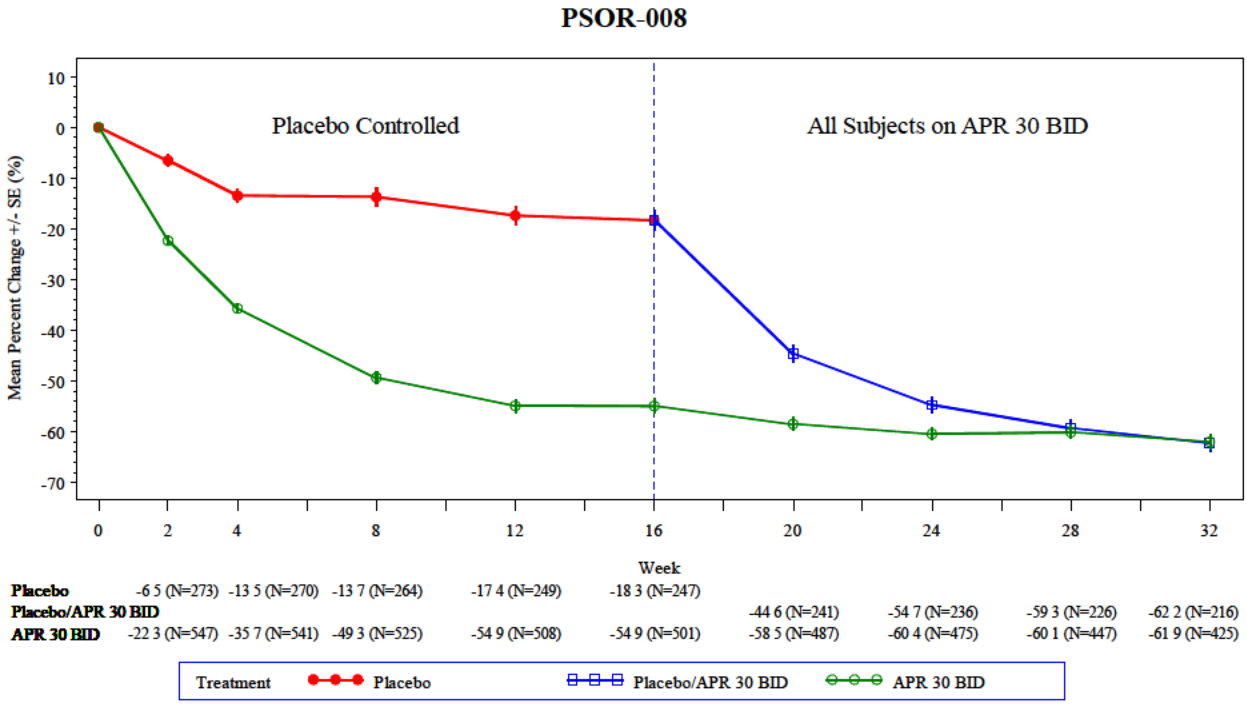


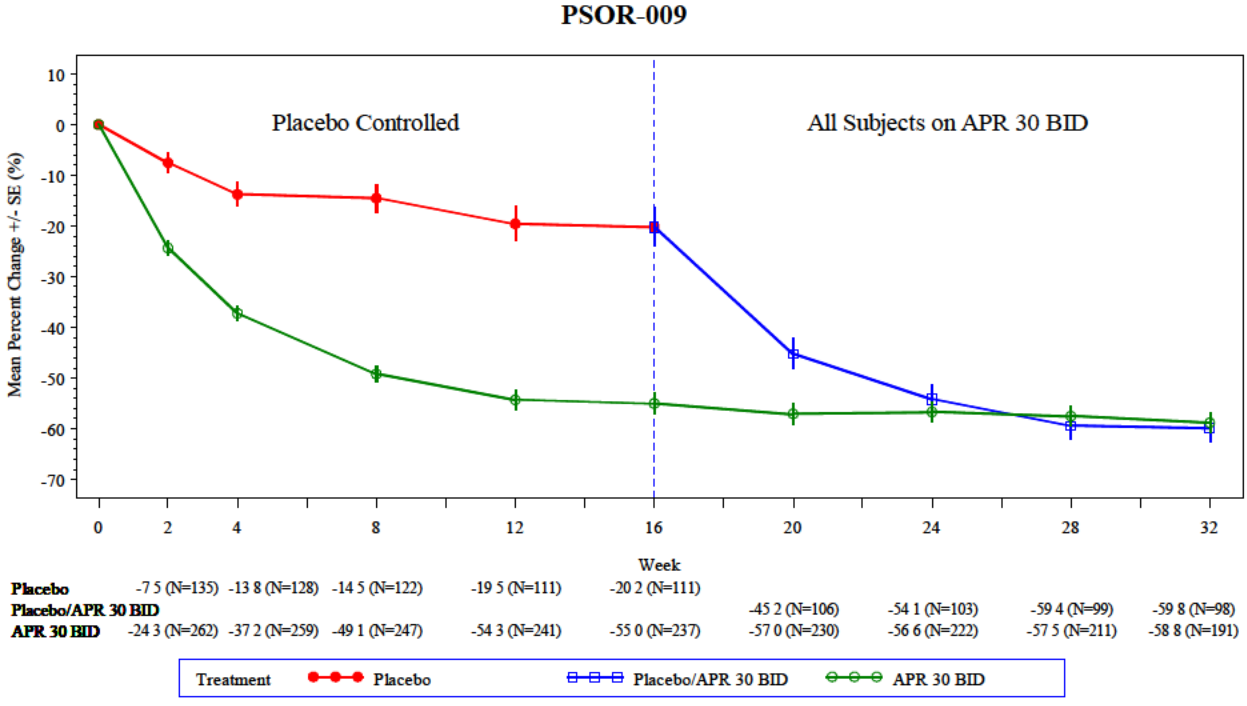

**PSOR-009**




APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Note: The placebo and placebo/APR 30 BID groups have different n's for the Placebo-controlled Phase and Maintenance Phase despite being the same cohort of subjects. The number of subjects on APR 30 BID remained the same for both phases.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 8、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 10.

**Figure 10: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）**




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.

### 3.2.1.2.1.2. 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の sPGA 反応率は、Week 16 前後で最大となり、Week 32 まで持続した。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者でも、アプレミラストの投与開始（Week 16）後に速やかに sPGA に対する効果が認められ、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者と同様の傾向であった（Table 36）。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（Figure 11）。

**Table 36: 維持投与期（Week 16～32）の sPGA 反応率（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274) |
| sPGA Response[c] | | | | |
| Week 24 | | | | |
| n (%) [95% CI][d] | 44 (18.0) [13.4, 23.3] | 140 (24.9) [21.4, 28.7] | 18 (16.7) [10.2, 25.1] | 53 (19.3) [14.8, 24.5] |
| Week 32 | | | | |
| n (%) [95% CI][d] | 62 (25.3) [20.0, 31.2] | 135 (24.0) [20.5, 27.8] | 25 (23.1) [15.6, 32.2] | 49 (17.9) [13.5, 22.9] |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; sPGA = Static Physician Global Assessment.

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

[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

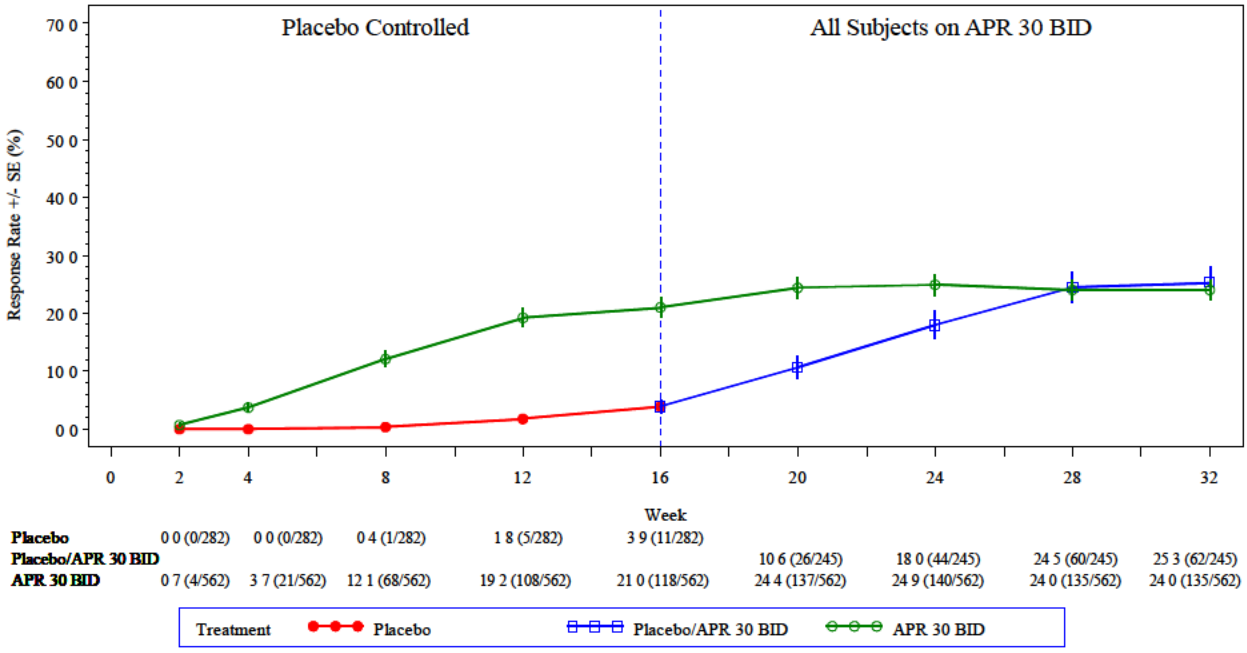
[c] An sPGA response is defined as an sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline.

[d] Two-sided 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.

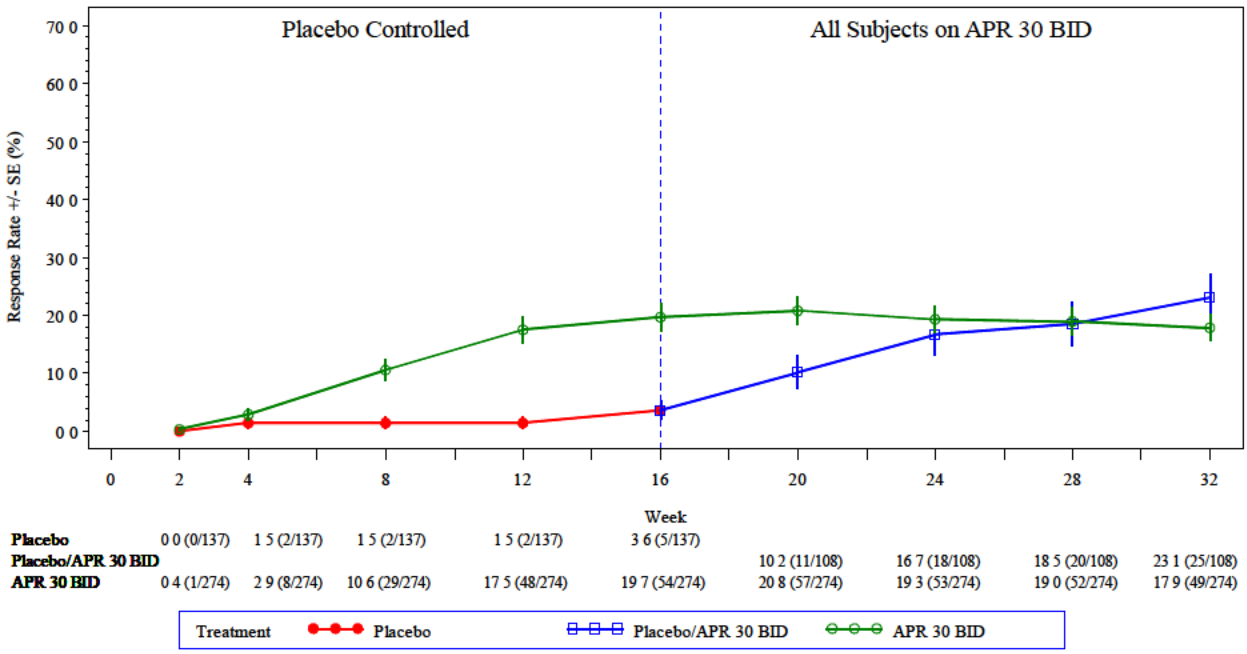
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 46、PSOR-009 治験総括報告書 Table 46.

**Figure 11:Week 0～32 の sPGA 反応率の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

**PSOR-008**




**PSOR-009**




APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; SE = standard error; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Note: sPGA response is defined as sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least a 2-point reduction from baseline.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 10、PSOR-009 治験総括報告書 Figure 12.

#### 3.2.1.2.1.3. 乾癬病変の体表面積（BSA）

両試験とも、Week 32（プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者が Week 16 からアプレミラストを 16 週間投与された時点）では、乾癬病変の BSA のベースラインからの低下率は両投与群で同程度であり、Week 16 より高かった。Week 32 の変化率の平均値は、PSOR-008 試験ではプラセボ/APR 30 BID 群−59.25%、APR 30 BID/APR 30 BID 群−61.18%、PSOR-009 試験ではそれぞれ−58.73%及び−60.67%であった（Table 37）。

**Table 37: 維持投与期（Week 16～32）の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274) |
| Baseline, n[c] | 245 | 562 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 24.62 ± 14.092 | 24.40 ± 14.716 | 26.68 ± 15.430 | 25.46 ± 15.416 |
| Median (min – max) | 21.00 (10.0 – 84.0) | 20.00 (9.0 – 86.0) | 22.00 (10.0 – 78.0) | 21.00 (10.0 – 86.0) |
| Week 24, n[c] | 236 | 475 | 103 | 222 |
| Mean % change from baseline ± SD | -42.57 ± 35.674 | -58.98 ± 33.594 | -43.39 ± 42.174 | -56.57 ± 36.660 |
| Median % change from baseline (min – max) | -46.83 (-100.0 – 81.0) | -66.00 (-100.0 – 128.6) | -51.43 (-100 – 103.2) | -67.22 (-100 – 110.0) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-47.15, -38.00) | (-62.01, -55.95) | (-51.63, -35.14) | (-61.42, -51.72) |
| Week 32, n[c] | 216 | 424 | 98 | 191 |
| Mean % change from baseline ± SD | -59.25 ± 30.843 | -61.18 ± 34.196 | -58.73 ± 38.198 | -60.67 ± 33.528 |
| Median % change from baseline (min – max) | -64.29 (-100.0 – 81.0) | -68.96 (-100.0 – 128.6) | -68.38 (-100 – 110.5) | -68.75 (-100 – 42.6) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-63.39, -55.12) | (-64.44, -57.91) | (-66.38, -51.07) | (-65.45, -55.88) |

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

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

[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

[c] The sample size (n) at baseline (Week 0) is based on all included subjects with a baseline value. The sample size at a postbaseline time point (observed data) is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the time point.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 47、Table 14.2.3.2、PSOR-009 治験総括報告書 Table 47、Table 14.2.3.2.

#### 3.2.1.2.1.4. 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

Week 24 及び Week 32 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量は 2 試験とも Week 16 より大きく（Table 25）、プラセボ対照期にプラセボ群であっ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った（Table 38）。PSOR-008 試験では、ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超で Week 24 及び Week 32 に 5 点以上改善（減少）（MCID［Finlay, 1994、Khilji, 2002］）した被験者の割合は両投与群で同程度であり（約 60%）（Table 39）、PSOR-009 試験では APR 30 BID/APR 30 BID 群は Week 24 が 59.3%及び Week 32 が 50.9%、プラセボ/APR 30 BID 群はそれぞれ 72.8%及び 65.2%であった。

**Table 38: 維持投与期（Week 16～32）の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| Visit | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274) |
| Baseline, n[c] | 245 | 561 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 11.9 ± 6.56 | 12.7 ± 7.06 | 12.3 ± 6.96 | 12.6 ± 7.18 |
| Median (min – max) | 11.0 (1 – 29) | 11.5 (0 – 30) | 11.0 (1 – 29) | 11.5 (0 – 30) |
| Week 24, n[c] | 237 | 472 | 103 | 221 |
| Median (min – max) | 4.0 (0 – 30) | 3.0 (0 – 27) | 3.0 (0 – 22) | 3.0 (0 – 30) |
| Mean change from baseline ± SD | -6.2 ± 5.87 | -7.4 ± 6.43 | -7.4 ± 6.77 | -7.1 ± 6.79 |
| Median change from baseline (min – max) | -5.0 (-28 – 17) | -6.0 (-30 – 15) | -6.0 (-27 – 8) | -7.0 (-29 – 14) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-7.0, -5.5) | (-7.9, -6.8) | (-8.7, -6.1) | (-8.0, -6.2) |
| Week 32, n[c] | 216 | 422 | 98 | 191 |
| Median (min – max) | 4.0 (0 – 29) | 3.0 (0 – 30) | 2.5 (0 – 30) | 3.0 (0 – 29) |
| Mean change from baseline ± SD | -6.3 ± 5.70 | -7.3 ± 6.62 | -7.4 ± 7.17 | -7.0 ± 6.43 |
| Median change from baseline (min – max) | -6.0 (-28 – 7) | -6.5 (-30 – 17) | -5.0 (-27 – 9) | -6.0 (-30 – 8) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-7.1, -5.6) | (-7.9, -6.7) | (-8.8, -5.9) | (-7.9, -6.1) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

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

[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

[c] The sample size (n) at baseline (Week 0) is based on all included subjects with a baseline value. The sample size at a postbaseline time point (observed data) is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the time point. The sample size at the end of phase is based on subjects with a baseline value and a value in the phase.

Note: The DLQI Total Score has a possible range of 0 to 30, where higher scores correspond to poorer quality of life.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 48、PSOR-009 治験総括報告書 Table 48、Table 14.2.5.2.1.

**Table 39: 維持投与期（Week 16～32）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（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| Endpoint<br>Visit | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274) |
| Subjects with ≥ 5-point decrease in DLQI Total Score, n (%) | 206 | 459 | 92 | 226 |
| Week 24 n (%)<br>[95% CI][c] | 132 (64.1)<br>[57.1, 70.6] | 284 (61.9)<br>[57.3, 66.3] | 67 (72.8)<br>[62.6, 81.6] | 134 (59.3)<br>[52.6, 65.8] |
| Week 32 n (%)<br>[95% CI][c] | 120 (58.3)<br>[51.2, 65.1] | 264 (57.5)<br>[52.8, 62.1] | 60 (65.2)<br>[54.6, 74.9] | 115 (50.9)<br>[44.2, 57.6] |
| Subjects with ≥ 5-point decrease in DLQI Total Score and achieving PASI-50, n | 206 | 459 | 92 | 226 |
| Week 24 n (%)<br>[95% CI][c] | 86 (41.7)<br>[34.9, 48.8] | 216 (47.1)<br>[42.4, 51.7] | 49 (53.3)<br>[42.6, 63.7] | 98 (43.4)<br>[36.8, 50.1] |
| Week 32 n (%)<br>[95% CI][c] | 94 (45.6)<br>[38.7, 52.7] | 197 (42.9)<br>[38.3, 47.6] | 50 (54.3)<br>[43.6, 64.8] | 83 (36.7)<br>[30.4, 43.4] |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

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

[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

[c] Two-sided 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.

Note: The DLQI Total Score has a possible range of 0 to 30, where higher scores correspond to poorer quality of life.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 48、PSOR-009 治験総括報告書 Table 49.

#### 3.2.1.2.1.5. Visual Analog Scale（VAS）を用いた評価

被験者による VAS を用いた評価項目では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）では維持投与期（Week 16～32）の間、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を投与された被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）でも、プラセボ対照期に APR 30 BID 群でアプレミラストを 32 週間投与された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）と同様の結果であった。プラセボ/APR 30 BID 群では、Week 24（アプレミラスト 8 週間投与時）から明らかな効果が認められた。

そう痒 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、Week 24 及び Week 32 のいずれも 2 試験ともプラセボ/APR 30 BID 群と APR 30 BID/APR 30 BID 群で同程度であり、減少量の平均値は 30 mm 以上であった（Table 40）。皮膚不快感／疼痛 VAS スコアも、Week 24 及び Week 32 の減少量は 2 試験ともプラセボ/APR 30 BID 群と APR 30 BID/APR 30 BID 群で同程度であり、減少量の平均値は約 30 mm であった。

被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア及び PsA による疼痛 VAS スコアでも、Week 32 のベースラインからの減少量の平均値はプラセボ/APR 30 BID 群と APR 30 BID/APR 30 BID 群で同程度であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.4.1 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.4.1）。

そう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値の Week 0～32 の推移を Figure 12 に示す。2 試験とも、そう痒 VAS スコア及び皮膚不快感／疼痛 VAS スコアは Week 2 から改善（減少）し、おおむね Week 8 でプラトーに達し、Week 32 まで持続した（Week Week 0～16 のそう痒は 2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.4 項、皮膚不快感／疼痛は 2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.1.3.10 項を参照）。

そう痒 VAS スコア及び皮膚不快感／疼痛 VAS スコアは、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者では、Week 16 のアプレミラストの投与開始後、速やかに改善し、Week 32 まで持続した（Table 40）。

各試験でのベースラインの VAS スコアが 10 mm 超で 10 mm 以上減少した被験者の割合は治験総括報告書に示した（そう痒： PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.1.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.1.2、皮膚不快感／疼痛： PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.2.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.2.2、被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価： PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.3.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.3.2、PsA による疼痛： PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.4.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.4.2）。

**Table 40: 維持投与期（Week 16～32）のそう痒 VAS スコア及び皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| **Endpoint Visit** | **Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245)** | **APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562)** | **Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108)** | **APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274)** |
| Pruritus VAS | | | | |
| Baseline, n[c] | 245 | 562 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 64.8 ± 24.85 | 66.1 ± 25.55 | 62.5 ± 26.33 | 67.7 ± 25.31 |
| Median (min – max) | 71.0 (1 – 100) | 72.0 (0 – 100) | 64.0 (3 – 100) | 72.0 (1 – 100) |
| Week Week 24, n[c] | 237 | 475 | 102 | 220 |
| Mean change from baseline ± SD | -34.8 ± 28.32 | -33.8 ± 31.77 | -32.7 ± 32.76 | -33.1 ± 35.06 |
| Median change from baseline (min – max) | -33.0 (-96 – 34) | -33.0 (-99 – 61) | -31.0 (-99 – 58) | -35.5 (-98 – 62) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-38.4, -31.1) | (-36.7, -31.0) | (-39.2, -26.3) | (-37.8, -28.5) |
| Week Week 32, n[c] | 216 | 424 | 98 | 191 |
| Mean change from baseline ± SD | -33.9 ± 29.08 | -34. 5 ± 31.16 | -35.2 ± 32.38 | -34.7 ± 32.80 |
| Median change from baseline (min – max) | -32.0 (-98 – 44) | -34.5 (-98 – 73) | -39.0 (-98 – 41) | -36.0 (-99 – 47) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-37.8, -30.0) | (-37.5, -31.5) | (-41.6, -28.7) | (-39.4, -30.0) |
| Skin discomfort/pain VAS | | | | |
| Baseline, n[c] | 245 | 562 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 56.3 ± 29.83 | 58.0 ± 29.40 | 54.5 ± 28.73 | 58.7 ± 29.17 |
| Median (min – max) | 65.0 (0 – 100) | 66.0 (0 – 100) | 58.0 (0 – 100) | 65.5 (0 – 100) |
| Week Week 24, n[c] | 237 | 475 | 102 | 220 |
| Mean change from baseline ± SD | -29.9 ± 30.26 | -30.2 ± 32.18 | -30.2 ± 30.62 | -30.2 ± 35.71 |
| Median change from baseline (min – max) | -28.0 (-92 – 49) | -28.0 (-98 – 95) | -25.5 (-99 – 40) | -28.0 (-99 – 85) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-33.8, -26.0) | (-33.1, -27.3) | (-36.2, -24.2) | (-35.0, -25.5) |
| Week Week 32, n[c] | 216 | 424 | 98 | 191 |
| Mean change from baseline ± SD | -29.0 ± 31.63 | -30.0 ± 31.85 | -31.4 ± 32.94 | -28.6 ± 34.13 |
| Median change from baseline (min – max) | -26.0 (-94 – 80) | -27.0 (-98 – 94) | -25.5 (-98 – 50) | -27.0 (-99 – 70) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-33.2, -24.7) | (-33.0, 27.0) | (-38.0, -24.8) | (-33.5, -23.8) |

APR = apremilast; BID = 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 population who were initially randomized to placebo and who crossed to APR 30 BID at Week 16.

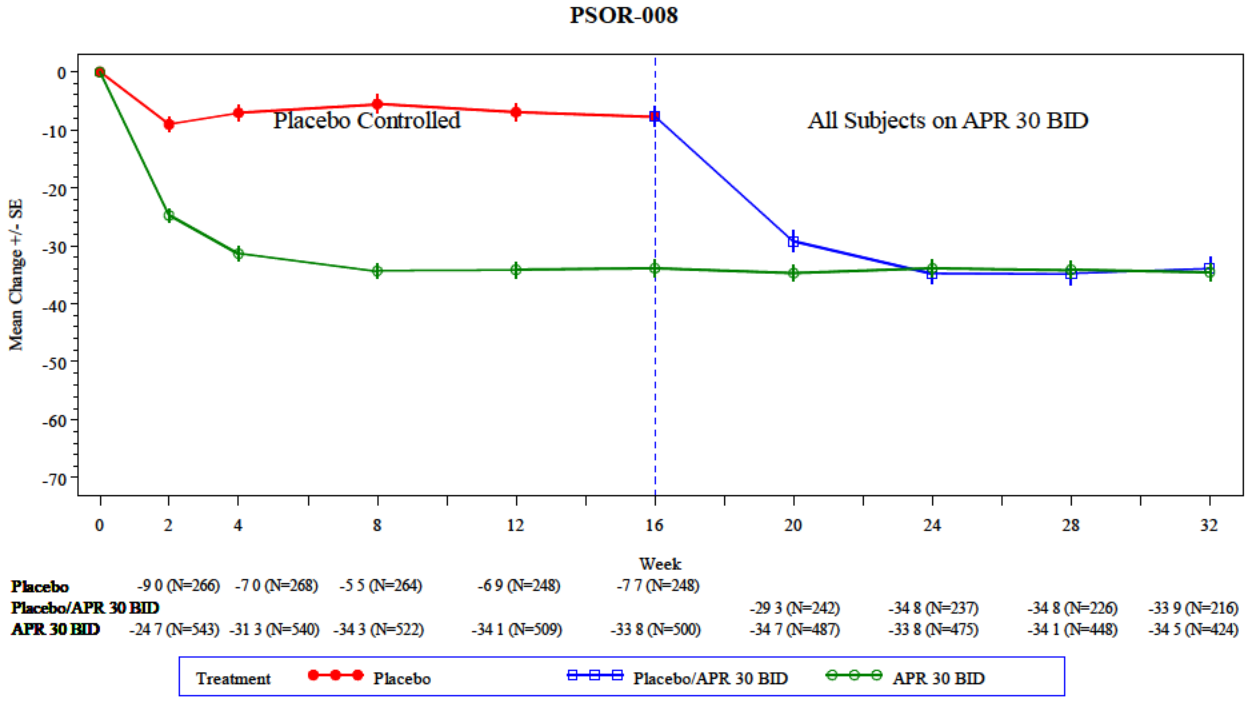
[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

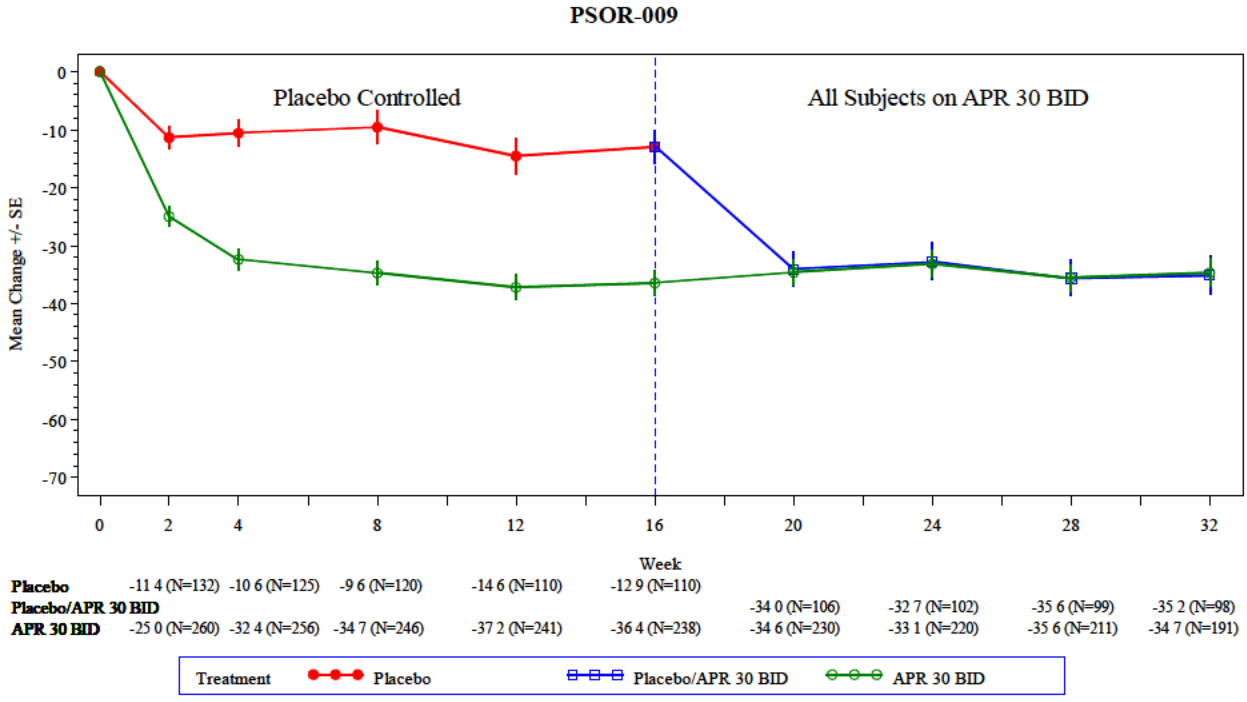
[c] The sample size (n) at baseline (Week 0) is based on all included subjects with a baseline value. The sample size at a postbaseline time point (observed data) is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the time point. The sample size at the end of phase is based on subjects with a baseline value and a value in the phase.

Note: Pruritus VAS scores range from 0 to 100 mm where higher scores correspond to worse pruritus (itch). Skin Discomfort/Pain VAS scores range from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to more skin discomfort/joint pain.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 49、Table 14.2.4.2.1.1、Table 14.2.4.2.2.1、PSOR-009 治験総括報告書 Table 50、Table 14.2.4.2.1.1、Table 14.2.4.2.2.1.

**Figure 12:Week 0～32 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（平均値）の推移（FAS）（PSOR-008 試験及び 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 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.

### 3.2.1.2.1.6. 健康関連 QOL

Week 24 及び Week 32 に、アプレミラストの投与により健康関連 QOL が改善した。

両試験とも、Week 24 及び Week 32 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの改善（増加量）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投与された被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）とプラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）で同様であった（Table 41）。Week 24 及び Week 32 での変化量の平均値は、PSOR-008 試験の APR 30 BID/APR 30 BID 群では MCID の 2.5 点を超えており、PSOR-009 試験では両投与群とも MCID の 2.5 点に達するか又は超えていた。Week 24 及び Week 32 の SF-36v2 の PCS スコアのベースラインからの改善は、PSOR-009 試験のプラセボ/APR 30 BID 群では、MCID の 2.5 点に達するか又は超えていた。

APR 30 BID/APR 30 BID 群では、PHQ-8 スコアの改善（減少量）は Week 24 及び Week 32 で持続していた。プラセボ/APR 30 BID 群では、PHQ-8 スコアの改善が Week 24（アプレミラスト 8 週投与時）から明らかに認められ、Week 32 まで持続した。

各試験でのその他の健康関連 QOL の結果は治験総括報告書に示した（EQ-5D： PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.11.2.1 及び Table 14.2.11.2.2、PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.11.2.1 及び Table 14.2.11.2.2、WLQ-25： PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.12.2、PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.12.2）。

**Table 41: 維持投与期（Week 16～32）の QOL に関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274) |
| SF-36 v2 Mental Component Summary | | | | |
| Baseline, n[c] | 244 | 561 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 47.02 ± 11.726 | 45.72 ± 12.580 | 46.56 ± 11.677 | 45.33 ± 12.877 |
| Median<br>(min – max) | 50.86<br>(9.2 – 66.1) | 49.10<br>(0.9 – 64.5) | 49.41<br>(10.2 – 64.9) | 48.58<br>(1.6 – 67.7) |
| Week 24, n[c] | 236 | 472 | 102 | 220 |
| Mean change from baseline ± SD | 1.29 ± 9.250 | 2.83 ± 10.026 | 2.47 ± 8.490 | 3.62 ± 10.392 |
| Median change from baseline<br>(min – max) | 0.67<br>(-35.6 – 31.3) | 1.69<br>(-32.8 – 44.0) | 1.57<br>(-22.1 – 29.3) | 2.17<br>(-22.8 – 40.8) |
| 2-sided 95% CI for mean | (0.11, 2.48) | (1.93, 3.74) | (0.81, 4.14) | (2.24, 5.00) |
| Week 32, n[c] | 215 | 422 | 98 | 191 |
| Mean change from baseline ± SD | 2.12 ± 9.561 | 3.01 ± 9.930 | 2.65 ± 8.647 | 3.45 ± 10.998 |
| Median change from baseline<br>(min – max) | 1.29<br>(-27.7 – 40.3) | 1.80<br>(-35.1 – 43.9) | 2.18<br>(-19.9 – 27.9) | 2.38<br>(-44.8 – 36.7) |
| 2-sided 95% CI for mean | (0.83, 3.40) | (2.06, 3.96) | (0.92, 4.38) | (1.88, 5.02) |

**Table 41: 維持投与期（Week 16～32）の QOL に関する解析結果（FAS）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 245) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 562) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 108) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 274) |
| SF-36v2 Physical Component Summary | | | | |
| Baseline, n[c] | 244 | 561 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 49.05 ± 8.794 | 48.76 ± 9.696 | 48.56 ± 9.321 | 48.17 ± 9.356 |
| Median<br>(min – max) | 51.32<br>(21.6 – 63.8) | 51.24<br>(16.7 – 69.6) | 50.44<br>(24.8 – 68.3) | 49.91<br>(10.9 – 65.9) |
| Week 24, n[c] | 236 | 472 | 102 | 220 |
| Mean change from baseline ± SD | 0.97 ± 6.364 | 1.60 ± 6.975 | 2.44 ± 7.640 | 1.64 ± 7.280 |
| Median change from baseline<br>(min – max) | 1.01<br>(-26.5 – 23.5) | 1.31<br>(-31.0 – 32.6) | 1.57<br>(-20.2 – 31.2) | 1.25<br>(-15.4 – 25.9) |
| 2-sided 95% CI for mean | (0.15, 1.79) | (0.97, 2.23) | (0.94, 3.94) | (0.68, 2.61) |
| Week 32, n[c] | 215 | 422 | 98 | 191 |
| Mean change from baseline ± SD | 0.76 ± 7.160 | 1.21 ± 6.864 | 2.77 ± 7.743 | 1.76 ± 7.413 |
| Median change from baseline<br>(min – max) | 0.98<br>(-20.4 – 24.1) | 0.73<br>(-22.7 – 27.3) | 2.71<br>(-19.2 – 29.3) | 1.34<br>(-20.0 – 27.2) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-0.20, 1.73) | (0.56, 1.87) | (1.21, 4.32) | (0.70, 2.82) |
| PHQ-8 Total Score | | | | |
| Baseline, n[c] | 243 | 559 | 108 | 274 |
| Mean ± SD | 5.2 ± 5.37 | 5.4 ± 5.52 | 4.9 ± 5.08 | 5.4 ± 5.28 |
| Median<br>(min – max) | 4.0<br>(0 – 24) | 4.0<br>(0 – 24) | 3.0<br>(0 – 24) | 4.0<br>(0 – 24) |
| Week 24, n[c] | 235 | 470 | 102 | 220 |
| Mean change from baseline ± SD | -0.3 ± 4.08 | -0.8 ± 4.39 | -0.5 ± 2.86 | -0.9 ± 4.73 |
| Median change from baseline<br>(min – max) | 0.0 (-16 – 17) | 0.0 (-22 – 17) | 0.0 (-11 – 7) | 0.0 (-22 – 15) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-0.8, 0.2) | (-1.2, -0.4) | (-1.0, 0.1) | (-1.5, -0.2) |
| Week 32, n[c] | 214 | 421 | 98 | 191 |
| Mean change from baseline ± SD | -0.7 ± 4.28 | -0.9 ± 4.04 | -0.3 ± 3.82 | -1.1 ± 4.75 |
| Median change from baseline<br>(min – max) | 0.0 (-17 – 12) | 0.0 (-20 – 17) | -1.0 (-9 – 15) | 0.0 (-22 – 15) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-1.2, -0.1) | (-1.3, -0.5) | (-1.0, 0.5) | (-1.8, -0.4) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PHQ-8 = 8-item Patient Health Questionnaire depression scale; SD = standard deviation; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey version 2.

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

[b] Subjects in the FAS population who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

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

Notes: Higher scores on the SF-36v2 indicate a better quality of life. Higher scores on PHQ-8 indicate more severe depression or lower quality of life.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 50、Table 14.2.6.2.1、Table 14.2.10.2、PSOR-009 治験総括報告書 Table 51、Table 14.2.6.2.1、Table 14.2.10.2.

### 3.2.1.2.1.7. 爪乾癬

ベースラインに爪乾癬を有していた被験者での NAPSI スコアのベースラインからの改善率（減少率）は、2 試験とも Week 24 及び Week 32 のいずれでも、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者の方がプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者（Week 16 からアプレミラストを投与）より高かった（Table 42）。また、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）では、Week 24 及び Week 32 の NAPSI スコアは Week 16 より低かった（良好であった）。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、この結果は予測できるもの

であり、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）の方が減少率が低かったのは、実薬の投与期間が短かったためと考えられる。また、Week 24 及び Week 32 の NAPSI-50 反応率は、APR 30 BID/APR 30 BID 群でプラセボ/APR 30 BID 群より高かった。乾癬の爪の数のベースラインからの減少量は、APR 30 BID/APR 30 BID 群でプラセボ/APR 30 BID 群より大きかった。

**Table 42: 維持投与期（Week 16～32）の爪乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインに爪乾癬を有していた被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 172) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 363) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 75) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 175) |
| Overall NAPSI Score | | | | |
| Week 24, n[c] | 162 | 303 | 71 | 147 |
| Mean % change from baseline ± SD | -11.2 ± 72.71 | -42.1 ± 52.58 | -24.9 ± 43.46 | -42.6 ± 61.4 |
| Median % change from baseline (min – max) | -20.0 (-100 – 300) | -50 (-100 – 200) | -25.0 (-100 – 100) | -50.0 (-100 – 300) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-22.4, 0.1) | (-48.0, -36.1) | (-35.1, -14.6) | (-52.6, -32.6) |
| Week 32, n[c] | 145 | 275 | 68 | 134 |
| Mean % change from baseline ± SD | -24.6 ± 65.54 | -43.6 ± 56.84 | -47.6 ± 40.55 | -60.0 ± 55.74 |
| Median % change from baseline (min – max) | -33.0 (-100 – 300) | -50 (-100 – 200) | -50.0 (-100 – 100) | -75.0 (-100 – 300) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-35.4, -13.9) | (-50.3, -36.8) | (-57.4, -37.8) | (-69.5, -50.5) |
| Subjects with a NAPSI-50[d] | | | | |
| Week 24, n[c] | 172 | 363 | 75 | 175 |
| n (%) [95% CI][e] | 57 (33.1) [26.2, 40.7] | 167 (46.0) [40.8, 51.3] | 24 (32.0) [21.7, 43.8] | 86 (49.1) [41.5, 56.8] |
| Week 32, n[c] | 172 | 363 | 75 | 175 |
| n (%) [95% CI][e] | 60 (34.9) [27.8, 42.5] | 164 (45.2) [40.0, 50.5] | 39 (52.0) [40.2, 63.7] | 97 (55.4) [47.7, 62.9] |
| Overall number of involved nails in subjects with nail psoriasis | | | | |
| Week 24, n[c] | 162 | 303 | 71 | 147 |
| Mean change from baseline ± SD | -0.6 ± 2.83 | -1.4 ± 3.12 | -0.2 ± 2.54 | -2.1 ± 3.39 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0 (-10 – 9) | 0.0 (-10 – 9) | 0.0 (-8 – 7) | -1.0 (-10 – 9) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-1.1, -0.2) | (-1.8, -1.1) | (-0.8, 0.4) | (-2.6, -1.5) |
| Week 32, n[c] | 146 | 275 | 68 | 134 |
| Mean change from baseline ± SD | -1.3 ± 3.01 | -1.6 ± 3.26 | -1.1 ± 2.94 | -2.5 ± 3.60 |
| Median change from baseline (min – max) | 0.0 (-10 – 9) | -1.0 (-10 – 9) | 0.0 (-10 – 8) | -2.0 (-10 – 7) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-1.8, -0.8) | (-2.0, -1.3) | (-1.8, -0.4) | (-3.1, -1.9) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects in the FAS population with nail psoriasis who were initially randomized to placebo and who crossed to APR 30 BID at Week 16.

[b] Subjects in the FAS population with nail psoriasis who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

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

[d] NAPSI-50 response is defined as achieving at least a 50% reduction from the baseline in the NAPSI score.

[e] Two-sided 95% CI is based on the Clopper-Pearson method.

Note: Higher NAPSI scores indicate greater nail psoriasis severity.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 51、PSOR-009 治験総括報告書 Table 52.

### 3.2.1.2.1.8. 頭皮乾癬

ベースラインの ScPGA スコアが 3 点以上（中等度以上）で Week 24 及び Week 32 に 0 又は 1（消失又は最小）に改善した被験者の割合は、2 試験ともプラセボ/APR 30 BID 群で APR 30 BID/APR 30 BID

群より数値的に高く（Table 43）、群間差は PSOR-009 試験の方が PSOR-008 試験より大きかった。ScPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、最小又は軽度）に改善した被験者の割合でも同様の結果であった。

**Table 43: 維持投与期（Week 16～32）の頭皮乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインの ScPGA スコアが 3 点以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 163) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 374) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 71) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 176) |
| ScPGA Score of 0 or 1[c] | | | | |
| Wk 24, n (%) [95% CI][d] | 72 (44.2) [36.4, 52.1] | 165 (44.1) [39.0, 49.3] | 35 (49.3) [37.2, 61.4] | 60 (34.1) [27.1, 41.6] |
| Wk 32, n (%) [95% CI][d] | 71 (43.6) [35.8, 51.5] | 140 (37.4) [32.5, 42.6] | 36 (50.7) [38.6, 62.8] | 57 (32.4) [25.5, 39.8] |
| ScPGA Score of 0, 1, or 2[e] | | | | |
| Wk 24, n (%) [95% CI][d] | 118 (72.4) [64.9, 79.1] | 231 (61.8) [56.6, 66.7] | 51 (71.8) [59.9, 81.9] | 98 (55.7) [48.0, 63.2] |
| Wk 32, n (%) [95% CI][d] | 109 (66.9) [59.1, 74.0] | 211 (56.4) [51.2, 61.5] | 53 (74.6) [62.9, 84.2] | 90 (51.1) [43.5, 58.7] |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; Wk = week.

[a] Subjects in the FAS population with moderate or greater scalp psoriasis at baseline who were initially randomized to placebo and who crossed to APR 30 BID at Week 16.

[b] Subjects in the FAS population with moderate or greater scalp psoriasis at baseline who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

[c] Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0 or 1.

[d] Two-sided 95% CI based on the Clopper-Pearson method.

[e] Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0, 1, or 2.

Note: The 6-point ScPGA scores range from 0 (clear), 1 (minimal), 2 (mild), 3 (moderate), 4 (severe), to 5 (very severe). A subject who had no score at a time point is counted as a nonresponder.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 52、PSOR-009 治験総括報告書 Table 53.

### 3.2.1.2.1.9. 掌蹠乾癬

ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上（中等度以上）で Week 24 及び Week 32 に 0 又は 1（消失又はほぼ消失）に改善した被験者の割合は、プラセボ/APR 30 BID 群で APR 30 BID/APR 30 BID 群より数値的に高かった（Table 44）が、ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上（中等度以上）の被験者が少なかったため、これらの結果から意義のある結論を導き出すことは難しいと考えられる。

PPPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、ほぼ消失又は軽度）に改善した被験者の割合でも同様の結果であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 53 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 54）。

**Table 44: 維持投与期（Week 16～32）の掌蹠乾癬に関する解析結果（FAS：ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 23) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 57) | Placebo/ APR 30 BID[a] (n = 13) | APR 30 BID/ APR 30 BID[b] (n = 26) |
| PPPGA Score of 0 or 1[c] | | | | |
| Wk 24, n (%) [95% CI][d] | 12 (52.2) [30.6, 73.2] | 27 (47.4) [34.0, 61.0] | 8 (61.5) [31.6, 86.1] | 14 (53.8) [33.4, 73.4] |
| Wk 32, n (%) [95% CI][d] | 13 (56.5) [34.5, 76.8] | 24 (42.1) [29.1, 55.9] | 9 (69.2) [38.6, 90.9] | 14 (53.8) [33.4, 73.4] |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment; Wk = week.

[a] Subjects in the FAS population with moderate or greater palmoplantar psoriasis at baseline who were initially randomized to placebo and who crossed to APR 30 BID at Week 16.

[b] Subjects in the FAS population with moderate or greater palmoplantar psoriasis at baseline who were initially randomized to APR 30 BID at baseline.

[c] Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0 or 1.

[d] Two-sided 95% CI based on the Clopper-Pearson method.

Note: The 5-point PPPGA scores range from 0 (clear), 1 (almost clear), 2 (mild), 3 (moderate), to 4 (severe). Subject who had no score at a time point is counted as a nonresponder.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 53、PSOR-009 治験総括報告書 Table 54.

### 3.2.1.3. 治療中止評価期（Week 32～52）

治療中止評価期の結果は以下のとおり 2 つの項に分けて示す。

- Week 32 に再割付された被験者とは、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を達成した被験者であり、結果を 2.7.3（局面型乾癬）3.2.1.3.1 項に示す。
- Week 32 に再割付されなかった被験者とは、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で 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、若しくはプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者であり、結果を 2.7.3（局面型乾癬）3.2.1.3.2 項に示す。

プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を達成した被験者は、Week 32 に APR 30 BID 又はプラセボに再割付し、効果が初めて消失するまでの時間を評価した。PSOR-008 試験ではプラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成した被験者のうち 4 名、PSOR-009 試験ではプラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成した被験者のうち 1 名が、Week 32 に再割付されなかった。また、両試験の無効例（PASI-50 未満）及び PSOR-008 試験の部分奏効例（PASI-50～74）には、治験担当医師の判断で Week 32 から局所療法や紫外線療法を追加してもよいこととした。

#### 3.2.1.3.1. Week 32 に再割付された被験者

アプレミラストの投与中止後の治療効果の消失、及び消失後にアプレミラストを再投与したときの有効性（その他の評価項目）については、治療効果の消失の定義が試験ごとに異なるため試験ごとに提示する。

##### 3.2.1.3.1.1. PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験の効果消失）

PSOR-008 試験では、治療中止評価期に再割付された後で PASI-75 が初めて消失するまでの時間を、効果が初めて消失するまでの時間と定義した。治療中止評価期の Week 32 にプラセボに再割付された（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）のは 77 名、APR 30 BID に再割付された（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）のは 77 名であった。これらのうち治療中止評価期に PASI-75 が消失したのは、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群が 77 名中 63 名（81.8%）、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群が 77 名中 40 名（51.9%）で、打切りとなった（消失までの時間を算出できなかった、又は Week 52 まで PASI-75 を維持した）のは、それぞれ 14 名（18.2%）及び 37 名（48.1%）であった（Table 45）。

PASI-75 が初めて消失するまでの時間（Week 32 からの時間）の中央値は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群 5.1 週、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群 17.7 週であった（nominal $p < 0.0001$）（Table 45 及び Figure 13）。

APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では、効果消失後に再度 PASI-75 を達成した被験者がいた。

**Table 45: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験）**

| Endpoint | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 77)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 77)[b] |
|---|---|---|
| Number of subjects who lost PASI-75, n (%) | 63 (81.8) | 40 (51.9) |
| Number of censored subjects, n (%)[c] | 14 (18.2) | 37 (48.1) |
| Median time to loss in weeks (95% CI)[d] | 5.1 (4.1, 8.1) | 17.7 (13.0, --) |
| Hazard ratio (95% CI)[e] | -- | 2.649 (1.768, 3.969) |
| 2-sided p-value[f] | -- | *< 0.0001* |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Censored was defined as Week 52 assessment for subjects who keep PASI-75 response to Week 52, or the last assessment for subjects who discontinue prior to Week 52 without loss of PASI-75, or the last assessment prior to or on the treatment change date for placebo subjects who resume APR 30 BID without loss of PASI-75, or the last assessment prior to or on the date of addition of protocol-prohibited medication/therapy that could improve psoriasis for subjects without loss of PASI-75. Additionally, if a subject not having a PASI-75 response was wrongly rerandomized at Week 32, the time to loss of PASI-75 response would be considered as censored at the date of Week 32 rerandomization.

[d] Median (2-sided 95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates. Some subjects had more than 20 weeks between the Week 32 rerandomization date and the Week 52 visit date as per protocol, study visits during the Randomized Treatment Withdrawal Phase were to be performed ± 1 week of their scheduled visit.

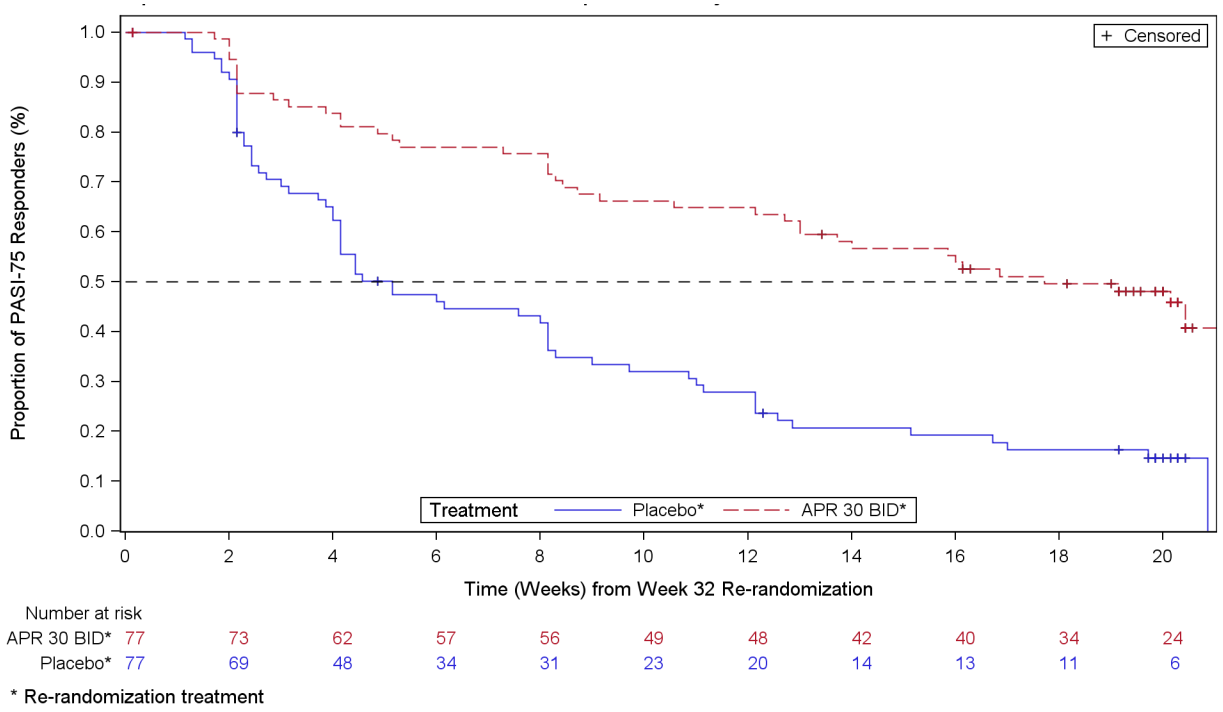
[e] Hazard ratio (placebo/APR 30 BID) (2-sided 95% CI) is based on the Cox model with treatment as the independent variable. The hazard for loss of PASI-75 response increased 165% due to APR 30 BID treatment withdrawal.

[f] The 2-sided p-value for the treatment comparison is based on the log-rank test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Note: Time to loss is the time between the rerandomization date and the date of the first assessment where loss of PASI-75 is observed (event); or the time between the rerandomization date and the date of the last PASI assessment in the Weeks 32 to 52 interval prior to addition of protocol-prohibited medication/therapy, or resumption of APR 30 BID, or discontinuation, or Week 52 if no loss (censored).

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 54.

**Figure 13:Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験）**




APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Note: Subjects were censored after the addition of topical/photo or other effective psoriasis therapies.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 12.

### 3.2.1.3.1.2. PASI 改善の 50%が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験の効果消失）

PSOR-009 試験では、効果が初めて消失するまでの時間は、治療中止評価期に再割付後、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、PSOR-008 試験と異なっていた。治療中止評価期に再割付する基準は PASI-50 以上とした。治療中止評価期の Week 32 にプラセボに再割付された（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）のは 62 名、APR 30 BID に再割付された（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID）のは 61 名であった。これらのうち治療中止評価期に PASI 改善の 50%が消失したのは、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群が 35 名（56.5%）、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群が中 7 名（11.5%）で、打切りとなった（消失までの時間を算出できなかった、又は Week 52 まで PASI 改善の消失が 50%未満であった）のは、それぞれ 27 名（43.5%）及び 54 名（88.5%）であった（Table 46）。

PASI 改善の 50%が消失するまでの時間（Week 32 からの時間）の中央値は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群が 12.4 週、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群が 21.9 週であった（nominal $p < 0.0001$）（Table 46 及び Figure 14）。

**Table 46: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI 改善の 50%が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験）**

| Endpoint | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 62)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 61)[b] |
|---|---|---|
| Number of subjects who had a loss of 50% of PASI improvement, n (%) | 35 (56.5) | 7 (11.5) |
| Number of censored subjects, n (%)[c] | 27 (43.5) | 54 (88.5) |
| Median time to loss in weeks (95% CI)[d] | 12.4 (8.3, 20.1) | 21.9 (--, --) |
| Hazard ratio (95% CI)[e] | -- | 7.700 (3.408, 17.399) |
| 2-Sided p-value[f] | -- | *< 0.0001* |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Censored was defined as Week 52 assessment for subjects who do not lose effect until Week 52, or the last assessment for subjects who discontinue prior to Week 52 without loss of effect, or the last assessment prior to or on the treatment change date for placebo subjects who resume APR 30 BID without loss of effect, or the last assessment prior to or on the date of addition of protocol-prohibited medication/therapy that could improve psoriasis for subjects without loss of effect. Additionally, if a subject not having PASI-50 response was wrongly rerandomized at Week 32, the time to loss of effect would be considered as censored at the date of Week 32 rerandomization.

[d] Median (2-sided 95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates. Some subjects had more than 20 weeks between the Week 32 rerandomization date and the Week 52 visit date as per protocol, study visits during the Randomized Treatment Withdrawal Phase were to be performed ± 1 week of their scheduled visit.

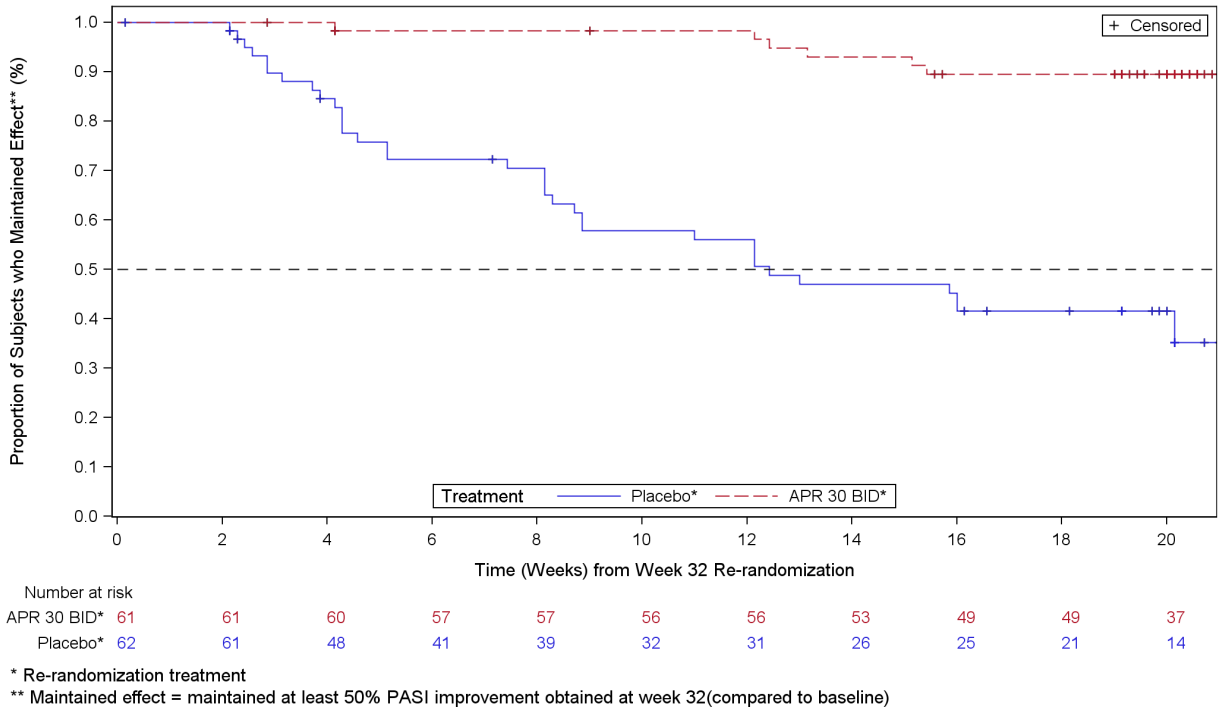
[e] Hazard ratio (placebo/APR 30 BID) (2-sided 95% CI) is based on the Cox model with treatment as the independent variable. The hazard for loss of 50% of PASI improvement at Week 32 compared to baseline increased 670% due to APR 30 BID treatment withdrawal.

[f] Two-sided p-value for the treatment comparison based on log-rank test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.

Note: Time to loss is the time between the rerandomization date and the date of the first assessment where loss of 50% of the improvement of PASI score was observed (event); or the time between the rerandomization date and the date of the last PASI assessment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase prior to addition of protocol-prohibited medication/therapy, or resumption of APR 30 BID, or discontinuation, or Week 52 if no loss (censored).

Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 55.

**Figure 14:Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI 改善の 50%が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験）**




APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Note: Subjects were censored after the addition of topical/photo or other effective psoriasis therapies
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 14.

### 3.2.1.3.1.3. PASI スコア

**PSOR-008 試験での PASI スコア**

PASI-75 が消失した被験者での消失の程度は、Week 32 にプラセボに再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）で、アプレミラストの投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）より大きかった。APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では、PASI-75 が消失した 40 名の約 60%は PASI-75 をやや下回る程度（PASI-70～74）で、約 90%は PASI-60 を超えていた（Table 47 及び Figure 15）。APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群では、PASI-75 が消失した 63 名の約 30%は PASI-75 をやや下回る程度（PASI-70～74）で、約 70%は PASI-60 を超えていた（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.3.4）。

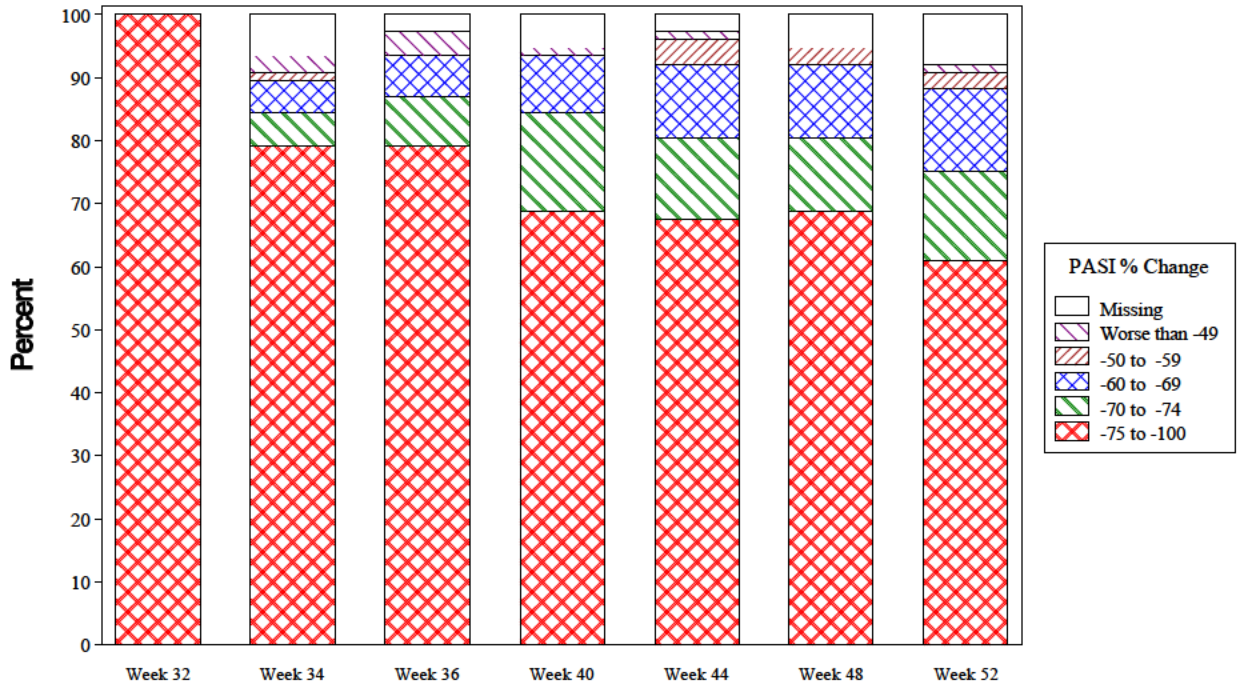
**Table 47: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失したときの PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-008 試験）**

| Endpoint | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 63)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 40)[b] |
|---|---|---|
| PASI score percent change category at loss of PASI-75 after Week 32, n (%) | | |
| Worse than -49 | 12 (19.0) | 2 (5.0) |
| -50 to -59 | 8 (12.7) | 2 (5.0) |
| -60 to -69 | 25 (39.7) | 13 (32.5) |
| -70 to -74 | 18 (28.6) | 23 (57.5) |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] Includes subjects who were rerandomized to placebo at Week 32 and whose loss of PASI-75 was observed (event) by Week 52 under placebo treatment. Subjects are not included if they did not lose PASI-75 by Week 52, or by resumption of APR 30 BID, or by discontinuation, or by addition of protocol-prohibited medication/therapy.
[b] Includes subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32 whose loss of PASI-75 was observed (event) by Week 52. Subjects are not included if they did not lose PASI-75 by Week 52, or by discontinuation, or by addition of protocol-prohibited medication/therapy.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 55.

Week 32 に PASI-75 を達成した被験者のうち 77 名がアプレミラストの投与を Week 52 まで継続する群に再割付され、これらのうち Week 52 に PASI-75 を達成したのは 47 名（61%）、PASI-70 は 58 名（75.3%）、PASI-60 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）（Figure 15 及び PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.3.8）。

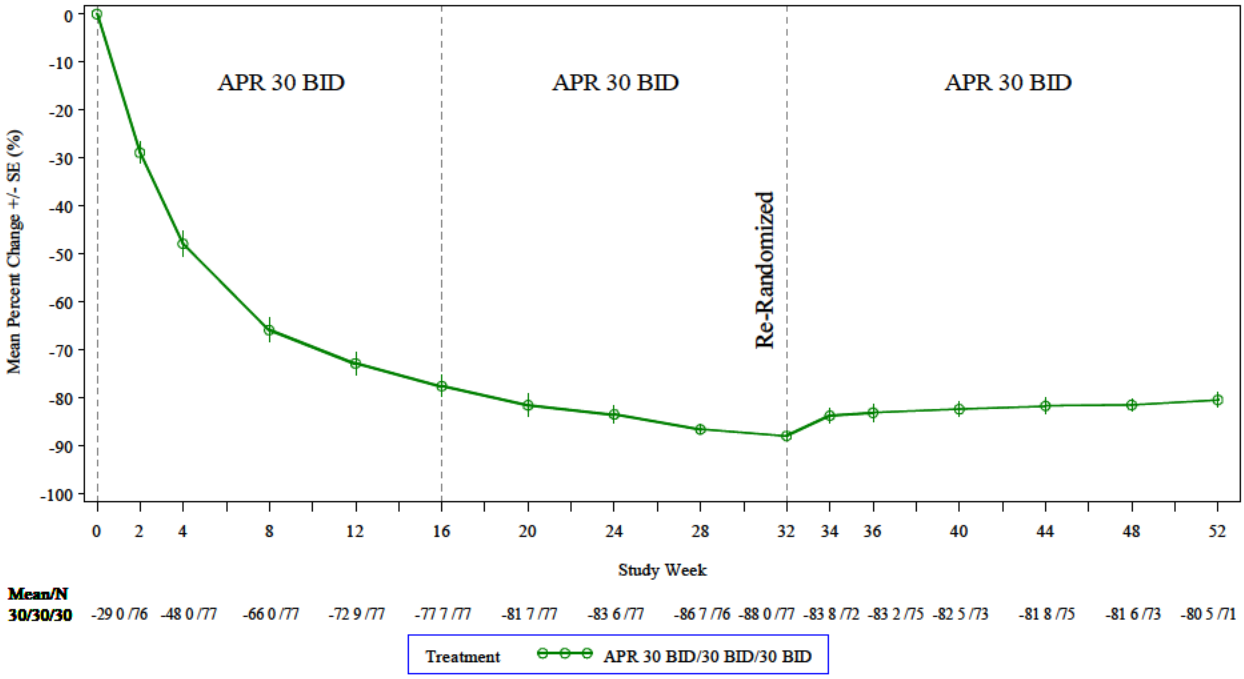
**Figure 15:Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-008 試験）**




APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Note: Subjects who were rerandomized to APR 30 BID (n = 77). Y-axis = percentage of subjects.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 13.

治療中止評価期の間、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は一定であったことから（−81%～−88%）、PASI-75 反応率は変化したものの治療効果は持続していたことが示唆された（Figure 16）。APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では、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%であった（Table 48）。APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では、PASI スコアは Week 2 に速やかに改善（変化率の平均値の減少）し、改善は維持投与期の間に最大となり、Week 52 までおおむね持続した。

**Figure 16: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 APR 30 BID に再割付された被験者では、Week 52 の PASI-50 反応率は 87.0%、PASI-75 反応率は約 60%、PASI-90 反応率は 25%であった（Table 48）。Week 32 にプラセボに再割付された被験者では、アプレミラストの投与を Week 52 まで 20 週間中止した後も PASI スコアの減少を維持していた割合は低く、PASI-50 が約 14%、PASI-75 が 11.7%、PASI-90 が 6.5%であった。なお、Week 32 にプラセボに再割付された後にアプレミラストを再投与された被験者での PASI スコアの改善については後述する（2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.3.1.4 項、Table 52 及び Table 53）。

**Table 48: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアの解析結果（PSOR-008 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PASI Response Achieved since Baseline[c] | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] |
|---|---|---|---|---|
| | | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[e] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| PASI-50, n (%) | | | | |
| Week 32 | Yes | 77 (100.0) | -- | 77 (100.0) |
| | No | 0 | -- | 0 |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 11 (14.3) | 54 (70.1) | 67 (87.0) |
| | No | 2 (2.6) | 5 (6.5) | 4 (5.2) |
| | Missing | 0 | 5 (6.5) | 6 (7.8) |
| PASI-75, n (%) | | | | |
| Week 32 | Yes | 77 (100.0) | -- | 77 (100.0) |
| | No | 0 | -- | 0 |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 9 (11.7) | 36 (46.8) | 45 (58.4)[f] |
| | No | 4 (5.2) | 23 (26.9) | 26 (33.8) |
| | Missing | 0 | 5 (6.5) | 6 (7.8) |
| PASI-90, n (%) | | | | |
| Week 32 | Yes | 33 (42.9) | -- | 34 (44.2) |
| | No | 44 (57.1) | -- | 43 (55.8) |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 5 (6.5) | 8 (10.4) | 19 (24.7) |
| | No | 8 (10.4) | 51 (66.2) | 52 (67.5) |
| | Missing | 0 | 5 (6.5) | 6 (7.8) |
| Percent change from baseline in PASI score at Week 52, n | | 13 | 59 | 71 |
| Mean % change from baseline ± SD | | -88.1 ± 11.27 | -76.4 ± 14.03 | -80.5 ± 12.60 |
| Median % change from baseline (min – max) | | -87.0 (-100 – -69) | -79.0 (-96 – -20) | -83.0 (-100 – -47) |
| 2-sided 95%CI for mean | | (-94.9, -81.3) | (-80.1, -72.8) | (-83.5, -77.5) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] PASI response status was relative to the original baseline of the study. Subjects who discontinued were included as missing.

[d] Included assessments until retreatment with APR 30 BID.

[e] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[f] Two subjects who had responses greater than PASI-75 at Week 52 were not counted as PASI-75 responders due to corticosteroid use (topical and intraarticular) during the randomized treatment withdrawal period. In both cases, dosing was for less than 7 days and ended greater than 80 days prior to the Week 52 visit, so was unlikely to have affected assessments at that visit.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 56、Table 14.2.1.3.6.1、Table 14.2.1.3.6.2、Table 14.2.1.3.6.3.

**PSOR-009 試験での PASI スコア**

治療中止評価期に再割付されて PASI 改善の 50%が消失した割合は、APR 30 BID に再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）の方がプラセボに再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）より低かった（それぞれ 11.5%及び 56.5%）。効果が消失した被験者での消失の程度は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群より大きく、PASI-30 を下回ったのは APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 57.1%（4/7 名）、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 62.9%（22/35 名）であった（Table 49）。

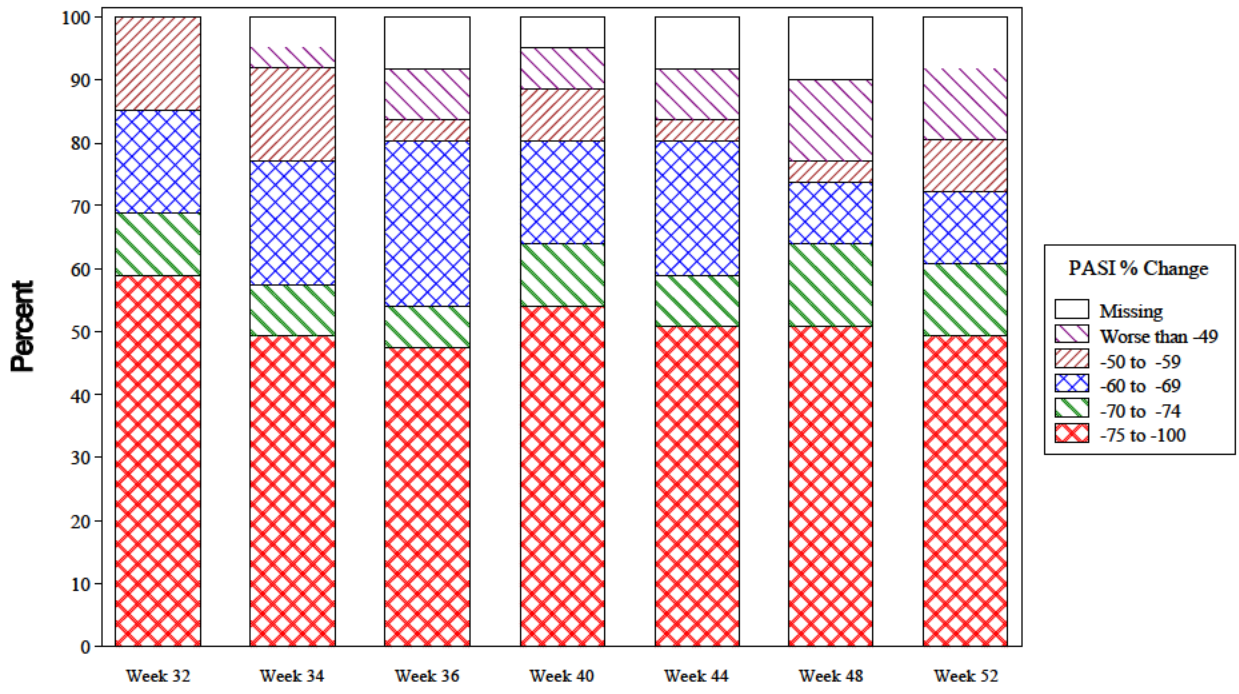
**Table 49: 治療中止評価期（Week 32～52）に再割付された被験者で PASI 改善の 50%が初めて消失したときの PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-009 試験）**

| Endpoint | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 35)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 7)[b] |
|---|---|---|
| PASI score percent change category at loss of 50% PASI improvement after Week 32, n (%) | | |
| Worse than -24 | 13 (37.1) | 2 (28.6) |
| -25 to -29 | 9 (25.7) | 2 (28.6) |
| -30 to -34 | 6 (17.1) | 1 (14.3) |
| -35 to -39 | 4 (11.4) | 2 (28.6) |
| -40 to -44 | 2 (5.7) | 0 |
| -45 to -50 | 1 (2.9) | 0 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] Includes subjects who were rerandomized to placebo at Week 32 and lost 50% PASI improvement by Week 52. Subjects were not included if they did not lose 50% PASI improvement by Week 52, or they resumed APR 30 BID, or they discontinued, or they took protocol-prohibited medication/therapy.
[b] Includes subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32 and lost 50% PASI improvement by Week 52. Subjects were not included if they did not lose 50% PASI improvement by Week 52, or they discontinued, or they took topical/photo or other effective psoriasis therapies.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 56.

Week 32 に PASI-50 を達成して Week 52 までアプレミラストの投与を継続する群に再割付された 61 名では、Week 32 は PASI-75 が 36 名（59.0%）、PASI-50～74 が 25 名（41.0%）で、Week 52 はそれぞれ 30 名（49.2%）、19 名（31.1%）であった（Figure 17、PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.3.8.1）。

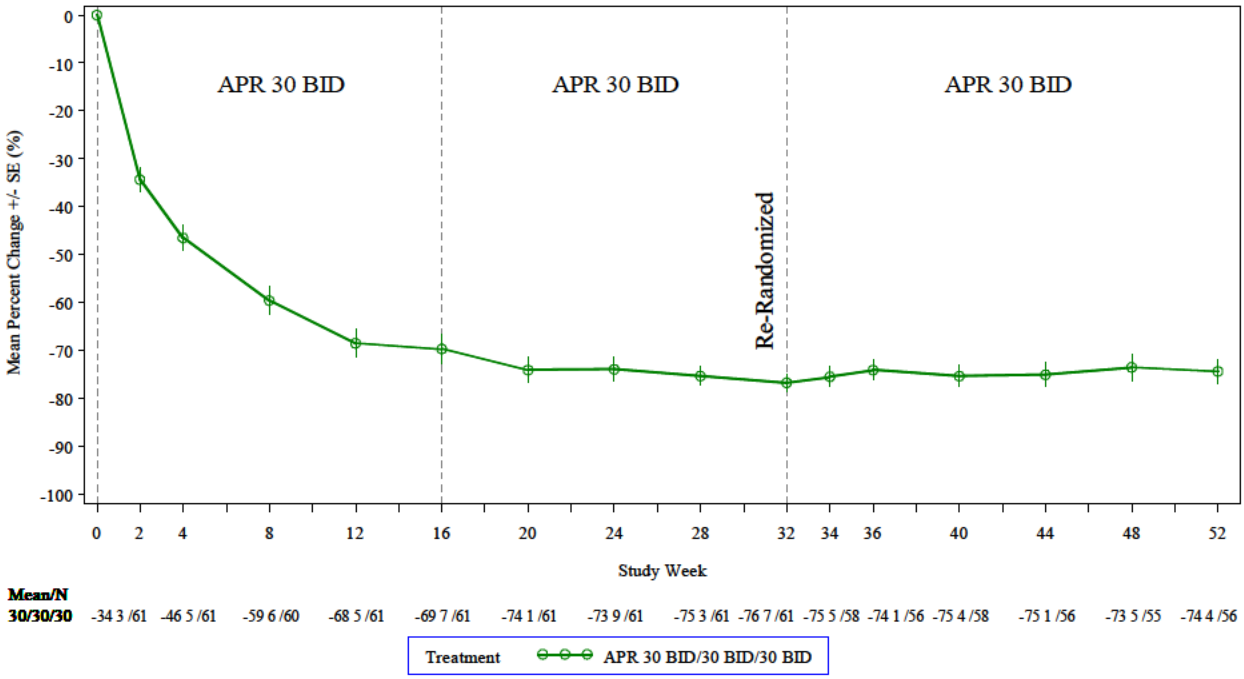
**Figure 17:Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアのベースラインからの変化率（PSOR-009 試験）**




APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Note: Subjects who were rerandomized to APR 30 BID (n = 61). Y-axis = percentage of subjects.
Source:PSOR-009 治験総括報告書 Figure 15.

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 に速やかに改善し（変化率の平均値の減少）、改善はおおむね Week 16 で最大となり、Week 52 までおおむね持続した（Figure 18）。Week 52 のベースラインからの変化率の平均値は−74.4%であった（Table 51）。

**Figure 18: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; SE = standard error.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 16.

Week 32 に PASI-50 を達成した 123 名のうち 67 名が PASI-75 を達成し、うち 31 名がプラセボに、36 名が APR 30 BID に再割付された。このうち治療中止評価期に PASI-75 が消失したのは APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 31 名中 28 名（90.3%）、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 36 名中 17 名（47.2%）であり、PASI-75 が初めて消失するまでの時間（Week 32 からの時間）の中央値は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 4.3 週、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 20.9 週であった（nominal $p < 0.0001$）（Table 50）。

**Table 50: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に PASI-75 が初めて消失するまでの時間（PSOR-009 試験）**

| Endpoint | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 31)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 36)[b] |
|---|---|---|
| Number of subjects who lost PASI-75, n (%) | 28 (90.3) | 17 (47.2) |
| Number of censored subjects, n (%)[c] | 3 (9.7) | 19 (52.8) |
| Median time to loss in weeks (95% CI)[d] | 4.3 (3.0, 8.0) | 20.9 (8.1, --) |
| Hazard ratio (95% CI)[e] | -- | 3.459 (1.835, 6.519) |
| 2-Sided p-value[f] | -- | *< 0.0001* |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] Subjects who were PASI-75 responders and rerandomized to placebo at Week 32.
[b] Subjects who were PASI-75 responders and rerandomized to APR 30 BID at Week 32.
[c] Censored was defined as Week 52 assessment for subjects who keep PASI-75 response to Week 52, or the last assessment for subjects who discontinue prior to Week 52 without loss of PASI-75, or the last assessment prior to or on the treatment change date for placebo subjects who resume APR 30 BID without loss of PASI-75, or the last assessment prior to or on the date of addition of protocol-prohibited medication/therapy that could improve psoriasis for subjects without loss of PASI-75.
[d] Median (2-sided 95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates. Some subjects had more than 20 weeks between the Week 32 rerandomization date and the Week 52 visit date as per protocol, study visits during the Randomized Treatment Withdrawal Phase were to be performed ± 1 week of their scheduled visit.
[e] Hazard ratio (placebo/APR 30 BID) (2-sided 95% CI) is based on the Cox model with treatment as the independent variable. The hazard for loss of PASI-75 response increased 346% due to APR 30 BID treatment withdrawal.
[f] Two-sided p-value for the treatment comparison based on log-rank test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.
Note: Time to loss is the time between the rerandomization date and the date of the first assessment with loss of PASI-75 (event); or the time between the rerandomization date and the date of the last PASI assessment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase prior to addition of protocol-prohibited medication/therapy, or resumption of APR 30 BID, or discontinuation, or Week 52 if no loss (censored).
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 57.

Week 52 に臨床的に意義のある PASI スコアの減少（PASI-50 以上）が認められた被験者の割合は、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者でプラセボに再割付された被験者より高く、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では、Week 52 の PASI-50 反応率は 80.3%、PASI-75 反応率は 49.2%、PASI-90 反応率は 23.0%であった（Table 51）。Week 32 にプラセボに再割付された被験者では、Week 52 までプラセボを投与されて、なおかつ PASI-50 を達成した割合は 24.2%、PASI-75 は 3.2%、PASI-90 は 1.6%であった。なお、Week 32 にプラセボに再割付された後にアプレミラストを再投与された被験者での PASI スコアの改善については後述する（2.7.3［局面型乾癬］3.2.1.3.1.4 項、Table 54、Table 55 及び Table 56）。

**Table 51: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアの解析結果（PSOR-009 試験）**

| Endpoint Visit | PASI Response Achieved since Baseline[c] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
|---|---|---|---|---|
| | | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[e] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| PASI-50, n (%) | | | | |
| Week 32 | Yes | 62 (100.0) | -- | 61 (100.0) |
| | No | 0 | -- | 0 |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 15 (24.2) | 17 (27.4) | 49 (80.3) |
| | No | 7 (11.3) | 11 (17.7) | 7 (11.5) |
| | Missing | 8 (12.9) | 4 (6.5) | 5 (8.2) |

**Table 51: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の PASI スコアの解析結果（PSOR-009 試験）（つづき）**

| Endpoint Visit | PASI Response Achieved since Baseline[c] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
|---|---|---|---|---|
| | | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[e] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| PASI-75, n (%) | | | | |
| Week 32 | Yes | 31 (50.0) | -- | 36 (59.0) |
| | No | 31 (50.0) | -- | 25 (41.0) |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 2 (3.2) | 6 (9.7) | 30 (49.2) |
| | No | 20 (32.3) | 22 (35.5) | 26 (42.6) |
| | Missing | 8 (12.9) | 4 (6.5) | 5 (8.2) |
| PASI-90, n (%) | | | | |
| Week 32 | Yes | 10 (16.1) | -- | 15 (24.6) |
| | No | 52 (83.9) | -- | 46 (75.4) |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 14 (23.0) |
| | No | 21 (33.9) | 25 (40.3) | 42 (68.9) |
| | Missing | 8 (12.9) | 4 (6.5) | 5 (8.2) |
| Percent change from baseline in PASI Score at Week 52, n | | 22 | 28 | 56 |
| Mean % change from baseline ± SD | | -57.4 ± 15.41 | -60.9 ± 20.05 | -74.4 ± 18.91 |
| Median % change from baseline (min – max) | | -58.5 (-90 – -27) | -57.5 (-96 – -17) | -75.0 (-100 – -27) |
| 2-sided 95% CI for mean | | (-64.2, -50.5) | (-68.7, -53.1) | (-79.4, -69.3) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] PASI response status was relative to the original baseline of the study. Subjects who discontinued were included as missing.

[d] Included assessments until retreatment with APR 30 BID.

[e] Included assessments after retreatment with APR 30 BID. The actual number of subjects who had reinitiated treatment with apremilast by Week 52 was 32 subjects.

Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 58、Table 14.2.1.3.6.1、Table 14.2.1.3.6.2、Table 14.2.1.3.6.3.

### 3.2.1.3.1.4. 再発後の再投与

**PSOR-008 試験での再発後の再投与**

プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成した被験者を APR 30 BID（治療継続）又はプラセボ（治療中止）に 1：1 でランダム割付し（治療中止評価期）、治療中止評価期にプラセボに再割付されて PASI-75 が消失した場合はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開し、投与再開は Week 52 より前に行った。

治療中止評価期にプラセボに再割付された 77 名のうち 64 名は、Week 52 より前に PASI-75 が消失し、アプレミラストの投与を再開した。これら 64 名でのアプレミラストの平均再投与期間は 13.8 週であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.1.10.3.1）。64 名のうち 70.3%がアプレミラストの投与再開後（Week 32～52 の間）に PASI-75 を達成し、達成したのは 51.6%が投与再開後 4 週間以内であった（Table 52）。Week 32～52 の PASI-75 反応率を評価時期別に Table 53 に示す。なお、Week 32 にプラセボに再割付された後にアプレミラストを再投与された被験者数は評価時期ごとに異なる。

**Table 52: Week 32 にプラセボ群に再割付された後、治療中止評価期（Week 32～52）に再発し、アプレミラストを再投与された被験者での PASI-75 反応率（PSOR-008 試験）**

| Time following retreatment to PASI-75 response | PASI-75 Achieved from Week 0[a] | Retreated Subjects (n = 64)[b] n (%) |
|---|---|---|
| Any time after retreatment[c] | Yes | 45 (70.3) |
| | No | 19 (29.7) |
| | Missing[d] | 0 |
| 4 weeks after retreatment | Yes | 33 (51.6) |
| | No | 29 (45.3) |
| | Missing[d] | 2 (3.1) |
| | Insufficient Exposure[e] | 0 |
| 8 weeks after retreatment | Yes | 32 (53.3) |
| | No | 26 (43.3) |
| | Missing[d] | 2 (3.3) |
| | Insufficient Exposure[e] | 4 |
| 12 weeks after retreatment | Yes | 28 (53.8) |
| | No | 19 (36.5) |
| | Missing[d] | 5 (9.6) |
| | Insufficient Exposure[e] | 12 |
| 16 weeks after retreatment | Yes | 23 (54.8) |
| | No | 17 (40.5) |
| | Missing[d] | 2 (4.8) |
| | Insufficient Exposure[e] | 22 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study. Assessments after retreatment were partitioned into intervals, 0 < to ≤ 6, 6 < to ≤ 10, 10 < to ≤ 14, and > 14 weeks. In each interval, the one closest to the specified retreatment duration was selected.

[b] Includes subjects who were rerandomized to and treated with placebo and subsequently retreated with APR 30 BID prior to Week 52.

[c] Subjects who had multiple assessments after retreatment are counted as PASI-75 responders if PASI-75 is achieved in at least one assessment.

[d] Includes subjects whose resumed APR 30 BID exposure reached the specified retreatment duration by Week 52 but did not have a PASI assessment in the interval, or who could reach the retreatment duration by Week 52 but discontinued.

[e] Includes subjects who resumed APR 30 BID such that the specified retreatment duration had not elapsed at Week 52. The actual number of subjects changes at each visit depending on how many subjects reinitiated treatment with apremilast.

Note: Subjects are counted as non PASI-75 responders after they received additional protocol-prohibited medication/therapy.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 57.

**Table 53: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の評価時期別の PASI-75 反応率（PSOR-008 試験）**

| Time point | PASI-75 Achieved from Week 0[a] | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Rerandomized to Placebo (n = 77)[b] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[c] |
| | | Placebo[d] | Retreated with APR 30 BID[e] | |
| Week 32 | Yes | 77 (100.0) | -- | 77 (100.0) |
| | No | 0 | -- | 0 |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 34 | Yes | 48 (62.3) | -- | 59 (76.6) |
| | No | 26 (33.8) | -- | 13 (16.9) |
| | Missing | 3 (3.9) | -- | 5 (6.5) |
| Week 36 | Yes | 33 (42.9) | 10 (13.0) | 59 (76.6) |
| | No | 19 (24.7) | 14 (18.2) | 16 (20.8) |
| | Missing | 1 (1.3) | 0 | 2 (2.6) |
| Week 40 | Yes | 22 (28.6) | 19 (24.7) | 52 (67.5) |
| | No | 12 (15.6) | 22 (28.6) | 21 (27.3) |
| | Missing | 2 (2.6) | 0 | 4 (5.2) |
| Week 44 | Yes | 15 (19.5) | 28 (36.4) | 52 (67.5) |
| | No | 10 (13.0) | 23 (29.9) | 23 (29.9) |
| | Missing | 0 | 1 (1.3) | 2 (2.6) |
| Week 48 | Yes | 11 (14.3) | 37 (48.1) | 52 (67.5) |
| | No | 6 (7.8) | 21 (27.3) | 21 (27.3) |
| | Missing | 0 | 2 (2.6) | 4 (5.2) |
| Week 52 | Yes | 9 (11.7) | 36 (46.8) | 45 (58.4)[f] |
| | No | 4 (5.2) | 23 (29.9) | 26 (33.8) |
| | Missing | 0 | 5 (6.5) | 6 (7.8) |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study. Subjects who discontinued were included as missing.
[b] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.
[c] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.
[d] Included assessments until retreatment with APR 30 BID.
[e] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.
[f] In this table, 2 subjects who had responses greater than PASI-75 at Week 52 were not counted as PASI-75 responders due to corticosteroid use (topical and intraarticular) during the Randomized Treatment Withdrawal Phase. In both cases, dosing was for less than 7 days and ended greater than 80 days prior to the Week 52 visit, so was unlikely to have affected assessments at that visit.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 58.

**PSOR-009 試験での再発後の再投与**

プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成した被験者を APR 30 BID（治療を継続）又はプラセボ（治療を中止）に 1：1 でランダム割付した。Week 32 に PASI-50 を達成した後プラセボ投与により PASI 改善の 50%が消失した場合はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開し、投与再開は Week 52 より前に行った。

Week 32 に PASI-50 を達成してプラセボに再割付された 62 名のうち 32 名は、Week 52 より前に PASI 改善の 50%が消失し、アプレミラストの投与を再開した。これら 32 名でのアプレミラストの平均再投与期間は 11.4 週であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.10.3.1）。32 名の 65.6%はアプレミラストの投与再開後に PASI-50 を達成し、PASI-50 反応率は再投与の 4 週後が 34.4%、8 週後が 51.7%、16 週後が 53.3%であった（Table 54）。Week 32 に PASI-75 を達成してプラセボに再割付され、Week 52 より前に PASI 改善の 50%が消失してアプレミラストの投与を再開した 15 名のうち 4 名（26.7%）が、アプレミラストの投与再開後に PASI-75 を達成した。これら 15 名での PASI-75 反応率は、再投与の 4 週後が 6.7%（1/15 名）、8 週後が 23.1%（3/13 名）、16 週後が 50.0%（4/8 名）であった（Table 55）。

なお､アプレミラストの投与を再開したのは Week 32 以降で PASI 改善の 50%が消失した時点であり、PASI-75 が消失した時点で再投与する（PSOR-008 試験）より再投与までの期間が長いことに留意する必要がある。Week 32～52 での評価時期別の PASI-50 反応率を Table 56 に示す。

**Table 54: Week 32 にプラセボに再割付された後、治療中止評価期（Week 32～52）に再発し、アプレミラストを再投与された被験者での PASI-50 反応率（PSOR-009 試験）**

| Time following retreatment to PASI-50 response | PASI-50 Achieved from Week 0[a] | Retreated Subjects (n = 32)[b] n (%) |
|---|---|---|
| Any time after retreatment[c] | Yes | 21 (65.6) |
| | No | 11 (34.4) |
| | Missing[d] | 0 |
| 4 weeks after retreatment | Yes | 11 (34.4) |
| | No | 21 (65.6) |
| | Missing[d] | 0 |
| | Insufficient exposure[e] | 0 |
| 8 weeks after retreatment | Yes | 15 (51.7) |
| | No | 10 (34.5) |
| | Missing[d] | 4 (13.8) |
| | Insufficient exposure[e] | 3 |
| 12 weeks after retreatment | Yes | 13 (56.5) |
| | No | 7 (30.4) |
| | Missing[d] | 3 (13.0) |
| | Insufficient exposure[e] | 9 |
| 16 weeks after retreatment | Yes | 8 (53.3) |
| | No | 4 (26.7) |
| | Missing[d] | 3 (20.0) |
| | Insufficient exposure[e] | 17 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] PASI-50 response status is relative to the original baseline of the study. Assessments after retreatment were partitioned into intervals, > 0 to ≤ 6, > 6 to ≤ 10, > 10 to ≤ 14, and > 14 weeks. In each interval, the one closest to the specified retreatment duration was selected.

[b] Subjects who were rerandomized to and treated with placebo and subsequently retreated with APR 30 BID prior to Week 52.

[c] Subjects who had multiple assessments after retreatment are counted as PASI-50 responders if PASI-50 was achieved in at least 1 assessment.

[d] Subjects whose resumed APR 30 BID exposure reached the specified retreatment duration by Week 52 but did not have a PASI assessment in the interval, or who could reach the retreatment duration by Week 52 but discontinued.

[e] Subjects who resumed APR 30 BID such that the specified retreatment duration had not elapsed at Week 52. Subjects in this category are not counted in the percentage calculation.

Note: Subjects are counted as non PASI-50 responders after they received additional protocol-prohibited medication/therapy.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 59.

**Table 55: Week 32 にプラセボに再割付された後、治療中止評価期（Week 32～52）に再発し、アプレミラストを再投与された被験者での PASI-75 反応率（PSOR-009 試験）**

| Time following retreatment to PASI-75 response | PASI-75 Achieved from Week 0[a] | Retreated Subjects (n = 15)[b] n (%) |
|---|---|---|
| Any time after retreatment[c] | Yes | 4 (26.7) |
| | No | 11 (73.3) |
| | Missing[d] | 0 |
| 4 weeks after retreatment | Yes | 1 (6.7) |
| | No | 14 (93.3) |
| | Missing[d] | 0 |
| | Insufficient exposure[e] | 0 |
| 8 weeks after retreatment | Yes | 3 (23.1) |
| | No | 9 (69.2) |
| | Missing[d] | 1 (7.7) |
| | Insufficient exposure[e] | 2 |
| 12 weeks after retreatment | Yes | 3 (33.3) |
| | No | 6 (66.7) |
| | Missing[d] | 0 |
| | Insufficient exposure[e] | 6 |
| 16 weeks after retreatment | Yes | 4 (50.0) |
| | No | 3 (37.5) |
| | Missing[d] | 1 (12.5) |
| | Insufficient exposure[e] | 7 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study. Assessments after retreatment were partitioned into intervals, > 0 to ≤ 6, > 6 to ≤ 10, > 10 to ≤ 14, and > 14 weeks. In each interval, the one closest to the specified retreatment duration was selected.

[b] Subjects who were PASI-75 responders at Week 32, rerandomized to and treated with placebo, and subsequently retreated with APR 30 BID prior to Week 52.

[c] Subjects who had multiple assessments after retreatment are counted as PASI-75 responders if PASI-75 was achieved in at least 1 assessment.

[d] Subjects whose resumed APR 30 BID exposure reached the specified retreatment duration by Week 52 but did not have a PASI assessment in the interval, or who could reach the retreatment duration by Week 52 but discontinued.

[e] Subjects who resumed APR 30 BID such that the specified retreatment duration had not elapsed at Week 52. Subjects in this category are not counted in the percentage calculation.

Note: Subjects are counted as non PASI-75 responders after they received additional protocol-prohibited medication/therapy.
Source:PSOR-009 治験総括報告書 Table 60.

**Table 56: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の評価時期別の PASI-50 反応率（PSOR-009 試験）**

| Time point | PASI-50 Achieved from Week 0[a] | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Rerandomized to Placebo (n = 62)[b] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[c] |
| | | Placebo[d] | Retreated with APR 30 BID[e] | |
| Week 32 | Yes | 62 (100) | -- | 61 (100) |
| | No | 0 | -- | 0 |
| | Missing | 0 | -- | 0 |
| Week 34 | Yes | 44 (71.0) | -- | 56 (91.8) |
| | No | 14 (22.6) | -- | 2 (3.3) |
| | Missing | 4 (6.5) | -- | 3 (4.9) |
| Week 36 | Yes | 36 (58.1) | 4 (6.5) | 51 (83.6) |
| | No | 16 (25.8) | 2 (3.2) | 5 (8.2) |
| | Missing | 4 (6.5) | 0 | 5 (8.2) |
| Week 40 | Yes | 27 (43.5) | 5 (8.1) | 54 (88.5) |
| | No | 15 (24.2) | 10 (16.1) | 4 (6.6) |
| | Missing | 5 (8.1) | 0 | 3 (4.9) |
| Week 52 | Yes | 15 (24.2) | 17 (27.4) | 49 (80.3) |
| | No | 7 (11.3) | 11 (17.7) | 7 (11.5) |
| | Missing | 8 (12.9) | 4 (6.5) | 5 (8.2) |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] PASI-50 response status is relative to the original baseline of the study. Subjects who discontinued were included as missing.
[b] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.
[c] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.
[d] Included assessments until retreatment with APR 30 BID.
[e] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 61.

### 3.2.1.3.1.5. 医師による静的全般評価（sPGA）

Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者での sPGA 反応率は、Week 32 では PSOR-008 試験 75.3%、PSOR-009 試験 41.0%、Week 52 では PSOR-008 試験 51.9%、PSOR-009 試験 36.1%であった（Table 57）。

**Table 57: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の sPGA 反応率（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Visit | sPGA Response Achieved from Week 0[c] | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
| | | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[e] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[e] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Week 32 | Yes | 58 (75.3) | -- | 58 (75.3) | 23 (37.1) | -- | 25 (41.0) |
| | No | 19 (24.7) | -- | 19 (24.7) | 39 (62.9) | -- | 36 (59.0) |
| | Missing | 0 | -- | 0 | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | Yes | 8 (10.4) | 26 (33.8) | 40 (51.9) | 2 (3.2) | 6 (9.7) | 22 (36.1) |
| | No | 5 (6.5) | 33 (42.9) | 31 (40.3) | 20 (32.3) | 22 (35.5) | 34 (55.7) |
| | Missing | 0 | 5 (6.5) | 6 (7.8) | 8 (12.9) | 4 (6.5) | 5 (8.2) |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] sPGA response status is relative to the original baseline of the study. Subjects who discontinued were included as missing.

[d] Included assessments until retreatment with APR 30 BID.

[e] Included assessments after retreatment with APR 30 BID. The actual number of subjects who had reinitiated treatment with apremilast by Week 52 was 64 subjects.

Note: sPGA response is defined as sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least 2-point reduction from baseline. Subjects are counted as non sPGA responders after they received additional topical/photo or other effective psoriasis therapies in the phase. Determination of retreatment was based on PASI response and not sPGA.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 59、PSOR-009 治験総括報告書 Table 62.

sPGA 反応が初めて消失するまでの時間は、Week 32 に sPGA 反応があった被験者で治療中止評価期に再割付されてから sPGA 反応が消失するまでの時間と定義した。

PSOR-008 試験では、Week 32 に再割付されかつ sPGA 反応があった被験者で治療中止評価期に sPGA 反応が消失したのは、プラセボに再割付された被験者では 58 名中 41 名（70.7%）、APR 30 BID に再割付された被験者では 58 名中 24 名（41.4%）であった（Table 58）。sPGA 反応が消失するまでの時間の中央値はそれぞれ 5.0 週及び 20.6 週であった。

PSOR-009 試験では、Week 32 に再割付されかつ sPGA 反応があった被験者で治療中止評価期に sPGA 反応が消失したのは、プラセボに再割付された被験者では 23 名中 19 名（82.6%）、APR 30 BID に再割付された被験者では 25 名中 11 名（44.0%）であった（Table 58）。sPGA 反応が消失するまでの時間の中央値はそれぞれ 4.0 週及び 20.9 週であった。

**Table 58: Week 32 に再割付され、かつ sPGA 反応が認められた被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）に sPGA 反応が初めて消失するまでの時間（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint | PSOR-008 | | PSOR-009 | |
|---|---|---|---|---|
| | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 58)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 58)[b] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 23)[a] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 25)[b] |
| Number of subjects who lost sPGA, n (%) | 41 (70.7) | 24 (41.4) | 19 (82.6) | 11 (44.0) |
| Number of censored subjects, n (%)[c] | 17 (29.3) | 34 (58.6) | 4 (17.4) | 14 (56.0) |
| Median time to loss in weeks (95% CI)[d] | 5.0 (4.1, 8.1) | 20.6 (19.1, --) | 4.0 (2.6, 5.1) | 20.9 (19.0, 21.4) |
| Hazard ratio (95% CI)[e] | -- | 3.746 (2.192, 6.400) | -- | 4.511 (1.896, 10.729) |
| 2-sided p-value[f] | -- | *< 0.0001* | -- | *0.0002* |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] Subjects who achieved a sPGA response at Week 32 and were rerandomized to placebo at Week 32.
[b] Subjects who achieved a sPGA response at Week 32 and were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.
[c] Censored was defined as Week 52 assessment for subjects who keep sPGA response to Week 52, or the last assessment for subjects who discontinue prior to Week 52 without loss of sPGA, or the last assessment prior to or on the treatment change date for placebo subjects who resume APR 30 BID without loss of sPGA, or the last assessment prior to or on the date of addition of protocol-prohibited medication/therapy that could improve psoriasis for subjects without loss of sPGA.
[d] Median (2-sided 95% CI) is based on Kaplan-Meier estimates.
[e] Hazard ratio (placebo/APR 30 BID) (2-sided 95% CI) is based on the Cox model with treatment as the independent variable. The hazard for loss of sPGA response increased 275% in Study PSOR-008 and 351% in Study PSOR-009 due to APR 30 BID treatment withdrawal.
[f] The 2-sided p-value for the treatment comparison is based on the log-rank test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant based on hierarchical testing.
Note: sPGA response is defined as sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least 2-point reduction from baseline (Week 0). Subjects lost sPGA response if their sPGA scores were 2 (mild) or above. Time to loss is the time between the rerandomization date and the date of the first assessment where loss of sPGA response is observed (event) or the time between the rerandomization date and the date of the last sPGA assessment in the Weeks 32 to 52 interval prior to addition of topical/photo or other effective psoriasis therapies, or resumption of APR 30 BID, or discontinuation, or Week 52 if no loss (censored), whichever is earlier.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 60、PSOR-009 治験総括報告書 Table 63.

Week 32 にプラセボに再割付されかつ sPGA 反応があった被験者のうち、Week 52 までに PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI 改善の 50%（PSOR-009 試験）が消失してアプレミラストの投与を再開したのは、PSOR-008 試験で 58 名中 47 名、PSOR-009 試験で 23 名中 13 名であった（Table 59）。

PSOR-008 試験では、アプレミラストの投与を再開した 47 名の 68.1%で投与再開後（Week 32～52）に sPGA 反応が認められ、44.7%で投与再開後 4 週間以内に sPGA 反応が認められた。

PSOR-009 試験では、アプレミラストの投与を再開した 13 名の 30.8%で投与再開後（Week 32～52）に sPGA 反応が認められ、23.1%で投与再開後 4 週間以内に sPGA 反応が認められた。

**Table 59: Week 32 にプラセボに再割付され、かつ sPGA 反応が認められ、その後にアプレミラストの投与を再開した被験者での、治療中止評価期（Week 32～52）の投与再開後の sPGA 反応率（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Duration Relative to Start Date of Retreatment with APR 30 BID by Week 52 | sPGA Response Achieved from Week 0[a] | Number (%) of Subjects | |
|---|---|---|---|
| | | PSOR-008 | PSOR-009 |
| | | APR 30 BID/APR 30 BID/ Placebo/APR 30 BID (n = 47)[b] | APR 30 BID/APR 30 BID/ Placebo/APR 30 BID (n = 13)[b] |
| Last assessment prior to or at retreatment start date | Yes | 9 (19.1) | 0 |
| | No | 38 (80.9) | 13 (100) |
| | Missing[c] | 0 | 0 |
| Any time after retreatment[d] | Yes | 32 (68.1) | 4 (30.8) |
| | No | 15 (31.9) | 9 (69.2) |
| | Missing[c] | 0 | 0 |
| | Insufficient exposure[e] | 0 | 0 |
| 4 weeks after retreatment | Yes | 21 (44.7) | 3 (23.1) |
| | No | 24 (51.1) | 10 (76.9) |
| | Missing[c] | 2 (4.3) | 0 |
| | Insufficient exposure[e] | 0 | 0 |
| 8 weeks after retreatment | Yes | 22 (50.0) | 2 (18.2) |
| | No | 20 (45.5) | 8 (72.7) |
| | Missing[c] | 2 (4.5) | 1 (9.1) |
| | Insufficient exposure[e] | 3 | 2 |
| 12 weeks after retreatment | Yes | 20 (55.6) | 2 (28.6) |
| | No | 12 (33.3) | 5 (71.4) |
| | Missing[c] | 4 (11.1) | 0 |
| | Insufficient exposure[e] | 11 | 6 |
| 16 weeks after retreatment | Yes | 14 (48.3) | 2 (33.3) |
| | No | 13 (44.8) | 3 (50.0) |
| | Missing[c] | 2 (6.9) | 1 (16.7) |
| | Insufficient exposure[e] | 18 | 7 |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment.

[a] sPGA response is defined as sPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least 2 point reduction from baseline (Week 0). Assessments after retreatment were divided into intervals, 0 < to ≤ 6, 6 < to ≤ 10, 10 < to ≤ 14 weeks. In each interval, the assessment closest to the specified retreatment duration was selected.

[b] Includes subjects who achieved sPGA response at Week 32, were rerandomized to and treated with placebo, and subsequently were retreated with APR 30 BID prior to Week 52. Note: Subjects had to lose their PASI-75 response before they could resume APR 30 BID treatment in Study PSOR-008. In Study PSOR-009, subjects had to lose 50% of the improvement of their Week 32 PASI score before they could resume APR 30 BID treatment.

[c] Includes subjects who resumed APR 30 BID exposure, reached the specified retreatment duration by Week 52, but did not have an sPGA assessment in the interval, or who could reach the retreatment duration by Week 52 but discontinued.

[d] Subjects who had multiple assessments after retreatment are counted as sPGA responders if sPGA response was observed in at least 1 assessment.

[e] Subjects who resumed APR 30 BID but the specified retreatment duration had not been reached at Week 52. Subjects in this category are not counted in the percentage calculation.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 61、PSOR-009 治験総括報告書 Table 64.

### 3.2.1.3.1.6. 乾癬病変の体表面積（BSA）

PSOR-008 試験では、Week 52 の乾癬病変の BSA のベースラインからの減少率の平均値は、すべての投与群（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ/APR 30 BID 群）で同程度（約 80%以上）であった。
APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群（13 名）で Week 52 の BSA のベースラインからの減少率が高かったのは、アプレミラストの投与を中止しても効果（PASI-75）が持続していたことを反映していると考えられた。Week 32 にプラセボに再割付されて PASI-75 が消失した被験者には、すぐにアプレミ

ラストを再投与した（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ/APR 30 BID 群）。Week 32 にアプレミラストに再割付された被験者の多くは Week 52 に PASI-75 を達成した。

一方、PSOR-009 試験では、Week 52 の乾癬病変の BSA のベースラインからの減少率の平均値は、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では約 80%であったが、プラセボに再割付された被験者では約 64%（アプレミラストの再投与あり）及び 66%（再投与なし）であった（Table 60）。PSOR-008 試験とは違って PSOR-009 試験で減少率に群間差があった理由として、Week 32 での再割付の基準及び効果消失の定義が試験間で異なっていたことが考えられる。つまり、Week 32 に再割付したのは PSOR-008 試験では PASI-75 を達成した被験者、PSOR-009 試験では PASI-50 を達成した被験者で、アプレミラストの再投与開始は PSOR-008 試験では PASI-75 が消失した後、PSOR-009 試験では PASI 改善の 50%が消失した後であった。PSOR-009 試験では、Week 32 にプラセボに再割付された被験者でアプレミラスト再投与開始時での PASI 改善の消失の程度が、PSOR-008 試験よりも大きく、これが Week 32 にプラセボに再割付された被験者で BSA の減少率が低かった理由と考えられる。

**Table 60: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
| Visit | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Week 32, n[e] | 77 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Baseline mean ± SD | 24.81 ± 15.152 | -- | 20.63 ± 11.376 | 22.16 ± 12.734 | -- | 23.99 ± 11.838 |
| Baseline median (min – max) | 19.00 (10.0 – 76.0) | -- | 17.00 (10.0 – 56.0) | 18.25 (10.0 – 66.0) | -- | 22.00 (10.0 – 70.0) |
| Mean percent change from baseline ± SD | -88.35 ± 10.238 | -- | -87.09 ± 12.327 | -76.67 ± 19.176 | -- | -79.03 ± 18.626 |
| Median percent change from baseline (min – max) | -90.00 (-100 – -51.3) | -- | -90.48 (-100 – -45.8) | -80.46 (-100.0 – -23.8) | -- | -85.00 (-100.0 – -23.1) |
| 2-sided 95% CI for Mean | (-90.67, -86.02) | -- | (-89.89, -84.29) | (-81.54, -71.80) | -- | (-83.80, 74.26) |
| Week 52, n[e] | 13 | 59 | 71 | 21 | 27 | 56 |
| Baseline mean ± SD | 24.98 ± 12.448 | 24.83 ± 16.126 | 20.27 ± 10.832 | 18.69 ± 7.808 | 19.32 ± 10.320 | 24.13 ± 12.290 |
| Baseline median (min – max) | 19.00 (11.0 – 48.0) | 19.0 (10.00 – 76.00) | 17.00 (10.0 – 56.0) | 17.00 (10.0 – 43.0) | 15.00 (10.0 – 48.5) | 22.00 (10.0 – 70.0) |
| Mean percent change from baseline ± SD | -92.03 ± 8.472 | -79.14 ± 14.268 | -81.25 ± 16.214 | -66.11 ± 22.846 | -63.79 ± 21.546 | -79.62 ± 18.167 |
| Median percent change from baseline (min – max) | -96.88 (-100.0 –-74.2) | -81.82 (-99.3 – -43.8) | -85.26 (-100.0 – -15.4) | -69.23 (-95.3 – -16.7) | -62.77 (-99.1 – -20.8) | -83.80 (-100.0 – -18.2) |
| 2-sided 95% CI for Mean | (-97.15, -86.91) | (-82.86, -75.42) | (-85.09, -77.41) | (-76.50, -55.71) | (-72.31, -55.27) | (-84.48, -74.75) |

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] The sample size (n) at baseline (Week 0) is based on all subjects who entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase, were rerandomized and had a baseline value. The sample size at a postbaseline study week is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the study week. The sample size at the end of placebo or APR 30 BID treatment is based on all subjects with a baseline value and at least one postbaseline value during the placebo or APR 30 BID treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 62、PSOR-009 治験総括報告書 Table 65.

#### 3.2.1.3.1.7. 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

両試験とも、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では、Week 52 の DLQI 合計スコアのベースラインからの減少量の平均値及び中央値はともに 7.5 点以上であり、臨床的に意義のある改善であった（Table 61）。両試験とも、DLQI 合計スコアの減少量、DLQI スコアが 5 点以上減少した被験者の割合及び複合評価項目を達成した被験者（DLQI が 5 点以上減少及び PASI-50）の割合で改善が示され、アプレミラストを継続して投与された被験者では明らかに QOL が改善したことが示された。PSOR-008 試験では、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者の 77%で、Week 52 に臨床的に意義のある DLQI の改善（DLQI が 5 点以上減少及び複合評価項目［DLQI が 5 点以上減少及び PASI-50］の達成）が認められた（Table 62）。PSOR-009 試験では、Week 52 に DLQI が 5 点以上減少した被験者の割合は 70.0%、複合評価項目を達成した被験者（DLQI が 5 点以上減少及び PASI-50）は 62.0%であった。

両試験とも、Week 32 にプラセボに再割付された被験者では、Week 52 までプラセボの投与を継続し、かつ Week 52 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者は少なかったが（25%未満）、アプレミラストを再投与され、かつ DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合は、PSOR-008 試験では 67.2%、PSOR-009 試験では 33.3%であった。複合評価項目を達成した被験者（DLQI が 5 点以上減少及び PASI-50）の割合でも同様の傾向が認められた（Table 62）。

Week 32 にプラセボに再割付された被験者での結果に試験間で差が認められた理由として、Week 32 での再割付の基準、効果消失の定義及びアプレミラストの再投与の基準が試験間で異なっていたことが考えられる。つまり、Week 32 に再割付したのは PSOR-008 試験では PASI-75 を達成した被験者、PSOR-009 試験では PASI-50 を達成した被験者で、アプレミラストの再投与開始は PSOR-008 試験では PASI-75 が消失した後、PSOR-009 試験では PASI 改善の 50%が消失した後であった。このため、Week 32 にプラセボに再割付された被験者で効果が消失してアプレミラストが再投与されるまでの時間は PSOR-009 試験の方が PSOR-008 試験よりも長く、これが PSOR-009 試験で Week 32 にプラセボに再割付された被験者で DLQI 合計スコアの減少量が小さかった理由と考えられる。

**Table 61: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
| Visit | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Week 32 , n[e] | 76 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Baseline mean ± SD | 13.3 ± 7.55 | -- | 11.3 ± 5.95 | 13.1 ± 6.93 | -- | 11.4 ± 6.29 |
| Baseline median (min – max) | 14.0 (1 – 30) | -- | 11.0 (2 – 30) | 12.5 (2 – 26) | -- | 12.0 (0 – 30) |
| Mean change ± SD | -10.6 ± 6.92 | -- | -8.9 ± 6.68 | -8.5 ± 6.33 | -- | -7.7 ± 5.92 |
| Median change (min – max) | -10.5 (-30 – 0) | -- | -8.0 (-25 – 17) | -7.0 (-25 – 4) | -- | -7.0 (-30 – 2) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-12.2, -9.1) | -- | (-10.4, -7.4) | (-10.1, -6.9) | -- | (-9.2, -6.2) |
| Week 52, n[e] | 13 | 59 | 70 | 22 | 28 | 55 |
| Baseline mean ± SD | 12.4 ± 7.46 | 13.4 ± 7.36 | 11.1 ± 5.66 | 13.5 ± 7.85 | 12.7 ± 6.31 | 11.3 ± 6.34 |
| Baseline median (min – max) | 12.0 (1 – 21) | 14.0 (2 – 30) | 11.0 (2 – 25) | 11.5 (3 – 26) | 13.0 (3 – 26) | 11.0 (0 – 30) |
| Mean change ± SD | -11.2 ± 7.46 | -9.6 ± 6.71 | -7.8 ± 5.75 | -6.6 ± 7.31 | -6.6 ± 5.64 | -7.5 ± 6.27 |
| Median change (min – max) | -11.0 (-21 – 0) | -9.0 (-30 – 2) | -7.5 (-19 – 16) | -5.5 (-23 – 2) | -6.5 (-15 – 10) | -8.0 (-30 – 5) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-15.7, -6.6) | (-11.4, -7.9) | (-9.2, -6.5) | (-9.8, -3.4) | (-8.8, -4.5) | (-9.2, -5.8) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] The sample size (n) at baseline (Week 0) is based on all subjects who entered the Placebo-controlled Phase, were rerandomized and had a baseline value. The sample size at a postbaseline study week is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the study week. The sample size at the end of placebo or APR 30 BID treatment is based on all subjects with a baseline value and at least one postbaseline value during the placebo or APR 30 BID treatment in the Randomized Treatment Withdrawal phase.

Note: The DLQI Total Score has a possible range of 0 to 30, where higher scores correspond to poorer quality of life.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 63、Table 14.2.5.3.1.1、PSOR-009 治験総括報告書 Table 66、Table 14.2.5.3.1.1.

**Table 62: Week 32 に再割付された被験者で治療中止評価期（Week 32～52）に DLQI 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少した割合（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | Rerandomized to Placebo (n = 61)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 51)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 50)[b] |
| Endpoint Visit | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Subjects with ≥5-point decrease[e] | | | | | | |
| Week 32 | | | | | | |
| Yes | 55 (90.2) | -- | 54 (88.5) | 42 (82.4) | -- | 40 (80.0) |
| No | 6 (9.8) | -- | 7 (11.5) | 9 (17.6) | -- | 10 (20.0) |
| Missing | 0 | -- | 0 | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | | | | | | |
| Yes | 7 (11.5) | 41 (67.2) | 47 (77.0) | 12 (23.5) | 17 (33.3) | 35 (70.0) |
| No | 2 (3.3) | 8 (13.1) | 9 (14.8) | 6 (11.8) | 6 (11.8) | 10 (20.0) |
| Missing | 1 (1.6) | 2 (3.3) | 5 (8.2) | 7 (13.7) | 3 (5.9) | 5 (10.0) |
| Subjects with ≥ 5-point decrease and achieving PASI-50[e] | | | | | | |
| Week 32 | | | | | | |
| Yes | 55 (90.2) | -- | 54 (88.5) | 42 (82.4) | -- | 40 (80.0) |
| No | 6 (9.8) | -- | 7 (11.5) | 9 (17.6) | -- | 10 (20.0) |
| Missing | 0 | -- | 0 | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | | | | | | |
| Yes | 7 (11.5) | 40 (65.6) | 47 (77.0) | 9 (17.6) | 12 (23.5) | 31 (62.0) |
| No | 2 (3.3) | 9 (14.8) | 9 (14.8) | 9 (17.6) | 11 (21.6) | 14 (28.0) |
| Missing | 1 (1.6) | 2 (3.3) | 5 (8.2) | 7 (13.7) | 3 (5.9) | 5 (10.0) |

APR = apremilast; BID = twice daily; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] Subjects with a baseline DLQI Total Score > 5 who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects with a baseline DLQI Total Score > 5 who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] Relative to the original baseline of the study. Subjects who discontinued were included as missing.

Note: The DLQI Total Score has a possible range of 0 to 30 points, where higher scores correspond to poorer quality of life.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 64、PSOR-009 治験総括報告書 Table 67.

#### 3.2.1.3.1.8. Visual Analog Scale（VAS）を用いた評価

被験者による VAS を用いた評価項目では、2 試験ともアプレミラストの投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）で治療中止評価期（Week 32～52）に改善はおおむね持続した。PSOR-008 試験では、Week 32 にプラセボに再割付され Week 52 までプラセボ投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）（13 名）でも、VAS を用いた評価項目のいずれも改善はほぼ持続していた。これらの被験者では、Week 32 にアプレミラストの投与を中止しても PASI-75 を維持しており、VAS を用いた評価項目でも改善が持続したと考えられた。一方、PSOR-009 試験の APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群では Week 52 の VAS を用いた評価項目の改善の程度は低下していた。試験間で差が認められた理由として、PSOR-009 試験では Week 32 での PASI 改善の 50%が消失するまでアプレミラストを再投与できなかったことが考えられる。

そう痒 VAS スコアは、2 試験とも APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では Week 52 まで改善が持続しており、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は PSOR-008 試験で−36.9 mm、PSOR-009 試験で−41.6 mm であった。PSOR-008 試験では APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群（13 名）でも Week 52 のスコアは改善しており（−57.3 mm）、これらの被験者ではアプレミラストの投与を中止しても PASI-75 は消失せず効果が持続していたことから、そう痒 VAS スコアも改善が持続したと考えられた。PSOR-009 試験では、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群の改善は Week 52 で Week 32 より小さかった。試験間で差が認められた理由として、PSOR-009 試験では Week 32 での PASI 改善の 50%が消失するまでアプレミラストを再投与できなかったことが考えられる。

皮膚不快感／疼痛 VAS スコアは、2 試験とも Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）では Week 52 まで改善（ベースラインから 30 mm 超の減少）がおおむね持続していた（Table 63）。APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群は、PSOR-008 試験では同様の改善が認められ、PSOR-009 試験では Week 52 の変化量の平均値は−22.6 mm であった。

PsA の疾患活動性（疼痛）VAS スコアについては、2.7.3（乾癬性関節炎）3.3 項に示す。被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア及び PsA による疼痛 VAS スコアの結果は、PSOR-008 治験総括報告書 Table 65 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 68 に示した。VAS スコアがベースラインで 10 mm 超でベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合については、そう痒は PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.2 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.2、皮膚不快感／疼痛は PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.4 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.4、被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価は PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.6 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.6、PsA による疼痛は PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.8 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.1.8 に示した。

**Table 63: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の VAS 関連の解析結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
| | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Pruritus VAS | | | | | | |
| Week 32, n[e] | 77 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Mean change from baseline ± SD | -50.9 ± 29.83 | -- | -44.7 ± 30.96 | -42.8 ± 30.92 | -- | -45.6 ± 28.93 |
| Median change from baseline (min – max) | -50.0 (-98 – 27) | -- | -43.0 (-98 – 19) | -50.5 (-95 – 45) | -- | -48.0 (-99 – 32) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-57.6, -44.1) | -- | (-51.8, -37.7) | (-50.6, -34.9) | -- | (-53.0, -38.1) |
| Week 52, n[e] | 13 | 59 | 70 | 21 | 28 | 55 |
| Mean change from baseline ± SD | -57.3 ± 41.33 | -43.4 ± 28.21 | -36.9 ± 31.32 | -23.2 ± 29.78 | -33.3 ± 35.01 | -41.6 ± 34.43 |
| Median change from baseline (min – max) | -79.0 (-100 – 5) | -43.0 (-97 – 21) | -38.0 (-98 – 27) | -22.0 (-85 – 31) | -31.0 (-95 – 34) | -45.0 (-98 – 43) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-82.3, -32.3) | (-50.8, -36.1) | (-44.4, -29.4) | (-36.8, -9.7) | (-46.8, -19.7) | (-50.9, -32.3) |
| Skin Discomfort/Pain VAS | | | | | | |
| Week 32, n[f] | 77 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Mean change from baseline ± SD | -41.4 ± 31.87 | -- | -36.8 ± 33.53 | -33.6 ± 36.15 | -- | -38.1 ± 31.77 |
| Median change from baseline (min – max) | -42.0 (-97 – 25) | -- | -38.0 (-98 – 94) | -39.5 (-99 – 57) | -- | -37.0 (-97 – 49) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-48.6, -34.2) | -- | (-44.4, -29.2) | (-42.8, -24.4) | -- | (-46.2, -29.9) |
| Week 52, n[f] | 13 | 59 | 70 | 21 | 28 | 55 |
| Mean change from baseline ± SD | -31.2 ± 42.48 | -36.7 ± 28.39 | -31.4 ± 29.37 | -22.6 ± 36.47 | -18.8 ± 32.72 | -35.9 ± 37.05 |
| Median change from baseline (min – max) | -19.0 (-92 – 18) | -33.0 (-97 – 16) | -29.5 (-89 – 24) | -21.0 (-96 – 56) | -15.0 (-78 – 37) | -44.0 (-97 – 48) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-56.8, -5.5) | (-44.1, -29.3) | (-38.4, -24.4) | (-39.2, -6.0) | (-31.5, -6.1) | (-45.9, -25.9) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation; VAS = Visual Analog Scale.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] Pruritus response status is relative to the original baseline of the study. Subjects discontinued were included as missing.

[f] Sample size (n) based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the study week.

Note: Pruritus VAS scores range from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to worse pruritus (itch). Skin Discomfort/Pain VAS scores range from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to more discomfort/pain.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 65、PSOR-009 治験総括報告書 Table 68.

#### 3.2.1.3.1.9. 健康関連 QOL

健康関連 QOL は、2 試験ともすべての投与群で治療中止評価期（Week 32～52）の間おおむね改善が持続した。

Week 52 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）では PSOR-008 試験で 3.87 点、PSOR-009 試験で 3.20 点であり、いずれも MCID の 2.5 点を超えており（Table 64）、Week 32 にプラセボに再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）でも MCID の 2.5 点を超えており、改善していた。

Week 52 の SF-36v2 の PCS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では PSOR-008 試験で 1.3 点、PSOR-009 試験で 2.65 点であった（Table 64）。Week 32 にプラセボに再割付された被験者では、2 試験とも Week 52 までプラセボ投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）の方が、Week 52 までにアプレミラストを再投与された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ/APR 30 BID 群）より改善が大きかった。

Week 52 の PHQ-8 スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では PSOR-008 試験で−0.7 点、PSOR-009 試験で−1.0 点であった（Table 64）。Week 32 にプラセボに再割付された被験者では、PSOR-008 試験では Week 52 までプラセボ投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）の方が Week 52 までにアプレミラストを再投与された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ/APR 30 BID 群）より大きく、PSOR-009 試験では両者で同程度であった。

健康関連 QOL の結果は、EQ-5D については PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.11.3.1.1 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.11.3.1.1、WLQ-25 については PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.12.3.1 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.12.3.1 に示した。

**Table 64: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の健康関連 QOL の解析結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
| | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| SF-36v2 MCS | | | | | | |
| Week 32, n[e] | 76 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Mean change from baseline ± SD | 6.50 ± 11.224 | -- | 4.67 ± 9.143 | 5.29 ± 9.978 | -- | 3.60 ± 12.698 |
| Median change from baseline (min – max) | 3.29 (-8.0 – 43.9) | -- | 3.33 (-14.3 – 37.7) | 4.10 (-14.9 – 36.7) | -- | 3.38 (-44.8 – 35.6) |
| 2-sided 95% CI for mean change | (3.94, 9.07) | -- | (2.60, 6.75) | (2.76, 7.83) | -- | (0.35, 6.86) |
| Week 52, n[e] | 13 | 59 | 70 | 22 | 28 | 55 |
| Mean change from baseline ± SD | 10.67 ± 16.038 | 4.46 ± 10.096 | 3.87 ± 8.620 | 2.99 ± 10.250 | 3.13 ± 9.042 | 3.20 ± 11.505 |
| Median change from baseline (min – max) | 3.68 (-11.0 – 34) | 3.02 (-16.0 – 43.2) | 2.37 (-20.5 – 31.8) | 1.82 (-14.0 – 28.1) | 1.22 (-12.0 – 22.6) | 3.10 (-41.8 – 35.4) |
| 2-sided 95% CI for mean change | (0.98, 20.37) | (1.83, 7.10) | (1.81, 5.92) | (-1.55, 7.54) | (-0.38, 6.63) | (0.09, 6.31) |
| SF-36v2 PCS | | | | | | |
| Week 32, n[e] | 76 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Mean change from baseline ± SD | 2.74 ± 7.142 | -- | 1.22 ± 7.038 | 0.77 ± 7.353 | -- | 3.16 ± 6.884 |
| Median change from baseline (min – max) | 2.19 (-19.0 – 24.4) | -- | 0.32 (-13.9 – 25.1) | 1.48 (-20.0 – 20.4) | -- | 1.08 (-9.1 – 27.2) |
| 2-sided 95% CI for mean change | (1.10, 4.37) | -- | (-0.38, 2.82) | (-1.10, 2.64) | -- | (1.36, 4.92) |
| Week 52, n[e] | 13 | 59 | 70 | 22 | 28 | 55 |
| Mean change from baseline ± SD | 3.48 ± 9.618 | 2.64 ± 6.250 | 1.3 ± 6.952 | 1.98 ± 7.883 | -1.14 ± 6.550 | 2.65 ± 8.765 |
| Median change from baseline (min – max) | 4.61 (-12.5 – 23.4) | 1.87 (-14.4 – 26.8) | 0.55 (-20.8 – 19.1) | 0.22 (-12.8 – 24.4) | -1.54 (-15.5 – 16.9) | 1.34 (-24.6 – 26.9) |
| 2-sided 95% CI for mean change | (-2.33, 9.29) | (1.01, 4.27) | (-0.36, 2.95) | (-1.51, 5.48) | (-3.68, 1.40) | (0.28, 5.02) |

**Table 64: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の健康関連 QOL の解析結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| Endpoint<br>Visit | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 77)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 77)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 62)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 61)[b] |
| | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| PHQ-8 Total Score | | | | | | |
| Week 32, n[e] | 76 | -- | 77 | 62 | -- | 61 |
| Mean change from baseline ± SD | -2.1 ± 4.11 | -- | -1.6 ± 3.95 | -1.4 ± 5.04 | -- | -1.1 ± 4.99 |
| Median change from baseline (min – max) | -1.0 (-20 – 5) | -- | 0.0 (-18 – 4) | -1.0 (-19 – 7) | -- | -1.0 (-22 – 15) |
| 2-sided 95% CI for mean change | (-3.0, -1.1) | -- | (-2.5, -0.8) | (-2.7, -0.1) | -- | (-2.4, 0.1) |
| Week 52, n[e] | 13 | 59 | 70 | 22 | 28 | 55 |
| Mean change from baseline ± SD | -2.6 ± 4.61 | -1.6 ± 4.70 | -0.7 ± 2.95 | -1.2 ± 5.20 | -1.4 ± 3.60 | -1.0 ± 5.29 |
| Median change from baseline (min – max) | -1.0 (-10 – 6) | 0 (-19 – 6) | 0 (-9 – 6) | 0.0 (-18 – 6) | -0.5 (-13 – 5) | -1.0 (-22 – 18) |
| 2-sided 95% CI for mean change | (-5.4, 0.2) | (-2.8, -0.4) | (-1.4, 0) | (-3.5, 1.1) | (-2.8, 0.0) | (-2.4, 0.4) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; MCS = Mental Component Summary; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PCS = Physical Component Summary; PHQ-8 = 8-item Patient Health Questionnaire depression scale; SD = standard deviation; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey version 2.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] Sample size (n) based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the study week.

Notes: Higher scores on the SF-36v2 indicate a better quality of life. Higher scores on PHQ-8 indicate more severe depression or lower quality of life.

Source:PSOR-008 治験総括報告書 Table 66、Table 14.2.6.3.1.1、PSOR-009 治験総括報告書 Table 69.

**3.2.1.3.1.10. 爪乾癬**

Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）では、爪乾癬に関するすべての評価項目で改善が Week 52 まで持続した。2 試験とも Week 52 の NAPSI スコアのベースラインからの変化率の平均値は約−60%で（Table 65）、Week 52 の乾癬の爪の数の平均値は PSOR-008 試験で 3.3、PSOR-009 試験で 2.7 減少しており、これらの数の爪で乾癬が消失したことを意味する。また、2 試験とも Week 52 の NAPSI-50 反応率は約 63%であった。

PSOR-008 試験では、ベースラインに爪乾癬を有し、Week 32 にプラセボに再割付されてアプレミラストを再投与された 38 名のうち 19 名が Week 52 に NAPSI-50 を達成し、Week 32 にプラセボに再割付されて Week 52 までプラセボの投与を継続した 5 名のうち 3 名が達成した。NAPSI スコアのベースラインからの変化率の平均値は APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ/APR 30 BID 群が−52.7%及び APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群が−75.0%で、いずれも爪乾癬に対して意義のある効果が持続していた。APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で爪乾癬に対する効果が持続したのは、アプレミラストを投与中止しても効果（PASI-75）が持続していたためと考えられた。

一方、PSOR-009 試験では、Week 52 の NAPSI-50 反応率は、Week 32 にプラセボに再割付された被験者の方が APR 30 BID に再割付された被験者より低かった（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群 19.6%、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ/APR 30 BID 群 26.1%、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群 63.2%）。また、プラセボに再割付された被験者では、NAPSI スコアのベースラインからの変化率の平均値は Week 52 の方が Week 32 より明らかに小さく、Week 32 では−76.5%、Week 52 では−53.8%～−53.8%であった。

PSOR-008 試験と PSOR-009 試験で NAPSI での効果に差が認められた理由として、Week 32 での再割付の基準、効果消失の定義及びアプレミラスト再投与の基準が試験間で異なっていたことが考えられる。つまり、Week 32 に再割付したのは PSOR-008 試験では PASI-75 を達成した被験者、PSOR-009 試験では PASI-50 を達成した被験者で、アプレミラストの再投与開始は PSOR-008 試験では PASI-75 が消失した後、PSOR-009 試験では PASI 改善の 50%が消失した後であった。PSOR-009 試験では、Week 32 にプラセボに再割付された被験者でアプレミラスト再投与開始時での PASI の改善の消失の程度が、PSOR-008 試験よりも大きく、これが Week 32 にプラセボに再割付された被験者で NAPSI スコアでの効果が小さかった理由と考えられる。

**Table 65: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の爪乾癬に関する解析結果（ベースラインに乾癬の爪の数が 1 つ以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 43)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 46)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 46)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 38)[b] |
| Endpoint<br>Visit | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Overall NAPSI score, % change from baseline | | | | | | |
| Week 32, n[e] | 42 | -- | 45 | 45 | -- | 38 |
| Mean % change from baseline ± SD | -67.9 ± 45.59 | -- | -60.5 ± 42.60 | -76.5 ± 33.47 | -- | -66.2 ± 37.59 |
| Median % change from baseline (min – max) | -93.0 (-100 – 100) | -- | -67.0 (-100 – 100) | -100.0 (-100 – 33) | -- | 75.0 (-100 – 0) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-82.1, -53.7) | -- | (-73.3, -47.7) | (-86.6, -66.5) | -- | (-78.6, -53.9) |
| Week 52, n[e] | 5 | 35 | 41 | 16 | 20 | 35 |
| Mean % change from baseline ± SD | -75.0 ± 43.30 | -52.7 ± 42.48 | -60.2 ± 35.92 | -52.2 ± 43.50 | -53.8 ± 38.70 | -59.7 ± 49.34 |
| Median % change from baseline (min – max) | -100.0 (-100 – 0) | -57.0 (-100 – 33) | -60.0 (-100 – 0) | -50.0 (-100 – 0) | -50.0 (-100 – 0) | -67.0 (-100 – 100) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-128.8, -21.2) | (-67.3, -38.1) | (-71.6, -48.9) | (-75.4, -29.0) | (-71.9, -35.7) | (-76.6, -42.7) |
| Subjects with a NAPSI-50, n (%)[f] | | | | | | |
| Week 32 | | | | | | |
| Yes | 34 (79.1) | -- | 33 (71.7) | 38 (82.6) | -- | 27 (71.1) |
| No | 8 (18.6) | -- | 12 (26.1) | 7 (15.2) | -- | 11 (28.9) |
| Missing | 1 (2.3) | -- | 1 (2.2) | 1 (2.2) | -- | 0 |
| Week 52 | | | | | | |
| Yes | 3 (7.0) | 19 (44.2) | 29 (63.0) | 9 (19.6) | 12 (26.1) | 24 (63.2) |
| No | 2 (4.7) | 16 (37.2) | 12 (26.1) | 7 (15.2) | 8 (17.4) | 11 (28.9) |
| Missing | 0 | 3 (7.0) | 5 (10.9) | 8 (17.4) | 2 (4.3) | 3 (7.9) |

**Table 65: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の爪乾癬に関する解析結果（ベースラインに乾癬の爪の数が 1 つ以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）（つづき）**

| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rerandomized to Placebo (n = 43)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 46)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 46)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 38)[b] |
| Endpoint<br>Visit | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| Overall number of involved nails | | | | | | |
| Week 32, n[e] | 42 | -- | 45 | 45 | -- | 38 |
| Mean change from baseline ± SD | -2.4 ± 3.28 | -- | -3.2 ± 3.55 | -3.6 ± 3.54 | -- | -2.7 ± 3.93 |
| Median change from baseline (min – max) | -2.0 (-10 – 4) | -- | -2.0 (-10 – 2) | -3.0 (-9 – 7) | -- | -2.0 (-10 – 5) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-3.5, -1.4) | -- | (-4.3, -2.1) | (-4.7, -2.6) | -- | (-4.0, -3.4) |
| Week 52, n[e] | 5 | 35 | 41 | 16 | 20 | 35 |
| Mean change from baseline ± SD | -1.8 ± 4.71 | -2.3 ± 3.32 | -3.3 ± 3.10 | -2.1 ± 3.51 | -3.0 ± 3.86 | -2.7 ± 3.31 |
| Median change from baseline (min – max) | -2.0 (-9 – 4) | -1.0 (-9 – 5) | -3.0 (-10 – 1) | -2.0 (-9 – 4) | -3.5 (-8 – 8) | -2.0 (-10 – 4) |
| 2-sided 95% CI for mean | (-7.7, 4.1) | (-3.4, -1.1) | (-4.3, -2.3) | (-3.9, -0.2) | (-4.8, -1.1) | (-3.8, -1.5) |

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32 with nail psoriasis at baseline.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32 with nail psoriasis at baseline.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] The sample size (n) at baseline (Week 0) was based on all subjects who entered the Placebo-controlled Phase, were rerandomized and had a baseline value. The sample size at a postbaseline time point (observed data) was based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the time point.

[f] NAPSI-50 response is defined as achieving at least a 50% reduction from the baseline in the NAPSI score.

Note: Higher NAPSI scores indicate greater nail psoriasis severity.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 67、Table 14.2.7.3.1.3、PSOR-009 治験総括報告書 Table 70.

### 3.2.1.3.1.11. 頭皮乾癬

ベースラインに中等症又は重症の頭皮乾癬を有し Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者で、Week 52 に ScPGA スコアが 0 又は 1（消失又は最小）に改善した割合は、PSOR-008 試験で 72.9%、PSOR-009 試験で 54.1%、Week 52 に ScPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、最小又は軽度）に改善した割合はそれぞれ 77.1%及び 62.2%であった（Table 66）。

PSOR-008 試験では、ベースラインに中等度又は重度の頭皮乾癬を有し Week 32 にプラセボに再割付された被験者のうち、アプレミラストを再投与されかつ Week 52 に ScPGA スコアが 0 又は 1（消失又は最小）に改善したのは 52.2%、Week 52 に ScPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、最小又は軽度）に改善したのは 67.4%で、PSOR-009 試験ではそれぞれ 17.5%及び 27.5%であった。

**Table 66: Week 32 に再割付された被験者での治療中止評価期（Week 32～52）の頭皮乾癬に関する解析結果（ベースラインに ScPGA スコアが 3 以上の被験者）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）**

| | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PSOR-008 | | | PSOR-009 | | |
| | Rerandomized to Placebo (n = 46)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 48)[b] | Rerandomized to Placebo (n = 40)[a] | | Rerandomized to APR 30 BID (n = 37)[b] |
| Endpoint Visit | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo[c] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo/ APR 30 BID[d] | APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID |
| ScPGA Score of 0 or 1[e] | | | | | | |
| Week 32 | | | | | | |
| Yes | 38 (82.6) | -- | 39 (81.3) | 24 (60.0) | -- | 27 (73.0) |
| No | 8 (17.4) | -- | 8 (16.7) | 16 (40.0) | -- | 10 (27.0) |
| Missing | 0 | -- | 1 (2.1) | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | | | | | | |
| Yes | 3 (6.5) | 24 (52.2) | 35 (72.9) | 6 (15.0) | 7 (17.5) | 20 (54.1) |
| No | 3 (6.5) | 13 (28.3) | 7 (14.6) | 9 (22.5) | 9 (22.5) | 12 (32.4) |
| Missing | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 6 (12.5) | 6 (15.0) | 3 (7.5) | 5 (13.5) |
| ScPGA Score of 0, 1, or 2[f] | | | | | | |
| Week 32 | | | | | | |
| Yes | 43 (93.5) | -- | 44 (91.7) | 33 (82.5) | -- | 34 (91.9) |
| No | 3 (6.5) | -- | 3 (6.3) | 7 (17.5) | -- | 3 (8.1) |
| Missing | 0 | -- | 1 (2.1) | 0 | -- | 0 |
| Week 52 | | | | | | |
| Yes | 4 (8.7) | 31 (67.4) | 37 (77.1) | 11 (27.5) | 11 (27.5) | 23 (62.2) |
| No | 2 (4.3) | 6 (13.0) | 5 (10.4) | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 9 (24.3) |
| Missing | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 6 (12.5) | 6 (15.0) | 3 (7.5) | 5 (13.5) |

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32 with moderate or greater scalp psoriasis at baseline.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32 with moderate or greater scalp psoriasis at baseline.

[c] Included assessments until retreatment with APR 30 BID. Note: Before subjects could resume APR 30 BID treatment, they had to lose PASI-75 in Study PSOR-008 or had to lose 50% improvement of their Week 32 PASI score in Study PSOR-009.

[d] Included assessments after retreatment with APR 30 BID.

[e] ScPGA response is relative to the original baseline of the study. Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0 or 1.

[f] ScPGA response is relative to the original baseline of the study. Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0, 1, or 2.

Note: The 6-point ScPGA scores range from 0 (clear), 1 (minimal), 2 (mild), 3 (moderate), 4 (severe), to 5 (very severe). Subject who had no score at a time point is counted as a nonresponder.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 68、PSOR-009 治験総括報告書 Table 71.