3.1.2.4.3.6. MASES

MASES のベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者で、MASES 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、プラセボ群より数値的に大きく減少（改善）しており（Table 41）、Week 24 でもこれらの改善はおおむね持続していた。PSA-002 試験の APR 30 BID 群での Week 24 の MASES の減少量の平均値はプラセボ群より有意（nominal）に大きかった。

ベースライン時に腱付着部症を有していなかった（ベースラインの MASES が 0 点）被験者では、Week 16 及び 24 の MASES の増加量（悪化）の平均値は、3 試験すべてのアプレミラスト群でプラセボ群より数値的に小さかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.7.7、Table 2.7.8）。

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）

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	95	5.4	-0.9 (0.30)	100	5.0	-1.4 (0.29)	-0.5	0.1949	108	4.4	-1.3 (0.28)	-0.4	0.3605
PSA-003	100	4.7	-1.0 (0.29)	105	4.4	-0.9 (0.28)	0.1	0.8874	97	4.5	-1.4 (0.29)	-0.4	0.3496
PSA-004	106	4.4	-0.7 (0.27)	93	4.4	-0.7 (0.29)	0.1	0.8231	107	4.4	-1.0 (0.27)	-0.2	0.5349
Week 24													
PSA-002	96	5.3	-0.8 (0.31)	100	5.0	-1.6 (0.30)	-0.8	0.0670	110	4.4	-1.6 (0.29)	-0.8	*0.0502*
PSA-003	100	4.7	-0.9 (0.29)	105	4.4	-0.9 (0.28)	-0.0	0.9727	98	4.4	-1.3 (0.29)	-0.4	0.2719
PSA-004	106	4.4	-0.7 (0.29)	93	4.4	-1.0 (0.31)	-0.3	0.5012	107	4.4	-1.1 (0.29)	-0.4	0.2761

APR = apremilast; BID = twice daily; LS Mean = least-squares mean; LOCF = last observation carried forward; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale; 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 2.7.1, Table 2.7.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 55, PSA-003 治験総括報告書 Table 55, PSA-004 治験総括報告書 Table 55.

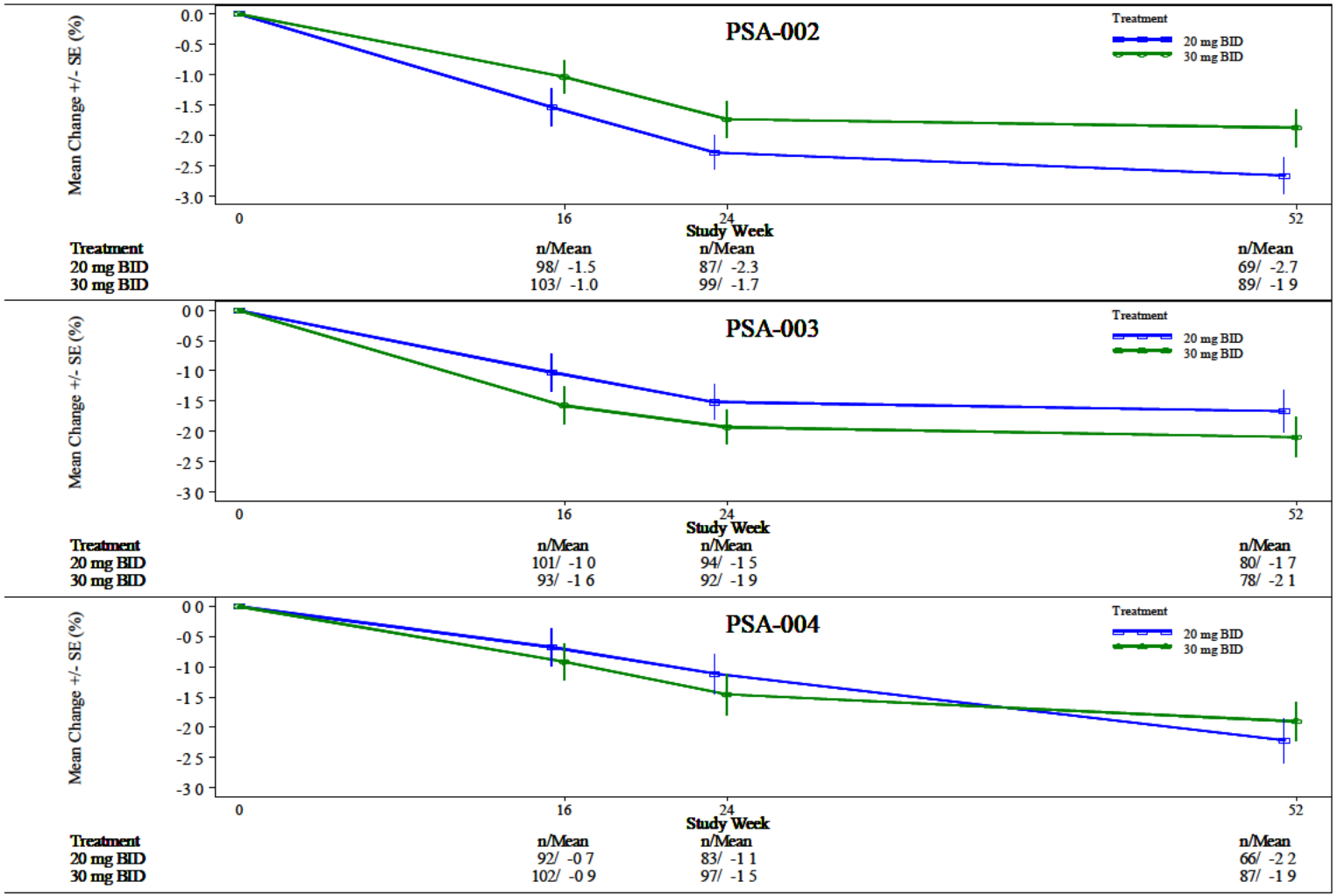
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での MASES のベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータ）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 MASES の改善が Week 24 から Week 52 まで持続しており（Figure 39）、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は、2 試験（PSA-003 試験及び PSA-004 試験）では APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であり、PSA-002 試験では APR 20 BID 群の方が大きかった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者でも MASES は改善しており、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おおむね支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 33、PSA-003 治験総括報告書 Figure 33、PSA-004 治験総括報告書 Figure 33）。

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）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; 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 14.2.55.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.55.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.55.1.

MASES が 0 点になった被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者での MASES が 0 点になった被験者の割合では、Week 16 及び 24 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 試験のうち PSA-002 試験でアプレミラストによる明らかな治療効果が認められた（Table 42）。MASES が 0 点になった被験者の割合は Week 16 には APR 20 BID 群で、Week 24 には APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

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）

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	15/98 (15.3)	28/103 (27.2)	11.9	*0.0406*	26/114 (22.8)	7.6	0.1662
PSA-003	24/104 (23.1)	31/107 (29.0)	5.9	0.3305	21/101 (20.8)	-2.2	0.7023
PSA-004	27/109 (24.8)	19/97 (19.6)	-5.4	0.3547	23/112 (20.5)	-4.1	0.4707
Week 24							
PSA-002	14/98 (14.3)	32/103 (31.1)	16.8	*0.0048*	36/114 (31.6)	17.4	*0.0030*
PSA-003	25/104 (24.0)	32/107 (29.9)	5.9	0.3395	23/101 (22.8)	-1.2	0.8424
PSA-004	31/109 (28.4)	20/97 (20.6)	-7.7	0.2032	31/112 (27.7)	-0.4	0.9463

APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale; 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. Entheses unassessed at baseline were excluded; the last observed enthesis assessment (at baseline or postbaseline) was used for entheses un-assessed at Week 16.

[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 2.7.5, Table 2.7.6.

これらの結果は、Week 16 に MASES が 0 点になった被験者の割合の NRI 法を用いた解析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.7.5.1）でも支持された。

Week 16 及び 24 に MASES が 20%以上減少した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.7.3、Table 2.7.3.1 及び Table 2.7.4 に示す。

腱付着部症を有していなかった（ベースラインの MASES が 0 点）被験者での Week 16 及び 24 に MASES が悪化した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.7.9、Table 2.7.9.1 及び Table 2.7.10 に示す。

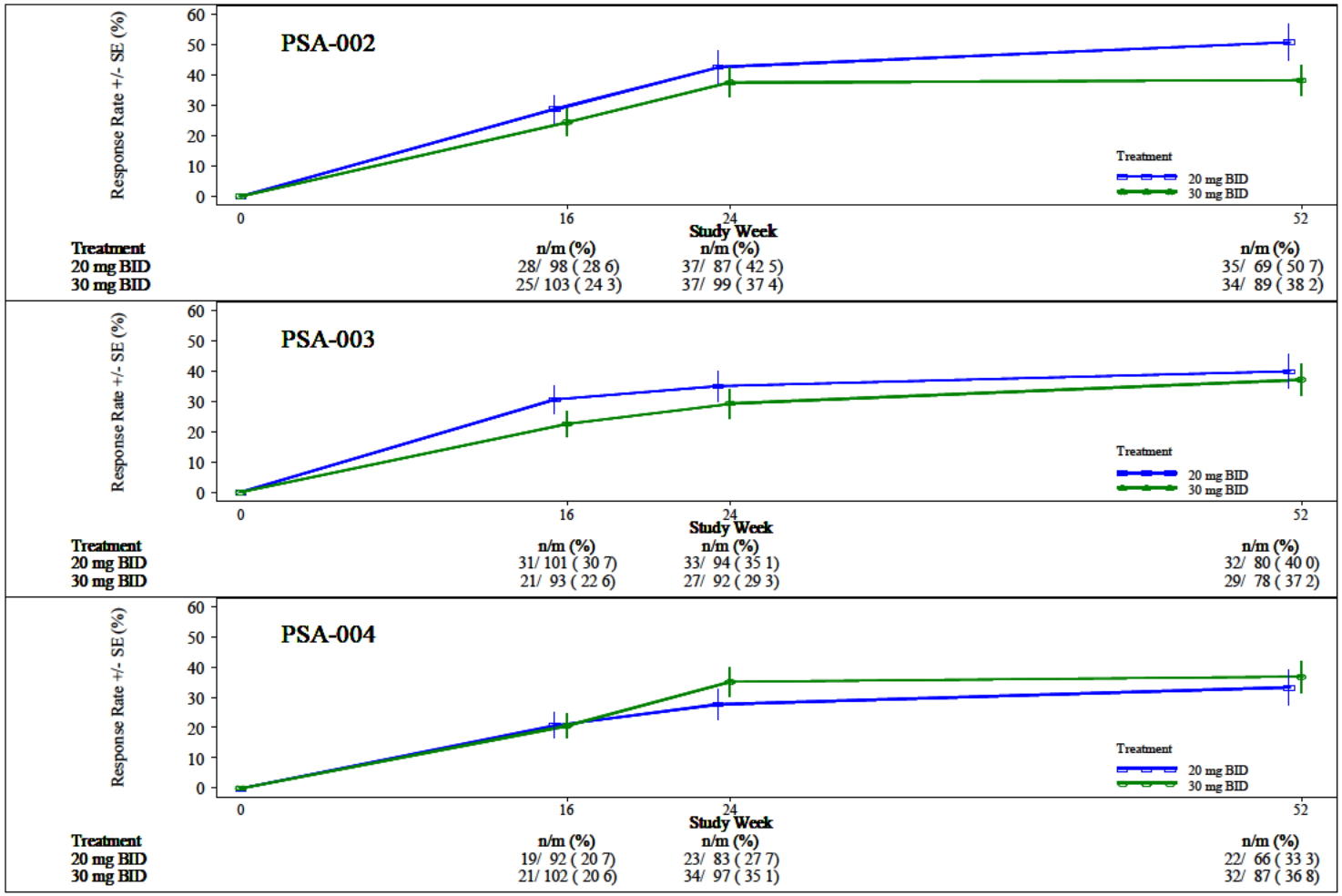
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での MASES が 0 点になった被験者の割合の解析結果（観察されたデータを使用）は、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の MASES が 0 点になった被験者の割合は、3 試験すべてで Week 24 から Week 52 まで維持されており（Figure 40）、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 群でおおむね同じで、PSA-002 試験では APR 20 BID 群の方が高かった。

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の治療効果がおおむね支持された（PSA-002 治験総括報告書 Figure 34、PSA-003 治験総括報告書 Figure 34、PSA-004 治験総括報告書 Figure 34）。

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）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; 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 14.2.55.3, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.55.3, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.55.3.

3.1.2.4.3.7. 指炎重症度スコア

指炎重症度スコアのベースラインからの変化量

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に指炎を有していた被験者では、指炎重症度スコアは Week 16 で、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-004 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で、プラセボ群より数値的に大きなく改善（低下）し（Table 43）、Week 24 でも改善をほぼ持続していた。PSA-002 試験では APR 30 BID 群で Week 24 の指炎重症度スコアの低下量の平均値は、プラセボ群より有意（nominal）に大きかった。

ベースライン時に指炎がなかった（ベースラインの指炎重症度スコアが 0 点）被験者では、Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアの増加量の平均値は、3 試験すべてのアプレミラスト群でプラセボ群より数値的に小さかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.8.7 及び Table 2.8.8）。

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）

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	63	3.3	-1.4 (0.28)	56	3.9	-1.9 (0.31)	-0.5	0.2053	66	2.9	-1.7 (0.28)	-0.3	0.3978
PSA-003	63	2.7	-1.1 (0.28)	75	2.8	-0.8 (0.26)	0.3	0.3759	70	2.6	-1.3 (0.26)	-0.2	0.5438
PSA-004	67	3.9	-1.3 (0.34)	70	3.7	-1.7 (0.33)	-0.4	0.3641	76	4.1	-2.1 (0.32)	-0.8	0.0720
Week 24													
PSA-002	64	3.3	-1.3 (0.27)	56	3.9	-2.0 (0.30)	-0.7	0.0691	66	2.9	-1.8 (0.27)	-0.5	0.1938
PSA-003	63	2.7	-1.1 (0.27)	75	2.8	-0.9 (0.25)	0.1	0.6777	71	2.6	-1.4 (0.26)	-0.3	0.3705
PSA-004	67	3.9	-1.3 (0.35)	71	3.7	-1.7 (0.34)	-0.4	0.4413	77	4.1	-2.3 (0.32)	-1.0	*0.0399*

APR = apremilast; BID = twice daily; 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-value in italics is ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group in Study PSA-004. 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.

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 2.8.1, Table 2.8.2, PSA-002 治験総括報告書 Table 58, PSA-003 治験総括報告書 Table 58, PSA-004 治験総括報告書 Table 58.

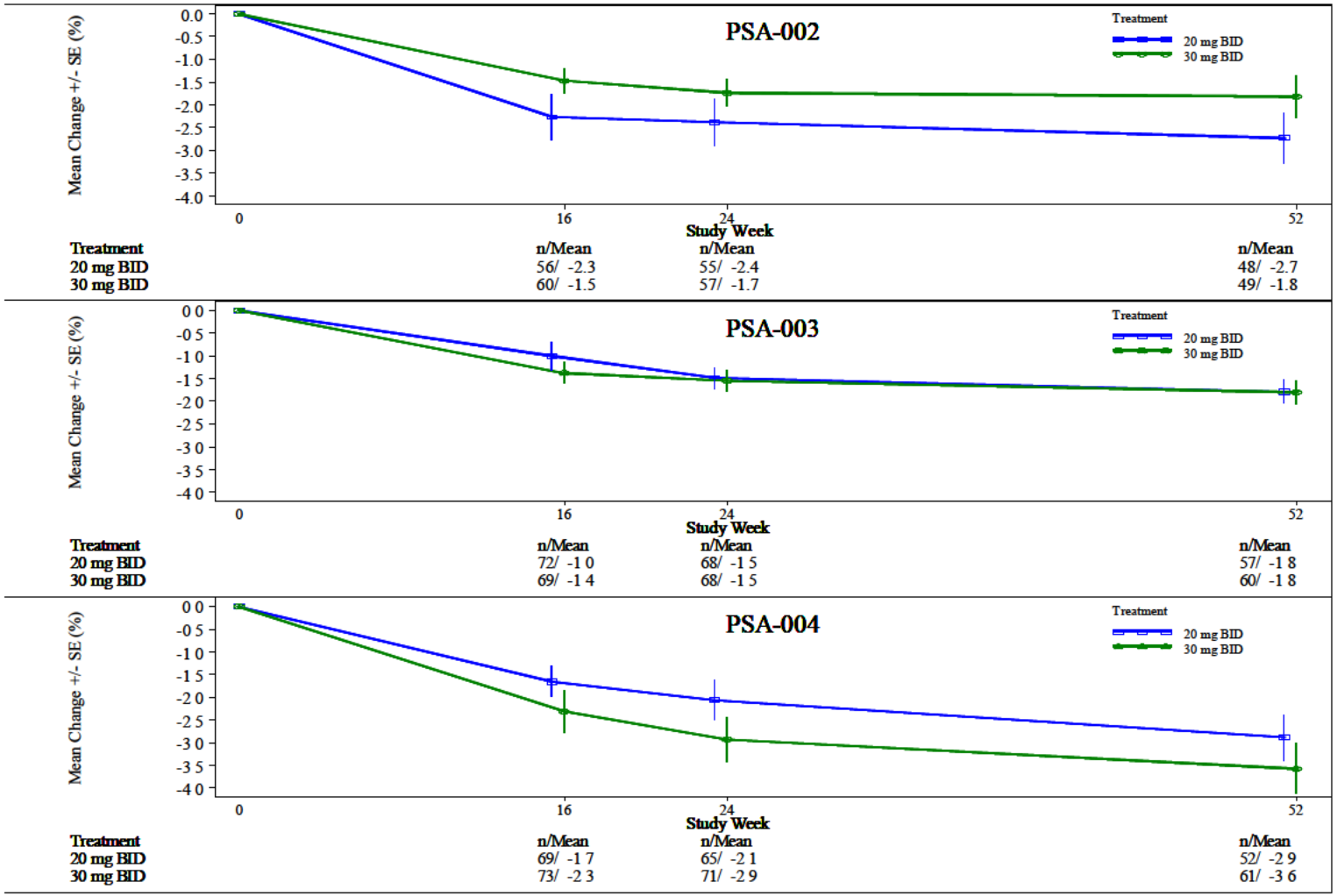
アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での指炎重症度スコアのベースラインからの変化量の解析（観察されたデータを使用）によって、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は、3 試験すべてで、指炎重症度スコアは Week 24 から Week 52 まで維持しており（Figure 41）、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は、ベースラインからの変化量に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おおむね支持していた（PSA-002 治験総括報告書 Figure 35、PSA-003 治験総括報告書 Figure 35、PSA-004 治験総括報告書 Figure 35）。

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）



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; 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 14.2.56.1, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.56.1, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.56.1.

指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合

プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に指炎を有していた被験者での Week 16 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合は、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 試験のうち PSA-002 試験及び PSA-003 試験ではいずれの投与群でも同程度で、PSA-004 試験では数値的に大きく改善した（Table 44）。Week 24 には、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より更に大きく改善した。

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）

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	27/68 (39.7)	25/59 (42.4)	2.4	0.7849	26/68 (38.2)	-1.4	0.8640
PSA-003	27/66 (40.9)	33/77 (42.9)	1.9	0.8205	30/73 (41.1)	0.3	0.9698
PSA-004	25/71 (35.2)	29/71 (40.8)	6.4	0.4370	33/80 (41.3)	6.6	0.4175
Week 24							
PSA-002	27/68 (39.7)	29/59 (49.2)	8.8	0.3235	31/68 (45.6)	5.8	0.4942
PSA-003	27/66 (40.9)	34/77 (44.2)	3.3	0.6965	34/73 (46.6)	5.9	0.4811
PSA-004	26/71 (36.6)	32/71 (45.1)	9.6	0.2520	37/80 (46.3)	9.8	0.2321

APR = apremilast; BID = twice daily; 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 definitive determination of response status at Week 16/24 are counted as non-responders.

[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 2.8.5, Table 2.8.6.

これらの結果は、Week 16 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合の NRI 法を用いた解析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.8.5.1）により支持された。Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが 1 点以上減少した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.8.3、Table 2.8.3.1 及び Table 2.8.4 に示す。

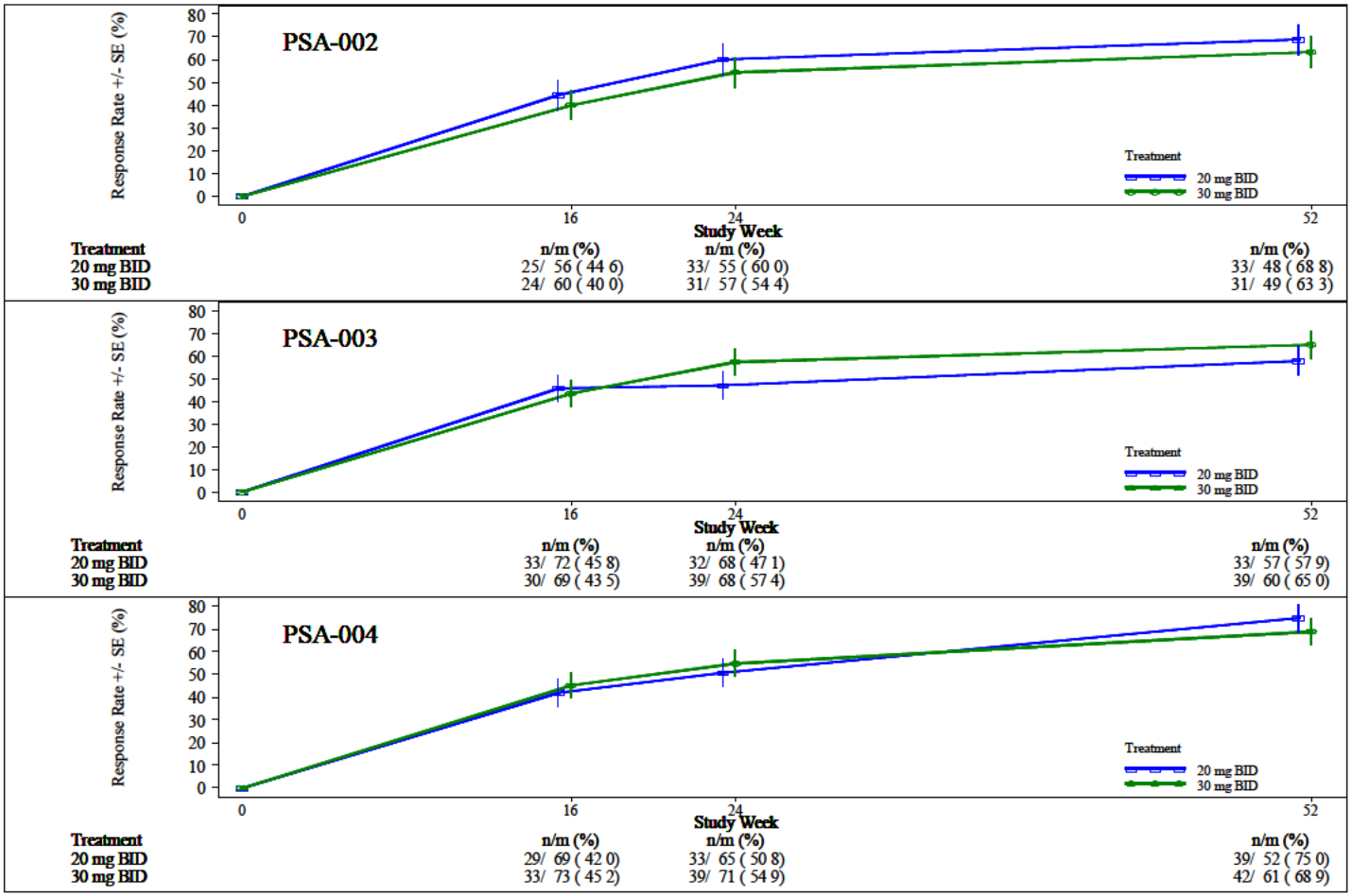
ベースライン時に指炎がなかった（ベースラインの指炎重症度スコアが 0 点）被験者で Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが悪化した割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.8.9、Table 2.8.9.1 及び Table 2.8.10 に示す。

アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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での指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合（観察されたデータを使用）は Week 52 まで維持されており（Figure 42）、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の治療効果をおおむね支持するものであった（PSA-002 治験総括報告書 Figure 36、PSA-003 治験総括報告書 Figure 36、PSA-004 治験総括報告書 Figure 36）。

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）



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.

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 14.2.56.3, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.2.56.3, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.56.3.

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

統計解析計画書で事前に規定したとおり、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者での有効性を併合解析するために、PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験を統合した。これらの試験を統合することで、特に個々の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に、アプレミラストの効果をより正確に推定できると考えられた。併合解析では多重性を調整しなかったことから、本項で示した投与群間比較の p 値はすべて nominal と考える必要がある。

有効性の評価項目は Week 16 及び 24 に、一部の項目では Week 40 及び 52 にも解析した。本項では、3 試験すべての主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を支持するため、ACR20 反応率及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の併合解析の結果を示す。また、個々の試験では腱付着部炎や指炎を有する被験者が少なかったことから、MASES 及び指炎重症度スコアの併合解析の結果を示す。

すべての評価項目の併合解析の結果を、2.7.3（乾癬性関節炎）6.9 項に示す。

3.1.3.1. ACR20 反応率

3.1.3.1.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

併合解析で、主要解析の方法（関節では LOCF、反応では NRI により欠測値を補完）を用いたとき、Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、各試験の結果を支持しており（Table 45）、また用量反応性が認められた。

APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では、Week 16 に認められた ACR20 の有意（nominal）な反応は Week 24 でも持続していた。

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）

	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500			APR 30 BID N = 497		
Visit	n (%)	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]
Primary Endpoint **Week 16**	93 (18.8)	160 (32.0)	13.2	*<0.0001*	184 (37.0)	18.3	*<0.0001*
Week 24	73 (14.7)	139 (27.8)	13.0	*<0.0001*	151 (30.4)	15.8	*<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.

[a] Treatment effect is based on adjusted difference in proportions for apremilast versus placebo (weighted average of the treatment differences across the strata of baseline disease-modifying antirheumatic drug [DMARD] use and study with the Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] weights).

[b] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use and study. P-values in italics for the pooled analysis are ≤ 0.050 and considered nominally significant as there was no adjustment for multiplicity.

Note: 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.

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

主要解析の結果は、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）で実施した感度分析の結果でも支持された（5.3.5.3.2 項 有

効性併合解析［PsA］Table 2.1.3 及び Table 2.1.4）。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 及び PSA-004 治験総括報告書 Listing 16.2.3）に示す。

3.1.3.1.2. アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での ACR20 反応率の解析結果（観察されたデータ）は、上述の FAS（NRI）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 反応率は、Week 52 まで Week 16 より高くなったか維持しており（Figure 43）、Week 52 では APR 20 BID 群（57.3%）と APR 30 BID 群（56.8%）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）でも改善しており、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果を支持するものであった。

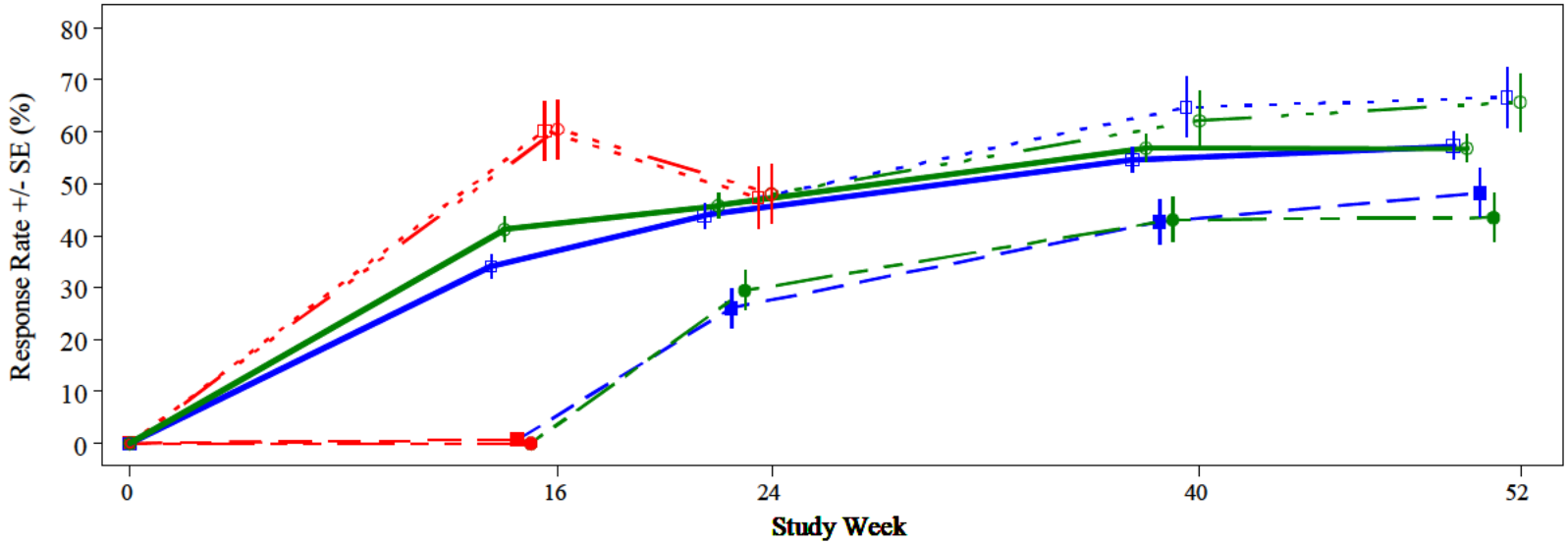
プラセボ群で Week 16 に早期離脱した被験者（PBO/20 EE 群及び PBO/30 EE 群）での反応率は、Week 24（アプレミラストの投与 8 週後）に Week 16 より高くなり Week 52（36 週後）に更に高くなった。

プラセボ群で早期離脱しなかった被験者（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）では高いプラセボ効果を示し、Week 16 に最大となり Week 24 までに低下した。Week 24 にアプレミラスト投与に切り替え後、両群ともに ACR20 反応率は Week 40（アプレミラストの投与 16 週後）に高くなり、Week 52（28 週後）でも維持していた。

ACR50 反応率（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 36）及び ACR70 反応率（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 37）の併合解析でも、52 週の投与期間をとおしておおむね同様の傾向であった。プラセボ対照期にアプレミラスト群であったすべての被験者での ACR20/50/70 反応率を 2.7.3（乾癬性関節炎）6 項 Figure 35 に示す。

Week 52 までの ACR20/50/70 反応率について NRI 法で併合解析したところ、観察されたデータを用いた解析の結果が裏付けられた（Figure 44）。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 におおむね Week 16 より高くなったか維持していた（ACR20 反応率：APR 20 BID 群 40.8%、APR 30 BID 群 42.1%）。

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）



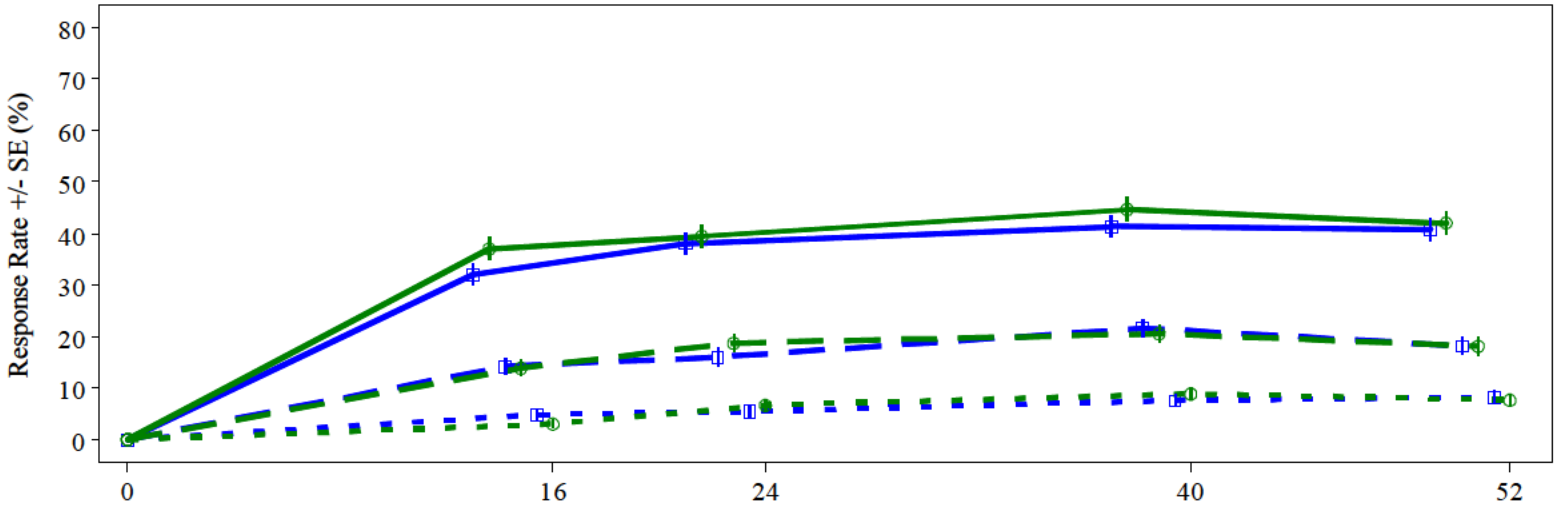
Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	160/469 (34.1)	191/435 (43.9)	208/381 (54.6)	204/356 (57.3)
30 mg BID	185/449 (41.2)	196/428 (45.8)	223/392 (56.9)	212/373 (56.8)
PBO/20 EE	1/145 (0.7)	37/142 (26.1)	55/129 (42.6)	54/112 (48.2)
PBO/20 XO	44/ 73 (60.3)	35/ 74 (47.3)	44/ 68 (64.7)	44/ 66 (66.7)
PBO/30 EE	0/147 (0.0)	43/146 (29.5)	56/130 (43.1)	50/115 (43.5)
PBO/30 XO	46/ 76 (60.5)	37/ 77 (48.1)	46/ 74 (62.2)	48/ 73 (65.8)

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).

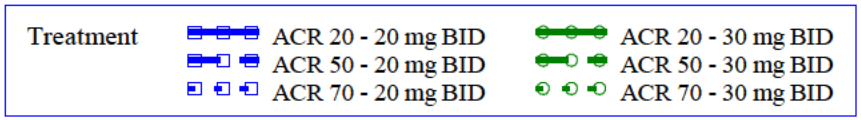
Note: To enhance visual clarity, the data points collected at Weeks 16, 24, 40, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.18.1.

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）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20 - 20 mg BID	160/500 (32.0)	190/500 (38.0)	207/500 (41.4)	204/500 (40.8)
ACR 20 - 30 mg BID	184/497 (37.0)	196/497 (39.4)	222/497 (44.7)	209/497 (42.1)
ACR 50 - 20 mg BID	71/500 (14.2)	80/500 (16.0)	108/500 (21.6)	91/500 (18.2)
ACR 50 - 30 mg BID	69/497 (13.9)	93/497 (18.7)	102/497 (20.5)	90/497 (18.1)
ACR 70 - 20 mg BID	24/500 (4.8)	27/500 (5.4)	38/500 (7.6)	41/500 (8.2)
ACR 70 - 30 mg BID	15/497 (3.0)	33/497 (6.6)	44/497 (8.9)	38/497 (7.6)



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.
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: 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: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.18.2, Table 2.19.2, Table 2.20.2.

3.1.3.2. HAQ-DI スコア

3.1.3.2.1. HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

3.1.3.2.1.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

HAQ-DI 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第 3 相試験の結果と同様に、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（低下）し（Table 46）、用量反応性が認められた。

HAQ-DI スコアの改善は両群ともに MCID の−0.13 を超えていた。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	LS Mean (SE)[b] Change from Baseline	Treatment Comparison	
				LS Mean Difference[a]	P-value[b]
Key Secondary Endpoint **Week 16**					
Placebo	481	1.172	-0.068 (0.0202)	--	--
APR 20 BID	485	1.135	-0.162 (0.0202)	-0.094	*0.0009*
APR 30 BID	473	1.204	-0.211 (0.0203)	-0.143	*< 0.0001*
Week 24					
Placebo	481	1.172	-0.071 (0.0210)	--	--
APR 20 BID	486	1.133	-0.171 (0.0210)	-0.100	*0.0006*
APR 30 BID	476	1.206	-0.219 (0.0211)	-0.148	*< 0.0001*

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

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

[b] LS mean (SE) and p-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective visits, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and study as factors, and 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 2.5.1, Table 2.5.2, Table 2.15.3.

3.1.3.2.1.2. 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（平均値）の解析結果（観察されたデータ）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、HAQ-DI スコアの改善が Week 52 まで持続しており（Figure 45）、Week 52 のベースラインからの変化量（平均値）は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Kwok 試験による MCID の−0.13（Kwok, 2010）を超え、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。

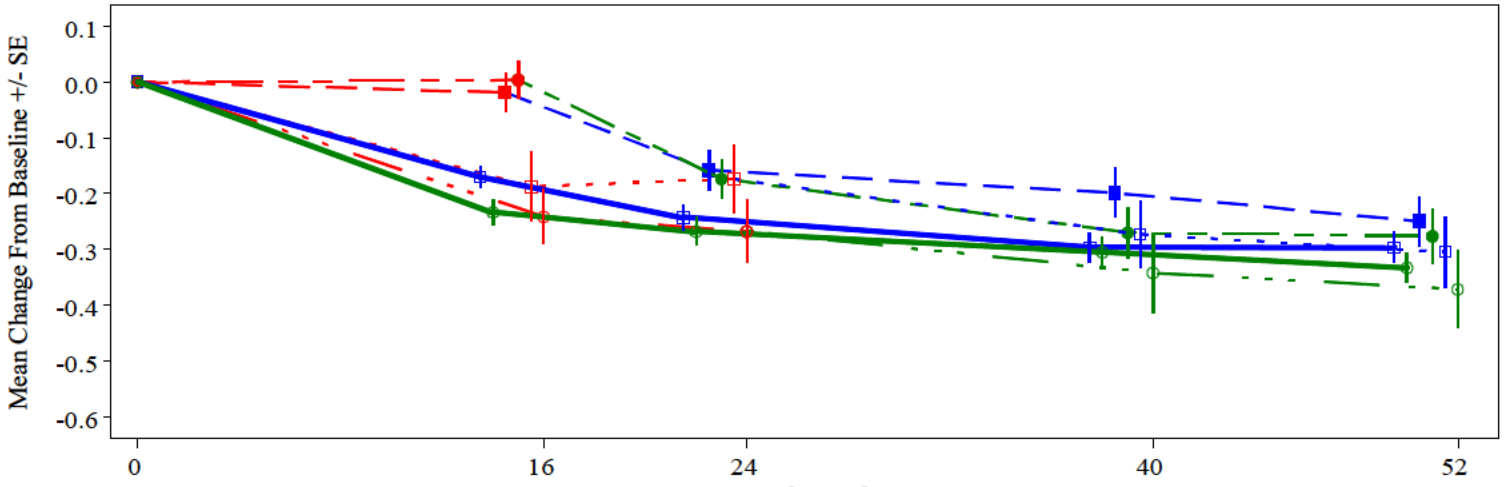
また、Week 52 の HAQ-DI スコアには用量反応性が認められた（ベースラインからの変化量の平均値：APR 20 BID 群−0.296、APR 30 BID 群−0.333）。

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治療効果を支持していた。

プラセボ群で Week 16 に早期離脱した被験者（PBO/20 EE 群及び PBO/30 EE 群）では、Week 24（アプレミラストの投与 8 週後）に HAQ-DI スコアが改善し、いずれの群も Week 52 まで更に改善した（各時点のデータに基づく）。

プラセボ群で早期離脱しなかった被験者（PBO/20 XO 群及び PBO/30 XO 群）では高いプラセボ効果を示し、Week 24 までに減少した。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）に低下（改善）し、Week 52（28 週後）でも改善を持続していた。

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）



Treatment	n/Mean	n/Mean	n/Mean	n/Mean
20 mg BID	474/ -0.170	438/ -0.243	387/ -0.296	367/ -0.296
30 mg BID	451/ -0.234	434/ -0.268	396/ -0.305	376/ -0.333
PBO/20 EE	145/ -0.019	143/ -0.158	130/ -0.199	113/ -0.250
PBO/20 XO	74/ -0.188	74/ -0.174	70/ -0.273	66/ -0.305
PBO/30 EE	145/ 0.003	147/ -0.173	131/ -0.270	117/ -0.277
PBO/30 XO	77/ -0.242	77/ -0.268	76/ -0.342	74/ -0.372

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: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA） Table 2.21.6.1.

3.1.3.2.2. 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

3.1.3.2.2.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインからの変化量が−0.13 又は−0.3）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第 3 相試験の結果と同様に、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高く（Table 47）、Week 16 及び 24 では用量反応性が認められた。

併合解析では、Week 16 に HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインからの変化量が−0.13 又は−0.3）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID でプラセボ群より有意（nominal）に高く、これらの反応は Week 24 でも持続していた。

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）

Endpoint Visit	Placebo N = 496	APR 20 BID N = 500			APR 30 BID N = 497		
	n (%)	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]
HAQ-DI improvement ≥ 0.13[c]							
Week 16	181 (36.5)	213 (42.6)	6.1	*0.0500*	231 (46.5)	10.0	*0.0014*
Week 24	171 (34.5)	217 (43.4)	8.9	*0.0040*	240 (48.3)	13.8	*<0.0001*
HAQ-DI improvement ≥ 0.30[d]							
Week 16	129 (26.0)	161 (32.2)	6.2	*0.0326*	181 (36.4)	10.5	*0.0004*
Week 24	129 (26.0)	164 (32.8)	6.8	*0.0194*	180 (36.2)	10.3	*0.0005*

LOCF = last observation carried forward; Trt = treatment.

[a] Treatment effect is based on adjusted difference in proportions for apremilast versus placebo (weighted average of the treatment differences across the strata of baseline disease-modifying antirheumatic drug [DMARD] use and study with the Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] weights).

[b] 2-sided P-value is based on CMH test adjusting for baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use and study. P-values in italics for the pooled analysis are ≤ 0.050 and considered nominally significant as there was no adjustment for multiplicity.

[c] A ≥ 0.13-point improvement is defined as a change from baseline of ≤ -0.13.

[d] A ≥ 0.30-point improvement is defined as a change from baseline of ≤ -0.3.

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. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

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.

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カテゴリー解析の結果を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.5.5 に示す。

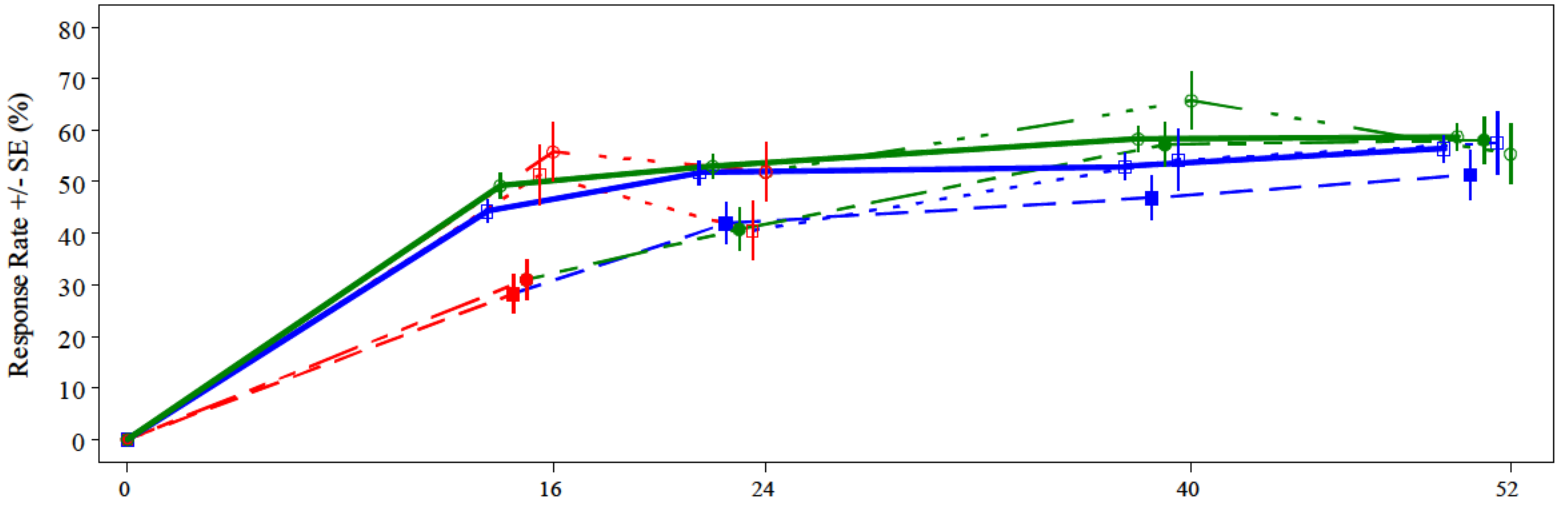
3.1.3.2.2.2. アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインからの変化量が−0.13 又は−0.3）を達成した被験者の解析結果（観察されたデータ）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（ベースラインからの変化量が−0.13 又は−0.3）を達成した割合は、Week 24 から Week 52 まで維持されていた（Figure 46 及び Figure 47）。

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 MCID を達成した割合は、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していた。

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）



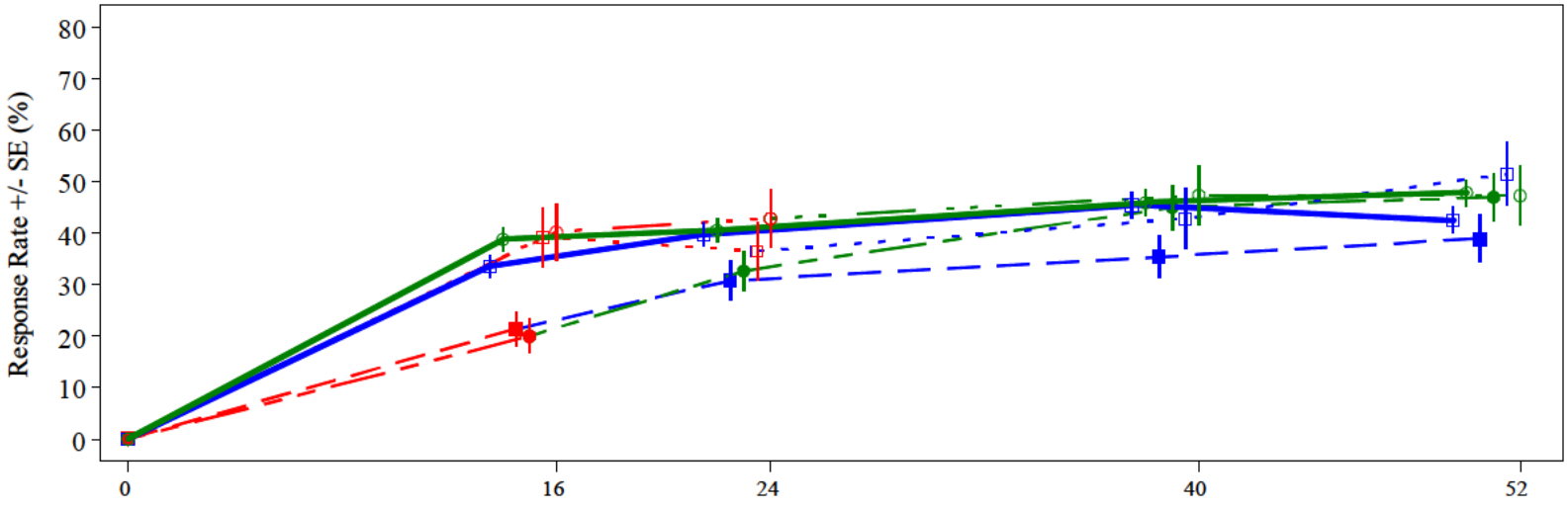
Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	210/474 (44.3)	227/438 (51.8)	205/387 (53.0)	207/367 (56.4)
30 mg BID	222/451 (49.2)	230/434 (53.0)	231/396 (58.3)	221/376 (58.8)
PBO/20 EE	41/145 (28.3)	60/143 (42.0)	61/130 (46.9)	58/113 (51.3)
PBO/20 XO	38/ 74 (51.4)	30/ 74 (40.5)	38/ 70 (54.3)	38/ 66 (57.6)
PBO/30 EE	45/145 (31.0)	60/147 (40.8)	75/131 (57.3)	68/117 (58.1)
PBO/30 XO	43/ 77 (55.8)	40/ 77 (51.9)	50/ 76 (65.8)	41/ 74 (55.4)

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; 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: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.21.6.2.

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）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	159/474 (33.5)	174/438 (39.7)	176/387 (45.5)	156/367 (42.5)
30 mg BID	175/451 (38.8)	176/434 (40.6)	182/396 (46.0)	180/376 (47.9)
PBO/20 EE	31/145 (21.4)	44/143 (30.8)	46/130 (35.4)	44/113 (38.9)
PBO/20 XO	29/ 74 (39.2)	27/ 74 (36.5)	30/ 70 (42.9)	34/ 66 (51.5)
PBO/30 EE	29/145 (20.0)	48/147 (32.7)	59/131 (45.0)	55/117 (47.0)
PBO/30 XO	31/ 77 (40.3)	33/ 77 (42.9)	36/ 76 (47.4)	35/ 74 (47.3)

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; 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: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.21.6.2.

3.1.3.3. MASES

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験は、腱付着部炎を評価するために特別にデザインした試験ではなく、ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者は約 63%（945/1493 名）であった（Table 9）。個々の試験では腱付着部炎を有していた被験者が少なかったため、併合解析で評価した。

3.1.3.3.1. MASES のベースラインからの変化量

3.1.3.3.1.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者では、MASES は併合解析の APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きく減少（改善）し（Table 48）、APR 30 BID 群での Week 24 の MASES の減少量の平均値はプラセボ群より有意（nominal）に大きかった。また、用量反応性が認められた。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	LS Mean (SE)[b] Change from Baseline	Treatment Comparison	
				LS Mean Difference[a]	P-value[b]
Week 16					
Placebo	301	4.8	-0.9 (0.16)	--	--
APR 20 BID	298	4.6	-1.0 (0.16)	-0.1	0.6232
APR 30 BID	312	4.4	-1.2 (0.16)	-0.3	0.1798
Week 24					
Placebo	302	4.8	-0.8 (0.17)	--	--
APR 20 BID	298	4.6	-1.2 (0.17)	-0.3	0.1538
APR 30 BID	315	4.4	-1.4 (0.17)	-0.5	*0.0194*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SE = standard error.

[a] Subjects with pre-existing enthesitis (baseline MASES > 0) and at least 1 postbaseline value at or prior to visit are included.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at the respective visits, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and study as factors, and 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 2.7.1, Table 2.7.2, Table 2.7.11.

腱付着部症を有していなかった（ベースラインの MASES が 0 点）被験者では、Week 16 及び 24 の MASES の増加量の平均値はアプレミラスト群でプラセボ群より数値的に小さかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.7.7 及び Table 2.7.8）。

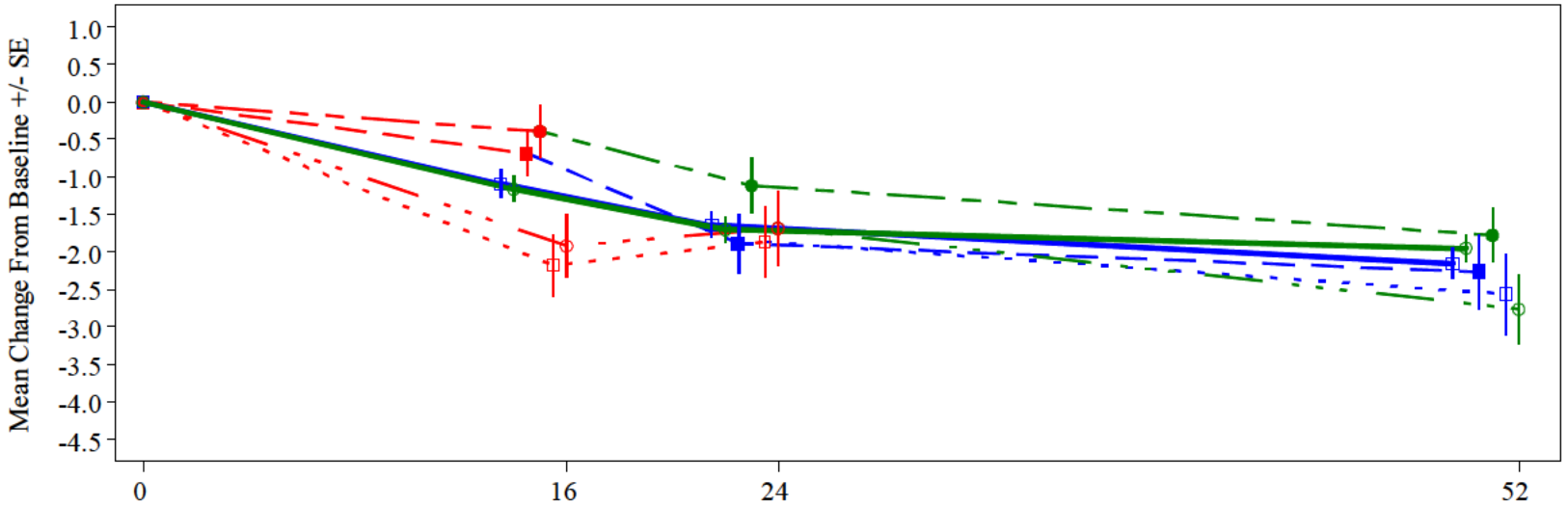
3.1.3.3.1.2. アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での MASES のベースラインからの変化量の解析結果（観察されたデータ）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、MASES の改善は Week 52 まで維持しており（Figure 48）、Week 52 では 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（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）でも MASES 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治療効果をおおむね支持していた。

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）



Treatment	n/Mean	n/Mean	n/Mean
20 mg BID	291/ -1.1	264/ -1.6	215/ -2.2
30 mg BID	298/ -1.2	288/ -1.7	254/ -1.9
PBO/20 EE	92/ -0.7	90/ -1.9	71/ -2.3
PBO/20 XO	44/ -2.2	45/ -1.9	39/ -2.6
PBO/30 EE	87/ -0.4	88/ -1.1	72/ -1.8
PBO/30 XO	51/ -1.9	51/ -1.7	51/ -2.8

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; 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, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.22.1.

3.1.3.3.2. MASES が 0 点になった被験者の割合

3.1.3.3.2.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

併合解析では、腱付着部症を有していた被験者での MASES が 0 点になった被験者の割合は、APR 20 BID 群では Week 16 及び 24、APR 30 BID 群では Week 24 にプラセボ群より数値的に大きかった（Table 49）。

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）

	Placebo N = 311	APR 20 BID N = 307			APR 30 BID N = 327		
Visit	n (%)	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]
Week 16	66 (21.2)	78 (25.4)	4.0	0.2373	70 (21.4)	0.3	0.9207
Week 24	70 (22.5)	84 (27.4)	4.8	0.1686	90 (27.5)	5.1	0.1370

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.

[a] Treatment effect is based on adjusted difference in proportions for apremilast versus placebo (weighted average of the treatment differences across the strata of baseline disease-modifying antirheumatic drug [DMARD] use and study with the Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] weights).

[b] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use and study. 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. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.7.5, Table 2.7.6.

これらの結果は、Week 16 に MASES が 0 点になった被験者の割合の NRI 法による解析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.7.5.1）でも支持された。プラセボ対照期間に MASES が 20%以上減少した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.7.3 から Table 2.7.4 に示す。

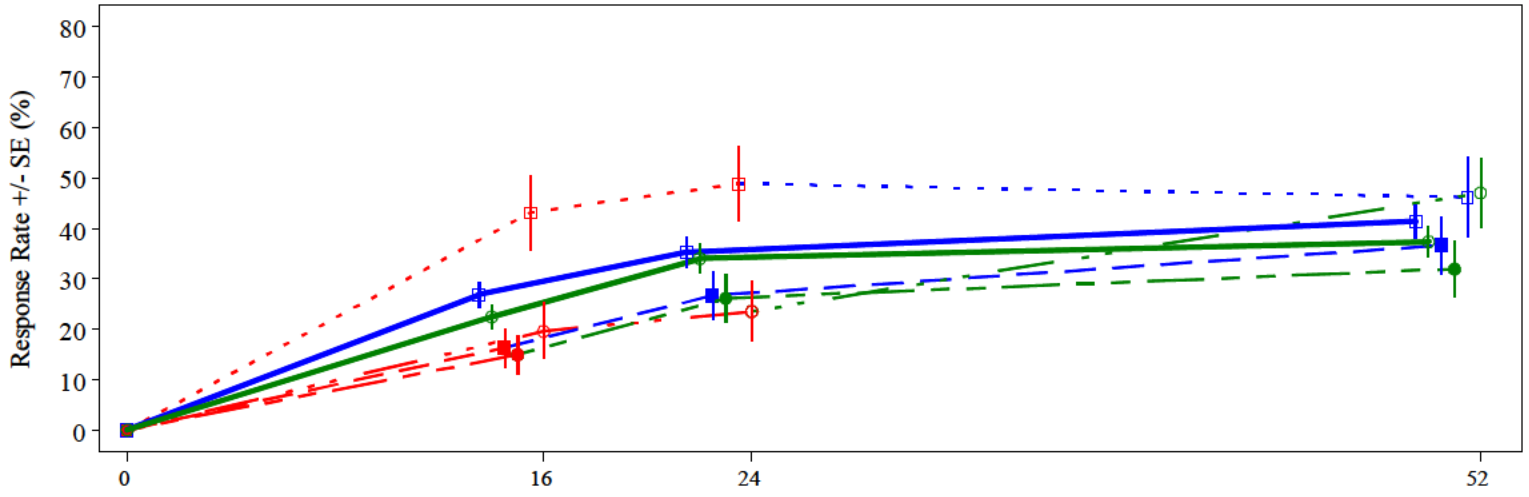
3.1.3.3.2.2. アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

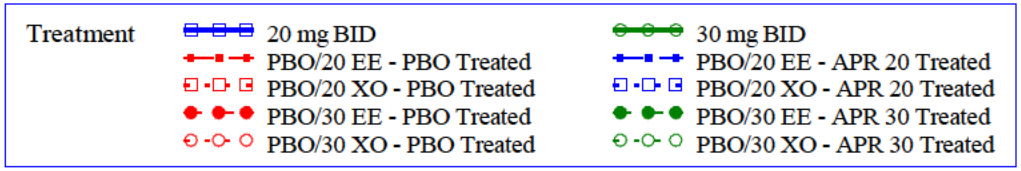
併合解析では、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での MASES が 0 点になった被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 24 から Week 52 まで維持しており（Figure 49）、Week 52 での割合は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群でおおむね同じであった。

プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者（PBO/EE 群及び PBO/XO 群）での割合は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果をおおむね支持するものであった。アプレミラスト投与期間に MASES が 20%以上減少した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.22.2 に示す。

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）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	78/291 (26.8)	93/264 (35.2)	89/215 (41.4)
30 mg BID	67/298 (22.5)	98/288 (34.0)	95/254 (37.4)
PBO/20 EE	15/ 92 (16.3)	24/ 90 (26.7)	26/ 71 (36.6)
PBO/20 XO	19/ 44 (43.2)	22/ 45 (48.9)	18/ 39 (46.2)
PBO/30 EE	13/ 87 (14.9)	23/ 88 (26.1)	23/ 72 (31.9)
PBO/30 XO	10/ 51 (19.6)	12/ 51 (23.5)	24/ 51 (47.1)



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; 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); MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; 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, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.22.3.

3.1.3.4. 指炎重症度スコア

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験は、指炎を評価するために特別にデザインした試験ではなく、ベースライン時に指炎を有していた被験者は約 42%（633/1493 名）であった（Table 9）。個々の試験では指炎を有していた被験者が少なかったため、併合解析で評価した。

3.1.3.4.1. 指炎重症度スコアのベースラインからの変化量

3.1.3.4.1.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

指炎を有していた被験者では、併合解析の APR 30 BID 群での Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアはプラセボ群より有意（nominal）に減少（改善）し（Table 50）、APR 20 BID 群での Week 24 の減少量の平均値はプラセボ群より数値的に大きかった。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	LS Mean (SE)[b] Change from Baseline	Treatment Comparison	
				LS Mean Difference[a]	P-value[b]
Week 16					
Placebo	193	3.3	-1.3 (0.18)	--	--
APR 20 BID	201	3.4	-1.4 (0.17)	-0.2	0.4520
APR 30 BID	212	3.2	-1.7 (0.17)	-0.5	*0.0485*
Week 24					
Placebo	194	3.3	-1.2 (0.17)	--	--
APR 20 BID	202	3.4	-1.5 (0.17)	-0.3	0.2520
APR 30 BID	214	3.2	-1.8 (0.16)	-0.6	*0.0097*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; SE = standard error.

[a] Subjects with pre-existing dactylitis (baseline dactylitis severity score > 0) and at least 1 postbaseline value at or prior to visit are included.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an analysis of covariance model for the change from baseline at Week 16, with treatment group, baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use, and study as factors, and 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 2.8.1, Table 2.8.2, Table 2.8.11.

指炎がなかった（ベースラインの指炎重症度スコアが 0 点）被験者では、Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアの増加量の平均値はアプレミラスト群でプラセボ群より数値的に小さかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.8.7 及び Table 2.8.8）。

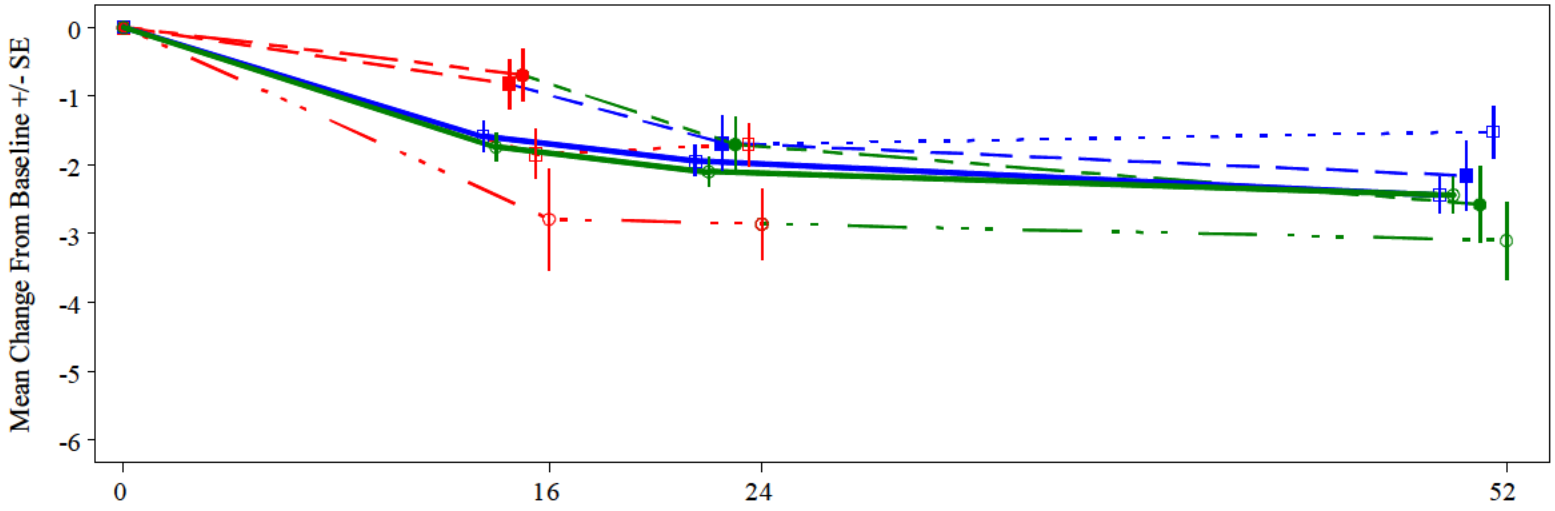
3.1.3.4.1.2. アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

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

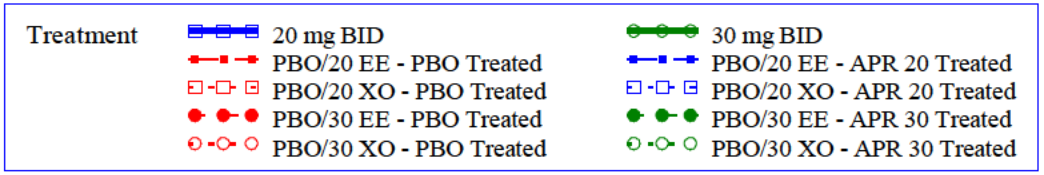
プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、指炎重症度スコアの改善は Week 52 まで維持されており（Figure 50）、Week 52 での改善は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった。

プラセボ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）でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者での治療効果をおおむね支持していた。

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）



Treatment	n/Mean	n/Mean	n/Mean
20 mg BID	197/ -1.6	188/ -1.9	157/ -2.4
30 mg BID	202/ -1.7	196/ -2.1	170/ -2.4
PBO/20 EE	58/ -0.8	57/ -1.7	43/ -2.2
PBO/20 XO	26/ -1.8	27/ -1.7	25/ -1.5
PBO/30 EE	59/ -0.7	61/ -1.7	50/ -2.6
PBO/30 XO	29/ -2.8	29/ -2.9	29/ -3.1



AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; 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, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.23.1.

3.1.3.4.2. 指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合

3.1.3.4.2.1. プラセボ対照期間（Week 0～24）

ベースライン時に指炎を有していた被験者での Week 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合は、併合解析の 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 51）。

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）

	Placebo N = 205	APR 20 BID N = 207			APR 30 BID N = 221		
Visit	n (%)	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]	n (%)	Trt. Effect[a]	P-value[b]
Week 16	79 (38.5)	87 (42.0)	3.3	0.4953	89 (40.3)	1.8	0.7062
Week 24	80 (39.0)	95 (45.9)	6.8	0.1683	102 (46.2)	7.3	0.1303

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; Trt = treatment.

[a] Treatment effect is based on adjusted difference in proportions for apremilast versus placebo (weighted average of the treatment differences across the strata of baseline disease-modifying antirheumatic drug [DMARD] use and study with the Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] weights).

[b] 2-sided P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use and study. 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. Subjects who did not have sufficient data (observed or imputed) for a determination of response status at the respective visits were counted as nonresponders.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.8.5, Table 2.8.6.

これらの結果は、Week 16 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合の NRI 法による解析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.8.5.1）でも支持された。

プラセボ対照期間に指炎重症度スコアが 1 点以上減少した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.8.3 から Table 2.8.4 に示す。

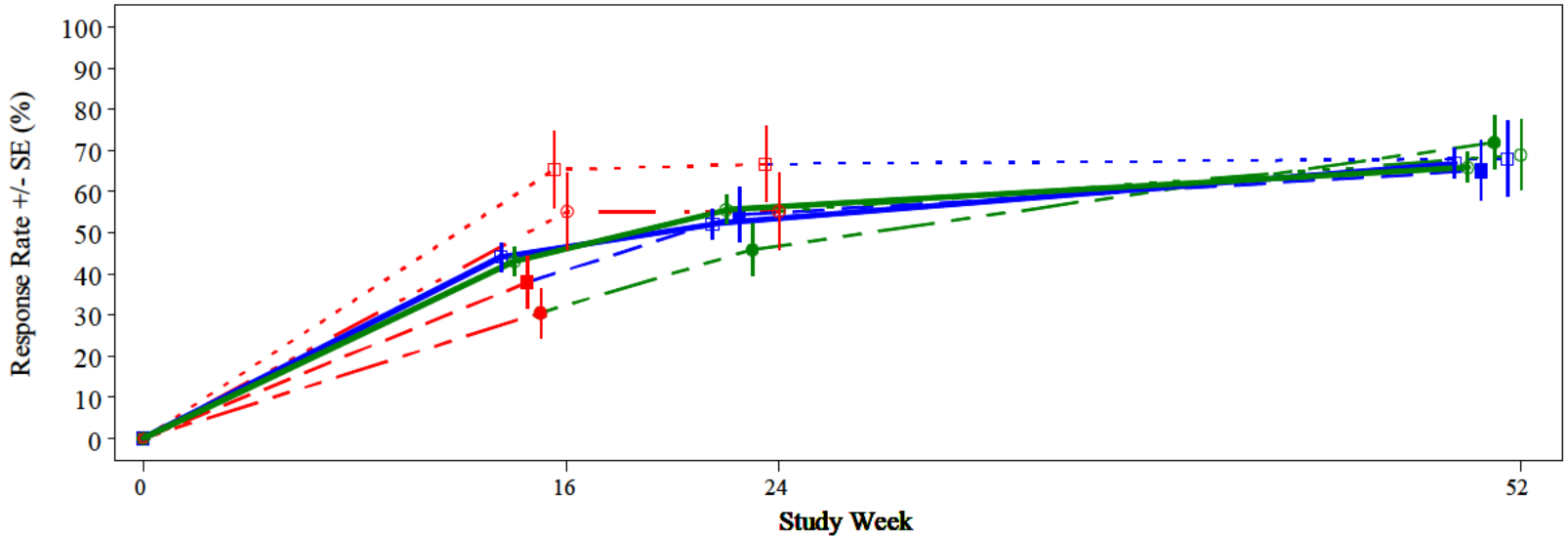
3.1.3.4.2.2. アプレミラスト投与期間（Week 0～52）

AAR 集団での指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合の解析結果（観察されたデータ）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の指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合は Week 52 でも維持しており（Figure 51）、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おおむね支持していた。アプレミラスト投与期間に指炎重症度スコアが 1 点以上減少した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.23.2 に示す。

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）



Treatment	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
20 mg BID	87/197 (44.2)	98/188 (52.1)	105/157 (66.9)
30 mg BID	87/202 (43.1)	109/196 (55.6)	112/170 (65.9)
PBO/20 EE	22/ 58 (37.9)	31/ 57 (54.4)	28/ 43 (65.1)
PBO/20 XO	17/ 26 (65.4)	18/ 27 (66.7)	17/ 25 (68.0)
PBO/30 EE	18/ 59 (30.5)	28/ 61 (45.9)	36/ 50 (72.0)
PBO/30 XO	16/ 29 (55.2)	16/ 29 (55.2)	20/ 29 (69.0)

AAR = apremilast subjects as initially randomized/re-randomized; 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, and 52 are displayed in a staggered fashion above the hash mark for the corresponding time point.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.23.3.

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

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象とした第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）の併合解析によって、主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.4.1 項）及び主な副次評価項目である Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.4.2 項）について、部分集団でのアプレミラストの有効性を評価した。

人口統計学的因子（性別、年齢、体重、BMI、人種、地域、喫煙歴）、内因性因子（PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP）及び外因性因子（低分子又は生物学的 DMARD による前治療、ベースライン時の DMARD の使用［併用投与］）について、部分集団解析を行った。

ACR50/70、PsARC、SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、MASES、指炎重症度スコア、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）及び PASI-75 も部分集団解析（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 3.2.1～Table 3.10.2）を行ったところ、意義のある結論を出すための十分な被験者数があった集団では ACR20 及び HAQ-DI の解析結果を支持していた。

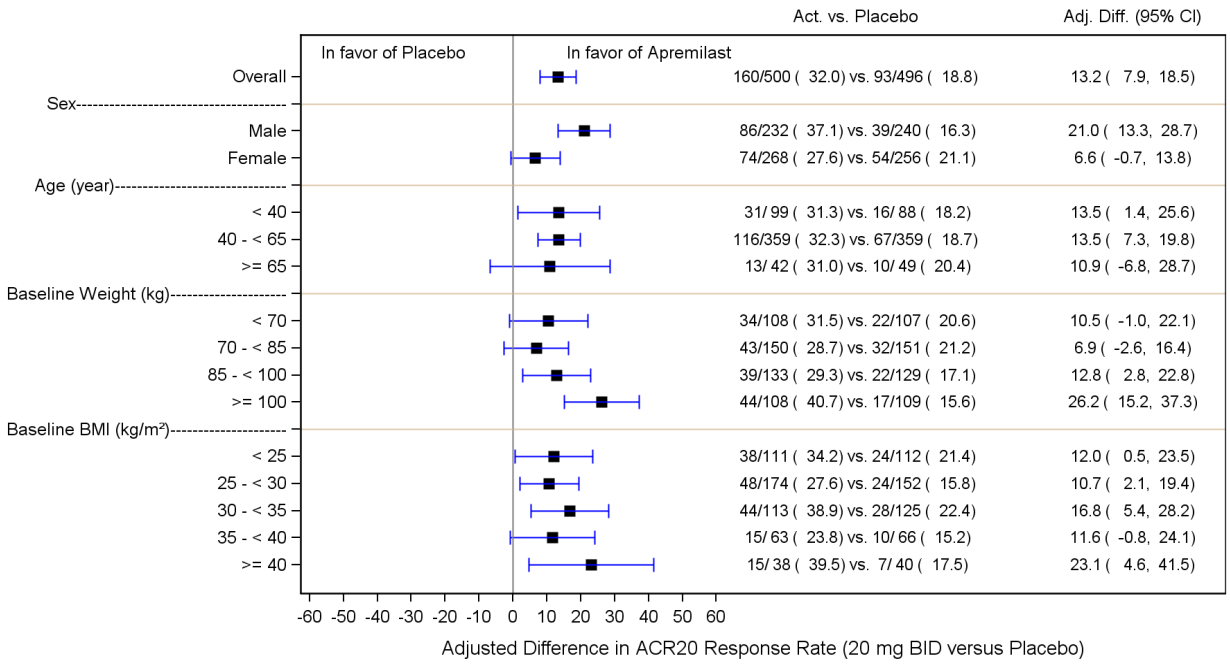
3.1.4.1. ACR20 反応率の割合の部分集団解析

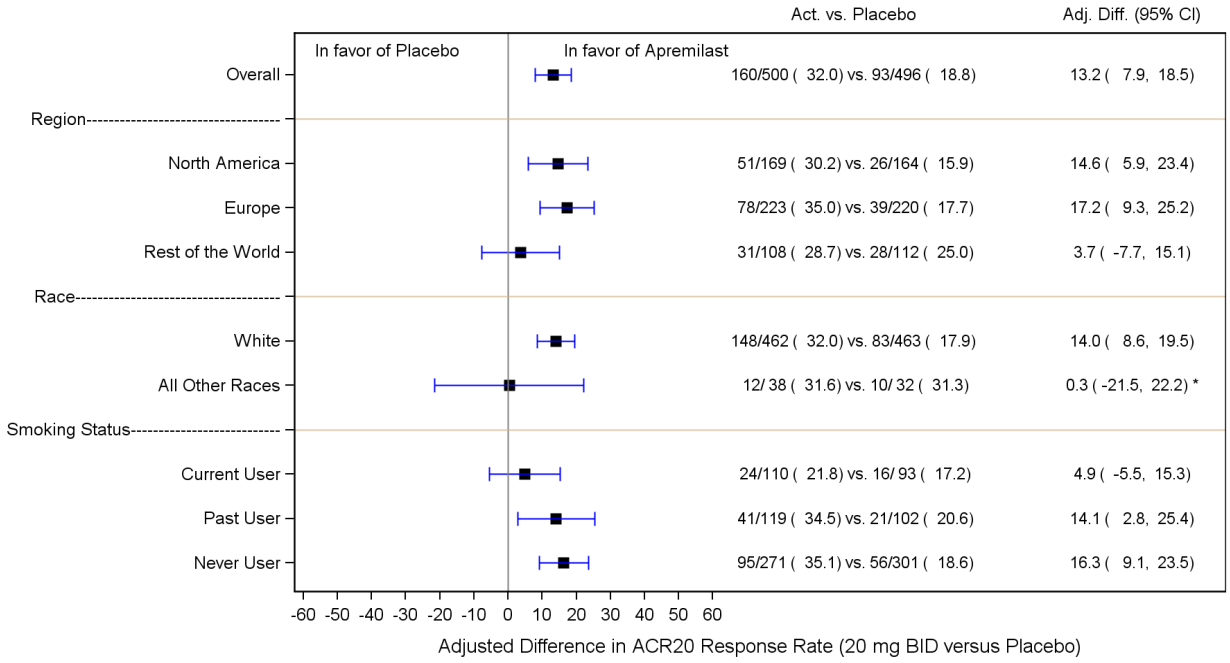
3.1.4.1.1. 人口統計学的因子

人口統計学的因子（性別、年齢、体重、BMI、人種、地域、喫煙歴）の各部分集団（意義のある結論を出すための十分な被験者数があった集団）では、Week 16 の ACR20 反応率にアプレミラスト群でプラセボ群より良好な効果が認められた（Figure 52 及び Figure 53）。効果は用量依存的であり、いずれの部分集団でも ACR20 反応率は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群でおおむね数値的に高かった。

性別では明らかな差が認められ、アプレミラスト群のプラセボ群に対する良好な治療効果は男性で女性より大きかったものの、男女のいずれでもアプレミラスト群ではプラセボ群より治療効果が良好であった。なお、この結果の臨床的意義は不明である。性別による各集団間の差の詳細な解析結果を以下に示す。ACR20 反応率に対する治療効果は Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 38 及び Figure 39）。

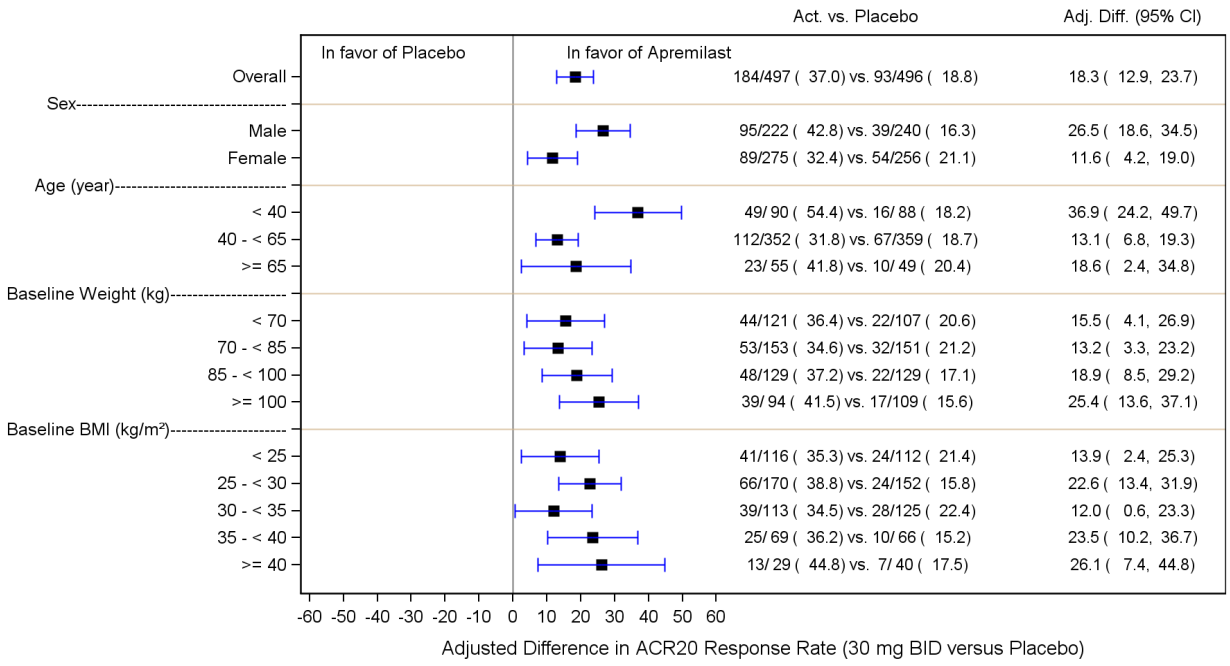
Figure 52:Week 16 の ACR20 反応率の部分集団解析：人口統計学的因子（FAS、NRI）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析の APR 20 BID 群）

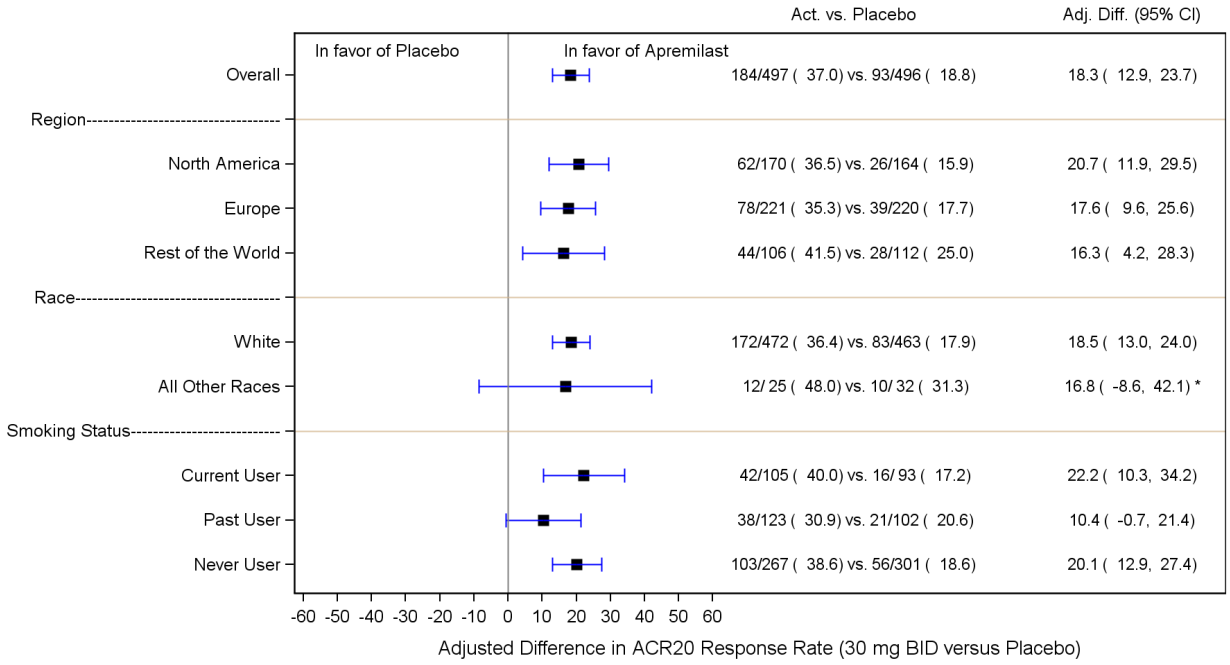




ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs. = versus.
*=unadjusted difference and CI.
Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 3.1.1.

Figure 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）





ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff = difference; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs. = versus.
*=unadjusted difference and CI.
Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 3.1.1.

ACR20 反応率の性別の解析

併合解析でベースラインの人口統計学的及び疾患特性を評価し、ACR20 反応率について男女でみられた差に特定の特性が関与しているかどうかを検討した。人口統計学的特性（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 16）、ベースラインの病歴（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 17）、PsA に関連する前治療及びベースライン時の PsA に関連する治療（併用療法）（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 18）並びにベースラインの ACR コンポーネント（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 19）は、全体では男女でおおむね同様であり、各投与群でも男女で均衡がとれていた。

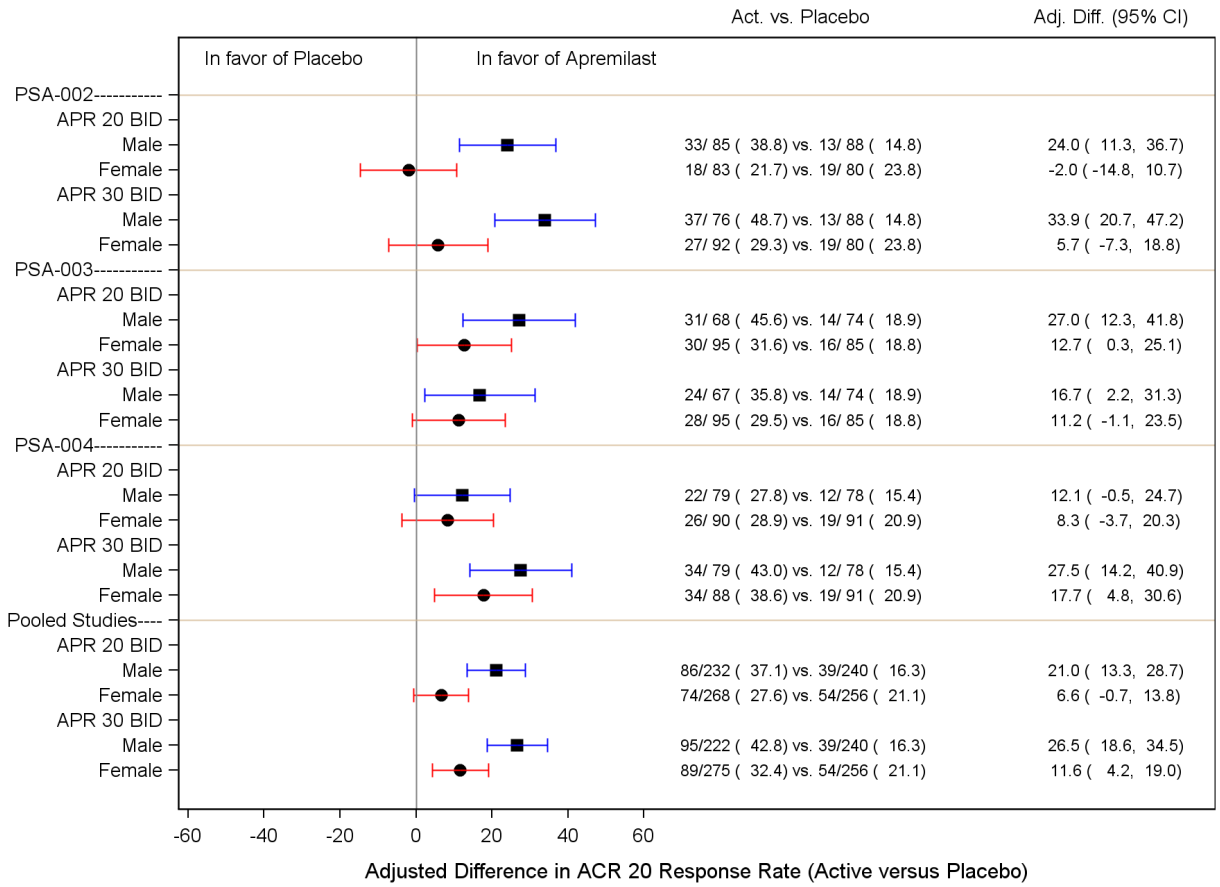
いくつかのパラメータでは男女で若干の不均衡が認められた。ベースラインの HAQ-DI スコアの平均値は女性で男性より約 0.3 点高く、圧痛関節数の平均値は女性の方がわずかに多かったが（女性 21.7、男性 20.1、以下同順）、腫脹関節数の平均値は男性の方がわずかに多かった（10.9、11.9）。また、ベースライン時に DMARD を使用（併用療法）していた割合は、女性の方が男性より高く（69.2%、60.5%、そのうち MTX は 58.3%、50.1%）、生物学的 DMARD による前治療の割合は女性の方が男性より低かった（20.2%、24.9%）。

3 試験をとおして性別の ACR20 反応率を評価した。性別で明らかな差が認められ、アプレミラスト群のプラセボ群に対する良好な治療効果は男性で女性より大きく、この差は PSA-002 試験で最も大きかった（Figure 54）。いずれの試験でも人口統計学的特性に男女で差があり（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 1.1.1a.1～Table 1.1.1b.3）、差が認められたのは年齢、BMI、地域、喫煙歴等で、PSA-002 試験で最も顕著であったが、いずれも性差に影響を及ぼす主要因子ではないと考えられた。

併合解析でみられた男性で女性より明らかに大きかった治療効果について、人口統計学的因子（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 45 及び Figure 46）、PsA のサブタイプ及び罹病期間（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 47）、DMARD による前治療及びベースライン時の DMARD の使用（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 48 及び Figure 49）別に評価した。男女ともに評価された各部分集団（意義のある結論を出すための十分な被験者数があった集団）で、用量依存的に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。各部分集団での差の大きさは様々であったが、いずれも主要なパラメータではないと考えられた。以上のように、評価した人口統計学的、内因性又は外因性因子では、男女間の明らかな差を十分に説明することはできなかった。

その他の複数の評価項目もアプレミラストによる治療効果を男女で比較した。PASI-75 以外の評価項目では明らかな差が認められ、男性で女性より良好であった（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Table 20 及び Table 21、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 3.12.2）。

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）



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

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

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 3.1.1, PSA-002 治験総括報告書 Figure 37, PSA-002 治験総括報告書 Figure 38,PSA-003 治験総括報告書 Figure 37, PSA-003 治験総括報告書 Figure 38, PSA-004 治験総括報告書 Figure 37, PSA-004 治験総括報告書 Figure 38.

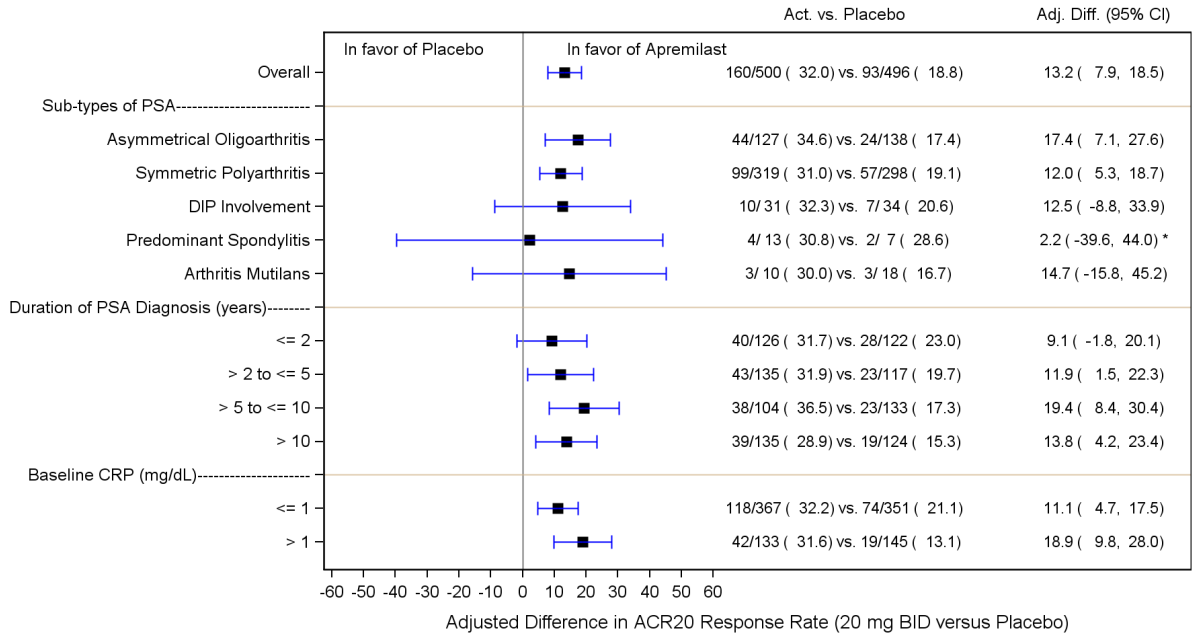
3.1.4.1.2. 内因性因子

内因性因子（PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP［1 mg/dL 以下又は 1 mg/dL 超］）では、いずれの部分集団でも Week 16 の ACR20 反応率では、アプレミラスト群の治療効果の方がプラセボ群より良好であった（Figure 55）。ベースラインの CRP が 1 mg/dL 超では治療効果が明らかに大きかった。治療効果は用量依存的で、いずれの部分集団（PsA の罹病期間：5 年超 10 年以下を除く）でも ACR20 反応率は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で数値的に高かった。なお、脊椎炎優勢型及び破壊性関節炎の部分集団は十分な被験者数ではなく、意義のある結論を出せなかった。

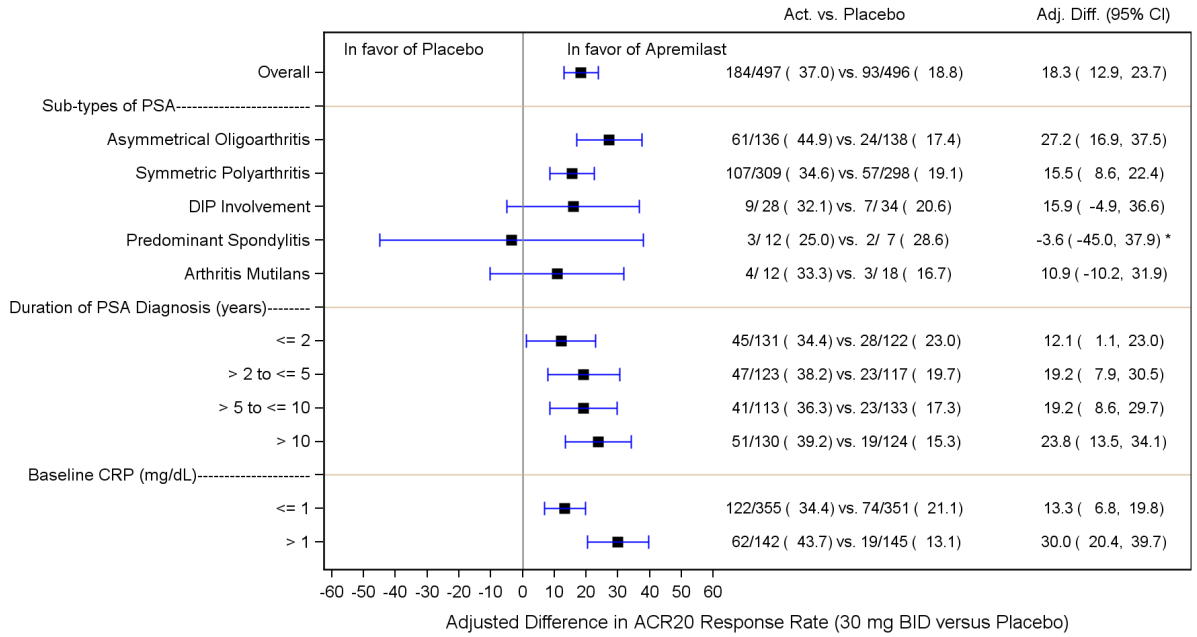
このような ACR20 反応率に対する治療効果は Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 40）。

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）

APR 20 BID



APR 30 BID



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

Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 3.1.1.

3.1.4.1.3. 外因性因子

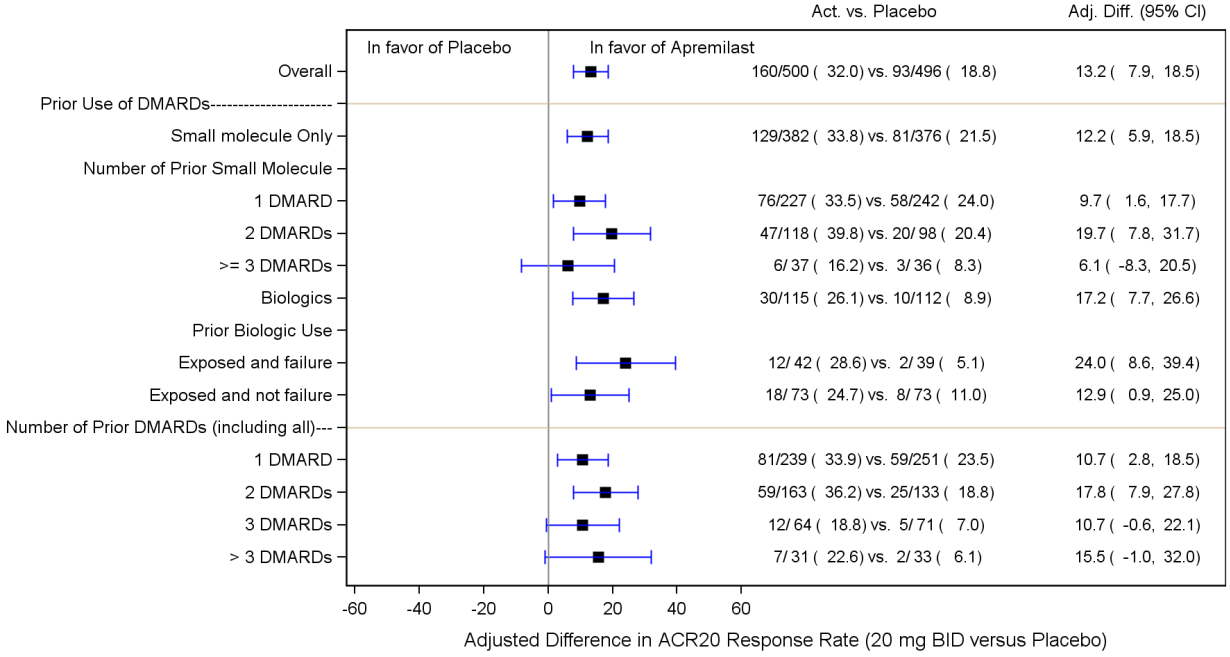
3.1.4.1.3.1. DMARD による前治療

過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数や種類にかかわらず、DMARD による治療が奏効しなかった被験者も含めて、Week 16 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高く（Figure 56 及び Figure 57）、治療効果は概して用量依存的であった。

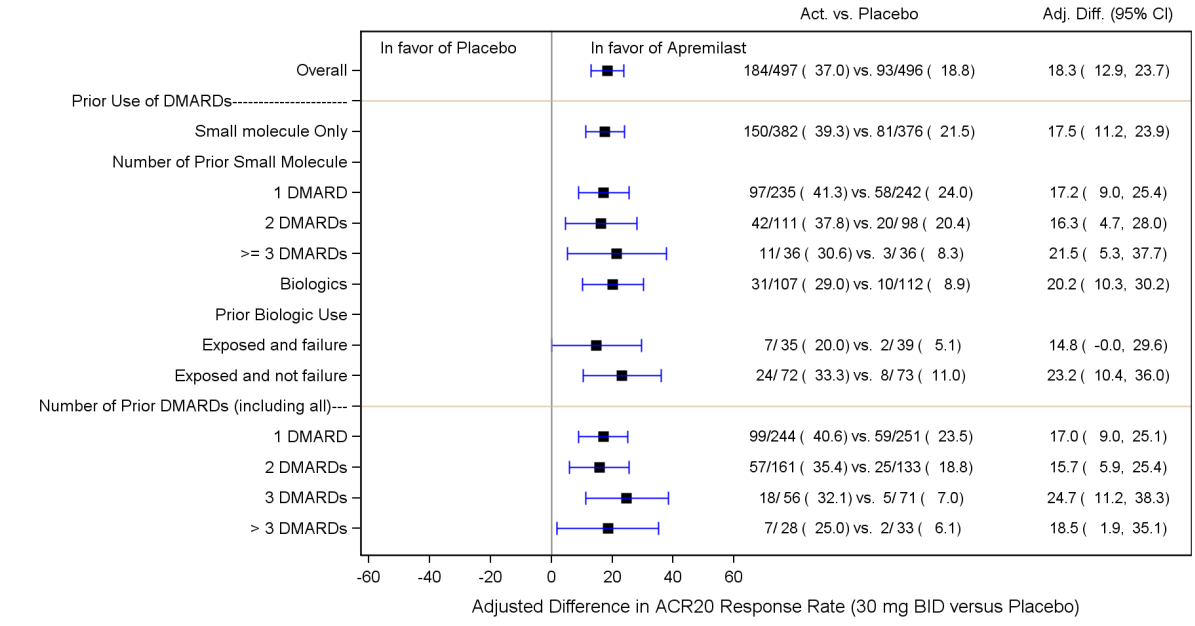
このような治療効果は Week 24 でもおおむね持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 41 及び Figure 43）。

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）

APR 20 BID

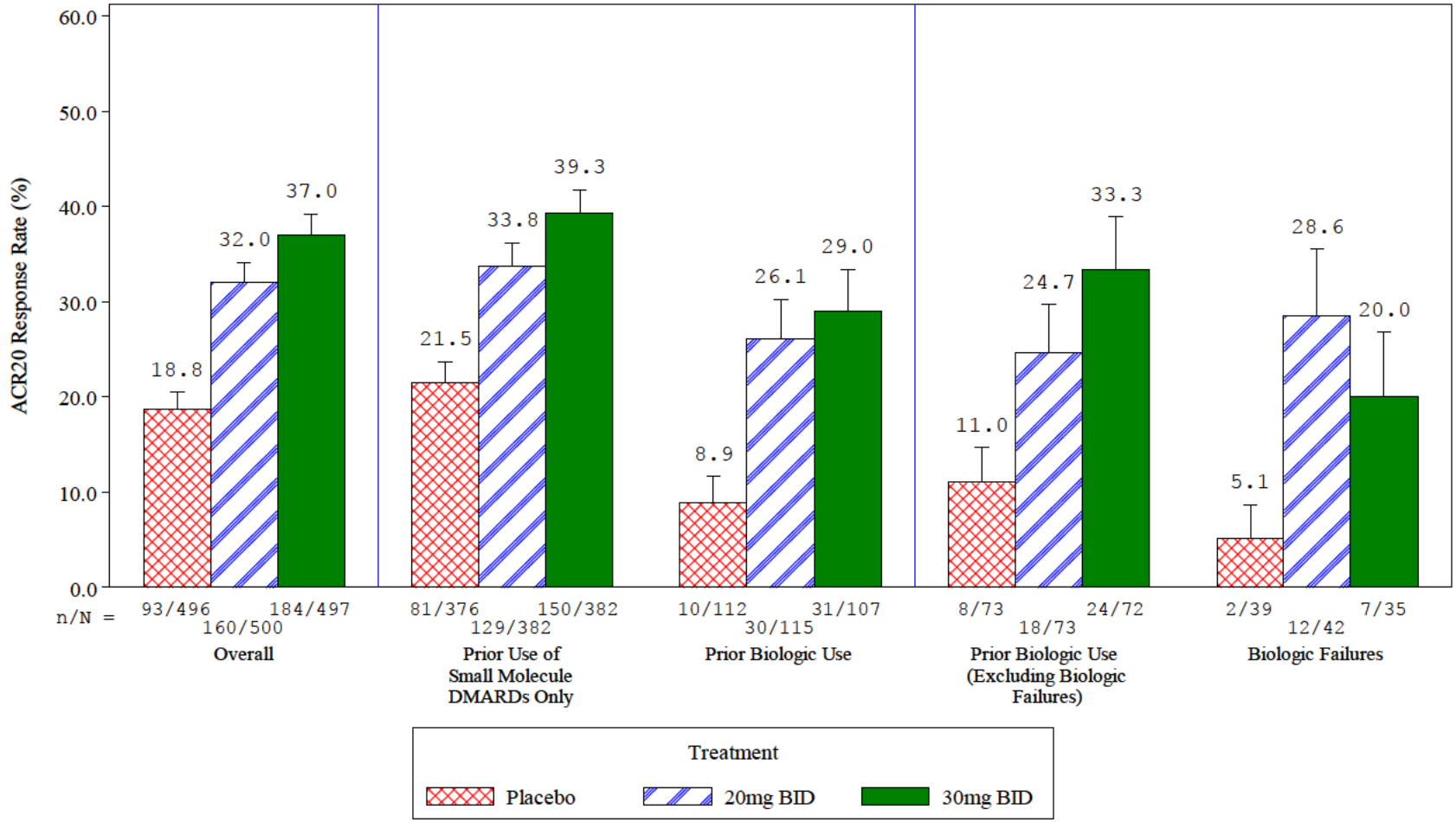


APR 30 BID



ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act = active treatment; Adj = adjusted; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs. = versus.
*=unadjusted difference and CI.
Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA） Table 2.1.1, Table 3.1.1.

Figure 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）



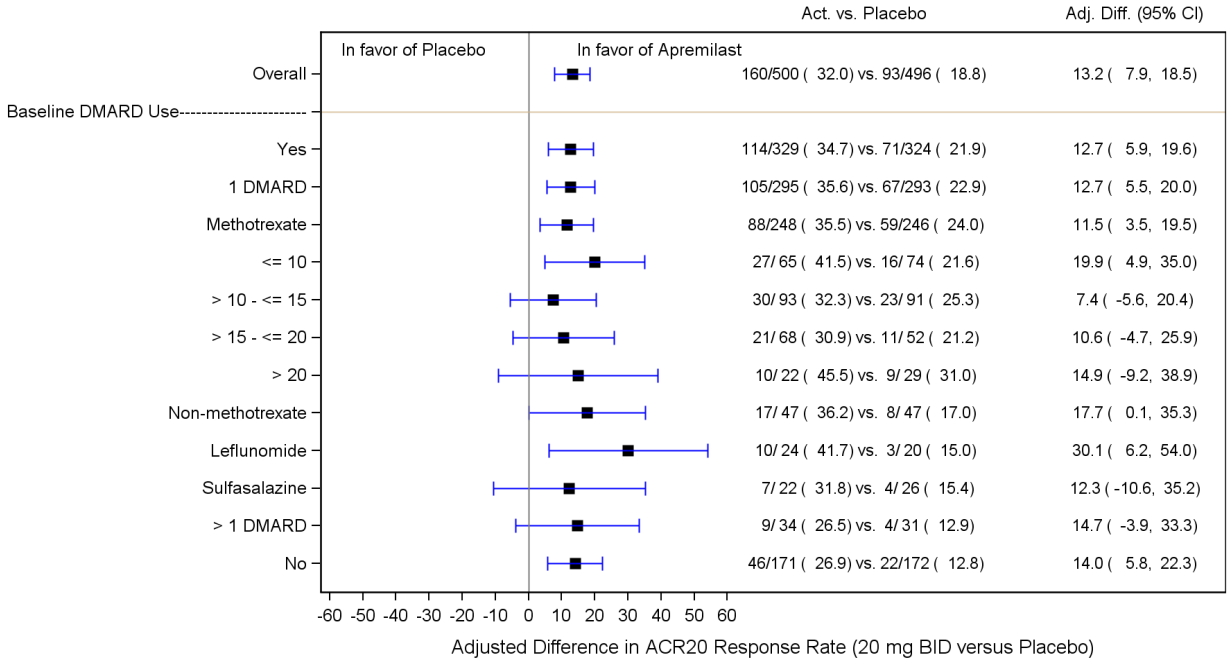
ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; BID = twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation.
Note: Error bars denote standard error.
Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects 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 3.1.1.

3.1.4.1.3.2. ベースライン時の DMARD の使用（併用投与）

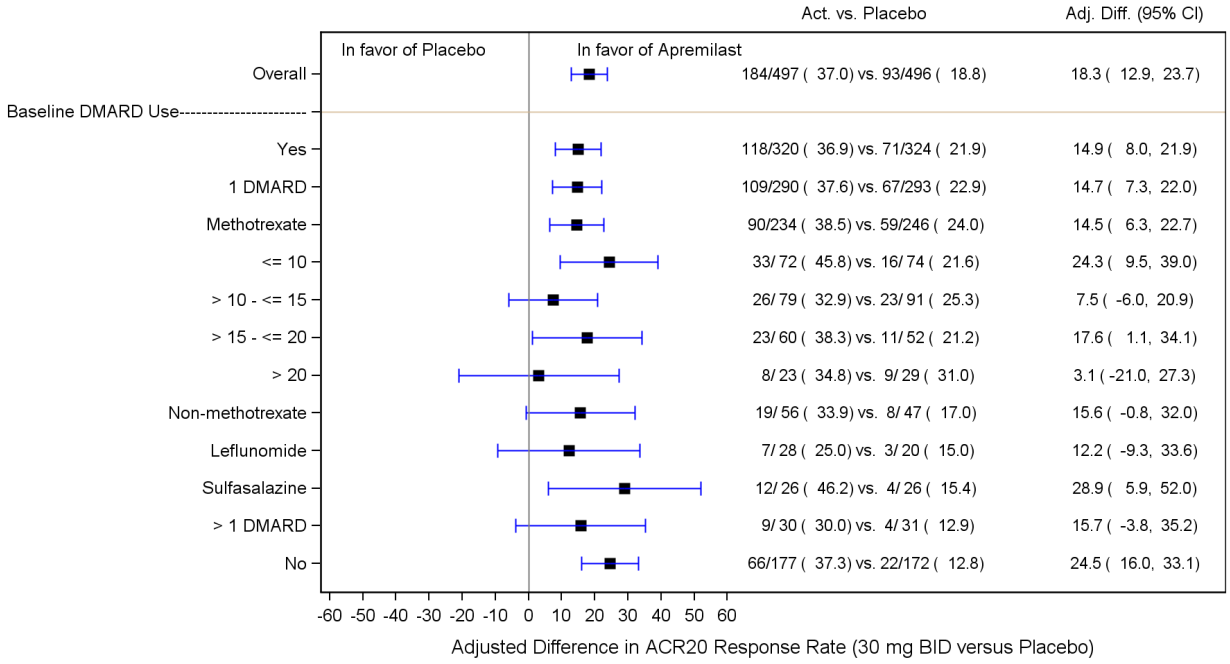
アプレミラストの単独投与又は低分子 DMARD との併用投与のいずれでも、Week 16 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高く（Figure 58 及び Figure 59）、併用投与された DMARD の数、種類又は用量にかかわらずアプレミラスト群の治療効果はプラセボ群より良好であった。治療効果はほぼ用量依存的であった。また、このような治療効果は Week 24 でもほぼ持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 42 及び Figure 44）。

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）

APR 20 BID



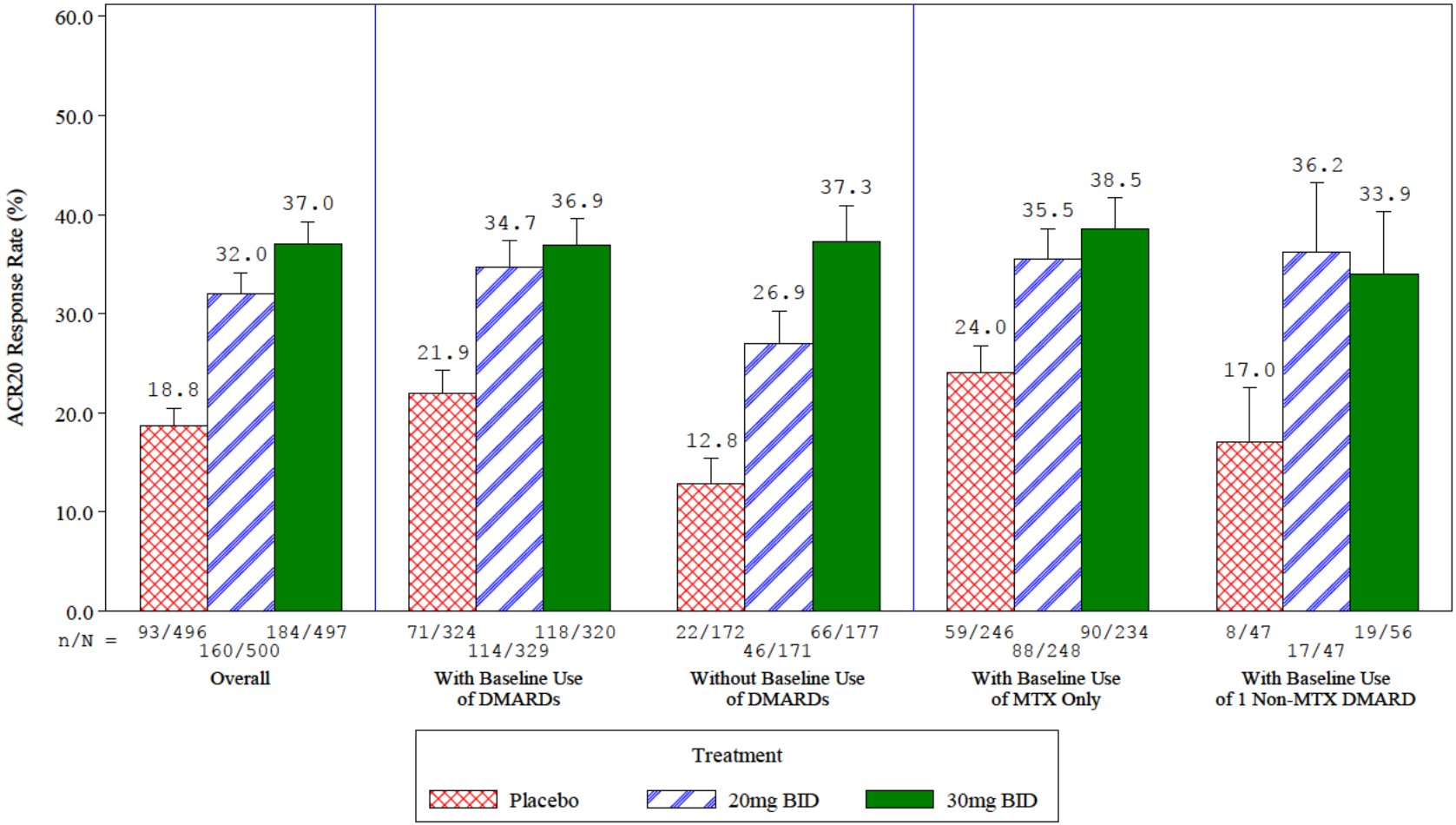
APR 30 BID



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

Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 are counted as non-responders.
Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.1.1, Table 3.1.1.

Figure 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）



ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; BID = twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; MTX = methotrexate; NRI = nonresponder imputation.
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 3.1.1.

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

3.1.4.2.1. 人口統計学的因子

人口統計学的因子（性別、年齢、体重、BMI、人種、地域、喫煙歴）の部分集団（意義のある結論を出すための十分な被験者数があった集団）では、いずれも Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量で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（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 3.5.1）。治療効果は用量依存的であり、ほとんどの部分集団で HAQ-DI スコアの改善は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で数値的に大きかった。このような治療効果は Week 24 でも持続していた（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 3.5.2）。

Week 16 及び 24 の治療効果は男性の方が女性より明らかに大きかったものの、男女いずれでも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。なお、ベースラインの HAQ-DI スコアが女性の方が男性より高かったことに留意する必要がある。男性は身体障害を過小報告する傾向があり、ベースラインの HAQ-DI スコアが低く、治療による改善が大きくなる傾向があるという研究報告がある（Glintborg, 2011）。明らかな性差については 2.7.3（乾癬性関節炎）3.1.4.1.1 項で詳しく考察する。

3.1.4.2.2. 内因性因子

内因的因子（PsA のサブタイプ）の部分集団では、いずれも Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量で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（Figure 60 及び Figure 61）。治療効果は用量依存的であり、いずれの部分集団でも HAQ-DI スコアの改善は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で数値的に大きかった。なお、脊椎炎優勢型及び破壊性関節炎の部分集団では十分な被験者数ではなく、意義のある結論を出せなかった。これらの HAQ-DI スコアに対する治療効果は Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 50 及び Figure 51）。

3.1.4.2.3. 外因性因子

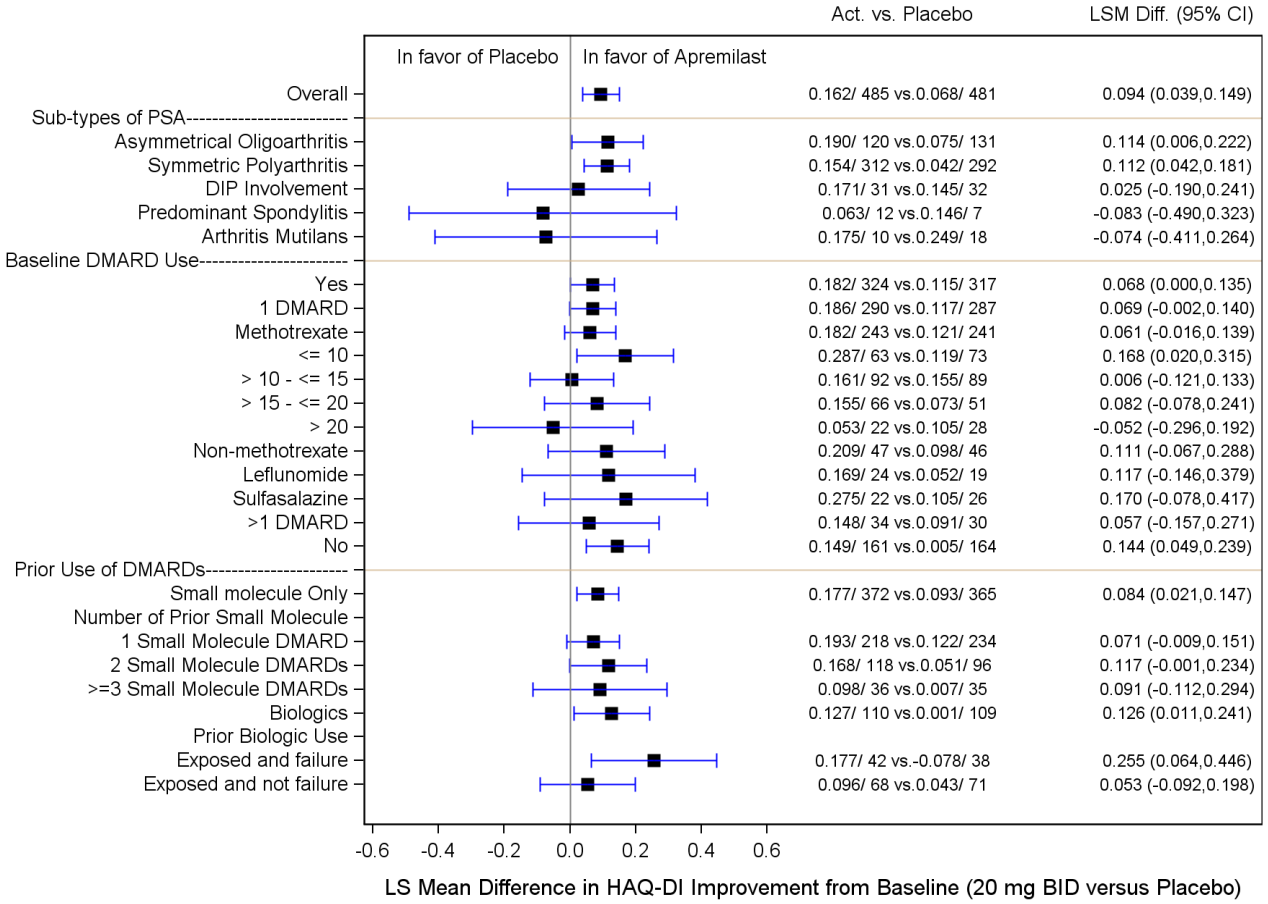
3.1.4.2.3.1. DMARD による前治療

過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数又は種類にかかわらず、DMARD による治療が不成功であった被験者も含めて、Week 16 の HAQ-DI スコアは APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より改善し（Figure 60 及び Figure 61）、治療効果は概して用量依存的であった。これらの HAQ-DI スコアに対する治療効果は Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 50 及び Figure 51）。

3.1.4.2.3.2. ベースライン時の DMARD の使用（併用投与）

アプレミラストの単独投与又は低分子 DMARD との併用投与のいずれでも、Week 16 の HAQ-DI スコアの改善は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より大きかった（Figure 60 及び Figure 61）。意義のある結論を出すための十分な被験者数があった集団では、併用投与された DMARD の数、種類や用量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、治療効果は概して用量依存的であった。これらの HAQ-DI スコアに対する治療効果は Week 24 でも持続していた（2.7.3［乾癬性関節炎］6 項 Figure 50 及び Figure 51）。

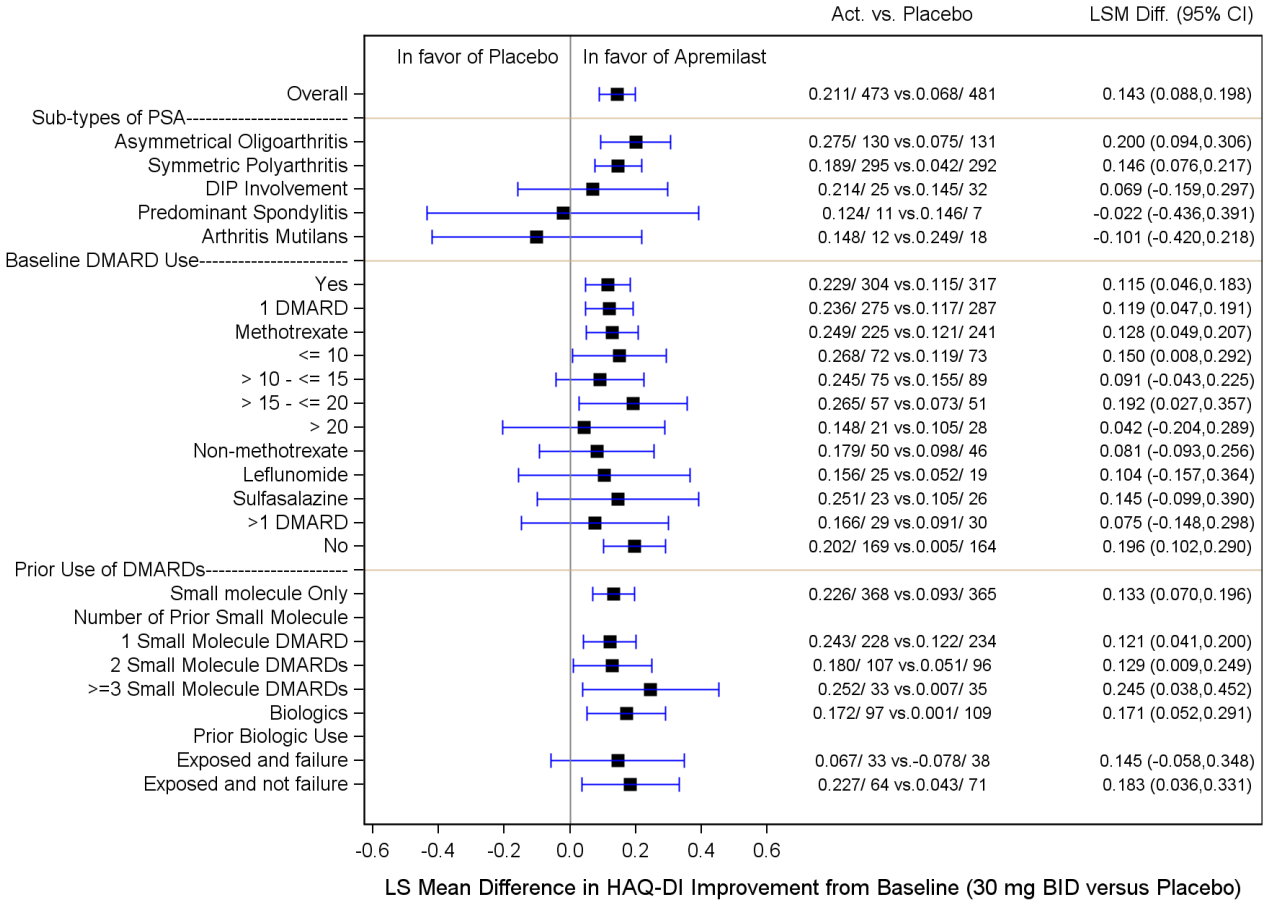
Figure 60:Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の部分集団解析：PsA のサブタイプ、DMARD による前治療、ベースライン時の DMARD の使用（FAS、LOCF）（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の併合解析の APR 20 BID 群）



Act = active treatment; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; DIP = distal interphalangeal (joint); DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LS = least squares; LSM = least-squares mean; NRI = nonresponder imputation; PsA = psoriatic arthritis; vs. = versus.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.5.1, Table 3.5.1.

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）



Act = active treatment; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; Diff = difference; DIP = distal interphalangeal (joint); DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LS = least squares; LSM = least-squares mean; NRI = nonresponder imputation; PsA = psoriatic arthritis; vs. = versus.

Source: 5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.5.1, Table 3.5.1.

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

PSA-005 試験（2.7.6.28 項）は、低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がない活動性 PsA を有する患者を対象とした、進行中の第 3 相の並行群間試験である。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 年である。本試験の Week 24 までのデータを用いて、DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者でのアプレミラスト単独投与による効果のエビデンスを示す。

3.2.1. 被験者の内訳

PSA-005 試験では 528 名がランダム割付され、そのうち 1 名（APR 30 BID 群）で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 は 527 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 176 名、以下同順）となった。

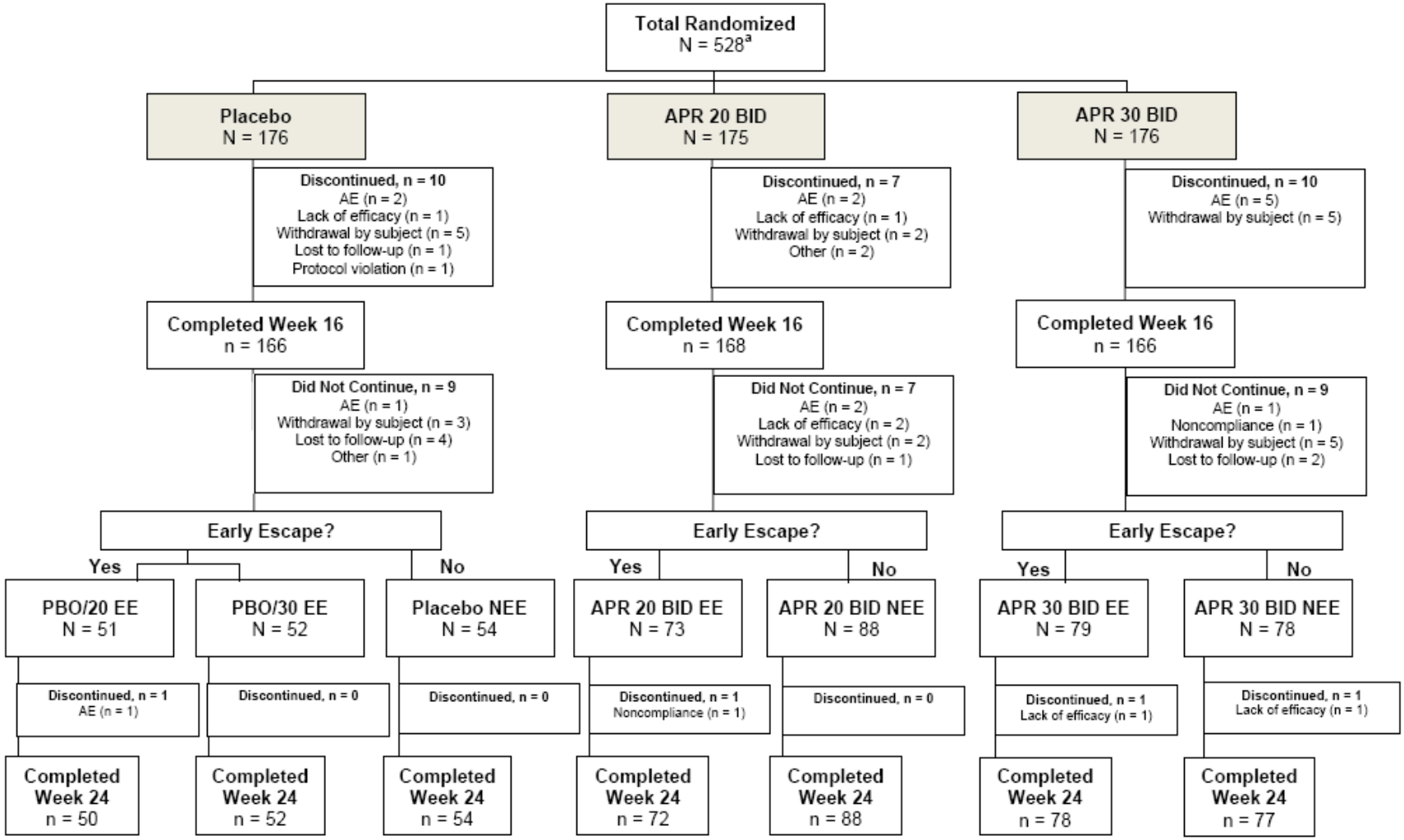
被験者の多く（94.9%）が Week 16（主要評価の時点）を完了し（Figure 62）、Week 16 を完了した割合は投与群間で同程度であった（94.3%、96.0%、94.3%）。Week 16 までの中止理由で多かったのは被験者の意思（2.8%、1.1%、2.8%）及び有害事象（1.1%、1.1%、2.8%）であった。

Week 16 に早期離脱した被験者の割合はアプレミラスト投与に相関して低くなったが、用量には依存しなかった（58.5%、41.7%、44.9%）（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。

プラセボ対照期（Week 0～24）を完了した被験者の割合は 89.4%（471/527 名）で（88.6%、91.4%、88.1%）（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）、Week 24 までの中止理由で多かったのは被験者の意思（4.5%、2.3%、5.7%）及び有害事象（2.3%、2.3%、3.4%）であった。プラセボ群で Week 16 に早期離脱した 103 名のうち 1 名（PBO/20 EE 群）は、有害事象のため Week 24 までに試験を中止した（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.2）。

試験中に死亡は認められなかった。

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）



AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; NEE = no early escape; PBO/20 EE = placebo-treated subjects re-randomized to apremilast 20 mg BID at EE; PBO/30 EE = placebo-treated subjects re-randomized to apremilast 30 mg BID at EE

[a] One subject was randomized in error (to the APR 30 BID treatment group), did not receive any investigational product, and was not included in the Full Analysis Set.

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.2, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.3, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.4, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.5.

3.2.2. 人口統計学的特性

年齢（平均値［中央値］、以下同様）は 49.4（51.0）歳、体重は 84.19（81.75）kg、BMI は 29.41（28.60）kg/m^2 であり、被験者の 98.7%は白人であった（Table 52）。女性の割合が男性より高く（それぞれ 52.6%、47.4%）、APR 20 BID 群（54.3%）及び APR 30 BID 群（54.5%）ではプラセボ群（48.9%）より高かった。

Table 52: 人口統計学的特性（FAS）（PSA-005 試験）

Demographic Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Age (years)				
Mean ± SD	50.5 ± 11.58	49.2 ± 12.00	48.4 ± 12.52	49.4 ± 12.05
Median (min – max)	52.0 (22 – 77)	50.0 (18 – 74)	51.0 (19 – 74)	51.0 (18 – 77)
Age Group, n (%)				
< 65 years	157 (89.2)	159 (90.9)	161 (91.5)	477 (90.5)
18 to < 40 years	30 (17.0)	33 (18.9)	46 (26.1)	109 (20.7)
40 to < 65 years	127 (72.2)	126 (72.0)	115 (65.3)	368 (69.8)
≥ 65 years	19 (10.8)	16 (9.1)	15 (8.5)	50 (9.5)
65 to < 75 years	16 (9.1)	16 (9.1)	15 (8.5)	47 (8.9)
75 to < 85 years	3 (1.7)	0	0	3 (0.6)
≥ 85 years	0	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	90 (51.1)	80 (45.7)	80 (45.5)	250 (47.4)
Female	86 (48.9)	95 (54.3)	96 (54.5)	277 (52.6)
Race, n (%)				
White	174 (98.9)	174 (99.4)	172 (97.7)	520 (98.7)
Asian	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.6)
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Other	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	6 (3.4)	6 (3.4)	7 (4.0)	19 (3.6)
Not Hispanic or Latino	170 (96.6)	169 (96.6)	169 (96.0)	508 (96.4)
Geographic Region, n (%)				
North America	51 (29.0)	51 (29.1)	53 (30.1)	155 (29.4)
Europe	83 (47.2)	73 (41.7)	82 (46.6)	238 (45.2)
Rest of world[a]	42 (23.9)	51 (29.1)	41 (23.3)	134 (25.4)
Weight (kg)				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	82.35 ± 18.244	84.49 ± 22.091	85.74 ± 20.604	84.19 ± 20.380
Median (min – max)	81.20 (44.0 – 147.6)	80.90 (40.8 -177.7)	83.60 (50.0 – 150.0)	81.75 (40.8 – 177.7)
Weight category, n (%)				
< 70 kg	42 (23.9)	41 (23.4)	46 (26.1)	129 (24.5)
70 to < 85 kg	54 (30.7)	63 (36.0)	46 (26.1)	163 (30.9)
85 to < 100 kg	52 (29.5)	40 (22.9)	40 (22.7)	132 (25.0)
≥ 100 kg	28 (15.9)	31 (17.7)	43 (24.4)	102 (19.4)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

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

Demographic Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
BMI, kg/m^2				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	28.73± 5.591	29.81 ± 7.188	29.70 ± 6.437	29.41 ± 6.443
Median (min – max)	28.45 (17.6 – 48.7)	28.50 (16.8 – 54.3)	29.00 (16.9 – 54.4)	28.60 (16.8 – 54.4)
BMI category, n (%)				
< 25 kg/m^2	46 (26.1)	49 (28.0)	43 (24.4)	138 (26.2)
25 to < 30 kg/m^2	62 (35.2)	54 (30.9)	63 (35.8)	179 (34.0)
30 to < 35 kg/m^2	49 (27.8)	37 (21.1)	38 (21.6)	124 (23.5)
35 to < 40 kg/m^2	13 (7.4)	16 (9.1)	18 (10.2)	47 (8.9)
≥ 40 kg/m^2	6 (3.4)	19 (10.9)	13 (7.4)	38 (7.2)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
[a] Rest of world countries included Australia, New Zealand, and Russian Federation.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.1.

3.2.3. ベースラインの疾患特性

3.2.3.1. 病歴

病歴は投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 53）。すべての被験者が乾癬と診断されており、スクリーニング前の罹病期間（平均値［中央値］）は 15.8（11.9）年であった。被験者の 58.1%では乾癬病変の BSA が 3%以上であり、これらの被験者での PASI スコアは 7.19（5.05）であった。PsA の診断からの期間（平均値［中央値］）は 3.41（1.10）年で、PsA のサブタイプで多かったのは対称性多関節炎（61.3%）及び非対称性少関節炎（30.0%）であった。

Table 53: ベースラインの病歴（FAS）（PSA-005 試験）

Disease Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Duration of PsA (years since diagnosis)				
Mean ± SD	3.42 ± 5.103	3.19 ± 4.706	3.62 ± 5.041	3.41 ± 4.947
Median (min – max)	1.00 (0.2 – 31.4)	1.50 (0.0 – 30.5)	1.25 (0.2 – 26.5)	1.10 (0.0 – 31.4)
PsA type, n (%)				
Symmetric polyarthritis	115 (65.3)	103 (58.9)	105 (59.7)	323 (61.3)
Asymmetrical oligoarthritis	50 (28.4)	55 (31.4)	53 (30.1)	158 (30.0)
Predominant DIP involvement	8 (4.5)	15 (8.6)	12 (6.8)	35 (6.6)
Arthritis mutilans	2 (1.1)	0	2 (1.1)	4 (0.8)
Predominant spondylitis	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	7 (1.3)
History of psoriasis (diagnosis)				
Yes	176 (100.0)	175 (100.0)	176 (100.0)	527 (100.0)
No	0	0	0	0
Duration of psoriasis (years since diagnosis)				
n	175	176	175	527
Mean ± SD	16.75 ± 13.671	15.30 ± 12.698	15.40 ± 13.334	15.82 ± 13.233
Median (min – max)	11.90 (0.1 – 48.0)	11.60 (0.1 – 49.9)	13.10 (0.2 – 51.8)	11.90 (0.1 – 51.8)

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.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.

3.2.3.2. ベースラインの疾患活動性

3.2.3.2.1. ベースラインの ACR コンポーネントスコア

ACR コアセットにより評価したベースラインの疾患活動性は一般的な活動性 PsA の患者集団と同様であり、投与群でおおむね均衡がとれていた（Table 54）。圧痛関節数（平均値［中央値］、以下同様）は 20.1（16.0）、腫脹関節数は 11.2（9.0）、HAQ-DI スコアは 1.068（1.125）と被験者には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 53.3（54.0）、被験者による疾患活動性の全般評価が 53.3（52.0）、医師による疾患活動性の全般評価が 53.4（54.0）と、一貫していた。

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）

Disease Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Tender joint count				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	19.6 ± 13.68	21.1 ± 15.11	19.5 ± 14.43	20.1 ± 14.41
Median (min – max)	16.0 (3 – 75)	17.0 (3 – 78)	15.0 (3 – 78)	16.0 (3 – 78)
Swollen joint count				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	11.3 ± 7.56	11.3 ± 7.84	10.9 ± 8.60	11.2 ± 8.00
Median (min – max)	10.0 (3 – 46)	9.0 (3 – 55)	9.0 (3 – 53)	9.0 (3 – 55)
Subject assessment of pain (mm)				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	52.8 ± 21.00	54.5 ± 21.55	52.6 ± 21.38	53.3 ± 21.28
Median (min – max)	53.0 (1 – 99)	56.0 (0 – 99)	53.0 (4 – 100)	54.0 (0 – 100)
Patient's (Subject's) Global Assessment of Disease Activity (mm)				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	54.0 ± 21.85	52.3 ± 21.10	53.6 ± 20.11	53.3 ± 21.00
Median (min – max)	52.0 (1 – 99)	50.0 (10 – 100)	53.0 (4 – 99)	52.0 (1 – 100)
Evaluator's (Physician's) Global Assessment of Disease Activity (mm)				
n	175	173	172	520
Mean ± SD	54.3 ± 18.45	54.1 ± 18.77	51.7 ± 17.46	53.4 ± 18.24
Median (min – max)	57.0 (7 – 98)	54.0 (12 – 96)	51.5 (6 – 91)	54.0 (6 – 98)
HAQ-DI score				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	1.006 ± 0.6065	1.126 ± 0.5899	1.074 ± 0.5777	1.068 ± 0.5924
Median (min – max)	1.000 (0.00 – 2.75)	1.125 (0.00 – 2.63)	1.125 (0.00 – 2.63)	1.125 (0.00 – 2.75)
CRP (mg/dL)[a]				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	1.109 ± 2.6764	0.898 ± 1.1283	0.802 ± 1.1349	0.937 ± 1.8036
Median (min – max)	0.419 (0.02 – 24.40)	0.423 (0.02 – 5.58)	0.367 (0.02 – 6.78)	0.399 (0.02 – 24.40)

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.

[a] Normal range for CRP is < 0.5 mg/dL.

Note: Baseline data available for all subjects unless otherwise noted.

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.

3.2.3.2.2. ベースラインのその他の疾患活動性の指標

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者は約 65%（343/527 名）で、これらの被験者でのベースラインの MASES（平均値［中央値］、以下同様）は 3.8（3.0）であった（Table 55）。ベー

スライン時に指炎を有していたのは約 50%（263/527 名）で、これらの被験者でのベースラインの指炎重症度スコアは 3.3（2.0）であった。

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）

Disease Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
MASES (subjects with pre-existing enthesopathy)				
n	115	117	111	343
Mean ± SD	3.6 ± 2.56	4.1 ± 3.03	3.7 ± 3.01	3.8 ± 2.87
Median (min – max)	3.0 (1 – 13)	3.0 (1 – 13)	2.0 (1 – 13)	3.0 (1 – 13)
Dactylitis severity score (subjects with pre-existing dactylitis)				
n	90	89	84	263
Mean ± SD	3.1 ± 2.48	3.3 ± 3.17	3.5 ± 3.28	3.3 ± 2.98
Median (min – max)	2.0 (1 – 11)	2.0 (1 – 17)	2.0 (1 – 20)	2.0 (1 – 20)

ACR = American College of Rheumatology; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.

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）

ベースライン時の PsA に関連する治療（DMARD 以外）（併用療法）は投与群でおおむね均衡がとれており、76.7%がベースライン時に PsA に関連する治療を受けていた（Table 56）。73.1%はベースライン時に NSAIDs を使用しており、経口副腎皮質ホルモン（7.2%）又は麻薬／その他の鎮痛薬（6.6%）の使用割合は低かった。

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）

PsA-Related Therapy	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Baseline Use of PsA-related therapies, n (%)				
Yes	133 (75.6)	133 (76.0)	138 (78.4)	404 (76.7)
No	43 (24.4)	42 (24.0)	38 (21.6)	123 (23.3)
Baseline PsA therapy, n (%)				
Oral corticosteroids	12 (6.8)	13 (7.4)	13 (7.4)	38 (7.2)
NSAIDs	129 (73.3)	123 (70.3)	133 (75.6)	385 (73.1)
Narcotics/analgesics	8 (4.5)	17 (9.7)	10 (5.7)	35 (6.6)
Baseline prednisone [a] dose, mg/day				
n	12	13	13	38
Mean ± SD	8.13 ± 2.165	6.92 ± 2.730	5.19 ± 1.601	6.71 ± 2.473
Median (min – max)	8.75 (5.0 – 10.0)	7.50 (2.5 – 10.0)	5.00 (2.5 – 10.0)	5.00 (2.5 – 10.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; min – max = minimum to maximum; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.
[a] Prednisone or equivalent.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.

3.2.4. 有効性の結果

本項では、統計解析計画書に記載された階層的手順で多重性を調整した群間比較で p 値が 0.050 以下の場合を「統計学的に有意」、階層的検定が中止されたか、post hoc 解析で多重性を調整しなかった群間比較で p 値が 0.050 以下である場合を「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、有意（nominal）な p 値をイタリック体で示す。

すべての有効性の結果の要約を PSA-005 治験総括報告書 Table 21、Table 24 及び Table 25 に示す。

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

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

主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率は、主要解析の方法（未評価の関節では LOCF、反応率では NRI で欠測値を補完）を用いたとき、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（Table 57）、Week 24 でも統計学的に有意な治療効果が持続していた。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）について、治験実施計画書違反、並びに未評価の関節やその他の欠測データの補完方法の影響を評価するために感度分析を実施したところ、いずれの分析でも主要解析の結果を支持していた（PSA-005 治験総括報告書 Table 22）。

Week 16 の ACR50 反応率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続していた（Table 57）。Week 16 の ACR70 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

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

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

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

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

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

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

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

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 を評価した感度分析の結果、活動性 PsA 患者にアプレミラストを投与したとき ACR20 が Week 24 まで持続することを支持していた。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。なお、この解析結果は、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 反応率の推定値として意義が大きいと考えられる。

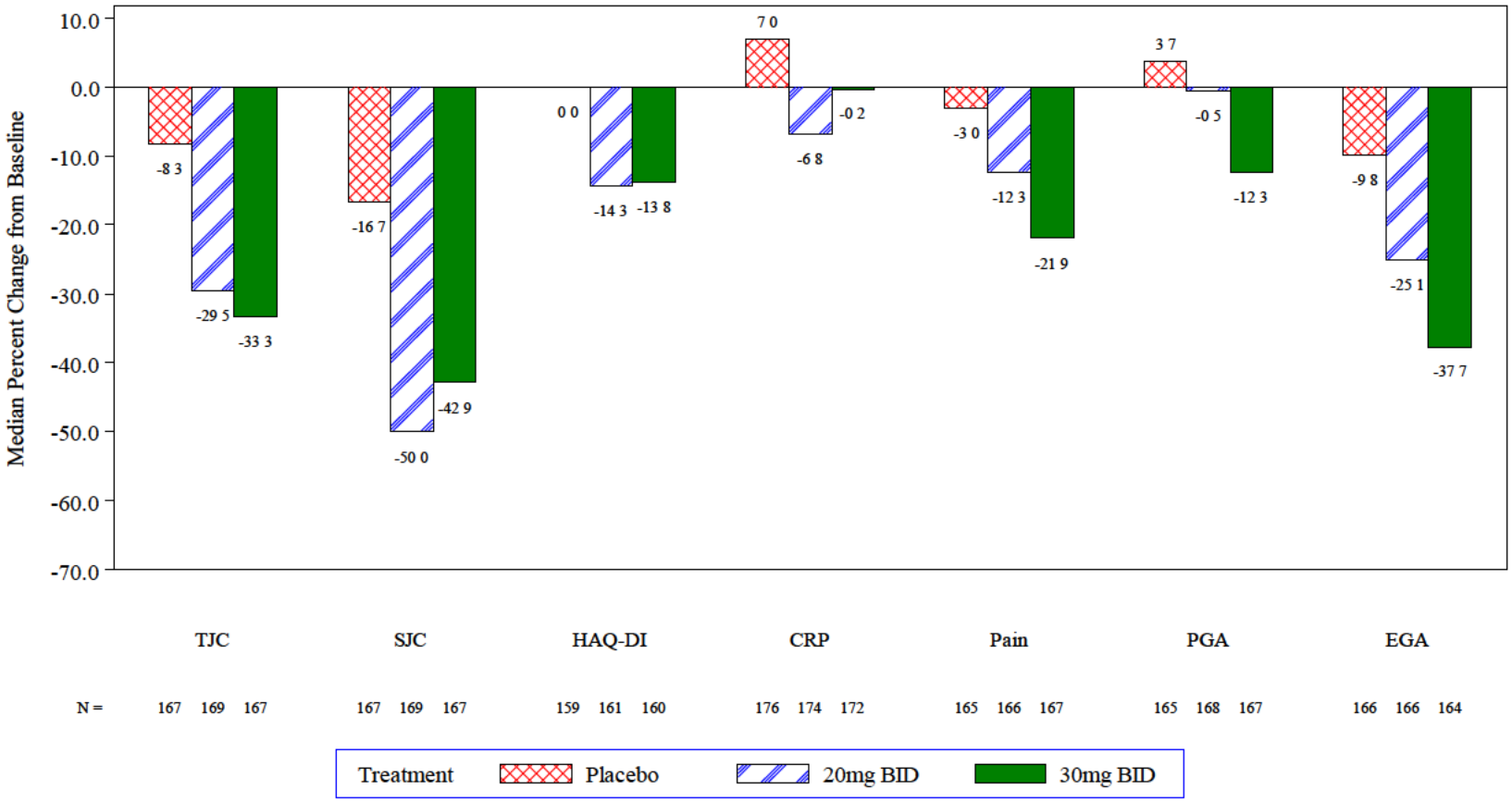
この解析方法では、Week 24 の ACR20、ACR50 及び ACR70 反応率はそれぞれ、APR 20 BID 群で 38.3%、18.9%及び 4.6%、APR 30 BID 群で 39.8%、14.8%及び 5.1%であった（PSA-005 治験総括報告

書 Table 14.2.14.1、PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.16.1、PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.17.1）。

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

Week 16（Figure 63）及び Week 24（Figure 64）の ACR コンポーネントスコア（圧痛関節数、腫脹関節数、HAQ-DI、CRP、被験者による疼痛評価［VAS］、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価）は治療により改善した。APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 の被験者による疼痛評価スコア及び CRP 以外の ACR コンポーネントが（Table 58）、APR 30 BID 群では Week 24 の CRP 以外の ACR コンポーネントがプラセボ群より有意（nominal）に改善した。

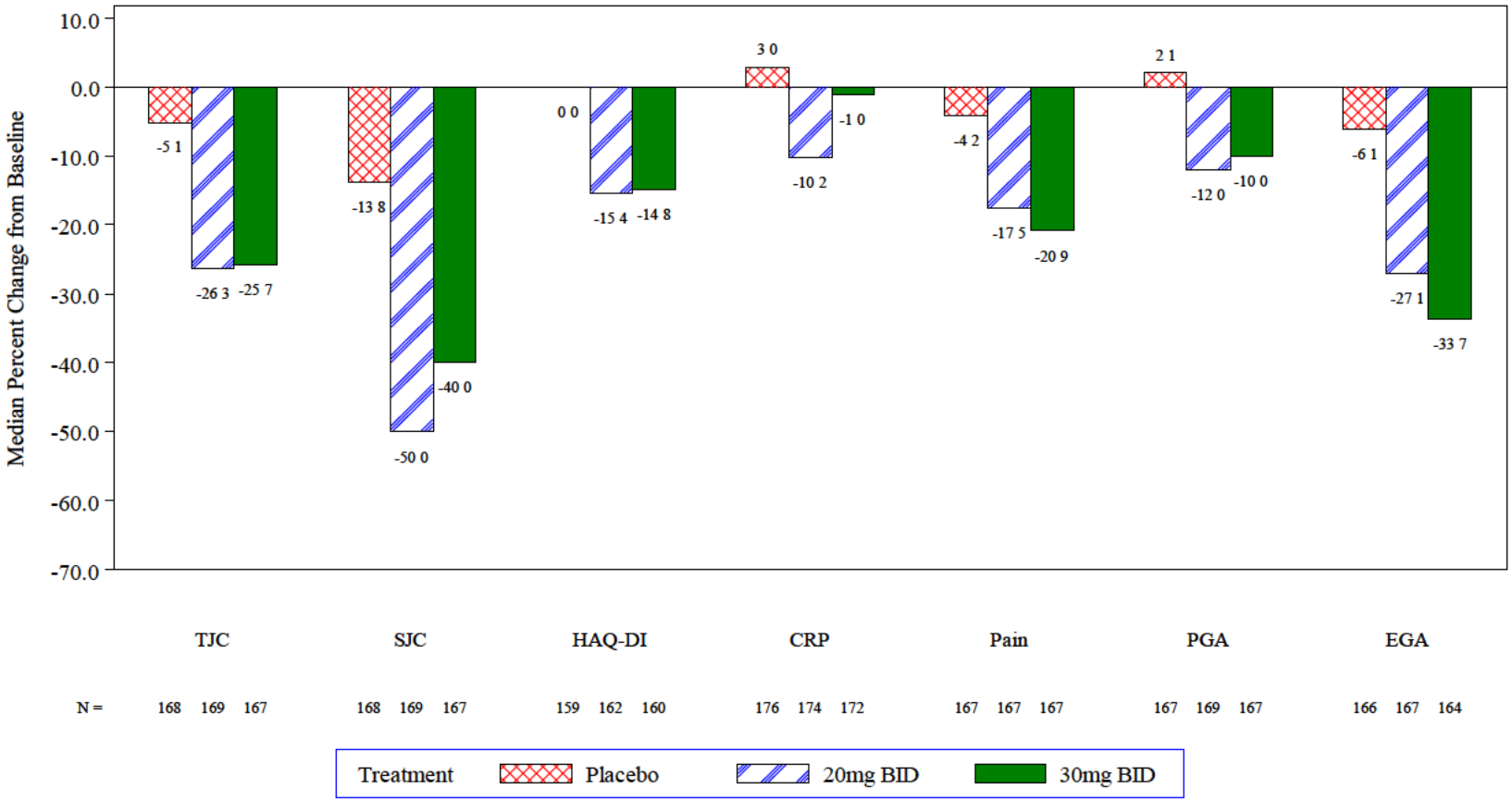
Figure 63: Week 16 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率の中央値（FAS、LOCF）（PSA-005 試験）



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-005 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.20.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.21.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.22.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.23.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.24.1.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.25.1.

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）



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-005 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.20.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.21.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.22.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.23.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.24.1.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.25.1.

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）

Component Visit	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	167	16.0	-8.33	169	17.0	-29.49	-20.00	*0.0007*	167	16.0	-33.33	-22.83	*0.0001*
Week 24	168	16.0	-5.06	169	17.0	-26.32	-19.61	*0.0023*	167	16.0	-25.71	-21.67	*0.0006*
Swollen Joint Count													
Week 16	167	10.0	-16.67	169	9.0	-50.00	-25.00	*0.0001*	167	9.0	-42.86	-23.51	*0.0001*
Week 24	168	10.0	-13.81	169	9.0	-50.00	-25.00	*0.0006*	167	9.0	-40.00	-24.44	*0.0001*
Subject Assessment of Pain													
Week 16	165	53.0	-3.03	166	54.0	-12.31	-8.55	0.1600	167	52.0	-21.92	-16.16	*0.0086*
Week 24	167	53.0	-4.17	167	54.0	-17.46	-11.14	0.0641	167	52.0	-20.90	-11.41	*0.0493*
Subject's (Patient's) Global Assessment of Disease Activity													
Week 16	165	52.0	3.70	168	49.5	-0.50	-8.82	*0.0173*	167	53.0	-12.33	-17.42	*0.0004*
Week 24	167	52.0	2.13	169	50.0	-12.00	-11.74	*0.0084*	167	53.0	-10.00	-13.01	*0.0110*
Evaluator's (Physician's) Global Assessment of Disease Activity													
Week 16	166	57.0	-9.80	166	54.0	-25.10	-18.50	*0.0004*	164	52.0	-37.70	-22.39	*< 0.0001*
Week 24	166	57.0	-6.13	167	54.0	-27.08	-19.09	*0.0001*	164	52.0	-33.67	-21.64	*0.0001*
HAQ-DI Score													
Week 16	159	1.000	0.00	161	1.125	-14.29	-20.83	*0.0003*	160	1.125	-13.81	-23.85	*< 0.0001*
Week 24	159	1.000	0.00	162	1.125	-15.38	-21.43	*0.0002*	160	1.125	-14.84	-25.00	*< 0.0001*
C-Reactive Protein (mg/dL)													
Week 16	176	0.419	7.00	174	0.423	-6.84	-7.49	0.2756	172	0.383	-0.21	-9.68	*0.0443*
Week 24	176	0.419	2.95	174	0.423	-10.21	-9.06	0.1969	172	0.383	-0.98	-6.14	0.1404

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF = last observation carried forward.

[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 as a factor, and the van der Waerden normal score of the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant as this was a post hoc analysis and 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 2.15.4, Table 2.15.5, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.20.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.21.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.22.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.23.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.24.1.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.25.1.

3.2.4.1.3. HAQ-DI スコア

HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）では、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善（減少）が認められ、改善は両群ともに Week 24 でも持続していた（Table 59）。また、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも用量反応性が認められた。

Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアの改善（ベースラインからの減少量の最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Kwok 試験による MCID の−0.13（Kwok, 2010）を超えていた。

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 PP 集団で解析したとき（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.3）、FAS で効果不十分のため早期中止した被験者では BOCF 法、その他の理由で Week 16 の値が欠測となった被験者では LOCF 法で解析したとき（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.4）、並びに Week 16 及び 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量について FAS で MMRM 法により解析したとき（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.5）のいずれも同様の結果であった。

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）

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

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

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

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

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

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

HAQ-DI スコアの MCID を達成した被験者の割合

Week 16 及び 24 に HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上の改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（Table 60）。

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）

Visit Study	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175			APR 30 BID N = 176		
	n (%)[a]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
HAQ-DI Improvement ≥ 0.13[d]							
Week 16	48 (27.3)	75 (42.9)	15.6	*0.0022*	77 (43.8)	16.5	*0.0012*
Week 24	45 (25.6)	77 (44.0)	18.4	*0.0003*	80 (45.5)	19.9	*< 0.0001*
HAQ-DI Improvement ≥ 0.3[e]							
Week 16	34 (19.3)	63 (36.0)	16.7	*0.0005*	61 (34.7)	15.3	*0.0012*
Week 24	32 (18.2)	64 (36.6)	18.4	*0.0001*	58 (33.0)	14.8	*0.0015*

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

[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.

[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: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.6, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.7, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.8, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.9.

3.2.4.1.4. 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

被験者による疼痛評価スコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに Week 16 及び 24 に改善し（Table 61）、Week 16 では APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善して Week 24 でも持続していた（nominal $p < 0.05$）。Week 16 の APR 30 BID 群、並びに Week 24 の APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群での改善は、MCID（10 mm の短縮）（Dworkin, 2008）に近いか超えており、APR 30 BID 群の変化率の中央値は Week 16 及び 24 のいずれの時点でも 20%を超える改善であった。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean/ Median	Visit Mean/ Median	Change From Baseline			Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	Median % Change	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16								
Placebo	165	53.3/53.0	50.5/51.0	-2.6 (1.81)	-1.0 (-68 – 66)	-3.03	–	–
APR 20 BID	168	54.1/54.0	45.8/48.0	-7.7 (1.79)	-5.5 (-88 – 58)	-12.31	-5.0	**0.0485**
APR 30 BID	167	52.0/52.0	42.2/46.0	-10.5 (1.80)	-12.0 (-68 – 75)	-21.92	-7.8	**0.0022**
Week 24								
Placebo	167	53.3/53.0	49.4/48.0	-3.8 (1.83)	-2.0 (-66 – 66)	-4.17	–	–
APR 20 BID	169	54.0/54.0	44.1/46.0	-9.4 (1.82)	-8.0 (-76 – 70)	-17.46	-5.6	*0.0319*
APR 30 BID	167	52.0/52.0	43.1/47.0	-9.6 (1.83)	-8.0 (-70 – 75)	-20.90	-5.7	*0.0271*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; SE = standard error; VAS = visual analog scale.

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value at or before the respective visits are included. A decrease in the pain VAS indicates improvement.

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

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

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.5.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.5.2, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.21.1.

被験者による疼痛評価スコアの MCID を達成した被験者の割合

被験者による疼痛評価スコアが 10 mm 以上短縮した被験者の割合は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 62）（post hoc 解析）、APR 20 BID 群では数値的には改善したものの統計学的に有意ではなかった。また、用量反応性が認められた。

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）

Visit	Placebo N = 176 n (%)[a]	APR 20 BID N = 175			APR 30 BID N = 176		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	59 (33.5)	75 (42.9)	9.3	0.0719	91 (51.7)	18.2	*0.0006*
Week 24	62 (35.2)	79 (45.1)	9.9	0.0581	82 (46.6)	11.4	*0.0301*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; Trt. = treatment.

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

[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.5.3, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.5.4.

3.2.4.2. Quality of Life

3.2.4.2.1. SF-36v2 の身体機能ドメインスコア

Week 16 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアは、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（増加）し、これらの有意（nominal）な改善は Week 24 でも持続していた（Table 63）。また、用量反応性が認められた。

APR 30 BID 群での増加量の最小二乗平均値は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも MCID（ベースラインから 2.5 点以上の増加）を超えていた。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16							
Placebo	167	35.83	35.81	0.01 (0.588)	0.0 (-42.1 – 21.0)	–	–
APR 20 BID	168	35.49	37.92	2.39 (0.586)	2.10 (-18.9 – 29.4)	2.38	**0.0043**
APR 30 BID	166	35.74	38.92	3.19 (0.590)	2.10 (-21.0 – 27.3)	3.18	**0.0002**
Week 24							
Placebo	167	35.83	35.95	0.16 (0.609)	0.00 (-42.1 – 25.2)	–	–
APR 20 BID	169	35.44	37.62	2.13 (0.605)	2.10 (-18.9 – 29.4)	1.97	*0.0224*
APR 30 BID	166	35.74	39.60	3.88 (0.611)	3.20 (-21.0 – 31.5)	3.72	*<0.0001*

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included. An increase in the score indicates improvement.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.

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

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.2.

3.2.4.2.2. 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）

SF-36v2 の PCS スコアは、Week 16 及び 24 のいずれも 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（Table 64）、用量反応性が認められた。

APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群での増加量の最小二乗平均値は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも MCID（ベースラインから 2.5 点以上の増加）を超えていた。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value [b]
Week 16							
Placebo	167	35.85	36.80	0.93 (0.533)	1.20 (-32.8 – 21.3)	–	–
APR 20 BID	168	35.59	38.83	3.15 (0.532)	2.90 (-15.8 – 37.0)	2.22	*0.0034*
APR 30 BID	166	36.34	40.43	4.20 (0.535)	4.70 (-12.9 – 29.0)	3.27	*<0.0001*
Week 24							
Placebo	167	35.85	37.15	1.28 (0.559)	1.30 (-32.8 – 22.6)	–	–
APR 20 BID	169	35.58	38.78	3.11 (0.556)	2.80 (-14.4 – 33.9)	1.83	*0.0205*
APR 30 BID	166	36.34	40.55	4.34 (0.561)	4.45 (-12.9 – 30.3)	3.06	*0.0001*

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; PCS = Physical Component Summary; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.

[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included. An increase in the score indicates improvement.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally statistically significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.

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

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.3, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.4.

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

3.2.4.2.3. 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

SF-36v2 の身体機能ドメイン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は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（Table 65）、SF-36v2 の 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は、APR 20 BID 群では Week 16 に、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

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）

Endpoint Visit	Placebo N = 176 n (%)[a]	APR 20 BID N = 175			APR 30 BID N = 176		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
SF-36v2 Physical Functioning domain score improvement ≥ 2.5 points							
Week 16	51 (29.0)	77 (44.0)	15.0	*0.0035*	71 (40.3)	11.4	*0.0251*
Week 24	55 (31.3)	73 (41.7)	10.5	*0.0417*	83 (47.2)	15.9	*0.0022*
SF-36v2 PCS score improvement ≥ 2.5 points							
Week 16	66 (37.5)	90 (51.4)	13.9	*0.0086*	96 (54.5)	17.0	*0.0013*
Week 24	71 (40.3)	88 (50.3)	9.9	0.0613	94 (53.4)	13.1	*0.0140*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; PCS = Physical Component Summary; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2; Trt. = treatment.

[a] For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. 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 difference in proportions between active treatment and placebo.
[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally statistically significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.5, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.6, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.7, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.3.8.

3.2.4.2.4. FACIT-Fatigue スコア

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

FACIT-Fatigue スコアは、Week 16 に APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（増加）しており、Week 24 でも持続していた（Table 66）。APR 20 BID 群では FACIT-Fatigue スコアにプラセボ群との有意な差は認められなかった。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16							
Placebo	167	31.60	31.60	0.07 (0.631)	0.00 (-36.0 – 28.0)	–	–
APR 20 BID	168	31.69	32.79	1.19 (0.629)	1.00 (-25.0 – 45.0)	1.12	0.2105
APR 30 BID	166	30.66	33.45	2.62 (0.633)	2.00 (-26.0 – 35.0)	2.55	*0.0045*
Week 24							
Placebo	167	31.60	31.77	0.25 (0.652)	0.00 (-36.0 – 32.0)	–	–
APR 20 BID	169	31.72	32.98	1.37 (0.648)	1.00 (-20.0 – 45.0)	1.12	0.2222
APR 30 BID	166	30.66	33.42	2.58 (0.655)	2.00 (-26.0 – 32.0)	2.33	*0.0120*

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included. An increase in the score indicates improvement.
[b] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.
Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.10.1 , PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.10.2.

FACIT-Fatigue スコアの MCID（3.56 以上改善）を達成した被験者の割合

FACIT-Fatigue スコアがベースラインから 3.56 点以上改善（増加）した被験者の割合は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（Table 67）。

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）

Visit	Placebo N = 176 n (%)[a]	APR 20 BID N = 175			APR 30 BID N = 176		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	48 (27.3)	56 (32.0)	4.7	0.3322	71 (40.3)	13.1	*0.0096*
Week 24	50 (28.4)	57 (32.6)	4.2	0.3970	71 (40.3)	11.9	*0.0184*

APR = apremilast; BID = twice daily; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue subscale; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; Trt. = treatment.

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

[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.10.3, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.10.4.

3.2.4.3. その他の疾患活動性の指標

3.2.4.3.1. 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 を達成した被験者の割合

ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上で PASI が評価された被験者で Week 16 に PASI-75 及び PASI-50 を達成した割合は、APR 30 BID 群ではプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続していた（Table 68）。APR 20 BID 群では、Week 24 に PASI-75 を達成した被験者の割合、並びに Week 16 及び 24 に PASI-50 を達成した被験者の割合（post hoc 解析）は、プラセボ群より有意（nominal）に高かったが、Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合にはプラセボ群と有意な差はなかった。また、用量反応性が認められた。

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）

Endpoint Visit	Placebo N = 93 n (%)[a]	APR 20 BID N = 104			APR 30 BID N = 109		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
PASI-75							
Week 16	10 (10.8)	18 (17.3)	6.6	0.1884	29 (26.6)	15.9	*0.0044*
Week 24	11 (11.8)	24 (23.1)	11.2	*0.0392*	28 (25.7)	13.9	*0.0129*
PASI-50							
Week 16	18 (19.4)	46 (44.2)	24.9	*0.0002*	51 (46.8)	27.4	*< 0.0001*
Week 24	23 (24.7)	42 (40.4)	15.7	*0.0197*	53 (48.6)	23.9	*0.0005*

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; PASI-50/75 = 50%/75% or greater improvement in the Psoriasis Area and Severity Index; Trt. = treatment.

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

[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.40.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.40.2, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.40.4, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.40.5.

PASI スコアのベースラインからの変化量

PASI スコアは、Week 16 に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で改善（減少）し、Week 24 でもほぼ持続していた（Table 69）。

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）

Visit Treatment Group	n [a]	Baseline Mean/ Median	Visit Mean/ Median	Change From Baseline		
				Mean ± SD	Median (Min – Max)	Median % Change
Week 16						
Placebo	83	6.89/4.90	7.07/4.90	0.18 ± 8.287	0.00 (-35.6 – 38.0)	0.00
APR 20 BID	98	8.36/5.80	5.18/3.00	-3.18 ± 7.995	-2.20 (-34.2 – 37.2)	-47.39
APR 30 BID	103	6.56/5.10	3.60/2.60	-2.95 ± 5.640	-2.10 (-24.3 – 27.6)	-48.48
Week 24						
Placebo	83	6.89/4.90	6.81/4.90	-0.08 ± 8.004	0.00 (-32.6 – 38.0)	0.00
APR 20 BID	99	8.41/5.90	4.55/3.00	-3.86 ± 7.077	-2.10 (-38.8 – 9.5)	-40.26
APR 30 BID	103	6.56/5.10	3.64/2.50	-2.92 ± 5.598	-2.00 (-22.1 – 27.6)	-50.00

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.
[a] Includes subjects with nonmissing baseline values and at least 1 nonmissing postbaseline value. Only subjects from the FAS with psoriasis ≥ 3% BSA involvement were included in the analysis. A decrease in the score indicates improvement.
Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.34.2.1.

3.2.4.3.2. Modified PsARC

Modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、Week 16 に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（Table 70）、Week 24 でもいずれの群もプラセボ群より有意（nominal）な改善が持続していた。また、Week 16 では用量反応性が認められた。

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）

Visit	Placebo N = 176 n (%)[a]	APR 20 BID N = 175			APR 30 BID N = 176		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	43 (24.4)	68 (38.9)	14.4	**0.0037**	80 (45.5)	21.0	**< 0.0001**
Week 24	30 (17.0)	64 (36.6)	19.5	*< 0.0001*	62 (35.2)	18.2	*0.0001*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; NRI = nonresponder imputation; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; Trt. = treatment.
[a] For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. 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 difference in proportions between active treatment and placebo.

[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally statistically significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.4.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.4.2.

3.2.4.3.3. CDAI スコア

CDAI スコアは、Week 16 に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に（nominal）改善（減少）し、Week 24 でも改善を持続していた（Table 71）。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline[b]		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[c]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[c]	P-value [c]
Week 16							
Placebo	163	26.47	24.44	-1.98 (0.770)	-1.10 (-40.4 – 22.0)	–	–
APR 20 BID	166	26.61	19.62	-6.89 (0.763)	-7.05 (-35.4 – 27.3)	-4.91	*<0.0001*
APR 30 BID	164	25.85	18.38	-7.63 (0.768)	-5.70 (-41.2 – 18.6)	-5.65	*<0.0001*
Week 24							
Placebo	165	26.51	24.24	-2.23 (0.807)	-0.90 (-46.3 – 23.9)	–	–
APR 20 BID	167	26.75	19.32	-7.30 (0.803)	-7.20 (-39.4 – 27.3)	-5.07	*<0.0001*
APR 30 BID	164	25.85	18.67	-7.36 (0.810)	-5.70 (-34.8 – 18.6)	-5.14	*<0.0001*

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; SE = standard error.
[a] Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included.
[b] The CDAI scores are defined as follows: ≤ 2.8 = remission; > 2.8 and ≤ 10 = low disease activity; > 10 and ≤ 22 = moderate disease activity; and > 22 = high disease activity. A decrease from baseline in the CDAI score indicates improvement.
[c] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally statistically significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.
Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.8.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.8.2.

CDAI スコアのカテゴリー解析では、Week 16 及び 24 にアプレミラスト群での改善はプラセボ群より良好で（Table 72）、疾患活動性が高い（CDAI スコア> 22）の被験者の割合は、Week 16 ではベースラインよりプラセボ群で約 9%、APR 20 BID 群で 25%、APR 30 BID 群で 26%減少した。

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）を示した被験者の割合は、Week 16 ではベースラインよりプラセボ群で約 8%、APR 20 BID 群で 19%、APR 30 BID 群で 21%増加し、Week 24 でも改善を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）によって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 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）

Visit CDAI Score Category[a]	Number (%) of Subjects Placebo N = 176	 APR 20 BID N = 175	 APR 30 BID N = 176
Baseline			
≤ 2.8	0	0	0
> 2.8 to ≤ 10	8 (4.5)	9 (5.1)	5 (2.8)
> 10 to ≤ 22	63 (35.8)	62 (35.4)	72 (40.9)
> 22	104 (59.1)	102 (58.3)	95 (54.0)
Missing	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.3)
Week 16			
≤ 2.8	1 (0.6)	6 (3.4)	6 (3.4)
> 2.8 to ≤ 10	21 (11.9)	36 (20.6)	36 (20.5)
> 10 to ≤ 22	54 (30.7)	66 (37.7)	75 (42.6)
> 22	88 (50.0)	59 (33.7)	50 (28.4)
Missing	12 (6.8)	8 (4.6)	9 (5.1)
Week 24			
≤ 2.8	5 (2.8)	9 (5.1)	9 (5.1)
> 2.8 to ≤ 10	19 (10.8)	38 (21.7)	32 (18.2)
> 10 to ≤ 22	55 (31.3)	58 (33.1)	72 (40.9)
> 22	87 (49.4)	63 (36.0)	54 (30.7)
Missing	10 (5.7)	7 (4.0)	9 (5.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward.

[a] The CDAI scores are defined as follows: ≤ 2.8 = remission; > 2.8 and ≤ 10 = low disease activity; > 10 and ≤ 22 = moderate disease activity; and > 22 = high disease activity.

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

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.30.2.1.

3.2.4.3.4. DAS28（CRP）

Week 16 の DAS28（CRP）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（減少）し、改善は Week 24 でも持続していた（Table 73）。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline[b] LS Mean (SE)[c]	 Median (Min – Max)	Treatment Comparison LS Mean Difference[c]	 P-value[c]
Week 16							
Placebo	164	4.60	4.44	-0.15 (0.076)	-0.01 (-2.9 – 1.8)	–	–
APR 20 BID	164	4.60	3.98	-0.61 (0.076)	-0.59 (-3.8 – 2.6)	-0.46	*<0.0001*
APR 30 BID	167	4.54	3.87	-0.68 (0.075)	-0.55 (-3.5 – 1.9)	-0.53	*<0.0001*
Week 24							
Placebo	167	4.61	4.38	-0.22 (0.084)	- 0.02 (-4.3 – 2.2)	–	–
APR 20 BID	167	4.62	3.92	-0.69 (0.084)	-0.72 (-4.2 – 2.6)	-0.47	*<0.0001*
APR 30 BID	167	4.54	3.88	-0.68 (0.084)	-0.55 (-3.5 – 1.9)	-0.46	*0.0001*

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; DAS28(CRP) = Disease Activity Score (28-joint) using C-reactive protein as acute phase reactant; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; SE = standard error.

a Subjects with a baseline value and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included.

b The DAS28(CRP) score is defined as follows: < 2.6 = remission; ≥ 2.6 to < 3.2 = low disease activity; ≥ 3.2 to ≤ 5.1 = moderate disease activity; and > 5.1 = high disease activity. A decrease from baseline in the DAS28(CRP) indicates improvement.
c LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally statistically significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.
Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.9.1, Table 14.2.9.2.

DAS28（CRP）スコアのカテゴリー解析では、Week 16 及び 24 にアプレミラスト群でプラセボ群より良好な改善が認められ（Table 74）、疾患活動性が高い（DAS28［CRP］> 5.1）被験者の割合は、Week 16 ではベースラインよりプラセボ群で約 0.6%、APR 20 BID 群で 17.2%、APR 30 BID 群で 15.9%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 ではベースラインよりプラセボ群で約 6.2%、APR 20 BID 群で 16.0%、APR 30 BID 群で 18.2%増加し、Week 16 及び 24 での割合は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。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）によって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 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）

Visit DAS28(CRP) Category[a]	Number (%) of Subjects Placebo N = 176	 APR 20 BID N = 175	 APR 30 BID N = 176
Baseline			
< 2.6	8 (4.5)	4 (2.3)	0
≥ 2.6 to < 3.2	11 (6.3)	13 (7.4)	15 (8.5)
≥ 3.2 to ≤ 5.1	103 (58.5)	94 (53.7)	111 (63.1)
> 5.1	54 (30.7)	64 (36.6)	49 (27.8)
Missing	0	0	1 (0.6)
Week 16			
< 2.6	15 (8.5)	24 (13.7)	17 (9.7)
≥ 2.6 to < 3.2	15 (8.5)	21 (12.0)	30 (17.0)
≥ 3.2 to ≤ 5.1	81 (46.0)	85 (48.6)	99 (56.3)
> 5.1	53 (30.1)	34 (19.4)	21 (11.9)
Missing	12 (6.8)	11 (6.3)	9 (5.1)
Week 24			
< 2.6	24 (13.6)	28 (16.0)	23 (13.1)
≥ 2.6 to < 3.2	11 (6.3)	26 (14.9)	23 (13.1)
≥ 3.2 to ≤ 5.1	81 (46.0)	80 (45.7)	94 (53.4)
> 5.1	51 (29.0)	33 (18.9)	27 (15.3)
Missing	9 (5.1)	8 (4.6)	9 (5.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score using CRP as acute phase reactant; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward.
[a] The DAS28(CRP) score is defined as follows: < 2.6 = remission; ≥ 2.6 to < 3.2 = low disease activity; ≥ 3.2 and ≤ 5.1 = moderate disease activity; and > 5.1 = high disease activity.

Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. Subjects who did not have baseline or postbaseline data were counted in the missing category at baseline or postbaseline visits, respectively.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.31.2.1.

3.2.4.3.5. EULAR

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

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）

Visit	Placebo N = 176 n (%)[a]	APR 20 BID N = 175			APR 30 BID N = 176		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	44 (25.0)	72 (41.1)	16.1	*0.0013*	78 (44.3)	19.3	*0.0001*
Week 24	30 (17.0)	61 (34.9)	17.8	*0.0001*	50 (28.4)	11.4	*0.0110*

APR = apremilast; BID = twice daily; EULAR = European League Against Rheumatism; FAS = Full Analysis Set; NRI = nonresponder imputation; Trt. = treatment.
[a] For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. 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 difference in proportions between active treatment and placebo.
[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally statistically significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.11.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.11.2.

3.2.4.3.6. MASES

MASES のベースラインからの変化量

腱付着部症を有していた被験者で、MASES は Week 16 に APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に改善（減少）し、Week 24 でも改善を持続しており（Table 76）、用量反応性が認められた。

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）

Visit Treatment Group	n [a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value [b]
Week 16							
Placebo	111	3.6	3.2	-0.5 (0.24)	0.0 (-7 – 8)	--	--
APR 20 BID	112	4.1	3.5	-0.5 (0.24)	-1.0 (-9 – 7)	-0.1	0.7969
APR 30 BID	106	3.7	2.3	-1.5 (0.25)	-1.0 (-13 – 9)	-1.0	**0.0038**
Week 24							
Placebo	111	3.6	3.1	-0.6 (0.25)	-1.0 (-7 – 8)	--	--
APR 20 BID	113	4.1	3.1	-0.9 (0.25)	-1.0 (-9 – 9)	-0.3	0.4189
APR 30 BID	106	3.7	2.2	-1.5 (0.26)	-1.0 (-13 – 9)	-0.9	*0.0114*

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; min – max = minimum to maximum; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline MASES > 0 (ie, pre-existing enthesopathy) and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included. A decrease in the score indicates improvement.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective time point, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.

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

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.1.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.1.2.

腱付着部症を有していた被験者での、Week 24 までの各時点の MASES のベースラインからの変化量を PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.28.1.1 に示す。

腱付着部症を有していなかった（ベースラインの MASES が 0 点）被験者では、Week 16 及び 24 の MASES の増加（悪化）（最小二乗平均値）は、アプレミラスト群でプラセボ群より数値的に小さかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.7.12 及び Table 2.7.13）。

MASES が 20%以上改善した被験者の割合

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者での MASES が 20%以上改善した被験者の割合は、Week 16 では APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、効果は Week 24 でも持続していた（Table 77）。また、用量反応性が認められた。

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）

Visit	Placebo N = 115 n (%)[a]	APR 20 BID N = 117			APR 30 BID N = 111		
		n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	53 (46.1)	57 (48.7)	2.6	0.6882	70 (63.1)	17.0	*0.0104*
Week 24	56 (48.7)	64 (54.7)	6.0	0.3601	74 (66.7)	18.0	*0.0063*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; Trt. = treatment.

[a] For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value that was available before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. 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 difference in proportions between active treatment and placebo.
[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.2.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.2.2.

MASES が 0 点になった被験者の割合

ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者で MASES が 0 点になった（腱付着部炎が消失）割合は、Week 16 では APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、Week 24 でも持続していた（Table 78）。また、用量反応性が認められた。

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）

	Placebo N = 115	APR 20 BID N = 117			APR 30 BID N = 111		
Visit	n (%)[a]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	22 (19.1)	25 (21.4)	2.2	0.6717	41 (36.9)	17.8	*0.0028*
Week 24	26 (22.6)	34 (29.1)	6.5	0.2619	42 (37.8)	15.2	*0.0126*

APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.
[a] For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value that was available before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. 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 difference in proportions between active treatment and placebo.
[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.3.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.3.2.

Week 16 に MASES が 0 点になった被験者の割合について NRI 法で解析したところ、LOCF 法での解析結果を支持していた（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.6.3.3）。

腱付着部症を有していなかった（ベースラインの MASES が 0 点）被験者での Week 16 及び 24 に MASES が悪化した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.7.14、Table 2.7.14.1 及び Table 2.7.15 に示す。

3.2.4.3.7. 指炎重症度スコア

指炎重症度スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時に指炎を有していた被験者では、指炎重症度スコアは Week 16 に APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善（減少）し、APR 20 BID 群では Week 24 でも改善が持続していた（Table 79）。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16							
Placebo	87	3.2	2.3	-1.0 (0.25)	-1.0 (-8 – 16)	--	--
APR 20 BID	84	3.3	1.4	-1.9 (0.25)	-1.0 (-17 – 3)	-0.9	*0.0112*
APR 30 BID	79	3.6	1.7	-1.7 (0.26)	-1.0 (-20 – 3)	-0.7	*0.0476*
Week 24							
Placebo	87	3.2	2.3	-1.0 (0.26)	-1.0 (-10 – 16)	--	--
APR 20 BID	85	3.3	1.3	-2.0 (0.26)	-1.0 (-17 – 3)	-1.0	*0.0074*
APR 30 BID	79	3.6	1.7	-1.7 (0.27)	-1.0 (-20 – 5)	-0.6	0.0911

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; min – max = minimum to maximum; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline dactylitis severity score > 0 (ie, pre-existing dactylitis) and at least one postbaseline value at or before the respective visits are included. A decrease in the score indicates improvement.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at the respective visit, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P-values in italics are ≤ 0.050 and are considered nominally significant as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #6 for the APR 20 BID treatment group and after secondary endpoint #7 for the APR 30 BID treatment group.

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

Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.2.

指炎がなかった（ベースラインの指炎重症度スコアが 0 点）被験者での、Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアの増加（悪化）（最小二乗平均値）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に小さかった（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PsA］Table 2.8.12 及び Table 2.8.13）。

指炎重症度スコアが改善した被験者の割合

指炎を有していた被験者で指炎重症度スコアが 1 点以上減少した割合は、Week 16 に APR 20 BID 群で、Week 24 に 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（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.3.1 及び PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.3.2）。Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった（指炎が消失した）被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった（Table 80）。

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）

	Placebo N = 90	APR 20 BID N = 89			APR 30 BID N = 84		
Visit	n (%)[a]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]	n (%)[a]	Trt. Effect[b]	P-value[c]
Week 16	30 (33.3)	38 (42.7)	9.4	0.1969	34 (40.5)	7.1	0.3289
Week 24	32 (35.6)	41 (46.1)	10.5	0.1525	34 (40.5)	4.9	0.5038

APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward.

[a] For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value that was available before discontinuation was carried forward to Weeks 16 and 24. For subjects who entered early escape (EE) at Week 16 or who did not enter EE but discontinued from the study between Weeks 16 and 24, the last available postbaseline value observed before EE or discontinuation, respectively, was carried forward to Week 24. Missing values for subjects who did not discontinue or enter EE were imputed using the latest available postbaseline value before the visit in question. 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 difference in proportions between active treatment and placebo.
[c] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as there was no adjustment for multiplicity based on hierarchical testing.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.4.1, PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.4.2.

Week 16 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合について NRI 法で解析したところ、LOCF 法での解析結果を支持していた（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.7.4.3）。

指炎がなかった（ベースラインの指炎重症度スコアが 0 点）被験者での Week 16 及び 24 に指炎重症度スコアが悪化した被験者の割合を、5.3.5.3.2 項 有効性併合解析（PsA）Table 2.8.14、Table 2.8.14.1 及び Table 2.8.15 に示す。

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

Week 16 の ACR20 反応率について部分集団解析を行った結果、人口統計学的因子（性別、年齢、人種、体重、BMI、地域）（Figure 65）及び疾患特性（罹病期間、PsA のサブタイプ及びベースラインの CRP）（Figure 66）の複数の部分集団で、一貫してアプレミラストの有効性が認められた。検討した部分集団（意義のある結論を出すための十分な被験者数があった集団）では、概して、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。

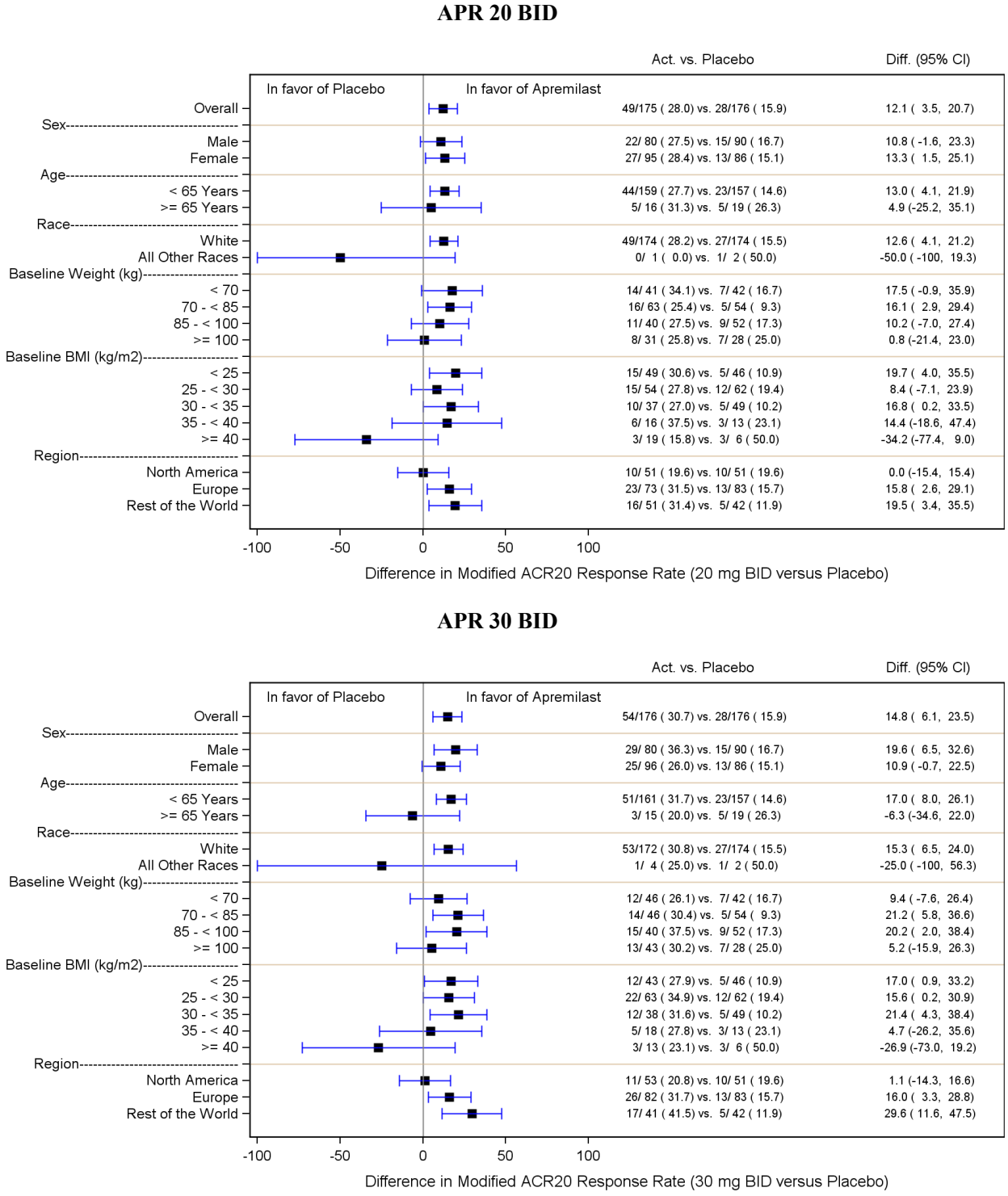
北米の被験者では、アプレミラスト群とプラセボ群で同様の効果が認められた。北米の被験者は他の地域より、年齢が高く、BMI が大きく、CRP 値が低く、PsA の罹病期間が長く、アルコール摂取量が多く、喫煙者が多かった（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.5 及び PSA-005 治験総括報告書 Table 14.1.6.5）。このような差によって、ACR20 反応率に地域差が生じた可能性が考えられる。

APR 30 BID 群では Week 16 に性別で明らかな差が認められ、プラセボ群より良好なアプレミラスト群の治療効果は男性で女性より大きく（Figure 65）、その差は Week 24 では認められなかった（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.36.1.2）。しかしながら、男女いずれでも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。APR 20 BID 群では性別で明らかな差は認められなかった。

ベースラインの CRP 値が 0.5 mg/dL 以上の被験者では 0.5 mg/dL 未満より、プラセボ群より良好なアプレミラスト群の治療効果が明らかに大きかった。

これらの結果は Week 24 での解析でもほとんどの部分集団で支持された（PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.36.1.2）。

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）

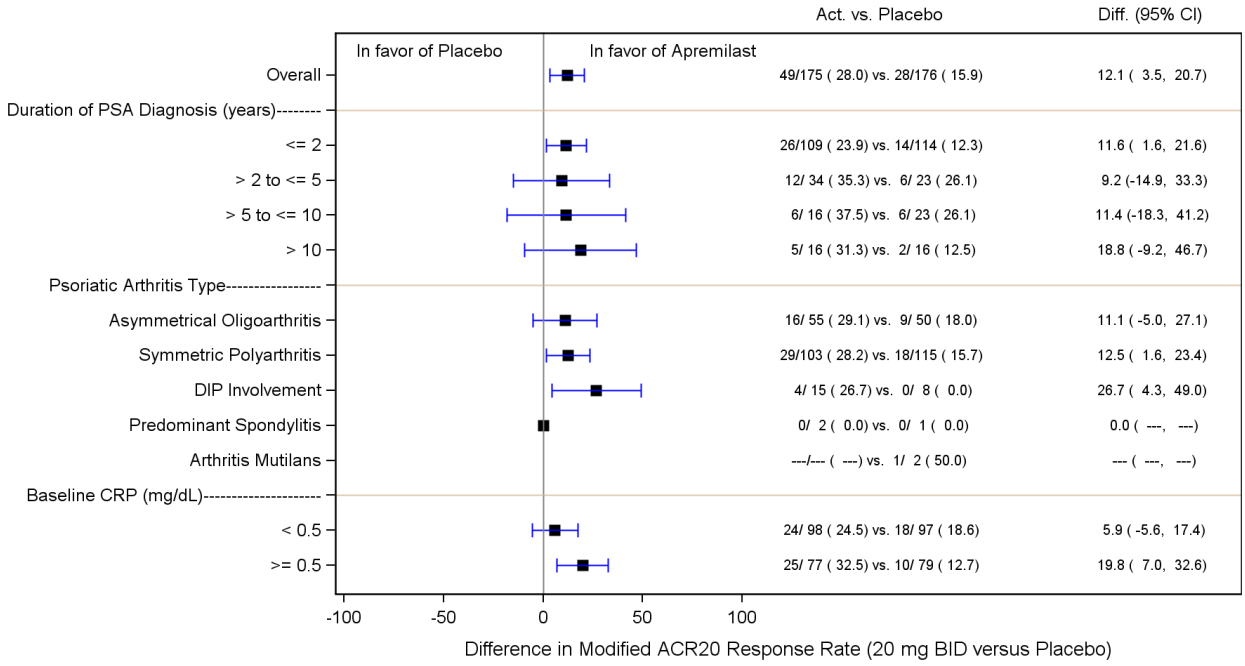


ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act. = active; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Diff. = difference; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; vs. = versus.

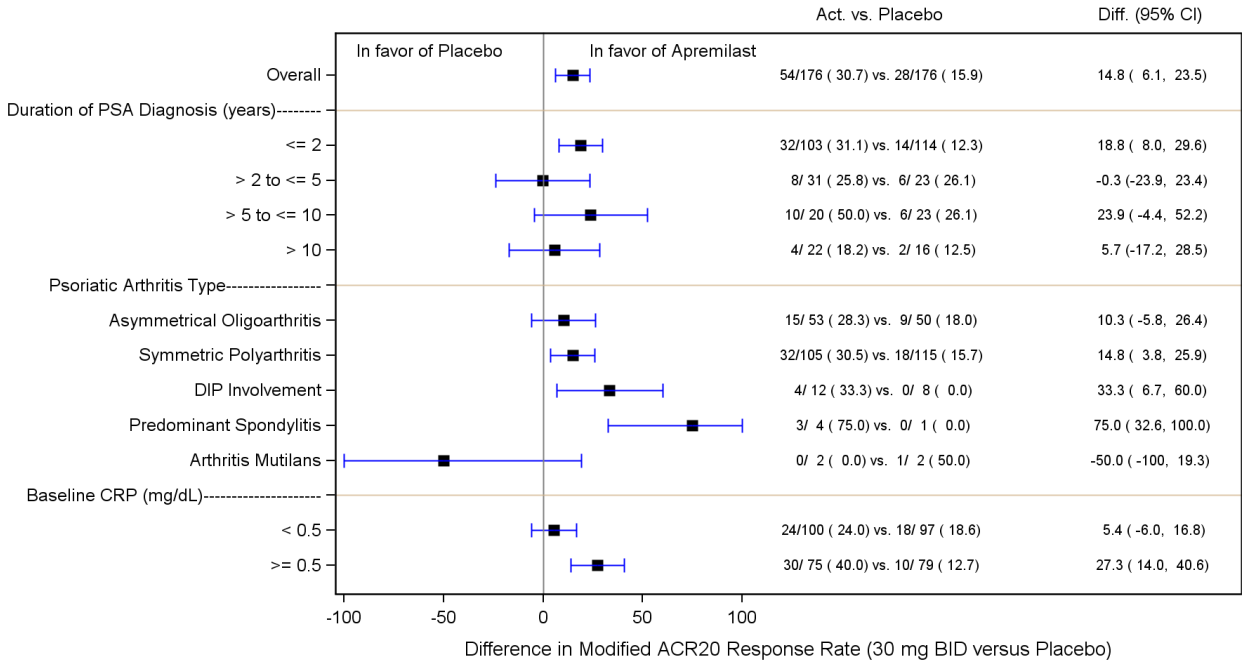
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.36.1.1.

Figure 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）

APR 20 BID



APR 30 BID



ACR20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria; Act. = active; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; Diff. = difference; DIP = distal interphalangeal; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PSA = psoriatic arthritis; vs. = versus.
Source: PSA-005 治験総括報告書 Table 14.2.36.1.1.

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

PSOR-008 試験（2.7.6.20 項）では 844 名のうち 184 名（21.8%）（プラセボ群 53 名、APR 30 BID 群 131 名）がベースライン時に PsA と診断され、関節病変を有しており（PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）、そのうちプラセボ群の 52 名及び APR 30 BID 群の 128 名で被験者による疼痛 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）がベースライン時に評価されていた（Table 81）。PSOR-009 試験（2.7.6.21 項）では 411 名のうち 67 名（16.3%）（プラセボ群 17 名、APR 30 BID 群 50 名）がベースライン時に PsA と診断され、関節病変を有しており（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）、そのうちプラセボ群の 17 名及び APR 30 BID 群の 47 名で被験者による疼痛 VAS がベースライン時に評価されていた（Table 81）。

両試験とも、Week 16 の被験者による疼痛 VAS は APR 30 BID 群でプラセボ群より改善（減少）し、PSOR-008 試験では有意（nominal）であった（p = 0.0033）。PSOR-009 試験ではベースラインからの変化量の最小二乗平均値は MCID（ベースラインから 10 mm の改善）（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2.4 項）を超えていた。

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）

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

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

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

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

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

Note: Subject's assessment of pain VAS ranges from 0 to 100 mm, where a higher score corresponds to greater pain.

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

維持投与期には、Week 16 にプラセボからアプレミラストに切り替えた被験者で、被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの減少量の平均値は Week 24 では MCID を超えており、Week 32 でも持続していた（Table 82）。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では改善が持続し、Week 32 に減少量の平均値が MCID を超えていた。

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）

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

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

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

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

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

Note: Subject's assessment of pain VAS ranges from 0 to 100 mm, where a higher score corresponds to greater pain.

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

Week 52 までアプレミラストの投与を継続した被験者では、Week 52 に被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの減少量の平均値が MCID を超えていた（Table 83）。

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）

Study Visit	Re-randomized to APR 30 BID N = 61	Not Re-randomized N = 11	
	APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID	No T/P	Plus T/P
PSOR-008			
Week 32, n[a]	9	56	N/A
Mean Change from Baseline ± SD	-27.1 ± 28.48	-9.1 ± 26.93	N/A
Median Change from Baseline (min – max)	-23.0 (-74 – 17)	-10.0 (-87 – 58)	N/A
2-sided 95% CI for Mean	[-49.0, -5.2]	[-16.4, -1.9]	N/A
Week 52, n[a]	8	14	28
Mean Change from Baseline ± SD	-24.6 ± 23.16	-16.8 ± 27.69	-17.3 ± 30.62
Median Change from Baseline (min – max)	-24.0 (-74 – 1)	-15.5 (-62 – 25)	-14.5 (-92 – 43)
2-sided 95% CI for Mean	[-44.0, -5.3]	[-32.8, -0.8]	[-29.1, -5.4]

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）（つづき）

Study Visit	Re-randomized to APR 30 BID N = 61	Not Re-randomized N = 11	
	APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID	No T/P	Plus T/P
PSOR-009			
Week 32, n[a]	10	11	N/A
Mean change from baseline ± SD	-28.1 ± 29.09	-9.1 ± 29.30	N/A
Median change from baseline (min – max)	-16.5 (-97 – 0)	-4.0 (-80 – 36)	N/A
2-sided 95% CI for mean change	[-48.9, -7.3]	[-28.8, 10.6]	N/A
Week 52, n[a]	9	3	3
Mean change from baseline ± SD	-24.0 ± 43.17	-23.0 ± 48.75	-9.3 ± 19.55
Median change from baseline (min – max)	-26.0 (-97 – 47)	0.0 (-79 – 10)	-4.0 (-31 – 7)
2-sided 95% CI for mean change	[-57.2, 9.2]	[-144.1, 98.1]	[-57.9, 39.2]

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; min – max = minimum to maximum; N/A = not applicable; SD = standard deviation; T/P = topical therapy or phototherapy; VAS = visual analog scale.
[a] Sample size (n) based on subjects with a baseline value and a postbaseline value at the specified study week.
Source: PSOR-008 治験総括報告書 Table 65, PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.2.7, PSOR-009 治験総括報告書 Table 68, PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.2.4.3.2.7.

3.4. 日本人を対象とした試験の有効性の結果

PSOR-011 試験（2.7.6.23 項）では、254 名のうち 5 名（2.0%）（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 2 名）がスクリーニング時に CASPAR の基準で PsA と診断され、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は HAQ-DI スコアが評価されていた（PSOR-011 治験総括報告書 Listing 16.2.4.3.2）。5 名中 4 名は男性で、年齢は 34～69 歳であった。5 名中 3 名が試験を完了（72 週）し、1 名（被験者番号 1231004）が Week 24 の来院日に、もう 1 名（被験者番号 1011012）が Week 60 の来院時に試験を中止した（PSOR-011 治験総括報告書 Listing 16.2.1）。

ベースラインの ACR コンポーネントでは、3 名（被験者番号 1201004、1231004 及び 1481003）は疾患活動性が低く、1 名（被験者番号 1011012）は中等度で（Table 85）、残り 1 名（被験者番号 1211004）はベースラインの ACR コンポーネントを解釈することが困難であった。ベースラインの被験者による疼痛 VAS はバラツキが大きく、ベースラインの HAQ-DI スコアでは身体機能障害はほとんど認められなかった。各被験者のベースラインの CDAI スコアは ACR コンポーネントスコアと一致していた。

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）では ACR20 の評価が可能であり、3 名はベースライン時の圧痛関節数又は腫脹関節数が 0 又はデータがなく（Table 85）ACR20 を評価できなかった（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.5.1.2 項参照）。評価可能な 2 名ではいずれも Week 16 に ACR20 を達成しなかったが（Table 84）、APR 30 BID 群の 1 名（被験者番号 1201004）では、Week 16 に圧痛関節数及び腫脹関節数とその他の ACR コンポーネントの 5 項目中 2 項目（被験者による疾患活動性の全般評価及び CRP）で 20%を超える改善が認められた（Table 85）。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 点のままであった。Week 24 及び 52 時点では ACR20 を達成した。さらに、Week 68 時点でも圧痛関節数及び CRP の 20%超の改善は維持され、HAQ-DI スコアも 0 を維持していた。CDAI スコアに基づく疾患活動性が Week 68 まで低く維持されていた（2.7.6.23 Table 12）。

残り 4 名では、Week 16 に、被験者による疼痛 VAS は 2 名で改善し、HAQ-DI スコアは 1 名で改善して 1 名では 0 点を維持していた（Table 84）。

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）

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

ACR20 = 20%/50%/70% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; APR = apremilast; BID = twice daily; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire: Disability Index; mITT = modified intent-to-treat; NA = not assessable; NC = no change; No. = number; PsA = psoriatic arthritis; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; VAS = visual analog scale.

[a] This subject did not have tender or swollen joints assessed at baseline or at Week 16 (Table 85). Consequently, an ACR response cannot be determined.

[b] These subjects had SJC = 0 at baseline (Table 85). Consequently, an ACR20 response (which requires a 20% improvement in both TJC and SJC) cannot be achieved.

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

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

Table 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）

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

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

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

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

3.5. 有効性の結果のまとめ

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た第 3 相試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）でアプレミラストを最長 52 週間投与したときのデータ及び DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者を対象とした第 3 相試験（PSA-005 試験）でアプレミラストを最長 24 週間投与したときのデータ、乾癬患者を対象とした第 3 相試験の 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）のアプレミラストを最長 52 週間投与したときのデータ及び日本人の乾癬患者を対象とした後期第 2 相試験の PSOR-011 試験のアプレミラストを最長 40 週間投与したときのデータを解析した結果を含めている。

DMARD による治療歴の有無別の活動性 PsA 患者で、アプレミラスト投与により、疾患活動性の主観的な指標（圧痛及び腫脹関節数、乾癬皮膚病変等）の改善が認められ、様々な臨床的ベネフィットが得られた。疼痛及び身体機能（HAQ-DI スコア並びに SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び PCS スコア）の改善が示唆され、その結果は被験者の全般的な健康関連の満足感に反映されていた。また、外国人の中等症～重症の局面型乾癬患者では、PsA の徴候及び症状（疼痛）が改善し、日本人の中等症～重症の局面型乾癬及び PsA を有する患者では改善が示唆される結果であった。以上のことから、これらの試験では、活動性 PsA 患者にアプレミラストを投与したときの臨床的ベネフィットが示された。

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

有効性評価対象集団（FAS）は 1493 名（プラセボ群 496 名、APR 20 BID 群 500 名、APR 30 BID 群 497 名）となった。

3 試験の併合で、Week 0～52 を完了した被験者の割合は、試験開始からアプレミラストを投与された被験者では APR 20 BID 群 73.8%、APR 30 BID 群 74.4%であり、試験開始時にプラセボ投与、その後アプレミラストを投与された被験者では 73.2%（PBO/20 EE 群 111 名、PBO/30 EE 群 112 名、PBO/20 XO 群 67 名、PBO/30 XO 群 73 名）であった。

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、PsA の治療歴及びベースライン時の PsA の治療は、3 試験すべて及び併合解析の投与群間で均衡がとれており、一般的な活動性 PsA の患者集団と同様であった。前治療として低分子 DMARD のみを使用していた被験者は 76.4%で、生物学的 DMARD を使用していた被験者は 22.4%であった。併用療法は、65.2%の被験者が 1 つ以上の DMARD、13.9%がプレドニゾロン又は同等の薬剤、70.7%が NSAIDs であった。

主要評価項目である Week 16 の ACR20 反応率では、プラセボ群と比較して APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で統計学的有意に改善が認められた。Week 16 の ACR20 反応率はプラセボ群 18.3%～19.0%、APR 20 BID 群 28.4%～37.4%（$p \leq 0.0295$）、APR 30 BID 群 32.1%～40.7%（$p \leq 0.0060$）で、PSA-002 試験及び PSA-004 試験で用量反応性が認められた。Week 16 でみられた、プラセボと比較して有意なアプレミラスト群の ACR20 反応率の改善は、3 試験すべてで Week 24 でも持続していた。

Week 16 の早期離脱の有無にかかわらず、試験開始からアプレミラストを投与され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、アプレミラストの効果が持続することが示されたことから、主解析の結果が支持された。PSA-002 試験では Week 24 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群 35.1%、APR 30 BID 群 43.5%で、PSA-003 試験及び PSA-004 試験でも同様であった。

ACR20 反応率について、性別、年齢、体重、BMI、地域、人種、喫煙歴、PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP を因子として、部分集団解析を行った。いずれの部分集団でも、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、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。性別では明らかな治療差が認められ、プラセボ群より良好なアプレミラスト群の治療効果は男性で女性より大きかった。しかしながら、男女いずれでも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。また、過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数や種類にかかわらず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り、さらにアプレミラストの単独投与（被験者の約 35%）又は低分子 DMARD との併用投与（約 65%）のいずれでも、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。

Week 16 及び 24 の ACR50 反応率で、3 試験すべてでアプレミラストの治療効果が認められたことから、アプレミラスト投与によって PsA の徴候及び症状が改善することが更に示された。Week 16 及び 24 の ACR70 反応率は、概して、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目）では、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある身体機能の改善が認められ、主要評価項目での良好な結果を支持した。Week 16 の HAQ-DI スコアは、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に改善した。3 試験の Week 16 の変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群−0.053～−0.086、APR 20 BID 群−0.131～−0.198（PSA-002 試験及び PSA-003 試験では $p \leq 0.0320$、PSA-004 試験では $p = 0.1619$）、APR 30 BID 群−0.192～−0.244（3 試験すべてで $p \leq 0.0073$）であった。PSA-002 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で、Week 24 でも HAQ-DI スコアはプラセボ群より統計学的に有意に減少しており、身体機能が改善することが示された。また、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも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部分集団解析の結果も、ACR50 反応率と同様であった。

HAQ-DI スコアの改善（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値）は、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で、MCID 推定値の 0.13（Kwok, 2010）を超えており、PSA-002 試験の APR 20 BID 群及び 3 試験すべての APR 30 BID 群で、もう一つの MCID 推定値である 0.3 の 95%信頼区間（0.24～0.35）の下限（Mease, 2004）に近いか超えていた。

HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.3 点以上改善）を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。APR 30 BID 群では、0.13 点以上改善の割合は Week 16 には PSA-003 試験で、Week 24 には 3 試験すべてで、0.30 点以上改善の割合は Week 16 及び 24 に PSA-002 試験及び PSA-003 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。APR 20 BID 群では、Week 16 及び 24 に 0.13 点以上改善の割合にプラセボ群との有意差は認められず、0.30 点以上改善の割合は Week 24 に PSA-002 試験でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。また、Week 16 及び 24 に各 MCID を達成した割合には、概して用量反応性が認められた。

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアが、APR 20 BID 群では Week 16 は PSA-002 試験、Week 24 は PSA-002 試験及び PSA-004 試験でプラセボ群より有意に上昇したことからも、身体機能が改善することが示された。APR 30 BID 群では、Week 16 に 3 試験すべてで SF-36v2 の身体機能ドメインスコアが統計学的に有意に改善し、Week 24 でも改善が持続していた。

PsA の重要な特徴的な症状である乾癬皮膚病変はアプレミラスト投与によって有意に改善した。ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者で PASI-75 を達成した割合は、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 に 3 試験すべてでプラセボ群より有意に高かった（PSA-004 試験は統計学的に有意［副次評価項目］、PSA-002 試験及び PSA-003 試験は有意［nominal］［探索的評価項目］）。APR 20 BID 群では同様に、Week 16 は 3 試験すべてで、Week 24 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。3 試験すべてで用量反応性が認められた。

PsA の疾患活動性の客観的かつ主観的な評価法である DAS28（CRP）では、アプレミラスト投与により疾患活動性の低下が認められた。DAS28（CRP）は、Week 16 では 3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し、Week 24 でも改善が持続していた。疾患活動性が高い（DAS28［CRP］> 5.1）の被験者の割合は 3 試験すべてのアプレミラスト群

でプラセボ群より低下し、これに対応して寛解（DAS28［CRP］＜2.6）の割合は、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。

その他の疾患活動性の指標（modified PsARC の反応及び EULAR の良好／中等度の反応等）もプラセボより改善した。modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、APR 30 BID 群では Week 16 には 3 試験すべてでプラセボ群より統計学的に有意に高く Week 24 でもおおむね持続しており、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。さらに、EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は Week 16 及び 24 のいずれも、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有意（nominal）に高かった。また、ほぼ用量反応性が認められた。

個々の試験では腱付着部炎及び指炎を有していた被験者が少なかったため、併合解析で評価した。ベースライン時に腱付着部症を有していた被験者で MASES により評価した結果、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 に、腱付着部炎がプラセボ群より大きくベースラインから改善し、Week 24 の MASES の減少量の平均値はプラセボ群より有意（nominal）に大きかった。

指炎重症度スコアの低下では、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 30 BID 群で明らかな治療効果が認められ、APR 30 BID 群での Week 16 及び 24 のスコアの低下量の平均値はプラセボ群より有意（nominal）に大きかった。

健康関連の QOL の指標でも、アプレミラスト投与によるベネフィットはプラセボより良好であった。SF-36v2 の PCS スコアは、Week 16 に PSA-004 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、Week 24 でも PSA-004 試験の APR 20 BID 群及び PSA-002 試験及び PSA-004 試験の APR 30 BID 群で有意（nominal）な改善を持続していた。FACIT-Fatigue スコアは、Week 16 では 3 試験すべての APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し、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 のいずれの時点でもプラセボ群より有意な改善は認められなかった。

主要評価項目及び主な副次評価項目では、アプレミラストの治療効果が 52 週間持続することが示された。Week 52 の ACR20 反応率（観察されたデータ）は APR 20 BID 群 52.9%～63.0%、APR 30 BID 群 52.6%～63.0%であった。これらの結果は 3 試験すべてで NRI 法を用いた感度分析の結果からも支持された（Week 52 の ACR20 反応率：APR 20 BID 群 38.5%～44.6%、APR 30 BID 群 37.0%～47.3%）。HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（観察されたデータを使用）も APR 20 BID 群（−0.192～−0.369）及び APR 30 BID 群（−0.318～−0.350）と、両群ともに Week 52 も持続していた。

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

APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で有効性を直接比較しなかったが、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群より効果が大きく、おおむね一貫していた。APR 30 BID 群では、Week 16 に PsA の徴候及び症状（ACR20 による評価）及び身体機能（HAQ-DI スコアによる評価）がより大きく改善したことから、アプレミラスト 30 mg BID 投与により早期に良好に疾患をコントロールできることが示唆された。この結果は、その他の副次評価項目のほとんどでも認められ、PASI-75 を達成した被験者の割合は一貫して APR 30 BID 群で高かったが、それ以外の評価項目では Week 52 の効果（観察されたデータ）は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群でおおむね同程度であった。

DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者での有効性

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

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、PsA の治療歴及びベースライン時の PsA の治療は投与群で偏りはなく、DMARD による治療歴がない活動性 PsA の一般的な患者集団と同様であった。PsA の罹病期間の平均値（中央値）は 3.41（1.10）年で、被験者の 73.1%はベースライン時に NSAIDs、7.2%は経口プレドニゾン（又は同等の薬剤）を投与されていた。

Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）は、APR 20 BID 群（28.0%）及び APR 30 BID 群（30.7%）でプラセボ（15.9%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0062$、$p = 0.0010$）、アプレミラスト群の治療効果は同様であった。Week 16 でみられた、プラセボと比較して有意なアプレミラスト群の ACR20 反応率の改善は、Week 24 でも持続していた。

Week 16 の早期離脱の有無にかかわらず、試験開始時からアプレミラスト群を投与された被験者の Week 24 の ACR を評価した感度分析の結果、PsA の徴候及び症状に対するアプレミラストの良好な効果が持続することが示されたことから、主解析の結果を支持していた。この解析方法での ACR20 反応率は APR 20 BID 群 38.3%、APR 30 BID 群 39.8%であった。

ACR20 反応率について、性別、年齢、人種、体重、BMI、地域、PsA のサブタイプ及び罹病期間、ベースラインの CRP を因子として部分集団解析を行った。いずれの部分集団でも Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、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。

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

Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（主な副次評価項目）では、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある身体機能の改善が認められ、主要評価項目での良好な結果を支持した。Week 16 では、HAQ-DI スコアは APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より統計学的に有意に改善（低下）し、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群 0.012、APR 20 BID 群−0.156（$p = 0.0008$）、APR 30 BID 群−0.205（$p < 0.0001$）であった。Week 24 でも、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で HAQ-DI スコアはプラセボ群より統計学的に有意に改善していた。また、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも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平均値は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID の推定値の 0.13（Kwok, 2010）を超えており、APR 30 BID 群ではもう 1 つの MCID 推定値である 0.3 の 95%信頼区間（0.24～0.35）の下限値（Mease, 2004）に近かった。

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

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアでは、Week 16 に 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かつ臨床的に意義のある改善が認められ、Week 24 でも改善が持続していたことからも、アプレミラストにより身体機能が改善することが示された。

PsA の重要な特徴的な症状である乾癬皮膚病変はアプレミラスト投与によって有意に改善した。ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者で PASI-75 を達成した割合は、Week 16 には

APR 30 BID 群で、Week 24 には APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。また、用量反応性が認められた。

疾患活動性の客観的かつ主観的な評価法である DAS28（CRP）では、アプレミラスト投与により PsA の疾患活動性が低下した。疾患活動性が高い（DAS28［CRP］＞5.1）被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より低下した。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）の割合は、ベースラインに比べて Week 16 にプラセボ群では約 6.2%、APR 20 BID 群では 16.0%、APR 30 BID 群では 18.2%増加し、疾患活動性が低い又は寛解を示した被験者の割合は Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より約 10%高かった。

その他の疾患活動性の指標（modified PsARC の反応及び EULAR の良好／中等度の反応等）でもプラセボ群と比較して改善が認められた。Modified PsARC の反応を達成した被験者の割合は、Week 16 では APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、Week 24 でもおおむね持続しており、Week 16 に用量反応性が認められた。EULAR の良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、Week 16 及び 24 のいずれも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともにプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

PSA-005 試験では腱付着部炎及び指炎に対する効果を評価できる被験者が少なかったが、腱付着部症を有していた被験者の APR 30 BID 群では MASES にアプレミラストの治療効果が認められた。APR 30 BID 群では、MASES がプラセボ群より Week 16 に統計学的に有意に、Week 24 に有意（nominal）にベースラインから減少（改善）し、MASES が 20%を超えて改善した被験者の割合及び MASES が 0 点になった被験者の割合でも Week 16 及び 24 のいずれの時点でも有意（nominal）な改善が認められた。APR 20 BID 群では、Week 16 及び 24 の MASES のベースラインからの変化量にプラセボ群と有意差はなかった。

指炎に対してもアプレミラスト投与により治療効果が認められた。指炎重症度スコアのベースラインからの減少（改善）は、プラセボ群より、APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 に有意（nominal）、APR 30 BID 群では Week 16 に有意（nominal）であった。

健康関連の QOL の指標でも、アプレミラスト治療によるベネフィットはプラセボより良好であった。SF-36v2 の PCS スコアは、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に改善し、用量反応性が認められた。FACIT-Fatigue スコアは、APR 30 BID 群で Week 16 及び 24 にプラセボ群より有意（nominal）に改善し、APR 20 BID 群では有意な改善は認められなかった。

APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で有効性を直接比較しなかったが、APR 30 BID 群では APR 20 BID 群よりほぼ一貫して効果が大きく、アプレミラスト投与により早期に良好に疾患をコントロールできることが示唆された。ACR20 反応率は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であったが、身体機能、健康関連の QOL の指標及び PsA の関節以外の症状（腱付着部炎、乾癬皮膚病変等）に関連する評価項目では、APR 30 BID 群で APR 20 BID 群よりおおむね良好であった。

外国人の局面型乾癬患者を対象とした試験での有効性

PSOR-008 試験では 844 名のうち 184 名（21.8%）、PSOR-009 試験では 411 名のうち 67 名（16.3%）がベースライン時に PsA と診断され、関節病変を有していた。

プラセボ対照期では両試験とも、被験者による疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量で、Week 16 に APR 30 BID 群でプラセボ群より大きな改善が認められた。維持投与期では、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 にベースラインからの変化量の平均値は MCID（ベースラインから 10 mm の改善）を超えており、Week 32 でも MCID を超える改善を持続していた。また、試験開始時からアプレミラストを投与された被験者では、改善が持続し Week 32 に減少

量の平均値が MCID を超えていた。Week 52 までアプレミラスト投与を継続した被験者では Week 52 に MCID を超えていた。

日本人を対象とした試験での有効性

PSOR-011 試験では、254 名のうち 5 名（2.0%）がスクリーニング時に CASPAR 基準により PsA と診断され、ベースライン時に圧痛関節数、腫脹関節数又は HAQ-DI スコアが評価されていた。そのうち 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群の各 1 名）では、ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数が 1 以上で ACR20 の評価が可能であった。APR 30 BID 群の 1 名では Week 16 に ACR20 にほぼ到達して、Week 24 及び 52 に ACR20 を達成した。もう 1 名及び ACR20 を評価できなかった他の被験者も、Week 68 までに ACR コンポーネントのいくつかで 20%を超える改善が認められた。

要約及び結論

PsA を対象とした外国の第 3 相試験では、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与により、活動性 PsA の患者で、低分子又は生物学的 DMARD による治療歴の有無にかかわらず PsA の徴候及び症状を有意に軽減し、身体機能、関節以外の症状（乾癬、腱付着部炎、指炎等）及び健康関連 QOL を改善した。主要評価項目及び主な副次評価項目、また複数のその他の有効性の評価項目でも、24 週をとおして治療効果が認められた。低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する患者では、すべての評価項目で 52 週をとおしてアプレミラストの治療効果が持続していた。主要評価項目及び主な副次評価項目では、30 mg 1 日 2 回投与で 20 mg 1 日 2 回投与に比べて良好なベネフィットが得られることが示された。プラセボ対照期間では、30 mg 1 日 2 回投与で 20 mg 1 日 2 回投与よりおおむね効果が大きく、効果に一貫性が認められ、早期に良好に疾患をコントロールできることが示唆された。また、外国人の中等症～重症の局面型乾癬患者で PsA が改善することが示され、日本人の中等症～重症の局面型乾癬及び PsA を有する患者でも改善効果を示すことが示唆された。以上より、PsA 及び局面型乾癬を対象とした第 3 相試験の結果から、日本人患者での活動性 PsA に対するアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与で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

外国人の PsA 患者を対象とした第 3 相 4 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）の結果から、活動性 PsA の治療ではアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与がより有効な用量であることが確認された。これらの試験では、PsA の徴候及び症状、身体機能、乾癬皮膚病変及び健康関連 QOL 指標について、アプレミラストを投与された成人患者でプラセボに比べて有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。全試験をとおしてアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与では 20 mg 1 日 2 回投与より効果が大きく、一貫性が認められた。また、30 mg 1 日 2 回投与では早期に良好に疾患をコントロールできることが示唆された。

外国の中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）では、PsA の徴候及び症状（疼痛）に臨床的に意義がある改善が認められ、アプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与の有効性が支持された。

PSOR-011 試験の結果から、日本人の中等症～重症の局面型乾癬の治療では、アプレミラストの 30 mg 1 日 2 回投与は 20 mg 1 日 2 回投与より有効な用量であることが確認された（5.3.5.3.2 項 有効性併合解析［PSOR］3.2.2.2 項）。PSOR-011 試験では、臨床評価項目及び患者報告アウトカムの指標について、アプレミラストを投与された被験者でプラセボに比べて有意かつ臨床的に意義のある改善が認められ、PsA の疾患活動性にも改善効果が示唆された。

アプレミラストの薬物動態が日本人と外国人で同様であったことから（CP-018 試験）、外国で実施した試験のデータを日本人の PsA 患者に外挿することは妥当であると考える。さらに、局面型乾癬と PsA には病態発現や免疫学的な病態特性に関連が認められており（2.7.3［乾癬性関節炎］1.2.4.1 項）、局面型乾癬及び PsA の両適応で同用量のアプレミラストを投与することが支持される。アプレミラストが販売承認されている地域では、局面型乾癬及び乾癬性関節炎のいずれの適応でも用法・用量は 30 mg の 1 日 2 回投与である。

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「関節症性乾癬」、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。投与開始後 1 週間は用量漸増法を用いる。

PsA を対象とした第 3 相 4 試験の臨床データから、活動性 PsA の治療での推奨用量を 30 mg 1 日 2 回投与とすることが支持される。Week 16 では 30 mg 1 日 2 回投与で 20 mg の 1 日 2 回投与より効果が大きく一貫性があったことから、早期に良好に疾患をコントロールできることが示唆されており、これらの結果より、30 mg 1 日 2 回投与の方が良好なベネフィットが得られることが示唆される。局面型乾癬を対象とした第 3 相 2 試験では、中等症～重症の局面型乾癬の治療としてアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、PsA の徴候及び症状に対しても良好な結果であった。また、PSOR-011 試験の結果から、日本人の局面型乾癬患者では 30 mg 1 日 2 回投与の方が有効な用量であることが確認され、PsA の徴候及び症状が改善することが示唆された。

ACR20 反応率は Week 16（主要評価項目）及び Week 24 のいずれの時点でも、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 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高かった。同様に、HAQ-DI スコアは Week 16（主な副次評価項目）及び Week 24 のいずれの時点でも、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した。APR 20 BID 群では、ACR20 反応率は Week 16 及び Week 24 のいずれの時点でも、3 試験すべてでプラセボ群より統計学的に有意に高かったが、HAQ-DI スコアがプラセボ群より統計学的に有意に改善したのは、Week 16 では 2 試験、Week 24 では 1 試験のみであった。Week 16 の ACR20 反応率（主要評価項目）では 2 試験で、HAQ-DI スコアでは 3 試験すべてで用量反応性が認められた。30 mg 1 日 2 回投与の良好な結果は、副次評価項目（ACR コンポー

ネント、DAS28［CRP］、SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、PASI-75、FACIT-Fatigue スコア等）の解析でも支持していた。

ACR20 及び HAQ-DI 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、おおむねアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の方が効果が大きかった。

DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者を対象とした第 3 相試験の有効性の解析で得られたエビデンスからも、ベネフィットのプロファイルは APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より良好であることが示唆された。30 mg 1 日 2 回投与の方が Week 16 での効果が大きく、効果に一貫性が認められたことから、早期に良好に疾患をコントロールできることが示唆される。しかしながら、活動性 PsA の徴候及び症状に対するアプレミラストの治療効果は、ACR20 反応率による評価では Week 16 及び 24 のいずれの時点でも APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同様であり、HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）では Week 16 及び 24 で用量反応性が認められた。30 mg 1 日 2 回投与での良好な結果は、副次評価項目（SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、PASI-75、MASES、FACIT-Fatigue スコア等）の解析でも支持していた。

アプレミラストの曝露量には、白人、日本人又は中国人で臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.2.2.2.13 項参照）。また、PSOR-008 試験の母集団薬物動態解析で、アプレミラストの薬物動態が、炎症性疾患（PsA、関節リウマチ及び乾癬等）を有する被験者で同様であることが示された（主に白人からなる集団のデータ［2.7.2.2.3.2 項参照］）。以上のことから、アプレミラストの薬物動態は、日本人の中等症～重症の局面型乾癬／PsA の患者でも同様であると予想される。
CC-10004-PSOR-011-PK の母集団薬物動態解析では、アプレミラストの薬物動態が、日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者と白人の中等症～重症の局面型乾癬患者で同様であることが示された（2.7.2.2.3.1 項参照）。したがって、日本人の PsA 患者での曝露量（濃度時間曲線下面積［AUC］及び最高血漿中濃度［C_{max}］）は、白人や日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者と同様であると考えられた。

高齢者ではアプレミラストの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.2.2.2.14 項参照）。性別では、女性での曝露量は男性と比べて AUC_t が 28%、AUC_∞ が 31%、C_{max} が 8%高かったが、これらの差に臨床的な意義はないと考えられた（2.7.2.2.2.14 項参照）。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（2.7.2.2.2.10 項参照）。ケトコナゾール、経口避妊薬のエチニルエストラジオール／ノルゲスチメート合剤や MTX とアプレミラストとの間には、懸念される薬物間相互作用はみられなかった（［2.7.2.2.2.6、2.7.2.2.2.8、2.7.2.2.2.9 項参照］）。チトクローム（CYP）3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンを経口投与したとき、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（2.7.2.2.2.7 項参照）。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で（各群 8 名）、アプレミラストの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.2.2.2.11 項参照）。重度の腎機能障害を有する 8 名にアプレミラスト 30 mg を単回投与したとき、アプレミラストの AUC_∞は約 88%、C_{max} は約 42%増加した（2.7.2.2.2.12 項参照）。

臨床薬理試験、局面型乾癬を対象とした試験及び PsA を対象とした試験のデータ全体から、日本人の PsA 患者の治療での推奨用量を 30 mg 1 日 2 回投与とすることが支持された。

5. 効果の持続，耐薬性

低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性乾癬性関節炎を有する患者での効果の持続

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（PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験）で利用可能な Week 52 までの利用可能な有効性データを示す。

主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）では、3 試験すべての APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意な改善が認められた（Table 15）。これらのプラセボ群より統計学的に有意な効果は、3 試験すべてで Week 24 でも持続していた。HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量では、Week 16（主な副次評価項目）及び 24 のいずれの時点でも 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大きな身体機能の改善が認められ（Table 13）、APR 20 BID 群では Week 16 には 2 試験、Week 24 には 1 試験で、HAQ-DI スコアはプラセボ群より統計学的に有意に改善した。ACR20 反応率では 2 試験で、HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量では 3 試験すべてで、Week 16 及び 24 のいずれの時点でも用量反応性が認められた。

最長 52 週間投与によりアプレミラストの治療効果は持続した。ACR20 反応率によって評価した PsA の徴候及び症状の改善は、3 試験すべてで Week 52 まで持続しており（Figure 9、Figure 10 及び Figure 11）、Week 52 の反応率（観察されたデータ）は APR 20 BID 群で 52.9%～63.0%、APR 30 BID 群で 52.6%～63.0%であった。これらの結果は、3 試験すべてで、NRI 法を用いた感度分析でも支持され、試験開始時からアプレミラストを投与された被験者での ACR20 反応率（NRI 法）は、Week 52 におおむね高くなったか維持されていた（Week 52：APR 20 BID 群 38.5%～44.6%、APR 30 BID 群 37.0%～47.3%）（2.7.3［乾癬性関節炎］3.1.2.4.1.1 項）。

同様に、HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量によって評価した身体機能の改善は、Week 52 まで持続していた（APR 20 BID 群−0.192～−0.369、APR 30 BID 群−0.318～−0.350）（Figure 24）。

徴候及び症状（ACR コンポーネント、modified PsARC の反応、DAS28［CRP］、EULAR の良好／中等度の反応）、身体機能（例：SF-36v2 の身体機能ドメインスコア）、関節以外の症状（例：PASI-75、MASES、指炎重症度スコア）、健康関連 QOL（例：SF-36v2 の PCS スコア、FACIT-Fatigue スコア）等のその他のすべての評価項目も Week 52 に維持されていた。PASI-75 は一貫して APR 30 BID 群で高かったが、それ以外の評価項目では Week 52 の効果は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同様であった。

DMARD による治療歴がない活動性乾癬性関節炎の患者での効果の持続

DMARD による治療歴がない活動性 PsA の患者を対象とした第 3 相試験（PSA-005 試験）で利用可能な Week 24 までの有効性データを示す。

アプレミラスト 20 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、PsA の徴候及び症状（Week 16 の ACR20 反応率）は統計学的に有意に大きく改善（減少）し、身体機能（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量による評価）は統計学的に有意に大きく改善した。これらの結果は Week 24 でも持続していた。

本試験の有効性解析で得られたエビデンスから、ベネフィットのプロファイルは APR 30 BID 群の方が良好であることが示唆された。しかしながら、活動性 PsA の徴候及び症状に対する治療効果（Week 16 の ACR20 反応率）は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同様で、HAQ-DI スコア（主な副次評価項目）及びその他の評価項目（SF-36v2 の身体機能ドメインスコア、PASI-75、MASES 及び FACIT-Fatigue スコア等）では、用量反応性が Week 16 に認められ、Week 24 でも持続していた。

徴候及び症状のその他の評価項目（ACR コンポーネント、modified PsARC の反応、CDAI スコア、DAS28［CRP］、EULAR の良好／中等度の反応）及び健康関連の QOL の評価項目（SF-36v2 の PCS スコア）では、治療効果が Week 16 に認められ、Week 24 でも持続していた。

乾癬性関節炎を有する日本人患者での効果の持続

PsA を有する 5 名を含む日本人の中等症～重症の乾癬患者を対象とした後期第 2 相試験（PSOR-011 試験）が完了した。Week 68 までの有効性データを本 CTD に記載した。本試験で、PsA を有する被験者で、複数の ACR コンポーネントに 20%を超える改善が Week 68 まで認められた。

6. 付録

LIST OF TABLES

Table 1: Subject Disposition During the Placebo-Controlled Phase (Weeks 0-24) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA 004 (FAS)

Table 2: Subject Disposition During the Active-treatment/Long-term Safety Phase (Weeks 24-52) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (AAR Population)

Table 3: Demographic Characteristics in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 4: Baseline Disease History in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 5: Baseline Disease Activity per the ACR Core Set Measures in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 6: Baseline Disease Activity - Measures Other Than ACR Core Set in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 7: Prior Use of PsA-Related Therapies in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 8: Baseline (Concomitant) Use of PsA-RelatedTherapies in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 9: CDAI Score Categories at Baseline, Week 16, and Week 24 in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

Table 10: Summary of DAS28(CRP) Categories in All Subjects Exposed to Apremilast During the Apremilast-exposure Period (Weeks 0-52) (Study PSA-002; AAR Population; Data as Observed)

Table 11: Summary of DAS28(CRP) Categories in All Subjects Exposed to Apremilast During the Apremilast-exposure Period (Weeks 0-52) (Study PSA-003; AAR Population; Data as Observed)

Table 12: Summary of DAS28(CRP) Categories in All Subjects Exposed to Apremilast During the Apremilast-exposure Period (Weeks 0-52) (Study PSA-004; AAR Population; Data as Observed)

Table 13: Summary of Reduction of Signs and Symptoms of Active PsA Endpoints from the Pooled Analysis at Weeks 16 and 24 (FAS)

Table 14: Summary of Improvement of Quality of Life Endpoints from the Pooled Analysis at Weeks 16 and 24 (FAS)

Table 15: Summary of Other Indices of Disease Activity of Active PsA Endpoints from the Pooled Analysis (FAS)

Table 16: Demographic Characteristics by Sex: Pooled Analysis (FAS)

Table 17: Baseline Disease History by Sex (Pooled Analysis; FAS)

Table 18: Prior and Baseline Use of PsA-Related Therapies by Sex (Pooled Analysis; FAS)

Table 19: Baseline Disease Activity per the ACR Core Set Measures by Sex (Pooled Analysis; FAS)

Table 20: Analysis by Sex of Modified ACR 20/50/70 Response, HAQ-DI Improvement, PsARC Response, SF-36v2 Physical Functioning Domain Score Improvement, and PASI-75 (Pooled Analysis; FAS)

Table 21: Analysis of Change from Baseline in ACR Components by Sex at Week 16 (Pooled Analysis; FAS; LOCF)

LIST OF FIGURES

Figure 1: Disposition of Subjects During the Placebo-controlled Phase (Weeks 0-24) (Study PSA-002; All Randomized Subjects)

Figure 2: Disposition of Subjects During the Placebo-controlled Phase (Weeks 0-24) (Study PSA-003; All Randomized Subjects)

Figure 3: Disposition of Subjects During the Placebo-controlled Phase (Weeks 0-24) (Study PSA-004; All Randomized Subjects)

Figure 4: Disposition of Subjects Randomized to Placebo (Weeks 0-52) (Study PSA-002)

Figure 5: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 20 BID (Weeks 0-52) (Study PSA-002)

Figure 6: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 30 BID (Weeks 0-52) (Study PSA-002)

Figure 7: Disposition of Subjects Randomized to Placebo (Weeks 0-52) (Study PSA-003)

Figure 8: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 20 BID (Weeks 0-52) (Study PSA-003)

Figure 9: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 30 BID (Weeks 0-52) (Study PSA-003)

Figure 10: Disposition of Subjects Randomized to Placebo (Weeks 0-52) (Study PSA-004)

Figure 11: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 20 BID (Weeks 0-52) (Study PSA-004)

Figure 12: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 30 BID (Weeks 0-52) (Study PSA-004)

Figure 13: Disposition of Subjects During the Placebo-Controlled Phase (Weeks 0-24) (Pooled Analysis; FAS)

Figure 14: Disposition of Subjects Randomized to Placebo (Weeks 0-52) (Pooled Analysis)

Figure 15: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 20 BID (Weeks 0-52) (Pooled Analysis)

Figure 16: Disposition of Subjects Initially Randomized to APR 30 BID (Weeks 0-52) (Pooled Analysis)

Figure 17: Modified ACR 20 Responses During Weeks 0-52 Among Subjects Initially Randomized to Apremilast in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (Data as Observed)

Figure 18: Modified ACR 50 Responses During Weeks 0-52 Among Subjects Initially Randomized to Apremilast in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (Data as Observed)

Figure 19: Modified ACR 70 Responses During Weeks 0-52 Among Subjects Initially Randomized to Apremilast in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (Data as Observed)

Figure 20: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 50 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-002 (AAR Population; Data as Observed; Y-Axis Scale Fit to Data)

Figure 21: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 70 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-002 (AAR Population; Data as Observed; Y-Axis Scale Fit to Data)

Figure 22: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 50 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-003 (AAR Population; Data as Observed; Y-Axis Scale Fit to Data)

Figure 23: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 70 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-003 (AAR Population; Data as Observed; Y-Axis Scale Fit to Data)

Figure 24: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 50 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-004 (AAR Population; Data as Observed; Y-Axis Scale Fit to Data)

Figure 25: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 70 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-004 (AAR Population; Data as Observed; Y-Axis Scale Fit to Data)

Figure 26: Median Percent Change From Baseline in ACR Component Scores at Week 52 in Subjects Initially Randomized to Placebo (Study PSA-002; AAR Population; Data as Observed)

Figure 27: Median Percent Change From Baseline in ACR Component Scores at Week 52 in Subjects Initially Randomized to Placebo (Study PSA-003; AAR Population; Data as Observed)

Figure 28: Median Percent Change From Baseline in ACR Component Scores at Week 52 in Subjects Initially Randomized to Placebo (Study PSA-004; AAR Population; Data as Observed)

Figure 29: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving HAQ DI Improvements of at Least 0.13 During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-002 (AAR Population; Data as Observed)

Figure 30: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving HAQ DI Improvements of at Least 0.13 During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-003 (AAR Population; Data as Observed)

Figure 31: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving HAQ DI Improvements of at Least 0.13 During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-004 (AAR Population; Data as Observed)

Figure 32: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving HAQ DI Improvements of at Least 0.30 During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-002 (AAR Population; Data as Observed)

Figure 33: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving HAQ DI Improvements of at Least 0.30 During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-003 (AAR Population; Data as Observed)

Figure 34: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving HAQ DI Improvements of at Least 0.30 During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 in Study PSA-004 (AAR Population; Data as Observed)

Figure 35: Modified ACR 20/50/70 Responses During Weeks 0-52 in Subjects Initially Randomized to Apremilast (Pooled Analysis of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004; Data as Observed)

Figure 36: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 50 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 (AAR Population; Pooled Studies PSA-002, PSA-003 and PSA-004; Data as Observed)

Figure 37: Proportion of All Subjects Exposed to Apremilast Achieving Modified ACR 70 Responses During the Apremilast-exposure Period up to Week 52 (AAR Population; Pooled Studies PSA-002, PSA-003 and PSA-004; Data as Observed)

Figure 38: Modified ACR 20 Response in the APR 20 BID Treatment Group at Week 24 by Demographic Subpopulation (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 39: Modified ACR 20 Response in the APR 30 BID Treatment Group at Week 24 by Demographic Subpopulation (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 40: Modified ACR 20 Response at Week 24 by PsA Subtype, PsA Duration, and Baseline CRP (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 41: Modified ACR 20 Response at Week 24 by Prior DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 42: Modified ACR 20 Response at Week 24 by Baseline DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 43: Modified ACR 20 Response at Week 24 by Prior Biologic DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 44: Modified ACR 20 Response at Week 24 by Baseline Use of Small-Molecule DMARDs (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 45: Analysis by Sex of Modified ACR 20 Response at Week 16 in Demographic Subgroups (Pooled Analysis; FAS; NRI) – Part 1

Figure 46: Analysis by Sex of Modified ACR 20 Response at Week 16 in Demographic Subgroups (Pooled Analysis; FAS; NRI) – Part 2

Figure 47: Analysis by Sex of Modified ACR 20 Response at Week 16 in Intrinsic Factor Subgroups (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 48: Analysis by Sex of Modified ACR 20 Response at Week 16 in Extrinsic Factor Subgroups – Prior DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 49: Analysis by Sex of Modified ACR 20 Response at Week 16 in Extrinsic Factor Subgroups – Baseline DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; NRI)

Figure 50: Mean Change from Baseline in HAQ-DI at Week 24 in the APR 20 BID Treatment Group by PsA Subtype, Prior DMARD Use, and Baseline (Concomitant) DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; LOCF)

Figure 51: Mean Change from Baseline in HAQ-DI at Week 24 in the APR 30 BID Treatment Group by PsA Subtype, Prior DMARD Use, and Baseline (Concomitant) DMARD Use (Pooled Analysis; FAS; LOCF)

7. 参考文献

Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2006;32:9-44.

Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl. 39):S100-8.

Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum 2005;52(4):1227-36.

Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol 2003;30:167-78.

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

Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:811-9.

Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(7):936–9.

Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arthritis Rheum 1996;39(12):2013-20.

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

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. CHMP/EWP/438/04; 2007.

Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008;9(2):105-21.

El Miedany Y. Recent developments in management of psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rev 2005;1:9-19.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:727-35.

Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl. 39):S93-9.

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

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980;23:137-45.

Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum 2011;63(2):382-90.

Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:127-32.

Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009;60(4):976-86.

Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. Br J Dermatol 2002;147(Suppl. 62):50.

Kwok T, Pope JE. Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. J Rheumatol 2010;37(5):1024-8.

Mease PJ, Ganguly R, Wanke L, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) group guidelines [abstract]. Ann Rheum Dis: EULAR Annual Meeting Proceedings 2004;63(Suppl 1):Abstract #SAT0015.

Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005a;52(10):3279-89.

Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005b;64(Suppl 2):ii49-54.

Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 1):i77-84.

Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:44-8.

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.

Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. Br J Pharmacol. 2010;159(4):842-55.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54(8):2665-73.

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

Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 1997;13:63-74.

6. 付録

6.1. 被験者の内訳

Table 1: Subject Disposition During the Placebo-Controlled Phase (Weeks 0-24) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)

	Number (%) of Subjects								
	PSA-002			PSA-003			PSA-004		
Subjects who:	**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**
Received at least 1 dose of IP	168 (100.0)	168 (100.0)	168 (100.0)	159 (100.0)	163 (100.0)	162 (100.0)	169 (100.0)	169 (100.0)	167 (100.0)
Completed Week 16 visit	**158 (94.0)**	**158 (94.0)**	**154 (91.7)**	**148 (93.1)**	**151 (92.6)**	**149 (92.0)**	**156 (92.3)**	**157 (92.9)**	**156 (93.4)**
Discontinued prior to Week 16	10 (6.0)	10 (6.0)	14 (8.3)	11 (6.9)	12 (7.4)	13 (8.0)	13 (7.7)	12 (7.1)	11 (6.6)
Primary reason for discontinuation									
Adverse event	5 (3.0)	5 (3.0)	9 (5.4)	3 (1.9)	4 (2.5)	11 (6.8)	6 (3.6)	6 (3.6)	5 (3.0)
Lack of efficacy	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)
Noncompliance with study drug	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (3.1)	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)
Death	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Protocol violation	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
Other	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)	0	1 (0.6)
Early escaped at Week 16	107 (63.7)	78 (46.4)	58 (34.5)	88 (55.3)	59 (36.2)	64 (39.5)	97 (57.4)	76 (45.0)	53 (31.7)
Completed the Placebo-Controlled Phase (Week 24 visit)	**150 (89.3)**	**146 (86.9)**	**148 (88.1)**	**143 (89.9)**	**143 (87.7)**	**142 (87.7)**	**146 (86.4)**	**147 (87.0)**	**145 (86.8)**
Week 24 completion rate among non-EE subjects, n/N (%)[a]	48/61 (78.7)	74/90 (82.2)	90/110 (81.8)	57/71 (80.3)	87/104 (83.7)	78/98 (79.6)	50/72 (69.4)	71/93 (76.3)	93/114 (81.6)
Week 24 completion rate among EE subjects, n/N (%)[b]	102/107 (95.3)	72/78 (92.3)	58/58 (100.0)	86/88 (97.7)	56/59 (94.9)	64/64 (100.0)	96/97 (99.0)	76/76 (100.0)	52/53 (98.1)

Table 1: Subject Disposition During the Placebo-Controlled Phase (Weeks 0-24) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (FAS)（つづき）

Subjects who:	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
Discontinued prior to Week 24	18 (10.7)	22 (13.1)	20 (11.9)	16 (10.1)	20 (12.3)	20 (12.3)	23 (13.6)	22 (13.0)	22 (13.2)
Primary reason for discontinuation									
Adverse event	11 (6.5)	8 (4.8)	10 (6.0)	4 (2.5)	5 (3.1)	12 (7.4)	10 (5.9)	12 (7.1)	8 (4.8)
Lack of efficacy	4 (2.4)	5 (3.0)	4 (2.4)	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (3.6)	5 (3.0)	7 (4.2)
Noncompliance with study drug	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	2 (1.2)	5 (3.0)	3 (1.8)	7 (4.4)	9 (5.5)	3 (1.9)	3 (1.8)	4 (2.4)	1 (0.6)
Death	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	3 (1.8)
Protocol violation	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
Other	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.2)	0	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)
Continued into active-treatment/long-term safety phase (Weeks 24-52)	147 (87.5)	136 (81.0)	145 (86.3)	139 (87.4)	137 (84.0)	134 (82.7)	140 (82.8)	139 (82.2)	138 (82.6)

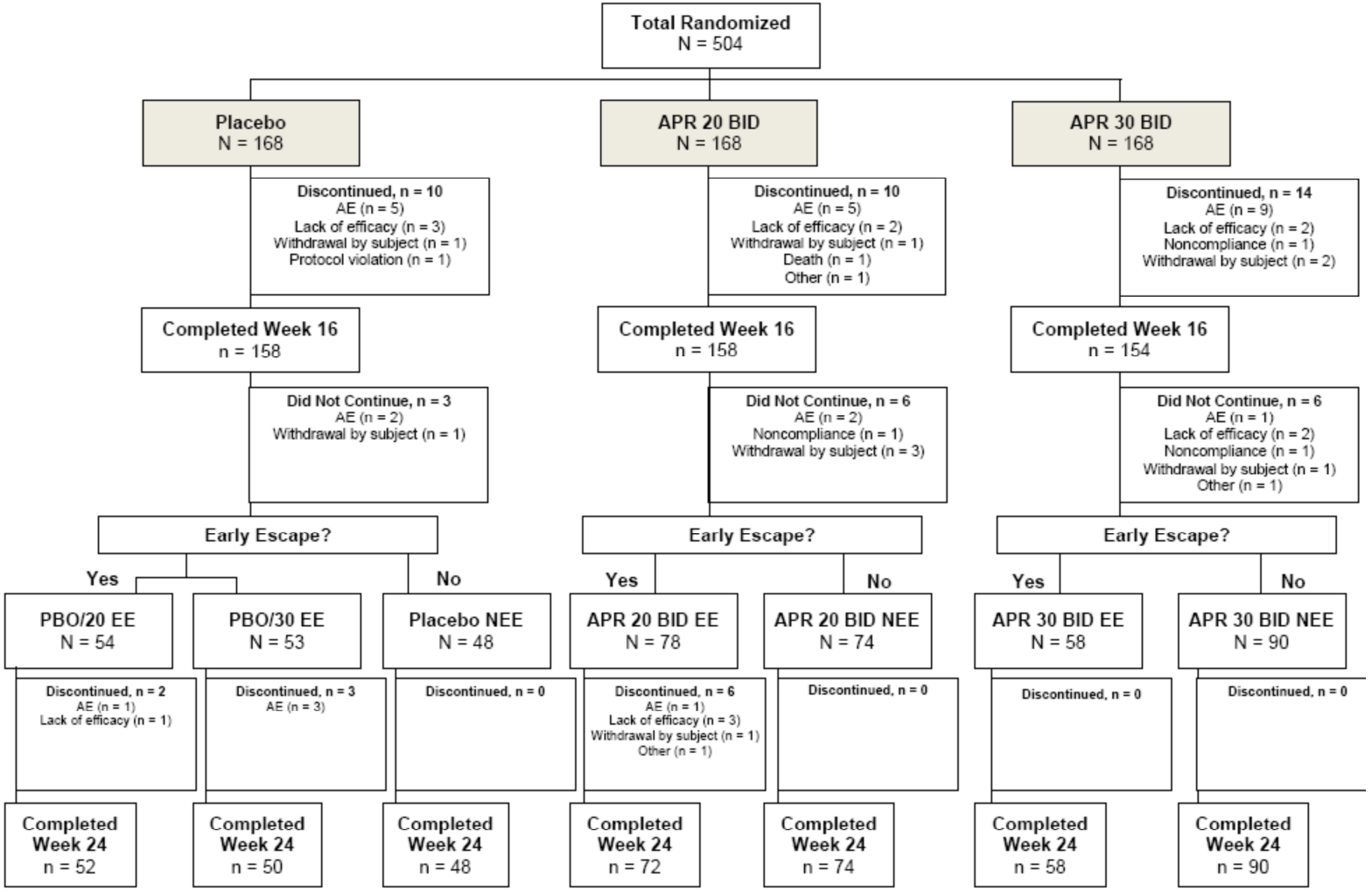
APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; FAS = full analysis set; IP = investigational product.

[a] Percentages are calculated based on the number of subjects in each treatment group who did not enter early escape.

[b] Percentages are calculated based on the number of subjects in each treatment group who entered early escape.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3, Table 14.1.2.4; PSA-003 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3, Table 14.1.2.4; PSA-004 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3, Table 14.1.2.4.

Figure 1: Disposition of Subjects During the Placebo-controlled Phase (Weeks 0-24) (Study PSA-002; All Randomized Subjects)



AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (for placebo subjects, re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape; PBO = placebo.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table14.1.2.1, Table14.1.2.2, Table14.1.2.3, Table14.1.2.4, Table14.1.2.5.

Table 2: Subject Disposition During the Active-treatment/Long-term Safety Phase (Weeks 24-52) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (AAR Population)

Study	Number (%) of Subjects					
Subjects who:	**PBO/20 EE**	**PBO/20 XO**	**PBO/30 EE**	**PBO/30 XO**	**APR 20 BID**	**APR 30 BID**
Study PSA-002						
Entered active-treatment/long-term extension phase	**51**	**23**	**49**	**24**	**136**	**145**
Completed Week 52 visit	**44 (86.3)**	**19 (82.6)**	**34 (69.4)**	**22 (91.7)**	**124 (91.2)**	**130 (89.7)**
Discontinued prior to Week 52	7 (13.7)	4 (17.4)	15 (30.6)	2 (8.3)	12 (8.8)	15 (10.3)
Primary reason for discontinuation						
Adverse event	1 (2.0)	1 (4.3)	2 (4.1)	0	2 (1.5)	5 (3.4)
Lack of efficacy	3 (5.9)	1 (4.3)	3 (6.1)	0	4 (2.9)	7 (4.8)
Noncompliance with study drug	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Withdrawal by subject	2 (3.9)	2 (8.7)	9 (18.4)	1 (4.2)	5 (3.7)	1 (0.7)
Death	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (2.0)	1 (4.2)	0	0

Table 2: Subject Disposition During the Active-treatment/Long-term Safety Phase (Weeks 24-52) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (AAR Population)（つづき）

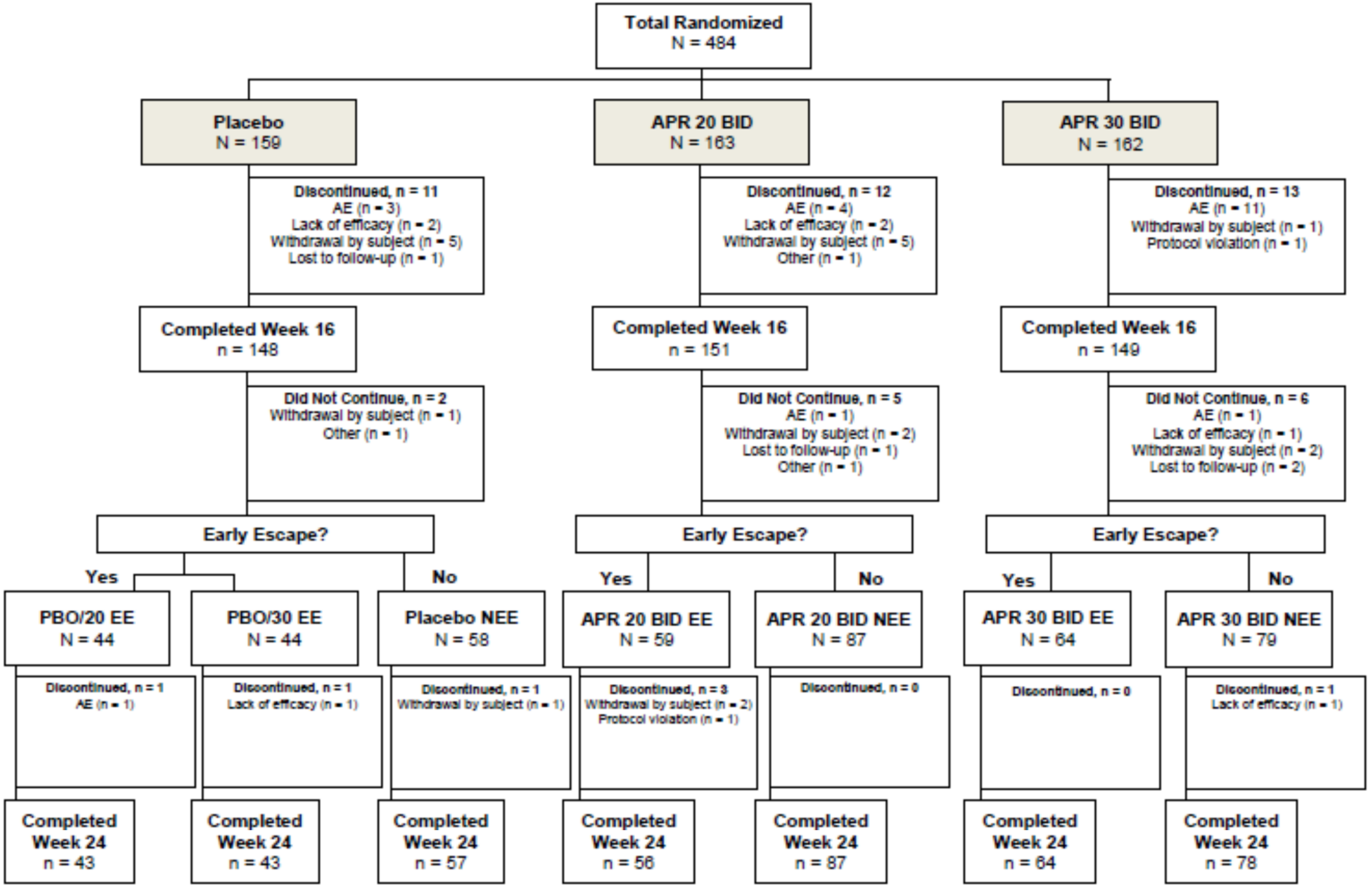
Study	Number (%) of Subjects					
Subjects who:	PBO/20 EE	PBO/20 XO	PBO/30 EE	PBO/30 XO	APR 20 BID	APR 30 BID
Study PSA-003						
Entered active-treatment/long-term extension phase	**43**	**27**	**41**	**28**	**137**	**134**
Completed Week 52 visit	**35 (81.4)**	**25 (92.6)**	**34 (82.9)**	**28 (100.0)**	**125 (91.2)**	**114 (85.1)**
Discontinued prior to Week 52	8 (18.6)	2 (7.4)	7 (17.1)	0	12 (8.8)	20 (14.9)
Primary reason for discontinuation						
Adverse event	1 (2.3)	0	2 (4.9)	0	2 (1.5)	3 (2.2)
Lack of efficacy	4 (9.3)	0	2 (4.9)	0	5 (3.6)	7 (5.2)
Noncompliance with study drug	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Withdrawal by subject	3 (7.0)	1 (3.7)	3 (7.3)	0	3 (2.2)	7 (5.2)
Death	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (3.7)	0	0	1 (0.7)	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Table 2: Subject Disposition During the Active-treatment/Long-term Safety Phase (Weeks 24-52) of Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (AAR Population)（つづき）

Study	Number (%) of Subjects					
Subjects who:	**PBO/20 EE**	**PBO/20 XO**	**PBO/30 EE**	**PBO/30 XO**	**APR 20 BID**	**APR 30 BID**
Study PSA-004						
Entered active-treatment/long-term extension phase	**43**	**25**	**47**	**25**	**139**	**138**
Completed Week 52 visit	**32 (74.4)**	**23 (92.0)**	**44 (93.6)**	**23 (92.0)**	**120 (86.3)**	**126 (91.3)**
Discontinued prior to Week 52	11 (25.6)	2 (8.0)	3 (6.4)	2 (8.0)	19 (13.7)	12 (8.7)
Primary reason for discontinuation						
Adverse event	2 (4.7)	0	0	1 (4.0)	6 (4.3)	2 (1.4)
Lack of efficacy	4 (9.3)	1 (4.0)	2 (4.3)	0	7 (5.0)	5 (3.6)
Noncompliance with study drug	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	3 (7.0)	1 (4.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	6 (4.3)	3 (2.2)
Death	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Protocol violation	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Other	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)

APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); PBO = placebo, XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).
Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.1.15.2.1, Table 14.1.15.2.2, PSA-003 治験総括報告書 Table 14.1.15.2.1, Table 14.1.15.2.2, PSA-004 治験総括報告書 Table 14.1.15.2.1, Table 14.1.15.2.2.

Figure 2: Disposition of Subjects During the Placebo-controlled Phase (Weeks 0-24) (Study PSA-003; All Randomized Subjects)



AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (for placebo subjects, re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape; PBO = placebo; XO = cross-over (re-randomized to apremilast at Week 24).
Source: PSA-003 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3, Table 14.1.2., Table 14.1.2.5.