3.2.1.3.1.12. 掌蹠乾癬

ベースラインに中等度又は重度の掌蹠乾癬を有し、Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者で、Week 52 に PPPGA スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）に改善したのは、PSOR-008 試験で 87.5%、PSOR-009 試験で 100%であり、Week 52 に PPPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、ほぼ消失又は軽度）に改善したのはそれぞれ 87.5%及び 100%であった（Table 67）。

PSOR-008 試験では、ベースラインに中等症又は重症の掌蹠乾癬を有し、Week 32 にプラセボに再割付された 8 名のうち、アプレミラストを再投与されかつ Week 52 に PPPGA スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）に改善したのは 4 名、Week 52 に PPPGA スコアが 0、1 又は 2（消失、ほぼ消失又は軽度）に改善したのは 5 名であり、PSOR-009 試験では 8 名のうち両者とも 3 名であった。

ただし、該当する被験者が少なかったことから有効性に関して結論を導き出すことは難しいと考えられた。

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）

	Number (%) of Subjects					
	PSOR-008			PSOR-009		
	Rerandomized to Placebo (n = 8)[a]		Rerandomized to APR 30 BID (n = 8)[b]	Rerandomized to Placebo (n = 8)[a]		Rerandomized to APR 30 BID (n = 4)[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
PPPGA Score of 0 or 1[e]						
Week 32						
Yes	7 (87.5)	--	7 (87.5)	7 (87.5)	--	4 (100.0)
No	1 (12.5)	--	1 (12.5)	1 (12.5)	--	0
Missing	0	--	0	0	--	0
Week 52						
Yes	1 (12.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (100.0)
No	0	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)	0
Missing	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0
PPPGA Score of 0, 1, or 2[f]						
Week 32						
Yes	7 (87.5)	--	8 (100.0)	8 (100.0)	--	4 (100.0)
No	1 (12.5)	--	0	0	--	0
Missing	0	--	0	0	--	0
Week 52						
Yes	1 (12.5)	5 (62.5)	7 (87.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (100.0)
No	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
Missing	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment.

[a] Subjects who were rerandomized to placebo at Week 32 with moderate or greater palmoplantar psoriasis at baseline.

[b] Subjects who were rerandomized to APR 30 BID at Week 32 with moderate or greater palmoplantar 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] PPPGA response is relative to the original baseline of the study. Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0 or 1.

[f] PPPGA 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 5-point palmoplantar psoriasis physician global assessment (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 69、PSOR-009 治験総括報告書 Table 72.

3.2.1.3.2. Week 32 に再割付されなかった被験者

治療中止評価期に再割付されなかったのは、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者（PASI 反応を問わず）及びプラセボ対照期に APR 30 BID 群で治療中止評価期に再割付の PASI 基準（PSOR-008 試験では PASI-75、PSOR-009 試験では PASI-50）に合致しなかった被験者で、治療中止評価期もアプレミラストの投与を継続した。また、PSOR-008 試験で PASI-75、PSOR-009 試験で 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又は紫外線療法を Week 32～52 の間のいつでも追加してもよいこととした。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で、PASI 反応（PSOR-008 試験では PASI-75 以上、PSOR-009 試験では PASI-50 以上）が認められた場合は、局所療法や紫外線療法を実施しなかった。

Week 32 に再割付されなかった被験者での有効性のその他の評価項目の結果を試験別に以下に示す。

3.2.1.3.2.1. PSOR-008 試験

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

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 245 名のうち 126 名（約 52%）が Week 32～52 の間に治験実施計画書で規定された局所療法又は紫外線療法を受けた（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.1.8.3.2.2）。プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に再割付されなかった被験者では、約 7%が局所療法又は光線療法を追加せずに Week 52 に PASI-75 を達成し、約 12%が局所療法又は紫外線療法を追加して Week 52 に PASI-75 を達成した（Table 68）。

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でも、PASI スコアの臨床的に意義のある改善が Week 52 まで持続した（Figure 19）。局所療法又は紫外線療法の追加の有無を問わず、PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は Week 52 まで MCID の PASI-50（Carlin, 2004）を超えており、Week 52 の変化率の平均値は、局所療法又は紫外線療法を追加した群で−58.2%、追加しなかった群で−57.3%であり、追加療法により PASI スコアが減少した可能性が考えられた。

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）

Time point	T/P Use	PASI-75 Achieved From Week 0[a]	Number (%) of Subjects APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID (n = 245)[b]
Week 32	No T/P[c]	Yes	4 (1.6)
		No	241 (98.4)
		Missing	0
Week 34	No T/P[c]	Yes	16 (6.5)
		No	114 (46.5)
	Plus T/P[d]	Yes	21 (8.6)
		No	78 (31.8)
		Missing	16 (6.5)
Week 36	No T/P[c]	Yes	15 (6.1)
		No	98 (40.0)
	Plus T/P[d]	Yes	34 (13.9)
		No	78 (31.8)
		Missing	20 (8.2)
Week 52	No T/P[c]	Yes	17 (6.9)
		No	60 (24.5)
	Plus T/P[d]	Yes	30 (12.2)
		No	76 (31.0)
		Missing	62 (25.3)

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = topical/phototherapy.

[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study.

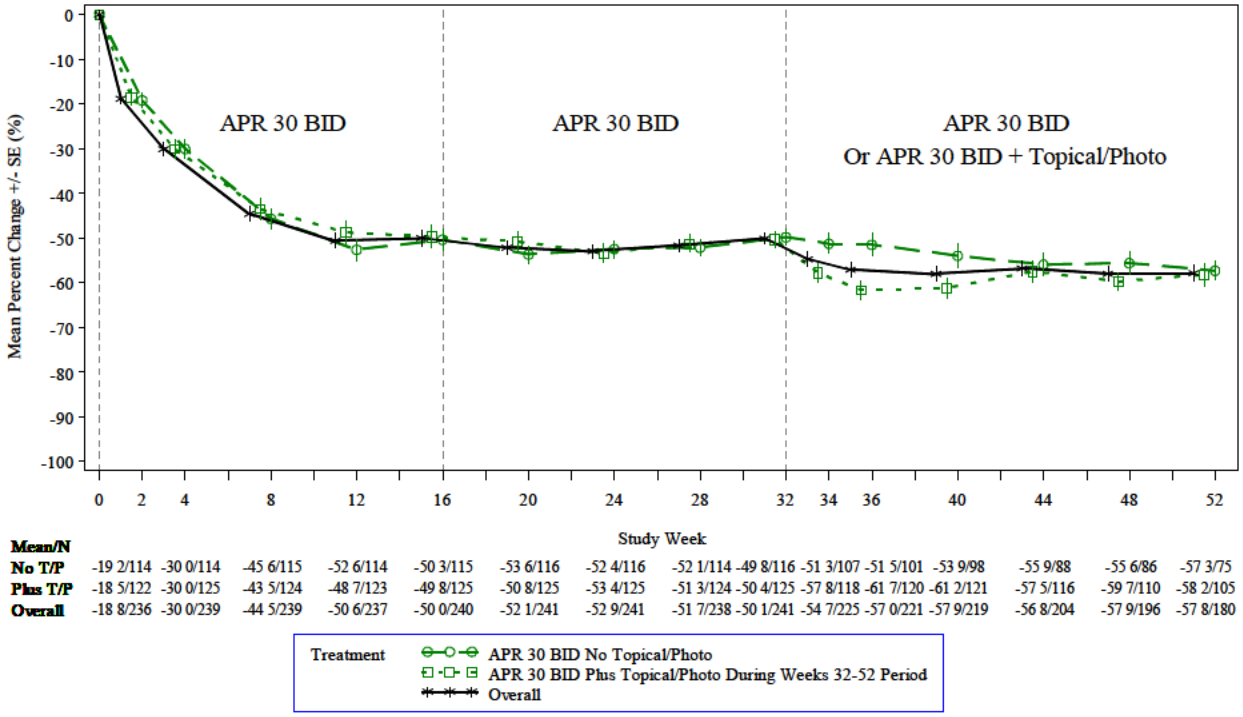
[b] Subjects who were randomized to APR 30 BID, were not rerandomized at Week 32, and entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.

[c] Includes subjects who did not have any additional topical/photo or other effective psoriasis therapies.

[d] Includes subjects who had additional topical/photo therapies. After subjects received the additional therapies they were included regardless whether the therapies were received continuously or not.

Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 70.

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）



Mean/N														
No T/P	-19 2/114	-30 0/114	-45 6/115	-52 6/114	-50 3/115	-53 6/116	-52 4/116	-52 1/114	-49 8/116	-51 3/107	-51 5/101	-53 9/98	-55 9/88	-55 6/86	-57 3/75
Plus T/P	-18 5/122	-30 0/125	-43 5/124	-48 7/123	-49 8/125	-50 8/125	-53 4/125	-51 3/124	-50 4/125	-57 8/118	-61 7/120	-61 2/121	-57 5/116	-59 7/110	-58 2/105
Overall	-18 8/236	-30 0/239	-44 5/239	-50 6/237	-50 0/240	-52 1/241	-52 9/241	-51 7/238	-50 1/241	-54 7/225	-57 0/221	-57 9/219	-56 8/204	-57 9/196	-57 8/180

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error; T/P = topical/phototherapy.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 15.

プラセボ対照期にプラセボ群で治療中止評価期に移行した被験者

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のうち 73 名が Week 32 に PASI-75 を達成し、その約 53%では局所療法又は紫外線療法を追加せずに Week 52 でも達成した（Table 69）。

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のうち 135 名は Week 32 に PASI-75 を達成せず、このうち 91 名（約 67%）は Week 32～52 の間に局所療法又は紫外線療法を受けた（PSOR-008Table 14.1.8.3.2.2）。Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者での Week 52 の PASI-75 反応率は、局所療法又は光線療法を追加した群（15.6%）で追加しなかった群（4.4%）より高かった。

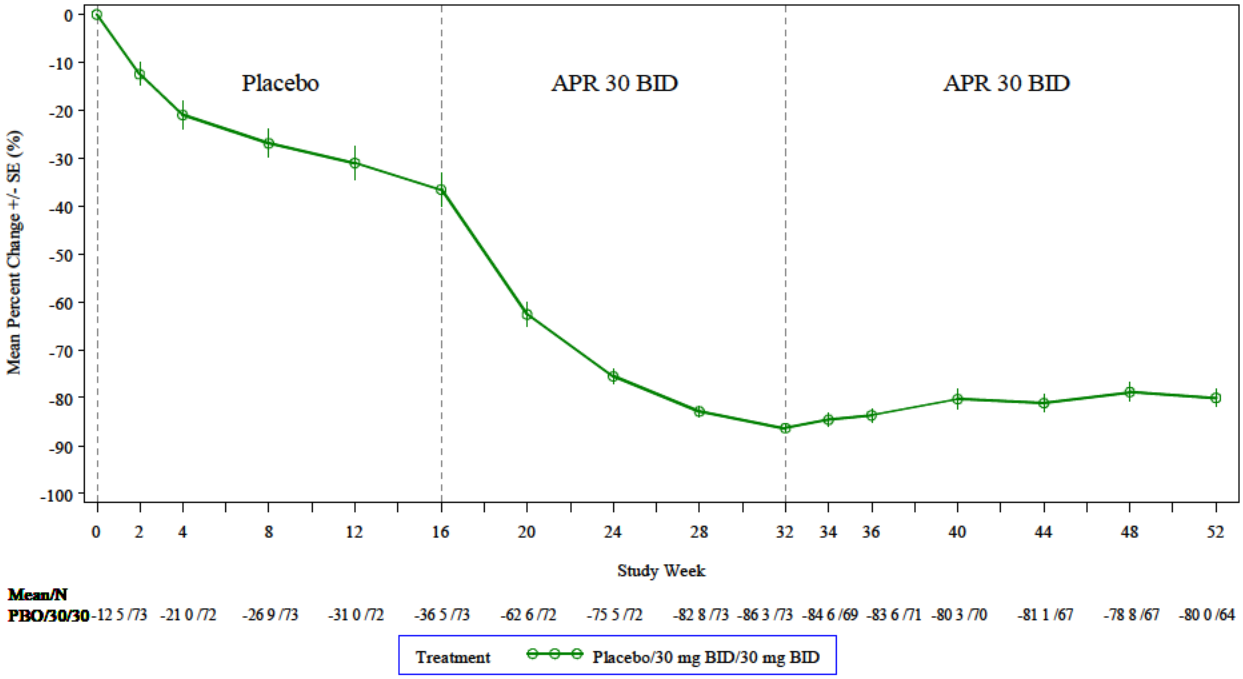
Table 69: プラセボ対照期にプラセボ群で治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-75 反応率（PSOR-008 試験）

Time point	T/P Use	PASI-75 Achieved From Week 0[a]	Number (%) of Subjects	
			Placebo/APR 30BID/ APR 30 BID Responder at Week 32 (n = 73)[b]	Placebo/APR 30 BID/ APR 30 BID Nonresponder at Week 32 (n = 135)[c]
Week 32	No T/P[d]	Yes	73 (100.0)	0
		No	0	135 (100.0)
		Missing	0	0
Week 34	No T/P[d]	Yes	60 (82.2)	4 (3.0)
		No	6 (8.2)	61 (45.2)
	Plus T/P[e]	Yes	2 (2.7)	13 (9.6)
		No	1 (1.4)	53 (39.3)
		Missing	4 (5.5)	4 (3.0)
Week 36	No T/P[d]	Yes	57 (78.1)	7 (5.2)
		No	11 (15.1)	49 (36.3)
	Plus T/P[e]	Yes	2 (2.7)	20 (14.8)
		No	1 (1.4)	53 (39.3)
		Missing	2 (2.7)	6 (4.4)
Week 52	No T/P[d]	Yes	39 (53.4)	6 (4.4)
		No	19 (26.0)	25 (18.5)
	Plus T/P[e]	Yes	4 (5.5)	21 (15.6)
		No	2 (2.7)	44 (32.6)
		Missing	9 (12.3)	39 (28.9)

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = topical/phototherapy.
[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study at each visit.
[b] Includes subjects who were randomized to placebo at baseline, entered the randomized withdrawal phase, and were PASI-75 responders at Week 32.
[c] Includes subjects who were randomized to placebo at baseline, entered the randomized withdrawal phase, and were not PASI-75 responders at Week 32.
[d] Includes subjects who did not have any additional topical/photo or other effective psoriasis therapies. Decisions for adding topical/photo therapies were made after Week 32 assessment by investigators.
[e] Includes subjects who had additional topical/photo or other effective psoriasis therapies. After subjects received the additional therapies they were included regardless whether the therapies were received continuously or not.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 71.

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、Week 32 に PASI-75 を達成した被験者での Week 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は−80.0%で（Figure 20 及び PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.3）、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成して APR 30 BID に再割付された被験者と同程度であった（Figure 16）。

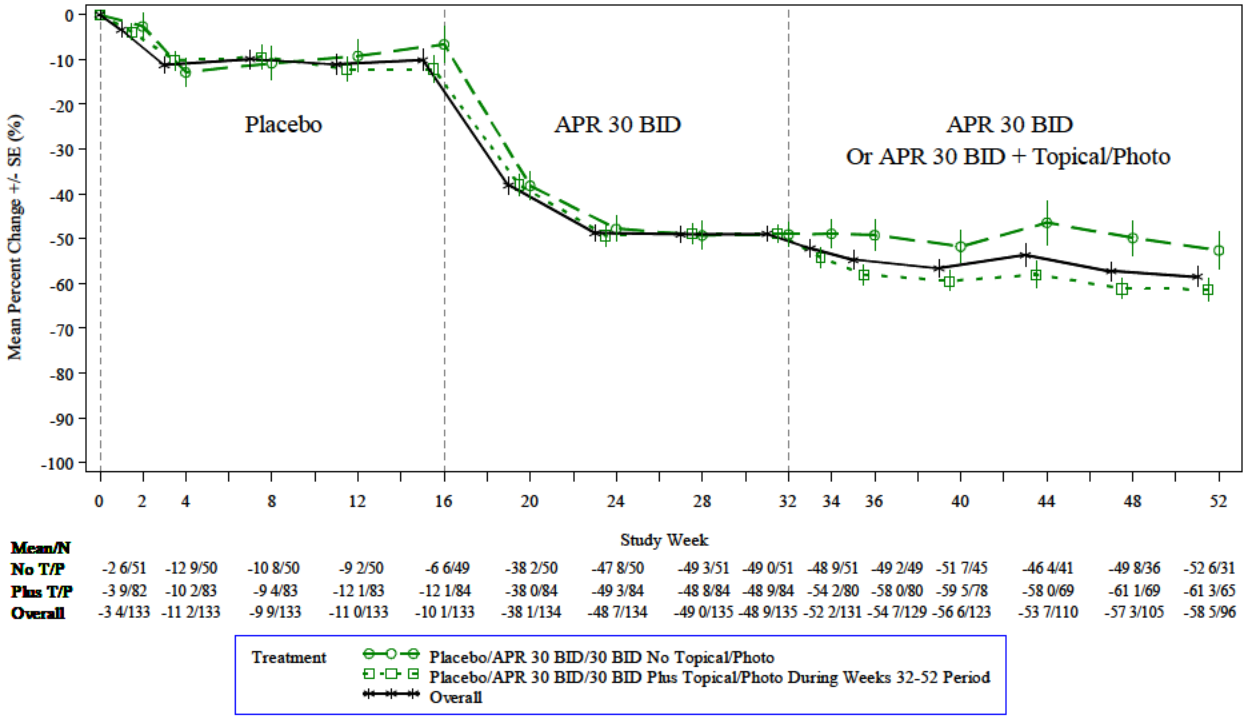
Figure 20:プラセボ対照期にプラセボ群で Week 32 に PASI-75 を達成し、治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-008 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; SE = standard error.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 16.

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、Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者では、Week 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は−58.5%で（Figure 21 及び PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.4）、局所療法又は光線療法を追加した群の方が追加しなかった群より約 10%高く、この差は Week 34 から認められた。いずれの群でも Week 52 の改善の平均値は MCID の PASI-50（Carlin, 2004）を超えていた。

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error; T/P = topical/phototherapy.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Figure 17.

3.2.1.3.2.2. PSOR-009 試験

プラセボ対照期にアプレミラスト群で Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者

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 58 名のうち 28 名（48.3%）が Week 32～52 の間に局所療法又は紫外線療法を追加した（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.8.3.2.2）。プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成せずアプレミラストの投与を継続した 58 名のうち 19 名（32.8%）が Week 52 に PASI-50 を達成し（Table 70）、局所療法又は紫外線療法を追加した群（10/58 名、17.2%）の方が追加しなかった群（9/58 名、15.5%）よりわずかに高かった。

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のうち 9 名（15.5%）が Week 52 に PASI-75 を達成し（Table 71）、Week 52 の PASI-75 反応率は局所療法又は光線療法を追加した群（6/58 名、10.3%）の方が追加しなかった群（3/58 名、5.2%）より高かった。

PASI スコアの改善は Week 52 まで持続しており、Week 52 での PASI スコアの変化率の平均値は、局所療法又は光線療法を追加した群で−50.4%、追加しなかった群で−41.4%であった（Figure 22）。

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）

Time point	T/P Use	PASI-50 Achieved from Week 0[a]	Number (%) of Subjects APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID (n = 58)[b]
Week 32	No T/P[c]	Yes	1 (1.7)
		No	57 (98.3)
		Missing	0
Week 34	No T/P[c]	Yes	7 (12.1)
		No	22 (37.9)
	T/P[d]	Yes	5 (8.6)
		No	20 (34.5)
		Missing	4 (6.9)
Week 36	No T/P[c]	Yes	14 (24.1)
		No	15 (25.9)
	T/P[d]	Yes	8 (13.8)
		No	18 (31.0)
		Missing	3 (5.2)
Week 52	No T/P[c]	Yes	9 (15.5)
		No	12 (20.7)
	T/P[d]	Yes	10 (17.2)
		No	9 (15.5)
		Missing	18 (31.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = topical/phototherapy.
[a] PASI-50 response status is relative to the original baseline of the study. Subjects discontinued were included as missing.
[b] Subjects who were randomized to APR 30 BID at Week 0, were not rerandomized at Week 32, and entered the phase.
[c] Subjects who did not have any topical/photo or other effective psoriasis therapies.
[d] Subjects who had additional topical/phototherapy added. Once a subject received the additional therapy, they were included regardless of whether or not therapy was received continuously.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 73.

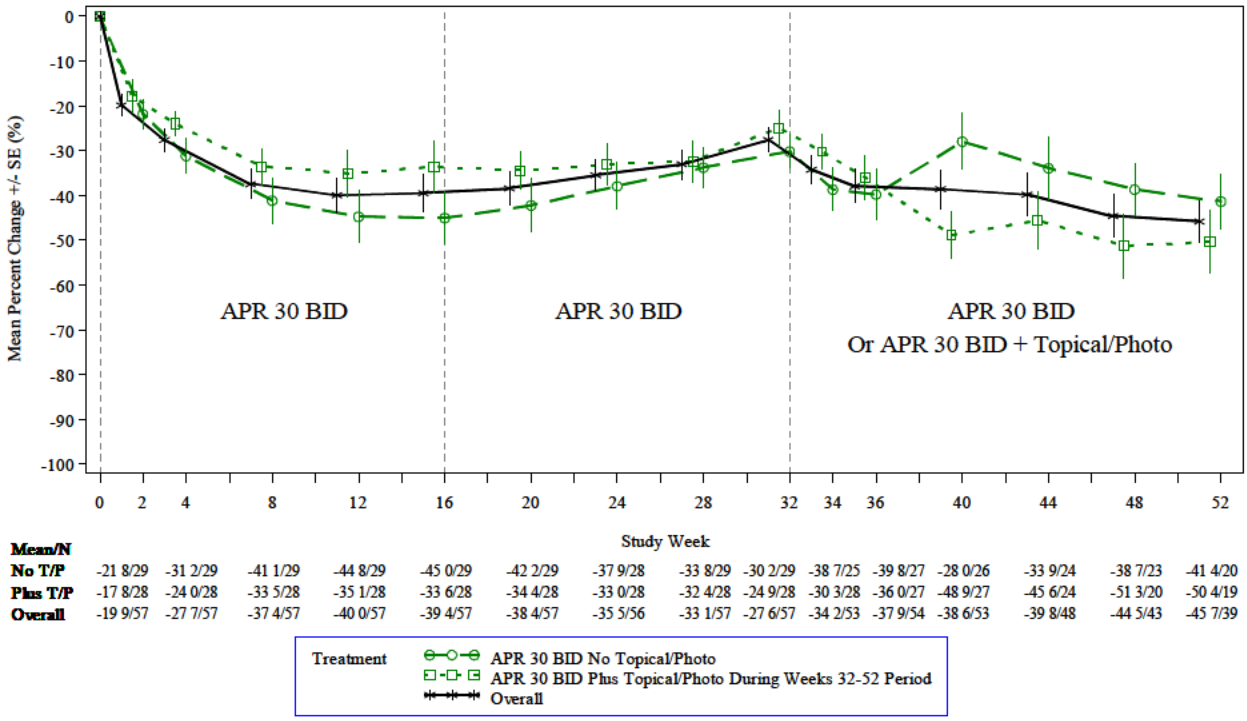
Table 71: プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に再割付されずに治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-75 反応率（PSOR-009 試験）

Time point	T/P Use	PASI-75 Achieved from Week 0[a]	Number (%) of Subjects APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID (n = 58)[b]
Week 32	No T/P[c]	Yes	0
		No	58 (100.0)
		Missing	0
Week 34	No T/P[c]	Yes	1 (1.7)
		No	28 (48.3)
	T/P[d]	Yes	0
		No	25 (43.1)
		Missing	4 (6.9)
Week 36	No T/P[c]	Yes	2 (3.4)
		No	27 (46.6)
	T/P[d]	Yes	0
		No	26 (44.8)
		Missing	3 (5.2)
Week 52	No T/P[c]	Yes	3 (5.2)
		No	18 (31.0)
	T/P[d]	Yes	6 (10.3)
		No	13 (22.4)
		Missing	18 (31.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = topical/phototherapy.
[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study. Subjects discontinued were included as missing.

[b] Subjects who were randomized to APR 30 BID at Week 0, were not rerandomized at Week 32, and entered the phase.
[c] Subjects who did not have any topical/photo or other effective psoriasis therapies.
[d] Subjects who had additional topical/phototherapy added. Once a subject received the additional therapy they were included regardless of whether or not therapy was received continuously.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 74.

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error; T/P = topical/phototherapy.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 17.

プラセボ対照期にプラセボ群で治療中止評価期に移行した被験者

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のうち 71 名が Week 32 に PASI-50 を達成し、そのうち 59 名（83.1%）が Week 52 に PASI-50 を達成した（Table 72）。

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のうち 25 名は Week 32 に PASI-50 を達成せず、このうち 17 名（68%）は Week 32～52 の間に局所療法又は光線療法を受けた（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.8.3.2.2）。Week 32 に PASI-50 を達成しなかった 25 名のうち 4 名（16.0%）が Week 52 に PASI-50 を達成し、Week 52 の PASI-50 反応率は局所療法又は光線療法を追加した群と追加しなかった群で同程度であった。

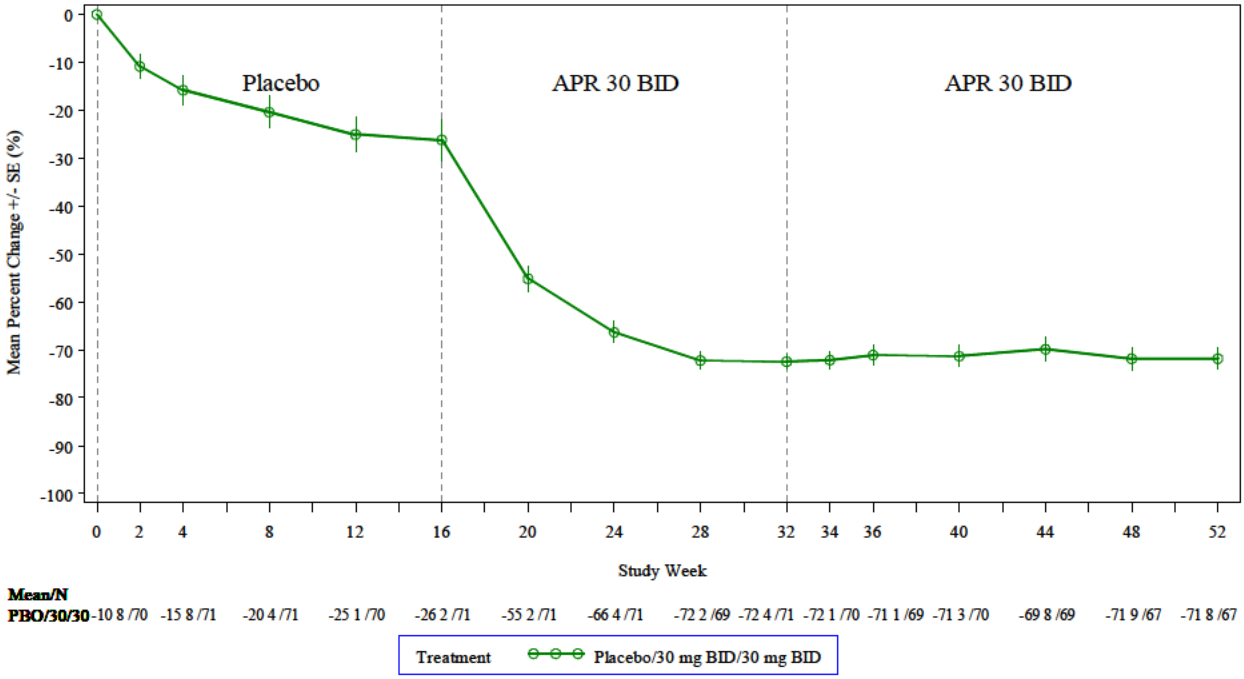
Table 72: プラセボ対照期にプラセボ群で治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI-50 反応率（PSOR-009 試験）

Time point	T/P Use	PASI-50 Achieved From Week 0[a]	Number (%) of Subjects	
			Placebo/APR 30 BID/ APR 30 BID Responder at Week 32[b] (n = 71)	Placebo/APR 30 BID/ APR 30 BID Nonresponder at Week 32[c] (n = 25)
Week 32	No T/P[d]	Yes	71 (100)	0
		No	0	25 (100.0)
		Missing	0	0
Week 34	No T/P[d]	Yes	64 (90.1)	4 (16.0)
		No	5 (7.0)	7 (28.0)
	Plus T/P[e]	Yes	1 (1.4)	4 (16.0)
		No	0	7 (28.0)
		Missing	1 (1.4)	3 (12.0)
Week 36	No T/P[d]	Yes	61 (85.9)	5 (20.0)
		No	6 (8.5)	7 (28.0)
	Plus T/P[e]	Yes	2 (2.8)	3 (12.0)
		No	0	9 (36.0)
		Missing	2 (2.8)	1 (4.0)
Week 52	No T/P[d]	Yes	55 (77.5)	2 (8.0)
		No	8 (11.3)	7 (28.0)
	Plus T/P[e]	Yes	4 (5.6)	2 (8.0)
		No	0	5 (20.0)
		Missing	4 (5.6)	9 (36.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = topical/phototherapy.
[a] PASI-50 response status is relative to the original baseline of the study at each visit.
[b] Includes subjects who were randomized to placebo at baseline, entered the randomized withdrawal phase, and were PASI-50 responders at Week 32.
[c] Includes subjects who were randomized to placebo at baseline, entered the randomized withdrawal phase, and were nonresponders (< PASI-50) at Week 32.
[d] Includes subjects who did not have any additional topical/photo or other effective psoriasis therapies. Decisions for adding topical/photo therapies were made after Week 32 assessment by investigators.
[e] Includes subjects who had additional topical/photo or other effective psoriasis therapies. After subjects received the additional therapies they were included regardless whether the therapies were received continuously or not.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Table 75.

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て Week 32 に PASI-50 を達成した被験者では、Week 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は−71.8%であり（Figure 23 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.3）、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成し、Week 32 で APR 30 BID に再割付された被験者と同程度であった（Figure 17）。

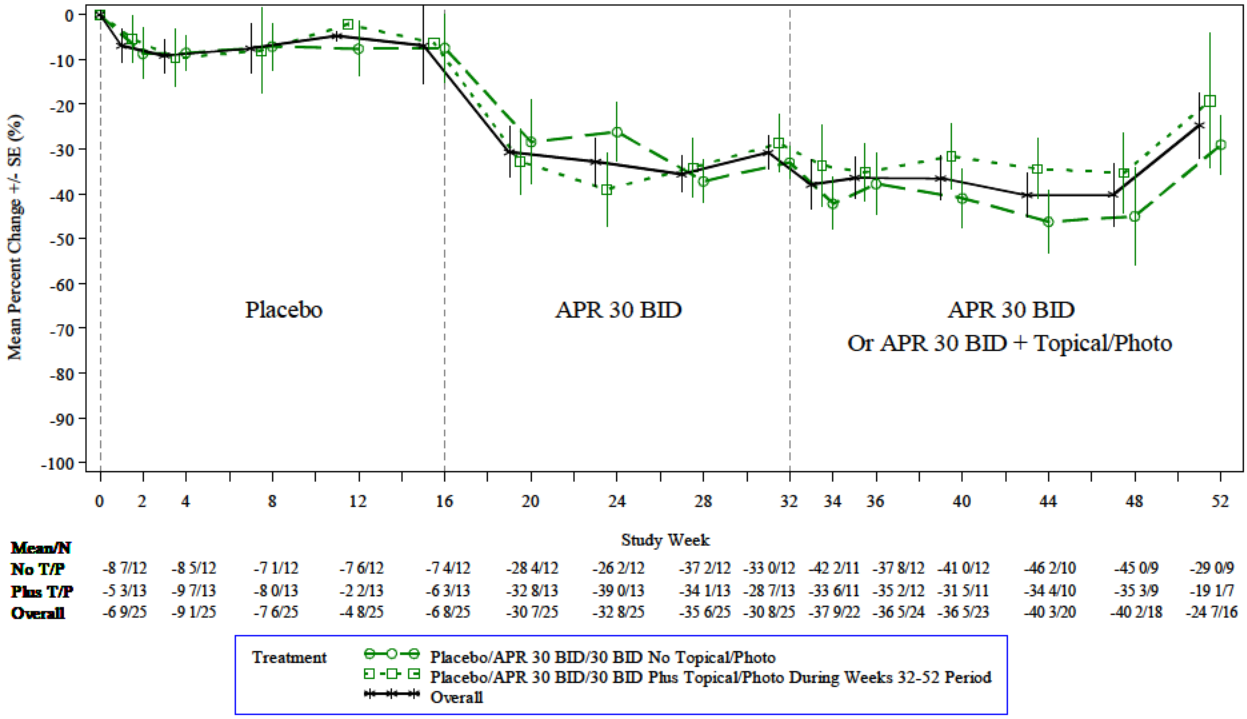
Figure 23:プラセボ対照期にプラセボ群で Week 32 に PASI-50 を達成し、治療中止評価期（Week 32～52）に移行した被験者での PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値の推移（PSOR-009 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; SE = standard error.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 18.

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、Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者では、Week 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は−24.7%で（Figure 24 及び PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.4）、局所療法又は光線療法を追加した群の方が追加しなかった群より約 10%高く、この差は Week 40 から認められた。

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error; T/P = topical/phototherapy.
Source: PSOR-009 治験総括報告書 Figure 19.

3.2.2. 第 2 相試験の結果

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、ベースラインの疾患特性及び有効性の結果を 2.7.3（局面型乾癬）3.2.2.1 項及び 3.2.2.2 項に示す。

3.2.2.1. PSOR-005 試験（外国試験）の結果

PSOR-005 試験は、中核試験（PSOR-005 試験、Week 0～24）、継続投与試験（PSOR-005E 試験、Week 24～52）及び長期継続投与試験（PSOR-005-E-LTE 試験、Week 52～88）それぞれに治験実施計画書を作成してデータを収集し、Week 0～16 をプラセボ対照期、Week 16～88 を実薬投与期とした。

3.2.2.1.1. 被験者の内訳

35 施設（米国 20 施設、カナダ 15 施設）で実施し、治験実施施設別の被験者数及び治験担当医師を PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.3 に示した。

542 名がスクリーニングされ、190 名（35.1%）がスクリーニング不適格であった。不適格理由で多かったのは、来院スケジュールを遵守できないと判断された（37 名）、臨床検査（白血球数、血小板数及び血清クレアチニン）の基準を満たさなかった（37 名）、6 ヵ月以上前に安定した慢性の乾癬と診断されていなかった（32 名）、治験担当医師が健康状態を良好と判断しなかった（27 名）及び精製ツベルクリン皮膚検査が陽性（26 名）であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.1）。

プラセボ対照期の中止理由で最も多かったのは有害事象で、有害事象により中止したのは APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群や APR 10 BID 群より多かった（Table 73）。APR 30 BID

群の有害事象のうち 2 件は妊娠であり、妊娠は有害事象の定義に当てはまらないが臨床安全データベースに含めた（PSOR-005 治験総括報告書 Section 9.7.1.6）。詳細は PSOR-005 治験総括報告書 Section 12.3.1.3.2 に示した。

Table 73: 被験者の内訳（Week 0～24、試験期別）（PSOR-005 試験）

Week 0 – Week 16 (Core Study; Placebo-controlled Period) N = 352				
	Placebo n (%)	**APR 10 BID n (%)**	**APR 20 BID n (%)**	**APR 30 BID n (%)**
Entered the period	88	89	87	88
Discontinued	16 (18.2)	10 (11.2)	21 (24.1)	18 (20.5)
Adverse event	5 (5.7)	1 (1.1)	8 (9.2)	10 (11.4)[a]
Lack of efficacy	4 (4.5)	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)
Withdrawal by subject	2 (2.3)	2 (2.2)	6 (6.9)	4 (4.5)
Death	1 (1.1)	0	0	0
Lost to follow-up	2 (2.3)	0	0	1 (1.1)
Protocol violation	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (4.6)	0
Other	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Completed the period	72 (81.8)	79 (88.8)	66 (75.9)	70 (79.5)
Completed the period and did not continue	2 (2.3)	2 (2.2)	0	3 (3.4)
Adverse event	0	0	0	2 (2.3)
Lack of efficacy	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Non-compliance with IP	0	0	0	0
Protocol violation	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Week 16 – Week 24 (Core Study; Active Treatment Period) N = 280					
	APR 10 BID n (%)	**APR 20 BID n (%)**	**APR 30 BID n (%)**	**P/APR 20 BID n (%)**	**P/APR 30 BID n (%)**
Entered the period	77	66	67	34	36
Discontinued	12 (15.6)	7 (10.6)	2 (3.0)	1 (2.9)	5 (13.9)
Adverse event	4 (5.2)	0	0	1 (2.9)	2 (5.6)
Lack of efficacy	4 (5.2)	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0
Withdrawal by subject	1 (1.3)	1 (1.5)	0	0	2 (5.6)
Lost to follow-up	1 (1.3)	1 (1.5)	0	0	0
Protocol violation	1 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (2.8)
Other	1 (1.3)	0	0	0	0
Completed the period	65 (84.4)	59 (89.4)	65 (97.0)	33 (97.1)	31 (86.1)
Completed the period and continued to Extension Study	47 (61.0)	50 (75.8)	58 (86.6)	27 (79.4)	27 (75.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; P = placebo.
[a] This incidence includes two events of pregnancy.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 8.

3.2.2.1.2. 人口統計学的特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性を Table 74 に示す。男性が 62.8%、白人が 92.9%であった。年齢は 18～80 歳の範囲で平均値は 44 歳、91.5%は 65 歳未満であった。BMI は平均値が 31.2 kg/m^2、中央値が 30.7 kg/m^2 で、半数以上が肥満の定義に合致した。人口統計学的特性は投与群で同様であり、局面型乾癬の臨床試験の患者集団に典型的なものであった（Augustin, 2010、Kim, 2010、Kimball, 2008）。

また、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者の人口統計学的特性は、他の群と同様であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）。

Table 74: 人口統計学的特性（ITT 集団）（PSOR-005 試験）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88	Total N = 352
Age (years)					
Mean ± SD	44.1 ± 13.68	44.4 ± 13.96	44.6 ± 12.62	44.1 ± 14.67	44.3 ± 13.70
Range	18.0 – 74.0	18.0 – 80.0	20.0 – 76.0	18.0 – 72.0	18.0 – 80.0
Age Group, n (%)					
< 65	81 (92.0)	81 (91.0)	81 (93.1)	79 (89.8)	322 (91.5)
≥ 65	7 (8.0)	8 (9.0)	6 (6.9)	9 (10.2)	30 (8.5)
Sex, n (%)					
Male	53 (60.2)	63 (70.8)	55 (63.2)	50 (56.8)	221 (62.8)
Female	35 (39.8)	26 (29.2)	32 (36.8)	38 (43.2)	131 (37.2)
Race, n (%)					
White	83 (94.3)	82 (92.1)	82 (94.3)	80 (90.9)	327 (92.9)
Black or African American	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	6 (1.7)
Asian	4 (4.5)	3 (3.4)	2 (2.3)	4 (4.5)	13 (3.7)
Native Hawaiian/Pacific Islanders	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
American Indian/Alaska Native	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
Other	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	7 (8.0)	7 (7.9)	5 (5.7)	4 (4.5)	23 (6.5)
Body Mass Index - n	88	89	86	88	351
Mean ± SD	30.8 ± 6.74	32.5 ± 7.43	30.4 ± 6.15	31.1 ± 7.75	31.2 ± 7.07
Median Range	30.85 16.5 – 55.3	30.70 18.7 – 57.2	29.40 17.7 – 50.8	31.95 18.0 – 63.4	30.70 16.5 – 63.4

APR = apremilast; BID = twice daily; ITT = intent-to-treat; P = placebo; SD = standard deviation.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 11.

3.2.2.1.3. ベースラインの疾患特性

3.2.2.1.3.1. ベースラインの病歴及び疾患活動性

ランダム割付されたすべての被験者のベースラインの病歴及び疾患活動性を Table 75 に示す。疾患の重症度、罹病期間、病歴及び全身療法の治療歴は投与群間で同様であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）。乾癬の平均罹病期間は 19.0 年で、頭皮乾癬、爪乾癬、掌蹠乾癬の病歴があったのはそれぞれ 93.8%、59.7%、23.3%であった。また、21.0%に乾癬性関節炎の病歴があり、その平均罹病期間は 8.4 年であった。ベースラインの PASI スコアの平均値は 18.5 点、乾癬病変の BSA の平均値は 22.0%であり、sPGA スコアは 3 点が 58.5%、4 点が 33.5%であった。

また、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者のベースラインの病歴及び疾患活動性を PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.3 に示した。

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）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88	Total N = 352
Duration of Plaque Psoriasis (years)					
n	88	86	86	88	348
Mean ± SD	19.6 ± 11.63	18.0 ± 12.37	19.2 ± 12.15	19.2 ± 12.02	19.0 ± 12.00
Range	1.0 – 52.3	0.5 – 48.9	0.6 – 47.0	1.1 – 58.8	0.5 – 58.8
History of:					
Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	2 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.3)	5 (5.7)	11 (3.1)
Scalp psoriasis	80 (90.9)	86 (96.6)	82 (94.3)	82 (93.2)	330 (93.8)
Nail psoriasis	52 (59.1)	51 (57.3)	53 (60.9)	54 (61.4)	210 (59.7)
Palmoplantar psoriasis	24 (27.3)	16 (18.0)	17 (19.5)	25 (28.4)	82 (23.3)
Psoriatic arthritis	17 (19.3)	20 (22.5)	16 (18.4)	21 (23.9)	74 (21.0)
Prior systemic therapy	39 (44.3)	47 (52.8)	43 (49.4)	47 (53.4)	176 (50.0)
Baseline Values					
Total PASI Score					
n	88	89	87	88	352
Mean ± SD	18.1 ± 5.66	18.1 ± 6.27	18.5 ± 7.34	19.1 ± 7.07	18.5 ± 6.60
Range	12.0 – 48.0	11.0 – 42.0	8.0 – 45.0	9.0 – 46.0	8.0 – 48.0
Body Surface Area					
n	88	89	86	88	351
Mean ± SD	21.0 ± 11.18	21.3 ± 11.39	20.7 ± 12.40	25.0 ± 15.35	22.0 ± 12.75
Range	10.0 – 85.0	10.0 – 66.0	10.0 – 77.0	10.0 – 75.0	10.0 – 85.0
sPGA, n (%)					
0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
2	1 (1.1)	3 (3.4)	7 (8.0)	5 (5.7)	16 (4.5)
3	61 (69.3)	54 (60.7)	43 (49.4)	48 (54.5)	206 (58.5)
4	22 (25.0)	29 (32.6)	34 (39.1)	33 (37.5)	118 (33.5)
5	4 (4.5)	3 (3.4)	3 (3.4)	2 (2.3)	12 (3.4)
Palmoplantar Psoriasis, n (%)					
Clear	5 (5.7)	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	11 (3.1)
Almost clear	4 (4.5)	4 (4.5)	4 (4.6)	6 (6.8)	18 (5.1)
Mild	8 (9.1)	8 (9.0)	7 (8.0)	12 (13.6)	35 (9.9)
Moderate	10 (11.4)	4 (4.5)	5 (5.7)	8 (9.1)	27 (7.7)
Severe	0	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	5 (1.4)
Not applicable	61 (69.3)	68 (76.4)	67 (77.0)	60 (68.2)	256 (72.7)
Scalp Physician Global Assessment, n (%)					
Clear	2 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.1)	7 (2.0)
Minimal	6 (6.8)	9 (10.1)	5 (5.7)	8 (9.1)	28 (8.0)
Mild	20 (22.7)	12 (13.5)	17 (19.5)	14 (15.9)	63 (17.9)
Moderate	38 (43.2)	42 (47.2)	38 (43.7)	37 (42.0)	155 (44.0)
Severe	14 (15.9)	20 (22.5)	15 (17.2)	21 (23.9)	70 (19.9)
Very severe	1 (1.1)	0	4 (4.6)	1 (1.1)	6 (1.7)
Not applicable	7 (8.0)	4 (4.5)	6 (6.9)	6 (6.8)	23 (6.5)

APR = apremilast; BID = twice daily; ITT = intent-to-treat; PASI = psoriasis area severity score; SD = standard deviation; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 12.

3.2.2.1.3.2. 乾癬に対する前治療

352 名中 176 名に乾癬に対する全身療法歴があり、うち 78 名は全身療法による前治療が奏効しなかった（Table 76）。

Table 76: 乾癬に対する全身療法歴（ITT 集団）（PSOR-005 試験）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88	Total N = 352
Prior systemic psoriasis therapy					
Yes	39 (44.3)	47 (52.8)	43 (49.4)	47 (53.4)	176 (50.0)
No	49 (55.7)	42 (47.2)	44 (50.6)	41 (46.6)	176 (50.0)
Number of failed prior systemic psoriasis therapies					
5	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
4	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
3	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (2.3)	4 (1.1)
2	2 (2.3)	4 (4.5)	8 (9.2)	7 (8.0)	21 (6.0)
1	12 (13.6)	19 (21.3)	13 (14.9)	6 (6.8)	50 (14.2)
0	23 (26.1)	23 (25.8)	22 (25.3)	29 (33.0)	97 (27.6)
Missing	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

APR = apremilast; BID = twice daily; ITT = intent-to-treat.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.2.

3.2.2.1.4. 有効性の結果

3.2.2.1.4.1. 主要評価項目

主要評価項目は Week 16（LOCF）の PASI-75 反応率でアプレミラスト群とプラセボ群を比較した。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に高く（いずれも $p < 0.0001$）（Table 77）、用量依存的に高くなった。APR 10 BID 群では統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.1846$）。

Table 77: Week 16 の PASI-75 反応率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Achieved PASI-75 – n (%)	5 (5.7)	10 (11.2)	25 (28.7)	36 (40.9)
Difference in proportions (95% CI)		5.6 (-2.6, 13.7)	23.1 (12.4, 33.7)	35.2 (23.9, 46.6)
p-value[a]		0.1846	< 0.0001	< 0.0001
p-value for trend[b]				< 0.0001

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; PASI = psoriasis area severity index.
[a] P-value calculated from a 2-sided Chi-square test.
[b] P-value is from 2-sided Cochran-Armitage trend test (asymptotic).
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 18.

NRI（Week 16 までに中止又は Week 16 のデータが欠測の場合は無効とする）及び PP 集団を用いた感度分析でも、PASI-75 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.2 及び Table 14.2.1.3）。

3.2.2.1.4.2. その他の評価項目

本試験の結果を解釈する際には次の点に留意する必要がある：継続投与試験及び長期継続投与試験への組み入れ時期によっては、すべての被験者が Week 24 及び Week 52 終了後に試験を継続する選択肢を与えられたわけでなかった。ただし、適格と判定された被験者はすべて継続可能であり、継続する被験者を効果の有無で選択したのではなく、無効例（いずれの定義でも）も継続投与試験に移行できた。すべての被験者が Week 24 以降も試験を継続したわけではなかったため（すでに試験を中止、すでに中核試験を完了、又は継続投与試験への参加を希望せず）、Week 24 以降も評価された被験者は

352 名から 209 名に減少し、同様に Week 52 以降の被験者数も 209 名から 33 名に減少した。したがって、すべての評価時にすべての解析を行ったが、本項では、副次評価項目については Week 24 までの結果を示す。なお、すべてのデータは PSOR-005 治験総括報告書 Section 14.2 に示した。

sPGA スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合

sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）へ改善することは、臨床的に重要と考えられる（Papp, 2005）。

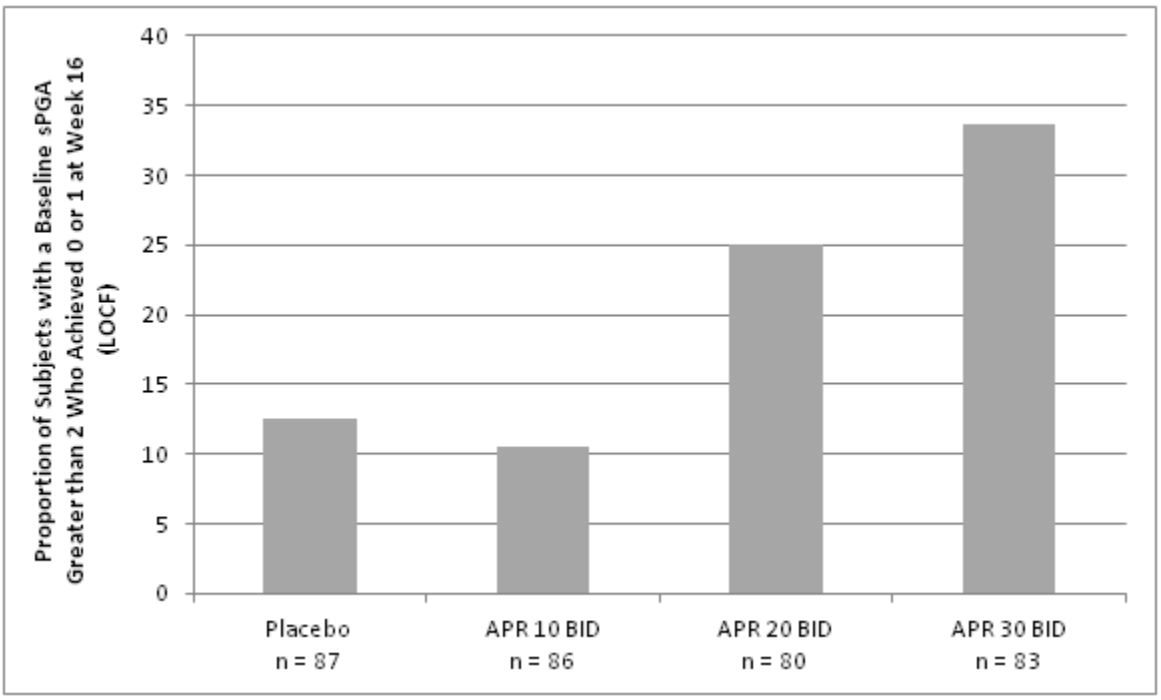
ベースラインの sPGA スコアが 3 以上であった被験者で Week 16（LOCF）に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した割合を Figure 25 に示す。ベースラインの sPGA スコアが 3 以上で、0 又は 1 に改善した被験者はすべて、ベースラインから 2 点以上減少したことになる（このような被験者の割合は sPGA 反応率）。Week 16 の sPGA 反応率は APR 10 BID 群ではプラセボ群と差はなかったが（それぞれ 10.5%及び 12.6%）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（25.0%及び 33.7%）では統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0402 及び p = 0.0011）（Table 78）、用量依存的に高くなった。

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）

	Placebo N = 87	APR 10 BID N = 86	APR 20 BID N = 80	APR 30 BID N = 83
Achieved sPGA of 0 or 1 – n (%)	11 (12.6)	9 (10.5)	20 (25.0)	28 (33.7)
Difference in proportions, % (95% CI)		-2.2 (-11.7, 7.3)	12.4 (0.6, 24.1)	21.1 (8.8, 33.4)
p-value[a]		0.6541	0.0402	0.0011
p-value for trend[b]				< 0.0001

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] P-value calculated from a 2-sided Chi-square test.
[b] P-value is from 2-sided Cochran-Armitage trend test (asymptotic).
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Figure 9.

NRI を用いた感度分析でも同様の結果であり（APR 20 BID 群：p = 0.0231、APR 30 BID 群：p = 0.0009、APR 10 BID 群：有意差なし）（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.2）、PP 集団を用いた感度分析では APR 30 BID 群のみプラセボ群より統計学的に有意に高かった（p = 0.0031）（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.3）。

ベースラインのスコアを問わず sPGA スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、Week 24 まで安定して持続した（Table 79）。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者では、Week 20 まで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程度になった。評価時期別（Week 24 まで）の sPGA スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合（ベースラインのスコアを問わず）を PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.18.1 及び Table 14.2.18.2 に示した。試験を継続した被験者では、割合は比較的安定していた。

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）

Achieved sPGA of 0 or 1	Number (%) of Subjects				
	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID	P/APR 20 BID	P/APR 30 BID
Core Study - n	89	87	88	34	36
Week 20	15 (16.9)	18 (20.7)	27 (30.7)	12 (35.3)	13 (36.1)
Week 24	12 (13.5)	20 (23.0)	28 (31.8)	13 (38.2)	17 (47.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; P = placebo; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Note: Subjects who discontinued are included as non-responders.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 25.

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 は病変がある体表面積の割合で示される指標であり、20%を超えると重症と判断される（Winterfield, 2004）。ベースラインでは、38.6%の被験者で BSA が重症の基準に合致した（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）。

Week 16（LOCF）の乾癬病変の BSA の平均値はすべてのアプレミラスト群で約 30%（APR 10 BID 群）～50%（APR 30 BID 群）改善（減少）したが、プラセボ群では 10%未満の減少で（Table 80）、APR 20 BID 群では 38%、APR 30 BID 群では 49%改善した。プラセボ群と比較したときの p 値は APR 10 BID 群 0.0020、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群 < 0.0001 であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.3）。BSA の減少量はアプレミラストの用量が高いほど大きかった。

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）

Visit	Placebo	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID
Baseline - n[a]	88	89	87	88
Mean ± SD	21.0 ± 11.18	21.3 ± 11.39	20.7 ± 12.40	25.0 ± 15.35
Week 2 - n[b]	86	85	78	85
Mean Percent Change ± SD	-4.0 ± 16.32	-6.5 ± 16.53	-6.6 ± 15.69	-8.2 ± 18.81
Week 4 – n	85	85	76	84
Mean Percent Change ± SD	-3.7 ± 29.95	-12.9 ± 22.14	-16.6 ± 24.77	-20.2 ± 26.95
Week 6 - n	77	83	73	83
Mean Percent Change ± SD	-10.2 ± 30.93	-21.0 ± 26.93	-25.4 ± 29.43	-34.8 ± 32.52
Week 8 - n	77	83	72	81
Mean Percent Change ± SD	-11.0 ± 36.12	-26.0 ± 29.19	-29.5 ± 39.69	-42.4 ± 31.14
Week 12 - n	73	80	69	76
Mean Percent Change ± SD	-12.8 ± 38.57	-31.1 ± 36.18	-44.8 ± 30.85	-52.3 ± 34.38
Week 16 - n	72	78	66	70
Mean Percent Change ± SD	-13.2 ± 49.82	-31.7 ± 39.93	-49.4 ± 33.59	-56.3 ± 35.31
Week 16 (LOCF) - n[c]	88	87	82	87
Mean Percent Change ± SD	-8.4 ± 51.13	-28.5 ± 39.42	-38.4 ± 42.57	-49.4 ± 37.67

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation.
Note: A decrease in BSA is an indication of improvement.
[a] Sample size (n) at baseline is based on subjects with a baseline value.
[b] n at a postbaseline time point is based on subjects with a baseline and postbaseline value.
[c] n is based on subjects with a baseline and at least one postbaseline value in the period.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 26.

乾癬病変の BSA は、Week 16 以降もおおむね改善を維持しており（Table 81）、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者での BSA の改善は、Week 24 まで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程度であった。

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）

Visit	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID	P/APR 20 BID	P/APR 30BID
Week 16 - n	78	66	70	72[a]	
Mean ± SD	-31.7 ± 39.93	-49.4 ± 33.59	-56.3 ± 35.31	-13.2 ± 49.82	
Week 20 - n	73	62	66	34	35
Mean ± SD	-29.2 ± 46.65	-51.8 ± 34.96	-63.5 ± 32.03	-31.5 ± 48.21	-37.2 ± 43.76
Week 24 - n	65	59	66	33	32
Mean ± SD	-34.5 ± 40.56	-55.3 ± 34.18	-64.3 ± 32.07	-51.4 ± 37.32	-55.2 ± 43.42
Week 24 (LOCF) -n[b]	87	82	87	34	36
Mean ± SD	-28.1 ± 46.78	-40.6 ± 43.71	-54.0 ± 37.32	-52.5 ± 37.35	-54.2 ± 42.08

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; LOCF = last observation carried forward; P = placebo; SD = standard deviation.
[a] n is based on subjects with a baseline and at least one postbaseline value in the period.
[b] At this time point, these subjects were on placebo.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 27.

PASI スコアのベースラインからの変化率

ベースラインでの PASI スコアは平均値が 18.5 点、中央値が 17.0 点で、23.9%で 20 点を超えており重症であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）。

PASI スコアのベースラインからの変化率（改善率）は、アプレミラスト群とプラセボ群で有意な差が認められた（APR 10 BID 群：$p = 0.0156$、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群：$p < 0.0001$）（Table 82）。

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）

	Placebo N = 88[a]	APR 10 BID N = 87	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 87
Baseline Mean ± SD	18.1 ± 5.66	18.1 ± 6.34	18.8 ± 7.43	19.1 ± 7.10
LS Mean of Percent Change (SE)	-20.3 (3.98)	-34.0 (4.00)	-45.4 (4.12)	-53.2 (4.00)
Treatment Difference in LS Means (95% CI)[b]		-13.7 (-24.8, -2.6)	-25.1 (-36.4, -13.9)	-32.9 (-44.0, -21.7)
p-value		0.0156	< 0.0001	< 0.0001

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PASI = psoriasis area severity index; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline assessment within the first 16 weeks, inclusive, are included.

[b] Two-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate.

Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 22.

プラセボ群とアプレミラスト群の差は治療早期（Week 2）から認められ、アプレミラストの用量群間でも早期から差が認められた。Week 16（LOCF）の PASI スコアのベースラインからの改善率（減少率）の中央値は APR 20 BID 群で 48.5%、APR 30 BID 群で 67.0%であったが、プラセボ群では 23.0%であった（Table 83）。

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）

	Placebo	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID
Week 2 - n	86	85	78	85
Mean ± SD	-10.7 ± 20.20	-15.7 ± 21.05	-19.9 ± 19.12	-23.6 ± 22.18
Median	-9.5	-12.0	-18.0	-24.0
Week 4 - n	85	85	76	84
Mean ± SD	-13.4 ± 29.40	-26.7 ± 29.22	-32.9 ± 24.10	-38.9 ± 25.26
Median	-12.0	-23.0	-33.0	-37.0
Week 6 - n	77	83	72	83
Mean ± SD	-21.2 ± 33.29	-33.2 ± 28.57	-41.8 ± 25.74	-49.9 ± 27.52
Median	-20.0	-33.0	-43.0	-48.0
Week 8 - n	77	83	72	81
Mean ± SD	-23.0 ± 35.19	-35.2 ± 27.28	-45.3 ± 29.10	-53.6 ± 28.26
Median	-23.0	-31.0	-46.5	-59.0
Week 12 - n	73	80	69	76
Mean ± SD	-20.6 ± 36.46	-38.7 ± 32.08	-53.4 ± 28.06	-58.1 ± 30.07
Median	-24.0	-39.0	-57.0	-66.0
Week 16 - n	72	79	66	70
Mean ± SD	-23.6 ± 40.40	-38.0 ± 32.14	-53.8 ± 31.30	-60.1 ± 33.85
Median	-26.0	-38.0	-62.5	-70.5
Week 16 (LOCF) - n	88	87	82	87
Mean ± SD	-20.5 ± 40.91	-34.2 ± 35.12	-45.3 ± 36.62	-52.9 ± 36.37
Median	-23.0	-36.0	-48.5	-67.0

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; PASI = psoriasis area severity index; SD = standard deviation.

Note: A decrease in PASI indicates an improvement.

All values are as observed unless otherwise specified.

Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 23.

PASI スコアの減少率の中央値は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では Week 24 まで持続し（Table 84）、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者では速やかな改善が認められた。これらの結果は、PASI 反応率での用量反応性を支持するものであり、プラセボ群でも Week 16 にアプレミラストに再割付された後に改善することが示された。

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）

	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID	P/APR 20 BID	P/APR 30 BID
Week 16 - n	79	66	70	72[a]	72[a]
Mean ± SD	-38.0 ± 32.14	-53.8 ± 31.30	-60.1 ± 33.85	-23.6 ± 40.40	-23.6 ± 40.40
Median	-38.0	-62.5	-70.5	-26.0	-26.0
Week 20 - n	73	62	66	34	36
Mean ± SD	-39.6 ± 34.51	-57.4 ± 29.06	-67.3 ± 28.80	-49.4 ± 33.21	-56.8 ± 26.20
Median	-41.0	-63.0	-75.0	-44.0	-60.0
Week 24 - n	65	59	66	33	32
Mean ± SD	-43.4 ± 31.18	-58.4 ± 28.87	-66.5 ± 30.21	-60.9 ± 25.23	-62.9 ± 32.35
Median	-46.0	-64.0	-72.0	-64.0	-73.0
Week 24 (LOCF) - n	87	82	87	34	36
Mean ± SD	-36.3 ± 36.03	-46.5 ± 36.08	-56.8 ± 34.99	-61.7 ± 25.35	-61.7 ± 32.67
Median	-37.0	-50.5	-67.0	-64.0	-71.0

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; P = placebo; PASI = psoriasis area severity index; SD = standard deviation.
Note: A decrease in PASI is an indication of improvement.
[a] At Week 16, subjects in the P/APR 20 BID and P/APR 30 BID treatment groups were on placebo and those numbers are presented here for comparison.
All values are as observed unless otherwise specified.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 24.

PASI-50、PASI-75 及び PASI-90

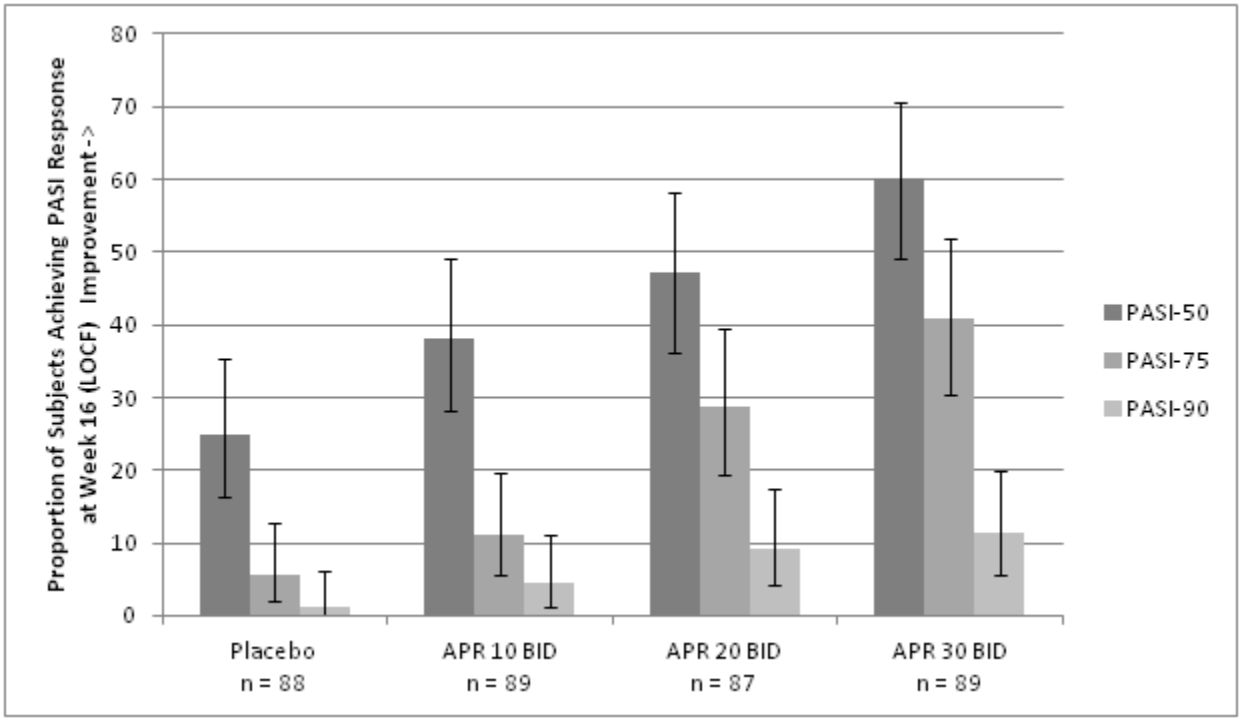
Week 16 の PASI-50 及び PASI-90 反応率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に高かった（Table 85 及び Figure 26）。

Table 85: Week 16 の PASI-50 及び PASI-90 反応率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Achieved PASI-50 – n(%)	22 (25.0)	34 (38.2)	41 (47.1)	53 (60.2)
Difference in Proportions (95% CI)[a]		13.2 (-0.4, 26.8)	22.1 (8.3, 36.0)	35.2 (21.6, 48.9)
p-value[b]		0.0590	0.0023	< 0.0001
Achieved PASI-90 – n(%)	1 (1.1)	4 (4.5)	8 (9.2)	10 (11.4)
Difference in Proportions (95% CI)		3.4 (-1.5, 8.2)	8.1 (1.6, 14.5)	10.2 (3.2, 17.2)
p-value		0.1776	0.0158	0.0051

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; PASI = psoriasis area 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.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 19.

Figure 26:Week 16 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率（ITT 集団、LOCF）（PSOR-005 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; PASI = psoriasis area severity index.
Error bars represent 95% Confidence Interval.
Note: PASI-75 is the primary efficacy variable and is presented here for illustrative purposes.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Figure 4.

PASI-50 及びPASI-75 反応率のアプレミラスト群とプラセボ群の差は治療早期から認められ、Week 16 まで持続した（Table 86）。

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）

PASI Response Visit	Number (%) of Subjects Placebo N = 88	 APR 10 BID N = 89	 APR 20 BID N = 87	 APR 30 BID N = 88
PASI-50				
Week 2	3 (3.4)	8 (9.0)	5 (5.7)	12 (13.6)
Week 4	9 (10.2)	20 (22.5)	19 (21.8)	28 (31.8)
Week 6	14 (15.9)	28 (31.5)	32 (36.8)	41 (46.6)
Week 8	17 (19.3)	26 (29.2)	35 (40.2)	49 (55.7)
Week 12	18 (20.5)	33 (37.1)	43 (49.4)	53 (60.2)
Week 16	20 (22.7)	34 (38.2)	39 (44.8)	50 (56.8)
Week 16 (LOCF)	22 (25.0)	34 (38.2)	41 (47.1)	53 (60.2)
PASI-75				
Week 2	0	0	1 (1.1)	0
Week 4	2 (2.3)	4 (4.5)	3 (3.4)	8 (9.1)
Week 6	3 (3.4)	6 (6.7)	7 (8.0)	23 (26.1)
Week 8	4 (4.5)	7 (7.9)	12 (13.8)	20 (22.7)
Week 12	3 (3.4)	12 (13.5)	19 (21.8)	26 (29.5)
Week 16	5 (5.7)	10 (11.2)	24 (27.6)	33 (37.5)
Week 16 (LOCF)	5 (5.7)	10 (11.2)	25 (28.7)	36 (40.9)

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; PASI = psoriasis area severity index.
All values are as observed unless otherwise specified.

Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 20.

プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者での PASI-50 及び PASI-75 反応率は、Week 20 まで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程度になった（Table 87）。

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）

Achieved PASI Visit	Number (%) of Subjects				
	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88	P/APR 20 BID N = 34	P/APR 30 BID N = 36
PASI-50					
Week 20	31 (34.8)	39 (44.8)	51 (58.0)	16 (47.1)	21 (58.3)
Week 24	30 (33.7)	40 (46.0)	53 (60.2)	20 (58.8)	24 (66.7)
Week 24 (LOCF)	34 (38.2)	43 (49.4)	58 (65.9)	21 (61.8)	27 (75.0)
PASI-75					
Week 20	14 (15.7)	19 (21.8)	34 (38.6)	10 (29.4)	9 (25.0)
Week 24	14 (15.7)	21 (24.1)	32 (36.4)	13 (38.2)	15 (41.7)
Week 24 (LOCF)	16 (18.0)	23 (26.4)	35 (39.8)	14 (41.2)	16 (44.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; PASI = psoriasis area severity index.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 21.

そう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量

ベースラインのそう痒 VAS スコアの平均値は、プラセボ群 55.0 mm、APR 10 BID 群 53.9 mm、APR 20 BID 群 58.3 mm、APR 30 BID 群 55.3 mm であった。Week 16 ではアプレミラスト群の被験者ではすべて改善（減少）しており、減少量の平均値は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に大きかった（Table 88）。

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）

	Placebo	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID
Week 16 (LOCF) - n[a]	87	88	83	87
LS Mean Change (SE)[b]	-9.7 (2.81)	-15.7 (2.80)	-21.9 (2.88)	-23.8 (2.81)
Treatment Difference (95% CI)		-6.1 (-13.9, 1.7)	-12.2 (-20.2, -4.3)	-14.1 (-22.0, -6.3)
p-value		0.1278	0.0026	0.0004

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline assessment within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] Two-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 34.

プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者のそう痒 VAS スコアの改善は、Week 24 まで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程度になった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.25.1 及び Table 14.2.25.2）。

Week 24 までのそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値を Figure 27 に示す。プラセボ群とアプレミラスト群で Week 1 から改善に明らかな差が認められ、プラセボ対照期にプラセボ群でも Week 16 にアプレミラストに再割付された後に速やかに改善した（Table 89 及び Table 90）。

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）

	Placebo	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID
Week 2 - n	86	85	77	83
Mean ± SD	-7.0 ± 22.04	-12.4 ± 24.96	-13.9 ± 18.40	-16.0 ± 21.48
Median	-4.5	-9.0	-11.0	-12.0
Week 4 - n	82	85	75	84
Mean ± SD	-6.3 ± 24.36	-17.2 ± 26.73	-17.8 ± 21.79	-20.5 ± 21.60
Median	-7.0	-16.0	-14.0	-17.5
Week 6 - n	77	81	73	83
Mean ± SD	-8.5 ± 26.17	-18.1 ± 25.91	-21.8 ± 22.70	-22.9 ± 21.23
Median	-7.0	-13.0	-22.0	-23.0
Week 8 - n	76	83	72	81
Mean ± SD	-9.1 ± 27.02	-20.8 ± 24.36	-22.5 ± 24.81	-22.8 ± 22.68
Median	-3.5	-17.0	-21.0	-20.0
Week 12 - n	73	79	67	75
Mean ± SD	-7.8 ± 28.86	-20.7 ± 27.05	-26.4 ± 26.20	-25.0 ± 24.45
Median	-3.0	-22.0	-26.0	-25.0
Week 16 - n	71	79	66	70
Mean ± SD	-8.8 ± 30.65	-15.0 ± 29.72	-24.4 ± 29.45	-26.2 ± 25.68
Median	-4.0	-13.0	-17.0	-25.5
Week 16 (LOCF) - n	87	88	83	87
Mean ± SD	-9.4 ± 30.38	-14.9 ± 30.34	-23.2 ± 28.82	-23.7 ± 25.80
Median	-4.0	-11.5	-17.0	-24.0

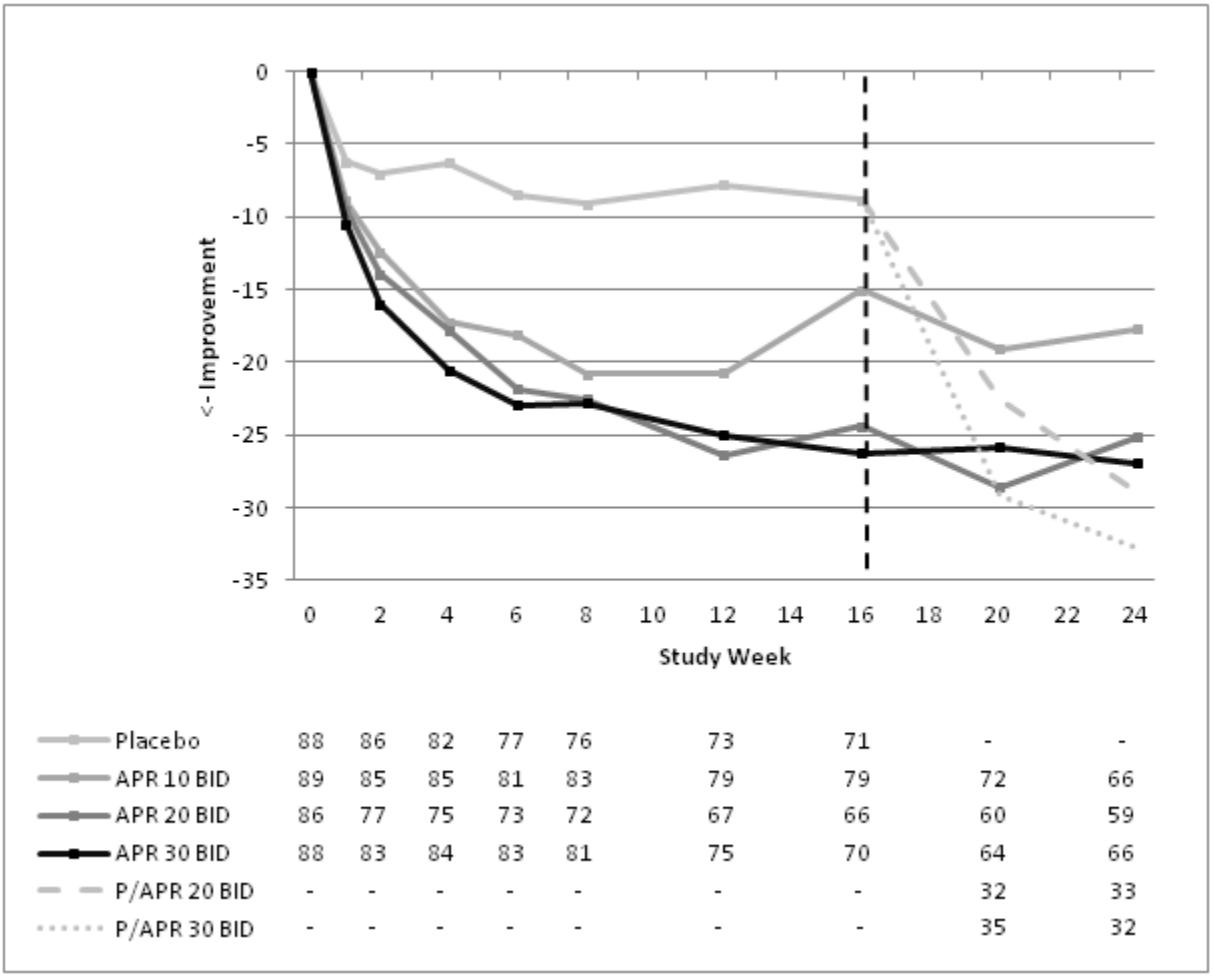
APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.
Note: Pruritus VAS scores range from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to worse pruritus (itch).
All values are as observed unless otherwise specified.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.24.1.

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）

	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID	P/APR 20 BID	P/APR 30 BID
Week 16 - n	79	66	70	71[a]	71[a]
Mean ± SD	-15.0 ± 29.72	-24.4 ± 29.45	-26.2 ± 25.68	-8.8 ± 30.65	-8.8 ± 30.65
Median	-13.0	-17.0	-25.5	-4.0	-4.0
Week 20 - n	72	60	64	32	35
Mean ± SD	-19.1 ± 29.06	-28.6 ± 28.21	-25.8 ± 26.53	-22.6 ± 31.37	-29.2 ± 27.46
Median	-16.5	-23.0	-23.0	-19.0	-27.0
Week 24 - n	66	59	66	33	32
Mean ± SD	-17.7 ± 30.33	-25.1 ± 27.62	-26.9 ± 27.05	-28.9 ± 30.54	-32.7 ± 33.39
Median	-17.0	-23.0	-27.5	-33.0	-35.0
Week 24 (LOCF) - n	88	83	87	34	36
Mean ± SD	-16.4 ± 30.76	-23.2 ± 28.16	-24.3 ± 26.91	-28.1 ± 30.43	-31.1 ± 32.67
Median	-12.0	-19.0	-24.0	-30.0	-35.0

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; P = placebo; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.
Note: Pruritus VAS scores range from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to worse pruritus (itch).
[a] At Week 16, subjects in the P/APR 20 BID and P/APR 30 BID treatment groups were on placebo and those numbers are presented here for comparison.
All values are as observed unless otherwise specified.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.24.1, Table 14.2.24.2.

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; P = placebo.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Figure 12.

Week 16 にそう痒 VAS スコアがベースラインから 10 mm 以上減少（臨床的に意義のある最小変化）した被験者の割合は、アプレミラスト群でプラセボ群より高かったが（APR 30 BID 群 63.6%、プラセボ群 44.3%）、統計学的に有意ではなかった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.25.1）。

皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

DLQI 合計スコアが 10 点を超えると重症の乾癬であることを示す（Finlay, 2005）。ベースラインの DLQI 合計スコアの平均値はすべての投与群で 10.6 点から 11.6 点の間であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.21.1）。

Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量は、APR 10 BID 群ではプラセボ群と有意な差は認められなかったが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の低下量（改善）はプラセボ群より有意に大きかった（それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0047$）（Table 91）。

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）

	Placebo	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID
Baseline - n[a]	83	87	78	83
Mean ± SD	10.5 ± 6.76	10.8 ± 6.32	11.6 ± 6.96	10.4 ± 6.01
LS Mean Change (SE)[b] at Week 16	-1.9 (0.63)	-3.2 (0.62)	-5.9 (0.65)	-4.4 (0.63)
Treatment Difference (95% CI)		-1.3 (-3.1, 0.4)	-4.1 (-5.9, -2.3)	-2.6 (-4.3, -0.8)
p-value		0.1322	<0.0001	0.0047

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least square; SD = standard deviation; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline assessment within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] Two-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 28.

Week 24 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量を Table 92 に示す。

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）

	APR 10 BID	APR 20 BID	APR 30 BID	P/APR 20 BID	P/APR 30 BID
Week 24 (LOCF)-n[a]	87	78	83	34	36
Mean ± SD	-3.4 ± 6.40	-6.2 ± 6.53	-4.9 ± 5.18	-6.4 ± 6.64	-5.4 ± 5.32

APR = apremilast; BID = twice daily; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; LOCF = last observation carried forward; P = placebo; SD = standard deviation.
[a] n is based on subjects with a baseline and postbaseline value.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 29.

臨床的に意義のある効果を示した被験者

一般的に、DLQI 合計スコアが 5 点以上減少することは臨床的に意義のある効果と考えられている（Katugampola, 2007）。Week 16 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合は、APR 10 BID 群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が、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では有意に高く（それぞれ p = 0.0008 及び p = 0.0071）（Table 93）、このような効果は Week 52 までほぼ持続した（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.23.2、Table 14.2.23.3 及び Table 14.2.23.4）。

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）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Had 5-point Reduction (n[%])	22 (25.0)	30 (33.7)	43 (49.4)	39 (44.3)
Difference in Proportions[a] (95% CI)[b]		8.7 (-4.6, 22.1)	24.4 (10.6, 38.3)	19.3 (5.5, 33.1)
p-value[c]		0.2035	0.0008	0.0071

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Quality of Life Index.
[a] Apremilast – placebo.
[b] 95% CI is based on the normal approximation.
[c] Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 30.

SF-36v2 の MCS スコア及びドメインスコア

MCS スコア及び 3 つのドメイン（心の健康、日常役割機能［精神］及び体の痛み）では、Week 16 のベースラインからの増加量が、アプレミラスト群のすべての用量でプラセボ群により統計学的に有意に大きく（Table 94）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では社会生活機能でも有意に改善した。

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）

SF-36 Domain	Placebo N = 83[a]	APR 10 BID N = 87[a]	APR 20 BID N = 78[a]	APR 30 BID N = 84[a]
Mental Component Summary Score				
LS Mean (SE)[b]	-0.6 (0.89)	2.8 (0.87)	2.9 (0.92)	3.0 (0.89)
Treatment Difference (95% CI)[c]		3.3 (0.9, 5.8)	3.5 (1.0, 6.0)	3.6 (1.1, 6.1)
p-value[d]		**0.0078**	**0.0068**	**0.0045**
Mental Health				
LS Mean (SE)	0.0 (0.87)	3.3 (0.85)	3.2 (0.90)	3.1 (0.87)
Treatment Difference (95% CI)		3.3 (0.9, 5.7)	3.2 (0.7, 5.7)	3.1 (0.6, 5.5)
p-value		**0.0074**	**0.0116**	**0.0134**
Role – Emotional				
LS Mean (SE)	-0.9 (0.95)	2.7 (0.93)	3.1 (0.98)	2.8 (0.95)
Treatment Difference (95% CI)		3.6 (1.0, 6.2)	4.0 (1.3, 6.7)	3.8 (1.1, 6.4)
p-value		**0.0068**	**0.0041**	**0.0055**
Social Functioning				
LS Mean (SE)	0.2 (0.97)	1.9 (0.95)	2.9 (1.00)	3.2 (0.96)
Treatment Difference (95% CI)		1.7 (-1.0, 4.4)	2.8 (0.0, 5.5)	3.0 (0.3, 5.7)
p-value		0.2122	**0.0465**	**0.0283**
Vitality				
LS Mean (SE)	0.1 (0.80)	2.1 (0.78)	1.8 (0.83)	1.3 (0.80)
Treatment Difference (95% CI)		1.9 (-0.3, 4.2)	1.6 (-0.7, 3.9)	1.1 (-1.1, 3.3)
p-value		0.0826	0.1617	0.3196

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LS = least square; MCS = mental component summary; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.

[c] Apremilast – placebo.

[d] P-value for treatment difference of LS Means; p-value based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value was a covariate. P-values in **bold** text indicate significance ($p < 0.05$).

Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 31.

3.2.2.2. PSOR-011 試験（国内試験）の結果

3.2.2.2.1. 被験者の内訳

52 施設で 254 名がランダム割付され、このうち 217 名（85.4%）がプラセボ対照期（Week 0～16）を完了した（プラセボ群 85.7%、APR 20 BID 群 81.2%、APR 30 BID 群 89.4%）（Table 95）。プラセボ対照期の中止理由で最も多かったのは有害事象であった（プラセボ群 3.6%、APR 20 BID 群 11.8%、APR 30 BID 群 7.1%）。

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）

	Placebo N = 84 n (%)	APR 20 BID N = 85 n (%)	APR 30 BID N = 85 n (%)	Total N = 254 n (%)
Placebo-controlled Phase (Weeks 0 to 16)				
Entered[a]	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Took at least 1 dose of IP during the phase	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Completed				
Completed and entered next phase[b]	71 (84.5)	69 (81.2)	76 (89.4)	216 (85.0)
Completed and did not enter next phase[c]	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse event	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0
Noncompliance with IP	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Did not complete[d]	12 (14.3)	16 (18.8)	9 (10.6)	37 (14.6)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse event	3 (3.6)	10 (11.8)	6 (7.1)	19 (7.5)
Lack of efficacy	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (2.0)
Noncompliance with IP	0	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (9.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	13 (5.1)
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Observational Follow-up Phase				
Entered	12 (14.3)	16 (18.8)	9 (10.6)	37 (14.6)
Completed	12 (14.3)	15 (17.6)	9 (10.6)	36 (14.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; IP = investigational product.
[a] Includes randomized subjects.

[b] Includes subjects who had IP dispensed for the Active Treatment Phase (Weeks 16 to 68).
[c] Includes subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date no earlier than the visit window for Week 16 (16 weeks – 4 days).
[d] Includes subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date earlier than the visit window for Week 16 (16 weeks – 4 days).
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 3.

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

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）

	Placebo/ APR 20 BID n = 36 n (%)	Placebo/ APR 30 BID n = 35 n (%)	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 69 n (%)	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 76 n (%)	Total N = 216 n (%)
Active Treatment Phase (Weeks 16 to 68)					
Entered[a]	36 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)	76 (100.0)	216 (100.0)
Took at least 1 dose of IP during the phase	36 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)	76 (100.0)	216 (100.0)
Completed Week 40	34 (94.4)	33 (94.3)	61 (88.4)	70 (92.1)	198 (91.7)
Completed Week 68[b]	33 (91.7)	30 (85.7)	56 (81.2)	65 (85.5)	184 (85.2)
Completed and entered next phase[c]	33 (91.7)	30 (85.7)	56 (81.2)	65 (85.5)	184 (85.2)
Completed and did not enter next phase[d]	0	0	0	0	0
Primary reason for treatment discontinuation					
Adverse event	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Noncompliance with IP	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Did not complete Active Treatment Phase	3 (8.3)	3 (8.6)	12 (17.4)	9 (11.8)	27 (12.5)
Primary reason for treatment discontinuation					
Adverse event	3 (8.3)	2 (5.7)	6 (8.7)	3 (3.9)	14 (6.5)
Lack of efficacy	0	0	1 (1.4)	2 (2.6)	3 (1.4)
Noncompliance with IP	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (2.9)	5 (7.2)	4 (5.3)	10 (4.6)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Observational Follow-up Phase[e]					
Entered	36 (100.0)	33 (94.3)	66 (95.7)	74 (97.4)	209 (96.8)
Completed	36 (100.0)	33 (94.3)	64 (92.8)	73 (96.1)	206 (95.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; IP = investigational product.

[a] Includes randomized subjects.

[b] An additional 5 subjects, who completed Week 40, are not included as “Completed Week 68” or “discontinued” because of the missing principal investigator signature on the treatment disposition case report form due to the death of the principal investigator at Site 124.

[c] Includes subjects who had IP dispensed for the Active Treatment Phase (Weeks 16 to 68).

[d] Includes subjects who discontinued in the Active Treatment Phase during the visit window for Week 68 (68 weeks ± 4 days).
[e] Includes subjects who discontinued the Active Treatment Phase as well as subjects who completed the Active Treatment Phase.
Note: Percentages are based on subjects who entered the Active Treatment Phase. At Week 16, all subjects originally randomized to placebo were re-randomized 1:1 to either APR 20 BID or APR 30 BID. Subjects originally randomized to APR 20 BID or APR 30 BID maintained their assigned apremilast treatment.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 4.

3.2.2.2.2. 人口統計学的特性

被験者はすべて日本人で、79.5%は男性であり、年齢は 23～80 歳の範囲で平均値は 50.8 歳、83.1%は 65 歳未満であった（Table 97）。BMI は平均値が 25.10 kg/m^2、中央値が 24.55 kg/m^2 で、約 11%が肥満（BMI ≥ 30 kg/m^2）であった。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、日本の局面型乾癬の臨床試験の患者集団に典型的な特性を示していた（Kawada, 2003、Asahina, 2010、Igarashi, 2012）。

また、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者の人口統計学的特性は、ベースラインの mITT 集団とおおむね同様であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.1.5.1.2）。

Table 97: 人口統計学的特性（mITT 集団）（PSOR-011 試験）

Demographic Characteristics	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85	Total N = 254
Age, years				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	48.3 ± 11.98	52.2 ± 12.54	51.7 ± 12.73	50.8 ± 12.49
Median (min, max)	48.0 (25, 77)	51.0 (23, 80)	50.0 (30, 80)	50.0 (23, 80)
Age category (years), n (%)				
< 65	75 (89.3)	65 (76.5)	71 (83.5)	211 (83.1)
≥ 65	9 (10.7)	20 (23.5)	14 (16.5)	43 (16.9)
Sex, n (%)				
Male	62 (73.8)	69 (81.2)	71 (83.5)	202 (79.5)
Female	22 (26.2)	16 (18.8)	14 (16.5)	52 (20.5)
Height, cm				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	166.64 ± 8.058	166.16 ± 8.332	167.54 ± 7.682	166.78 ± 8.017
Median (min, max)	167.05 (150.0, 187.3)	167.00 (141.5, 185.3)	169.50 (149.5, 180.7)	167.60 (141.5, 187.3)
Weight, kg				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	68.51 ± 13.768	71.21 ± 12.905	70.05 ± 12.980	69.93 ± 13.216
Median (min, max)	67.30 (42.8, 109.0)	69.50 (45.5, 102.0)	68.50 (41.4, 104.2)	69.10 (41.4, 109.0)
Weight category (kg), n (%)				
< 50	6 (7.1)	1 (1.2)	4 (4.7)	11 (4.3)
≥ 50 to < 60	20 (23.8)	14 (16.5)	12 (14.1)	46 (18.1)
≥ 60 to < 70	19 (22.6)	29 (34.1)	32 (37.6)	80 (31.5)
≥ 70 to < 85	29 (34.5)	27 (31.8)	27 (31.8)	83 (32.7)
≥ 85 to < 100	8 (9.5)	12 (14.1)	8 (9.4)	28 (11.0)
≥ 100	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	6 (2.4)

Table 97: 人口統計学的特性（mITT 集団）（PSOR-011 試験）（つづき）

Demographic Characteristics	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85	Total N = 254
BMI, kg/m^2				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	24.66 ± 4.733	25.76 ± 4.198	24.86 ± 3.725	25.10 ± 4.247
Median (min, max)	23.95 (16.5, 42.6)	25.30 (19.1, 41.2)	24.80 (16.2, 34.5)	24.55 (16.2, 42.6)
BMI category (kg/m^2), n (%)				
< 18.5	4 (4.8)	0	4 (4.7)	8 (3.1)
≥ 18.5 to < 25	45 (53.6)	41 (48.2)	39 (45.9)	125 (49.2)
≥ 25 to < 30	26 (31.0)	31 (36.5)	35 (41.2)	92 (36.2)
≥ 30 to < 35	6 (7.1)	11 (12.9)	7 (8.2)	24 (9.4)
≥ 35 to < 40	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (1.2)
≥ 40	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.8)
Race, n (%)				
Japanese	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Other	0	0	0	0
Alcoholic beverage drinking, n (%)				
Yes	66 (78.6)	62 (72.9)	65 (76.5)	193 (76.0)
No	18 (21.4)	23 (27.1)	20 (23.5)	61 (24.0)
Tobacco use, n (%)				
Never smoked	22 (26.2)	19 (22.4)	24 (28.2)	65 (25.6)
Passive smoker	2 (2.4)	4 (4.7)	3 (3.5)	9 (3.5)
Past smoker	28 (33.3)	30 (35.3)	26 (30.6)	84 (33.1)
Current smoker	32 (38.1)	32 (37.6)	32 (37.6)	96 (37.8)
Smokeless tobacco user	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 9.

3.2.2.2.3. ベースラインの疾患特性

3.2.2.2.3.1. ベースラインの病歴及び疾患活動性

ベースラインの病歴及び疾患活動性は投与群間でほぼ均衡がとれていた（Table 98）。PASI スコアが 20 点を超えていたのは APR 20 BID 群（48.2%）及び APR 30 BID 群（44.7%）でプラセボ群（33.3%）より高く、乾癬の平均罹病期間 12.95 年で、頭皮乾癬、爪乾癬、掌蹠乾癬の病歴があったのはそれぞれ 96.1%、46.9%、18.5%であった。また、PsA の病歴があったのは 3.5%で、その平均罹病期間は 4.3 年であった。ベースラインの PASI スコアの平均値は 19.00 点、乾癬病変の BSA の平均値は 30.3%であり、sPGA スコアは 3 点（中等度）が 53.1%、4 点（著明）が 25.2%、5 点（重度）が 4.3%であった。

また、5 名（2.0%）（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 2 名）がスクリーニング時に PsA の CASPAR の基準に合致し、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は Health Assessment Questionnaire – Disability Index［HAQ-DI］が評価された。

なお、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者の病歴及び疾患活動性は mITT 集団とほぼ同様であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.1.5.2.2）。

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）

Disease Characteristics	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85	Total N = 254
Duration of plaque psoriasis, years				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	12.36 ± 9.410	12.63 ± 10.639	13.86 ± 9.155	12.95 ± 9.741
Median (min, max)	10.50 (0.5, 44.9)	9.10 (0.6, 52.6)	12.20 (0.6, 40.6)	10.75 (0.5, 52.6)
Plaque psoriasis duration category (years), n (%)				
< 10	38 (45.2)	46 (54.1)	32 (37.6)	116 (45.7)
≥ 10 to < 20	28 (33.3)	17 (20.0)	32 (37.6)	77 (30.3)
≥ 20	18 (21.4)	22 (25.9)	21 (24.7)	61 (24.0)
Baseline PASI score				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	19.90 ± 8.903	22.13 ± 9.590	21.55 ± 8.938	21.20 ± 9.163
Median (min, max)	17.00 (12.0, 70.0)	20.00 (12.0, 65.0)	19.00 (12.0, 48.0)	19.00 (12.0, 70.0)
Baseline PASI score category, n (%)				
≤ 20	56 (66.7)	44 (51.8)	47 (55.3)	147 (57.9)
> 20	28 (33.3)	41 (48.2)	38 (44.7)	107 (42.1)
Baseline psoriatic involved BSA, %				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	28.0 ± 15.41	32.0 ± 17.53	30.7 ± 16.08	30.3 ± 16.39
Median (min, max)	25.0 (10, 95)	26.0 (10, 96)	25.0 (10, 81)	25.0 (10, 96)
Baseline BSA (%) category, n (%)				
≤ 20	33 (39.3)	31 (36.5)	27 (31.8)	91 (35.8)
> 20	51 (60.7)	54 (63.5)	58 (68.2)	163 (64.2)
Baseline sPGA score, n (%)				
0 (clear)	0	0	0	0
1 (minimal)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
2 (mild)	15 (17.9)	14 (16.5)	14 (16.5)	43 (16.9)
3 (moderate)	49 (58.3)	46 (54.1)	40 (47.1)	135 (53.1)
4 (marked)	15 (17.9)	24 (28.2)	25 (29.4)	64 (25.2)
5 (severe)	4 (4.8)	1 (1.2)	6 (7.1)	11 (4.3)
History of PsA, n (%)				
Yes	2 (2.4)	3 (3.5)	4 (4.7)	9 (3.5)
No	82 (97.6)	82 (96.5)	81 (95.3)	245 (96.5)
Duration of PsA, years				
n	2	3	4	9
Mean ± SD	1.95 ± 2.758	4.30 ± 5.356	5.53 ± 10.320	4.32 ± 7.085
Median (min, max)	1.95 (0.0, 3.9)	2.60 (0.0, 10.3)	0.55 (0.0, 21.0)	0.60 (0.0, 21.0)
Baseline PsA activity,[a] n (%)				
Yes	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (2.0)
No	83 (98.8)	83 (97.6)	83 (97.6)	249 (98.0)
History of, n (%)				
Nail psoriasis	36 (42.9)	39 (45.9)	44 (51.8)	119 (46.9)
Scalp psoriasis	79 (94.0)	82 (96.5)	83 (97.6)	244 (96.1)
Palmoplantar psoriasis	12 (14.3)	20 (23.5)	15 (17.6)	47 (18.5)

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）（つづき）

Disease Characteristics	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85	Total N = 254
Baseline ScPGA score, n (%)				
0 (clear)	0	0	0	0
1 (minimal)	9 (10.7)	10 (11.8)	13 (15.3)	32 (12.6)
2 (mild)	23 (27.4)	27 (31.8)	25 (29.4)	75 (29.5)
3 (moderate)	34 (40.5)	28 (32.9)	28 (32.9)	90 (35.4)
4 (severe)	10 (11.9)	13 (15.3)	11 (12.9)	34 (13.4)
5 (very severe)	3 (3.6)	1 (1.2)	5 (5.9)	9 (3.5)
NA/missing	5 (6.0)	6 (7.1)	3 (3.5)	14 (5.5)
Baseline PPPGA score, n (%)				
0 (clear)	0	0	0	0
1 (almost clear)	4 (4.8)	6 (7.1)	6 (7.1)	16 (6.3)
2 (mild)	2 (2.4)	11 (12.9)	6 (7.1)	19 (7.5)
3 (moderate)	9 (10.7)	2 (2.4)	2 (2.4)	13 (5.1)
4 (severe)	0	4 (4.7)	1 (1.2)	5 (2.0)
NA/missing	69 (82.1)	62 (72.9)	70 (82.4)	201 (79.1)
Baseline number of involved nails, 1-10				
n	36	35	42	113
Mean ± SD	7.3 ± 3.27	7.5 ± 2.80	6.9 ± 3.37	7.2 ± 3.15
Median (min, max)	9.5 (1, 10)	8.0 (1, 10)	9.0 (1, 10)	9.0 (1, 10)
Baseline number of involved nails (1-10), n (%)				
1 to 2	5 (6.0)	3 (3.5)	5 (5.9)	13 (5.1)
3 to 4	5 (6.0)	3 (3.5)	10 (11.8)	18 (7.1)
5 to 6	3 (3.6)	3 (3.5)	2 (2.4)	8 (3.1)
7 to 8	4 (4.8)	9 (10.6)	3 (3.5)	16 (6.3)
9 to 10	19 (22.6)	17 (20.0)	22 (25.9)	58 (22.8)
NA/missing	48 (57.1)	50 (58.8)	43 (50.6)	141 (55.5)
Baseline NAPSI score for target nail, 1-8				
n	36	35	42	113
Mean ± SD	3.9 ± 2.06	4.7 ± 2.42	3.9 ± 2.21	4.1 ± 2.24
Median (min, max)	4.0 (1, 8)	4.0 (1, 8)	4.0 (1, 8)	4.0 (1, 8)
Baseline NAPSI score for target nail (1-8), n (%)				
1	3 (3.6)	2 (2.4)	6 (7.1)	11 (4.3)
2	9 (10.7)	7 (8.2)	9 (10.6)	25 (9.8)
3	4 (4.8)	4 (4.7)	3 (3.5)	11 (4.3)
4	10 (11.9)	5 (5.9)	11 (12.9)	26 (10.2)
5	2 (2.4)	5 (5.9)	1 (1.2)	8 (3.1)
6	4 (4.8)	2 (2.4)	6 (7.1)	12 (4.7)
7	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.2)
8	4 (4.8)	9 (10.6)	4 (4.7)	17 (6.7)
NA/missing	48 (57.1)	50 (58.8)	43 (50.6)	141 (55.5)

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; max = maximum; min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; NA = not applicable; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment; PsA = psoriatic arthritis; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; SD = standard deviation; sPGA = Static Physician Global Assessment.

[a] Psoriatic arthritis activity is defined as having tender or swollen joint count or Health Assessment Questionnaire – Disability Index score assessed at baseline (these assessments were only conducted in subjects meeting the Classification criteria for Psoriatic Arthritis criteria at Screening).

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 10.

3.2.2.2.3.2. 乾癬に対する前治療

乾癬に対する治療歴は投与群間でほぼ均衡がとれており、38.2%に全身療法による治療歴があり、既存の全身療法 32.3%、生物学的製剤 3.5%であった（Table 99）。

Table 99: 乾癬に対する前治療（mITT 集団）（PSOR-011 試験）

Prior Therapy	Placebo N = 84 n (%)	APR 20 BID N = 85 n (%)	APR 30 BID N = 85 n (%)	Total N = 254 n (%)
Number of prior phototherapies				
0	53 (63.1)	57 (67.1)	56 (65.9)	166 (65.4)
≥ 1	31 (36.9)	28 (32.9)	29 (34.1)	88 (34.6)
Number of failed prior phototherapies				
0	29 (34.5)	25 (29.4)	24 (28.2)	78 (30.7)
≥ 1	2 (2.4)	3 (3.5)	5 (5.9)	10 (3.9)
Number of prior conventional systemic therapies				
0	62 (73.8)	51 (60.0)	59 (69.4)	172 (67.7)
≥ 1	22 (26.2)	34 (40.0)	26 (30.6)	82 (32.3)
Number of failed prior conventional systemic therapies				
0	21 (25.0)	29 (34.1)	20 (23.5)	70 (27.6)
≥ 1	1 (1.2)	5 (5.9)	6 (7.1)	12 (4.7)
Number of prior biological therapies				
0	80 (95.2)	82 (96.5)	83 (97.6)	245 (96.5)
≥ 1	4 (4.8)	3 (3.5)	2 (2.4)	9 (3.5)
Number of failed prior biologic therapies				
0	3 (3.6)	3 (3.5)	2 (2.4)	8 (3.1)
≥ 1	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Number of prior TNF blocker therapies				
0	80 (95.2)	82 (96.5)	84 (98.8)	246 (96.9)
≥ 1	4 (4.8)	3 (3.5)	1 (1.2)	8 (3.1)
Number of failed prior TNF blocker therapies				
0	3 (3.6)	3 (3.5)	1 (1.2)	7 (2.8)
≥ 1	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Number of prior topical therapies				
0	6 (7.1)	6 (7.1)	3 (3.5)	15 (5.9)
≥1	78 (92.9)	79 (92.9)	82 (96.5)	239 (94.1)
Number of failed prior topical therapies				
0	64 (76.2)	60 (70.6)	62 (72.9)	186 (73.2)
≥1	14 (16.7)	19 (22.4)	20 (23.5)	53 (20.9)
Number of prior systemic medications				
0	54 (64.3)	49 (57.6)	54 (63.5)	157 (61.8)
≥ 1	30 (35.7)	36 (42.4)	31 (36.5)	97 (38.2)
Number of failed prior systemic medications				
0	27 (32.1)	31 (36.5)	25 (29.4)	83 (32.7)
≥ 1	3 (3.6)	5 (5.9)	6 (7.1)	14 (5.5)

APR = apremilast; BID = twice daily; mITT = modified intent-to-treat; TNF = tumor necrosis factor.
Note: Systemic medications included all conventional systemic therapies and biologic therapies for psoriasis. Phototherapy included psoralen plus ultraviolet A light and ultraviolet B light.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 11.

3.2.2.2.4. 有効性の結果

本項では、有効性解析の結果の表中に示す p 値が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。

3.2.2.2.4.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

主要評価項目（Week 16 の PASI-75 反応率）

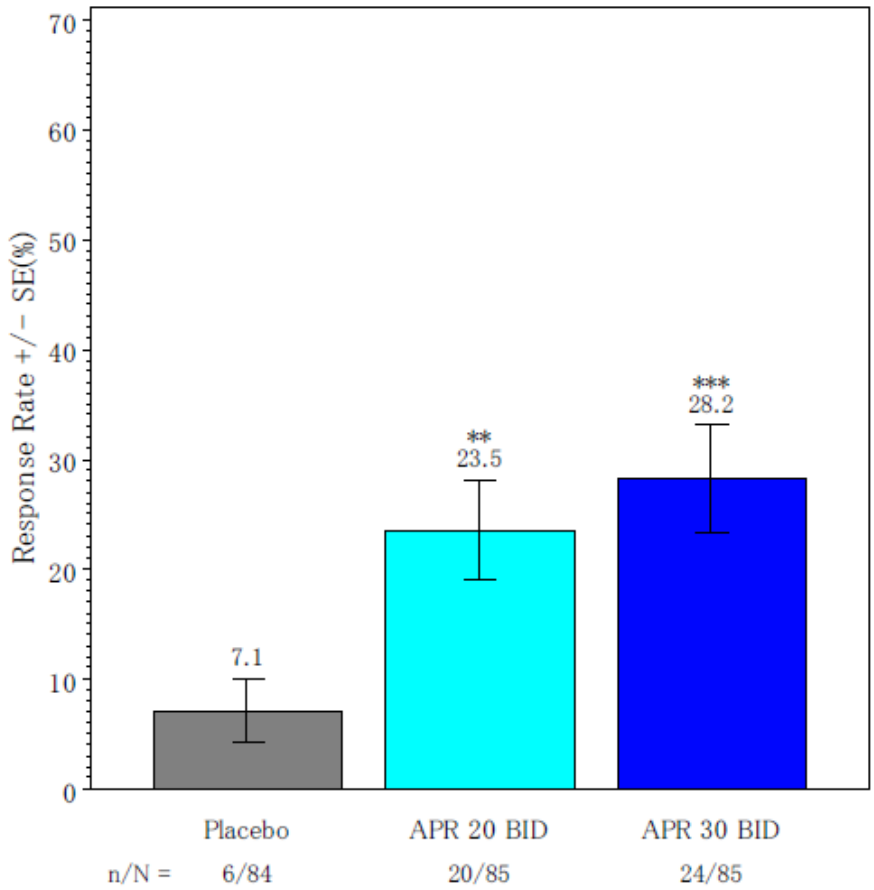
Week 16 の PASI-75 反応率（欠測の場合は LOCF 法で補完）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0032 及び p = 0.0003）、用量増加に伴い高くなり、プラセボ群 7.1%、APR 20 BID 群 23.5%、APR 30 BID 群 28.2%であった（Table 100 及び Figure 28）。

Table 100: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）

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

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

Figure 28:主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）



APR =apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Note: ** $p \leq 0.010$, *** $p \leq 0.001$; all comparisons relative to placebo.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 4.

欠測値を以下のとおり扱った感度分析でも主要解析の結果が支持された。

1. mITT 集団で、評価時の値が欠測の場合は無効（NRI）（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.2）
2. PP 集団で LOCF 法を用いて欠測値を補完（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.3）
3. mITT 集団で、有害事象又は効果不十分により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 法で欠測値を補完（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.4）

NRI を用いた感度分析では、Week 16 の PASI-75 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0054$ 及び $p = 0.0003$）、プラセボ群で 7.1%、APR 20 BID 群 22.4%、APR 30 BID 群 28.2%であった（Table 101）。すべての感度分析の結果は同様であり、また主要解析（mITT 集団、LOCF）の結果と同様であった（Table 101）。

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）

Endpoint	Analysis Population	Imputation	Placebo n/N (%)	APR 20 BID			APR 30 BID		
				n/N (%)	Treatment Comparison (Apremilast – Placebo)		n/N (%)	Treatment Comparison (Apremilast – Placebo)	
					P-value	Difference in Proportions [95% CI]		P-value	Difference in Proportions [95% CI]
Subjects who achieved PASI-75 at Week 16, n (%)	mITT	NRI[a]	6/84 (7.1)	19/85 (22.4)	0.0054[b]	15.2 [4.8, 25.6]	24/85 (28.2)	0.0003[b]	21.1 [10.1, 32.1]
	PP[c]	LOCF	6/82 (7.3)	20/85 (23.5)	0.0039[b]	16.2 [5.6, 26.8]	24/85 (28.2)	0.0004[b]	20.9 [9.8, 32.0]
	mITT[d]	NRI/LOCF	6/84 (7.1)	19/85 (22.4)	0.0054[b]	15.2 [4.8, 25.6]	24/85 (28.2)	0.0003[b]	21.1 [10.1, 32.1]

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; NRI = nonresponder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PP = Per-protocol.

[a] The NRI were subjects who discontinued prior to Week 16 or whose PASI evaluations were missing and were counted as nonresponders.

[b] The 2-sided 95% CI was based on the normal approximation. The 2-sided p-value was based on the 2-sided chi-square test.

[c] The PP population consisted of all subjects included in the mITT population who had both a baseline PASI and at least 1 postbaseline PASI evaluation and no major protocol violations.

[d] The mITT population treating dropouts due to adverse event or lack of efficacy as nonresponders and other missing values using LOCF. Nonresponder imputation where subjects who discontinued prior to Week 16 or whose PASI evaluations were missing at Week 16 were counted as nonresponders.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 18.

その他の評価項目

副次評価項目は、第 1 種の過誤を制御するために階層的に解析した（PSOR-011 治験総括報告書 Section 11.4.2.5）。ある評価項目でアプレミラストの 2 用量がプラセボとの比較でいずれも統計学的に有意でなかった場合、その後に実施する項目の検定で統計学的に有意となった場合は有意（nominal）と記載する。したがって、Table 102 に示す p 値が太字の場合は統計学的有意、斜体の場合は有意（nominal）を意味する。

スクリーニング時に CASPAR の基準で PsA と診断された被験者では、副次評価項目として、Week 16 の ACR20 反応率、Week 16 の PsA の疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量、及び Week 16 の身体機能（HAQ-DI スコア）のベースラインからの変化量も評価した（2.7.3［乾癬性関節炎］3.4 項）。

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）

Secondary Efficacy Endpoint	2-sided P-value	
	APR 20 BID vs Placebo	APR 30 BID vs Placebo
Proportion of subjects with a sPGA score of clear (0) or minimal (1) at Week 16 for subjects with a baseline sPGA ≥ 3 (moderate or greater)	**0.0165**	**0.0020**
Percent change from baseline in the affected BSA% at Week 16	**0.0003**	**< 0.0001**
Percent change in the PASI score from baseline at Week 16	**0.0002**	**< 0.0001**
Proportion of subjects who achieved PASI-50 at Week 16	**0.0057**	**< 0.0001**
Change from baseline in Pruritus VAS at Week 16	**0.0003**	**< 0.0001**
Change from baseline in DLQI total score at Week 16	**0.0204**	**< 0.0001**
Change from baseline in MCS score of SF-36v2 at Week 16	0.5149	0.1693

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; MCS = Mental Component Summary; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-item Health Survey Version 2; sPGA = Static Physician Global Assessment; VAS = visual analog scale;
Note: P-values in bold are statistically significant.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 19.

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

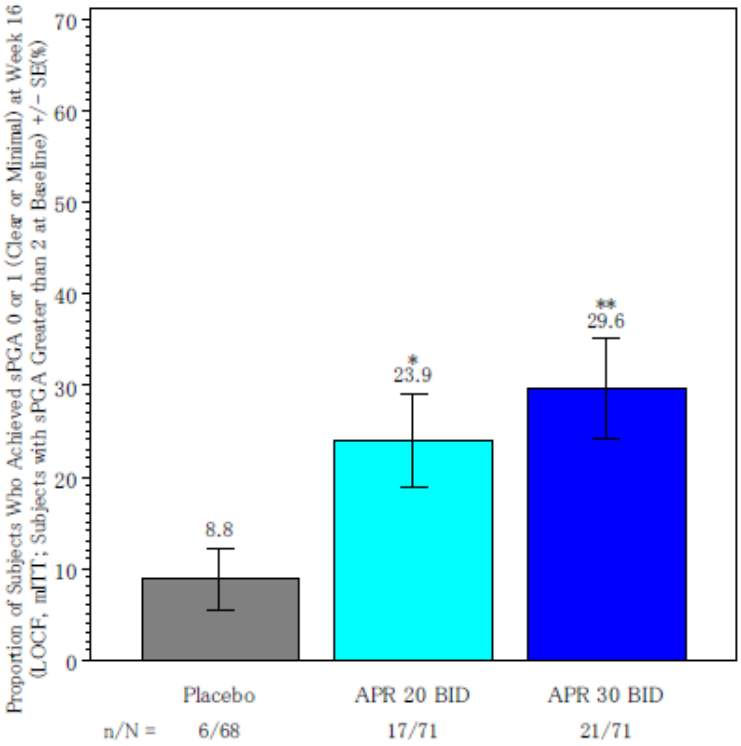
ベースラインの sPGA スコアが 3（中等度）以上の被験者で Week 16 に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した割合（sPGA 反応率）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0165 及び p = 0.0020、欠測値は LOCF 法で補完）、用量反応性が示唆され、プラセボ群 8.8%、APR 20 BID 群 23.9%、APR 30 BID 群 29.6%であった（Table 103 及び Figure 29）。

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）

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

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
[b] The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: The 6-point sPGA scores are 0 (clear), 1 (minimal), 2 (mild), 3 (moderate), 4 (marked), and 5 (severe). Includes subjects in the mITT population who had an sPGA score ≥ 3 (moderate or greater) at baseline.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 20.

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; SE = standard error; sPGA = Static Physician Global Assessment.
Note:* $p \leq 0.050$, ** $p \leq 0.010$, *** $p \leq 0.001$; all comparisons relative to placebo.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 5.

欠測値を以下のとおり扱った感度分析でも主要解析の結果が支持された。

1. mITT 集団で、評価時の値が欠測の場合は無効（NRI）（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.2.2）
2. PP 集団で LOCF 法を用いて欠測値を補完（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.2.3）

NRI を用いた感度分析でも Week 16 の sPGA 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0165$ 及び $p = 0.0059$）、プラセボ群で 8.8%、APR 20 BID 群 23.9%、APR 30 BID 群 26.8%であった（Table 104）。すべての感度分析の結果は同様で、主要解析（mITT 集団、LOCF）の結果とも同様であった（Table 104）。

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）

Endpoint	Analysis Population	Imputation	Placebo n/N (%)	APR 20 BID			APR 30 BID		
				n/N (%)	Treatment Comparison (Apremilast – Placebo)		n/N (%)	Treatment Comparison (Apremilast – Placebo)	
					P-value	Difference in Proportions [95% CI]		P-value	Difference in Proportions [95% CI]
Subjects with baseline sPGA ≥ 3 (moderate or greater) who achieved an sPGA score of clear (0) or minimal (1) at Week 16, n (%)	mITT	NRI[a]	6/68 (8.8)	17/71 (23.9)	0.0165[b]	15.1 [3.1, 27.1]	19/71 (26.8)	0.0059[b]	17.9 [5.6, 30.2]
	PP[c]	LOCF	6/67 (9.0)	17/71 (23.9)	0.0182[b]	15.0 [2.9, 27.0]	21/71 (29.6)	0.0023[b]	20.6 [8.0, 33.2]

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; NRI = nonresponder imputation; PP = Per-protocol; sPGA = Static Physician Global Assessment.

[a] The NRI were subjects who discontinued prior to Week 16 or whose sPGA evaluations were missing and were counted as nonresponders.

[b] The 2-sided 95% CI was based on the normal approximation. The 2-sided p-value was based on the 2-sided chi-square test.

[c] The PP population consisted of all subjects included in the mITT population who had both a baseline PASI and at least 1 postbaseline sPGA evaluation and no major protocol violations.

Note: The 6-point sPGA scores are 0 (clear), 1 (minimal), 2 (mild), 3 (moderate), 4 (marked), and 5 (severe).

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 21.

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 は病変がみられる体表面積の割合で、20%を超えると重症と判断される（Winterfield, 2004）。ベースラインの BSA の平均値は約 30%で、64.2%の被験者で 20%を超えていた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.1.5.2.1）。

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの減少率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ $p = 0.0003$ 及び $p < 0.0001$）（Table 105）、用量反応性が示唆された（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.3.1）。

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）

	Placebo N = 84[a]	APR 20 BID N = 85[a]	APR 30 BID N = 85[a]
Baseline mean ± SD	28.0 ± 15.41	32.0 ± 17.53	30.7 ± 16.08
Mean percent change from baseline ± SD	8.1 ± 58.23	-22.0 ± 46.28	-30.6 ± 47.13
LS mean of percent change (SE)	7.5 (5.56)	-21.6 (5.52)	-30.5 (5.51)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	-29.1 (-44.5, -13.6)	-38.0 (-53.4, -22.6)
P-value[b]	--	**0.0003**	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05. P-values in bold are considered statistically significant.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 22.

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減少率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ $p = 0.0002$ 及び $p < 0.0001$）（Table 106）、用量反応性が示唆され、変化率の平均値はプラセボ群−3.6%、APR 20 BID 群−33.2%、APR 30 BID 群−43.2%であった。Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率（カテゴリー別）を PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.3 に示す。

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）

	Placebo N = 84[a]	APR 20 BID N = 85[a]	APR 30 BID N = 85[a]
Baseline mean ± SD	19.9 ± 8.90	22.1 ± 9.59	21.6 ± 8.94
Mean percent change from baseline ± SD	-3.6 ± 59.01	-33.2 ± 48.48	-43.2 ± 43.10
LS mean of percent change (SE)	-3.7 (5.55)	-33.1 (5.51)	-43.1 (5.50)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	-29.5 (-44.9, -14.0)	-39.5 (-54.9, -24.1)
P-value[b]	--	**0.0002**	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05. P-values in bold are considered statistically significant.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 23.

Week 16 の PASI-50 反応率

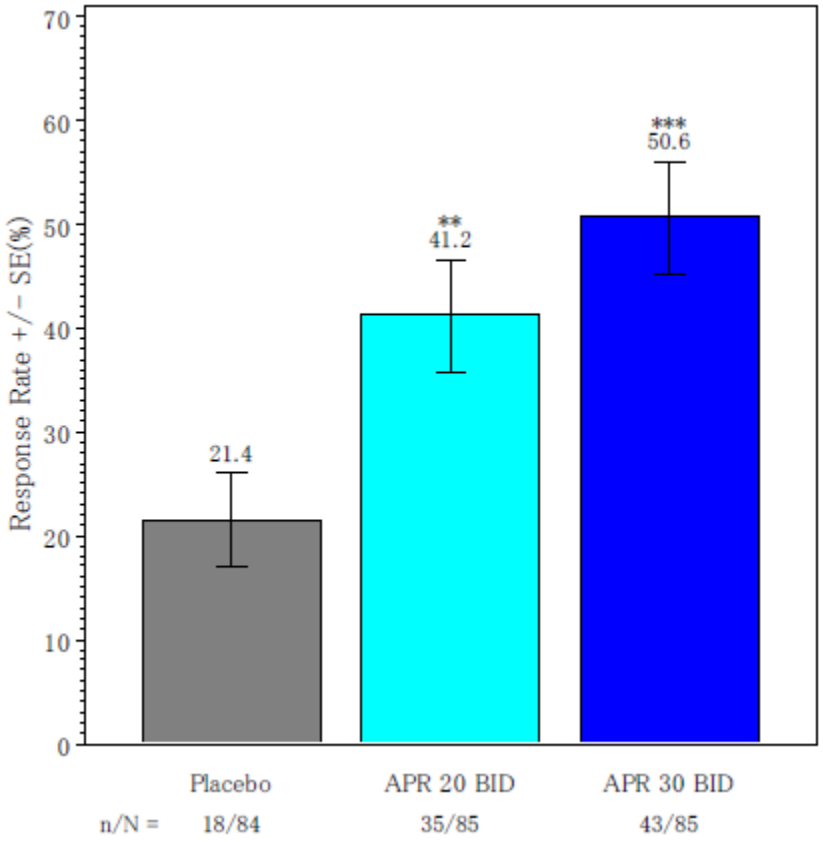
Week 16 の PASI-50 反応率（欠測値は LOCF 法で補完）は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0057$ 及び $p < 0.0001$）、用量反応性が示唆され、プラセボ群 21.4%、APR 20 BID 群 41.2%、APR 30 BID 群 50.6%であった（Table 107 及び Figure 30）。

Table 107: Week 16 の PASI-50 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）

Endpoint	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Subjects who achieved a PASI-50 Response at Week 16, n (%)	18 (21.4)	35 (41.2)	43 (50.6)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	19.7 (6.1, 33.4)	29.2 (15.4, 42.9)
2-sided p-value[b]	--	**0.0057**	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
[b] The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 24.

Figure 30:Week 16 の PASI-50 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Note: ** $p \leq 0.010$, *** $p \leq 0.001$; all comparisons relative to placebo.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 6.

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 のそう痒 VAS スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に減少し（それぞれ p = 0.0003 及び p < 0.0001）（Table 108）、用量反応性が示唆された。ベースラインのスコアの平均値はプラセボ群 57.1 mm、APR 20 BID 群 49.9 mm、APR 30 BID 群 53.1 mm で、Week 16 の減少量の平均値は APR 20 BID 群 5.5 mm、APR 30 BID 群 17.6 mm であり、重症度がそれぞれ約 11%及び 33%低下した。一方、プラセボ群では Week 16 では 4.8 mm 増加し、重症度が約 8%上昇した（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.2）。

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）

	Placebo N = 84[a]	APR 20 BID N = 85[a]	APR 30 BID N = 85[a]
Baseline mean ± SD	57.1 ± 26.68	49.9 ± 26.61	53.1 ± 28.61
Mean change from baseline ± SD	4.8 ± 30.81	-5.5 ± 29.31	-17.6 ± 32.03
LS mean (SE)	7.1 (2.86)	-7.5 (2.84)	-17.7 (2.83)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	-14.6 (-22.6, -6.7)	-24.8 (-32.7, -16.9)
P-value[b]	--	**0.0003**	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error; VAS = visual analog scale.
[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: Pruritus VAS values are 0 to 100 mm. Higher scores correspond to worse pruritus (itch).
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 25.

皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

ベースラインの DLQI 合計スコアの平均値はプラセボ群 7.5 点、APR 20 BID 群 7.4 点、APR 30 BID 群 7.4 点で（Table 109）、被験者の QOL に対する乾癬の影響は中程度（Basra, 2008）であり、中央値はいずれの群でも 6.0 点であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.5.1）。Week 16 の減少量は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ p = 0.0204 及び p < 0.0001）、用量反応性が示唆され、変化量の平均値はプラセボ群+1.3 点、APR 20 BID 群−0.4 点、APR 30 BID 群−2.2 点であった。

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）

	Placebo N = 84[a]	APR 20 BID N = 85[a]	APR 30 BID N = 85[a]
Baseline mean ± SD	7.5 ± 5.30	7.4 ± 5.57	7.4 ± 5.73
Mean change from baseline ± SD	1.3 ± 5.73	-0.4 ± 5.25	-2.2 ± 5.04
LS mean change (SE)	1.3 (0.53)	-0.5 (0.53)	-2.2 (0.52)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	-1.7 (-3.2, -0.3)	-3.5 (-4.9, -2.0)
P-value[b]	--	**0.0204**	**< 0.0001**

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05. P-values in bold are considered statistically significant.
Note: The DLQI total score has a possible range of 0 to 30, where higher scores correspond to poorer quality of life.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 26.

APR 30 BID 群では、ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超の被験者で Week 16 に 5 点以上減少した割合はプラセボ群より有意（nominal）に高く（nominal p = 0.0119）（Table 110）、Week 16 に複合評価項目（DLQI 合計スコアが 5 点以上減少、かつ PASI-50）を達成した被験者の割合も有意（nominal）に高かった（nominal p = 0.0209）。APR 20 BID 群ではいずれの割合もプラセボ群より数値的には高かったが有意（nominal）ではなかった。

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）

Endpoint	Placebo n = 48	APR 20 BID n = 51	APR 30 BID n = 44
Subjects with a ≥ 5-point decrease in DLQI total score at Week 16, n (%)	10 (20.8)	14 (27.5)	20 (45.5)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	6.6 (-10.2, 23.4)	24.6 (6.0, 43.3)
2-sided p-value[b]	--	0.4426	*0.0119*
Subjects with a ≥ 5-point decrease in DLQI total score and PASI-50 at Week 16, n (%)	5 (10.4)	11 (21.6)	13 (29.5)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	11.2 (-3.1, 25.4)	19.1 (3.1, 35.1)
2-sided p-value [b]	--	0.1319	*0.0209*

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

[a] The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.

[b] The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant because the endpoint was not included in hierarchical testing.

Note: The DLQI total score has a possible range of 0 to 30, where higher scores correspond to poorer quality of life. Subjects in the mITT population with baseline DLQI total score of > 5 are included.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 37.

SF-36v2 の MCS 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 スコアは、平均値がプラセボ群 47.93、APR 20 BID 群 48.42、APR 30 BID 群 48.14 で（Table 111）、中央値がそれぞれ 49.56、52.27 及び 49.10 であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.9.1）。APR 30 BID 群では、Week 16 の MCS スコアはベースラインから増加（改善）したもののプラセボ群と統計学的に有意な差はなく、APR 20 BID 群では増加しなかった。ベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群−1.51、APR 20 BID 群−0.80、APR 30 BID 群+0.27 であった。

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）

	Placebo N = 84[a]	APR 20 BID N = 85[a]	APR 30 BID N = 85[a]
Baseline mean ± SD	47.93 ± 9.628	48.42 ± 11.526	48.14 ± 8.550
Mean change from baseline ± SD	-1.51 ± 10.353	-0.80 ± 9.174	0.27 ± 8.555
LS mean change (SE)	-1.59 (0.953)	-0.71 (0.953)	0.27 (0.948)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	0.88 (-1.78, 3.53)	1.85 (-0.79, 4.50)
P-value[b]	--	0.5149	0.1693

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-item Health Survey Version 2.

[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.

[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05.

Note: Higher scores indicate better quality of life (better functioning).

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 27.

Week 16 の PASI-90 反応率

主要解析（Week 16 が欠測の場合は LOCF 法で補完）での Week 16 の PASI-90 反応率は、APR 20 BID 群ではプラセボ群より高く、APR 30 BID 群では有意（nominal）に高かった（それぞれ p = 0.0556 及び nominal p = 0.0016）（Table 112）。用量反応性が示唆された。

Table 112: Week 16 の PASI-90 反応率（mITT 集団、LOCF）（PSOR-011 試験）

Endpoint	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Subjects who achieved a PASI-90 Response at Week 16, n (%)	1 (1.2)	6 (7.1)	12 (14.1)
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	5.9 (-0.1, 11.8)	12.9 (5.2, 20.7)
2-sided p-value[b]	--	0.0556	*0.0016*

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] The 2-sided 95% CI is based on the normal approximation.
[b] The 2-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant because the endpoint was not included in hierarchical testing.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 31.

評価時期別の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率（Week 0～16）

PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率は APR 30 BID 群ではプラセボ群より高く（Table 113）、プラセボ群との差は PASI-50 反応率では Week 4 から（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.5）、PASI-75 反応率では Week 8 から（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.4）、PASI-90 反応率では Week 16 に認められた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.11）。APR 20 BID 群ではいずれもプラセボ群より数値的に高かったが、プラセボ対照期をとおして信頼区間が重なっていた。

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）

Endpoint Visit	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
PASI-75, n (%)			
Week 2	0	1 (1.2)	0
Week 4	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (3.5)
Week 8	2 (2.4)	7 (8.2)	17 (20.0)
Week 12	6 (7.1)	13 (15.3)	23 (27.1)
Week 16	6 (7.1)	19 (22.4)	24 (28.2)
Week 16 (LOCF)	6 (7.1)	20 (23.5)	24 (28.2)
PASI-50, n (%)			
Week 2	2 (2.4)	6 (7.1)	11 (12.9)
Week 4	7 (8.3)	15 (17.6)	25 (29.4)
Week 8	14 (16.7)	27 (31.8)	35 (41.2)
Week 12	15 (17.9)	31 (36.5)	35 (41.2)
Week 16	18 (21.4)	32 (37.6)	41 (48.2)
Week 16 (LOCF)	18 (21.4)	35 (41.2)	43 (50.6)
PASI-90, n (%)			
Week 2	0	0	0
Week 4	0	1 (1.2)	0
Week 8	0	2 (2.4)	3 (3.5)
Week 12	0	4 (4.7)	6 (7.1)
Week 16	1 (1.2)	6 (7.1)	12 (14.1)
Week 16 (LOCF)	1 (1.2)	6 (7.1)	12 (14.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
Note: A subject with missing data at a time point is counted as a non-responder.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 30.

Visual Analog Scales（VAS）による評価

そう痒 VAS スコア（評価時期別）

そう痒 VAS スコアは、APR 30 BID 群ではプラセボ群より明らかにベースラインから低下し、Week 2 からプラセボ群と差が認められた（Table 114、PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.2 及び Figure 31）。APR 20 BID 群ではスコアの改善はプラセボ群より数値的に大きかったが、プラセボ対照期をとおして信頼区間が重なっていた。

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）

Visit	Placebo	APR 20 BID	APR 30 BID
Week 2, n[a]	82	83	85
Mean change ± SD	-0.5 ± 21.32	-2.4 ± 26.27	-12.2 ± 25.84
Week 4, n[a]	81	78	81
Mean change ± SD	4.9 ± 26.12	-3.9 ± 25.02	-16.0 ± 29.86
Week 8, n[a]	77	74	77
Mean change ± SD	4.6 ± 28.65	-6.5 ± 26.69	-21.0 ± 31.35
Week 12, n[a]	74	70	77
Mean change ± SD	3.7 ± 31.02	-7.9 ± 30.86	-21.5 ± 33.10
Week 16, n[a]	72	70	76
Mean change ± SD	4.3 ± 32.08	-7.9 ± 29.90	-19.4 ± 31.30
Week 16 (LOCF), n[a]	84	85	85
Mean change ± SD	4.8 ± 30.81	-5.5 ± 29.31	-17.6 ± 32.03

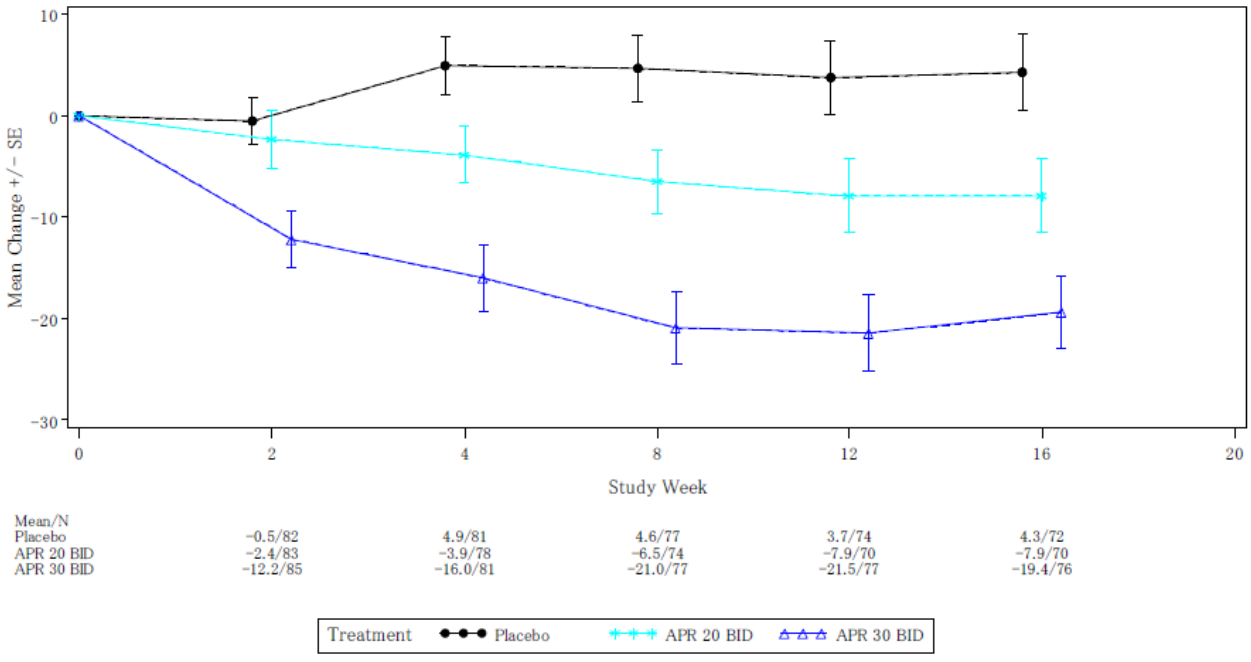
APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] The sample size at a postbaseline visit is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the visit. The sample size at Week 16 (LOCF) is based on all subjects with a baseline value and at least one postbaseline value in the phase.

Note: Pruritus VAS scores range from 0 to 100 mm. Higher scores correspond to worse pruritus (itch).

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 38.

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; mITT = modified intent-to-treat; SE = standard error; VAS = visual analog scale.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 8.

Week 16 にそう痒の改善（そう痒 VAS スコアがベースラインから 10 mm 以上減少）が認められた被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（nominal $p < 0.0001$）（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.4）、Week 2 からプラセボ群と差が認められた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.5）。APR 20 BID 群では、Week 16 に改善が認められた被験者の割合にプラセボ群と有意（nominal）な差は認められず（$p = 0.1309$）、プラセボ対照期をとおして信頼区間が重なっていた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.4）。

プラセボ対照期の評価時期別のそう痒の効果を PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.7 に示す。

皮膚不快感／疼痛 VAS スコア（評価時期別）

Week 16 の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアは APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に低下し（それぞれ nominal $p = 0.0019$ 及び nominal $p < 0.0001$）（Table 115）、APR 20 BID 群では Week 8 から、APR 30 BID 群では Week 2 からプラセボと差が認められた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.12.2）。

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）

	Placebo N = 84[a]	**APR 20 BID N = 85[a]**	**APR 30 BID N = 85[a]**
Baseline mean ± SD	46.2 ± 32.02	43.6 ± 30.04	44.3 ± 32.51
Mean change from baseline ± SD	10.1 ± 34.37	-2.0 ± 31.64	-10.6 ± 36.36
LS mean change (SE)	11.0 (3.10)	-2.7 (3.08)	-10.8 (3.08)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	-13.7 (-22.3, -5.1)	-21.8 (-30.4, -13.2)
P-value[b]	--	*0.0019*	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error; VAS = visual analog scale.
[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.
[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant because the endpoint was not included in hierarchical testing.
Note: Skin Discomfort/Pain VAS scores range from 0 to 100 mm. Higher scores correspond to more skin discomfort/pain.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 39.

被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア（評価時期別）

Week 16 の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアは、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に低下し（nominal $p < 0.0001$）（Table 116）、Week 2 からプラセボと差が認められた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.13.2）。APR 20 BID 群でも Week 16 にはプラセボ群より有意（nominal）に低下したが（nominal $p = 0.0042$）、プラセボ対照期をとおして信頼区間が重なっていた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.13.2）。

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）

	Placebo N = 84[a]	APR 20 BID N = 85[a]	APR 30 BID N = 85[a]
Baseline mean ± SD	65.6 ± 22.38	59.1 ± 21.29	63.2 ± 22.92
Mean change from baseline ± SD	-2.9 ± 30.07	-11.0 ± 26.40	-24.3 ± 31.51
LS mean change (SE)	-1.1 (2.90)	-13.0 (2.88)	-24.0 (2.87)
Treatment difference in LS means (95% CI)[b]	--	-11.9 (-19.9, -3.8)	-22.9 (-30.9, -14.8)
P-value[b]	--	*0.0042*	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; SE = standard error; VAS = visual analog scale.

[a] Subjects with a baseline and at least one postbaseline value within the first 16 weeks, inclusive, are included.

[b] The 2-sided 95% CI and p-values are based on an analysis of covariance model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. Means (LS Means) and p-values were adjusted by covariate. The 2-sided p-value for slope homogeneity > 0.05. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant because the endpoint was not included in hierarchical testing.

Note: Subject's Global Assessment of Psoriasis Disease Activity VAS scores range from 0 to 100 mm, where higher scores correspond to worse activity.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 40.

3.2.2.2.4.2. 実薬投与期間（Week 16～68）

評価時期別の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 反応率（Week 16～68）

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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、PASI-50、PASI-75（Figure 32 ）及び PASI-90 反応率は、Week 20 から Week 68 まで上昇した。プラセボ対照期に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群であった被験者では PASI-50 及び PASI-75 反応率は投与期間をとおして高値を示した。さらに、これらの値は APR 20 BID 群と比べて APR 30 BID 群で高かった。PASI-90 反応率はアプレミラスト投与を継続した被験者で Week 68 までほぼ維持された（Table 117）。

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）

Endpoint Visit	Placebo/ APR 20 BID n = 36[a]	Placebo/ APR 30 BID n = 35[a]	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 85[b]	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 85[b]
PASI-50, n (%)				
Week 20	19 (52.8)	14 (40.0)	34 (40.0)	42 (49.4)
Week 24	23 (63.9)	17 (48.6)	39 (45.9)	49 (57.6)
Week 28	27 (75.0)	22 (62.9)	44 (51.8)	49 (57.6)
Week 32	26 (72.2)	23 (65.7)	39 (45.9)	48 (56.5)
Week 36	28 (77.8)	24 (68.6)	41 (48.2)	50 (58.8)
Week 40	28 (77.8)	25 (71.4)	34 (40.0)	47 (55.3)
Week 44	31 (86.1)	27 (77.1)	43 (50.6)	59 (69.4)
Week 48	31 (86.1)	27 (77.1)	46 (54.1)	57 (67.1)
Week 52	28 (77.8)	27 (77.1)	49 (57.6)	55 (64.7)
Week 56	31 (86.1)	27 (77.1)	49 (57.6)	58 (68.2)
Week 60	28 (77.8)	26 (74.3)	51 (60.0)	57 (67.1)
Week 64	29 (80.6)	26 (74.3)	51 (60.0)	59 (69.4)
Week 68	30 (83.3)	26 (74.3)	51 (60.0)	57 (67.1)
Week 68 (LOCF)	31 (86.1)	28 (80.0)	55 (64.7)	60 (70.6)

Endpoint Visit	Placebo/ APR 20 BID n = 36[a]	Placebo/ APR 30 BID n = 35[a]	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 85[b]	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 85[b]
PASI-75, n (%)				
Week 20	7 (19.4)	10 (28.6)	18 (21.2)	23 (27.1)
Week 24	13 (36.1)	12 (34.3)	25 (29.4)	25 (29.4)
Week 28	15 (41.7)	14 (40.0)	21 (24.7)	29 (34.1)
Week 32	16 (44.4)	18 (51.4)	22 (25.9)	30 (35.3)
Week 36	14 (38.9)	21 (60.0)	21 (24.7)	29 (34.1)
Week 40	17 (47.2)	21 (60.0)	22 (25.9)	30 (35.3)
Week 44	18 (50.0)	20 (57.1)	21 (24.7)	29 (34.1)
Week 48	17 (47.2)	23 (65.7)	23 (27.1)	32 (37.6)
Week 52	17 (47.2)	20 (57.1)	27 (31.8)	34 (40.0)
Week 56	16 (44.4)	22 (62.9)	26 (30.6)	37 (43.5)
Week 60	20 (55.6)	21 (60.0)	26 (30.6)	35 (41.2)
Week 64	21 (58.3)	19 (54.3)	29 (34.1)	36 (42.4)
Week 68	20 (55.6)	19 (54.3)	26 (30.6)	35 (41.2)
Week 68 (LOCF)	20 (55.6)	20 (57.1)	28 (32.9)	35 (41.2)
PASI-90, n (%)				
Week 20	3 (8.3)	2 (5.7)	8 (9.4)	13 (15.3)
Week 24	6 (16.7)	5 (14.3)	10 (11.8)	13 (15.3)
Week 28	7 (19.4)	7 (20.0)	10 (11.8)	11 (12.9)
Week 32	5 (13.9)	7 (20.0)	14 (16.5)	11 (12.9)
Week 36	8 (22.2)	8 (22.9)	11 (12.9)	10 (11.8)
Week 40	8 (22.2)	8 (22.9)	12 (14.1)	9 (10.6)
Week 44	7 (19.4)	8 (22.9)	12 (14.1)	13 (15.3)
Week 48	9 (25.0)	10 (28.6)	11 (12.9)	11 (12.9)
Week 52	8 (22.2)	11 (31.4)	9 (10.6)	11 (12.9)
Week 56	6 (16.7)	10 (28.6)	8 (9.4)	14 (16.5)
Week 60	7 (19.4)	10 (28.6)	8 (9.4)	14 (16.5)
Week 64	10 (27.8)	8 (22.9)	8 (9.4)	12 (14.1)
Week 68	9 (25.0)	9 (25.7)	8 (9.4)	9 (10.6)
Week 68 (LOCF)	9 (25.0)	9 (25.7)	8 (9.4)	9 (10.6)

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

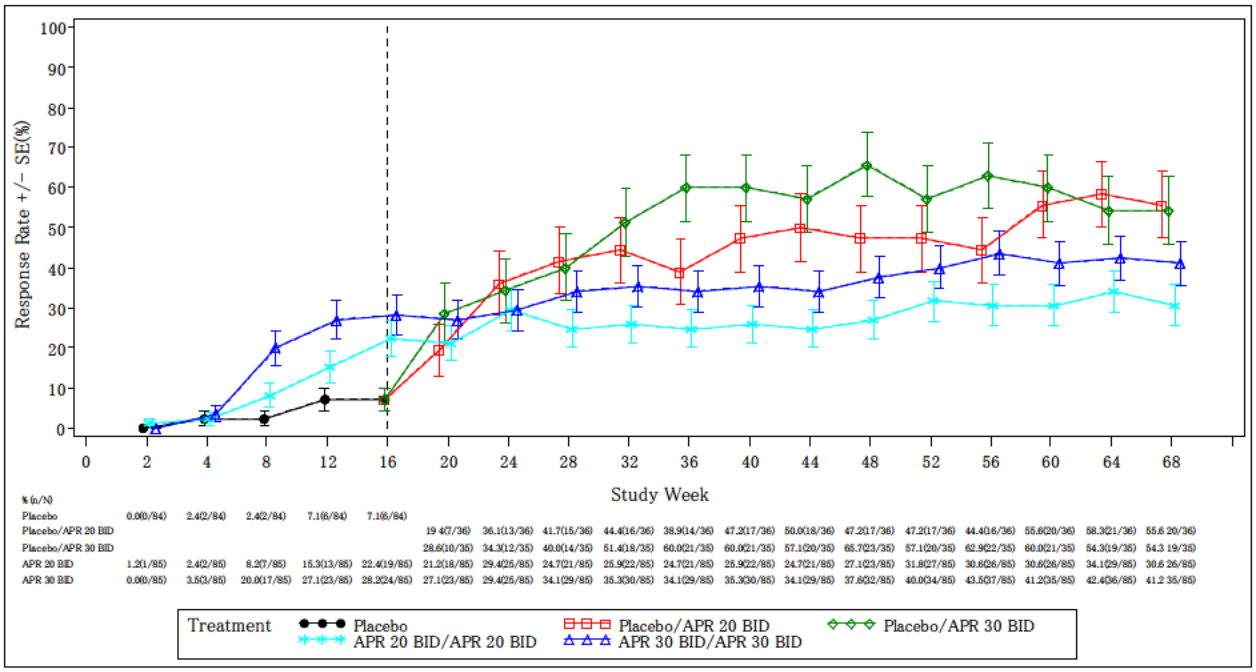
[a] Includes all subjects who were initially randomized to placebo at baseline and re-randomized to APR 20 BID or APR 30 BID at Week 16. Subjects who were randomized to placebo but dropped out prior to Week 16 are not included in the placebo/APR 20 BID or placebo/APR 30 BID treatment groups.

[b] Includes all subjects who were initially randomized to APR 20 BID or APR 30 BID at baseline. Apremilast subjects who dropped out in Weeks 0 to 16 are included in the APR 20 BID/APR 20 BID and APR 30 BID/APR 30 BID treatment groups.

Note: A subject with missing data at a time point is counted as a non-responder.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 48.

Figure 32:Week 0～68 の PASI-75 反応率の推移（mITT 集団）（PSOR-011 試験）

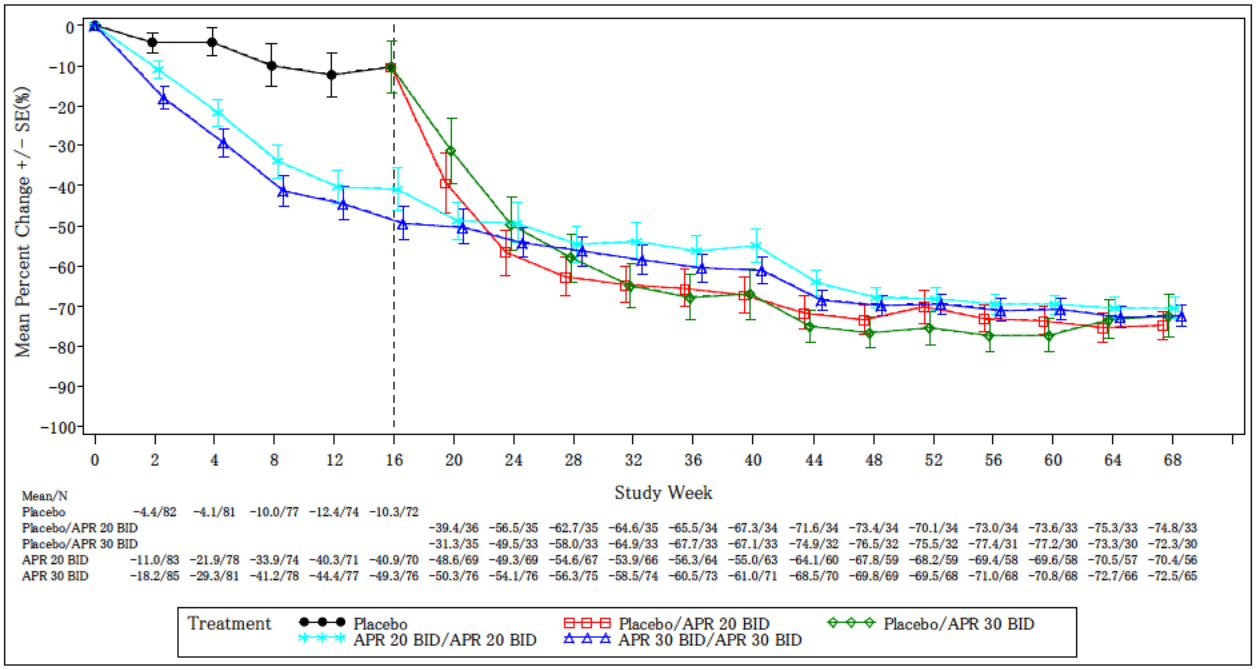


APR = apremilast; BID = twice daily; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 11.

評価時期別の PASI スコアのベースラインからの変化率（Week 16～68）

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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/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、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで改善（減少）が認められた（Figure 33）。PASI 反応率は投与期間をとおしてプラセボ/APR 20 BID 群とプラセボ/APR 30 BID 群で同程度であり、アプレミラスト投与を継続した被験者と同様であった。PASI スコアの変化率の平均値は、プラセボ対照期に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群であった被験者では実薬投与期をとおして維持された。

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Figure 12.

評価時期別の sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（Week 16～68）

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

ベースラインの sPGA スコアが 2（軽度）以上の被験者で sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した割合も同様の結果であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 51）。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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合は増加した。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者では sPGA 反応率は実薬投与期をとおして維持された。

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（Week 16～68）

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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで乾癬病変の BSA のベースラインからの減少率の平均値に改善が認められた（PSOR-011 治験総括報告書 Table 52）。プラセボ/APR 20 BID 群とプラセボ/APR 30 BID 群では同程度であり、プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者と同様であった。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び

APR 30 BID 群であった被験者では、BSA のベースラインからの減少率の平均値が実薬投与期をとおして維持された。

Visual Analog Scales（VAS）による評価

評価時期別のそう痒 VAS スコア

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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、アプレミラスト投与開始から Week 68 までそう痒 VAS スコアのベースラインからの改善が認められた（Table 118）。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者では、BSA のベースラインからの改善（減少）の平均値が実薬投与期をとおして維持され、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群と比べて高い改善を維持した。

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）

Visit	Placebo/ APR 20 BID n = 36[a]	Placebo/ APR 30 BID n = 35[a]	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 85[b]	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 85[b]
Week 20, n[c]	36	35	69	76
Mean change ± SD	-14.6 ± 36.10	-9.4 ± 31.80	-9.4 ± 29.55	-20.5 ± 31.91
Median	-17.5	-11.0	-8.0	-22.5
Week 24, n[c]	35	33	69	76
Mean change ± SD	-25.1 ± 37.43	-13.6 ± 30.56	-10.7 ± 30.48	-21.1 ± 30.98
Median	-23.0	-15.0	-7.0	-19.5
Week 28, n[c]	35	33	67	75
Mean change ± SD	-27.5 ± 39.75	-19.8 ± 34.22	-10.6 ± 32.24	-21.9 ± 33.94
Median	-33.0	-15.0	-6.0	-23.0
Week 32, n[c]	35	33	66	74
Mean change ± SD	-27.4 ± 38.29	-18.4 ± 30.84	-10.4 ± 34.08	-23.4 ± 31.95
Median	-23.0	-18.0	-7.0	-24.0
Week 36, n[c]	34	33	64	73
Mean change ± SD	-23.9 ± 33.14	-23.9 ± 30.95	-9.8 ± 34.76	-23.5 ± 33.46
Median	-21.5	-22.0	-6.0	-23.0
Week 40, n[c]	34	33	63	71
Mean change ± SD	-25.7 ± 30.75	-21.4 ± 32.17	-12.2 ± 34.95	-23.9 ± 33.10
Median	-24.0	-24.0	-11.0	-26.0
Week 44, n[c]	34	32	60	70
Mean change ± SD	-30.9 ± 33.86	-28.5 ± 28.11	-18.1 ± 33.06	-27.5 ± 29.49
Median	-33.5	-33.5	-20.0	-30.5
Week 48, n[c]	34	32	59	69
Mean change ± SD	-30.4 ± 34.90	-26.1 ± 26.28	-21.9 ± 31.51	-28.9 ± 31.80
Median	-38.0	-32.5	-16.0	-30.0
Week 52, n[c]	34	32	59	68
Mean change ± SD	-29.0 ± 35.49	-23.8 ± 24.61	-21.8 ± 31.71	-28.4 ± 30.85
Median	-26.5	-21.5	-19.0	-27.0
Week 56, n[c]	34	31	58	68
Mean change ± SD	-32.9 ± 35.39	-23.3 ± 23.87	-19.3 ± 29.81	-30.0 ± 31.82
Median	-37.5	-25.0	-17.5	-29.5
Week 60, n[c]	33	30	58	68
Mean change ± SD	-31.2 ± 34.50	-23.2 ± 21.36	-20.5 ± 30.04	-30.8 ± 31.47
Median	-25.0	-29.0	-20.0	-30.5

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）（つづき）

Visit	Placebo/ APR 20 BID n = 36[a]	Placebo/ APR 30 BID n = 35[a]	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 85[b]	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 85[b]
Week 64, n[c]	33	30	57	66
Mean change ± SD	-33.4 ± 33.50	-25.8 ± 28.80	-21.2 ± 30.29	-31.1 ± 31.48
Median	-32.0	-24.5	-20.0	-33.0
Week 68, n[c]	33	30	56	65
Mean change ± SD	-33.6 ± 33.24	-23.0 ± 33.41	-19.3 ± 32.76	-31.3 ± 33.45
Median	-32.0	-24.0	-13.5	-38.0
Week 68 (LOCF), n[c]	36	35	69	76
Mean change ± SD	-28.4 ± 38.73	-18.5 ± 35.69	-16.9 ± 32.07	-25.6 ± 35.22
Median	-31.5	-21.0	-13.0	-29.5

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] Includes all subjects who were initially randomized to placebo at baseline and re-randomized to APR 20 BID or APR 30 BID at Week 16. Subjects who were randomized to placebo but dropped out prior to Week 16 are not included in the placebo/APR 20 BID or placebo/APR 30 BID treatment groups.

[b] Includes all subjects who were initially randomized to APR 20 BID or APR 30 BID at baseline. Apremilast subjects who dropped out in Weeks 0 to 16 are included in the APR 20 BID/APR 20 BID and APR 30 BID/APR 30 BID treatment groups.

[c] The sample size at a postbaseline visit is based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the visit. The sample size at Week 68 (LOCF) is based on all subjects with a baseline value and at least one postbaseline value in the phase.

Note: Pruritus VAS scores range from 0 to 100 mm. Higher scores correspond to worse pruritus (itch).

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 55.

そう痒の改善（そう痒 VAS スコアがベースラインから 10 mm 以上減少）が認められた被験者の割合は、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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では Week 20 から Week 68 まで増加した。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者では 68 週にわたりほぼ改善が維持された（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.6.1）。

評価時期別の皮膚不快感／疼痛 VAS スコア

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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（減少量）の平均値に改善が認められ、全般的にプラセボ/APR 20 BID 群とプラセボ/APR 30 BID 群は同様であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 56）。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者では、皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（減少量）の平均値に実薬投与期をとおして改善が維持され、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群と比べて高い改善であった。

被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア

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（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、アプレミラスト投与開始から Week 68 まで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（減少量）の平均値に改善が認められ、全般的にプラセボ/APR 20 BID 群とプラセボ/APR 30 BID 群は同様であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 57）。プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者では、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（減少量）の平均値に実薬投与期をとおして改善が維持され、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群と比べて高い改善であった。

3.2.3. 外国第 3 相試験の併合解析

各試験の有効性の解析はそれぞれの解析計画書に従い実施した。本 CTD に示す併合解析は、局面型乾癬を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の Week 52 のデータベースロック前に最終化した併合解析計画書に基づいて実施した。併合解析の解析計画書には、局面型乾癬を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の臨床開発計画から得られた有効性データを併合する際の方針及びその根拠を示した。本項には、中等症～重症の局面型乾癬を対象とした第 3 相 2 試験を併合解析した結果を記載した。

3.2.3.1. 有効性の主要解析対象集団

第 3 相試験の PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験では有効性の主要解析対象集団を FAS とした。FAS はランダム割付されたすべての被験者とし、誤って割付され治験薬を交付されなかった被験者は除外した。PSOR-008 試験ではランダム割付された被験者はすべて FAS に含まれ、PSOR-009 試験では、誤って割付された 2 名は治験薬を交付されなかったため FAS から除外した。

併合解析でも主要解析対象集団を FAS とし、2 試験の FAS の被験者をすべて含めた。

3.2.3.2. 中止例及び欠測値の主な取扱い

欠測値は主に LOCF 法で補完した。Week 16 までに試験を中止した場合は、投与開始後で中止時までの最終の評価可能データを Week 16 のデータとして補完した。Week 16 のデータが欠測の場合は、投与開始後で Week 16 までの最終の評価可能データを Week 16 のデータとして補完した。

3.2.3.3. 解析方法

すべての評価項目の要約統計量を試験期別に算出した。連続データについては、ベースライン及び規定評価時の要約統計量、並びにベースラインからの変化量又は変化率を算出した。カテゴリーデータについては、規定の評価時期別に頻度集計して要約した。また、試験期別にすべての評価時期（規定の来院時）、各試験期の最終評価時（各被験者の各試験期の最終評価）のデータを要約した。

Week 16 に評価した項目は APR 30 BID 群とプラセボ群を統計学的に比較したが、事前に多重性の調整を規定していなかったことから、両側 p 値（nominal）を示した。これらの検定には FAS を用い、Week 16 が欠測の場合は LOCF 法を用いてデータを補完した。

カテゴリーデータを用いる評価項目（例 : Week 16 の PASI-75 反応率）の解析では CMH 検定を用い、試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）で調整した。割合の調整済み群間差については、CMH の重みづけを用いて試験全体（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の群間差の加重平均値及びその両側 95%信頼区間（加重平均値に対する正規近似）を算出し、未調整の群間差も算出した。

連続データを用いる評価項目（例：Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率）の解析では共分散分析（ANCOVA）を用い、従属変数としてベースラインからの変化、固定因子として投与群及び試験（PSOR-008 試験又は PSOR-009 試験）、共変量としてベースライン値を含めた。投与群別の Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値、その標準誤差及び両側 95%信頼区間、並びにベースラインからの変化量の最小二乗平均値の群間差、その両側 95%信頼区間及び p 値を ANCOVA により算出した。2 つの第 3 相試験は同様のデザインで被験者集団も類似していることから、治療と試験の交互作用については正式な検定を行わなかった。

治療中止評価期（Week 32～52）の PASI-75 が消失するまでの時間解析では、Week 32 に PASI-75 を達成し再割付されたすべての被験者を対象とし、中央値及びその両側 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法により推定した。群間比較では試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）を層別因子とした層別

Log-rank 検定で両側 p 値を算出した。また、因子として治療を含めた層別 Cox 回帰モデル（層別因子は試験［PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験］）によりハザード比（両側 95%信頼区間）を推定した。

ベースラインでの PPPGA スコアが 3（中等度）以上の被験者で、Week 16 に PPPGA スコアが 0 又は 1（消失又はほぼ消失）で、かつベースラインから 2 点以上減少した割合についても、2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の併合解析を行った。

部分集団解析は、Week 16（プラセボ対照期）での PASI-75、PASI-50 及び sPGA 反応について実施した。要約及び解析は FAS を用いて行い、欠測値は LOCF 法により補完した。各部分集団での 2 値変数の評価項目は、投与群別の未調整の反応率、反応率の未調整の群間差及び反応率の調整済みの群間差を評価し、部分集団をとおして治療効果が一貫しているかを評価した。調整済みの群間差には、CMH の重みづけを用いて算出した試験全体（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の群間差の加重平均値及びその両側 95%信頼区間（加重平均値に対する正規近似）を用いた。

3.2.4. 外国第 3 相試験の併合解析の結果

プラセボ対照期（Week 0～16）及び維持投与期（Week 16～32）でも、2 試験のデザインが同じであることから併合解析を行った。治療中止評価期（Week 32～52）では、Week 32 での再割付の基準及びアプレミラストを再投与する際の基準が試験間で異なるため、PASI-75 が初めて消失するまでの時間及び sPGA 反応が初めて消失するまでの時間のみ併合解析した。PASI-75 が初めて消失するまでの時間には Week 32 に PASI-75 を達成した被験者のみ、sPGA 反応が初めて消失するまでの時間には Week 32 に sPGA 反応を達成した被験者のみを含めた。なお、sPGA 反応が初めて消失するまでの時間は事後解析であった。

事前に規定した PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の併合解析では、多重性を調整していないことから、本項で示す群間比較のための p 値はすべて nominal として取り扱った。

3.2.4.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

3.2.4.1.1. 主要評価項目

主要解析（LOCF 法で Week 16 の欠測値を補完）による併合解析では、Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 119）、各試験での結果と同様であった。

Table 119: 主要評価項目：Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）

Endpoint	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
Subjects who achieved PASI-75, n (%)	23 (5.5)	265 (31.7)
Treatment comparison (apremilast – placebo)[a]		
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	26.2 (22.4, 30.0)
2-sided p-value[b]	--	*< 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] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009) using Cochran-Mantel-Haenszel weights. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the weighted average.

[b] Two-sided p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009). P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant.

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

NRI（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.1.2）及び PP 集団（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.1.3）での感度分析の結果は主要解析での結果を支持するものであった。NRI では、Week 16 までに中止した場合や Week 16 に PASI の評価がない場合は無効とした。PP 集団には、

治験実施計画書に従ってランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与され、投与開始後に PASI 又は sPGA の評価が 1 回以上あり、主要評価項目及び主な副次的評価項目の評価に大きく影響を及ぼす可能性のある逸脱がない被験者を含めた。

3.2.4.1.2. 主な副次的評価項目

Week 16 の sPGA 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 120）、個々の試験結果と同様であった。アプレミラストの投与による sPGA 反応は Week 2 から認められ（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.3.1）、sPGA 反応率はプラセボ対照期の間、経時的に高くなった（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.3.2）。

Table 120: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）

Endpoint	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
Subjects achieving sPGA of 0 or 1 with at least a 2-point reduction from baseline, n (%)	17 (4.1)	178 (21.3)
Treatment comparison (apremilast – placebo)		
Difference in proportions (95% CI) [a]	--	17.2 (13.9, 20.6)
2-sided p-value[b]	--	*< 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] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009) using Cochran-Mantel-Haenszel weights. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the weighted average.

[b] Two-sided p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009). P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant.

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: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.2.1.1.1.

NRI（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.1.2）及び PP 集団（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.1.3）での感度分析の結果は、主要解析での結果を支持するものであった。NRI では、Week 16 までに中止した場合や Week 16 に sPGA の評価がない場合は無効とした。PP 集団には、治験実施計画書に従ってランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与され、投与開始後に PASI 又は sPGA の評価が 1 回以上あり、主要評価項目及び主な副次的評価項目の評価に大きく影響を及ぼす可能性のある逸脱がない被験者を含めた。

3.2.4.1.3. その他の評価項目

本項では有効性のその他の評価項目として以下の項目を評価した。

- PASI スコアのベースラインからの変化率（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.1.3.1 項）
- PASI-50 反応率（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.1.3.2 項）
- SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.1.3.3 項）
- PASI-75/sPGA 反応率（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.1.3.4 項）
- PASI-50、PASI-75 又は PASI-90 の反応率（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.1.3.5 項）
- PPPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.1.3.6 項）

上述以外の評価項目（以下に記載）でも、一貫して APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高い効果が認められた。

- 乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.3.1.1 及び Table 14.2.3.1.2）
- DLQI
  - DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.5.1.1 及び Table 14.2.5.1.2）
  - DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.5.1.3.1、Table 14.2.5.1.3.2 及び Table 14.2.5.1.4）
  - 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（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.5.1.5.1、Table 14.2.5.1.5.2、及び Table 14.2.5.1.6）
- VAS を用いた評価
  - そう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.1.1 及び Table 14.2.4.1.1.2）
  - そう痒 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.1.3、Table 14.2.4.1.1.4 及び Table 14.2.4.1.1.5）
  - 皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.2.1 及び Table 14.2.4.1.2.2）
  - 皮膚不快感／疼痛 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.2.3、Table 14.2.4.1.2.4 及び Table 14.2.4.1.2.5）
  - 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（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.3.1 及び Table 14.2.4.1.3.2）
  - 被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.3.3、Table 14.2.4.1.3.4 及び Table 14.2.4.1.3.5）
  - PsA による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.4.1 及び Table 14.2.4.1.4.2）
  - PsA による疼痛 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.1.4.3、Table 14.2.4.1.4.4 及び Table 14.2.4.1.4.5）
- 健康関連 QOL
  - SF-36v2 の PCS スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.1.2）及びカテゴリーデータの要約（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.1.6）
  - SF-36v2 の 8 つの下位尺度スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.1.3、Table 14.2.6.1.5 及び Table 14.2.6.1.7）及びカテゴリーデータの要約（有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.1.7）
  - PHQ-8 スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.10.1.1 及び Table 14.2.10.1.2）

- EQ-5D スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.11.1.1、Table 14.2.11.1.2、Table 14.2.11.1.3 及び Table 14.2.11.1.4）
- WLQ-25 スコアのベースラインからの変化量（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.12.1.1、Table 14.2.12.1.2 及び Table 14.2.12.1.3）

• 爪乾癬
- NAPSI スコアのベースラインからの変化率（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.7.1.1 及び Table 14.2.7.1.5）
- NAPSI-50 反応率（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.7.1.2、Table 14.2.7.1.3 及び Table 14.2.7.1.4）
- 爪乾癬を合併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（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.7.1.6）

• 頭皮乾癬
- ScPGA スコアが 0（消失）又は 1（最小）に改善した被験者の割合（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.8.1.1、Table 14.2.8.1.2、Table 14.2.8.1.3 及び Table 14.2.8.1.4）

3.2.4.1.3.1. 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率（減少率）は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく（Table 121）、各試験の結果と同様であった。Week 16 の変化率の中央値はプラセボ群で−15.0%、APR 30 BID 群で−57.0%であった。

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）

Visit	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
Baseline, n[a]	414	828
Mean ± SD	19.57 ± 7.573	18.82 ± 7.143
Median (min – max)	17.55 (11.2 – 59.3)	16.60 (12.0 – 60.0)
Week 16		
Mean ± SD	16.53 ± 9.729	9.19 ± 7.748
Median (min – max)	14.75 (0.0 – 56.7)	7.20 (0.0 – 60.0)
Mean percent change from baseline ± SD	-16.4 ± 35.00	-51.7 ± 33.19
Median percent change from baseline (min – max)	-15.0 (-100 – 158)	-57.0 (-100 – 88)
LS Mean (SE)[b]	-16.5 (1.66)	-51.6 (1.17)
2-sided 95% CI for LS mean[b]	(-19.8, -13.3)	(-53.9, -49.3)
Treatment comparison (apremilast – placebo)		
Difference in LS Means (2-sided 95% CI)[b]	--	-35.1 (-39.1, -31.1)
2-sided p-value[b]	--	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value are included.

[b] Based on analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16. The model includes treatment group and study (pooled analysis only) as factors and the baseline as a covariate, and the LS means and p-value adjusted by covariate are provided. The P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.1.7.

3.2.4.1.3.2. Week 16 の PASI-50 反応率

Week 16 の PASI-50 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 122）、各試験での結果と同様であった。

Table 122: Week 16 の PASI-50 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）

Endpoint	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
Subjects who achieved PASI-50 at Week 16, n (%)	75 (17.9)	482 (57.7)
Treatment comparison (apremilast – placebo)		
2-sided 95% CI for adjusted difference (%)[a]	--	39.8 (34.8, 44.7)
2-sided p-value for adjusted difference[b]	--	*< 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] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009) using Cochran-Mantel-Haenszel weights. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the weighted average.

[b] Two-sided p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009). P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant.

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

NRI（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.1.2）及び PP 集団（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.1.3）での感度分析の結果は、上述の結果を支持するものであった。NRI では、Week 16 までに中止した場合や Week 16 の PASI の評価がない場合は無効とし、PP 集団には有効性の結果に大きく影響を及ぼす可能性のある逸脱があった被験者を除外した。

3.2.4.1.3.3. 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 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの改善（増加量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく（Table 123）、各試験の結果と同様であった。ベースラインでの MCS スコアの平均値はプラセボ群 46.44、APR 30 BID 群 45.69 であり、Week 16 の変化量の平均値はプラセボ群−0.69、APR 30 BID 群で 2.45 であった。

アプレミラストの投与により、Week 4 から MCS スコアが明らかに改善した（プラセボ対照期では Week 4、8 及び 16 に評価）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.1.4）。

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）

Visit	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
Baseline, n[a]	404	823
Mean± SD	46.44 ± 11.905	45.69 ± 12.583
Median (min – max)	49.83 (9.2 – 66.1)	49.02 (0.9 – 67.7)
Week 16		
Mean ± SD	45.74 ± 12.825	48.14 ± 12.092
Median (min – max)	49.06 (0.8 – 64.3)	51.64 (5.6 – 67.5)
Mean change from baseline ± SD	-0.69 ± 9.614	2.45 ± 9.706
Median change from baseline (min – max)	0.02 (-34.1 – 38.0)	1.77 (-39.1 – 41.5)
LS Mean (SE)[b]	-0.69 (0.481)	2.45 (0.337)
2-sided 95% CI for LS mean[b]	(-1.64, 0.25)	(1.79, 3.11)
Treatment comparison (apremilast – placebo)		
Difference in LS means (2-sided 95% CI)[b]	--	3.14 (1.99, 4.29)
2-sided p-value[b]	--	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; SE = standard error; 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 analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16. The model includes treatment group and study (pooled analysis only) as factors and the baseline 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.

Note: Higher scores indicate improvement.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.6.1.1, Table 14.2.6.1.4.

3.2.4.1.3.4. 複合評価項目：Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率

Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率（複合評価項目）は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 124）、各試験での結果と同様であり、PP 集団でも同様であった（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.2.1.4.2）。

Table 124: Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率（FAS、LOCF）（併合解析）

Endpoint	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
Subjects achieving both PASI-75 and sPGA of 0 or 1 with at least a 2-point reduction from baseline, n (%)	16 (3.8)	165 (19.7)
Treatment comparison (apremilast – placebo)		
Difference in proportions (95% CI)[a]	--	15.9 (12.7, 19.2)
2-sided p-value[b]	--	*< 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] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009) using Cochran-Mantel-Haenszel weights. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the weighted average.

[b] Two-sided p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the strata (Studies PSOR-008 or PSOR-009). P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally 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: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.2.1.4.1.

3.2.4.1.3.5. PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率

PASI-50 及び PASI-75 の反応率は、すべての評価時期で APR 30 BID 群はプラセボ群より高く、群間差は PASI-50 では Week 2 から、PASI-75 では Week 4 から、PASI-90 では Week 8 から認められ、（Table 125）これらは各試験での結果と同様であった。また、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（それぞれ 9.4%及び 0.7%、nominal $p < 0.0001$）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.8）。

プラセボ対照期に PASI-75 を達成した被験者で初めて PASI-75 を達成するまでの時間の平均値は APR 30 BID 群で 10.1 週（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.10）、PASI-50 を達成した被験者で初めて PASI-50 を達成するまでの時間は APR 30 BID 群で 7.0 週であった（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.10）。

プラセボ対照期の評価時期別の結果は、5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.4.2（PASI-75）、Table 14.2.1.1.5.2（PASI-50）及び Table 14.2.1.1.9.2（PASI-90）に示す。

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）

Endpoint Visit	Placebo (n = 419)	APR 30 BID (n = 836)
PASI-50, n (%) [95% CI][a,b]		
Week 2	9 (2.1) [1.0, 4.0]	86 (10.3) [8.3, 12.5]
Week 4	30 (7.2) [4.9, 10.1]	257 (30.7) [27.6, 34.0]
Week 8	46 (11.0) [8.2, 14.4]	414 (49.5) [46.1, 53.0]
Week 12	51 (12.2) [9.2, 15.7]	478 (57.2) [53.7, 60.6]
Week 16	70 (16.7) [13.3, 20.6]	462 (55.3) [51.8, 58.7]
PASI-75, n (%) [95% CI][a,b]		
Week 2	0 (0.0) [0.0, 0.9]	7 (0.8) [0.3, 1.7]
Week 4	4 (1.0) [0.3, 2.4]	46 (5.5) [4.1, 7.3]
Week 8	4 (1.0) [0.3, 2.4]	158 (18.9) [16.3, 21.7]
Week 12	14 (3.3) [1.8, 5.5]	223 (26.7) [23.7, 29.8]
Week 16	21 (5.0) [3.1, 7.6]	260 (31.1) [28.0, 34.4]
PASI-90, n (%) [95% CI][a,b]		
Week 2	0 (0.0) [0.0, 0.9]	0 (0.0) [0.0, 0.4]
Week 4	1 (0.2) [0.0, 1.3]	6 (0.7) [0.3, 1.6]
Week 8	0 (0.0) [0.0, 0.9]	31 (3.7) [2.5, 5.2]
Week 12	2 (0.5) [0.1, 1.7]	66 (7.9) [6.2, 9.9]
Week 16	2 (0.5) [0.1, 1.7]	79 (9.4) [7.6, 11.6]

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[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.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.4.1, Table 14.2.1.1.5.1, Table 14.2.1.1.9.1.

3.2.4.1.3.6. 掌蹠乾癬

ベースラインに PPPGA スコアが 3（中等度）又は 4（重度）であった被験者での、Week 16 に 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より高かったが有意（nominal）ではなく（Table 126）、プラセボ群 31.0%、APR 30 BID 群 47.0%であった。

評価時期別の改善割合を 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.9.1.2 及び Table 14.2.9.1.3 に、PPPGA スコアのシフトテーブルを Table 14.2.9.1.4 に示した。

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）

Endpoint	Placebo (n = 42)	APR 30 BID (n = 83)
Subjects who achieved an improvement of PPPGA scores to 0 and 1 at Week 16, n (%)	13 (31.0)	39 (47.0)
Treatment comparison (apremilast – placebo)		
Difference in proportions (2-sided 95% CI)[a]	--	17.2 (-0.2, 34.7)
2-sided p-value for adjusted difference[b]	--	0.0649

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

[a] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the strata (PSOR-008 or PSOR-009) using Cochran-Mantel-Haenszel weights. Two-sided 95% CI is based on the normal approximation to the weighted average.

[b] Two-sided p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the strata (PSOR-008 or PSOR-009).

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: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.9.1.1.

3.2.4.2. 維持投与期（Week 16～32）

維持投与期（Week 16～32）では、有効性のその他の評価項目として以下の項目を評価した。

- PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率、並びに PASI スコアのベースラインからの変化率（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.2.1.1 項）
- sPGA 反応率（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.2.1.2 項）
- PPPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（2.7.3［局面型乾癬］3.2.4.2.1.3 項）

上述以外の評価項目（以下に記載）は本項に記載しなかった。

- 乾癬病変の BSA（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.3.2）
- DLQI
  - DLQI 合計スコア（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.5.2.1）
  - DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.5.2.2.1 及び Table 14.2.5.2.2.2）
  - 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（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.5.2.3.1 及び Table 14.2.5.2.3.2）
- VAS を用いた評価
  - そう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.1.1）
  - そう痒 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.1.2 及び Table 14.2.4.2.1.3）
  - 皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.2.1）

- 皮膚不快感／疼痛 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.2.2 及び Table 14.2.4.2.2.3）
- 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（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.3.1）
- 被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.3.2 及び Table 14.2.4.2.3.3）
- PsA による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.4.1）
- PsA による疼痛 VAS スコアがベースラインで 10 mm 超であった被験者での、ベースラインから 10 mm 以上減少した被験者の割合（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.4.2.4.2 及び Table 14.2.4.2.4.3）

- 健康関連 QOL
  - SF-36v2 の MCS スコア及び PCS スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.2.1）及びカテゴリーデータの要約（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.2.3）
  - SF-36v2 スコアの 8 つの下位尺度スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.2.2）及びカテゴリーデータの要約（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.6.2.4）
  - PHQ-8 スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.10.2）
  - EQ-5D スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.11.2.1 及び Table 14.2.11.2.2）
  - WLQ-25 スコアのベースラインからの変化量（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.12.2）

- 爪乾癬
  - NAPSI スコアのベースラインからの変化率（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.7.2.3）
  - NAPSI-50 反応率（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.7.2.1 及び Table 14.2.7.2.2）
  - 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（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.7.2.4）

- 頭皮乾癬
  - ScPGA スコアが 0（消失）又は 1（最小）に改善した被験者の割合（評価時期別）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.8.2.1、Table 14.2.8.2.2 及び Table 14.2.8.2.3）

3.2.4.2.1. その他の評価項目

3.2.4.2.1.1. PASI スコア

維持投与期の Week 24 及び Week 32 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率を Table 127 に示す。Week 24 及び Week 32 は、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に切り替えた被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）がアプレミラストをそれぞれ 8 週間及び 16 週間投与された時点である。Week 24 の PASI-75 反応率はプラセボ/APR 30 BID 群で 24.6%、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）で 29.8%であった。Week 32 の PASI-75 反応率は、プラセボ対照期の投与群に関係なく同程度であった。

Week 32 の PASI スコアのベースラインからの変化率は、平均値がプラセボ/APR 30 BID 群−61.5%、APR 30 BID/APR 30 BID 群−61.0%。中央値がそれぞれ−63.0%、−66.0%で（Table 127）、いずれも Week 16 より高かった（Week 16 の平均値：プラセボ群−18.9%、APR 30 BID 群−54.9%、中央値：プラセボ群−18.0%、APR 30 BID 群−62.0%）（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.1.7）。

なお、維持投与期での PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 については、それぞれ 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.2.2.2、Table 14.2.1.2.1.2 及び Table 14.2.1.2.3.2 に示す。

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）

Endpoint Visit	Placebo/APR 30 BID (n = 353)[a]	APR 30 BID/APR 30 BID (n = 836)[b]
PASI-50, n (%) [95% CI][c,d]		
Week 24	210 (59.5) [54.2, 64.7]	459 (54.9) [51.5, 58.3]
Week 32	227 (64.3) [59.1, 69.3]	427 (51.1) [47.6, 54.5]
PASI-75, n (%) [95% CI][c,d]		
Week 24	87 (24.6) [20.2, 29.5]	249 (29.8) [26.7, 33.0]
Week 32	107 (30.3) [25.6, 35.4]	227 (27.2) [24.2, 30.3]
PASI-90, n (%) [95% CI][c,d]		
Week 24	24 (6.8) [4.4, 9.9]	93 (11.1) [9.1, 13.5]
Week 32	31 (8.8) [6.0, 12.2]	94 (11.2) [9.2, 13.6]
Percent change in PASI score from baseline		
Week 24, n	339	697
Mean ± SD	-54.5 ± 26.64	-59.2 ± 28.48
Median (min – max)	-58.0 (-100 – 46)	-65.0 (-100 – 70)
2-sided 95% CI for mean	(-57.4, -51.7)	(-61.3, -57.1)
Week 32, n	314	616
Mean ± SD	-61.5 ± 24.94	-61.0 ± 27.98
Median (min – max)	-63.0 (-100 – 77)	-66.0 (-100 – 61)
2-sided 95% CI for mean	(-64.3, -58.7)	(-63.2, -58.7)

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.

[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.

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.2.1.1, Table 14.2.1.2.2.1, Table 14.2.1.2.3.1, Table 14.2.1.2.4.

3.2.4.2.1.2. 医師による静的全般評価（sPGA）

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）で同程度であった（Table 128）。Week 24 では APR 30 BID/APR 30 BID 群でプラセボ/APR 30 BID 群（アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回を 8 週間投与された被験者）より高く、Week 32 ではプラセボ

/APR 30 BID 群（アプレミラストを 16 週間投与）と APR 30 BID/APR 30 BID 群（32 週間投与）で同程度であった。

維持投与期での sPGA 反応は 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.2.2.2 に示す。

Table 128: 維持投与期（Week 16～32）の sPGA 反応率（FAS）（併合解析）

Visit	Placebo/APR 30 BID (n = 353)[a]	APR 30 BID/APR 30 BID (n = 836)[b]
Week 24		
n (%) [95% CI][c]	62 (17.6) [13.7, 21.9]	193 (23.1) [20.3, 26.1]
Week 32		
n (%) [95% CI][c]	87 (24.6) [20.2, 29.5]	184 (22.0) [19.2, 25.0]

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.
[c] Two-sided 95% CI based on the Clopper-Pearson method.
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: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.2.2.1.

3.2.4.2.1.3. 掌蹠乾癬

ベースラインの PPPGA スコアが 3 以上（中等度以上）であった被験者で、0 又は 1（消失又はほぼ消失）に改善した割合は、Week 24 及び 32 のいずれもプラセボ/APR 30 BID 群で APR 30 BID/APR 30 BID 群より高く（Table 129）、各試験での結果と同様であった。ただし、ベースラインの PPPGA スコアが 3 以上（中等度以上）であった被験者が少なかったことから、PPPGA 反応率について意義のある結論を導き出すことは難しいと考えられる。

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）

Visit	Placebo/APR 30 BID (n= 36)[a]	APR 30 BID/APR 30 BID (n = 83)[b]
Week 24		
n (%) [95% CI][c]	20 (55.6) [38.1, 72.1]	41 (49.4) [38.2, 60.6]
Week 32		
n (%) [95% CI][c]	22 (61.1) [43.5, 76.9]	38 (45.8) [34.8, 57.1]

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis 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.
[c] 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). Response includes improvement from baseline score 3 or above to 0 or 1.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.9.2.1.

3.2.4.3. 治療中止評価期（Week 32～52）

Week 32 に PASI-75 を達成し再割付された被験者を対象に、治療中止評価期で PASI-75 が初めて消失するまでの時間について解析した。PSOR-008 試験では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で PASI-75 を達成した被験者のうち 4 名が誤って Week 32 に再割付されなかった。また、Week 32 に sPGA 反応を達成し Week 32 に再割付された被験者を対象に、sPGA 反応が初めて消失するまでの時間について解析した。

3.2.4.3.1. Week 32 に再割付された被験者

3.2.4.3.1.1. PASI-75 が初めて消失する（効果消失）までの時間

PASI-75 が初めて消失する（効果消失）までの時間は個々の試験と同様であった。Week 32 に PASI-75 を達成した被験者のうちプラセボに再割付された（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）のは 2 試験で 108 名であり、APR 30 BID に再割付された（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）のは 113 名であった（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.3.1）。このうち PASI-75 が消失したのは、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 91 名、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 57 名であり、消失までの時間（Week 32 からの時間）の中央値はそれぞれ 4.4 週及び 20.1 週であった（nominal $p < 0.0001$）（Table 130）。打切りとなった（PASI-75 が消失するまでの時間を算出できなかった、又は PASI-75 を維持した）のはそれぞれ 17 名及び 56 名であった。APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では、効果消失後も投与を継続したことにより、再度 PASI-75 を達成した被験者も認められた。

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）

Endpoint	APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 108)[a]	APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 113)[b]
Number of subjects who lost PASI-75	91	57
Number of censored subjects[c]	17	56
Median time to loss in weeks (95% CI)[d]	4.4 (4.0, 8.0)	20.1 (14.0, --)
Hazard ratio (95% CI)[e]	--	2.866 (2.038, 4.031)
2-sided p-value[f]	--	*< 0.0001*

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

[a] Subjects who were PASI-75 responders and were rerandomized to placebo at Week 32.

[b] Subjects who were PASI-75 responders and 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.

[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 stratified by study (Studies PSOR-008 or PSOR-009) with treatment as the independent variable. The hazard for loss of PASI-75 response increased 286% due to APR 30 BID treatment withdrawal.

[f] The 2-sided p-value for the treatment comparison is based on the log-rank test stratified by study (Studies PSOR-008 or PSOR-009). P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant.

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 topical/photo or other effective psoriasis therapies, or resumption of 30 mg BID, or discontinuation, or Week 52 if no loss (censored).

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.3.2.

3.2.4.3.1.2. PASI-75 反応

APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では、PASI-75 が消失した 57 名のうち 52.6%は PASI-75 をやや下回る程度（PASI-70～74）で、約 86%は PASI-60 を超えていた（Table 131）。APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群では、PASI-75 が消失した 91 名のうち 25.3%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。

Week 32 に PASI-75 を達成し再割付された被験者での PASI-75 が初めて消失したときの PASI スコアの変化率の要約を 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.3.4 に、Week 32 に PASI-75 を達

成した被験者での治療中止評価期の PASI スコアの変化率を 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.3.7 に示す。

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）

Endpoint	APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 91)[a]	APR 30 BID/ APR 30BID/ APR 30 BID (n = 57)[b]
PASI score percent change category at loss of PASI-75 after Week 32, n (%)		
Worse than -49	18 (19.8)	3 (5.3)
-50 to -54	3 (3.3)	1 (1.8)
-55 to -59	6 (6.6)	4 (7.0)
-60 to -64	18 (19.8)	5 (8.8)
-65 to -69	23 (25.3)	14 (24.6)
-70 to -74	23 (25.3)	30 (52.6)

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; 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: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.3.3.

Week 32 に APR 30 BID に再割付された被験者では Week 52 の PASI-75 反応率は 61.1%で（Table 132）、Week 32 にプラセボに再割付された被験者では、アプレミラスト投与を 20 週間（Week 52 まで）中止した後も PASI-75 が持続していた割合は低かった（9.3%）。プラセボ投与期間中に PASI-75 が消失した被験者の多くでアプレミラストの投与再開後に効果が認められ、Week 32 にプラセボに再割付された 108 名のうち 79 名は Week 52 の時点でアプレミラスト投与を再開しており、このうち 40 名が Week 52 に PASI-75 を達成した（5.3.5.3.1 項 有効性併合解析［PSOR］Table 14.2.1.3.6）。

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）

Time point	PASI-75 Achieved from Week 0[a]	Number (%) of Subjects		
		APR 30 BID/APR 30 BID/Placebo (n = 108)[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 (n = 113)[c]
Week 32	Yes	108 (100.0)	--	113 (100.0)
	No	0 (0.0)	--	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	--	0 (0.0)
Week 34	Yes	66 (61.1)	--	84 (74.3)
	No	36 (33.3)	--	22 (19.5)
	Missing	6 (5.6)	--	7 (6.2)
Week 36	Yes	43 (39.8)	10 (9.3)	85 (75.2)
	No	34 (31.5)	18 (16.7)	24 (21.2)
	Missing	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (3.5)
Week 52	Yes	10 (9.3)	40 (37.0)	69 (61.1)
	No	17 (15.7)	33 (30.6)	37 (32.7)
	Missing	2 (1.9)	6 (5.6)	7 (6.2)[f]

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] PASI-75 response status is relative to the original baseline of the study. Subjects discontinued were included as missing.

[b] Subjects who were PASI-75 responders and rerandomized to placebo at Week 32. Subjects in PSOR-008 were retreated with APR 30 BID upon the first assessment with loss of PASI-75; subjects in PSOR-009 were retreated with APR 30 BID upon the first assessment with loss of 50% PASI improvement obtained at Week 32.
[c] Subjects who were PASI-75 responders and 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 in Study PSOR-008 (1011029, 1011032) 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.
Note: Subjects are counted as non PASI-75 responders after they received additional topical/photo or other effective psoriasis therapies in the phase.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.3.5.

3.2.4.3.1.3. sPGA 反応が初めて消失するまでの時間

Week 32 に sPGA 反応を達成した被験者で sPGA 反応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 4.4 週、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 20.9 週であった（nominal $p < 0.0001$）（Table 133）。

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）

Endpoint	APR 30 BID/ APR 30 BID/ Placebo (n = 81)[a]	APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID (n = 83)[b]
Number of subjects who lost sPGA	60	35
Number of censored subjects[c]	21	48
Median time to loss in weeks (95% CI)[d]	4.4 (4.0, 6.1)	20.9 (20.3, --)
Hazard ratio (95% CI)[e]	--	3.948 (2.505, 6.223)
2-sided p-value[f]	--	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; sPGA = Static Physician Global Assessment.
[a] Subjects who achieved an sPGA response at Week 32 and were rerandomized to placebo at Week 32.
[b] Subjects who achieved an 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) 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 stratified by study (Studies PSOR-008 or PSOR-009) with treatment as the independent variable. The hazard for loss of sPGA response increased 394% due to APR 30 BID treatment withdrawal.
[f] The 2-sided p-value for the treatment comparison is based on the log-rank test stratified by study (Studies PSOR-008 or PSOR-009). P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant.
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 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).
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.2.3.1.

3.3. 外国第 3 相試験の部分集団での結果の比較

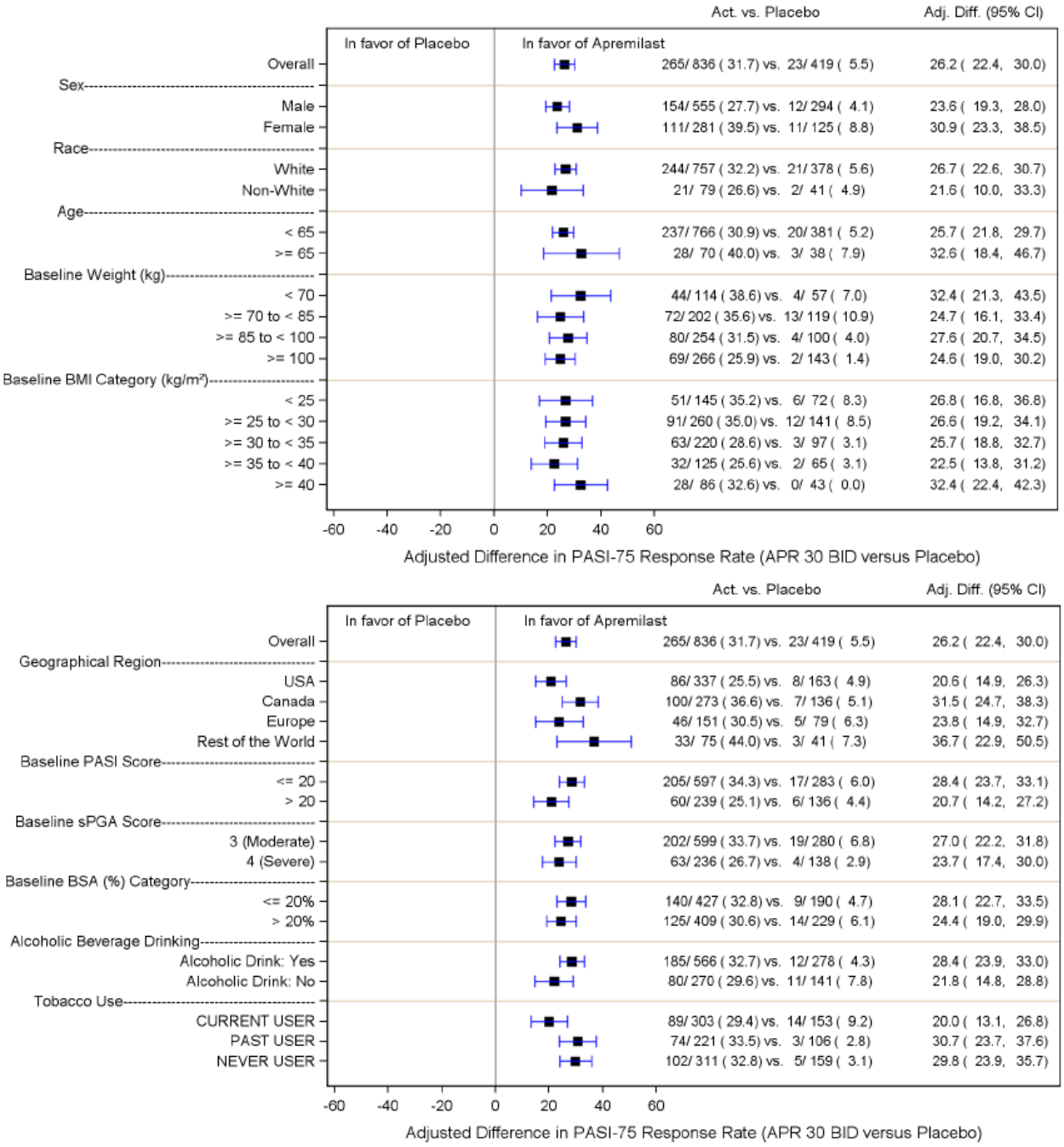
主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率、主な副次的評価項目である Week 16 の sPGA 反応率及び Week 16 の PASI-50 反応率について、部分集団でのアプレミラストの有効性を評価した。

人口統計学的因子（性別、人種、年齢、体重、BMI、地域、ベースライン時の PASI、sPGA 及び BSA、アルコール摂取及び喫煙の状況）、ベースライン時の疾患特性（局面型乾癬の罹病期間、乾癬の病型）、前治療のレジメン数及び種類（光線療法、既存の全身療法、生物学的製剤による治療）について部分集団解析し、要約及び解析は FAS で行い、LOCF 法により欠測値を補完した。

Week 16 の PASI-75 反応率はすべての部分集団で APR 30 BID 群はプラセボ群より高く（Figure 34、Figure 35 及び Figure 36）、Week 16 の sPGA 反応率もすべての部分集団で APR 30 BID 群はプラセボ群より高かった（Figure 37、Figure 38 及び Figure 39）。

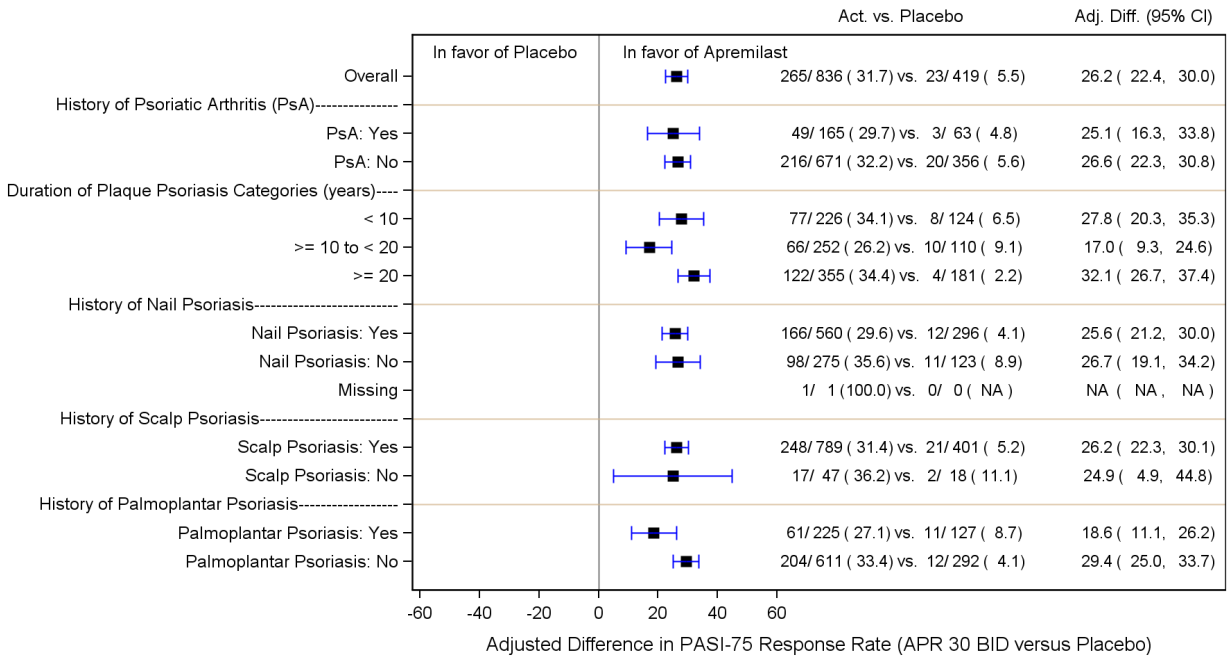
意義ある評価ができるだけの十分な数の被験者がいる部分集団では、PASI-50 反応率でも PASI-75 反応率の部分集団解析の結果を支持するものであった。PASI-50 反応率の部分集団解析の結果を 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.2.2 に示す。

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）



Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; BSA = body surface area; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment; USA = United States of America; vs = versus.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1.

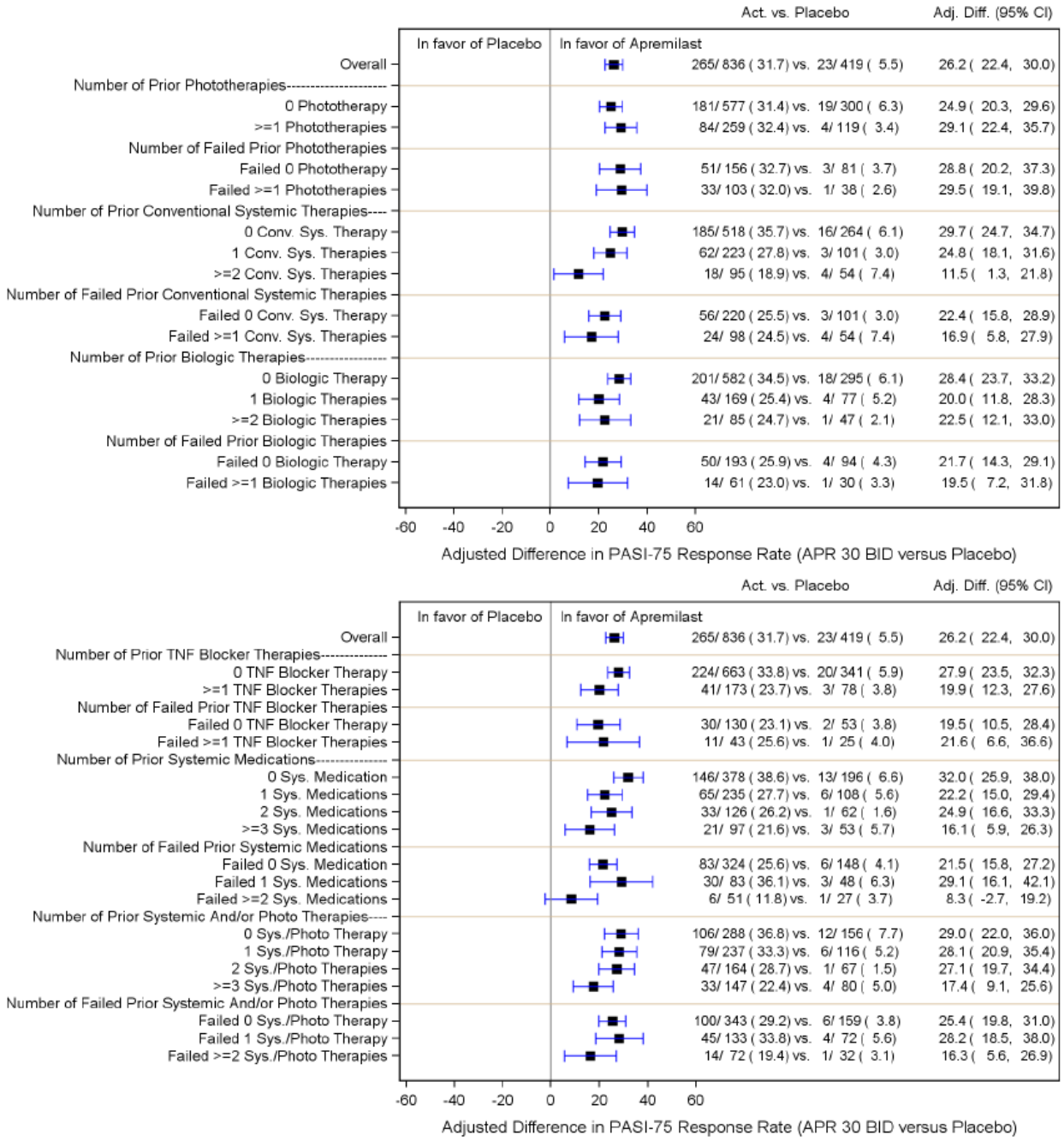
Figure 35:Week 16 の PASI-75 反応率の部分集団解析：ベースライン時の疾患特性（FAS、LOCF）（併合解析）



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

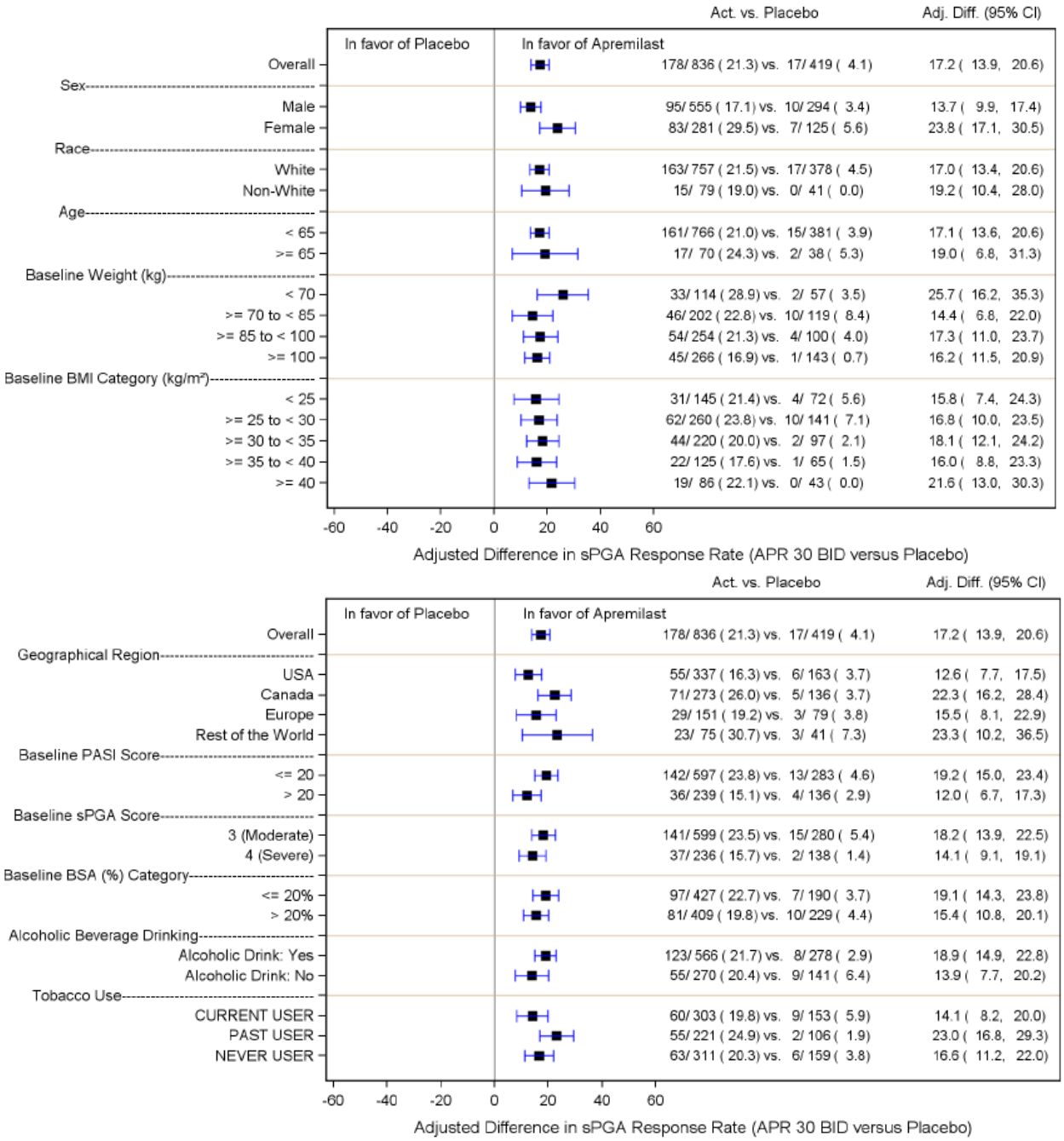
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1.

Figure 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）



Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Conv = conventional; Diff = difference; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Sys = systemic; TNF = tumor necrosis factor; vs = versus.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR） Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.2.1.

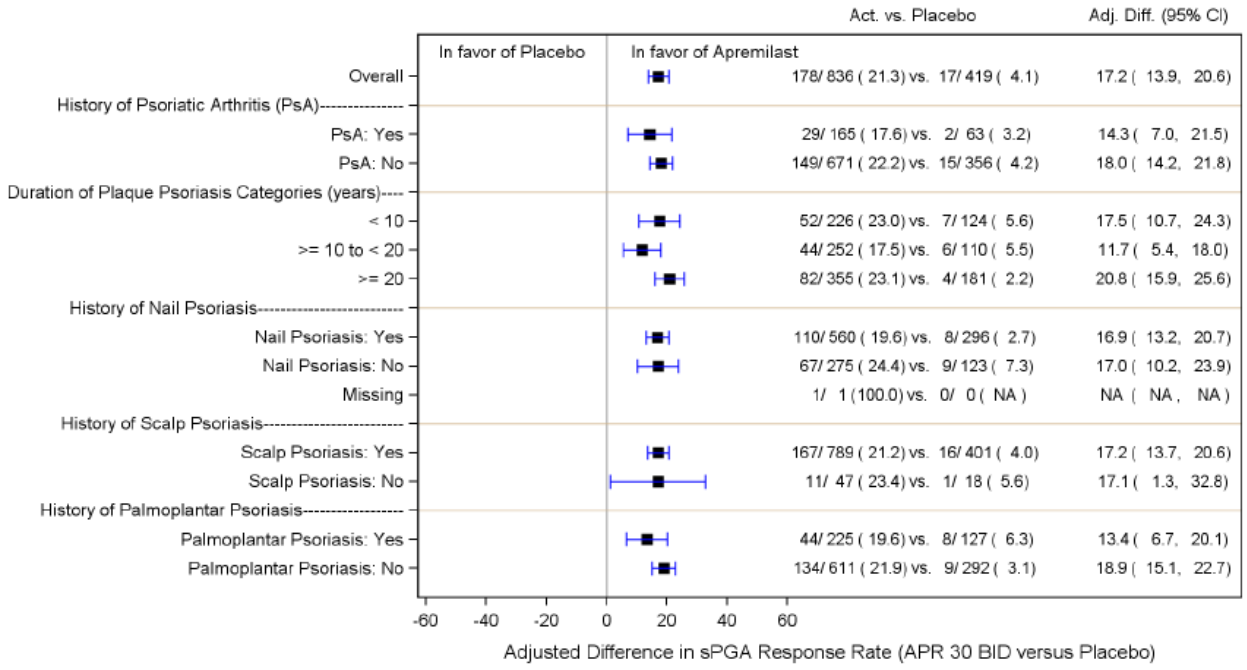
Figure 37:Week 16 の sPGA 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、LOCF）（併合解析）



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

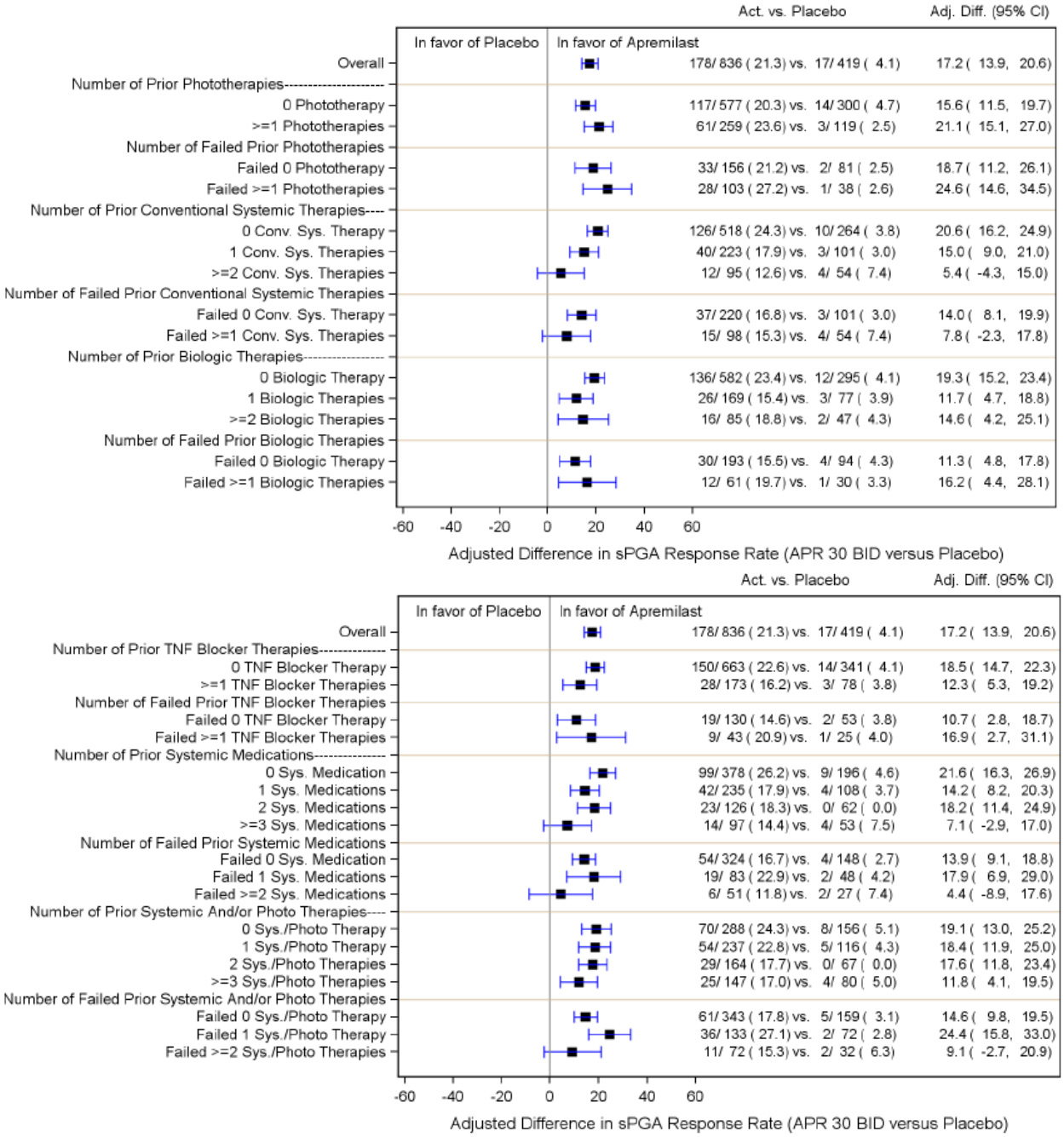
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR） Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.2.

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）



Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; NA = not applicable; PsA = psoriatic arthritis; sPGA = Static Physician Global Assessment; vs = versus.
Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR） Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.2.

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）



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

Source: 5.3.5.3.1 項 有効性併合解析（PSOR）Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.2.

3.4. 有効性の結果のまとめ

3.4.1. 日本人患者での有効性

PSOR-011 試験は、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者を対象にアプレミラストの 2 用量を経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する後期第 2 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量設定試験である。PSOR-011 試験をブリッジング試験とし、ブリッジング対象試験として 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）を用いることを計画した。

PSOR-011 試験は、プラセボ対照期（16 週間）、実薬投与期（52 週間）及び観察追跡期（投与終了後 4 週間）で構成された。20 歳以上で、乾癬病変の BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 点以上の局面型乾癬患者を対象とし、有効性は Week 40（又は早期中止）までの結果を示した。

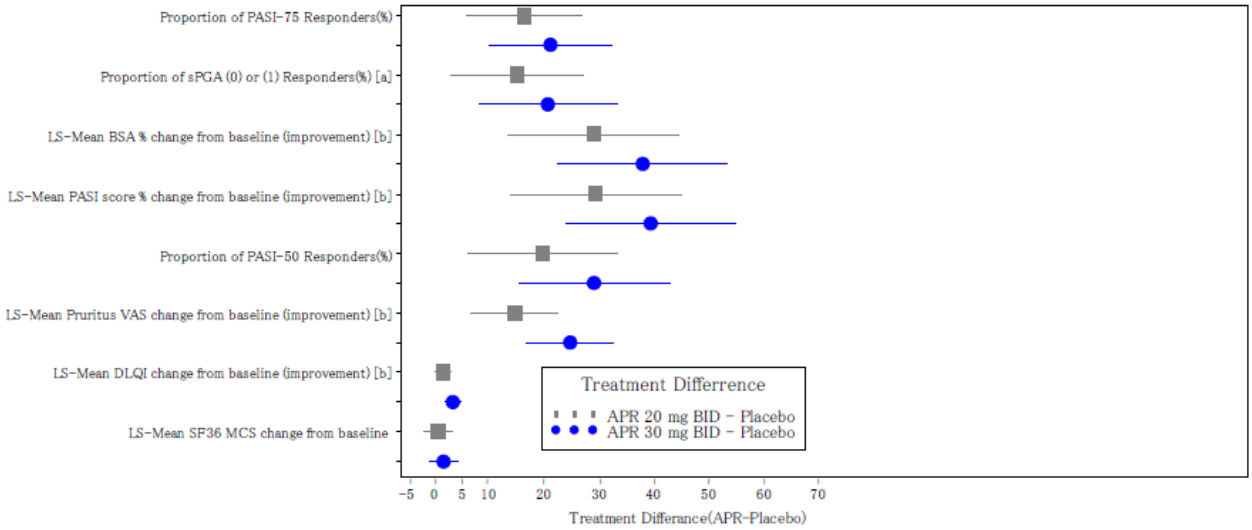
日本人成人の中等症～重症の局面型乾癬患者 254 名が、ベースライン時にプラセボ、アプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与に 1 : 1 : 1 でランダム割付された。ベースラインの疾患特性及び病歴は 3 群で同様であり、すべて日本人で、約 80%が男性、平均年齢は 50.8 歳で、PsA を有していたのは 5 名であった。ベースラインの体重（平均値、以下同じ）は 69.93 kg、BMI は 25.1 kg/m^2 で、PASI スコアは 21.20 点、罹病期間は 12.95 年、乾癬病変の BSA は 30.3%であった。約 42%で乾癬は重症（PASI スコアが 20 点超）であり、64.2%で乾癬病変の BSA が 20%を超えており、sPGA が 4（著明）又は 5（重度）であった被験者は約 30%であった。また、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。

PSOR-005 試験（2.7.3［局面型乾癬］3.2.2.1 項）と同様に、PSOR-011 試験でも日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者で明らかな用量反応性が認められた。Week 16 の 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く（それぞれ $p = 0.0032$ 及び $p = 0.0003$）、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［例：LOCF、NRI］等）でも同様の結果であった。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）で部分集団解析を行った結果、主要解析と同様に、APR 30 BID 群の治療ベネフィットは一貫してプラセボ群より良好であった。
APR 20 BID 群では部分集団で一貫した結果が得られなかった。

主な副次評価項目はベースライン時に sPGA スコアが 3（中等度）以上の被験者で Week 16 に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した割合（sPGA 反応率）で、本評価項目でも用量反応性が認められた。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）でも同様の結果であった。

Week 16 でのその他の副次評価項目の大部分で、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意で臨床的に意義がある改善が認められ、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、また、APR 30 BID 群の方が 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 群でプラセボ群により有意（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（$p = 0.0556$）。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の有効性データをプラセボ群との比較により評価した結果、ほとんどの評価項目で APR 30 BID 群の効果は APR 20 BID 群より数値的に大きかった（Figure 40）。

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）



APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MCS = Mental Component Summary; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SF-36 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey; sPGA = Static Physician Global Assessment; VAS = visual analog scale.

[a] sPGA response is defined as a sPGA score of clear (0) or minimal (1). Only subjects with sPGA ≥ 3 (moderate or greater) at baseline are included.

[b] Negative LS-mean change from baseline and its confidence limits were converted into the absolute values.

Note: The forest plot depicts the treatment difference (APR 20 BID - placebo and APR 30 BID - placebo) in proportions (for PASI-75, PASI-50, sPGA response) or LS-means (BSA % change, PASI score % change, Pruritus VAS change, DLQI change, and SF-36 MCS change) and the corresponding 95% confidence intervals. Each endpoint has its own unit and scale, therefore it is not appropriate to compare the treatment effect across endpoints.

Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 17, Table 20, Table 22, Table 23, Table 24, Table 25, Table 26, Table 27.

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でAPR 20 BID群及びAPR 30 BID群に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投与により有意な改善が認められた。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5点以上減少しかつPASI-50を達成した被験者の割合は、APR 30 BID群ではいずれも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）が、APR 20 BID群ではプラセボ群より数値的には高かったものの有意（nominal）ではなかった。

APR 30 BID群では、プラセボ群より臨床的に意義のある効果が、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はWeek 2、PASI-50反応率ではWeek 4、PASI-75及びsPGA反応率ではWeek 8から認められた。一方、APR 20 BID群では、いずれもWeek 16までの評価時点をとおしてプラセボ群より数値的に高かったものの信頼区間は重なっていた。

プラセボ対照期の終了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まで上昇した。これらの改善を示した被験者の割合は投与期間をとおしてAPR 20 BID群と比べてAPR 30 BID群でより高かった。プラセボ投与期にAPR 20 BID群及びAPR 30 BID群であった被験者では、

全般的に Week 68 まで sPGA 反応率の改善が維持された。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は、投与期間中有効性が維持された。プラセボ対照期でみられた APR 20 BID 群と比べて APR 30 BID 群で高い有効性反応のパターンは、Week 16～68 でも同様であった。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者（プラセボ/APR 20 BID 群又はプラセボ/APR 30 BID 群）では、プラセボ対照期に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群であった被験者と同様に投与期間中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 mg 1 日 2 回投与及び 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。アプレミラスト 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、一貫性がある持続的なベネフィットが認められ、これは人口統計学的や疾患による複数の部分集団でも認められた。一方、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与では 30 mg よりも頑健性が低かった。本試験は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与と 30 mg 1 日 2 回投与を直接比較するデザインではなかったが、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者ではアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与が最も効果的な用量であることが、データ全体から支持された。

3.4.2. 外国人患者（第 3 相試験）での有効性

局面型乾癬を対象としたアプレミラストの第 3 相試験計画は、外国で継続中の 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）で構成され、これらの試験では中等症～重症の局面型乾癬に対する単独投与として、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与の臨床的有効性、安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価した。いずれの試験でも成人（18 歳以上）で、局面型乾癬を有し、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。

試験デザインは 2 試験で類似しており、いずれもプラセボ対照期（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 期で構成される。いずれの試験も、最初の 3 期は完了して解析しており、長期安全性評価期は進行中である。本概要にはアプレミラストを最長 52 週間（又は早期中止）投与したときの解析結果を示した。

2 試験で合計 1257 名が登録され、ベースライン時にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与又はプラセボ投与に 2：1 でランダム割付された。ベースラインの人口統計学的特性は 2 試験で同様で、投与群でほぼ均衡がとれており、局面型乾癬を対象とした臨床試験でみられる典型的な患者集団と同様であった。乾癬病変の BSA の平均値は 25.19%、PASI スコアの平均値は 19.07 点で、乾癬の重症度は約 70%が中等症（sPGA が 3［中等度］又は PASI が 12 以上 20 以下）で、約 30%が重症（sPGA スコアが 4［重度］又は PASI スコアが 20 超）であった。約 54%に全身療法の治療歴があり、内訳は既存の全身療法が約 37%（治療不成功［約 12%］を含む）、生物学的製剤が約 30%（治療不成功［約 7%］を含む）であった。また、約 30%に光線療法の治療歴（ソラレン-長波長紫外線療法［PUVA］及び UVB）があり、約 1/3 は全身療法（既存の全身療法及び生物学的製剤）及び光線療法のいずれの治療歴もなかった。PsA の病歴があったのは 18.2%であった。

2 試験とも主要評価項目は Week 16 の PASI-75 反応率で、主な副次評価項目は Week 16 の sPGA 反応率であった。PASI-75 及び sPGA 反応率は一般に認められた指標で、臨床的に重要であり、局面型乾癬を対象とした試験の主要評価項目及び主な副次評価項目に適している。

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験ともに、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与により中等症～重症の局面型乾癬がプラセボより顕著に改善した。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有意に高く、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群 33.1%、プラセボ群 5.3%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 28.8%及び 5.8%（$p < 0.0001$）であった。

主な副次評価項目である Week 16 の sPGA 反応率は、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に高く、PSOR-008 試験では APR 30 BID 群 21.7%、プラセボ群 3.9%（$p < 0.0001$）、PSOR-009 試験ではそれぞれ 20.4%及び 4.4%（$p < 0.0001$）であった。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析結果は、複数の感度分析（異なる解析対象集団及び種々の欠測値の補完方法等）によって支持された。また、複合評価項目である Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率も、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（nominal $p < 0.0001$）。

Week 16 の PASI-75 及び sPGA 反応率について部分集団解析を行った。複数の部分集団（人口統計学的特性、疾患特性［PsA の病歴及び局面型乾癬の罹病期間等］、乾癬に対する前治療及び前治療の効果）でアプレミラストは有効性を示した。

Week 16 に評価した副次評価項目の大部分で、2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より臨床的に意義がある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。

副次評価項目である Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率、PASI スコアのベースラインからの変化率及び PASI-50 反応率は、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改善した（$p < 0.0001$）。Week 16 の PASI-50 反応率（MCID、Carlin, 2004）は、PSOR-008 試験ではプラセボ群 17.0%、APR 30 BID 群 58.7%で、PSOR-009 試験ではそれぞれ 19.7%及び 55.5%であった。PASI スコアが 50%減少することは臨床的に意義のある改善を示す最小変化（改善）と考えられていることから、PASI-50 反応率で示された効果は臨床的に意義のある結果であると考えられる。

被験者集団は 2 試験ともベースラインでそう痒感が強く、このような被験者で Week 16 のそう痒 VAS スコア及び皮膚不快感／疼痛 VAS スコアは、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に改善（減少）した（$p < 0.0001$）。2 試験とも、PASI-50 反応率、PASI スコアのベースラインからの変化率及びそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量で、APR 30 BID 群では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 及び sPGA の臨床効果はほぼ Week 16 までに最大となり、Week 32 までほぼ持続した。

乾癬が好発し治療が困難な部位（爪及び頭皮）でも、APR 30 BID 群では有意な改善が認められた。2 試験で約 65%の被験者がベースラインに爪乾癬を合併しており、これらの被験者での Week 16 の NAPSI スコアのベースラインからの改善率（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に大きかった（PSOR-008 試験：$p < 0.0001$、PSOR-009 試験：$p = 0.0052$）。アプレミラスト投与を継続した被験者では、爪乾癬の改善が Week 32 まで持続した。また、2 試験で約 66%の被験者がベースラインに中等症（ScPGA スコアが 3 点以上）以上の頭皮乾癬を合併しており、これらの被験者で Week 16 に ScPGA スコアが 0 又は 1（消失又は最小）に改善した割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に高かった（$p < 0.0001$）。

ベースラインの PPPGA スコアが 3 点（中等度）以上の被験者で掌蹠乾癬が改善した割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群よりおおむね高かったが統計学的に有意ではなかった。ベースラインの PPPGA スコアが 3 点以上の被験者が少なかったため、意義のある結論を導き出すことは難しいと考えられる。

種々の QOL 指標でも、Week 16 に APR 30 BID 群でプラセボ群より有意な改善が認められた。2 試験ともベースラインの DLQI 合計スコアの中央値は 11～12 点で、QOL に対する乾癬の影響が顕著であり、Week 16 のベースラインからの改善（減少量）は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に大きか

った（p < 0.0001）。ベースラインの DLQI 合計スコアが 5 点超の被験者で Week 16 に DLQI 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少（MICD、Finlay, 1994、Khilji, 2002）した割合、及び複合評価項目である Week 16 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は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（いずれの試験でも nominal p < 0.0001）。Week 16 の QOL は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善した（SF-36v2 の MCS スコア：nominal p < 0.0001［PSOR-008 試験］、nominal p = 0.0078［PSOR-009 試験］、PHQ-8：nominal p = 0.0091［PSOR-008 試験］、nominal p = 0.0126［PSOR-009 試験］）。Week 16 の WLQ-25 インデックスは PSOR-008 試験では APR 30 BID 群でより有意（nominal）に改善し、Week 16 の EQ-5D インデックススコアは 2 試験とも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し、PSOR-009 試験では、Week 16 の EQ-5D の VAS スコアが APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善した。

Week 52 までの臨床効果は、投与を継続した被験者の方が中止した被験者より持続期間が長かった。PSOR-008 試験では、Week 32 に PASI-75 を達成した被験者で PASI-75 が消失するまでの時間は、アプレミラスト投与を中止（プラセボに再割付）した被験者で、投与を継続（APR 30 BID に再割付）した被験者より有意（nominal）に短く（nominal p < 0.0001）、消失までの時間の中央値はそれぞれ 5.1 週及び 17.7 週であった。PSOR-009 試験では、Week 32 に PASI-50 を達成した被験者で Week 32 での PASI 改善の 50%が消失するまでの時間は、アプレミラスト投与を中止（プラセボに再割付）した被験者で、投与を継続（APR 30 BID に再割付）した被験者より有意（nominal）に短く（nominal p < 0.0001）、消失までの時間の中央値はそれぞれ 12.4 週及び 21.9 週であった。

治療中止評価期（Week 32～52）の間、Week 52 までアプレミラストの投与を継続（Week 32 に APR 30 BID に再割付）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は、PSOR-008 試験では−81%～−88%、PSOR-009 試験では−74%～−77%の範囲であり、2 試験ともほぼ安定して持続していた。このことから、2 試験で再割付の基準に PASI-75 と PASI-50 の違いはあるものの、治療効果が持続することが示唆された。APR 30 BID に再割付された被験者のうち、PSOR-008 試験では 61%が Week 52 に PASI-75 を達成し、PSOR-009 試験では 80.3%が Week 52 に PASI-50 を達成した。PASI スコアで認められたバラツキは乾癬の特性によるのと考えられる。

アプレミラスト投与を中止（プラセボに再割付）後に PASI 反応が消失した被験者の多くは、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の再開後に規定の PASI 反応を達成した。PSOR-008 試験では、Week 32 にプラセボに再割付された被験者の約 70%で投与再開後に PASI-75 を達成し、PSOR-009 試験では、Week 32 の PASI 改善の 50%以上が消失した後にアプレミラスト投与を再開した被験者の 65.6%が投与再開後に PASI-50 を達成した。治療中止評価期のアプレミラストの再投与期間の平均値は、PSOR-008 試験で 13.8 週、PSOR-009 試験で 11.4 週であった。

以上のように、外国第 3 相 2 試験の結果から、全身療法又は光線療法の治療適応のある中等症～重症の局面型乾癬患者でアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性が期待できると考えられる。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

外国人患者を対象とした後期第 2 相、プラセボ対照、用量設定試験（PSOR-005 試験）により、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 回投与が支持された。第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）の結果から、アプレミラストの経口投与は中等症～重症の局面型乾癬に対して有効であることが確認され、いずれの試験でも、アプレミラストを投与した成人患者にアプレミラストを投与したとき、プラセボを投与したときと比べて、局面型乾癬、爪乾癬及び頭皮乾癬の自他覚症状、並びに疾患関連の QOL の臨床的に意義のある改善が認められた。

日本人患者を対象とした後期第 2 相、プラセボ対照、用量設定試験（PSOR-011 試験）により、日本人成人の中等症～重症の局面型乾癬患者でのアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の有効性が確認された。本試験では、成人患者で局面型乾癬の自他覚症状及び疾患関連の QOL に対してアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与でプラセボより臨床的に意義のある改善が認められた。

その他、以下に示す臨床、薬物動態及び薬力学データからも、乾癬治療でのアプレミラストの用量選択が支持された。

外国第 3 相試験での用法・用量の選択

複数の第 2 相試験で乾癬患者にアプレミラストを 1 日用量 20～60 mg で投与したときの薬物動態や薬力学を評価した。

PSOR-001 試験では、重症の局面型乾癬患者を対象に、アプレミラスト（10 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回［20 mg 1 日 1 回］）を 29 日間経口投与（起床時の絶食下）したときの効果について、表皮肥厚の減少を用いて評価した。PSOR-004 試験では、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与（85 日間投与後に 30 mg 1 日 2 回投与に増量可）したときの安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価した。PSOR-001 試験及び PSOR-004 試験のいずれでも、アプレミラストの投与により、表皮及び真皮の皮膚病変に浸潤している樹状細胞及び T 細胞が減少することが皮膚生検で認められ、投与開始 2、4 又は 13 週後の病変の皮膚生検で iNOS 遺伝子発現の顕著な低下が認められた。PSOR-001 試験では、アプレミラスト投与の 2 時間後に全血でのエンドトキシンによる TNF-α 産生が減少した。

PsA を対象とした第 2 相試験（PSA-001 試験）では、同時にアプレミラストの至適投与回数（1 日 2 回又は 1 日 1 回）を評価するため、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 40 mg 1 日 1 回投与の 2 つのレジメンで 12 週間投与し、プラセボと比較した。Week 12 の ACR20 及び ACR50 反応率は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与ではプラセボより統計学的に有意に高く（ACR20 反応率：それぞれ 43.5%及び 11.8%、$p < 0.001$、ACR50 反応率：17.4%及び 2.9%、$p = 0.012$）、アプレミラスト 40 mg 1 日 1 回投与では ACR20 反応率のみ統計学的に有意に高かった（それぞれ 35.8%及び 11.8%、$p = 0.002$）。この結果に基づいてアプレミラストの至適レジメンの更なる評価には 1 日 2 回投与を用いた。局面型乾癬と PsA は遺伝的及び免疫学的に関連していることから、PsA 患者での薬物動態及び有効性プロファイルが局面型乾癬患者にも当てはまると推定することは妥当と考えた。

上述の試験結果に基づいて後期第 2 相用量設定試験である PSOR-005 試験で更にアプレミラストの有効性及び安全性を評価し、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に、アプレミラスト 10、20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した。主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率は、アプレミラスト 20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与ではプラセボより統計学的に有意に高かったが（アプレミラスト 20 mg が 28.7%、30 mg が 40.9%、プラセボが 5.7%、いずれも $p < 0.0001$）、アプレミラスト 10 mg の 1 日 2 回投与では統計学的に有意な差は認められず（11.2%、$p = 0.1846$）、10～30 mg で明らかな用量依存反応が認められた。アプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは同様で許容できるものであり、いずれも臨床的に安全性に重大な問題は認められなかった。また、薬物動態解析の結果、アプレミラスト 10、20

及び 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、定常状態でのアプレミラストの曝露量（時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積［AUC_{12}］）は用量比例的に増加した。アプレミラストの曝露量と効果（E-R）（PASI-75 及び sPGA での推定効果）の関係は、最大効果（E_{max}）モデルを用いて解析し、本モデルには投与期間及び定常状態でのアプレミラストの曝露量（最小血漿中濃度［C_{min}］、最高血漿中濃度［C_{max}］又は AUC_{12}）を含めた。E-R モデルにより推定した PASI-75 反応率はアプレミラスト 10 mg の 1 日 2 回投与では約 16%、20 mg では約 29%、30 mg では約 43%であった。

PSOR-005 試験ではアプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは同様であり許容できるものであったこと、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の方が効果が高かったことを考慮し、局面型乾癬を対象とした第 3 相試験ではアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を用いた。

製造販売承認申請での推奨用法・用量の根拠

本申請での予定適応症は中等症～重症の尋常性乾癬、すなわち「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」で、推奨用法・用量は「30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する」である。なお、投与開始後 1 週間は用量漸増法を用いる。

臨床的有効性及び薬物動態

第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）から、中等症～重症の局面型乾癬を有する外国人の成人患者に対する推奨用法・用量として 30 mg 1 日 2 回投与が支持された。

主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率はいずれの試験でもアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与でプラセボより統計学的に有意に高く（$p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ 5.3%、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与 33.1%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 5.8%及び 28.8%であった。

また、主な副次的評価項目である Week 16 の sPGA 反応率もいずれの試験でも、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与でプラセボより統計学的に有意に高く（$p < 0.0001$）、PSOR-008 試験ではプラセボ 3.9%、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与 21.7%、PSOR-009 試験ではそれぞれ 4.4%及び 20.4%であった。アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を Week 32 まで継続した被験者では、治療効果がほぼ持続した。

乾癬のその他の自他覚症状として、乾癬病変の BSA の変化、PASI スコアのベースラインからの変化、PASI-50、そう痒 VAS、DLQI、PHQ-8、爪乾癬（NAPSI）及び頭皮乾癬（ScPGA）を評価した結果、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与ではプラセボより顕著な改善が認められた。

また、母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析は、第 3 相試験（PSOR-008 試験）と第 2 相試験（PSOR-005 試験）のデータを併合して行い、アプレミラストの曝露（AUC、C_{max} 及び C_{min}）は 10 mg と 30 mg（1 日 2 回投与）で用量比例的に増加した。アプレミラストの曝露量（定常状態での AUC_{12}）と PASI-75 の関係は、exponential delay component を考慮して、プラセボ効果に薬剤効果を加えた E_{max} モデルを用いて解析し、E-R モデルに基づいた PASI-75 の 50%有効濃度（EC_{50}、定常状態での AUC_{12} で測定）は 1750 ng•h/mL であった。アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与では定常状態での AUC_{12} は 3091 ng•h/mL に達すると予測され、これは PASI-75 の EC_{50} より約 77%高い値であった。このように E-R 解析ではアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与で PASI-75 に必要な曝露量に達することが示唆された。

日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした後期第 2 相用量設定試験（PSOR-011 試験）で、アプレミラストの 2 用量（20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与）を評価した。主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与で 23.5%、30 mg 1 日 2 回投与で 28.2%であったのに対し、プラセボでは 7.1%であった（それぞれ $p = 0.0032$ 及び $p = 0.0003$［プラセボとの比較］）。Week 16 の副次評価項目の大部分（sPGA 反応率、乾癬病変の BSA、PASI スコアの変化率、PASI-50 反応率、そう痒 VAS スコア及び DLQI 合計スコア等）で、いずれの用量でも臨床的に意義があり、

統計学的に有意な改善が認められた。アプレミラスト投与を継続した被験者では治療効果が Week 68 まで持続又は改善した。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 回投与はいずれもプラセボより有効な治療であることが示されたが、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与では速やかで、一貫性があり、持続的なベネフィットが認められ、20 mg 1 日 2 回投与では 30 mg より頑健性が低かった。

白人の中等症～重症の局面型乾癬患者と同様に、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者でもアプレミラストは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与の約 2 時間後であった（PSOR-011 試験）。C_{max} に到達後、血漿中アプレミラスト濃度は消失半減期（$t_{1/2}$）約 4.3 時間で低下した。アプレミラストを 20 mg 1 日 2 回から 30 mg 1 日 2 回に増量したとき、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_τ）及び C_{max} の平均値は約 1.22 倍上昇した。主に白人の集団及び日本人集団のデータをプールして母集団薬物動態解析を実施した結果、中等症～重症の局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態は日本人と白人で同様であった。

別の母集団薬物動態解析（CC-10004-PSOR-008-PK 試験［PSOR-008-PK 試験］）では、炎症性疾患として PsA、関節リウマチ又は局面型乾癬を有する患者のアプレミラストの薬物動態は、主に白人の集団のデータでは同様であった（CC-10004-PSA-002-PK、CC-10004-RA-002-PK 及び PSOR-008-PK）。PSOR-011 試験での日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者の AUC 及び C_{max} は、白人と同様であった。

E-R 解析により、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者での Week 16 及び 24 の PASI-75、PASI-50 及び sPGA 反応率は白人患者と同様であることが支持された。したがって、主に白人を対象とした試験に基づいて承認された局面型乾癬及び PsA に対するアプレミラストの用量である 30 mg 1 日 2 回は、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者の用量としても適していた。

臨床薬理学

アプレミラストの曝露量に、高齢者と非高齢者（CC-10004-CP-024 試験［CP-024 試験］）及び白人、日本人と中国人（CC-10004-CP-018 試験）で臨床的に意義のある違いは認められなかった。女性での曝露量は男性より AUC_τ で 28%、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）は 31%、C_{max} は 8%高かったが、臨床的に意義のある差でないと判断された（CP-024 試験）。肝機能障害を有する被験者でもアプレミラストの薬物動態に違いはみられなかった（CC-10004-CP-011 試験）。薬物-薬物相互作用を評価した結果、アプレミラストとメトトレキサート（CC-10004-PK-010 試験）、経口避妊薬のエチニルエストラジオール／ノルゲスチメート（CC-10004-CP-020 試験）又はケトコナゾール（CC-10004-PK-005 試験）との相互作用に対する懸念は認められなかった。チトクロム P450（CYP）3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンの経口投与により、アプレミラストの AUC（AUC_∞及び AUC_τ）は約 72%、C_{max} は約 43%減少した（CC-10004-CP-025 試験［CP-025 試験］）。また、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者とマッチングさせた健康被験者（各 8 名）でアプレミラストの薬物動態を比較したところ、臨床的に意義のある差は認められなかった（CC-10004-CP-029 試験）。重度の腎機能障害を有する被験者 8 名にアプレミラスト 30 mg を単回投与したとき、AUC_∞ は約 88%、C_{max} は約 42%増加した（CC-10004-CP-019 試験）。

推奨用法・用量

薬物動態及び臨床データの解析により、年齢、性別、体重又は BMI、人種、民族、食事、肝機能、もしくは併用薬（メトトレキサート、経口避妊薬及び CYP3A4 の基質となる薬剤又は阻害する薬剤を含む）などで用量調整は必要ないことが示唆された。CYP3A4 の強力な誘導剤（リファンピシンなど）と併用投与したときにアプレミラストの曝露が減少したことから、効果が低下する可能性が示唆された（CP-025 試験）。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を有する患者では、用量を 30 mg 1 日 1 回投与に減量する必要があるが、軽度～中等度の腎機能障害患者では用量調整の必要はない。

一般的に PDE4 阻害薬は胃腸関連の有害事象と関連があることが知られていることから、これらの発現を抑えるため、局面型乾癬の臨床開発では第 1 相試験でのデータに基づきアプレミラストを漸増投与することとした。2 日間で漸増する方法（PSOR-005 試験）及び 10 mg ずつ漸増する方法（第 3 相試験）の 2 つの方法について、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に評価した（PSOR-011 試験及び第 3 相試験［PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験］）（Table 134）。

アプレミラストの推奨用法・用量は、30 mg 1 日 2 回投与とした。推奨する漸増スケジュールを Table 134 に示す。

Table 134: 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

以上のように、アプレミラストの臨床開発計画で 30 mg 1 日 2 回投与は、主要評価項目又は副次的評価項目（局面型乾癬の自他覚症状、疾患関連 QOL、爪及び頭皮の乾癬スコア等）でプラセボ投与より改善することが確認された。日本人及び外国人の中等症～重症の尋常性乾癬患者での推奨用法・用量は 30 mg 1 日 2 回投与である。

5. 効果の持続、耐薬性

PSOR-011 試験は、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした後期第 2 相用量設定試験であり、投与期間は 68 週間であった。中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした外国第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）は現在進行中であり、予定試験期間は 5 年で、本 CTD では Week 52 までの利用可能なデータを示した。

PSOR-011 試験では、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したとき局面型乾癬の重症度（Week 16 の PASI-75 及び sPGA 反応率で判断）は、プラセボより統計学的に有意に改善した。また、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に切り替えた被験者での Week 68 の PASI-75 及び sPGA 反応率は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者でのプラセボ対照期の結果と同様であった。

また、プラセボ対照期終了後もアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した被験者及び Week 16 にプラセボからアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に再割付された被験者では、PASI スコアの改善が Week 68 まで認められ、sPGA 反応率でも同様に改善が維持された。

さらに、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与により、Week 16 に評価した副次評価項目の多く（乾癬病変の BSA、PASI-50 反応率、そう痒 VAS スコア及び DLQI 合計スコアの変化等）で、一貫性のある持続的なベネフィットが認められ、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した被験者ではこれらの改善が Week 68 まで維持された。

外国第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）でも、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、中等症～重症の局面型乾癬の重症度（Week 16 の PASI-75 及び sPGA 反応率で判断）は、プラセボより統計学的に有意に改善した。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に切り替えられた被験者での Week 32 の PASI-75 及び sPGA 反応率は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者でのプラセボ対照期の結果と同様であった。

また、アプレミラストの投与を継続した被験者では、PASI 反応率は Week 32（再割付時）から Week 52 までおおむね持続しており、効果が長期間持続することが示された。Week 32 にプラセボに再割付され、その後アプレミラストを再投与された被験者の多くが PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を再度達成したことから、投与を中止しても再投与により再び効果がみられることが示された。アプレミラストを 52 週間投与された被験者では、sPGA 反応率も Week 32 から Week 52 までほぼ持続していた。治療中止評価期にアプレミラストを再投与された被験者での平均再投与期間は、PSOR-008 試験で 13.8 週、PSOR-009 試験で 11.4 週であった。

さらに、Week 16 のその他の副次的評価項目（乾癬病変の BSA の変化率、PASI の変化率、PASI-50、そう痒 VAS スコアの変化量、DLQI 合計スコアの変化量、NAPSI の変化率及び ScPGA スコアの変化率）でも一貫して治療効果が認められ、アプレミラストの投与を継続した被験者では、これらの効果が Week 32 から Week 52 まで持続していた。

6. 付録

なし

7. 参考文献

Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. J Dermatol 2010;37(4):299-310.

Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol 2008;159(5):997-1035.

Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004;50(6):859-66.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CHMP/EWP/2454/02; 2005.

Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 2):ii65-8.

Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. Br J Dermatol 2005;152:861-7.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6.

Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157:238-44.

Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol 2012;39(3):242-52.

Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. Br J Dermatol 2007;156:945-50.

Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2011. J Dermatol Sci 2003;31(1):59-64.

Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: A new depression diagnostic and severity measure. Psych Ann 2002;32(9):1-7.

Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? J Am Acad Dermatol 2000;43(2):281-5.

Leonardi C, Sobell J, Sofen H, Krell J. Phase IV study to evaluate the safety and efficacy of efalizumab for treatment of hand and foot plaque psoriasis. Poster presented at: 65th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 2-6,2007; Washington, DC.

Lerner D, Amick BC 3rd, Rogers WH, Malspeis S, Bungay K, Cynn D. The Work Limitations Questionnaire. Med Care 2001;39(1):72-85.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011;303(1):1-10.

Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005;152:1304-12.

Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta Derm Venereol 2012;92(5):497-501.Revicki DA, Menter A,

Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. Health Qual Life Outcomes 2008;6:75.

Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49(2):206-12.

The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16:199-208.

Ware JE Jr, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA project. J Clin Epidemiol 1998;51(11):1167-70.

Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey manual and interpretation guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute; 1993.

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36v2). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473-83.

Winterfield L, Menter A. Psoriasis and its treatment with infliximab-mediated tumor necrosis factor α blockade. Dermatol Clin 2004;22(4):437-47.

TABLE OF CONTENTS

略語・略号一覧 13
1. 背景及び概観 15
1.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした臨床開発の概略 15
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 24
1.2.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした外国第 3 相試験のデザインの要約 24
1.2.2. 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 26
1.2.3. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）のデザインの要約 28
1.2.4. 第 3 相試験の用量選択 29
1.2.4.1. 乾癬性関節炎患者及び局面型乾癬患者を対象とした外国試験の用量選択 29
1.2.4.2. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）の用量選択 31
1.2.5. 有効性評価項目 31
1.2.5.1. American College of Rheumatology（ACR）改善基準による評価及びコンポーネントスコア 31
1.2.5.2. Quality of Life 33
1.2.5.3. その他の疾患活動性の指標 34
1.2.6. 統計解析の概要 36
1.2.6.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした外国試験の統計解析の概要 36
1.2.6.2. 乾癬患者を対象とした外国試験の統計解析の概要 40
1.2.6.3. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）の統計解析の概要 40
2. 個々の試験結果の要約 41
2.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした試験 44
2.1.1. PSA-002 試験 44
2.1.2. PSA-003 試験 45
2.1.3. PSA-004 試験 46
2.1.4. PSA-005 試験 47
2.2. 局面型乾癬患者（乾癬性関節炎を有する患者を含む）を対象とした試験 48
2.2.1. PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験 48
2.2.2. PSOR-011 試験 48
3. 全試験をとおしての結果の比較と解析 50
3.1. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした外国試験の有効性の結果 50
3.1.1. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした試験の試験対象集団 50

3.1.1.1. 被験者の内訳 50
3.1.1.2. 人口統計学的特性 53
3.1.1.3. ベースラインの疾患特性 55
3.1.2. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした試験の結果の比較 62
3.1.2.1. 主要評価項目：Week 16 の ACR20 反応率 62
3.1.2.2. 主な副次評価項目：Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 63
3.1.2.3. その他の副次評価項目 65
3.1.2.4. すべての有効性評価項目の Week 0 から Week 52 までの結果 66
3.1.3. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした試験の併合解析 160
3.1.3.1. ACR20 反応率 160
3.1.3.2. HAQ-DI スコア 164
3.1.3.3. MASES 171
3.1.3.4. 指炎重症度スコア 176
3.1.4. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者の部分集団での結果の比較 181
3.1.4.1. ACR20 反応率の割合の部分集団解析 181
3.1.4.2. HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析 194
3.2. DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者を対象とした外国試験の有効性の結果 197
3.2.1. 被験者の内訳 197
3.2.2. 人口統計学的特性 199
3.2.3. ベースラインの疾患特性 200
3.2.3.1. 病歴 200
3.2.3.2. ベースラインの疾患活動性 201
3.2.3.3. ベースライン時の乾癬性関節炎に関連する治療（併用療法） 202
3.2.4. 有効性の結果 202
3.2.4.1. Modified ACR の改善基準による評価及びコンポーネントスコア 203
3.2.4.2. Quality of Life 211
3.2.4.3. その他の疾患活動性の指標 214
3.2.5. 低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎を有する患者の部分集団での結果の比較 223
3.3. 局面型乾癬及び乾癬性関節炎を有する患者を対象とした外国試験の有効性の結果 226

3.4. 日本人を対象とした試験の有効性の結果 228
3.5. 有効性の結果のまとめ 231
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 237
5. 効果の持続，耐薬性 239
6. 付録 241
7. 参考文献 245

LIST OF TABLES

Table 1: 評価資料とした PsA を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧 16
Table 2: 参考資料とした PsA を対象とするアプレミラストの臨床試験一覧 23
Table 3: 各解析対象集団の被験者数 37
Table 4: PsA 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、並びに局面型乾癬を対象とした試験（評価資料）の PsA に関連する副次評価項目及び探索的評価項目の要約 42
Table 5: プラセボ対照期（Week 0～24）の被験者の内訳（FAS）（併合解析） 51
Table 6: 人口統計学的特性（FAS）（併合解析） 54
Table 7: ベースラインの病歴（FAS）（併合解析） 55
Table 8: ACR コアセットに基づくベースラインの疾患活動性（FAS）（併合解析） 56
Table 9: ACR コアセット以外の指標に基づくベースラインの疾患活動性（FAS）（併合解析） 58
Table 10: PsA に関連する前治療（FAS）（併合解析） 59
Table 11: PsA に関連する併用療法（ベースライン時の治療）（FAS）（併合解析） 61
Table 12: 主要評価項目：Week 16 の ACR20 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 62
Table 13: Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 64
Table 14: 主要評価項目及び副次評価項目の結果（プラセボ群との有意差の有無）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 65
Table 15: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 67
Table 16: Week 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、早期離脱の有無によらない NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 70
Table 17: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 86

Table 18: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 94

Table 19: Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 又は 0.30 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 101

Table 20: Week 16 及び 24 の被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 106

Table 21: Week 52 までの被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 107

Table 22: Week 16 及び 24 に被験者による疼痛評価スコアが 10 mm 以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 108

Table 23: Week 0～52 に被験者による疼痛評価スコアが 10 mm 以上改善した被験者の割合（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 109

Table 24: Week 16 及び 24 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 110

Table 25: Week 16 及び 24 の SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 114

Table 26: Week 16 及び 24 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア又は PCS スコアがベースラインから 2.5 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 117

Table 27: Week 16 及び 24 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 123

Table 28: Week 52 までの FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 124

Table 29: Week 16 及び 24 に FACIT-Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 125

Table 30: Week 0～52 に FACIT-Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 126

Table 31: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 127

Table 32: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI-50 反応率（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 128

Table 33: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI スコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 131

Table 34: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 0～52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の中央値（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 132

Table 35: Week 16 及び 24 に modified PsARC の反応を達成した被験者の割合（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 133

Table 36: Week 16 及び 24 の CDAI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 136

Table 37: Week 0～52 の CDAI スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 137

Table 38: Week 16 及び 24 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 139

Table 39: ベースライン、Week 16 及び 24 の DAS28（CRP）のカテゴリー解析（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 140

Table 40:Week 16 及び 24 に EULAR で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 143

Table 41: 腱付着部症を有していた被験者での Week 16 及び 24 の MASES のベースラインからの変化量（LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 147

Table 42: 腱付着部症を有していた被験者で Week 16 及び 24 に MASES が 0 点になった被験者の割合（LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 150

Table 43: 指炎を有していた被験者での Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 154

Table 44: 指炎を有していた被験者での Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合（LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 157

Table 45: Week 16 及び 24 の ACR20 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 160

Table 46: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 164

Table 47: Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 又は 0.30 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 167

Table 48: 腱付着部症を有していた被験者での Week 16 及び 24 の MASES のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 171

Table 49: 腱付着部症を有していた被験者での Week 16 及び 24 に MASES が 0 点になった被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 174

Table 50: 指炎を有していた被験者での Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 176

Table 51: 指炎を有していた被験者での Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 179

Table 52: 人口統計学的特性（FAS）（PSA-005 試験）..... 199

Table 53: ベースラインの病歴（FAS）（PSA-005 試験）..... 200

Table 54: ACR コアセットによるベースラインの疾患活動性（FAS）（PSA-005 試験）..... 201

Table 55: ACR コアセット以外の指標によるベースラインの疾患活動性（FAS）（PSA-005 試験）..... 202

Table 56: ベースライン時の PsA に関連する治療（併用療法）（FAS）（PSA-005 試験）..... 202

Table 57: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-005 試験）..... 203

Table 58: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 207

Table 59: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 208

Table 60: Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 又は 0.30 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 209

Table 61: Week 16 及び 24 の被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 210

Table 62: Week 16 及び 24 に被験者による疼痛評価スコアが 10 mm 以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 210

Table 63: Week 16 及び 24 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 211

Table 64: Week 16 及び 24 の SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 212

Table 65: Week 16 及び 24 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア又は PCS スコア（標準値に基づく）がベースラインから 2.5 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 212

Table 66: Week 16 及び 24 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 213

Table 67: Week 16 及び 24 に FACIT Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）..... 214

Table 68: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者で Week 16 及び 24 に PASI-75 及び PASI-50 を達成した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 214

Table 69: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 215

Table 70: Week 16 及び 24 に modified PsARC の反応を達成した被験者の割合（FAS、NRI）（PSA-005 試験） 215

Table 71: Week 16 及び 24 の CDAI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 216

Table 72:ベースライン、Week 16 及び 24 の CDAI スコアのカテゴリー解析（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 217

Table 73: Week 16 及び 24 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 217

Table 74: ベースライン、Week 16 及び 24 の DAS28（CRP）のカテゴリー解析（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 218

Table 75: Week 16 及び 24 に EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合（FAS、NRI）（PSA-005 試験） 219

Table 76: 腱付着部症を有していた被験者での Week 16 及び 24 の MASES のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 220

Table 77: Week 16 及び 24 に MASES が 20%以上改善した被験者の割合（FAS のうち腱付着部症を有していた被験者、LOCF）（PSA-005 試験） 220

Table 78: 腱付着部症を有していた被験者での Week 16 及び 24 に MASES が 0 点になった被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 221

Table 79: Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量（FAS のうち指炎を有していた被験者、LOCF）（PSA-005 試験） 222

Table 80: Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合（FAS のうち指炎を有していた被験者、LOCF）（PSA-005 試験） 222

Table 81: Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：プラセボ対照期） 226

Table 82: Week 24 及び 32 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、観察されたデータ）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：維持投与期） 227

Table 83: Week 32 及び 52 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS、観察されたデータ）（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験：治療中止評価期） 227

Table 84: Week 16 の ACR20 並びに被験者による疼痛 VAS 及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）（PSOR-011 試験） 229

Table 85: Week 16 の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）（PSOR-011 試験） 230

LIST OF FIGURES

Figure 1: PsA 患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のデザイン 26
Figure 2: PSOR-008 試験のデザイン 27
Figure 3: PSOR-009 試験のデザイン 28
Figure 4: PSOR-011 試験のデザイン 29
Figure 5: ACR20 反応率（ITT 解析対象集団）（PSA-001 試験：治療期） 30
Figure 6: 圧痛及び腫脹の評価対象関節（圧痛 78 関節、腫脹 76 関節） 32
Figure 7: 試験全体（Week 0～52）の被験者の内訳（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者）（併合解析） 53
Figure 8: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 69
Figure 9: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験） 72
Figure 10: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-003 試験） 73
Figure 11: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-004 試験） 74
Figure 12: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-002 試験） 75
Figure 13: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-003 試験） 76
Figure 14: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-004 試験） 77
Figure 15: Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験） 79
Figure 16:Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-003 試験） 80
Figure 17: Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-004 試験） 81
Figure 18: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験） 83
Figure 19: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-003 試験） 84
Figure 20: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-004 試験） 85
Figure 21: Week 52 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験） 90

Figure 22:Week 52 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-003 試験） 91

Figure 23:Week 52 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-004 試験） 92

Figure 24: Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 96

Figure 25:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験） 98

Figure 26: Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-003 試験） 99

Figure 27: Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-004 試験） 100

Figure 28: Week 0～52 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 103

Figure 29: Week 0～52 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.3 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 104

Figure 30: Week 0～52 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 112

Figure 31: Week 0～52 の SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 116

Figure 32: Week 0～52 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）が 2.5 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 119

Figure 33: Week 0～52 に SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）が 2.5 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 121

Figure 34: Week 0～52 の PASI-75 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 129

Figure 35: Week 0～52 の PASI-50 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験） 130

Figure 36: Week 0～52 に modified PsARC の反応を示した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 134

Figure 37: Week 0～52 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 142

Figure 38: Week 0～52 に EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 145

Figure 39: 腱付着部症を有していた被験者での Week 0～52 の MASES のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 149

Figure 40: 腱付着部症を有していた被験者での Week 0～52 に MASES が 0 点になった被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 152

Figure 41: 指炎を有していた被験者での Week 0～52 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 156

Figure 42: 既存の指炎を有していた被験者での Week 0～52 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）..... 159

Figure 43: Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 162

Figure 44:Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 163

Figure 45: Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 166

Figure 46: Week 0～52 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 169

Figure 47: Week 0～52 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.30 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 170

Figure 48: 腱付着部症を有していた被験者での Week 0～52 の MASES のベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 173

Figure 49: 腱付着部症を有していた被験者での Week 0～52 に MASES が 0 点になった被験者の割合（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析）..... 175

Figure 50:指炎を有していた被験者での Week 0～52 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 178

Figure 51: 指炎を有していた被験者での Week 0～52 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 180

Figure 52: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析の APR 20 BID 群） 182

Figure 53: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析の APR 30 BID 群） 183

Figure 54: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：性別（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験、並びに 3 試験の併合解析） 185

Figure 55: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 186

Figure 56: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：DMARD による前治療（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 188

Figure 57: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：低分子又は生物学的 DMARD による前治療（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 189

Figure 58: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：ベースライン時の DMARD の使用（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 191

Figure 59: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：ベースライン時の低分子 DMARD の使用（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析） 193

Figure 60:Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の部分集団解析：PsA のサブタイプ、DMARD による前治療、ベースライン時の DMARD の使用（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析の APR 20 BID 群） 195

Figure 61: Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の部分集団解析：PsA のサブタイプ、DMARD による前治療、ベースライン時の DMARD の使用（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析の APR 30 BID 群） 196

Figure 62: プラセボ対照期（Week 0～24）の被験者の内訳（ランダム割付されたすべての被験者）（PSA-005 試験） 198

Figure 63: Week 16 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 205

Figure 64: Week 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-005 試験） 206

Figure 65: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、NRI）（PSA-005 試験） 224

Figure 66: Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：病歴、PsA のサブタイプ、ベースラインの CRP（FAS、NRI）（PSA-005 試験） 225

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AAR	Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized	－
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20/50/70	20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria	ACR スコアのベースラインから 20%/50%/70%以上の減少
ACR20/50/70 反応率	－	modified ACR20/50/70 を達成した被験者の割合
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APR	Apremilast	アプレミラスト
APR 10/20/30 BID	－	アプレミラスト 10/20/30 mg 1 日 2 回投与
APR 40 QD	－	アプレミラスト 40 mg 1 日 1 回投与
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve after oral administration for dosing interval τ	投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	－
BID	Bis in die（twice daily）	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	肥満度を測るための国際的な指標（体格指数）
BOCF	Baseline observation carried forward	－
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	－
CDAI	Clinical Disease Activity Index	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	－
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC	Carpometacarpal	手根中手
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
C_{min}	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAS28（CRP）	28-joint Disease Activity Score using CRP as acute-phase reactant	急性期反応物質として CRP を使用した 28-joint Disease Activity Score
DIP	Distal interphalageal	遠位指節間
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD には低分子及び生物学的製剤を含む）
EE	Early escape	－
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	－
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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	－
HbA1c	Glycosylated hemoglobin	－

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）
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
LEF	Leflunomide	レフルノミド
LOCF	Last observation carried forward	－
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score	－
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球遊走因子
MCS	Mental Component Summary	精神的側面の QOL サマリー
mITT	Modified intent-to-treat	－
MMRM	Mixed-effects model for repeat measures	－
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NEE	Non-early escape	－
NRI	Nonresponder imputation	－
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積及び重症度指標
PASI-50/75	50% /75% reduction in the PASI score	PASI スコアのベースラインから 50%/75%以上の減少
PBO	Placebo	プラセボ
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QOL サマリー
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PsA	Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	－
PSOR	Psoriasis	局面型乾癬
QD	Quaque die（once daily）	1 日 1 回投与
QOL	Quality of life	生活の質
SF-36v2	Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2	－
SJC	Swollen joint count	腫脹関節数
sPGA	Static Physician Global Assessment	医師による静的全般評価
SSZ	Sulfasalazine	スルファサラジン
TJC	Tender joint count	圧痛関節数
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UVB	Ultraviolet B light	紫外線 B 波
VAS	Visual analog scale	－
XO	Crossover	－

1. 背景及び概観

1.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした臨床開発の概略

乾癬性関節炎（PsA）を対象とした臨床データパッケージは、評価資料として活動性 PsA 患者を対象とした第 3 相 CC-10001-PSA-002（PSA-002）試験、第 3 相 CC-10004-PSA-003（PSA-003）試験、第 3 相 CC-10004-PSA-004（PSA-004）試験、第 3 相 CC-10004-PSA-005（PSA-005）試験、参考資料として第 2 相 CC-10004-PSA-001（PSA-001）試験、中等症～重症の局面型乾癬患者（PsA を有する患者を含む）を対象とした第 3 相 CC-10004-PSOR-008（PSOR-008）試験及び CC-10004-PSOR-009（PSOR-009）試験、並びに日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者（PsA を有する患者を含む）を対象とした第 2 相 CC-10004-PSOR-011（PSOR-011）試験で構成される。

評価資料のうち PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験は、低分子又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による治療にもかかわらず活動性 PsA を有する患者を対象とし、PSA-005 試験は DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者を対象とした。PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験ではアプレミラストの単独投与又は低分子 DMARD との併用投与、PSA-005 試験ではアプレミラストの単独投与による有効性を評価した。また、全身療法又は光線療法の治療適応がある中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 3 相の PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験には、ベースライン時に PsA と診断され関節病変を有しており、さらに、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした後期第 2 相試験（PSOR-011 試験）には PsA 患者が含まれており、併せて PsA を評価した。

臨床試験の概要を Table 1 及び Table 2 に示す。PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では、24 週間のプラセボ対照期及び実薬投与期の Week 52 までが完了しており、PSA-005 試験では 24 週間のプラセボ対照期、PSOR-011 試験では 16 週間のプラセボ対照期及び実薬投与期の Week 40 までが完了している。これら 5 試験ではいずれも実薬投与期又は長期安全性評価期が継続中である。
「2.7.3 臨床的有効性（乾癬性関節炎）」には、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の 52 週までのデータ、PSA-005 試験の 24 週までのデータ、PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の 52 週までの PsA に関する評価項目のデータ並びに PSOR-011 試験の 40 週までの PsA に関する評価項目のデータを含めた。

PsA 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 PsA 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）	対象／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
PSA-002	83	2010 年 6 月 2 日～LTE 継続中（最後の被験者の Week 52 の来院日：2012 年 10 月 2 日）	ランダム割付された被験者 504 名 完了した被験者 Week 16：470 名 Week 24：444 名 Week 52：373 名 Week 52 以前に中止した被験者 131 名	活動性 PsA を有し、1 つ以上の低分子又は生物学的 DMARD の効果が不十分であった患者を対象とし、低分子 DMARD の併用を可能とした。投与群はベースライン時の DMARD の使用によって層別した。 プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。24 週間。 継続投与期：ランダム化、二重盲検、並行群間試験。236 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 又は APR 30 BID に再割付した。	経口投与 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） 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 249 名 女性 255 名 50.4 歳 （範囲：19～83 歳） 白人 455 名 アジア人 24 名 ハワイ／太平洋諸島先住民 3 名 アメリカンインディアン／アラスカ先住民 3 名 黒人 2 名 その他 17 名	Week 16 の modified ACR20[d]

Table 1:　評価資料とした PsA 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）	対象／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
PSA-003	84	2010 年 9 月 27 日～LTE 継続中（最後の被験者の Week 52 の来院日：2012 年 12 月 27 日）	ランダム割付された被験者 488 名 （うち 4 名は投与されず[e]） 完了した被験者 Week 16：448 名 Week 24：428 名 Week 52：361 名 Week 52 以前に中止した被験者 127 名	活動性 PsA を有し、1 つ以上の低分子又は生物学的 DMARD の効果が不十分であった患者を対象とし、低分子 DMARD の併用を可能とした。投与群はベースライン時の DMARD の使用によって層別した。 プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。24 週間。 継続投与期：ランダム化、二重盲検、並行群間試験。236 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 又は APR 30 BID に再割付した。	経口投与 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） 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 209 名 女性 275 名 50.9 歳 （範囲：19～80 歳） 白人 460 名 アジア人 13 名 黒人 4 名 その他 6 名 不明 1 名	Week 16 の modified ACR20[d]

Table 1: 評価資料とした PsA 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）	対象／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
PSA-004	78	2010 年 9 月 30 日～LTE 継続中（最後の被験者の Week 52 の来院日：2013 年 1 月 28 日）	ランダム割付された被験者 505 名 完了した被験者 Week 16：469 名 Week 24：438 名 Week 52：368 名 Week 52 以前に中止した被験者 137 名	活動性 PsA を有し、1 つ以上の低分子又は生物学的 DMARD の効果が不十分であり、2 cm 以上の適格な乾癬病変を 1 つ以上有する患者を対象とし、低分子 DMARD の併用を可能とした。投与群はベースライン時の DMARD の使用及び乾癬病変の体表面積（BSA）によって層別した。 プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。24 週間。 継続投与期：ランダム化、二重盲検、並行群間試験。236 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 又は APR 30 BID に再割付した。	経口投与 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） 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 236 名 女性 269 名 49.7 歳 （範囲：18～77 歳） 白人 482 名 アジア人 15 名 黒人 2 名 ハワイ／太平洋諸島先住民 1 名 その他 5 名	Week 16 の modified ACR20[d]

Table 1: 評価資料とした PsA 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）	対象／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
PSA-005	99	2010 年 12 月 9 日～LTE 継続中（最後の被験者の Week 24 の来院日：2013 年 1 月 14 日）	ランダム割付された被験者 528 名 （うち 1 名は投与されず[f]） 完了した被験者 Week 16：500 名 Week 24：471 名 Week 24 以前に中止した被験者 57 名	活動性 PsA を有し、DMARD による治療歴がない患者を対象とした。 プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。24 週間。 継続投与期：ランダム化、二重盲検、並行群間試験。236 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 又は APR 30 BID に再割付した。	経口投与 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） 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 250 名 女性 277 名 49.4 歳 （範囲：18～77 歳） 白人 520 名 アジア人 3 名 アメリカンインディアン／アラスカ先住民 1 名 その他 3 名	Week 16 の modified ACR20[d]

Table 1: 評価資料とした PsA 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）	対象／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） 完了した被験者 Week 16：752 名 Week 16 以前に中止した被験者 92 名	中等症～重症の局面型乾癬を有し、全身療法又は光線療法の治療適応のある患者を対象とした。 プラセボ対照期：ランダム化（APR 30 BID 群 2：プラセボ群 1）、二重盲検、プラセボ対照。16 週間。 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 APR 30 mg BID に切り替えた。16 週間。 治療中止評価期：ランダム化、二重盲検。20 週間。 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 又はプラセボに再割付した（1：1）。効果が消失（PASI-75 未満）した被験者は、APR 30 mg BID を再開した。 プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者のうちの部分奏効例（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であった被験者は、APR 30 mg BID を継続した。 長期安全性評価期：非盲検、APR 30 mg BID。208 週間。	経口投与 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 女性 271 名 46.0 歳（範囲：18～82 歳） 白人 757 名 アジア人 44 名 黒人又はアフリカ系アメリカ人 28 名 アメリカンインディアン／アラスカ先住民 7 名 ハワイ／太平洋諸島先住民 6 名 その他 2 名 ベースライン時に PsA を有する被験者 184 名	Week 16 の PASI-75 ベースライン時に PsA 及び関節病変を有する被験者では、Week 16、24、32 及び 52 の被験者による疼痛 VAS を探索的評価項目とした。

Table 1: 評価資料とした PsA 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）	対象／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） 完了した被験者 Week 16：351 名 Week 16 以前に中止した被験者 60 名	中等症～重症の局面型乾癬を有し、全身療法又は光線療法の治療適応のある患者を対象とした。 プラセボ対照期：ランダム化（APR 30 BID 群 2：プラセボ群 1）、二重盲検、プラセボ対照。16 週間。 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 APR 30 mg BID に切り替えた。16 週間。 治療中止評価期：ランダム化、二重盲検。20 週間。 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 又はプラセボに再割付した（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、APR 30 mg BID を再開した。 プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者のうちの無効例（PASI-50 未満）及びプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は、APR 30 mg BID を継続した。 長期安全性評価期：非盲検、APR 30 mg BID。208 週間。	経口投与 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 女性 135 名 45.4 歳 （範囲：18～83 歳） 白人 378 名 黒人又はアフリカ系アメリカ人 15 名 アジア人 14 名 アメリカンインディアン／アラスカ先住民 2 名 ハワイ／太平洋諸島先住民 1 名 その他 1 名 ベースライン時に PsA を有する被験者 67 名	Week 16 の PASI-75 ベースライン時に PsA 及び関節病変を有する被験者では、Week 16、24、32 及び 52 の被験者による疼痛 VAS を探索的評価項目とした。

Table 1: 評価資料とした PsA 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）	対象／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 Week 16 を完了した被験者：217 名 Week 16 以前に中止した被験者 37 名 試験を完了した被験者：184 名	中等症～重症の局面型乾癬患者（PsA を有する患者を含む）を対象とした。 プラセボ対照期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。16 週間。 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 又は APR 30 BID に再割付した。	経口投与 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） 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 女性 52 名 50.8 歳（範囲：23～80 歳） 日本人 254 名 PsA を有する被験者 5 名（男性 4 名及び女性 1 名、年齢の範囲：34～69 歳）	Week 16 の PASI-75 PsA を有し、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は HAQ-DI が評価された被験者では、Week 16 の modified ACR20[d]、被験者による疼痛 VAS、HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目とした。

ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LTE = active-treatment/long-term safety phase; PASI = psoriasis area and severity index; VAS = visual analogue scale.

[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被験者のスクリーニング日

[c] すべての投与期を完了した被験者（追跡期に中止した場合は未完了とはならない）

[d] Modified ACR20 は、圧痛関節数（78 関節）及び腫脹関節数（76 関節）で 20%以上の改善、かつ次の 5 項目のうち 3 項目で 20%以上の改善が認められた場合と定義した：被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による疼痛評価、Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）又は C-反応性タンパク（CRP）。

[e] 4 名の被験者は誤って割り付けられ、治験薬が投与されず、PSA-003 試験の Full Analysis Set から除外された。

[f] 1 名の被験者は誤って割り付けられ、治験薬が投与されず、PSA-005 試験の Full Analysis Set から除外された。

Table 2:　参考資料とした PsA 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）	対象／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
PSA-001	38	2007 年 3 月 5 日～2009 年 5 月 9 日	ランダム割付された被験者 204 名 治療期を完了した被験者 165 名 治療期の終了以前に中止した被験者 39 名	活動性 PsA を有する患者を対象とし、MTX の併用を可能とした。投与群はベースライン時の MTX の使用によって層別した。 治療期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。84 日間。 継続投与期：ランダム化、二重盲検、並行群間試験。84 日間。プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は APR 20 BID 又は APR 40 QD に再割付した。	経口投与 アプレミラスト 40 mg の 1 日 1 回投与（Day 1～3：10 mg を 1 日 1 回、Day 4～7：20 mg を 1 日 1 回、Day 8～85：40 mg を 1 日 1 回） アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（Day 1～3：10 mg を 1 日 1 回、Day 4～7：20 mg を 1 日 1 回、Day 8～85：20 mg を 1 日 2 回）	男性 107 名 女性 97 名 50.6 歳 （範囲：21～81 歳） 白人 197 名 アジア人／太平洋諸島先住民 3 名 黒人 1 名 ヒスパニック 1 名 その他 2 名	Day 85 の modified ACR20[d]

ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; MTX = methotrexate; QD = daily.

[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（追跡期に中止した場合は未完了とはならない）

[d] Modified ACR20 は、圧痛関節数（78 関節）及び腫脹関節数（76 関節）で 20%以上の改善、かつ次の 5 項目のうち 3 項目で 20%以上の改善が認められた場合と定義した：被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による疼痛評価、Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）又は C-反応性タンパク（CRP）。

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. 乾癬性関節炎患者を対象とした外国第 3 相試験のデザインの要約

PsA を対象としたアプレミラストの第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）はいずれも、プラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）及び長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。

対象は、PsA の確定診断（いずれかの基準による）から 6 ヵ月間以上（PSA-005 試験では 3 ヵ月間以上）経過し、スクリーニング時に Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）（Taylor, 2006）に合致し、活動性疾患（腫脹関節数 3 以上及び圧痛関節数 3 以上）を有する患者を対象とした。さらに、PSA-004 試験では、活動性 PsA に加えて 2 cm 以上の適格な乾癬病変を 1 つ以上有することとし、ベースラインの体表面積（BSA）で層別した。

PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では、低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がある患者を組み入れ、腫瘍壊死因子（TNF）-α 阻害薬による治療が奏効しなかった患者の登録を 10%以下に制限した。低分子 DMARD（単独又は併用療法）を 4 ヵ月以上投与され、スクリーニング前の少なくとも 4 週間は一定用量であった患者では低分子 DMARD（メトトレキサート［MTX］、レフルノミド［LEF］又はスルファサラジン［SSZ］）の継続投与を可能とした。TNF-α 阻害薬等の生物学的製剤の併用は禁止した。ベースラインの低分子 DMARD の使用の有無を割付の層別因子とし、PSA-004 試験ではベースラインの乾癬病変の BSA の割合（3%未満／3%以上）も層別因子とした。DMARD の併用例では、LEF 又は SSZ のいずれかを投与されている被験者が 25 名以上になるようにした。ベースライン時に DMARD を併用していた被験者は、プラセボ対照期の終了時（Week 24）まで用量を変更せずに投与を継続し、Week 24 から Week 52 までに 1 回のみ減量可能とした。過去に 4 つ以上の PsA の治療薬（低分子又は生物学的製剤）又は 2 つ以上の TNF-α 阻害薬による治療が奏効しなかった患者は除外した。

PSA-005 試験では、DMARD による治療歴がなく活動性疾患を有する患者を対象とし、MTX、LEF 及び SSZ 等の DMARD の併用を禁止した。

経口副腎皮質ホルモンは、スクリーニング前の 1 ヵ月以上の期間で用量が一定（prednisone 10 mg/日相当量未満）の場合は、Week 52 まで一定用量での併用を可能とした。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び麻薬性鎮痛薬も、スクリーニング前の 2 週間以上の期間の用量が一定であった場合は併用可能とし、NSAIDs は Week 24～52 の間は副作用が発現した場合には変更可能とした。

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。また、臨床検査値の顕著な異常を有する患者は除外した[1]。

適格と判断された被験者をアプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与する群（APR 20 BID 群）、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のいずれかに 1：1：1 でランダム割付し、24 週間のプラセボ対照期に投与した。投与開始後 1 週間はアプレミラストを 1 日あたり 10 mg ずつ漸増投与した。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性を維持した。APR 20 BID 群では Day 4、APR 30 BID 群では Day 6 に目標用量へ到達した。

[1] 試験に参加する被験者は、白血球数 3.0×10^9/L 以上 14×10^9/L 未満、血小板数 100×10^9/L 以上、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが正常値上限の 2 倍以下、総ビリルビン 2 mg/dL 以下、ヘモグロビン 9 g/dL 以上、glycosylated hemoglobin（HbA1c）9%以下とした。

Week 16（主要評価の時点）で圧痛関節数又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった場合は早期離脱とし、盲検下で実薬を投与した。プラセボ群で早期離脱の基準に合致した場合、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与する群（プラセボ［PBO］/20 early escape［EE］群）又はアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/30 EE 群）のいずれかに 1：1 で再割付し（盲検下）、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で早期離脱の基準に合致した場合は、プラセボ対照期に割り付けられた用量と同量のアプレミラストの投与を盲検下で継続した。盲検性を維持するため、早期離脱の有無にかかわらずすべての被験者に Week 16 に外観上同一のブリスターカードを交付した。

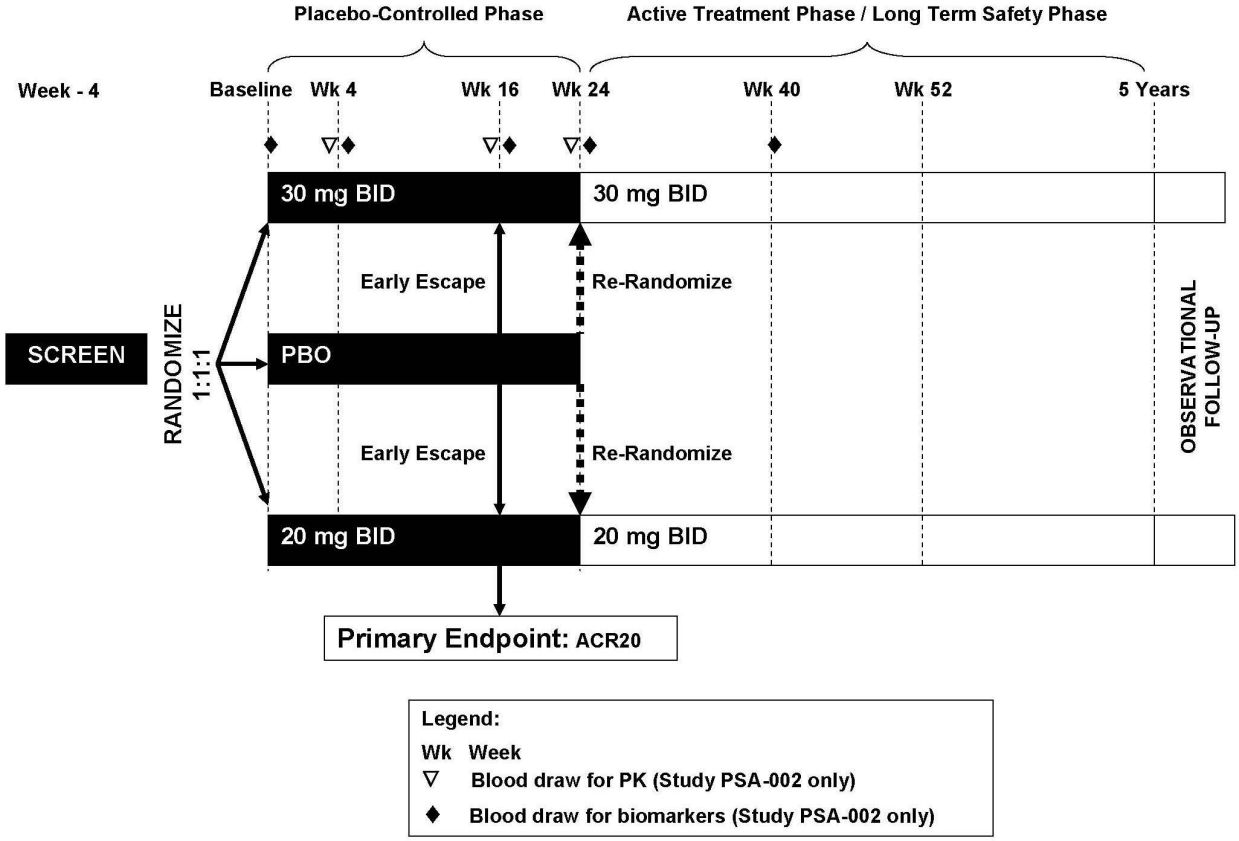
Week 24 に、プラセボ群で Week 16 に早期離脱しなかったすべての被験者を、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/20XO 群）又はアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（PBO/30 XO 群）のいずれかに 1：1 で再割付し（盲検下）、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。Week 24 にアプレミラストが投与されていた被験者（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者及び Week 16 に早期離脱した被験者）には、盲検下で同じ投与を継続した。すべての被験者に Week 24 に外観上同一のブリスターカードを交付した。

第 3 相試験では、データベース固定及び開鍵の前に、主要評価項目（modified American College of Rheumatology［ACR］スコアのベースラインから 20%以上の減少［ACR20］）の評価時期を Week 24 から Week 16 へ変更した。プラセボ群の被験者が Week 16 に早期離脱できるデザインであったため、評価時点を Week 16 に変更して、プラセボを対照としてアプレミラストの有効性を厳密に評価できるようにした。なお、PsA 患者を対象にその他の全身療法を評価した最近の臨床試験では、主要評価時期を Week 12～16 の間に設定している（Antoni, 2005、Mease, 2005a、Kavanaugh, 2009）。

PSA-002 試験では、一部の施設で母集団薬物動態及びバイオマーカーの評価を任意で実施しており、この結果の要約は PSA-002 試験のポピュレーション PK 試験報告書（添付資料番号 5.3.3.5.2）に示す。

PsA 患者を対象とした第 3 相試験のデザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: PsA 患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のデザイン



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

1.2.2. 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

局面型乾癬を対象としたアプレミラスト単独投与の第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）は同様の試験デザインで実施した。いずれの試験もプラセボ対照期（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。両試験とも長期安全性評価期は継続中である。

対象は、Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）の疾患重症度分類（CHMP, 2005）に基づき、中等症～重症の局面型乾癬患者とした。両試験とも、ベースライン時に乾癬病変の 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がある患者を組み入れた。プラセボ対照期及び維持投与期では有効性評価に影響を及ぼす可能性のある乾癬治療の併用を禁止し、効果が限定的な局所療法（弱い副腎皮質ホルモン［顔面、腋窩部及び鼠径部］、コールタールシャンプー及びサリチル酸製剤［頭皮］、医薬品以外の保湿液［体幹部］）の併用は許容した。

両試験とも、適格と判定された被験者を APR 30 BID 群又はプラセボ群に 2：1 でランダム割付し、16 週間のプラセボ対照期に投与した。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

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、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者は Week 32 まで盲検下でアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した（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、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を再開した。

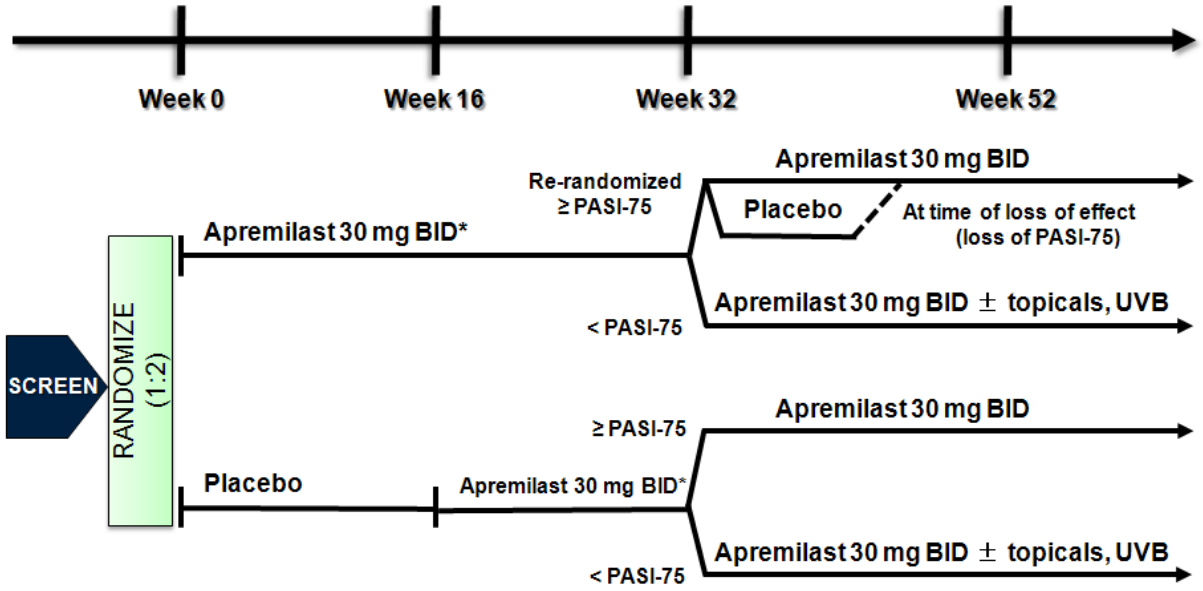
PSOR-009 試験では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者のうち、Week 32（治療中止評価期）に PASI スコアがベースラインから 50%以上減少した（PASI-50）被験者を APR 30 BID 又はプラセボに再割付し、PASI スコアのベースラインからの改善が Week 32 の半分になる（50%が消失する）までの時間を評価した。Week 32 にプラセボに再割付されて、PASI の改善の 50%が消失した被験者には、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を再開した。

両試験とも、Week 32 に再割付されなかった被験者には 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（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、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）の光線療法の追加を可能とした。

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

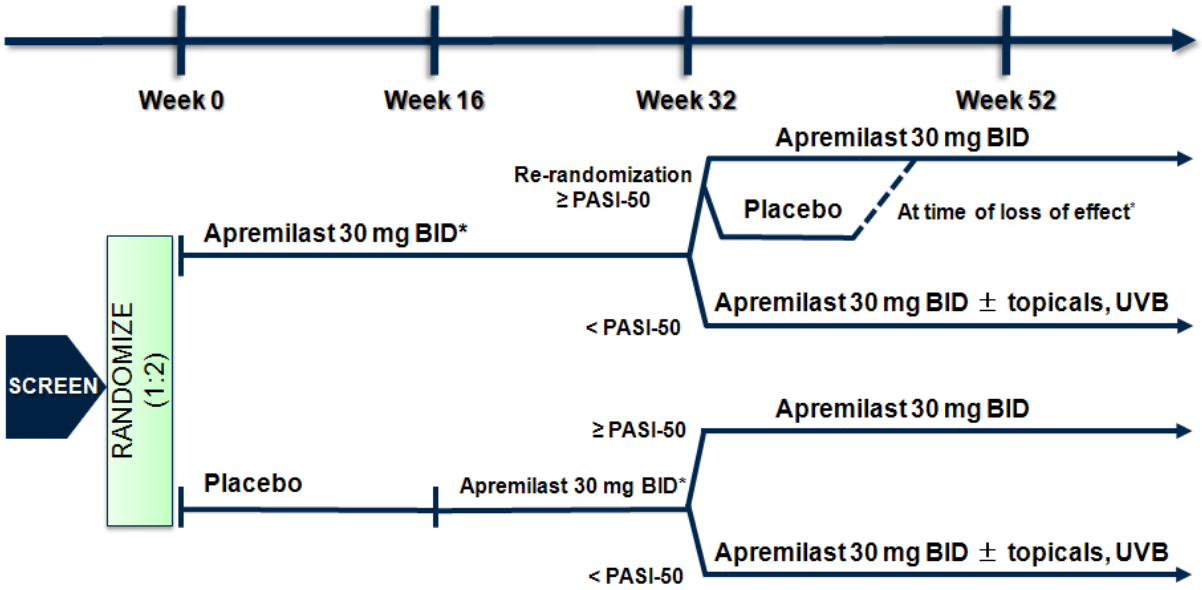
PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験のデザインを Figure 2 及び Figure 3 に示す。

Figure 2: PSOR-008 試験のデザイン



BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; UVB = ultraviolet B light.
Note: 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 3: 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.

1.2.3. 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。

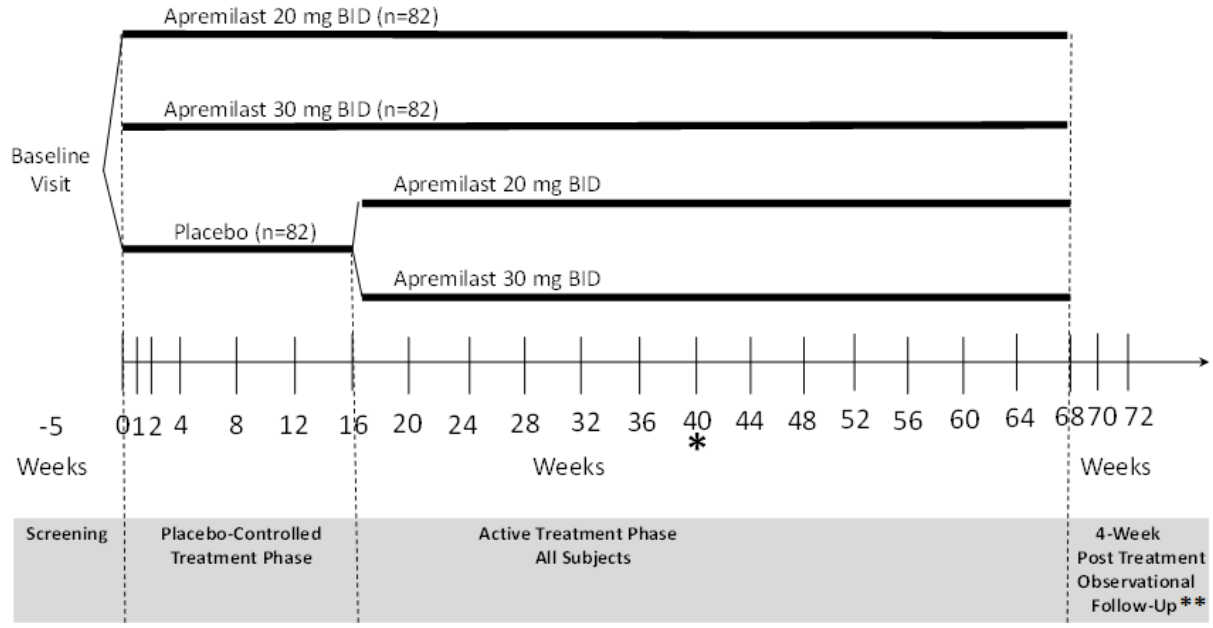
本試験では、スクリーニングの 6 ヵ月以上前に慢性かつ安定した局面型乾癬と診断され、疾患重症度及び病変面積などから局所療法が不適と判断された又は局所療法で適切にコントロール／治療できない患者を対象とし、スクリーニング時及びベースライン時（Week 0）に PASI スコアが 12 点以上、乾癬病変の BSA が 10%以上とした。ランダム割付された被験者は、ベースライン時（Week 0）にアプレミラスト又はプラセボの投与を開始し、その後は安全性及び効果を経時的に評価するために定期的に来院した。

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 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。

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 群又は APR 30 BID 群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、割り付けら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.
* 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.

1.2.4. 第 3 相試験の用量選択

1.2.4.1. 乾癬性関節炎患者及び局面型乾癬患者を対象とした外国試験の用量選択

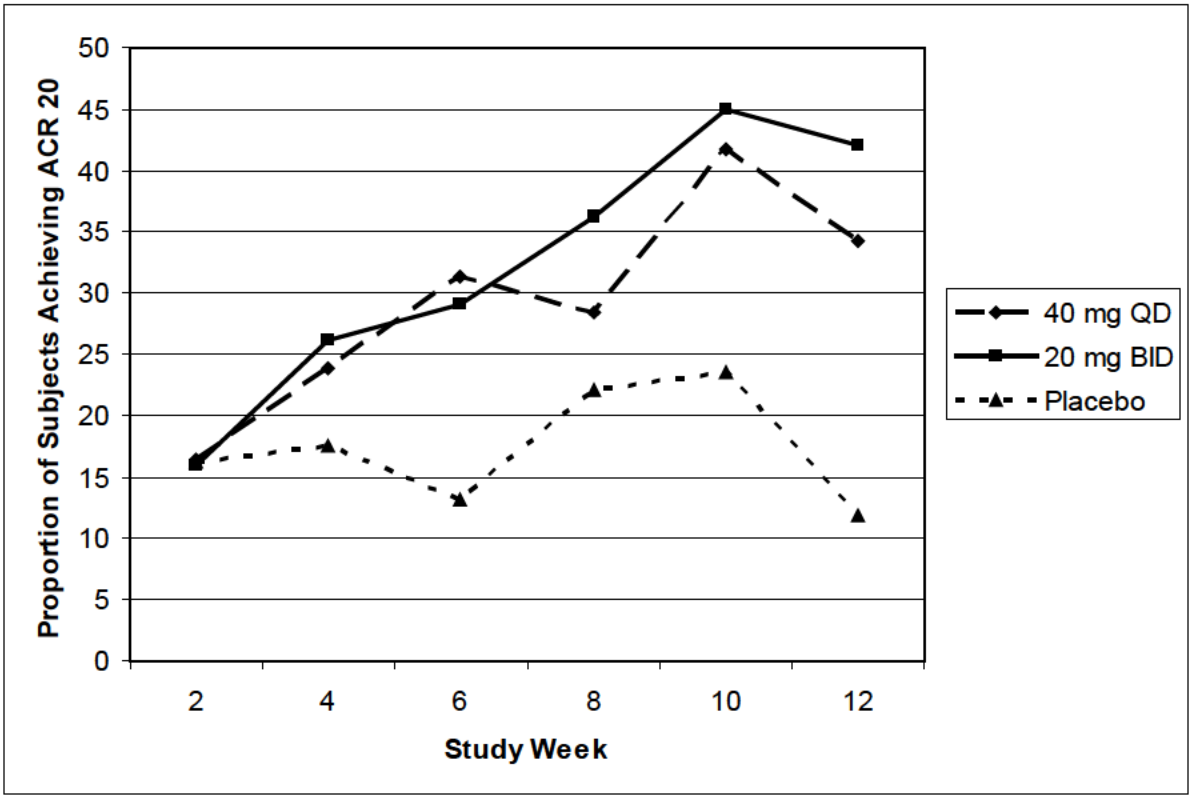
第 3 相試験では、PsA に対するアプレミラストのベネフィット・リスクを適切に評価するため、非臨床及び臨床の薬理学的データと第 2 相試験の 2 試験（PsA を対象とした試験［PSA-001 試験］、局面型乾癬を対象とした試験［CC-10004-PSOR-005 試験、以下 PSOR-005 試験］）に基づいて選択したアプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したときの効果を、プラセボを対照に評価した。

In vitro のデータ（4.2.1.1.1 項 報告書番号 5042-107、4.2.1.1.10 項 報告書番号 5424-11）及び過去の試験の薬物動態の結果（CC-10004-PSA-001-PK、CC-10004-PSOR-005-PK）から、アプレミラスト 20 又は 30 mg のいずれの用量でも 1 日 2 回投与したときにアプレミラスト濃度が 50%阻害濃度（IC_{50}）より高くなることで、PsA の病態生理で重要とされているサイトカイン（TNF-α、インターロイキン［IL］-2、IL-8、IL-12、インターフェロン［IFN］-γ 及び単球遊走因子［MCP］-1）の産生阻害が維持されることが示された（Schafer, 2010）。

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 つの用法（20 mg の 1 日 2 回投与［APR 20 BID 群］及び 40 mg の 1 日 1 回投与［APR 40 QD 群］）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（Figure 5）。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、ACR20：43.5%、11.8%［$p < 0.001$］、ACR50：17.4%、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、第 3 相試験では 1 日 1 回投与ではなく 1 日 2 回投与を選択した。

Figure 5: ACR20 反応率（ITT 解析対象集団）（PSA-001 試験：治療期）



Note: Missing subjects were counted as non-responders.
Source: PSA-001 治験総括報告書 Figure 6.

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 2 相試験（PSOR-005 試験）では、検討された用量（アプレミラスト 10、20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与）で有効性及び安全性に明らかな用量反応性が認められた。主要評価項目は Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合で、APR 20 BID 群（28.7%）及び APR 30 BID 群（40.9%）ではプラセボ群（5.7%）より統計学的に有意に高かったが（いずれも $p < 0.0001$）、APR 10 BID 群（11.2%）ではプラセボ群と有意な差は認められなかった（$p = 0.1846$）。PASI-75 は、APR 30 BID 群では Week 4 から、APR 20 BID 群では Week 8 からプラセボ群との差が認められた。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 30 BID 群で同様で許容できるものであり、いずれの用量でも臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。また、複数のホスホジエステラーゼ 4（PDE4）依存性サイトカインの産生阻害について、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の最低血漿中濃度（C_{min}）が IC_{50}（Schafer, 2010）より高くなることが示された。

局面型乾癬と PsA には遺伝学的特性や免疫学的特性に関連性が認められており、PsA にも局面型乾癬と同様の安全性及び有効性プロファイルを当てはめて差し支えないと考えた。したがって、PsA を対象とした第 3 相試験では、PSA-001 試験及び PSOR-005 試験の結果に基づき、活動性 PsA の治療で最善のリスク・ベネフィットが得られるアプレミラストの用量をより適切に決定するため 20 mg 1 日 2 回投与に加えて 30 mg 1 日 2 回投与も評価した。なお、乾癬を対象とした第 3 相試験では、PSOR-005 試験の結果に基づいて 30 mg 1 日 2 回投与を評価した。

1.2.4.2. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）の用量選択

PSOR-011 試験では、PSOR-005 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 相試験（CC-10004-CP-018 試験［以下、CP-018 試験］）の結果を考慮して、アプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与を選択した。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こと（CP-018 試験）及び白人の局面型乾癬患者ではアプレミラスト 10 mg 1 日 2 回とプラセボで有効性に統計学的に有意な差が認められなかったこと（PSOR-005 試験）から、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た。

1.2.5. 有効性評価項目

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、modified ACR 改善基準、Health Assessment Questionnaire – Disability Index（HAQ-DI）、Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）、急性期反応物質 CRP による 28-joint Disease Activity Score（DAS28［CRP］）、modified Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC）、European League Against Rheumatism（EULAR）改善基準、PASI-75（PSA-004 試験のみ）等であり、いずれも PsA 及び局面型乾癬の標準的な臨床評価項目で、医師及び各国の規制当局から広く認められている（CHMP, 2005、Mease, 2005b、CHMP, 2007）。すべての有効性評価項目を Week 16、24 及び 52 に評価し、ACR コンポーネントスコアは Week 40 にも評価した。

すべての主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の一覧は各試験の総括報告書に示した。

1.2.5.1. American College of Rheumatology（ACR）改善基準による評価及びコンポーネントスコア

1.2.5.1.1. Modified ACR 改善基準による評価

主要評価項目は Week 16 に ACR20 を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）とし、各アプレミラスト群（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群）とプラセボ群で比較した。ACR 改善基準（Felson, 1995）が PsA 用に変更されて全関節数に足指の遠位指節間（DIP）関節及び手根中手（CMC）関節が追加された（El Miedany, 2005、CHMP, 2007）（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2 項）。これにより、評価対象の圧痛関節数は 68 から 78 に、腫脹関節数は 66 から 76 となった。ACR20 には、圧痛関節数と腫脹関節数の両方のベースラインから 20%以上の改善、かつ次の 5 項目（詳細は各サブセクションに示す）のうち 3 項目以上のベースラインから 20%以上の改善を必要とした。

- HAQ-DI（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.2 項）
- 被験者による疾患活動性の全般評価（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.3 項）
- 被験者による疼痛評価（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.4 項）
- 医師による疾患活動性の全般評価（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.5 項）
- C-反応性タンパク（CRP）：試験期間中に通常の臨床検査の一部として評価

その他の ACR の改善評価（ACR50 及び ACR70）も、ベースラインからそれぞれ 50%及び 70%以上の改善を必要とすること以外は同様に定義した。

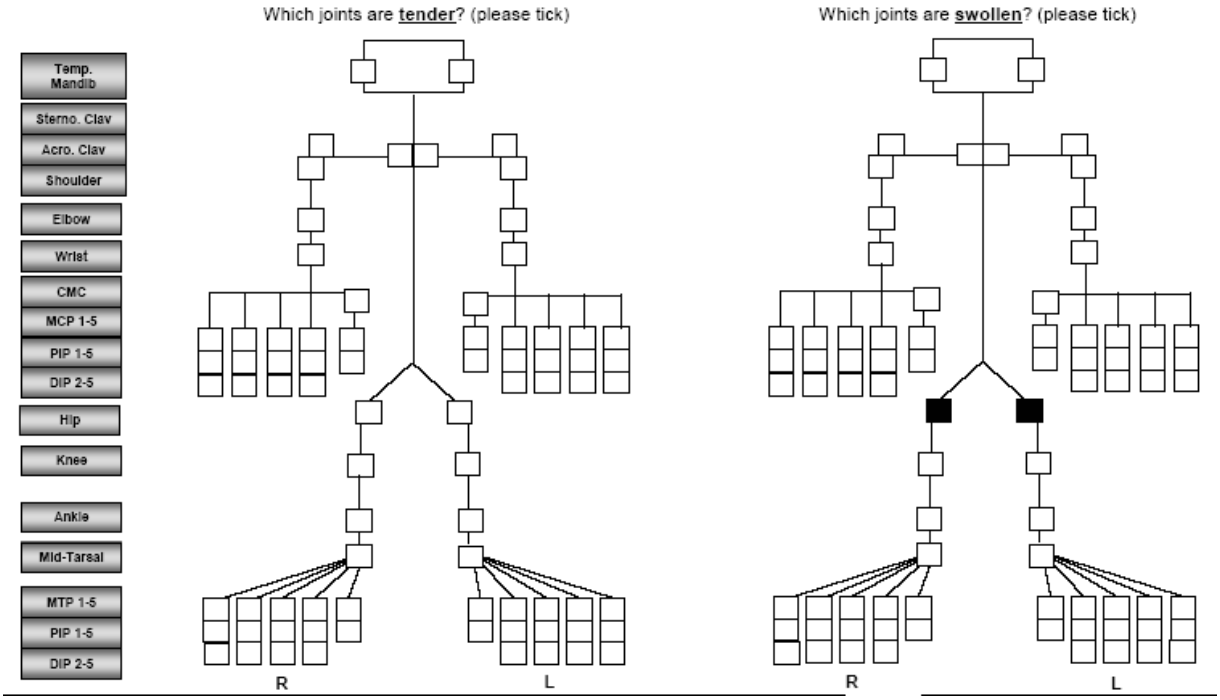
1.2.5.1.2. ACR コンポーネントスコア

1.2.5.1.2.1. 圧痛及び腫脹関節数

足指の DIP 関節及び CMC 関節を含めた modified ACR の関節数（圧痛 78 関節、腫脹 76 関節）を使用した。評価対象とした関節を Figure 6 に示す。関節の圧痛及び腫脹を「あり」又は「なし」で記

録し、重症度は評価しなかった。試験中の評価を一定にするため、各治験実施施設で同一の評価者が visit ごとに関節評価を行った。

Figure 6: 圧痛及び腫脹の評価対象関節（圧痛 78 関節、腫脹 76 関節）



1.2.5.1.2.2. Health Assessment Questionnaire – Disability Index（HAQ-DI）

主な副次評価項目は Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の平均値とし、各アプレミラスト群（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群）とプラセボ群で比較した。また、HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上改善（減少）した被験者の割合を算出し、アプレミラスト群とプラセボ群で比較した。

HAQ-DI（Fries, 1980）は 20 の質問からなる自己評価式の尺度であり、被験者の機能的能力の困難度を 4 段階（0～3、0：正常又は困難なし、3：全くできない）で評価し、8 つの機能カテゴリー（着衣と身づくろい、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、日常活動）が含まれる（Bruce, 2003）。この尺度は変化に対する感度が高く、将来的な PsA による障害を予測することができ、ガイダンスが存在する地域では公式の評価指標として認められている（Aletaha, 2006、CHMP, 2007）。

身体機能の改善の臨床的意義を評価するため、HAQ-DI スコアの変化量を、活動性 PsA 患者での臨床的に意義のある最小変化（MCID）（治験実施計画書作成及び治験実施時点で入手可能な公表文献に基づく）と比較した。PsA での HAQ-DI の MCID は十分に確立されていない。PsA 患者での HAQ-DI の MCID の推定値は、Mease らによればベースラインからの変化量で−0.30（95%信頼区間：−0.35～−0.24）であった（Mease, 2004、Mease, 2011）。一方、Kwok らによれば推定値はベースラインからの変化量で−0.131（95%信頼区間：−0.219～−0.0436）であった（Kwok, 2010）。これらの推定値の算出に用いた方法及び 2 つの試験集団の人口統計学的特性の違いに基づくと、Kwok 試験の推定値の方が PsA 患者での HAQ-DI の MCID として意義が高い基準であると考えられる。両試験とも約 200 名の患者を 6～8 ヵ月間追跡し、overall health status anchors を使用した。試験方法では、Mease 試験は単剤（生物学的 DMARD）の介入試験であり、「minimally important/satisfactory」のカテゴリーのデータが不足していたことが顕著に異なっていた。Mease 試験の MCID の推定値は 388 回答のうち「minimally important」と報告された 11 回答に基づくものであり、MCID の推定に線形モ

デルを用いる必要があった。一方、Kwok 試験は様々な低分子及び生物学的 DMARD が投与された外来での観察試験であり、200 名のうち 35 名が「better」と回答し、それを MCID と定義した。ベースラインの HAQ-DI スコアは MCID を決定する際の因子となるが、Mease 試験（1.16）で Kwok 試験（0.732）より高かった。2 試験の違いを考慮すると、新規の低分子 DMARD が投与された PsA 患者で HAQ-DI を評価するための MCID の推定値としては、Kwok 試験での推定値（−0.13）の方が適していると考えられる。

本項では、PsA 患者での HAQ-DI の MCID の推定値としてより意義が高い Kwok の推定値と Mease の推定値の両方を使用して解析結果を示した。

1.2.5.1.2.3. 被験者による疾患活動性の全般評価

被験者による疾患活動性の全般評価は、100 mm の Visual analog scale（VAS）（疾患活動性又は疼痛の程度を最低 0、最高 100 で示す）に縦線を記入し、縦線からスケールの左端までの距離をミリメートルで記録した。

1.2.5.1.2.4. 被験者による疼痛評価

被験者に、100 mm の VAS（左端が「痛みなし」、右端が「想像しうる最大の痛み」）に縦線を引くよう指示し、縦線からスケールの左端までの距離をミリメートルで記録した。

被験者による疼痛評価の MCID はベースラインから 10 mm の改善（短縮）と推定されている（Dworkin, 2008）。

1.2.5.1.2.5. 医師による疾患活動性の全般評価

医師による疾患活動性の全般評価は、100 mm の VAS（疾患活動性又は疼痛の程度を最低 0、最高 100 で示す）に縦線を記入し、縦線からスケールの左端までの距離をミリメートルで記録した。

1.2.5.2. Quality of Life

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

SF-36v2（Ware, 1992）は自己評価式の尺度であり、複数の項目を含む 8 つの尺度によって 8 つの健康概念を評価する。8 つの概念は、(1) 身体機能（健康問題による身体活動の制限）、(2) 社会生活機能（身体的又は心理的な問題による社会活動の制限）、(3) 日常役割機能（身体）（身体的な健康問題による日常役割活動の制限）、(4) 体の痛み、(5) 心の健康（心理的苦痛及び幸福）、(6) 日常役割機能（精神）（心理的な問題による日常役割活動の制限）、(7) 活力（活力及び疲労）、(8) 全体的健康感（全体的な健康感）である。SF-36v2 によって評価される概念は年齢、疾患、投与群に特化されないため、異なる疾患の相対的な負担や異なる治療による相対的なベネフィットを比較できる。

これらの下位尺度のスコアから、次の身体的及び精神的健康のサマリースコアを算出する：身体的側面の quality of life（QOL）サマリー（PCS）スコア（身体機能、日常役割機能［身体］、体の痛み、全体的健康）、精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコア（活力、社会生活機能、日常役割機能［精神］、心の健康）。

SF-36v2 の各下位尺度、PCS 及び MCS スコアの MCID は、ベースラインから 2.5 点の改善（増加）と定義されている（Revicki, 2008）。

1.2.5.2.2. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue（FACIT-Fatigue）（Version 4）

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue（FACIT-Fatigue）スケール（Yellen, 1997）は 13 項目の自己評価式の質問票であり、疲労による身体的及び機能的影響を評価する。各質問に 0

～4 でスコア化し、FACIT-Fatigue の総スコアは 0～52 点の範囲でスコアが高いほど疲労の程度が低いことを意味する。PsA が改善すると FACIT-Fatigue のスコアが増加すると予想される（Chandran, 2007）。

FACIT-Fatigue の改善については PsA の患者で MCID がバリデートされていないため、関節リウマチの患者でバリデートされた MCID（ベースラインから 3.56 点の改善と定義）（Cella, 2005）を使用した。

1.2.5.3. その他の疾患活動性の指標

1.2.5.3.1. 乾癬病変の大きさ及び Psoriasis Area and Severity Index（PASI）

全体の乾癬病変の BSA を、全 BSA の約 1%に相当する手掌（手掌の表面全体又は「手形」）を用いて推定した。

PASI スコアは、ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上であった被験者のみを対象に算出した。PASI スコアは 0～72 点の範囲でスコアが高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%）でスコア化した。部位ごとに紅斑、肥厚及び鱗屑のスコアの合計を病変面積スコアで乗じ、更に各部位の相対表面積に対応する定数で乗じた。PASI スコアは各部位のこれらのスコアを合計したものである。

一般的に、MCID は PASI スコアの 50%減少（PASI-50）と考えられている（Carlin, 2004）。

1.2.5.3.2. Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC）

PsARC は、4 つの臨床的改善基準（関節疼痛／圧痛スコア、関節腫脹スコア、患者自己評価、医師評価）を用いて有効／無効に分類する（Clegg, 1996、CHMP, 2007）。実施した試験では PsARC を変更して関節スコアの代わりに圧痛関節数及び腫脹関節数を用い、また、患者自己評価及び医師評価による改善又は悪化は、Likert スケールの 1 カテゴリーの変化ではなく、100 mm の VAS での 20 mm の変化とした。

その結果、各指標での改善又は悪化の基準は、圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインから 30%以上の改善又は悪化、患者自己評価及び医師評価のベースラインから 20 mm 以上の改善又は悪化と定義した。

有効例は、modified PsARC の 4 つの指標のうち 2 つ以上（うち 1 つは圧痛関節数又は腫脹関節数）で改善が認められ、4 つすべてで悪化が認められない被験者と定義した。

1.2.5.3.3. Clinical Disease Activity Index（CDAI）

Clinical Disease Activity Index（CDAI）（Aletaha, 2005）は、急性期反応物質の検査結果（すなわち、CRP 又は赤血球沈降速度［ESR］）に依存しない複合指標であり、次の式で算出した。

CDAI = SJC28 + TJC28 + PGA + EGA

SJC28 及び TJC28：28 関節での腫脹及び圧痛関節数（DAS28［CRP］で算出される）

PGA：被験者による疾患活動性の全般評価（100 mm の VAS スコアとして示す）

EGA：医師による疾患活動性の全般評価（100 mm の VAS スコアとして示す）

CDAI スコアは 0～76 点の範囲であり、CDAI では疾患活動性を以下のように定義する。

- 寛解：CDAI ≤ 2.8

- 疾患活動性が低い：2.8 < CDAI ≤ 10
- 疾患活動性が中等度：10 < CDAI ≤ 22
- 疾患活動性が高い：22 < CDAI
- 28-Joint Disease Activity Score（DAS28）

ACR では疾患活動性の変化量を測定するが、DAS28 では特定の時点での疾患の重症度を測定する（Mease, 2005b、 Prevoo, 1995）。DAS28 は、DIP 関節、股関節及び膝より下の関節を含まない 28 関節での圧痛及び腫脹関節数、急性期反応物質の指標（CRP 又は ESR）、並びに被験者による疾患活動性の全般評価のスコアから算出する。急性期反応物質として CRP を使用し、次の式で DAS28（以下、DAS28［CRP］と記載）を算出した。

$$DAS28（CRP）= 0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.014 \times PGA + 0.96$$

DAS28（CRP）の範囲は CRP 値に依存し、DAS28（CRP）では疾患活動性を以下のように定義する。

- 寛解：DAS28（CRP）< 2.6
- 疾患活動性が低い：2.6 ≤ DAS28（CRP）< 3.2
- 疾患活動性が中等度：3.2 ≤ DAS28（CRP）< 5.1
- 疾患活動性が高い：5.1 < DAS28（CRP）

1.2.5.3.4. EULAR 改善基準

EULAR 改善基準（Fransen, 2005）は、疾患活動性のベースラインからの改善の程度及びその時点の重症度に基づき、良好な反応、中等度反応又は非反応例に分類する。EULAR では、疾患の重症度の指標として DAS28 を用い、EULAR の良好又は中等度の反応を以下のように定義する。

- 良好な反応：DAS28 が 3.2 以下かつベースラインからの改善が 1.2 超
- 中等度反応： DAS28 が 3.2 超かつベースラインからの改善が 1.2 超、又は DAS28 が 5.1 以下かつベースラインからの改善が 0.6 超 1.2 以下

1.2.5.3.5. Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）（Heuft-Dorenbosch, 2003）は、13 の腱付着部のうち痛みがある部位の数である（範囲：0～13 点）。以下の腱付着部について疼痛を評価し、腱付着部炎を定量化した：左右第 1 肋骨肋軟骨連結、左右第 7 肋骨肋軟骨連結、左右上後腸骨棘、左右上前腸骨棘、左右腸骨稜、第 5 腰椎棘突起、左右アキレス腱の近位付着部。

1.2.5.3.6. 指炎重症度スコア

指炎（ソーセージ様指）は指趾全体の腫脹を特徴とする。指炎重症度スコアは指炎が認められた手足の指の数で（範囲：0～20 点）、手足の各指で指炎がない場合を 0 点、ある場合を 1 点とし、各指のスコアを合計したものが指炎重症度スコアである。

1.2.6. 統計解析の概要

1.2.6.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした外国試験の統計解析の概要

第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）の有効性の解析は、各試験であらかじめ規定した統計解析計画書に従って実施した。活動性 PsA の治療でのアプレミラストの臨床的有効性を示すための併合解析計画書を別途作成した。

特に記載がない限り、PsA を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のすべてで、以下に示すアプローチ及び方法を適用した。

1.2.6.1.1. 解析対象期間及び解析対象集団

有効性の解析では 2 つの解析対象期間を定義した。

- プラセボ対照期間：プラセボ又はアプレミラストが投与され、Week 16 に早期離脱した被験者の Week 16 までのデータとその他すべての被験者（プラセボ群で Week 24 までプラセボ投与を継続した被験者、及び APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群で Week 16 に早期離脱しなかった被験者）の Week 24 までのデータ。Week 0 での投与群にかかわらず、Week 16 に早期離脱した後のデータは Week 24 のプラセボを対照とした有効性の解析には含めなかった。

- アプレミラスト投与期間：アプレミラストの初回投与から Week 52 までのすべてのアプレミラスト投与時のデータ（すなわち、アプレミラスト群のすべての被験者の Week 0 から Week 52 までのデータ［投与期間は最長 52 週］、プラセボ群で Week 16 に早期離脱した被験者の Week 16 から Week 52 までのデータ［投与期間は最長 36 週］、及びプラセボ群で Week 24 にアプレミラスト投与に再割付された被験者の Week 24 から Week 52 までのデータ［投与期間は最長 28 週］）を含めた。

なお、これらの解析対象期間は試験デザインの期（例：プラセボ対照期）とは異なる。

有効性の解析には以下の 3 つの解析対象集団を用いた。

- 最大の解析対象集団（FAS）：プラセボ対照期間（Week 0～24）の有効性の主要解析対象集団とし、治験実施計画書で規定したとおりにランダム割付されたすべての被験者を含めた。治験薬の割付が正しくなかった場合、治験薬が 1 回も投与されなかった被験者は FAS から除外し、1 回以上投与された被験者は割り付けられた投与群に含めた。FAS を用いた解析では、実際に投与された薬剤にかかわらず、割り付けられた投与群に被験者を含めた。

- Per protocol（PP）集団：プラセボ対照期間（Week 0～24）の有効性の解析の補助的な解析、すなわち、主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）及び主な副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）の感度分析に用いた。PP 集団には、ランダム割付され治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、ACR の評価が可能で（ベースラインの圧痛関節数、腫脹関節数、その他の 5 つの ACR コンポーネントのうち 3 項目以上について、ベースラインからの変化量を 1 つ以上有する）、これらの評価項目の結果に大きな影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な違反がない被験者を含めた。PP 集団を用いた解析では割り付けられた投与群に被験者を含めた。

- Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized（AAR）集団：アプレミラスト投与期間（Week 0～52）の有効性の解析に用いた。AAR 集団には試験中のいずれかの時点でアプレミラスト投与に割り付けられた被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］

にアプレミラスト群であった被験者、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 に早期離脱してアプレミラスト投与に再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群で 24 週間のプラセボ投与を完了し、治験実施計画書に従って Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）を含めた。AAR 集団を用いた解析では、実際に投与されたアプレミラストの投与レジメンにかかわらず、割り付けられた投与群又は再割付された投与群に被験者を含めた。

AAR 集団を用いた解析では、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられた被験者を、Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者群（EE 群）、Week 24 に治験実施計画書に従ってアプレミラストに再割付された被験者群（XO 群）別に、PBO/20 EE 群、PBO/30 EE 群、PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群と表示した。したがって、これらの投与群の被験者は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群より少ない。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 より前に試験を中止した被験者は、アプレミラストに再割付されないことから、これらの投与群には含まれない。

プラセボ対照期にアプレミラスト群で早期離脱した被験者（APR 20 BID EE 群及び APR 30 BID EE 群）及び Week 16 を完了して早期離脱しなかった被験者（APR 20 BID NEE 群及び APR 30 BID NEE 群）も AAR 集団を用いた解析に含めた。プラセボ対照期にアプレミラスト群であったが Week 16 より前に中止した被験者は、早期離脱の有無を確定できないことから EE 又は NEE 群には含まない。したがって、EE 群と NEE 群の合計は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群の合計とはならない。
注：Week 16（主要評価の時点）で圧痛関節数又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった場合は早期離脱とし、盲検下で実薬を投与した。

各解析対象集団の被験者数を Table 3 に要約する。

Table 3:　各解析対象集団の被験者数

Data Set	Treatment Group			Total
	Placebo	APR 20 BID	APR 30 BID	
Pooled PSA-002/003/004				
Full analysis set (FAS)	496	500	497	1493
PP Population	483	485	471	1439
AAR Population	PBO/APR 20 BID EE: 145 PBO/APR 20 BID XO: 75 PBO/APR 30 BID EE: 147 PBO/APR 30 BID XO: 77	Total randomized[a]: 500 APR 20 BID EE: 213 APR 20 BID NEE: 234	Total randomized[a]: 497 APR 30 BID EE: 175 APR 30 BID NEE: 263	1441
Study PSA-005				
Full analysis set (FAS)	176	175	176	527
PP Population	166	168	167	501

AAR = apremilast subjects as randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape after completing Week 16 visit; PBO = placebo; PP = per-protocol; XO = crossover (re-randomized to apremilast at Week 24).

[a] Total randomized includes subjects who discontinued prior to Week 16 and are therefore not included in the EE and NEE groups.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.2.1, Table 1.2.1.3, Table 1.2.2, Table 1.4.

1.2.6.1.2. 脱落又は欠測データの主な取扱い方法

評価未実施の関節の取扱い

圧痛及び腫脹関節数が「評価未実施」の場合、その理由には「一時的に評価不能」、「永久的に評価不能」又は「未実施の理由が症例報告書に記録されず」がある。ベースライン時又はベースライン後に「評価未実施」とされた関節の主な取扱い方法を次に示す。

- ベースライン時に一時的又は永久的に評価不能であった関節は、試験期間をとおして関節数から除外する。
- ベースライン時に「未実施の理由が症例報告書に記録されず」のため「評価未実施」とされた関節では、スクリーニング時の関節評価があれば、それをベースライン時の評価として用いた。
- ベースライン後の評価時点に「評価未実施」とされた関節（「一時的に評価不能」、「永久的に評価不能」又は「未実施の理由が症例報告書に記録されず」のため）では、最後に行われた関節評価（ベースライン時及びベースライン後の評価を含む）をその時点の評価として用いた。

プラセボ対照期間での二値変数の評価項目の効果の決定

プラセボ対照期間での二値変数の評価項目（すなわち、結果が割合で示される項目）での反応／非反応の判定方法を以下に示す。

関節数を含む二値変数の評価項目（すなわち、ACR の反応、modified PsARC の反応、EULAR の良好又は中等度の反応）の解析では、nonresponder imputation（NRI）法により Week 16 及び 24 の有効／無効を決定した。この方法では、規定されているある時点（visit）より前に早期中止した被験者は、理由を問わず当該時点での無効例とし、規定されている時点より前の中止とは、中止日が当該 visit の許容範囲（Week 16 及び 24 では予定来院日±7 日以内）より早い場合と定義した。ある visit を完了しなかったものの中止日が当該 visit の許容範囲より早くなかった場合、改善基準に合致している被験者は当該時点で有効例としてもよいこととした。個々の ACR コンポーネントの欠測値に対する補完は行わなかった。ベースライン時又は規定されているある時点で欠測又は効果を確定するための十分なデータがない被験者は、当該時点では無効例とした。また、Week 16 に早期離脱した被験者はすべて、ベースラインで割り付けられた群にかかわらず Week 24 の解析では無効例とした。

関節数を含まない二値変数の評価項目（例：MASES 又は指炎重症度スコアの 0 点への改善、PASI-75 の反応）の解析では、last observation carried forward（LOCF）法により Week 16 及び 24 の有効／無効を決定した。Week 16 に早期離脱した被験者では、早期離脱時又はそれ以前で最後に評価したベースライン後の値を Week 24 時に補完して Week 24 の解析を実施した。各時点で反応を決定するための十分なデータ（実測値又は補完値）がない被験者は、当該時点で無効例として扱った。関節数を含まない評価項目の解析では、特に Week 24 では、早期離脱した被験者に不利にならない（早期離脱の基準は関節数に基づく）ことから、上述の NRI 法ではなく LOCF 法を用いた。しかしながら Week 16 では、関節数を含む二値変数の評価項目の解析との一貫性を保つために、関節数を含まない二値変数の評価項目にも感度分析として NRI 法を用いて解析した。

プラセボ対照期間での連続変数の評価項目の欠測データの取扱い

プラセボ対照期間では、連続変数の評価項目の欠測データは主に LOCF 法で取り扱った。Week 16 に早期離脱した被験者では、早期離脱時又はそれ以前で最後に評価したベースライン後の値を Week 24 に補完した。

アプレミラスト投与期間での欠測データの取扱い

アプレミラスト投与期間では、二値変数及び連続変数のいずれの評価項目も主に各時点で評価されたデータに基づいて要約した。予定された visit（Week 0、16、24、40 及び 52）の間に中止した被験者では、中止時 visit に収集されたデータを次の時点に補完した。二値変数の評価項目では、各時点で有効／無効を判定するための十分なデータを有する被験者のみを対象とした。

1.2.6.1.3. 統計手法

併合解析での二値変数及び連続変数の評価項目の統計解析方法は、低分子又は生物学的 DMARD による治療にもかかわらず活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）で用いた方法と同様とし、投与群間比較ではベースラインの DMARD 使用に加えて試験についても調整した。PSA-004 試験では、ベースラインの乾癬病変の BSA（3%以上）についても調整した。PSA-005 試験では、ベースラインの DMARD 使用と乾癬病変の BSA（3%以上）については調整しなかった。

- Week 16 及び 24 の二値変数の評価項目については、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験並びに併合解析では、各時点で Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。検定では、ベースラインの DMARD 使用の有無、ベースラインの乾癬病変の BSA（3%以上／3%未満）（PSA-004 試験のみ、PASI-50/75 の解析は除く）及び試験（併合解析のみ）について調整した。各群の有効例の割合（調整なし）、割合の投与群間差（調整あり、CMH の重み付けにより層の重み付き平均値を算出）とその 95%信頼区間（正規近似を用いる）を算出した。PSA-005 試験では各時点で χ^2 検定を実施した。
- Week 16 及び 24 の連続変数の評価項目のベースラインからの変化量には共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。ANCOVA モデルには、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験並びに併合解析では反応変数としてベースラインからの変化量を、因子として投与群及びベースラインの DMARD の使用を、共変量としてベースライン値を含めた。さらに、PSA-004 試験ではベースラインの乾癬病変の BSA（3%以上）、併合解析では試験を因子として含めた。PSA-005 試験では、因子として投与群を、共変量としてベースライン値を含めた。ANCOVA モデルにより、各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（その標準誤差と 95%信頼区間）、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差（その 95%信頼区間）及び p 値を算出した。
- Week 16 及び 24 の ACR の各コンポーネントのベースラインからの変化率は、正規分布ではないことが多く極端な観察値（外れ値）の影響を受けることから、ベースラインからの変化率の van der Waerden 正規スコアを用いて ANCOVA によるノンパラメトリック法で解析した。ANCOVA モデルには、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験並びに併合解析では因子として投与群及びベースラインの DMARD 使用を、共変量としてベースライン値の van der Waerden 正規スコアを含めた。さらに、PSA-004 試験ではベースラインの乾癬病変の BSA（3%以上）を、併合解析では試験を因子として含めた。PSA-005 試験では、因子として投与群を、共変量としてベースライン値の van der Waerden 正規スコアを含めた。各投与群の効果は、中央値及び二項分布を用いた分布に依存しない信頼区間により推定した。投与群間の効果は、location shift の Hodges-Lehmann 推定値及び Wilcoxon 順位和検定に基づく漸近信頼区間により推定した。

Week 16 及び 24 の治療効果の部分集団間での一貫性は、主に併合データに基づいて評価した。各試験のサンプルサイズが治療効果を確実に推定するには不十分な場合、それらの試験を併合することで部分集団でのアプレミラストの効果をより正確に推定できると予測された。

- 二値変数の評価項目には、各部分集団のデータに上述の二値変数の解析方法を適用した。「ベースラインの DMARD 使用」（ベースラインの DMARD の使用の有無、ベースラインで使用されていた DMARD の数、ベースラインの DMARD の詳細、ベースラインの MTX の用量）の部分集団解析では、試験のみで層別した。
- 連続変数の評価項目のベースラインからの変化量には、「ベースラインの DMARD 使用」以外の部分集団では上述の ANCOVA モデルに 2 つの因子（部分集団因子、その因子と投与群の交互作用項）を追加したモデルを使用した。「ベースラインの DMARD 使用」の部分集団では別の ANCOVA モデルを使用し、因子として投与群、ベースラインの DMARD の使用、試験、及びベースラインの DMARD と投与群との交互作用項を、共変量としてベースライン値を含めた。モデルに使用した「ベースラインの DMARD 使用」のカテゴリーは、部分集団の分類方法によって異なっていた。ANCOVA モデルにより、各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（その標準誤差及び 95%信頼区間）、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差（その 95%信頼区間）を、部分集団ごとに算出した。

1.2.6.2. 乾癬患者を対象とした外国試験の統計解析の概要

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験では、PsA の疾患活動性 VAS（被験者による疼痛 VAS）スコアのベースラインからの変化量を探索的評価項目とし、要約統計量を示した。ベースライン、ベースライン後の規定した時点、ベースラインからの変化量について、被験者数、標準偏差、中央値、最小値、最大値を示した。Week 16 のベースラインからの変化量を、ANCOVA モデルを用いて群間比較した。

1.2.6.3. 日本人を対象とした試験（PSOR-011 試験）の統計解析の概要

PSOR-011 試験では、あらかじめ規定した統計解析計画書に従って PsA に関する評価項目の有効性解析を実施した。PsA に関する評価項目の解析対象集団には、スクリーニング時に CASPAR の基準で PsA と診断された被験者（5 名）を採用した。被験者が少なかったため、PsA に関する評価項目の実測値及びベースラインからの変化率の一覧表のみを示した。

2. 個々の試験結果の要約

PsA を対象とした第 3 相試験の有効性の結果（主要評価項目及び主な副次評価項目）並びに評価資料である乾癬を対象とした試験の PsA に関連する副次評価項目及び探索的評価項目の要約を Table 4 に示す。

Table 4: PsA 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、並びに局面型乾癬を対象とした試験（評価資料）の PsA に関連する副次評価項目及び探索的評価項目の要約

試験番号	主要評価項目の評価時点	有効性の結果
PSA-002	Week 16	主要評価項目： ACR20[a]反応率は、APR 20 BID 群（30.4%）及び APR 30 BID 群（38.1%）でプラセボ群（19.0%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0166、p = 0.0001）。 主な副次評価項目： HAQ-DI スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群よりに比べて統計学的に有意に大きく改善（減少）した。Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群で−0.198、APR 30 BID 群で−0.244、プラセボ群で−0.086 であった（それぞれ p = 0.0252、p = 0.0017）。
PSA-003	Week 16	主要評価項目： ACR20[a]反応率は、APR 20 BID 群（37.4%）及び APR 30 BID 群（32.1%）でプラセボ群（18.9%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0002、p = 0.0060）。 主な副次評価項目： HAQ-DI スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく改善（減少）した。Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群で−0.157、APR 30 BID 群で−0.193、プラセボ群で−0.053 であった（それぞれ p = 0.0320、p = 0.0042）。
PSA-004	Week 16	主要評価項目： ACR20[a]反応率は、APR 20 BID 群（28.4%）及び APR 30 BID 群（40.7%）でプラセボ群（18.3%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0295、p < 0.0001）。 主な副次評価項目： HAQ-DI スコアは、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく改善（減少）した。Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、APR 30 BID 群で−0.192、プラセボ群で−0.065 であった（p = 0.0073）。
PSA-005	Week 16	主要評価項目： ACR20[a]反応率は、APR 20 BID 群（28.0%）及び APR 30 BID 群（30.7%）でプラセボ群（15.9%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0062、p = 0.0010）。 主な副次評価項目： HAQ-DI スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく改善（減少）した。Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群で−0.156、APR 30 BID 群で−0.205、プラセボ群で 0.012 であった（それぞれ p = 0.0008、p < 0.0001）。

Table 4: PsA 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、並びに局面型乾癬を対象とした試験（評価資料）の PsA に関連する副次評価項目及び探索的評価項目の要約（つづき）

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	探索的評価項目： 被験者による疼痛 VAS スコアは、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく改善（減少）した。Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、APR 30 BID 群で−7.2、プラセボ群で 5.5 であった（p = 0.0033）。
PSOR-009	Week 16	探索的評価項目： 被験者による疼痛 VAS スコアは、APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きく改善（減少）した。Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、APR 30 BID 群で−18.8、プラセボ群で−6.8 であった。
PSOR-011	Week 16	副次及び探索的評価項目： ベースライン時に PsA を有していた 5 名のうち 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群の各 1 名）で ACR20 の評価が可能であった。評価可能な 2 名はいずれも Week 16 に ACR20 を達成しなかった。 APR 30 BID 群の 1 名は、Week 16 に圧痛関節数及び腫脹関節数とその他の ACR コンポーネントの 5 項目中 2 項目（被験者による疾患活動性の全般評価及び CRP）で 20%を超える改善が認められた。また、当該被験者では Week 16 に被験者による疼痛 VAS が 8%近く改善し、HAQ-DI スコアは 0 点で維持され、CDAI スコアに基づく疾患活動性が Week 40 まで低く維持されていた。 被験者による疼痛 VAS は被験者ごとのベースライン値のバラツキが大きく、HAQ-DI スコアはベースラインで身体機能障害がほとんど認められなかった。これらの評価項目では Week 16 にすべての被験者で一貫した反応は認められなかった。

ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = clinical disease activity index; CRP = C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; VAS = visual analog scale.

[a] ACR20 は、圧痛関節数（78 関節）及び腫脹関節数（76 関節）でベースラインから 20%以上の改善、かつ次の 5 項目のうち 3 項目でベースラインから 20%以上の改善が認められた場合と定義した：被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による疼痛評価、Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）、C-反応性タンパク（CRP）。

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 20, PSA-002 治験総括報告書 Table 23, PSA-003 治験総括報告書 Table 22, PSA-003 治験総括報告書 Table 24, PSA-004 治験総括報告書 Table 22, PSA-004 治験総括報告書 Table 24, PSA-005 治験総括報告書 Table 18, PSA-005 治験総括報告書 Table 20, PSOR-008 治験総括報告書 Table 39, PSOR-009 治験総括報告書 Table 39, PSOR-011 治験総括報告書 Table 28, PSOR-011 治験総括報告書 Table 45.

2.1. 乾癬性関節炎患者を対象とした試験

2.1.1. PSA-002 試験

PSA-002 試験（2.7.6.25 項）は継続中の第 3 相、並行群間試験であり、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者 504 名を対象とした。プラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）、長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。一部の治験実施施設では任意で母集団薬物動態及びバイオマーカーを評価した。

被験者は、ベースラインの低分子 DMARD の使用の有無により層別してプラセボ群、APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群のいずれかに 1：1：1 でランダム割付された。低分子 DMARD を併用している被験者では DMARD 治療（MTX、LEF、SSZ 又はこれらの併用）を一定用量で継続可能とした。ランダム割付されて投与された被験者は 504 名（各群 168 名）であった。Week 16 に腫脹関節数及び圧痛関節数が 20%以上減少しなかった被験者は再割付され（早期離脱）、プラセボ群はアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与され（PBO/20 EE 群又は PBO/30 EE 群）、アプレミラスト群はそのままの用量を継続した（APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群）。プラセボ群で早期離脱しなかった被験者はすべて Week 24 に再割付され、Week 52 までアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与された（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、APR 20 BID 群（30.4%）及び APR 30 BID 群（38.1%）でプラセボ群（19.0%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0166$、$p = 0.0001$）。Week 24 も APR 20 BID 群（25.6%）及び APR 30 BID 群（35.1%）でプラセボ群（13.1%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0038$、$p < 0.0001$）、PsA の徴候及び症状が改善することが確認され、その効果に明らかな用量反応性が認められた。

HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（減少）し、Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、APR 20 BID 群−0.198、APR 30 BID 群−0.244、プラセボ群−0.086 であった（それぞれ $p = 0.0252$、$p = 0.0017$）。これらの改善は Week 24 でもアプレミラストの両群で持続していた（APR 20 BID 群−0.211、APR 30 BID 群−0.258、プラセボ群−0.076、それぞれ $p = 0.0091$、$p = 0.0005$）。また、用量反応性が認められた。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目の大部分も、PsA の患者での徴候及び症状及び身体機能の改善に対するアプレミラストの有効性を支持する結果であり、被験者による疼痛評価、DAS28（CRP）、modified PsARC の反応、EULAR の良好／中等度の反応、SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、FACIT-Fatigue スコア及び PASI-75 で、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも改善が認められた。

有効性のすべての評価項目で、最長 52 週間のアプレミラストの投与により治療効果が持続することが示された。ACR20 反応率で評価した PsA の徴候及び症状の改善は Week 52 まで持続しており、試験を継続した被験者での Week 52 に ACR20 反応率（観察されたデータ）は、APR 20 BID 群 63.0%（75/119 名）、APR 30 BID 群 54.6%（71/130 名）であった。HAQ-DI によって評価した身体機能の改善は Week 52 まで持続しており、試験を継続していた被験者での Week 52 の HAQ-DI スコアの変化量の最小二乗平均値は APR 20 BID 群−0.369、APR 30 BID 群−0.318 であった。その他すべての評価項目（疾患活動性、身体機能、乾癬、腱付着部炎及び指炎の評価等）でも、試験を継続した被験者で Week 52 まで改善がおおむね持続した。

以上のように、活動性 PsA 患者にアプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与すると徴候及び症状は有意に軽減して身体機能は有意に改善し、最長 52 週間投与された被験者ではすべての有効性の評価項目で治療効果が持続していた。

2.1.2. PSA-003 試験

PSA-003 試験（2.7.6.26 項）は継続中の第 3 相、並行群間試験であり、低分子又は生物学的 DMARD にで治療しても活動性 PsA を有する患者 484 名を対象とした。プラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）、長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。

被験者は、ベースラインの低分子 DMARD の使用の有無によって層別してプラセボ群、APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群のいずれかに 1：1：1 でランダム割付された。低分子 DMARD を併用している被験者では DMARD 治療（MTX、LEF、SSZ 又はこれらの併用）を一定用量で継続可能とした。ランダム割付されて投与された被験者は 484 名（プラセボ群 159 名、APR 20 BID 群 163 名、APR 30 BID 群 162 名）であった。Week 16 に腫脹関節数及び圧痛関節数が 20%以上減少しなかった被験者は再割付され（早期離脱）、プラセボ群はアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与され（PBO/20 EE 群又は PBO/30 EE 群）、アプレミラスト群はそのままの用量を継続した（APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群）。プラセボ群で早期離脱しなかった被験者はすべて Week 24 に再割付され、Week 52 までアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与した（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、APR 20 BID 群（37.4%）及び APR 30 BID 群（32.1%）でプラセボ群（18.9%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0002$、$p = 0.0060$）。Week 24 も APR 20 BID 群（31.3%）及び APR 30 BID 群（24.7%）でプラセボ群（15.7%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0009$、$p = 0.0394$）、PsA の徴候及び症状の改善が確認された。

HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（減少）し、Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は APR 20 BID 群−0.157、APR 30 BID 群−0.193、プラセボ群−0.053 であった（それぞれ $p = 0.0320$、$p = 0.0042$）。これらの改善は Week 24 でもアプレミラストの両群で持続していたが、統計学的に有意であったのは APR 30 BID 群のみであった（APR 20 BID 群−0.165、APR 30 BID 群−0.206、プラセボ群−0.085、それぞれ $p = 0.1179$、$p = 0.0191$）。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目の大部分も、PsA の患者での徴候及び症状及び身体機能の改善に対するアプレミラストの有効性を支持する結果であり、被験者による疼痛評価、DAS28（CRP）、modified PsARC の反応、EULAR の良好／中等度の反応、SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、FACIT-Fatigue スコア及び PASI-75 で、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも改善が認められた。

有効性のすべての評価項目で、最長 52 週間のアプレミラストの投与により治療効果が持続することが示された。ACR20 反応率で評価した PsA の徴候及び症状の改善は Week 52 まで持続しており、試験を継続した被験者での Week 52 の ACR20 反応率（観察されたデータ）は、APR 20 BID 群で 52.9%（64/121 名）、APR 30 BID 群で 52.6%（61/116 名）であった。HAQ-DI によって評価した身体機能の改善も Week 52 まで持続しており、試験を継続した被験者での Week 52 の HAQ-DI スコア変化量の最小二乗平均値は APR 20 BID 群で−0.192、APR 30 BID 群で−0.330 であった。その他すべての評価項目（疾患活動性、身体機能、乾癬、腱付着部炎及び指炎の評価等）でも、試験を継続した被験者では Week 52 まで改善がおおむね持続した。

以上のように、活動性 PsA 患者にアプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与すると、徴候及び症状は有意に軽減して身体機能も有意に改善し、52 週間投与された被験者ではすべての有効性の評価項目で治療効果が持続した。

2.1.3. PSA-004 試験

PSA-004 試験（2.7.6.27 項）は継続中の第 3 相、並行群間試験であり、低分子又は生物学 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者 505 名を対象とした。対象は、活動性 PsA に加えて活動性の乾癬皮膚病変（2 cm 以上の適格な乾癬病変 1 つ以上）を有している患者とした。PSA-002 試験及び PSA-003 試験と同様にプラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）、長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。他の 2 試験と異なり PASI-75 を副次評価項目とし、主要評価項目及び副次評価項目の解析ではベースラインの DMARD 使用の有無とベースラインの乾癬病変の BSA（3%以上かどうか）で調整した。

被験者は、ベースラインの低分子 DMARD の使用の有無によって層別してプラセボ群、APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群のいずれかに 1：1：1 でランダム割付された。低分子 DMARD を併用している被験者では DMARD 治療（MTX、LEF、SSZ 又はこれらの併用）を一定用量で継続可能とした。ランダム割付されて投与された被験者は 505 名（プラセボ群 169 名、APR 20 BID 群 169 名、APR 30 BID 群 167 名）であった。Week 16 に腫脹関節数及び圧痛関節数が 20%以上減少しなかった被験者は再割付され（早期離脱）、プラセボ群はアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与され（PBO/20 EE 群又は PBO/30 EE 群）、アプレミラスト群はそのままの用量を継続した（APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群）。プラセボ群で早期離脱しなかった被験者はすべて Week 24 に再割付され、Week 52 までアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与した（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、APR 20 BID 群（28.4%）及び APR 30 BID 群（40.7%）でプラセボ群（18.3%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0295$、$p < 0.0001$）。Week 24 でも APR 20 BID 群（26.6%）では有意（nominal）、APR 30 BID 群（31.1%）では統計学的に有意にプラセボ群（15.4%）より高く（それぞれ $p = 0.0110$、$p = 0.0007$）、PsA の徴候及び症状が改善することが確認され、その効果に用量反応性が認められた。

HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）は、APR 30 BID 群のみでプラセボ群より統計学的に有意に改善（減少）し、Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は APR 30 BID 群で−0.192、プラセボ群で−0.065 であり（$p = 0.0073$）、Week 24 でも改善が持続していた（APR 30 BID 群−0.192、プラセボ群−0.053、$p = 0.0050$）。APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 でプラセボ群と統計学的に有意な改善は認められなかった（Week 16：−0.131、Week 24：−0.137）ものの、用量反応性が認められた。

PASI-75 を達成した被験者の割合は、Week 16 に APR 20 BID 群（20.9%）及び APR 30 BID 群（22.2%）でプラセボ群（7.9%）より統計学的に有意（APR 20 BID 群は nominal）に高かった（それぞれ $p = 0.0134$、$p = 0.0062$）。Week 24 でもアプレミラストの両群で改善が持続していたが、統計学的にプラセボ群と有意（nominal）であったのは APR 30 BID 群のみであった（APR 20 BID 群 22.0%、APR 30 BID 群 25.6%、プラセボ群 11.2%、それぞれ $p = 0.0515$、$p = 0.0099$）ものの、用量反応性が認められた。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目の大部分でも、PsA の患者での徴候及び症状及び身体機能の改善に対するアプレミラストの有効性を支持する結果であり、被験者による疼痛評価、DAS28（CRP）、modified PsARC の反応、EULAR の良好／中等度の反応、SF-36v2 の身体機能ドメインス

コア、FACIT-Fatigue スコア及び PASI-75 で、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも改善が認められた。

有効性のすべての評価項目でのアプレミラストを最長 52 週間投与したとき治療効果が持続することが示された。ACR20 反応率で評価した PsA の徴候及び症状の改善は Week 52 まで持続しており、試験を継続した被験者（観察されたデータを使用）での Week 52 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群 56.0%（65/116 名）、APR 30 BID 群 63.0%（80/127 名）であった。HAQ-DI によって評価した身体機能の改善も Week 52 まで持続しており、試験を継続した被験者での Week 52 の HAQ-DI スコアの改善は APR 20 BID 群−0.332、APR 30 BID 群−0.350 であった。その他すべての評価項目（疾患活動性、身体機能、乾癬、腱付着部炎及び指炎の評価等）でも、試験を継続した被験者では Week 52 まで改善がおおむね持続していた。

以上のように、活動性 PsA 患者にアプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与すると、徴候及び症状は有意に軽減して身体機能も有意に改善し、最長 52 週間投与された被験者ではすべての有効性の評価項目で治療効果が持続していた。

2.1.4. PSA-005 試験

PSA-005 試験（2.7.6.28 項）は継続中の第 3 相、並行群間試験であり、DMARD による治療歴がない活動性 PsA 患者 527 名を対象とした。PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験と同様にプラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）、長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 期で構成され、全試験期間は 5 年間である。他の 3 つの第 3 相試験と異なり、PSA-005 試験に登録された被験者は DMARD による治療歴がなく、DMARD（MTX、LEF 及び SSZ など）の併用を禁止した。

被験者はプラセボ群、APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群のいずれかに 1：1：1 でランダム割付され、FAS に採用された被験者は 527 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 176 名）であった。Week 16 に腫脹関節数及び圧痛関節数が 20%以上減少しなかった被験者は再割付され（早期離脱）、プラセボ群はアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与され（PBO/20 EE 群又は PBO/30 EE 群）、アプレミラスト群はそのままの用量を継続した（APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群）。プラセボ群で早期離脱しなかった被験者はすべて Week 24 に再割付されて Week 52 までアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与した（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、APR 20 BID 群（28.0%）及び APR 30 BID 群（30.7%）でプラセボ群（15.9%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0062$、$p = 0.0010$）。Week 24 でも APR 20 BID 群（29.1%）及び APR 30 BID 群（24.4%）でプラセボ群（13.1%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0002$、$p = 0.0063$）、PsA の徴候及び症状が改善することが確認された。

HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（減少）し、Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は APR 20 BID 群−0.156、APR 30 BID 群−0.205、プラセボ群 0.012 であった（それぞれ $p = 0.0008$、$p < 0.0001$）。これらの改善は Week 24 でもアプレミラストの両群で持続していた（APR 20 BID 群−0.156、APR 30 BID 群−0.207、プラセボ群 0.012、それぞれ $p = 0.0014$、$p < 0.0001$）。また、用量反応性が認められた。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目の大部分も、PsA の患者での徴候及び症状及び身体機能の改善に対するアプレミラストの有効性を支持する結果であり、被験者による疼痛評価、DAS28（CRP）、modified PsARC の反応、EULAR の良好／中等度の反応、SF-36v2 の身体機能ドメインス

コア、FACIT-Fatigue スコア、MASES、指炎重症度スコア及び PASI-75 は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも改善が認められた。

以上のように、活動性 PsA 患者にアプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与すると、徴候及び症状は有意に減少して身体機能も有意に改善した。

2.2. 局面型乾癬患者（乾癬性関節炎を有する患者を含む）を対象とした試験

2.2.1. PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験

PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験は進行中の第 3 相試験で、中等症～重症の局面型乾癬を有し、全身療法又は光線療法の治療適応のある患者を対象とした。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）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。ベースライン時に PsA と診断され関節病変を有していた被験者は、被験者による疼痛 VAS（各試験の治験総括報告書では、PsA の疾患活動性 VAS と記載）を用いた探索的解析で評価した。

両試験とも、主要評価項目である Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（PSOR-008 試験：33.1%及び 5.3%、$p < 0.0001$、PSOR-009 試験：28.8%及び 5.8%、$p < 0.0001$）。

PSOR-008 試験では 844 名のうち 184 名（21.8%）（プラセボ群 53 名、APR 30 BID 群 131 名）が、PSOR-009 試験では 411 名のうち 67 名（16.3%）（それぞれ 7 名、50 名）がベースライン時に PsA と診断された。

両試験とも、プラセボ対照期では、Week 16 の被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値の評価で、APR 30 BID 群でプラセボ群より大きく改善した。維持投与期では、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者で Week 24 に被験者による疼痛 VAS の MCID を達成し、Week 32 でも改善が持続していた。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では Week 32 まで改善が持続しており、Week 52 までアプレミラストの投与を継続した被験者では Week 52 でも MCID を超える改善が持続していた。

2.2.2. PSOR-011 試験

PSOR-011 試験は、進行中の後期第 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 254 名（うち 5 名は CASPAR の基準により PsA と診断されている患者）を対象として、有効性及び安全性を検討した。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。

日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者に対してアプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与の有効性が示された。主要評価項目である Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合は、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 $p = 0.0032$、$p = 0.0003$）、複数の感度分析（異なる解析対象集団［mITT 及び PP 集団］や種々の欠測値の補完方法［例：LOCF、NRI］等）でも確認された。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性の治療歴等）で部分集団解析を行った結果、主要解析と同様に APR 30 BID 群では一貫してプラセボ群より良好な治療効果が認められた。APR 20 BID 群では部分集団間で治療ベネフィットの一貫性が低かった。

スクリーニング時に CASPAR の基準により PsA と診断されたのは 254 名のうち 5 名（2.0%）（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 2 名）で、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は HAQ-DI スコアが評価されていた。そのうち 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群の各 1 名）は、ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数が 1 以上で ACR20 評価が可能であった。APR 30 BID 群の 1 名は Week 16 に ACR20 をほぼ到達して Week 24 及び 52 には到達し、Week 68 時点で圧痛関節数及び CRP の 20%超の改善が維持され、HAQ-DI も 0 を維持していた。APR 20 BID 群の 1 名では、Week 16 に圧痛関節数が 20%超の、Week 24 には圧痛関節数及び HAQ-DI が 20%超の改善を示し、これらは全般的に Week 52 及び 68 時点でも維持された。

3. 全試験をとおしての結果の比較と解析

外国の低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者のデータを 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1 項に、外国の DMARD による治療歴がない活動性 PsA 患者のデータを 2.7.3（乾癬性関節炎）3.2 項に、外国の中等症～重症の乾癬及び PsA を有する患者のデータを 2.7.3（乾癬性関節炎）3.3 項に、国内の中等症～重症の乾癬及び PsA を有する患者のデータを 2.7.3（乾癬性関節炎）3.4 項に示す。

3.1. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした外国試験の有効性の結果

PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の各試験の有効性の結果を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2 項に、併合解析の結果を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.3 項に示す。

3.1.1. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした試験の試験対象集団

3.1.1.1. 被験者の内訳

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

3 試験全体で 1497 名（プラセボ群 499 名、APR 20 BID 群 500 名、APR 30 BID 群 498 名）がランダム割付され（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.2.1）、そのうち 4 名（PSA-003 試験のプラセボ群 3 名及び APR 30 BID 群 1 名）では割付ミスがあり治験薬（アプレミラスト又はプラセボ）が 1 回も投与されず、FAS には 1493 名（プラセボ群 496 名、APR 20 BID 群 500 名、APR 30 BID 群 497 名）が採用された（Table 5）。

プラセボ対照期（Week 0～24）の被験者の内訳

プラセボ対照期（Week 0～24）の 3 試験の被験者の内訳は、投与群間及び試験間でおおむね同様であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 1、Figure 1、Figure 2、Figure 3 及び Figure 13）。

被験者の多く（92.9%）が Week 16（主要評価項目の評価時点）を完了し、Week 16 を完了した被験者の割合は各投与群で同程度であった（プラセボ群 93.1%、APR 20 BID 群 93.2%、APR 30 BID 群 92.4%、以下同順）（Table 5）。Week 16 までの中止理由で多かったのは有害事象（2.8%、3.0%、5.0%）、被験者の意思（1.6%、1.8%、0.8%）、効果不十分（1.4%、1.4%、0.8%）であった。

Week 16 に早期離脱した被験者の割合は治療及び用量に依存して減少した（58.9%、42.6%、35.2%）（Table 5）。

プラセボ対照期（Week 0～24）を完了した被験者の割合は 87.7%（1310/1493 名）（88.5%、87.2%、87.5%）（Table 5）であり、Week 24 までの中止理由で多かったのは有害事象（5.0%、5.0%、6.0%）、効果不十分（2.6%、2.4%、2.6%）、被験者の意思（2.4%、3.6%、1.4%）であった。プラセボ群で Week 16 に早期離脱した 292 名のうち 8 名（PBO/20 EE 群 4 名、PBO/30 EE 群 4 名）は、有害事象（5 名）又は効果不十分（3 名）のため Week 24 までに試験を中止した（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.2.1.1）。

Week 16 に早期離脱しなかった 653 名のうち 648 名（99.2%）が Week 24 を完了した（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.2.1.3）。

Table 5: プラセボ対照期（Week 0～24）の被験者の内訳（FAS）（併合解析）

Subjects Who:	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Received at least 1 dose of IP	496 (100.0)	500 (100.0)	497 (100.0)	1493 (100.0)
Completed Week 16 visit	**462 (93.1)**	**466 (93.2)**	**459 (92.4)**	**1387 (92.9)**
Completed Week 16 and continued[a]	448 (90.3)	447 (89.4)	438 (88.1)	1333 (89.3)
Completed Week 16 but did not continue[b]	14 (2.8)	19 (3.8)	21 (4.2)	54 (3.6)
Early escaped at Week 16	**292 (58.9)**	**213 (42.6)**	**175 (35.2)**	**680 (45.5)**
Discontinued prior to Week 16	34 (6.9)	34 (6.8)	38 (7.6)	106 (7.1)
Primary reason for discontinuation				
Adverse event	14 (2.8)	15 (3.0)	25 (5.0)	54 (3.6)
Lack of efficacy	7 (1.4)	7 (1.4)	4 (0.8)	18 (1.2)
Noncompliance with study drug	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Withdrawal by subject	8 (1.6)	9 (1.8)	4 (0.8)	21 (1.4)
Death	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Protocol violation	1 (0.2)	0	2 (0.4)	3 (0.2)
Other	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.4)
Completed the Placebo-Controlled Phase (Week 24 visit)	**439 (88.5)**	**436 (87.2)**	**435 (87.5)**	**1310 (87.7)**
Discontinued prior to Week 24	57 (11.5)	64 (12.8)	62 (12.5)	183 (12.3)
Primary reason for discontinuation				
Adverse event	25 (5.0)	25 (5.0)	30 (6.0)	80 (5.4)
Lack of efficacy	13 (2.6)	12 (2.4)	13 (2.6)	38 (2.5)
Noncompliance with study drug	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.2)
Withdrawal by subject	12 (2.4)	18 (3.6)	7 (1.4)	37 (2.5)
Death	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Lost to follow-up	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (1.0)	8 (0.5)
Protocol violation	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.3)
Other	4 (0.8)	5 (1.0)	3 (0.6)	12 (0.8)

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; IP = investigational product.
[a] Includes subjects who had a Week 16 visit and IP dispensed at the visit.
[b] Includes subjects who had a Week 16 visit but IP was not dispensed at the visit, or who did not have a Week 16 visit but discontinued on a date no earlier than the visit window for Week 16 (± 7 days).
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.2.1, Table 1.2.2.

実薬投与／長期安全性評価期（Week 24～52）の被験者の内訳

3 試験でプラセボ対照期（Week 0～24）を完了した被験者の多く（1255/1310 名、95.8%）は、実薬投与／長期安全性評価期に移行した（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.2.1）。実薬投与／長期安全性評価期に移行した 1255 名のうち 1102 名（87.8%）が Week 52 を完了し、1042 名（83.0%）がその後も試験を継続した（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.1）。

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

プラセボ対照期にプラセボ群で実薬投与／長期安全性評価期（Week 24～52）に移行した被験者で Week 52 を完了したのは、PBO/20 EE 群が 81.0%、PBO/30 EE 群が 81.8%、PBO/20 XO 群が 89.3%、PBO/30 XO 群が 94.8%であった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.1）。中止した被験者の割合は PBO/20 EE 群及び PBO/30 EE 群で高く、中止理由で多かったのは被験者の意思（PBO/20 EE 群 5.8%及び PBO/30 EE 群 9.5%、以下同順）、効果不十分（8.0%及び 5.1%）であった。その他の投与群では中止割合及び中止理由は同様であった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群で実薬投与／長期安全性評価期（Week 24～52）に移行して Week 52 を完了した被験者の割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同様であった（APR 20 BID 群 89.6%、APR 30 BID 群 88.7%、以下同順）（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.2）。中止理由で多かったのは効果不十分（3.9%、4.6%）、被験者の意志（3.4%、2.6%）、有害事象（2.4%、2.4%）であった。

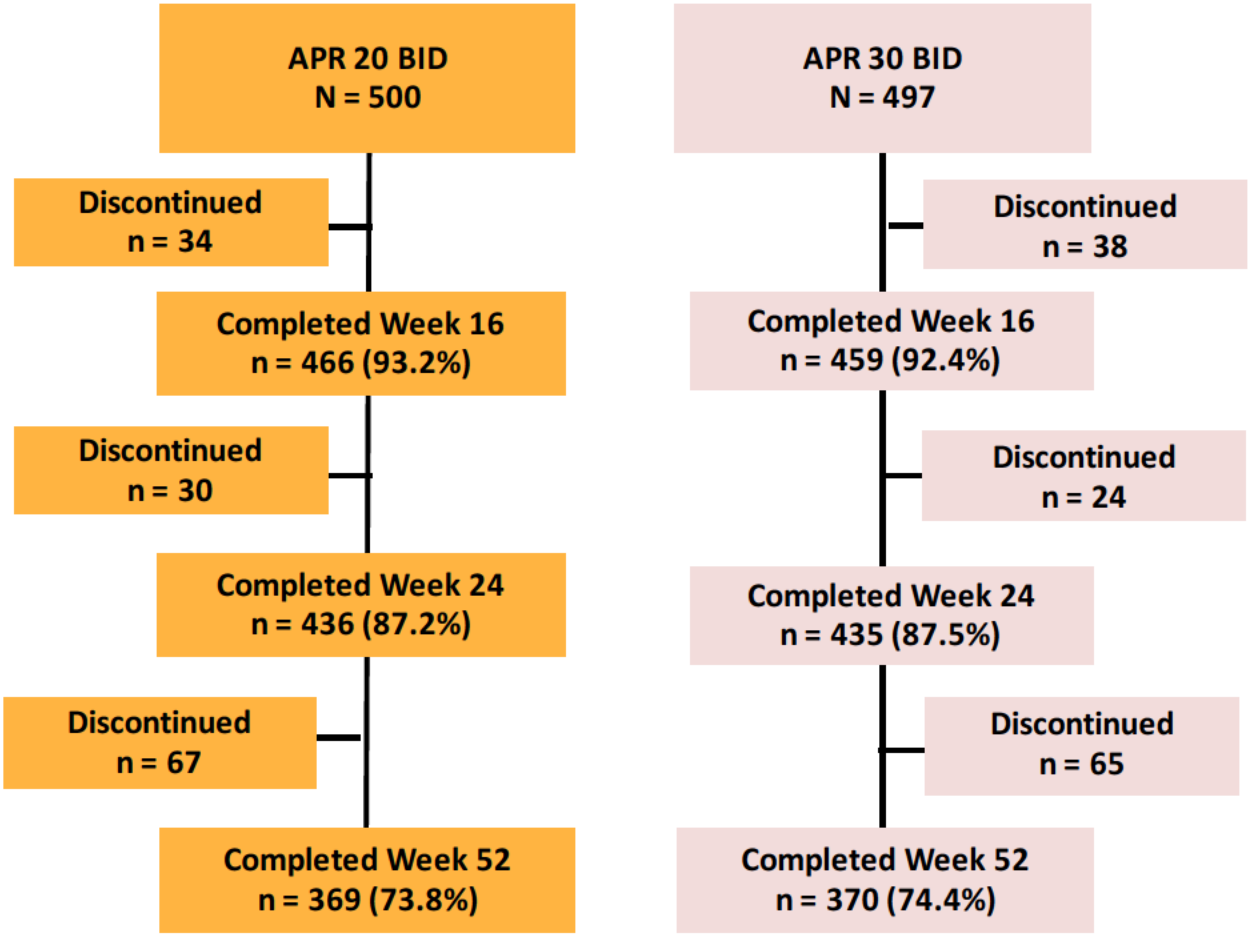
プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、Week 0～24 と Week 24～52 で中止割合は同程度であった（それぞれの期で APR 20 BID 群 12.8%及び 10.4%、APR 30 BID 群 12.5%及び 11.3%）（Table 5 及び 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.2）。中止理由で多かったのは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 0～24 では有害事象（5.0%、6.0%）（Table 5）、Week 24～52 では効果不十分（3.9%、4.6%）であった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.2）。

試験全体（Week 0～52）の被験者の内訳

プラセボ対照期にアプレミラスト群で Week 52 を完了した被験者の割合は、3 試験全体で APR 20 BID 群が 73.8%（369/500 名）、APR 30 BID 群が 74.4%（370/497 名）で（Figure 7）、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 52 を完了した被験者の割合は 73.2%（363/496 名）であった（PBO/20 EE 群 111 名、PBO/30 EE 群 112 名、PBO/20 XO 群 67 名、PBO/30 XO 群 73 名）（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.3.2.1 及び Table 1.3.3）。3 試験全体での試験を完了した被験者の割合は個々の試験と一致していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.1.15.3、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.1.15.3 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 14.1.15.3）。

第 3 相試験では 1 名が死亡した（詳細は 2.7.4.2.1.2 項に示す）。

Figure 7: 試験全体（Week 0～52）の被験者の内訳（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者）（併合解析）



Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.2.1, Table 1.2.2, Table 1.3.3.

3.1.1.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性は併合解析の投与群間（Table 6）で同様であった。また、PSA-002、PSA-003 及び PSA-004 試験それぞれの人口統計学特性とも同様であり、これは一般的な活動性 PsA の患者集団を代表するものであった。

併合解析では、年齢（平均値［中央値］、以下同様）は 50.3（51.0）歳、体重は 85.65（83.70）kg、体格指数（BMI）は 29.94（29.00）kg/m^2であり、被験者の 93.6%は白人であった。性別では女性の割合は男性より高かった（それぞれ 53.5%、46.5%）。3 試験のうち 2 試験（PSA-003 試験及び PSA-004 試験）でも女性の方が高かったが、PSA-002 試験では試験全体では男女の割合は同様であったものの投与群によって異なっていた。

Table 6: 人口統計学的特性（FAS）（併合解析）

Demographic Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Age (years)				
Mean ± SD	50.6 ± 11.61	49.7 ± 11.65	50.6 ± 11.43	50.3 ± 11.56
Median (min – max)	51.0 (18-83)	51.0 (20-77)	51.0 (20-77)	51.0 (18-83)
Age Group, n (%)				
< 65 years	447 (90.1)	458 (91.6)	442 (88.9)	1347 (90.2)
18 to < 40 years	88 (17.7)	99 (19.8)	90 (18.1)	277 (18.6)
40 to < 65 years	359 (72.4)	359 (71.8)	352 (70.8)	1070 (71.7)
≥ 65 years	49 (9.9)	42 (8.4)	55 (11.1)	146 (9.8)
65 to < 75 years	38 (7.7)	38 (7.6)	51 (10.3)	127 (8.5)
75 to < 85 years	11 (2.2)	4 (0.8)	4 (0.8)	19 (1.3)
≥ 85 years	0	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	240 (48.4)	232 (46.4)	222 (44.7)	694 (46.5)
Female	256 (51.6)	268 (53.6)	275 (55.3)	799 (53.5)
Race, n (%)				
White	463 (93.3)	462 (92.4)	472 (95.0)	1397 (93.6)
Asian	18 (3.6)	23 (4.6)	11 (2.2)	52 (3.5)
Black	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	8 (0.5)
Native Hawaiian/Pac. Islander	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.3)
American Indian/Alaska Native	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.2)
Other	7 (1.4)	9 (1.8)	12 (2.4)	28 (1.9)
Missing	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Geographic Region, n (%)				
North America	164 (33.1)	169 (33.8)	170 (34.2)	503 (33.7)
Europe	220 (44.4)	223 (44.6)	221 (44.5)	664 (44.5)
Rest of world[a]	112 (22.6)	108 (21.6)	106 (21.3)	326 (21.8)
Weight (kg)				
Mean ± SD	86.41 ± 21.052	86.02 ± 21.161	84.52 ± 19.610	85.65 ± 20.622
Median (min – max)	84.00 (43.5 - 173.0)	84.00 (45.0 - 180.6)	83.00 (45.0 - 180.2)	83.70 (43.5 - 180.6)
Body mass index (BMI), kg/m^2				
Mean ± SD	30.03 ± 6.525	30.10 ± 6.757	29.67 ± 6.181	29.94 ± 6.491
Median (min – max)	29.30 (17.0 - 56.2)	29.10 (17.2 - 62.9)	28.80 (16.6 - 52.1)	29.00 (16.6 - 62.9)
BMI category, n (%)				
< 25 kg/m^2	112 (22.6)	111 (22.2)	116 (23.3)	339 (22.7)
25 to < 30 kg/m^2	152 (30.6)	174 (34.8)	170 (34.2)	496 (33.2)
30 to < 35 kg/m^2	125 (25.2)	113 (22.6)	113 (22.7)	351 (23.5)
35 to < 40 kg/m^2	66 (13.3)	63 (12.6)	69 (13.9)	198 (13.3)
≥ 40 kg/m^2	40 (8.1)	38 (7.6)	29 (5.8)	107 (7.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; Min – max = minimum to maximum; Pac. = Pacific; SD = standard deviation

[a] Rest of world countries included Australia, New Zealand, Republic of Korea, Russian Federation, South Africa, and Taiwan, province of China. A summary of subjects by country can be found in PSA-002 CSR Table 14.1.3, PSA-003 CSR Table 14.1.3, and PSA-004 CSR Table 14.1.3.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.1.1.

3.1.1.3. ベースラインの疾患特性

3.1.1.3.1. 病歴

病歴は、併合解析の投与群間（Table 7）及び低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験の 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 4）で、おおむね均衡がとれていた。

併合解析では PsA の罹病期間（平均値［中央値］、以下同様）は 7.44（5.00）年で、PsA のサブタイプで多かったのは対称性多関節型（62.0%）と非対称性少関節型（26.9%）であった。被験者の 99.5%が乾癬と診断されており、罹病期間は 17.24（14.20）年であった。また、48.8%で乾癬病変の BSA が 3%以上であり、これらの被験者でのベースラインの PASI スコアは 8.02（5.40）であった。

Table 7: ベースラインの病歴（FAS）（併合解析）

Disease Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Duration of PsA (years since diagnosis)				
Mean ± SD	7.27 ± 7.292	7.58 ± 7.732	7.47 ± 7.784	7.44 ± 7.602
Median (min – max)	5.25 (0.1 – 54.4)	4.70 (0.2 – 41.3)	4.80 (0.4 – 57.3)	5.00 (0.1 – 57.3)
PsA type, n (%)				
Symmetric polyarthritis	298 (60.1)	319 (63.8)	309 (62.2)	926 (62.0)
Asymmetrical oligoarthritis	138 (27.8)	127 (25.4)	136 (27.4)	401 (26.9)
Predominant DIP involvement	34 (6.9)	31 (6.2)	28 (5.6)	93 (6.2)
Arthritis mutilans	18 (3.6)	10 (2.0)	12 (2.4)	40 (2.7)
Predominant spondylitis	7 (1.4)	13 (2.6)	12 (2.4)	32 (2.1)
History of psoriasis (diagnosis)				
Yes	494 (99.6)	499 (99.8)	492 (99.0)	1485 (99.5)
No	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.3)
Missing	1 (0.2)	0	2 (0.4)	3 (0.2)
Duration of psoriasis (years since diagnosis)				
n	494	499	492	1485
Mean ± SD	17.11 ± 13.410	17.21 ± 13.528	17.39 ± 13.003	17.24 ± 13.308
Median (min – max)	13.65 (0.0 - 62.0)	14.20 (0.2 - 64.8)	14.70 (0.0 - 58.4)	14.20 (0.0 - 64.8)
Psoriasis history,[a] n (%)				
Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	7 (1.4)	7 (1.4)	10 (2.0)	24 (1.6)
Palmoplantar psoriasis	65 (13.1)	64 (12.8)	47 (9.5)	176 (11.8)
Plaque-type psoriasis	375 (75.6)	374 (74.8)	385 (77.5)	1134 (76.0)
Nail psoriasis	328 (66.1)	323 (64.6)	348 (70.0)	999 (66.9)
Scalp psoriasis	384 (77.4)	399 (79.8)	387 (77.9)	1170 (78.4)
Psoriasis BSA involvement, %				
n	431	434	422	1287
Mean ± SD	7.77 ± 15.469	6.83 ± 11.868	7.28 ± 13.328	7.29 ± 13.628
Median (min – max)	2.00 (0.0 - 90.0)	2.00 (0.0 - 90.0)	2.60 (0.0 - 95.0)	2.00 (0.0 - 95.0)
Extent of psoriasis, n (%)				
< 3% BSA involvement	265 (53.4)	252 (50.4)	248 (49.9)	765 (51.2)
≥ 3% BSA involvement	231 (46.6)	248 (49.6)	249 (50.1)	728 (48.8)

Table 7:　ベースラインの病歴（FAS）（併合解析）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Baseline PASI score[b]				
n	223	243	243	709
Mean ± SD	8.37 ± 8.819	7.45 ± 6.855	8.27 ± 7.895	8.02 ± 7.869
Median (min – max)	5.20 (0.0 - 68.4)	5.20 (0.1 - 43.6)	5.70 (0.3 - 54.6)	5.40 (0.0 - 68.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DIP = distal interphalangeal joint; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.
[a] Primary terms captured in the case report form.
[b] Baseline PASI score reported for subjects with baseline psoriatic involvement ≥ 3% BSA and a baseline PASI score available.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.1.2.

3.1.1.3.2.　ベースラインの疾患活動性

3.1.1.3.2.1.　ベースラインの ACR コンポーネントスコア

ACR コアセットに基づくベースラインの疾患活動性は、一般的な活動性 PsA の患者集団と同様であり、併合解析の投与群間（Table 8）及び低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験の 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 5）でおおむね均衡がとれていた。

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

ベースラインの疾患活動性には試験間で若干バラツキがあり、圧痛関節数及び腫脹関節数（平均値［中央値］、以下同様）は PSA-002 試験（22.9［19］及び 12.7［10.5］）で PSA-003 試験（20［15］及び 10［8］）及び PSA-004 試験（20［15］及び 11.4［9］）より高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 5）。

Table 8:　ACR コアセットに基づくベースラインの疾患活動性（FAS）（併合解析）

Disease Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Tender joint count				
n	496	500	497	1493
Mean ± SD	19.9 ± 14.76	21.1 ± 16.41	21.9 ± 15.24	21.0 ± 15.50
Median (min – max)	15.0 (3 – 78)	15.0 (3 – 78)	18.0 (3 – 78)	16.0 (3 – 78)
Swollen joint count				
n	496	500	497	1493
Mean ± SD	11.0 ± 7.96	11.4 ± 8.86	11.6 ± 8.24	11.3 ± 8.36
Median (min – max)	8.0 (3 – 56)	9.0 (3 – 58)	9.0 (3 – 55)	9.0 (3 – 58)
Subject's assessment of pain (VAS)				
n	494	499	495	1488
Mean ± SD	57.5 ± 20.39	55.7 ± 21.69	57.1 ± 21.36	56.8 ± 21.15
Median (min – max)	58.0 (5 - 100)	58.0 (0 - 99)	59.0 (0 - 100)	58.5 (0 - 100)
Patient's (subject's) global assessment of disease activity (PGA)				
n	493	498	494	1485
Mean ± SD	56.7 ± 21.17	55.6 ± 21.47	56.3 ± 22.34	56.2 ± 21.66
Median (min – max)	58.0 (3 – 100)	57.0 (1 – 100)	58.0 (0 – 100)	58.0 (0 – 100)

Table 8:　ACR コアセットに基づくベースラインの疾患活動性（FAS）（併合解析）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Evaluator's (physician's) global assessment of disease activity (EGA)				
n	480	488	482	1450
Mean ± SD	54.2 ± 18.95	54.3 ± 19.50	56.0 ± 18.98	54.8 ± 19.15
Median (min – max)	54.0 (6 - 100)	56.0 (0 - 98)	57.0 (10 - 97)	55.0 (0 - 100)
HAQ-DI score				
n	495	499	495	1489
Mean ± SD	1.181 ± 0.6097	1.136 ± 0.6338	1.218 ± 0.6356	1.178 ± 0.6270
Median (min – max)	1.250 (0.00 - 2.75)	1.125 (0.00 - 2.88)	1.250 (0.00 - 2.88)	1.250 (0.00 - 2.88)
CRP (mg/L)[a]				
n	496	500	497	1493
Mean ± SD	1.030 ± 1.4347	0.984 ± 1.7338	0.959 ± 1.3966	0.991 ± 1.5289
Median (min – max)	0.471 (0.02 - 11.49)	0.428 (0.02 - 23.99)	0.460 (0.02 - 13.22)	0.451 (0.02 - 23.99)

ACR = American College of Rheumatology; APR = apremilast; BID = twice daily ; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

[a] Normal range for CRP was < 0.5 mg/dL.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.1.2.

3.1.1.3.2.2. その他のベースラインの疾患活動性の指標

その他のベースラインの疾患活動性の指標（SF-36v2 の身体機能ドメイン、CDAI、DAS28［CRP］、FACIT-Fatigue、MASES 及び指炎重症度スコア等）は、一般的な活動性 PsA の被験者集団と同様であり、併合解析の投与群間（Table 9）及び低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がある患者を対象とした第 3 相試験の 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 6）で、おおむね均衡がとれていた。

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

また、90%を超える被験者でリウマチ因子の血清反応は陰性であった。

試験間で若干のバラツキがあり、特に DAS28（CRP）スコア（平均値［中央値］）は、PSA-002 試験（4.85［4.9］）で PSA-003 試験（4.6［4.53］）及び PSA-004 試験（4.57［4.53］）より高かった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 6）。

Table 9: ACR コアセット以外の指標に基づくベースラインの疾患活動性（FAS）（併合解析）

Disease Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
SF-36v2 Physical Functioning domain score				
n	493	498	495	1486
Mean ± SD	34.19 ± 10.474	34.85 ± 10.547	33.62 ± 10.436	34.22 ± 10.491
Median (min – max)	33.90 (14.9 - 57.0)	36.00 (14.9 - 57.0)	33.90 (14.9 - 57.0)	33.90 (14.9 - 57.0)
MASES (Subjects with pre-existing enthesopathy)[a]				
n	311	307	327	945
Mean ± SD	4.8 ± 3.34	4.6 ± 3.28	4.5 ± 3.18	4.6 ± 3.26
Median (min – max)	4.0 (1-13)	4.0 (1-13)	4.0 (1-13)	4.0 (1-13)
Dactylitis Severity Score (Subjects with pre-existing dactylitis)[b]				
n	205	207	221	633
Mean ± SD	3.2 ± 3.29	3.4 ± 3.43	3.3 ± 3.26	3.3 ± 3.32
Median (min – max)	2.0 (1-20)	2.0 (1-20)	2.0 (1-19)	2.0 (1-20)
CDAI score				
N	478	488	481	1447
Mean ± SD	26.56 ± 11.828	26.73 ± 12.042	27.59 ± 11.497	26.96 ± 11.793
Median (min – max)	24.20 (2.9 - 68.9)	24.40 (2.5 - 66.2)	25.70 (6.1 - 71.5)	24.90 (2.5 - 71.5)
DAS28(CRP)				
N	493	498	494	1485
Mean ± SD	4.65 ± 1.061	4.64 ± 1.077	4.73 ± 1.005	4.68 ± 1.048
Median (min – max)	4.65 (1.5 - 7.7)	4.63 (1.2 - 7.5)	4.73 (2.0 - 7.4)	4.68 (1.2 - 7.7)
FACIT-Fatigue score				
N	490	497	494	1481
Mean ± SD	29.50 ± 10.846	30.85 ± 10.907	29.39 ± 11.107	29.92 ± 10.967
Median (min – max)	30.00 (1.0 - 51.0)	31.00 (1.0 - 52.0)	29.00 (1.0 - 52.0)	30.00 (1.0 - 52.0)
BASDAI score[c]				
n	180	167	192	539
Mean ± SD	5.80 ± 2.018	6.16 ± 1.731	5.91 ± 2.042	5.95 ± 1.945
Median (min – max)	5.75 (0.0 - 9.7)	6.37 (1.3 - 9.8)	6.17 (0.6 - 9.8)	6.17 (0.0 - 9.8)
Rheumatoid factor, n (%)				
Normal	457 (92.1)	459 (91.8)	464 (93.4)	1380 (92.4)
High	39 (7.9)	39 (7.8)	32 (6.4)	110 (7.4)
Missing	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.2)

ACR = American College of Rheumatology; APR = apremilast; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue subscale; FAS = full analysis set; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score;min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.

[a] MASES scores reported for subjects with pre-existing enthesopathy (MASES score > 0) at Baseline.

[b] Dactylitis severity scores reported for subjects with pre-existing dactylitis (dactylitis severity score > 0) at Baseline.

c BASDAI reported for subjects with pre-existing axial disease at Baseline.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.1.2.

3.1.1.3.3. 乾癬性関節炎に関連する前治療及び併用療法

3.1.1.3.3.1. 乾癬性関節炎に関連する前治療

PsA に関連する前治療は、併合解析の投与群間（Table 10）及び低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験の 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 7）で、おおむね均衡がとれていた。

併合解析では、被験者の 98.7%が試験参加前に低分子又は生物学的 DMARD による治療を受けており、85%は MTX による前治療を受けていた。1493 名中 1140 名（76.4%）は低分子 DMARD のみによる前治療を受けており、うち 436 名（29.2%）は 2 つ以上の低分子 DMARD が投与されていた。前治療での低分子 DMARD の中止理由で多かったのは、有害事象又は忍容性の問題、治療不成功（効果減弱又は無効）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 7）。

被験者の 22.4%は生物学的 DMARD による前治療を受けており、最も多く使用された薬剤は TNF 阻害薬（20.8%）で、7.8%では生物学的 DMARD に奏効しなかった。生物学的 DMARD による前治療には試験間で若干バラツキがあり、生物学的 DMARD の割合は PSA-002 試験（23.6%）及び PSA-004 試験（27.9%）で PSA-003 試験（15.3%）により高かった。前治療での生物学的 DMARD の中止理由で多かったのは、保険の失効、投与を受けていた臨床試験の終了、有害事象又は忍容性の問題、治療不成功（効果減弱）であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 7）。

Table 10: PsA に関連する前治療（FAS）（併合解析）

Disease Characteristic	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Prior DMARD use (small molecule or biologic), n (%)				
Yes	488 (98.4)	497 (99.4)	489 (98.4)	1474 (98.7)
No[a]	8 (1.6)	3 (0.6)	8 (1.6)	19 (1.3)
Number of prior DMARDs (small molecule or biologic) used				
1	251 (50.6)	239 (47.8)	244 (49.1)	734 (49.2)
2	133 (26.8)	163 (32.6)	161 (32.4)	457 (30.6)
3	71 (14.3)	64 (12.8)	56 (11.3)	191 (12.8)
> 3	33 (6.7)	31 (6.2)	28 (5.6)	92 (6.2)
Specific DMARDs used				
Methotrexate	429 (86.5)	421 (84.2)	419 (84.3)	1269 (85.0)
Sulfasalazine	144 (29.0)	143 (28.6)	136 (27.4)	423 (28.3)
Leflunomide	75 (15.1)	82 (16.4)	80 (16.1)	237 (15.9)
Other[b]	150 (30.2)	164 (32.8)	162 (32.6)	476 (31.9)
Prior small-molecule DMARD use only, n (%)				
Yes	376 (75.8)	382 (76.4)	382 (76.9)	1140 (76.4)
Number of prior small-molecule DMARDs used				
1	242 (48.8)	227 (45.4)	235 (47.3)	704 (47.2)
2	98 (19.8)	118 (23.6)	111 (22.3)	327 (21.9)
3	34 (6.9)	29 (5.8)	31 (6.2)	94 (6.3)
> 3	2 (0.4)	8 (1.6)	5 (1.0)	15 (1.0)

Table 10: PsA に関連する前治療（FAS）（併合解析）（つづき）

Disease Characteristic	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Prior biologic DMARD use, n (%)				
Yes	112 (22.6)	115 (23.0)	107 (21.5)	334 (22.4)
No	384 (77.4)	385 (77.0)	390 (78.5)	1159 (77.6)
Number of prior biologic DMARDs used				
1	68 (13.7)	74 (14.8)	76 (15.3)	218 (14.6)
2	34 (6.9)	28 (5.6)	21 (4.2)	83 (5.6)
≥ 3	10 (2.0)	13 (2.6)	10 (2.0)	33 (2.2)
Type of biologic DMARD used				
TNF blocker	104 (21.0)	108 (21.6)	98 (19.7)	310 (20.8)
1	70 (14.1)	77 (15.4)	74 (14.9)	221 (14.8)
2	28 (5.6)	27 (5.4)	20 (4.0)	75 (5.0)
≥ 3	6 (1.2)	4 (0.8)	4 (0.8)	14 (0.9)
Non-TNF blocker[c]	21 (4.2)	26 (5.2)	22 (4.4)	69 (4.6)
1	16 (3.2)	23 (4.6)	21 (4.2)	60 (4.0)
2	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	9 (0.6)
≥ 3	0	0	0	0
Prior biologic DMARD failure				
Yes	39 (7.9)	42 (8.4)	35 (7.0)	116 (7.8)
No	73 (14.7)	73 (14.6)	72 (14.5)	218 (14.6)

APR = apremilast; BID = twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; PsA = psoriatic arthritis; TNF = tumor necrosis factor.

[a] These subjects deviated from the protocol as prior DMARD treatment was required.

[b] Other DMARDs included abatacept, acitretin, adalimumab, alefacept, anakinra, auranofin, azathioprine, bucillamine, briakinumab, certolizumab pegol, chloroquine/hydroxychloroquine, ciclosporin, efalizumab, etanercept, gold, golimumab, infliximab, mesalazine, mycophenolate mofetil, sodium aurothiomalate, tocanol, ustekinumab, and other monoclonal antibodies and investigational products.

[c] Non-TNF blocker biologic DMARDs included abatacept, alefacept, anakinra, briakinumab, efalizumab, ustekinumab, other monoclonal antibodies, and other investigational products.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.1.2.

3.1.1.3.3.2. 乾癬性関節炎に関連する併用療法（ベースライン時の治療）

ベースライン時の PsA 関連の治療（併用療法）は、併合解析での投与群間（Table 11）及び低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験の 3 試験（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 8）でおおむね均衡がとれていた。

併合解析では、被験者の 65.2%がベースライン時に 1 つ以上の DMARD を投与されており、54.5%では MTX を投与されて用量の中央値は 15 mg/週であった。ベースライン時に経口副腎皮質ホルモンを投与されていた被験者の割合は、APR 20 BID 群（19.0%）でプラセボ群（9.7%）や APR 30 BID 群（12.9%）より高く、このような被験者の 79.7%（165/207 名）で 1 つ以上の DMARD が併用投与されていた。また、70.7%の被験者はベースライン時に NSAIDs を使用しており、14.2%は麻薬又はその他の鎮痛薬を使用していた。

DMARD の併用投与には 3 試験で若干バラツキがあり、ベースライン時に 1 つ以上の DMARD を投与されていた割合は、PSA-003 試験（70.2%）で PSA-002 試験（64.9%）や PSA-004 試験（60.6%）より高く（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 8）、ベースラインの DMARD の使用の有無で層別して割付たため、この傾向は各投与群で一貫していた。

Table 11: PsA に関連する併用療法（ベースライン時の治療）（FAS）（併合解析）

Disease Characteristic	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500	APR 30 BID N = 497	Total N = 1493
Baseline DMARD use, n (%)				
Yes	324 (65.3)	329 (65.8)	320 (64.4)	973 (65.2)
No	172 (34.7)	171 (34.2)	177 (35.6)	520 (34.8)
Number of Baseline DMARDs Used				
1 DMARD	293 (59.1)	295 (59.0)	290 (58.4)	878 (58.8)
2 DMARDs	31 (6.3)	31 (6.2)	30 (6.0)	92 (6.2)
3 DMARDs	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.2)
> 3 DMARDs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Specific Baseline DMARDs Used				
Methotrexate	275 (55.4)	277 (55.4)	262 (52.7)	814 (54.5)
Leflunomide	33 (6.7)	39 (7.8)	38 (7.6)	110 (7.4)
Sulfasalazine	45 (9.1)	44 (8.8)	46 (9.3)	135 (9.0)
Other[a]	2 (0.4)	6 (1.2)	4 (0.8)	12 (0.8)
Oral corticosteroids, n (%)	48 (9.7)	95 (19.0)	64 (12.9)	207 (13.9)
With concomitant DMARD	41 (8.3)	76 (15.2)	48 (9.7)	165 (11.1)
Without concomitant DMARD	7 (1.4)	19 (3.8)	16 (3.2)	42 (2.8)
NSAIDs, n (%)	341 (68.8)	359 (71.8)	355 (71.4)	1055 (70.7)
Narcotics/analgesics, n (%)	67 (13.5)	74 (14.8)	71 (14.3)	212 (14.2)
Baseline MTX dose, mg/week				
n	275	277	262	814
Mean ± SD	15.43 ± 5.273	15.57 ± 4.798	15.28 ± 5.104	15.43 ± 5.056
Median (min – max)	15.00 (2.5 - 25.0)	15.00 (5.0 - 30.0)	15.00 (5.0 - 25.0)	15.00 (2.5 - 30.0)
Baseline SSZ dose, g/day				
N	45	44	46	135
Mean ± SD	1.98 ± 0.730	1.90 ± 0.643	2.01 ± 0.827	1.96 ± 0.735
Median (min – max)	2.00 (0.5 - 4.0)	2.00 (0.5 - 4.0)	2.00 (0.5 - 4.5)	2.00 (0.5 - 4.5)
Baseline LEF dose, mg/day				
N	33	39	38	110
Mean ± SD	17.58 ± 4.352	18.33 ± 4.028	18.23 ± 3.837	18.07 ± 4.040
Median (min – max)	20.00 (10.0 - 20.0)	20.00 (5.0 - 20.0)	20.00 (8.6 - 20.0)	20.00 (5.0 - 20.0)
Baseline oral prednisone dose, mg/day[b]				
N	48	95	64	207
Mean ± SD	6.43 ± 2.667	6.34 ± 2.542	6.20 ± 2.444	6.32 ± 2.531
Median (min – max)	5.00 (1.3 - 10.0)	5.00 (0.7 - 10.0)	5.00 (1.0 - 10.0)	5.00 (0.7 - 10.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; CS = corticosteroid; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; LEF = leflunomide; min – max = minimum to maximum; MTX = methotrexate; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; SD = standard deviation; SSZ = sulfasalazine.

[a] Other DMARDs included acitretin, azathioprine, etanercept, hydroxychloroquine, mesalazine, tocanol, and ustekinumab. Etanercept and ustekinumab are prior medications captured as baseline medications because the dates of last dose were incomplete and are therefore imputed as being used at baseline.

[b] Prednisone or equivalent (ie, normalized to prednisone).

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 1.1.2.

ベースライン時に DMARD を投与されていた 973 名のうち 25 名（MTX 22 名、SSZ 4 名、LEF 1 名）は、治験実施計画書で可能となっていたように Week 24 後に減量した（PSA-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.6.3、PSA-003 治験総括報告書 Listing 16.2.4.6.3、PSA-004 治験総括報告書 Listing 16.2.4.6.3）。

3.1.2. 低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした試験の結果の比較

本項では、活動性 PsA の患者にアプレミラストを投与したときの効果の一貫性を示すため、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とし、適切で、再現性が高く、十分に管理された 3 試験について、個々の試験の結果を並べて示す。各試験の統計解析計画書に記載された方法（代表例は PSA-002 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 を参照）に従って実施した主要評価項目を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2.1 項に、主な副次評価項目を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2.2 項に示し、その他の副次評価項目のうち階層的検定（多重性を調整）で統計学的有意差が認められた項目を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2.3 項に要約する。2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2.4 項では、個々の臨床試験で評価されたすべての有効性指標を包括的に提示及び考察し、統計学的な順位に関係なく、臨床的関連性でまとめて考察する。

本項では、事前に定義して統計解析計画書に記載した階層的検定手順によって多重性を調整した投与群間比較で p 値が 0.050 以下の場合を「統計学的に有意」、階層的検定を中止したか post hoc 解析で投与群間を比較したため多重性を調整しなかった投与群間比較で p 値が 0.050 以下の場合を「有意（nominal）」と記載する。この点を明確にするため、本項の表では統計学的に有意な p 値を太字で、有意（nominal）な p 値をイタリック体で示す。

3.1.2.1. 主要評価項目：Week 16 の ACR20 反応率

主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、プラセボ群より統計学的に有意に高かった（Table 12）。ACR20 反応率は 3 試験で同程度であり、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では用量反応性が認められた。

Table 12: 主要評価項目：Week 16 の ACR20 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

	Placebo	APR 20 BID			APR 30 BID		
Study	n/N (%)[a]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
PSA-002	32/168 (19.0)	51/168 (30.4)	11.3	**0.0166**	64/168 (38.1)	19.0	**0.0001**
PSA-003	30/159 (18.9)	61/163 (37.4)	18.7	**0.0002**	52/162 (32.1)	13.4	**0.0060**
PSA-004	31/169 (18.3)	48/169 (28.4)	9.8	**0.0295**	68/167 (40.7)	22.3	**< 0.0001**

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

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

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

[c] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in bold are considered statistically significant.

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

これらの結果は、PP 集団（有効性の結果に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書の重大な違反及び逸脱が認められた被験者を除外）を用いて実施した感度分析の結果からも支持された（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.1.3）。除外された被験者の一覧（除外理由も含む）を個々の試験報告書（PSA-002 治験総括報告書 Listing 16.2.3、PSA-003 治験総括報告書 Listing 16.2.3、PSA-004 治験総括報告書 Listing 16.2.3）に示す。

その他の複数の感度分析（異なる解析対象集団［FAS 及び PP 集団］や種々の欠測値の補完方法［例：NRI、LOCF］等）でも同様の結果であった（PSA-002 治験総括報告書 Table 23、PSA-003 治験総括報告書 Table 23、PSA-004 治験総括報告書 Table 23）。

Week 16 の ACR20 反応率について部分集団解析を行った結果、PsA のサブタイプ、低分子又は生物学的 DMARD による前治療、低分子 DMARD の併用投与の有無にかかわらず（これらの部分集団には意義のある結論を出すための十分な被験者数があった）、アプレミラスト群ではプラセボ群より良好な治療効果が認められた（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.4.1 項）。

3.1.2.2. 主な副次評価項目：Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

主な副次評価項目である Week 16 の HAQ-DI スコアでは、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 30 BID 群及び PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群で、プラセボ群より統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善（減少）が認められ（Table 13）、3 試験すべてで用量反応性が認められた。

HAQ-DI スコアの改善は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、Kwok 試験による MCID 推定値の−0.13（Kwok, 2010）（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.2 項）を超えていた。

これらの結果は、PP 集団（有効性の結果に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書の重大な違反や逸脱が認められた被験者を除外）で実施した感度分析により支持された（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.5.3）。除外された被験者の一覧（除外理由も含む）を個々の治験総括報告書（PSA-002 治験総括報告書 Listing 16.2.3、PSA-003 治験総括報告書 Listing 16.2.3 及び PSA-004 治験総括報告書 Listing 16.2.3）に示す。

Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量について、FAS を対象に、効果不十分のため早期中止した被験者では baseline observation carried forward（BOCF）法を、その他の理由で Week 16 の値が欠測となった被験者では LOCF 法を用いて解析したとき（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.4、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.2.4 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.2.4）、mixed-effects model for repeat measures（MMRM）法を用いて解析したとき（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.5、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.2.5 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.2.5）も、同様の結果であった。

部分集団解析では、PsA のサブタイプ、低分子又は生物学的 DMARD による前治療、低分子 DMARD の併用投与の有無にかかわらず（これらの部分集団には意義のある結論を出すための十分な被験者数があった）、アプレミラスト群の治療効果はプラセボ群より良好であった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.4.2 項）。

Table 13: Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
Study	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]
PSA-002	165	1.206	-0.086 (0.0360)	163	1.141	-0.198 (0.0364)	-0.113	**0.0252**	159	1.231	-0.244 (0.0364)	-0.159	**0.0017**
PSA-003	153	1.147	-0.053 (0.0358)	159	1.128	-0.157 (0.0351)	-0.104	**0.0320**	154	1.222	-0.193 (0.0354)	-0.140	**0.0042**
PSA-004	163	1.160	-0.065 (0.0335)	163	1.134	-0.131 (0.0337)	-0.066	0.1619	160	1.160	-0.192 (0.0339)	-0.127	**0.0073**

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error.

[a] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Week 16

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.5.1, PSA-002 治験総括報告書 Table 24, PSA-003 治験総括報告書 Table 24, PSA-004 治験総括報告書 Table 24.

3.1.2.3. その他の副次評価項目

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）では、第 1 種の過誤を制御するために Week 16 及び 24 の副次評価項目を階層的に解析した。Table 14 には PSA-004 試験の副次評価項目を検定した順序で示す。PSA-002 試験及び PSA-003 試験でも同じ順序で階層的検定を行った。PASI-75 は PSA-004 試験では副次評価項目（6 番目）であったが、PSA-002 試験及び PSA-003 試験では探索的評価項目であった。

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

これらの試験ではアプレミラストの投与群間を直接比較するデザインではなかったが、データ全体から、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群より効果が大きく複数の評価項目で一貫して効果が認められることが示された。

個々の臨床試験で評価したすべての有効性指標を包括的に提示・考察し、統計学的な順位に関係なく臨床的関連性でまとめて考察した結果を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2.4 項に示し、Week 16 及び 24 の副次評価項目の結果を統計学的な順位で要約した結果を個々の治験総括報告書（PSA-002 治験総括報告書 Table 25、PSA-003 治験総括報告書 Table 25 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 25）に示した。また、アプレミラスト投与期間（Week 0～52）の副次評価項目の結果を 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.2.4 項で考察し、個々の治験総括報告書（PSA-002 治験総括報告書 Table 26、PSA-003 治験総括報告書 Table 26 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 26）でも要約する。

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

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

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

Endpoint	APR 20 BID			APR 30 BID		
	PSA-002	PSA-003	PSA-004	PSA-002	PSA-003	PSA-004
Modified PsARC response at Week 24	✓	✓		✓		✓
PASI-75 Response at Week 24[a]	✓	✓		✓	✓	✓
Subject's assessment of pain change from Baseline at Week 24	✓			✓		✓
MASES change from Baseline at Week 24[b]				✓		
Dactylitis change from Baseline at Week 24[c]						✓
CDAI change from Baseline at Week 24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DAS28(CRP) changes from Baseline at Week 24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
FACIT-Fatigue change from Baseline at Week 24				✓	✓	✓
MASES improvement ≥ 20% at Week 16[b]						
Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 16[c]						
Good or moderate EULAR response at Week 16	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MASES improvement ≥ 20% at Week 24[b]						
Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 24[c]						
Good or moderate EULAR response at Week 24	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Modified ACR50 response at Week 16	✓	✓		✓		
Modified ACR70 response at Week 16	✓					
Modified ACR50 response at Week 24	✓			✓		✓
Modified ACR70 response at Week 24	✓			✓		
MASES score of zero at Week 16[b]	✓					
Dactylitis severity score of zero at Week 16[c]						
MASES score of zero at Week 24[b]	✓			✓		
Dactylitis severity score of zero at Week 24[c]						

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

ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score; EULAR = European League Against Rheumatism; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue subscale; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale; PASI-75 = Psoriasis Area and Severity Index score improvement ≥ 75%; PF = physical functioning; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SF-36v2 = Short Form-36 Health Questionnaire, version 2.

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

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

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

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

3.1.2.4. すべての有効性評価項目の Week 0 から Week 52 までの結果

本項では Week 0 から Week 52 までに評価されたすべての有効性評価項目を示す。各評価項目について、プラセボ対照期間（Week 0～24）及びアプレミラスト投与期間（Week 0～52、アプレミラストの投与開始時期は Week 0、16 又は 24）の両期間の結果を示す。本項では、統計学的な順位では関連性が低くなる可能性がある評価項目を臨床的関連性でまとめて考察する。

3.1.2.4.1. Modified ACR の改善基準による評価及びコンポーネントスコア

3.1.2.4.1.1. ACR20/50/70 反応率

プラセボ対照期間（Week 0～24）

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）で認められた統計学的に有意な効果は、PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群並びに 3 試験すべての APR 30 BID 群では Week 24 でも持続し、PSA-004 試験の APR 20 BID 群では有意（nominal）な効果が Week 24 に認められた（Table 15、Figure 8）。また、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。これらの結果は、PP 集団を用いて実施した感度分析でも支持された（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.1.3 及び Table 2.1.4）。

modified ACR50 を達成した被験者の割合（ACR50 反応率）は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高く（Table 15）、PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群並びに PSA-002 試験の APR 30 BID 群の Week 16 は有意（nominal）であった。ACR50 反応率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 24 でもほぼ持続し、PSA-002 試験の APR 20 BID 群並びに PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群ではプラセボ群より有意（nominal）であった。また、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

modified ACR70 を達成した被験者の割合（ACR70 反応率）は、Week 16 では 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高く、PSA-002 試験の APR 20 BID 群では有意（nominal）であった。この効果は Week 24 でもおおむね持続し、PSA-002 試験の APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では有意（nominal）であった。

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

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

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

Visit Study	Placebo	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n/N (%)[a]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Modified ACR70 Response							
Week 16							
PSA-002	2/168 (1.2)	10/168 (6.0)	4.8	*0.0192*	7/168 (4.2)	3.1	0.0792
PSA-003	1/159 (0.6)	6/163 (3.7)	3.1	0.0570	2/162 (1.2)	0.6	0.5620
PSA-004	4/169 (2.4)	8/169 (4.7)	2.3	0.2527	6/167 (3.6)	1.2	0.5154
Week 24							
PSA-002	1/168 (0.6)	9/168 (5.4)	4.7	*0.0104*	17/168 (10.1)	9.5	*0.0001*
PSA-003	5/159 (3.1)	9/163 (5.5)	2.4	0.2929	4/162 (2.5)	-0.6	0.7273
PSA-004	6/169 (3.6)	7/169 (4.1)	0.6	0.7870	9/167 (5.4)	1.8	0.4230

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

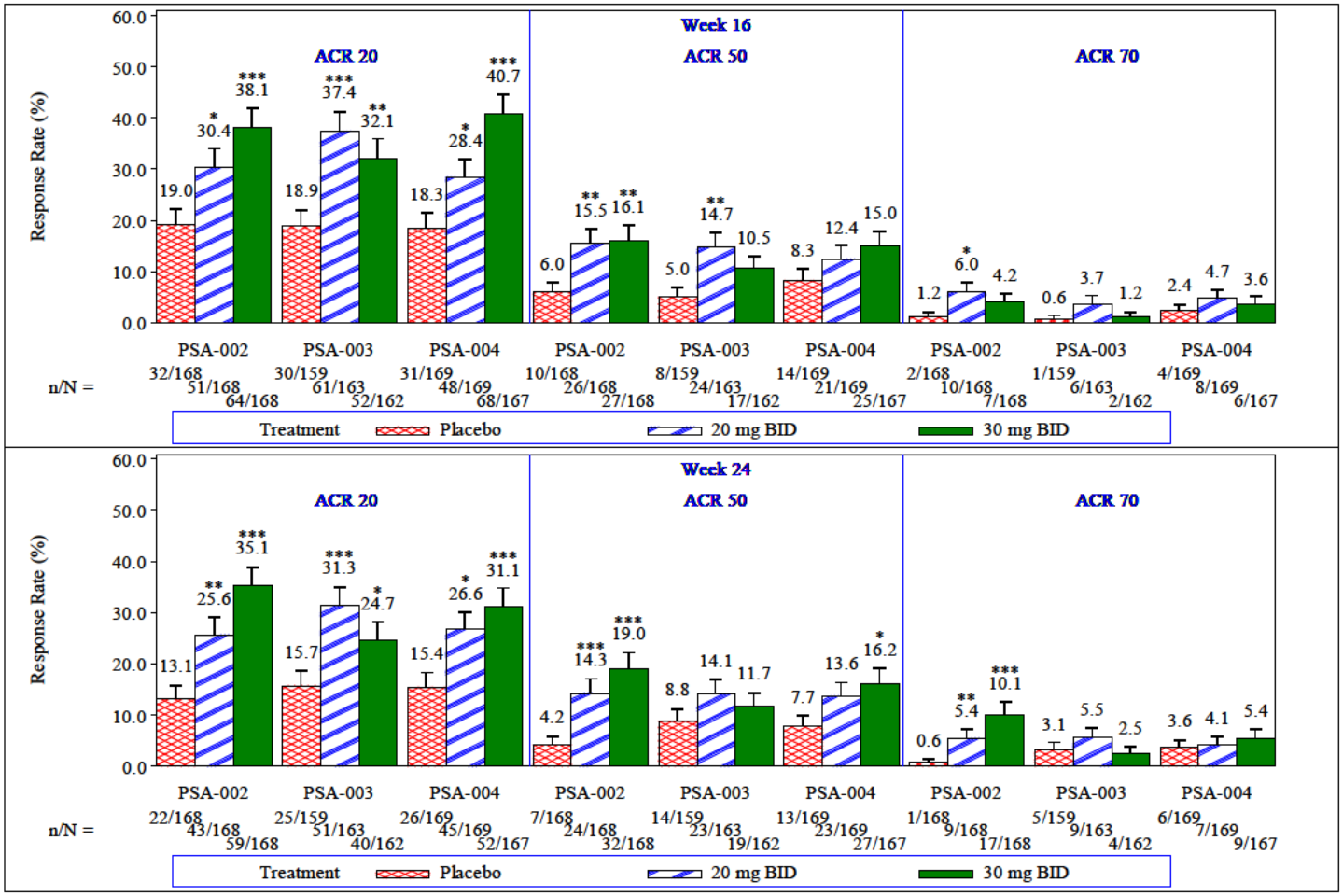
[a] Subjects who discontinued early prior to the respective visits, subjects who escaped early at Week 16 (for the Week 24 analyses), and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders. Joints temporarily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

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

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

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

Figure 8: Week 16 及び 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; BID = twice daily; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation.
* $p \leq 0.050$; ** $p \leq 0.010$; *** $p \leq 0.001$
Note: Error bars denote standard error.
Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 2.1.2, Table 2.2.1, Table 2.2.2, Table 2.3.1, Table 2.3.2.

Week 16 の圧痛関節数や腫脹関節数の 20%改善の有無にかかわらず、プラセボ対照期にアプレミラスト群であったすべての被験者の Week 24 の ACR20 を評価した Post hoc の感度分析の結果、活動性 PsA の患者にアプレミラストを投与したときに ACR20/50/70 が Week 24 まで持続することが支持された。このときの Week 24 のデータは、早期離脱の有無にかかわらずプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者の結果として示した。この解析ではアプレミラストの投与を 24 週間継続した被験者を含むことから、アプレミラスト群での Week 24 の ACR20/50/70 の推定値として意義が大きいと考えられる。

この解析方法では、Week 24 の ACR20 反応率は PSA-002 試験で APR 20 BID 群 35.1%、APR 30 BID 群 43.5%であり（Table 16）、PSA-003 試験及び PSA-004 試験でも同様の改善が認められた。これらのデータにより Week 24 の主要解析の結果は裏付けられ、アプレミラストの継続的な投与により ACR20/50/70 が Week 24 まで持続することが示された。

Table 16: Week 24 の ACR20/50/70 反応率（FAS のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、早期離脱の有無によらない NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit	n/N (%) of Subjects	
Endpoint	APR 20 BID	APR 30 BID
ACR20 Response		
PSA-002	59/168 (35.1)	73/168 (43.5)
PSA-003	69/163 (42.3)	60/162 (37.0)
PSA-004	62/169 (36.7)	63/167 (37.7)
ACR50 Response		
PSA-002	26/168 (15.5)	35/168 (20.8)
PSA-003	26/163 (16.0)	25/162 (15.4)
PSA-004	28/169 (16.6)	33/167 (19.8)
ACR70 Response		
PSA-002	9/168 (5.4)	19/168 (11.3)
PSA-003	9/163 (5.5)	5/162 (3.1)
PSA-004	9/169 (5.3)	9/167 (5.4)

ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation.
Note: ACR20/50/70 response is independent of EE status at Week 16.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.41.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.43.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.44.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.41.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.43.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.44.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.41.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.43.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.44.2.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

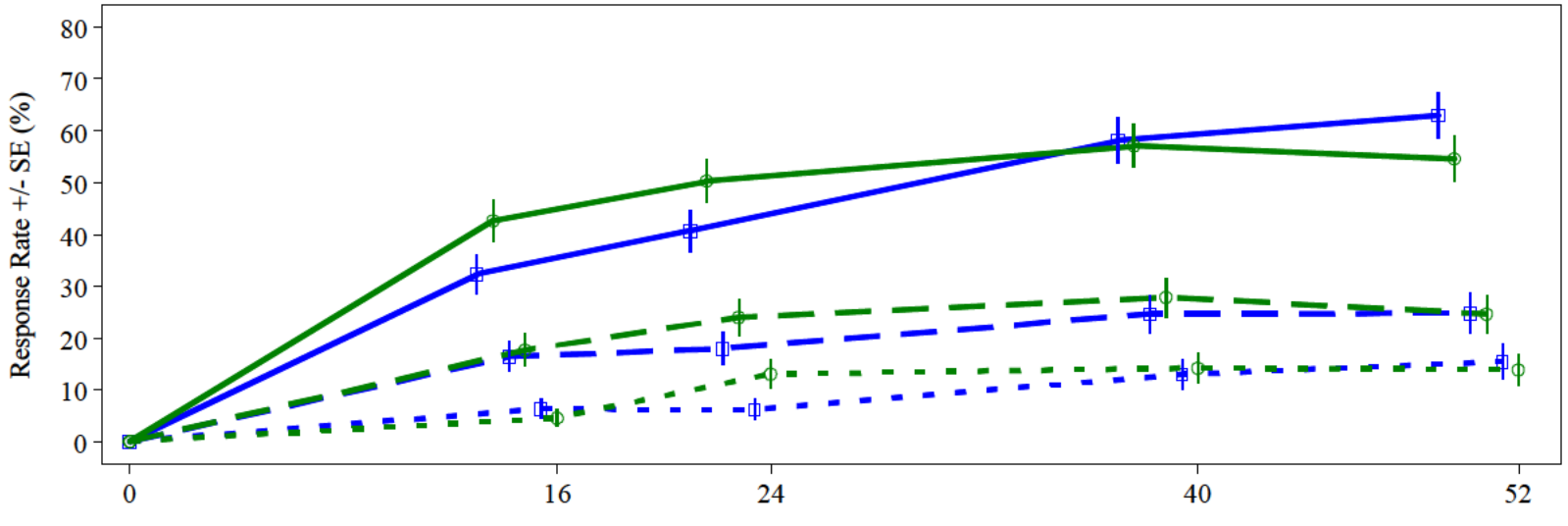
AAR 集団での ACR20/50/70 の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（NRI を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での ACR20/50/70 反応率は、3 試験すべてで Week 24～52 に Week 16 よりおおむね高くなった（Figure 9［PSA-002 試験］、Figure 10［PSA-003 試験］及び Figure 11［PSA-004 試験］）。Week 52 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群（52.9%～63.0%）と APR 30 BID 群（52.6%～63.0%）で同程度で（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 17）、ACR50 反応率及び ACR70 反応率も同程度であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 18 及び Figure 19）。

Week 52 までの ACR20/50/70 反応率について NRI を用いた解析を行ったところ、観察されたデータを用いた解析の結果が裏付けられた。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での ACR20/50/70 反応率は、Week 52 に Week 16 よりおおむね高くなったか又は維持されており、3 試験

で一貫していた（Figure 12［PSA-002 試験］、Figure 13［PSA-003 試験］及び Figure 14［PSA-004 試験］）。Week 52 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群（38.5%～44.6%）と APR 30 BID 群（37.0%～47.3%）で同程度であった。

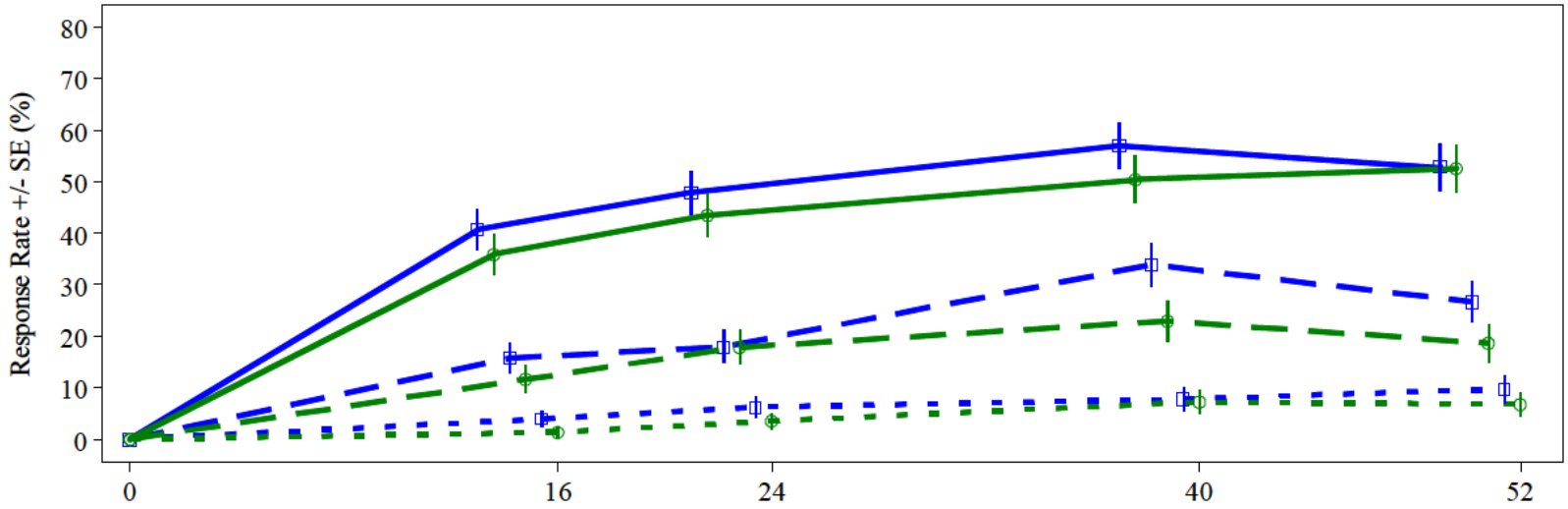
Figure 9: Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験）



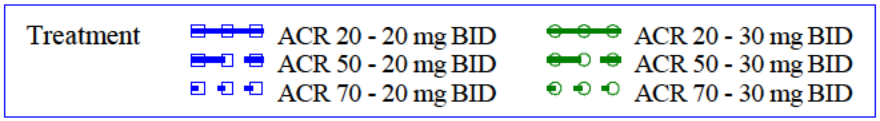
Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	51/158 (32.3)	59/145 (40.7)	75/129 (58.1)	75/119 (63.0)
ACR 20 - 30 mg BID	64/150 (42.7)	73/145 (50.3)	80/140 (57.1)	71/130 (54.6)
ACR 50 - 20 mg BID	26/159 (16.4)	26/145 (17.9)	32/130 (24.6)	29/117 (24.8)
ACR 50 - 30 mg BID	27/153 (17.6)	35/146 (24.0)	39/140 (27.9)	32/130 (24.6)
ACR 70 - 20 mg BID	10/159 (6.3)	9/146 (6.2)	17/131 (13.0)	18/117 (15.4)
ACR 70 - 30 mg BID	7/154 (4.5)	19/146 (13.0)	20/141 (14.2)	18/130 (13.8)

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error.
Note: This analysis includes only subjects who were randomized to apremilast at baseline; therefore, study visits correspond also to exposure to apremilast.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.41.1, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.43.1, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.44.1.

Figure 10:Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-003 試験）

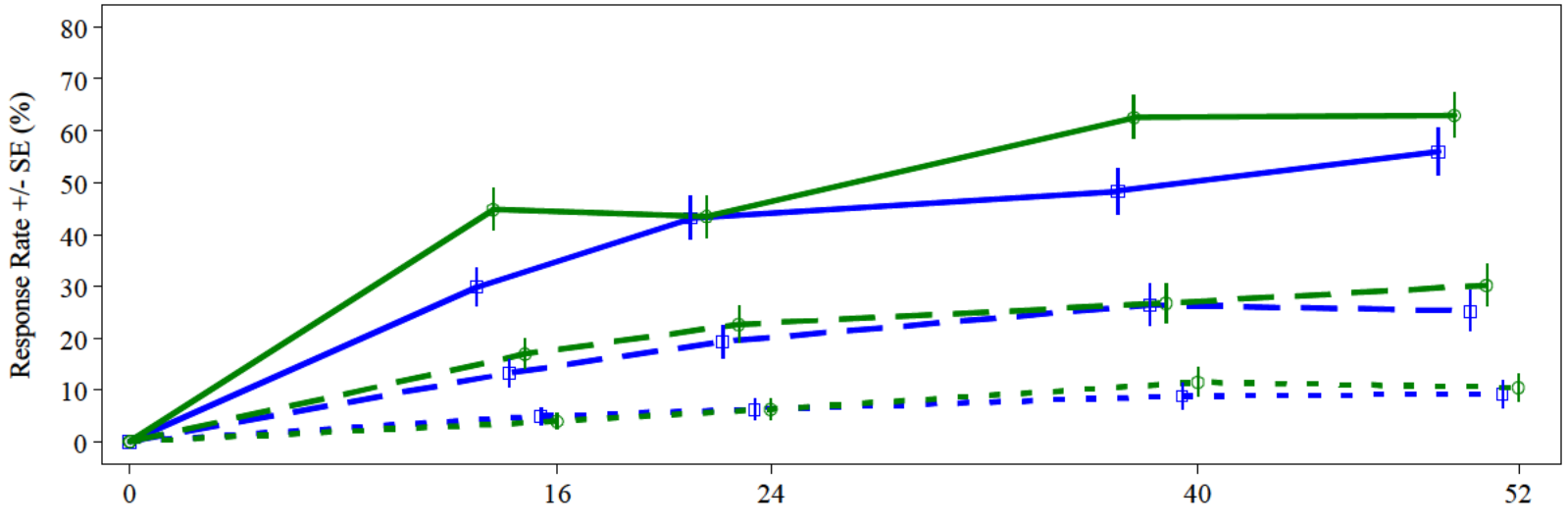


Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	61/150 (40.7)	69/144 (47.9)	73/128 (57.0)	64/121 (52.9)
ACR 20 - 30 mg BID	52/145 (35.9)	60/138 (43.5)	61/121 (50.4)	61/116 (52.6)
ACR 50 - 20 mg BID	24/152 (15.8)	26/145 (17.9)	43/127 (33.9)	32/120 (26.7)
ACR 50 - 30 mg BID	17/146 (11.6)	25/140 (17.9)	28/122 (23.0)	22/118 (18.6)
ACR 70 - 20 mg BID	6/152 (3.9)	9/144 (6.3)	10/128 (7.8)	12/123 (9.8)
ACR 70 - 30 mg BID	2/149 (1.3)	5/141 (3.5)	9/124 (7.3)	8/118 (6.8)



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error.
Note: This analysis includes only subjects who were randomized to apremilast at baseline; therefore, study visits correspond also to exposure to apremilast.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.41.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.43.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.44.1.

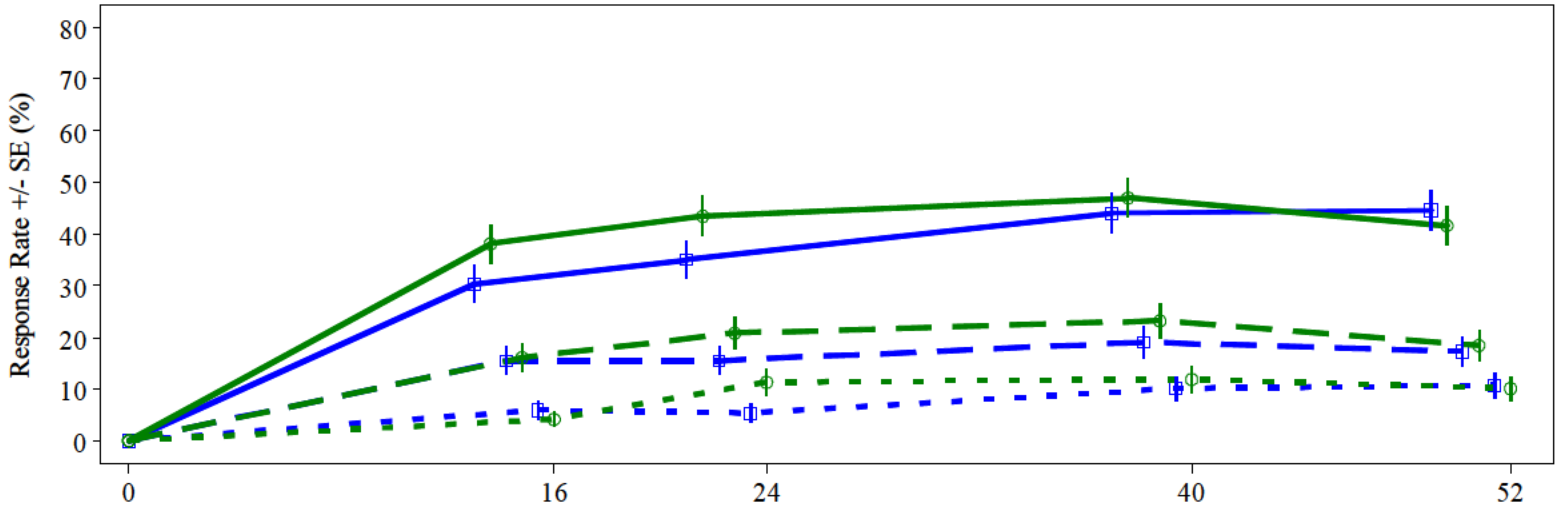
Figure 11:Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-004 試験）



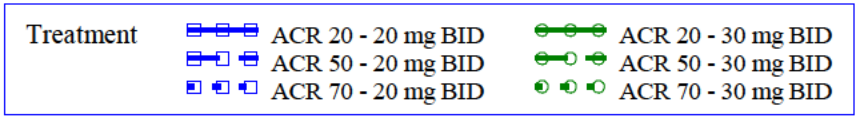
Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	48/161 (29.8)	63/146 (43.2)	60/124 (48.4)	65/116 (56.0)
ACR 20 - 30 mg BID	69/154 (44.8)	63/145 (43.4)	82/131 (62.6)	80/127 (63.0)
ACR 50 - 20 mg BID	21/159 (13.2)	28/145 (19.3)	33/125 (26.4)	30/119 (25.2)
ACR 50 - 30 mg BID	26/154 (16.9)	33/146 (22.6)	35/131 (26.7)	38/126 (30.2)
ACR 70 - 20 mg BID	8/162 (4.9)	9/145 (6.2)	11/126 (8.7)	11/120 (9.2)
ACR 70 - 30 mg BID	6/154 (3.9)	9/145 (6.2)	15/131 (11.5)	13/125 (10.4)

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error.
Note: This analysis includes only subjects who were randomized to apremilast at baseline; therefore, study visits correspond also to exposure to apremilast.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.41.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.43.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.44.1.

Figure 12:Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-002 試験）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	51/168 (30.4)	59/168 (35.1)	74/168 (44.0)	75/168 (44.6)
ACR 20 - 30 mg BID	64/168 (38.1)	73/168 (43.5)	79/168 (47.0)	70/168 (41.7)
ACR 50 - 20 mg BID	26/168 (15.5)	26/168 (15.5)	32/168 (19.0)	29/168 (17.3)
ACR 50 - 30 mg BID	27/168 (16.1)	35/168 (20.8)	39/168 (23.2)	31/168 (18.5)
ACR 70 - 20 mg BID	10/168 (6.0)	9/168 (5.4)	17/168 (10.1)	18/168 (10.7)
ACR 70 - 30 mg BID	7/168 (4.2)	19/168 (11.3)	20/168 (11.9)	17/168 (10.1)



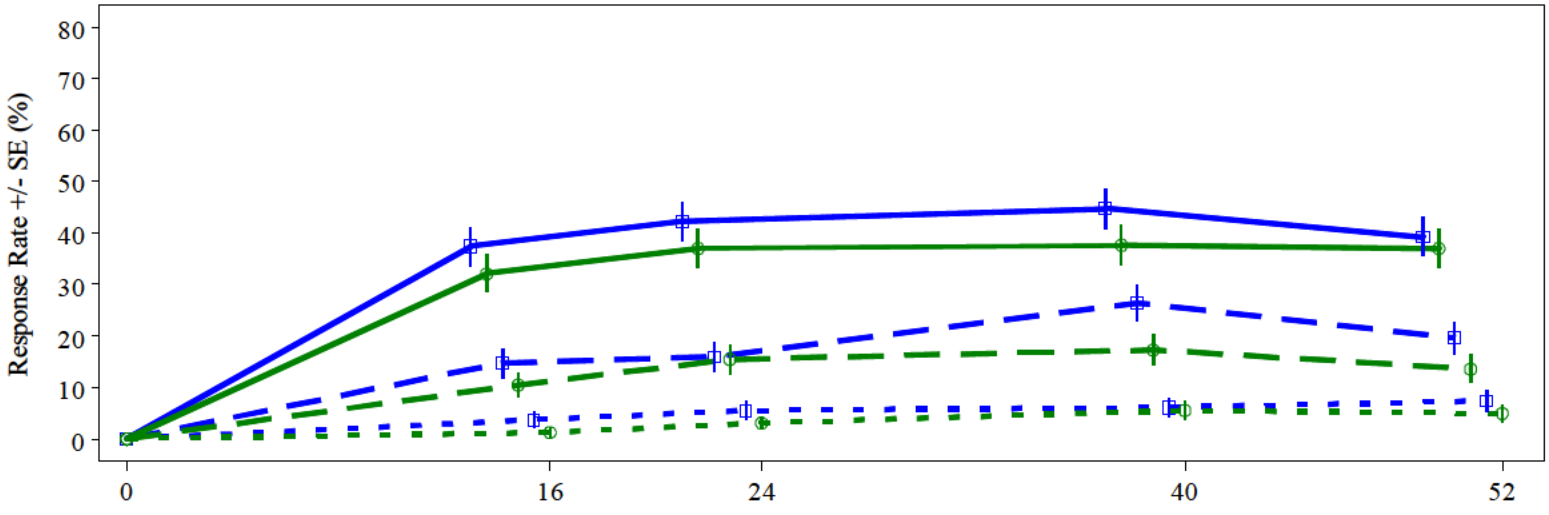
AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects initially randomized to apremilast; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; SE = standard error.

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

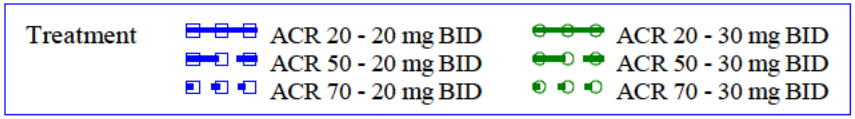
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and/or 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.41.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.43.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.44.2.

Figure 13:Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-003 試験）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	61/163 (37.4)	69/163 (42.3)	73/163 (44.8)	64/163 (39.3)
ACR 20 - 30 mg BID	52/162 (32.1)	60/162 (37.0)	61/162 (37.7)	60/162 (37.0)
ACR 50 - 20 mg BID	24/163 (14.7)	26/163 (16.0)	43/163 (26.4)	32/163 (19.6)
ACR 50 - 30 mg BID	17/162 (10.5)	25/162 (15.4)	28/162 (17.3)	22/162 (13.6)
ACR 70 - 20 mg BID	6/163 (3.7)	9/163 (5.5)	10/163 (6.1)	12/163 (7.4)
ACR 70 - 30 mg BID	2/162 (1.2)	5/162 (3.1)	9/162 (5.6)	8/162 (4.9)



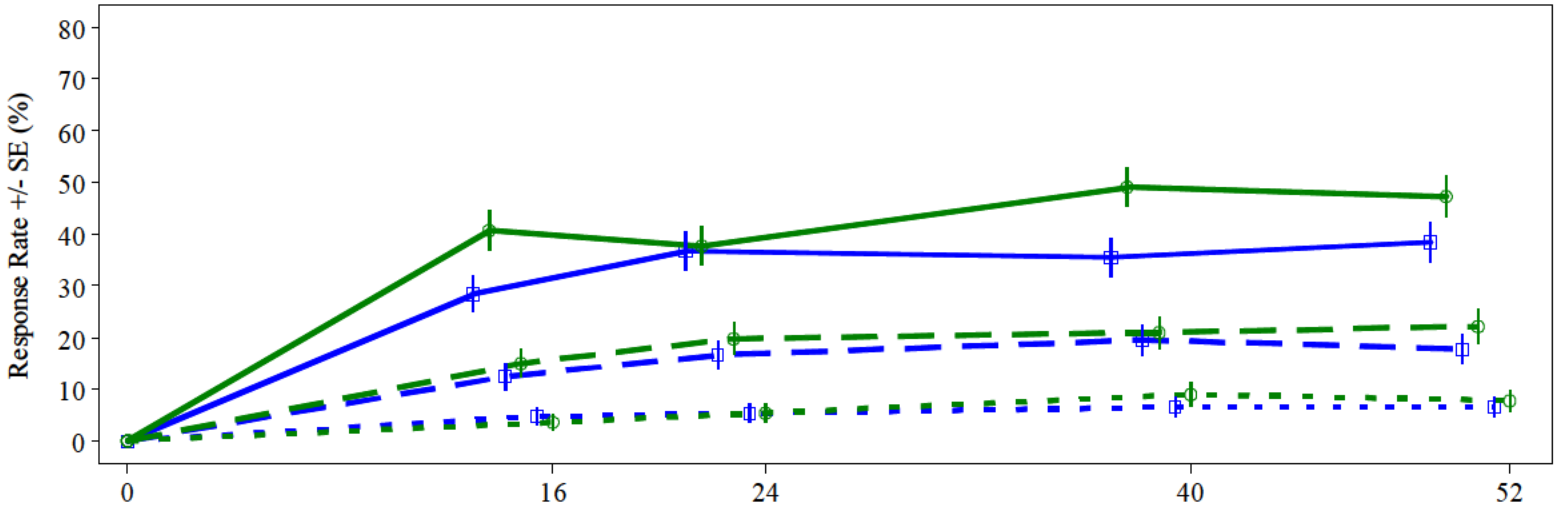
AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects initially randomized to apremilast; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; SE = standard error.

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

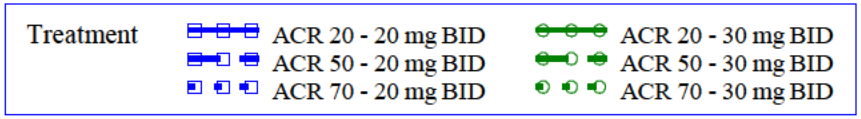
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and/or 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.

Source: PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.41.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.43.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.44.2.

Figure 14:Week 0～52 の ACR20/50/70 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、NRI）（PSA-004 試験）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	48/169 (28.4)	62/169 (36.7)	60/169 (35.5)	65/169 (38.5)
ACR 20 - 30 mg BID	68/167 (40.7)	63/167 (37.7)	82/167 (49.1)	79/167 (47.3)
ACR 50 - 20 mg BID	21/169 (12.4)	28/169 (16.6)	33/169 (19.5)	30/169 (17.8)
ACR 50 - 30 mg BID	25/167 (15.0)	33/167 (19.8)	35/167 (21.0)	37/167 (22.2)
ACR 70 - 20 mg BID	8/169 (4.7)	9/169 (5.3)	11/169 (6.5)	11/169 (6.5)
ACR 70 - 30 mg BID	6/167 (3.6)	9/167 (5.4)	15/167 (9.0)	13/167 (7.8)



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects initially randomized to apremilast; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; SE = standard error.

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

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

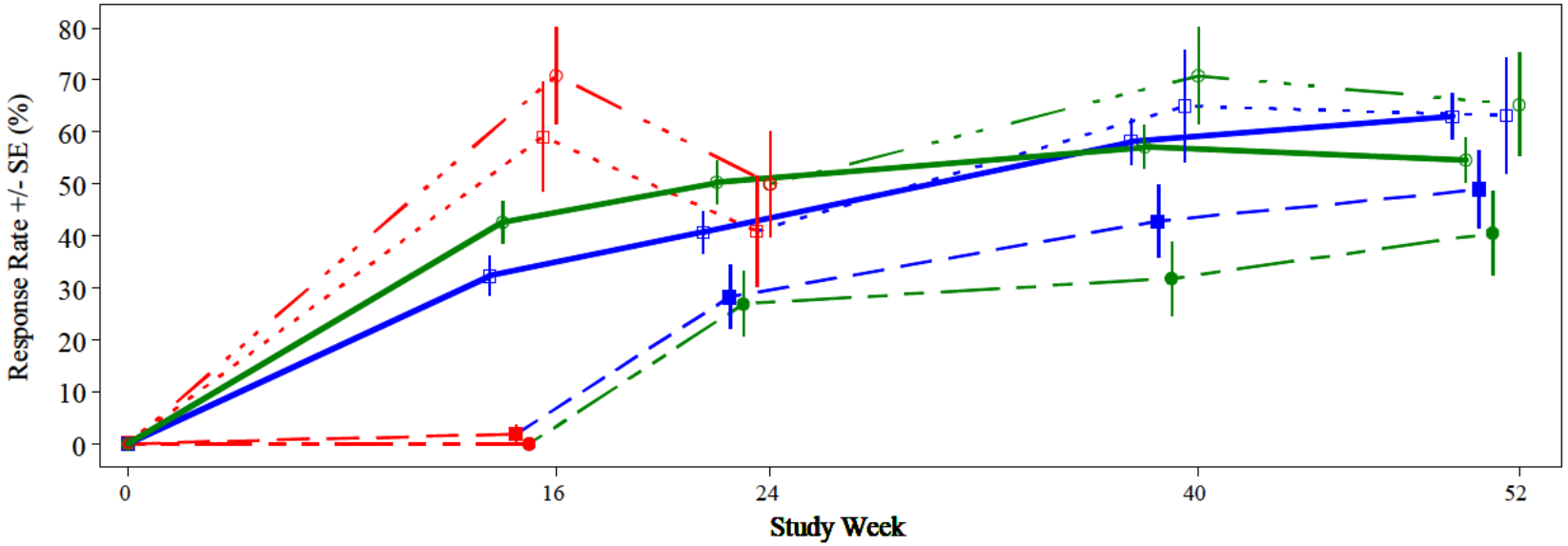
Source: PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.41.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.43.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.44.2.

プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者がアプレミラスト投与期間に到達した ACR の改善の評価には、アプレミラストの投与開始時の状況を考慮する必要がある。Week 16 に圧痛関節数又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者は早期離脱してアプレミラストに切り替え（PBO/20 EE 群及び PBO/30 EE 群）、両方とも 20%以上改善した被験者は Week 24 までプラセボ投与を継続して Week 24 にアプレミラストに切り替えた（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）。

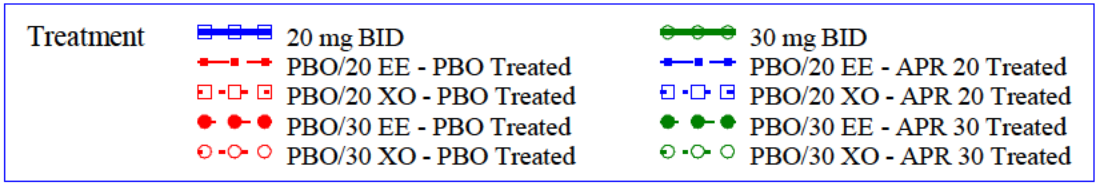
PBO/20 EE 群及び PBO/30 EE 群での ACR20/50/70 反応率は、3 試験すべてで Week 24（アプレミラストの投与開始 8 週後）に Week 16 より高くなった（Figure 15 並びに 2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 20 及び Figure 21［PSA-002 試験］、Figure 16 並びに 2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 22 及び Figure 23［PSA-003 試験］、Figure 17 並びに 2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 24 及び Figure 25［PSA-004 試験］）。実薬投与／長期安全性評価期（Week 24～52）に移行した被験者での ACR20/50/70 反応率はおおむね更に高くなった。

PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群では、特に ACR20 で Week 16 でのプラセボ効果が高く、Week 24 までに Week 16 より低下した（Figure 15、Figure 16 及び Figure 17）。ACR20/50/70 反応率は、両群ともに、Week 24 にアプレミラストに切り替えた後、Week 40（アプレミラストの投与 16 週後）におおむね高くなった（Figure 15 並びに 2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 20 及び Figure 21［PSA-002 試験］、Figure 16 並びに 2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 22 及び Figure 23［PSA-003 試験］、Figure 17 並びに 2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 24 及び Figure 25［PSA-004 試験］）。これらの改善は Week 52（アプレミラストの投与 28 週後）でもほぼ持続していた。

Figure 15:Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	51/158 (32.3)	59/145 (40.7)	75/129 (58.1)	75/119 (63.0)
30 mg BID	64/150 (42.7)	73/145 (50.3)	80/140 (57.1)	71/130 (54.6)
PBO/20 EE	1/ 54 (1.9)	15/ 53 (28.3)	21/ 49 (42.9)	22/ 45 (48.9)
PBO/20 XO	13/ 22 (59.1)	9/ 22 (40.9)	13/ 20 (65.0)	12/ 19 (63.2)
PBO/30 EE	0/ 53 (0.0)	14/ 52 (26.9)	14/ 44 (31.8)	15/ 37 (40.5)
PBO/30 XO	17/ 24 (70.8)	12/ 24 (50.0)	17/ 24 (70.8)	15/ 23 (65.2)

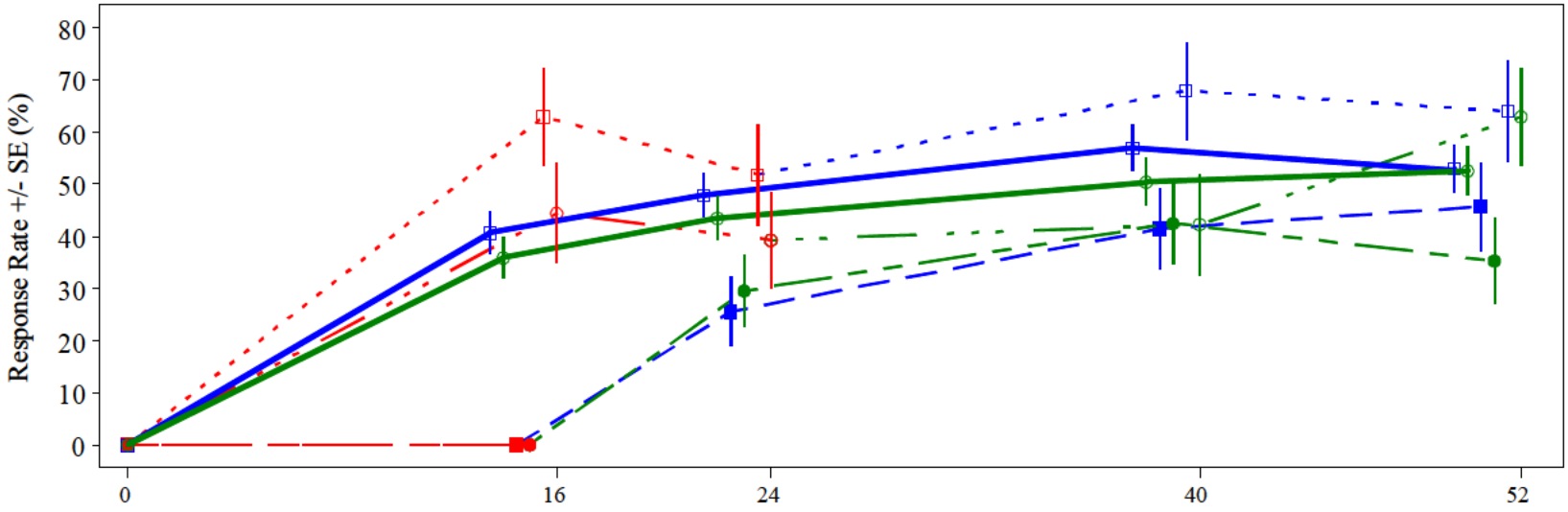


AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PBO = placebo; SE = standard error; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).

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

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

Figure 16:Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-003 試験）



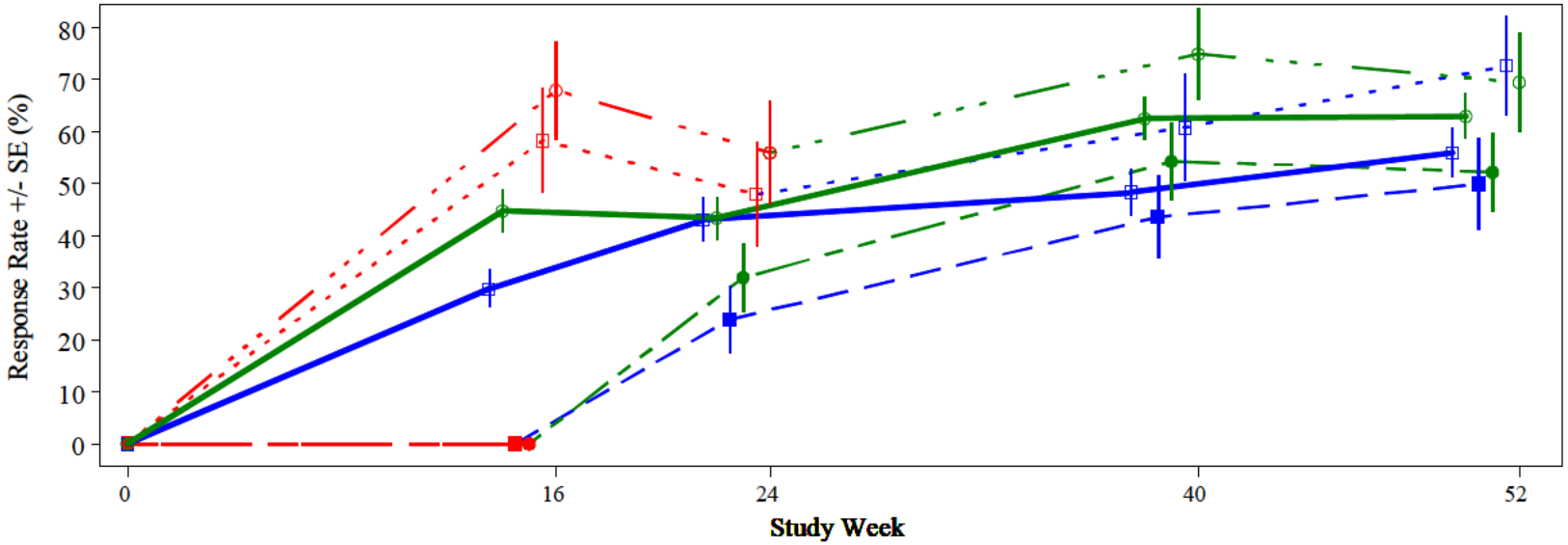
Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	61/150 (40.7)	69/144 (47.9)	73/128 (57.0)	64/121 (52.9)
30 mg BID	52/145 (35.9)	60/138 (43.5)	61/121 (50.4)	61/116 (52.6)
PBO/20 EE	0/ 44 (0.0)	11/ 43 (25.6)	17/ 41 (41.5)	16/ 35 (45.7)
PBO/20 XO	17/ 27 (63.0)	14/ 27 (51.9)	17/ 25 (68.0)	16/ 25 (64.0)
PBO/30 EE	0/ 44 (0.0)	13/ 44 (29.5)	17/ 40 (42.5)	12/ 34 (35.3)
PBO/30 XO	12/ 27 (44.4)	11/ 28 (39.3)	11/ 26 (42.3)	17/ 27 (63.0)

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PBO = placebo; SE = standard error; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).

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

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

Figure 17:Week 0～52 の ACR20 反応率（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-004 試験）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	48/161 (29.8)	63/146 (43.2)	60/124 (48.4)	65/116 (56.0)
30 mg BID	69/154 (44.8)	63/145 (43.4)	82/131 (62.6)	80/127 (63.0)
PBO/20 EE	0/ 47 (0.0)	11/ 46 (23.9)	17/ 39 (43.6)	16/ 32 (50.0)
PBO/20 XO	14/ 24 (58.3)	12/ 25 (48.0)	14/ 23 (60.9)	16/ 22 (72.7)
PBO/30 EE	0/ 50 (0.0)	16/ 50 (32.0)	25/ 46 (54.3)	23/ 44 (52.3)
PBO/30 XO	17/ 25 (68.0)	14/ 25 (56.0)	18/ 24 (75.0)	16/ 23 (69.6)

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PBO = placebo; SE = standard error; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).

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

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

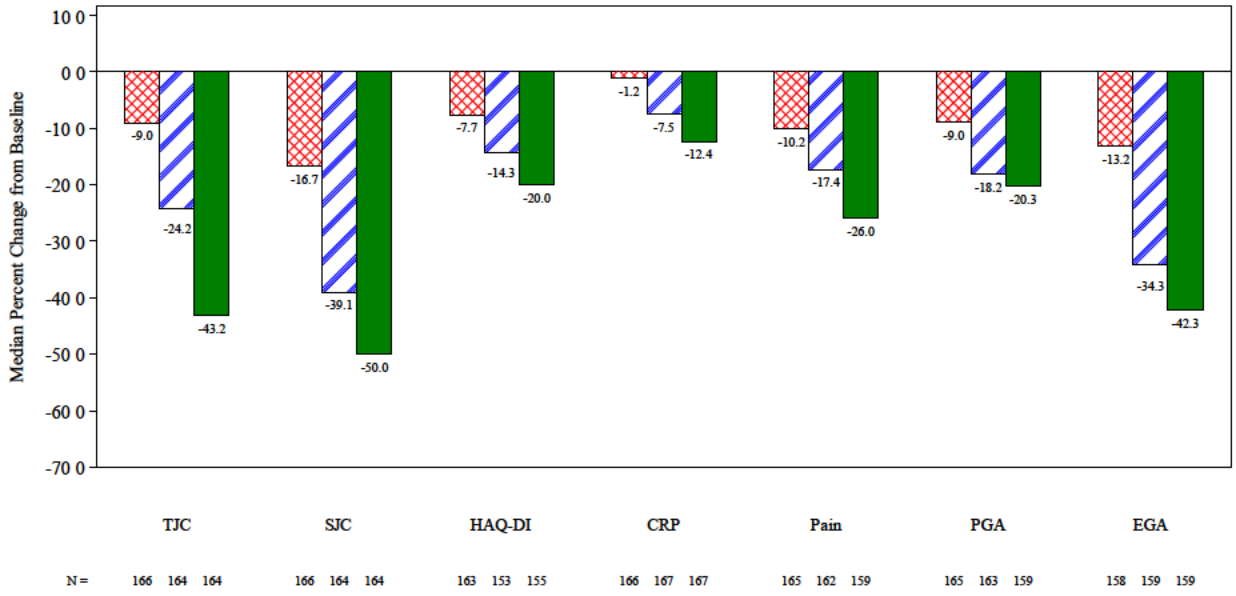
3.1.2.4.1.2. ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率

プラセボ対照期間（Week 0～24）

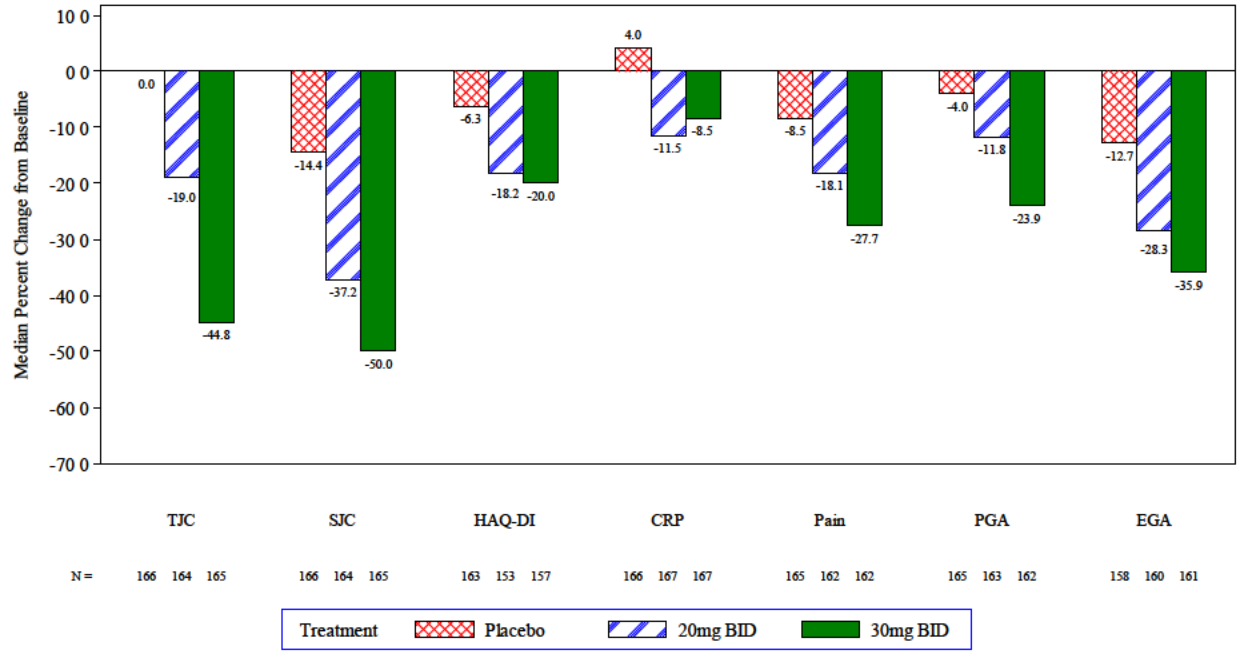
ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値でみると、Week 16 と 24 のいずれでも、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、プラセボ群より良好な治療効果が認められ（Figure 18、Figure 19、Figure 20、Table 17）、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では CRP 以外の ACR コンポーネントに対する治療効果は用量依存的であった。

Figure 18:Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験）

Week 16



Week 24

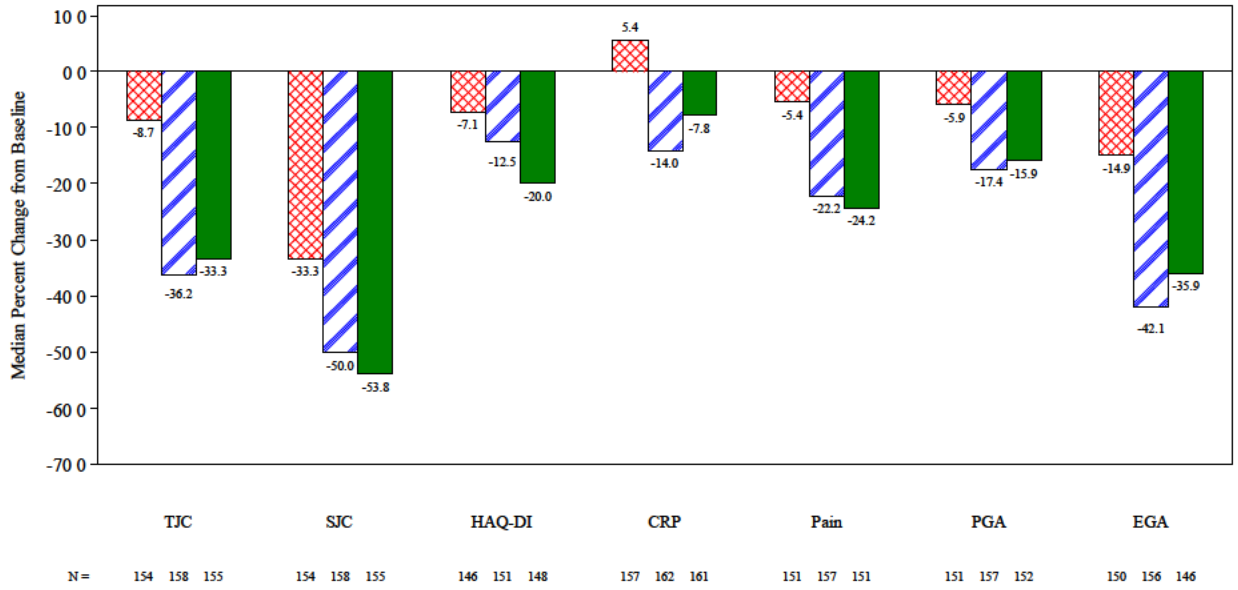


ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF = last observation carried forward; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC =tender joint count

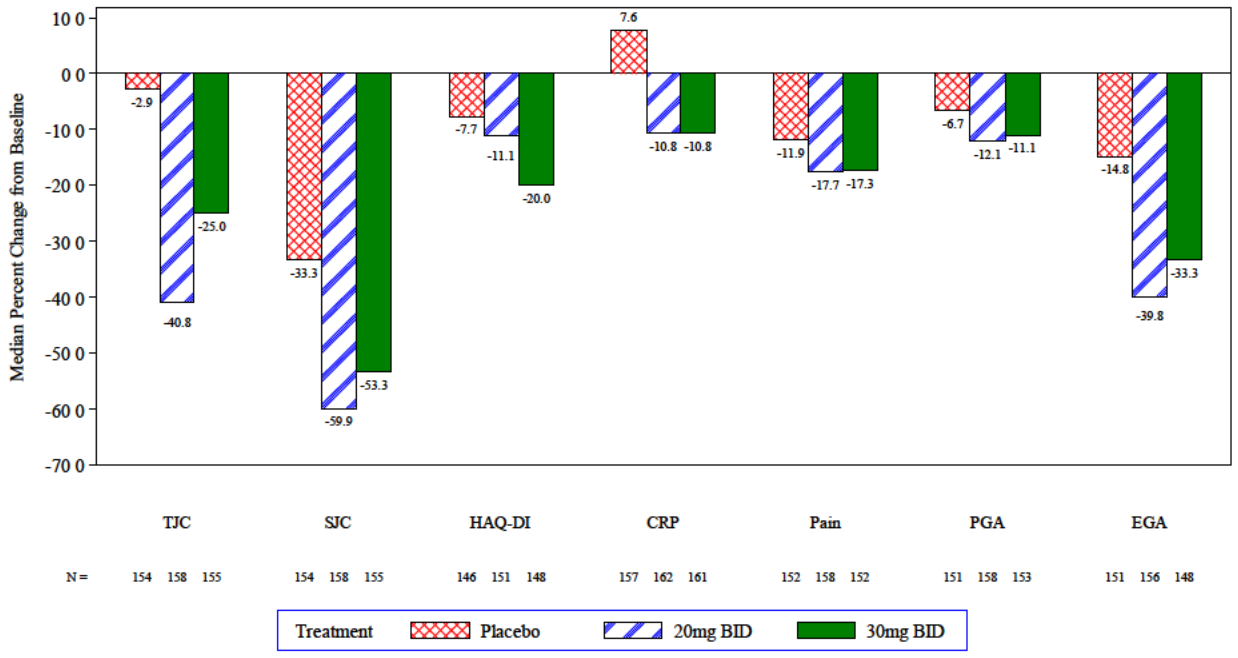
Source: PSA-002 治験総括報告書 Figure 16 及び Figure 17.

Figure 19: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-003 試験）

Week 16



Week 24

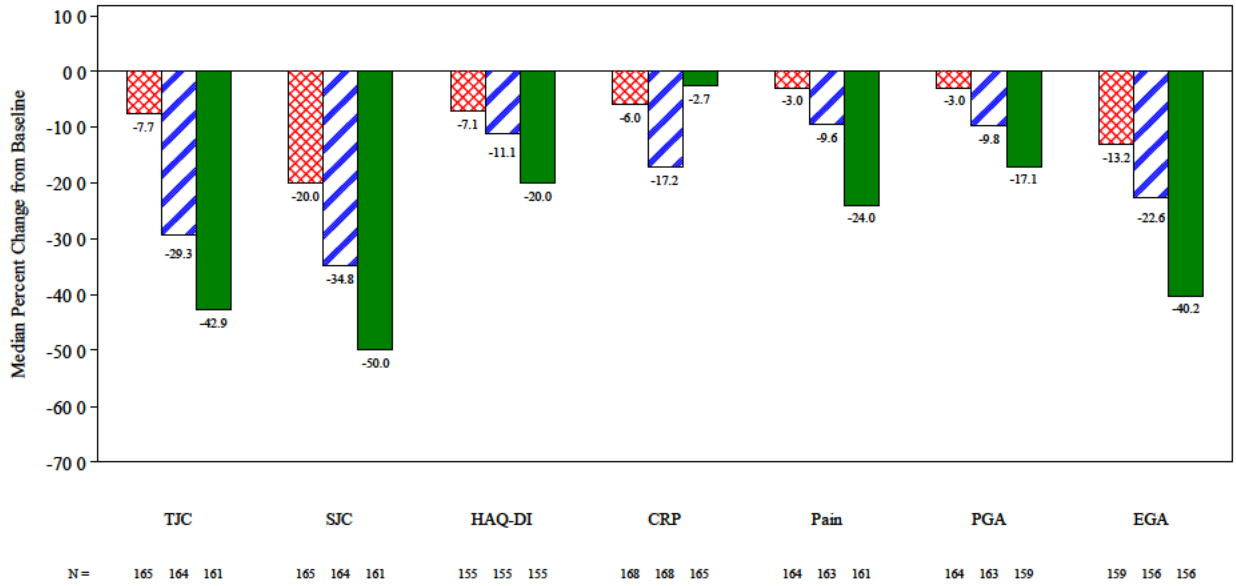


ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF = last observation carried forward; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC =tender joint count

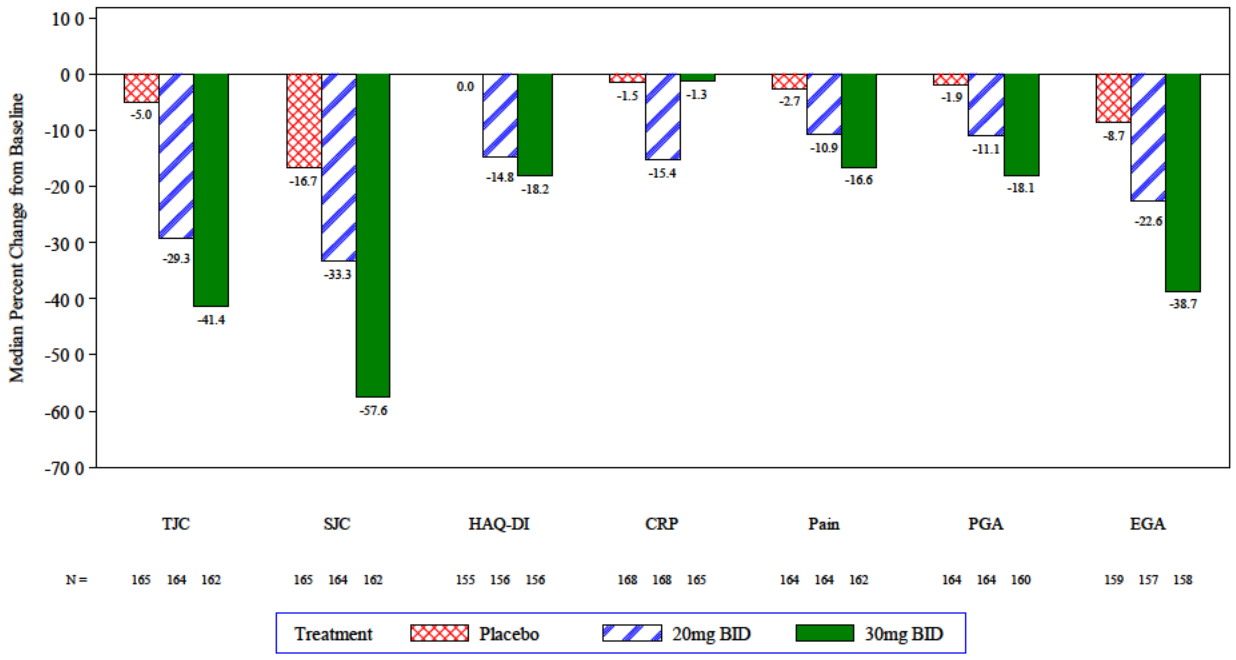
Source: PSA-003 治験総括報告書 Figure 16 及び Figure 17.

Figure 20: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-004 試験）

Week 16



Week 24



ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF = last observation carried forward; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC =tender joint count

Source: PSA-004 治験総括報告書 Figure 16 及び Figure 17.

Table 17: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n	Median Baseline Value	Median % Change	n	Median Baseline Value	Median % Change	Treatment Effect[a]	P-value[b]	n	Median Baseline Value	Median % Change	Treatment Effect[a]	P-value[b]
Tender Joint Count													
Week 16													
PSA-002	166	20.0	-9.04	164	16.5	-24.17	-18.51	*0.0007*	164	20.0	-43.17	-28.95	*<0.0001*
PSA-003	154	13.0	-8.71	158	14.0	-36.18	-27.27	*<0.0001*	155	16.0	-33.33	-18.64	*0.0031*
PSA-004	165	13.0	-7.69	164	15.0	-29.29	-20.83	*0.0001*	161	18.0	-42.86	-31.06	*<0.0001*
Week 24													
PSA-002	166	20.0	0.00	164	16.5	-18.99	-19.94	*0.0007*	165	20.0	-44.83	-35.95	*<0.0001*
PSA-003	154	13.0	-2.86	158	14.0	-40.83	-27.13	*<0.0001*	155	16.0	-25.00	-17.27	*0.0085*
PSA-004	165	13.0	-5.00	164	15.0	-29.29	-23.58	*<0.0001*	162	17.5	-41.43	-28.33	*<0.0001*
Swollen Joint Count													
Week 16													
PSA-002	166	10.0	-16.67	164	9.0	-39.09	-16.67	*0.0060*	164	12.0	-50.00	-27.27	*<0.0001*
PSA-003	154	7.0	-33.33	158	8.0	-50.00	-16.67	*0.0028*	155	8.0	-53.85	-18.52	*0.0008*
PSA-004	165	8.0	-20.00	164	8.5	-34.85	-13.33	*0.0393*	161	8.0	-50.00	-22.35	*0.0022*
Week 24													
PSA-002	166	10.0	-14.36	164	9.0	-37.17	-14.29	*0.0445*	165	12.0	-50.00	-26.67	*<0.0001*
PSA-003	154	7.0	-33.33	158	8.0	-59.94	-19.51	*0.0014*	155	8.0	-53.33	-17.14	*0.0055*
PSA-004	165	8.0	-16.67	164	8.5	-33.33	-8.33	0.1817	162	8.5	-57.57	-21.43	*0.0102*
Subject Assessment of Pain													
Week 16													
PSA-002	165	64.0	-10.17	162	58.0	-17.36	-8.91	*0.0303*	159	59.0	-26.00	-13.96	*0.0019*
PSA-003	151	56.0	-5.41	157	59.0	-22.22	-11.81	0.1067	151	59.5	-24.24	-9.74	0.1300
PSA-004	164	58.0	-3.05	163	57.0	-9.62	-6.85	0.1359	161	60.0	-24.00	-17.48	*0.0023*
Week 24													
PSA-002	165	64.0	-8.45	162	58.0	-18.11	-12.49	*0.0027*	162	59.0	-27.67	-18.60	*0.0001*
PSA-003	152	55.5	-11.88	158	59.5	-17.68	-6.12	0.4790	152	59.0	-17.34	-3.71	0.7582
PSA-004	164	58.0	-2.66	164	57.0	-10.92	-7.74	0.1565	162	59.5	-16.64	-14.85	*0.0080*

Table 17: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）（つづき）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n	Median Baseline Value	Median % Change	n	Median Baseline Value	Median % Change	Treatment Effect[a]	P-value[b]	n	Median Baseline Value	Median % Change	Treatment Effect[a]	P-value[b]
Subject's (Patient's) Global Assessment of Disease Activity													
Week 16													
PSA-002	165	62.0	-8.96	163	58.0	-18.18	-10.03	*0.0122*	159	57.0	-20.29	-12.12	*0.0030*
PSA-003	151	54.0	-5.88	157	57.0	-17.39	-13.27	*0.0313*	152	57.0	-15.89	-11.99	0.0764
PSA-004	164	55.5	-3.04	163	55.0	-9.80	-3.26	0.3173	159	60.0	-17.07	-10.57	0.1815
Week 24													
PSA-002	165	62.0	-4.00	163	58.0	-11.76	-8.99	*0.0229*	162	57.0	-23.92	-18.69	*<0.0001*
PSA-003	151	54.0	-6.67	158	57.5	-12.13	-9.51	0.0850	153	57.0	-11.11	-7.14	0.2491
PSA-004	164	55.5	-1.92	164	55.0	-11.07	-4.99	0.1894	160	60.0	-18.05	-12.54	0.0985
Evaluator's (Physician's) Global Assessment of Disease Activity													
Week 16													
PSA-002	158	57.0	-13.18	159	55.0	-34.29	-15.91	*0.0028*	159	57.0	-42.31	-21.58	*0.0002*
PSA-003	150	56.0	-14.87	156	54.0	-42.11	-17.77	*0.0007*	146	53.5	-35.89	-16.04	*0.0032*
PSA-004	159	51.0	-13.16	156	57.0	-22.62	-10.38	*0.0201*	156	58.0	-40.21	-24.03	*<0.0001*
Week 24													
PSA-002	158	57.0	-12.74	160	56.0	-28.32	-14.58	*0.0194*	161	57.0	-35.90	-24.46	*<0.0001*
PSA-003	151	56.0	-14.81	156	54.0	-39.84	-14.92	*0.0067*	148	54.0	-33.33	-13.97	*0.0126*
PSA-004	159	51.0	-8.70	157	57.0	-22.58	-13.25	*0.0084*	158	58.0	-38.68	-22.42	*<0.0001*
HAQ-DI Score													
Week 16													
PSA-002	163	1.250	-7.69	153	1.125	-14.29	-10.00	*0.0137*	155	1.250	-20.00	-15.00	*0.0003*
PSA-003	146	1.250	-7.14	151	1.125	-12.50	-7.14	0.1143	148	1.250	-20.00	-10.00	*0.0356*
PSA-004	155	1.125	-7.14	155	1.125	-11.11	-4.81	0.3326	155	1.125	-20.00	-12.99	*0.0105*
Week 24													
PSA-002	163	1.250	-6.25	153	1.125	-18.18	-12.38	*0.0042*	157	1.250	-20.00	-17.50	*<0.0001*
PSA-003	146	1.250	-7.69	151	1.125	-11.11	-5.36	0.2122	148	1.250	-20.00	-10.00	0.0720
PSA-004	155	1.125	0.00	156	1.125	-14.84	-7.69	0.1450	156	1.125	-18.18	-15.38	*0.0024*

Table 17: Week 16 及び 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）（つづき）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n	Median Baseline Value	Median % Change	n	Median Baseline Value	Median % Change	Treatment Effect[a]	P-value[b]	n	Median Baseline Value	Median % Change	Treatment Effect[a]	P-value[b]
C-Reactive Protein (mg/dL)													
Week 16													
PSA-002	166	0.494	-1.20	167	0.446	-7.50	-11.50	*0.0111*	167	0.493	-12.40	-14.82	*0.0077*
PSA-003	157	0.546	5.43	162	0.413	-14.03	-22.10	*0.0018*	161	0.432	-7.76	-22.63	*0.0004*
PSA-004	168	0.434	-5.99	168	0.414	-17.19	-10.30	0.0659	165	0.422	-2.73	-3.86	0.3317
Week 24													
PSA-002	166	0.494	4.05	167	0.446	-11.50	-15.53	*0.0043*	167	0.493	-8.45	-15.40	*0.0134*
PSA-003	157	0.546	7.59	162	0.413	-10.75	-18.15	*0.0159*	161	0.432	-10.77	-23.17	*0.0004*
PSA-004	168	0.434	-1.54	168	0.414	-15.41	-8.35	0.1677	165	0.422	-1.34	-0.67	0.5934

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

[a] Hodges-Lehmann estimate of location shift for treatment comparison (apremilast – placebo).

[b] P-value based on an analysis of covariance model for the van der Waerden normal scores of the percentage change from baseline, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the van der Waerden normal scores of the baseline value as a covariate. P-values in italics for the pooled analysis are ≤ 0.050 and considered nominally significant as there was no adjustment for multiplicity.

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

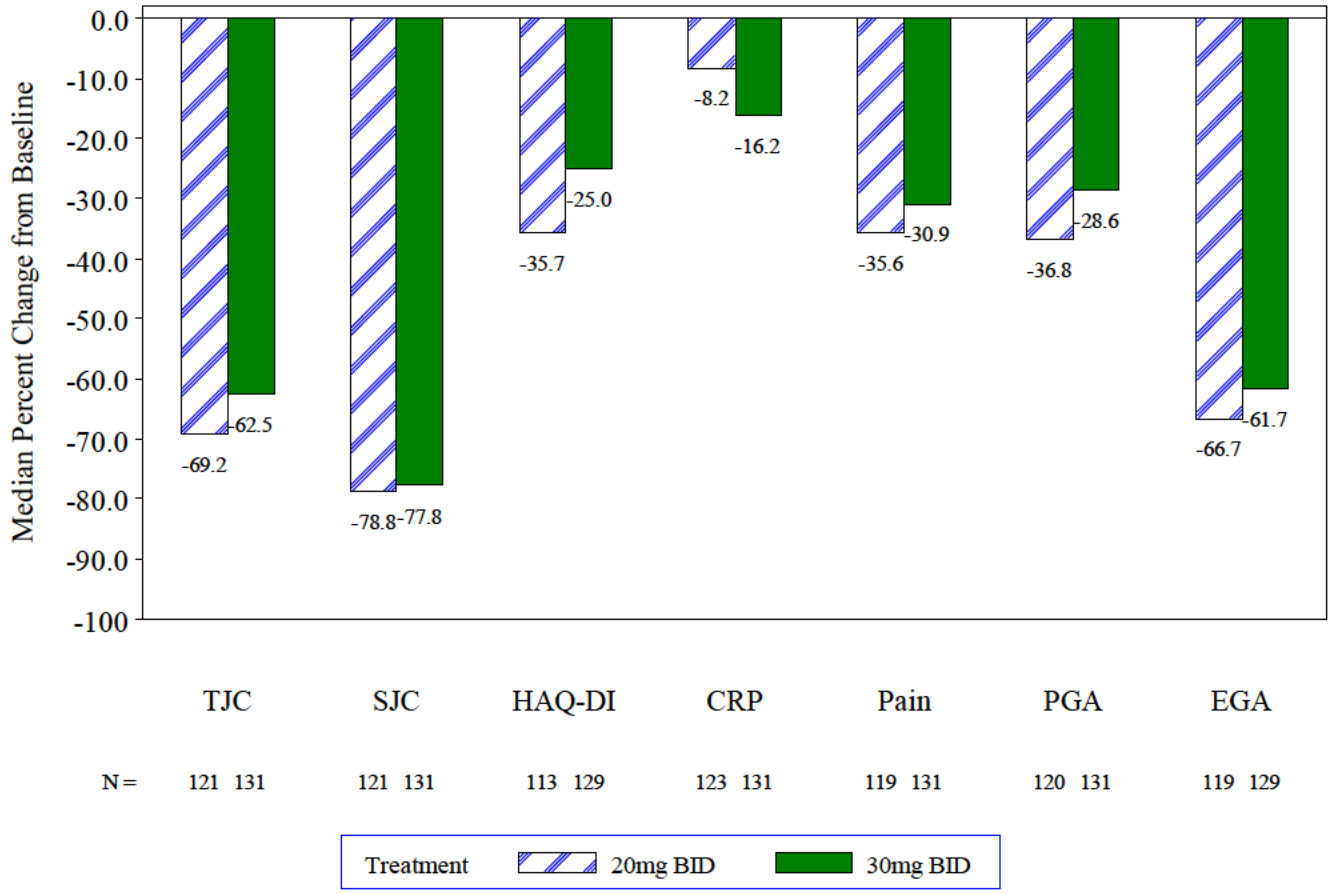
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.15.1, Table 2.15.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 28, PSA-002 治験総括報告書 Tables 33-35, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.21.1, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.24.1.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 28, PSA-003 治験総括報告書 Tables 33-35, PSA-003 治験総括報告書 Table14.2.21.1, PSA-003 治験総括報告書 Table14.2.24.1.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 28, PSA-004 治験総括報告書 Tables 33-35, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.22.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.25.1.1.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者の ACR コンポーネントスコアは 3 試験すべてで Week 52 でも改善を持続しており（Figure 21、Figure 22、Figure 23）、改善の程度は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同様であった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）でも、Week 52 に ACR コンポーネントスコアは切替え時より改善し、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた治療効果を支持するものであった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 26［PSA-002 試験］、Figure 27［PSA-003 試験］及び Figure 28［PSA-004 試験］）。

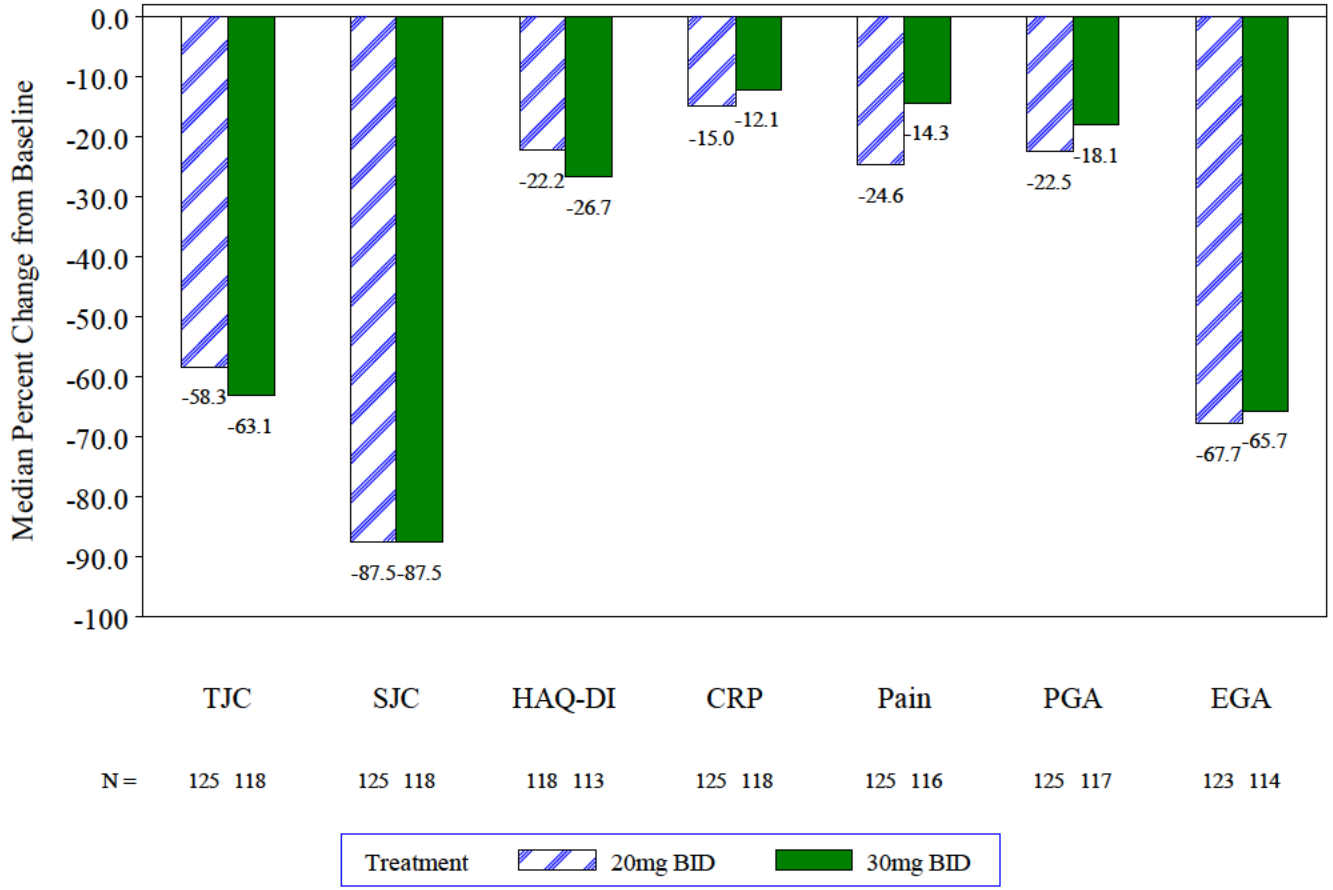
Figure 21:Week 52 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.46, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.47, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.48.1, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.49, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.50, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.51.1, PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.52.

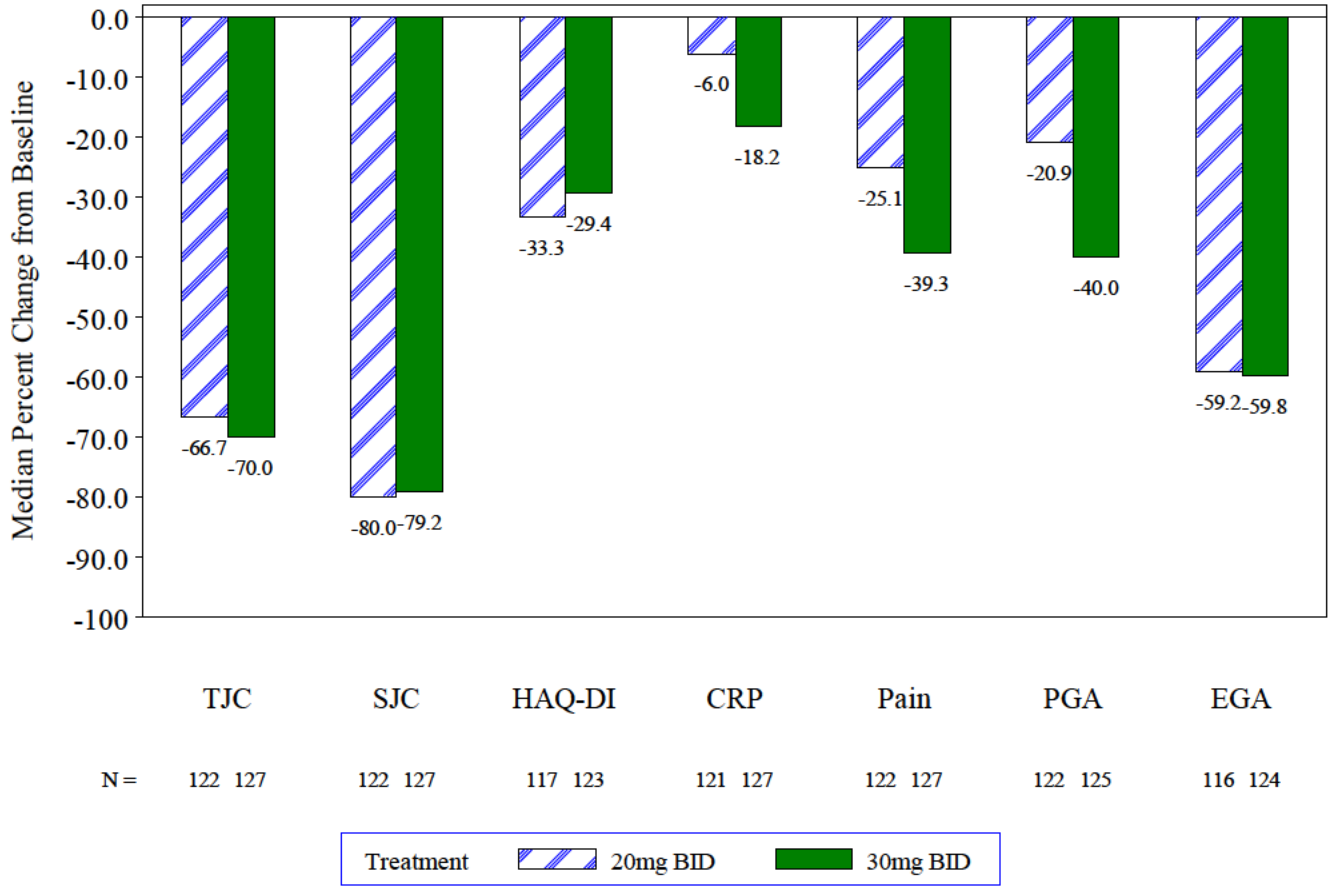
Figure 22:Week 52 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-003 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

Source: PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.46, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.47, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.48.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.49, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.50, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.51.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.52.

Figure 23:Week 52 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

Source: PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.46, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.47, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.48.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.49, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.50, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.51.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.52.1.

3.1.2.4.1.3. HAQ-DI スコア

HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）では、Week 16 に、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 30 BID 群及び PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群で、プラセボ群と比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベースラインからの改善が認められた（Table 18）。3 試験すべての APR 30 BID 群及び PSA-002 試験の APR 20 BID 群では、Week 24 でもプラセボ群より統計学的に有意な改善が持続していた。3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID の推定値の−0.13（Kwok, 2010、MCID の詳細は 2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.2 項参照）を超えていた。

Week 16 の結果は 2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.2 項に記載した複数の感度分析の結果でも支持され、Week 24 の結果は PP 集団での LOCF 法を用いた感度分析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.5.4）及び FAS での MMRM 法を用いた感度分析（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.5、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.2.5、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.2.5）の結果でも支持された。

Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアの改善の部分集団解析では、PsA のサブタイプ、低分子又は生物学的 DMARD による前治療、低分子 DMARD の併用投与の有無にかかわらず、アプレミラスト群の治療効果はプラセボ群より良好であった（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.4.2 項）。

Table 18: Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

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

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error.

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

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

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

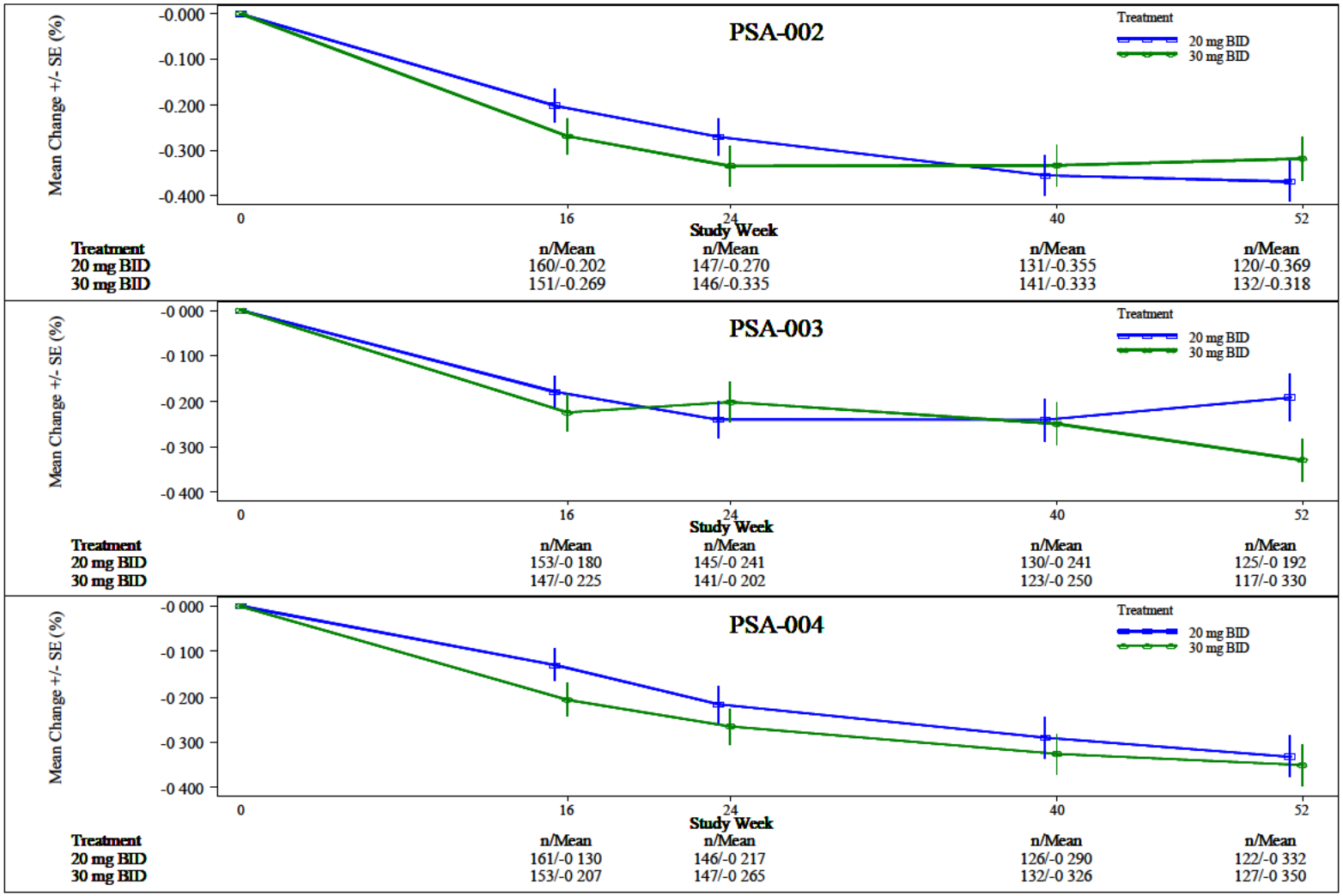
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで Week 24～52 の間に HAQ-DI スコアが Week 16 より改善し（Figure 24）、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は APR 20 BID 群で−0.192～−0.369、APR 30 BID 群で−0.318～−0.350 であった。Week 52 のスコア改善の程度は、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でおおむね同じであり、PSA-003 試験では用量反応性が認められた（Figure 24）。

Week 52 のスコア変化量の平均値は 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で Kwok 試験による MCID の−0.13（Kwok, 2010）を超え、PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 20 BID 群及びすべての試験の APR 30 BID 群では Mease 試験による MCID の−0.3（Mease, 2004、Mease, 2011）も超えていた。

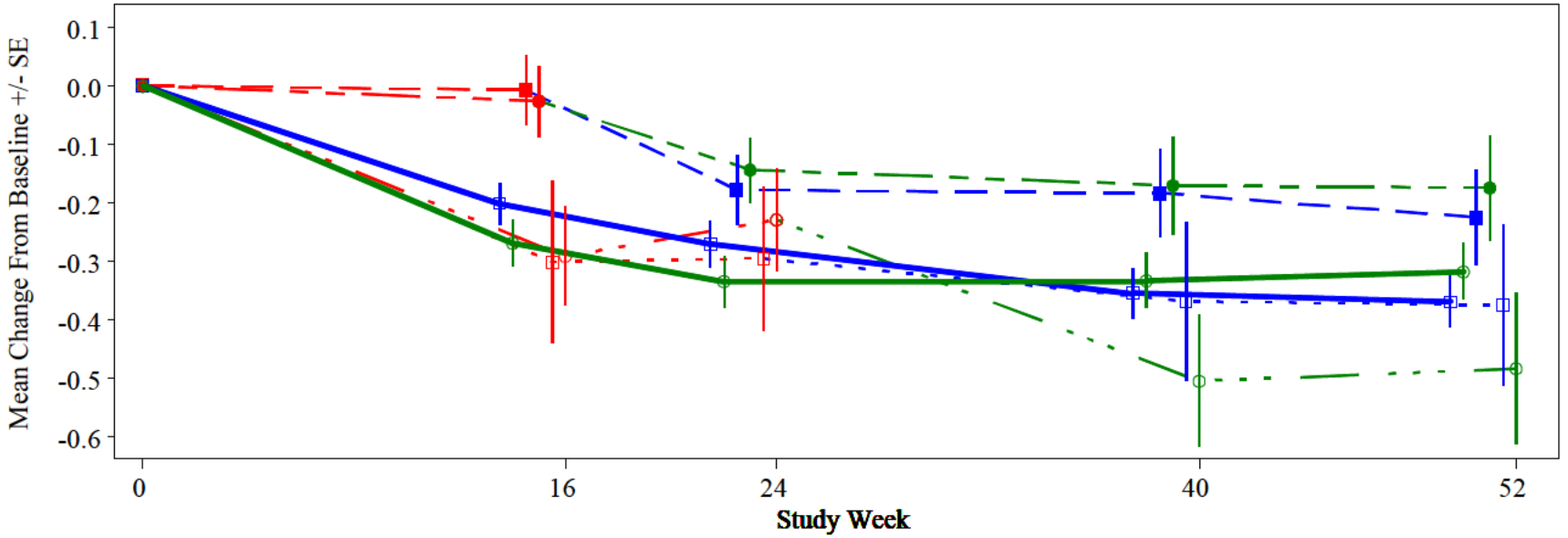
Figure 24:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）でも HAQ-DI スコアは改善し、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での結果を支持するものであった。Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/20 EE 群及び PBO/30 EE 群）では、3 試験すべてで Week 24（アプレミラストの投与 8 週後）に Week 16 より改善し、おおむね Kwok 試験による MCID の−0.13（Kwok, 2010）を超え、Week 52（アプレミラストの投与 36 週後）まで更に改善した（Figure 25、Figure 26 及び Figure 27）。Week 24 にアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）では Week 40（アプレミラストの投与 16 週後）に Week 24 より改善して、Week 52（アプレミラストの投与 28 週後）でも持続していた。

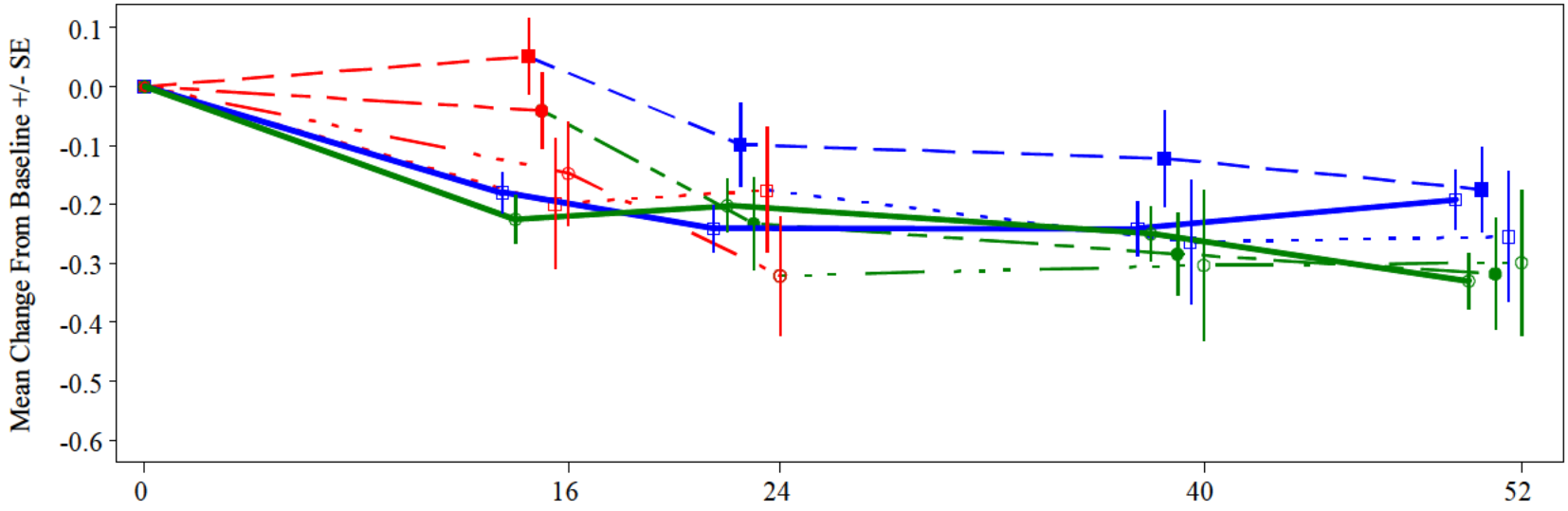
Figure 25:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-002 試験）



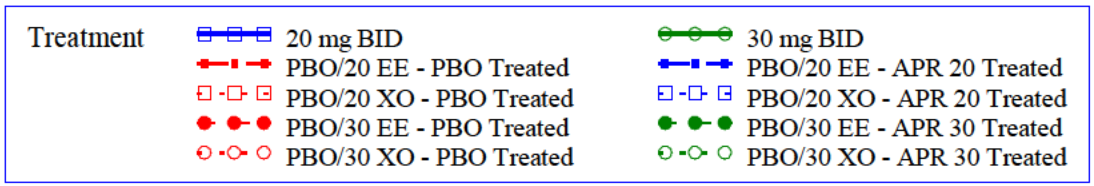
Treatment	n/Mean	n/Mean	n/Mean	n/Mean
20 mg BID	160/ -0.202	147/ -0.270	131/ -0.355	120/ -0.369
30 mg BID	151/ -0.269	146/ -0.335	141/ -0.333	132/ -0.318
PBO/20 EE	54/ -0.007	54/ -0.178	49/ -0.184	45/ -0.225
PBO/20 XO	22/ -0.301	22/ -0.295	20/ -0.369	19/ -0.375
PBO/30 EE	53/ -0.026	53/ -0.144	44/ -0.170	38/ -0.174
PBO/30 XO	24/ -0.292	24/ -0.229	24/ -0.505	23/ -0.484

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PBO = placebo; SE = standard error; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.51.1.

Figure 26:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-003 試験）

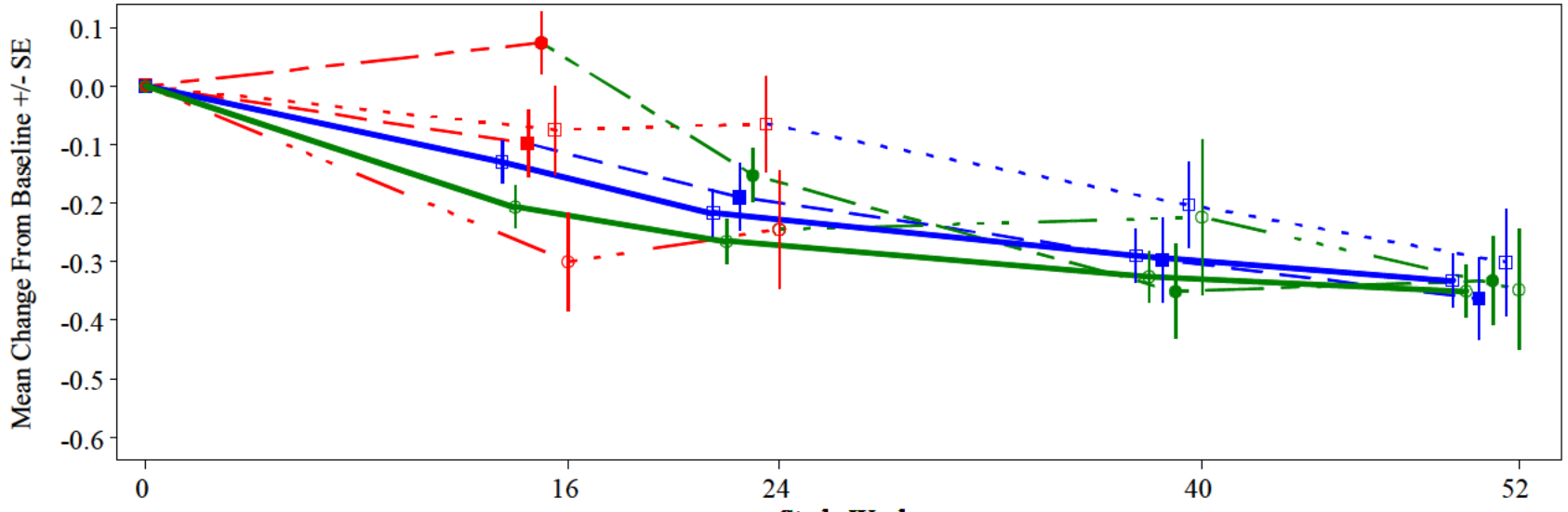


Treatment	n/Mean	n/Mean	n/Mean	n/Mean
20 mg BID	153/ -0.180	145/ -0.241	130/ -0.241	125/ -0.192
30 mg BID	147/ -0.225	141/ -0.202	123/ -0.250	117/ -0.330
PBO/20 EE	44/ 0.051	43/ -0.099	41/ -0.122	35/ -0.175
PBO/20 XO	27/ -0.199	27/ -0.176	26/ -0.264	25/ -0.255
PBO/30 EE	43/ -0.041	44/ -0.233	40/ -0.284	35/ -0.318
PBO/30 XO	28/ -0.147	28/ -0.321	28/ -0.304	28/ -0.299

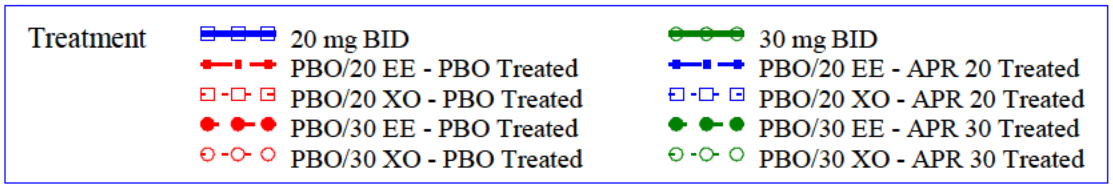


AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PBO = placebo; SE = standard error; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.51.1.

Figure 27:Week 0～52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（AAR 集団、観察されたデータ）（PSA-004 試験）



Treatment	n/Mean	n/Mean	n/Mean	n/Mean
20 mg BID	161/ -0.130	146/ -0.217	126/ -0.290	122/ -0.332
30 mg BID	153/ -0.207	147/ -0.265	132/ -0.326	127/ -0.350
PBO/20 EE	47/ -0.098	46/ -0.190	40/ -0.297	33/ -0.364
PBO/20 XO	25/ -0.075	25/ -0.065	24/ -0.203	22/ -0.301
PBO/30 EE	49/ 0.074	50/ -0.153	47/ -0.351	44/ -0.332
PBO/30 XO	25/ -0.300	25/ -0.245	24/ -0.224	23/ -0.348



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PBO = placebo; SE = standard error; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.51.1.

HAQ-DI スコアの MCID（0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上の改善［減少］）を達成した被験者の割合は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、プラセボ群より高かった（Table 19）。HAQ-DI スコアが 0.13 点以上改善した被験者の割合は、APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 のいずれもプラセボ群と有意な差はなかったが、APR 30 BID 群では Week 16 に PSA-003 試験で、Week 24 に 3 試験すべてでプラセボ群より有意（nominal）に高かった。HAQ-DI スコアが 0.30 点以上改善した被験者の割合は、APR 20 BID 群では Week 24 に PSA-002 試験で、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 に PSA-002 試験及び PSA-003 試験で、プラセボ群より有意（nominal）に高かった。

3 試験すべてで、Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

Table 19: Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 又は 0.30 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Endpoint Visit Study	Placebo n/N (%)[a]	APR 20 BID n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	APR 30 BID n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
HAQ-DI Improvement ≥ 0.13[d]							
Week 16							
PSA-002	64/168 (38.1)	73/168 (43.5)	5.3	0.3213	81/168 (48.2)	10.2	0.0586
PSA-003	55/159 (34.6)	70/163 (42.9)	8.4	0.1237	76/162 (46.9)	12.4	*0.0244*
PSA-004	62/169 (36.7)	70/169 (41.4)	4.6	0.3859	74/167 (44.3)	7.6	0.1596
Week 24							
PSA-002	60/168 (35.7)	77/168 (45.8)	10.1	0.0603	82/168 (48.8)	13.2	*0.0144*
PSA-003	54/159 (34.0)	68/163 (41.7)	7.8	0.1518	80/162 (49.4)	15.4	*0.0052*
PSA-004	57/169 (33.7)	72/169 (42.6)	8.8	0.0957	78/167 (46.7)	12.9	*0.0166*
HAQ-DI Improvement ≥ 0.30[e]							
Week 16							
PSA-002	45/168 (26.8)	55/168 (32.7)	5.9	0.2360	64/168 (38.1)	11.5	*0.0249*
PSA-003	39/159 (24.5)	52/163 (31.9)	7.4	0.1400	61/162 (37.7)	13.2	*0.0110*
PSA-004	45/169 (26.6)	54/169 (32.0)	5.1	0.3047	56/167 (33.5)	6.9	0.1726
Week 24							
PSA-002	41/168 (24.4)	60/168 (35.7)	11.3	*0.0243*	61/168 (36.3)	12.1	*0.0153*
PSA-003	43/159 (27.0)	55/163 (33.7)	6.7	0.1892	64/162 (39.5)	12.5	*0.0177*
PSA-004	45/169 (26.6)	49/169 (29.0)	2.2	0.6570	55/167 (32.9)	6.2	0.2132

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF = last observation carried forward; Trt. = treatment

[a] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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

[c] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant as these were post hoc analyses and there was no adjustment for multiplicity.

[d] A ≥ 0.13-point improvement is defined as a change from baseline of ≤ -0.13.

[e] A ≥ 0.30-point improvement is defined as a change from baseline of ≤ -0.3.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.5.6, Table 2.5.7, Table 2.5.8, Table 2.5.9.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

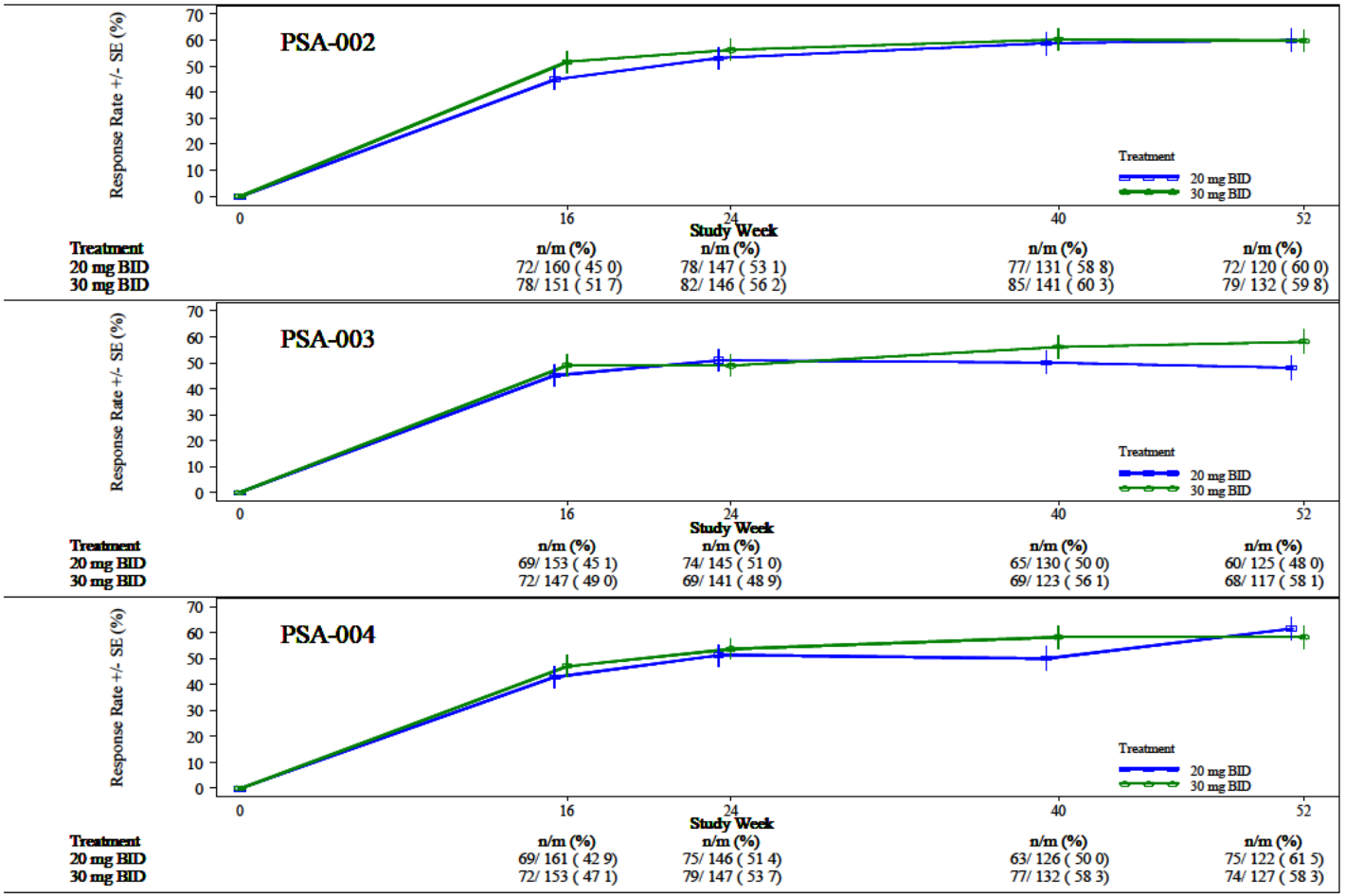
AAR 集団での HAQ-DI スコアの MCID（0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.3 点以上改善（減少）した割合は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されていた（各時点のデータに基づく）（Figure 28 及び Figure 29）。

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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者で HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.3 点以上改善した割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた治療効果を支持しており、Week 52（アプレミラストの投与 36 週後［PBO/EE 群］又は 28 週後［PBO/XO 群］）に改善傾向がみられた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 29 及び Figure 32［PSA-002 試験］、Figure 30 及び Figure 33［PSA-003 試験］、Figure 31 及び Figure 34［PSA-004 試験］）。

Figure 28:Week 0～52 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.13 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

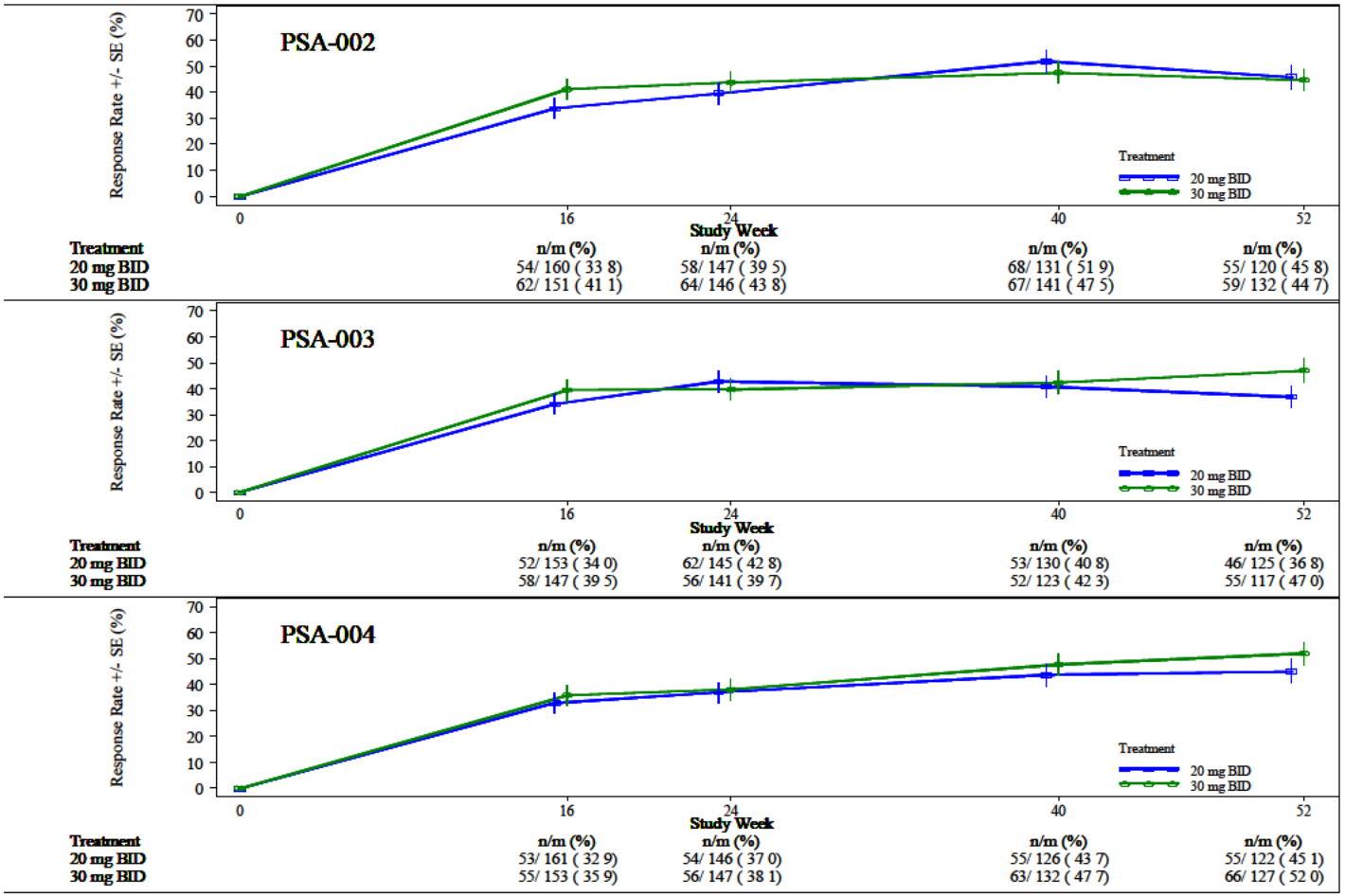


AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PBO = placebo; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24); SE = standard error.

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

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.51.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.51.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.51.2.

Figure 29:Week 0～52 に HAQ-DI スコアがベースラインから 0.3 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PBO = placebo; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24); SE = standard error.

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

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.51.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.51.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.51.2.

3.1.2.4.1.4. 被験者による疼痛評価スコア

被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

被験者による疼痛評価スコアは、Week 16 では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験のうち PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し（Table 20）、PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群ではプラセボ群より統計学的に有意に改善した。これらの改善は Week 24 でもおおむね持続していた。また、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では用量反応性が認められた。

Week 16 で認められた改善は、PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群並びに 3 試験すべての APR 30 BID 群で、MCID（ベースラインから 10 mm の改善［短縮］）（Dworkin, 2008）を超えており、PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群並びに PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群では、臨床的に意義のある改善が Week 24 でも持続していた。プラセボ群では、ベースラインから 10 mm 以上の改善は認められなかった。

Table 20: Week 16 及び 24 の被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]
Week 16													
PSA-002	165	61.0	-5.7 (1.83)	163	54.5	-11.5 (1.85)	-5.8	*0.0246*	159	58.4	-13.5 (1.85)	-7.9	**0.0023**
PSA-003	151	55.5	-7.0 (1.93)	157	56.8	-12.5 (1.89)	-5.5	*0.0347*	152	56.4	-11.9 (1.90)	-4.9	0.0648
PSA-004	164	55.6	-4.9 (1.79)	163	55.2	-8.6 (1.80)	-3.6	0.1482	161	56.2	-12.7 (1.81)	-7.8	**0.0021**
Week 24													
PSA-002	165	61.0	-4.2 (1.78)	163	54.5	-11.2 (1.79)	-7.1	*0.0045*	162	58.4	-14.7 (1.77)	-10.6	*< 0.0001*
PSA-003	152	55.2	-8.0 (1.90)	158	56.8	-11.5 (1.86)	-3.5	0.1762	153	56.3	-9.7 (1.88)	-1.7	0.5067
PSA-004	164	55.6	-4.4 (1.75)	164	55.2	-8.2 (1.76)	-3.8	0.1218	162	56.2	-10.9 (1.77)	-6.6	*0.0080*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error.

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

[b] P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for both apremilast groups in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.17.1, Table 2.17.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 31, PSA-003 治験総括報告書 Table 31 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 31.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量の AAR 集団での解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで、被験者による疼痛評価スコアの平均値は Week 24 から Week 52 まで維持されており（Table 21）、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は PSA-002 試験及び PSA-004 試験で APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で大きかった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）でもスコアは改善しており、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で認められた治療効果を支持するものであった。効果はおおむね投与 8 週後（PBO/EE 群）又は 16 週後（PBO/XO 群）に発現し、試験を継続した被験者では Week 52 まで持続していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.48.1、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.48.1、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.48.1）。

Table 21: Week 52 までの被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Study Visit	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n	Mean Baseline Value	Mean Change ± SD	n	Mean Baseline Value	Mean Change ± SD
PSA-002						
Week 16	160	54.9	-10.2 ± 27.24	151	59.0	-14.9 ± 25.43
Week 24	147	54.2	-12.2 ± 25.36	146	59.2	-18.9 ± 24.93
Week 40	131	53.7	-15.3 ± 27.89	141	59.1	-19.0 ± 27.12
Week 52	120	53.4	-17.8 ± 24.50	131	59.4	-20.3 ± 23.37
PSA-003						
Week 16	151	56.7	-13.5 ± 24.57	145	56.7	-12.3 ± 28.88
Week 24	145	56.0	-13.9 ± 28.02	141	57.0	-10.4 ± 27.54
Week 40	130	55.2	-16.6 ± 26.24	121	56.0	-13.7 ± 27.40
Week 52	125	54.9	-13.5 ± 27.78	117	57.2	-12.9 ± 26.54
PSA-004						
Week 16	161	55.2	-8.5 ± 25.92	154	55.9	-13.3 ± 24.34
Week 24	146	55.4	-11.8 ± 26.92	147	56.9	-14.7 ± 23.84
Week 40	126	55.6	-14.6 ± 27.57	132	56.3	-20.6 ± 27.04
Week 52	122	56.1	-14.9 ± 24.86	127	56.2	-18.7 ± 27.01

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SD = standard deviation.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.48.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.48.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.48.1.

被験者による疼痛評価スコアの MCID（10 mm 以上の改善）を達成した被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

Week 16 に被験者による疼痛評価スコアの MCID（10 mm 以上の改善［短縮］）を達成した被験者の割合は、PSA-003 試験の APR 20 BID 群並びに PSA-003 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群で、プラセボ群より有意（nominal）に高く（post hoc 解析）（Table 22）、APR 30 BID 群では Week 16 で認められた効果が Week 24 でもほぼ持続していた（PSA-002 試験及び PSA-004 試験では、プラセボ群より有意［nominal］に高かった）。また、PSA-002 試験及び PSA-004 試験で用量反応性が認められた。

Table 22: Week 16 及び 24 に被験者による疼痛評価スコアが 10 mm 以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n/N (%)[a]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16							
PSA-002	73/168 (43.5)	80/168 (47.6)	4.1	0.4464	88/168 (52.4)	8.9	0.1052
PSA-003	59/159 (37.1)	84/163 (51.5)	14.4	*0.0095*	80/162 (49.4)	12.2	*0.0273*
PSA-004	60/169 (35.5)	71/169 (42.0)	6.4	0.2241	83/167 (49.7)	14.0	*0.0096*
Week 24							
PSA-002	68/168 (40.5)	80/168 (47.6)	7.1	0.1902	94/168 (56.0)	15.5	*0.0046*
PSA-003	64/159 (40.3)	78/163 (47.9)	7.6	0.1710	74/162 (45.7)	5.4	0.3295
PSA-004	57/169 (33.7)	74/169 (43.8)	9.9	0.0594	77/167 (46.1)	12.3	*0.0215*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; Trt. = treatment.

[a] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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

[c] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant as these were post hoc analyses and there was no adjustment for multiplicity.

Note: 10-mm improvement defined as minimum clinically important difference (MCID) in Dworkin, 2008.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.17.3, Table 2.17.4.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での被験者による疼痛評価スコアが MCID（ベースラインから 10 mm の改善［短縮］）を達成した被験者の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で MCID を達成した割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 24 から Week 52 まで維持しており（Table 23）、Week 52 での割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）で達成した割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった。投与 8 週後（PBO/EE 群）又は 16 週後（PBO/XO 群）に効果が発現し、試験を継続した被験者では Week 52 まで持続した（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.48.2、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.48.2、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.48.2）。

Table 23: Week 0～52 に被験者による疼痛評価スコアが 10 mm 以上改善した被験者の割合（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Study Visit	n/m (%)	
	APR 20 BID	APR 30 BID
PSA-002		
Week 16	80/160 (50.0)	84/151 (55.6)
Week 24	75/147 (51.0)	89/146 (61.0)
Week 40	74/131 (56.5)	85/141 (60.3)
Week 52	72/120 (60.0)	83/131 (63.4)
PSA-003		
Week 16	82/151 (54.3)	77/145 (53.1)
Week 24	78/145 (53.8)	66/141 (46.8)
Week 40	76/130 (58.5)	69/121 (57.0)
Week 52	67/125 (53.6)	54/117 (46.2)
PSA-004		
Week 16	71/161 (44.1)	80/154 (51.9)
Week 24	79/146 (54.1)	83/147 (56.5)
Week 40	70/126 (55.6)	87/132 (65.9)
Week 52	69/122 (56.6)	80/127 (63.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with a baseline value and a postbaseline value at the visit (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); VAS = visual analog scale.
Note: 10-mm improvement defined as the minimum clinically important difference (MCID) in Dworkin, 2008.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.48.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.48.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.48.2.

3.1.2.4.2. Quality of Life

3.1.2.4.2.1. SF-36v2 の身体機能ドメインスコア

プラセボ対照期間（Week 0～24）

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは、Week 16 では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験のうち PSA-002 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（増加）し（Table 24）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では Week 24 でも持続していた。Week 24 では、PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 20 BID 群並びに 3 試験すべての APR 30 BID 群で有意（nominal）に改善した。また、3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

Week 16 では、増加量（標準値に基づく）の最小二乗平均値、PSA-002 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で MCID（ベースラインから 2.5 点の増加）（Revicki, 2008）を超えており、Week 24 では 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で MCID を超えていた。

Table 24: Week 16 及び 24 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]
Week 16													
PSA-002	163	33.84	1.81 (0.621)	163	35.32	3.50 (0.625)	1.70	**0.0504**	159	33.09	4.23 (0.625)	2.42	**0.0056**
PSA-003	153	34.73	0.81 (0.678)	159	34.61	2.17 (0.664)	1.36	0.1388	153	33.44	2.91 (0.671)	2.10	**0.0237**
PSA-004	162	34.32	1.14 (0.589)	162	34.61	2.29 (0.592)	1.15	0.1658	160	34.43	3.47 (0.594)	2.32	**0.0053**
Week 24													
PSA-002	163	33.84	1.45 (0.671)	163	35.32	3.49 (0.675)	2.04	*0.0294*	161	33.07	5.01 (0.671)	3.56	*0.0002*
PSA-003	153	34.73	1.44 (0.688)	159	34.61	2.97 (0.673)	1.53	0.0997	154	33.54	3.30 (0.679)	1.86	*0.0473*
PSA-004	162	34.32	1.03 (0.581)	163	34.69	2.71 (0.582)	1.67	*0.0404*	161	34.43	3.37 (0.585)	2.34	*0.0043*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form questionnaire version 2.

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

[b] P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for both apremilast groups in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.6.1, Table 2.6.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 38, PSA-003 治験総括報告書 Table 38, PSA-004 治験総括報告書 Table 38.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

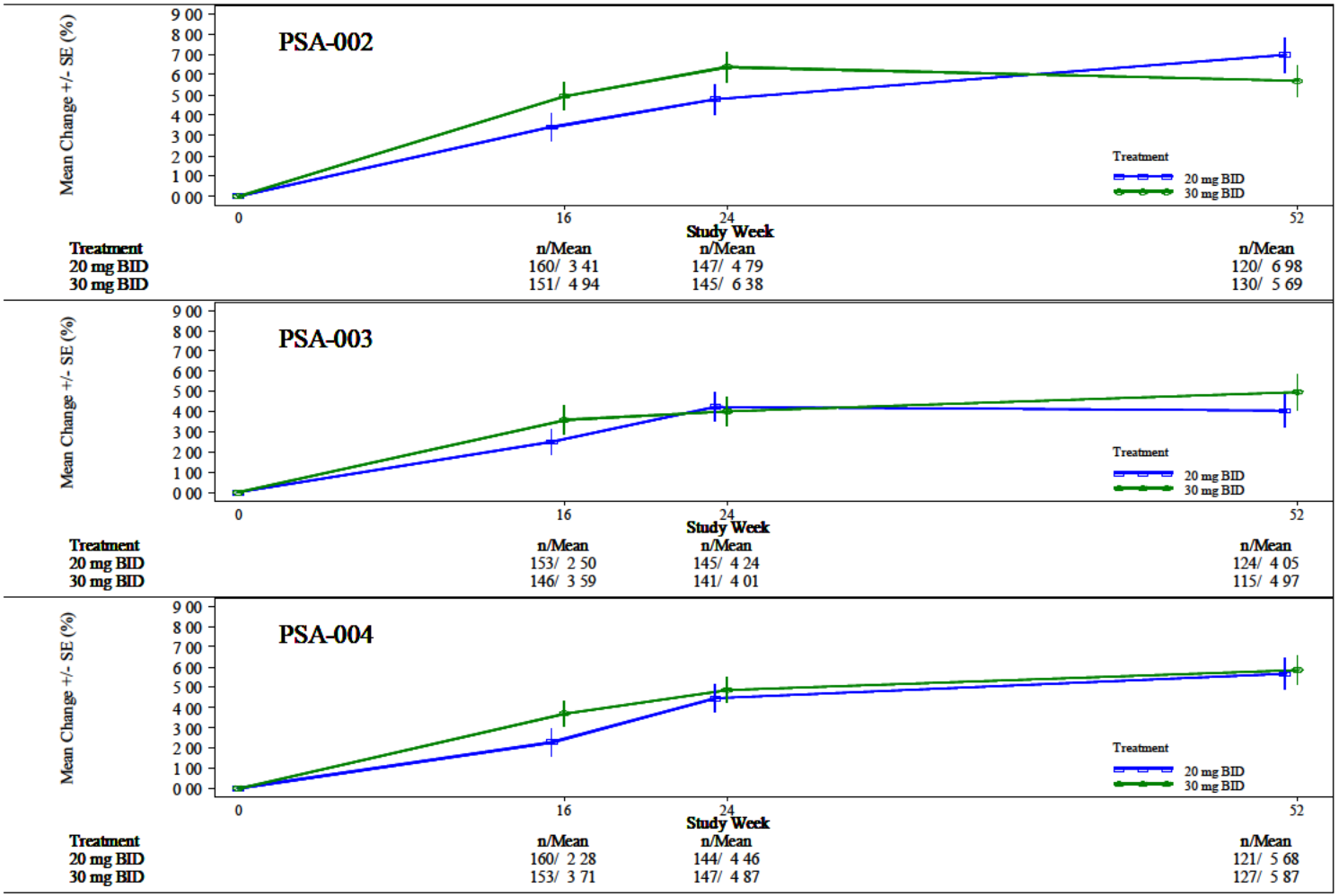
AAR 集団での SF-36v2 の身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは Week 24 から Week 52 まで維持されており（Figure 30）、増加量の平均値は 3 試験すべての APR 30 BID 群でいずれの時点でも MCID の 2.5 点を超えていた。

Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者でもスコアは改善し、アプレミラストの治療効果は投与 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に発現し、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 24、PSA-003 治験総括報告書 Figure 24、PSA-004 治験総括報告書 Figure 24）。

Figure 30:Week 0～52 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.53.2.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.53.2.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.53.2.1.

3.1.2.4.2.2. SF-36v2 の身体的及び精神的側面の QOL サマリースコア（PCS 及び MCS スコア）

プラセボ対照期間（Week 0～24）

SF-36v2 の PCS スコアは、SF-36v2 の身体機能ドメインスコアと同様に、APR 20 BID 群では低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験のうち PSA-004 試験で、Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意（nominal）に改善（増加）した（Table 25）。
APR 30 BID 群ではプラセボ群より有意（nominal）な改善が Week 16 に 3 試験すべてで認められ、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 24 でも持続していた。また、3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

SF-36v2 の PCS スコアの増加量（標準値に基づく）の最小二乗平均値は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID（ベースラインから 2.5 点の増加）（Revicki, 2008）を超えていた。

SF-36v2 の MCS スコアは、アプレミラスト群、プラセボ群のいずれも Week 16 又は 24 に悪化しなかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.6.3 及び Table 2.6.4）。

Table 25: Week 16 及び 24 の SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]	n[a]	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[b]
Week 16													
PSA-002	163	34.43	2.39 (0.605)	163	35.11	3.53 (0.607)	1.14	0.1753	159	33.84	4.59 (0.608)	2.20	*0.0097*
PSA-003	153	35.20	1.96 (0.596)	158	34.66	3.22 (0.584)	1.26	0.1170	153	32.94	3.70 (0.591)	1.74	*0.0335*
PSA-004	162	34.30	1.26 (0.544)	162	35.19	3.23 (0.546)	1.97	*0.0100*	160	34.47	3.37 (0.548)	2.11	*0.0060*
Week 24													
PSA-002	163	34.43	2.00 (0.628)	163	35.11	3.45 (0.631)	1.44	0.0991	161	33.85	5.31 (0.628)	3.31	*0.0002*
PSA-003	153	35.20	2.51 (0.621)	158	34.66	3.71 (0.609)	1.19	0.1559	154	33.02	3.90 (0.614)	1.39	0.1030
PSA-004	162	34.30	1.49 (0.549)	163	35.21	3.40 (0.550)	1.91	*0.0136*	161	34.44	3.65 (0.552)	2.15	*0.0054*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form questionnaire version 2.

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

[b] P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for both apremilast groups in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.6.5, Table 2.6.6, PSA-002 治験総括報告書 Table 49, PSA-003 治験総括報告書 Table 49 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 50.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

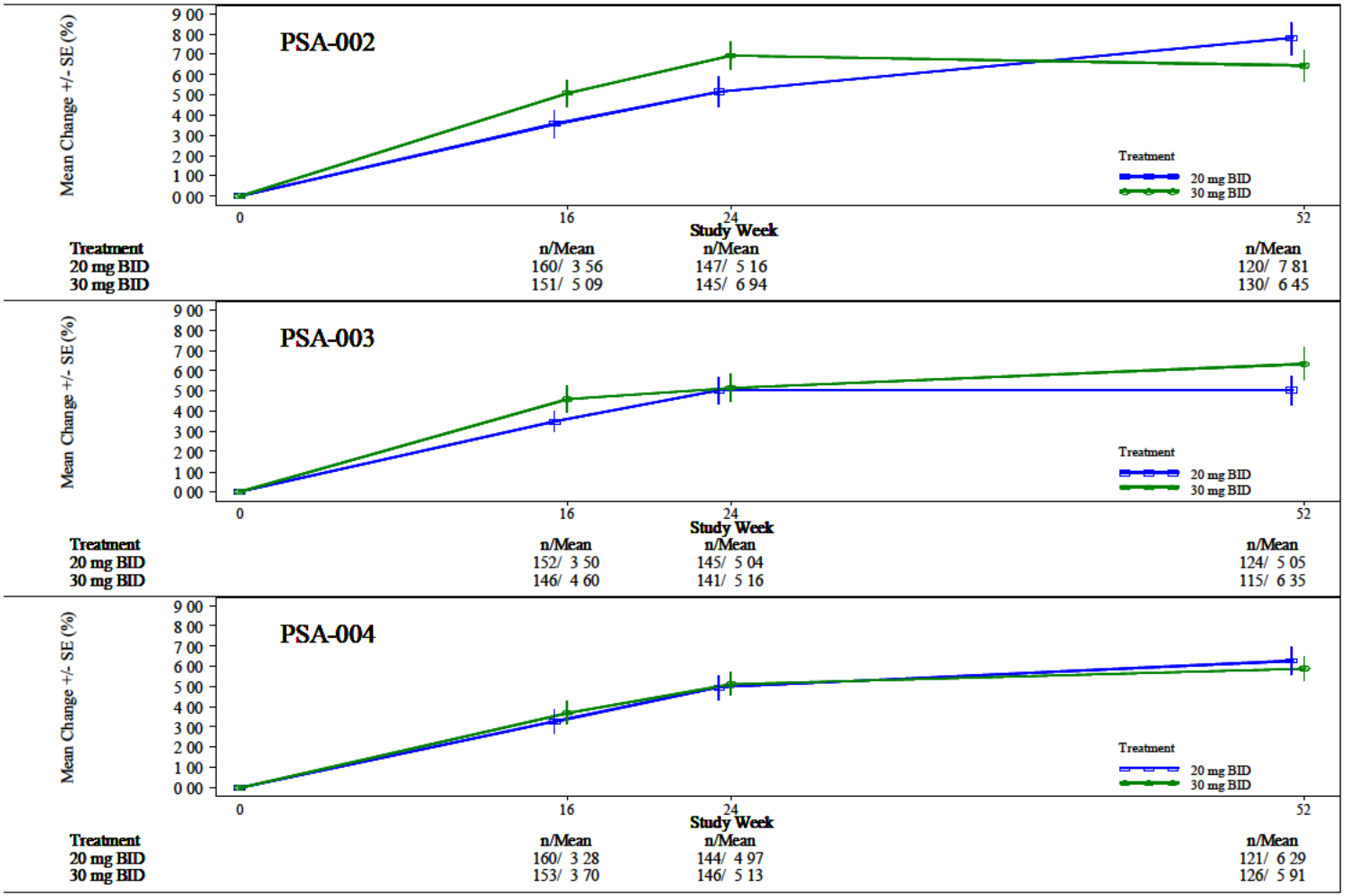
プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで SF-36v2 の PCS スコアは Week 24 から Week 52 までおおむね改善を維持していた（Week 52 のデータに基づく）（Figure 31）。スコアの改善（平均値）は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、いずれの時点でも MCID（2.5 点）と同じか超えていた。

Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者でもスコアは改善し、アプレミラストの治療効果は 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に発現して、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 25、PSA-003 治験総括報告書 Figure 25、PSA-004 治験総括報告書 Figure 25）。

SF-36v2 の MCS スコアは、いずれのアプレミラスト群でも 52 週をとおして悪化しなかった（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1）。

Figure 31:Week 0～52 の SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.1.

3.1.2.4.2.3. SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び PCS スコアの MCID を達成した被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）で MCID（ベースラインから 2.5 点以上の改善）（Revicki, 2008）を達成した被験者の割合は、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、プラセボ群より数値的に高かった（Table 26）。PSA-002 試験の APR 30 BID 群では、Week 16 にプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続していた。また、PSA-002 試験では Week 16 及び 24 に、PSA-003 試験では Week 16 に用量反応性が認められた。

SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）で MCID（ベースラインから 2.5 点以上の改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群では PSA-003 試験の Week 16 に、APR 30 BID 群では PSA-002 試験及び PSA-004 試験の Week 16 及び 24 に、プラセボ群より有意（nominal）に高く、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

Table 26: Week 16 及び 24 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア又は PCS スコアがベースラインから 2.5 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Endpoint	Placebo	APR 20 BID			APR 30 BID		
Visit Study	n/N (%)[a]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Physical Functioning Domain Score ≥ 2.5-point improvement[d]							
Week 16							
PSA-002	65/168 (38.7)	78/168 (46.4)	7.7	0.1540	84/168 (50.0)	11.4	*0.0368*
PSA-003	64/159 (40.3)	73/163 (44.8)	4.5	0.4131	79/162 (48.8)	8.6	0.1192
PSA-004	59/169 (34.9)	65/169 (38.5)	3.4	0.5215	71/167 (42.5)	7.5	0.1573
Week 24							
PSA-002	64/168 (38.1)	74/168 (44.0)	5.9	0.2711	92/168 (54.8)	16.7	*0.0023*
PSA-003	67/159 (42.1)	77/163 (47.2)	5.1	0.3611	74/162 (45.7)	3.7	0.5096
PSA-004	60/169 (35.5)	76/169 (45.0)	9.2	0.0839	77/167 (46.1)	10.4	0.0538
Physical Component Summary Score ≥ 2.5-point improvement[d]							
Week 16							
PSA-002	81/168 (48.2)	87/168 (51.8)	3.6	0.5161	102/168 (60.7)	12.5	*0.0220*
PSA-003	73/159 (45.9)	93/163 (57.1)	11.2	*0.0445*	87/162 (53.7)	7.9	0.1573
PSA-004	67/169 (39.6)	85/169 (50.3)	10.3	0.0549	92/167 (55.1)	15.4	*0.0047*
Week 24							
PSA-002	76/168 (45.2)	85/168 (50.6)	5.3	0.3298	106/168 (63.1)	18.0	*0.0010*
PSA-003	76/159 (47.8)	92/163 (56.4)	8.6	0.1227	85/162 (52.5)	4.7	0.3964
PSA-004	72/169 (42.6)	88/169 (52.1)	9.1	0.0924	99/167 (59.3)	16.5	*0.0026*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; Trt. = treatment; SF-36v2 = 36-Item Short Form Health Survey, version 2.

[a] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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

[c] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant as these were post hoc analyses and there was no adjustment for multiplicity.

[d] A ≥ 2.5-point improvement defined as minimal clinically important difference (MCID) in Revicki, 2008.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.6.7, Table 2.6.8, Table 2.6.9, Table 2.6.10.

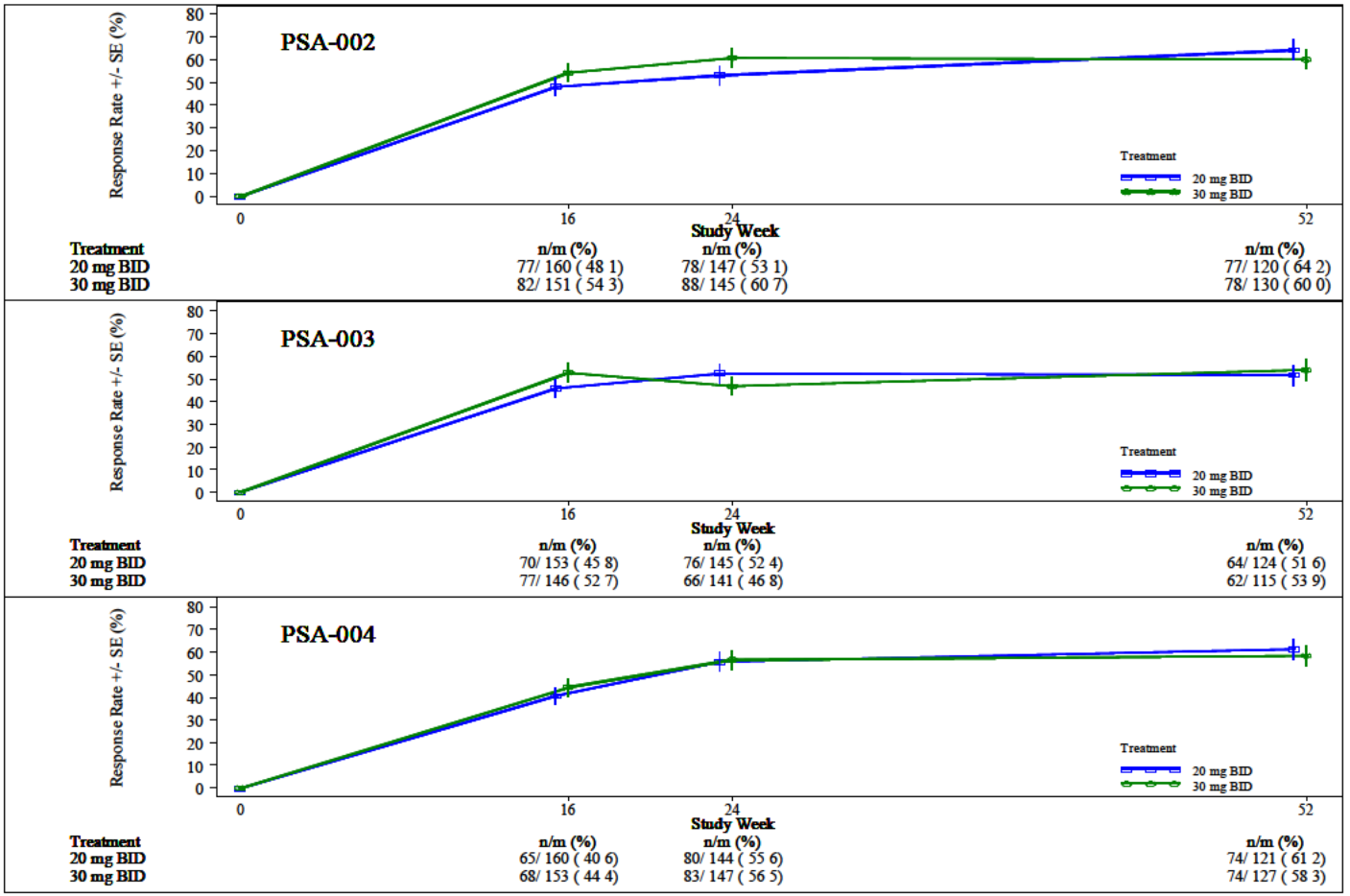
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び PCS スコアの MCID（ベースラインから 2.5 点以上の改善）を達成した被験者の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果をおおむね支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群で SF-36v2 の身体機能ドメインスコアの MCID を達成した被験者の割合は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されており（Figure 32）、Week 52 での割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群でおおむね同じであった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者で SF-36v2 の身体機能ドメインスコアの MCID を達成した割合では、アプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 26、PSA-003 治験総括報告書 Figure 26、PSA-004 治験総括報告書 Figure 26）。

Figure 32:Week 0～52 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア（標準値に基づく）が 2.5 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.

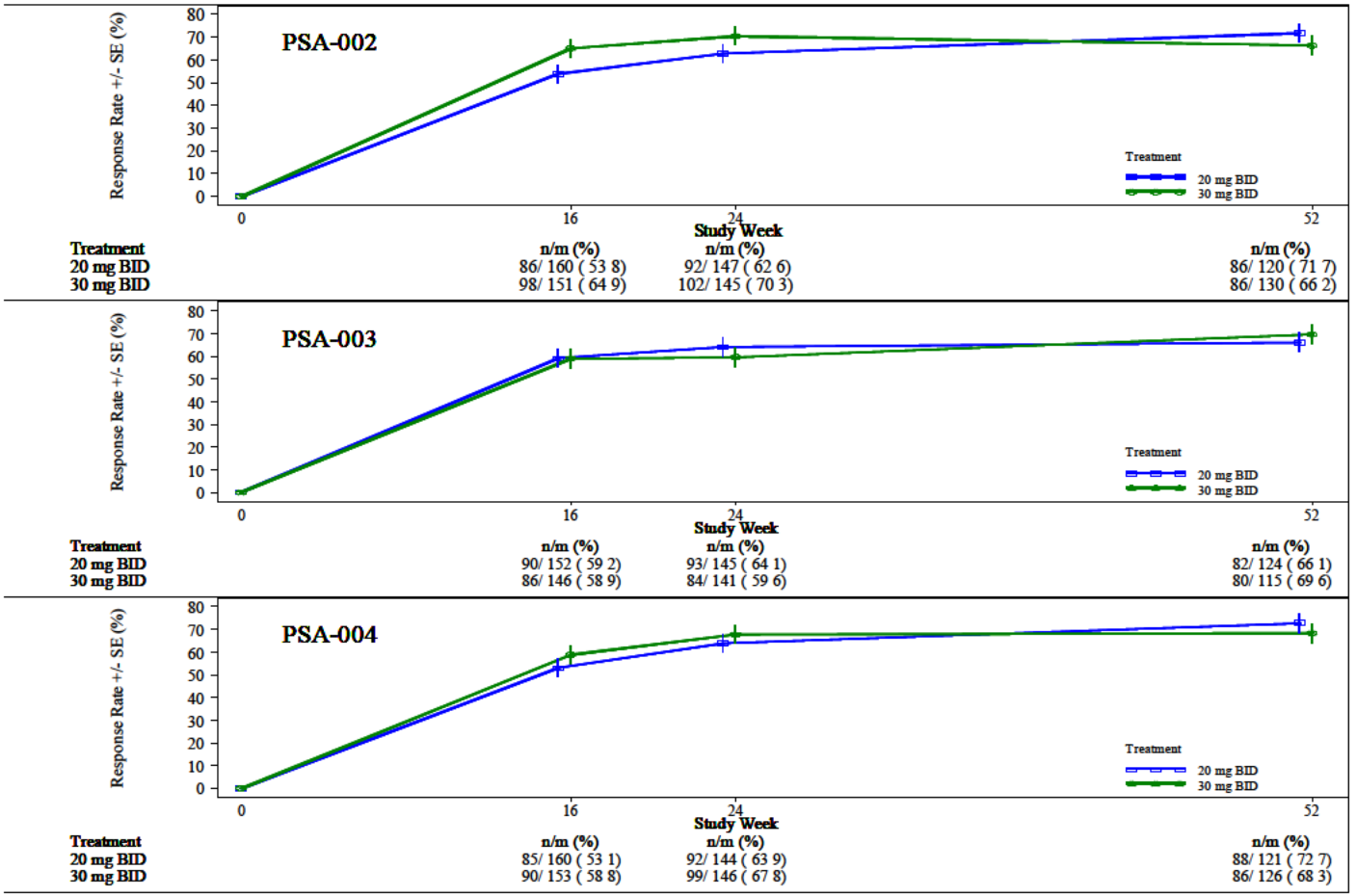
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.53.2.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.53.2.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.53.2.2.

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、SF-36v2 の PCS スコアの MCID を達成した被験者の割合は 3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されており（Figure 33）、Week 52 での割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群でおおむね同じであった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者ではアプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果が支持された（PSA-002 治験総括報告書 Figure 27、PSA-003 治験総括報告書 Figure 27、PSA-004 治験総括報告書 Figure 27）。

Figure 33:Week 0～52 に SF-36v2 の PCS スコア（標準値に基づく）が 2.5 点以上改善した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.

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

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.53.1.2.

3.1.2.4.2.4. FACIT-Fatigue スコア

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

FACIT-Fatigue スコアは、Week 16 では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（増加）し（Table 27）、Week 24 でも改善を持続していた。APR 20 BID 群では、3 試験すべてで Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意な改善は認められなかった。

FACIT-Fatigue スコアの改善の指標には、PsA 患者では MCID がバリデートされていないため、関節リウマチ患者でバリデートされた MCID（ベースラインから 3.56 点の増加と定義）（Cella, 2005）を使用した。Week 16 ではベースラインからの増加量の最小二乗平均値が PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群で MCID を超えており（それぞれ 3.88 及び 3.72）、3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

Table 27: Week 16 及び 24 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[a]	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[a]
Week 16													
PSA-002	162	29.31	1.55 (0.693)	163	32.06	1.68 (0.696)	0.13	0.8919	159	30.06	3.88 (0.695)	2.33	*0.0165*
PSA-003	153	30.63	0.63 (0.724)	157	30.72	0.91 (0.712)	0.27	0.7803	154	29.89	2.75 (0.715)	2.12	*0.0318*
PSA-004	160	28.86	1.18 (0.640)	160	29.88	1.86 (0.643)	0.68	0.4505	160	28.65	3.72 (0.641)	2.54	*0.0049*
Week 24													
PSA-002	163	29.35	1.12 (0.691)	163	32.06	1.52 (0.696)	0.40	0.6791	161	29.96	3.33 (0.690)	2.21	*0.0220*
PSA-003	153	30.63	0.52 (0.721)	157	30.72	0.68 (0.710)	0.16	0.8704	154	29.89	2.65 (0.713)	2.14	*0.0303*
PSA-004	161	28.83	0.83 (0.652)	163	30.01	2.01 (0.651)	1.19	0.1936	161	28.61	3.27 (0.654)	2.44	*0.0078*

APR = apremilast; BID = twice daily; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue subscale; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error.

[a] P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for both apremilast groups in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.12.1, Table 2.12.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 42, PSA-003 治験総括報告書 Table 42, PSA-004 治験総括報告書 Table 42.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

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

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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者でもスコアは改善し、アプレミラストによる治療効果は 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に発現し、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.60.1、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.60.1、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.60.1）。

Table 28: Week 52 までの FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Study Visit	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n	Mean Baseline Value	Mean Change ± SD	n	Mean Baseline Value	Mean Change ± SD
PSA-002						
Week 16	160	32.14	1.65 ± 8.258	151	29.89	4.82 ± 9.977
Week 24	147	32.57	2.59 ± 8.961	144	29.79	4.65 ± 9.614
Week 52	120	32.97	4.27 ± 8.488	128	29.59	3.67 ± 9.078
PSA-003						
Week 16	151	30.78	1.42 ± 8.516	147	29.98	3.57 ± 10.769
Week 24	144	31.19	2.45 ± 9.752	140	29.64	2.94 ± 10.001
Week 52	123	32.16	2.45 ± 9.481	115	29.22	4.38 ± 9.847
PSA-004						
Week 16	158	29.85	1.87 ± 8.266	153	28.83	4.10 ± 8.364
Week 24	144	29.72	3.44 ± 8.549	147	28.37	4.76 ± 8.223
Week 52	121	29.72	4.78 ± 8.526	127	27.98	6.20 ± 8.679

APR = apremilast; BID = twice daily; SD = standard deviation.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.60.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.60.1 及び PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.60.1.

FACIT-Fatigue スコアの MCID（3.56 点以上の改善）を達成した被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

MCID を達成した被験者の割合は、Week 16 では 3 試験すべての APR 30 BID 群でプラセボ群より高く（PSA-004 試験では有意［nominal］）（post hoc 解析）（Table 29）、Week 24 でも改善がほぼ持続していた（PSA-003 試験及び PSA-004 試験では有意［nominal］）。また、用量反応性が認められた。

Table 29: Week 16 及び 24 に FACIT-Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo n/N (%)[a]	APR 20 BID n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	APR 30 BID n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16							
PSA-002	64/168 (38.1)	53/168 (31.5)	-6.6	0.2010	79/168 (47.0)	9.3	0.0803
PSA-003	53/159 (33.3)	53/163 (32.5)	-0.7	0.8917	70/162 (43.2)	10.0	0.0641
PSA-004	61/169 (36.1)	67/169 (39.6)	3.4	0.5155	78/167 (46.7)	11.0	*0.0413*
Week 24							
PSA-002	60/168 (35.7)	53/168 (31.5)	-4.2	0.4096	73/168 (43.5)	8.2	0.1195
PSA-003	48/159 (30.2)	49/163 (30.1)	-0.1	0.9818	68/162 (42.0)	12.0	*0.0247*
PSA-004	57/169 (33.7)	67/169 (39.6)	5.8	0.2697	80/167 (47.9)	14.4	*0.0075*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; Trt. = treatment; VAS = visual analog scale

[a] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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

[c] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in italics for the pooled analysis are ≤ 0.050 and considered nominally significant as there was no adjustment for multiplicity.

Note : 3.56-point improvement defined as minimum clinically important difference (MCID) in Cella, 2005.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.12.4, Table 2.12.5.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での FACIT-Fatigue スコアの MCID（3.56 点の改善）を達成した被験者の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、FACIT-Fatigue スコアの MCID を達成した割合は 3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されており（Table 30）、Week 52 での割合は PSA-003 試験及び PSA-004 試験では APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であり、PSA-002 試験では APR 20 BID 群で APR 30 BID 群より高かった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者ではアプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.60.2、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.60.2、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.60.2）。

Table 30: Week 0～52 に FACIT-Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Study Visit	n/m (%)	
	APR 20 BID	APR 30 BID
PSA-002		
Week 16	53/160 (33.1)	78/151 (51.7)
Week 24	58/147 (39.5)	70/144 (48.6)
Week 52	64/120 (53.3)	58/128 (45.3)
PSA-003		
Week 16	50/151 (33.1)	68/147 (46.3)
Week 24	57/144 (39.6)	59/140 (42.1)
Week 52	51/123 (41.5)	52/115 (45.2)
PSA-004		
Week 16	67/158 (42.4)	74/153 (48.4)
Week 24	66/144 (45.8)	79/147 (53.7)
Week 52	64/121 (52.9)	73/127 (57.5)

APR = apremilast; BID = twice daily; FACIT-Fatigue = Functional Assessment in Chronic Illness Therapy – Fatigue subscale; n/m = number of responders/number of subjects with a baseline value and a postbaseline value at the visit (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question).
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.60.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.60.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.60.2.

3.1.2.4.3. 疾患活動性のその他の指標

3.1.2.4.3.1. PASI-75、PASI-50 及び PASI スコアのベースラインからの変化量

PASI-75 又は PASI-50 を達成した被験者（PASI-75/50 反応率）の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がある活動性 PsA を有する被験者の 45.0%～53.5%は、ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上であり（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 4）、これらの被験者での Week 16 の PASI-75 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に高かった（Table 31）。APR 20 BID 群では 3 試験すべてでプラセボ群より有意（nominal）に高く、APR 30 BID 群では PSA-004 試験で統計学的に有意に（副次評価項目、多重性調整）、PSA-002 試験及び PSA-003 試験で有意（nominal）（多重性調整なし）に高かった。これらの有意な効果は、APR 20 BID 群では PSA-002 試験及び PSA-003 試験、APR 30 BID 群では 3 試験すべてで Week 24 でも持続しており、3 試験すべてで Week 16 及び 24 に用量反応性が認められた。

これらの結果は、Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合の NRI 法を用いた解析（5.3.5.3.2 項有効性併合解析［PsA］Table 2.13.3.1）により支持された。

Table 31: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit / Study	Placebo		APR 20 BID				APR 30 BID			
	Median BL PASI Score[a]	PASI-75 n/N (%)[b]	Median BL PASI Score[a]	PASI-75 n/N (%)[b]	Trt. Effect[c]	P-value[c]	Median BL PASI Score[a]	PASI-75 n/N (%)[b]	Trt. Effect[c]	P-value[d]
Week 16										
PSA-002	5.50	3/68 (4.4)	4.60	16/77 (20.8)	16.2	*0.0038*	5.80	18/82 (22.0)	17.6	*0.0022*
PSA-003	5.40	2/74 (2.7)	5.20	15/80 (18.8)	16.2	*0.0014*	5.60	17/77 (22.1)	19.7	*0.0002*
PSA-004	5.15	7/89 (7.9)	5.70	19/91 (20.9)	13.0	*0.0134*	5.80	20/90 (22.2)	14.6	**0.0062**
Week 24										
PSA-002	5.50	3/68 (4.4)	4.55	13/77 (16.9)	12.5	*0.0177*	5.85	17/82 (20.7)	16.4	*0.0032*
PSA-003	5.40	3/74 (4.1)	5.20	20/80 (25.0)	21.2	*0.0002*	5.50	21/77 (27.3)	23.6	*0.0001*
PSA-004	5.15	10/89 (11.2)	5.70	20/91 (22.0)	10.8	0.0515	5.65	23/90 (25.6)	14.8	*0.0099*

APR = apremilast; BID = twice daily; BL = Baseline; BSA = body surface area; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI-75 = ≥ 75% improvement in PASI; Trt. = treatment

[a] Baseline scores provided for subjects who had a postbaseline assessment, which may differ from the number of subjects evaluable for PASI-75 due to imputation for missing data.

[b] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.13.3, Table 2.13.4, PSA-002 治験総括報告書 Table 44, PSA-002 治験総括報告書 Table 45, PSA-003 治験総括報告書 Table 44, PSA-003 治験総括報告書 Table 45, PSA-004 治験総括報告書 Table 44 PSA-002 治験総括報告書 Table 45.

PASI-50 は一般的に乾癬での MCID と考えられており、皮膚症状を有する PsA 患者での意義のある改善を示す（Carlin, 2004）。Week 16 及び 24 の PASI-50 反応率は、APR 20 BID 群では PSA-002 試験及び PSA-003 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高く（post hoc 解析）、APR 30 BID 群では 3 試験すべてでプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 32）、用量反応性が認められた。

Table 32: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI-50 反応率（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo n/N (%)[a]	APR 20 BID			APR 30 BID		
		n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16							
PSA-002	11/68 (16.2)	24/77 (31.2)	14.9	*0.0373*	36/82 (43.9)	27.8	*0.0003*
PSA-003	10/74 (13.5)	27/80 (33.8)	20.9	*0.0022*	33/77 (42.9)	29.9	*< 0.0001*
PSA-004	22/89 (24.7)	31/91 (34.1)	9.4	0.1677	38/90 (42.2)	17.9	*0.0105*
Week 24							
PSA-002	12/68 (17.6)	25/77 (32.5)	14.8	*0.0430*	41/82 (50.0)	32.4	*< 0.0001*
PSA-003	11/74 (14.9)	33/80 (41.3)	27.3	*0.0002*	35/77 (45.5)	31.3	*< 0.0001*
PSA-004	22/89 (24.7)	31/91 (34.1)	9.4	0.1690	39/90 (43.3)	18.8	*0.0081*

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI-50 = ≥ 50% improvement in Psoriasis Area and Severity Index; Trt. = treatment

[a] For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed prior to EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value prior to the visit in question. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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

[c] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use and (for Study PSA-004 only) baseline BSA with psoriasis. P-values in italics for the pooled analysis are ≤ 0.050 and considered nominally significant as there was no adjustment for multiplicity.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.13.5, Table 2.13.6.

これらの結果は、Week 16 の PASI-50 反応率の NRI 法を用いた解析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.13.5.1）により支持された。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

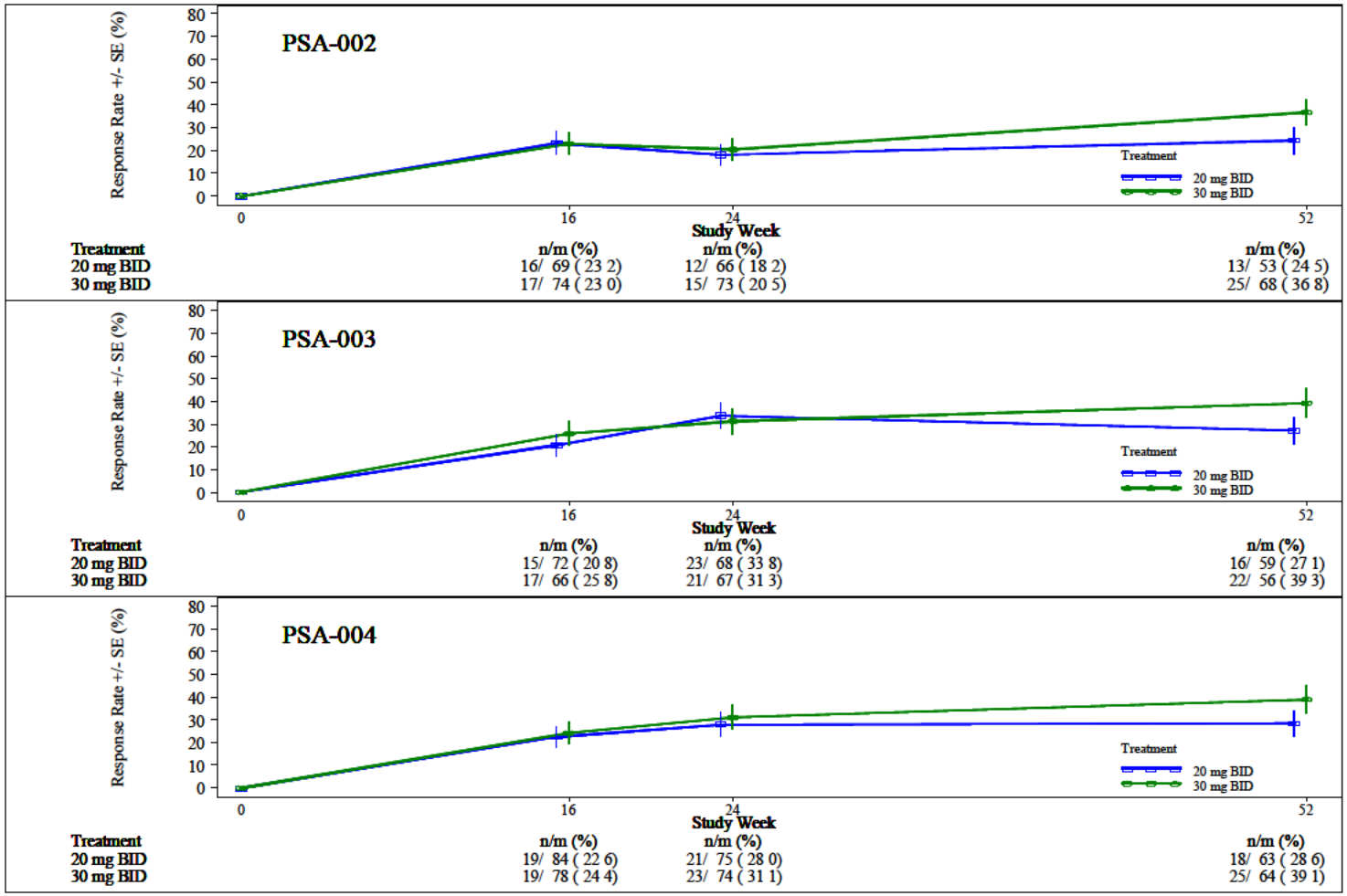
AAR 集団での PASI-75 の解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群での PASI-75 反応率の割合は 3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されており（Figure 34）、Week 52 での割合は APR 20 BID 群では 24.5%～28.6%、APR 30 BID 群では 36.8%～39.3%であった。これらの結果は、AAR 集団で Week 0～52 に PASI-50 を達成した被験者の割合（観察されたデータを使用）（Figure 35）により支持された。

Week 52 の PASI-50/75 反応率には、3 試験すべてで用量反応性が認められた。

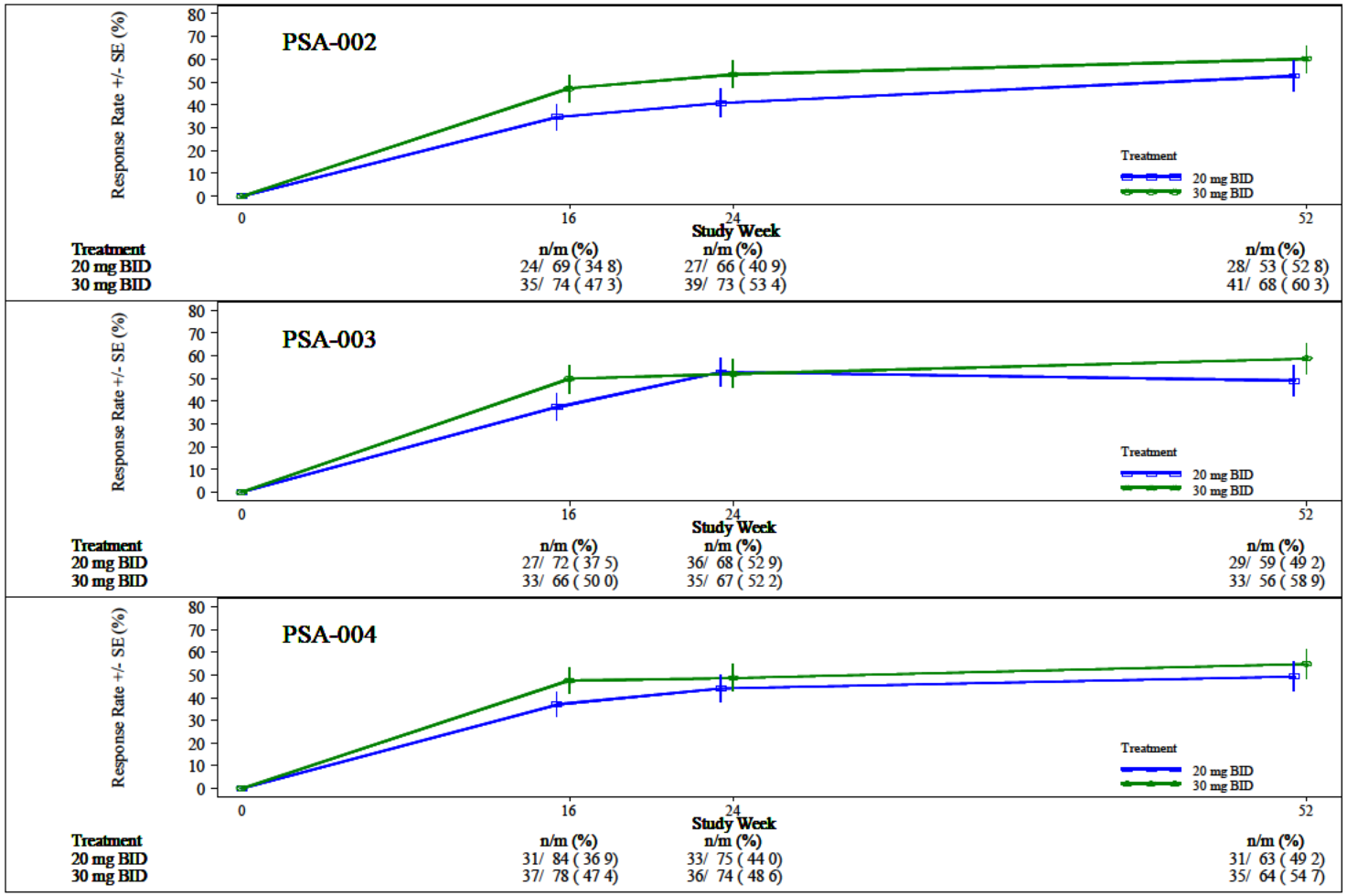
プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）では、PASI スコアを評価された被験者が少なかったため意味のある結論を出すことはできなかった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 28 及び Figure 29、PSA-003 治験総括報告書 Figure 28 及び Figure 29、PSA-004 治験総括報告書 Figure 28 及び Figure 29）。

Figure 34:Week 0～52 の PASI-75 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PASI-75 = Psoriasis Area and Severity Index improvement ≥ 75%; SE = standard error.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.61.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.61.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.61.2.

Figure 35:Week 0～52 の PASI-50 反応率（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PASI-50 = Psoriasis Area and Severity Index improvement ≥ 50%; SE = standard error.

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

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.61.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.61.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.61.1.

PASI スコアのベースラインからの変化率

プラセボ対照期間（Week 0～24）

Week 16 及び 24 の PASI スコアは、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべてで治療及び用量に依存して低下した（Table 33）。ただし、ベースラインの PASI スコアが低かった集団（中央値：4.55～5.80、平均値：7.36～9.17［2.7.3【乾癬性関節炎】6 項 Table 4］）での結果であることに留意が必要である。また、3 試験すべてで用量反応性が認められた。

Table 33: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16 及び 24 の PASI スコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID			APR 30 BID		
	n[a]	Median Baseline Value	Median % Change	n[a]	Median Baseline Value	Median % Change	n[a]	Median Baseline Value	Median % Change
Week 16									
PSA-002	63	5.50	-8.82	71	4.60	-28.57	79	5.80	-45.45
PSA-003	69	5.40	7.12	77	5.20	-25.00	66	5.60	-49.67
PSA-004	82	5.15	-19.24	84	5.70	-31.82	83	5.80	-41.84
Week 24									
PSA-002	63	5.50	-8.16	72	4.55	-28.72	80	5.85	-51.36
PSA-003	69	5.40	7.01	77	5.20	-42.00	69	5.50	-50.00
PSA-004	82	5.15	-22.59	84	5.70	-33.90	84	5.65	-43.54

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

[a] Includes subjects with both a Baseline and post-Baseline assessment at or prior to the time point.

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.13.1, Table 2.13.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 45, PSA-003 治験総括報告書 Table 45, PSA-004 治験総括報告書 Table 45.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団（観察されたデータを使用）での PASI スコアのベースラインからの変化率の解析結果は、上述の FAS（LOCF）での結果を支持するものであった。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、3 試験すべてで PASI スコアの改善が Week 24 から Week 52 まで持続していた（Table 34）。3 試験すべてで Week 52 での変化率に用量反応性が認められた。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）では、PASI スコアを評価された被験者が少なかったため意味のある結論を出すことはできなかった。

Table 34: ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 0～52 の PASI スコアのベースラインからの変化率の中央値（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Study Visit	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n[a]	Median Baseline Value	Median % Change	n[a]	Median Baseline Value	Median % Change
PSA-002						
Week 16	69	4.70	-28.88	74	5.85	-47.24
Week 24	66	4.95	-35.34	73	5.90	-52.73
Week 52	53	4.90	-55.00	68	5.95	-60.43
PSA-003						
Week 16	72	5.10	-31.50	66	5.60	-49.67
Week 24	68	4.90	-56.51	67	5.70	-55.84
Week 52	59	4.90	-48.98	56	5.75	-59.10
PSA-004						
Week 16	84	5.70	-31.82	78	5.95	-42.48
Week 24	75	5.40	-42.50	74	5.50	-47.87
Week 52	63	5.80	-48.57	64	5.95	-67.37

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.
[a] Includes subjects with both a Baseline and post-Baseline assessment at the time point (including subjects who discontinued early between the preceding time point and the time point in question).
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.61.3, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.61.3, and PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.61.3.

3.1.2.4.3.2. Modified PsARC の反応

プラセボ対照期間（Week 0～24）

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

Table 35: Week 16 及び 24 に modified PsARC の反応を達成した被験者の割合（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n/N (%)[a]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n/N (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16							
PSA-002	50/168 (29.8)	65/168 (38.7)	8.9	0.0862	78/168 (46.4)	16.7	**0.0017**
PSA-003	53/159 (33.3)	78/163 (47.9)	14.7	*0.0071*	78/162 (48.1)	14.9	**0.0065**
PSA-004	46/169 (27.2)	64/169 (37.9)	10.4	*0.0372*	88/167 (52.7)	25.4	**< 0.0001**
Week 24							
PSA-002	31/168 (18.5)	52/168 (31.0)	12.4	*0.0079*	72/168 (42.9)	24.6	*< 0.0001*
PSA-003	39/159 (24.5)	65/163 (39.9)	15.5	*0.0026*	52/162 (32.1)	7.8	0.1195
PSA-004	39/169 (23.1)	54/169 (32.0)	8.7	0.0661	74/167 (44.3)	21.2	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; Trt. = treatment.

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

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

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.4.1, Table 2.4.2.

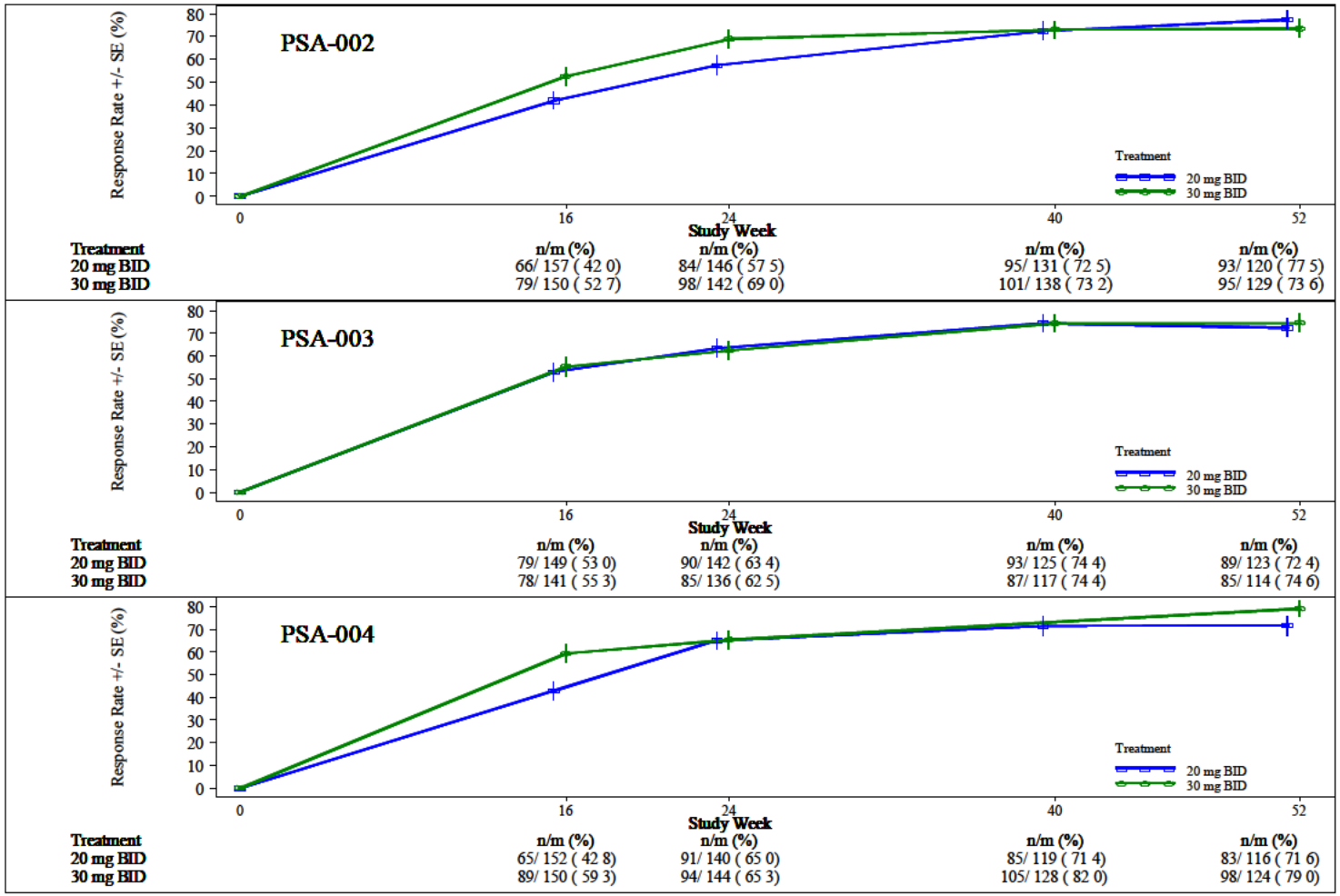
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者では、アプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 30、PSA-003 治験総括報告書 Figure 30、PSA-004 治験総括報告書 Figure 30）。

Figure 36:Week 0～52 に modified PsARC の反応を示した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SE = standard error.

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

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.54, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.54, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.54.

3.1.2.4.3.3. CDAI スコア

プラセボ対照期間（Week 0～24）

CDAI スコアは、Week 16 では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験のうち PSA-002 試験及び PSA-003 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し（Table 36）、Week 24 では 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善した。ベースラインからの変化量には PSA-002 試験及び PSA-004 試験で用量反応性が認められた。

CDAI スコアのカテゴリー解析では、3 試験すべてで Week 16 及び 24 にアプレミラスト群でプラセボ群より大きく改善しており（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 9）、疾患活動性が高い（CDAI スコア> 22）被験者の割合は、Week 16 ではプラセボ群では約 5%～16%、APR 20 BID 群では 17%～28%、APR 30 BID 群では 25%～35%ベースラインより低下した。

これに応じて、疾患活動性が低い（2.8 < CDAI スコア≤ 10）又は寛解（CDAI スコア≤ 2.8）の被験者の割合は、Week 16 ではプラセボ群では約 6%～16%、APR 20 BID 群では約 21%～24%、APR 30 BID 群では約 22%～28%ベースラインより増加し、これらの改善は Week 24 でもおおむね持続していた。このことから、主観的尺度（被験者及び医師による疾患活動性の全般評価）及び客観的尺度（圧痛及び腫脹関節数）で評価した疾患活動性は、アプレミラストが投与された被験者でプラセボが投与された被験者より全般的に改善することが示された。

Table 36:Week 16 及び 24 の CDAI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[a]	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[a]
Week 16													
PSA-002	158	29.80	-3.84 (0.929)	160	28.45	-8.24 (0.926)	-4.39	*0.0007*	158	29.32	-8.72 (0.923)	-4.88	*0.0002*
PSA-003	149	25.20	-3.30 (0.871)	155	25.50	-7.75 (0.851)	-4.45	*0.0002*	146	26.82	-6.81 (0.869)	-3.51	*0.0035*
PSA-004	159	24.85	-2.76 (0.869)	154	26.16	-4.61 (0.886)	-1.85	0.1325	156	25.93	-7.70 (0.881)	-4.94	*0.0001*
Week 24													
PSA-002	158	29.80	-3.14 (0.965)	161	28.42	-7.55 (0.958)	-4.41	*0.0010*	161	29.48	-9.52 (0.949)	-6.38	*<0.0001*
PSA-003	149	25.20	-3.21 (0.884)	155	25.50	-7.71 (0.864)	-4.50	*0.0002*	148	26.89	-6.35 (0.878)	-3.14	*0.0097*
PSA-004	159	24.85	-2.53 (0.889)	156	26.07	-5.18 (0.900)	-2.65	*0.0349*	158	25.88	-7.81 (0.895)	-5.27	*<0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error

[a] P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for both apremilast groups in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.9.1, Table 2.9.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 47, PSA-003 治験総括報告書 Table 47, PSA-004 治験総括報告書 Table 47.

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者でも、ベースラインからの変化量によるアプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.57.1、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.57.1、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.57.1）。

Table 37: Week 0～52 の CDAI スコアのベースラインからの変化量（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Study Visit	APR 20 BID			APR 30 BID		
	n	Mean Baseline Value	Mean Change ± SD	n	Mean Baseline Value	Mean Change ± SD
PSA-002						
Week 16	157	28.54	-8.40 ± 13.698	150	29.69	-9.37 ± 11.047
Week 24	146	28.22	-10.66 ± 12.478	142	29.81	-13.70 ± 12.129
Week 40	131	28.17	-15.20 ± 12.573	138	29.70	-14.63 ± 11.278
Week 52	120	28.63	-15.41 ± 13.039	129	29.89	-14.54 ± 12.009
PSA-003						
Week 16	149	25.50	-8.35 ± 10.605	141	27.07	-7.70 ± 11.424
Week 24	142	25.00	-10.58 ± 10.322	136	27.46	-10.68 ± 9.941
Week 40	125	24.91	-12.77 ± 10.383	117	26.93	-13.71 ± 10.169
Week 52	123	24.78	-12.03 ± 10.492	114	27.40	-14.38 ± 11.531
PSA-004						
Week 16	152	26.22	-4.96 ± 12.649	150	25.80	-8.20 ± 11.009
Week 24	140	26.10	-9.74 ± 10.832	144	26.15	-10.62 ± 10.520
Week 40	119	26.82	-13.65 ± 12.340	128	25.95	-14.25 ± 10.601
Week 52	116	26.79	-12.86 ± 12.654	124	26.05	-14.14 ± 11.354

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SE = standard error.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.57.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.57.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.57.1.

AAR 集団での CDAI スコアのカテゴリー解析結果（観察されたデータを使用）は、上述の FAS（LOCF を使用）での結果を支持するものであった。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で寛解（CDAI スコア≤ 2.8）を示した被験者の割合は、Week 24 から Week 52 まで維持していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.57.2、PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.57.2、PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.57.2）。プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）で寛解した（CDAI スコア≤ 2.8）割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった。

3.1.2.4.3.4. DAS28（CRP）

プラセボ対照期間（Week 0～24）

DAS28（CRP）は、Week 16 では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）

に改善し、Week 24 でも持続していた（Table 38）。また、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 のいずれでも用量反応性が認められた。

DAS28（CRP）のカテゴリー解析では 3 試験すべてで、Week 16 及び 24 にアプレミラスト群でプラセボ群より良好に改善しており（Table 39）、疾患活動性が高い（DAS28［CRP］＞5.1）被験者の割合は、Week 16 ではプラセボ群は約 1%～8%、APR 20 BID 群は約 6%～16%、APR 30 BID 群は約 16%～25%ベースラインより減少した。

これに応じて、疾患活動性が低い（2.6≤DAS28［CRP］＜3.2）又は寛解（DAS28［CRP］＜2.6）の被験者の割合は、Week 16 に、プラセボ群では約 8%～13%、APR 20 BID 群では約 18%～20%、APR 30 BID 群では約 18%～23%ベースラインより増加し、寛解を示した被験者の割合は Week 16 と 24 のいずれでも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。このことから、主観的尺度（被験者による疾患活動性の全般評価）及び客観的尺度（圧痛関節数、腫脹関節数及び CRP）で評価した疾患活動性は、アプレミラストが投与された被験者でプラセボが投与された被験者より全般的に改善することが示された。

Table 38: Week 16 及び 24 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo			APR 20 BID					APR 30 BID				
	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[a]	n	Mean Baseline Value	LS Mean Change (SE)	LS Mean Difference	P-value[a]
Week 16													
PSA-002	159	4.89	-0.26 (0.082)	161	4.74	-0.73 (0.082)	-0.47	*< 0.0001*	154	4.85	-0.79 (0.083)	-0.53	*< 0.0001*
PSA-003	150	4.51	-0.27 (0.082)	156	4.57	-0.74 (0.080)	-0.47	*< 0.0001*	151	4.68	-0.67 (0.080)	-0.40	*0.0004*
PSA-004	163	4.51	-0.28 (0.084)	160	4.60	-0.54 (0.085)	-0.27	*0.0237*	160	4.60	-0.74 (0.085)	-0.47	*0.0001*
Week 24													
PSA-002	161	4.91	-0.20 (0.087)	161	4.74	-0.66 (0.087)	-0.46	*0.0002*	159	4.87	-0.90 (0.087)	-0.70	*< 0.0001*
PSA-003	150	4.51	-0.27 (0.084)	157	4.57	-0.73 (0.082)	-0.45	*0.0001*	152	4.67	-0.65 (0.083)	-0.38	*0.0011*
PSA-004	163	4.51	-0.27 (0.087)	161	4.59	-0.57 (0.088)	-0.30	*0.0147*	161	4.60	-0.75 (0.087)	-0.48	*0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score; FAS = full analysis set; LS Mean = least-squares mean; LOCF = last observation carried forward; SE = standard error.

a P-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and (for Study PSA-004 only) involvement of ≥ 3% body surface area with psoriasis at Baseline as factors, and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 for both apremilast groups in Study PSA-002; after secondary endpoint #2 for the APR 20 BID treatment group and #5 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-003; and after the primary endpoint for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004.

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.10.1, Table 2.10.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 49, PSA-003 治験総括報告書 Table 49, PSA-004 治験総括報告書 Table 49.

Table 39: ベースライン、Week 16 及び 24 の DAS28（CRP）のカテゴリー解析（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit DAS28(CRP) Score Category	Number (%) of Subjects								
	PSA-002			PSA-003			PSA-004		
	Placebo N = 168	APR 20 BID N = 168	APR 30 BID N = 168	Placebo N = 159	APR 20 BID N = 163	APR 30 BID N = 162	Placebo N = 169	APR 20 BID N = 169	APR 30 BID N = 167
Baseline									
< 2.6	3 (1.8)	6 (3.6)	2 (1.2)	7 (4.4)	6 (3.7)	3 (1.9)	6 (3.6)	4 (2.4)	1 (0.6)
≥ 2.6 to < 3.2	4 (2.4)	7 (4.2)	8 (4.8)	5 (3.1)	11 (6.7)	6 (3.7)	9 (5.3)	14 (8.3)	9 (5.4)
≥ 3.2 to ≤ 5.1	89 (53.0)	91 (54.2)	84 (50.0)	104 (65.4)	100 (61.3)	93 (57.4)	112 (66.3)	102 (60.4)	107 (64.1)
> 5.1	71 (42.3)	63 (37.5)	74 (44.0)	41 (25.8)	45 (27.6)	57 (35.2)	42 (24.9)	49 (29.0)	50 (29.9)
Missing	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.9)	0	0	0
Week 16									
< 2.6	6 (3.6)	22 (13.1)	22 (13.1)	13 (8.2)	29 (17.8)	20 (12.3)	14 (8.3)	30 (17.8)	32 (19.2)
≥ 2.6 to < 3.2	14 (8.3)	22 (13.1)	18 (10.7)	20 (12.6)	20 (12.3)	23 (14.2)	19 (11.2)	21 (12.4)	17 (10.2)
≥ 3.2 to ≤ 5.1	82 (48.8)	82 (48.8)	82 (48.8)	84 (52.8)	83 (50.9)	79 (48.8)	90 (53.3)	70 (41.4)	88 (52.7)
> 5.1	58 (34.5)	36 (21.4)	32 (19.0)	34 (21.4)	24 (14.7)	30 (18.5)	40 (23.7)	39 (23.1)	23 (13.8)
Missing	8 (4.8)	6 (3.6)	14 (8.3)	8 (5.0)	7 (4.3)	10 (6.2)	6 (3.6)	9 (5.3)	7 (4.2)
Week 24									
< 2.6	7 (4.2)	21 (12.5)	32 (19.0)	17 (10.7)	27 (16.6)	24 (14.8)	20 (11.8)	36 (21.3)	34 (20.4)
≥ 2.6 to < 3.2	11 (6.5)	17 (10.1)	19 (11.3)	14 (8.8)	24 (15.3)	20 (12.3)	15 (8.9)	13 (7.7)	20 (12.0)
≥ 3.2 to ≤ 5.1	82 (48.8)	88 (52.4)	77 (45.8)	85 (53.5)	82 (50.3)	79 (48.8)	86 (50.9)	73 (43.2)	79 (47.3)
> 5.1	62 (36.9)	36 (21.4)	31 (18.5)	36 (22.6)	23 (14.1)	30 (18.5)	42 (24.9)	39 (23.1)	28 (16.8)
Missing	6 (3.6)	6 (3.6)	9 (5.4)	7 (4.4)	6 (3.7)	9 (5.6)	6 (3.6)	8 (4.7)	6 (3.6)

APR = apremilast; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; DAS28 = disease activity score; FAS = full analysis set.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 50, PSA-003 治験総括報告書 Table 50, PSA-004 治験総括報告書 Table 50.

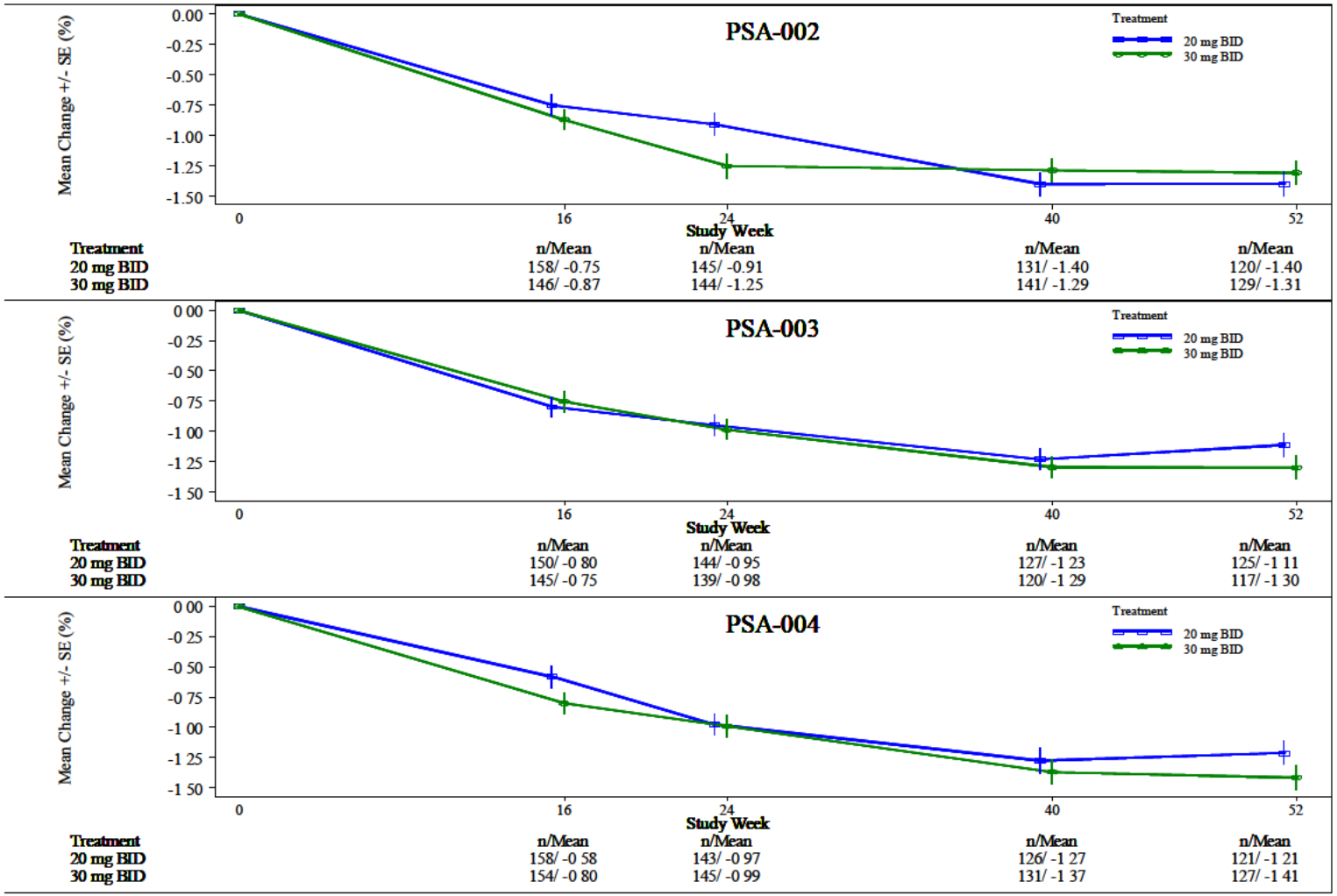
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者でも、変化量でアプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 31、PSA-003 治験総括報告書 Figure 31、PSA-004 治験総括報告書 Figure 31）。

Figure 37:Week 0～52 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score using CRP as acute phase reactant; SE = standard error.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.58.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.58.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.58.1.

AAR 集団での DAS28（CRP）のカテゴリー解析に（観察されたデータを使用）よって、上述の FAS（LOCF を使用）での結果が支持された。

プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で寛解した（DAS28［CRP］＜2.6）被験者の割合は、3 試験すべてで、Week 24 から Week 52 まで維持していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 51、PSA-003 治験総括報告書 Table 51、PSA-004 治験総括報告書 Table 51）。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）で寛解した（DAS28［CRP］＜2.6）被験者の割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Table 51、PSA-003 治験総括報告書 Table 51、PSA-004 治験総括報告書 Table 51）。

3.1.2.4.3.5. EULAR

プラセボ対照期間（Week 0～24）

EULAR で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、Week 16 では、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 40）、治療効果は Week 24 でも持続しており、PSA-002 試験及び PSA-004 試験では Week 16 及び 24 のいずれも用量反応性が認められた。

Table 40:Week 16 及び 24 に EULAR で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）

Visit Study	Placebo n/N (%)[a]	APR 20 BID n/N (%)[a]	APR 20 BID Trt. Effect[b]	APR 20 BID P-value[c]	APR 30 BID n/N (%)[a]	APR 30 BID Trt. Effect[b]	APR 30 BID P-value[c]
Week 16							
PSA-002	50/168 (29.8)	78/168 (46.4)	16.6	*0.0017*	82/168 (48.8)	19.2	*0.0003*
PSA-003	50/159 (31.4)	87/163 (53.4)	22.1	*0.0001*	79/162 (48.8)	17.5	*0.0014*
PSA-004	49/169 (29.0)	68/169 (40.2)	11.0	*0.0309*	86/167 (51.5)	22.5	*< 0.0001*
Week 24							
PSA-002	27/168 (16.1)	51/168 (30.4)	14.2	*0.0020*	71/168 (42.3)	26.3	*< 0.0001*
PSA-003	34/159 (21.4)	68/163 (41.7)	20.5	*0.0001*	54/162 (33.3)	12.1	*0.0142*
PSA-004	34/169 (20.1)	54/169 (32.0)	11.7	*0.0123*	71/167 (42.5)	22.5	*< 0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; EULAR = European League Against Rheumatism; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; Trt. = treatment.

[a] Subjects who discontinued early prior to the respective visits, subjects who escaped early at Week 16 (for the Week 24 analyses), and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders. Joints temporarily or permanently not assessable at baseline were excluded from joint count. For other unassessed joints at baseline, the joint assessment at the Screening visit, if assessed, was used as the Baseline assessment; otherwise, the joint was excluded from joint count. The last observed joint assessment (at baseline or postbaseline) was used for joints unassessed at the respective visits. There was no imputation for other missing 28-joint Disease Activity Score (DAS28[CRP]) component scores.

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

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.11.1, Table 2.11.2.

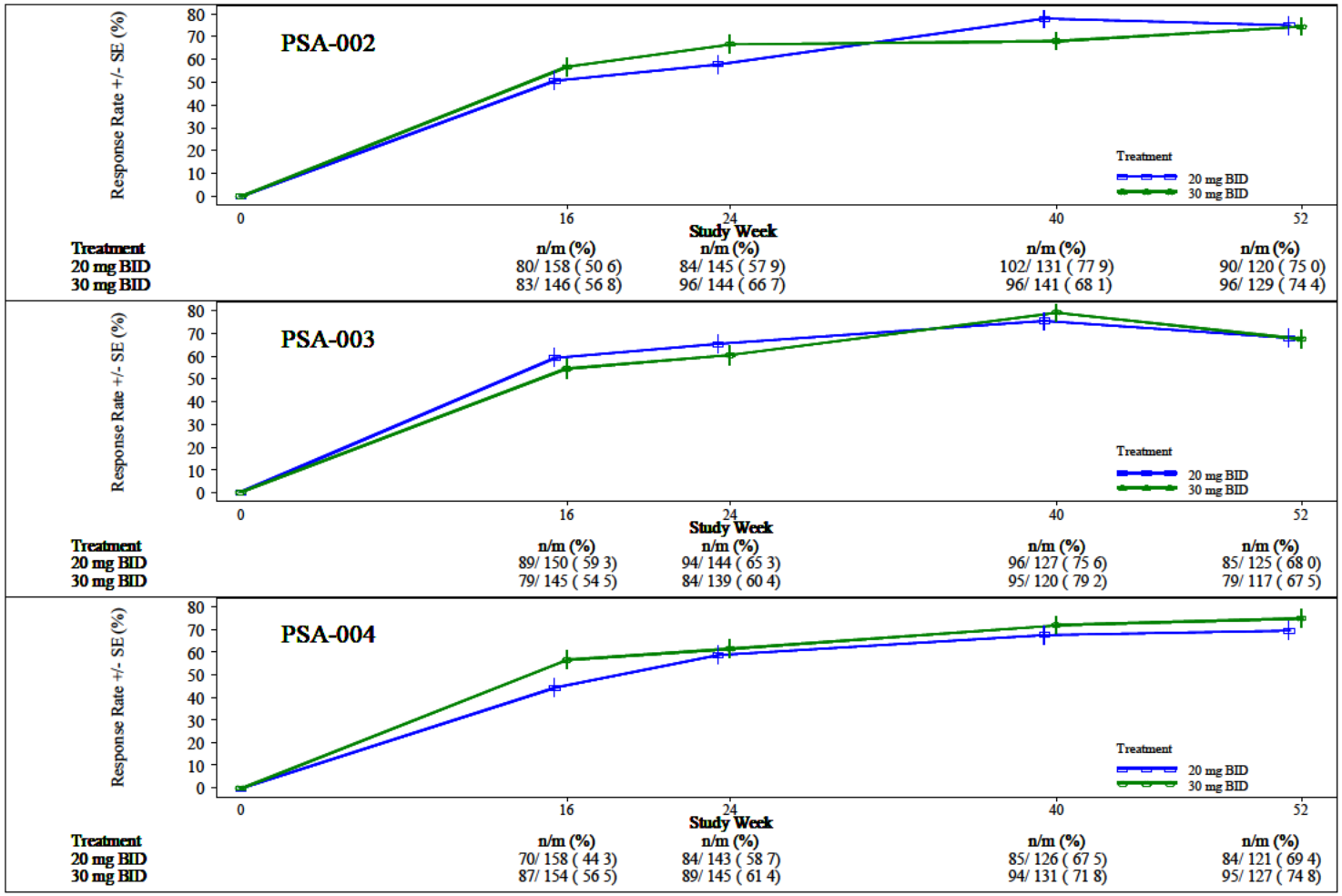
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

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

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者では、アプレミラストによる治療効果が 28 週後（PBO/XO 群）又は 36 週後（PBO/EE 群）に認められ、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持していた（PSA-002 治験総括報告書 Figure 32、PSA-003 治験総括報告書 Figure 32、PSA-004 治験総括報告書 Figure 32）。

Figure 38:Week 0～52 に EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合（AAR 集団のうちプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、観察されたデータ）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EULAR = European League Against Rheumatism; n/m = number of responders/number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point (including subjects who discontinued early between the preceding visit and the visit in question); SE = standard error.
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.59.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.59.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.59.1.