TABLE OF CONTENTS

略語・略号一覧 25
1. 医薬品への曝露 27
1.1. 総括的な安全性評価計画及び安全性試験の記述 27
1.1.1. アプレミラストの臨床試験 27
1.1.1.1. 臨床薬理試験 27
1.1.1.2. 第 2 相及び第 3 相試験 28
1.1.2. 安全性データの併合解析 32
1.1.2.1. 臨床薬理試験の併合解析 32
1.1.2.2. 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析 32
1.1.3. 安全性の解析 32
1.1.3.1. 解析対象期間及び解析対象集団 33
1.1.3.2. 安全性の評価方法 39
1.1.3.3. 安全性解析方法 41
1.1.4. 安全性に関するブリッジングの妥当性の評価（PSOR-011 試験 vs. PSOR-005 試験） 42
1.1.4.1. ブリッジング方針の概要 42
1.1.4.2. ブリッジングによる安全性結果の要約 43
1.2. 全般的な曝露状況 43
1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
1.3.1. PSOR Phase 3 併合解析 45
1.3.1.1. 被験者の内訳 45
1.3.1.2. 人口統計学的特性 46
1.3.1.3. ベースラインの疾患特性 48
1.3.1.4. 病歴 48
1.3.1.5. 前治療 49
1.3.2. PsA Phase 3 併合解析 49
1.3.2.1. 被験者の内訳 49
1.3.2.2. 人口統計学的特性 50
1.3.2.3. ベースラインの疾患特性 52
1.3.2.4. 病歴 52
1.3.2.5. 前治療 53
1.3.3. アプレミラスト併合解析 53
1.3.3.1. 被験者の内訳 53

1.3.3.2. 人口統計学的特性 53
1.3.3.3. 病歴 55
1.3.3.4. 前治療 56
1.3.4. 国内 PSOR-011 試験 56
1.3.4.1. 被験者の内訳 56
1.3.4.2. 人口統計学的特性 57
1.3.4.3. ベースラインの疾患特性 58
1.3.4.4. 病歴 58
1.3.4.5. 前治療 59
1.4. 併用薬及び試験期間中の処置 59
1.4.1. PSOR Phase 3 併合解析 59
1.4.2. PsA Phase 3 併合解析 60
1.4.3. アプレミラスト併合解析 62
1.4.4. 国内 PSOR-011 試験 62
2. 有害事象 65
2.1. 有害事象の解析 65
2.1.1. 比較的よくみられた有害事象 65
2.1.1.1. 有害事象の要約 65
2.1.1.2. 有害事象 73
2.1.1.3. 重症度別の有害事象 92
2.1.1.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象（治験担当医師による評価） 108
2.1.1.5. 長期投与 109
2.1.2. 死亡 137
2.1.2.1. すべての死亡の一覧 139
2.1.3. その他の重篤な有害事象 139
2.1.3.1. PSOR Phase 3 併合解析 139
2.1.3.2. PsA Phase 3 併合解析 141
2.1.3.3. アプレミラスト併合解析 146
2.1.3.4. 国内 PSOR-011 試験 151
2.1.3.5. 重篤な有害事象の一覧 154
2.1.4. その他の重要な有害事象 154
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 154
2.1.4.2. 治験薬の休薬に至った有害事象 165

2.1.5. 器官別又は症状別有害事象 166
2.1.5.1. SMQ/SCQ 解析の概要 167
2.1.5.2. 心血管系事象（主要な心血管イベント［MACE］及び潜在的な MACE） 169
2.1.5.3. 悪性腫瘍 175
2.1.5.4. 重篤な感染症 182
2.1.5.5. 結核 186
2.1.5.6. 精神障害 188
2.1.5.7. 血管炎 195
2.1.5.8. 胃腸障害 196
2.1.5.9. 頭痛及び緊張性頭痛 216
2.1.5.10. その他の心臓障害 228
2.1.5.11. 上気道感染 236
2.1.5.12. 肝臓関連臨床検査、徴候および症状 245
2.1.5.13. 胆石症及び胆嚢の症状 253
2.1.5.14. 急性腎不全 258
2.1.5.15. 過敏症 259
2.1.5.16. 体重変動 260
2.1.5.17. 注目すべき有害事象及び SMQ/SCQ 解析の要約 271
2.2. 叙述 272
3. 臨床検査値の評価 273
3.1. 血液学的検査 273
3.1.1. PSOR Phase 3 併合解析 273
3.1.1.1. 経時的変化 273
3.1.1.2. 被験者ごとの変化 273
3.1.1.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 273
3.1.2. PsA Phase 3 併合解析 277
3.1.2.1. 経時的変化 277
3.1.2.2. 被験者ごとの変化 277
3.1.2.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 277
3.1.3. アプレミラスト併合解析 280
3.1.3.1. 経時的変化 280
3.1.3.2. 被験者ごとの変化 280
3.1.3.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 280

3.1.4. 国内 PSOR-011 試験 283
3.1.4.1. 経時的変化 283
3.1.4.2. 被験者ごとの変化 283
3.1.4.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 283
3.2. 血液生化学検査 286
3.2.1. PSOR Phase 3 併合解析 286
3.2.1.1. 経時的変化 286
3.2.1.2. 被験者ごとの変化 286
3.2.1.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 286
3.2.1.4. 顕著な肝機能検査値異常 287
3.2.2. PsA Phase 3 併合解析 287
3.2.2.1. 経時的変化 287
3.2.2.2. 被験者ごとの変化 287
3.2.2.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 288
3.2.2.4. 顕著な肝機能検査値異常 288
3.2.3. アプレミラスト併合解析 288
3.2.3.1. 経時的変化 288
3.2.3.2. 被験者ごとの変化 289
3.2.3.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 289
3.2.3.4. 顕著な肝機能検査値異常 294
3.2.4. 国内 PSOR-011 試験 294
3.2.4.1. 経時的変化 294
3.2.4.2. 被験者ごとの変化 294
3.2.4.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常 295
3.2.4.4. 顕著な肝機能検査値異常 300
3.3. 尿検査 300
3.4. 臨床検査の結論 300
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 301
4.1. バイタルサイン 301
4.1.1. PSOR Phase 3 併合解析 301
4.1.1.1. 経時的変化 301
4.1.1.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル） 301
4.1.2. PsA Phase 3 併合解析 301

4.1.2.1. 経時的変化 301
4.1.2.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル） 302
4.1.3. アプレミラスト併合解析 302
4.1.3.1. 経時的変化 302
4.1.3.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル） 302
4.1.4. 国内 PSOR-011 試験 302
4.1.4.1. 経時的変化 302
4.1.4.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル） 302
4.1.5. 結論 303
4.2. 心電図 303
4.2.1. Thorough QT/QTc 試験 303
4.2.2. 心電図の臨床データ 303
4.2.2.1. PSOR Phase 3 併合解析 303
4.2.2.2. PsA Phase 3 併合解析 303
4.2.2.3. アプレミラスト併合解析 304
4.2.2.4. 国内 PSOR-011 試験 305
4.2.3. 結論 306
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 307
5.1. 内因性要因 307
5.1.1. 薬剤と人口統計学的特性の関係 307
5.1.1.1. 年齢 307
5.1.1.2. 性別 312
5.1.1.3. 人種 316
5.1.1.4. 民族 317
5.1.1.5. 地域 318
5.1.1.6. 結論 322
5.1.2. 薬物 - 疾患相互作用 322
5.1.2.1. PSOR Phase 3 併合解析 323
5.1.2.2. PsA Phase 3 併合解析 327
5.1.2.3. 国内 PSOR-011 試験 332
5.1.2.4. 結論 334
5.1.3. 特別な患者集団 334
5.1.3.1. 腎機能障害 334

5.1.3.2. 肝機能障害 338
5.2. 外因性要因 339
5.3. 薬物相互作用 339
5.3.1. PSOR Phase 3 併合解析 340
5.3.1.1. 生物学的製剤による前治療 340
5.3.1.2. TNF-α 阻害剤による前治療 340
5.3.1.3. 光線療法による前治療 341
5.3.1.4. 既存の全身療法による前治療 341
5.3.1.5. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用 342
5.3.1.6. 脂質代謝用薬の併用 343
5.3.1.7. 鎮痛薬の併用 343
5.3.1.8. 精神刺激薬の併用 343
5.3.1.9. 精神安定薬の併用 344
5.3.1.10. 糖尿病治療薬の併用 344
5.3.1.11. 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用 345
5.3.1.12. レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用 346
5.3.1.13. β 遮断薬の併用 347
5.3.1.14. Ca 拮抗薬の併用 347
5.3.1.15. 利尿薬の併用 348
5.3.1.16. その他の治療薬の使用 349
5.3.2. PsA Phase 3 併合解析 349
5.3.2.1. ベースライン時の抗リウマチ剤使用 349
5.3.2.2. ベースライン時のメトトレキサート使用 350
5.3.2.3. 生物学的製剤による前治療 350
5.3.2.4. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用 351
5.3.2.5. 脂質代謝用薬の併用 351
5.3.2.6. 鎮痛薬の併用 352
5.3.2.7. 精神刺激薬の併用 352
5.3.2.8. 精神安定薬の併用 353
5.3.2.9. 糖尿病治療薬の併用 354
5.3.2.10. 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用 354
5.3.2.11. レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用 355
5.3.2.12. β 遮断薬の併用 356

5.3.2.13. Ca 拮抗薬の併用 356
5.3.2.14. 利尿薬の併用 357
5.3.2.15. その他の治療薬の使用 358
5.3.3. 国内 PSOR-011 試験 358
5.3.3.1. 生物学的製剤による前治療 358
5.3.3.2. TNF-α 阻害剤による前治療 358
5.3.3.3. 光線療法による前治療 358
5.3.3.4. 既存の全身治療による前治療 358
5.3.3.5. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用 359
5.3.3.6. 脂質代謝用薬の併用 359
5.3.3.7. 鎮痛薬の併用 359
5.3.3.8. 精神刺激薬の併用 359
5.3.3.9. 精神安定薬の併用 359
5.3.3.10. 糖尿病治療薬の併用 360
5.3.3.11. 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用 360
5.3.3.12. レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用 360
5.3.3.13. β 遮断薬の併用 360
5.3.3.14. Ca 拮抗薬の併用 360
5.3.3.15. 利尿薬の併用 361
5.3.3.16. その他の治療薬の使用 361
5.3.4. 臨床薬理試験 361
5.3.4.1. メトトレキサートとの薬物相互作用 361
5.3.4.2. ケトコナゾールとの薬物相互作用 361
5.3.4.3. リファンピシンとの薬物相互作用 362
5.3.4.4. 経口避妊薬との薬物相互作用 362
5.3.5. 結論 363
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 363
5.5. 過量投与 364
5.6. 薬物乱用 364
5.7. 離脱症状及び反跳現象 365
5.7.1. PSOR Phase 3 併合解析 365
5.7.1.1. 離脱症状 365
5.7.1.2. 反跳現象 365

5.7.2. PsA Phase 3 併合解析 366
5.7.3. 国内 PSOR-011 試験 367
5.7.4. 結論 369
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 369
5.9. 臨床薬理試験 369
5.9.1. 概要 369
5.9.2. 臨床薬理試験併合解析 370
5.9.2.1. 被験者の内訳 370
5.9.2.2. 治験薬の曝露状況 371
5.9.2.3. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 371
5.9.2.4. 有害事象 373
5.9.2.5. 臨床検査 381
5.9.3. CP-019 試験（重度の腎機能障害被験者を対象とした試験） 381
5.9.4. CP-029 試験（軽度及び中等度の腎機能障害被験者を対象とした試験） 381
5.10. 他の試験に関する情報 382
5.10.1. PSOR-010 試験 382
5.10.2. BCT-001 試験 382
5.10.3. ASTH-001 試験 383
5.10.4. セルジーン社が治験依頼者ではない臨床試験 383
6. 市販後データ 385
7. 有害事象の用量反応性 386
7.1. 局面型乾癬 386
7.2. 乾癬性関節炎 386
8. 安全性の要約 388
9. 付録 391
10. 参考文献 393

LIST OF TABLES

Table 1: 各試験の安全性データのカットオフ日 28
Table 2: アプレミラストを投与した局面型乾癬及び乾癬性関節炎の臨床試験の要約（評価資料） 30
Table 3: アプレミラストを投与した局面型乾癬及び乾癬性関節炎の臨床試験の要約（参考資料） 31

Table 4: データセットに含まれる臨床試験 32
Table 5: 解析対象期間及び解析対象集団 35
Table 6: アプレミラストの曝露状況（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 44
Table 7: アプレミラストの曝露状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 45
Table 8: 投与期間（Week 0～16）の被験者の内訳（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 46
Table 9: ベースラインでの人口統計学的特性（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 47
Table 10: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 49
Table 11: プラセボ対照期間の被験者の内訳（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 50
Table 12: ベースラインでの人口統計学的特性（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 51
Table 13: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 53
Table 14: ベースラインでの人口統計学的特性（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 54
Table 15: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 56
Table 16: 投与期間（Week 0～16）の被験者の内訳（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 57
Table 17: ベースラインでの人口統計学的特性（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 57
Table 18: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 59
Table 19: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 5%以上に用いられた併用薬（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 60
Table 20: プラセボ対照期間にいずれかの投与群で 5%以上に用いられた併用薬（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 61
Table 21: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 5%以上に用いられた併用薬（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 63
Table 22: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要（PSOR Phase 3 併合解析） 66
Table 23: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 67
Table 24: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要（PsA Phase 3 併合解析） 68

Table 25: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 69
Table 26: プラセボ対照期間の有害事象の概要（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 70
Table 27: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 71
Table 28: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要（国内 PSOR-011 試験） 72
Table 29: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 73
Table 30: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した SOC 別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析） 74
Table 31: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析） 75
Table 32: アプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 77
Table 33: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した SOC 別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析） 79
Table 34: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析） 80
Table 35: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 81
Table 36: プラセボ対照期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 83
Table 37: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 85
Table 38: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した SOC 別の有害事象（国内 PSOR-011 試験） 88
Table 39: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（国内 PSOR-011 試験） 89
Table 40: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 91
Table 41: 投与期間（Week 0～16）の重症度別の有害事象の発現割合（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 93
Table 42: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 94
Table 43: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 95

Table 44: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 95

Table 45: 投与期間（Week 0～16）の重症度別の有害事象の発現割合（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 97

Table 46: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 98

Table 47: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 99

Table 48: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 99

Table 49: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 101

Table 50: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 102

Table 51: 投与期間（Week 0～16）の重症度別の有害事象の発現割合（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 103

Table 52: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 104

Table 53: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 106

Table 54: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 107

Table 55: アプレミラスト投与期間（～Week 24）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 110

Table 56: アプレミラスト投与期間（Week 24～91）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 112

Table 57: アプレミラスト投与期間（Week 91～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 114

Table 58: アプレミラスト投与期間（～Week 12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 117

Table 59: アプレミラスト投与期間（Week 12～52）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 119

Table 60: アプレミラスト投与期間（Week 52～104）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 121

Table 61: アプレミラスト投与期間（Week 104～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 123

Table 62: アプレミラスト投与期間（～Week 12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 126

Table 63: アプレミラスト投与期間（Week 12～52）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 128

Table 64: アプレミラスト投与期間（Week 52～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 130

Table 65: アプレミラスト投与期間（Week 4～12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 133

Table 66: アプレミラスト投与期間（Week 12～78）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 135

Table 67: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 140

Table 68: アプレミラスト投与期間に 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 141

Table 69: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 143

Table 70: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 144

Table 71: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 147

Table 72: 投与期間（Week 0～16）に発現した重篤な有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 152

Table 73: アプレミラスト投与期間に発現した重篤な有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 153

Table 74: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PSOR Phase 3 併合解析） 155

Table 75: アプレミラスト投与期間に 2 名以上で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 156

Table 76: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PsA Phase 3 併合解析） 158

Table 77: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 160
Table 78: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 4 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 162
Table 79: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（国内 PSOR-011 試験）..... 164
Table 80: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 165
Table 81: アプレミラスト投与期間の SMQ 又は SCQ による有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 168
Table 82: アプレミラスト投与期間の SMQ 又は SCQ による有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 169
Table 83: 中央判定による MACE 及び潜在的な MACE（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 170
Table 84: 「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 171
Table 85: 中央判定による MACE 及び潜在的な MACE（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 171
Table 86: 「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 172
Table 87: 中央判定による MACE 及び潜在的な MACE（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 173
Table 88: MACE 及び潜在的な MACE（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 174
Table 89: 中央判定による悪性腫瘍（PSOR Phase 3 併合解析）..... 176
Table 90: 「悪性腫瘍（SCQ）」（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 176
Table 91: 中央判定による悪性腫瘍（PsA Phase 3 併合解析）..... 177
Table 92:「悪性腫瘍（SCQ）」（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 178
Table 93: 中央判定による悪性腫瘍（アプレミラスト併合解析）..... 179
Table 94: 「悪性腫瘍（SCQ）」（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 180
Table 95: 中央判定による重篤な感染症（PSOR Phase 3 併合解析）..... 182
Table 96: 中央判定による重篤な感染症（PsA Phase 3 併合解析）..... 183

Table 97: 中央判定による重篤な感染症（アプレミラスト併合解析） 184
Table 98: 結核に関する病歴（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 187
Table 99: 結核に関する病歴（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 187
Table 100: プラセボ対照期間の「自殺／自傷（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 189
Table 101: アプレミラスト投与期間の「自殺／自傷（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 189
Table 102: 投与期間（Week 0～16）の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 190
Table 103: アプレミラスト投与期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 191
Table 104: 投与期間（Week 0～16）の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析： Apremilast Subjects as Treated 集団） 191
Table 105: アプレミラスト投与期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析： Apremilast Subjects as Treated 集団） 192
Table 106: プラセボ対照期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 193
Table 107: アプレミラスト投与期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 194
Table 108: 投与期間（Week 0～16）の胃腸障害の SCQ 解析（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 197
Table 109: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 198
Table 110: 投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 199
Table 111: 投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 201
Table 112: 投与期間（Week 0～16）の胃腸障害の SCQ 解析（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 203
Table 113: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 204
Table 114: 投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 205
Table 115: 投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 207

Table 116: プラセボ対照期間の胃腸障害の SCQ 解析（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 209
Table 117: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 210
Table 118: 投与期間（Week 0～16）の胃腸障害の SCQ 解析（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 211
Table 119: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 211
Table 120: 投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 212
Table 121: 投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 215
Table 122: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 217
Table 123: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 217
Table 124: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 218
Table 125: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 221
Table 126: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 221
Table 127: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 222
Table 128: プラセボ対照期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 224
Table 129: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 224
Table 130: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 225
Table 131: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 225
Table 132: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 226
Table 133: プラセボ対照期間の「心不全（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 229
Table 134: アプレミラスト投与期間の「心不全（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 230

Table 135: 投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 231
Table 136: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 232
Table 137: 投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 233
Table 138: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 233
Table 139: プラセボ対照期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 234
Table 140: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 235
Table 141: 投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 236
Table 142: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 236
Table 143: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 237
Table 144: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremirast Subjects as Treated 集団） 238
Table 145: 投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の有害事象の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 238
Table 146: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 239
Table 147: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremirast Subjects as Treated 集団） 240
Table 148: 投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の有害事象の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 241
Table 149: プラセボ対照期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 242
Table 150: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 243

Table 151: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 244
Table 152: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 244
Table 153: 投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の有害事象の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 245
Table 154: 投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 246
Table 155: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 247
Table 156: 投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 248
Table 157: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 249
Table 158: プラセボ対照期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 250
Table 159: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 251
Table 160: 投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 252
Table 161: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 252
Table 162: 投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 253
Table 163: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 254
Table 164: 投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 255
Table 165: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 255
Table 166: プラセボ対照期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 256
Table 167: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 257
Table 168: 投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 258

Table 169: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 258
Table 170: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化量（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 261
Table 171: 測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 262
Table 172: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 264
Table 173: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化量（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 265
Table 174: 測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 265
Table 175: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 267
Table 176: プラセボ対照期間終了時の体重のベースラインからの変化率（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 268
Table 177: アプレミラスト投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 268
Table 178: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化量（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 269
Table 179: 測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 269
Table 180: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 271
Table 181: 投与期間（Week 0～16）の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PSOR Phase 3 併合解析） 275
Table 182: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PSOR Phase 3 併合解析） 276
Table 183: 投与期間（Week 0～16）の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 278
Table 184: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 279
Table 185: プラセボ対照期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 281

Table 186: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 282

Table 187: 投与期間（Week 0～16）の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 284

Table 188: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 285

Table 189: プラセボ対照期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 290

Table 190: アプレミラスト投与期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 292

Table 191: 投与期間（Week 0～16）の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 296

Table 192: アプレミラスト投与期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 298

Table 193: プラセボ対照期間の心電図（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 304

Table 194: アプレミラスト投与期間の心電図（アプレミラスト併合解析：Subjects as Treated 集団）..... 305

Table 195: 投与期間（Week 0～16）の心電図（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 306

Table 196: アプレミラスト投与期間の心電図（国内 PSOR-011 試験 Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 306

Table 197: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（年齢別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 308

Table 198: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（年齢別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 309

Table 199: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（年齢別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 310

Table 200: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（年齢別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 311

Table 201: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（性別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 312

Table 202: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（性別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 313

Table 203: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（性別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 314

Table 204: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（性別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 314

Table 205: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（地域別）（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 318

Table 206: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（地域別）（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 319

Table 207: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（地域別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 320

Table 208: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（地域別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 321

Table 209: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「冠動脈障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 323

Table 210: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不整脈［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 324

Table 211: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「高血圧性血管障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 325

Table 212: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「抑うつ性気分障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 326

Table 213: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不安障害および不安症状［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 327

Table 214: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「冠動脈障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 328

Table 215: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不整脈［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 329

Table 216: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「高血圧性血管障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団） 329

Table 217: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「抑うつ性気分障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 331

Table 218: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不安障害および不安症状［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 332

Table 219: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 336

Table 220: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 336

Table 221: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 337

Table 222: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 337

Table 223: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 338

Table 224: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 338

Table 225: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（生物学的製剤による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 340

Table 226: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（TNF-α 阻害薬による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 341

Table 227: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（光線療法による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 341

Table 228: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（既存の全身療法による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 342

Table 229: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 342

Table 230: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（鎮痛薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 343

Table 231: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神刺激薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 344

Table 232: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神安定薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 344

Table 233: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（糖尿病治療薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 345

Table 234: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 346

Table 235: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 346

Table 236: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（β 遮断薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 347

Table 237: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（Ca 拮抗薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 348

Table 238: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（利尿薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 348

Table 239: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現状況（ベースライン時の抗リウマチ剤使用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 349

Table 240: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（ベースライン時の抗リウマチ剤使用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 350

Table 241: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（生物学的製剤による前治療の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 351

Table 242: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 351

Table 243: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（鎮痛薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 352

Table 244: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神刺激薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 353

Table 245: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神安定薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 353

Table 246: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（糖尿病治療薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 354

Table 247: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 355

Table 248: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 355

Table 249: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（β 遮断薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 356

Table 250: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（Ca 拮抗薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 357

Table 251: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（利尿薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）..... 357

Table 252: 臨床試験で報告された妊娠..... 364

Table 253: 臨床試験で報告された妊娠の転帰..... 364

Table 254: 観察追跡期に 2 名以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：観察追跡期に移行した被験者）..... 365

Table 255: 観察追跡期にいずれかの投与群で 1%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析：観察追跡期に移行した被験者）..... 366

Table 256: 観察追跡期にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（PSOR-011：観察追跡期に移行した被験者）..... 367

Table 257: プラセボ対照期間（Week 0～16）に乾癬の再燃又はリバウンドが認められた被験者の割合（国内 PSOR-011 試験：安全性解析対象集団）..... 368

Table 258: アプレミラスト投与期間に乾癬の再燃又はリバウンドが認められた被験者の割合（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 369

Table 259: 臨床薬理試験に組み入れられた被験者数..... 370

Table 260: 臨床薬理試験併合解析：被験者の内訳（安全性解析対象集団）..... 370

Table 261: 試験デザイン別の曝露状況（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 371

Table 262: 用量別の曝露状況（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 371

Table 263: 人口統計学的特性（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 372

Table 264: 有害事象の発現状況（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 374

Table 265: 5%以上の被験者に発現した SOC 別の有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 376

Table 266: 5%以上の被験者に発現した有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 377

Table 267: 2%以上の被験者に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 378

Table 268: 治験薬の投与中止に至った有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）..... 380

Table 269: 医師主導試験での重篤な有害事象..... 383

LIST OF FIGURES

Figure 1: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の下痢（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 199

Figure 2: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の下痢（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）..... 200

Figure 3: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の悪心（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 201
Figure 4: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の悪心（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 202
Figure 5: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の下痢（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 205
Figure 6: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の下痢（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 206
Figure 7: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の悪心（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 207
Figure 8: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の悪心（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 208
Figure 9: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の下痢（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 213
Figure 10: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の下痢（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 214
Figure 11: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の悪心（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 215
Figure 12: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の悪心（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 216
Figure 13: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 219
Figure 14: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 220
Figure 15: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 222
Figure 16: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 223
Figure 17: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 227
Figure 18: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 228
Figure 19: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 263
Figure 20: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団） 266
Figure 21: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団） 270

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANA	Anti-nuclear antibody	抗核抗体
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
APR	Apremilast	アプレミラスト
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve after oral administration for dosing interval τ	投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積
AUC_∞	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
BID	Bis in die（twice daily）	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	肥満度を測るための国際的な指標（体格指数）
Ca	Calcium	カルシウム
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration of the drug	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPRD	Clinical Practice Research Datalink	－
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影（法）
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD には低分子及び生物学的製剤を含む）
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GPRD	General Practice Research Database	－
HLGT	High-Level Group Term	高位グループ用語
IL	Interleukin	インターロイキン
LS	Least square	最小二乗
MACE	Major adverse cardiac events	主要な心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準
NGM	Norgestimate	ノルゲスチメート
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積及び重症度指標
PASI-50/75	50%/75% reduction in the PASI score	PASI スコアのベースラインから 50%/75%以上の減少
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PsA	Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎
PSOR	Psoriasis	局面型乾癬
PSUR	Periodic Safety Update Report	－
PT	Preferred Term	基本語
QD	Quaque die（once daily）	1 日 1 回投与
QTc	QT interval corrected	補正 QT 間隔
QTcB	Bazett-corrected QT interval	Bazett 式を用いた補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔
QTcI	Individual corrected QT	被験者ごとに補正した QT 間隔

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
QW	Once weekly	週 1 回投与
RCP	Research Capability Program	－
SCQ	Sponsor-created Query	申請者が作成した検索式
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SY	Subject-years	人年
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	Upper limit of normal	正常値上限

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的な安全性評価計画及び安全性試験の記述

アプレミラストは新規の経口薬で、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する低分子のホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬である。これらの作用に基づき、尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎［PsA］）、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患及びベーチェット病等、多様な炎症性因子が関与している疾患に対する新たな治療薬として開発が進められている。現在、アプレミラストは尋常性乾癬及び PsA に対する治療薬として外国で承認されている。

日本では以下の効能・効果で申請する。

- 局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった尋常性乾癬
- 関節症性乾癬

安全性は、33 の臨床試験（臨床薬理試験：17 試験、第 2 相又は第 3 相試験：16 試験）から得られた安全性データー有害事象（試験治療下で認められた有害事象、重篤な有害事象、死亡及び注目すべき有害事象）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、薬物相互作用及び薬剤 - 疾患相互作用ーから評価した。

1.1.1. アプレミラストの臨床試験

アプレミラストの臨床試験として、臨床薬理試験 17 試験、第 2 相又は第 3 相試験 16 試験の計 33 試験を実施した。

1.1.1.1. 臨床薬理試験

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

17 の臨床薬理試験の内訳は以下のとおりである。

- 健康成人を対象とした単回投与試験（9 試験）：薬物動態、バイオアベイラビリティ、食事の影響、ケトコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用、薬物動態に対する年齢、性別及び人種／民族（日本人／中国人／白人）の影響を評価した。
- 患者を対象とした単回投与試験（3 試験）：薬物動態に対する肝又は腎機能障害の影響を評価した。
- 健康成人を対象とした反復投与試験（4 試験）：薬物動態、経口避妊薬との薬物相互作用、心拍数で補正した QT 間隔（QTc 間隔）を評価した。
- 患者（特殊集団）を対象とした反復投与試験（1 試験）：PsA 又は関節リウマチの患者を対象としたメトトレキサート（MTX）との薬物相互作用を評価した。

臨床薬理試験の併合解析については 2.7.4.1.1.2.1 項に、併合解析の結果は 2.7.4.5.9 項に示す。

1.1.1.2. 第 2 相及び第 3 相試験

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

本申請に用いる安全性データのカットオフ日を Table 1 に示す。

Table 1: 各試験の安全性データのカットオフ日

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

局面型乾癬患者又は PsA 患者を対象とした第 2 相又は第 3 相試験（CC-10004-PSOR-001［PSOR-001］試験及び CC-10004-PSOR-004［PSOR-004］試験を除く）では、プラセボ対照期を設定した。また、CC-10004-PSOR-005-E-LTE（PSOR-005）試験、CC-10004-PSOR-008（PSOR-008）試験、CC-10004-PSOR-009（PSOR-009）試験、CC-10004-PSOR-010（PSOR-010）試験、CC-10004-PSOR-011（PSOR-011）試験、CC-10004-PSA-001（PSA-001）試験、CC-10004-PSA-002（PSA-002）試験、CC-10004-PSA-003（PSA-003）試験、CC-10004-PSA-004（PSA-004）試験及び CC-10004-PSA-005（PSA-005）試験では、プラセボ対照期の後に実薬投与期及び長期継続投与期を設定した。プラセボ対照期は 12～24 週間で、長期継続投与期ではアプレミラストを最長 5 年投与とした。局面型乾癬患者及び PsA 患者を対象に実施した臨床試験を Table 2（評価資料）及び Table 3（参考資料）に示す。評価資料とした臨床試験の要約を以下に示す。

局面型乾癬患者を対象とした 4 試験（評価資料）：

- PSOR-005 試験は、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象として外国で実施した、後期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験である。16 週間のプラセボ対照期では 3 用量のアプレミラスト（10、20 又は 30 mg 1 日 2 回）を投与し、その後、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者はアプレミラスト 20 又は 30 mg 1 日 2 回投与に再割付された（8 週間：Week 16～24）。アプレミラストを投与された被験者はすべて継続投与試験（28 週間：Week 24～52）及び、非盲検の長期継続投与試験（最長 6 ヵ月間）でアプレミラストの投与を継続し、その後すべての被験者でアプレミラスト 30 mg を最長 5 年間投与した（計画は最長 6 年間投与）。
- 局面型乾癬患者を対象とした第 3 相試験である PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験は、プラセボ対照期（16 週間）、維持投与期（16 週間：Week 16～32）、治療中止評価期（20 週間：Week 32～52）及び非盲検の長期安全性評価期（最長 4 年間）の 4 期で構成され、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を評価した。治療中止評価期では、プラセボ対照期にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群で Week 32 に乾癬の面積及び重症度指標（PASI）スコアのベースラインから 75%以上の減少（PASI-75）（PSOR-008 試験）又は PASI スコアのベースラインから 50%以上の減少（PASI-50）（PSOR-009 試験）を達成した被験者は、再割付されてアプレミラスト 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与された。PASI-75（PSOR-008 試験）又は PASI-50（PSOR-009 試験）を達成しなかった被験者及びプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は、再割付せずアプレミラスト

30 mg 1 日 2 回投与を継続した。2 試験ともプラセボ対照期、維持投与期及び治療中止評価期は完了しており、非盲検の長期安全性評価期が継続中である。本申請時点で試験を継続している被験者は少なくとも 3 年間の投与を完了している。

- PSOR-011 試験は、中等度～重症の日本人局面型乾癬患者（PsA を有する患者を含む）を対象にアプレミラストの有効性及び安全性を評価する、後期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。プラセボ対照期間（16 週間）では 2 用量（20 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 2 回）のアプレミラスト又はプラセボを投与し、実薬投与期間（52 週間）ではプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は Week 16 に 20 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 2 回のいずれかに盲検下で再割付され、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者はアプレミラストの投与を継続した。

PsA 患者を対象とした 4 試験（評価資料）：

- PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験では、低分子又は生物学的な疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で治療しても活動性 PsA を有する患者を対象に、アプレミラストを 20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回の 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、二重盲検、プラセボ対照試験である。低分子 DMARD の併用を可とした。Week 16 に効果不十分であった被験者は早期離脱し、そのうちプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は再割付されてアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与され、アプレミラスト群であった被験者はプラセボ対照期の用量（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 2 回）を継続した。Week 24 に、プラセボ対照期にプラセボ群で早期離脱しなかった被験者は 1:1 で再割付されてアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与された。長期投与時の安全性及び有効性の評価のため、更にアプレミラストの投与（20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を最長 5 年間継続する。いずれの試験もプラセボ対照期は完了し、実薬投与期及び長期安全性評価期は継続中である。本申請時点で試験を継続中の被験者は少なくとも 3 年間の投与を完了している。
- PSA-005 試験は、DMARD（低分子又は生物製剤）の治療歴のない活動性 PsA 患者を対象に、アプレミラストを 20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回の 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相、二重盲検、プラセボ対照試験である。DMARD の併用は禁止した。Week 16 に効果不十分であった被験者は早期離脱し、そのうちプラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は再割付されてアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与され、アプレミラスト群であった被験者はプラセボ対照期の用量（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回又は 30 mg 1 日 2 回）を継続した。Week 24 に、プラセボ対照期にプラセボ群で早期離脱しなかった被験者は 1:1 で再割付されてアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与された。長期投与時の安全性及び有効性の評価のため、更にアプレミラストの投与（アプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を最長 5 年間継続する。プラセボ対照期は完了し、実薬投与期及び長期安全性評価期は継続中である。本申請時点で試験を継続中の被験者は少なくとも 3 年間の投与を完了している。

Table 2: アプレミラストを投与した局面型乾癬及び乾癬性関節炎の臨床試験の要約（評価資料）

試験番号	試験デザイン	対象患者	治療期間	治療群	投与された被験者数
局面型乾癬の試験					
CC-10004-PSOR-005-E-LTE	後期第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検	中等症～重症の局面型乾癬の男性又は女性患者	中核試験 プラセボ対照期：0～16 週 実薬投与期：16～24 週 継続投与試験：24～52 週 長期継続投与試験：52 週～6 年	プラセボ APR 10 BID APR 20 BID APR 30 BID	352
CC-10004-PSOR-008	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	中等症～重症の局面型乾癬の男性又は女性患者	プラセボ対照期：0～16 週 維持投与期：16～32 週 治療中止評価期：32～52 週 長期安全性評価期：52～260 週	プラセボ APR 30 BID	844
CC-10004-PSOR-009	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	中等症～重症の局面型乾癬の男性又は女性患者	プラセボ対照期：0～16 週 維持投与期：16～32 週 治療中止評価期：32～52 週 長期安全性評価期：52～260 週	プラセボ APR 30 BID	411
CC-10004-PSOR-011	後期第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	中等症～重症の局面型乾癬の日本人の男性又は女性患者	プラセボ対照期：0～16 週 実薬投与期：16～68 週	プラセボ APR 20 BID APR 30 BID	254
乾癬性関節炎の試験					
CC-10004-PSA-002	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する男性又は女性患者	プラセボ対照期：0～24 週間 実薬投与／長期安全性評価期：24～260 週間	プラセボ APR 20 BID APR 30 BID	504
CC-10004-PSA-003	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する男性又は女性患者	プラセボ対照期：24 週間 実薬投与／長期安全性評価期：24～260 週間	プラセボ APR 20 BID APR 30 BID	484
CC-10004-PSA-004	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	乾癬病変を有する、低分子又は生物学的 DMARD で治療しても活動性 PsA を有する男性又は女性患者	プラセボ対照期：24 週間 実薬投与／長期安全性評価期：24～260 週間	プラセボ APR 20 BID APR 30 BID	505
CC-10004-PSA-005	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	DMARD による治療歴のない活動性 PsA の男性又は女性患者	プラセボ対照期：24 週間 実薬投与／長期安全性評価期：24～260 週間	プラセボ APR 20 BID APR 30 BID	527

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; PASI-75 = 75% reduction from baseline in total Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis.
すべての試験で、最終投与から 4 週間の観察追跡期を設けた。

Table 3: アプレミラストを投与した局面型乾癬及び乾癬性関節炎の臨床試験の要約（参考資料）

試験番号	試験デザイン	対象患者	治療期間	治療群	投与された被験者数
局面型乾癬の試験					
CC-10004-PSOR-001	第 2 相、多施設共同、非盲検、単群	重症の局面型乾癬の男性又は女性患者	29 日間	APR 20 QD	19
CC-10004-PSOR-003	第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量比較	中等症～重症の局面型乾癬の男性又は女性患者	12 週間	プラセボ APR 20 QD APR 20 BID	259
CC-10004-PSOR-004	第 2 相、多施設共同、非盲検	難治性局面型乾癬の男性又は女性患者	12 週間の 20 mg 1 日 2 回投与の後、12 週間の 20 又は 30 mg 1 日 2 回投与	APR 20 BID APR 30 BID[a]	30
CC-10004-PSOR-010	第 3b 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	中等症～重症の局面型乾癬の男性又は女性患者	プラセボ対照期：0～16 週 継続投与期：16～104 週	プラセボ エタネルセプト 50 QW APR 30 BID	250
乾癬性関節炎の試験					
CC-10004-PSA-001	第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	活動性 PsA の男性又は女性患者	プラセボ対照期：12 週間 実薬投与期：12 週間	プラセボ APR 20 BID APR 40 QD	204

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; PASI-75 = 75% reduction from baseline in total Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; QW = once weekly; SC = subcutaneously.

[a] Extension phase only. Non-responders (< PASI-75) could dose-titrate to APR 30 BID.

すべての試験で、最終投与から 4 週間の観察追跡期を設けた。

1.1.2. 安全性データの併合解析

1.1.2.1. 臨床薬理試験の併合解析

臨床薬理試験（評価資料）の要約は 2.7.4.1.1.1.1 項に示した。臨床薬理試験では、単回投与又は反復投与により複数の用量を評価し、16 試験を併合解析して有害事象は用量ごとに要約した（2.7.4.5.9 項参照）。

1.1.2.2. 第 2 相及び第 3 相試験の併合解析

第 2 相又は第 3 相試験（評価資料及び参考資料）として 16 試験実施した。安全性データは、3 種の併合解析（PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析）で要約した（Table 4）。

PSOR Phase 3 併合解析には、試験デザインが類似し、光線療法又は全身療法の治療適応がある中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 3 相 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）のデータを用いた（詳細は 2.7.4.1.1.1.2 項参照）。いずれの試験もアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与し、プラセボ群を設定した。

PsA Phase 3 併合解析には、試験デザインが類似し、PsA 患者を対象とした第 3 相 4 試験（PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験）のデータを用いた（詳細は 2.7.4.1.1.1.2 項参照）。いずれの試験もアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与し、プラセボ群を設定した。

アプレミラスト併合解析には、局面型乾癬又は PsA 患者を対象としたすべての第 2 相及び第 3 相試験（PSOR-010 試験及び PSOR-011 試験を除く）及び関節リウマチ患者を対象とした第 2 相試験（CC-10004-RA-002［RA-002］試験）のデータを用いた（Table 4）。対象とした 12 試験でのアプレミラストの用法・用量は、10 mg 1 日 2 回、20 mg 1 日 1 回、20 mg 1 日 2 回、40 mg 1 日 1 回、及び 30 mg 1 日 2 回であった。

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

Table 4: データセットに含まれる臨床試験

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

1.1.3. 安全性の解析

安全性解析の詳細は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析の解析計画書に記載した。

1.1.3.1. 解析対象期間及び解析対象集団

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

本項では、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間（以下参照）の結果を主に示す。投与期間（Week 0～16）は主にプラセボ対照期間のデータであり、アプレミラスト投与期間は Table 1 のカットオフまでに得られたデータである。

PSOR Phase 3 併合解析では以下の 3 期間を解析した。

- 投与期間（Week 0～16）
- 投与期間（Week 0～52）
- アプレミラスト投与期間

投与期間（Week 0～16）には、プラセボ対照期間のデータ、すなわち Week 0 にランダム割付されて治験薬（プラセボ又はアプレミラスト）を 1 回以上投与された被験者（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）のデータを含めた。さらに、治験開始時期にかかわらずアプレミラストを投与されたすべての被験者（Apremilast Subjects as Treated 集団）のデータとして、Week 0 にプラセボを投与された被験者の Week 16～32（アプレミラスト投与として Week 0～16）のデータを含めた。投与期間（Week 0～52）も同様に、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団のデータを含めた。

アプレミラスト投与期間には、カットオフ（Table 1）までの全データを含めた全アプレミラスト投与期間のデータを含めた。なお、治療中止評価期にプラセボ群に割り付けられた被験者がプラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは（プラセボ投与期間となるため）アプレミラスト投与期間のデータには含めなかった。

PsA Phase 3 併合解析では以下の 4 期間を解析した。

- 投与期間（Week 0～16）
- 投与期間（Week 0～24）
- 投与期間（Week 0～52）
- アプレミラスト投与期間

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団は Week 0 にランダム割付されて治験薬（プラセボ又はアプレミラスト）を 1 回以上投与された被験者のデータを含めた。投与期間（Week 0～16、Week 0～24 及び Week 0～52）には、プラセボを投与された被験者が早期離脱した場合は離脱前まで、早期離脱しなかった場合は当該被験者の最長期間（Week 16 又は 24）のデータを含めた。アプレミラストを投与された被験者は、早期離脱の有無にかかわらず当該被験者の最長投与期間のデータを含めた。また、アプレミラスト投与期間では、アプレミラストの投与開始時期にかかわらず、アプレミラストが投与されたすべての被験者（Apremilast Subjects as Treated 集団）を対象とし、カットオフ（Table 1）までのデータを含めた。

アプレミラスト併合解析では以下の 2 期間を解析した。

- プラセボ対照期間
- アプレミラスト投与期間

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間には各試験のプラセボ対照期間のデータを含めた。アプレミラスト投与期間には、アプレミラストを投与された全被験者の累積のアプレミラスト曝露期間のデータを含めた。

国内 PSOR-011 試験の安全性解析では以下の 3 期間を解析した。

- 投与期間（Week 0～16）
- 投与期間（Week 0～52）
- アプレミラスト投与期間

投与期間（Week 0～16）はプラセボ対照期間で、Week 0 にランダム割付されて治験薬（プラセボ又はアプレミラスト）を 1 回以上投与された被験者（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）を対象とした。また、投与開始時期にかかわらずアプレミラストを投与されたすべての被験者（Apremilast Subjects as Treated 集団）を対象とした投与期間（Week 0～16）の安全性データも含めた。投与期間（Week 0～52）も同様に、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団のデータを含めた。アプレミラスト投与期間には、最終投与までの累積データを含めた。

Table 5: 解析対象期間及び解析対象集団

Analysis Period	Treatment Groups	Subject Population		Data Included
		Name	Subjects Included	
PSOR Phase 3 併合解析				
投与期間 Week 0～16	プラセボ	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～16 のデータ
	APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～16 のデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～16 のデータ
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者	Week 16～32 のデータ（アプレミラスト投与として Week0～16）
投与期間 Week 0～52	APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～52 のデータ。治療中止評価期では、プラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは（プラセボ投与期間となるため）アプレミラスト投与期間のデータには含めなかった。
	APR 30 BID	Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～52 のデータ。治療中止評価期では、プラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは（プラセボ投与期間となるため）アプレミラスト投与期間のデータには含めなかった。
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者	アプレミラストが投与された Week 16～52 までのデータ
アプレミラスト投与期間	APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられてアプレミラストを 1 回以上投与された被験者	Week 0 から安全性カットオフまでのデータ。治療中止評価期では、プラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは（プラセボ投与期間となるため）アプレミラスト投与期間のデータには含めなかった。
		Apremilast Subjects as Treated 集団	アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者	アプレミラストを投与されてから安全性カットオフまでのデータ。治療中止評価期では、プラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは（プラセボ投与期間となるため）アプレミラスト投与期間のデータには含めなかった。

Table 5: 解析対象期間及び解析対象集団（つづき）

Analysis Period	Treatment Groups	Subject Population		
PsA Phase 3 併合解析				
投与期間 Week 0～16	プラセボ	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～16 のデータ
	APR 20 BID APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～16 のデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～16 のデータ
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 又は 24 にアプレミラストに再割付された被験者	Week 0 にプラセボに割り付けられ Week 16 又は 24 にアプレミラストに再割付された被験者の、アプレミラストを投与された 16 週間のデータ
投与期間 Week 0～24	プラセボ	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～24 のデータ：Week 16 に早期離脱した場合、早期離脱後のデータは除外した。
	APR 20 BID APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～24 のデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～24 のデータ
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 又は 24 にアプレミラストに再割付された被験者	Week 0 にプラセボに割り付けられ Week 16 又は 24 にアプレミラストに再割付された被験者の、アプレミラストを投与されてから 24 週間のデータ
投与期間 Week 0～52	APR 20 BID APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～52 のデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～52 のデータ
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 又は 24 にアプレミラストに再割付された被験者	Week 0 にプラセボに割り付けられ Week 16 又は 24 にアプレミラストに再割付された被験者の、アプレミラストを投与された 52 週間のデータを含めた。
アプレミラスト投与期間	APR 20 BID APR 30 BID	Apremilast Subjects as Treated 集団	アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者	アプレミラストを投与されてから安全性カットオフまでのデータ

Table 5: 解析対象期間及び解析対象集団（つづき）

Analysis Period	Treatment Groups	Subject Population		
アプレミラスト併合解析				
プラセボ対照期間	プラセボ APR 10 BID APR 20 BID APR 20 QD APR 40 QD APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009：Week 16 までのデータ PSOR-003：Week 12 までのデータ PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005、RA-002：Week 24 までのデータ。ただし、プラセボを投与され早期離脱した被験者は、早期離脱までのデータ。 PSA-001、PSOR-003：Week 12 までのデータ
アプレミラスト投与期間	APR 10 BID APR 20 BID APR 20 QD APR 40 QD APR 30 BID	Apremilast Subjects as Treated 集団	アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者	アプレミラストを投与されてから安全性カットオフまでのデータ。 治療中止評価期（PSOR-008、PSOR-009）では、プラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは（プラセボ投与期間となるため）アプレミラスト投与期間のデータには含めなかった。
国内 PSOR-011 試験				
投与期間 Week 0～16	プラセボ	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～16 のデータ
	APR 20 BID APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～16 のデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～16 のデータ
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者	Week 16～32 のデータ
投与期間 Week 0～52	APR 20 BID APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	Week 0 に割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者	Week 0～52 のデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	Week 0 にアプレミラストに割り付けられた被験者	Week 0～52 のデータ
			Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者	Week 0 にプラセボに割り付けられ、Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者の、アプレミラストを投与された 52 週間のデータを含めた。

Table 5: 解析対象期間及び解析対象集団（つづき）

Analysis Period	Treatment Groups	Subject Population		
アプレミラスト併合解析				
アプレミラスト投与期間	APR 20 BID APR 30 BID	Subjects as Initially Treated at Week 0 集団	アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者	Week 0 から試験完了までのデータ
		Apremilast Subjects as Treated 集団	アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者	アプレミラストを投与されてから試験完了までのデータ

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD= apremilast 20/40 mg once daily; IP = investigational product; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析計画書 Table 4, Table 5, Table 6, Table 7

1.1.3.2. 安全性の評価方法

安全性評価には有害事象（有害事象、重篤な有害事象、死亡）、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見を用いた。

- 有害事象は 2.7.4.2 項に示す。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 でコーディングした用語を用いて解析した。
- 臨床検査値は 2.7.4.3 項に示す。
- バイタルサインは 2.7.4.4.1 項に示す。
- 心電図は 2.7.4.4.2 項に示す。

本申請資料では、局面型乾癬患者を対象とした試験（PSOR Phase 3 併合解析）の安全性データを最初に示し、その後、PsA 患者を対象とした試験（PsA Phase 3 併合解析）、アプレミラスト併合解析（局面型乾癬、PsA 及び関節リウマチ患者を対象とした試験での安全性データ）、及び国内 PSOR-011 試験の順で示す。また、第 3 相試験で用いたアプレミラスト 20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与を中心に記述する。

1.1.3.2.1. 有害事象

以下の時期に発現した事象を有害事象と定義する。

- データカットオフ時までに試験完了又は早期中止した被験者では、治験薬初回投与日から治験薬最終投与の 28 日後まで
- データカットオフ時に試験を継続している被験者では、治験薬初回投与日以降
- PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験では、治療中止評価期のプラセボ投与開始の 29 日目以降アプレミラスト投与再開までは有害事象としない。アプレミラストの再投与後に発現した事象は、アプレミラスト投与期間の有害事象とする。

発現日が不明な事象は、データが示されない限り有害事象とする。有害事象発現日が一部不明となった場合の取扱い方法は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析の解析計画書に記載した。

高度の有害事象とは、PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験、PSA-005 試験、RA-002 試験、PSOR-008 試験、PSOR-009 試験、PSOR-010 試験及び PSOR-011 試験は治験担当医師が高度と判定した有害事象、PSA-001 試験、PSOR-001 試験、PSOR-003 試験及び PSOR-004 試験は米国国立がん研究所 有害事象共通用語基準（NCI CTCAE）で Grade 3 以上と判定された有害事象と定義した。PSOR-005 試験では、治験担当医師は、重症度を可能な限り NCI CTCAE に従い判定し、当該基準で判定できない場合には軽度、中等度又は高度で判定した。有害事象の因果関係は、特に記述しない限り治験担当医師が判定した。治験薬との関連性が否定できない有害事象とは、治験担当医師が治験薬との関連性を否定できない有害事象と定義した。

1.1.3.2.2. 器官別大分類又は症候群ごとの有害事象の解析

注目すべき有害事象、及び器官別大分類（SOC）又は症候群ごとの有害事象の解析結果は 2.7.4.2.1.5 項に示した。注目すべき有害事象は、アプレミラストの作用機序（PDE4 阻害）、非臨床試験結果、考えられるクラスエフェクト、局面型乾癬及び PsA で知られている併存疾患、並びに予定する適応症に対する市販薬で特定されている安全性の懸念に基づき特定した。これらの有害事象は、心血管系事象（主要な心血管イベント［MACE］及び潜在的な MACE）、悪性腫瘍、重篤な感染症（日和

見感染を含む）、結核、胃腸障害（下痢及び悪心）、精神障害（自殺、自殺念慮及び自殺行為、うつ）、血管炎、頭痛（緊張性頭痛を含む）、及び体重変動等である。

注目すべき有害事象のうち、MACE 及び潜在的な MACE、悪性腫瘍及び重篤な感染症（日和見感染を含む）は、盲検下での専門医による中央判定（MedDRA Version 14.0 でコーディング）で評価した結果（カットオフ日、PSOR Phase 3 併合解析：2013 年 1 月 11 日、PsA Phase 3 併合解析：2013 年 3 月 1 日）を主要な解析結果とした。また、カットオフ日までの MACE 及び潜在的な MACE、悪性腫瘍及び重篤な感染症（日和見感染を含む）の中央判定以外の結果を、申請者が作成した検索式（SCQ）、MedDRA Version 18.0 により評価した結果を示した。なお、この追加解析の安全性解析対象集団は主要な解析と同様に 4089 名であったが、最新のカットオフ（Table 1）データであることからアプレミラストの曝露量は中央判定より大きかった。

また、MACE、潜在的な MACE 及び悪性腫瘍の最新のデータ（カットオフ日：2015 年 4 月 15 日）を中央判定結果（カットオフ日、PSOR Phase 3 併合解析：2013 年 1 月 11 日、PsA Phase 3 併合解析：2013 年 3 月 1 日）と比較するため、SCQ の MedDRA 基本語（PT）をレビューし、PT のサブセットを中央判定手順書に基づき選択した（選択した PT の詳細は 2.7.4.9.13 項参照）。

加えて、心臓障害（心不全及び頻脈性不整脈）、急性腎不全、消化器痛及び腹痛、肝臓関連臨床検査・徴候および症状、胆石症及び胆嚢の症状、上気道感染、及び過敏症について、より広範な安全性評価を実施した。

これらの有害事象は、PT、MedDRA 標準検索式（SMQ）又は SCQ を用いて評価した。SMQ としては 2 種類の検索を行い、一つは狭義検索（narrow scope）で注目すべき症状を示す可能性の高い症例を特定することを目的とし、もう一つは広義検索（broad scope）で可能性のあるすべての症例を特定することを目的とするため、精査するとほとんど又は全く注目する必要のない事象が含まれる可能性がある。SCQ は、該当する MedDRA PT を使用してセルジーン社が作成した。SMQ/SCQ には、注目すべき有害事象に関連する徴候、症状、診断、症候群、身体所見、臨床検査及びその他の検査データに関連する用語が含まれ、これらの解析により、疾患や症候群を示す複数の自他覚症状をより広範に評価できる。SMQ/SCQ に含めた特定の事象名は 2.7.4.9.1 項に示す。

1.1.3.2.2.1. 中央判定手順

第 2 相又は第 3 相試験で報告された MACE 及び潜在的な MACE、悪性腫瘍、重篤な感染症（日和見感染を含む）の有害事象について、盲検下で独立した第三者による中央判定を行った。これらの事象は SCQ を用いて検索し、領域ごとに 1 名の独立した専門家が判定した。セルジーン社は、事前に規定した基準（判定手順書）に従って判定対象となる事象を決定し、当該事象に関する情報を判定者に提供し、判定者は判定手順書で規定された分類に基づいて評価した。判定手順書は判定開始前に各判定者が承認した。中央判定に関する判定手順書を 2.7.4.9.12 項に添付した。判定者から追加の情報提供の要求があった場合、セルジーン社は治験実施施設に問い合わせて得られた情報を提供した。判定者は被験者ごとに判定用紙に記入し、セルジーン社へ提出した。

1.1.3.2.2.2. 疫学解析

臨床試験での発現割合を局面型乾癬及び PsA の一般的な患者集団と比較するため、セルジーン社は疫学的な文献を解析した。疫学調査で実際の患者に発現した事象から推定して比較することにより、臨床試験結果の解釈が可能になる。特に、アプレミラスト投与期間が長くてプラセボ対照期間がこれと比較して短い臨床試験では重要である。

局面型乾癬及び PsA の一般的な患者集団での発現割合を推定するため、心血管系事象、悪性腫瘍、感染症及び精神障害については疫学的な文献を解析した。特定の事象については英国 Clinical Practice Research Datalink（CPRD）及び米国 MarketScan®database のデータを使用した。CPRD は 500

を超える英国の一般診療データからなる疫学研究のための医療データベースで、600 万人を超える英国人のデータが含まれており、コンピューター化され、近年は英国医薬品庁が運営・維持している。2011 年 3 月に General Practice Research Database（GPRD）から CPRD に改名され、Research Capability Program（RCP）と統合された。本 CTD では、CPRD とは名称変更後のデータベースを用いて実施したカスタム解析を指しており、GPRD とは名称変更前のデータセットを用いた既刊の報告書に基づくものである。MarketScan®は米国の民間の営利医療保険の診療報酬請求データベースで、1995 年から 1 億 7000 万人超をカバーしている。

1.1.3.2.3. 特別な集団及び状況での安全性解析

PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析では、有害事象は以下に示す内因性及び外因性因子ごとに評価した。

- 内因性因子：
  - 年齢、性別、人種、民族及び地域
  - 病歴による薬物 - 疾患相互作用
- 外因性因子：併用薬による薬物 - 薬物相互作用

国内 PSOR-011 試験では、有害事象は以下の内因性及び外因性因子ごとに評価した。

- 内因性因子：
  - 年齢及び性別
  - 病歴による薬物 - 疾患相互作用
- 外因性因子：併用薬による薬物 - 薬物相互作用

過量投与及び妊娠の有無を調査した。

薬物相互作用評価試験では、メトトレキサート、ケトコナゾール、リファンピシン、経口避妊薬との薬物相互作用を評価した。

1.1.3.2.4. 臨床検査データ及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインは、要約統計量及び異常変動を提示し、ベースラインから投与後のシフトテーブル（正常範囲に基づく）も提示した。

1.1.3.2.5. 心電図

QTc 試験（CC-10004-PK-008［PK-008］試験）の結果を示した。また、局面型乾癬患者及び PsA 患者を対象とした臨床試験での心電図の異常変動を提示した。心電図は中央読影の結果を提示した。

1.1.3.3. 安全性解析方法

安全性は、主に要約統計量（有害事象の発現件数及び発現被験者数）及び点推定値により評価した。

3 種類の併合解析集団、国内 PSOR-011 試験及び各評価期間の有害事象及び顕著な異常値を、以下により要約した。

1. 有害事象の発現割合（有害事象を発現した被験者数 ÷ 合計の被験者数）
2. 曝露量で調整した発現率で、100 人年ごとの発現率（EAIR）の推定値。発現率は、人-曝露時間で算出する（有害事象を発現した被験者数 ÷ 合計の被験者数・曝露年 × 100）。本算出法は薬

剤の疫学研究でも一般に使用されており、注目する有害事象の発現率は被験者数-曝露時間を分母として推定される。本 CTD では、有害事象を発現した被験者の人-時間は、保守的な推定として、治験薬の投与を継続したかどうかにかかわらず当該事象の初回発現までの時間とした。

上記の発現割合及び発現率（EAIR）は安全性データの観点が異なっており、発現割合は有害事象を発現した実際の被験者数から算出し、一方、EAIR は曝露期間に基づいた発現を算出するものである。有害事象の発現割合は有害事象の発現を量的に推定し、曝露時間が実薬群及び対照群／プラセボ群で同じであれば適切に比較できる。100 人年ごとの EAIR は、治験薬（実薬又はプラセボ）の曝露期間を調整しており、発現率の算出に付加的な情報が含まれているため、試験の被験者集団での安全性上のリスクをより包括的に解釈することができる。

多く発現した有害事象は、プラセボ対照期間中に有害事象を発現した被験者の割合に基づき解析した。Week 0～16 の投与期間（プラセボ対照期間）に発現した有害事象は、投与群間の曝露期間が同じであることから発現割合で評価する。多くの長期投与試験では、試験デザイン面では同一条件下での同じ曝露期間の対照群がなく、また、観察期間が長くなると一般的に有害事象の発現割合が上昇することから、長期の安全性評価には困難が伴う。加えて、被験者ごとに試験開始時期が異なるにもかかわらず固定されたカットオフまでのデータを用いるため、被験者ごとに治験薬の曝露期間が異なる。これらのことから、長期の安全性評価には EAIR（100 人年ごとの EAIR）を用いた。有害事象の発現割合も示した。100 人年ごとの EAIR の前提条件は有害事象の発現が試験期間を通じて一定であることであるため投与期間により発現状況が異なる事象には適さず、いくつかの主な有害事象（下痢等）は試験の初期に発現する可能性が高いので前提条件に合致しない可能性がある。100 人年ごとの EAIR は、観察期間を通じて発現が一定と予想される有害事象（心筋梗塞等）の解析に最も適している。また、重要な有害事象については、100 人年ごとの EAIR に加えて、最も適した比較対照となる局面型乾癬患者及び PsA 患者集団での発現割合についても文献からのデータを用いて比較した。

1.1.4. 安全性に関するブリッジングの妥当性の評価（PSOR-011 試験 vs. PSOR-005 試験）

1.1.4.1. ブリッジング方針の概要

国内 PSOR-011 試験は、中等症～重症の日本人局面型乾癬患者を対象として 2 用量のアプレミラストの有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした、後期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験であり、北米（米国及びカナダ）で実施された後期第 2 相用量反応試験である PSOR-005 試験に対するブリッジング試験として計画した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との後期第 2 相開始前相談（2012 年 4 月）で合意されたとおり、国内 PSOR-011 試験で本剤のプラセボに対する優越性が示され、薬物動態及び安全性プロファイルが PSOR-005 試験と類似していることが確認された場合、外国で実施された局面型乾癬患者を対象とした第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）成績を利用して本邦での臨床データパッケージを構築して国内承認申請することは可能と考えられた。

国内 PSOR-011 試験の試験デザインは PSOR-005 試験と同様とし、国内試験では以下の 2 点について変更した。すなわち、PSOR-005 試験でアプレミラスト 10 mg 1 日 2 回投与の有効性がプラセボに対して統計学的に有意でなかったことから、国内 PSOR-011 試験ではアプレミラスト 20 mg 及び 30 mg の 1 日 2 回投与のみを評価した。加えて、国内 PSOR-011 試験では、PsA を有する患者での有効性も評価した。

国内 PSOR-011 試験及び PSOR-005 試験の安全性の結果は 2.7.6.23 項及び 2.7.6.19 項にそれぞれ示した。これらの安全性の結果は MedDRA Version 14.0 を用いて要約し、主に Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での結果を記載した。また、PSOR-011 試験の安全性結果をその他の併合解析と比較

するため、MedDRA Version 18.0 を用いた Apremilast Subjects as Treated 集団での解析結果も別途示した。

1.1.4.2. ブリッジングによる安全性結果の要約

国内 PSOR-011 試験及び外国 PSOR-005 試験の安全性結果について、MedDRA Version 14.0 を用いて比較した。両試験で発現した有害事象は、アプレミラストに関連する有害事象として既知のものであった。非重篤の感染症（上気道感染、鼻咽頭炎等）や胃腸障害は両試験で多くみられ、胃腸障害の有害事象は APR 30 BID 群で発現割合が高かった。

国内 PSOR-011 試験で、外国 PSOR-005 試験と比較して明らかに発現割合が異なる有害事象、又は重症度が高い有害事象や新たに多く発現した有害事象、発現時期の傾向が大きく異なる有害事象は認められなかった。血液学的、血液生化学パラメータ、バイタルサイン及び心電図所見の結果から、アプレミラスト投与時に定期的な検査は必須ではないと考えられた。これらのことから、2 試験の安全性の結果は同様であり、外国人患者を対象とした第 3 相試験結果（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）を利用した国内承認申請の妥当性を支持するものであった。

1.2. 全般的な曝露状況

アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析でのアプレミラストの曝露状況を Table 6 に示す。アプレミラスト併合解析には、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者に加え、プラセボ対照期にプラセボ群でアプレミラストに切り替えた被験者も含まれる。4089 名がアプレミラストを少なくとも 1 回投与され、24 週間以上投与された被験者はアプレミラスト合計で 3107 名（76.0%）、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）が 1056 名（72.8%）、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）が 1956 名（83.0%）であった。また、52 週間以上投与された被験者はそれぞれ 2177 名（53.2%）、731 名（50.4%）、1432 名（60.8%）であった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での治験薬の曝露状況を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.1 に示す。

Table 6: アプレミラストの曝露状況（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

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

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

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

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

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

Note: Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002 include all apremilast exposure data through the cutoff date for subjects who received apremilast without regard to when the subject was randomized to apremilast.
Subjects in Studies PSA-001, PSOR-004, and PSOR-005 were not required to enter the extension phases in these studies; therefore, the decrease in numbers in this table does not necessarily reflect treatment discontinuations but is instead a consequence of study designs.

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

PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、1184 名がアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された。解析集団には、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者に加え、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 に APR 30 BID 群に切り替えた被験者も含まれる（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.0）。カットオフまでに 24 週間以上アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された被験者は全体で 968 名（81.8%）、52 週間以上投与された被験者は 657 名（55.5%）であった。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団での治験薬の曝露状況の要約を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.0、男性及び女性での曝露状況をそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.1 及び Table 1.2 に示す。

PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団では、アプレミラストを少なくとも 1 回投与された被験者はアプレミラスト合計 1945 名、APR 20 BID 群 972 名、APR 30 BID 群 973 名であった。24 週間以上を投与された被験者はそれぞれ 1665 名（85.6%）、822 名（84.6%）、843 名（86.6%）、52 週間以上投与された被験者は 1415 名（72.8%）、688 名（70.8%）、727 名（74.7%）であった。PsA Phase 3 併合解析（プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者、及びプラセ

ボ対照期にプラセボ群でアプレミラストに切り替えた被験者）での曝露状況の要約を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.2 に示す。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での治験薬の曝露状況の要約を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.1 に、男性及び女性での曝露状況をそれぞれ Table 3.1.2.1 及び Table 3.1.2.2 に示す。

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

国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験でのアプレミラストの曝露状況を Table 7 に示す。解析対象にはプラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者に加え、プラセボ対照期にプラセボ群でアプレミラストに切り替えた被験者も含めた。アプレミラストを 1 回以上投与された被験者は 241 名で、そのうち 24 週間以上投与された被験者はアプレミラスト合計で 210 名（87.1%）、APR 20 BID 群 101 名（83.5%）、APR 30 BID 群 109 名（90.8%）で、52 週間以上投与された被験者はそれぞれ 162 名（67.2%）、77 名（63.6%）、85 名（70.8%）であった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での治験薬の曝露状況を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.0.1 に、男性及び女性での曝露状況をそれぞれ Table 5.1.1 及び Table 5.2.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.1.2 及び Table 5.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 7: アプレミラストの曝露状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

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

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

1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各併合解析及び国内 PSOR-011 試験では、人口統計学的特性及びその他の特性は投与群で均衡がとれていた。

1.3.1. PSOR Phase 3 併合解析

1.3.1.1. 被験者の内訳

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の被験者の内訳を Table 8 に示す。計 1250 名がランダム化されて治験薬を 1 回以上投与され、内訳はプラセボ群 418 名、APR 30 BID 群 832 名であった。プラセボ群の 84.2%、APR 30 BID 群の 86.9%が投与期間（Week 0～16）を完了し、試験中

止理由で多かったのは有害事象、同意撤回、追跡不能及び効果不十分であった。死亡の詳細は 2.7.4.2.1.2 項に記載した。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.3.1 に示す。アプレミラスト投与期間の被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.3.2 に示す。また、男女別の被験者の内訳について、投与期間（Week 0～16）の結果をそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.3.1.2 及び Table 1.3.1.1、アプレミラスト投与期間の結果をそれぞれ Table 1.3.2.2 及び Table 1.3.2.1 に示す。

Table 8: 投与期間（Week 0～16）の被験者の内訳（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Disposition	Placebo (N=418) n (%)	APR 30 BID (N=832) n (%)
Safety Population[a]	418 (100)	832 (100)
Disposition		
Completed	352 (84.2)	723 (86.9)
Discontinued	58 (13.9)	95 (11.4)
Primary Reason for Discontinuation		
Adverse event	14 (3.3)	36 (4.3)
Lack of efficacy	9 (2.2)	5 (0.6)
Noncompliance with study drug	0	7 (0.8)
Withdrawal by subject	16 (3.8)	20 (2.4)
Death	1 (0.2)	0
Lost to follow-up	15 (3.6)	17 (2.0)
Protocol violation	1 (0.2)	8 (1.0)
Other	2 (0.5)	2 (0.2)
Completed and did not enter the next treatment period[b]	8 (1.9)	14 (1.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
[a] Includes subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product.
[b] Includes subjects who completed the assessments associated with the last visit of the Placebo-controlled Period, but who did not continue into the active treatment phase.
Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.3.1.

1.3.1.2. 人口統計学的特性

PSOR Phase 3 併合解析では、ベースラインでの人口統計学的特性は、プラセボ群と APR 30 BID 群でおおむね同様であった（Table 9）。被験者の 90.4%は白人で、67.8%は男性であった。年齢は範囲が 18～83 歳、中央値が 46.0 歳、65 歳以上が 108 名で、このうち 9 名が 75 歳以上であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.4）。体重の中央値は 90.05 kg、体格指数（BMI）の中央値は 30.00 kg/m^2 であった。地域では、欧州（18.2%）又はその他の地域（9.3%、日本を含まず）より北米（72.6%）で多くの被験者が組み入れられた。

Apremilast Subjects as Treated 集団の人口統計学的特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.4）は Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の人口統計学的特性と同様であった。

Table 9: ベースラインでの人口統計学的特性（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Demographics	Placebo (N=418)	APR 30 BID (N=832)	Total[a] (N=1250)
Age (y)			
N	418	832	1250
Mean ± SD	46.3 ± 12.90	45.6 ± 13.07	45.8 ± 13.01
Median (min, max)	46.0 (20, 82)	46.0 (18, 83)	46.0 (18, 83)
Age Category 1 (y), n (%)			
< 65	380 (90.9)	762 (91.6)	1142 (91.4)
≥ 65	38 (9.1)	70 (8.4)	108 (8.6)
Sex, n (%)			
Male	294 (70.3)	553 (66.5)	847 (67.8)
Female	124 (29.7)	279 (33.5)	403 (32.2)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	6 (1.4)	3 (0.4)	9 (0.7)
Asian	22 (5.3)	36 (4.3)	58 (4.6)
Black or African American	12 (2.9)	31 (3.7)	43 (3.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	6 (0.7)	7 (0.6)
White	377 (90.2)	753 (90.5)	1130 (90.4)
Other	0	3 (0.4)	3 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	33 (7.9)	68 (8.2)	101 (8.1)
Not Hispanic or Latino	385 (92.1)	764 (91.8)	1149 (91.9)
Region, n (%)			
North America	299 (71.5)	608 (73.1)	907 (72.6)
Europe	78 (18.7)	149 (17.9)	227 (18.2)
Rest of the World	41 (9.8)	75 (9.0)	116 (9.3)
Weight (kg)			
Mean ± SD	92.74 ± 22.959	92.53 ± 21.924	92.60 ± 22.266
Median (min, max)	90.00 (45.0, 191.1)	90.15 (46.0, 196.0)	90.05 (45.0, 196.0)
Weight Category (kg), n (%)			
< 70	56 (13.4)	114 (13.7)	170 (13.6)
70 ー < 85	119 (28.5)	202 (24.3)	321 (25.7)
85 ー < 100	100 (23.9)	252 (30.3)	352 (28.2)
≥ 100	143 (34.2)	264 (31.7)	407 (32.6)
Height (cm)			
N	417	832	1249
Mean ± SD	172.43 ± 9.570	172.31 ± 9.705	172.35 ± 9.656
Median (min, max)	173.10 (147.0, 196.0)	173.00 (142.5, 199.0)	173.00 (142.5, 199.0)
BMI (kg/m^2)[b]			
N	417	832	1249
Mean ± SD	31.12 ± 7.257	31.09 ± 6.677	31.10 ± 6.873
Median (min, max)	29.70 (16.8, 64.3)	30.20 (17.2, 65.3)	30.00 (16.8, 65.3)
BMI Category, n (%)			
< 25	71 (17.0)	145 (17.4)	216 (17.3)
25 ー < 30	141 (33.7)	260 (31.3)	401 (32.1)
30 ー < 35	97 (23.2)	218 (26.2)	315 (25.2)
35 ー < 40	65 (15.6)	123 (14.8)	188 (15.0)
≥ 40	43 (10.3)	86 (10.3)	129 (10.3)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Alcoholic Beverage Drinking, n (%)			
Yes	277 (66.3)	565 (67.9)	842 (67.4)
No	141 (33.7)	267 (32.1)	408 (32.6)

Table 9: ベースラインでの人口統計学的特性（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）

Demographics	Placebo (N=418)	APR 30 BID (N=832)	Total[a] (N=1250)
Tobacco Use, n (%)			
Current user	152 (36.4)	303 (36.4)	455 (36.4)
Past user[c]	106 (25.4)	218 (26.2)	324 (25.9)
Nonuser	159 (38.0)	310 (37.3)	469 (37.5)
Missing	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; PSOR = psoriasis; SD = standard deviation.

[a] In the total column, subjects exposed to placebo and apremilast were counted only once.

[b] Body mass index (BMI) is based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product and the height measurement taken at screening.

[c] The past user category excluded subjects who were also current users.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.4.

1.3.1.3. ベースラインの疾患特性

PSOR Phase 3 併合解析では、ベースラインの疾患特性はプラセボ群と APR 30 BID 群でおおむね同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.5）。全被験者では、乾癬の平均罹病期間（診断からの期間）は 19.01 年で、18.2%が PsA の病歴を有していた。また、光線療法、既存の全身療法及び生物学的療法による治療歴はいずれも約 1/3 の被験者が有しており、腫瘍壊死因子（TNF）-α 阻害薬による治療歴を有していた被験者は約 20%であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の疾患特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.5）は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と同様であった。

1.3.1.4. 病歴

PSOR Phase 3 併合解析では、病歴は一般的な患者集団や既知の合併症と一致しており、プラセボ群と APR 30 BID 群で同様であった（Table 10 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.6.2）。全体では、89.8%の被験者が何らかの病歴を有しており、多くが心血管障害の病歴を有していた。心血管障害のリスク因子としては高血圧（31.3%）、肥満（15.3%）、高脂血症（12.6%）、2 型糖尿病（10.1%）及び高コレステロール血症（9.8%）等であった。その他、局面型乾癬患者に好発の疾患であるうつ病は 13.5%であった。また、その他で多かった病歴は季節性アレルギー（13.8%）、薬物過敏症（11.0%）及び胃食道逆流症性疾患（10.8%）であった。

HLGT 及び PT ごとの病歴を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.6.1 に示す。

Table 10: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo (N=418) n (%)	APR 30 BID (N=832) n (%)	Total[b] (N=1250) n (%)
Subjects with at least 1 medical history condition	388 (92.8)	735 (88.3)	1123 (89.8)
Hypertension	134 (32.1)	257 (30.9)	391 (31.3)
Obesity	61 (14.6)	130 (15.6)	191 (15.3)
Seasonal allergy	57 (13.6)	115 (13.8)	172 (13.8)
Depression	55 (13.2)	114 (13.7)	169 (13.5)
Hyperlipidemia	53 (12.7)	105 (12.6)	158 (12.6)
Drug hypersensitivity	45 (10.8)	93 (11.2)	138 (11.0)
Gastrooesophageal reflux disease	44 (10.5)	91 (10.9)	135 (10.8)
Type 2 diabetes mellitus	39 (9.3)	87 (10.5)	126 (10.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PSOR = psoriasis.
[a] Preferred terms were coded using MedDRA (Version 18.0). Preferred terms are sorted in descending order of incidence of the total column.
[b] In the total column, subjects exposed to placebo and apremilast are counted only once.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.6.2.

1.3.1.5. 前治療

PSOR Phase 3 併合解析での解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名で要約した前治療を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.7 に示す。前治療で多かったのは、抗乾癬薬（70.4%）、副腎皮質ホルモンを含む皮膚科用製剤（62.8%）、免疫抑制薬（30.8%）、その他すべての非治療用製剤（25.2%）、脂質代謝用薬（21.0%）及びレニン・アンジオテンシン系作用薬（21.0%）であった。前治療は被験者集団の疾患や合併症と一致しており、プラセボ群と APR 30 BID 群で同様であった。

1.3.2. PsA Phase 3 併合解析

1.3.2.1. 被験者の内訳

PsA Phase 3 併合解析でのプラセボ対照期間の被験者の内訳を Table 11 に示す。ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与された被験者は計 2019 名で、内訳はプラセボ群が 671 名、アプレミラスト合計が 1348 名であった。このうち、プラセボ群の 89.0%、アプレミラスト合計の 83.8%がプラセボ対照期間を完了した。試験中止理由で多かったのは有害事象、同意撤回、及び効果不十分であった。死亡の詳細は 2.7.4.2.1.2 項に記載する。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.3 に示す。アプレミラスト投与期間の被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.4 に示す。また、DMARD 併用の有無別の被験者の内訳について、プラセボ対照期間を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.3.1、アプレミラスト投与期間を Table 3.4.1 に示す。男女別の被験者の内訳について、プラセボ対照期間をそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.3.3 及び Table 3.3.2、アプレミラスト投与期間をそれぞれ Table 3.4.3 及び Table 3.4.2 に示す。

Table 11: プラセボ対照期間の被験者の内訳（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

	Placebo (N=671) n (%)	APR 20 BID (N=676) n (%)	APR 30 BID (N=672) n (%)	APR Total (N=1348) n (%)
Safety Population[a]	671 (100)	676 (100)	672 (100)	1348 (100)
Disposition				
Completed	597 (89.0)	563 (83.3)	567 (84.4)	1130 (83.8)
Discontinued	68 (10.1)	79 (11.7)	82 (12.2)	161 (11.9)
Primary reason for discontinuation				
Adverse event	23 (3.4)	29 (4.3)	36 (5.4)	65 (4.8)
Lack of efficacy	11 (1.6)	15 (2.2)	15 (2.2)	30 (2.2)
Noncompliance with study drug	0	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.4)
Withdrawal by subject	20 (3.0)	22 (3.3)	16 (2.4)	38 (2.8)
Death	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lost to follow up	7 (1.0)	2 (0.3)	7 (1.0)	9 (0.7)
Protocol violation	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Other	5 (0.7)	7 (1.0)	3 (0.4)	10 (0.7)
Completed and did not enter the next treatment period[b]	6 (0.9)	34 (5.0)	23 (3.4)	57 (4.2)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis.
[a] Includes subjects who were randomized and received at least 1 dose of investigational product.
[b] Includes subjects who completed the assessments associated with the last visit of the Placebo-controlled Period but did not continue into the active treatment phase.
Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 were included for all other subjects.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.3.

1.3.2.2. 人口統計学的特性

PsA Phase 3 併合解析では人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 12）。被験者の 94.9%が白人で、53.2%が女性であった。年齢は範囲が 18～83 歳で、中央値が 51.0 歳であり、65 歳以上は 196 名（9.7%）で、このうち 22 名が 75 歳以上であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.5）。体重の中央値は 83.00 kg、BMI の中央値は 28.90 kg/m^2 であった。地域は 44.7%が欧州、32.5%が北米、22.8%がその他の地域（日本を含まず）であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の人口統計学的特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.5.1）は Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の人口統計学的特性と同様であった。

Table 12: ベースラインでの人口統計学的特性（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Demographic	Placebo (N=671)	APR 20 BID (N=676)	APR 30 BID (N=672)	Total (N=2019)
Age (years)				
n	671	676	672	2019
Mean (SD)	50.5 (11.58)	49.6 (11.75)	50.1 (11.71)	50.1 (11.68)
Median	51.0	51.0	51.0	51.0
Min, Max	18, 83	18, 77	19, 77	18, 83
Age Category 1 (years), n (%)				
< 65	604 (90.0)	617 (91.3)	602 (89.6)	1823 (90.3)
≥ 65	67 (10.0)	59 (8.7)	70 (10.4)	196 (9.7)
Sex, n (%)				
Male	330 (49.2)	312 (46.2)	302 (44.9)	944 (46.8)
Female	341 (50.8)	364 (53.8)	370 (55.1)	1075 (53.2)
Race, n (%)				
White	636 (94.8)	637 (94.2)	643 (95.7)	1916 (94.9)
Asian	18 (2.7)	24 (3.6)	13 (1.9)	55 (2.7)
Black or African American	4 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.1)	8 (0.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)
Other	9 (1.3)	9 (1.3)	13 (1.9)	31 (1.5)
Missing	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	20 (3.0)	18 (2.7)	21 (3.1)	59 (2.9)
Not Hispanic or Latino	650 (96.9)	658 (97.3)	651 (96.9)	1959 (97.0)
Missing	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
Region, n (%)				
North America	215 (32.0)	220 (32.5)	222 (33.0)	657 (32.5)
Europe	303 (45.2)	296 (43.8)	303 (45.1)	902 (44.7)
Rest of the World	153 (22.8)	160 (23.7)	147 (21.9)	460 (22.8)
Weight (kg)				
n	671	675	672	2018
Mean (SD)	85.34 (20.437)	85.65 (21.394)	84.82 (19.852)	85.27 (20.565)
Median	83.50	83.00	83.00	83.00
Min, Max	43.5, 173.0	40.8, 180.6	45.0, 180.2	40.8, 180.6
Weight Category (kg), n (%)				
< 70	149 (22.2)	149 (22.0)	167 (24.9)	465 (23.0)
70 ー < 85	205 (30.6)	213 (31.5)	199 (29.6)	617 (30.6)
85 ー < 100	180 (26.8)	173 (25.6)	170 (25.3)	523 (25.9)
≥ 100	137 (20.4)	140 (20.7)	136 (20.2)	413 (20.5)
Missing	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Height (cm)				
n	670	675	672	2017
Mean (SD)	169.32 (10.211)	168.70 (9.809)	168.92 (9.812)	168.98 (9.944)
Median	169.00	169.00	168.00	168.30
Min, Max	146.0, 202.0	134.6, 200.7	142.0, 195.0	134.6, 202.0

Table 12: ベースラインでの人口統計学的特性（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）

Demographic	Placebo (N=671)	APR 20 BID (N=676)	APR 30 BID (N=672)	Total (N=2019)
BMI (kg/m²)[a]				
n	670	675	672	2017
Mean (SD)	29.69 (6.328)	30.04 (6.866)	29.67 (6.231)	29.80 (6.481)
Median	28.90	28.90	28.80	28.90
Min, Max	17.0, 56.2	16.8, 62.9	16.6, 54.4	16.6, 62.9
BMI Category, n (%)				
< 25	158 (23.5)	160 (23.7)	159 (23.7)	477 (23.6)
25 ー < 30	214 (31.9)	228 (33.7)	233 (34.7)	675 (33.4)
30 ー < 35	173 (25.8)	150 (22.2)	152 (22.6)	475 (23.5)
35 ー < 40	78 (11.6)	80 (11.8)	87 (12.9)	245 (12.1)
≥ 40	47 (7.0)	57 (8.4)	41 (6.1)	145 (7.2)
Missing	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Alcoholic Beverage Drinking, n (%)				
Yes	322 (48.0)	310 (45.9)	342 (50.9)	974 (48.2)
No	349 (52.0)	366 (54.1)	330 (49.1)	1045 (51.8)
Tobacco Use, n (%)[b]				
Current User	134 (20.0)	156 (23.1)	136 (20.2)	426 (21.1)
Past User	129 (19.2)	157 (23.2)	163 (24.3)	449 (22.2)
Non-user	408 (60.8)	363 (53.7)	371 (55.2)	1142 (56.6)
Missing	0	0	2 (0.3)	2 (0.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.

[a] Body mass index (BMI) is based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product (Week 0) and the height measurement taken at screening.

[b] The past user category excluded subjects who were also current users.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.5.

1.3.2.3. ベースラインの疾患特性

PsA Phase 3 併合解析では疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.6.1）。PsA の平均罹病期間（診断からの期間）は 6.39 年で、主な病型は対称性多発関節炎（61.9%）及び非対称性少関節炎（27.6%）であった。被験者の 73.3%は DMARD による治療を受けており、生物学的製剤（16.5%）より低分子 DMARD（56.7%）が多かった。

Apremilast Subjects as Treated 集団のベースラインの疾患特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.6.2）は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のベースラインの疾患特性と同様であった。

1.3.2.4. 病歴

PsA Phase 3 併合解析では、病歴は一般的な患者集団や既知の合併症と一致しており、投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 13 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.7.2）。91.4%が何らかの病歴を有しており、多くが心血管障害の病歴を有していた。心血管障害のリスク因子としては高血圧（38.2%）、高コレステロール血症（13.8%）、肥満（11.0%）、高脂血症（8.4%）及び 2 型糖尿病（6.5%）等であった。その他、PsA 患者に好発の疾患であるうつ病は 13.6%であった。また、その他で多かった病歴は閉経（12.8%）、変形性関節症（12.5%）、胃食道逆流症性疾患（12.3%）、閉経後（10.5%）、薬物過敏症（10.3%）及び子宮摘出（10.1%）であった。

HLGT 及び PT ごとの病歴を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.7.1 に示す。

Table 13: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo (N=671) n (%)	APR 20 BID (N=676) n (%)	APR 30 BID (N=672) n (%)	Total (N=2019) n (%)
Subjects with at least 1 medical history condition	614 (91.5)	615 (91.0)	616 (91.7)	1845 (91.4)
Hypertension	273 (40.7)	256 (37.9)	242 (36.0)	771 (38.2)
Hypercholesterolaemia	77 (11.5)	97 (14.3)	105 (15.6)	279 (13.8)
Depression	81 (12.1)	102 (15.1)	91 (13.5)	274 (13.6)
Menopause	76 (11.3)	85 (12.6)	98 (14.6)	259 (12.8)
Osteoarthritis	82 (12.2)	88 (13.0)	83 (12.4)	253 (12.5)
Gastrooesophageal reflux disease	69 (10.3)	84 (12.4)	96 (14.3)	249 (12.3)
Obesity	76 (11.3)	69 (10.2)	77 (11.5)	222 (11.0)
Postmenopause	71 (10.6)	75 (11.1)	65 (9.7)	211 (10.5)
Drug hypersensitivity	71 (10.6)	63 (9.3)	74 (11.0)	208 (10.3)
Hysterectomy	62 (9.2)	74 (10.9)	68 (10.1)	204 (10.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are presented in descending order of frequency of the Total column.
Note: Each subject was counted once for each applicable specific condition. A subject with multiple conditions within a PT was counted once for that PT.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.7.2.

1.3.2.5. 前治療

PsA Phase 3 併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名で要約した前治療を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.8 に示す。前治療で多かったのは、抗炎症及び抗リウマチ製剤（73.5%）、抗乾癬薬（68.6%）、その他すべての治療用製剤（主に葉酸）（43.0%）、免疫抑制薬（28.5%）、胃酸関連疾患用薬（28.1%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（27.5%）、全身用副腎皮質ホルモン（24.0%）、鎮痛薬（23.8%）、副腎皮質ホルモンを含む皮膚科用製剤（22.0%）、止痢薬及び腸内抗炎症薬・抗感染薬（21.8%）であった。前治療は被験者集団の疾患や合併症と一致しており、投与群間で同様であった。

1.3.3. アプレミラスト併合解析

1.3.3.1. 被験者の内訳

アプレミラスト併合解析では、アプレミラスト投与期間にアプレミラストを投与された被験者は 4089 名で、このうち、データカットオフ時点で 30.1%が試験継続中、58.1%が試験中止、7.4%が試験完了した。なお、先行の治療期を完了したものの次の治療期に移行しなかった被験者は 4.3%であった。最も多かった試験中止理由は効果不十分で、次いで同意撤回、有害事象であった。アプレミラスト合計では 10.3%（APR 20 BID 群 9.5%、APR 30 BID 群 11.3%）が有害事象により試験を中止した。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.3.1 に示す。

1.3.3.2. 人口統計学的特性

アプレミラスト併合解析では、ベースラインの人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 14）。被験者の 93.5%は白人で、88.0%は非ヒスパニック又はラテン系であり、54.3%が男性であった。年齢は範囲が 18～85 歳、中央値が 49.0 歳で、体重の中央値は 85.00 kg、BMI の中

央値は 29.30 kg/m^2 であった。地域別では被験者の 50.9%が北米、35.9%が欧州、13.2%がその他の地域（日本を含まず）であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の人口統計学的特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.4.2）は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の人口統計学的特性と同様であった。

Table 14: ベースラインでの人口統計学的特性（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Demographic	Placebo (N=1411)	APR 20 BID (N=1029)	APR 30 BID (N=1668)	Total[a] (N=4370)
Age (years)				
n	1411	1029	1668	4370
Mean (SD)	48.8 (12.56)	49.8 (12.28)	47.7 (12.81)	48.4 (12.63)
Median	49.0	50.0	48.0	49.0
Min, Max	18, 83	18, 85	18, 83	18, 85
Age Category 1 (years), n (%)				
< 65	1268 (89.9)	915 (88.9)	1509 (90.5)	3936 (90.1)
≥ 65	143 (10.1)	114 (11.1)	159 (9.5)	434 (9.9)
Age Category 2 (years), n (%)				
< 40	336 (23.8)	208 (20.2)	455 (27.3)	1079 (24.7)
40 ー < 65	932 (66.1)	707 (68.7)	1054 (63.2)	2857 (65.4)
65 ー < 75	120 (8.5)	98 (9.5)	150 (9.0)	384 (8.8)
75 ー < 85	23 (1.6)	15 (1.5)	9 (0.5)	49 (1.1)
≥ 85	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Sex, n (%)				
Male	779 (55.2)	495 (48.1)	926 (55.5)	2372 (54.3)
Female	632 (44.8)	534 (51.9)	742 (44.5)	1998 (45.7)
Race, n (%)				
White	1323 (93.8)	977 (94.9)	1546 (92.7)	4087 (93.5)
Asian	46 (3.3)	27 (2.6)	54 (3.2)	135 (3.1)
Black or African American	19 (1.3)	5 (0.5)	39 (2.3)	68 (1.6)
American Indian or Alaska Native	7 (0.5)	2 (0.2)	5 (0.3)	16 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	4 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.4)	13 (0.3)
Other	10 (0.7)	13 (1.3)	17 (1.0)	42 (1.0)
Missing	2 (0.1)	3 (0.3)	0	9 (0.2)
Ethnicity, n (%)[b]				
Hispanic or Latino	72 (5.1)	38 (3.7)	101 (6.1)	223 (5.1)
Not Hispanic or Latino	1252 (88.7)	879 (85.4)	1567 (93.9)	3846 (88.0)
Missing	87 (6.2)	112 (10.9)	0	301 (6.9)
Region, n (%)				
North America	689 (48.8)	423 (41.1)	952 (57.1)	2226 (50.9)
Europe	528 (37.4)	446 (43.3)	494 (29.6)	1568 (35.9)
Rest of the World	194 (13.7)	160 (15.5)	222 (13.3)	576 (13.2)
Weight (kg)				
n	1411	1027	1668	4368
Mean (SD)	87.64 (21.346)	85.44 (20.578)	88.70 (21.476)	87.76 (21.258)
Median	85.00	83.00	87.00	85.00
Min, Max	43.5, 191.1	40.8, 181.4	45.0, 196.0	40.8, 196.0
Weight Category (kg), n (%)				
< 70	276 (19.6)	215 (20.9)	323 (19.4)	845 (19.3)
70 ー < 85	421 (29.8)	345 (33.5)	443 (26.6)	1289 (29.5)
85 ー < 100	366 (25.9)	255 (24.8)	461 (27.6)	1150 (26.3)
≥ 100	348 (24.7)	212 (20.6)	441 (26.4)	1084 (24.8)
Missing	0	2 (0.2)	0	2 (<0.1)

Table 14: ベースラインでの人口統計学的特性（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）

Demographic	Placebo (N=1411)	APR 20 BID (N=1029)	APR 30 BID (N=1668)	Total[a] (N=4370)
Height (cm)				
n	1409	1028	1668	4367
Mean (SD)	170.28 (9.991)	169.22 (9.949)	170.59 (9.919)	170.26 (9.979)
Median	170.00	169.25	170.85	170.20
Min, Max	145.2, 202.0	134.6, 200.7	142.0, 199.0	134.6, 202.0
BMI (kg/m^2)[c]				
n	1409	1027	1668	4366
Mean (SD)	30.14 (6.627)	29.79 (6.547)	30.39 (6.571)	30.20 (6.601)
Median	29.40	28.80	29.50	29.30
Min, Max	16.5, 64.3	16.8, 62.9	16.6, 65.3	16.5, 65.3
BMI Category, n (%)				
< 25	300 (21.3)	237 (23.0)	350 (21.0)	934 (21.4)
25 ー < 30	453 (32.1)	363 (35.3)	533 (32.0)	1440 (33.0)
30 ー < 35	364 (25.8)	238 (23.1)	411 (24.6)	1075 (24.6)
35 ー < 40	180 (12.8)	117 (11.4)	238 (14.3)	571 (13.1)
≥ 40	112 (7.9)	72 (7.0)	136 (8.2)	346 (7.9)
Missing	2 (0.1)	2 (0.2)	0	4 (0.1)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

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

[b] Ethnicity was not specifically collected in studies PSOR-001, PSOR-003, or PSOR-004.

[c] Body mass index (BMI) is based on the last weight measurement taken at the randomization visit and the height measurement taken at screening.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.4.1.

1.3.3.3. 病歴

アプレミラスト併合解析では病歴は一般的な患者集団や既知の合併症と一致しており、投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 15 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.5.2）。89.9%が何らかの病歴を有しており、多くが心血管障害の病歴を有していた。心血管障害のリスク因子としては高血圧（34.0%）、高コレステロール血症（11.4%）、肥満（10.7%）、高脂血症（9.2%）及び 2 型糖尿病（7.2%）等であった。その他、PsA や局面型乾癬患者に好発の疾患であるうつ病が 13.4%であった。また、その他で多かった病歴は胃食道逆流症性疾患（11.5%）、変形性関節症（10.8%）、季節性アレルギー（10.2%）及び薬物過敏症（10.0%）であった。

Table 15: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo (N=1411) n (%)	APR 20 BID (N=1029) n (%)	APR 30 BID (N=1668) n (%)	Total[b] (N=4370) n (%)
Subjects with at least 1 medical history condition	1278 (90.6)	928 (90.2)	1499 (89.9)	3930 (89.9)
Hypertension	505 (35.8)	370 (36.0)	547 (32.8)	1487 (34.0)
Depression	175 (12.4)	153 (14.9)	229 (13.7)	584 (13.4)
Gastrooesophageal reflux disease	149 (10.6)	124 (12.1)	203 (12.2)	502 (11.5)
Hypercholesterolaemia	139 (9.9)	129 (12.5)	208 (12.5)	497 (11.4)
Osteoarthritis	150 (10.6)	128 (12.4)	173 (10.4)	474 (10.8)
Obesity	151 (10.7)	86 (8.4)	218 (13.1)	468 (10.7)
Seasonal allergy	125 (8.9)	87 (8.5)	213 (12.8)	445 (10.2)
Drug hypersensitivity	147 (10.4)	91 (8.8)	182 (10.9)	439 (10.0)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; PT = preferred term.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are presenting in descending order of frequency of the Total column.
[b] The Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).
Note: Each subject was counted once for each applicable specific condition. A subject with multiple conditions within a PT was counted once for that PT.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.5.2.

1.3.3.4. 前治療

アプレミラスト併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の前治療の要約を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.6 に示す。前治療で多かったのは抗乾癬薬（58.7%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤（50.5%）、副腎皮質ホルモンを含む皮膚科用製剤（31.6%）、免疫抑制薬（31.0%）、その他すべての治療用製剤（主に葉酸）（28.7%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（23.3%）、胃酸関連疾患用薬（21.1%）及び鎮痛薬（20.5%）であった。前治療は被験者集団の合併症と一致していた。

1.3.4. 国内 PSOR-011 試験

1.3.4.1. 被験者の内訳

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の被験者の内訳を Table 16 に示す。ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与された被験者は 254 名で、内訳はプラセボ群が 84 名、アプレミラスト合計が 170 名であった。このうち、プラセボ群の 84.5%、アプレミラスト合計の 85.3%が投与期間（Week 0～16）を完了し、試験中止理由で多かったのは有害事象及び被験者の意思であった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.3.1 に示す。アプレミラスト投与期間の被験者の内訳を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.3.2 に示す。男女別の被験者の内訳について、投与期間（Week 0～16）の結果をそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.3.1.2 及び Table 5.3.1.1、アプレミラスト投与期間の結果をそれぞれ Table 5.3.2.2 及び Table 5.3.2.1 に示す。

Table 16: 投与期間（Week 0～16）の被験者の内訳（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

	Placebo (N=84) n (%)	APR 20 BID (N=85) n (%)	APR 30 BID (N=85) n (%)	APR Total (N=170) n (%)
Safety Population[a]	84 (100)	85 (100)	85 (100)	170 (100)
Disposition				
Completed	71 (84.5)	69 (81.2)	76 (89.4)	145 (85.3)
Discontinued	12 (14.3)	16 (18.8)	9 (10.6)	25 (14.7)
Primary reason for discontinuation				
Adverse event	3 (3.6)	10 (11.8)	6 (7.1)	16 (9.4)
Lack of efficacy	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)
Withdrawal by subject	8 (9.5)	4 (4.7)	1 (1.2)	5 (2.9)
Completed and did not enter the next treatment period[b]	1 (1.2)	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily.
[a] Includes randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product.
[b] Includes subjects who completed the assessments associated with the last visit of the Placebo-controlled Phase but did not continue into the active treatment phase.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.3.1.

1.3.4.2. 人口統計学的特性

国内 PSOR-011 試験のベースラインでの人口統計学的特性はおおむね投与群間で均衡がとれていた（Table 17）。被験者の 79.5%は男性であった。年齢は範囲が 23～80 歳、中央値が 50.0 歳であり、43 名（16.9%）が 65 歳以上で、このうち 10 名が 75 歳以上であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.4.1）。体重の中央値は 69.10 kg、BMI の中央値は 24.55 kg/m^2 であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の人口統計学的特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.4.2）は Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の人口統計学的特性と同様であった。

Table 17: ベースラインでの人口統計学的特性（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Demographic Characteristics	Placebo N=84	APR 20 BID N=85	APR 30 BID N=85	Total N=254
Age, years				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	48.3 ± 11.98	52.2 ± 12.54	51.7 ± 12.73	50.8 ± 12.49
Median (min, max)	48.0 (25, 77)	51.0 (23, 80)	50.0 (30, 80)	50.0 (23, 80)
Age Category (years), n (%)				
< 65	75 (89.3)	65 (76.5)	71 (83.5)	211 (83.1)
≥ 65	9 (10.7)	20 (23.5)	14 (16.5)	43 (16.9)
Sex, n (%)				
Male	62 (73.8)	69 (81.2)	71 (83.5)	202 (79.5)
Female	22 (26.2)	16 (18.8)	14 (16.5)	52 (20.5)
Race, n (%)				
Asian	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Other	0	0	0	0
Weight, kg				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	68.51 ± 13.768	71.21 ± 12.905	70.05 ± 12.980	69.93 ± 13.216
Median (min, max)	67.30 (42.8, 109.0)	69.50 (45.5, 102.0)	68.50 (41.4, 104.2)	69.10 (41.4, 109.0)

Table 17: ベースラインでの人口統計学的特性（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）

Demographic Characteristics	Placebo N=84	APR 20 BID N=85	APR 30 BID N=85	Total N=254
Weight Category (kg), n (%)				
< 70	45 (53.6)	44 (51.8)	48 (56.5)	137 (53.9)
70 ー < 85	29 (34.5)	27 (31.8)	27 (31.8)	83 (32.7)
85 ー < 100	8 (9.5)	12 (14.1)	8 (9.4)	28 (11.0)
≥ 100	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	6 (2.4)
Height, cm				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	166.64 ± 8.058	166.16 ± 8.332	167.54 ± 7.682	166.78 ± 8.017
Median (min, max)	167.05 (150.0, 187.3)	167.00 (141.5, 185.3)	169.50 (149.5, 180.7)	167.60 (141.5, 187.3)
BMI, kg/m^2 [a]				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	24.66 ± 4.733	25.76 ± 4.198	24.86 ± 3.725	25.10 ± 4.247
Median (min, max)	23.95 (16.5, 42.6)	25.30 (19.1, 41.2)	24.80 (16.2, 34.5)	24.55 (16.2, 42.6)
BMI Category (kg/m^2), n (%)				
< 25	49 (58.3)	41 (48.2)	43 (50.6)	133 (52.4)
25 ー < 30	26 (31.0)	31 (36.5)	35 (41.2)	92 (36.2)
30 ー < 35	6 (7.1)	11 (12.9)	7 (8.2)	24 (9.4)
35 ー < 40	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (1.2)
≥ 40	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.8)
Alcoholic Beverage Drinking, n (%)				
Yes	66 (78.6)	62 (72.9)	65 (76.5)	193 (76.0)
No	18 (21.4)	23 (27.1)	20 (23.5)	61 (24.0)
Tobacco Use, n (%)[b]				
Current User	32 (38.1)	32 (37.6)	32 (37.6)	96 (37.8)
Past User	28 (33.3)	30 (35.3)	26 (30.6)	84 (33.1)
Non-user	24 (28.6)	23 (27.1)	27 (31.8)	74 (29.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
[a] Body mass index (BMI) is based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product (Week 0) and the height measurement taken at screening.
[b] The past user category excluded subjects who were also current users.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.4.1.

1.3.4.3. ベースラインの疾患特性

国内 PSOR-011 試験の疾患特性はおおむね投与群間で均衡がとれていた（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.5.1）。局面型乾癬の平均罹病期間（診断からの期間）は 12.95 年で、PsA の病歴を有していた被験者は 3.5%であった。また、試験前に光線療法又は既存の全身療法を受けていた被験者はそれぞれ約 1/3 で、生物学的療法（TNF-α 阻害薬を含む）の投与を受けていた被験者は 4%未満であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団のベースラインの疾患特性（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.5.2）は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のベースラインの疾患特性と同様であった。

1.3.4.4. 病歴

国内 PSOR-011 試験での病歴は一般的な患者集団や既知の合併症と一致しており、プラセボ群と APR 30 BID 群で同様であった（Table 18 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.6.2.1）。83.1%が何らかの病歴を有していた。心血管障害のリスク因子としては、高血圧（31.5%）、脂質異常症（14.2%）、高脂血症（11.0%）、糖尿病（7.1%）及び高コレステロール血症（5.1%）等であった

（Table 18 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.6.2.1）。その他、局面型乾癬患者に好発の疾患であるうつ病は 1.2%であった。また、その他で多かった病歴は高尿酸血症（22.8%）、アレルギー性鼻炎（12.2%）及び季節性アレルギー（11.0%）であった。

HLGT 及び PT ごとの病歴を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.6.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.6.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 18: すべての被験者の 10%以上で報告された病歴（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo N=84 n (%)	APR 20 BID N=85 n (%)	APR 30 BID N=85 n (%)	Total N=254 n (%)
Subjects with at least one medical history condition	68 (81.0)	69 (81.2)	74 (87.1)	211 (83.1)
Hypertension	19 (22.6)	32 (37.6)	29 (34.1)	80 (31.5)
Hyperuricaemia	20 (23.8)	15 (17.6)	23 (27.1)	58 (22.8)
Dyslipidaemia	8 (9.5)	14 (16.5)	14 (16.5)	36 (14.2)
Rhinitis allergic	10 (11.9)	14 (16.5)	7 (8.2)	31 (12.2)
Seasonal allergy	9 (10.7)	7 (8.2)	12 (14.1)	28 (11.0)
Hyperlipidaemia	5 (6.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	28 (11.0)

APR = apremilast; BID = twice daily.
[a] Preferred terms (PT) were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are presented in descending order of subject incidence of the Total column.
Note: Each subject was counted once for each applicable specific condition. A subject with multiple conditions within a PT is counted once for that PT.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.6.2.1.

1.3.4.5. 前治療

国内 PSOR-011 試験の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名で要約した前治療を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.7.1 に示す。前治療で多かったのは副腎皮質ホルモンを含む皮膚科用薬（98.0%）、抗乾癬薬（92.5%）、皮膚軟化及び保護薬（71.7%）、全身性抗ヒスタミン薬（50.4%）、その他すべての非治療用製剤（35.8%）、その他すべての治療用製剤（31.9%）、免疫抑制薬（27.2%）、血管保護用薬（22.8%）及び点鼻薬（21.7%）であった。前治療は被験者集団の疾患や合併症に一致しており、各投与群で同様であった。

1.4. 併用薬及び試験期間中の処置

1.4.1. PSOR Phase 3 併合解析

併用薬

PSOR Phase 3 併合解析では多くの被験者が投与期間（Week 0～16）に併用薬を使用しており（プラセボ群 82.1%、APR 30 BID 群 84.6%）（Table 19）、多く使用された併用薬は鎮痛薬（25.8%、29.3%）、抗炎症・抗リウマチ製剤（23.4%、29.7%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.2）。

投与期間（Week 0～16）の併用薬を解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1.1（男性）及び Table 1.8.1.2（女性）に示す。

Table 19: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 5%以上に用いられた併用薬（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

ATC2 Dictionary Level Standardized Name[a]	Placebo (N=418) n (%)	APR 30 BID (N=832) n (%)
Subjects with at least 1 concomitant medication	343 (82.1)	704 (84.6)
Analgesics	108 (25.8)	244 (29.3)
Paracetamol	47 (11.2)	141 (16.9)
Anti-inflammatory and antirheumatic products	98 (23.4)	247 (29.7)
Ibuprofen	57 (13.6)	151 (18.1)
Agents acting on the renin-angiotensin system	101 (24.2)	184 (22.1)
Lisinopril	21 (5.0)	42 (5.0)
Lipid-modifying agents	98 (23.4)	178 (21.4)
Simvastatin	21 (5.0)	39 (4.7)
Fish oil	28 (6.7)	31 (3.7)
Vitamins	64 (15.3)	105 (12.6)
Multivitamin	29 (6.9)	58 (7.0)
Vitamin D NOS	28 (6.7)	31 (3.7)
Antithrombotic agents	65 (15.6)	98 (11.8)
Acetylsalicylic acid	55 (13.2)	85 (10.2)
Emollients and protectives	68 (16.3)	95 (11.4)
Emollients and protectives	26 (6.2)	29 (3.5)
Drugs used in diabetes	36 (8.6)	78 (9.4)
Metformin	26 (6.2)	51 (6.1)
Corticosteroids, dermatological preparations	37 (8.9)	38 (4.6)
Hydrocortisone	21 (5.0)	18 (2.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ATC2 = Anatomical-Therapeutic-Chemical classification level 2; NOS = not otherwise specified; PSOR = psoriasis; WHO = World Health Organization.

[a] ATC2 levels and standardized names are coded using the WHO Drug Dictionary (Version March 2011). ATC2 levels and standardized names within each ATC2 level are sorted in descending order of incidence of the total column.

Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included. Each subject was counted once for each applicable specific concomitant medication. A subject with multiple concomitant medications within an ATC2 level was counted once for that level.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1.

試験期間中の処置

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～16）の併用療法の一覧を SOC 及び PT ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.9.1 に示す。何らかの理由（診断、有害事象の評価のための検査処置、あるいは治療処置等）で試験期間中に処置を受けた被験者は少数で（各投与群 10%以下）、処置の内容は胸部 X 線撮影（プラセボ群 0.7%、APR 30 BID 群 1.0%）、心電図（1.4%、0.6%）及び抜歯（0.5%、1.0%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.9.2）。

1.4.2. PsA Phase 3 併合解析

併用薬

PsA Phase 3 併合解析では、多くの被験者がプラセボ対照期間に併用薬を使用していた（プラセボ群 96.0%、アプレミラスト合計 97.1%）（Table 20）。なお、アプレミラスト単独療法を評価した PSA-005 試験以外の試験では、試験前からの用量を変更しないで低分子 DMARD、経口副腎皮質ホルモン、又は非ステロイド性抗炎症薬を併用することは可とした。併用薬の使用割合は投与群でおおむね同程度であった。

多く使用された併用薬は、抗炎症・抗リウマチ製剤（プラセボ群 67.2%、アプレミラスト合計 69.7%）、抗乾癬薬（44.9%、43.6%）、その他すべての治療用製剤（主に葉酸）（39.0%、39.8%）、胃酸関連疾患用薬（27.7%、32.6%）、鎮痛薬（26.1%、31.0%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（29.8%、28.7%）、及び脂質代謝用薬（21.9%、20.6%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.9.2）。

プラセボ対照期間の併用薬を、解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.9.1.1（男性）及び Table 3.9.1.2（女性）に示す。

Table 20: プラセボ対照期間にいずれかの投与群で 5%以上に用いられた併用薬（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

ATC2 Dictionary Level Standardized Name[a]	Placebo (N=671) n (%)	APR 20 BID (N=676) n (%)	APR 30 BID (N=672) n (%)	APR Total (N=1348) n (%)
Subjects with at least 1 concomitant medication	644 (96.0)	658 (97.3)	651 (96.9)	1309 (97.1)
Anti-inflammatory and antirheumatic products	451 (67.2)	470 (69.5)	470 (69.9)	940 (69.7)
Meloxicam	85 (12.7)	83 (12.3)	89 (13.2)	172 (12.8)
Ibuprofen	64 (9.5)	70 (10.4)	84 (12.5)	154 (11.4)
Diclofenac	66 (9.8)	61 (9.0)	78 (11.6)	139 (10.3)
Nimesulide	46 (6.9)	51 (7.5)	37 (5.5)	88 (6.5)
Celecoxib	45 (6.7)	43 (6.4)	43 (6.4)	86 (6.4)
Naproxen	42 (6.3)	50 (7.4)	34 (5.1)	84 (6.2)
Antipsoriatics	301 (44.9)	306 (45.3)	282 (42.0)	588 (43.6)
Methotrexate	276 (41.1)	279 (41.3)	260 (38.7)	539 (40.0)
All other therapeutic products	262 (39.0)	283 (41.9)	253 (37.6)	536 (39.8)
Folic acid	252 (37.6)	270 (39.9)	243 (36.2)	513 (38.1)
Drugs for acid related disorders	186 (27.7)	212 (31.4)	228 (33.9)	440 (32.6)
Omeprazole	97 (14.5)	102 (15.1)	115 (17.1)	217 (16.1)
Analgesics	175 (26.1)	210 (31.1)	208 (31.0)	418 (31.0)
Paracetamol	88 (13.1)	103 (15.2)	98 (14.6)	201 (14.9)
Lipid-modifying agents	147 (21.9)	143 (21.2)	135 (20.1)	278 (20.6)
Simvastatin	40 (6.0)	33 (4.9)	35 (5.2)	68 (5.0)
Fish oil	35 (5.2)	29 (4.3)	36 (5.4)	65 (4.8)
Vitamins	115 (17.1)	105 (15.5)	124 (18.5)	229 (17.0)
Vitamin D NOS	46 (6.9)	42 (6.2)	51 (7.6)	93 (6.9)
Multivitamin	29 (4.3)	41 (6.1)	36 (5.4)	77 (5.7)
Corticosteroids for systemic use	69 (10.3)	119 (17.6)	90 (13.4)	209 (15.5)
Methylprednisolone	26 (3.9)	48 (7.1)	35 (5.2)	83 (6.2)
Prednisone	27 (4.0)	45 (6.7)	34 (5.1)	79 (5.9)
Antithrombotic agents	82 (12.2)	69 (10.2)	80 (11.9)	149 (11.1)
Acetylsalicylic acid	63 (9.4)	54 (8.0)	61 (9.1)	115 (8.5)
Calcium channel blockers	73 (10.9)	78 (11.5)	61 (9.1)	139 (10.3)
Amlodipine	42 (6.3)	41 (6.1)	26 (3.9)	67 (5.0)
Drugs used in diabetes	63 (9.4)	69 (10.2)	61 (9.1)	130 (9.6)
Metformin	38 (5.7)	37 (5.5)	32 (4.8)	69 (5.1)
Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	59 (8.8)	57 (8.4)	69 (10.3)	126 (9.3)
Sulfasalazine	45 (6.7)	45 (6.7)	43 (6.4)	88 (6.5)
Thyroid therapy	48 (7.2)	52 (7.7)	50 (7.4)	102 (7.6)
Levothyroxine sodium	33 (4.9)	27 (4.0)	40 (6.0)	67 (5.0)
Immunosuppressants	34 (5.1)	39 (5.8)	39 (5.8)	78 (5.8)
Leflunomide	32 (4.8)	39 (5.8)	38 (5.7)	77 (5.7)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; ATC2 = Anatomical-Therapeutic-Chemical classification level 2; NOS = not otherwise specified; PsA = psoriatic arthritis; WHO = World Health Organization.
[a] ATC2 levels and standardized names were coded using the WHO Drug Dictionary (Version March 2011). ATC2 levels and standardized names within each ATC2 level were sorted in descending order of frequency of the APR Total column.
Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 were included for all other subjects. Each subject was counted once for each applicable specific concomitant medication. A subject with multiple concomitant medications within an ATC2 level was counted once for that level.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.9.1.

試験期間中の処置

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のプラセボ対照期間の併用療法の一覧を SOC 及び PT ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.10.1 に示す。何らかの理由（診断、有害事象の評価のための検査処置、あるいは治療処置等）で試験期間中に処置を受けた被験者は少数であり（プラセボ群 9.4%、アプレミラスト合計 8.7%）、処置の内容は関節吸引（1.3%、0.2%）、腹部超音波検査（0.1%、0.7%）、結腸内視鏡検査（0.1%、0.7%）及び心電図（0.4%、0.5%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.10.2）。

1.4.3. アプレミラスト併合解析

併用薬

アプレミラスト併合解析では被験者の多くが併用薬を使用しており（プラセボ群 88.7%、アプレミラスト合計 90.5%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.7.1）、併用薬の使用割合は投与群でおおむね同程度であった。多く使用された併用薬は、抗炎症・抗リウマチ製剤（50.9%、53.2%）、鎮痛薬（27.1%、31.1%）、胃酸関連疾患用薬（22.7%、25.3%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（25.7%、24.5%）、その他すべての治療用製剤（主に葉酸）（24.7%、24.4%）、抗乾癬薬（23.7%、21.8%）、及び脂質代謝用薬（20.1%、19.7%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.7.2）。

プラセボ対照期間の併用薬を解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.7.1.1（男性）及び Table 4.7.1.2（女性）に示す。

試験期間中の処置

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のプラセボ対照期間の併用療法の一覧を SOC 及び PT ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.8 に示す。何らかの理由（診断、有害事象の評価のための検査処置、あるいは治療処置のため等）で試験期間中に処置を受けた被験者は少数であり（プラセボ群 9.8%、アプレミラスト合計 9.9%）、処置の内容は心電図（0.7%、0.5%）、胸部 X 線撮影（0.6%、0.5%）、腹部超音波検査（0.5%、0.5%）、抜歯（0.2%、0.6%）、及び結腸内視鏡検査（0.3%、0.5%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.9）。

1.4.4. 国内 PSOR-011 試験

併用薬

国内 PSOR-011 試験では被験者のほとんどが投与期間（Week 0～16）に併用薬を使用しており（プラセボ群 92.9%、アプレミラスト合計 95.3%）（Table 21）、多く使用された併用薬は皮膚軟化及び保護薬（79.8%、77.1%）、副腎皮質ホルモンを含む皮膚科用薬（45.2%、31.8%）、全身性抗ヒスタミン薬（35.7%、22.9%）、胃酸関連疾患薬（11.9%、22.4%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬

（8.3%、20.6%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.2.2）。

投与期間（Week 0～16）の併用薬を、解剖治療化学分類法第 2 レベル及び標準名ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1.1（男性）及び Table 5.8.1.2（女性）に示す。

Table 21: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 5%以上に用いられた併用薬（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

ATC2 Level Standardized Name[a]	Placebo N=84 n (%)	APR 20 BID N=85 n (%)	APR 30 BID N=85 n (%)	APR Total N=170 n (%)
Subjects with at least one concomitant medication	78 (92.9)	82 (96.5)	80 (94.1)	162 (95.3)
Emollients and protectives	67 (79.8)	70 (82.4)	61 (71.8)	131 (77.1)
White soft paraffin	53 (63.1)	58 (68.2)	51 (60.0)	109 (64.1)
Paraffin	12 (14.3)	11 (12.9)	8 (9.4)	19 (11.2)
Corticosteroids, dermatological preparations	38 (45.2)	32 (37.6)	22 (25.9)	54 (31.8)
Prednisolone	28 (33.3)	25 (29.4)	16 (18.8)	41 (24.1)
Clobetasol	2 (2.4)	6 (7.1)	4 (4.7)	10 (5.9)
Betamethasone	6 (7.1)	6 (7.1)	3 (3.5)	9 (5.3)
Fludroxycortide	5 (6.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)
Antihistamines for systemic use	30 (35.7)	22 (25.9)	17 (20.0)	39 (22.9)
Fexofenadine	10 (11.9)	5 (5.9)	7 (8.2)	12 (7.1)
Epinastine	8 (9.5)	6 (7.1)	6 (7.1)	12 (7.1)
Bepotastine	4 (4.8)	5 (5.9)	5 (5.9)	10 (5.9)
Drugs for acid related disorders	10 (11.9)	20 (23.5)	18 (21.2)	38 (22.4)
Rebamipide	3 (3.6)	9 (10.6)	10 (11.8)	19 (11.2)
Lansoprazole	1 (1.2)	5 (5.9)	2 (2.4)	7 (4.1)
Agents acting on the renin-angiotensin system	7 (8.3)	21 (24.7)	14 (16.5)	35 (20.6)
Candesartan	1 (1.2)	5 (5.9)	1 (1.2)	6 (3.5)
Lipid modifying agents	6 (7.1)	17 (20.0)	14 (16.5)	31 (18.2)
Atorvastatin	1 (1.2)	5 (5.9)	7 (8.2)	12 (7.1)
Calcium channel blockers	8 (9.5)	17 (20.0)	13 (15.3)	30 (17.6)
Amlodipine	4 (4.8)	11 (12.9)	9 (10.6)	20 (11.8)
Anti-inflammatory and antirheumatic products	10 (11.9)	13 (15.3)	16 (18.8)	29 (17.1)
Loxoprofen	7 (8.3)	7 (8.2)	11 (12.9)	18 (10.6)
Antibacterials for systemic use	9 (10.7)	15 (17.6)	13 (15.3)	28 (16.5)
Cefcapene	2 (2.4)	6 (7.1)	2 (2.4)	8 (4.7)
Clarithromycin	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (5.9)	6 (3.5)
Antigout preparations	5 (6.0)	8 (9.4)	10 (11.8)	18 (10.6)
Allopurinol	4 (4.8)	8 (9.4)	7 (8.2)	15 (8.8)
Nasal preparations	8 (9.5)	10 (11.8)	7 (8.2)	17 (10.0)
Olopatadine	7 (8.3)	8 (9.4)	7 (8.2)	15 (8.8)
Antihemorrhagics	3 (3.6)	5 (5.9)	2 (2.4)	7 (4.1)
Tranexamic acid	3 (3.6)	5 (5.9)	2 (2.4)	7 (4.1)

APR = apremilast; ATC2 = Anatomical-Therapeutic-Chemical classification level 2; BID = twice daily.

[a] The ATC2 levels and standardized names were coded using the World Health Organization Drug Dictionary (Version March 2011). The ATC2 levels and standardized names are sorted in descending order of frequency of the APR Total column. Each subject was counted once for each applicable concomitant medication. A subject with multiple concomitant medications within an ATC2 level is counted once for that level.

Note: For subjects as initially treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1.

試験期間中の処置

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～16）の併用療法の一覧を SOC 及び PT ごとに 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.9.1 に示す。何らかの理由（診断、有害事象の評価のための検査処置、あるいは治療処置等）で試験期間中に処置を受けた被験者は少数であり（プラセボ群 9.5%、アプレミラスト合計 16.5%）、処置の内容は血液検査異常（3.6%、5.3%）、胸部 X 線正常（0%、2.9%）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.9.2.2）。

2. 有害事象

投与期間（Week 0～16）及びプラセボ対照期間に発現した有害事象は発現割合を用いて評価した。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの EAIR を用いた（2.7.4.1.1.3.3 項参照）。

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及び国内 PSOR-011 試験での評価は、投与期間（Week 0～16）とアプレミラスト投与期間で行った。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団での有害事象の結果は Apremilast Subjects as Treated 集団と同様であったため、アプレミラストを投与されたすべての被験者の安全性データとしては Apremilast Subjects as Treated 集団での結果を示した。

アプレミラスト併合解析には、プラセボからアプレミラストに切り替えるデザインではない試験も含まれる（2.7.4.1.1.1.2 項）ため、本併合解析でのプラセボ対照期間は Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のデータを示した。

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よくみられた有害事象

2.1.1.1. 有害事象の要約

第 2 相及び第 3 相試験のプラセボ対照期間では、有害事象、関連性が否定できない有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群の方が高かったが、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。高度又は重篤な有害事象、若しくは関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト群、アプレミラストの用量群で臨床的に意義のある違いはなかった。100 人年ごとの EAIR では、曝露量の増加に伴って、有害事象、関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が上昇することはなかった。

2.1.1.1.1. PSOR Phase 3 併合解析

####### 2.1.1.1.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要を Table 22 に示す。有害事象、関連性が否定できない有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群より APR 30 BID 群で高かった。高度又は重篤な有害事象、若しくは関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群と APR 30 BID 群に臨床的に意義のある差はなかった。この結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

Table 22: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要（PSOR Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0				Apremilast Subjects as Treated	
	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=832) SY=236.8		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	240 (57.4)	352.9	574 (69.0)	538.5	795 (67.1)	485.8
Any drug-related TEAE	87 (20.8)	89.0	330 (39.7)	211.4	421 (35.6)	177.1
Any severe TEAE	15 (3.6)	13.0	32 (3.8)	13.7	40 (3.4)	12.0
Any serious TEAE	11 (2.6)	9.5	17 (2.0)	7.2	22 (1.9)	6.5
Any serious drug-related TEAE	0	0	4 (0.5)	1.7	4 (0.3)	1.2
Any TEAE leading to drug withdrawal	16 (3.8)	13.8	45 (5.4)	19.2	57 (4.8)	17.0
Any TEAE leading to drug interruption	17 (4.1)	14.9	53 (6.4)	23.2	62 (5.2)	18.9

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included. For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.10.1.

2.1.1.1.1.2. 投与期間（Week 0～52）

PSOR Phase 3 併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～52）に発現した有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.10.2 に示す。

2.1.1.1.1.3. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した有害事象の概要を Table 23 に示す。100 人年ごとの EAIR は APR 30 BID 群で 238.9 であり、投与期間（Week 0～16）の 485.8（Table 22）より低く、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。同様に関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR も上昇することはなかった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のアプレミラスト投与期間の有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.10.3 に示す。

Table 23: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	988 (83.4)	238.9
Any drug-related TEAE	531 (44.8)	45.6
Any severe TEAE	128 (10.8)	7.0
Any serious TEAE	109 (9.2)	5.9
Any serious drug-related TEAE	18 (1.5)	0.9
Any TEAE leading to drug withdrawal	135 (11.4)	7.0
Any TEAE leading to drug interruption	158 (13.3)	9.0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.10.3.

2.1.1.1.2. PsA Phase 3 併合解析

2.1.1.1.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要を Table 24 に示す。有害事象、関連性が否定できない有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりアプレミラスト合計で高く、用量反応性を示唆する傾向がみられた。高度又は重篤な有害事象、若しくは関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト合計、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。この結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

Table 24: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要（PsA Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0								Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=676) SY=196.7		APR 30 BID (N=672) SY=192.3		APR Total (N=1348) SY=388.9		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	292 (43.5)	206.6	351 (51.9)	283.5	366 (54.5)	328.6	717 (53.2)	304.8	475 (48.9)	255.1	518 (53.2)	305.4	993 (51.1)	279.1
Any drug-related TEAE	110 (16.4)	63.4	171 (25.3)	107.5	228 (33.9)	161.1	399 (29.6)	132.8	220 (22.6)	93.2	295 (30.3)	136.2	515 (26.5)	113.8
Any severe TEAE	23 (3.4)	12.0	20 (3.0)	10.3	26 (3.9)	13.8	46 (3.4)	12.0	30 (3.1)	10.8	35 (3.6)	12.7	65 (3.3)	11.7
Any serious TEAE	22 (3.3)	11.5	15 (2.2)	7.7	12 (1.8)	6.3	27 (2.0)	7.0	24 (2.5)	8.6	21 (2.2)	7.5	45 (2.3)	8.1
Any serious drug-related TEAE	3 (0.4)	1.5	2 (0.3)	1.0	3 (0.4)	1.6	5 (0.4)	1.3	5 (0.5)	1.8	5 (0.5)	1.8	10 (0.5)	1.8
Any TEAE leading to drug withdrawal	25 (3.7)	13.0	30 (4.4)	15.4	38 (5.7)	20.0	68 (5.0)	17.7	44 (4.5)	15.8	51 (5.2)	18.4	95 (4.9)	17.1
Any TEAE leading to drug interruption	26 (3.9)	13.7	48 (7.1)	25.5	54 (8.0)	29.5	102 (7.6)	27.5	67 (6.9)	24.7	71 (7.3)	26.4	138 (7.1)	25.6

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

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

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

2.1.1.1.2.2. 投与期間（Week 0～24）

PsA Phase 3 併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～24）に発現した有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.11.2 に示す。また、Apremilast Subjects as Treated 集団の有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.12.2 に示す。

2.1.1.1.2.3. 投与期間（Week 0～52）

PsA Phase 3 併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～52）に発現した有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.11.3 に示す。また、Apremilast Subjects as Treated 集団の有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.12.3 に示す。

2.1.1.1.2.4. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した有害事象の概要を Table 25 に示す。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト合計で 118.6、APR 20 BID 群で 114.8、APR 30 BID 群で 122.6 であり、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 279.1、255.1、305.4 で（Table 24）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。同様に、関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR も上昇しなかった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のアプレミラスト投与期間の有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.11.4 に示す。

Table 25: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	780 (80.2)	114.8	814 (83.7)	122.6	1594 (82.0)	118.6
Any drug-related TEAE	374 (38.5)	24.3	442 (45.4)	29.9	816 (42.0)	27.0
Any severe TEAE	109 (11.2)	5.4	107 (11.0)	5.0	216 (11.1)	5.2
Any serious TEAE	141 (14.5)	7.0	151 (15.5)	7.2	292 (15.0)	7.1
Any serious drug-related TEAE	18 (1.9)	0.8	22 (2.3)	1.0	40 (2.1)	0.9
Any TEAE leading to drug withdrawal	97 (10.0)	4.5	105 (10.8)	4.6	202 (10.4)	4.6
Any TEAE leading to drug interruption	178 (18.3)	9.4	193 (19.8)	9.9	371 (19.1)	9.6

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.12.4.

2.1.1.1.3. アプレミラスト併合解析

2.1.1.1.3.1. プラセボ対照期間

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間の有害事象の概要を Table 26 に示す。有害事象の発現割合はプラセボ群 53.9%、アプレミラスト合計 65.4%であった。有害事象、関連性が否定できない有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりアプレミラスト合計で高く、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。高度又は重篤な有害事象、若しくは関連性が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト群、並びに APR 20 BID 群と APR 30 BID 群に臨床的に意義のある差はなかった。

Table 26: プラセボ対照期間の有害事象の概要（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[a] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	761 (53.9)	275.8	628 (62.9)	298.7	1098 (65.8)	388.0	1903 (65.4)	366.3
Any drug-related TEAE	280 (19.8)	75.2	295 (29.5)	99.1	638 (38.2)	160.3	1007 (34.6)	136.1
Any severe TEAE	60 (4.3)	14.2	37 (3.7)	9.9	77 (4.6)	13.7	129 (4.4)	13.0
Any serious TEAE	49 (3.5)	11.5	35 (3.5)	9.4	45 (2.7)[b]	7.9	81 (2.8)	8.1
Any serious drug-related TEAE	6 (0.4)	1.4	3 (0.3)	0.8	10 (0.6)	1.7	13 (0.4)	1.3
Any TEAE leading to drug withdrawal	64 (4.5)	15.0	60 (6.0)	16.0	107 (6.4)[b]	18.8	182 (6.3)	18.2
Any TEAE leading to drug interruption	65 (4.6)	15.5	75 (7.5)	20.9	144 (8.6)	26.4	232 (8.0)	24.2

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

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

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

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

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

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

2.1.1.1.3.2. アプレミラスト投与期間

アプレミラスト併合解析でのアプレミラスト投与期間の有害事象の概要を Table 27 に示す。有害事象、関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

Table 27: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[a] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	1124 (77.5)	144.2	1966 (83.4)	174.0	3311 (81.0)	170.2
Any drug-related TEAE	510 (35.2)	29.4	1046 (44.4)	37.8	1650 (40.4)	36.0
Any severe TEAE	148 (10.2)	6.5	259 (11.0)	6.3	436 (10.7)	6.7
Any serious TEAE	176 (12.1)	7.8	276 (11.7)[b]	6.7	459 (11.2)	7.1
Any serious drug-related TEAE	22 (1.5)	0.9	41 (1.7)	0.9	63 (1.5)	0.9
Any TEAE leading to drug withdrawal	142 (9.8)	5.9	268 (11.4)[b]	6.1	431 (10.5)	6.3
Any TEAE leading to drug interruption	213 (14.7)	10.0	375 (15.9)	9.7	606 (14.8)	9.9

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

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

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

In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.10.2.

2.1.1.1.4. 国内 PSOR-011 試験

2.1.1.1.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要を Table 28 に示す。有害事象、高度又は重篤な有害事象、関連性が否定できない有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より低く、用量反応性はなかったが、アプレミラスト投与との関連性がみられた。この結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

Table 28: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の概要（国内 PSOR-011 試験）

	Subjects as Initially Treated at Week 0								Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=85) SY=22.5		APR 30 BID (N=85) SY=24.0		APR Total (N=170) SY=46.4		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	35 (41.7)	201.2	49 (57.6)	340.1	44 (51.8)	290.2	93 (54.7)	314.5	62 (51.2)	269.5	55 (45.8)	237.8	117 (48.5)	253.6
Any drug-related TEAE	8 (9.5)	37.2	18 (21.2)	93.6	25 (29.4)	135.5	43 (25.3)	114.1	24 (19.8)	83.3	27 (22.5)	96.1	51 (21.2)	89.6
Any severe TEAE	1 (1.2)	4.3	4 (4.7)	18.1	0	0	4 (2.4)	8.7	4 (3.3)	12.2	0	0	4 (1.7)	6.0
Any serious TEAE	0	0	4 (4.7)	18.1	0	0	4 (2.4)	8.7	4 (3.3)	12.2	0	0	4 (1.7)	6.0
Any serious drug-related TEAE	0	0	2 (2.4)	8.9	0	0	2 (1.2)	4.3	2 (1.7)	6.0	0	0	2 (0.8)	3.0
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (4.8)	17.3	10 (11.8)	44.8	6 (7.1)	25.1	16 (9.4)	34.6	12 (9.9)	36.4	6 (5.0)	17.6	18 (7.5)	26.8
Any TEAE leading to drug interruption	2 (2.4)	8.6	2 (2.4)	9.0	0	0	2 (1.2)	4.3	3 (2.5)	9.1	0	0	3 (1.2)	4.5

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.10.1.1, Table 5.10.1.2.

2.1.1.1.4.2. 投与期間（Week 0～52）

国内 PSOR-011 試験の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～52）に発現した有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.10.2.1 に示す。また、Apremilast Subjects as Treated 集団の有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.10.2.2 に示す。

2.1.1.1.4.3. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した有害事象の概要を Table 29 に示す。100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト合計が 167.5、APR 20 BID 群が 182.4、APR 30 BID 群が 154.2 で、投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 253.6、269.5、237.8 であり（Table 28）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。同様に関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、関連性が否定できない重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象も上昇しなかった。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のアプレミラスト投与期間の有害事象の概要を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.10.3.1 に示す。

Table 29: アプレミラスト投与期間の有害事象の概要（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID N=121 SY = 118.0		APR 30 BID N=120 SY = 126.5		APR Total N=241 SY = 244.5	
Subjects with	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**
Any TEAE	94 (77.7)	182.4	89 (74.2)	154.2	183 (75.9)	167.5
Any drug-related[a] TEAE	34 (28.1)	34.9	37 (30.8)	39.4	71 (29.5)	37.1
Any severe TEAE	12 (9.9)	10.4	2 (1.7)	1.6	14 (5.8)	5.8
Any serious TEAE	11 (9.1)	9.6	2 (1.7)	1.6	13 (5.4)	5.4
Any serious drug-related[a] TEAE	5 (4.1)	4.2	0	0	5 (2.1)	2.0
Any TEAE leading to drug withdrawal	19 (15.7)	16.1	10 (8.3)	7.9	29 (12.0)	11.9
Any TEAE leading to drug interruption	6 (5.0)	5.2	2 (1.7)	1.6	8 (3.3)	3.3

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Drug-related as assessed by the investigator.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.10.3.2.

2.1.1.2. 有害事象

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間によくみられた有害事象は、下痢、悪心等の「胃腸障害」、上気道感染、鼻咽頭炎等の「感染症および寄生虫症」、頭痛、緊張性頭痛等の「神経系障害」であった。「胃腸障害」や「神経系障害」はアプレミラスト投与との関連性や用量反応性が示唆されたが、「感染症および寄生虫症」では認められなかった。局面型乾癬及び PsA 患者を対象とした第 3 相試験、並びに国内 PSOR-011 試験では同様の傾向であった。国内 PSOR-011 試験では用量反応性はみられなかった。アプレミラストを投与された被験者で発現割合が高かった有害事象の

100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間に上昇することはなく、曝露量の増加に伴って上昇することもなかった。

2.1.1.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

2.1.1.2.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）で発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」で（Table 30）、「胃腸障害」及び「神経系障害」はプラセボ群より APR 30 BID 群で高く、「感染症および寄生虫症」は同程度であった。特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5 項に示す。これらの結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

Table 30: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した SOC 別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析）

System Organ Class[a]	Subjects as Initially Treated at Week 0		Apremilast Subjects as Treated
	Placebo (N=418) n (%)	APR 30 BID (N=832) n (%)	APR 30 BID (N=1184) n (%)
Any TEAE	240 (57.4)	574 (69.0)	795 (67.1)
胃腸障害	75 (17.9)	315 (37.9)	399 (33.7)
感染症および寄生虫症	109 (26.1)	247 (29.7)	344 (29.1)
神経系障害	51 (12.2)	159 (19.1)	205 (17.3)
筋骨格系および結合組織障害	41 (9.8)	101 (12.1)	141 (11.9)
傷害、中毒および処置合併症	24 (5.7)	57 (6.9)	84 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	29 (6.9)	52 (6.3)	65 (5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (3.3)	43 (5.2)	62 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (6.7)	46 (5.5)	59 (5.0)
代謝および栄養障害	11 (2.6)	44 (5.3)	58 (4.9)
精神障害	12 (2.9)	40 (4.8)	47 (4.0)
臨床検査	13 (3.1)	32 (3.8)	41 (3.5)
血管障害	11 (2.6)	18 (2.2)	26 (2.2)
腎および尿路障害	10 (2.4)	19 (2.3)	24 (2.0)
心臓障害	9 (2.2)	11 (1.3)	18 (1.5)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SOCs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0) and are sorted in descending order of subject incidence in the Apremilast Subjects as Treated column.

Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included. For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. A subject with multiple TEAEs within a SOC is counted once for that SOC.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.1.

投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を Table 31 に示す。発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛であり、前述の発現割合が高かった SOC の結果と一致していた。下痢、悪心、上気道感染、緊張性頭痛及び頭痛の発現割合はプラセボ群より APR 30 BID 群で高かった。この結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

Table 31: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0				Apremilast Subjects as Treated	
	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=832) SY=236.8		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	240 (57.4)	352.9	574 (69.0)	538.5	795 (67.1)	485.8
下痢	27 (6.5)	24.6	131 (15.7)	64.4	165 (13.9)	55.4
悪心	28 (6.7)	25.3	137 (16.5)	67.6	163 (13.8)	54.7
上気道感染	27 (6.5)	23.9	70 (8.4)	30.9	100 (8.4)	30.9
鼻咽頭炎	30 (7.2)	26.8	61 (7.3)	26.8	89 (7.5)	27.4
緊張性頭痛	14 (3.3)	12.4	61 (7.3)	27.5	85 (7.2)	26.8
頭痛	14 (3.3)	12.4	47 (5.6)	20.8	58 (4.9)	17.8
嘔吐	7 (1.7)	6.1	31 (3.7)	13.4	39 (3.3)	11.8
疲労	6 (1.4)	5.2	25 (3.0)	10.8	32 (2.7)	9.6
消化不良	4 (1.0)	3.5	25 (3.0)	10.8	31 (2.6)	9.4
食欲減退	4 (1.0)	3.5	23 (2.8)	9.9	28 (2.4)	8.4
軟便	1 (0.2)	0.9	21 (2.5)	9.0	26 (2.2)	7.8
関節痛	7 (1.7)	6.1	14 (1.7)	6.0	25 (2.1)	7.5
副鼻腔炎	6 (1.4)	5.2	18 (2.2)	7.7	25 (2.1)	7.5
背部痛	4 (1.0)	3.5	20 (2.4)	8.5	25 (2.1)	7.5
片頭痛	4 (1.0)	3.4	17 (2.0)	7.3	25 (2.1)	7.5
腹部不快感	6 (1.4)	5.2	19 (2.3)	8.2	25 (2.1)	7.5
排便回数増加	1 (0.2)	0.9	18 (2.2)	7.7	25 (2.1)	7.5
腹痛	6 (1.4)	5.2	17 (2.0)	7.3	22 (1.9)	6.6
不眠症	4 (1.0)	3.5	20 (2.4)	8.6	22 (1.9)	6.6
上腹部痛	4 (1.0)	3.5	19 (2.3)	8.2	22 (1.9)	6.6
高血圧	10 (2.4)	8.7	14 (1.7)	6.0	20 (1.7)	6.0
胃腸炎	9 (2.2)	7.8	13 (1.6)	5.5	20 (1.7)	6.0
乾癬	13 (3.1)	11.3	8 (1.0)	3.4	10 (0.8)	3.0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the Apremilast Subjects as Treated column.

Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included. For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.1.

2.1.1.2.1.2. 投与期間（Week 0～52）

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～52）の有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.2 に示す。

2.1.1.2.1.3. アプレミラスト投与期間

アプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象を Table 32 に示す。発現割合が高かった有害事象は投与期間（Week 0～16）と同様で、下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛であった。APR 30 BID 群でよくみられた有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間の方が投与期間（Week 0～16）（Table 31）より低く、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.3 に示す。

Table 32: アプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	988 (83.4)	238.9
上気道感染	230 (19.4)	14.5
下痢	204 (17.2)	12.5
鼻咽頭炎	196 (16.6)	11.9
悪心	195 (16.5)	12.0
緊張性頭痛	115 (9.7)	6.7
頭痛	85 (7.2)	4.6
背部痛	80 (6.8)	4.4
関節痛	71 (6.0)	3.8
高血圧	64 (5.4)	3.4
気管支炎	63 (5.3)	3.4
嘔吐	63 (5.3)	3.4
胃腸炎	59 (5.0)	3.2
副鼻腔炎	55 (4.6)	3.0
尿路感染	55 (4.6)	3.0
乾癬	52 (4.4)	2.7
片頭痛	48 (4.1)	2.6
消化不良	46 (3.9)	2.5
咳嗽	43 (3.6)	2.3
インフルエンザ	42 (3.5)	2.2
疲労	41 (3.5)	2.2
不眠症	41 (3.5)	2.2
腹痛	40 (3.4)	2.1
肉離れ	38 (3.2)	2.0
乾癬性関節症	38 (3.2)	2.0
ウイルス性胃腸炎	36 (3.0)	1.9
不安	34 (2.9)	1.8
食欲減退	32 (2.7)	1.7
うつ病	32 (2.7)	1.7
胃食道逆流性疾患	32 (2.7)	1.7

Table 32: アプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
四肢痛	32 (2.7)	1.7
靭帯捻挫	31 (2.6)	1.6
上腹部痛	30 (2.5)	1.6
転倒	30 (2.5)	1.6
腹部不快感	29 (2.4)	1.5
変形性関節症	28 (2.4)	1.5
歯膿瘍	28 (2.4)	1.5
浮動性めまい	27 (2.3)	1.4
軟便	27 (2.3)	1.4
排便回数増加	26 (2.2)	1.4
筋肉痛	24 (2.0)	1.3
季節性アレルギー	24 (2.0)	1.3

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0) and are sorted in descending order of subject incidence.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.3.

2.1.1.2.2. PsA Phase 3 併合解析

2.1.1.2.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」で（Table 33）、「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高く、用量反応性を示唆する傾向がみられた。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で明らかな差はなく、用量反応性もなかった。また、「臨床検査」及び「心臓障害」の発現割合もプラセボ群よりアプレミラスト群で高かった。これらの結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を Table 34 に示す。発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、頭痛及び上気道感染で、上述の発現割合が高かった SOC の結果と一致していた。これらの有害事象の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト合計で高かった。下痢、悪心及び頭痛の発現割合は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で高く、用量反応性が示唆された。上気道感染では用量反応性は認められなかった。これらの結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

投与期間（Week 0～16）のすべての有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.15.2.1（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 33: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した SOC 別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析）

System Organ Class[a]	Subjects as Initially Treated at Week 0				Apremilast Subjects as Treated		
	Placebo (N=671) n (%)	APR 20 BID (N=676) n (%)	APR 30 BID (N=672) n (%)	APR Total (N=1348) n (%)	APR 20 BID (N=972) n (%)	APR 30 BID (N=973) n (%)	APR Total (N=1945) n (%)
Any TEAE	292 (43.5)	351 (51.9)	366 (54.5)	717 (53.2)	475 (48.9)	518 (53.2)	993 (51.1)
胃腸障害	71 (10.6)	153 (22.6)	220 (32.7)	373 (27.7)	192 (19.8)	284 (29.2)	476 (24.5)
感染症および寄生虫症	107 (15.9)	111 (16.4)	111 (16.5)	222 (16.5)	163 (16.8)	146 (15.0)	309 (15.9)
神経系障害	42 (6.3)	68 (10.1)	97 (14.4)	165 (12.2)	85 (8.7)	124 (12.7)	209 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害	40 (6.0)	38 (5.6)	35 (5.2)	73 (5.4)	56 (5.8)	54 (5.5)	110 (5.7)
臨床検査	16 (2.4)	30 (4.4)	26 (3.9)	56 (4.2)	48 (4.9)	46 (4.7)	94 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	34 (5.1)	29 (4.3)	21 (3.1)	50 (3.7)	43 (4.4)	27 (2.8)	70 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (3.0)	34 (5.0)	24 (3.6)	58 (4.3)	43 (4.4)	30 (3.1)	73 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (3.6)	28 (4.1)	25 (3.7)	53 (3.9)	37 (3.8)	32 (3.3)	69 (3.5)
傷害、中毒および処置合併症	29 (4.3)	20 (3.0)	25 (3.7)	45 (3.3)	34 (3.5)	34 (3.5)	68 (3.5)
血管障害	19 (2.8)	19 (2.8)	21 (3.1)	40 (3.0)	27 (2.8)	40 (4.1)	67 (3.4)
代謝および栄養障害	14 (2.1)	28 (4.1)	16 (2.4)	44 (3.3)	39 (4.0)	27 (2.8)	66 (3.4)
精神障害	19 (2.8)	18 (2.7)	17 (2.5)	35 (2.6)	24 (2.5)	27 (2.8)	51 (2.6)
心臓障害	12 (1.8)	18 (2.7)	15 (2.2)	33 (2.4)	24 (2.5)	25 (2.6)	49 (2.5)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SOCs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. SOCs are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column for the Apremilast Subjects as Treated population.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.1.1, Table 3.15.2.1.

Table 34: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0								Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=676) SY=196.7		APR 30 BID (N=672) SY=192.3		APR Total (N=1348) SY=388.9		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	292 (43.5)	206.6	351 (51.9)	283.5	366 (54.5)	328.6	717 (53.2)	304.8	475 (48.9)	255.1	518 (53.2)	305.4	993 (51.1)	279.1
下痢	17 (2.5)	8.9	66 (9.8)	36.4	101 (15.0)	59.3	167 (12.4)	47.5	86 (8.8)	32.8	126 (12.9)	49.8	212 (10.9)	41.1
悪心	27 (4.0)	14.2	64 (9.5)	35.3	101 (15.0)	59.4	165 (12.2)	46.9	71 (7.3)	26.7	113 (11.6)	44.2	184 (9.5)	35.3
頭痛	24 (3.6)	12.7	44 (6.5)	23.6	66 (9.8)	36.8	110 (8.2)	30.1	54 (5.6)	20.0	78 (8.0)	29.4	132 (6.8)	24.7
上気道感染	16 (2.4)	8.4	31 (4.6)	16.2	27 (4.0)	14.4	58 (4.3)	15.3	42 (4.3)	15.2	37 (3.8)	13.5	79 (4.1)	14.4
嘔吐	5 (0.7)	2.6	16 (2.4)	8.3	21 (3.1)	11.1	37 (2.7)	9.7	17 (1.7)	6.1	29 (3.0)	10.5	46 (2.4)	8.3
鼻咽頭炎	13 (1.9)	6.7	16 (2.4)	8.2	15 (2.2)	7.9	31 (2.3)	8.1	27 (2.8)	9.7	17 (1.7)	6.1	44 (2.3)	7.9
高血圧	15 (2.2)	7.8	12 (1.8)	6.1	13 (1.9)	6.8	25 (1.9)	6.5	18 (1.9)	6.4	27 (2.8)	9.8	45 (2.3)	8.1
消化不良	8 (1.2)	4.2	19 (2.8)	9.9	11 (1.6)	5.8	30 (2.2)	7.8	21 (2.2)	7.6	20 (2.1)	7.2	41 (2.1)	7.4
上腹部痛	1 (0.1)	0.5	14 (2.1)	7.2	17 (2.5)	9.0	31 (2.3)	8.1	19 (2.0)	6.8	17 (1.7)	6.1	36 (1.9)	6.5
腹痛	8 (1.2)	4.1	9 (1.3)	4.6	16 (2.4)	8.5	25 (1.9)	6.5	14 (1.4)	5.0	19 (2.0)	6.9	33 (1.7)	5.9

APR= apremilast; BID= twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column for the Apremilast Subjects as Treated population.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.16.1.1, Table 3.16.2.1.

2.1.1.2.2.2. 投与期間（Week 0～24）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～24）の有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.1.2（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.15.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.1.2.2.3. 投与期間（Week 0～52）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～52）のすべての有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.1.3（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.15.2.3（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.1.2.2.4. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象を Table 35 に示す。発現割合が高かった有害事象は、投与期間（Week 0～16）と同様に下痢、悪心、上気道感染、頭痛及び鼻咽頭炎で、100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間の方が投与期間（Week 0～16）（Table 34）より低く、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.1.4（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.15.2.4（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 35: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	780 (80.2)	114.8	814 (83.7)	122.6	1594 (82.0)	118.6
下痢	133 (13.7)	6.9	162 (16.6)	8.2	295 (15.2)	7.6
悪心	107 (11.0)	5.4	161 (16.5)	8.1	268 (13.8)	6.7
上気道感染	134 (13.8)	7.0	119 (12.2)	5.8	253 (13.0)	6.4
頭痛	96 (9.9)	4.8	122 (12.5)	5.9	218 (11.2)	5.4
鼻咽頭炎	107 (11.0)	5.4	100 (10.3)	4.8	207 (10.6)	5.1
高血圧	70 (7.2)	3.4	75 (7.7)	3.5	145 (7.5)	3.5
気管支炎	62 (6.4)	3.0	72 (7.4)	3.3	134 (6.9)	3.2
副鼻腔炎	63 (6.5)	3.1	63 (6.5)	2.9	126 (6.5)	3.0
尿路感染	55 (5.7)	2.7	59 (6.1)	2.7	114 (5.9)	2.7
背部痛	54 (5.6)	2.6	47 (4.8)	2.1	101 (5.2)	2.4
咳嗽	38 (3.9)	1.8	46 (4.7)	2.1	84 (4.3)	2.0
関節痛	39 (4.0)	1.9	45 (4.6)	2.0	84 (4.3)	2.0
嘔吐	34 (3.5)	1.6	42 (4.3)	1.9	76 (3.9)	1.8
消化不良	39 (4.0)	1.9	36 (3.7)	1.6	75 (3.9)	1.7
インフルエンザ	43 (4.4)	2.1	32 (3.3)	1.4	75 (3.9)	1.7
うつ病	43 (4.4)	2.1	29 (3.0)	1.3	72 (3.7)	1.7
上腹部痛	30 (3.1)	1.4	40 (4.1)	1.8	70 (3.6)	1.6
胃食道逆流性疾患	31 (3.2)	1.5	38 (3.9)	1.7	69 (3.5)	1.6
腹痛	33 (3.4)	1.6	36 (3.7)	1.6	69 (3.5)	1.6
乾癬	36 (3.7)	1.7	33 (3.4)	1.5	69 (3.5)	1.6

Table 35: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3 n (%)	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3 EAIR per 100 SY	APR 30 BID (N=973) SY=2272.6 n (%)	APR 30 BID (N=973) SY=2272.6 EAIR per 100 SY	APR Total (N=1945) SY=4426.9 n (%)	APR Total (N=1945) SY=4426.9 EAIR per 100 SY
不眠症	31 (3.2)	1.5	34 (3.5)	1.5	65 (3.3)	1.5
咽頭炎	31 (3.2)	1.5	34 (3.5)	1.5	65 (3.3)	1.5
胃腸炎	37 (3.8)	1.8	27 (2.8)	1.2	64 (3.3)	1.5
疲労	32 (3.3)	1.5	31 (3.2)	1.4	63 (3.2)	1.5
高コレステロール血症	30 (3.1)	1.4	28 (2.9)	1.3	58 (3.0)	1.3
浮動性めまい	28 (2.9)	1.3	24 (2.5)	1.1	52 (2.7)	1.2
変形性関節症	27 (2.8)	1.3	24 (2.5)	1.1	51 (2.6)	1.2
不安	19 (2.0)	0.9	30 (3.1)	1.3	49 (2.5)	1.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (2.7)	1.2	20 (2.1)	0.9	46 (2.4)	1.1
転倒	19 (2.0)	0.9	24 (2.5)	1.1	43 (2.2)	1.0
気道感染	26 (2.7)	1.2	16 (1.6)	0.7	42 (2.2)	1.0
筋痙縮	20 (2.1)	0.9	21 (2.2)	0.9	41 (2.1)	0.9
鼻炎	13 (1.3)	0.6	27 (2.8)	1.2	40 (2.1)	0.9
口腔咽頭痛	22 (2.3)	1.0	18 (1.8)	0.8	40 (2.1)	0.9
ウイルス性胃腸炎	16 (1.6)	0.8	20 (2.1)	0.9	36 (1.9)	0.8
筋骨格痛	16 (1.6)	0.7	19 (2.0)	0.8	35 (1.8)	0.8
膀胱炎	20 (2.1)	0.9	12 (1.2)	0.5	32 (1.6)	0.7
貧血	11 (1.1)	0.5	20 (2.1)	0.9	31 (1.6)	0.7
発熱	22 (2.3)	1.0	7 (0.7)	0.3	29 (1.5)	0.7
腹部不快感	19 (2.0)	0.9	8 (0.8)	0.4	27 (1.4)	0.6
痔核	7 (0.7)	0.3	19 (2.0)	0.8	26 (1.3)	0.6

APR= apremilast; BID= twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Subjects with multiple TEAEs within a PT were counted once for that PT. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.16.2.4.

2.1.1.2.3. アプレミラスト併合解析

2.1.1.2.3.1. プラセボ対照期間

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を Table 36 に示す。発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎で、このうち下痢、悪心、頭痛及び上気道感染の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト合計で高く、下痢及び悪心には用量反応性が示唆された。発現割合が高かったその他の胃腸障害関連の有害事象（嘔吐、上腹部痛、消化不良及び腹痛等）でもアプレミラスト投与との関連性が示唆され、緊張性頭痛もプラセボ群よりアプレミラスト合計で高かった。

プラセボ対照期間のすべての有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.1 に示す。

Table 36: プラセボ対照期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	761 (53.9)	275.8	628 (62.9)	298.7	1098 (65.8)	388.0	1903 (65.4)	366.3
悪心	81 (5.7)	19.6	103 (10.3)	29.6	273 (16.4)	54.7	404 (13.9)	44.9
下痢	60 (4.3)	14.4	108 (10.8)	31.2	252 (15.1)	50.1	394 (13.5)	43.7
頭痛	67 (4.7)	16.2	89 (8.9)	25.3	133 (8.0)	24.7	258 (8.9)	27.4
上気道感染	55 (3.9)	13.1	59 (5.9)	16.2	126 (7.6)	22.8	199 (6.8)	20.4
鼻咽頭炎	84 (6.0)	20.1	58 (5.8)	15.8	93 (5.6)	16.7	180 (6.2)	18.4
嘔吐	18 (1.3)	4.2	27 (2.7)	7.3	62 (3.7)	11.0	95 (3.3)	9.6
緊張性頭痛	21 (1.5)	4.9	4 (0.4)	1.1	77 (4.6)	13.8	84 (2.9)	8.5
疲労	26 (1.8)	6.1	24 (2.4)	6.5	41 (2.5)	7.2	83 (2.9)	8.4
上腹部痛	14 (1.0)	3.3	27 (2.7)	7.3	45 (2.7)	8.0	79 (2.7)	8.0
消化不良	19 (1.3)	4.5	30 (3.0)	8.1	43 (2.6)	7.6	76 (2.6)	7.7
副鼻腔炎	22 (1.6)	5.2	20 (2.0)	5.3	36 (2.2)	6.3	61 (2.1)	6.1
浮動性めまい	23 (1.6)	5.4	18 (1.8)	4.8	32 (1.9)	5.6	58 (2.0)	5.8
高血圧	30 (2.1)	7.1	23 (2.3)	6.2	29 (1.7)	5.1	55 (1.9)	5.5
腹痛	16 (1.1)	3.7	15 (1.5)	4.0	35 (2.1)	6.2	54 (1.9)	5.4
食欲減退	7 (0.5)	1.6	16 (1.6)	4.3	35 (2.1)	6.2	53 (1.8)	5.3
咳嗽	18 (1.3)	4.2	20 (2.0)	5.3	31 (1.9)	5.5	53 (1.8)	5.3
気管支炎	11 (0.8)	2.6	21 (2.1)	5.6	23 (1.4)	4.0	47 (1.6)	4.7
乾癬	34 (2.4)	8.0	14 (1.4)	3.7	13 (0.8)	2.3	31 (1.1)	3.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 were included for apremilast-treated subjects in these studies. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.12.1.2.1.

2.1.1.2.3.2. アプレミラスト投与期間

アプレミラスト併合解析でのアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を Table 37 に示す。発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間と同様で、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.2 に示す。

Table 37: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	1124 (77.5)	144.2	1966 (83.4)	174.0	3311 (81.0)	170.2
下痢	183 (12.6)	8.5	389 (16.5)	10.3	614 (15.0)	10.2
悪心	166 (11.4)	7.5	394 (16.7)	10.4	601 (14.7)	9.8
上気道感染	168 (11.6)	7.8	381 (16.2)	10.0	569 (13.9)	9.4
鼻咽頭炎	163 (11.2)	7.4	315 (13.4)	8.1	525 (12.8)	8.4
頭痛	157 (10.8)	7.1	226 (9.6)	5.6	428 (10.5)	6.7
高血圧	85 (5.9)	3.7	144 (6.1)	3.5	237 (5.8)	3.6
気管支炎	75 (5.2)	3.2	138 (5.9)	3.3	217 (5.3)	3.3
背部痛	62 (4.3)	2.7	132 (5.6)	3.1	203 (5.0)	3.1
副鼻腔炎	72 (5.0)	3.1	124 (5.3)	3.0	203 (5.0)	3.1
尿路感染	62 (4.3)	2.7	121 (5.1)	2.9	188 (4.6)	2.8
関節痛	50 (3.4)	2.1	121 (5.1)	2.9	179 (4.4)	2.7
嘔吐	54 (3.7)	2.3	115 (4.9)	2.7	178 (4.4)	2.6
胃腸炎	49 (3.4)	2.1	94 (4.0)	2.2	151 (3.7)	2.2
緊張性頭痛	8 (0.6)	0.3	138 (5.9)	3.3	150 (3.7)	2.2
咳嗽	51 (3.5)	2.2	96 (4.1)	2.3	150 (3.7)	2.2
消化不良	54 (3.7)	2.3	92 (3.9)	2.2	150 (3.7)	2.2
疲労	49 (3.4)	2.1	77 (3.3)	1.8	145 (3.5)	2.1
乾癬	48 (3.3)	2.0	87 (3.7)	2.0	143 (3.5)	2.1
インフルエンザ	51 (3.5)	2.2	80 (3.4)	1.9	139 (3.4)	2.1
上腹部痛	43 (3.0)	1.8	78 (3.3)	1.8	129 (3.2)	1.9
不眠症	42 (2.9)	1.8	78 (3.3)	1.8	125 (3.1)	1.8
腹痛	42 (2.9)	1.8	78 (3.3)	1.8	124 (3.0)	1.8
胃食道逆流性疾患	37 (2.6)	1.6	72 (3.1)	1.7	111 (2.7)	1.6
うつ病	47 (3.2)	2.0	63 (2.7)	1.5	111 (2.7)	1.6
浮動性めまい	37 (2.6)	1.6	56 (2.4)	1.3	103 (2.5)	1.5
片頭痛	20 (1.4)	0.8	72 (3.1)	1.7	99 (2.4)	1.5
乾癬性関節症	33 (2.3)	1.4	53 (2.2)	1.2	98 (2.4)	1.4
不安	27 (1.9)	1.1	69 (2.9)	1.6	97 (2.4)	1.4
咽頭炎	39 (2.7)	1.7	56 (2.4)	1.3	97 (2.4)	1.4

Table 37: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
肉離れ	26 (1.8)	1.1	58 (2.5)	1.3	90 (2.2)	1.3
変形性関節症	34 (2.3)	1.4	53 (2.2)	1.2	87 (2.1)	1.3
ウイルス性上気道感染	31 (2.1)	1.3	46 (2.0)	1.1	85 (2.1)	1.2
転倒	27 (1.9)	1.1	55 (2.3)	1.3	84 (2.1)	1.2
高コレステロール血症	33 (2.3)	1.4	48 (2.0)	1.1	81 (2.0)	1.2
ウイルス性胃腸炎	19 (1.3)	0.8	59 (2.5)	1.4	80 (2.0)	1.2
食欲減退	20 (1.4)	0.8	55 (2.3)	1.3	78 (1.9)	1.1
四肢痛	23 (1.6)	1.0	53 (2.2)	1.2	77 (1.9)	1.1
靭帯捻挫	23 (1.6)	1.0	49 (2.1)	1.1	76 (1.9)	1.1
鼻炎	20 (1.4)	0.8	53 (2.2)	1.2	74 (1.8)	1.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (2.2)	1.4	34 (1.4)	0.8	68 (1.7)	1.0
歯膿瘍	16 (1.1)	0.7	46 (2.0)	1.1	63 (1.5)	0.9

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0, and sorted in order of decreasing subject incidence in the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.12.1.2.2.

2.1.1.2.4. 国内 PSOR-011 試験

2.1.1.2.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」で（Table 38）、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の有害事象の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高かった。

これらの結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を Table 39 に示す。発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感であり、上述の発現割合の高かった SOC の結果と一致していた。鼻咽頭炎及び下痢の発現割合にはアプレミラスト投与との関連性が認められたが、用量反応性はなかった。腹部不快感ではアプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた。これらの結果は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団と Apremilast Subjects as Treated 集団で同様であった。

投与期間（Week 0～16）のすべての有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.12.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 38: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した SOC 別の有害事象（国内 PSOR-011 試験）

System Organ Class[a]	Subjects as Initially Treated at Week 0				Apremilast Subjects as Treated		
	Placebo (N=84) n (%)	APR 20 BID (N=85) n (%)	APR 30 BID (N=85) n (%)	APR Total (N=170) n (%)	APR 20 BID (N=121) n (%)	APR 30 BID (N=120) n (%)	APR Total (N=241) n (%)
Any TEAE	35 (41.7)	49 (57.6)	44 (51.8)	93 (54.7)	62 (51.2)	55 (45.8)	117 (48.5)
感染症および寄生虫症	13 (15.5)	16 (18.8)	18 (21.2)	34 (20.0)	24 (19.8)	23 (19.2)	47 (19.5)
胃腸障害	8 (9.5)	14 (16.5)	17 (20.0)	31 (18.2)	19 (15.7)	18 (15.0)	37 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.1)	9 (10.6)	7 (8.2)	16 (9.4)	10 (8.3)	11 (9.2)	21 (8.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.8)	6 (7.1)	6 (7.1)	12 (7.1)	7 (5.8)	7 (5.8)	14 (5.8)
精神障害	0	4 (4.7)	3 (3.5)	7 (4.1)	4 (3.3)	4 (3.3)	8 (3.3)
神経系障害	3 (3.6)	4 (4.7)	2 (2.4)	6 (3.5)	5 (4.1)	3 (2.5)	8 (3.3)
臨床検査	2 (2.4)	5 (5.9)	2 (2.4)	7 (4.1)	6 (5.0)	2 (1.7)	8 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.8)	3 (3.5)	2 (2.4)	5 (2.9)	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (4.7)	6 (3.5)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.5)
血管障害	4 (4.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
肝胆道系障害	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
心臓障害	0	3 (3.5)	0	3 (1.8)	3 (2.5)	0	3 (1.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.2)
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SOCs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. SOCs are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column for the Apremilast Subjects as Treated population.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.1.1, Table 5.12.1.2.

Table 39: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（国内 PSOR-011 試験）

	Subjects as Initially Treated at Week 0								Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=85) SY=22.5		APR 30 BID (N=85) SY=24.0		APR Total (N=170) SY=46.4		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	35 (41.7)	201.2	49 (57.6)	340.1	44 (51.8)	290.2	93 (54.7)	314.5	62 (51.2)	269.5	55 (45.8)	237.8	117 (48.5)	253.6
鼻咽頭炎	7 (8.3)	31.5	10 (11.8)	49.0	10 (11.8)	45.4	20 (11.8)	47.1	15 (12.4)	49.1	13 (10.8)	41.0	28 (11.6)	45.0
下痢	0	0	5 (5.9)	23.5	5 (5.9)	21.7	10 (5.9)	22.6	6 (5.0)	18.9	5 (4.2)	15.0	11 (4.6)	16.9
腹部不快感	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	6 (7.1)	26.9	7 (4.1)	15.6	1 (0.8)	3.0	7 (5.8)	21.7	8 (3.3)	12.2
乾癬	2 (2.4)	8.6	3 (3.5)	13.4	4 (4.7)	16.7	7 (4.1)	15.1	4 (3.3)	12.1	4 (3.3)	11.7	8 (3.3)	11.9
不眠症	0	0	4 (4.7)	18.1	2 (2.4)	8.4	6 (3.5)	13.1	4 (3.3)	12.2	3 (2.5)	8.9	7 (2.9)	10.5
軟便	1 (1.2)	4.3	2 (2.4)	9.0	3 (3.5)	13.0	5 (2.9)	11.0	2 (1.7)	6.1	4 (3.3)	12.1	6 (2.5)	9.1
悪心	3 (3.6)	13.1	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.5	3 (1.8)	6.5	3 (2.5)	9.2	2 (1.7)	5.9	5 (2.1)	7.5
毛包炎	3 (3.6)	13.3	0	0	2 (2.4)	8.4	2 (1.2)	4.3	0	0	4 (3.3)	11.9	4 (1.7)	6.0
蕁麻疹	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	3 (2.5)	8.9	4 (1.7)	6.0
関節痛	1 (1.2)	4.3	0	0	2 (2.4)	8.4	2 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	2 (1.7)	5.9	3 (1.2)	4.5
頭痛	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.4	3 (1.8)	6.5	1 (0.8)	3.0	2 (1.7)	5.9	3 (1.2)	4.5
関節周囲炎	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.4	3 (1.8)	6.5	1 (0.8)	3.0	2 (1.7)	5.9	3 (1.2)	4.5
高血圧	3 (3.6)	13.0	2 (2.4)	9.0	1 (1.2)	4.2	3 (1.8)	6.5	2 (1.7)	6.1	1 (0.8)	2.9	3 (1.2)	4.5
腹部膨満	1 (1.2)	4.3	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3	0	0	2 (1.7)	5.9	2 (0.8)	3.0
肝機能異常	0	0	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3	0	0	2 (1.7)	5.9	2 (0.8)	3.0
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (2.4)	8.4	2 (1.2)	4.3	0	0	2 (1.7)	5.9	2 (0.8)	3.0
湿疹	2 (2.4)	8.7	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9	2 (0.8)	3.0
倦怠感	2 (2.4)	8.7	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9	2 (0.8)	3.0
発熱	1 (1.2)	4.3	2 (2.4)	9.0	0	0	2 (1.2)	4.3	2 (1.7)	6.1	0	0	2 (0.8)	3.0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.4)	9.0	0	0	2 (1.2)	4.3	2 (1.7)	6.1	0	0	2 (0.8)	3.0
末梢性浮腫	2 (2.4)	8.7	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2	0	0	1 (0.8)	2.9	1 (0.4)	1.5
高尿酸血症	2 (2.4)	8.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ	2 (2.4)	8.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column for the Apremilast Subjects as Treated population.

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

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.14.1.1, Table 5.14.1.2.

2.1.1.2.4.2. 投与期間（Week 0～52）

国内 PSOR-011 試験での投与期間（Week 0～52）のすべての有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.2.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.12.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.1.2.4.3. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象を Table 40 に示す。発現割合が高かった有害事象は投与期間（Week 0～16）と同様に鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感で、100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間の方が投与期間（Week 0～16）（Table 39）より低く、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.3.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.12.3.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 40: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	94 (77.7)	182.4	89 (74.2)	154.2	183 (75.9)	167.5
鼻咽頭炎	28 (23.1)	28.7	35 (29.2)	34.7	63 (26.1)	31.7
下痢	8 (6.6)	7.2	8 (6.7)	6.6	16 (6.6)	6.8
腹部不快感	3 (2.5)	2.6	8 (6.7)	6.8	11 (4.6)	4.7
乾癬	5 (4.1)	4.2	5 (4.2)	4.0	10 (4.1)	4.1
背部痛	4 (3.3)	3.4	5 (4.2)	4.0	9 (3.7)	3.8
インフルエンザ	6 (5.0)	5.2	3 (2.5)	2.4	9 (3.7)	3.7
毛包炎	3 (2.5)	2.6	5 (4.2)	4.1	8 (3.3)	3.3
接触性皮膚炎	2 (1.7)	1.7	5 (4.2)	4.1	7 (2.9)	2.9
湿疹	2 (1.7)	1.7	5 (4.2)	4.0	7 (2.9)	2.9
軟便	2 (1.7)	1.7	5 (4.2)	4.1	7 (2.9)	2.9
節足動物咬傷	3 (2.5)	2.6	4 (3.3)	3.2	7 (2.9)	2.9
不眠症	4 (3.3)	3.4	3 (2.5)	2.4	7 (2.9)	2.9
関節痛	5 (4.1)	4.4	2 (1.7)	1.6	7 (2.9)	2.9
挫傷	5 (4.1)	4.3	2 (1.7)	1.6	7 (2.9)	2.9
頭痛	1 (0.8)	0.8	5 (4.2)	4.0	6 (2.5)	2.5
足部白癬	1 (0.8)	0.9	5 (4.2)	4.0	6 (2.5)	2.5
蕁麻疹	2 (1.7)	1.7	4 (3.3)	3.3	6 (2.5)	2.5
悪心	3 (2.5)	2.6	3 (2.5)	2.4	6 (2.5)	2.5
高血圧	4 (3.3)	3.5	2 (1.7)	1.6	6 (2.5)	2.5
胃食道逆流性疾患	5 (4.1)	4.3	1 (0.8)	0.8	6 (2.5)	2.5
胃腸炎	2 (1.7)	1.7	3 (2.5)	2.4	5 (2.1)	2.1
便秘	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
肝機能異常	3 (2.5)	2.5	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
椎間板突出	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
皮膚乳頭腫	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
筋肉痛	0	0	4 (3.3)	3.2	4 (1.7)	1.7
四肢痛	1 (0.8)	0.9	3 (2.5)	2.4	4 (1.7)	1.7

Table 40: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
歯周炎	1 (0.8)	0.9	3 (2.5)	2.4	4 (1.7)	1.7
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0.9	3 (2.5)	2.4	4 (1.7)	1.7
関節炎	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.7
気管支炎	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.7
痛風	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.7
緊張性頭痛	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.6
腹部膨満	0	0	3 (2.5)	2.4	3 (1.2)	1.2
爪真菌症	0	0	3 (2.5)	2.4	3 (1.2)	1.2
血中尿酸増加	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
胆石症	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
転倒	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
胃潰瘍	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2

APR= apremilast; BID= twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Subjects with multiple TEAEs within a PT were counted once for that PT. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.14.3.2.

2.1.1.3. 重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象は軽度～中等度で、高度の有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト群で同程度であった。高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.1.3.1. PSOR Phase 3 併合解析

2.1.1.3.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の有害事象はほとんどが軽度～中等度で（Table 41）、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群で 3.6%、APR 30 BID 群で 3.4%であった。

Table 41: 投与期間（Week 0～16）の重症度別の有害事象の発現割合（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	Placebo[a] (N=418) n (%)	APR 30 BID (N=1184) n (%)
Any mild TEAE	126 (30.1)	427 (36.1)
Any moderate TEAE	99 (23.7)	328 (27.7)
Any severe TEAE	15 (3.6)	40 (3.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: For Apremilast Subjects as Treated, data are included for study Weeks 0 to 16 for subjects initially treated at Week 0 with apremilast and study Weeks 16 to 32 for subjects first treated with apremilast at Week 16.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.1.1, Table 1.17.1.3.

投与期間（Week 0～16）に発現割合が高かった下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛の多くは軽度であった（Table 42）。高度の事象は、下痢及び悪心はプラセボ群の各 1 名（0.2%）、APR 30 BID 群の各 3 名（0.3%）、頭痛は APR 30 BID 群の 4 名（0.3%）、緊張性頭痛及び上気道感染は APR 30 BID 群の各 1 名（0.1%）に発現し、いずれの投与群でも高度の鼻咽頭炎は報告されなかった。

投与期間（Week 0～16）のすべての有害事象を重症度別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.1.1（プラセボ群）及び Table 1.17.1.3（APR 30 BID 群：Apremilast Subject as Treated 集団）に示した。

Table 42: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=418)			APR 30 BID (N=1184)		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Any TEAE	126 (30.1)	99 (23.7)	15 (3.6)	427 (36.1)	328 (27.7)	40 (3.4)
下痢	22 (5.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	131 (11.1)	31 (2.6)	3 (0.3)
悪心	19 (4.5)	8 (1.9)	1 (0.2)	127 (10.7)	33 (2.8)	3 (0.3)
上気道感染	22 (5.3)	5 (1.2)	0	70 (5.9)	29 (2.4)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	24 (5.7)	6 (1.4)	0	62 (5.2)	27 (2.3)	0
緊張性頭痛	9 (2.2)	5 (1.2)	0	68 (5.7)	16 (1.4)	1 (0.1)
頭痛	10 (2.4)	4 (1.0)	0	39 (3.3)	15 (1.3)	4 (0.3)
嘔吐	4 (1.0)	3 (0.7)	0	17 (1.4)	20 (1.7)	2 (0.2)
疲労	6 (1.4)	0	0	28 (2.4)	4 (0.3)	0
消化不良	3 (0.7)	0	1 (0.2)	20 (1.7)	11 (0.9)	0
食欲減退	4 (1.0)	0	0	23 (1.9)	5 (0.4)	0
軟便	0	1 (0.2)	0	24 (2.0)	2 (0.2)	0
関節痛	4 (1.0)	3 (0.7)	0	17 (1.4)	8 (0.7)	0
副鼻腔炎	5 (1.2)	1 (0.2)	0	20 (1.7)	5 (0.4)	0
背部痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	16 (1.4)	9 (0.8)	0
片頭痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	13 (1.1)	11 (0.9)	1 (0.1)
腹部不快感	6 (1.4)	0	0	21 (1.8)	3 (0.3)	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.2)	0	0	23 (1.9)	2 (0.2)	0
腹痛	2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)	10 (0.8)	12 (1.0)	0
不眠症	3 (0.7)	1 (0.2)	0	15 (1.3)	6 (0.5)	1 (0.1)
上腹部痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	13 (1.1)	9 (0.8)	0
高血圧	4 (1.0)	5 (1.2)	1 (0.2)	15 (1.3)	5 (0.4)	0
胃腸炎	3 (0.7)	6 (1.4)	0	14 (1.2)	6 (0.5)	0
乾癬	1 (0.2)	10 (2.4)	2 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.
[b] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: For Apremilast Subjects as Treated, data are included for study Weeks 0 to 16 for subjects initially treated at Week 0 with apremilast and study Weeks 16 to 32 for subjects first treated with apremilast at Week 16.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 31 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR 30 BID column for the Apremilast Subjects as Treated population.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.1.1, Table 1.17.1.3.

2.1.1.3.1.2. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析では、アプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度～中等度で（Table 43）、APR 30 BID 群での高度の有害事象の発現割合は 10.8%であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団での高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は APR 30 BID 群で 7.0（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3）であり、投与期間（Week 0～16）では 12.0（Table 1.17.1.3）で、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

Table 43: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	APR 30 BID (N=1184) n (%)
Any mild TEAE	311 (26.3)
Any moderate TEAE	549 (46.4)
Any severe TEAE	128 (10.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3.

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象は、ほとんどが 1 名（0.1%）のみで発現した単発事象であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3）。アプレミラスト投与期間に発現割合が高かった下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎、緊張性頭痛及び頭痛の多くは軽度で（Table 44）、高度の事象は頭痛（0.4%）、下痢及び悪心（0.3%）、緊張性頭痛及び上気道感染（0.2%）であった。発現割合が 0.2%超であったその他の高度の有害事象は、乾癬（0.8%）、片頭痛（0.6%）、急性心筋梗塞（0.3%）、冠動脈疾患（0.3%）、不安定狭心症（0.3%）、背部痛（0.3%）、乾癬性関節症（0.3%）、嘔吐（0.3%）及び転倒（0.3%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3）。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を重症度別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3 に示す。

Table 44: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 30 BID (N=1184)		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Any TEAE	311 (26.3)	549 (46.4)	128 (10.8)
上気道感染	151 (12.8)	77 (6.5)	2 (0.2)
下痢	150 (12.7)	50 (4.2)	4 (0.3)
鼻咽頭炎	130 (11.0)	65 (5.5)	1 (0.1)
悪心	147 (12.4)	45 (3.8)	3 (0.3)
緊張性頭痛	82 (6.9)	31 (2.6)	2 (0.2)
頭痛	49 (4.1)	31 (2.6)	5 (0.4)
背部痛	47 (4.0)	30 (2.5)	3 (0.3)
関節痛	45 (3.8)	26 (2.2)	0
高血圧	42 (3.5)	22 (1.9)	0
気管支炎	21 (1.8)	40 (3.4)	2 (0.2)
嘔吐	34 (2.9)	26 (2.2)	3 (0.3)
胃腸炎	33 (2.8)	25 (2.1)	1 (0.1)
副鼻腔炎	32 (2.7)	22 (1.9)	1 (0.1)
尿路感染	31 (2.6)	24 (2.0)	0
乾癬	6 (0.5)	37 (3.1)	9 (0.8)
片頭痛	19 (1.6)	22 (1.9)	7 (0.6)
消化不良	31 (2.6)	15 (1.3)	0
咳嗽	38 (3.2)	5 (0.4)	0

Table 44: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 30 BID (N=1184)		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
インフルエンザ	21 (1.8)	19 (1.6)	2 (0.2)
疲労	35 (3.0)	6 (0.5)	0
不眠症	29 (2.4)	11 (0.9)	1 (0.1)
腹痛	17 (1.4)	23 (1.9)	0
肉離れ	20 (1.7)	17 (1.4)	1 (0.1)
乾癬性関節症	18 (1.5)	17 (1.4)	3 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	21 (1.8)	15 (1.3)	0
不安	22 (1.9)	12 (1.0)	0
食欲減退	26 (2.2)	6 (0.5)	0
うつ病	18 (1.5)	12 (1.0)	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	23 (1.9)	9 (0.8)	0
四肢痛	16 (1.4)	15 (1.3)	1 (0.1)
靭帯捻挫	20 (1.7)	11 (0.9)	0
上腹部痛	14 (1.2)	15 (1.3)	1 (0.1)
転倒	16 (1.4)	11 (0.9)	3 (0.3)
腹部不快感	23 (1.9)	5 (0.4)	1 (0.1)
変形性関節症	16 (1.4)	10 (0.8)	2 (0.2)
歯膿瘍	11 (0.9)	16 (1.4)	1 (0.1)
浮動性めまい	20 (1.7)	6 (0.5)	1 (0.1)
軟便	25 (2.1)	2 (0.2)	0
排便回数増加	24 (2.0)	2 (0.2)	0
筋肉痛	17 (1.4)	7 (0.6)	0
季節性アレルギー	14 (1.2)	9 (0.8)	1 (0.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 32.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.17.3.

2.1.1.3.2. PsA Phase 3 併合解析

2.1.1.3.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（Table 45）、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群で 3.4%、APR 20 BID 群で 3.1%、APR 30 BID 群が 3.6%であった。

Table 45: 投与期間（Week 0～16）の重症度別の有害事象の発現割合（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	Placebo[a] (N=671) n (%)	APR 20 BID (N=972) n (%)	APR 30 BID (N=973) n (%)	APR Total (N=1945) n (%)
Any mild TEAE	148 (22.1)	248 (25.5)	284 (29.2)	532 (27.4)
Any moderate TEAE	121 (18.0)	197 (20.3)	199 (20.5)	396 (20.4)
Any severe TEAE	23 (3.4)	30 (3.1)	35 (3.6)	65 (3.3)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Data up to 16 weeks after the apremilast start date were included regardless of when apremilast exposure started (Week 0, Week 16, or Week 24).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.1.A, Table 3.18.1.2.B, Table 3.18.1.2.C, Table 3.18.1.2.D.

投与期間（Week 0～16）では、発現割合が高かった下痢、悪心、頭痛及び上気道感染の多くは軽度で（Table 46）、高度の事象は、下痢（プラセボ群 0.1%、APR 20 BID 群 0.4%、APR 30 BID 群 0.3%）、悪心（0%、0.2%及び 0.3%）、頭痛（0.1%、0.2%及び 0.1%）であり、上気道感染の発現はなかった。

投与期間（Week 0～16）のすべての有害事象を重症度別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.1.A（プラセボ群）、Table 3.18.1.2.B（APR 20 BID 群：Apremilast Subjects as Treated 集団）及び Table 3.18.1.2.C（APR 30 BID 群：Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 46: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[b]	Placebo[a] (N=671)			APR 20 BID (N=972)			APR 30 BID (N=973)		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Any TEAE	148 (22.1)	121 (18.0)	23 (3.4)	248 (25.5)	197 (20.3)	30 (3.1)	284 (29.2)	199 (20.5)	35 (3.6)
下痢	10 (1.5)	6 (0.9)	1 (0.1)	62 (6.4)	20 (2.1)	4 (0.4)	95 (9.8)	28 (2.9)	3 (0.3)
悪心	16 (2.4)	11 (1.6)	0	53 (5.5)	16 (1.6)	2 (0.2)	86 (8.8)	24 (2.5)	3 (0.3)
頭痛	14 (2.1)	9 (1.3)	1 (0.1)	34 (3.5)	18 (1.9)	2 (0.2)	51 (5.2)	26 (2.7)	1 (0.1)
上気道感染	11 (1.6)	5 (0.7)	0	30 (3.1)	12 (1.2)	0	25 (2.6)	12 (1.2)	0
嘔吐	2 (0.3)	3 (0.4)	0	9 (0.9)	8 (0.8)	0	13 (1.3)	12 (1.2)	4 (0.4)
鼻咽頭炎	11 (1.6)	2 (0.3)	0	23 (2.4)	4 (0.4)	0	11 (1.1)	5 (0.5)	1 (0.1)
高血圧	11 (1.6)	4 (0.6)	0	12 (1.2)	5 (0.5)	1 (0.1)	17 (1.7)	9 (0.9)	1 (0.1)
消化不良	4 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.1)	18 (1.9)	2 (0.2)	1 (0.1)	14 (1.4)	6 (0.6)	0
上腹部痛	1 (0.1)	0	0	13 (1.3)	5 (0.5)	1 (0.1)	10 (1.0)	7 (0.7)	0
腹痛	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.6)	8 (0.8)	0	13 (1.3)	6 (0.6)	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

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

Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 34, and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column for the Apremilast Subjects as Treated population.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.1.A, Table 3.18.1.2.B, Table 3.18.1.2.C.

2.1.1.3.2.2. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析では、アプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度～中等度で（Table 47）、高度の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群で 11.2%、APR 30 BID 群で 11.0%であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、APR 20 BID 群が 5.4、APR 30 BID 群が 5.0 で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.B 及び Table 3.18.1.3.C）、Apremilast Subjects as Treated 集団での投与期間（Week 0～16）はそれぞれ 10.8 及び 12.7（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.2.B 及び Table 3.18.1.2.C）であり、曝露量の増加に伴って高度の有害事象の発現率が上昇することはなかった。

Table 47: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	APR 20 BID (N=972) n (%)	APR 30 BID (N=973) n (%)	APR Total (N=1945) n (%)
Any mild TEAE	252 (25.9)	258 (26.5)	510 (26.2)
Any moderate TEAE	419 (43.1)	449 (46.1)	868 (44.6)
Any severe TEAE	109 (11.2)	107 (11.0)	216 (11.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.B, Table 3.18.1.3.C, Table 3.18.1.3.D.

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象の多くは 1 名（0.1%）のみで発現した単発事象であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.D）。発現割合が高かった下痢、悪心、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎は多くが軽度で（Table 48）、高度の事象は、下痢（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群ともに 0.4%）、悪心（ともに 0.3%）、上気道感染（APR 20 BID 群 0.2%）、頭痛（APR 20 BID 群 0.5%、APR 30 BID 群 0.6%）であった。アプレミラスト合計での発現割合が 0.2%超であったその他の高度の有害事象は、関節痛（0.4%）、変形性関節症（0.4%）、乾癬性関節症（0.4%）、嘔吐（0.4%）、片頭痛（0.3%）、冠動脈疾患（0.3%）及び乾癬（0.3%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.D）。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を重症度別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.B（APR 20 BID 群）、Table 3.18.1.3.C（APR 30 BID 群）及び Table 3.18.1.3.D（アプレミラスト合計）に示す。

Table 48: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=972)			APR 30 BID (N=973)		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Any TEAE	252 (25.9)	419 (43.1)	109 (11.2)	258 (26.5)	449 (46.1)	107 (11.0)
下痢	90 (9.3)	39 (4.0)	4 (0.4)	117 (12.0)	41 (4.2)	4 (0.4)
悪心	76 (7.8)	28 (2.9)	3 (0.3)	119 (12.2)	39 (4.0)	3 (0.3)
上気道感染	73 (7.5)	59 (6.1)	2 (0.2)	67 (6.9)	52 (5.3)	0
頭痛	61 (6.3)	30 (3.1)	5 (0.5)	77 (7.9)	39 (4.0)	6 (0.6)
鼻咽頭炎	91 (9.4)	16 (1.6)	0	74 (7.6)	25 (2.6)	1 (0.1)
高血圧	43 (4.4)	25 (2.6)	2 (0.2)	51 (5.2)	23 (2.4)	1 (0.1)

Table 48: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=972)			APR 30 BID (N=973)		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
気管支炎	21 (2.2)	40 (4.1)	1 (0.1)	28 (2.9)	41 (4.2)	3 (0.3)
副鼻腔炎	37 (3.8)	25 (2.6)	1 (0.1)	35 (3.6)	28 (2.9)	0
尿路感染	33 (3.4)	21 (2.2)	1 (0.1)	33 (3.4)	26 (2.7)	0
背部痛	26 (2.7)	26 (2.7)	2 (0.2)	20 (2.1)	26 (2.7)	1 (0.1)
咳嗽	27 (2.8)	11 (1.1)	0	37 (3.8)	9 (0.9)	0
関節痛	17 (1.7)	21 (2.2)	1 (0.1)	19 (2.0)	19 (2.0)	7 (0.7)
嘔吐	19 (2.0)	12 (1.2)	3 (0.3)	24 (2.5)	14 (1.4)	4 (0.4)
消化不良	32 (3.3)	6 (0.6)	1 (0.1)	20 (2.1)	16 (1.6)	0
インフルエンザ	18 (1.9)	21 (2.2)	4 (0.4)	17 (1.7)	15 (1.5)	0
うつ病	23 (2.4)	17 (1.7)	3 (0.3)	14 (1.4)	15 (1.5)	0
上腹部痛	18 (1.9)	10 (1.0)	2 (0.2)	23 (2.4)	15 (1.5)	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	17 (1.7)	13 (1.3)	1 (0.1)	22 (2.3)	16 (1.6)	0
腹痛	16 (1.6)	16 (1.6)	1 (0.1)	25 (2.6)	10 (1.0)	1 (0.1)
乾癬	15 (1.5)	18 (1.9)	3 (0.3)	15 (1.5)	16 (1.6)	2 (0.2)
不眠症	19 (2.0)	11 (1.1)	1 (0.1)	19 (2.0)	15 (1.5)	0
咽頭炎	15 (1.5)	16 (1.6)	0	18 (1.8)	16 (1.6)	0
胃腸炎	23 (2.4)	14 (1.4)	0	14 (1.4)	13 (1.3)	0
疲労	18 (1.9)	14 (1.4)	0	15 (1.5)	13 (1.3)	3 (0.3)
高コレステロール血症	22 (2.3)	8 (0.8)	0	16 (1.6)	12 (1.2)	0
浮動性めまい	16 (1.6)	10 (1.0)	2 (0.2)	14 (1.4)	10 (1.0)	0
変形性関節症	10 (1.0)	14 (1.4)	3 (0.3)	9 (0.9)	10 (1.0)	5 (0.5)
不安	7 (0.7)	11 (1.1)	1 (0.1)	18 (1.8)	12 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.4)	11 (1.1)	1 (0.1)	12 (1.2)	7 (0.7)	1 (0.1)
転倒	11 (1.1)	8 (0.8)	0	11 (1.1)	10 (1.0)	3 (0.3)
気道感染	18 (1.9)	8 (0.8)	0	12 (1.2)	4 (0.4)	0
筋痙縮	10 (1.0)	10 (1.0)	0	13 (1.3)	7 (0.7)	1 (0.1)
鼻炎	12 (1.2)	1 (0.1)	0	21 (2.2)	6 (0.6)	0
口腔咽頭痛	19 (2.0)	3 (0.3)	0	15 (1.5)	3 (0.3)	0
ウイルス性胃腸炎	10 (1.0)	6 (0.6)	0	13 (1.3)	6 (0.6)	1 (0.1)
筋骨格痛	8 (0.8)	8 (0.8)	0	7 (0.7)	10 (1.0)	2 (0.2)
膀胱炎	9 (0.9)	11 (1.1)	0	6 (0.6)	6 (0.6)	0
貧血	5 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.1)	10 (1.0)	10 (1.0)	0
発熱	17 (1.7)	4 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 35 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.18.1.3.B, Table 3.18.1.3.C.

2.1.1.3.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析のアプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度～中等度で（Table 49）、高度の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群が 10.2%、APR 30 BID 群が 11.0%であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団での高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、APR 20 BID 群が 6.5、APR 30 BID 群が 6.3 で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.15.2.D 及び Table 4.15.2.F）、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のプラセボ対照期間はそれぞれ 9.9 及び 13.7（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.15.1.D 及び Table 4.15.1.F）であり、曝露量の増加に伴って高度の有害事象の発現率が上昇することはなかった。

Table 49: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	APR 20 BID N=1450 n (%)	APR 30 BID N=2357 n (%)	APR Total N=4089 n (%)
Any mild TEAE	379 (26.1)	623 (26.4)	1084 (26.5)
Any moderate TEAE	597 (41.2)	1082 (45.9)	1789 (43.8)
Any severe TEAE	148 (10.2)	259 (11.0)	436 (10.7)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.15.2.D, Table 4.15.2.F, Table 4.15.2.G.

発現割合が高かった下痢、悪心、上気道感染、鼻咽頭炎及び頭痛の多くは軽度で（Table 50）、高度の事象は、下痢（APR 20 BID 群 0.3%、APR 30 BID 群 0.4%）、悪心（それぞれ 0.2%及び 0.3%）、上気道感染（0.1%及び 0.1%）、鼻咽頭炎（0%、0.1%）、頭痛（0.4%及び 0.6%）であった。アプレミラスト合計で発現割合が 0.2%超であったその他の高度の有害事象は乾癬性関節症（0.5%）、乾癬（0.4%）、片頭痛（0.3%）及び嘔吐（0.3%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.15.2.G）。

プラセボ対照期間のすべての有害事象を重症度別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.15.1.A（プラセボ群）、Table 4.15.1.B（APR 10 BID 群）、Table 4.15.1.C（APR 20 QD 群）、Table 4.15.1.D（APR 20 BID 群）、Table 4.15.1.E（APR 40 QD 群）、Table 4.15.1.F（APR 30 BID 群）及び Table 4.15.1.G（アプレミラスト合計）に示す。

Table 50: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID N=1450 n (%)			APR 30 BID N=2357 n (%)		
Preferred term[a]	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Any TEAE	379 (26.1)	597 (41.2)	148 (10.2)	623 (26.4)	1082 (45.9)	259 (11.0)
下痢	126 (8.7)	53 (3.7)	4 (0.3)	284 (12.0)	96 (4.1)	9 (0.4)
悪心	122 (8.4)	41 (2.8)	3 (0.2)	295 (12.5)	92 (3.9)	7 (0.3)
上気道感染	96 (6.6)	70 (4.8)	2 (0.1)	237 (10.1)	142 (6.0)	2 (0.1)
鼻咽頭炎	134 (9.2)	29 (2.0)	0	219 (9.3)	94 (4.0)	2 (0.1)
頭痛	93 (6.4)	58 (4.0)	6 (0.4)	135 (5.7)	78 (3.3)	13 (0.6)
高血圧	48 (3.3)	33 (2.3)	4 (0.3)	93 (3.9)	50 (2.1)	1 (0.0)
気管支炎	26 (1.8)	48 (3.3)	1 (0.1)	50 (2.1)	83 (3.5)	5 (0.2)
背部痛	30 (2.1)	30 (2.1)	2 (0.1)	70 (3.0)	57 (2.4)	5 (0.2)
副鼻腔炎	39 (2.7)	31 (2.1)	2 (0.1)	70 (3.0)	53 (2.2)	1 (0.0)
尿路感染	37 (2.6)	24 (1.7)	1 (0.1)	68 (2.9)	53 (2.2)	0
関節痛	24 (1.7)	25 (1.7)	1 (0.1)	67 (2.8)	46 (2.0)	8 (0.3)
嘔吐	29 (2.0)	22 (1.5)	3 (0.2)	63 (2.7)	44 (1.9)	8 (0.3)
胃腸炎	31 (2.1)	17 (1.2)	1 (0.1)	50 (2.1)	43 (1.8)	1 (0.0)
緊張性頭痛	5 (0.3)	3 (0.2)	0	97 (4.1)	39 (1.7)	2 (0.1)
咳嗽	37 (2.6)	14 (1.0)	0	82 (3.5)	14 (0.6)	0
消化不良	43 (3.0)	10 (0.7)	1 (0.1)	59 (2.5)	33 (1.4)	0
疲労	27 (1.9)	22 (1.5)	0	54 (2.3)	20 (0.8)	3 (0.1)
乾癬	20 (1.4)	24 (1.7)	4 (0.3)	21 (0.9)	55 (2.3)	11 (0.5)
インフルエンザ	24 (1.7)	23 (1.6)	4 (0.3)	39 (1.7)	39 (1.7)	2 (0.1)
上腹部痛	25 (1.7)	16 (1.1)	2 (0.1)	39 (1.7)	36 (1.5)	3 (0.1)
不眠症	28 (1.9)	13 (0.9)	1 (0.1)	50 (2.1)	26 (1.1)	2 (0.1)
腹痛	20 (1.4)	21 (1.4)	1 (0.1)	42 (1.8)	34 (1.4)	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	19 (1.3)	17 (1.2)	1 (0.1)	46 (2.0)	26 (1.1)	0
うつ病	26 (1.8)	18 (1.2)	3 (0.2)	33 (1.4)	28 (1.2)	2 (0.1)
浮動性めまい	21 (1.4)	14 (1.0)	2 (0.1)	39 (1.7)	16 (0.7)	1 (0.0)
片頭痛	6 (0.4)	11 (0.8)	3 (0.2)	25 (1.1)	37 (1.6)	10 (0.4)
乾癬性関節症	3 (0.2)	23 (1.6)	7 (0.5)	20 (0.8)	26 (1.1)	7 (0.3)
不安	13 (0.9)	12 (0.8)	2 (0.1)	42 (1.8)	27 (1.1)	0
咽頭炎	20 (1.4)	19 (1.3)	0	32 (1.4)	24 (1.0)	0
肉離れ	13 (0.9)	13 (0.9)	0	28 (1.2)	29 (1.2)	1 (0.0)
変形性関節症	14 (1.0)	17 (1.2)	3 (0.2)	25 (1.1)	21 (0.9)	7 (0.3)
ウイルス性上気道感染	21 (1.4)	10 (0.7)	0	22 (0.9)	23 (1.0)	1 (0.0)
転倒	15 (1.0)	11 (0.8)	1 (0.1)	27 (1.1)	22 (0.9)	6 (0.3)
高コレステロール血症	25 (1.7)	8 (0.6)	0	31 (1.3)	17 (0.7)	0
ウイルス性胃腸炎	12 (0.8)	7 (0.5)	0	35 (1.5)	23 (1.0)	1 (0.0)
食欲減退	13 (0.9)	6 (0.4)	1 (0.1)	44 (1.9)	10 (0.4)	1 (0.0)
四肢痛	13 (0.9)	9 (0.6)	1 (0.1)	22 (0.9)	28 (1.2)	3 (0.1)
靭帯捻挫	17 (1.2)	6 (0.4)	0	29 (1.2)	20 (0.8)	0
鼻炎	18 (1.2)	2 (0.1)	0	42 (1.8)	11 (0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (1.4)	11 (0.8)	1 (0.1)	21 (0.9)	10 (0.4)	3 (0.1)
歯膿瘍	6 (0.4)	9 (0.6)	1 (0.1)	14 (0.6)	31 (1.3)	1 (0.0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 37 and sorted in descending order of subject incidence in the APR Total column.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.15.2.D, Table 4.15.2.F.

2.1.1.3.4. 国内 PSOR-011 試験

2.1.1.3.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（Table 51）、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群が 1.2%、APR 20 BID 群が 3.3%で、APR 30 BID 群では発現しなかった。

Table 51: 投与期間（Week 0～16）の重症度別の有害事象の発現割合（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	Placebo[a] (N=84) n (%)	APR 20 BID (N=121) n (%)	APR 30 BID (N=120) n (%)	APR Total (N=241) n (%)
Any mild TEAE	18 (21.4)	35 (28.9)	40 (33.3)	75 (31.1)
Any moderate TEAE	16 (19.0)	23 (19.0)	15 (12.5)	38 (15.8)
Any severe TEAE	1 (1.2)	4 (3.3)	0	4 (1.7)

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Phase (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.1, Table 5.17.1.3, Table 5.17.1.6, Table 5.17.1.9.

発現割合が高かった鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感はすべて軽度～中等度であった（Table 52）。投与期間（Week 0～16）で高度の有害事象は、プラセボ群の 1 名（乾癬）及び APR 20 BID 群の 4 名（細菌性関節炎、脳出血、胆石症及び冠動脈狭窄各 1 件）に発現した。APR 30 BID 群には重症度が高度の有害事象は発現しなかった。

投与期間（Week 0～16）のすべての有害事象を重症度別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.1（プラセボ群）、Table 5.17.1.3（APR 20 BID 群：Apremilast Subjects as Treated 集団）及び Table 5.17.1.6（APR 30 BID 群：Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 52: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[b]	Placebo[a] (N=84)			APR 20 BID (N=121)			APR 30 BID (N=120)		
	Mild n (%)	Mod n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Mod n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Mod n (%)	Severe n (%)
Any TEAE	18 (21.4)	16 (19.0)	1 (1.2)	35 (28.9)	23 (19.0)	4 (3.3)	40 (33.3)	15 (12.5)	0
鼻咽頭炎	7 (8.3)	0	0	13 (10.7)	2 (1.7)	0	11 (9.2)	2 (1.7)	0
下痢	0	0	0	6 (5.0)	0	0	5 (4.2)	0	0
腹部不快感	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)	0	6 (5.0)	1 (0.8)	0
乾癬	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	4 (3.3)	0	0	4 (3.3)	0
不眠症	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.8)	0
軟便	1 (1.2)	0	0	2 (1.7)	0	0	4 (3.3)	0	0
悪心	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (2.5)	0	0	2 (1.7)	0	0
毛包炎	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	4 (3.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)	0
関節痛	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
頭痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.7)	0	0
関節周囲炎	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高血圧	1 (1.2)	2 (2.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
腹部膨満	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	2 (1.7)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
湿疹	0	2 (2.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
倦怠感	2 (2.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
発熱	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	2 (1.7)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
高尿酸血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; Mod = moderate; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary of Regulatory Activities Version 18.0. A subject with multiple occurrences of a TEAE is counted only once according to maximum severity in the preferred term category. Preferred terms listed are those observed in ≥ 2% of subjects in any treatment group overall (identified in Table 39).

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.1, Table 5.17.1.3, Table 5.17.1.6.

2.1.1.3.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験のアプレミラスト投与期間の有害事象はほとんどが軽度又は中等度で（Table 53）、高度の有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 5.8%（APR 20 BID 群が 9.9%、APR 30 BID 群が 1.7%）であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の高度の有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト合計で 5.8 であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.10）、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）では 6.0（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.9）で、曝露量の増加に伴って高度の有害事象の発現率が上昇することはなかった。

Table 53: アプレミラスト投与期間の重症度別の有害事象の発現割合（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Severity	APR 20 BID (N=121) n (%)	APR 30 BID (N=120) n (%)	APR Total (N=241) n (%)
Any mild TEAE	43 (35.5)	52 (43.3)	95 (39.4)
Any moderate TEAE	39 (32.2)	35 (29.2)	74 (30.7)
Any severe TEAE	12 (9.9)	2 (1.7)	14 (5.8)

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.4, Table 5.17.1.7, Table 5.17.1.10.

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象のほとんどは 1 名（0.4%）のみで発現した単発事象であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.10）。発現割合が高かった鼻咽頭炎、下痢及び腹部不快感はいずれも軽度又は中等度で（Table 54）、高度の事象はなかった。アプレミラスト合計で 2 名以上に発現したその他の高度の有害事象は肺炎及び胆石症（それぞれ 2 名 0.8%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.10）。

アプレミラスト投与期間のすべての有害事象を重症度別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.4（APR 20 BID 群）、Table 5.17.1.7（APR 30 BID 群）及び Table 5.17.1.10（アプレミラスト合計）に示す。

Table 54: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した重症度別の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 20 BID N=121			APR 30 BID N=120		
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Any TEAE	43 (35.5)	39 (32.2)	12 (9.9)	52 (43.3)	35 (29.2)	2 (1.7)
鼻咽頭炎	22 (18.2)	6 (5.0)	0	27 (22.5)	8 (6.7)	0
下痢	8 (6.6)	0	0	5 (4.2)	3 (2.5)	0
腹部不快感	1 (0.8)	2 (1.7)	0	7 (5.8)	1 (0.8)	0
乾癬	0	4 (3.3)	1 (0.8)	0	5 (4.2)	0
背部痛	4 (3.3)	0	0	5 (4.2)	0	0
インフルエンザ	4 (3.3)	2 (1.7)	0	1 (0.8)	2 (1.7)	0
毛包炎	1 (0.8)	2 (1.7)	0	4 (3.3)	1 (0.8)	0
接触性皮膚炎	2 (1.7)	0	0	4 (3.3)	1 (0.8)	0
湿疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (2.5)	2 (1.7)	0
軟便	2 (1.7)	0	0	5 (4.2)	0	0
節足動物咬傷	1 (0.8)	2 (1.7)	0	4 (3.3)	0	0
不眠症	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.8)	0
関節痛	4 (3.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
挫傷	4 (3.3)	1 (0.8)	0	2 (1.7)	0	0
頭痛	1 (0.8)	0	0	5 (4.2)	0	0
足部白癬	1 (0.8)	0	0	4 (3.3)	1 (0.8)	0
蕁麻疹	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0
悪心	3 (2.5)	0	0	3 (2.5)	0	0
高血圧	3 (2.5)	1 (0.8)	0	2 (1.7)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)	3 (2.5)	0	1 (0.8)	0	0
胃腸炎	2 (1.7)	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	0
便秘	3 (2.5)	0	0	2 (1.7)	0	0
肝機能異常	3 (2.5)	0	0	2 (1.7)	0	0
椎間板突出	0	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚乳頭腫	3 (2.5)	0	0	2 (1.7)	0	0
筋肉痛	0	0	0	4 (3.3)	0	0
四肢痛	1 (0.8)	0	0	3 (2.5)	0	0
歯周炎	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	3 (2.5)	0	0
関節炎	2 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
気管支炎	1 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0	0
痛風	2 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
緊張性頭痛	2 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
腹部膨満	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)	0
爪真菌症	0	0	0	3 (2.5)	0	0
血中尿酸増加	3 (2.5)	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.8)	0	2 (1.7)	0	0	0
転倒	3 (2.5)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. A subject with multiple occurrences of a TEAE is counted only once according to maximum severity in the preferred term category. Preferred terms listed are those observed in ≥ 2% of subjects in any treatment group overall (identified in Table 40).

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE at the maximum severity. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.17.1.4, Table 5.17.1.7.

2.1.1.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象（治験担当医師による評価）

2.1.1.4.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での治験薬との関連性が否定できない有害事象を、投与期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.16.1、アプレミラスト投与期間は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.16.3 に示す。

投与期間（Week 0～16）の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群が 20.8%、APR 30 BID 群が 35.6%で、発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象は悪心（5.3%、12.2%）及び下痢（4.3%、11.9%）であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間が 45.6、投与期間（Week 0～16）が 177.1 であり、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.1.4.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析での治験薬との関連性が否定できない有害事象を、投与期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.19.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.19.2.1（Apremilast Subjects as Treated 集団）に、アプレミラスト投与期間はそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.19.1.4 及び Table 3.19.2.4 に示す。

投与期間（Week 0～16）の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群が 16.4%、APR 20 BID 群が 22.6%、APR 30 BID 群が 30.3%であり、発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象は下痢（1.6%、6.8%、10.8%）、悪心（2.7%、5.8%、9.7%）及び頭痛（2.7%、4.0%、5.3%）であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間が 27.0、投与期間（Week 0～16）が 113.8 であり、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.1.4.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析での治験薬との関連性が否定できない有害事象を、プラセボ対照期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.14.1.1.1（Apremilast Subjects as Treated 集団）、アプレミラスト投与期間は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.14.1.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

プラセボ対照期間（Week 0～16）の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群が 19.8%、アプレミラスト合計が 34.6%であり、発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象は悪心（4.0%、11.6%）、下痢（2.7%、10.8%）及び頭痛（2.7%、5.7%）であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間が 36.0、プラセボ対照期間（Week 0～16）が 136.1 であり、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.1.4.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験での治験薬との関連性が否定できない有害事象を、投与期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.16.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.16.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）、アプレミラスト投与期間はそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.16.3.1 及び Table 5.16.3.2 に示す。

投与期間（Week 0～16）の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群が 9.5%、アプレミラスト合計が 21.2%（APR 20 BID 群 19.8%、APR 30 BID 群 22.5%）であり、発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象は腹部不快感（プラセボ群 0%、APR 20 BID 群 0%、APR 30 BID 群 5.8%）であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト投与期間が 37.1、投与期間（Week 0～16）が 89.6 であり、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.1.5. 長期投与

投与期間ごとの発現割合は、各投与期間に新たに発現した有害事象の発現割合とし、それまでの期間に発現した有害事象は含まず、ある期間の終了時に継続している有害事象は次の期間には含めなかった。

アプレミラストの曝露量の増加に関連するような新たな傾向はみられず、長期投与による蓄積毒性を示す有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.1.5.1. PSOR Phase 3 併合解析

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上（Table 32）の有害事象について各投与期間に新たに発現した割合を、Table 55（～Week 24）、Table 56（Week 24～91）及び Table 57（Week 91～260）に示す。プラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）のプラセボ群の有害事象発現割合を比較参照として合わせて示した。また、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者に発現した有害事象はプラセボ群とアプレミラスト群それぞれの初発時に含めた。

アプレミラストの曝露量の増加に関連するような新たな傾向はみられなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.15.1 及び Table 1.15.3）。

Table 55: アプレミラスト投与期間（～Week 24）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval							
	< 4 Weeks		4 to < 8 Weeks		8 to < 12 Weeks		12 to < 24 Weeks	
Preferred Term[a]	Placebo m=418 n (%)	APR 30 BID m=1184 n (%)	Placebo m=397 n (%)	APR 30 BID m=1137 n (%)	Placebo m=377 n (%)	APR 30 BID m=1101 n (%)	Placebo m=363 n (%)	APR 30 BID m=1072 n (%)
Any TEAE	154 (36.8)	540 (45.6)	84 (21.2)	309 (27.2)	63 (16.7)	260 (23.6)	77 (21.2)	500 (46.6)
上気道感染	8 (1.9)	27 (2.3)	5 (1.3)	24 (2.1)	7 (1.9)	23 (2.1)	7 (1.9)	69 (6.4)
下痢	20 (4.8)	137 (11.6)	6 (1.5)	17 (1.5)	1 (0.3)	15 (1.4)	3 (0.8)	22 (2.1)
鼻咽頭炎	13 (3.1)	23 (1.9)	6 (1.5)	25 (2.2)	5 (1.3)	27 (2.5)	10 (2.8)	63 (5.9)
悪心	24 (5.7)	139 (11.7)	4 (1.0)	23 (2.0)	1 (0.3)	8 (0.7)	1 (0.3)	19 (1.8)
緊張性頭痛	12 (2.9)	66 (5.6)	0	16 (1.4)	0	9 (0.8)	2 (0.6)	19 (1.8)
頭痛	13 (3.1)	47 (4.0)	2 (0.5)	8 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.5)	0	11 (1.0)
背部痛	2 (0.5)	6 (0.5)	1 (0.3)	8 (0.7)	0	6 (0.5)	2 (0.6)	21 (2.0)
関節痛	2 (0.5)	9 (0.8)	1 (0.3)	7 (0.6)	4 (1.1)	5 (0.5)	1 (0.3)	15 (1.4)
高血圧	3 (0.7)	7 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.4)	4 (1.1)	6 (0.5)	1 (0.3)	10 (0.9)
気管支炎	0	3 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.4)	0	1 (0.1)	0	16 (1.5)
嘔吐	6 (1.4)	27 (2.3)	2 (0.5)	6 (0.5)	0	5 (0.5)	1 (0.3)	14 (1.3)
胃腸炎	0	6 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.4)	1 (0.3)	5 (0.5)	4 (1.1)	11 (1.0)
副鼻腔炎	3 (0.7)	5 (0.4)	1 (0.3)	8 (0.7)	3 (0.8)	7 (0.6)	0	18 (1.7)
尿路感染	3 (0.7)	4 (0.3)	0	8 (0.7)	5 (1.3)	3 (0.3)	1 (0.3)	15 (1.4)
乾癬	6 (1.4)	4 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.8)	3 (0.3)	2 (0.6)	7 (0.7)
片頭痛	2 (0.5)	14 (1.2)	1 (0.3)	11 (1.0)	0	2 (0.2)	1 (0.3)	12 (1.1)
消化不良	3 (0.7)	23 (1.9)	1 (0.3)	8 (0.7)	0	2 (0.2)	0	9 (0.8)
咳嗽	2 (0.5)	8 (0.7)	2 (0.5)	7 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	10 (0.9)
インフルエンザ	4 (1.0)	5 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.6)	9 (0.8)
疲労	4 (1.0)	23 (1.9)	2 (0.5)	5 (0.4)	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)
不眠症	3 (0.7)	10 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.4)	0	7 (0.6)	0	7 (0.7)
腹痛	3 (0.7)	12 (1.0)	2 (0.5)	9 (0.8)	0	0	1 (0.3)	11 (1.0)
肉離れ	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.8)	7 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.4)	0	3 (0.3)
乾癬性関節症	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0	6 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.2)	1 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0	8 (0.7)
不安	2 (0.5)	1 (0.1)	0	4 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
食欲減退	3 (0.7)	19 (1.6)	0	5 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
うつ病	1 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.3)	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0	7 (0.7)

Table 55: アプレミラスト投与期間（～Week 24）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval							
	< 4 Weeks		4 to < 8 Weeks		8 to < 12 Weeks		12 to < 24 Weeks	
	Placebo m=418 n (%)	APR 30 BID m=1184 n (%)	Placebo m=397 n (%)	APR 30 BID m=1137 n (%)	Placebo m=377 n (%)	APR 30 BID m=1101 n (%)	Placebo m=363 n (%)	APR 30 BID m=1072 n (%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.7)	8 (0.7)	0	7 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.3)	0	3 (0.3)
四肢痛	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)	0	5 (0.5)	0	3 (0.3)
靭帯捻挫	0	1 (0.1)	0	5 (0.4)	3 (0.8)	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
上腹部痛	3 (0.7)	17 (1.4)	0	6 (0.5)	0	0	1 (0.3)	2 (0.2)
転倒	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0	4 (0.4)
腹部不快感	3 (0.7)	17 (1.4)	2 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0	4 (0.4)
変形性関節症	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	7 (0.7)
歯膿瘍	NR	4 (0.3)	NR	4 (0.4)	NR	0	NR	3 (0.3)
浮動性めまい	3 (0.7)	12 (1.0)	1 (0.3)	0	0	2 (0.2)	1 (0.3)	5 (0.5)
軟便	0	16 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.4)	0	4 (0.4)	0	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.2)	19 (1.6)	0	5 (0.4)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)	8 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.6)	5 (0.5)
季節性アレルギー	NR	2 (0.2)	NR	0	NR	1 (0.1)	NR	6 (0.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; NR = not reported; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

[a] Preferred terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 32.

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

Note: Apremilast-exposure Period includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.15.1, Table 1.15.3.

Table 56: アプレミラスト投与期間（Week 24～91）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval			
	24 to < 32 Weeks	32 to < 52 Weeks	52 to < 78 Weeks	78 to < 91 Weeks
Preferred Term[a]	APR 30 BID m=968 n (%)	APR 30 BID m=855 n (%)	APR 30 BID m=657 n (%)	APR 30 BID m=508 n (%)
Any TEAE	348 (36.0)	436 (51.0)	302 (46.0)	145 (28.5)
上気道感染	40 (4.1)	57 (6.7)	38 (5.8)	17 (3.3)
下痢	11 (1.1)	16 (1.9)	8 (1.2)	4 (0.8)
鼻咽頭炎	32 (3.3)	48 (5.6)	30 (4.6)	11 (2.2)
悪心	10 (1.0)	17 (2.0)	4 (0.6)	1 (0.2)
緊張性頭痛	10 (1.0)	16 (1.9)	6 (0.9)	1 (0.2)
頭痛	6 (0.6)	12 (1.4)	4 (0.6)	3 (0.6)
背部痛	8 (0.8)	16 (1.9)	9 (1.4)	1 (0.2)
関節痛	9 (0.9)	14 (1.6)	6 (0.9)	2 (0.4)
高血圧	11 (1.1)	6 (0.7)	2 (0.3)	5 (1.0)
気管支炎	5 (0.5)	13 (1.5)	13 (2.0)	1 (0.2)
嘔吐	4 (0.4)	6 (0.7)	6 (0.9)	1 (0.2)
胃腸炎	5 (0.5)	10 (1.2)	11 (1.7)	2 (0.4)
副鼻腔炎	6 (0.6)	9 (1.1)	5 (0.8)	5 (1.0)
尿路感染	12 (1.2)	3 (0.4)	6 (0.9)	2 (0.4)
乾癬	5 (0.5)	8 (0.9)	13 (2.0)	6 (1.2)
片頭痛	6 (0.6)	7 (0.8)	4 (0.6)	1 (0.2)
消化不良	1 (0.1)	5 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.2)
咳嗽	5 (0.5)	6 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.2)
インフルエンザ	3 (0.3)	7 (0.8)	7 (1.1)	1 (0.2)
疲労	5 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
不眠症	1 (0.1)	4 (0.5)	3 (0.5)	0
腹痛	2 (0.2)	5 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.2)
肉離れ	6 (0.6)	7 (0.8)	4 (0.6)	3 (0.6)
乾癬性関節症	3 (0.3)	12 (1.4)	6 (0.9)	2 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.2)	9 (1.1)	6 (0.9)	3 (0.6)
不安	4 (0.4)	3 (0.4)	6 (0.9)	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
うつ病	1 (0.1)	4 (0.5)	3 (0.5)	0

Table 56: アプレミラスト投与期間（Week 24～91）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval			
	24 to < 32 Weeks	32 to < 52 Weeks	52 to < 78 Weeks	78 to < 91 Weeks
	APR 30 BID m=968 n (%)	APR 30 BID m=855 n (%)	APR 30 BID m=657 n (%)	APR 30 BID m=508 n (%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.3)	4 (0.5)	4 (0.6)	0
四肢痛	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.6)	2 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.1)	5 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.4)
上腹部痛	4 (0.4)	6 (0.7)	0	0
転倒	5 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.6)	1 (0.2)
腹部不快感	2 (0.2)	0	0	0
変形性関節症	3 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.8)	3 (0.6)
歯膿瘍	1 (0.1)	6 (0.7)	5 (0.8)	1 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.2)	0
軟便	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
排便回数増加	0	0	0	0
筋肉痛	6 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)
季節性アレルギー	1 (0.1)	5 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of apremilast during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

[a] Preferred terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 32.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Note: Apremilast-exposure Period includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.15.3.

Table 57: アプレミラスト投与期間（Week 91～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval			
	91 to < 104 Weeks	104 to < 156 Weeks	156 to < 208 Weeks	208 to < 260 Weeks
Preferred Term[a]	APR 30 BID m=458 n (%)	APR 30 BID m=403 n (%)	APR 30 BID m=286 n (%)	APR 30 BID m=41 n (%)
Any TEAE	127 (27.7)	230 (57.1)	149 (52.1)	13 (31.7)
上気道感染	7 (1.5)	27 (6.7)	26 (9.1)	1 (2.4)
下痢	3 (0.7)	7 (1.7)	6 (2.1)	0
鼻咽頭炎	10 (2.2)	23 (5.7)	12 (4.2)	1 (2.4)
悪心	0	6 (1.5)	3 (1.0)	1 (2.4)
緊張性頭痛	1 (0.2)	5 (1.2)	3 (1.0)	1 (2.4)
頭痛	1 (0.2)	7 (1.7)	1 (0.3)	0
背部痛	2 (0.4)	8 (2.0)	6 (2.1)	0
関節痛	1 (0.2)	9 (2.2)	4 (1.4)	0
高血圧	2 (0.4)	9 (2.2)	3 (1.0)	0
気管支炎	4 (0.9)	8 (2.0)	5 (1.7)	0
嘔吐	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.3)	0
胃腸炎	1 (0.2)	8 (2.0)	2 (0.7)	1 (2.4)
副鼻腔炎	1 (0.2)	6 (1.5)	4 (1.4)	0
尿路感染	3 (0.7)	5 (1.2)	5 (1.7)	0
乾癬	7 (1.5)	7 (1.7)	4 (1.4)	0
片頭痛	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
消化不良	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
咳嗽	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0
インフルエンザ	0	9 (2.2)	2 (0.7)	0
疲労	0	0	0	0
不眠症	1 (0.2)	4 (1.0)	2 (0.7)	0
腹痛	1 (0.2)	5 (1.2)	1 (0.3)	0
肉離れ	1 (0.2)	4 (1.0)	2 (0.7)	0
乾癬性関節症	3 (0.7)	4 (1.0)	3 (1.0)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	3 (0.7)	3 (1.0)	0
不安	0	6 (1.5)	2 (0.7)	1 (2.4)
食欲減退	0	0	0	0

Table 57: アプレミラスト投与期間（Week 91～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval			
	91 to < 104 Weeks	104 to < 156 Weeks	156 to < 208 Weeks	208 to < 260 Weeks
	APR 30 BID m=458 n (%)	APR 30 BID m=403 n (%)	APR 30 BID m=286 n (%)	APR 30 BID m=41 n (%)
うつ病	2 (0.4)	2 (0.5)	3 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (0.7)	0
四肢痛	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.7)	0
靭帯捻挫	4 (0.9)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (2.4)
上腹部痛	0	1 (0.2)	0	0
転倒	1 (0.2)	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (2.4)
腹部不快感	0	2 (0.5)	0	0
変形性関節症	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.7)	0
歯膿瘍	2 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	0	2 (0.5)	0	0
軟便	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0
筋肉痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
季節性アレルギー	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.7)	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of apremilast during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.
[a] Preferred terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 32.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.
Note: Apremilast-exposure Period includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.15.3.

2.1.1.5.2. PsA Phase 3 併合解析

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上（Table 35）の有害事象について各投与期間に新たに発現した割合を、Table 58（～Week 12）、Table 59（Week 12～52）、Table 60（Week 52～104）及び Table 61（Week 104～260）に示す。プラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）のプラセボ群の有害事象発現割合を比較参照として合わせて示した。また、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者に発現した有害事象はプラセボ群とアプレミラスト群それぞれの初発時に含めた。

アプレミラストの曝露量の増加に関連するような新たな傾向はみられなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.23.1、Table 3.23.2 及び Table 3.23.3）。

Table 58: アプレミラスト投与期間（～Week 12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval								
	< 4 weeks			4 to < 8 weeks			8 to < 12 weeks		
Preferred Term[a]	Placebo m=671 n (%)	APR 20 BID m=972 n (%)	APR 30 BID m=973 n (%)	Placebo m=658 n (%)	APR 20 BID m=950 n (%)	APR 30 BID m=935 n (%)	Placebo m=633 n (%)	APR 20 BID m=919 n (%)	APR 30 BID m=910 n (%)
Any TEAE	162 (24.1)	299 (30.8)	353 (36.3)	88 (13.4)	147 (15.5)	158 (16.9)	72 (11.4)	116 (12.6)	123 (13.5)
下痢	14 (2.1)	69 (7.1)	98 (10.1)	2 (0.3)	12 (1.3)	16 (1.7)	0	6 (0.7)	9 (1.0)
悪心	19 (2.8)	61 (6.3)	97 (10.0)	1 (0.2)	8 (0.8)	10 (1.1)	3 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.7)
上気道感染	7 (1.0)	15 (1.5)	19 (2.0)	2 (0.3)	10 (1.1)	6 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.4)	6 (0.7)
頭痛	19 (2.8)	41 (4.2)	62 (6.4)	3 (0.5)	14 (1.5)	7 (0.7)	2 (0.3)	4 (0.4)	7 (0.8)
鼻咽頭炎	6 (0.9)	9 (0.9)	10 (1.0)	1 (0.2)	6 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)
高血圧	5 (0.7)	3 (0.3)	6 (0.6)	5 (0.8)	5 (0.5)	9 (1.0)	2 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)
気管支炎	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)
副鼻腔炎	4 (0.6)	3 (0.3)	6 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
尿路感染	4 (0.6)	5 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)
背部痛	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
咳嗽	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.2)
関節痛	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)
嘔吐	4 (0.6)	11 (1.1)	15 (1.5)	0	5 (0.5)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	3 (0.3)
消化不良	6 (0.9)	15 (1.5)	12 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	4 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
うつ病	3 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.4)	0
上腹部痛	0	7 (0.7)	12 (1.2)	0	7 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
腹部不快感	1 (0.1)	7 (0.7)	5 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0	4 (0.4)	11 (1.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
腹痛	4 (0.6)	7 (0.7)	15 (1.5)	1 (0.2)	7 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.3)
乾癬	4 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.8)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
不眠症	9 (1.3)	4 (0.4)	5 (0.5)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
胃腸炎	0	4 (0.4)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	0	0
疲労	3 (0.4)	11 (1.1)	8 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0

Table 58: アプレミラスト投与期間（～Week 12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval								
	< 4 weeks			4 to < 8 weeks			8 to < 12 weeks		
	Placebo m=671 n (%)	APR 20 BID m=972 n (%)	APR 30 BID m=973 n (%)	Placebo m=658 n (%)	APR 20 BID m=950 n (%)	APR 30 BID m=935 n (%)	Placebo m=633 n (%)	APR 20 BID m=919 n (%)	APR 30 BID m=910 n (%)
高コレステロール血症	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0
浮動性めまい	4 (0.6)	8 (0.8)	8 (0.8)	3 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
不安	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
転倒	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
筋痙縮	0	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格痛	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0
膀胱炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
貧血	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱	1 (0.1)	4 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 35.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.23.1, Table 3.23.2, Table 3.23.3.

Table 59: アプレミラスト投与期間（Week 12～52）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval							
	12 to < 24 weeks			24 to < 32 weeks			32 to < 52 weeks	
Preferred Term[a]	Placebo m=618 n (%)	APR 20 BID m=900 n (%)	APR 30 BID m=896 n (%)	Placebo m=153 n (%)	APR 20 BID m=822 n (%)	APR 30 BID m=843 n (%)	APR 20 BID m=763 n (%)	APR 30 BID m=792 n (%)
Any TEAE	132 (21.4)	311 (34.6)	288 (32.1)	3 (2.0)	206 (25.1)	205 (24.3)	298 (39.1)	308 (38.9)
下痢	4 (0.6)	18 (2.0)	13 (1.5)	0	4 (0.5)	8 (0.9)	16 (2.1)	10 (1.3)
悪心	7 (1.1)	7 (0.8)	20 (2.2)	0	6 (0.7)	9 (1.1)	11 (1.4)	16 (2.0)
上気道感染	9 (1.5)	31 (3.4)	22 (2.5)	0	13 (1.6)	12 (1.4)	23 (3.0)	26 (3.3)
頭痛	7 (1.1)	8 (0.9)	12 (1.3)	0	8 (1.0)	10 (1.2)	11 (1.4)	13 (1.6)
鼻咽頭炎	7 (1.1)	16 (1.8)	17 (1.9)	1 (0.7)	8 (1.0)	8 (0.9)	19 (2.5)	20 (2.5)
高血圧	4 (0.6)	13 (1.4)	11 (1.2)	0	7 (0.9)	9 (1.1)	9 (1.2)	6 (0.8)
気管支炎	2 (0.3)	7 (0.8)	6 (0.7)	0	3 (0.4)	10 (1.2)	7 (0.9)	13 (1.6)
副鼻腔炎	4 (0.6)	14 (1.6)	9 (1.0)	0	5 (0.6)	2 (0.2)	10 (1.3)	16 (2.0)
尿路感染	3 (0.5)	6 (0.7)	8 (0.9)	0	7 (0.9)	7 (0.8)	8 (1.0)	5 (0.6)
背部痛	2 (0.3)	8 (0.9)	5 (0.6)	0	6 (0.7)	4 (0.5)	7 (0.9)	5 (0.6)
咳嗽	1 (0.2)	8 (0.9)	8 (0.9)	0	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)	5 (0.6)
関節痛	3 (0.5)	4 (0.4)	5 (0.6)	0	2 (0.2)	7 (0.8)	8 (1.0)	9 (1.1)
嘔吐	1 (0.2)	5 (0.6)	12 (1.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.4)	3 (0.4)
消化不良	1 (0.2)	5 (0.6)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0	2 (0.3)	4 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.2)	7 (0.8)	6 (0.7)	0	0	3 (0.4)	7 (0.9)	2 (0.3)
うつ病	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	9 (1.2)	4 (0.5)
上腹部痛	1 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.7)	0	3 (0.4)	5 (0.6)	3 (0.4)	7 (0.9)
腹部不快感	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0 1 (0.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	4 (0.4)	4 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	8 (1.0)	1 (0.1)
腹痛	2 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.8)	0	0	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
痔核	0	1 (0.1)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.4)	0
乾癬	1 (0.2)	0	4 (0.4)	0	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)	8 (1.0)
不眠症	1 (0.2)	5 (0.6)	5 (0.6)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.8)
咽頭炎	3 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	3 (0.4)	2 (0.2)	8 (1.0)	7 (0.9)
胃腸炎	3 (0.5)	2 (0.2)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	7 (0.9)	6 (0.8)
疲労	2 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	7 (0.9)
高コレステロール血症	2 (0.3)	7 (0.8)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)

Table 59: アプレミラスト投与期間（Week 12～52）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval							
	12 to < 24 weeks			24 to < 32 weeks			32 to < 52 weeks	
	Placebo m=618 n (%)	APR 20 BID m=900 n (%)	APR 30 BID m=896 n (%)	Placebo m=153 n (%)	APR 20 BID m=822 n (%)	APR 30 BID m=843 n (%)	APR 20 BID m=763 n (%)	APR 30 BID m=792 n (%)
浮動性めまい	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.5)	4 (0.5)
変形性関節症	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)	5 (0.6)
不安	0	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.4)	0	5 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)
転倒	1 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	0	3 (0.4)	5 (0.6)
気道感染	0	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)
筋痙縮	2 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
鼻炎	0	4 (0.4)	4 (0.4)	0	4 (0.5)	0	2 (0.3)	4 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0	5 (0.7)	2 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.2)	8 (0.9)	0	4 (0.5)	0	2 (0.3)	2 (0.3)
筋骨格痛	2 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0	3 (0.4)	0
膀胱炎	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.3)
貧血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.4)
発熱	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 35.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.23.1, Table 3.23.2, Table 3.23.3.

Table 60: アプレミラスト投与期間（Week 52～104）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval					
	52 to < 78 weeks		78 to < 91 weeks		91 to < 104 weeks	
Preferred Term[a]	APR 20 BID m=688 n (%)	APR 30 BID m=727 n (%)	APR 20 BID m=619 n (%)	APR 30 BID m=662 n (%)	APR 20 BID m=597 n (%)	APR 30 BID m=632 n (%)
Any TEAE	300 (43.6)	317 (43.6)	176 (28.4)	176 (26.6)	176 (29.5)	149 (23.6)
下痢	10 (1.5)	16 (2.2)	7 (1.1)	9 (1.4)	4 (0.7)	5 (0.8)
悪心	6 (0.9)	9 (1.2)	3 (0.5)	5 (0.8)	2 (0.3)	2 (0.3)
上気道感染	23 (3.3)	18 (2.5)	14 (2.3)	14 (2.1)	14 (2.3)	5 (0.8)
頭痛	10 (1.5)	14 (1.9)	8 (1.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)
鼻咽頭炎	17 (2.5)	26 (3.6)	9 (1.5)	10 (1.5)	7 (1.2)	9 (1.4)
高血圧	9 (1.3)	10 (1.4)	4 (0.6)	5 (0.8)	6 (1.0)	5 (0.8)
気管支炎	9 (1.3)	17 (2.3)	3 (0.5)	7 (1.1)	13 (2.2)	5 (0.8)
副鼻腔炎	13 (1.9)	9 (1.2)	4 (0.6)	7 (1.1)	7 (1.2)	3 (0.5)
尿路感染	16 (2.3)	11 (1.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.7)	2 (0.3)
背部痛	11 (1.6)	8 (1.1)	3 (0.5)	7 (1.1)	6 (1.0)	8 (1.3)
咳嗽	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)
関節痛	4 (0.6)	7 (1.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	0
嘔吐	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
消化不良	5 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
インフルエンザ	7 (1.0)	7 (1.0)	6 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)
うつ病	7 (1.0)	4 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.6)
上腹部痛	4 (0.6)	7 (1.0)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	5 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	1 (0.2)
腹痛	4 (0.6)	4 (0.6)	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0
痔核	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乾癬	7 (1.0)	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)
不眠症	5 (0.7)	5 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
咽頭炎	7 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)
胃腸炎	6 (0.9)	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	0
疲労	7 (1.0)	5 (0.7)	0	2 (0.3)	4 (0.7)	0
高コレステロール血症	7 (1.0)	5 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)

Table 60: アプレミラスト投与期間（Week 52～104）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval					
	52 to < 78 weeks		78 to < 91 weeks		91 to < 104 weeks	
	APR 20 BID m=688 n (%)	APR 30 BID m=727 n (%)	APR 20 BID m=619 n (%)	APR 30 BID m=662 n (%)	APR 20 BID m=597 n (%)	APR 30 BID m=632 n (%)
浮動性めまい	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	7 (1.0)	7 (1.0)	5 (0.8)	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
不安	3 (0.4)	8 (1.1)	1 (0.2)	5 (0.8)	0	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)
転倒	2 (0.3)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
気道感染	5 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)
筋痙縮	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻炎	3 (0.4)	6 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	4 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	4 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.3)
筋骨格痛	6 (0.9)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	5 (0.8)
膀胱炎	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
貧血	1 (0.1)	4 (0.6)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.8)
発熱	5 (0.7)	0	2 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥2% of subjects in any treatment group in Table 35.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.23.2, Table 3.23.3.

Table 61: アプレミラスト投与期間（Week 104～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval					
	104 to < 156 weeks		156 to < 208 weeks		208 to < 260 weeks	
Preferred Term[a]	APR 20 BID m=572 n (%)	APR 30 BID m=607 n (%)	APR 20 BID m=425 n (%)	APR 30 BID m=475 n (%)	APR 20 BID m=42 n (%)	APR 30 BID m=54 n (%)
Any TEAE	335 (58.6)	346 (57.0)	180 (42.4)	199 (41.9)	13 (31.0)	20 (37.0)
下痢	14 (2.4)	15 (2.5)	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
悪心	6 (1.0)	13 (2.1)	5 (1.2)	2 (0.4)	0	0
上気道感染	36 (6.3)	28 (4.6)	16 (3.8)	17 (3.6)	2 (4.8)	4 (7.4)
頭痛	12 (2.1)	13 (2.1)	6 (1.4)	2 (0.4)	0	0
鼻咽頭炎	35 (6.1)	27 (4.4)	21 (4.9)	21 (4.4)	1 (2.4)	3 (5.6)
高血圧	8 (1.4)	11 (1.8)	6 (1.4)	7 (1.5)	1 (2.4)	0
気管支炎	19 (3.3)	17 (2.8)	12 (2.8)	8 (1.7)	0	0
副鼻腔炎	10 (1.7)	10 (1.6)	6 (1.4)	13 (2.7)	1 (2.4)	1 (1.9)
尿路感染	15 (2.6)	14 (2.3)	6 (1.4)	13 (2.7)	2 (4.8)	1 (1.9)
背部痛	9 (1.6)	8 (1.3)	4 (0.9)	2 (0.4)	0	1 (1.9)
咳嗽	5 (0.9)	11 (1.8)	2 (0.5)	3 (0.6)	0	0
関節痛	6 (1.0)	13 (2.1)	3 (0.7)	3 (0.6)	0	0
嘔吐	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
消化不良	7 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0
インフルエンザ	13 (2.3)	7 (1.2)	4 (0.9)	6 (1.3)	1 (2.4)	0
うつ病	6 (1.0)	11 (1.8)	7 (1.6)	0	1 (2.4)	0
上腹部痛	2 (0.3)	6 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腹部不快感	2 (0.3)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.3)	11 (1.8)	2 (0.5)	5 (1.1)	0	1 (1.9)
腹痛	6 (1.0)	5 (0.8)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
痔核	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.6)	0	0
乾癬	6 (1.0)	6 (1.0)	4 (0.9)	4 (0.8)	0	0
不眠症	4 (0.7)	9 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0
咽頭炎	10 (1.7)	16 (2.6)	3 (0.7)	5 (1.1)	0	0
胃腸炎	7 (1.2)	4 (0.7)	7 (1.6)	4 (0.8)	0	0
疲労	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0
高コレステロール血症	5 (0.9)	11 (1.8)	2 (0.5)	5 (1.1)	0	1 (1.9)

Table 61: アプレミラスト投与期間（Week 104～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval					
	104 to < 156 weeks		156 to < 208 weeks		208 to < 260 weeks	
	APR 20 BID m=572 n (%)	APR 30 BID m=607 n (%)	APR 20 BID m=425 n (%)	APR 30 BID m=475 n (%)	APR 20 BID m=42 n (%)	APR 30 BID m=54 n (%)
浮動性めまい	5 (0.9)	0	2 (0.5)	0	0	0
変形性関節症	11 (1.9)	3 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.8)	1 (2.4)	0
不安	6 (1.0)	8 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.9)	2 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
転倒	5 (0.9)	5 (0.8)	4 (0.9)	3 (0.6)	0	0
気道感染	6 (1.0)	7 (1.2)	3 (0.7)	3 (0.6)	0	0
筋痙縮	6 (1.0)	4 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
鼻炎	1 (0.2)	8 (1.3)	0	3 (0.6)	0	0
口腔咽頭痛	4 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
ウイルス性胃腸炎	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0
筋骨格痛	2 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.8)	0	0
膀胱炎	8 (1.4)	5 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0
貧血	2 (0.3)	6 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0
発熱	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.7)	0	1 (2.4)	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥2% of subjects in any treatment group in Table 35.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.23.2, Table 3.23.3.

2.1.1.5.3. アプレミラスト併合解析

いずれかの投与群で 2%以上の有害事象（Table 37）について各投与期間に新たに発現した割合を、Table 62（～Week 12）、Table 63（Week 12～52）及び Table 64（Week 52～260）に示す。プラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）のプラセボ群の有害事象発現割合を比較参照として合わせて示した。また、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者に発現した有害事象はプラセボ群とアプレミラスト群それぞれの初発時に含めた。

アプレミラストの曝露量の増加に関連するような新たな傾向はみられなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.13.1.1、Table 4.13.1.4 及び Table 4.13.1.6）。

Table 62: アプレミラスト投与期間（～Week 12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	< 4 Weeks			4 to < 8 Weeks			8 to < 12 Weeks		
Preferred Term[a]	Placebo m = 1411 n (%)	APR 20 BID m = 1450 n (%)	APR 30 BID m = 2357 n (%)	Placebo m = 1359 n (%)	APR 20 BID m = 1400 n (%)	APR 30 BID m = 2261 n (%)	Placebo m = 1292 n (%)	APR 20 BID m = 1346 n (%)	APR 30 BID m = 2191 n (%)
Any TEAE	448 (31.8)	506 (34.9)	1001 (42.5)	266 (19.6)	257 (18.4)	516 (22.8)	207 (16.0)	231 (17.2)	428 (19.5)
下痢	43 (3.0)	102 (7.0)	250 (10.6)	12 (0.9)	22 (1.6)	34 (1.5)	3 (0.2)	10 (0.7)	26 (1.2)
悪心	61 (4.3)	100 (6.9)	269 (11.4)	11 (0.8)	13 (0.9)	38 (1.7)	8 (0.6)	8 (0.6)	16 (0.7)
上気道感染	19 (1.3)	22 (1.5)	53 (2.2)	8 (0.6)	14 (1.0)	36 (1.6)	11 (0.9)	10 (0.7)	34 (1.6)
鼻咽頭炎	31 (2.2)	26 (1.8)	37 (1.6)	22 (1.6)	15 (1.1)	28 (1.2)	19 (1.5)	17 (1.3)	33 (1.5)
頭痛	53 (3.8)	81 (5.6)	121 (5.1)	10 (0.7)	22 (1.6)	18 (0.8)	3 (0.2)	14 (1.0)	14 (0.6)
高血圧	9 (0.6)	7 (0.5)	13 (0.6)	9 (0.7)	8 (0.6)	13 (0.6)	8 (0.6)	3 (0.2)	11 (0.5)
気管支炎	3 (0.2)	4 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.4)	8 (0.4)	4 (0.3)	8 (0.6)	3 (0.1)
背部痛	9 (0.6)	6 (0.4)	7 (0.3)	3 (0.2)	3 (0.2)	11 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)	7 (0.3)
副鼻腔炎	7 (0.5)	3 (0.2)	12 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)	10 (0.4)	7 (0.5)	4 (0.3)	9 (0.4)
尿路感染	10 (0.7)	6 (0.4)	10 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.3)	12 (0.5)	7 (0.5)	2 (0.1)	4 (0.2)
関節痛	3 (0.2)	5 (0.3)	14 (0.6)	4 (0.3)	4 (0.3)	9 (0.4)	7 (0.5)	3 (0.2)	6 (0.3)
嘔吐	14 (1.0)	21 (1.4)	47 (2.0)	2 (0.1)	7 (0.5)	16 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.2)	10 (0.5)
胃腸炎	2 (0.1)	9 (0.6)	13 (0.6)	7 (0.5)	2 (0.1)	6 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.3)
緊張性頭痛	16 (1.1)	5 (0.3)	79 (3.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	22 (1.0)	2 (0.2)	0	10 (0.5)
咳嗽	4 (0.3)	9 (0.6)	13 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.1)	10 (0.4)	3 (0.2)	6 (0.4)	4 (0.2)
消化不良	12 (0.9)	23 (1.6)	42 (1.8)	4 (0.3)	7 (0.5)	11 (0.5)	3 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.3)
疲労	15 (1.1)	23 (1.6)	32 (1.4)	8 (0.6)	6 (0.4)	10 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.4)	4 (0.2)
乾癬	13 (0.9)	5 (0.3)	5 (0.2)	10 (0.7)	6 (0.4)	3 (0.1)	6 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.1)
インフルエンザ	6 (0.4)	3 (0.2)	6 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.3)	6 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.2)
上腹部痛	8 (0.6)	15 (1.0)	33 (1.4)	2 (0.1)	10 (0.7)	8 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.4)	3 (0.1)
不眠症	14 (1.0)	8 (0.6)	16 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.2)	0	1 (0.1)	7 (0.3)
腹痛	8 (0.6)	10 (0.7)	27 (1.1)	3 (0.2)	8 (0.6)	11 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	3 (0.2)	7 (0.5)	20 (0.8)	0	3 (0.2)	8 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.2)
うつ病	4 (0.3)	2 (0.1)	7 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.1)
浮動性めまい	13 (0.9)	11 (0.8)	23 (1.0)	6 (0.4)	5 (0.4)	3 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.3)
片頭痛	3 (0.2)	6 (0.4)	25 (1.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	14 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.1)
乾癬性関節症	7 (0.5)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.3)	2 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.3)	8 (0.6)	4 (0.2)
不安	3 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)

Table 62: アプレミラスト投与期間（～Week 12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	< 4 Weeks			4 to < 8 Weeks			8 to < 12 Weeks		
	Placebo m = 1411 n (%)	APR 20 BID m = 1450 n (%)	APR 30 BID m = 2357 n (%)	Placebo m = 1359 n (%)	APR 20 BID m = 1400 n (%)	APR 30 BID m = 2261 n (%)	Placebo m = 1292 n (%)	APR 20 BID m = 1346 n (%)	APR 30 BID m = 2191 n (%)
咽頭炎	5 (0.4)	1 (0.1)	1 (<0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.4)	1 (<0.1)
肉離れ	3 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.1)	8 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
変形性関節症	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0	4 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)
ウイルス性上気道感染	7 (0.5)	7 (0.5)	9 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.3)	9 (0.4)	0	2 (0.1)	4 (0.2)
転倒	0	1 (0.1)	4 (0.2)	0	2 (0.1)	4 (0.2)	4 (0.3)	0	6 (0.3)
高コレステロール血症	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.2)
食欲減退	5 (0.4)	10 (0.7)	30 (1.3)	0	0	9 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.1)
四肢痛	9 (0.6)	2 (0.1)	8 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)
靭帯捻挫	1 (0.1)	0	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	6 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
鼻炎	2 (0.1)	0	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯膿瘍	0	2 (0.1)	8 (0.3)	1 (0.1)	0	5 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 37 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.13.1.1, Table 4.13.1.4, Table 4.13.1.6.

Table 63: アプレミラスト投与期間（Week 12～52）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	12 to < 24 Weeks			24 to < 32 Weeks			32 to < 52 Weeks	
Preferred Term[a]	**Placebo m = 1228 n (%)**	**APR 20 BID m = 1283 n (%)**	**APR 30 BID m = 2137 n (%)**	**Placebo m = 185 n (%)**	**APR 20 BID m = 1056 n (%)**	**APR 30 BID m = 1956 n (%)**	**APR 20 BID m = 925 n (%)**	**APR 30 BID m = 1780 n (%)**
Any TEAE	265 (21.6)	464 (36.2)	869 (40.7)	4 (2.2)	263 (24.9)	606 (31.0)	354 (38.3)	796 (44.7)
下痢	8 (0.7)	23 (1.8)	40 (1.9)	0	6 (0.6)	20 (1.0)	20 (2.2)	26 (1.5)
悪心	10 (0.8)	13 (1.0)	41 (1.9)	0	9 (0.9)	19 (1.0)	17 (1.8)	34 (1.9)
上気道感染	19 (1.5)	40 (3.1)	103 (4.8)	0	19 (1.8)	55 (2.8)	31 (3.4)	89 (5.0)
鼻咽頭炎	20 (1.6)	32 (2.5)	82 (3.8)	1 (0.5)	13 (1.2)	41 (2.1)	22 (2.4)	77 (4.3)
頭痛	7 (0.6)	19 (1.5)	24 (1.1)	0	9 (0.9)	18 (0.9)	13 (1.4)	28 (1.6)
高血圧	5 (0.4)	19 (1.5)	22 (1.0)	0	8 (0.8)	21 (1.1)	10 (1.1)	14 (0.8)
気管支炎	3 (0.2)	11 (0.9)	24 (1.1)	0	3 (0.3)	16 (0.8)	10 (1.1)	26 (1.5)
背部痛	4 (0.3)	10 (0.8)	28 (1.3)	0	6 (0.6)	14 (0.7)	8 (0.9)	22 (1.2)
副鼻腔炎	7 (0.6)	18 (1.4)	30 (1.4)	0	5 (0.5)	8 (0.4)	12 (1.3)	26 (1.5)
尿路感染	5 (0.4)	8 (0.6)	25 (1.2)	0	7 (0.7)	20 (1.0)	10 (1.1)	9 (0.5)
関節痛	5 (0.4)	9 (0.7)	20 (0.9)	0	3 (0.3)	19 (1.0)	10 (1.1)	24 (1.3)
嘔吐	3 (0.2)	10 (0.8)	27 (1.3)	0	3 (0.3)	8 (0.4)	5 (0.5)	9 (0.5)
胃腸炎	8 (0.7)	2 (0.2)	18 (0.8)	0	3 (0.3)	8 (0.4)	7 (0.8)	17 (1.0)
緊張性頭痛	2 (0.2)	2 (0.2)	23 (1.1)	0	0	10 (0.5)	1 (0.1)	17 (1.0)
咳嗽	6 (0.5)	10 (0.8)	19 (0.9)	0	4 (0.4)	8 (0.4)	5 (0.5)	15 (0.8)
消化不良	1 (0.1)	6 (0.5)	15 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	9 (0.5)
疲労	3 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.3)	0	2 (0.2)	5 (0.3)	1 (0.1)	8 (0.4)
乾癬	5 (0.4)	3 (0.2)	11 (0.5)	0	6 (0.6)	10 (0.5)	4 (0.4)	16 (0.9)
インフルエンザ	3 (0.2)	9 (0.7)	16 (0.7)	0	1 (0.1)	6 (0.3)	8 (0.9)	11 (0.6)
上腹部痛	4 (0.3)	6 (0.5)	10 (0.5)	0	3 (0.3)	10 (0.5)	3 (0.3)	14 (0.8)
不眠症	1 (0.1)	9 (0.7)	14 (0.7)	0	2 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.4)	10 (0.6)
腹痛	3 (0.2)	4 (0.3)	18 (0.8)	0	0	5 (0.3)	6 (0.6)	10 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	4 (0.3)	7 (0.3)	0	2 (0.2)	5 (0.3)	8 (0.9)	5 (0.3)
うつ病	0	5 (0.4)	10 (0.5)	0	2 (0.2)	4 (0.2)	10 (1.1)	9 (0.5)
浮動性めまい	4 (0.3)	3 (0.2)	9 (0.4)	0	3 (0.3)	3 (0.2)	5 (0.5)	7 (0.4)
片頭痛	2 (0.2)	4 (0.3)	16 (0.7)	0	1 (0.1)	6 (0.3)	2 (0.2)	10 (0.6)
乾癬性関節症	1 (0.1)	5 (0.4)	6 (0.3)	0	3 (0.3)	4 (0.2)	2 (0.2)	17 (1.0)
不安	0	7 (0.5)	7 (0.3)	0	0	7 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.3)

Table 63: アプレミラスト投与期間（Week 12～52）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	12 to < 24 Weeks			24 to < 32 Weeks			32 to < 52 Weeks	
	Placebo m = 1228 n (%)	APR 20 BID m = 1283 n (%)	APR 30 BID m = 2137 n (%)	Placebo m = 185 n (%)	APR 20 BID m = 1056 n (%)	APR 30 BID m = 1956 n (%)	APR 20 BID m = 925 n (%)	APR 30 BID m = 1780 n (%)
咽頭炎	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.4)	0	4 (0.4)	4 (0.2)	9 (1.0)	17 (1.0)
肉離れ	0	5 (0.4)	7 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.1)	8 (0.4)	1 (0.1)	8 (0.4)
変形性関節症	0	3 (0.2)	9 (0.4)	0	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.3)	8 (0.4)
ウイルス性上気道感染	5 (0.4)	8 (0.6)	13 (0.6)	0	5 (0.5)	2 (0.1)	4 (0.4)	9 (0.5)
転倒	1 (0.1)	8 (0.6)	7 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)	3 (0.3)	9 (0.5)
高コレステロール血症	3 (0.2)	7 (0.5)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	3 (0.2)	17 (0.8)	0	4 (0.4)	3 (0.2)	2 (0.2)	11 (0.6)
食欲減退	1 (0.1)	5 (0.4)	7 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
四肢痛	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.3)	10 (0.6)
靭帯捻挫	2 (0.2)	0	3 (0.1)	0	0	1 (0.1)	5 (0.5)	10 (0.6)
鼻炎	1 (0.1)	7 (0.5)	12 (0.6)	0	5 (0.5)	2 (0.1)	3 (0.3)	7 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	4 (0.3)	6 (0.3)	0	5 (0.5)	7 (0.4)	6 (0.6)	5 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.1)	4 (0.3)	6 (0.3)	0	0	2 (0.1)	2 (0.2)	7 (0.4)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 37 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.13.1.1, Table 4.13.1.4, Table 4.13.1.6.

Table 64: アプレミラスト投与期間（Week 52～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	52 to < 78 Weeks		78 to < 91 Weeks		91 to < 104 Weeks		104 to < 156 Weeks		156 to < 208 Weeks		208 to < 260 Weeks	
Preferred Term[a]	APR 20 BID m = 731 n (%)	APR 30 BID m = 1432 n (%)	APR 20 BID m = 631 n (%)	APR 30 BID m = 1185 n (%)	APR 20 BID m = 606 n (%)	APR 30 BID m = 1104 n (%)	APR 20 BID m = 581 n (%)	APR 30 BID m = 1022 n (%)	APR 20 BID m = 432 n (%)	APR 30 BID m = 768 n (%)	APR 20 BID m = 46 n (%)	APR 30 BID m = 100 n (%)
Any TEAE	316 (43.2)	633 (44.2)	180 (28.5)	324 (27.3)	178 (29.4)	278 (25.2)	341 (58.7)	584 (57.1)	184 (42.6)	350 (45.6)	16 (34.8)	36 (36.0)
下痢	10 (1.4)	24 (1.7)	7 (1.1)	13 (1.1)	4 (0.7)	8 (0.7)	14 (2.4)	23 (2.3)	2 (0.5)	8 (1.0)	0	0
悪心	7 (1.0)	14 (1.0)	3 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.2)	6 (1.0)	19 (1.9)	5 (1.2)	5 (0.7)	1 (2.2)	1 (1.0)
上気道感染	23 (3.1)	58 (4.1)	15 (2.4)	32 (2.7)	14 (2.3)	13 (1.2)	36 (6.2)	56 (5.5)	16 (3.7)	44 (5.7)	2 (4.3)	5 (5.0)
鼻咽頭炎	18 (2.5)	57 (4.0)	9 (1.4)	21 (1.8)	7 (1.2)	19 (1.7)	36 (6.2)	50 (4.9)	21 (4.9)	33 (4.3)	2 (4.3)	4 (4.0)
頭痛	11 (1.5)	18 (1.3)	10 (1.6)	5 (0.4)	3 (0.5)	6 (0.5)	13 (2.2)	20 (2.0)	6 (1.4)	3 (0.4)	0	0
高血圧	10 (1.4)	12 (0.8)	5 (0.8)	10 (0.8)	6 (1.0)	7 (0.6)	8 (1.4)	21 (2.1)	6 (1.4)	10 (1.3)	1 (2.2)	0
気管支炎	9 (1.2)	30 (2.1)	3 (0.5)	8 (0.7)	13 (2.1)	9 (0.8)	19 (3.3)	25 (2.4)	12 (2.8)	13 (1.7)	0	0
背部痛	11 (1.5)	17 (1.2)	3 (0.5)	8 (0.7)	6 (1.0)	10 (0.9)	9 (1.5)	16 (1.6)	4 (0.9)	8 (1.0)	0	1 (1.0)
副鼻腔炎	13 (1.8)	14 (1.0)	4 (0.6)	12 (1.0)	7 (1.2)	4 (0.4)	10 (1.7)	16 (1.6)	6 (1.4)	17 (2.2)	1 (2.2)	1 (1.0)
尿路感染	16 (2.2)	17 (1.2)	3 (0.5)	7 (0.6)	4 (0.7)	5 (0.5)	15 (2.6)	19 (1.9)	6 (1.4)	19 (2.5)	2 (4.3)	2 (2.0)
関節痛	4 (0.5)	13 (0.9)	3 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	6 (1.0)	22 (2.2)	3 (0.7)	7 (0.9)	0	0
嘔吐	4 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.6)	3 (0.7)	2 (0.3)	0	0
胃腸炎	7 (1.0)	15 (1.0)	2 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	8 (1.4)	12 (1.2)	7 (1.6)	6 (0.8)	0	1 (1.0)
緊張性頭痛	0	6 (0.4)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	6 (0.6)	0	3 (0.4)	0	1 (1.0)
咳嗽	8 (1.1)	9 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.4)	5 (0.9)	12 (1.2)	2 (0.5)	4 (0.5)	0	0
消化不良	5 (0.7)	5 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.4)	7 (1.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.4)	0	0
疲労	7 (1.0)	8 (0.6)	0	2 (0.2)	4 (0.7)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
乾癬	7 (1.0)	17 (1.2)	4 (0.6)	7 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.8)	6 (1.0)	13 (1.3)	4 (0.9)	8 (1.0)	1 (2.2)	0
インフルエンザ	7 (1.0)	15 (1.0)	6 (1.0)	2 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.1)	13 (2.2)	16 (1.6)	4 (0.9)	8 (1.0)	1 (2.2)	0
上腹部痛	4 (0.5)	7 (0.5)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	7 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
不眠症	5 (0.7)	8 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.7)	13 (1.3)	5 (1.2)	3 (0.4)	0	0
腹痛	4 (0.5)	7 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (1.0)	10 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.4)	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (0.8)	8 (0.6)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	11 (1.1)	2 (0.5)	7 (0.9)	0	1 (1.0)
うつ病	7 (1.0)	7 (0.5)	4 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.5)	6 (0.5)	6 (1.0)	13 (1.3)	7 (1.6)	3 (0.4)	1 (2.2)	0
浮動性めまい	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (2.2)	0
片頭痛	3 (0.4)	4 (0.3)	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.3)	0	0
乾癬性関節症	2 (0.3)	7 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	6 (0.5)	3 (0.5)	8 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.4)	0	0

Table 64: アプレミラスト投与期間（Week 52～260）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	52 to < 78 Weeks		78 to < 91 Weeks		91 to < 104 Weeks		104 to < 156 Weeks		156 to < 208 Weeks		208 to < 260 Weeks	
	APR 20 BID m = 731 n (%)	APR 30 BID m = 1432 n (%)	APR 20 BID m = 631 n (%)	APR 30 BID m = 1185 n (%)	APR 20 BID m = 606 n (%)	APR 30 BID m = 1104 n (%)	APR 20 BID m = 581 n (%)	APR 30 BID m = 1022 n (%)	APR 20 BID m = 432 n (%)	APR 30 BID m = 768 n (%)	APR 20 BID m = 46 n (%)	APR 30 BID m = 100 n (%)
不安	5 (0.7)	15 (1.0)	1 (0.2)	6 (0.5)	0	2 (0.2)	6 (1.0)	14 (1.4)	1 (0.2)	5 (0.7)	0	1 (1.0)
咽頭炎	8 (1.1)	4 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	4 (0.4)	10 (1.7)	17 (1.7)	3 (0.7)	8 (1.0)	0	0
肉離れ	6 (0.8)	5 (0.3)	0	3 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.5)	6 (0.6)	3 (0.7)	5 (0.7)	0	1 (1.0)
変形性関節症	7 (1.0)	12 (0.8)	5 (0.8)	6 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.3)	11 (1.9)	5 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.8)	1 (2.2)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	6 (0.6)	5 (1.2)	2 (0.3)	0	0
転倒	3 (0.4)	6 (0.4)	0	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.9)	11 (1.1)	5 (1.2)	4 (0.5)	0	1 (1.0)
高コレステロール血症	7 (1.0)	8 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.3)	0	2 (0.2)	5 (0.9)	15 (1.5)	2 (0.5)	5 (0.7)	0	2 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	10 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.7)	0	0
食欲減退	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
四肢痛	2 (0.3)	7 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.9)	6 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.3)	1 (2.2)	0
靭帯捻挫	5 (0.7)	6 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.6)	7 (1.2)	8 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.4)	0	1 (1.0)
鼻炎	3 (0.4)	7 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	10 (1.0)	0	5 (0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.9)	2 (0.2)	3 (0.7)	3 (0.4)	0	0
歯膿瘍	1 (0.1)	7 (0.5)	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)	5 (0.9)	6 (0.6)	0	5 (0.7)	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 37 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.13.1.4, Table 4.13.1.6.

2.1.1.5.4. 国内 PSOR-011 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上（Table 40）の有害事象について各投与期間に新たに発現した割合を、Table 65（～Week 12）及び Table 66（Week 12～78）に示す。プラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）のプラセボ群の有害事象発現割合を比較参照として合わせて示した。また、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者に発現した有害事象はプラセボ群とアプレミラスト群それぞれの初発時に含めた。

アプレミラストの曝露量の増加に関連するような新たな傾向はみられなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.15.1、Table 5.15.3 及び Table 5.15.5）。

Table 65: アプレミラスト投与期間（Week 4～12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval								
	< 4 weeks			4 to < 8 weeks			8 to < 12 weeks		
Preferred Term[a]	Placebo m=84 n (%)	APR 20 BID m=121 n (%)	APR 30 BID m=120 n (%)	Placebo m=78 n (%)	APR 20 BID m=112 n (%)	APR 30 BID m=114 n (%)	Placebo m=75 n (%)	APR 20 BID m=106 n (%)	APR 30 BID m=110 n (%)
Any TEAE	17 (20.2)	33 (27.3)	35 (29.2)	12 (15.4)	17 (15.2)	20 (17.5)	13 (17.3)	15 (14.2)	17 (15.5)
鼻咽頭炎	2 (2.4)	4 (3.3)	5 (4.2)	2 (2.6)	5 (4.5)	5 (4.4)	2 (2.7)	5 (4.7)	3 (2.7)
下痢	0	6 (5.0)	4 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
腹部不快感	0	1 (0.8)	7 (5.8)	0	0	0	0	0	0
乾癬	1 (1.2)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.9)	0
毛包炎	2 (2.4)	0	1 (0.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	3 (2.7)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
湿疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
軟便	1 (1.2)	1 (0.8)	4 (3.3)	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
不眠症	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.9)	1 (0.9)
関節痛	1 (1.2)	0	2 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
悪心	1 (1.2)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.9)
高血圧	2 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
四肢痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0

Table 65: アプレミラスト投与期間（Week 4～12）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

	Exposure Interval								
	< 4 weeks			4 to < 8 weeks			8 to < 12 weeks		
Preferred Term[a]	Placebo m=84 n (%)	APR 20 BID m=121 n (%)	APR 30 BID m=120 n (%)	Placebo m=78 n (%)	APR 20 BID m=112 n (%)	APR 30 BID m=114 n (%)	Placebo m=75 n (%)	APR 20 BID m=106 n (%)	APR 30 BID m=110 n (%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
気管支炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (1.2)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.9)	0
腹部膨満	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.9)
爪真菌症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥2% of subjects in any treatment group in Table 40.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.15.1, Table 5.15.3, Table 5.15.5.

Table 66: アプレミラスト投与期間（Week 12～78）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Exposure Interval								
	12 to < 24 weeks			24 to < 32 weeks		32 to < 52 weeks		52 to < 78 weeks	
Preferred Term[a]	Placebo m=72 n (%)	APR 20 BID m=105 n (%)	APR 30 BID m=110 n (%)	APR 20 BID m=101 n (%)	APR 30 BID m=109 n (%)	APR 20 BID m=99 n (%)	APR 30 BID m=106 n (%)	APR 20 BID m=77 n (%)	APR 30 BID m=85 n (%)
Any TEAE	6 (8.3)	46 (43.8)	35 (31.8)	18 (17.8)	25 (22.9)	38 (38.4)	53 (50.0)	24 (31.2)	33 (38.8)
鼻咽頭炎	1 (1.4)	5 (4.8)	12 (10.9)	4 (4.0)	5 (4.6)	9 (9.1)	16 (15.1)	4 (5.2)	5 (5.9)
下痢	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	1 (1.3)	0
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (1.0)	0	0	0
乾癬	0	2 (1.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
背部痛	0	2 (1.9)	2 (1.8)	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.4)
インフルエンザ	0	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	3 (2.8)	2 (2.6)	0
毛包炎	1 (1.4)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (2.0)	1 (0.9)	1 (1.3)	0
接触性皮膚炎	0	0	2 (1.8)	0	0	2 (2.0)	2 (1.9)	0	0
湿疹	1 (1.4)	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.9)	0	3 (3.5)
軟便	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (1.0)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.3)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (2.6)	0
挫傷	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.9)	3 (3.9)	1 (1.2)
頭痛	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.9)	0	0
足部白癬	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	2 (2.4)
蕁麻疹	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)	0	0
悪心	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
高血圧	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
便秘	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	1 (1.2)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (2.0)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	2 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (1.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)	0	1 (1.3)	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	3 (2.8)	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0
歯周炎	0	0	2 (1.8)	0	0	0	1 (0.9)	0	0

Table 66: アプレミラスト投与期間（Week 12～78）に新たに発現した有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）の投与期間別集計（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	Exposure Interval								
	12 to < 24 weeks			24 to < 32 weeks		32 to < 52 weeks		52 to < 78 weeks	
	Placebo m=72 n (%)	APR 20 BID m=105 n (%)	APR 30 BID m=110 n (%)	APR 20 BID m=101 n (%)	APR 30 BID m=109 n (%)	APR 20 BID m=99 n (%)	APR 30 BID m=106 n (%)	APR 20 BID m=77 n (%)	APR 30 BID m=85 n (%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)
関節炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0
気管支炎	0	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)
痛風	0	2 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	2 (2.0)	1 (0.9)	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.6)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.9)	0
胃潰瘍	0	2 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 40.

m = number of subjects within each treatment group who received at least 1 dose of investigational product during the exposure period. Subject incidence in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects with treatment duration ≥ the lower bound of the exposure interval.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE in each exposure interval where an event started.

Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.15.1, Table 5.15.3, Table 5.15.5.

2.1.2. 死亡

アプレミラスト併合解析に用いた試験及び国内 PSOR-011 試験では計 13 名が、関節リウマチを対象とした医師主導試験では 1 名が死亡した。評価資料とした臨床試験での死亡の詳細は 5.3.5.3 項に、医師主導試験での死亡の詳細は 2.7.4.5.10.4 項に示す。

死亡した 14 名中 3 名はプラセボ投与中、4 名はアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与中、7 名はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与中であった。また、セルジーン社が実施した試験で死亡した 13 名のうち 8 名は局面型乾癬の試験、5 名は PsA の試験であった。さらに、1 名は関節リウマチを対象とした医師主導試験で認められた。死亡した 14 名の要約を以下に示す。

局面型乾癬の試験

1. プラセボ群

   - PSOR-005 試験で、プラセボを投与された 63 歳の男性（被験者番号 PSOR-005-E-LTE-0421019）が、Day 84 にバイクのエンジンがかかった状態の車庫で死亡しているのを発見された。発見時、顔は異常なピンク色であった。剖検で死因は特定できなかった。

   - PSOR-008 試験で、28 歳の白人女性（被験者番号 PSOR-008-0251014）が Day 55 に銃で自殺した。プラセボ群で、最終投与は Day 29 であった。主な病歴は自殺企図、うつ病、肥満、不安定な家族生活、アルコール乱用、不眠症で、双極性障害に対する治療歴があった。

   - PSOR-009 試験で、51 歳の白人女性（被験者番号 PSOR-009-1191012）が、Day 354（治療中止評価期で、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の最終投与 129 日後）に頭蓋内出血のため死亡した。アプレミラストを 224 日間投与され、治療中止評価期はプラセボであった。本事象は Day 353 に発現した。Day 352 に頭痛を訴え、翌日に床の上で呼びかけても反応しない状態で発見された。頭部 CT 検査の結果、左半球の中心部に位置する大脳基底核領域に広範な頭蓋内出血が認められ、脳室の拡大及び小さな両側性のくも膜下の所見（1.7 cm の正中偏位、鉤回ヘルニア及び小脳扁桃嵌頓、第 3 脳室及び第 4 脳室を満たす血腫）も認められた。神経外科医は画像を確認して緩和療法を推奨した。Day 354 に脳死と宣告された。

2. アプレミラスト群

   - PSOR-004 試験で、APR 20 BID 群の体重 398 ポンド、48 歳の局面型乾癬を有する白人男性（被験者番号 PSOR-004-0020009）が、アプレミラスト投与開始後 140 日目で、20 mg 1 日 2 回から 30 mg 1 日 2 回に増量後 53 日目に自宅付近で死亡しているのが発見された。心不整脈の病歴があり、心不整脈に対して心臓アブレーションの処置が行われていた。死因は、心筋梗塞、心不整脈及び高血圧性変化と報告された。

   - PSOR-008 試験で、69 歳の白人男性（被験者番号 PSOR-008-1051011）が、長期継続投与期間中の Day 777 に致死的な脳血管発作を発症した。プラセボ対照期にプラセボを投与された後、計 666 日間アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された。Day 777（実薬投与の Day 666）に自宅で脳卒中の症状（詳細不明）が発現し、救命救急室で反応はなく、急性脳血管発作のため死亡した。治療は行われなかった。脳卒中の種類（血栓又は出血）は不明と報告された。剖検は実施されず死亡証明書は得られなかった。

   - PSOR-008 試験で、30 歳の白人女性（被験者番号 PSOR-008-4031002）が Day 111 に死亡した。計 104 日アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された。うつ病、肥満（スクリー

ニング時の BMI は 35.1 kg/m^2）及びアルコール摂取の病歴があった。治験薬最終投与 1 週間後に、死亡しているのをパートナーが発見した。明らかな死因は特定できなかった。剖検で広範な肺うっ血及び両側性浮腫がみられ、これは睡眠時無呼吸及び病的肥満に関連した急性心不全に一致する所見であった。死亡時の BMI は 40.6 kg/m^2 であった。

- PSOR-008 試験で、55 歳の白人女性（被験者番号 PSOR-008-1021017）がアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の Day 979 に心停止により死亡した。関連する病歴は、慢性的な喫煙、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中、肥満、甲状腺機能低下症、僧帽弁狭窄症、うっ血性心不全、多発性心筋梗塞、高脂血症及び両側卵管卵巣摘除等であった。反応はなく、挿管されて心肺蘇生術が開始された。直近の心臓カテーテルでは重症の冠動脈疾患はなかったが、高度の肺高血圧症が確認された。うっ血性心不全を伴う高度の僧帽弁狭窄症のため死亡した。既知の合併症であったため剖検されなかった。
- 国内 PSOR-011 試験で、APR 20 BID 群の 52 歳の日本人男性（PSOR-011-1451004）は 34 年の喫煙歴があり、Day 197 に実施した胸部 CT 検査で左肺上葉に 132 × 90 mm の腫瘤が認められ、対側肺、リンパ節及び脳への転移を伴う高度の転移性肺癌と診断され、Day 254 に本事象により死亡した。34 年間の喫煙が肺癌の原因となった可能性があると考えられた。

PsA の試験

- PSA-002 試験で、APR 20 BID 群の 52 歳の白人女性（被験者番号 PSA-002-9051004）が Day 73 に多臓器不全のため死亡した。アプレミラストの投与前にビタミン B12 欠乏症による貧血と診断されており、PsA の治療として MTX も併用投与されていた。
- PSA-002 試験で、プラセボ対照期間にプラセボを投与されその後アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与された 53 歳の白人男性（被験者番号 PSA-002-0081011）が、Day 1048（実薬投与の Day 936）に死亡した。心臓病及び高血圧の既往を有していた。死因は高度の敗血症と判断された。死亡時にはその他の事象として低酸素性呼吸不全及び心原性ショック等がみられた。
- PSA-002 試験で、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された 36 歳の白人男性（被験者番号 PSA-002-0011006）が、バイク事故による胸部及び頸部外傷のため Day 695 に死亡した。道端で死亡しているのを発見されたが目撃者はなく、事故原因は不明であった。剖検は家族の希望により実施されなかった。
- PSA-003 試験で、プラセボ対照期間にプラセボを投与された後アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された 64 歳の白人男性（被験者番号 PSA-003-3261001）が、Day 1330（実薬投与の Day 1218）に脳血管発作を発症し、Day 1339 に死亡した。関連する病歴は、脳血管発作（1997 年）、冠動脈疾患（1997 年～）、不整脈（1997 年～）、心筋梗塞（2000 年～）、高血圧（2000 年～）、脂質異常症（2002 年～）、アテローム性動脈硬化症（日付不明）、冠動脈ステント留置（日付不明）、心房細動（日付不明）であった。本事象発現前の Day 1327（実薬投与の Day 1215）に心房細動を発症しており、ワルファリンが投与されていた。
- PSA-003 試験で、高血圧の病歴を有し APR 30 BID 群の 55 歳の白人女性（被験者番号 PSA-003-3711003）が、Day 1224 に脳梗塞を発症し入院した。入院時の心電図検査で房細動が認められ、CT スキャンにより右中大脳動脈に急性／亜急性の血管病変が認められた。その後 Day 1291 に死亡し、死因は脳梗塞であった。

医師主導試験

- 関節リウマチを対象とした医師主導試験である AP-RA-PI-0024 試験で、82 歳の女性（被験者番号 0011002）が急性骨髄性白血病のため死亡した。2010 年 3 月 31 日から 2010 年 6 月 28 日（89 日間）までアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与され、その後 2010 年 6 月 28 日から 2010 年 8 月 20 日（53 日間）までアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回又はプラセボを投与された。治験薬最終投与 8 ヵ月後に急性骨髄性白血病と診断された。試験参加の 4 年前に乳癌及びコントロール不良の関節リウマチの病歴があり、アプレミラストの投与開始前にアダリムマブ、MTX 及びその他の TNF-α 阻害薬（日付不明）等の複数の薬剤を投与されていた。アプレミラスト最終投与 20 ヵ月後に死亡した。

2.1.2.1. すべての死亡の一覧

アプレミラスト併合解析で死亡した被験者の一覧を 2.7.4.9.3.1 項に、国内 PSOR-011 試験で死亡した被験者の一覧を 2.7.4.9.3.2 項に示した。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり、特定の PT や臓器毒性で高くなることはなかった。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

本項には、アプレミラストの臨床試験でデータカットオフ日までに報告されたすべての重篤な有害事象を示し、評価資料とした臨床試験で発現した重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.3.3 項に示した。

2.1.3.1. PSOR Phase 3 併合解析

2.1.3.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を Table 67 に示す。重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群で同程度であった。また、特定の事象が多く発現することもなかった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群が 2.6%、APR 30 BID 群が 1.9%で、ほとんどは 1 名のみに発現した。すべての重篤な有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.1 に示す。

Table 67: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any serious TEAE	11 (2.6)	9.5	22 (1.9)	6.5
腹痛	0	0	2 (0.2)	0.6
失神	2 (0.5)	1.7	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0) and are sorted in descending order of subject incidence in the APR 30 BID column.

Note: For Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.1.

2.1.3.1.2. 投与期間（Week 0～52）

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～52）の重篤な有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.2 に示す。

2.1.3.1.3. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間に 2 名以上に発現した重篤な有害事象を Table 68 に示す。重篤な有害事象の発現割合は APR 30 BID 群で 9.2%であった。Apremilast Subjects as Treated 集団での 100 人年ごとの EAIR は 5.9、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）では 6.5 で（Table 67）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間では、ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみの発現で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.3）、2 名以上に発現した重篤な有害事象では特定の臓器毒性を示唆する傾向はみられなかった。すべての重篤な有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.3 に示す。

Table 68: アプレミラスト投与期間に 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Any serious TEAE	109 (9.2)	5.9
冠動脈疾患	6 (0.5)	0.3
急性心筋梗塞	4 (0.3)	0.2
腎結石症	4 (0.3)	0.2
変形性関節症	4 (0.3)	0.2
不安定狭心症	3 (0.3)	0.2
虫垂炎	3 (0.3)	0.2
心筋梗塞	3 (0.3)	0.2
非心臓性胸痛	3 (0.3)	0.2
一過性脳虚血発作	3 (0.3)	0.2
腹痛	2 (0.2)	0.1
良性前立腺肥大症	2 (0.2)	0.1
乳癌	2 (0.2)	0.1
心不全	2 (0.2)	0.1
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.2)	0.1
うつ病	2 (0.2)	0.1
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	0.1
椎間板突出	2 (0.2)	0.1
肺炎	2 (0.2)	0.1
失神寸前の状態	2 (0.2)	0.1
乾癬	2 (0.2)	0.1
腎細胞癌	2 (0.2)	0.1
尿路感染	2 (0.2)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0) and are sorted in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposure to apremilast regardless of when the apremilast started are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.22.3.

2.1.3.2. PsA Phase 3 併合解析

2.1.3.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を Table 69 に示す。重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群で同程度であり、特定の事象が多く発現することもなかった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群が 3.3%、アプレミラスト合計が 2.3%で、用量別では APR 20 BID 群が 2.5%、APR 30 BID 群が 2.2%であった。ほとんどは 1 名のみに発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.2.1）。

投与期間（Week 0～16）のすべての重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.20.2.1（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 69: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any serious TEAE	22 (3.3)	11.5	24 (2.5)	8.6	21 (2.2)	7.5	45 (2.3)	8.1
心房細動	0	0	0	0	2 (0.2)	0.7	2 (0.1)	0.4
深部静脈血栓症	0	0	0	0	2 (0.2)	0.7	2 (0.1)	0.4
乾癬性関節症	3 (0.4)	1.5	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.4	2 (0.1)	0.4
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0.5	2 (0.2)	0.7	0	0	2 (0.1)	0.4
心筋虚血	0	0	2 (0.2)	0.7	0	0	2 (0.1)	0.4
高血圧クリーゼ	2 (0.3)	1.0	0	0	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.2
急性膵炎	2 (0.3)	1.0	0	0	0	0	0	0

APR= apremilast; BID= twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.2.1.

2.1.3.2.2. 投与期間（Week 0～24）

PsA Phase 3 併合解析で投与期間（Week 0～24）に発現した重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.1.2（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.20.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.3.2.3. 投与期間（Week 0～52）

PsA Phase 3 併合解析で投与期間（Week 0～52）に発現した重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.1.3（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.20.2.3（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.3.2.4. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を Table 70 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、APR 20 BID 群で 14.5%、APR 30 BID 群で 15.5%であった。Apremilast Subjects as Treated 集団の 100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群が 7.0、APR 30 BID 群が 7.2 で、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）はそれぞれ 8.6 及び 7.5（Table 69）であり、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.2.4）、2 名以上で報告された重篤な有害事象では特定の臓器毒性を示唆する傾向はみられなかった。アプレミラスト投与期間に発現したすべての重篤な有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.1.4（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.20.2.4（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 70: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any serious TEAE	141 (14.5)	7.0	151 (15.5)	7.2	292 (15.0)	7.1
乾癬性関節症	3 (0.3)	0.1	9 (0.9)	0.4	12 (0.6)	0.3
変形性関節症	7 (0.7)	0.3	5 (0.5)	0.2	12 (0.6)	0.3
胆石症	4 (0.4)	0.2	5 (0.5)	0.2	9 (0.5)	0.2
乾癬	6 (0.6)	0.3	2 (0.2)	0.1	8 (0.4)	0.2
肺炎	4 (0.4)	0.2	3 (0.3)	0.1	7 (0.4)	0.2
うつ病	6 (0.6)	0.3	1 (0.1)	0.0	7 (0.4)	0.2
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	0.1	4 (0.4)	0.2	6 (0.3)	0.1
不安定狭心症	4 (0.4)	0.2	2 (0.2)	0.1	6 (0.3)	0.1
急性心筋梗塞	5 (0.5)	0.2	1 (0.1)	0.0	6 (0.3)	0.1
冠動脈疾患	1 (0.1)	0.0	4 (0.4)	0.2	5 (0.3)	0.1
心房細動	1 (0.1)	0.0	4 (0.4)	0.2	5 (0.3)	0.1
狭心症	2 (0.2)	0.1	3 (0.3)	0.1	5 (0.3)	0.1
腎結石症	2 (0.2)	0.1	2 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1
非心臓性胸痛	2 (0.2)	0.1	2 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1
憩室炎	3 (0.3)	0.1	1 (0.1)	0.0	4 (0.2)	0.1
一過性脳虚血発作	3 (0.3)	0.1	1 (0.1)	0.0	4 (0.2)	0.1

Table 70: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
椎間板障害	1 (0.1)	0.0	3 (0.3)	0.1	4 (0.2)	0.1
椎間板突出	3 (0.3)	0.1	1 (0.1)	0.0	4 (0.2)	0.1
乳癌	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
気管支炎	0	0	3 (0.3)	0.1	3 (0.2)	0.1
手根管症候群	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
甲状腺腫	0	0	3 (0.3)	0.1	3 (0.2)	0.1
子宮出血	0	0	3 (0.3)	0.1	3 (0.2)	0.1
尿管結石	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
頭部損傷	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
臍ヘルニア	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
胆嚢炎	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
心筋梗塞	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
脛骨骨折	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
下痢	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
心筋虚血	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
肥満	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
脳梗塞	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
心房粗動	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
肺塞栓症	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
足変形	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
半月板損傷	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
橈骨骨折	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
感染性胆嚢炎	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
前立腺癌	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
低ナトリウム血症	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
自殺念慮	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
回転性めまい	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
動悸	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
末梢動脈血栓症	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
背部痛	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0

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

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.20.2.4.

2.1.3.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象を Table 71 に示す。安全性のデータカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 11.2%（APR 20 BID 群 12.1%、APR 30 BID 群 11.7%）であり、発現した重篤な有害事象のほとんどは 1 名のみに発現した。重篤な有害事象は特定の事象が多いこともなく、特定の臓器毒性を示唆する傾向もみられなかった。アプレミラスト併合解析の重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.18.1.1（プラセボ対照期間）及び Table 4.18.1.2（アプレミラスト投与期間）に示す。

Table 71: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[c]	Placebo[a] N=1411 SY=429.5		APR 20 BID N=1450 SY=2416.0		APR 30 BID N=2357 SY=4391.7		APR Total[b] N=4089 SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any serious TEAE	49 (3.5)	11.5	176 (12.1)	7.8	276 (11.7)	6.7	459 (11.2)	7.1
変形性関節症	0	0	8 (0.6)	0.3	9 (0.4)	0.2	17 (0.4)	0.2
乾癬性関節症	4 (0.3)	0.9	3 (0.2)	0.1	10 (0.4)	0.2	13 (0.3)	0.2
乾癬	1 (0.1)	0.2	8 (0.6)	0.3	4 (0.2)	0.1	12 (0.3)	0.2
胆石症	1 (0.1)	0.2	6 (0.4)	0.2	5 (0.2)	0.1	11 (0.3)	0.2
冠動脈疾患	0	0	1 (0.1)	0.0	10 (0.4)	0.2	11 (0.3)	0.2
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0.2	5 (0.3)	0.2	5 (0.2)	0.1	10 (0.2)	0.1
肺炎	1 (0.1)	0.2	4 (0.3)	0.2	6 (0.3)	0.1	10 (0.2)	0.1
うつ病	0	0	6 (0.4)	0.2	3 (0.1)	0.1	9 (0.2)	0.1
一過性脳虚血発作	0	0	5 (0.3)	0.2	4 (0.2)	0.1	9 (0.2)	0.1
不安定狭心症	0	0	4 (0.3)	0.2	5 (0.2)	0.1	9 (0.2)	0.1
腎結石症	0	0	3 (0.2)	0.1	6 (0.3)	0.1	9 (0.2)	0.1
心筋梗塞	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	6 (0.3)	0.1	8 (0.2)	0.1
単径ヘルニア	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	6 (0.3)	0.1	8 (0.2)	0.1
狭心症	1 (0.1)	0.2	3 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
心房細動	0	0	2 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
椎間板突出	1 (0.1)	0.2	3 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1	6 (0.1)	0.1
虫垂炎	0	0	2 (0.1)	0.1	4 (0.2)	0.1	6 (0.1)	0.1
脛骨骨折	1 (0.1)	0.2	3 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	0.0	5 (0.1)	0.1
憩室炎	0	0	3 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	5 (0.1)	0.1
前立腺癌	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.1	5 (0.1)	0.1
乳癌	0	0	1 (0.1)	0.0	4 (0.2)	0.1	5 (0.1)	0.1
蜂巣炎	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
足関節部骨折	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
半月板損傷	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
椎間板障害	0	0	1 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.1	4 (0.1)	0.1
気管支炎	0	0	0	0	3 (0.1)	0.1	4 (0.1)	0.1

Table 71: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[c]	Placebo[a] N=1411 SY=429.5		APR 20 BID N=1450 SY=2416.0		APR 30 BID N=2357 SY=4391.7		APR Total[b] N=4089 SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
甲状腺腫	0	0	0	0	4 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	4 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
心筋虚血	0	0	3 (0.2)	0.1	0	0	3 (0.1)	0.0
下痢	0	0	3 (0.2)	0.1	0	0	3 (0.1)	0.0
自殺念慮	0	0	2 (0.1)	0.1	1 (<0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
うっ血性心不全	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	1 (<0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
高血圧	0	0	2 (0.1)	0.1	1 (<0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
尿路感染	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
腎細胞癌	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
糖尿病	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
自殺企図	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
手根管症候群	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
脳血管発作	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
喘息	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
臍ヘルニア	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
胆嚢炎	1 (0.1)	0.2	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
尿管結石	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
発熱	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
脳振盪	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
頭部損傷	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
交通事故	0	0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
肥満	0	0	0	0	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.0
腹痛	0	0	0	0	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.0
子宮出血	0	0	0	0	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.0
感染性胆嚢炎	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
帯状疱疹	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
基底細胞癌	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0

Table 71: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[c]	Placebo[a] N=1411 SY=429.5		APR 20 BID N=1450 SY=2416.0		APR 30 BID N=2357 SY=4391.7		APR Total[b] N=4089 SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
低ナトリウム血症	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
不安	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
回転性めまい	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
動悸	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
末梢動脈血栓症	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
静脈瘤	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
背部痛	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
急性腎不全	0	0	2 (0.1)	0.1	0	0	2 (<0.1)	0.0
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
敗血症	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
双極性障害	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
脳梗塞	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
失神寸前の状態	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
痙攣発作	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
くも膜下出血	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
心房粗動	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
心停止	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
心不全	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
腸閉塞	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
小腸閉塞	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
急性胆嚢炎	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
足変形	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
妊娠[d]	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
関節脱臼	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
処置後出血	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
橈骨骨折	0	0	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; SAE = serious adverse event; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period, and are provided for purposes of comparison. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early whereas data up to Week 24 are included for apremilast-treated subjects in these studies. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
[b] The APR Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).
[c] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in descending order of subject incidence in the APR Total column.
[d] Pregnancy is not an adverse event, however, they were reported using the SAE reporting forms and recorded in the clinical database for Study PSOR-005.
Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.18.1.1, Table 4.18.1.2.

2.1.3.4. 国内 PSOR-011 試験

2.1.3.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）に発現した重篤な有害事象を Table 72 に示す。重篤な有害事象の発現割合は低く、特定の事象が多く発現することもなかった。APR 30 BID 群及びプラセボ群では発現せず、APR 20 BID 群の発現割合は 3.3%であった。APR 20 BID 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

投与期間（Week 0～16）のすべての重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.22.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.22.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 72: 投与期間（Week 0～16）に発現した重篤な有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	Placebo[b] (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any serious TEAE	0	0	4 (3.3)	12.2	0	0	4 (1.7)	6.0
細菌性関節炎	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5
脳出血	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5
胆石症	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5

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

[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column

[b] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.22.1.1, Table 5.22.1.2.

2.1.3.4.1.1. 投与期間（Week 0～52）

国内 PSOR-011 試験で投与期間（Week 0～52）に発現した重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.22.2.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.22.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.3.4.2. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に発現した重篤な有害事象を Table 73 に示す。重篤な有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 5.4%（APR 20 BID 群 9.1%、APR 30 BID 群 1.7%）であった。Apremilast Subjects as Treated 集団の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト合計で 5.4 であり、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）では 6.0（Table 72）で、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみに発現し、2 名以上に発現した事象は胆石症（2 名）のみであった。

アプレミラスト投与期間のすべての重篤な有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.22.3.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.22.3.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 73: アプレミラスト投与期間に発現した重篤な有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID N=121 SY = 118.0		APR 30 BID N=120 SY = 126.5		APR Total N=241 SY = 244.5	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	11 (9.1)	9.6	2 (1.7)	1.6	13 (5.4)	5.4
胆石症	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
歯周炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
細菌性関節炎	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
肺炎	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
結腸腺癌[b]	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
遠隔転移を伴う結腸癌[b]	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
糖尿病	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
脳出血	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
うっ血性心不全	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
冠動脈狭窄	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
気胸	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
胆管結石	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
椎間板突出	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
腎梗塞	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
眼圧上昇	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4

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

[a] The preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

[b] The serious TEAEs of colon cancer and colon cancer metastatic occurred in Subject PSOR 011-1481001.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than after 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.22.3.2.

2.1.3.5. 重篤な有害事象の一覧

重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.9.4.1 項（アプレミラスト併合解析）及び 2.7.4.9.4.2 項（国内 PSOR-011 試験）に示した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全体的に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。プラセボ群と比べてアプレミラスト群で発現割合が高く、アプレミラスト投与との関連性が示唆されたが、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群に臨床的に意義のある差はなく、用量反応性は認められなかった。100 人年ごとの EAIR では、曝露量の増加に伴って発現率が上昇することはなかった。

2.1.4.1.1. PSOR Phase 3 併合解析

2.1.4.1.1.1. 投与期間（Week 0～16）

PSOR Phase 3 併合解析で投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 74 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ群で 3.8%、Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群で 4.8%であった。最も多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心及び下痢であった。すべての治験薬の投与中止に至った有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.19.1 に示す。

Table 74: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PSOR Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0				Apremilast Subjects as Treated	
	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=832) SY=236.8		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	16 (3.8)	13.8	45 (5.4)	19.2	57 (4.8)	17.0
悪心	1 (0.2)	0.9	13 (1.6)	5.5	14 (1.2)	4.1
下痢	1 (0.2)	0.9	7 (0.8)	3.0	8 (0.7)	2.4
乾癬	4 (1.0)	3.4	4 (0.5)	1.7	5 (0.4)	1.5
頭痛	0	0	5 (0.6)	2.1	5 (0.4)	1.5
嘔吐	1 (0.2)	0.9	2 (0.2)	0.8	4 (0.3)	1.2
消化不良	0	0	3 (0.4)	1.3	3 (0.3)	0.9
腹部不快感	1 (0.2)	0.9	2 (0.2)	0.8	3 (0.3)	0.9
浮動性めまい	1 (0.2)	0.9	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
緊張性頭痛	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
疲労	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
片頭痛	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
排便回数増加	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
無力症	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
血便排泄	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
上腹部痛	0	0	2 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.6
軟便	0	0	1 (0.1)	0.4	2 (0.2)	0.6

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0) and are sorted in descending order of subject incidence in the APR 30 BID column for the Apremilast Subjects as Treated.

Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included. For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.19.1.

2.1.4.1.1.2. 投与期間（Week 0～52）

PSOR Phase 3 併合解析で投与期間（Week 0～52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.19.2 に示す。

2.1.4.1.1.3. アプレミラスト投与期間

PSOR Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間に 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 75 に示す。発現割合は APR 30 BID 群で 11.4%であった。Apremilast Subjects as Treated 集団の 100 人年ごとの EAIR は APR 30 BID 群で 7.0 であり、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）では 17.0 で（Table 74）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象

は、悪心、下痢及び乾癬であった。すべての治験薬の投与中止に至った有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.19.3 に示す。

Table 75: アプレミラスト投与期間に 2 名以上で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	135 (11.4)	7.0
乾癬	19 (1.6)	1.0
悪心	17 (1.4)	0.9
下痢	10 (0.8)	0.5
乾癬性関節症	8 (0.7)	0.4
頭痛	7 (0.6)	0.4
嘔吐	6 (0.5)	0.3
腹部不快感	3 (0.3)	0.2
狭心症	3 (0.3)	0.2
消化不良	3 (0.3)	0.2
血便排泄	3 (0.3)	0.2
緊張性頭痛	3 (0.3)	0.2
上腹部痛	2 (0.2)	0.1
不安	2 (0.2)	0.1
無力症	2 (0.2)	0.1
うっ血性心不全	2 (0.2)	0.1
うつ病	2 (0.2)	0.1
浮動性めまい	2 (0.2)	0.1
軟便	2 (0.2)	0.1
疲労	2 (0.2)	0.1
排便回数増加	2 (0.2)	0.1
片頭痛	2 (0.2)	0.1
腎細胞癌	2 (0.2)	0.1
皮膚有棘細胞癌	2 (0.2)	0.1
体重減少	2 (0.2)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0).

Note: For the Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.19.3.

2.1.4.1.2. PsA Phase 3 併合解析

2.1.4.1.2.1. 投与期間（Week 0～16）

PsA Phase 3 併合解析で、投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 76 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は

低く、プラセボ群 3.7%、Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト合計 4.9%（APR 20 BID 群 4.5%、APR 30 BID 群 5.2%）であった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は下痢、悪心及び頭痛であった。

投与期間（Week 0～16）の治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.21.2.1（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 76:投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PsA Phase 3 併合解析）

	Subjects as Initially Treated at Week 0								Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=676) SY=196.7		APR 30 BID (N=672) SY=192.3		APR Total (N=1348) SY=388.9		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	25 (3.7)	13.0	30 (4.4)	15.4	38 (5.7)	20.0	68 (5.0)	17.7	44 (4.5)	15.8	51 (5.2)	18.4	95 (4.9)	17.1
下痢	3 (0.4)	1.5	7 (1.0)	3.6	13 (1.9)	6.8	20 (1.5)	5.2	11 (1.1)	3.9	17 (1.7)	6.1	28 (1.4)	5.0
悪心	4 (0.6)	2.1	9 (1.3)	4.6	13 (1.9)	6.8	22 (1.6)	5.7	10 (1.0)	3.6	15 (1.5)	5.4	25 (1.3)	4.5
頭痛	2 (0.3)	1.0	2 (0.3)	1.0	11 (1.6)	5.7	13 (1.0)	3.3	4 (0.4)	1.4	12 (1.2)	4.3	16 (0.8)	2.8
嘔吐	0	0	2 (0.3)	1.0	3 (0.4)	1.6	5 (0.4)	1.3	2 (0.2)	0.7	7 (0.7)	2.5	9 (0.5)	1.6
疲労	0	0	2 (0.3)	1.0	3 (0.4)	1.6	5 (0.4)	1.3	3 (0.3)	1.1	4 (0.4)	1.4	7 (0.4)	1.2
浮動性めまい	2 (0.3)	1.0	2 (0.3)	1.0	3 (0.4)	1.6	5 (0.4)	1.3	3 (0.3)	1.1	3 (0.3)	1.1	6 (0.3)	1.1
上腹部痛	0	0	1 (0.1)	0.5	3 (0.4)	1.6	4 (0.3)	1.0	1 (0.1)	0.4	3 (0.3)	1.1	4 (0.2)	0.7
片頭痛	0	0	1 (0.1)	0.5	2 (0.3)	1.0	3 (0.2)	0.8	1 (0.1)	0.4	3 (0.3)	1.1	4 (0.2)	0.7
腹部不快感	1 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.5	2 (0.3)	1.0	3 (0.2)	0.8	1 (0.1)	0.4	2 (0.2)	0.7	3 (0.2)	0.5
腹痛	1 (0.1)	0.5	2 (0.3)	1.0	1 (0.1)	0.5	3 (0.2)	0.8	2 (0.2)	0.7	1 (0.1)	0.4	3 (0.2)	0.5
多汗症	1 (0.1)	0.5	2 (0.3)	1.0	0	0	2 (0.1)	0.5	3 (0.3)	1.1	0	0	3 (0.2)	0.5
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.3	0	0	2 (0.2)	0.7	2 (0.1)	0.4
消化不良	0	0	2 (0.3)	1.0	0	0	2 (0.1)	0.5	2 (0.2)	0.7	0	0	2 (0.1)	0.4
乾癬性関節症	2 (0.3)	1.0	0	0	1 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.3	0	0	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.2
高血圧	2 (0.3)	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

APR= apremilast; BID= twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column for the Apremilast Subjects as Treated population.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.1.1, Table 3.21.2.1.

2.1.4.1.2.2. 投与期間（Week 0～24）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～24）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.1.2（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.21.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.4.1.2.3. 投与期間（Week 0～52）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.1.3（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.21.2.3（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.4.1.2.4. アプレミラスト投与期間

PsA Phase 3 併合解析での Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 77 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 10.4%（APR 20 BID 群 10.0%、APR 30 BID 群 10.8%）であった。100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群が 4.5、APR 30 BID 群が 4.6 であり、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 15.8 及び 18.4 で（Table 76）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与期間（Week 0～16）と同様に下痢、悪心及び頭痛であった。すべての治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.1.4（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.21.2.4（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 77: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	97 (10.0)	4.5	105 (10.8)	4.6	202 (10.4)	4.6
下痢	14 (1.4)	0.7	21 (2.2)	0.9	35 (1.8)	0.8
悪心	10 (1.0)	0.5	20 (2.1)	0.9	30 (1.5)	0.7
頭痛	6 (0.6)	0.3	15 (1.5)	0.7	21 (1.1)	0.5
嘔吐	2 (0.2)	0.1	8 (0.8)	0.4	10 (0.5)	0.2
上腹部痛	4 (0.4)	0.2	4 (0.4)	0.2	8 (0.4)	0.2
疲労	4 (0.4)	0.2	4 (0.4)	0.2	8 (0.4)	0.2
浮動性めまい	3 (0.3)	0.1	4 (0.4)	0.2	7 (0.4)	0.2
うつ病	4 (0.4)	0.2	1 (0.1)	0.0	5 (0.3)	0.1
片頭痛	1 (0.1)	0.0	3 (0.3)	0.1	4 (0.2)	0.1
不安	2 (0.2)	0.1	2 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0.0	3 (0.3)	0.1	4 (0.2)	0.1
不眠症	1 (0.1)	0.0	3 (0.3)	0.1	4 (0.2)	0.1
乾癬	3 (0.3)	0.1	1 (0.1)	0.0	4 (0.2)	0.1
多汗症	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
腹痛	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
腹部不快感	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
乾癬性関節症	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
消化不良	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
発疹	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
蜂巣炎	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
体重減少	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
抑うつ気分	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
自殺念慮	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
末梢動脈血栓症	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0
皮膚潰瘍	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0

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

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.21.2.4.

2.1.4.1.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のプラセボ対照期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.16.1 に示す。発現割合は

プラセボ群 4.5%、アプレミラスト合計 6.3%（APR 20 BID 群 6.0%、APR 30 BID 群 6.4%）で、最も発現割合が高かった事象は悪心、下痢及び頭痛であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間に 4 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 78 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 10.5%（APR 20 BID 群 9.8%、APR 30 BID 群 11.4%）であった。Apremilast Subjects as Treated 集団で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心及び下痢のみで、これらの事象では用量反応性が示唆された。

アプレミラスト併合解析のすべての治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.16.1（プラセボ対照期間：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 4.16.2（アプレミラスト投与期間：Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 78: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 4 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[c]	Placebo[a] N=1411 SY=429.5		APR 20 BID N=1450 SY=2416.0		APR 30 BID N=2357 SY=4391.7		APR Total[b] N=4089 SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	64 (4.5)	15.0	142 (9.8)	5.9	268 (11.4)	6.1	431 (10.5)	6.3
悪心	6 (0.4)	1.4	18 (1.2)	0.7	42 (1.8)	1.0	64 (1.6)	0.9
下痢	4 (0.3)	0.9	17 (1.2)	0.7	32 (1.4)	0.7	51 (1.2)	0.7
頭痛	2 (0.1)	0.5	8 (0.6)	0.3	24 (1.0)	0.5	36 (0.9)	0.5
乾癬	11 (0.8)	2.6	7 (0.5)	0.3	20 (0.8)	0.5	28 (0.7)	0.4
嘔吐	2 (0.1)	0.5	4 (0.3)	0.2	15 (0.6)	0.3	19 (0.5)	0.3
乾癬性関節症	6 (0.4)	1.4	6 (0.4)	0.2	10 (0.4)	0.2	18 (0.4)	0.3
上腹部痛	0	0	7 (0.5)	0.3	9 (0.4)	0.2	16 (0.4)	0.2
疲労	1 (0.1)	0.2	6 (0.4)	0.2	6 (0.3)	0.1	12 (0.3)	0.2
浮動性めまい	3 (0.2)	0.7	3 (0.2)	0.1	6 (0.3)	0.1	11 (0.3)	0.2
うつ病	0	0	4 (0.3)	0.2	4 (0.2)	0.1	8 (0.2)	0.1
片頭痛	0	0	2 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1	8 (0.2)	0.1
不安	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
腹部不快感	2 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.0	5 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
消化不良	0	0	3 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
不眠症	2 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.0	4 (0.2)	0.1	6 (0.1)	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period, and are provided for purposes of comparison. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early whereas data up to Week 24 are included for apremilast-treated subjects in these studies. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

[c] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in descending order of subject incidence in the APR Total column.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.16.1, Table 4.16.2.

2.1.4.1.4. 国内 PSOR-011 試験

2.1.4.1.4.1. 投与期間（Week 0～16）

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 79 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ群が 4.8%、Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト合計が 7.5%（APR 20 BID 群 9.9%、APR 30 BID 群 5.0%）であった。発現割合が高かった事象は乾癬（プラセボ群 2 名［2.4%］、APR 20 BID 群 4 名［3.3%］、APR 30 BID 群 4 名［3.3%］）及び下痢（0 名、1 名［0.8%］、1 名［0.8%］）であった。

投与期間（Week 0～16）に治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.19.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.19.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 79:投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（国内 PSOR-011 試験）

	Subjects as Initially Treated at Week 0								Apremilast Subjects as Treated					
	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=85) SY=22.5		APR 30 BID (N=85) SY=24.0		APR Total (N=170) SY=46.4		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (4.8)	17.3	10 (11.8)	44.8	6 (7.1)	25.1	16 (9.4)	34.6	12 (9.9)	36.4	6 (5.0)	17.6	18 (7.5)	26.8
乾癬	2 (2.4)	8.6	3 (3.5)	13.4	4 (4.7)	16.7	7 (4.1)	15.1	4 (3.3)	12.1	4 (3.3)	11.7	8 (3.3)	11.9
下痢	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9	2 (0.8)	3.0

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

[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. The preferred terms are presented in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.19.1.1, Table 5.19.1.2.

2.1.4.1.4.2. 投与期間（Week 0～52）

国内 PSOR-011 試験で投与期間（Week 0～52）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.19.2.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.19.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

2.1.4.1.4.3. アプレミラスト投与期間

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団のアプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 80 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト合計で 12.0%（APR 20 BID 群 15.7%、APR 30 BID 群 8.3%）であった。Apremilast Subjects as Treated 集団の 100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群が 16.1、APR 30 BID 群が 7.9 で、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）ではそれぞれ 36.4 及び 17.6 であり（Table 79）、曝露量の増加に伴って治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が上昇することはなかった。2 名以上に発現した事象は乾癬及び下痢であった。

アプレミラスト投与期間に発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.19.3.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.19.3.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

Table 80: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID N=121 SY = 118.0		APR 30 BID N=120 SY = 126.5		APR Total N=241 SY = 244.5	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE leading to drug withdrawal	19 (15.7)	16.1	10 (8.3)	7.9	29 (12.0)	11.9
乾癬	5 (4.1)	4.2	5 (4.2)	4.0	10 (4.1)	4.1
下痢	1 (0.8)	0.8	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2

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

[a] The preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. The preferred terms are presented in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than after 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.19.3.2.

2.1.4.2. 治験薬の休薬に至った有害事象

2.1.4.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析で発現した治験薬の休薬に至った有害事象を、投与期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.21.1、投与期間（Week 0～52）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.21.2、アプレミラスト投与期間は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.21.3 に示す。

投与期間（Week 0～16）の治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団ではプラセボ群で 4.1%、APR 30 BID 群で 6.4%であり、いずれかの群で発現割合が 1%以上であった事象は悪心のみであった。投与期間（Week 0～52）でも同様の結果であり、APR 30 BID 群で発現割合が 1%以上であった事象は悪心、嘔吐及び下痢であった。

2.1.4.2.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Pase 3 併合解析で発現した治験薬の休薬に至った有害事象を、投与期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.22.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.22.2.1（Apremilast Subjects as Treated 集団）、投与期間（Week 0～24）はそれぞれ Table 3.22.1.2 及び Table 3.22.2.2、投与期間（Week 0～52）は Table 3.22.1.3 及び Table 3.22.2.3、アプレミラスト投与期間は Table 3.22.1.4 及び Table 3.22.2.4 に示す。

投与期間（Week 0～16）の治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団ではプラセボ群で 3.9%、APR 20 BID 群で 7.1%、APR 30 BID 群で 8.0%であり、いずれかの群で発現割合が 1%以上であった事象は悪心、下痢及び嘔吐であった。投与期間（Week 0～52）でも同様の結果であり、APR 30 BID 群で発現割合が 1%以上であった事象は悪心、下痢、嘔吐、上気道感染及び頭痛であった。

2.1.4.2.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析のアプレミラスト投与期間に発現した治験薬の休薬に至った有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.17.2 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、アプレミラスト合計で 14.8%（APR 20 BID 群 14.7%、APR 30 BID 群 15.9%）であり、アプレミラスト合計で発現割合が 1%以上であった事象は悪心、下痢、嘔吐及び上気道感染であった。

プラセボ対照期間でも同様の結果であり、発現割合が 1%以上であった治験薬の休薬に至った有害事象は悪心及び下痢であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.17.1）。

2.1.4.2.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験での治験薬の休薬に至った有害事象を、投与期間（Week 0～16）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.21.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.21.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）、投与期間（Week 0～52）は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.21.2.0.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.21.2.0.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）、アプレミラスト投与期間はそれぞれ Table 5.21.3.1 及び Table 5.21.3.2 に示す。

投与期間（Week 0～16）に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、プラセボ群で 2 名、APR 20 BID 群（Apremilast Subjects as Treated 集団）で 3 名に発現し、2 名以上に発現した事象はなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.21.1.1 及び Table 5.21.1.2）。アプレミラスト投与期間では APR 20 BID 群の 6 名及び 3 名に発現し、2 名以上に発現した事象は鼻咽頭炎（APR 20 BID 群 3 名）のみであった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.21.3.2）。

2.1.5. 器官別又は症状別有害事象

特定の器官別又は症状別の解析では、特に注目すべき有害事象を評価した。特に注目すべき有害事象は、PDE4 阻害薬の作用機序、アプレミラストの非臨床データ、考えられるクラスエフェクト、局面型乾癬及び PsA で好発する疾患、並びに局面型乾癬及び PsA に対する治療薬で特定されている安全性上の問題に基づき設定した。

特に注目すべき有害事象のうち、心血管系事象（主要な心血管イベント［MACE］及び潜在的な MACE）、悪性腫瘍及び重篤な感染症（日和見感染を含む）については、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析では、独立した判定者が盲検下で実施した中央判定を用いた。中央判定では、PSOR Phase 3 併合解析では 2013 年 1 月 11 日、PsA Phase 3 併合解析では 2013 年 3 月 1 日のカットオフ時点でのデータを用い、MedDRA Version 14.0 のコーディングで集計した。中央判定結果をこれらの事象の主要な結果とした。また、MACE、潜在的な MACE、悪性腫瘍及び重篤な感染症（日和見感染を含む）については、中央判定以外に MedDRA Version 18.0 の

コーディングでに基づいて SCQ を用いて評価し、中央判定以外の追加解析の結果も合わせて示した。なお、この追加解析の安全性解析対象集団は主要な解析と同様に 4089 名であったが、最新のカットオフ（Table 1）データであることからアプレミラストの曝露量は中央判定より大きかった。

また、MACE、潜在的な MACE 及び悪性腫瘍の最新のデータ（カットオフ日：2015 年 4 月 15 日）を中央判定結果（カットオフ日：2013 年 1 月 11 日［PSOR Phase 3 併合解析］、2013 年 3 月 1 日［PsA Phase 3 併合解析］）と比較するため、SCQ の PT を評価し、中央判定手順書に基づいて PT を選択した（選択した PT の詳細は 2.7.4.9.13 項参照）。

また、器官別及び症状別により広範な安全性評価を行った。有害事象は、MedDRA PT、SMQ 又は SCQ を用いて解析した。SMQ/SCQ に含まれる事象名を 2.7.4.9.1 項に、解析方法の詳細を 2.7.4.1.1.3.2.2 項に示す。

セルジーン社は、局面型乾癬及び PsA の一般的な患者集団での発現率を推定するため、疫学的文献、英国 CPRD 及び米国 MarketScan®のデータベースを用いて解析した。PsA については、重要な事象の患者集団での発現率を推定できるような公表された試験がなかったため、MarketScan®及び CPRD のデータベースのみを用いて解析した。一方、局面型乾癬については患者集団での疫学的文献が十分に利用可能であった。疫学的な知見の要約は該当する項に示す。CPRD 及び MarketScan®の詳細な解析報告書を 2.7.4.9.2 項に示す。

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験での結果は同様であった。

2.1.5.1. SMQ/SCQ 解析の概要

2.1.5.1.1. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団での、アプレミラスト投与期間の SMQ 又は SCQ による有害事象の発現状況を Table 81 に示す。プラセボ対照期間（Apremilast Subject as Initially Treated at Week 0 集団）のプラセボ群のデータも比較のために合わせて示す。なお、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者に発現した有害事象はプラセボ群とアプレミラスト群それぞれの初発時に含めた。

SMQ/SCQ 解析の結果は PSOR Phase 3 併合解析と PsA Phase 3 併合解析で同様であった。Apremilast Subjects as Treated 集団での投与期間（Week 0～16）の SMQ 又は SCQ による有害事象の発現状況を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1（PSOR Phase 3 併合解析）及び Table 3.24.2.1（PsA Phase 3 併合解析）に示す。

Table 81: アプレミラスト投与期間の SMQ 又は SCQ による有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ or SCQ TEAEs	Placebo[a] (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any SMQ or SCQ[c]	347 (24.6)	95.2	751 (51.8)	55.1	1359 (57.7)	60.8	2260 (55.3)	61.7
SCQ MACE and potential MACE	32 (2.3)	7.5	111 (7.7)	4.9	185 (7.8)	4.4	303 (7.4)	4.6
SCQ Malignancies	5 (0.4)	1.2	25 (1.7)	1.0	44 (1.9)	1.0	71 (1.7)	1.0
SCQ Opportunistic Infections	16 (1.1)	3.7	44 (3.0)	1.9	72 (3.1)	1.7	125 (3.1)	1.8
SMQ Suicide/self-injury	1 (0.1)	0.2	3 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1	6 (0.1)	0.1
SMQ Depression (excl suicide and self-injury)	8 (0.6)	1.9	53 (3.7)	2.3	73 (3.1)	1.7	129 (3.2)	1.9
SCQ Diarrhea	60 (4.3)	14.4	188 (13.0)	8.7	422 (17.9)	11.4	652 (15.9)	10.9
SCQ GI pain and abdominal pain	31 (2.2)	7.3	85 (5.9)	3.7	167 (7.1)	4.0	265 (6.5)	4.0
SCQ Headache	87 (6.2)	21.2	164 (11.3)	7.4	356 (15.1)	9.3	568 (13.9)	9.2
SMQ Cardiac failure	1 (0.1)	0.2	6 (0.4)	0.2	7 (0.3)	0.2	13 (0.3)	0.2
SMQ Tachyarrhythmia	4 (0.3)	0.9	25 (1.7)	1.0	45 (1.9)	1.0	70 (1.7)	1.0
SCQ URTI	182 (12.9)	45.4	419 (28.9)	23.5	824 (35.0)	26.8	1321 (32.3)	26.7
SMQ Liver-related investigations, signs and symptoms	15 (1.1)	3.5	55 (3.8)	2.4	67 (2.8)	1.6	129 (3.2)	1.9
SCQ Gallstone and gallbladder symptoms	3 (0.2)	0.7	20 (1.4)	0.8	27 (1.1)	0.6	47 (1.1)	0.7
SMQ Acute renal failure	0	0	3 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1	6 (0.1)	0.1
SCQ Hypersensitivity	2 (0.1)	0.5	7 (0.5)	0.3	16 (0.7)	0.4	26 (0.6)	0.4
SMQ Vasculitis	1 (0.1)	0.2	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; excl = excluding; GI = gastrointestinal; MACE = major adverse cardiac events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SCQ = sponsor-created query; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

[c] SMQ/SCQs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

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

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1, Table 4.19.1.2.

2.1.5.1.2. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団での、アプレミラスト投与期間の SMQ 又は SCQ による有害事象の発現状況を Table 82 に示す。プラセボ対照期間（Subject as Initially Treated at

Week 0 集団）のプラセボ群のデータも比較のために示した。なお、プラセボからアプレミラストに切り替えた被験者に発現した有害事象はプラセボ群とアプレミラスト群それぞれの初発時に含めた。

Table 82: アプレミラスト投与期間の SMQ 又は SCQ による有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ or SCQ TEAEs	Placebo[a] (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any SMQ or SCQ	13 (15.5)	62.0	50 (41.3)	60.1	49 (40.8)	54.6	99 (41.1)	57.3
SCQ MACE and potential MACE	1 (1.2)	4.3	6 (5.0)	5.2	1 (0.8)	0.8	7 (2.9)	2.9
SCQ Malignancies	0	0	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
SCQ Opportunistic infections	0	0	2 (1.7)	1.7	3 (2.5)	2.4	5 (2.1)	2.1
SMQ Suicide/self-injury	0	0	0	0	0	0	0	0
SMQ Depression (excl suicide and self-injury)	0	0	0	0	0	0	0	0
SCQ Diarrhoea	0	0	8 (6.6)	7.2	8 (6.7)	6.6	16 (6.6)	6.8
SCQ GI pain and abdominal pain	2 (2.4)	8.7	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
SCQ Headache	2 (2.4)	8.8	4 (3.3)	3.4	5 (4.2)	4.0	9 (3.7)	3.7
SMQ Cardiac failure	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
SMQ Tachyarrhythmia	0	0	3 (2.5)	2.5	0	0	3 (1.2)	1.2
SCQ URTI	7 (8.3)	31.5	32 (26.4)	34.1	38 (31.7)	38.6	70 (29.0)	36.4
SMQ Liver-related investigations, signs and symptoms	1 (1.2)	4.3	5 (4.1)	4.3	4 (3.3)	3.3	9 (3.7)	3.8
SCQ Gallstone and gallbladder symptoms	0	0	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
SMQ Acute renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0
SCQ Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	0	0
SMQ Vasculitis	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; excl = excluding; GI = gastrointestinal; MACE = major adverse cardiac events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SCQ = sponsor-created query; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.3.2.

2.1.5.2. 心血管系事象（主要な心血管イベント［MACE］及び潜在的な MACE）

MACE は、目撃者のいない突然死、心血管系の要因による死亡（心突然死、心筋梗塞による死亡、心不全による死亡、脳卒中による死亡、その他の心血管系イベントによる死亡）、心筋梗塞、及び非致死性の脳卒中と定義した。潜在的な MACE は、入院を要する不安定な狭心症、冠動脈血管再生術、一過性脳虚血発作、再発性虚血による再入院、塞栓症、及び深部静脈血栓症と定義した。MACE 及び潜在的な MACE の MedDRA PT を 2.7.4.9.1 項に、その他の心臓障害については 2.7.4.2.1.5.10 項に示す。

解析の結果、局面型乾癬又は PsA では、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、MACE 及び潜在的な MACE のリスクは上昇しなかった。

2.1.5.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

中央判定結果

PSOR Phase 3 併合解析での SCQ による MACE 及び潜在的な MACE の中央判定結果を Table 83 に示す。プラセボ群の 5 名（1.2%）及び APR 30 BID 群の 19 名（1.6%）に発現した事象について中央判定を行ったが、プラセボの 1 名及び APR 30 BID 群の 2 名は評価不能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.2）。

中央判定での MACE の発現割合はプラセボ群が 0.2%（1/418 名、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 30 BID 群が 0.5%（6/1184 名、0.5）であった（Table 83 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.2）。APR 30 BID 群の 6 名のうち 5 名は、2 つ以上の MACE に関連する主なリスク因子（高血圧、喫煙、高脂血症、高齢、肥満又は過体重等）と更にいくつかの交絡因子を有していた（2.7.4.9 項 Table 5）。

中央判定での潜在的な MACE の発現割合は、プラセボ群が 0.2%（1/418 名、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 30 BID 群が 0.8%（9/1184 名、0.8）であった（Table 83 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.2）。APR 30 BID 群の 9 名のうち 8 名は、2 つ以上の MACE に関連する主な交絡因子（冠動脈疾患の病歴、高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満又は過体重、糖尿病又は冠動脈疾患の家族歴等）を有していた（2.7.4.9 項 Table 6）。

中央判定による MACE 及び潜在的な MACE の 100 人年ごとの EAIR は、APR 30 BID 群とプラセボ群で同程度であった。

Table 83: 中央判定による MACE 及び潜在的な MACE（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=418) SY=116.5	APR 30 BID (N=1184) SY=1127.9
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
MACE	0.9	0.5
Potential MACE	0.9	0.8

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MACE = major adverse cardiac event; PSOR = psoriasis; SY = subject-years.
Note: The placebo group includes data from Weeks 0 to 16. For the apremilast group, all data for subjects exposed to apremilast are included regardless of when the apremilast exposure started.
Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.2.

SCQ による解析結果

PSOR Phase 3 併合解析では、データカットオフを 2015 年 4 月 15 日として SCQ による重篤な MACE 及び潜在的な MACE を解析した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.24.1 及び Table 1.24.3）。

重篤な「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（2.7.4.1.1.3.2.2 項）（Table 84）は中央判定の結果と同様であり、アプレミラスト投与が MACE 及び潜在的な MACE と関連することを示す傾向はみられず、発現率は疫学データを下回っていた（2.7.4.2.1.5.2.5 項）。「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」が発現した被験者の詳細を 2.7.4.9 項 Table 5 及び Table 6 に示した。

Table 84: 「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0
	EAIR per 100 SY
Refined MACE	0.5
Refined Potential MACE	0.5

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MACE = major adverse cardiac event; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor created query; SY = subject years.
Note: For the Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.57.2.

2.1.5.2.2. PsA Phase 3 併合解析

中央判定結果

PsA Phase 3 併合解析での、SCQ による MACE 及び潜在的な MACE の中央判定結果を Table 85 に示す。プラセボ群の 2 名（0.3%）、APR 20 BID 群の 17 名（1.7%）及び APR 30 BID 群の 12 名（1.2%）に発現した事象について中央判定を行った。このうち、プラセボ群の 1 名、APR 20 BID 群の 2 名及び APR 30 BID 群 1 名については評価不能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.2）。

中央判定による MACE の発現割合はプラセボ群 0%（0/671 名）、APR 20 BID 群 0.3%（3/972 名、100 人年ごとの EAIR：0.3）、APR 30 BID 群 0.1%（1/973 名、0.1）であった（Table 85 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.2）。潜在的な MACE の発現割合は、それぞれ 0.1%（1/671 名、100 人年ごとの EAIR：0.4）、0.6%（6/972 名、0.6）、0.4%（4/973 名、0.4）であった（Table 85 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.2）。

中央判定による MACE 及び潜在的な MACE の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト群とプラセボ群で同程度であり、MACE の EAIR に用量反応性を示唆する傾向はなかった。MACE を発現した被験者全員が、2 つ以上の MACE に関連する主なリスク因子（高血圧、喫煙、高脂血症、高齢、肥満又は過体重等）と交絡因子を有していた（2.7.4.9 項 Table 5）。

Table 85: 中央判定による MACE 及び潜在的な MACE（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=671) SY=227.8	APR 20 BID (N=972) SY=931.6	APR 30 BID (N=973) SY=947.1	APR Total (N=1945) SY=1878.7
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
MACE	0	0.3	0.1	0.2
Potential MACE	0.4	0.6	0.4	0.5

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MACE = major adverse cardiac events; PsA = psoriatic arthritis; SY = subject-years.
Note: The placebo group includes all data during the Placebo-controlled Period of each study. For the apremilast groups, all data while subjects were exposed to apremilast were included, regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.2.

SCQ による解析結果

PsA Phase 3 併合解析では、データカットオフを 2015 年 4 月 15 日（PSA-005 試験は 2015 年 7 月 31 日）として SCQ による重篤な MACE 及び潜在的な MACE を解析した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.25.1.1 及び Table 3.25.2.4）。

重篤な「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（2.7.4.1.1.3.2.2 項）（Table 86）は中央判定の結果と同様であり、アプレミラスト投与が MACE 及び潜在的な MACE と関連することを示す傾向はみられず、これらの発現率は疫学データを下回っていた（2.7.4.2.1.5.2.5 項）。「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」が発現した被験者の詳細を 2.7.4.9 項 Table 5 及び Table 6 に示した。

Table 86: 「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3	APR 30 BID (N=973) SY=2272.6	APR Total (N=1945) SY=4426.9
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
MACE	0.4	0.3	0.4
Potential MACE	0.7	0.4	0.6

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MACE = major adverse cardiac events; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor created query; SY = subject-years.
Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.56.2.

2.1.5.2.3. アプレミラスト併合解析

中央判定結果

アプレミラスト併合解析での SCQ による MACE 及び潜在的な MACE の有害事象の中央判定結果を Table 87 に示す。プラセボ群の 8 名（0.6%）、APR 20 BID 群の 26 名（1.8%）及び APR 30 BID 群の 32 名（1.4%）に発現した事象について中央判定を行い、このうちプラセボ群の 2 名、APR 20 BID 群の 3 名及び APR 30 BID 群の 4 名については評価不能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.2）。

中央判定による MACE の発現割合はプラセボ群が 0.1%（1/1411 名、100 人年ごとの EAIR：0.2）、APR 20 BID 群が 0.3%（5/1450 名、0.4）、APR 30 BID 群が 0.3%（7/2357 名、0.3）であった（Table 87 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.2）。潜在的な MACE の発現割合は、それぞれ 0.1%（2/1411 名、100 人年ごとの EAIR：0.5）、0.5%（7/1450 名、0.6）、0.6%（13/2357 名、0.6）であった（Table 87 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.2）。

中央判定による MACE 及び潜在的な MACE の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト群とプラセボ群で同程度であり、用量反応性は認められなかった。

Table 87: 中央判定による MACE 及び潜在的な MACE（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=1411) SY=429.5	APR 20 BID (N=1450) SY=1185.3	APR 30 BID (N=2357) SY=2241.5	APR Total[a] (N=4089) SY=3541.0
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
MACE	0.2	0.4	0.3	0.3
Potential MACE	0.5	0.6	0.6	0.6

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MACE = major adverse cardiac events; SY=subject-years.

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

Note: The placebo group includes all data during the Placebo-controlled Period of each study. For the apremilast groups, all data for subjects exposed to apremilast were included regardless of when the apremilast exposure started.

Each subject was counted once for each applicable event type.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.2.

中央判定による MACE 又は潜在的な MACE を発現した被験者の詳細を、それぞれ 2.7.4.9 項 Table 5 及び Table 6 に示す。ほとんどの MACE は心筋梗塞で、ほとんどの潜在的な MACE は、入院を要する不安定な狭心症や冠動脈血管再生術であった。

PSOR-009 試験の 1 名がアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の最終投与後 129 日目に、頭蓋内出血のため死亡した。アプレミラストを 224 日間投与された後、治療中止評価期にプラセボを投与された。当該事象は中央判定で MACE と判断され、APR 30 BID 群のデータとして解析した。ただし、MACE の解析では APR 30 BID 群として解析したが、アプレミラスト投与終了後 28 日目を過ぎて発現したため有害事象とはされず、MACE の解析以外ではプラセボ群とした。叙述は 2.7.4.2.2 項に示す。

中央判定で評価不能であった 9 名（プラセボ群 2 名、APR 20 BID 群 3 名、APR 30 BID 群 4 名）について、2.7.4.9 項 Table 7 に示す。これらの被験者では、情報は提供されたものの診断のための検査や手順が実施されなかったか診断結果が得られなかったため確定できなかった。なお、これらの被験者は、MACE 又は潜在的な MACE を誘発する可能性のあるリスク因子を有していた。

SCQ による解析結果

アプレミラスト併合解析では、データカットオフを 2015 年 4 月 15 日（PSA-005 試験は 2015 年 7 月 31 日）として SCQ による重篤な MACE 及び潜在的な MACE を解析した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.2.1 及び Table 4.19.2.2）。

重篤な「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」（2.7.4.1.1.3.2.2 項（Table 88）は中央判定の結果と同様であり、アプレミラスト投与が MACE 及び潜在的な MACE と関連することを示す傾向はみられず、発現率は疫学データを下回っていた（2.7.4.2.1.5.2.5 項）。「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」が発現した被験者の詳細を 2.7.4.9 項 Table 5 及び Table 6 に示した。

その他の心臓障害の SMQ/SCQ による解析結果は 2.7.4.2.1.5.10 項に示す。

Table 88: MACE 及び潜在的な MACE（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0	APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7	APR Total[a] (N=4089) SY=6927.4
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
MACE	0.4	0.4	0.4
Potential MACE	0.8	0.4	0.5

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MACE = major adverse cardiac events; SCQ = sponsor created query; SY=subject-years.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.30.2.

2.1.5.2.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）では、「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群（1.2%）とアプレミラスト合計（1.2%、Apremilast Subjects as Treated 集団）とで同程度であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）。また、アプレミラスト投与期間の「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト合計で 2.9 であり（Table 82 ）、投与期間（Week 0～16）では 4.5 で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.2）、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.5.2.5. 疫学データとの比較

局面型乾癬

PSOR Phase 3 併合解析での APR 30 BID 群の中央判定による MACE の発現率を疫学データと比較した。アプレミラストでの発現率（100 人年ごとの EAIR：0.5［Table 83］）は、Ryan が 2011 年に実施したメタ解析で対象とした、生物学的製剤を投与されている局面型乾癬患者での臨床試験での発現率の範囲（100 人年ごとの EAIR：0～4.6）の低い値で、IL-12/23 の試験（Ryan, 2011）での発現率の平均値（100 人年ごとの EAIR：1.3）より低かった。

GPRD を用いた試験では、局面型乾癬患者での MACE（急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、心筋梗塞による死亡、不整脈と定義）の 100 人年ごとの EAIR は 1.64 と推定された（Mehta, 2011）。GPRD の試験の方が心血管疾患のリスク因子が少なかった（男性が少ない、BMI が低め、心血管疾患の病歴が少ない、など）にもかかわらず、アプレミラストの臨床試験での発現率の方が低かった。

PsA

PsA Phase 3 併合解析での、アプレミラストを投与された被験者での中央判定による MACE の発現率を CPRD のデータベースから推定された PsA の一般的な患者集団と比較した。アプレミラストの発現率（アプレミラスト合計の 100 人年ごとの EAIR：0.2）（Table 85）は、CPRD（2.5）より低かった。MarketScan®のデータベースから推定された一般的な PsA 患者集団での発現率は 100 人当たり 2.1 であったことから、MACE は PsA 患者でよくみられる事象である。CPRD 及び MarketScan®の解析の詳細は 2.7.4.9.2 項に示す。

2.1.5.2.6. MACE 及び潜在的な MACE の評価の要約

中央判定による MACE 及び潜在的な MACE の 100 人年ごとの EAIR は低く、投与群で同程度であり、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性を示す傾向はみられなかった。

アプレミラスト併合解析では被験者の多くが心血管障害の病歴を有しており、有していた心血管障害のリスク因子は高血圧（34.0%）、高コレステロール血症（11.4%）、肥満（10.7%）、高脂血症（9.2%）及び 2 型糖尿病（7.2%）等であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.5.2）。

中央判定による MACE 又は潜在的な MACE を発現した被験者のほとんどが、関連性の評価を複雑にするような主なリスク因子（高齢、高血圧、高脂血症、肥満、2 型糖尿病等）2 つ以上と、交絡因子である合併症（冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症等）を有していたことから、関連性評価は困難であった。

アプレミラストの臨床試験での MACE 又は潜在的な MACE の発現割合は、一般的な患者集団での発現率より低かった。

- アプレミラストを投与された被験者での中央判定による MACE の発現率は、局面型乾癬患者を対象としたメタ解析（Ryan ら）での発現率の範囲の低い値であり、IL-12/23 試験（Ryan, 2011）での平均値より低かった。
- アプレミラストを投与された被験者での中央判定による MACE の発現率は、CPRD 又は MarketScan®データベースでの PsA 患者の発現率より低かった。

中央判定による MACE 又は潜在的な MACE を発現した被験者のベースライン特性、並びにリスク因子及び交絡因子を考慮しても、アプレミラスト投与によりこれらの発現率が上昇することはなく、また、文献から得た一般的な患者集団での発現率と比べても、アプレミラストにより MACE のリスクが上昇することはなかった。

国内 PSOR-011 試験での「MACE（SCQ）」及び「潜在的な MACE（SCQ）」の解析結果は、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析での結果と一致していた。

2.1.5.3. 悪性腫瘍

悪性腫瘍の有害事象について中央判定を行い、血液腫瘍、皮膚癌（メラノーマを除く）、固形腫瘍（メラノーマを含む）に分類した。悪性腫瘍に含まれる PT を 2.7.4.9.1 項に示す。解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与により、血液腫瘍、皮膚癌又は固形腫瘍を含む悪性腫瘍のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.3.1. PSOR Phase 3 併合解析

中央判定結果

PSOR Phase 3 併合解析の悪性腫瘍の中央判定結果を Table 89 に示す。プラセボ群の 2 名（0.5%）及び APR 30 BID 群の 17 名（1.4%）に発現した事象について中央判定を行った。すべての事象が評価可能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.1）。

いずれの投与群でも血液腫瘍はなかった（Table 89）。

皮膚癌（メラノーマを除く）の発現割合はプラセボ群 0.2%（1/418 名、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 30 BID 群 1.0%（12/1184 名、1.1）で（Table 89 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.1）、発現割合はプラセボ群より APR 30 BID 群で高かったが、100 人年ごとの EAIR は同程度であった。APR 30 BID 群で発現割合が高かったことはプラセボ群より基底細胞癌が多かったことと関連すると考えられた（2.7.4.9 項 Table 8）。

固形腫瘍（メラノーマを含む）はプラセボ群 1 名（0.2%、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 30 BID 群 5 名（0.4%、0.4）であった（Table 89 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.1）。

中央判定による悪性腫瘍の 100 人年ごとの EAIR は APR 30 BID 群とプラセボ群で同程度であった。

Table 89: 中央判定による悪性腫瘍（PSOR Phase 3 併合解析）

	Placebo (N=418) SY=116.5	APR 30 BID (N=1184) SY=1127.9
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
Hematologic	0	0
Skin (excluding melanoma)	0.9	1.1
Solid (including melanoma)	0.9	0.4

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years.
Note: The placebo group includes data from Weeks 0 to 16. For the apremilast group, all data for subjects exposed to apremilast are included regardless of when the apremilast exposure started.
Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.1.

SCQ による解析結果

PSOR Phase 3 併合解析では、データカットオフを 2015 年 4 月 15 日として SCQ による悪性腫瘍を解析した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1 及び Table 1.23.3）。

「悪性腫瘍（SCQ）」（Table 90）は中央判定の結果と同様であり、アプレミラスト投与が悪性腫瘍と関連することを示す傾向はみられず、これらの発現率は疫学データの発現率を下回っていた（2.7.4.2.1.5.3.5 項）。被験者の詳細を 2.7.4.9 項 Table 8（「皮膚癌［メラノーマを除く］［SCQ］」）、Table 9（「固形腫瘍［メラノーマを含む］［SCQ］」）及び Table 10（「血液腫瘍［SCQ］」）に示した。

Table 90: 「悪性腫瘍（SCQ）」（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0
	EAIR per 100 SY
Hematologic	0.1
Skin (excluding melanoma)	0.9
Solid (including melanoma)	0.5

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor created query; SY = subject-years.
Note: For the Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.
Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.57.1.

2.1.5.3.2. PsA Phase 3 併合解析

中央判定結果

PsA Phase 3 併合解析での悪性腫瘍の有害事象の中央判定結果を Table 91 に示す。プラセボ群の 4 名（0.6%）、APR 20 BID 群の 11 名（1.1%）及び APR 30 BID 群の 9 名（0.9%）に発現した悪性腫瘍

について中央判定を行った。このうち、APR 20 BID 群の 2 名は評価不能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.1）。

APR 20 BID 群の 1 名（1/971 名、0.1%）が血液腫瘍と判断された（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.1）。

皮膚癌（メラノーマを除く）の発現割合はプラセボ群 0.4%（3/671 名、100 人年ごとの EAIR：1.3）、APR 20 BID 群 0.3%（3/972 名、0.3）、APR 30 BID 群 0.6%（6/973 名、0.6）であった（Table 91 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.1）。

固形腫瘍（メラノーマを含む）はプラセボ群 0.1%（1/671 名、100 人年ごとの EAIR：0.4）、APR 20 BID 群 0.3%（3/972 名、0.3）、APR 30 BID 群で 0.1%（1/973 名、0.1）であった（Table 91 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.1）。

中央判定による悪性腫瘍の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト群とプラセボ群で同程度であった。

Table 91: 中央判定による悪性腫瘍（PsA Phase 3 併合解析）

	Placebo (N=671) SY=227.8	APR 20 BID (N=972) SY=931.6	APR 30 BID (N=973) SY=947.1	APR Total (N=1945) SY=1878.7
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
Hematologic	0	0.1	0	0.1
Skin (excluding melanoma)	1.3	0.3	0.6	0.5
Solid (including melanoma)	0.4	0.3	0.1	0.2

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SY = subject-years.
Note: The placebo group includes all data during the Placebo-controlled Period of each study. For the apremilast groups, all data while subjects were exposed to apremilast were included, regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.1.

SCQ による解析結果

PsA Phase 3 併合解析では、データカットオフを 2015 年 4 月 15 日（PSA-005 試験は 2015 年 7 月 31 日）として SCQ による悪性腫瘍を解析した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.1.1 及び Table 3.24.2.4）。

「悪性腫瘍（SCQ）」（Table 92）は中央判定の結果と同様であり、アプレミラスト投与が悪性腫瘍と関連することを示す傾向はみられず、これらの発現率は疫学データの発現率を下回っていた（2.7.4.2.1.5.3.5 項）。被験者の詳細を 2.7.4.9 項 Table 8（「皮膚癌［メラノーマを除く］［SCQ］」）、Table 9（「固形腫瘍［メラノーマを含む］［SCQ］」）及び Table 10（血液腫瘍）に示した。

Table 92: 「悪性腫瘍（SCQ）」（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3	APR 30 BID (N=973) SY=2272.6	APR Total (N=1945) SY=4426.9
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
Hematologic	0.1	0.0	0.1
Skin (excluding melanoma)	0.4	0.4	0.4
Solid (including melanoma)	0.5	0.3	0.4

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor created query; SY = subject-years.
Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.56.1.

2.1.5.3.3. アプレミラスト併合解析

中央判定結果

アプレミラスト併合解析の悪性腫瘍の有害事象の中央判定結果を Table 93 に示す。プラセボ群の 7 名（0.5%）、APR 20 BID 群の 16 名（1.1%）及び APR 30 BID 群の 29 名（1.2%）に発現した事象について中央判定を行った。このうち、APR 20 BID 群の 2 名及び APR 30 BID 群の 1 名については評価不能で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.1）、これら 3 名は、生検が未実施であるか臨床像に基づく診断で悪性腫瘍と確定されなかった。

APR 20 BID 群の 1 名（1/1450 名、0.1%）が血液腫瘍と判断された（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.1）。

皮膚癌（メラノーマを除く）の発現割合はプラセボ群 0.3%（4/1411 名、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 20 BID 群 0.3%（5/1450 名、0.3）、APR 30 BID 群 0.8%（18/2357 名、0.8）であった（Table 93 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.1）。

固形腫瘍（メラノーマを含む）はプラセボ群 0.1%（2/1411 名、100 人年ごとの EAIR：0.5）、APR 20 BID 群 0.3%（5/1450 名、0.4）、APR 30 BID 群 0.3%（8/2357 名、0.4）であった（Table 93 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.1）。

中央判定による悪性腫瘍の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト群とプラセボ群で同程度であった。中央判定により悪性腫瘍と判断された事象について、種類別（血液腫瘍、皮膚癌［メラノーマを除く］、固形腫瘍［メラノーマを含む］）に以下に示した。

Table 93: 中央判定による悪性腫瘍（アプレミラスト併合解析）

	Placebo (N=1411) SY=429.5	APR 20 BID (N=1450) SY=1185.3	APR 30 BID (N=2357) SY=2241.5	APR Total[a] (N=4089) SY=3541.0
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
Hematologic	0	0.1	0	0.0
Skin (excluding melanoma)	0.9	0.4	0.8	0.7
Solid (including melanoma)	0.5	0.4	0.4	0.4

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY=subject-years.

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

Note: The placebo group includes all data during the Placebo-controlled Period of each study. For the apremilast groups, all data for subjects exposed to apremilast were included regardless of when the apremilast exposure started.

Each subject was counted once for each applicable event type.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.1.

中央判定により悪性腫瘍と判断された被験者の多くは、家族歴、皮膚癌の既往、発癌リスクを高める既知の物質への曝露等のリスク因子を有していたことから、悪性腫瘍と判断された事象とアプレミラストとの関連性は考えられなかった。

血液腫瘍

血液腫瘍は APR 20 BID 群の 1 名（0.1%）のみで発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.1）。中央判定で血液腫瘍と判断された被験者（PSA-004 試験）の詳細は 2.7.4.9 項 Table 10 に示す。本被験者には血液腫瘍に関連する既往歴として TNF-α 阻害剤及びシクロスポリンによる治療歴があり、これらの薬剤にはリンパ腫を含む悪性腫瘍を誘発するリスクがあることが知られている。

また、関節リウマチに対する医師主導試験で 1 名（APR 30 BID 群）が急性骨髄性白血病により死亡した。本事象は治験薬最終投与の 8 ヵ月後に診断された（2.7.4.5.10.4 項参照）。

皮膚癌

中央判定により皮膚癌（メラノーマを除く）と判断された事象の詳細を 2.7.4.9 項 Table 8 に示す。皮膚癌と判断された被験者の多くがリスク因子（TNF-α 阻害剤による治療歴、日光性角化症、光線療法歴等）を有していた。

17 名（プラセボ群：2/1411 名［0.1%］、APR 20 BID 群：3/1450 名［0.2%］、APR 30 BID 群：12/2357 名［0.5%］）が基底細胞癌と判断され、13 名（プラセボ群：2/1411 名［0.1%］、APR 10 BID 群：1/89 名［1.1%］、APR 40 QD 群：1/87 名［1.1%］、APR 20 BID 群：3/1450 名［0.2%］、APR 30 BID 群：6/2357 名［0.3%］）が扁平上皮癌と判断された。

固形腫瘍

中央判定により固形腫瘍（メラノーマを含む）と判断された事象の詳細を 2.7.4.9 項 Table 9 に示す。悪性腫瘍と判断された被験者の多くがリスク因子（家族歴、皮膚癌の既往、発癌リスクを高めることが知られている物質への曝露等）を有していた。固形腫瘍で発現割合が高かったのは前立腺癌、乳癌及び肺癌であった。

SCQ による解析結果

アプレミラスト併合解析では、データカットオフを 2015 年 4 月 15 日（PSA-005 試験は 2015 年 7 月 31 日）として SCQ による悪性腫瘍を解析した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1 及び Table 4.19.1.2）。

「悪性腫瘍（SCQ）」（Table 94）は中央判定の結果と同様であり、アプレミラスト投与と悪性腫瘍が関連することを示す傾向はみられず、これらの発現率は疫学データの発現率を下回っていた（2.7.4.2.1.5.3.5 項）。被験者の詳細を 2.7.4.9 項 Table 8（「皮膚癌［メラノーマを除く］［SCQ］」）、Table 9（「固形腫瘍［メラノーマを含む］［SCQ］」）及び Table 10（血液腫瘍）に示した。

Table 94: 「悪性腫瘍（SCQ）」（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0	APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7	APR Total[a] (N=4089) SY=6927.4
	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY	EAIR per 100 SY
Hematologic	0.1	0.0	0.1
Skin (excluding melanoma)	0.4	0.6	0.6
Solid (including melanoma)	0.5	0.4	0.4

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor created query; SY=subject-years.
[a] The APR Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).
Note: Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.30.1.

2.1.5.3.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）に「悪性腫瘍（SCQ）」が報告された被験者はいなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）。アプレミラスト投与期間に固形腫瘍が 2 名に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2）。

- APR 20 BID 群の 52 歳の日本人男性は 34 年間の喫煙歴があり、Day 197 に実施した胸部 CT 検査で、左肺上葉に 132 × 90 mm の腫瘤が認められ、対側肺、リンパ節及び脳への転移を伴う高度の転移性肺癌と診断され、Day 254 に本事象により死亡した。本事象のため治験薬の投与を中止し、アプレミラストの最終投与は Day 197 であった。本被験者は、肺癌及びその後の死亡に至る多くのリスク因子を有していた。
- APR 20 BID 群の 66 歳の日本人男性は、アプレミラスト投与期間の Day 276 にリンパ節への転移を伴う高度の結腸癌（結腸癌及び転移性結腸癌の 2 件の重篤な有害事象）と診断された。喫煙歴（現在は禁煙）を有し、アルコール飲用者で、慢性閉塞性肺疾患及び慢性閉塞性肺疾患に起因する肺嚢胞を有していた。本事象のため治験薬の投与を中止し、アプレミラストの最終投与は Day 279 であった。本事象は最終評価日まで継続中であった。

これらの事象の叙述は 2.7.4.2.2 項に示す。

2.1.5.3.5. 疫学データとの比較

局面型乾癬

局面型乾癬の患者集団でのリンパ造血系の悪性腫瘍の発現率（100 人年ごとの EAIR）は 0.262 と報告されている（Brauchli, 2009）。PSOR Phase 3 併合解析では中央判定による血液腫瘍はなかった（Table 89）。

中央判定による皮膚癌（メラノーマを除く）の 100 人年ごとの EAIR は、APR 30 BID 群では 1.1（Table 89）で、局面型乾癬患者及び一般人での推定値（それぞれ、0.31～1.53、0.001 未満～1.54）（Boffetta, 2001、Lomas, 2012、Papp, 2013）の範囲であった。このように、アプレミラストを投与された被験者での発現率が局面型乾癬患者や一般人での推定値の範囲内であること、APR 30 BID 群の発現率がプラセボ群（100 人年ごとの EAIR：0.9）と同程度であることから、アプレミラスト投与によるメラノーマ以外の皮膚癌の発現リスクの上昇は認められなかった。

中央判定による固形腫瘍（メラノーマを含む）の 100 人年ごとの EAIR は、APR 30 BID 群で 0.4（Table 89）であり、局面型乾癬患者を 11 年間追跡した観察研究（0.51）（Brauchli, 2009）と同程度であった。

PsA

PsA Phase 3 併合解析では、中央判定による血液腫瘍の発現率（100 人年ごとの EAIR）はアプレミラスト合計で 0.1 であり（Table 91）、CPRD のデータベースから推定される一般的な PsA 患者集団での 0.07 と同程度であった。なお、アプレミラストを投与された 1 名で血液腫瘍が発現した。

中央判定による皮膚癌（メラノーマを除く）の発現率（100 人年ごとの EAIR）はアプレミラスト合計 0.5 であり（Table 91）、CPRD から推定される一般的な PsA 患者集団の 0.25 より高かったが、プラセボ群（1.3）より低く、報告されている一般人での推定値（0.001 未満～1.54）（Lomas, 2012、Madan, 2010、Yong, 2012）の範囲内であった。プラセボ群の発現率も CPRD からの推定値より高いため、アプレミラストでの発現率と CPRD からの推定値との差は、一般的な PsA の患者集団と被験者集団との相違（被験者集団での遺伝学及び地域等の差による悪性腫瘍のリスク因子の増加等）による可能性がある。

中央判定による固形腫瘍（メラノーマを含む）の発現率（100 人年ごとの EAIR）はアプレミラスト合計で 0.2 であり（Table 91）で、CPRD から推定される一般的な PsA 患者の 0.54 より低かった。

MarketScan®のデータベースを用いたところ、PsA 患者での悪性腫瘍の発現率は 100 人当たり 15.6 で、部位ごとでは固形腫瘍が 6、血液腫瘍が 0.9、皮膚癌（メラノーマを除く）が 15.1 であった。PsA Phase 3 併合解析では、アプレミラストを投与された被験者（アプレミラスト合計）での悪性腫瘍の発現率は、固形腫瘍（メラノーマを含む）が 100 人年ごとに 0.2、血液腫瘍が 0.1、皮膚癌（メラノーマを除く）が 0.5 であった（Table 91）。100 人年ごとの EAIR と MarketScan®での発現率を直接比較することはできないが、いずれも皮膚癌の発現率が最も高いという傾向を示している。CPRD 及び MarketScan®の解析の詳細は 2.7.4.9.2 項に示す。

2.1.5.3.6. 悪性腫瘍の評価の要約

血液腫瘍、皮膚癌（メラノーマを除く）及び固形腫瘍（メラノーマを含む）の 100 人年ごとの EAIR はプラセボ群を含めいずれの投与群も低く、投与群で同程度であり、アプレミラスト投与との関連性は認められなかった。

中央判定により悪性腫瘍と判断された被験者は、メラノーマ以外の皮膚癌であった 3 名を除き、治験薬との関連性の評価が困難となるリスク因子を 1 つ以上有していた。これらの知見から、悪性腫

瘍の発現とアプレミラストとの関連性はないと考えられる。さらに、アプレミラストの非臨床試験でも発癌性を示す所見はなかった（2.4 項参照）。

被験者集団と類似した患者で報告されている発現率及び非臨床データも合わせると、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与により血液腫瘍、皮膚癌又は固形腫瘍を含む悪性腫瘍のリスクが上昇することはなかった。

国内 PSOR-011 試験の SCQ による悪性腫瘍の解析結果は、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析での結果と同様であった。

2.1.5.4. 重篤な感染症

臨床試験で重篤な有害事象として報告された SMQ や SCQ によるすべての感染症の情報及び手順書を中央判定者に提供し、中央判定者は、報告された事象を日和見感染ではない非重篤な感染症、日和見感染ではない重篤な感染症、非全身性の日和見感染、全身性の日和見感染の 4 つに分類した。

解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与により、全身性及び非全身性の日和見感染のリスクがプラセボ群より上昇することはなかった。さらに、報告されている生物学的製剤の臨床試験での発現率と比べてもアプレミラスト投与により重篤な感染症のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.4.1. PSOR Phase 3 併合解析

中央判定結果

PSOR Phase 3 併合解析での重篤な感染症の中央判定結果を Table 95 に示す。中央判定対象となった 13 件の事象はすべて評価可能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.3）。

非全身性の日和見感染、全身性の日和見感染及び日和見感染ではない非重篤な感染症と判断された事象はなかった。日和見感染ではない重篤な感染症と判断された被験者の割合は、プラセボ群 0.5%（2/418 名、100 人年ごとの EAIR：1.7）、APR 30 BID 群 0.9%（11/1184 名、1.0）であった（Table 95 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.3）。

Table 95: 中央判定による重篤な感染症（PSOR Phase 3 併合解析）

Adjudicator Classification	Placebo (N=418) SY=116.5 EAIR per 100 SY	APR 30 BID (N=1184) SY=1127.9 EAIR per 100 SY
Non-opportunistic non-serious infection	0	0
Non-opportunistic serious infection	1.7	1.0
Non-systemic opportunistic infection	0	0
Systemic opportunistic infection	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SY = subject-years.
Note: The placebo group includes data from Weeks 0 to 16. For the apremilast group, all data for subjects exposed to apremilast are included regardless of when the apremilast exposure started.
Each subject was counted once for each applicable event type.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.27.3.

SCQ による解析結果

PSOR Phase 3 併合解析では、データカットオフ時点までの「重篤な感染症（日和見感染を含む）（SCQ）」は中央判定の結果と同様であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.24.1 及び Table 1.24.3）、アプレミラスト投与による日和見感染の発現リスクの上昇は認められなかった。

2.1.5.4.2. PsA Phase 3 併合解析

中央判定結果

PsA Phase 3 併合解析での重篤な感染症の中央判定結果を Table 96 に示す。中央判定対象となった 16 件の事象はすべて評価可能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.3）。

プラセボ群の 1 名（1/671 名、0.1%）が全身性の日和見感染症と判断され、APR 20 BID 群の 1 名（1/972 名、0.1%）に発現した尿路感染 1 件は、治験担当医師は重篤と判断したものの中央判定では日和見感染ではない非重篤な感染症と判断された。

日和見感染ではない重篤な感染症と判断された被験者の割合は、プラセボ群 0.3%（2/671 名、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 20 BID 群 0.4%（4/972 名、0.4）、APR 30 BID 群 0.6%（6/973 名、0.6）であった（Table 96 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.3）。

非全身性の日和見感染と判断された被験者の割合は、プラセボ群 0%（0/671 名）、APR 20 BID 群 0.1%（1/972 名、100 人年ごとの EAIR：0.1）、APR 30 BID 群 0.2%（2/973 名、0.2）であった（Table 96 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.3）。

Table 96: 中央判定による重篤な感染症（PsA Phase 3 併合解析）

	Placebo (N=671) SY=227.8	APR 20 BID (N=972) SY=931.6	APR 30 BID (N=973) SY=947.1	APR Total (N=1945) SY=1878.7
Adjudicator Classification	**EAIR per 100 SY**	**EAIR per 100 SY**	**EAIR per 100 SY**	**EAIR per 100 SY**
Non-opportunistic non-serious infection[a]	0	0.1	0	0.1
Non-opportunistic serious infection	0.9	0.4	0.6	0.5
Non-systemic opportunistic infection	0	0.1	0.2	0.2
Systemic opportunistic infection	0.4	0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SAE = serious adverse event; SY = subject-years.

[a] The adjudicator was provided with all infections reported as SAEs in the clinical studies. One event of urinary tract infection was reported as an SAE by the investigator; however, the adjudicator assessed this event as non-opportunistic non-serious infection (data on file).

Note: The placebo group includes all data during the Placebo-controlled Period of each study. For the apremilast groups, all data while subjects were exposed to apremilast were included, regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable event type.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.31.3.

SCQ による解析結果

PsA Phase 3 併合解析では、データカットオフ時点までの「重篤な感染症（日和見感染を含む）（SCQ）」の有害事象は中央判定の結果と同様であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.25.1.1 及び Table 3.25.2.4）、アプレミラスト投与による日和見感染の発現リスクの上昇は認められなかった。

2.1.5.4.3. アプレミラスト併合解析

中央判定結果

重篤な感染症の中央判定結果を Table 97 に示す。中央判定対象となった 38 件の事象はすべて評価可能であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.3）。

日和見感染ではない非重篤な感染症と判断された事象が、PsA Phase 3 併合解析では 1 名（1/1450 名、0.1%）に 1 件（尿路感染）発現した（詳細は 2.7.4.2.1.5.4.2 項）。

日和見感染ではない重篤な感染症と判断された被験者の割合は、プラセボ群 0.3%（4/1411 名、100 人年ごとの EAIR：0.9）、APR 20 BID 群 0.5%（7/1450 名、0.6）、APR 30 BID 群 0.8%（20/2357 名、0.9）であった（Table 97 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.3）。

非全身性の日和見感染と判断された被験者の割合は、プラセボ群 0%（0/1411 名）、APR 20 BID 群 0.1%（1/1450 名、100 人年ごとの EAIR：0.1）、APR 30 BID 群 0.1%（2/2357 名、0.1）であった（Table 97 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.3）。

全身性の日和見感染と判断された被験者の割合は、プラセボ群 0.1%（1/1411 名、100 人年ごとの EAIR：0.2）、APR 20 BID 群 0.1%（1/1450 名、0.1）、APR 30 BID 群 0.1%未満（1/2357 名、0.0）であった（Table 97 及び 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.3）。

アプレミラスト併合解析では、日和見感染（全身性又は非全身性）の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト群とプラセボ群で同程度であり、日和見感染ではない重篤な感染症はいずれの投与群でも低く（プラセボ群：0.9、APR 20 BID 群：0.6、APR 30 BID 群：0.9）、特定の細菌や臓器障害も確認されなかった。なお、アプレミラスト併合解析では感染症の種類別に評価した。

Table 97: 中央判定による重篤な感染症（アプレミラスト併合解析）

Adjudicator Classification	Placebo (N=1411) SY=429.5 EAIR per 100 SY	APR 20 BID (N=1450) SY=1185.3 EAIR per 100 SY	APR 30 BID (N=2357) SY=2241.5 EAIR per 100 SY	APR Total[a] (N=4089) SY=3541.0 EAIR per 100 SY
Non-opportunistic non-serious infection[b]	0	0.1	0	0.0
Non-opportunistic serious infection	0.9	0.6	0.9	0.8
Non-systemic opportunistic infection	0	0.1	0.1	0.1
Systemic opportunistic infection	0.2	0.1	0.0	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY=subject-years.

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

[b] The adjudicator was provided with all infections reported as SAEs in the clinical studies. One event of urinary tract infection was reported as an SAE by the investigator; however, the adjudicator assessed this event as non-opportunistic non-serious infection (data on file).

Note: The placebo group includes all data during the Placebo-controlled Period of each study. For the apremilast groups, all data for subjects exposed to apremilast were included regardless of when the apremilast exposure started.

Each subject was counted once for each applicable event type.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.20.3.

全身性の日和見感染

中央判定により全身性の日和見感染と判断された事象の詳細を 2.7.4.9 項 Table 12 に示す。全身性の日和見感染は各投与群で 1 名に発現した（プラセボ群：細菌性創感染、APR 20 BID 群：帯状疱疹及びウイルス性髄膜炎、APR 30 BID 群：蜂巣炎及びブドウ球菌性膿瘍）。

非全身性の日和見感染

中央判定により非全身性の日和見感染と判断された事象の詳細を 2.7.4.9 項 Table 13 に示す。非全身性の日和見感染は APR 20 BID 群の 1 名（細菌性肺炎及び肺炎）及び APR 30 BID 群の 2 名（クロストリジウム感染 1 名、肺炎 1 名）に発現した。

日和見感染ではない重篤な感染症

中央判定により日和見感染ではない重篤な感染症と判断された事象の詳細を 2.7.4.9 項 Table 14 に示す。日和見感染ではない重篤な感染症で発現割合が高かった事象は下気道感染及び皮膚感染で、微生物による感染が数件発現した。1 件の尿路感染は、治験担当医師は重篤と判断したが、中央判定では日和見感染ではない非重篤な感染症と判断された。

ベーチェット病患者を対象とした試験（BCT-001 試験）で、被験者番号 BCT-001-0061027（APR 30 BID/APR 30 BID 群）に、Day 85 に重篤な有害事象としてインフルエンザが発現し 3 日以内に回復した。本事象は日和見感染ではない重篤な感染症と判断されたが、BCT-001 試験はアプレミラスト併合解析の対象ではないため、本解析には含まれていない。

SCQ による解析結果

PsA Phase 3 併合解析では、カットオフ時点までの「重篤な感染症（日和見感染を含む）（SCQ）」の有害事象は中央判定と同様で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.2.1 及び Table 4.19.2.2）、アプレミラスト投与による日和見感染の発現リスクの上昇は認められなかった。

2.1.5.4.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、「感染症および寄生虫症（SOC）」の重篤な有害事象は、Apremilast Subjects as Treated 集団で投与期間（Week 0～16）に 1 名（APR 20 BID 群：細菌性関節炎）及びアプレミラスト投与期間に別の 2 名（APR 20 BID 群：肺炎、APR 30 BID 群：歯周炎）で発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.22.1.2 及び Table 5.22.3.2）。

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.24.1.1 及び Table 5.24.1.2）又はアプレミラスト投与期間（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.24.3.2）に「日和見感染（SCQ）」が報告された被験者はいなかった。

2.1.5.4.5. 疫学データとの比較

アプレミラストの臨床試験データを、各適応症（局面型乾癬、PsA、関節リウマチ等）に対する生物学的製剤の臨床試験の Cochrane グループによるメタ解析（Singh, 2011）と比較したところ、アプレミラスト併合解析での中央判定による重篤な感染症の全体的なリスク（アプレミラスト合計の 100 人年ごとの EAIR：0.1～0.8）（Table 97）は、メタ解析でのプラセボ（2.6）より低かった。

PsA 患者での全身性の日和見感染の 100 人年ごとの発現率は CPRD のデータベースでは 2.5 で、MarketScan®のデータベースでは 8.6 であった。中央判定では PsA Phase 3 併合解析のアプレミラストを投与された被験者に全身性の日和見感染はなかった（Table 96）。CPRD 及び MarketScan®の解析の詳細は 2.7.4.9.2 項に示す。

2.1.5.4.6. 重篤な感染症の評価の要約

以上のように、アプレミラスト投与による重篤な感染症（日和見感染を含む）のリスク上昇は認められなかった。臨床試験では、中央判定による重篤な感染症（日和見感染を含む）の発現率（100 人年ごとの EAIR）はプラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり、プラセボよりアプレミラス

トでリスクが上昇することはなかった。また、論文で報告されている発現率と比べても、アプレミラストによるリスク上昇は認められなかった。

国内 PSOR-011 試験の重篤な感染症（日和見感染を含む）の解析結果は、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析での結果と同様であった。国内 PSOR-011 試験では SCQ による日和見感染の発現はなかった。

2.1.5.5. 結核

重篤な感染の中央判定（2.7.4.2.1.5.4 項）に加え、結核を発現した被験者及び結核の病歴を有する被験者についても解析を行った。ただし、局面型乾癬及び PsA の第 3 相試験では潜在性結核のスクリーニング検査は必須としておらず、治験担当医師の判断で潜在性結核の検査を行った。胸部 X 線像及び病歴についてはスクリーニング時に評価した。活動性結核又は治療が不完全な結核の病歴がある患者は除外した。

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析、アプレミラスト併合解析又は国内 PSOR-011 試験のいずれでも、結核が再活性化した被験者はいなかった。アプレミラスト併合解析では結核の病歴のない 5 名に、皮膚試験で陽性反応（活動性結核の確定はなし）が報告されたが、国内 PSOR-011 試験では報告されなかった。

2.1.5.5.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、7 名（0.6%）（プラセボ群 0.5%、APR 30 BID 群 0.6%）が結核（潜在性結核、肺結核、播種性結核を含む）の病歴を有していた（Table 98）。また、プラセボ群の 2 名（0.5%）がツベルクリン検査で陽性反応を示した。

結核が再活性化した被験者はいなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.1 及び Table 1.12.3）。しかしながら、PSOR-008 試験の 2 名が試験期間中に QuantiFERON®-TB Gold Test で陽性を示し、そのうち 1 名が中央判定で潜在性結核と判断された。本被験者は過去に皮膚試験を実施していなかったため、試験前から潜在性結核があったかは不明である。本被験者は他の理由により試験を中止した。他の 1 名は、中央判定により「原因不明の発熱（詳細不明のバクテリア感染）」と判断された。本被験者は試験を中止し、活動性結核と確定されなかったが結核に対する治療を受けた。

また、その他の 2 名が潜在性結核を発現した。PSOR-008 試験の 1 名は試験期間中に QuantiFERON®-TB Gold Test で陽性を示した。本被験者は効果不十分のため試験を中止し、治験薬最終投与の約 3 ヵ月後に潜在性結核と診断された。PSOR-009 試験の 1 名は、養護施設の医師に活動性結核と診断された後、ツベルクリン検査で陽性を示した。

これら 4 名の詳細は 2.7.4.9 項 Table 21 に示す。

Table 98:結核に関する病歴（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

High Level Group Term[a] Preferred Term	Placebo (N=418) n (%)	APR 30 BID (N=832) n (%)	Total[b] (N=1250) n (%)
Mycobacterial infectious disorders	2 (0.5)	5 (0.6)	7 (0.6)
潜伏結核	0	4 (0.5)	4 (0.3)
肺結核	0	1 (0.1)	1 (0.1)
播種性結核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
結核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Microbiology and serology investigations	3 (0.7)	1 (0.1)	4 (0.3)
ツベルクリン反応陽性	2 (0.5)	0	2 (0.2)
ツベルクリン反応陰性	0	1 (0.1)	1 (0.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
[a] High-level group terms and preferred terms were coded using MedDRA (Version 18.0). Preferred terms are sorted in descending order of frequency of the Total column.
[b] In the total column, subjects exposed to placebo and apremilast are counted only once (ie, total is sum of placebo and APR 30 BID Subjects as Initially Treated at Week 0 columns).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.6.1.

2.1.5.5.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、21 名（1.0%）（プラセボ群 1.0%、APR 20 BID 群 0.9%、APR 30 BID 群 1.2%）が結核（潜在性結核、肺結核、播種性結核を含む）の病歴を有しており（Table 99）、12 名（0.6%）（プラセボ群 0.6%、APR 20 BID 群 0.7%、APR 30 BID 群 0.4%）がツベルクリン検査で陽性反応を示した。結核が再活性化した被験者はいなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.2.3 及び Table 3.15.2.4）。

Table 99: 結核に関する病歴（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

High Level Group Term Preferred Term[a]	Placebo (N=671) n (%)	APR 20 BID (N=676) n (%)	APR 30 BID (N=672) n (%)	Total (N=2019) n (%)
Mycobacterial infectious disorders	7 (1.0)	6 (0.9)	8 (1.2)	21 (1.0)
潜伏結核	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.9)	12 (0.6)
肺結核	4 (0.6)	1 (0.1)	0	5 (0.2)
播種性結核	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
女性生殖器結核	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
リンパ節結核	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
結核	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
泌尿生殖器結核	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
マイコバクテリア性腹膜炎	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
結核性胸膜炎	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)
Microbiology and serology investigations	5 (0.7)	9 (1.3)	4 (0.6)	18 (0.9)
ツベルクリン反応陽性	4 (0.6)	5 (0.7)	3 (0.4)	12 (0.6)
ツベルクリン反応陰性	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
結核菌群検査陽性	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term.
[a] High-level group terms and PTs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms are presenting in descending order of frequency of the Total column.
Note: Each subject was counted once for each applicable specific condition. A subject with multiple conditions within a PT was counted once for that PT.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.7.1.

2.1.5.5.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、31 名（0.7%）が結核（潜在性結核、肺結核、播種性結核を含む）の病歴を有しており（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.5.1）、16 名（0.4%）がツベルクリン検査で陽性反応を示した。

結核が再活性化した被験者はいなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.2）が、PSOR-008 試験の 3 名が試験期間中に QuantiFERON®-TB Gold Test で陽性を示し（うち 1 名は治験薬最終投与 3 ヵ月後に潜在性結核と診断）、PSOR-009 試験の 1 名がツベルクリン反応陽性を示した（2.7.4.2.1.5.5.1 項参照）。RA-002 試験でも 1 名がアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与の最終投与の 18 日後に実施した QuantiFERON®-TB Gold Test で陽性を示した。これらの被験者はすべて活動性結核と確定されなかったものの結核に対する治療を受けた。QuantiFERON®-TB Gold Test で陽性を示した 5 名の詳細を 2.7.4.9 項 Table 21 に示す。

2.1.5.5.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では 1 名が肺結核の病歴を有していた（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.6.1.1）が、当該被験者を含めて試験期間中に結核又は結核の再活性化は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.1.1 及び Table 5.12.3.2）。

2.1.5.5.5. 疫学データ

Cochrane グループが実施した局面型乾癬、PsA、関節リウマチ等に対する生物学的製剤の臨床試験のメタ解析及びその要約では、結核の再活性化の発現割合は生物学的製剤を投与された集団で 0.2%（20/10,000 名）、プラセボ対照で 0.04%（4/10,000 名）であった（Singh, 2011）。なお、Singh らによるメタ解析の対象となった試験での投与期間は 6～13 ヵ月であった。

2.1.5.6. 精神障害

2.1.5.6.1. 自殺念慮及び自殺行為

自殺念慮及び自殺行為の有害事象を「自殺／自傷（SMQ）」の狭域検索により解析した（2.7.4.9.1 項）。本項ではアプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験でデータカットオフ日までに得られたすべてのデータを示す。

解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、自殺、自殺企図、自殺行為又は自殺念慮のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.6.1.1. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析で、プラセボ対照期間に「自殺／自傷（SMQ）」が 5 名（プラセボ群：1 名［0.1%］、APR 20 BID 群：2 名［0.2%］、APR 30 BID 群：2 名［0.1%］）に発現し（Table 100）、内訳は自殺念慮がアプレミラスト合計で 2 名（0.1%）、自殺企図がアプレミラスト合計で 2 名（0.1%）、自殺既遂がプラセボ群で 1 名（0.1%）であった。また、アプレミラスト投与期間に、新たに APR 20 BID 群の 1 名で自殺念慮、及び APR 30 BID 群の 1 名で自殺企図が報告された（Table 101）。

「自殺／自傷（SMQ）」を発現した 7 名の詳細を 2.7.4.9 項 Table 22 に、自殺企図と確定されなかった 6 名（うち 5 名はアプレミラスト群）については 2.7.4.9 項 Table 23 に示す。PSOR-004 試験の APR 30 BID 群の 1 名は目撃者のいない死亡であったが、心筋梗塞によると考えられた。PSOR-008 試験の APR 30 BID 群の 1 名はうつ病の既往を有しており、反応がないことを被験者のパートナーが発見し、剖検の結果、急性心不全と考えられた。PSA-003 試験の APR 30 BID 群の 1 名はうつ病の悪

化のため入院したが、事象発現前にジアゼパム、レボメプロマジン、Valeriana、クロナゼパム及びクロナゼパムを高用量で自己投与していた。PSA-002 試験の APR 20 BID 群の 1 名はうつ病の悪化のため入院し、入院中に自殺念慮を発現した。また、PSA-004 試験の APR 20 BID 群の 1 名は自殺のおそれが高くなるなどの精神障害の事象を発現した。

PSOR Phase 3 併合解析の「自殺／自傷（SMQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1 及び Table 1.23.3 に示す。PsA Phase 3 併合解析での「自殺／自傷（SMQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1 及び Table 3.24.2.4 に示す。また、RA-002 試験（第 2 相試験）の 1 名で自殺念慮が報告された（2.7.4.9 項 Table 22）。

Table 100: プラセボ対照期間の「自殺／自傷（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Suicide/self-injury	1 (0.1)	0.2	2 (0.2)	0.5	2 (0.1)	0.3	4 (0.1)	0.4
自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0.3	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.2
自殺企図	0	0	1 (0.1)	0.3	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.2
自殺既遂	1 (0.1)	0.2	0	0	0	0	0	0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 101: アプレミラスト投与期間の「自殺／自傷（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Suicide/self-injury	3 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1	6 (0.1)	0.1
自殺企図	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
自殺念慮	2 (0.1)	0.1	1 (<0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and

before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.6.1.2. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）又はアプレミスト投与期間（Table 5.23.3.2）に「自殺／自傷（SMQ）」が報告された被験者はいなかった。

2.1.5.6.2. うつ病

うつ病の有害事象を「うつ病（SMQ）」の狭域検索により解析した（2.7.4.9.1 項）。なお、「自殺／自傷（SMQ）」に該当する事象（2.7.4.2.1.5.6.1 項参照）は除外した。また、うつ病の病歴の有無別には、2.7.4.5.1.2.1.6 項（PSOR Phase 3 併合解析）、2.7.4.5.1.2.2.6 項（PsA Phase 3 併合解析）及び 2.7.4.5.1.2.3.6 項（国内 PSOR-011 試験）に示す。

解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、うつ病のリスクが上昇することはなかった。アプレミラストの EAIR は局面型乾癬及び PsA 患者の一般的な集団での発現率よりも低く、曝露量の増加に伴って EAIR が上昇することはなかった。

2.1.5.6.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「うつ病（SMQ）」の発現割合はプラセボ群（0.5%）より APR 30 BID 群（1.2%）で高かったが（Table 102）、100 人年ごとの EAIR では曝露量の増加に伴って発現率が上昇することはなかった（APR 30 BID 群の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間：1.8、投与期間［Week 0～16］：4.2）（それぞれ Table 103 及び Table 102）。

Table 102: 投与期間（Week 0～16）の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Depression (excl suicide and self-injury)	2 (0.5)	1.7	14 (1.2)	4.2
うつ病	2 (0.5)	1.7	13 (1.1)	3.9
抑うつ症状	0	0	1 (0.1)	0.3

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of APR 30 BID column.
Note: For Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 103: アプレミラスト投与期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Depression (excl suicide and self-injury)	35 (3.0)	1.8
うつ病	32 (2.7)	1.7
抑うつ気分	1 (0.1)	0.1
抑うつ症状	1 (0.1)	0.1
気分変調性障害	1 (0.1)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

2.1.5.6.2.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「うつ病（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群で 0.7%、APR 20 BID 群で 0.9%、APR 30 BID 群で 0.9%であった（Table 104）。また、100 人年ごとの EAIR では、曝露量の増加に伴って発現率が上昇することはなかった（アプレミラスト合計の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間：2.0、投与期間［Week 0～16］：3.2）（それぞれ Table 105 及び Table 104）。

Table 104: 投与期間（Week 0～16）の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Depression (excl suicide and self-injury)	5 (0.7)	2.6	9 (0.9)	3.2	9 (0.9)	3.2	18 (0.9)	3.2
うつ病	5 (0.7)	2.6	8 (0.8)	2.8	6 (0.6)	2.1	14 (0.7)	2.5
抑うつ気分	0	0	1 (0.1)	0.4	3 (0.3)	1.1	4 (0.2)	0.7

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; excl = excluding; PsA = psoriatic arthritis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 105: アプレミラスト投与期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Depression (excl suicide and self-injury)	48 (4.9)	2.3	36 (3.7)	1.6	84 (4.3)	2.0
うつ病	43 (4.4)	2.1	29 (3.0)	1.3	72 (3.7)	1.7
抑うつ気分	5 (0.5)	0.2	7 (0.7)	0.3	12 (0.6)	0.3

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; excl = excluding; PsA = psoriatic arthritis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SMQ was counted once for that SMQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

2.1.5.6.2.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の「うつ病（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群（0.6%）より APR 20 BID 群（1.2%）及び APR 30 BID 群（1.1%）で高かったが（Table 106）、100 人年ごとの EAIR では曝露量の増加に伴って発現率が上昇することはなかった（アプレミラスト合計の 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間：1.9、プラセボ対照期間：3.4）（それぞれ Table 107 及び Table 106）。

Table 106: プラセボ対照期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Depression (excl suicide and self-injury)	8 (0.6)	1.9	12 (1.2)	3.2	19 (1.1)	3.3	34 (1.2)	3.4
うつ病	8 (0.6)	1.9	10 (1.0)	2.7	17 (1.0)	3.0	28 (1.0)	2.8
抑うつ気分	0	0	2 (0.2)	0.5	1 (0.1)	0.2	4 (0.1)	0.4
抑うつ症状	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
気分変調性障害[c]	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; excl = excluding; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

[c] One TEAE of dysthymic disorder was reported in a subject in the APR 10 BID group.

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 107: アプレミラスト投与期間の「うつ病（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Depression (excl suicide and self-injury)	53 (3.7)	2.3	73 (3.1)	1.7	129 (3.2)	1.9
うつ病	47 (3.2)	2.0	63 (2.7)	1.5	111 (2.7)	1.6
抑うつ気分	6 (0.4)	0.2	8 (0.3)	0.2	15 (0.4)	0.2
気分変調性障害[c]	0	0	1 (<0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
抑うつ症状	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; excl = excluding; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

[c] One TEAE of dysthymic disorder was reported in a subject in the APR 10 BID group.

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.6.2.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）及びアプレミラスト投与期間（Table 5.23.3.2）に「うつ病（SMQ）」が発現した被験者はいなかった。

2.1.5.6.2.5. 疫学データとの比較

局面型乾癬

GPRD の報告によると、局面型乾癬患者でのうつ病の発現率は軽症の患者で 2.57（100 人年ごとの EAIR、N = 146,042）、重症で 3.18（100 人年ごとの EAIR、N = 3956）であった（Kurd, 2010）。なお、Kurd らの試験では、何らかの全身療法を受けたことがある患者を重症と定義していた。PSOR Phase 3 併合解析のアプレミラストを投与された被験者での発現率（100 人年ごとの EAIR：1.7）（Table 103）は、Kurd らの試験での軽症及び重症のいずれの局面型乾癬患者より低かった。

また、1966 年～2010 年に発表された論文をまとめたレビュー（Rieder, 2012、Russo, 2004）では、局面型乾癬患者でのうつ病の推定発現割合は 10%～62%と幅があり、この理由として試験方法や研究の対象集団、うつ病の評価方法の相違などが考えられる。

PsA

PsA Phase 3 併合解析でアプレミラストを投与された被験者でのうつ病（PT）の 100 人年ごとの EAIR（アプレミラスト合計：2.5）（Table 104）は、CPRD のデータベースから推定される一般的な PsA の患者集団（1.33）より高かった。しかしながら、プラセボ群（2.6）とアプレミラスト合計に臨床的に意義のある差はなく、プラセボ群の EAIR は CPRD より高かったことから、臨床試験の被験者集団と CPRD の集団でうつ病の発現率が異なっていたと考えられる。

PsA Phase 3 併合解析のアプレミラスト合計でうつ病の病歴を有していた被験者の割合は 13.6%で（Table 13）、MarketScan®データベースから推定される一般的な PsA 患者集団と同程度で、プラセボ群（12.1%）は低かった。CPRD 及び MarketScan®の解析の詳細は 2.7.4.9.2 項に示す。

2.1.5.6.3. 精神障害の評価の要約

自殺、自殺企図、自殺行為又は自殺念慮に関する SMQ 解析の結果、安全性のシグナルは特定されなかった。

アプレミラスト併合解析でのうつ病（PT）の 100 人年ごとの EAIR はアプレミラスト合計で 1.6、プラセボ群で 1.9 であり、軽度又は高度の局面型乾癬患者で報告されている発現率（それぞれ 2.57、3.18）（Kurd, 2010）より低かった。国内 PSOR-011 試験では、SMQ による自殺／自傷又はうつ病の有害事象が報告された被験者はいなかった。

解析の結果、アプレミラスト投与によってうつ病、自殺、自殺企図、自殺行為又は自殺念慮のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.7. 血管炎

血管炎について SMQ の狭域検索により解析した（2.7.4.9.1 項）。本項では、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験でのデータカットオフ日までのすべてのデータを示す。

解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、血管炎のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.7.1. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の 4 名に「血管炎（SMQ）」が発現し、内訳はプラセボ群 1 名（0.1%、皮膚血管炎）、APR 20 BID 群 1 名（0.1%、血管炎）、APR 30 BID 群 2 名（0.1%、1 名は皮膚血管炎、1 名はリウマチ性血管炎）であった（2.7.4.9 項 Table 24、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1 及び Table 4.19.1.2）。これらの事象はいずれも小血管性の血管炎であった。PSA-001 試験（第 2 相）では、APR 40 QD 群の 1 名にリウマチ性多発筋痛が認められたが、非重篤で血管炎とは判断されなかった（2.7.4.9 項 Table 24）。「血管炎（SMQ）」と判断された 4 名の詳細は 2.7.4.9 項 Table 24 に示す。

マウスを用いた毒性試験では、アプレミラストと関連性がある血管炎、血管周囲炎、出血性壊死（骨格筋、腹壁、腸間膜、乳腺及び周囲の筋肉）及び肝梗塞が認められ、これらの毒性は他の種では認められなかった（2.6.6.10.1.1 項）。マウスでの結果を受け、第 2 相 PSOR-003 試験では炎症の指標となる抗核抗体（ANA）及び血清抗好中球細胞質抗体をスクリーニング時、Week 4、8 及び 12 に定期的に測定した。投与期終了時に ANA 力価が改善した被験者数と悪化した被験者数に投与群間で差はなく、炎症症状を示すマーカーの平均変化量は臨床的な重要ではないと考えられ、炎症の徴候又は症状がみられた被験者もいなかった。また、免疫学的パラメータに目立った変化は認められず、臨床検査値や炎症を表す末梢血マーカー（白血球数、好中球数、赤血球沈降速度、アルブミ

ン、フィブリノゲン及び C-反応性タンパク）にも顕著な変化は認められなかった。詳細は PSOR-003 治験総括報告書 12.4.2.1 項に示す。

2.1.5.7.2. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）に、プラセボ群の 1 名で「血管炎（SMQ）」（リウマチ性多発筋痛）が発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1）。本被験者の詳細は 2.7.4.9 項 Table 28 に示した。投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.2）及びアプレミラスト投与期間（Table 5.23.3.2）に、アプレミラストを投与されていた被験者で SMQ による血管炎の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.8. 胃腸障害

下痢、消化器痛及び腹痛について SCQ の検索により解析した（2.7.4.9.1 項）。

下痢、悪心及び腹痛などの胃腸障害は、他の PDE4 阻害剤使用時によくみられる事象である。投与期間（Week 0～16）のこれらの事象にはアプレミラスト投与との関連性が認められ、すべて及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合に用量反応性が認められた。胃腸障害の中で発現割合が高かった下痢及び悪心は、ほとんどが軽度～中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象は少なかった（2%未満）。重篤と判断された事象はわずかであり（アプレミラスト群で下痢及び悪心が各 1 名）、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。ほとんどの下痢及び悪心は治験薬投与開始後 2 週間以内に発現し、4 週間以内に消失した。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.5.8.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「下痢（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 6.5%、APR 30 BID 群 15.8%でアプレミラスト投与との関連性が認められ、「消化器痛及び腹痛（SCQ）」はそれぞれ 2.4%、4.0%でアプレミラスト投与との関連性が示唆された（Table 108）。

100 人年ごとの EAIR は、「下痢（SCQ）」では曝露量の増加に伴って上昇することはなく（アプレミラスト投与期間 14.3、投与期間［Week 0～16］63.8）、同様に「消化器痛及び腹痛（SCQ）」でも上昇しなかった（それぞれ 4.1、14.3）（それぞれ Table 109 及び Table 108）。

Table 108: 投与期間（Week 0～16）の胃腸障害の SCQ 解析（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	27 (6.5)	24.6	187 (15.8)	63.8
下痢	27 (6.5)	24.6	165 (13.9)	55.4
排便回数増加	1 (0.2)	0.9	25 (2.1)	7.5
GI pain and abdominal pain	10 (2.4)	8.7	47 (4.0)	14.3
腹痛	6 (1.4)	5.2	22 (1.9)	6.6
上腹部痛	4 (1.0)	3.5	22 (1.9)	6.6
下腹部痛	0	0	2 (0.2)	0.6
腹部圧痛	0	0	1 (0.1)	0.3
消化器痛	0	0	1 (0.1)	0.3

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR 30 BID column.

For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 109: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0)	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	227 (19.2)	14.3
下痢	204 (17.2)	12.5
排便回数増加	26 (2.2)	1.4
GI pain and abdominal pain	75 (6.3)	4.1
腹痛	40 (3.4)	2.1
上腹部痛	30 (2.5)	1.6
下腹部痛	8 (0.7)	0.4
腹部圧痛	3 (0.3)	0.2
消化器痛	1 (0.1)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

下痢（PT）

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に発現した下痢（PT）の発現状況を Table 110 に示す。すべて及び治験薬の投与中止に至った下痢（PT）の発現割合はプラセボ群より APR 30 BID 群で高く、アプレミラスト投与との関連性が認められた。重症度が高度の事象はわずかで、重篤な事象はなかった。

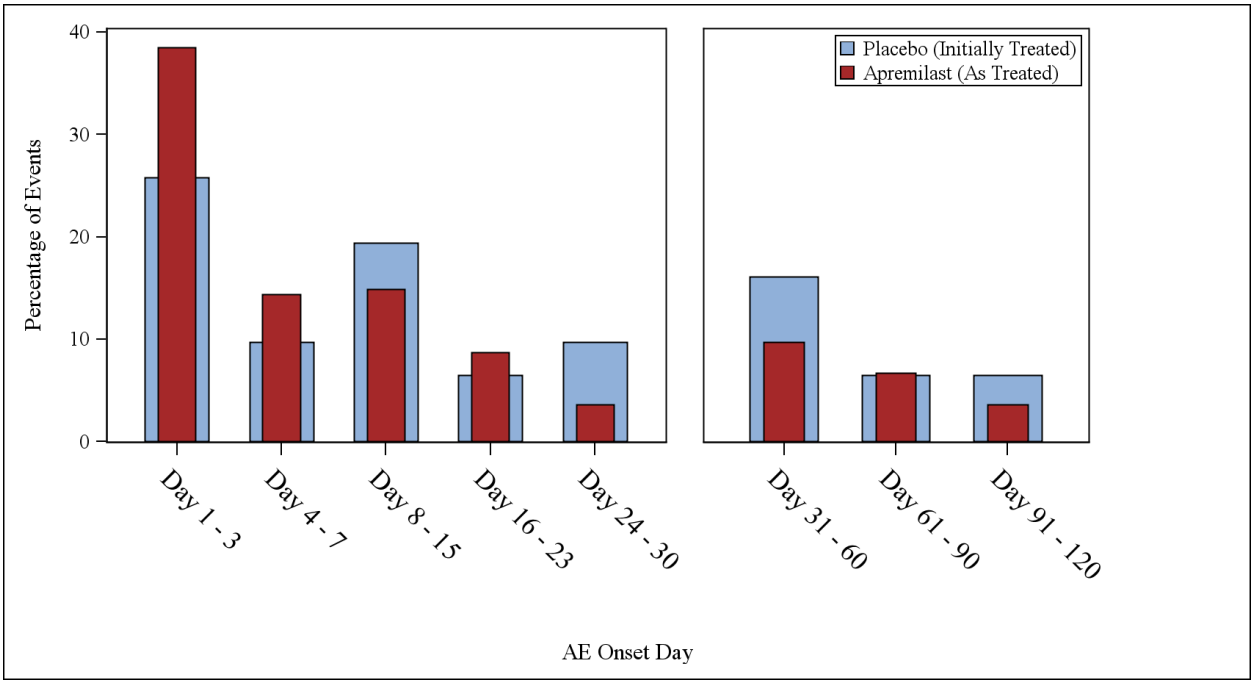
投与期間（Week 0～16）に発現した下痢の多くは投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1）、ほとんどが 4 週間以内に消失した（Table 1.29.1）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（31 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 30 BID 群（195 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.29.1）。下痢の総発現数に対する割合を Figure 1（発現時期別）及び Figure 2（発現期間別）に示す。

Table 110: 投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
Diarrhoea (PT)	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**
Any TEAE	27 (6.5)	24.6	165 (13.9)	55.4
Any severe TEAE	1 (0.2)	0.9	3 (0.3)	0.9
Any serious TEAE	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	1 (0.2)	0.9	8 (0.7)	2.4

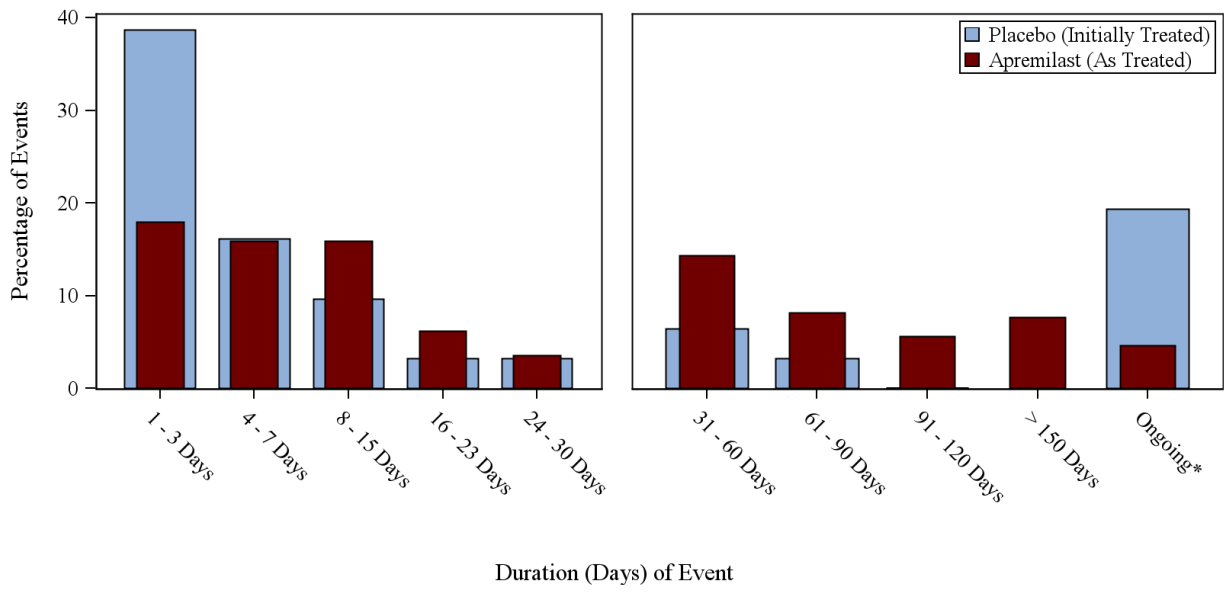
APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.1, Table 1.17.1.1, Table 1.17.1.3, Table 1.19.1, and Table 1.22.1.

Figure 1: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の下痢（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



AE = adverse event; Apremilast = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1.

Figure 2: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の下痢（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



Apremilast = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Total number of events: Placebo, 31; Apremilast, 195.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.29.1.

悪心（PT）

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況を Table 111 に示す。すべて及び治験薬の投与中止に至った悪心（PT）の発現割合はプラセボ群より APR 30 BID 群で高く、アプレミラスト投与との関連性が認められた。重症度が高度の事象はわずかであり、重篤な事象はなかった。

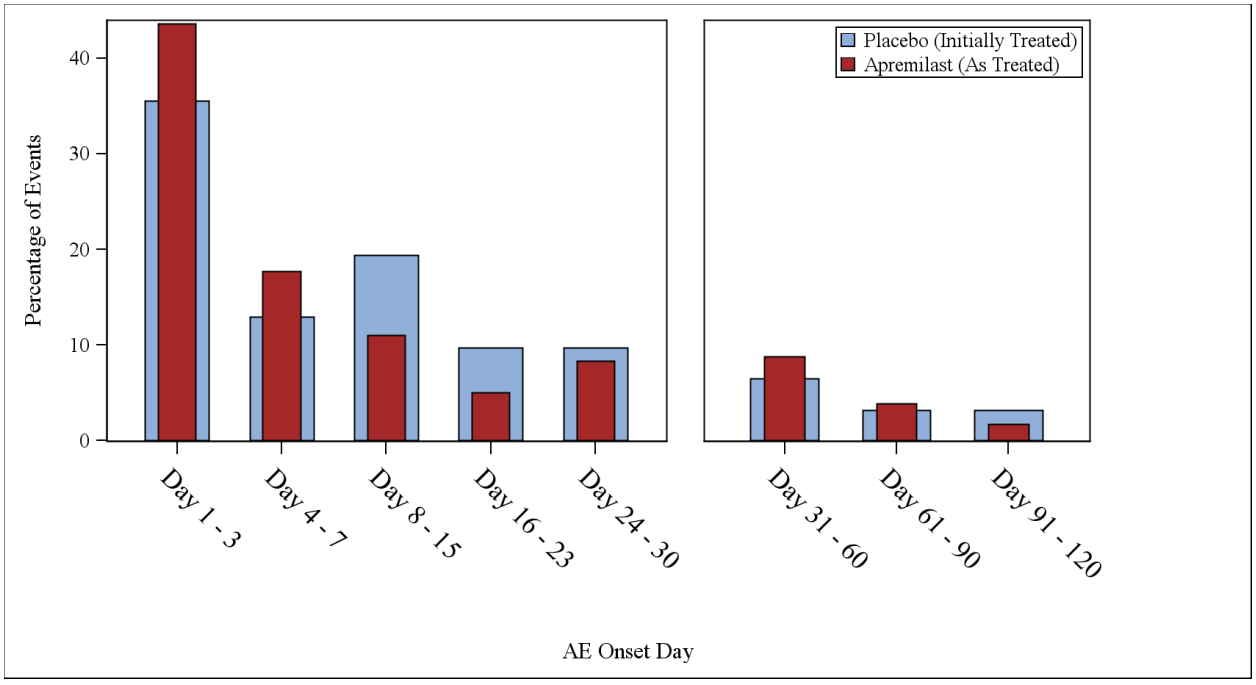
ほとんどの悪心は投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1）、4 週間以内に消失した（Table 1.29.1）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（31 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 30 BID 群（181 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.29.1）。悪心の総発現数に対する割合を Figure 3（発現時期別）、及び Figure 4（発現期間別）に示す。

Table 111: 投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
Nausea (PT)	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**
Any TEAE	28 (6.7)	25.3	163 (13.8)	54.7
Any severe TEAE	1 (0.2)	0.9	3 (0.3)	0.9
Any serious TEAE	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	1 (0.2)	0.9	14 (1.2)	4.1

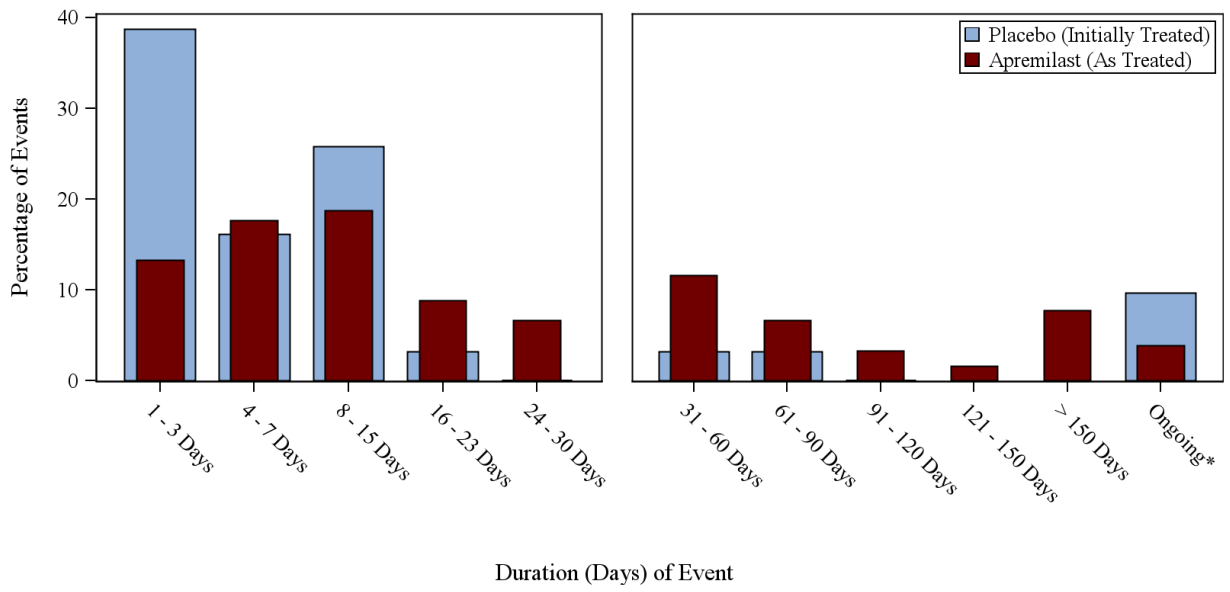
APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.1, Table 1.17.1.1, Table 1.17.1.3, Table 1.19.1, and Table 1.22.1.

Figure 3: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の悪心（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



AE = adverse event; Apremilast = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1.

Figure 4: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の悪心（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



Apremilast = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Total number of events: Placebo, 31; Apremilast, 181.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.29.1.

2.1.5.8.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「下痢（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 2.5%、APR 20 BID 群 8.8%、APR 30 BID 群 14.0%で、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた。「消化器痛及び腹痛（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 1.5%、APR 20 BID 群 3.6%、APR 30 BID 群 3.8%で、アプレミラスト投与との関連性が認められたが用量反応性は明らかではなかった（Table 112）。

100 人年ごとの EAIR では、「下痢（SCQ）」の発現率が曝露量の増加に伴って上昇することはなく（アプレミラスト合計での EAIR：アプレミラスト投与期間 7.9、投与期間［Week 0～16］43.3）、「消化器痛及び腹痛（SCQ）」でも同様に上昇することはなかった（ぞれぞれ 3.5、13.1）（それぞれ Table 113 及び Table 112）。

Table 112: 投与期間（Week 0～16）の胃腸障害の SCQ 解析（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	17 (2.5)	8.9	86 (8.8)	32.8	136 (14.0)	54.3	222 (11.4)	43.3
下痢	17 (2.5)	8.9	86 (8.8)	32.8	126 (12.9)	49.8	212 (10.9)	41.1
排便回数増加	0	0	3 (0.3)	1.1	12 (1.2)	4.3	15 (0.8)	2.7
GI pain and abdominal pain	10 (1.5)	5.2	35 (3.6)	12.7	37 (3.8)	13.5	72 (3.7)	13.1
上腹部痛	1 (0.1)	0.5	19 (2.0)	6.8	17 (1.7)	6.1	36 (1.9)	6.5
腹痛	8 (1.2)	4.1	14 (1.4)	5.0	19 (2.0)	6.9	33 (1.7)	5.9
下腹部痛	1 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.4	2 (0.2)	0.7	3 (0.2)	0.5
腹部圧痛	0	0	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.4	2 (0.1)	0.4

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 113: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	135 (13.9)	7.0	171 (17.6)	8.8	306 (15.7)	7.9
下痢	133 (13.7)	6.9	162 (16.6)	8.2	295 (15.2)	7.6
排便回数増加	5 (0.5)	0.2	14 (1.4)	0.6	19 (1.0)	0.4
血性下痢	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (0.1)	0.0
GI pain and abdominal pain	64 (6.6)	3.1	81 (8.3)	3.8	145 (7.5)	3.5
上腹部痛	30 (3.1)	1.4	40 (4.1)	1.8	70 (3.6)	1.6
腹痛	33 (3.4)	1.6	36 (3.7)	1.6	69 (3.5)	1.6
下腹部痛	2 (0.2)	0.1	7 (0.7)	0.3	9 (0.5)	0.2
腹部圧痛	1 (0.1)	0.0	3 (0.3)	0.1	4 (0.2)	0.1
消化器痛	1 (0.1)	0.0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SCQ was counted once for that SCQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

下痢（PT）

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況を Table 114 に示す。すべて及び治験薬の投与中止に至った下痢（PT）の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高く、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた。重症度が高度の事象はわずかであり、ほとんどが軽度～中等度で、重篤な事象は APR 20 BID 群の 1 名に発現した。

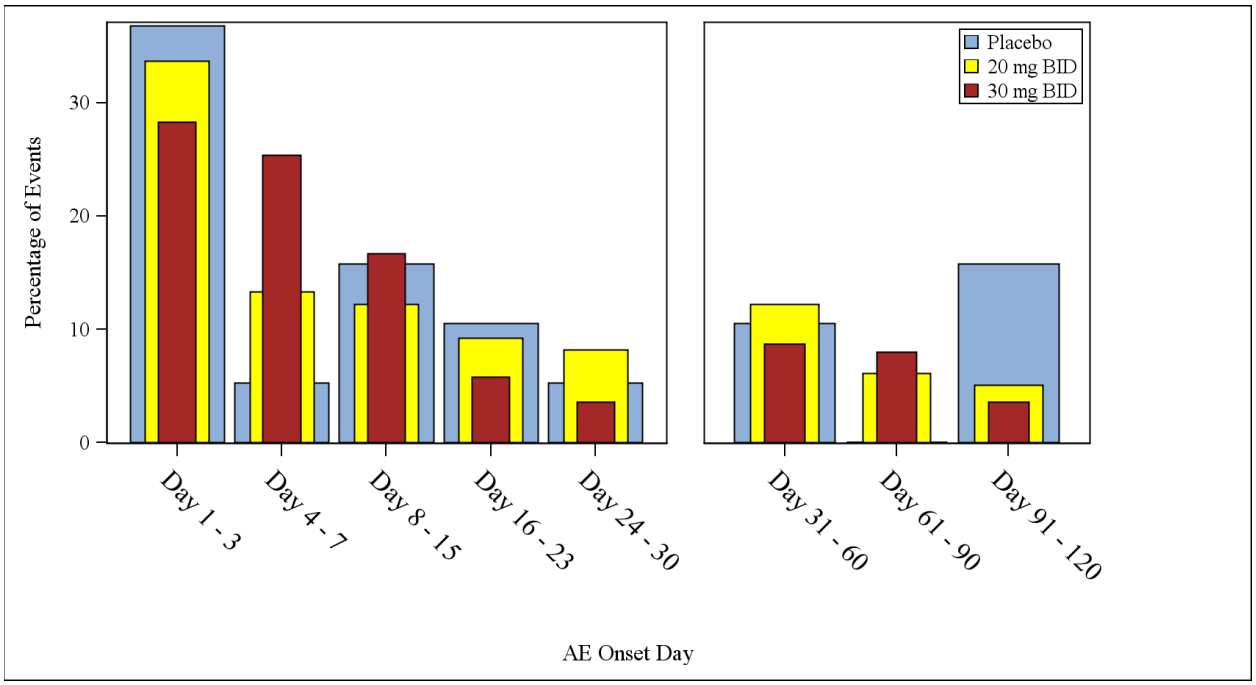
投与期間（Week 0～16）に発現した下痢の多くは投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2）、4 週間以内に消失した（Table 3.28.1.2）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（19 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（それぞれ 98 件及び 138 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.28.1.2）。下痢の総発現数に対する割合を Figure 5（発現時期別）及び Figure 6（発現期間別）に示す。

Table 114: 投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Diarrhoea (PT)	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	17 (2.5)	8.9	86 (8.8)	32.8	126 (12.9)	49.8
Any severe TEAE	1 (0.1)	0.5	4 (0.4)	1.4	3 (0.3)	1.1
Any serious TEAE	0	0	1 (0.1)	0.4	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	3 (0.4)	1.5	11 (1.1)	3.9	17 (1.7)	6.1

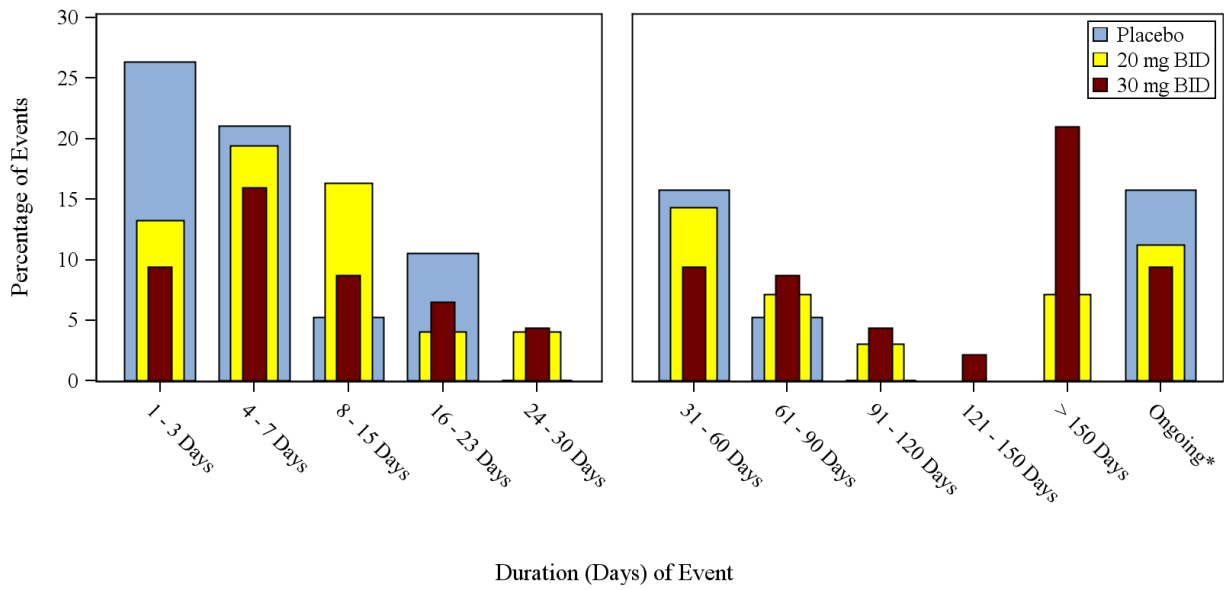
APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Data up to 16 weeks after the apremilast start date were included regardless of when apremilast exposure started (Week 0, Week 16, or Week 24). Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.2.1, Table 3.18.1.1.A, Table 3.18.1.2.B, Table 3.18.1.2.C, Table 3.20.2.1, Table 3.21.2.1.

Figure 5: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の下痢（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; AE = adverse event; PsA = psoriatic arthritis.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2.

Figure 6: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の下痢（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis.
Total number of events: Placebo, 19; 20 mg BID, 98; 30 mg BID, 138.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.28.1.2.

悪心（PT）

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況を Table 115 に示す。すべて及び治験薬の投与中止に至った悪心（PT）の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高く、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた。重症度が高度の事象はわずかでほとんどが軽度～中等度であり、重篤な事象は APR 30 BID 群の 1 名に発現した。

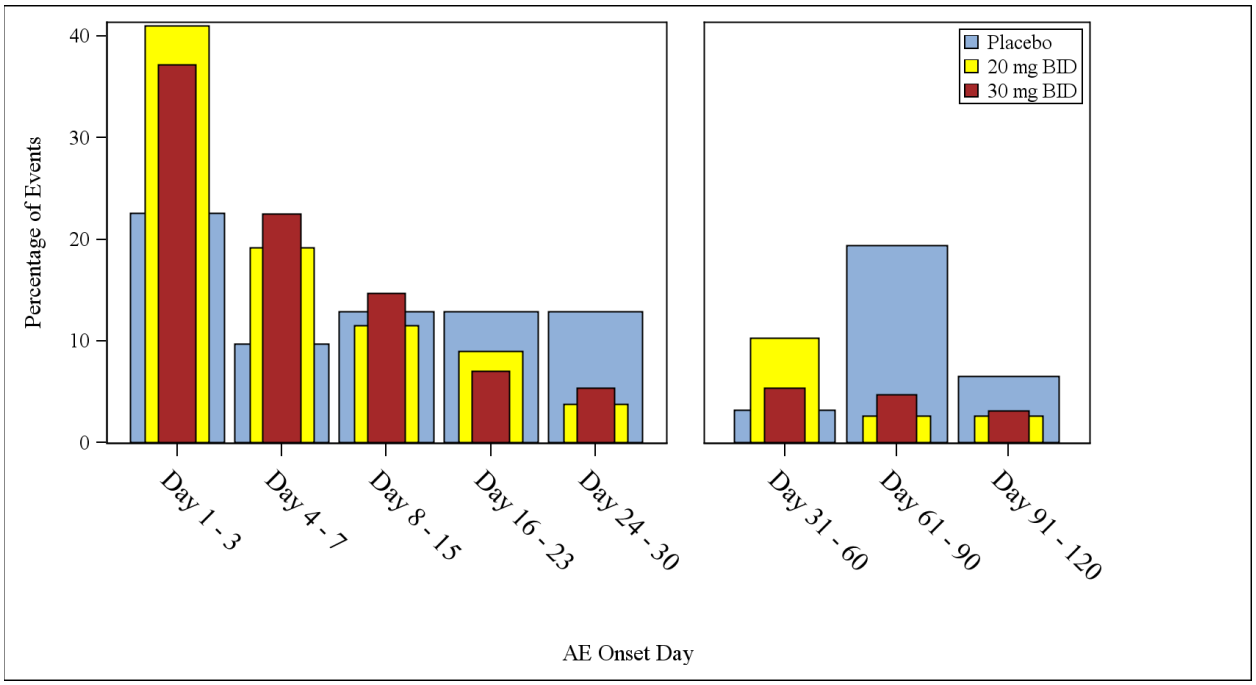
投与期間（Week 0～16）に発現した悪心の多くは投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2）、半数以上が 4 週間以内に消失した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.28.1.2）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（31 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（それぞれ 78 件及び 129 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.28.1.2）。悪心の総発現数に対する割合を Figure 7（発現時期別）及び Figure 8（発現期間別）に示す。

Table 115: 投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Nausea (PT)	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	27 (4.0)	14.2	71 (7.3)	26.7	113 (11.6)	44.2
Any severe TEAE	0	0	2 (0.2)	0.7	3 (0.3)	1.1
Any serious TEAE	0	0	0	0	1 (0.1)	0.4
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (0.6)	2.1	10 (1.0)	3.6	15 (1.5)	5.4

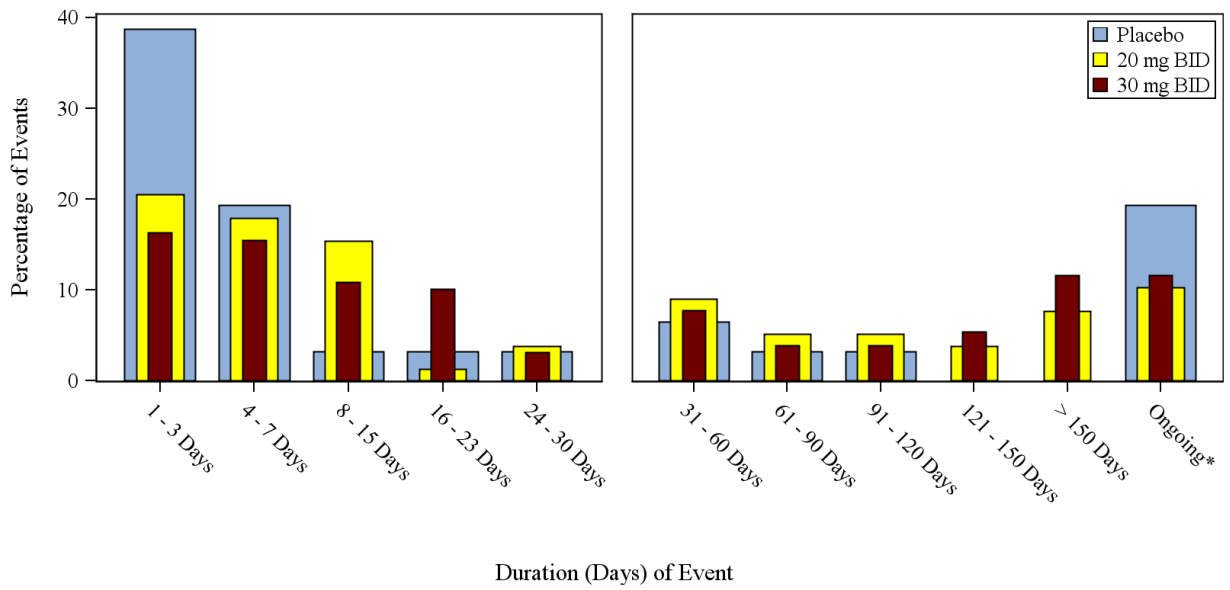
APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Data up to 16 weeks after the apremilast start date were included regardless of when apremilast exposure started (Week 0, Week 16, or Week 24). Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.2.1, Table 3.18.1.1.A, Table 3.18.1.2.B, Table 3.18.1.2.C, Table 3.20.2.1, Table 3.21.2.1.

Figure 7: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の悪心（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily AE = adverse event; PsA = psoriatic arthritis.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2.

Figure 8: 投与期間（Week 0～16）の発現期間別の悪心（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis.
Total number of events: Placebo, 31; 20 mg BID, 78; 30 mg BID, 129.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.28.1.2.

2.1.5.8.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析のプラセボ対照期間の「下痢（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 4.3%、APR 20 BID 群 11.0%、APR 30 BID 群 16.5%であり、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた。「消化器痛及び腹痛（SCQ）」の発現割合はそれぞれ 2.2%、4.3%、5.0%であり、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた（Table 116）。

100 人年ごとの EAIR では、「下痢（SCQ）」の発現率が曝露量の増加に伴って上昇することはなく（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 10.9、プラセボ対照期間 47.0）、同様に、「消化器痛及び腹痛（SCQ）」でも上昇しなかった（それぞれ 4.0、14.2）（それぞれ Table 117 及び Table 116）。

Table 116: プラセボ対照期間の胃腸障害の SCQ 解析（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	60 (4.3)	14.4	110 (11.0)	31.9	276 (16.5)	55.7	420 (14.4)	47.0
下痢	60 (4.3)	14.4	108 (10.8)	31.2	252 (15.1)	50.1	394 (13.5)	43.7
排便回数増加	1 (0.1)	0.2	5 (0.5)	1.3	29 (1.7)	5.1	34 (1.2)	3.4
GI pain and abdominal pain	31 (2.2)	7.3	43 (4.3)	11.7	84 (5.0)	15.2	139 (4.8)	14.2
上腹部痛	14 (1.0)	3.3	27 (2.7)	7.3	45 (2.7)	8.0	79 (2.7)	8.0
腹痛	16 (1.1)	3.7	15 (1.5)	4.0	35 (2.1)	6.2	54 (1.9)	5.4
下腹部痛	1 (0.1)	0.2	4 (0.4)	1.1	4 (0.2)	0.7	9 (0.3)	0.9
腹部圧痛	0	0	0	0	2 (0.1)	0.3	2 (0.1)	0.2
消化器痛	1 (0.1)	0.2	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 117: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	188 (13.0)	8.7	422 (17.9)	11.4	652 (15.9)	10.9
下痢	183 (12.6)	8.5	389 (16.5)	10.3	614 (15.0)	10.2
排便回数増加	8 (0.6)	0.3	41 (1.7)	1.0	49 (1.2)	0.7
血性下痢	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (<0.1)	0.0
GI pain and abdominal pain	85 (5.9)	3.7	167 (7.1)	4.0	265 (6.5)	4.0
上腹部痛	43 (3.0)	1.8	78 (3.3)	1.8	129 (3.2)	1.9
腹痛	42 (2.9)	1.8	78 (3.3)	1.8	124 (3.0)	1.8
下腹部痛	4 (0.3)	0.2	16 (0.7)	0.4	21 (0.5)	0.3
腹部圧痛	1 (0.1)	0.0	6 (0.3)	0.1	7 (0.2)	0.1
消化器痛	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.8.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の「下痢（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 0%、APR 20 BID 群 5.0%、APR 30 BID 群 4.2%で、アプレミラスト投与との関連性が認められたが、用量反応性は認められなかった。「消化器痛及び腹痛（SCQ）」の発現割合はそれぞれ 2.4%、1.7%、1.7%であり、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性はいずれも認められなかった（Table 118）。

100 人年ごとの EAIR では、「下痢（SCQ）」の発現率は曝露量の増加に伴って上昇することはなく（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 6.8、投与期間［Week 0～16］16.9）、同様に「消化器痛及び腹痛（SCQ）」でも上昇しなかった（それぞれ 2.1、6.0）（それぞれ Table 119 及び Table 118）。

Table 118: 投与期間（Week 0～16）の胃腸障害の SCQ 解析（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo[b] (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	0	0	6 (5.0)	18.9	5 (4.2)	15.0	11 (4.6)	16.9
下痢	0	0	6 (5.0)	18.9	5 (4.2)	15.0	11 (4.6)	16.9
GI pain and abdominal pain	2 (2.4)	8.7	2 (1.7)	6.1	2 (1.7)	5.9	4 (1.7)	6.0
上腹部痛	1 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9	2 (0.8)	3.0
腹痛	1 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9	2 (0.8)	3.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

[b] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2.

Table 119: アプレミラスト投与期間の胃腸障害の SCQ 解析（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Diarrhoea	8 (6.6)	7.2	8 (6.7)	6.6	16 (6.6)	6.8
下痢	8 (6.6)	7.2	8 (6.7)	6.6	16 (6.6)	6.8
GI pain and abdominal pain	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
上腹部痛	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
腹痛	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; GI = gastrointestinal; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2.

下痢（PT）

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況を Table 120 に示す。プラセボ群では発現せず、APR 20 BID 群（5.0%）と APR 30 BID 群

（4.2%）の発現割合は同程度であり、治験薬の投与中止に至った事象は各群 1 名であった。また、いずれのアプレミラスト群でも重症度が高度の事象や重篤な事象は発現しなかった。

投与期間（Week 0～16）に発現した下痢の多くは投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.28.1.2）、4 週間以内に消失した（Table 5.29.1.2）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（6 件及び 5 件）では実際の発現期間を記載した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.29.1.2）。下痢の総発現数に対する割合を Figure 9（発現時期別）及び Figure 10（発現期間別）に示す。

Table 120: 投与期間（Week 0～16）の下痢（PT）の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a] (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2	
Diarrhoea (PT)	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**
Any TEAE	0	0	6 (5.0)	18.9	5 (4.2)	15.0
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

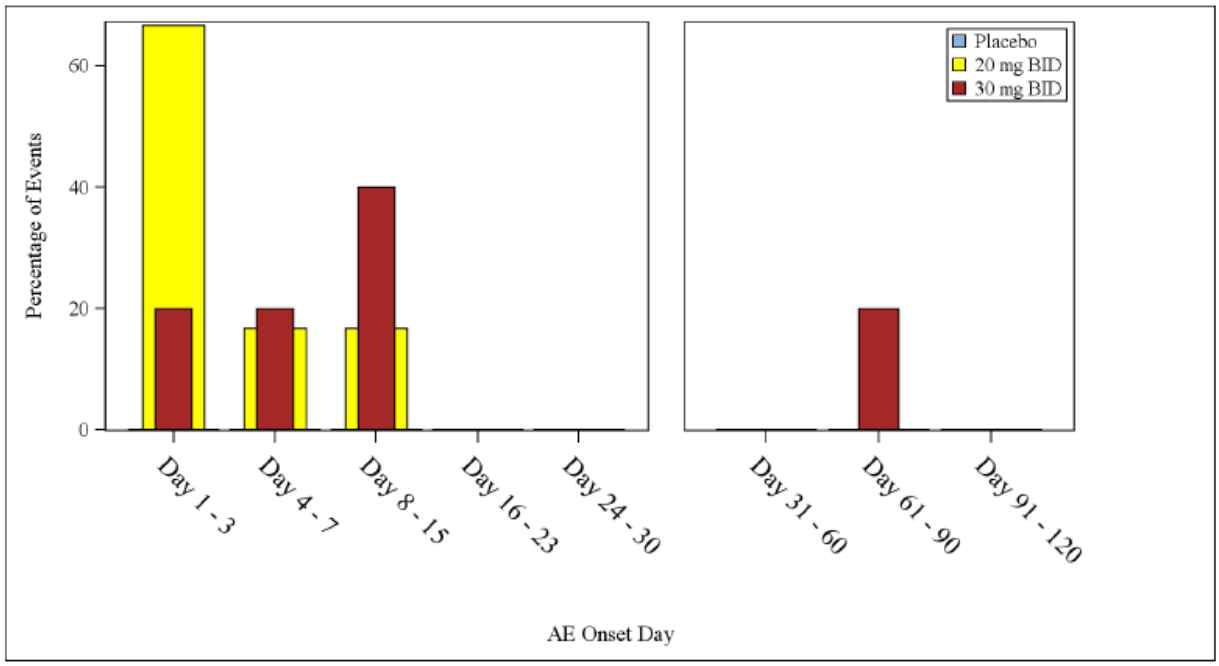
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

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

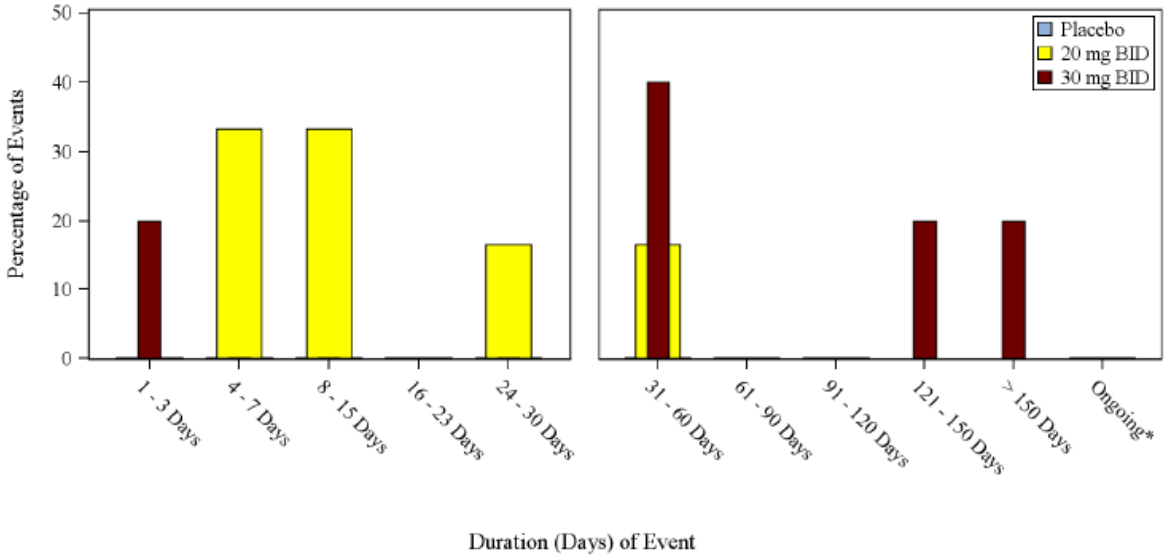
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.1.1, Table 5.12.1.2, Table 5.17.1.1, Table 5.17.1.3, Table 5.17.1.6, Table 5.19.1.1, Table 5.19.1.2, Table 5.22.1.1, Table 5.22.1.2.

Figure 9: 投与期間（Week 0～16）の発現時期別の下痢（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; AE = adverse event.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.28.1.1, Table 5.28.1.2.

Figure 10:投与期間（Week 0～16）の発現期間別の下痢（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily.
Total number of events: Placebo, 0; 20 mg BID, 6; 30 mg BID, 5.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.29.1.1, Table 5.29.1.2.

悪心（PT）

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）に発現した悪心（PT）の発現状況を Table 121 に示す。悪心（PT）の発現割合は 3 投与群で同程度であった（プラセボ群 3.6%、APR 20 BID 群 2.5%、APR 30 BID 群 1.7%）。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名（APR 20 BID 群）のみに発現し、いずれの投与群でも重症度が高度の事象や重篤な事象は発現しなかった。

投与期間（Week 0～16）に発現した悪心の多くは投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.28.1.1 及び Table 5.28.1.2）、ほぼ半数は 4 週間以内に消失した（Table 5.29.1.1 及び Table 5.29.1.2）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（3 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（4 件及び 2 件）では実際の発現期間を記載した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.29.1.1 及び Table 5.29.1.2）。悪心の総発現数に対する割合を Figure 11（発現時期別）及び Figure 12（発現期間別）に示す。

Table 121: 投与期間（Week 0～16）の悪心（PT）の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Nausea (PT)	Placebo[a] (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	3 (3.6)	13.1	3 (2.5)	9.2	2 (1.7)	5.9
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PT = preferred term; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

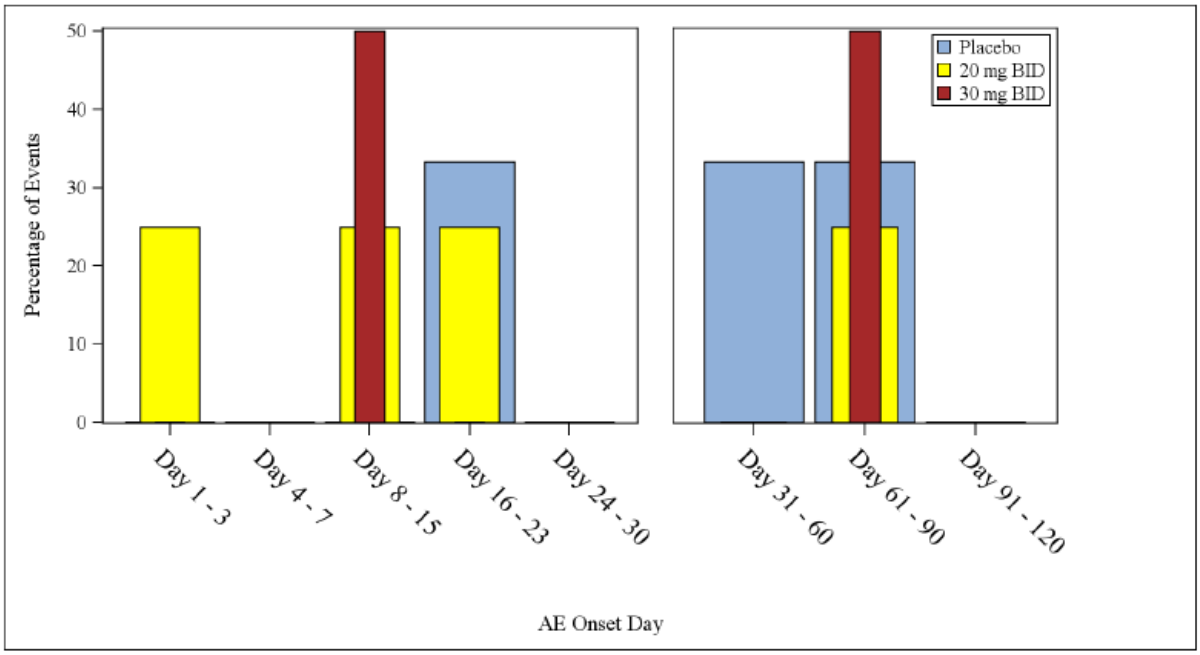
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0) and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.1.1, Table 5.12.1.2, Table 5.17.1.1, Table 5.17.1.3, Table 5.17.1.6, Table 5.19.1.1, Table 5.19.1.2, Table 5.22.1.1, Table 5.22.1.2.

Figure 11:投与期間（Week 0～16）の発現時期別の悪心（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

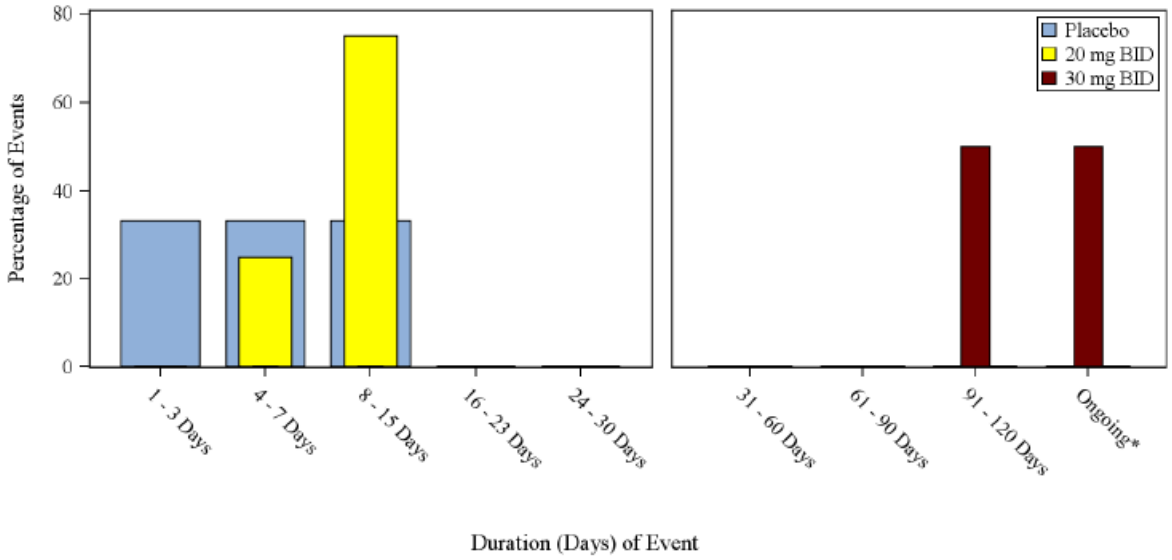


20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; AE = adverse event.

Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.28.1.1, Table 5.28.1.2.

Figure 12:投与期間（Week 0～16）の発現期間別の悪心（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily.
Total number of events: Placebo, 3; 20 mg BID, 4; 30 mg BID, 2.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.29.1.1, Table 5.29.1.2.

2.1.5.9. 頭痛及び緊張性頭痛

頭痛及び緊張性頭痛について SCQ により解析した（2.7.4.9.1 項）。緊張性頭痛の発現割合は PsA 患者より局面型乾癬患者で高かった。これは、局面型乾癬患者を対象とした試験では頭痛の種類を特定するよう治験担当医師を指導していたことが可能性として考えられる。アプレミラストの臨床試験での頭痛を適切に評価するため、「頭痛（SCQ）」には頭痛と緊張性頭痛を含めた。

解析の結果、頭痛にアプレミラスト投与との関連性が認められ、すべて及び治験薬の投与中止に至ったこれらの有害事象の発現割合に用量反応性が認められた。ほとんどの「頭痛（SCQ）」の重症度は軽度～中等度で、重篤な事象はわずかであり、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。投与期間（Week 0～16）に発現した「頭痛（SCQ）」のほとんどは投与開始後 2 週間以内に発現し、2 週間以内に消失した。100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

2.1.5.9.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 6.7%、APR 30 BID 群 11.9%で、アプレミラスト投与との関連性が認められた（Table 122）。100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（APR 30 BID 群：アプレミラスト投与期間 11.8、投与期間［Week 0～16］46.3）（それぞれ Table 123 及び Table 122）。

Table 122: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	28 (6.7)	25.5	141 (11.9)	46.3
緊張性頭痛	14 (3.3)	12.4	85 (7.2)	26.8
頭痛	14 (3.3)	12.4	58 (4.9)	17.8

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY= subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR 30 BID column.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 123: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	193 (16.3)	11.8
緊張性頭痛	115 (9.7)	6.7
頭痛	85 (7.2)	4.6

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

「頭痛（SCQ）」の発現期間、発現時期及び重症度について以下に示す。

投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況を Table 124 に示す。「頭痛（SCQ）」の発現割合はプラセボ群より APR 30 BID 群で高く、アプレミラスト投与との関連性が認められた。重症度が高度の事象及び治験薬の投与中止に至った事象はわずかで、重篤な事象はなかった。

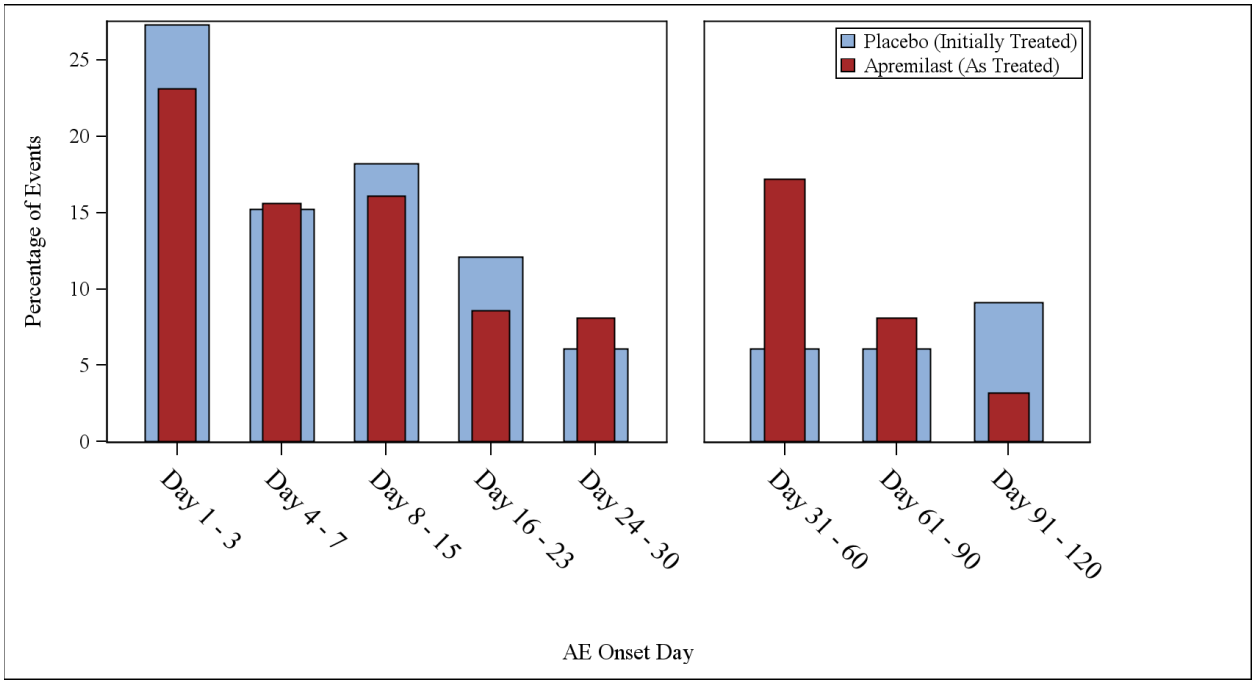
投与期間（Week 0～16）に発現した「頭痛（SCQ）」のほとんどが投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1）、約半数が 2 週間以内に消失した（Table 1.29.1）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（33 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 30 BID 群（186 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.29.1）。「頭痛（SCQ）」の総発現数に対する割合を Figure 13（発現時期別）及び Figure 14（発現期間別）に示す。

Table 124: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
SCQ Headache	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**	**n (%)**	**EAIR per 100 SY**
Any TEAE	28 (6.7)	25.5	141 (11.9)	46.3
Any severe TEAE	0	0	5 (0.4)	1.5
Any serious TEAE	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	7 (0.6)	2.1

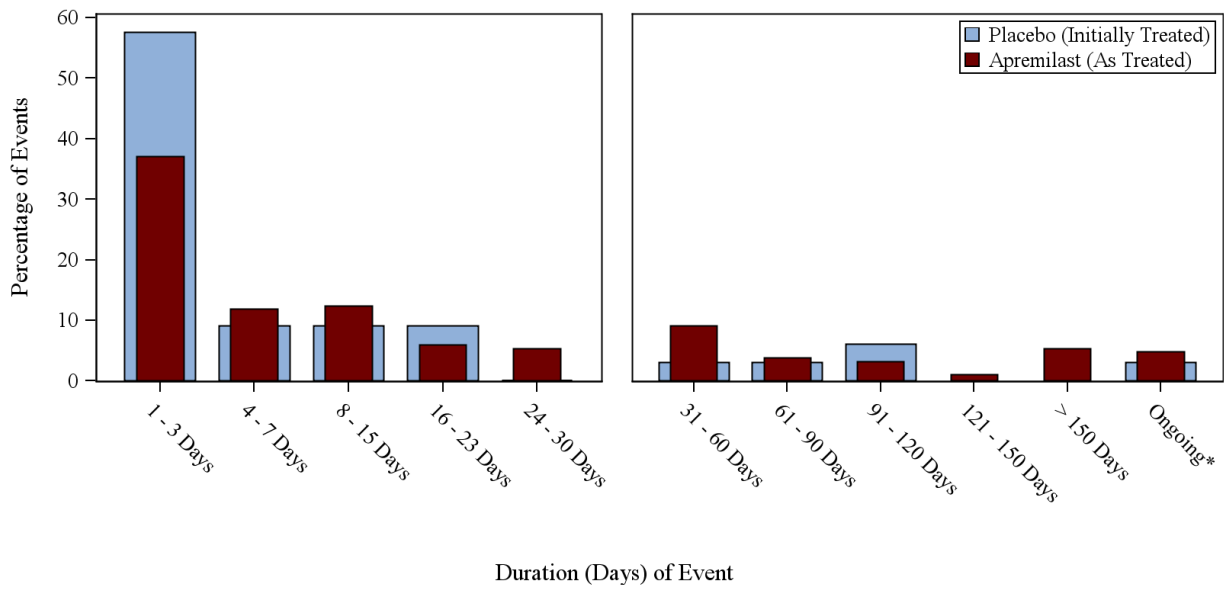
APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: SCQ headache includes Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 preferred terms of headache or tension headache.
For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1, Table 1.24.1, Table 1.25.1, Table 1.26.1.1, Table 1.26.1.3.

Figure 13:投与期間（Week 0～16）の発現時期別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



AE = adverse event; Apremilast = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1.

Figure 14:投与期間（Week 0～16）の発現期間別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



Apremilast = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Total number of events: Placebo, 33; APR 30 BID, 186.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.29.1.

2.1.5.9.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 3.6%、APR 20 BID 群 5.9%、APR 30 BID 群 8.3%で、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性が認められた（Table 125）。100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 5.6、投与期間［Week 0～16］25.9）（それぞれ Table 126 及び Table 125）。

Table 125: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	24 (3.6)	12.7	57 (5.9)	21.2	81 (8.3)	30.6	138 (7.1)	25.9
頭痛	24 (3.6)	12.7	54 (5.6)	20.0	78 (8.0)	29.4	132 (6.8)	24.7
緊張性頭痛	0	0	3 (0.3)	1.1	3 (0.3)	1.1	6 (0.3)	1.1

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 126: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	99 (10.2)	5.0	127 (13.1)	6.2	226 (11.6)	5.6
頭痛	96 (9.9)	4.8	122 (12.5)	5.9	218 (11.2)	5.4
緊張性頭痛	3 (0.3)	0.1	5 (0.5)	0.2	8 (0.4)	0.2

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SCQ was counted once for that SCQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

「頭痛（SCQ）」の発現期間、発現時期及び重症度について以下に示す。

投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の発現状況を Table 127 に示す。すべて及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高く、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性が認められた。重症度が高度の事象はわずかでほとんどが軽度～中等度であり、重篤な事象は APR 30 BID 群で頭痛及び緊張性頭痛が各 1 名に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.25.2.1）。

投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」のほとんどは投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2）、2 週間以内に消失した（Table 3.28.1.2）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（28 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（75 件及び 89 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全

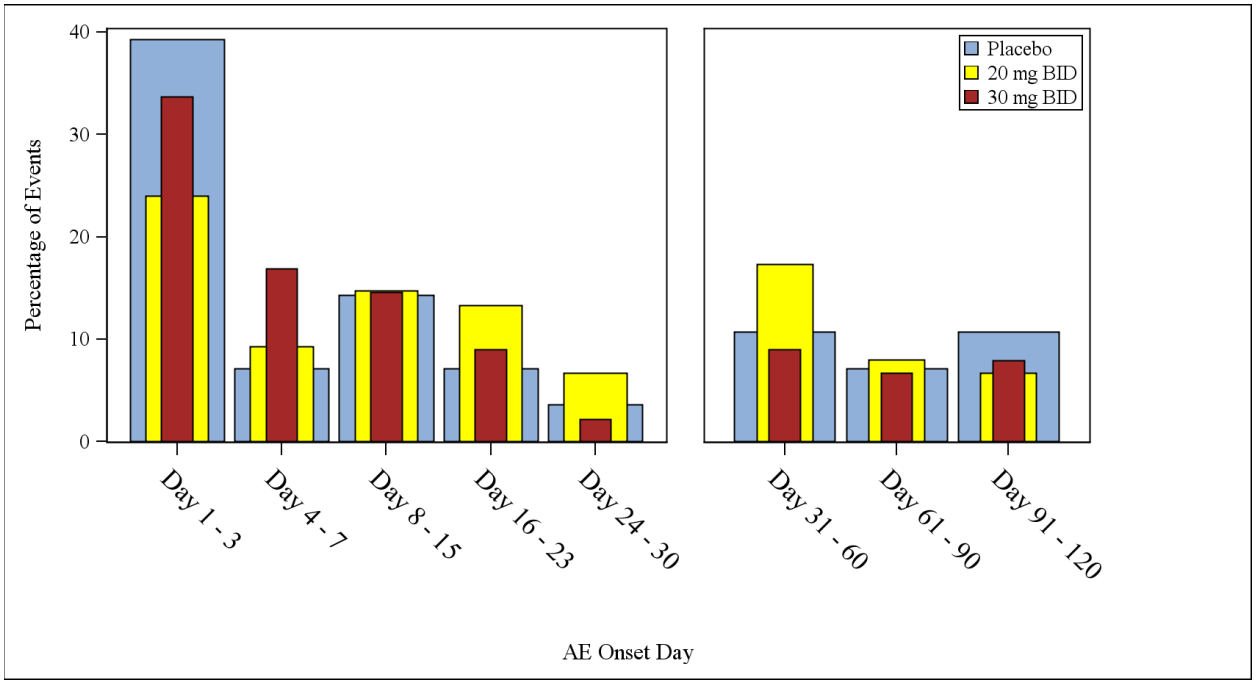
性併合解析 Table 3.28.1.2）。「頭痛（SCQ）」の総発現数に対する割合を Figure 15（発現時期別）及び Figure 16（発現期間別）に示す。

Table 127: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ Headache	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	24 (3.6)	12.7	57 (5.9)	21.2	81 (8.3)	30.6
Any severe TEAE	1 (0.1)	0.5	2 (0.2)	0.7	1 (0.1)	0.4
Any serious TEAE	0	0	0	0	2 (0.2)	0.7
Any TEAE leading to drug withdrawal	2 (0.3)	1.0	4 (0.4)	1.4	12 (1.2)	4.3

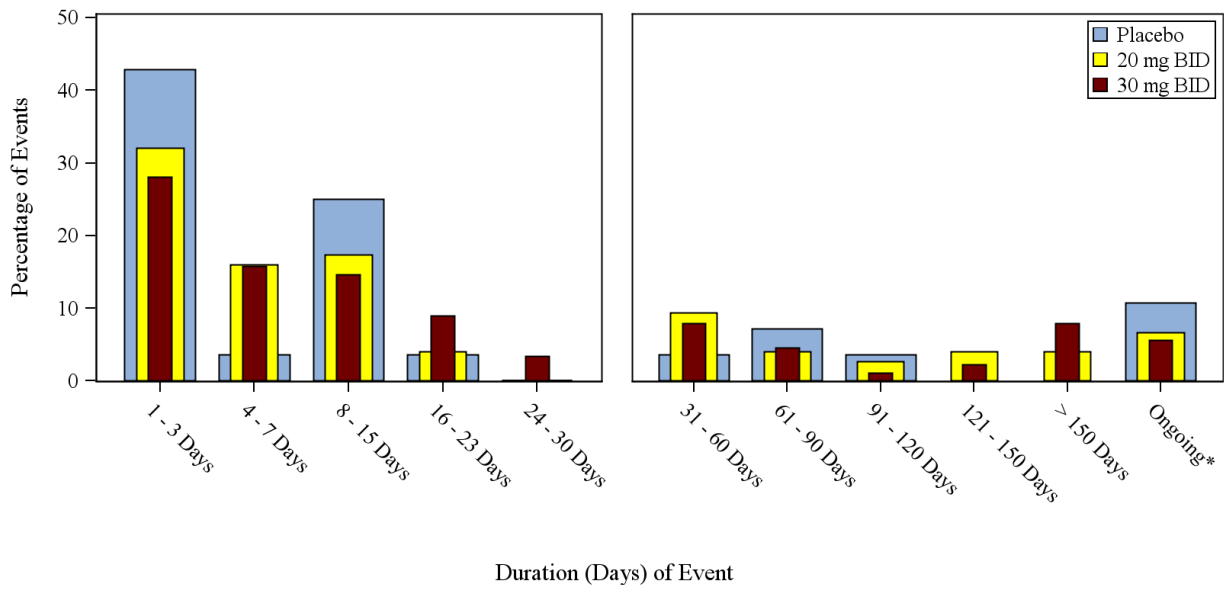
APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: SCQ headache includes Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 preferred terms of headache or tension headache.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Data up to 16 weeks after the apremilast start date were included regardless of when apremilast exposure started (Week 0, Week 16, or Week 24). Each subject was counted once for each applicable category.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1, Table 3.25.2.1, Table 3.26.2.1, Table 3.26.3.1.1.A, Table 3.26.3.1.2.B, Table 3.26.3.1.2.C.

Figure 15:投与期間（Week 0～16）の発現時期別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; AE = adverse event; PsA = psoriatic arthritis.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2.

Figure 16:投与期間（Week 0～16）の発現期間別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis.
Total number of events: Placebo, 28; 20 mg BID, 75; 30 mg BID, 89.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond placebo-controlled period are reported as ongoing whereas for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (end dates beyond placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.28.1.2.

2.1.5.9.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間の「頭痛（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 6.2%、APR 20 BID 群 9.3%、APR 30 BID 群 12.5%であった（Table 128）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 9.2、プラセボ対照期間 36.8）（それぞれ Table 129 及び Table 128）。

Table 128: プラセボ対照期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	87 (6.2)	21.2	93 (9.3)	26.5	208 (12.5)	39.9	340 (11.7)	36.8
頭痛	67 (4.7)	16.2	89 (8.9)	25.3	133 (8.0)	24.7	258 (8.9)	27.4
緊張性頭痛	21 (1.5)	4.9	4 (0.4)	1.1	77 (4.6)	13.8	84 (2.9)	8.5

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 129: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	164 (11.3)	7.4	356 (15.1)	9.3	568 (13.9)	9.2
頭痛	157 (10.8)	7.1	226 (9.6)	5.6	428 (10.5)	6.7
緊張性頭痛	8 (0.6)	0.3	138 (5.9)	3.3	150 (3.7)	2.2

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.9.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 2.4%、APR 20 BID 群 2.5%、APR 30 BID 群 1.7%であった（Table 130）。また、100 人年ごとの EAIR は曝

露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 3.7、投与期間［Week 0～16］7.5）（それぞれ Table 131 及び Table 130）。

Table 130: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	2 (2.4)	8.8	3 (2.5)	9.1	2 (1.7)	5.9	5 (2.1)	7.5
頭痛	1 (1.2)	4.3	1 (0.8)	3.0	2 (1.7)	5.9	3 (1.2)	4.5
緊張性頭痛	1 (1.2)	4.3	2 (1.7)	6.1	0	0	2 (0.8)	3.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Data up to 16 weeks after the apremilast start date were included regardless of when apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2.

Table 131: アプレミラスト投与期間の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Headache	4 (3.3)	3.4	5 (4.2)	4.0	9 (3.7)	3.7
頭痛	1 (0.8)	0.8	5 (4.2)	4.0	6 (2.5)	2.5
緊張性頭痛	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.6

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2.

「頭痛（SCQ）」の発現期間、発現時期及び重症度について以下に示す。

投与期間（Week 0～16）の Apremilast Subjects as Treated 集団での「頭痛（SCQ）」の発現状況を Table 132 に示す。発現割合は 3 投与群で同程度であり（プラセボ群 2.4%、APR 20 BID 群 2.5%、APR 30 BID 群 1.7%）、重症度が高度の事象や重篤な事象は認められず、1 名（APR 20 BID 群）で治験薬の投与中止に至った。

投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」のほぼ半数が投与開始後 2 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.28.1.1、Table 5.28.1.2）、2 週間以内に消失した（Table 5.29.1.1 及び Table

5.29.1.2）。なお、消失日が Week 16 以降であった事象の発現期間は、プラセボ群（4 件）では「継続（Ongoing）」としたが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（5 件及び 2 件）では実際の発現期間とした（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.29.1.1 及び Table 5.29.1.2）。また、「頭痛（SCQ）」の総発現数に対する割合を Figure 17（発現時期別）及び Figure 18（発現期間別）に示す。

Table 132: 投与期間（Week 0～16）の「頭痛（SCQ）」の有害事象の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2	
SCQ Headache	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	2 (2.4)	8.8	3 (2.5)	9.1	2 (1.7)	5.9
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

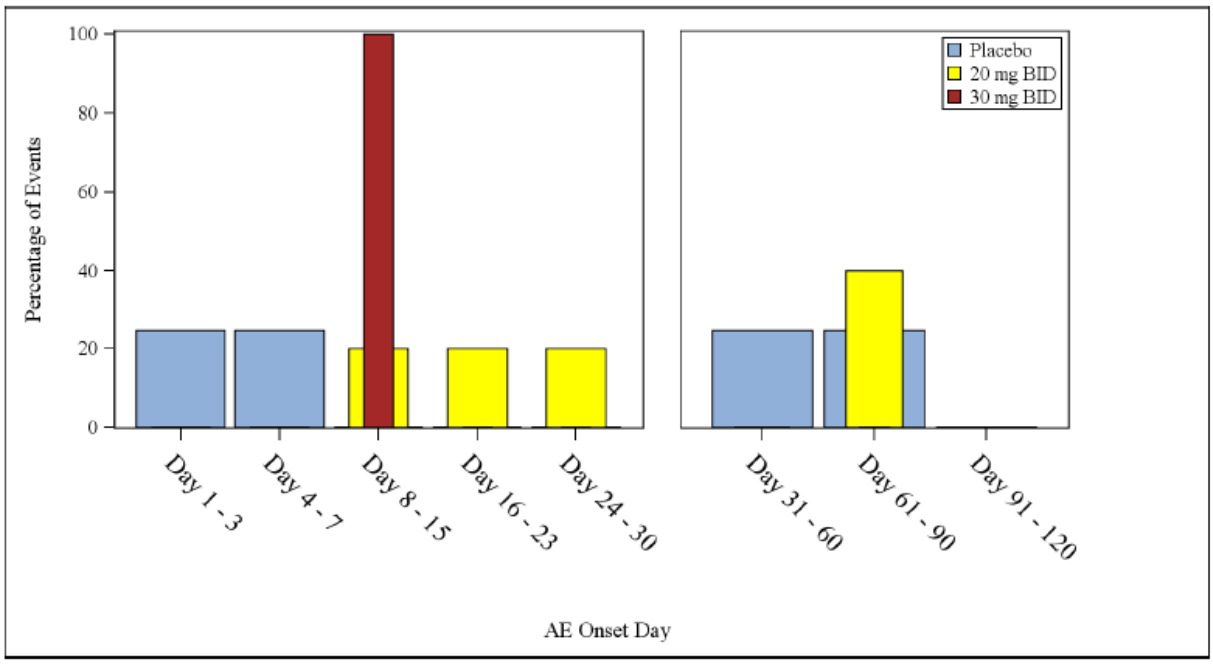
Note: SCQ headache includes Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 preferred terms of headache or tension headache.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

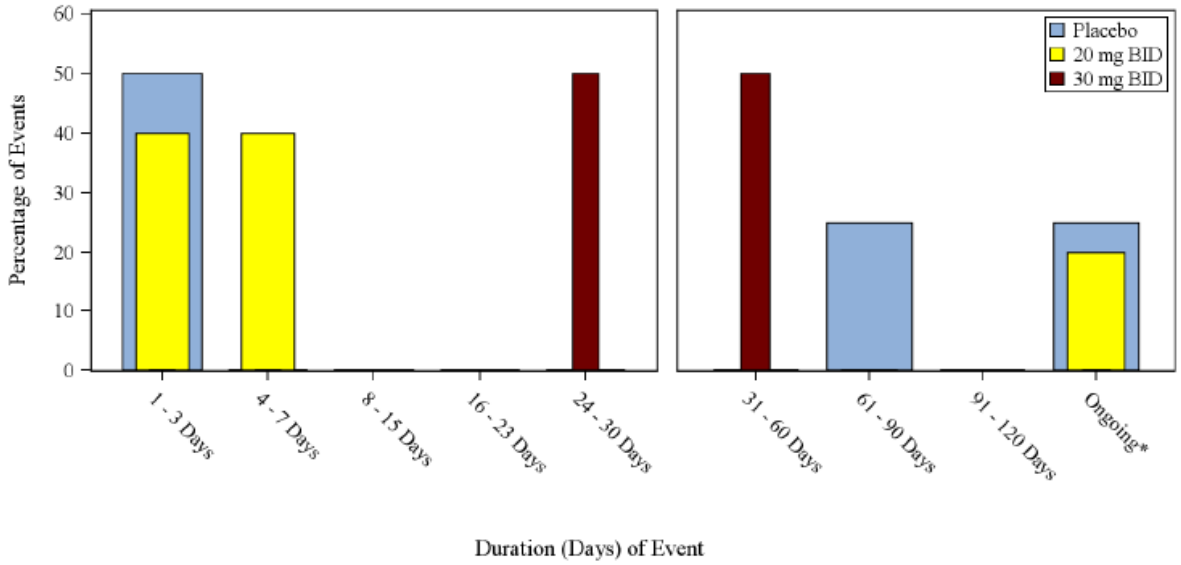
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2, Table 5.24.1.1, Table 5.24.1.2, Table 5.25.1.1, Table 5.25.1.2, Table 5.26.1.1, Table 5.26.1.3, Table 5.26.1.6.

Figure 17:投与期間（Week 0～16）の発現時期別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; AE = adverse event.
Note: Percentages are based on the total number of events in each treatment group. Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.28.1.1, Table 5.28.1.2.

Figure 18:投与期間（Week 0～16）の発現期間別の「頭痛（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily.
Total number of events: Placebo, 4; 20 mg BID, 5; 30 mg BID, 2.
Note: Ongoing includes all events where no information is available regarding the duration of the event, ie, the end date is unknown. For placebo-treated subjects, events with end dates beyond the placebo-controlled period are reported as ongoing whereas, for apremilast subjects as treated, the actual duration is reported (ie, end dates beyond the placebo-controlled period are included).
Percentages are based on the total number of events in each treatment group.
Subjects who randomized to placebo and then switched to apremilast could contribute events to both treatment groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.29.1.1, Table 5.29.1.2.

2.1.5.10. その他の心臓障害

解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、催不整脈作用及び心不全のリスクが上昇することはなかった。MACE 及び潜在的な MACE については 2.7.4.2.1.5.2 項に示した。

2.1.5.10.1. 心不全

心不全について SMQ の広域検索に基づき解析した（2.7.4.9.1 項）。MACE については 2.7.4.2.1.5.2 項に示した。心不全の評価はアプレミラスト併合解析集団及び国内 PSOR-011 試験で行い、データカットオフ日までに得られたすべてのデータを示した。

2.1.5.10.1.1. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間に「心不全（SMQ）」がプラセボ群 1 名（0.1%）、APR 20 BID 群 2 名（0.2%）、APR 30 BID 群で 3 名（0.2%）に発現し（Table 133）、アプレミラスト投与期間ではこれら以外の 8 名（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の各 4 名）に発現した（Table 134）。

アプレミラスト投与期間では、重篤と判断された事象は 6 名に発現し、内訳はうっ血性心不全（PT）4 名（プラセボ群 1 名［0.1%］、APR 20 BID 群 2 名［0.1%］、APR 30 BID 群 1 名［< 0.1%］）、心不全（PT）2 名（いずれも APR 30 BID 群［0.1%］）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table

4.19.2.1 及び Table 4.19.2.2）。また、治験薬の投与中止に至ったうっ血性心不全（PT）が 3 名（APR 20 BID 群 1 名［0.1%］、APR 30 BID 群 2 名［0.1%］）に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.3.2）、重篤なうっ血性心不全（PT）が 4 名（プラセボ群 1 名［0.1%］、APR 20 BID 群 2 名［0.1%］、APR 30 BID 群 1 名［< 0.1%］）に発現した（Table 4.19.2.1 及び Table 4.19.2.2）。

100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 0.2、プラセボ対照期間 0.5）（それぞれ Table 134 及び Table 133）。

PSOR Phase 3 併合解析での「心不全（SMQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1 及び Table 1.23.3 に、PsA Phase 3 併合解析を Table 3.24.2.1 及び Table 3.24.2.4 に示す。

Table 133: プラセボ対照期間の「心不全（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Cardiac failure	1 (0.1)	0.2	2 (0.2)	0.5	3 (0.2)	0.5	5 (0.2)	0.5
うっ血性心不全	1 (0.1)	0.2	1 (0.1)	0.3	2 (0.1)	0.3	3 (0.1)	0.3
心不全	0	0	1 (0.1)	0.3	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.2

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 134: アプレミラスト投与期間の「心不全（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Cardiac failure	6 (0.4)	0.2	7 (0.3)	0.2	13 (0.3)	0.2
うっ血性心不全	2 (0.1)	0.1	4 (0.2)	0.1	6 (0.1)	0.1
心不全	3 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	5 (0.1)	0.1
右室不全	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0
慢性心不全	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (<0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.10.1.2. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）に「心不全（SMQ）」は発現しなかった。アプレミラスト投与期間（Table 5.23.3.2）に 2 名（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群各 1 名）に「心不全（SMQ）」が発現した。

APR 20 BID 群の 1 名に発現したうっ血性心不全は、重篤で、重症度は高度であり、治験薬の中止に至ったが、22 日後に回復した。APR 30 BID 群の 1 名に発現したうっ血性心不全は、重症度は中等度であり、被験者の最終評価日まで継続中であった。

2.1.5.10.2. 頻脈性不整脈

頻脈性不整脈について SMQ の広域検索により解析した（2.7.4.9.1 項）。

2.1.5.10.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群 0.2%、APR 30 BID 群 0.6%であった（Table 135）。また、100 人年ごとの EAIR は、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（APR 30 BID 群：アプレミラスト投与期間 1.1、投与期間［Week 0～16］2.1）（それぞれ Table 136 及び Table 135）。

Table 135: 投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	1 (0.2)	0.9	7 (0.6)	2.1
心室性期外収縮	0	0	3 (0.3)	0.9
心粗動	0	0	1 (0.1)	0.3
洞性頻脈	0	0	1 (0.1)	0.3
心房細動	0	0	1 (0.1)	0.3
心房粗動	0	0	1 (0.1)	0.3
上室性期外収縮	0	0	1 (0.1)	0.3
上室性頻脈	1 (0.2)	0.9	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR 30 BID column.

For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 136: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184, SY=1939.0)	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	21 (1.8)	1.1
心房細動	8 (0.7)	0.4
洞性頻脈	4 (0.3)	0.2
心室性期外収縮	4 (0.3)	0.2
心房粗動	2 (0.2)	0.1
心房頻脈	1 (0.1)	0.1
心粗動	1 (0.1)	0.1
期外収縮	1 (0.1)	0.1
上室性頻脈	1 (0.1)	0.1
上室性期外収縮	1 (0.1)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

2.1.5.10.2.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群 0.3%、APR 20 BID 群 0.4%、APR 30 BID 群 0.5%であった（Table 137）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 0.9、投与期間［Week 0～16］1.6）（それぞれ Table 138 及び Table 137）。

Table 137: 投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	2 (0.3)	1.0	4 (0.4)	1.4	5 (0.5)	1.8	9 (0.5)	1.6
心房細動	2 (0.3)	1.0	2 (0.2)	0.7	4 (0.4)	1.4	6 (0.3)	1.1
心室性期外収縮	0	0	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.4	2 (0.1)	0.4
上室性期外収縮	0	0	1 (0.1)	0.4	0	0	1 (0.1)	0.2

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 138: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	20 (2.1)	0.9	21 (2.2)	0.9	41 (2.1)	0.9
心房細動	11 (1.1)	0.5	11 (1.1)	0.5	22 (1.1)	0.5
心室性期外収縮	3 (0.3)	0.1	5 (0.5)	0.2	8 (0.4)	0.2
洞性頻脈	1 (0.1)	0.0	3 (0.3)	0.1	4 (0.2)	0.1
心房粗動	1 (0.1)	0.0	2 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
期外収縮	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
上室性期外収縮	2 (0.2)	0.1	1 (0.1)	0.0	3 (0.2)	0.1
心房頻脈	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
上室性頻脈	2 (0.2)	0.1	0	0	2 (0.1)	0.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SMQ was counted once for that SMQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

2.1.5.10.2.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群 0.3%、APR 20 BID 群 0.6%、APR 30 BID 群 0.6%で（Table 139）、最も発現割合が高かった事象（PT）は心房細動であった。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇するこ

とはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 1.0、プラセボ対照期間 1.6）（それぞれ Table 140 及び Table 139）。

「頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した多くの被験者は、心臓障害の病歴があるかベースライン時に心電図異常が認められた。「頻脈性不整脈（SMQ）」により治験薬の投与中止に至った被験者は 3 名で、減量した被験者は 1 名であった。「頻脈性不整脈（SMQ）」を発現した 73 名の詳細を 2.7.4.9 項 Table 25 に示す。

Table 139: プラセボ対照期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	4 (0.3)	0.9	6 (0.6)	1.6	10 (0.6)	1.7	16 (0.5)	1.6
心房細動	2 (0.1)	0.5	3 (0.3)	0.8	5 (0.3)	0.9	8 (0.3)	0.8
心室性期外収縮	0	0	1 (0.1)	0.3	2 (0.1)	0.3	3 (0.1)	0.3
洞性頻脈	0	0	1 (0.1)	0.3	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.2
心粗動	1 (0.1)	0.2	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
上室性期外収縮	0	0	1 (0.1)	0.3	0	0	1 (<0.1)	0.1
上室性頻脈	1 (0.1)	0.2	0	0	0	0	0	0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 140: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	25 (1.7)	1.0	45 (1.9)	1.0	70 (1.7)	1.0
心房細動	13 (0.9)	0.5	20 (0.8)	0.5	33 (0.8)	0.5
心室性期外収縮	3 (0.2)	0.1	10 (0.4)	0.2	13 (0.3)	0.2
洞性頻脈	2 (0.1)	0.1	7 (0.3)	0.2	9 (0.2)	0.1
心房粗動	1 (0.1)	0.0	5 (0.2)	0.1	6 (0.1)	0.1
上室性期外収縮	3 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	5 (0.1)	0.1
期外収縮	2 (0.1)	0.1	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
上室性頻脈	3 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
心房頻脈	0	0	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.0
心粗動	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.10.2.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、「頻脈性不整脈（SMQ）」が投与期間（Week 0～16）に 1 名（APR 20 BID 群の期外収縮）で発現し（Table 141）、アプレミラスト投与期間には別の 2 名（いずれも APR 20 BID 群の心房細動及び心房粗動）で発現した（Table 142）。

Table 141: 投与期間（Week 0～16）の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5
期外収縮	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2.

Table 142: アプレミラスト投与期間の「頻脈性不整脈（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Tachyarrhythmia	3 (2.5)	2.5	0	0	3 (1.2)	1.2
心房細動	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
心房粗動	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
期外収縮	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2.

2.1.5.11. 上気道感染

上気道感染について SCQ の検索に基づき解析した（2.7.4.9.1 項）。

上気道感染はアプレミラストの臨床試験で多くみられた有害事象の一つであった。「上気道感染（SCQ）」の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高かったが、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群では臨床的に意義のある差は認められなかった。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。「上気道感染（SCQ）」のほとんどは軽度～中等度であり、重篤と判断された事象はわずかであった。アプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。

2.1.5.11.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 16.7%、APR 30 BID 群 19.8%で（Table 143）、発現割合が高かった事象は上気道感染、鼻咽頭炎、副鼻腔炎及び鼻炎であった。また、100 人年ごとの EAIR は、曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（APR 30 BID 群：アプレミラスト投与期間 38.3、投与期間［Week 0～16］77.6）（それぞれ Table 144 及び Table 143）。

Table 143: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	70 (16.7)	66.8	235 (19.8)	77.6
上気道感染	27 (6.5)	23.9	100 (8.4)	30.9
鼻咽頭炎	30 (7.2)	26.8	89 (7.5)	27.4
副鼻腔炎	6 (1.4)	5.2	25 (2.1)	7.5
鼻炎	3 (0.7)	2.6	13 (1.1)	3.9

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence in the APR 30 BID column.

For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 144: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremirast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184, SY=1939.0)	
	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	465 (39.3)	38.3
上気道感染	230 (19.4)	14.5
鼻咽頭炎	196 (16.6)	11.9
副鼻腔炎	55 (4.6)	3.0
鼻炎	21 (1.8)	1.1
咽頭炎	19 (1.6)	1.0
口腔咽頭痛	15 (1.3)	0.8
副鼻腔炎に伴う頭痛	14 (1.2)	0.7

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の発現状況を Table 145 に示す。「上気道感染（SCQ）」の発現割合はプラセボ群より APR 30 BID 群で高く、アプレミラスト投与との関連性が示唆された。重篤な事象はなく、重症度が高度の事象は APR 30 BID 群の 1 名（0.1%）（上気道感染）、治験薬の投与中止に至った事象は APR 30 BID 群の 1 名（0.1%）（気管炎）に発現した。

Table 145: 投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の有害事象の発現状況（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ URTI	Placebo (N=418; SY=116.5)		APR 30 BID (N=1184; SY=338.6)	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	70 (16.7)	66.8	235 (19.8)	77.6
Any severe TEAE	0	0	1 (0.1)	0.3
Any serious TEAE	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	1 (0.1)	0.3

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1, Table 1.24.1, Table 1.25.1, Table 1.26.1.1, Table 1.26.1.3.

「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PT）

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1 に示す。発現割合が高かった「上気道感染（SCQ）」は上気道感染、鼻咽頭炎、副鼻腔炎及び鼻炎で、上気道感染の発現割合はプラセボ群（6.5%）より APR 30 BID 群（8.4%）で高く、鼻咽頭炎（プラセボ群 7.2%、APR 30 BID 群 7.5%、以下同順）、副鼻腔炎（1.4%、2.1%）及び鼻炎（0.7%、1.1%）でもアプレミラスト投与との関連性が示唆された。また、上気道感染の約 30%が投与開始後 4 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.28.1）、多くは発現から 2 週間以内に消失した（Table 1.29.1）。

2.1.5.11.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 6.6%、APR 20 BID 群 10.4%、APR 30 BID 群 8.1%で（Table 146）、発現割合が高かった事象は上気道感染、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎であった。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 18.3、投与期間［Week 0～16］33.8）（それぞれ Table 147 及び Table 146）。

Table 146: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	44 (6.6)	23.5	101 (10.4)	37.9	79 (8.1)	29.7	180 (9.3)	33.8
上気道感染	16 (2.4)	8.4	42 (4.3)	15.2	37 (3.8)	13.5	79 (4.1)	14.4
鼻咽頭炎	13 (1.9)	6.7	27 (2.8)	9.7	17 (1.7)	6.1	44 (2.3)	7.9
副鼻腔炎	9 (1.3)	4.7	13 (1.3)	4.6	11 (1.1)	4.0	24 (1.2)	4.3

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 147: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremirast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	306 (31.5)	19.5	298 (30.6)	17.3	604 (31.1)	18.3
上気道感染	134 (13.8)	7.0	119 (12.2)	5.8	253 (13.0)	6.4
鼻咽頭炎	107 (11.0)	5.4	100 (10.3)	4.8	207 (10.6)	5.1
副鼻腔炎	63 (6.5)	3.1	63 (6.5)	2.9	126 (6.5)	3.0
咽頭炎	31 (3.2)	1.5	34 (3.5)	1.5	65 (3.3)	1.5
鼻炎	13 (1.3)	0.6	27 (2.8)	1.2	40 (2.1)	0.9
口腔咽頭痛	22 (2.3)	1.0	18 (1.8)	0.8	40 (2.1)	0.9

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SCQ was counted once for that SCQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の発現状況を Table 148 に示す。「上気道感染（SCQ）」の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高く、アプレミラスト投与との関連性の可能性が示唆されたが、用量反応性は認められなかった。重症度が高度の事象は 1 件（APR 30 BID 群、鼻咽頭炎）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.26.3.1.2.C）、重篤な事象も 1 件（APR 20 BID 群、慢性扁桃炎）で（Table 3.25.2.1）、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（Table 3.26.2.1）。

Table 148: 投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の有害事象の発現状況（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ URTI	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	44 (6.6)	23.5	101 (10.4)	37.9	79 (8.1)	29.7
Any severe TEAE	0	0	0	0	1 (0.1)	0.4
Any serious TEAE	0	0	1 (0.1)	0.4	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	0	0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1, Table 3.25.2.1, Table 3.26.2.1, Table 3.26.3.1.1.A, Table 3.26.3.1.2.B, Table 3.26.3.1.2.C.

「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PT）

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1 に示す。発現割合が高かった事象は上気道感染、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎で、上気道感染の発現割合はプラセボ群（2.4%）よりアプレミラスト群（APR 20 BID 群 4.3%、APR 30 BID 群 3.8%）で高かった。鼻咽頭炎（プラセボ群 1.9%、APR 20 BID 群 2.8%、APR 30 BID 群 1.7%）及び副鼻腔炎（1.3%、1.3%、1.1%）ではアプレミラスト投与との関連性は明らかではなかった。また、「上気道感染（SCQ）」のいずれも用量反応性は認められなかった。

投与期間（Week 0～16）では、上気道感染の約 40%～50%が投与開始後 4 週間以内に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.27.1.2）、半数以上は 2 週間以内に消失した（Table 3.28.1.2）。

2.1.5.11.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の「上気道感染（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 12.9%、APR 20 BID 群 15.8%、APR 30 BID 群 17.7%で（Table 149）、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群の差は、APR 20 BID 群を含まない PSOR Phase 3 併合解析で、APR 30 BID 群の発現割合が高かったことによる。PsA Phase 3 併合解析で用量別にみると、両群に臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.4.2.1.5.11.2 項）。

100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 26.7、プラセボ対照期間 55.4）（それぞれ Table 150 及び Table 149）。

Table 149: プラセボ対照期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	182 (12.9)	45.4	158 (15.8)	45.8	295 (17.7)	56.5	508 (17.5)	55.4
上気道感染	55 (3.9)	13.1	59 (5.9)	16.2	126 (7.6)	22.8	199 (6.8)	20.4
鼻咽頭炎	84 (6.0)	20.1	58 (5.8)	15.8	93 (5.6)	16.7	180 (6.2)	18.4
副鼻腔炎	22 (1.6)	5.2	20 (2.0)	5.3	36 (2.2)	6.3	61 (2.1)	6.1
鼻炎	5 (0.4)	1.2	4 (0.4)	1.1	17 (1.0)	3.0	21 (0.7)	2.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 150: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	419 (28.9)	23.5	824 (35.0)	26.8	1321 (32.3)	26.7
上気道感染	168 (11.6)	7.8	381 (16.2)	10.0	569 (13.9)	9.4
鼻咽頭炎	163 (11.2)	7.4	315 (13.4)	8.1	525 (12.8)	8.4
副鼻腔炎	72 (5.0)	3.1	124 (5.3)	3.0	203 (5.0)	3.1
咽頭炎	39 (2.7)	1.7	56 (2.4)	1.3	97 (2.4)	1.4
鼻炎	20 (1.4)	0.8	53 (2.2)	1.2	74 (1.8)	1.1
口腔咽頭痛	28 (1.9)	1.2	38 (1.6)	0.9	73 (1.8)	1.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.11.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験での投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 8.3%、APR 20 BID 群 13.2%、APR 30 BID 群 11.7%で（Table 151）、発現割合が高かった事象は鼻咽頭炎であった。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 36.4、投与期間［Week 0～16］48.5）（それぞれ Table 152 及び Table 151）。

Table 151: 投与期間（Week 0～16）にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	7 (8.3)	31.5	16 (13.2)	52.7	14 (11.7)	44.4	30 (12.4)	48.5
鼻咽頭炎	7 (8.3)	31.5	15 (12.4)	49.1	13 (10.8)	41.0	28 (11.6)	45.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2.

Table 152: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 1%以上に発現した「上気道感染（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
URTI	32 (26.4)	34.1	38 (31.7)	38.6	70 (29.0)	36.4
鼻咽頭炎	28 (23.1)	28.7	35 (29.2)	34.7	63 (26.1)	31.7
副鼻腔炎	2 (1.7)	1.7	2 (1.7)	1.6	4 (1.7)	1.7
咽頭炎	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
扁桃炎	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2.

投与期間（Week 0～16）の Apremilast Subjects as Treated 集団での「上気道感染（SCQ）」の発現状況を Table 153 に示す。重症度が高度、重篤及び治験薬の投与中止に至った「上気道感染（SCQ）」は発現しなかった。

Table 153: 投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」の有害事象の発現状況（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ URTI	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Any TEAE	7 (8.3)	31.5	16 (13.2)	52.7	14 (11.7)	44.4
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	0	0	0	0	0	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event; URTI = upper respiratory tract infection.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2, Table 5.24.1.1, Table 5.24.1.2, Table 5.25.1.1, Table 5.25.1.2, Table 5.26.1.1, Table 5.26.1.3, Table 5.26.1.6.

「上気道感染（SCQ）」の有害事象（PT）

国内 PSOR-011 試験での Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）の「上気道感染（SCQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.2 に示す。最も発現割合が高かった事象は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現割合はプラセボ群（8.3%）よりアプレミラスト群で高かったが（APR 20 BID 群 12.4%、APR 30 BID 群 10.8%）、用量反応性は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）。その他の上気道感染（SCQ）の有害事象はいずれも各 1 名に発現し、上気道感染（PT）は発現しなかった。

2.1.5.12. 肝臓関連臨床検査、徴候および症状

第 2 相及び第 3 相試験では、肝不全、線維症、肝硬変など肝障害に関連する有害事象は報告されなかったが（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.2）、完全性を期するため、肝臓関連臨床検査、徴候および症状の有害事象を SMQ（2.7.4.9.1 項）により解析した。

「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の発現割合は低く、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象として肝機能検査異常（PT）がわずかに認められた。解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、肝臓関連臨床検査、徴候および症状のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.12.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の発現割合はプラセボ群 1.2%、APR 30 BID 群 0.5%であり（Table 154）、また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（APR 30 BID 群：アプレミラスト投与期間 1.4、投与期間［Week 0～16］1.8）（それぞれ Table 155 及び Table 154）。

Hy's Law 基準（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］が正常値上限［ULN］の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超）を満たす肝機能検査値異常を認めた被験者はいなかった（2.7.4.3.2.1.3 項参照）。顕著な肝機能検査値異常は 2.7.4.3.2.1.4 項に示す。

Table 154: 投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs and symptoms	5 (1.2)	4.3	6 (0.5)	1.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	3.5	2 (0.2)	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	3.5	2 (0.2)	0.6
血中ビリルビン増加	2 (0.5)	1.7	1 (0.1)	0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.1)	0.3
肝酵素上昇	0	0	1 (0.1)	0.3
肝脾腫大	0	0	1 (0.1)	0.3

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence in the APR 30 BID column.

For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 155: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs and symptoms	27 (2.3)	1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.1)	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.1)	0.7
肝酵素上昇	4 (0.3)	0.2
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.2)	0.1
高ビリルビン血症	2 (0.2)	0.1
肝機能検査異常	2 (0.2)	0.1
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2)	0.1
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0.1
肝脾腫大	1 (0.1)	0.1
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.1)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

2.1.5.12.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群 0.6%、APR 20 BID 群 1.0%、APR 30 BID 群 1.1%であった（Table 156）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 1.9、投与期間［Week 0～16］3.8）（それぞれ Table 157 及び Table 156）。

Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値異常を認めた被験者はいなかった（2.7.4.3.2.2.3 項参照）。顕著な肝機能検査値異常は 2.7.4.3.2.2.4 項に示す。

肝機能検査値に関連する個々の有害事象（PT）のアプレミラスト合計での発現割合を DMARD 併用の有無でみると、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は併用あり 0.7%及び併用なし 0.3%、肝酵素上昇は 0.5%及び 0.2%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 0.3%及び 0.2%、肝機能検査異常は 0.3%及び 0.1%であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.42.1.2）。

Table 156: 投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs, and symptoms	4 (0.6)	2.1	10 (1.0)	3.6	11 (1.1)	4.0	21 (1.1)	3.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	1.5	5 (0.5)	1.8	5 (0.5)	1.8	10 (0.5)	1.8
肝酵素上昇	1 (0.1)	0.5	2 (0.2)	0.7	5 (0.5)	1.8	7 (0.4)	1.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	1.0	3 (0.3)	1.1	2 (0.2)	0.7	5 (0.3)	0.9
肝機能検査異常	0	0	3 (0.3)	1.1	1 (0.1)	0.4	4 (0.2)	0.7

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 157: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs and symptoms	45 (4.6)	2.2	36 (3.7)	1.6	81 (4.2)	1.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (2.7)	1.2	20 (2.1)	0.9	46 (2.4)	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.7)	0.8	16 (1.6)	0.7	33 (1.7)	0.8
肝酵素上昇	6 (0.6)	0.3	8 (0.8)	0.4	14 (0.7)	0.3
肝機能検査異常	5 (0.5)	0.2	2 (0.2)	0.1	7 (0.4)	0.2
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.3)	0.1	3 (0.3)	0.1	6 (0.3)	0.1
血中ビリルビン増加	2 (0.2)	0.1	2 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1
肝腫大	3 (0.3)	0.1	0	0	3 (0.2)	0.1
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (0.1)	0.0
低アルブミン血症	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (0.1)	0.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SMQ was counted once for that SMQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

2.1.5.12.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群 1.1%、APR 20 BID 群 1.1%、APR 30 BID 群 0.8%であった（Table 158）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 1.9、プラセボ対照期間 2.8）（それぞれ Table 159 及び Table 158）。

Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値異常が発現した被験者はいなかった（2.7.4.3.2.3.3 項）。顕著な肝機能検査値異常については 2.7.4.3.2.3.4 項に示す。

Table 158: プラセボ対照期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs and symptoms	15 (1.1)	3.5	11 (1.1)	2.9	14 (0.8)	2.4	28 (1.0)	2.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.7)	2.3	6 (0.6)	1.6	5 (0.3)	0.9	11 (0.4)	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.5)	1.6	4 (0.4)	1.1	2 (0.1)	0.3	6 (0.2)	0.6
肝酵素上昇	2 (0.1)	0.5	0	0	3 (0.2)	0.5	4 (0.1)	0.4
肝機能検査異常	1 (0.1)	0.2	2 (0.2)	0.5	1 (0.1)	0.2	4 (0.1)	0.4
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.1)	0.3	1 (0.1)	0.2	2 (0.1)	0.2
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0.2	1 (0.1)	0.3	0	0	2 (0.1)	0.2
血中ビリルビン増加	2 (0.1)	0.5	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
肝脾腫大	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.1)	0.3	0	0	1 (<0.1)	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 159: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs and symptoms	55 (3.8)	2.4	67 (2.8)	1.6	129 (3.2)	1.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (2.2)	1.4	34 (1.4)	0.8	68 (1.7)	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (1.4)	0.9	30 (1.3)	0.7	53 (1.3)	0.8
肝酵素上昇	6 (0.4)	0.2	12 (0.5)	0.3	19 (0.5)	0.3
肝機能検査異常	6 (0.4)	0.2	6 (0.3)	0.1	13 (0.3)	0.2
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.3)	0.2	5 (0.2)	0.1	12 (0.3)	0.2
血中ビリルビン増加	2 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.1	5 (0.1)	0.1
高ビリルビン血症	2 (0.1)	0.1	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
肝腫大	3 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (0.1)	0.0	2 (<0.1)	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0.0	0	0	2 (<0.1)	0.0
肝脾腫大	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0
低アルブミン血症	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (<0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.12.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の発現割合は、プラセボ群 1.2%、APR 20 BID 群 1.7%、APR 30 BID 群 2.5%であった（Table 160）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 3.8、投与期間［Week 0～16］7.5）（それぞれ Table 161 及び Table 160）。

Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値異常を認めた被験者はいなかった（2.7.4.3.2.4.3 項参照）。顕著な肝機能検査値異常については 2.7.4.3.2.4.4 項に示す。

Table 160: 投与期間（Week 0～16）の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs, and symptoms	1 (1.2)	4.3	2 (1.7)	6.1	3 (2.5)	8.9	5 (2.1)	7.5
肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.7)	5.9	2 (0.8)	3.0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	3.0	1 (0.8)	2.9	2 (0.8)	3.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (0.8)	2.9	1 (0.4)	1.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the MedDRA Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of IP and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2.

Table 161: アプレミラスト投与期間の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SMQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Liver-related investigations, signs and symptoms	5 (4.1)	4.3	4 (3.3)	3.3	9 (3.7)	3.8
肝機能異常	3 (2.5)	2.5	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
肝酵素上昇	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SMQ preferred terms were coded using the MedDRA Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2.

2.1.5.13. 胆石症及び胆嚢の症状

胆石症及び胆嚢の症状に関する有害事象を SCQ により解析した（2.7.4.9.1 項）。胆石症及び胆嚢の症状の発現割合は低く、また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。解析の結果、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与によって、胆石症及び胆嚢の症状のリスクが上昇することはなかった。

2.1.5.13.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 0.2%、APR 30 BID 群 0.3%であった（Table 162）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（APR 30 BID 群：アプレミラスト投与期間 0.4、投与期間［Week 0～16］0.9）（それぞれ Table 163 及び Table 162）。

Table 162: 投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=418) SY=116.5		APR 30 BID (N=1184) SY=338.6	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	1 (0.2)	0.9	3 (0.3)	0.9
胆嚢炎	1 (0.2)	0.9	2 (0.2)	0.6
胆石症	0	0	1 (0.1)	0.3

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR 30 BID column.

For Apremilast Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Weeks 16 to 32 are included.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1.

Table 163: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 30 BID (N=1184) SY=1939.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	7 (0.6)	0.4
胆嚢炎	3 (0.3)	0.2
高ビリルビン血症	2 (0.2)	0.1
胆石症	2 (0.2)	0.1
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0.1

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence.

Note: For Apremilast Subjects as Treated, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Placebo exposure duration was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3.

2.1.5.13.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.1%、APR 20 BID 群で 0.1%、APR 30 BID 群で 0.5%であった（Table 164）。アプレミラスト合計で「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象が発現した 6 名のうち 3 名は、本事象を引き起こす可能性のある既往歴又は合併症を有していた。

100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴っ上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 0.7、投与期間［Week 0～16］1.1）（それぞれ Table 165 及び Table 164）。

Table 164: 投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=671) SY=194.1		APR 20 BID (N=972) SY=282.2		APR 30 BID (N=973) SY=280.6		APR Total (N=1945) SY=562.8	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	1 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.4	5 (0.5)	1.8	6 (0.3)	1.1
胆石症	1 (0.1)	0.5	1 (0.1)	0.4	3 (0.3)	1.1	4 (0.2)	0.7
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.2
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0.4	1 (0.1)	0.2

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.1.

Table 165: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=972) SY=2154.3		APR 30 BID (N=973) SY=2272.6		APR Total (N=1945) SY=4426.9	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	14 (1.4)	0.7	18 (1.8)	0.8	32 (1.6)	0.7
胆石症	10 (1.0)	0.5	12 (1.2)	0.5	22 (1.1)	0.5
胆嚢炎	2 (0.2)	0.1	2 (0.2)	0.1	4 (0.2)	0.1
慢性胆嚢炎	0	0	2 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0.0	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0
胆嚢障害	0	0	1 (0.1)	0.0	1 (0.1)	0.0
黄疸	0	0	1 (0.1)	0.0	1 (0.1)	0.0
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (0.1)	0.0
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (0.1)	0.0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (0.1)	0.0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PsA = psoriatic arthritis; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SCQ was counted once for that SCQ. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.24.2.4.

2.1.5.13.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の発現割合は、プラセボ群 0.2%、APR 20 BID 群 0.6%、APR 30 BID 群 0.5%であった（Table 166）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 0.7、プラセボ対照期間 1.4）（それぞれ Table 167 及び Table 166）。

Table 166: プラセボ対照期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=1411) SY=429.5		APR 20 BID (N=999) SY=377.4		APR 30 BID (N=1668) SY=574.5		APR Total[b] (N=2910) SY=1010.0	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	3 (0.2)	0.7	6 (0.6)	1.6	8 (0.5)	1.4	14 (0.5)	1.4
胆石症	2 (0.1)	0.5	4 (0.4)	1.1	3 (0.2)	0.5	7 (0.2)	0.7
胆嚢炎	1 (0.1)	0.2	0	0	2 (0.1)	0.3	2 (0.1)	0.2
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	2 (0.1)	0.3	2 (0.1)	0.2
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
黄疸	0	0	0	0	1 (0.1)	0.2	1 (<0.1)	0.1
胆嚢コレステリン沈着症	0	0	1 (0.1)	0.3	0	0	1 (<0.1)	0.1
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.1)	0.3	0	0	1 (<0.1)	0.1

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1.

Table 167: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=1450) SY=2416.0		APR 30 BID (N=2357) SY=4391.7		APR Total[b] (N=4089) SY=6927.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	20 (1.4)	0.8	27 (1.1)	0.6	47 (1.1)	0.7
胆石症	15 (1.0)	0.6	16 (0.7)	0.4	31 (0.8)	0.4
胆嚢炎	2 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
高ビリルビン血症	2 (0.1)	0.1	2 (0.1)	0.0	4 (0.1)	0.1
慢性胆嚢炎	0	0	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0.0	2 (0.1)	0.0	3 (0.1)	0.0
胆嚢障害	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0
黄疸	0	0	1 (<0.1)	0.0	1 (<0.1)	0.0
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (<0.1)	0.0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.1)	0.0	0	0	1 (<0.1)	0.0

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2.

2.1.5.13.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、投与期間（Week 0～16）に「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」が 1 名（APR 20 BID 群）で発現した（Table 168）。また、100 人年ごとの EAIR は曝露量の増加に伴って上昇することはなかった（アプレミラスト合計：アプレミラスト投与期間 1.2、投与期間［Week 0～16］1.5）（それぞれ Table 169 及び Table 168）。

重篤な事象は APR 20 BID 群の 2 名に発現した（胆石症、胆石症及び胆管結石）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.24.3.2）.。

Table 168: 投与期間（Week 0～16）の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	Placebo (N=84) SY=23.3		APR 20 BID (N=121) SY=33.2		APR 30 BID (N=120) SY=34.2		APR Total (N=241) SY=67.4	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5
胆石症	0	0	1 (0.8)	3.0	0	0	1 (0.4)	1.5

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IP = investigational product; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1, Table 5.23.1.2.

Table 169: アプレミラスト投与期間の「胆石症及び胆嚢の症状（SCQ）」の有害事象（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

SCQ[a] Preferred Term	APR 20 BID (N=121) SY=118.0		APR 30 BID (N=120) SY=126.5		APR Total (N=241) SY=244.5	
	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY	n (%)	EAIR per 100 SY
Gallstone and gallbladder symptoms	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
胆石症	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
胆管結石	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
過形成性胆嚢症	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SCQ = sponsor-created query; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] SCQ preferred terms were coded using MedDRA Version 18.0 and are listed in descending order of subject incidence of the APR Total column.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject-years is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.3.2.

2.1.5.14. 急性腎不全

報告された急性腎不全の解析では、アプレミラスト投与との関連性は示唆されなかった。

急性腎不全を SMQ（2.7.4.9.1 項）により解析した。本項では、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験のデータカットオフ日までの急性腎不全についての評価を示した。

2.1.5.14.1. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、アプレミラスト投与期間に「急性腎不全（SMQ）」が APR 20 BID 群 3 名（0.2%）（腎不全 1 名、急性腎不全 2 名）、APR 30 BID 群 3 名（0.1%）（腎不全、急性腎不全及び中毒性ネフロパシー各 1 名）に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2）。

これらの 6 名のうち重篤な事象は 2 名に発現した（いずれも APR 20 BID 群）。RA-002 試験の 1 名は重篤な急性腎不全を発現したが、併用薬及び合併する慢性腎不全に起因するものであった。PSA-003 試験の 1 名は Day 515 に重篤な急性腎不全を発現し、本被験者には 2～3 週間続く下痢、悪心及び脱水を伴う嘔吐が認められており、腎不全のため集中治療室に入院し、入院中に低ナトリウム血症が認められた。本被験者に腎疾患の既往はなかった。急性腎不全（SMQ）を発現したその他の 4 名では重篤と判断されなかった。また、アプレミラスト併合解析のプラセボ対照期間では、「急性腎不全（SMQ）」は発現しなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1）。「急性腎不全（SMQ）」を発現した 6 名の詳細を 2.7.4.9 項 Table 26 に示した。

上記以外の 1 名（PSOR-009 試験）に「急性腎不全（SMQ）」が発現したが、最終投与の 29 日後以降である Day 176（アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の最終投与から 37 日後）に発現したため、SMQ 解析には含まれなかった。本事象は重篤と判断されたが、大動脈弁置換術の術後合併症によるものであった。

PSOR Phase 3 併合解析での「急性腎不全（SMQ）」の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.3、PsA Phase 3 併合解析での「急性腎不全（SMQ）」の有害事象を Table 3.24.2.4 に示す。

2.1.5.14.2. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）及びアプレミラスト投与期間（Table 5.23.3.2）に「急性腎不全（SMQ）」は発現しなかった。

2.1.5.15. 過敏症

過敏症について SCQ により解析した（2.7.4.9.1 項）。本項では、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験でのデータカットオフ日までの過敏症についての評価を示した。

2.1.5.15.1. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析での被験者ごとの「過敏症（SCQ）」の有害事象一覧を 2.7.4.9 項 Table 27 に示す。

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の「過敏症（SCQ）」の発現割合はプラセボ群 0.1%、APR 20 BID 群 0.4%、APR 30 BID 群 0.3%であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.1）。また、アプレミラスト合計での 100 人年ごとの EAIR は、アプレミラスト投与期間 0.4、プラセボ対照期間 1.0 であった（それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.19.1.2 及び Table 4.19.1.1）。

「過敏症（SCQ）」は全体で 27 名に発現し、そのうち 25 名がアプレミラスト投与下、1 名はプラセボ投与下で発現し、1 名はプラセボ投与下とアプレミラスト投与下のそれぞれで 1 件の計 2 件発現した。アプレミラスト投与下で過敏症を発現した 26 名のうち 23 名には、環境や動物アレルギー、又は治験薬以外の薬剤に対するアレルギー等のアプレミラスト以外の要因があった。

局面型乾癬患者を対象とした試験では、PSOR-005 試験の APR 10 BID 群の 1 名で Day 136 にアナフィラキシー反応が発現し、同日に消失した。本事象は非重篤であり、治験薬の投与中止や減量には至らなかった。

PSA-005 試験の APR 20 BID 群の 1 名は、Day 771 にアナフィラキシー反応を発現した。本事象は重篤と判断され、同日に消失した。アプレミラスト投与を再開し、その後は再発しなかったが、メディカルモニターの評価及び治験依頼者の要請により Day 792 に投与を中止した。また、PSA-001 試験の APR 40 QD 群の 1 名が、繰り返し発現した過敏症のため投与を中止した。1 回目の過敏性反

応（咽頭絞扼感、そう痒症、蕁麻疹）は Day 27 に発現し Day 29 に消失した。アプレミラストの再投与を 2 回試みたが、同様の反応（蕁麻疹、皮膚のみみず腫れ、そう痒症、咽喉絞扼感、発疹）がみられた。本被験者には、喘息、サルファ剤に対する過敏症及びペニシリンに対する過敏症の既往があり、投与中止後に回復した。

その他の被験者では、「過敏症（SCQ）」発現後も治験薬の投与を継続した。重篤と判断された被験者は、PSA-005 試験の 1 名（上述）及び PSA-003 試験の 1 名（ドキシサイクリンに対する重篤なアレルギー反応の既往あり）であった。

PSOR Phase 3 併合解析での「過敏症（SCQ）」を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.23.1 及び Table 1.23.3、PsA Phase 3 併合解析での「過敏症（SCQ）」を Table 3.24.2.1 及び Table 3.24.2.4 に示す。

予定する適応症では、アプレミラストの構成成分に既知の過敏症を有する患者に対しては、アプレミラストの投与を禁忌とする。

2.1.5.15.2. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.23.1.1 及び Table 5.23.1.2）又はアプレミラスト投与期間（Table 5.23.3.2）に「過敏症（SCQ）」は発現しなかった。

2.1.5.16. 体重変動

体重減少の有害事象の発現は少なかった。アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間の発現割合はプラセボ群 0.2%、アプレミラスト合計 0.9%で、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト合計は 1.5%であった。アプレミラスト投与期間に、APR 20 BID 群の 2 名及び APR 30 BID 群の 3 名が体重減少により治験薬の投与を中止した。

体重が 5%超減少した被験者の割合はプラセボ群よりアプレミラスト合計で高かった。アプレミラスト併合解析では、Week 16 のベースラインからの平均変化量はプラセボ群が+ 0.11 kg、APR 20 BID 群が−0.84 kg、APR 30 BID 群が−1.23 kg で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.3.1）、Week 52 では APR 20 BID 群が−1.25 kg、APR 30 BID 群が−1.77 kg（Table 4.21.3.2）、Week 130 ではそれぞれ−1.05 kg、−1.86 kg であった。PsA Phase 3 併合解析では、APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で体重減少の程度が大きかった。悪心及び下痢の多くは投与開始後 4 週間以内に発現して消失する傾向であったにもかかわらず、5%超の体重減少はほとんどが投与開始 16 週後以降に認められ、体重減少と悪心や下痢に明らかな関連性は認められなかった。また、体重減少を認めた被験者ではその後に臨床的に関連する事象などは発現しなかった。

2.1.5.16.1. 有害事象として報告された体重変動

2.1.5.16.1.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、体重減少の有害事象がプラセボ群で 1 名（0.2%）、APR 30 BID 群で 22 名（1.9%）に発現し、異常体重減少が APR 30 BID 群で 3 名（0.3%）に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.14.1 及び Table 1.14.3）。

2.1.5.16.1.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、体重減少の有害事象がプラセボ群で 2 名（0.3%）、アプレミラスト合計で 30 名（1.5%）（APR 20 BID 群 12 名［1.2%］、APR 30 BID 群 18 名［1.8%］）に発現し、異常体重減少が APR 20 BID 群で 1 名（0.1%）に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.2.1 及び Table 3.15.2.4）。

2.1.5.16.1.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析でも同様の結果であった。プラセボ対照期間では、体重減少の有害事象がプラセボ群で 3 名（0.2%）、アプレミラスト合計で 26 名（0.9%）（APR 20 BID 群 8 名［0.8%］、APR 30 BID 群 18 名［1.1%］）に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.1）、異常体重減少が APR 20 BID 群で 1 名（0.1%）に発現した。

アプレミラスト投与期間では、体重減少の有害事象が APR 20 BID 群で 19 名（1.3%）、APR 30 BID 群で 43 名（1.8%）に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.2）、異常体重減少が APR 30 BID 群の 3 名に発現した。

体重減少により治験薬の投与を中止した被験者は、Apremilast Subjects as Treated 集団ではアプレミラスト投与期間に APR 20 BID 群の 2 名及び APR 30 BID 群の 3 名（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.16.2）で、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団でプラセボ対照期間に投与を中止した被験者はいなかった（Table 4.16.1）。

2.1.5.16.1.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、アプレミラスト投与期間に体重減少の有害事象が APR 20 BID 群の 1 名（0.8%）に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.3.2）。

2.1.5.16.2. 体重変動の詳細な解析

2.1.5.16.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、プラセボ対照期間終了時の体重のベースラインからの平均変化量はプラセボ群が−0.02 kg、APR 30 BID 群が−1.45 kg で、アプレミラスト投与期間終了時は APR 30 BID 群で−1.41 kg であった（Table 170）。

Table 170: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化量（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Time Point Treatment Group	n[a]	Baseline Mean ± SD	End of Period Mean ± SD	Change From Baseline (kg)	
				Mean ± SD	Median (Min, Max)
End of Period (PBC)[b]					
Placebo	382	92.12 ± 21.936	92.09 ± 22.133	-0.02 ± 3.017	0.00 (-10.6, 13.2)
APR 30 BID	784	92.79 ± 22.057	91.35 ± 21.673	-1.45 ± 3.891	-1.00 (-34.9, 28.0)
End of Period (APR)[c]					
APR 30 BID	789	92.72 ± 22.027	91.31 ± 21.690	-1.41 ± 6.002	−1.00 (-39.4, 35.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; PBC = placebo-controlled; PSOR = psoriasis; SD = standard deviation.

[a] At the end of period, n = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value.

[b] The last postbaseline value during the Placebo-controlled Period, including data up to 28 days after the last dose of investigational product but excluding the observational follow-up visit.

[c] The last postbaseline value during apremilast exposure, including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

Note: Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded. Data in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) from 28 days after initiating placebo until apremilast was resumed were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.33.2.1.

Apremilast Subjects as Treated 集団では、APR 30 BID 群の体重のベースラインからの平均変化量は Week 52 で−1.97 kg、Week 130 で−2.31 kg であった（Table 171）。

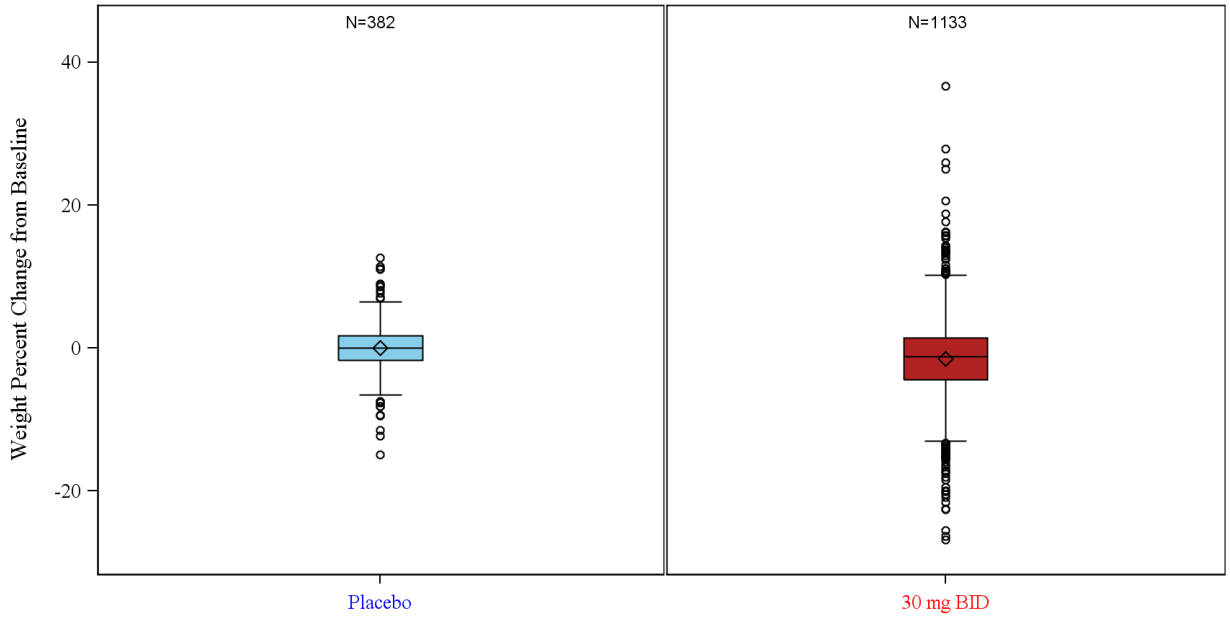
Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団での測定時期ごとの体重のベースラインからの変化率をそれぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.33.1.1 及び Table 1.33.1.2 に、Apremilast Subjects as Treated 集団での投与期間終了時のベースラインからの変化率を Figure 19 に示す。

Table 171: 測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Time Point Treatment Group	n[a]	Baseline Mean ± SD	Time Point Mean ± SD	Change From Baseline (kg)	
				Mean ± SD	Median (Min, Max)
Week 52					
APR 30 BID	691	92.90 ± 22.478	90.93 ± 22.150	-1.97 ± 5.583	-1.40 (-39.0, 15.6)
Week 104					
APR 30 BID	276	92.04 ± 21.740	89.92 ± 21.406	-2.12 ± 6.754	-1.80 (-40.0, 32.7)
Week 130					
APR 30 BID	218	92.10 ± 21.152	89.79 ± 20.340	-2.31 ± 7.451	-2.00 (-27.0, 35.9)
End of Period[b]					
APR 30 BID	1133	92.48 ± 21.976	90.98 ± 21.699	-1.49 ± 5.949	-1.00 (-40.0, 35.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; PSOR = psoriasis; SD = standard deviation.
[a] At a postbaseline time point, n = number of subjects with a baseline value and a postbaseline value at the time point. At the end of period, n = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value.
[b] The last postbaseline value during apremilast exposure, including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.
Note: Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded. Data in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) from 28 days after initiating placebo until apremilast was resumed were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.33.2.2.

Figure 19:投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



30 mg BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
Note: Weight percent changes from baseline at the end of the Placebo-controlled Period were summarized for placebo subjects; weight percent changes from apremilast baseline to the end of the Apremilast-exposure Period were summarized for subjects in the 30 mg BID group.
Note: Outliers do not appear in the summary tables.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.33.1.1, Table 1.33.1.2.

投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間（Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）の終了時の体重のベースラインからの変化率を、カテゴリー別に Table 172 に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団では、APR 30 BID 群の被験者のほとんどは、アプレミラストの曝露期間にかかわらず変化率が 5%以内であったが、−10%以上−5%未満であった被験者の割合はプラセボ群（4.7%）より APR 30 BID 群（11.7%）で高く、10%超の減少であった被験者はプラセボ群で 3 名（0.8%）、APR 30 BID 群で 22 名（2.0%）であった。また、アプレミラスト投与期間で 10%超の減少であった被験者は APR 30 BID 群の 80 名（7.1%）であった。

Table 172: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Weight % Change Category	Placebo[a] Weeks 0 to 16[b] n (%)	APR 30 BID Weeks 0 to 16[b] n (%)	APR 30 BID Apremilast-exposure Period[c] n (%)
Overall	m[d] = 382	m[d] = 1127	m[d] = 1133
< -20%	0	2 (0.2)	9 (0.8)
≥ -20% to < -10%	3 (0.8)	20 (1.8)	71 (6.3)
≥ -10% to < -5%	18 (4.7)	132 (11.7)	163 (14.4)
≥ -5% to < 0%	155 (40.6)	557 (49.4)	426 (37.6)
0%	33 (8.6)	108 (9.6)	63 (5.6)
> 0% to ≤ 5%	150 (39.3)	277 (24.6)	292 (25.8)
> 5% to ≤ 10%	19 (5.0)	24 (2.1)	73 (6.4)
> 10% to ≤ 20%	4 (1.0)	6 (0.5)	31 (2.7)
> 20%	0	1 (0.1)	5 (0.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.

[a] Placebo data are based on the Subjects as Initially Treated at Week 0 population, and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] For the Apremilast Subjects as Treated population, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included. The end-of-period value is the last postbaseline value (only through the Placebo-controlled Period for placebo-treated subjects), including data up to 28 days after the last dose of investigational product but excluding the observational follow-up visit.

[c] For the Apremilast Subjects as Treated population, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included. The end-of-period value is the last postbaseline value (while subjects were receiving apremilast), including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit. Data in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) from 28 days after initiating placebo until apremilast was resumed were excluded.

[d] m = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value; percentages are based on m.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.32.1, Table 1.32.3.

2.1.5.16.2.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、プラセボ対照期間終了時の体重のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群 0.13 kg、APR 20 BID 群−1.05 kg、APR 30 BID 群−0.97 kg で、アプレミラスト投与期間終了時では APR 20 BID 群−1.01 kg、APR 30 BID 群−1.16 kg であった（Table 173）。

Table 173: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化量（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Time Point Treatment Group	n[a]	Baseline Mean ± SD	End of Period Mean ± SD	Change From Baseline (kg)	
				Mean ± SD	Median (Min, Max)
End of Period (PBC)[b]					
Placebo	665	85.28 ± 20.400	85.41 ± 20.347	0.13 ± 2.510	0.00 (-14.6, 13.0)
APR 20 BID	669	85.51 ± 21.327	84.47 ± 20.734	-1.05 ± 3.366	-0.50 (-17.2, 11.5)
APR 30 BID	663	84.87 ± 19.811	83.90 ± 19.670	-0.97 ± 3.016	-0.60 (-13.7, 11.4)
End of Period (APR)[c]					
APR 20 BID	669	85.51 ± 21.327	84.50 ± 21.045	-1.01 ± 4.943	-0.50 (-18.8, 13.0)
APR 30 BID	663	84.87 ± 19.811	83.71 ± 19.659	-1.16 ± 5.206	-0.40 (-27.0, 23.0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; PBC = placebo-controlled; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.

[a] At the end of period, n = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value.

[b] The last postbaseline value during the Placebo-controlled Period, including data up to 28 days after the last dose of investigational product but excluding the observational follow-up visit.

[c] The last postbaseline value during apremilast exposure, including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

Note: Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.33.1.1.

Apremilast Subjects as Treated 集団での体重のベースラインからの平均変化量は、APR 20 BID 群では Week 52 が−1.18 kg、Week 130 が−1.04 kg で、APR 30 BID 群ではそれぞれ−1.52 kg、−1.65 kg であった（Table 174）。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団での、測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量を、それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.33.1.1 及び Table 3.33.1.2 に、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間終了時のベースラインからの変化率を Figure 20 に示す。

Table 174: 測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Time Point Treatment Group	n[a]	Baseline Mean ± SD	Time Point Mean ± SD	Change From Baseline (kg)	
				Mean ± SD	Median (Min, Max)
Week 52					
APR 20 BID	574	85.24 ± 20.478	84.06 ± 19.773	-1.18 ± 4.016	-0.90 (-26.0, 12.5)
APR 30 BID	606	85.92 ± 19.577	84.41 ± 19.329	-1.52 ± 3.994	-1.20 (-23.0, 14.8)
Week 104					
APR 20 BID	472	84.39 ± 19.745	83.30 ±18.640	-1.09 ± 5.527	-0.50 (-43.5, 16.5)
APR 30 BID	502	85.94 ± 19.234	84.52 ± 19.102	-1.43 ± 5.236	-0.85 (-38.9, 23.0)
Week 130					
APR 20 BID	446	84.39 ± 19.869	83.35 ± 19.045	-1.04 ± 5.472	-0.15 (-23.0, 14.0)
APR 30 BID	480	85.61 ± 19.148	83.96 ±18.626	-1.65 ± 5.558	-1.00 (-35.7, 23.0)
End of Period[b]					
APR 20 BID	956	85.74 ± 21.079	84.79 ± 20.935	-0.95 ± 4.928	-0.50 (-18.8, 20.0)
APR 30 BID	957	85.19 ± 20.070	84.28 ± 20.025	-0.91 ± 6.474	-0.50 (-27.0, 81.3)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.

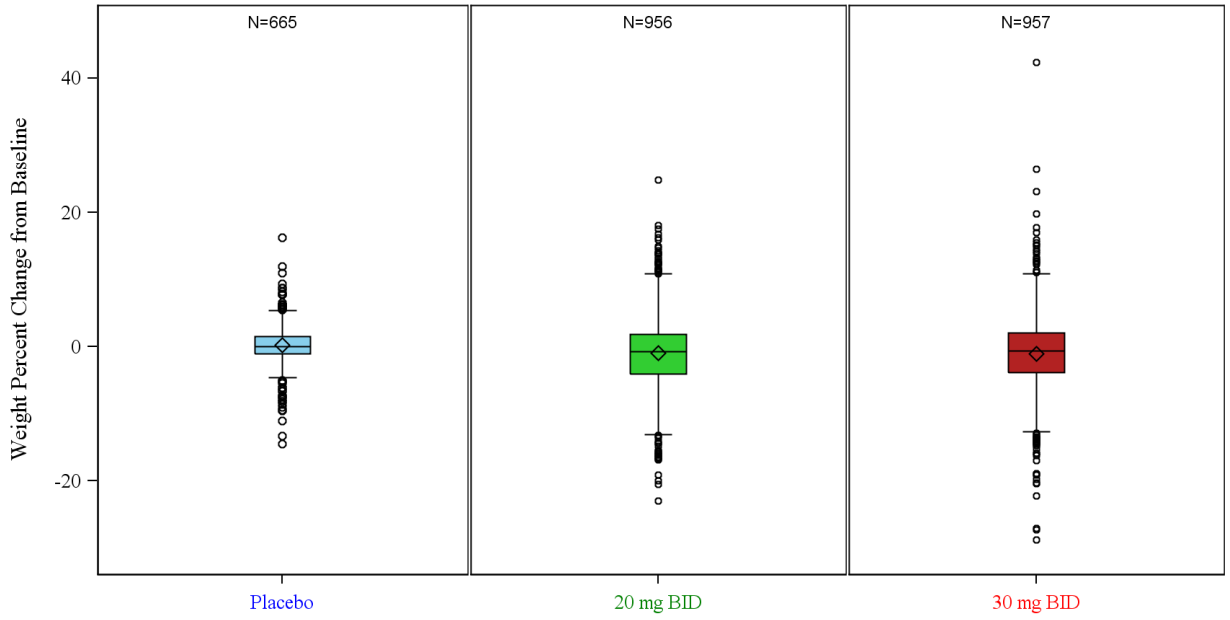
[a] At a postbaseline time point, n = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value.

[b] The last postbaseline value during apremilast exposure, including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.33.1.2.

Figure 20:投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis.
Note: Weight percent changes from baseline at the end of the Placebo-controlled Period were summarized for placebo subjects; weight percent changes from apremilast baseline to the end of the Apremilast-exposure Period were summarized for subjects in the 20 and 30 mg BID groups. Two subjects in the 30 mg BID group with more than 100% weight gain were deleted in the graph.
Note: Outliers do not appear in the summary tables.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.33.2.1, Table 3.33.2.2.

Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率をカテゴリー別に Table 175 に示す。アプレミラストを投与された被験者のほとんどは、アプレミラストの曝露期間にかかわらず変化率が 5%以内であったが、投与期間（Week 0～16）に−10%以上−5%未満であった被験者の割合はプラセボ群（2.0%）より APR 20 BID 群（4.0%）及び APR 30 BID 群（4.1%）で高く、10%超の減少であった被験者はプラセボ群 1 名（2.0%）、APR 20 BID 群 6 名（0.7%）、APR 30 BID 群 7 名（0.8%）であった。また、アプレミラスト投与期間で 10%超の減少であった被験者は APR 20 BID 群 59 名（6.2%）、APR 30 BID 群 65 名（6.8%）であった。

Table 175: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Weight % Change Category	Placebo[a]	APR 20 BID		APR 30 BID	
	Weeks 0 to 16[b]	Weeks 0 to 16[b]	Apremilast-exposure Period[c]	Weeks 0 to 16[b]	Apremilast-exposure Period[c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	m[d] = 665	m[d] = 868	m[d] = 956	m[d] = 857	m[d] = 957
< -20%	0	0	2 (0.2)	0	6 (0.6)
≥ -20% to < -10%	1 (0.2)	6 (0.7)	57 (6.0)	7 (0.8)	59 (6.2)
≥ -10% to < -5%	13 (2.0)	35 (4.0)	130 (13.6)	35 (4.1)	126 (13.2)
≥ -5% to < 0%	247 (37.1)	431 (49.7)	344 (36.0)	424 (49.5)	322 (33.6)
0%	118 (17.7)	122 (14.1)	47 (4.9)	111 (13.0)	55 (5.7)
> 0% to ≤ 5%	268 (40.3)	260 (30.0)	269 (28.1)	266 (31.0)	282 (29.5)
> 5% to ≤ 10%	15 (2.3)	13 (1.5)	73 (7.6)	10 (1.2)	77 (8.0)
> 10% to ≤ 20%	3 (0.5)	1 (0.1)	33 (3.5)	1 (0.1)	25 (2.6)
> 20%	0	0	1 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.5)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis.

[a] Placebo data are based on the Subjects as Initially Treated at Week 0 population, and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] For the Apremilast Subjects as Treated population, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included. The end-of-period value is the last postbaseline value (only through the Placebo-controlled Period for placebo-treated subjects), including data up to 28 days after the last dose of the investigational product but excluding the observational follow-up visit.

[c] For the Apremilast Subjects as Treated population, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposur e started are included. The end-of-period value is the last postbaseline value (while subjects were receiving apremilast), including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

[d] m = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value; percentages are based on m.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.32.1, Table 3.32.2.

2.1.5.16.2.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、プラセボ対照期間終了時の体重のベースラインからの平均変化量はプラセボ群で+ 0.11 kg であったのに対し、APR 20 BID 群で−1.01 kg、APR 30 BID 群で−1.21 kg であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.3.1）。プラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）の測定時期ごとのベースラインからの変化量及び変化率を、それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.3.1 及び Table 4.21.4.1 に示す。

アプレミラスト投与期間終了時のベースラインからの変化量は、APR 20 BID 群−0.95 kg、APR 30 BID 群−1.25 kg であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.3.2）。アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）の測定時期ごとのベースラインからの変化量及び変化率を、それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.3.2 及び Table 4.21.4.2 に示す。

プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率を、カテゴリー別にそれぞれ Table 176 及び Table 177 に示す。いずれの投与期間でもアプレミラストを投与された被験者のほとんどは変化率が 5%以内であったが、プラセボ対照期間で−10%以上−5%未満であった被験者の割合はプラセボ群（2.8%）より APR 20 BID 群（9.3%）及び APR 30 BID 群（11.3%）で高く、10%超の減少であった被験者はプラセボ群 8 名（0.6%）、APR 20 BID 群 17 名（1.9%）、APR 30 BID 群 23 名（1.5%）であった。また、アプレミラスト投与期間で 10%超の減少であった割合は APR 20 BID 群 5.2%、APR 30 BID 群 6.8%であった。

Table 176: プラセボ対照期間終了時の体重のベースラインからの変化率（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Weight % Change Category	Placebo n (%)	APR 20 BID n (%)	APR 30 BID n (%)	APR Total n (%)
Overall	m[a] = 1274	m[a] = 900	m[a] = 1541	m[a] = 2591
< -20%	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
≥ -20% to < -10%	7 (0.5)	16 (1.8)	22 (1.4)	38 (1.5)
≥ -10% to < -5%	36 (2.8)	84 (9.3)	174 (11.3)	263 (10.2)
≥ -5% to < 0%	478 (37.5)	393 (43.7)	729 (47.3)	1187 (45.8)
0%	156 (12.2)	101 (11.2)	159 (10.3)	280 (10.8)
> 0% to ≤ 5%	535 (42.0)	277 (30.8)	410 (26.6)	741 (28.6)
> 5% to ≤ 10%	52 (4.1)	26 (2.9)	37 (2.4)	66 (2.5)
> 10% to ≤ 20%	9 (0.7)	2 (0.2)	8 (0.5)	12 (0.5)
> 20%	0	0	1 (0.1)	1 (< 0.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily.
[a] m = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value; percentages are based on m.
Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for apremilast-treated subjects in these studies.
The end-of-period value is the last postbaseline value (only through the Placebo-controlled Period for placebo-treated subjects) including data up to 28 days after the last dose of investigational product but excluding the observational follow-up visit.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.1.1.

Table 177: アプレミラスト投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Weight % Change Category	APR 20 BID n (%)	APR 30 BID n (%)	APR Total n (%)
Overall	m[a] = 1386	m[a] = 2281	m[a] = 3932
< -20%	3 (0.2)	17 (0.7)	21 (0.5)
≥ -20% to < -10%	69 (5.0)	139 (6.1)	211 (5.4)
≥ -10% to < -5%	176 (12.7)	320 (14.0)	508 (12.9)
≥ -5% to < 0%	516 (37.2)	811 (35.6)	1440 (36.6)
0%	98 (7.1)	138 (6.0)	274 (7.0)
> 0% to ≤ 5%	399 (28.8)	629 (27.6)	1117 (28.4)
> 5% to ≤ 10%	87 (6.3)	159 (7.0)	253 (6.4)
> 10% to ≤ 20%	37 (2.7)	58 (2.5)	96 (2.4)
> 20%	1 (0.1)	10 (0.4)	12 (0.3)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily.
[a] m = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value; percentages are based on m.
Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, data collected in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.
The end-of-period value is the last postbaseline value (while subjects were receiving apremilast), including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.1.2.

2.1.5.16.2.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、投与期間（Week 0～16）終了時の体重のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群−0.20 kg、APR 20 BID 群−0.56 kg、APR 30 BID 群−0.86 kg であった。アプレミラスト投与期間終了時は APR 20 BID 群−0.68 kg、APR 30 BID 群−1.08 kg であった（Table 178）。

Table 178: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化量（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Time Point Treatment Group	n[a]	Baseline Mean ± SD	End of Period Mean ± SD	Change From Baseline (kg) Mean ± SD	 Median (Min, Max)
End of Period (PBC)[b]					
Placebo	84	68.51 ± 13.768	68.31 ± 13.363	-0.20 ± 2.368	0.00 (-9.4, 5.7)
APR 20 BID	85	71.21 ± 12.905	70.65 ± 12.854	-0.56 ± 2.193	-0.20 (-11.1, 6.8)
APR 30 BID	85	70.05 ± 12.980	69.19 ± 12.778	-0.86 ± 1.812	-0.70 (-8.5, 3.8)
End of Period (APR)[c]					
APR 20 BID	85	71.21 ± 12.905	70.53 ± 12.887	-0.68 ± 2.805	-0.60 (-10.0, 7.4)
APR 30 BID	85	70.05 ± 12.980	68.97 ± 13.499	-1.08 ± 2.703	-1.00 (-12.9, 5.4)

APR = apremilast exposure; APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; PBC = placebo-controlled; SD = standard deviation.

[a] At the end of period, n = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value.

[b] The last postbaseline value during the Placebo-controlled Period, including data up to 28 days after the last dose of investigational product but excluding the observational follow-up visit.

[c] The last postbaseline value during apremilast exposure, including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

Note: Includes data though Week 16 for placebo treated subjects. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.33.1.1.

Apremilast Subjects as Treated 集団の Week 52 の体重のベースラインからの変化量は、APR 20 BID 群では−0.61 kg で、APR 30 BID 群では−1.12 kg であった（Table 179）。

Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団での測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量を、それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.33.1.1 及び Table 5.33.1.2 に、Apremilast Subjects as Treated 集団の投与期間終了時のベースラインからの変化率を Figure 21 に示す。

Table 179: 測定時期ごとの体重のベースラインからの変化量（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Time Point Treatment Group	n[a]	Baseline Mean ± SD	Time Point Mean ± SD	Change From Baseline (kg) Mean ± SD	 Median (Min, Max)
Week 16					
APR 20 BID	105	69.77 ± 13.815	69.19 ± 13.880	-0.58 ± 2.229	-0.30 (-11.1, 6.8)
APR 30 BID	110	70.67 ± 13.091	69.84 ± 13.220	-0.83 ± 1.971	-0.85 (-8.5, 5.4)
Week 52					
APR 20 BID	92	70.35 ± 14.161	69.74 ±14.043	-0.61 ±2.678	-0.40 (-8.0, 6.2)
APR 30 BID	99	70.76 ± 13.196	69.64 ±13.741	-1.12 ±2.805	-1.30 (-10.5, 5.0)
End of Period[b]					
APR 20 BID	121	69.83 ± 13.458	69.18 ± 13.391	-0.65 ± 2.758	-0.50 (-10.0, 7.4)
APR 30 BID	120	70.54 ± 12.792	69.38 ± 13.244	-1.16 ± 2.805	-1.05 (-12.9, 5.4)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

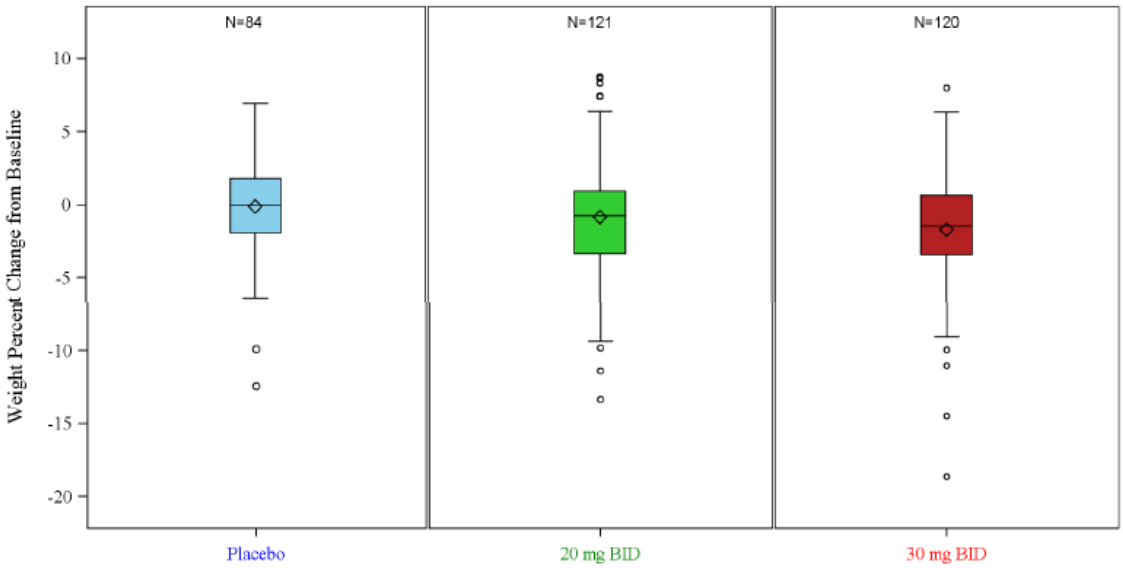
[a] At a post-baseline time point, n = number of subjects with a baseline value and a post-baseline value at the time point. At the end of period, n = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value.

[b] The last postbaseline value during apremilast exposure, including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast treatment started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.33.1.2.

Figure 21:投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）



20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg twice daily.
Note: Weight percent changes from baseline at the end of the Placebo-controlled Period were summarized for placebo subjects; weight percent changes from apremilast baseline to the end of the Apremilast-exposure Period were summarized for subjects in the 20 and 30 mg BID groups.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.33.2.1, Table 5.33.2.2.

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間の各終了時の体重のベースラインからの変化率を、カテゴリー別に Table 180 に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団及び Apremilast Subjects as Treated 集団でアプレミラストを投与された被験者のほとんどは、アプレミラストの曝露期間にかかわらず変化率が 5%以内であったが、−10%以上−5%未満であった被験者の割合はプラセボ群（3.6%）より APR 20 BID 群（4.1%）及び APR 30 BID 群（5.8%）で高く、10%超の減少であった被験者は各群 1 名ずつ（プラセボ群 1.2%、APR 20 BID 群 0.8%及び APR 30 BID 群 0.8%）であった。また、アプレミラスト投与期間で 10%超の減少であった被験者は APR 20 BID 群 2 名（1.7%）、APR 30 BID 群 3 名（2.5%）であった。

ベースラインの BMI が 18.5 kg/m^2 未満であった被験者は 8 名（プラセボ群 4 名、APR 30 BID 群 4 名）であった。このうち 7 名での変化率は、アプレミラストの曝露期間にかかわらず 5%以内であった。APR 30 BID 群の 1 名は体重がベースラインから 5%超（10%未満）減少した。この 76 歳女性はベースラインの体重が 44.2 kg、BMI が 17.8 kg/m^2 で、Week 68 の完了時の体重は 40.4 kg であった。体重減少は有害事象としては報告されず、明らかな臨床的影響は認められなかった。

Table 180: 投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Weight % Change Category	Placebo[a]	APR 20 BID		APR 30 BID	
	Weeks 0 to 16[b]	Weeks 0 to 16[b]	Apremilast-exposure Period[c]	Weeks 0 to 16[b]	Apremilast-exposure Period[c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	m[d] = 84	m[d] = 121	m[d] = 121	m[d] = 120	m[d] = 120
< -20%	0	0	0	0	0
≥ -20% to < -10%	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
≥ -10% to < -5%	3 (3.6)	5 (4.1)	12 (9.9)	7 (5.8)	14 (11.7)
≥ -5% to < 0%	31 (36.9)	58 (47.9)	56 (46.3)	78 (65.0)	62 (51.7)
0%	11 (13.1)	13 (10.7)	4 (3.3)	2 (1.7)	4 (3.3)
> 0% to ≤ 5%	33 (39.3)	41 (33.9)	40 (33.1)	30 (25.0)	34 (28.3)
> 5% to ≤ 10%	5 (6.0)	3 (2.5)	7 (5.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
> 10% to ≤ 20%	0	0	0	0	0
> 20%	0	0	0	0	0

APR = apremilast; APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily.

[a] Placebo data are based on the Subjects as Initially Treated at Week 0 population, and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] For the Apremilast Subjects as Treated population, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included. The end-of-period value is the last postbaseline value (only through the Placebo-controlled Period for placebo-treated subjects), including data up to 28 days after the last dose of the investigational product but excluding the observational follow-up visit.

[c] For the Apremilast Subjects as Treated population, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included. The end-of-period value is the last postbaseline value (while subjects were receiving apremilast), including data up to 28 days after the last dose of apremilast but excluding the observational follow-up visit.

[d] m = number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value; percentages are based on m.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.32.1, Table 5.32.3

2.1.5.17. 注目すべき有害事象及び SMQ/SCQ 解析の要約

中央判定による日和見感染、MACE 及び悪性腫瘍の解析の結果、アプレミラスト群の 100 人年ごとの EAIR はプラセボ群と大きな違いはなく、英国の CPRD 及び米国の MarketScan®のデータベース、論文で報告されている一般的な局面型乾癬及び PsA 患者での発現率より低かった。

中央判定していない自殺念慮、自殺行為、うつ病、血管炎、うっ血性心不全を含む心不全、頻脈性不整脈、肝機能に関する臨床検査値、徴候及び症状、急性腎不全、並びに胆石症及び胆嚢の症状についても、アプレミラスト投与によるリスク上昇は認められなかった。

過敏症については、アプレミラスト併合解析では 1 名にアプレミラストの再投与で過敏症の再発、別の 2 名でアナフィラキシー反応が発現し、国内 PSOR-011 試験では過敏症は発現しなかった。添付文書（案）では、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。

下痢、悪心、消化器痛及び腹痛、緊張性頭痛を含む頭痛、並びに上気道感染については、アプレミラスト併合解析でアプレミラスト投与との関連性が認められた。胃腸障害（主に下痢及び悪心）及び緊張性頭痛を含む頭痛の発現割合は APR 20 BID 群より APR 30 BID 群で高かった。上気道感染では APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で臨床的に意義のある差はなかった。また、これらのほとんどの事象は軽度～中等度であり、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった。国内 PSOR-011 試験での安全性プロファイルはアプレミラスト併合解析とおおむね同様であった。国内 PSOR-011 試験では上気道感染（PT）は発現しなかったが、鼻咽頭炎ではアプレミラスト投与との関連性が認められたものの、用量反応性は認められなかった。

体重変動については、アプレミラスト併合解析では体重減少の有害事象がわずかに認められ（1.5%）、国内 PSOR-011 試験では APR 20 BID 群の 1 名（0.8%）に体重減少の有害事象が発現した。また、中等度（5%超）の体重減少の発現割合はプラセボ群よりアプレミラスト群で高かった。

2.2. 叙述

評価資料とした臨床試験で発現した死亡及びその他の重篤な有害事象に関する叙述は 5.3.5.3.3 項に示す。

3. 臨床検査値の評価

定期的な血液学的検査及び血液生化学検査では、各パラメータの平均値、異常値を示した被験者の割合、及び顕著な異常値を示した被験者の割合に、アプレミラストとプラセボで差はなかった。また、長期投与時にも顕著な異常値はわずかで一過性であった。よって、アプレミラスト投与時に定期的な臨床検査は不要と考えられた。

3.1. 血液学的検査

3.1.1. PSOR Phase 3 併合解析

3.1.1.1. 経時的変化

PSOR Phase 3 併合解析での、血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.39.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 1.39.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

いずれの集団でも血液学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に重要ではなかった。血小板数のベースラインからの平均変化量は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のプラセボ対照期間終了時は、プラセボ群（0.5×10^9/L）より APR 30 BID 群（7.9×10^9/L）で大きく、また、アプレミラスト投与期間終了時は、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の APR 30 BID 群と Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群で同程度であった。

3.1.1.2. 被験者ごとの変化

PSOR Phase 3 併合解析での血液学的検査値のベースラインから投与期間終了時までのシフトテーブルを、ベースライン値のカテゴリー別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.40.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 1.40.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。プラセボ群と APR 30 BID 群に臨床的に意義のある差は認められなかった。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の APR 30 BID 群では、ヘモグロビン及びリンパ球数が、正常（ベースライン）から、各投与期間の終了時、特にアプレミラスト投与期間の終了時に基準外低値に変動する傾向が認められた。

3.1.1.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間に、血液学的検査で顕著な異常値はほとんど認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.1 及び Table 1.36.2）。

投与期間（Week 0～16）での顕著な異常値の発現割合は、ほとんどの検査項目でプラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.1）、異常値が最も多かった検査項目はリンパ球数（0.8×10^9/L 未満）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.2）。

血小板数の顕著な異常値は一過性（正常値又はベースライン値への回復）であり、再発はみられなかった。血小板数が 600×10^9/L 超を示した APR 30 BID 群の 5 名のうち 3 名は血小板数の異常値とは別の理由により試験を中止し、残りの 2 名は投与を継続して正常値又はベースライン値まで回復した。有害事象として報告された事象はなかった。

投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間にみられた血液学的検査の顕著な異常値について、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）にそれぞれ Table 181 及び Table 182 に示す。

いずれの投与期間及び投与群でも、ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者はほとんどいなかった。リンパ球数では、ベースライン値が正常で投与期間中に顕著な異常値（0.8×10^9/L 未満）となった被験者は他の項目より多く、投与期間（Week 0～16）での割合はプラセボ群（0.9%）と APR 30 BID 群（0.4%）で同程度であった。

Table 181: 投与期間（Week 0～16）の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PSOR Phase 3 併合解析）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Subjects as Initially Treated at Week 0			
	Placebo (N=418)		APR 30 BID (N=832)	
	Baseline Normal[b] n/m[c] (%)	Baseline Abnormal[b] n/m[c] (%)	Baseline Normal[b] n/m[c] (%)	Baseline Abnormal[b] n/m[c] (%)
Hemoglobin				
Male < 10.5 g/dL or female < 8.5 g/dL	0/371 (0)	3/31 (9.7)	0/748 (0)	2/67 (3.0)
Male > 18.5 g/dL or female > 17 g/dL	0/371 (0)	0/31 (0)	3/748 (0.4)	4/67 (6.0)
Lymphocytes				
< 0.8 x 10^9/L	3/348 (0.9)	9/54 (16.7)	3/764 (0.4)	6/50 (12.0)
Neutrophils				
< 1 x 10^9/L	0/357 (0)	0/45 (0)	0/734 (0)	0/80 (0)
Platelets				
> 600 x 10^9/L	0/374 (0)	1/27 (3.7)	0/759 (0)	0/56 (0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality of a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: For the Subjects as Initially Treated at Week 0 population, data up to the Week 16 visit are included. For the Apremilast Subjects as Treated population, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from Study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from Study Weeks 16 to 32 are included. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.37.1.

Table 182: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PSOR Phase 3 併合解析）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 30 BID			
	Subjects as Initially Treated at Week 0 (N=832)		Apremilast Subjects as Treated (N=1184)	
	Baseline Normal[b] n/m[c] (%)	Baseline Abnormal[b] n/m[c] (%)	Baseline Normal[b] n/m[c] (%)	Baseline Abnormal[b] n/m[c] (%)
Hemoglobin				
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	2/748 (0.3)	3/67 (4.5)	3/1076 (0.3)	6/89 (6.7)
Male > 18.5 g/dL or Female > 17 g/dL	4/748 (0.5)	5/67 (7.5)	5/1076 (0.5)	5/89 (5.6)
Lymphocytes				
< 0.8 x 10^9/L	12/764 (1.6)	10/50 (20.0)	18/1069 (1.7)	25/95 (26.3)
Neutrophils				
< 1 x 10^9/L	1/734 (0.1)	0/80 (0)	3/1052 (0.3)	0/112 (0)
Platelets				
> 600 x 10^9/L	2/759 (0.3)	3/56 (5.4)	2/1087 (0.2)	3/78 (3.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality of a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = Number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/Number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: For the Subjects as Initially Treated at Week 0 population, all data while subjects were exposed to apremilast are included. For the Apremilast Subjects as Treated population, all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started are included. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded. Data in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) from 28 days after initiating placebo until apremilast was resumed were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.37.2.

3.1.2. PsA Phase 3 併合解析

3.1.2.1. 経時的変化

PsA Phase 3 併合解析での血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.37.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.37.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの集団でも、ベースラインから投与期間終了時までの平均変化量は小さく臨床的に重要ではなく、また用量反応性は認められなかった。

3.1.2.2. 被験者ごとの変化

PsA Phase 3 併合解析でのベースラインから投与期間終了時までの血液学的検査値の推移を、ベースライン値のカテゴリー別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.38.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.38.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。プラセボ群とアプレミラスト群に臨床的に意義のある差又は傾向はみられなかった。

3.1.2.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間に、血液学的検査に顕著な異常値はほとんど認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.1 及び Table 3.34.1.1.2）。

投与期間（Week 0～16）での顕著な異常値の発現割合は、ほとんどの検査項目でプラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.1）、最も多くみられた顕著な異常値は、リンパ球数（0.8×10^9/L 未満）であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.2）。

投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間に認められた血液学的検査の顕著な異常値を、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）にそれぞれ Table 183 及び Table 184 に示す。いずれの投与期間及び投与群でも、ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者はほとんどいなかった。

リンパ球数が正常から投与期間中に 0.8×10^9/L 未満となった被験者の割合は、投与期間（Week 0～16）（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）ではプラセボ群（1.2%）と APR 30 BID 群（0.5%）は同程度で、APR 20 BID 群ではこのような被験者はおらず、アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）では APR 20 BID 群（3.7%）と APR 30 BID 群（3.2%）で同程度であった。

Table 183: 投与期間（Week 0～16）の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Placebo (N=671)		APR 20 BID (N=676)		APR 30 BID (N=672)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Hemoglobin						
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	0/569 (0)	3/90 (3.3)	0/597 (0)	3/63 (4.8)	0/595 (0)	1/62 (1.6)
Male > 18.5 g/dL or Female > 17 g/dL	0/569 (0)	0/90 (0)	1/597 (0.2)	1/63 (1.6)	0/595 (0)	1/62 (1.6)
Lymphocytes						
< 0.8 x 10^9/L	7/597 (1.2)	11/61 (18.0)	0/587 (0)	6/69 (8.7)	3/592 (0.5)	8/64 (12.5)
Neutrophils						
< 1 x 10^9/L	1/572 (0.2)	0/86 (0)	1/555 (0.2)	0/101 (0)	2/579 (0.3)	0/77 (0)
Platelets						
> 600 x 10^9/L	1/578 (0.2)	2/77 (2.6)	1/588 (0.2)	3/72 (4.2)	0/572 (0)	2/81 (2.5)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.2.1

Table 184: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 20 BID (N=972)		APR 30 BID (N=973)		APR Total (N=1945)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Hemoglobin						
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	6/858 (0.7)	4/97 (4.1)	10/859 (1.2)	10/97 (10.3)	16/1717 (0.9)	14/194 (7.2)
Male > 18.5 g/dL or Female > 17 g/dL	1/858 (0.1)	2/97 (2.1)	3/859 (0.3)	2/97 (2.1)	4/1717 (0.2)	4/194 (2.1)
Lymphocytes						
< 0.8 x 10^9/L	32/857 (3.7)	25/97 (25.8)	27/857 (3.2)	29/98 (29.6)	59/1714 (3.4)	54/195 (27.7)
Neutrophils						
< 1 x 10^9/L	8/814 (1.0)	1/140 (0.7)	10/850 (1.2)	0/105 (0)	18/1664 (1.1)	1/245 (0.4)
Platelets						
< 75 x 10^9/L	1/856 (0.1)	1/99 (1.0)	1/834 (0.1)	0/119 (0)	2/1690 (0.1)	1/218 (0.5)
> 600 x 10^9/L	3/856 (0.4)	10/99 (10.1)	6/834 (0.7)	11/119 (9.2)	9/1690 (0.5)	21/218 (9.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.2.2.

3.1.3. アプレミラスト併合解析

3.1.3.1. 経時的変化

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及びアプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）の血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.2.1.1 及び Table 4.22.2.1.2 に示す。いずれの投与期でも、血液学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく臨床的に重要ではなく、また用量反応性は認められなかった。

3.1.3.2. 被験者ごとの変化

アプレミラスト併合解析でのプラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間の血液学的検査値のベースラインから各投与期間終了時までの推移を、ベースライン値のカテゴリー別に、それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.3.1.1 及び Table 4.22.3.1.2 に示す。プラセボ群とアプレミラスト群に臨床的に意義のある差や傾向はみられなかった。

3.1.3.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

アプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間に、特定の血液学的検査に顕著な異常値はほとんど認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.1.1 及び Table 4.22.1.1.2）。

プラセボ対照期間では、血液学的検査での顕著な異常値の発現割合は、ほとんどの検査項目でアプレミラスト群でプラセボ群より低いか同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.1.1）、アプレミラスト投与期間でも同様の結果であった（Table 4.22.1.1.2）。

プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間での血液学的検査の顕著な異常値について、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）にそれぞれ Table 185 及び Table 186 に示す。いずれの投与期間でも、ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者はほとんどおらず、このような被験者の割合が最も高かった検査項目はリンパ球数（0.8×10^9/L 未満）であった。リンパ球数がベースラインの正常から顕著な異常値（0.8×10^9/L 未満）となった被験者の割合は、プラセボ対照期間ではアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められず（プラセボ群 1.4%、APR 20 BID 群 1.2%、APR 30 BID 群 0.9%）、アプレミラスト投与期間では APR 20 BID 群（3.2%）と APR 30 BID 群（2.3%）で同程度であった。

Table 185: プラセボ対照期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Placebo (N=1411)		APR 20 BID (N=999)		APR 30 BID (N=1668)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Hemoglobin						
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	0/1226 (0)	11/158 (7.0)	0/895 (0)	3/84 (3.6)	2/1494 (0.1)	3/143 (2.1)
Male > 18.5 g/dL or Female > 17 g/dL	1/1226 (0.1)	1/158 (0.6)	2/895 (0.2)	1/84 (1.2)	4/1494 (0.3)	6/143 (4.2)
Lymphocytes						
< 0.8 x 10^9/L	17/1253 (1.4)	28/129 (21.7)	11/890 (1.2)	17/88 (19.3)	13/1499 (0.9)	26/136 (19.1)
Neutrophils						
< 1 x 10^9/L	3/1219 (0.2)	1/163 (0.6)	2/827 (0.2)	1/151 (0.7)	2/1453 (0.1)	0/182 (0)
Platelets						
< 75 x 10^9/L	0/1255 (0)	0/125 (0)	0/880 (0)	0/98 (0)	0/1475 (0)	0/159 (0)
> 600 x 10^9/L	2/1255 (0.2)	5/125 (4.0)	1/880 (0.1)	9/98 (9.2)	2/1475 (0.1)	6/159 (3.8)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: The Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 were included for apremilast-treated subjects in these studies. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.2.1.

Table 186: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 20 BID (N=1450)		APR 30 BID (N=2357)		APR Total (N=4089)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Hemoglobin						
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	6/1286 (0.5)	8/138 (5.8)	15/2117 (0.7)	17/202 (8.4)	21/3660 (0.6)	25/361 (6.9)
Male > 18.5 g/dL or Female > 17 g/dL	2/1286 (0.2)	2/138 (1.4)	10/2117 (0.5)	7/202 (3.5)	14/3660 (0.4)	9/361 (2.5)
Lymphocytes						
< 0.8 x 10^9/L	42/1294 (3.2)	41/128 (32.0)	49/2102 (2.3)	62/215 (28.8)	98/3665 (2.7)	107/352 (30.4)
Neutrophils						
< 1 x 10^9/L	10/1219 (0.8)	3/203 (1.5)	13/2076 (0.6)	0/241 (0)	24/3564 (0.7)	3/453 (0.7)
Platelets						
< 75 x 10^9/L	1/1284 (0.1)	1/139 (0.7)	1/2097 (<0.1)	0/219 (0)	2/3646 (0.1)	1/371 (0.3)
> 600 x 10^9/L	3/1284 (0.2)	15/139 (10.8)	9/2097 (0.4)	18/219 (8.2)	13/3646 (0.4)	37/371 (10.0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, data collected in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.2.2.

3.1.4. 国内 PSOR-011 試験

3.1.4.1. 経時的変化

国内 PSOR-011 試験での血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.39.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.39.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの集団でも、ベースラインから投与期間終了時までの平均変化量は小さく臨床的に重要ではなく、また用量反応性は認められなかった。

3.1.4.2. 被験者ごとの変化

国内 PSOR-011 試験のベースラインから投与期間終了時までの血液学的検査値の推移を、ベースライン値のカテゴリー別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.40.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.40.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。臨床的に意義のある差又は傾向はみられなかった。

3.1.4.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Weefk 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.1.1［Subjects as Initially Treated at Week 0 集団］）及びアプレミラスト投与期間（Table 5.36.2.2［Apremilast Subjects as Treated 集団］）に、血液学的検査で顕著な異常値はほとんど認められなかった。

国内 PSOR-011 試験での血液学的検査の顕著な異常値を、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）に Table 187（投与期間［Week 0～16］）及び Table 188（アプレミラスト投与期間）に示す。いずれの投与期間及び投与群でも、ベースライン値が正常であった被験者で顕著な異常値はほとんど認められなかった。

Table 187: 投与期間（Week 0～16）の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Placebo (N=84)		APR 20 BID (N=85)		APR 30 BID (N=85)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Hemoglobin						
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	0/75 (0)	1/9 (11.1)	0/73 (0)	0/12 (0)	0/77 (0)	0/8 (0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.37.1.1.

Table 188: アプレミラスト投与期間の血液学的検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 20 BID (N=121)		APR 30 BID (N=120)		APR Total (N=241)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Hemoglobin						
Male < 10.5 g/dL or Female < 8.5 g/dL	2/105 (1.9)	0/16 (0)	0/109 (0)	1/11 (9.1)	2/214 (0.9)	1/27 (3.7)
Male > 18.5 g/dL or Female > 17 g/dL	0/105 (0)	0/16 (0)	1/109 (0.9)	0/11 (0)	1/214 (0.5)	0/27 (0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.37.2.2.

3.2. 血液生化学検査

3.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

3.2.1.1. 経時的変化

PSOR Phase 3 併合解析での血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.41.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 1.41.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの集団でも、血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に重要ではなかった。

3.2.1.2. 被験者ごとの変化

PSOR Phase 3 併合解析での、血液生化学検査値のベースラインから投与期間終了時までの推移を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.40.2.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 1.40.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。プラセボ群とアプレミラスト群で、臨床的に意義のある差は認められなかった。カルシウム（Ca）が正常から高値へ推移した被験者が、Subjects as Initially Treaeted at Week 0 集団（特にアプレミラスト投与期間終了時）及び Apremilast Subjests as Treated 集団の APR 30 BID 群で認められたが、マグネシウム及びリン酸ではこのような被験者はいずれの集団でも認められなかった。

ベースラインからの推移を、ALT は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.38.1.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.38.1.2（アプレミラスト投与期間）、AST は Table 1.38.2.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.38.2.2（アプレミラスト投与期間）に示す。

投与期間（Week 0～16）では、ALT 及び AST は APR 30 BID 群及びプラセボ群のいずれも 80%以上の被験者で ULN 以下であった（それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.38.1.1 及び Table 1.38.2.1）。Sujects as Initially Treated at Week 0 集団では、ベースライン値が ULN 以下で ULN の 2～3 倍に上昇した被験者の割合は、ALT ではプラセボ群 0.2%、APR 30 BID 群 0.6%、AST ではそれぞれ 0.5%、0.1%であり、ベースライン値が ULN 以下で ULN の 5～8 倍に上昇した被験者は AST で APR 30 BID 群の 1 名（0.1%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.38.1.1 及び Table 1.38.2.1）。また、Apremilast Subjects as Treated 集団（APR 30 BID 群）では、ベースライン値が ULN 以下で ULN の 2～3 倍に上昇した被験者の割合は ALT が 0.6%及び AST が 0.1%であり、そのほかベースライン値が ULN 以下で ULN の 5～8 倍に上昇した被験者は AST で APR 30 BID 群の 1 名（0.1%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.38.1.1 及び Table 1.38.2.1）。

アプレミラスト投与期間でも同様の結果であり、APR 30 BID 群の 70%を超える被験者では ALT 及び AST が ULN 以下であった（それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.38.1.2 及び Table 1.38.2.2）。

肝機能検査の顕著な異常値に関する評価は 2.7.4.3.2.1.4 項に示す。

3.2.1.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

PSOR Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間に、血液生化学検査で顕著な異常値はほとんど認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.1 及び Table 1.36.2）。

投与期間（Week 0～16）での顕著な異常値の発現割合は、プラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.1）、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.2）。また、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投

与期間のいずれでも、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値を示した被験者はいなかった。PSOR Phase 3 併合解析で認められた顕著な肝機能検査値異常を 2.7.4.3.2.1.4 項に示す。クレアチニンが ULN の 1.7 倍超となった割合は、投与期間（Week 0～16）の APR 30 BID 群で 0.1%であった。

血液生化学検査の顕著な異常値について、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.37.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.37.2（アプレミラスト投与期間）に示す。ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者は、いずれの投与期間でもほとんどいなかった。投与期間（Week 0～16）では、いずれの投与群でもこのような被験者の割合がリン酸（1.60 mmol/L 超）で他のパラメータより高く、プラセボ群 2.3%、APR 30 BID 群 2.2%であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.37.1）。Apremilast Subjects as Teated 集団でのアプレミラスト投与期間では、リン酸でベースライン値が正常で 1.60 mmol/L 超の異常値を示した被験者の割合は、APR 30 BID 群で 6.5%であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.37.2）。

3.2.1.4. 顕著な肝機能検査値異常

PSOR Phase 3 併合解析では、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値を示した被験者はいなかった。

投与期間（Week 0～16）では、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超を示した被験者の割合はプラセボ群（1.0%）と Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群（0.4%）で同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.1）、ビリルビンが ULN の 1.8 倍超を示した被験者の割合は、プラセボ群（0.2%）及び APR 30 BID 群（0.3%）で同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.1）。

アプレミラスト投与期間でも、ALT、AST 及びビリルビンで顕著な異常値を示した被験者の解析結果は同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.36.2）。顕著な肝機能検査異常値がみられたすべての被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 30 に示す。これらの被験者の多くでは、検査値の上昇は一過性及び無症候性であり、治験薬投与期間中に正常値に回復した。肝機能検査値が顕著に上昇した被験者の詳細は 2.7.4.3.2.3.4 項に示す。

3.2.2. PsA Phase 3 併合解析

3.2.2.1. 経時的変化

PsA Phase 3 併合解析での、血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.39.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.39.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの集団でも、血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に重要ではなかった。

3.2.2.2. 被験者ごとの変化

PsA Phase 3 併合解析での、血液生化学検査値のベースラインから投与期間終了時までの推移を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.40.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.40.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。臨床的に意義のある差又は傾向は認められなかった。

ベースラインからの推移を、ALT は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.35.1.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.35.1.2（アプレミラスト投与期間）、AST は Table 3.35.2.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.35.2.2（アプレミラスト投与期間）に示す。

投与期間（Week 0～16）では、アプレミラスト群及びプラセボ群のいずれも 80%を超える被験者で ALT 及び AST が ULN 以下であり（それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.35.1.1 及び Table 3.35.2.1）、アプレミラスト投与期間でもアプレミラストの両群の 70%を超える被験者で ALT 及び AST が ULN 以下であった（それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.35.1.2 及び Table 3.35.2.2）。

肝機能検査の顕著な異常値に関する評価は 2.7.4.3.2.2.4 項に示す。

3.2.2.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

PsA Phase 3 併合解析では、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間に、血液生化学検査に顕著な異常値はほとんど認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.1 及び Table 3.34.1.1.2）。

顕著な異常値の発現割合は、投与期間（Week 0～16）ではプラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.1）、アプレミラスト投与期間でも、投与期間（Week 0～16）と同様の結果であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.2）。

Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値の上昇は、投与期間（Week 0～16）でもアプレミラスト投与期間でもなかった。肝機能検査の顕著な異常値に関する評価は 2.7.4.3.2.2.4 項に示す。

投与期間（Week 0～16）でリン酸が 1.60 mmol/L 超となった被験者の割合は、プラセボ群 0.6%、APR 20 BID 群 0.3%、APR 30 BID 群 1.4%であった。カリウムでも顕著な異常値（5.5 mmol/L 超）がみられ、発現割合はプラセボ群 0.9%、APR 20 BID 群 1.5%、APR 30 BID 群 0.3%で、特定の傾向はみられなかった。

血液生化学検査の顕著な異常値について、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.2.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.34.1.2.2（アプレミラスト投与期間）に示す。いずれの投与期間でも、ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者はほとんど認められず、このような被験者の割合が高かった検査項目は投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間ともにトリグリセリド（3.4 mmol/L 超）であった。

3.2.2.4. 顕著な肝機能検査値異常

PsA Phase 3 併合解析では、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値を示した被験者はいなかった。

投与期間（Week 0～16）では、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団で ALT 又は AST が ULN の 3 倍超を示した被験者の割合は、プラセボ群（0.3%）及びアプレミラスト合計（0.5%）で同程度であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.1）。ビリルビンが ULN の 1.8 倍超となった被験者の割合は、投与期間（Week 0～16）ではプラセボ群 0%及びアプレミラスト合計 0.2%であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.1）。

アプレミラスト投与期間でも、ALT、AST 及びビリルビンで顕著な異常値を示した被験者の割合は同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.34.1.1.2）。顕著な肝機能検査異常値がみられたすべての被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 30 に示す。これらの被験者の多くでは、検査値の上昇は一過性及び無症候性であり、治験薬投与期間中に正常値に回復した。肝機能検査値が顕著に上昇した被験者の詳細は 2.7.4.3.2.3.4 項に示す。

3.2.3. アプレミラスト併合解析

3.2.3.1. 経時的変化

アプレミラスト併合解析での血液生化学検査値の解析結果は、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析と同様の結果であった。特に、プラセボ対照期間（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.3.2.1）及びアプレミラスト投与期間（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.3.2.2）のベースラインからの平均変化量は小さかった。用量反応性は認められなかった。

3.2.3.2. 被験者ごとの変化

アプレミラスト併合解析での血液生化学検査値のベースラインからの推移は、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析と同様の結果であった。プラセボ対照期間（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.4.2.1）及びアプレミラスト投与期間（Table 4.22.4.2.2）のいずれでも、臨床的に意義のある差又は傾向は認められなかった。

3.2.3.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

アプレミラスト併合解析で認められた血液生化学検査の顕著な異常値は、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase3 併合解析と同様の結果であった。プラセボ対照期間（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.1.1）及びアプレミラスト投与期間（Table 4.22.1.1.2）のいずれでも、血液生化学検査の顕著な異常値はほとんど認められなかった。

プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間の血液生化学検査に、臨床的に意義のあるアプレミラスト投与との関連性は認められなかった。いずれの投与期でも、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値の上昇を示した被験者はいなかった。

肝機能検査の顕著な異常値に関する評価は 2.7.4.3.2.3.4 項に示す。

血液生化学検査の顕著な異常値について、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）に、Table 189（プラセボ対照期間）及び Table 190（アプレミラスト投与期間）に示す。ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者はほとんどいなかった。

Table 189: プラセボ対照期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Placebo (N=1411)		APR 20 BID (N=999)		APR 30 BID (N=1668)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
ALT (U/L)						
> 3 X ULN	3/1267 (0.2)	3/123 (2.4)	1/895 (0.1)	2/93 (2.2)	3/1487 (0.2)	6/156 (3.8)
AST (U/L)						
> 3 X ULN	5/1298 (0.4)	3/91 (3.3)	0/935 (0)	2/53 (3.8)	3/1515 (0.2)	2/127 (1.6)
Bilirubin (μmol/L)						
> 1.8 X ULN	0/1360 (0)	1/30 (3.3)	1/966 (0.1)	2/22 (9.1)	0/1613 (0)	4/30 (13.3)
Blood urea nitrogen						
> 15 mmol/L	0/1289 (0)	3/101 (3.0)	1/926 (0.1)	0/62 (0)	0/1520 (0)	2/123 (1.6)
Calcium						
< 1.8 mmol/L	1/1354 (0.1)	0/36 (0)	1/953 (0.1)	0/35 (0)	0/1597 (0)	1/46 (2.2)
> 3 mmol/L	0/1354 (0)	0/36 (0)	1/953 (0.1)	0/35 (0)	0/1597 (0)	0/46 (0)
Cholesterol						
> 7.8 mmol/L	2/683 (0.3)	27/524 (5.2)	0/434 (0)	26/396 (6.6)	1/868 (0.1)	26/730 (3.6)
Creatinine (μmol/L)						
> 1.7 X ULN	0/1296 (0)	2/94 (2.1)	0/903 (0)	0/85 (0)	2/1516 (0.1)	1/127 (0.8)
Gamma glutamyl transferase (U/L)						
> 3 X ULN	0/202 (0)	9/40 (22.5)	0/194 (0)	2/44 (4.5)	0/74 (0)	0/13 (0)
Glucose						
< 2.8 mmol/L	4/1263 (0.3)	0/127 (0)	1/901 (0.1)	0/87 (0)	4/1490 (0.3)	0/153 (0)
> 13.9 mmol/L	4/1263 (0.3)	12/127 (9.4)	2/901 (0.2)	12/87 (13.8)	5/1490 (0.3)	19/153 (12.4)
Hemoglobin A1C						
> 9%	0/823 (0)	4/98 (4.1)	0/495 (0)	4/58 (6.9)	1/1189 (0.1)	4/138 (2.9)
Magnesium						
> 1.2 mmol/L	2/1361 (0.1)	0/29 (0)	2/969 (0.2)	0/19 (0)	0/1610 (0)	0/33 (0)
Phosphate						
< 0.64 mmol/L	15/1342 (1.1)	8/48 (16.7)	7/949 (0.7)	3/39 (7.7)	3/1578 (0.2)	11/65 (16.9)
> 1.60 mmol/L	18/1342 (1.3)	0/48 (0)	11/949 (1.2)	1/39 (2.6)	35/1578 (2.2)	1/65 (1.5)
Potassium						
< 3.0 mmol/L	0/1348 (0)	2/41 (4.9)	0/955 (0)	0/33 (0)	0/1587 (0)	1/55 (1.8)
> 5.5 mmol/L	13/1348 (1.0)	5/41 (12.2)	17/955 (1.8)	4/33 (12.1)	11/1587 (0.7)	0/55 (0)
Sodium						
< 130 mmol/L	1/1377 (0.1)	0/13 (0)	1/972 (0.1)	1/16 (6.3)	0/1622 (0)	2/21 (9.5)
> 150 mmol/L	2/1377 (0.1)	1/13 (7.7)	2/972 (0.2)	0/16 (0)	7/1622 (0.4)	0/21 (0)

Table 189: プラセボ対照期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）（つづき）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Placebo (N=1411)		APR 20 BID (N=999)		APR 30 BID (N=1668)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Triglycerides						
> 3.4 mmol/L	19/721 (2.6)	112/486 (23.0)	17/508 (3.3)	85/322 (26.4)	18/895 (2.0)	158/703 (22.5)
Urate						
Male > 590 μmol/L or Female > 480 μmol/L	8/1248 (0.6)	43/142 (30.3)	6/896 (0.7)	25/92 (27.2)	9/1454 (0.6)	48/189 (25.4)

ALT = alanine aminotransferase; APR = apremilast; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety; ULN = upper limit of normal.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: The Placebo-controlled Period includes data collected during the placebo-controlled period of each study. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early whereas data up to Week 24 were included for apremilast-treated subjects in these studies. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.2.1.

Table 190: アプレミラスト投与期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 20 BID (N=1450)		APR 30 BID (N=2357)		APR Total (N=4089)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
ALT						
> 3 X ULN	14/1300 (1.1)	3/133 (2.3)	24/2098 (1.1)	12/226 (5.3)	40/3651 (1.1)	16/387 (4.1)
Alkaline phosphatase						
> 400 U/L	2/1389 (0.1)	0/44 (0)	0/2244 (0)	0/79 (0)	2/3905 (0.1)	1/132 (0.8)
AST						
> 3 X ULN	16/1353 (1.2)	4/80 (5.0)	25/2144 (1.2)	12/179 (6.7)	44/3768 (1.2)	17/269 (6.3)
Bilirubin						
> 1.8 X ULN	3/1403 (0.2)	3/30 (10.0)	2/2282 (0.1)	8/42 (19.0)	6/3958 (0.2)	11/80 (13.8)
Blood urea nitrogen						
> 15 mmol/L	1/1346 (0.1)	1/87 (1.1)	4/2160 (0.2)	4/164 (2.4)	5/3781 (0.1)	5/257 (1.9)
Calcium						
< 1.8 mmol/L	4/1392 (0.3)	0/41 (0)	3/2261 (0.1)	1/63 (1.6)	8/3920 (0.2)	1/118 (0.8)
> 3 mmol/L	1/1392 (0.1)	1/41 (2.4)	0/2261 (0)	2/63 (3.2)	2/3920 (0.1)	3/118 (2.5)
Cholesterol						
> 7.8 mmol/L	7/647 (1.1)	58/580 (10.0)	7/1252 (0.6)	78/1032 (7.6)	18/1967 (0.9)	138/1632 (8.5)
Creatinine						
> 1.7 X ULN	2/1309 (0.2)	5/124 (4.0)	4/2148 (0.2)	12/176 (6.8)	6/3724 (0.2)	17/314 (5.4)
Gamma glutamyl transferase (U/L)						
> 3 X ULN	1/259 (0.4)	6/60 (10.0)	0/103 (0)	3/19 (15.8)	1/599 (0.2)	16/123 (13.0)
Glucose						
< 2.8 mmol/L	5/1308 (0.4)	3/125 (2.4)	22/2092 (1.1)	2/232 (0.9)	27/3647 (0.7)	5/391 (1.3)
> 13.9 mmol/L	14/1308 (1.1)	21/125 (16.8)	22/2092 (1.1)	48/232 (20.7)	37/3647 (1.0)	73/391 (18.7)
Hemoglobin A1C						
> 9%	0/767 (0)	12/85 (14.1)	2/1721 (0.1)	19/206 (9.2)	2/2488 (0.1)	31/291 (10.7)
Lactate dehydrogenase (U/L)						
> 3 X ULN	0/1382 (0)	0/51 (0)	0/2254 (0)	0/69 (0)	1/3902 (<0.1)	0/135 (0)
Magnesium						
> 1.2 mmol/L	2/1404 (0.1)	0/29 (0)	2/2272 (0.1)	0/52 (0)	4/3953 (0.1)	0/85 (0)
Phosphate						
< 0.64 mmol/L	18/1372 (1.3)	10/61 (16.4)	34/2231 (1.5)	21/93 (22.6)	53/3875 (1.4)	32/163 (19.6)
> 1.60 mmol/L	50/1372 (3.6)	2/61 (3.3)	128/2231 (5.7)	4/93 (4.3)	185/3875 (4.8)	6/163 (3.7)

Table 190: アプレミラスト投与期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 20 BID (N=1450)		APR 30 BID (N=2357)		APR Total (N=4089)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
Potassium						
< 3.0 mmol/L	3/1386 (0.2)	1/47 (2.1)	3/2246 (0.1)	4/77 (5.2)	7/3911 (0.2)	5/126 (4.0)
> 5.5 mmol/L	46/1386 (3.3)	9/47 (19.1)	59/2246 (2.6)	5/77 (6.5)	109/3911 (2.8)	14/126 (11.1)
Sodium						
< 130 mmol/L	5/1412 (0.4)	1/21 (4.8)	6/2294 (0.3)	3/30 (10.0)	11/3985 (0.3)	4/53 (7.5)
> 150 mmol/L	12/1412 (0.8)	2/21 (9.5)	15/2294 (0.7)	3/30 (10.0)	35/3985 (0.9)	5/53 (9.4)
Triglycerides						
> 3.4 mmol/L	62/767 (8.1)	189/460 (41.1)	82/1275 (6.4)	418/1009 (41.4)	159/2118 (7.5)	615/1481 (41.5)
Urate						
Male > 590 µmol/L or Female > 480 µmol/L	27/1297 (2.1)	47/136 (34.6)	42/2077 (2.0)	93/247 (37.7)	70/3630 (1.9)	145/408 (35.5)

ALT = alanine aminotransferase; APR = apremilast; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety; ULN = upper limit of normal.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, data collected in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.2.2.

3.2.3.4. 顕著な肝機能検査値異常

アプレミラスト併合解析では、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値を示した被験者はいなかった。

プラセボ対照期間では、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった被験者の割合は、プラセボ群（0.7%）及び Subjects as Initially Treated at Week 0 集団のアプレミラスト合計（0.7%）で同程度であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.1.1）、ビリルビンが ULN の 1.8 倍超となった被験者の割合も両者で同程度であった（それぞれ 0.1%及び 0.2%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.1.1）。

アプレミラスト投与期間でも、ALT、AST 及びビリルビンで顕著な異常値を示した被験者の解析結果は同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.22.1.1.2）。顕著な肝機能検査異常値を示した被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 30 に示す。これらの被験者の多くでは、肝機能検査値の上昇は一過性及び無症候性であり、治験薬投与期間中に正常値に回復しており、また、ほとんどの被験者はリスク因子（アルコール摂取、併用薬、併存疾患）を有していた。

ALT 又は AST がアプレミラスト投与期間に ULN の 8 倍超となった被験者は、PSOR Phase 3 併合解析の 2 名及び PsA Phase 3 併合解析の 6 名であった（2.7.4.9 項 Table 30）。PSOR Phase 3 併合解析の被験者番号 PSOR-008-0051011（APR 30 BID 群）では AST が ULN の 16 倍に上昇し、被験者番号 PSOR-008-1061006（APR 30 BID 群）では ALT が ULN の 8 倍に上昇したが、いずれもビリルビンの上昇はなく、一過性及び無症候性であり、治験薬投与期間中に正常値に回復した。

PsA Phase 3 併合解析の 6 名のうち 5 名は ALT と AST のいずれも ULN の 8 倍を超えており、被験者番号 PSA-004-4211029 では ALT が ULN の 11.5 倍、AST が ULN の 16.7 倍、被験者番号 PSA-004-4261006 ではそれぞれ 14.7 倍及び 9.3 倍、被験者番号 PSA-005-0385018 では 12.3 倍及び 17.4 倍、被験者番号 PSA 005-4275009 では 18.7 倍及び 9.7 倍、被験者番号 PSA-005-9065004 では 11.1 倍及び 12 倍となった（2.7.4.9 項 Table 30）。これらの事象はすべて一過性及び無症候性であり、回復した。5 名のうち 4 名では治験薬の投与を中止しなかった。治験薬投与を中止した 1 名（被験者番号 PSA-005-0385018）は、アプレミラスト初回投与前に ALT 及び AST が最高値を示し、その後、徐々にベースライン値に回復した。本事象は重篤な有害事象として報告された。また、ALT と AST のいずれも ULN の 8 倍を超えた残りの 1 名（被験者番号 PSA-005-9155011）では、AST が ULN の 15.4 倍に上昇した。

3.2.4. 国内 PSOR-011 試験

3.2.4.1. 経時的変化

国内 PSOR-011 試験での血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.41.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.41.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの集団でも、血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量は小さく、臨床的に意義のあるものではなかった。

3.2.4.2. 被験者ごとの変化

国内 PSOR-011 試験での血液生化学検査値のベースラインから投与期間終了時までの推移を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.40.2.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.40.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。臨床的に意義のある差や傾向はみられなかった。

ベースラインからの推移を、ALT は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.38.1.1.1（投与期間［Week 0～16］、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.38.1.2（アプレミラスト投

与期間、Apremilast Subjects as Treated 集団）、AST は Table 5.38.2.1.1（投与期間［Week 0～16］、Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.38.2.2（アプレミラスト投与期間、Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。投与期間（Week 0～16）では、アプレミラスト群及びプラセボ群のいずれも約 80%の被験者で ALT 及び AST が ULN 以下であり（それぞれ 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.38.1.1.1 及び Table 5.38.2.1.1）、アプレミラスト投与期間でも 75%を超える被験者で ALT 及び AST が ULN 以下であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.38.1.2 及び Table 5.38.2.2）。

肝機能検査の顕著な異常値に関する評価は 2.7.4.3.2.4.4 項に示す。

3.2.4.3. 臨床的に重要な臨床検査値異常

国内 PSOR-011 試験では、投与期間（Week 0～16）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.1.1［Subjects as Initially Treated at Week 0 集団］）及びアプレミラスト投与期間（Table 5.36.2.2［Apremilast Subjects as Treated 集団］）に、血液生化学検査で顕著な異常値はほとんど認められなかった。

投与期間（Week 0～16）の顕著な異常値の発現割合は、プラセボを投与された被験者とアプレミラストを投与された被験者で同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.1.1）。また、アプレミラスト投与期間でも、投与期間（Week 0～16）と同様の結果であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.2.2）。Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値はなかった。肝機能検査の顕著な異常値に関する評価は 2.7.4.3.2.4.4 項に示す。

血液生化学検査の顕著な異常値について、ベースライン値のカテゴリー別（正常／異常）に Table 191（投与期間［Week 0～16］：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 192（アプレミラスト投与期間：Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの投与期間でも、ベースライン値が正常で顕著な異常値を示した被験者はほとんど認められず、このような被験者の割合が高かった検査項目は、投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間ともにトリグリセリド（> 301.15 mg/dL、非絶食下）であった。

Table 191: 投与期間（Week 0～16）の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	Placebo (N=84)		APR 20 BID (N=85)		APR 30 BID (N=85)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
ALT (U/L)						
> 3 X ULN	0/76 (0)	0/8 (0)	0/78 (0)	0/7 (0)	1/77 (1.3)	0/8 (0)
Alkaline phosphatase (U/L)						
> 400	0/72 (0)	5/12 (41.7)	1/78 (1.3)	1/7 (14.3)	1/76 (1.3)	4/9 (44.4)
AST (U/L)						
> 3 X ULN	0/77 (0)	0/7 (0)	0/76 (0)	0/9 (0)	1/79 (1.3)	0/6 (0)
Bilirubin (mg/dL)						
> 1.8 X ULN	1/83 (1.2)	0/1 (0)	0/82 (0)	1/3 (33.3)	0/79 (0)	2/6 (33.3)
Cholesterol (mg/dL)						
> 301.62	0/67 (0)	2/17 (11.8)	0/63 (0)	0/22 (0)	0/63 (0)	0/22 (0)
Glucose (mg/dL)						
> 250.41	0/56 (0)	3/28 (10.7)	0/51 (0)	1/34 (2.9)	0/60 (0)	3/25 (12.0)
Hemoglobin A1C %						
> 9	0/76 (0)	2/8 (25.0)	0/75 (0)	0/10 (0)	0/75 (0)	0/10 (0)
Phosphate (mg/dL)						
< 1.98	1/79 (1.3)	3/5 (60.0)	1/74 (1.4)	2/11 (18.2)	0/74 (0)	1/11 (9.1)
> 4.96	1/79 (1.3)	0/5 (0)	1/74 (1.4)	0/11 (0)	0/74 (0)	0/11 (0)
Potassium (meq/L)						
< 3.0	0/82 (0)	0/2 (0)	0/83 (0)	1/2 (50.0)	0/84 (0)	0/1 (0)
Triglycerides (mg/dL)						
> 301.15	6/58 (10.3)	9/26 (34.6)	4/48 (8.3)	14/37 (37.8)	2/50 (4.0)	19/35 (54.3)
Urate (mg/dL)						
Male > 9.92 or Female > 8.07	0/60 (0)	4/24 (16.7)	0/70 (0)	1/15 (6.7)	0/54 (0)	1/31 (3.2)

ALT = alanine aminotransferase; APR = apremilast; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety; ULN = upper limit of normal.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.
[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.
Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.37.1.1.

Table 192: アプレミラスト投与期間の血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合（ベースライン値のカテゴリー別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Laboratory Parameter Criteria[a]	APR 20 BID (N=121)		APR 30 BID (N=120)		APR Total (N=241)	
	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]	Baseline Normal[b]	Baseline Abnormal[b]
	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)	n/m[c] (%)
ALT (U/L)						
> 3 X ULN	1/111 (0.9)	0/10 (0)	1/109 (0.9)	0/11 (0)	2/220 (0.9)	0/21 (0)
Alkaline phosphatase (U/L)						
> 400	2/111 (1.8)	4/10 (40.0)	4/108 (3.7)	7/12 (58.3)	6/219 (2.7)	11/22 (50.0)
AST (U/L)						
> 3 X ULN	1/110 (0.9)	0/11 (0)	1/111 (0.9)	0/9 (0)	2/221 (0.9)	0/20 (0)
Bilirubin (mg/dL)						
> 1.8 X ULN	2/118 (1.7)	1/3 (33.3)	0/113 (0)	2/7 (28.6)	2/231 (0.9)	3/10 (30.0)
Calcium (mg/dL)						
< 7.21	0/120 (0)	0/1 (0)	1/118 (0.8)	0/2 (0)	1/238 (0.4)	0/3 (0)
Cholesterol (mg/dL)						
> 301.62	1/93 (1.1)	1/28 (3.6)	0/93 (0)	1/27 (3.7)	1/186 (0.5)	2/55 (3.6)
Creatinine (mg/dL)						
> 1.7 X ULN	0/109 (0)	1/12 (8.3)	0/107 (0)	0/13 (0)	0/216 (0)	1/25 (4.0)
Glucose (mg/dL)						
> 250.41	0/75 (0)	6/46 (13.0)	0/85 (0)	5/35 (14.3)	0/160 (0)	11/81 (13.6)
Hemoglobin A1C (%)						
> 9	0/108 (0)	2/13 (15.4)	0/107 (0)	1/13 (7.7)	0/215 (0)	3/26 (11.5)
Phosphate (mg/dL)						
< 1.98	2/107 (1.9)	4/14 (28.6)	2/105 (1.9)	2/15 (13.3)	4/212 (1.9)	6/29 (20.7)
> 4.96	1/107 (0.9)	0/14 (0)	1/105 (1.0)	0/15 (0)	2/212 (0.9)	0/29 (0)
Potassium (meq/L)						
< 3.0	0/119 (0)	1/2 (50.0)	0/119 (0)	0/1 (0)	0/238 (0)	1/3 (33.3)
Sodium (meq/L)						
< 130	1/120 (0.8)	0/1 (0)	0/117 (0)	0/3 (0)	1/237 (0.4)	0/4 (0)
Triglycerides (mg/dL)						
> 301.15	6/71 (8.5)	27/50 (54.0)	6/66 (9.1)	35/54 (64.8)	12/137 (8.8)	62/104 (59.6)
Urate (mg/dL)						
Male > 9.92 or Female > 8.07	1/98 (1.0)	6/23 (26.1)	1/79 (1.3)	4/41 (9.8)	2/177 (1.1)	10/64 (15.6)

ALT = alanine aminotransferase; APR = apremilast; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; SAP = Statistical Analysis Plan; SCS = Summary of Clinical Safety; ULN = upper limit of normal.

[a] If no subject met the criteria for a marked abnormality for a specific laboratory parameter, that parameter is not presented in this table. Criteria for marked abnormalities are provided in the SCS SAP.

[b] The Baseline Abnormal (Normal) category consists of subjects whose baseline value is low (not low) for criteria concerning low values and of subjects whose baseline value is high (not high) for criteria concerning high values; both low and high are relative to the laboratory normal range.

[c] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.37.2.2.

3.2.4.4. 顕著な肝機能検査値異常

国内 PSOR-011 試験では、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値を示した被験者はいなかった。

投与期間（Week 0～16）の Subjects as Initially Treated at Week 0 集団で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超となった被験者はプラセボ群及び APR 20 BID 群では認められず、APR 30 BID 群で 1 名（1.2%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.1.1）。ビリルビンが ULN の 1.8 倍超となった被験者の割合は、プラセボ群（1.2%）、APR 20 BID 群（1.2%）及び APR 30 BID 群（2.4%）で同程度であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.1.1）。

アプレミラスト投与期間でも ALT、AST 及びビリルビンが顕著な異常値を示した被験者の解析結果は同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.36.2.2）。国内 PSOR-011 試験で顕著な肝機能検査値異常を示した被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 31 に示す。これらの被験者の多くでは、検査値の上昇は一過性及び無症候性であり、治験薬投与期間中に正常値へ回復した。

3.3. 尿検査

尿検査は、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析、アプレミラスト併合解析の対象となった試験及び国内 PSOR-011 試験で評価した。試験ごとの評価結果は治験総括報告書に示す。併合解析では評価しなかったが、各試験で尿検査にアプレミラスト投与との関連性は認められなかった。国内 PSOR-011 試験でも同様に、尿検査に臨床的に意義のある異常は認められなかった。

3.4. 臨床検査の結論

臨床検査として、血液学的及び血液生化学検査（血液生化学、全血算、尿検査）等を評価した。いずれの検査項目でも、平均値及び投与中に異常値／顕著な異常値を示した被験者の割合に、プラセボとアプレミラストで差はなかった。アプレミラストを長期投与された被験者でも顕著な異常変動はほとんどなく、一過性であった。ベースライン値が正常であった被験者よりも異常であった被験者で顕著な異常値を示した割合は高かった。また、Hy's Law 基準を満たす肝機能検査値の上昇を示した被験者はおらず、血液学的検査では骨髄抑制は認められなかった。これらの結果から、アプレミラスト使用時に定期的な臨床検査は不要と考えられる。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

以下に記述するように、いずれの試験でもバイタルサインにプラセボ群及びアプレミラスト群で臨床的に意義のある差はみられなかった。

4.1.1. PSOR Phase 3 併合解析

4.1.1.1. 経時的変化

PSOR Phase 3 併合解析での、バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.34.1（Subject as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 1.34.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの集団でもバイタルサインの平均値は正常であった。

Subject as Initially Treated at Week 0 集団での収縮期血圧のベースラインから平均変化量は、プラセボ対照期間終了時ではプラセボ群−1.2 mmHg、APR 30 BID 群−0.1 mmHg であり、アプレミラスト投与期間終了時は APR 30 BID 群で−0.3 mmHg であった。拡張期血圧は、プラセボ対照期間終了時にそれぞれ−0.6 mmHg 及び−0.9 mmHg で、アプレミラスト投与期間終了時は−0.9 mmHg であった。また、脈拍数は、プラセボ対照期間終了時では 0.6 bpm 及び 1.0 bpm で、アプレミラスト投与期間終了時は 0.5 bpm であった。

Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群では、アプレミラスト投与期間終了時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量はそれぞれ−0.2 mmHg 及び−0.8 mmHg で、脈拍数の平均変化量は 0.6 bpm であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.34.2）。

4.1.1.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル）

PSOR Phase 3 併合解析の Subject as Initially Treated at Week 0 集団での、ベースラインからプラセボ対照期間終了時及びアプレミラスト投与期間終了時までの収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のシフトテーブルを 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.35.1 に、Apremilast Subjects as Treated 集団でのベースラインからアプレミラスト投与期間終了時までの推移を Table 1.35.2 に示す。臨床的に意義のある差や傾向は認められなかった。

血圧上昇の有害事象は、投与期間（Week 0～16）ではプラセボ群の 1 名に発現し、APR 30 BID 群では発現せず（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.14.1）、アプレミラスト投与期間では Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群の 2 名に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解 Table 1.14.3）。

4.1.2. PsA Phase 3 併合解析

4.1.2.1. 経時的変化

PsA Phase 3 併合解析での、バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.36.1.1（Subject as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.36.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間を通して、バイタルサインの平均値は正常であった。また、いずれのパラメータでも、ベースラインからの平均変化量は投与群間でおおむね一致しており、用量反応性は認められなかった。

血圧は、Subject as Initially Treated at Week 0 集団でのプラセボ対照期間終了時のベースラインからの平均変化量は 3 群で−0.3～−0.9 mmHg（収縮期）及び−0.1～−0.9 mmHg（拡張期）で（5.3.5.3.3 項 安

全性併合解析 Table 3.36.1.1）、アプレミラスト投与期間終了時には APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で−0.3～−0.5 mmHg（収縮期）及び−0.8～−1.3 mmHg（拡張期）であった。また、Apremilast Subjects as Treated 集団でのアプレミラスト投与期間終了時には、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でそれぞれ−0.1～0.4 mmHg 及び−0.9～−1.2 mmHg であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.36.1.2）。

4.1.2.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル）

PsA Phase 3 併合解析でのバイタルサインのベースラインから投与期間終了時までのシフトテーブルを、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.36.2.1（Subject as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 3.36.2.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。臨床的に意義のある差や傾向は認められなかった。

4.1.3. アプレミラスト併合解析

4.1.3.1. 経時的変化

アプレミラスト併合解析でのバイタルサインのベースラインからの変化量は、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析と同様であり、プラセボ対照期間（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.5.1）及びアプレミラスト投与期間（Table 4.21.5.2）を通して、バイタルサインの平均値は正常であった。また、いずれのパラメータでも、ベースラインからの平均変化量は投与群で同程度であり、用量反応性は認められなかった。

4.1.3.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル）

アプレミラスト併合解析でのバイタルサインのベースラインから投与期間終了時までのシフトテーブルを、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.21.6.1（Subject as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 4.21.6.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。臨床的に意義のある差や傾向は認められなかった。

4.1.4. 国内 PSOR-011 試験

4.1.4.1. 経時的変化

国内 PSOR-011 試験でのバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.34.1（Subject as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.34.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。投与期間（Week 0～16）及びアプレミラスト投与期間を通して、バイタルサインの平均値は正常であった。いずれのパラメータでも、ベースラインからの平均変化量は投与群間でほぼ一致しており、用量反応性は認められなかった。

血圧は、Subject as Initially Treated at Week 0 集団で、投与期間（Week 0～16）終了時のベースラインからの平均変化量は 3 群で−0.7～−3.3 mmHg（収縮期）及び−1.4～−2.3 mmHg（拡張期）で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.34.1）、アプレミラスト投与期間終了時は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で−2.0～−4.6 mmHg（収縮期）及び−1.3～−3.7 mmHg（拡張期）であった。また、Apremilast Subjects as Treated 集団でのアプレミラスト投与期間終了時にはそれぞれ−1.6～−3.8 mmHg 及び−1.0～−2.9 mmHg であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.34.2）。

4.1.4.2. ベースラインからの推移（シフトテーブル）

国内 PSOR-011 試験でのバイタルサインのベースラインから投与期間終了時までのシフトテーブルを、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.35.1（Subject as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table

5.35.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。臨床的に意義のある差や傾向は認められなかった。

4.1.5. 結論

アプレミラストの臨床試験を通じて、バイタルサインにプラセボとアプレミラストで臨床的に重要な差は認めらなかった。

4.2. 心電図

以下に記述するように、すべてのデータを評価した結果、アプレミラスト使用時に心電図によるモニタリングは必須ではないと考えられた。

4.2.1. Thorough QT/QTc 試験

Thorough QT 試験（PK-008 試験）でアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回又は 50 mg 1 日 2 回で 9 回投与したところ、プラセボで補正した QTcI のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均はいずれも 1 msec 未満であり、両側 90%信頼区間の上限はすべての評価時点で 10 msec 未満であった。Fridericia-corrected QT interval（QTcF）及び Bazett-corrected QT interval（QTcB）による副次解析の結果は主要解析と同様であった。アプレミラスト投与中に QT/QTc の最大値が 480 msec 超又は各測定値のベースラインからの変化量が 60 msec 超となった被験者はいなかった。アプレミラストの血中濃度が上昇しても QTc 間隔は延長しなかった。本試験の詳細は 2.7.6.7 項に示す。

4.2.2. 心電図の臨床データ

4.2.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析では、APR 30 BID 群の 1 名に心電図異常の有害事象（心電図 QT 延長、心電図 PR 短縮、心電図異常及び心電図異常 T 波）が認められた（2.7.4.9 項 Table 32）。

アプレミラスト投与期間では、Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群の 8 名で QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 以上で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.42.2）、9 名で QTcB の変化量が 60 msec 以上であった。QTcB の変化量が 60 msec 以上であった被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 33 に示す。ただし、臨床的関連のあるものに限定した。これらの被験者のほとんどは、スクリーニング時かベースライン時に心電図異常がみられていた。

4.2.2.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団では、アプレミラスト投与期間に心電図異常の有害事象として、心電図 QT 延長が 9 名（APR 20 BID 群 6 名、APR 30 BID 群 3 名）に発現し（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.2.4）、心電図異常（2 名、1 名）、心電図異常 T 波（各 1 名）、心電図 QT 短縮（各 1 名）、QRS 軸異常（各 1 名）、心電図 PR 短縮（APR 30 BID 群 1 名）、及び心電図再分極異常（APR 30 BID 群 1 名）が発現した。これらの被験者の多くは、スクリーニング時かベースライン時に非特異性の T 波異常又は洞性徐脈等の心電図異常が認められており、また、ほとんどの被験者で治験薬の投与を継続した（2.7.4.9 項 Table 32）。

Bazett 法又は Fridericia 法により算出した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量を、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.41.1（プラセボ対照期間）及び Table 3.41.2（アプレミラスト投与期間）に示す。いずれの算出式でも、男性で 450 msec 以上、女性で 470 msec 以上となった被験者はわずかであり、ベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者もわずかであった。用量反応性

は認められなかった。異常値を示した被験者の多くで、QTcB がベースライン時よりスクリーニング時に長かった（2.7.4.9 項 Table 33）。

4.2.2.3. アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析で認められた心電図異常の有害事象は、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析と同様であった。アプレミラスト併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団では、アプレミラスト投与期間に心電図 QT 延長が 10 名（APR 20 BID 群 6 名、APR 30 BID 群 4 名）、心電図異常が 5 名（2 名、3 名）、心電図異常 T 波が 3 名（1 名、2 名）、心電図 QT 短縮が 2 名（各 1 名）、QRS 軸異常が 2 名（各 1 名）、心電図 PR 短縮が 2 名（APR 30 BID 群）、心電図再分極異常が 1 名（APR 30 BID 群）に発現した（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.11.1.2.2）。

Bazett 法又は Fridericia 法により算出した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量を Table 193（プラセボ対照期間）及び Table 194（アプレミラスト投与期間）に示す。いずれの算出式でも、男性で 450 msec 以上、女性で 470 msec 以上となった被験者はわずかであり、ベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者もわずかであった。用量反応性は認められなかった。

Table 193: プラセボ対照期間の心電図（アプレミラスト併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

ECG Measurement Criteria	Placebo (N=1411) n/m[a] (%)	APR 20 BID (N=999) n/m[a] (%)	APR 30 BID (N=1668) n/m[a] (%)
Bazett's Correction Formula (QTcB)			
ΔQTcB from baseline			
≥ 60 msec	4/1324 (0.3)	4/957 (0.4)	7/1570 (0.4)
QTc elevation			
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	69/1324 (5.2)	52/957 (5.4)	59/1570 (3.8)
Fridericia's Correction Formula (QTcF)			
ΔQTcF from baseline			
≥ 60 msec	1/1324 (0.1)	0/957 (0)	3/1570 (0.2)
QTc elevation			
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	22/1324 (1.7)	14/957 (1.5)	15/1570 (1.0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; QTc = QT interval corrected for heart rate.

[a] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Note: The Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. In Studies PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005, and RA-002, only data up to Week 16 were included for placebo-treated subjects who escaped early whereas data up to Week 24 were included for apremilast-treated subjects in these studies. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.23.1.1.

Table 194:アプレミラスト投与期間の心電図（アプレミラスト併合解析：Subjects as Treated 集団）

ECG Measurement Criteria	APR 20 BID (N=1450) n/m[a] (%)	APR 30 BID (N=2357) n/m[a] (%)
Bazett's Correction Formula (QTcB)		
ΔQTcB from baseline		
≥ 60 msec	12/1390 (0.9)	15/2253 (0.7)
QTc elevation		
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	115/1390 (8.3)	169/2253 (7.5)
Fridericia's Correction Formula (QTcF)		
ΔQTcF from baseline		
≥ 60 msec	6/1390 (0.4)	9/2253 (0.4)
QTc elevation		
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	32/1390 (2.3)	51/2253 (2.3)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; QTc = QT interval corrected for heart rate.
[a] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline. Subject incidence is 100 times n divided by m.
Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, data collected in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.23.1.2.

4.2.2.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）での心電図異常は投与群で同様であった（Table 195）。QTcB のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者はおらず、有害事象として報告された心電図異常はなかった。

アプレミラスト投与期間での心電図異常は投与期間（Week 0～16）と同様であった（Table 196）。QTcB のベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は APR 20 BID 群の 1 名で（2.7.4.9 項 Table 35）、QTcF でも同様であった。心電図異常が有害事象として報告された被験者は 6 名（APR 20 BID 群 5 名、APR 30 BID 群 1 名：心房粗動、心房細動、心電図異常、左室肥大、期外収縮、2 名にうっ血性心不全）で、ほとんどが重症度が軽度～中等度、非重篤であり、全般的に処置を必要とせず、治験薬の投与中止には至らなかった。APR 20 BID 群の 1 名に発現したうっ血性心不全は重篤であり、重症度は高度で、治験薬の投与中止に至ったが、22 日後（治験薬投与中止から 19 日後）に回復した。心電図異常の有害事象が発現した被験者の詳細は 2.7.4.9 項 Table 34 に示す。

Table 195: 投与期間（Week 0～16）の心電図（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

ECG Measurement Criteria	Placebo (N=84) n/m[a] (%)	APR 20 BID (N=85) n/m[a] (%)	APR 30 BID (N=85) n/m[a] (%)
Bazett's Correction Formula (QTcB)			
ΔQTcB from baseline			
≥ 60 msec	0/83 (0)	0/85 (0)	0/84 (0)
QTc elevation			
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	7/83 (8.4)	6/85 (7.1)	6/84 (7.1)
Fridericia's Correction Formula (QTcF)			
ΔQTcF from baseline			
≥ 60 msec	0/83 (0)	0/85 (0)	0/84 (0)
QTc elevation			
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	2/83 (2.4)	3/85 (3.5)	0/84 (0)

APR = apremilast; BID = twice daily; ECG = electrocardiogram; QTcB = Bazett's correction formula; QTcF = Fridericia's correction formula.

[a] n/m = number of subjects with at least one occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included. Data collected later than 28 days after the last dose of investigational product were excluded. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.42.1.1.

Table 196: アプレミラスト投与期間の心電図（国内 PSOR-011 試験 Apremilast Subjects as Treated 集団）

ECG Measurement Criteria	APR 20 BID (N=121) n/m[a] (%)	APR 30 BID (N=120) n/m[a] (%)
Bazett's Correction Formula (QTcB)		
ΔQTcB from baseline		
≥ 60 msec	1/121 (0.8)	0/119 (0)
QTc elevation		
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	12/121 (9.9)	19/119 (16.0)
Fridericia's Correction Formula (QTcF)		
ΔQTcF from baseline		
≥ 60 msec	1/121 (0.8)	0/119 (0)
QTc elevation		
Male ≥ 450 msec or Female ≥ 470 msec	6/121 (5.0)	6/119 (5.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; ECG = electrocardiogram; QTcB = Bazett's correction formula; QTcF = Fridericia's correction formula.

[a] n/m = number of subjects with at least one occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 postbaseline value for criteria not requiring baseline.

Note: Data collected later than 28 days after the last dose of apremilast were excluded. Subject incidence is 100 times n divided by m.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.42.2.2.

4.2.3. 結論

アプレミラストの臨床試験を通じて、心電図にプラセボとアプレミラストで臨床的に重要な差は認められず、アプレミラスト使用時に心電図によるモニタリングは必須ではないと考えられた。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 薬剤と人口統計学的特性の関係

PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及びアプレミラスト併合解析で、有害事象発現割合について年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別、人種及び民族により部分集団解析し、いずれの併合解析でも同様の結果であった。これらの人口統計学的パラメータによる部分集団解析についてはアプレミラスト併合解析での結果を記載する。地域による部分集団解析については、PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析の結果を記載する。国内 PSOR-011 試験では年齢及び性別による部分集団解析の結果を述べる。

また、年齢、性別及び人種（日本人、中国人及び白人）による薬物動態への影響を評価するための臨床薬理試験を行った。

5.1.1.1. 年齢

5.1.1.1.1. アプレミラスト第 2/3 相試験

アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団での、アプレミラスト投与期間の有害事象の年齢別（65 歳未満／65 歳以上）発現状況に Table 197 に示す。有害事象の発現割合に年齢による明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 65 歳未満より 65 歳以上で高く、プラセボ群よりアプレミラスト群でその差は大きかった。

アプレミラスト併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象を年齢別に Table 198 に示す。これらの有害事象の発現割合に年齢による一貫した影響は認められなかった。下痢の発現割合は APR 30 BID 群では 65 歳未満より 65 歳以上で高かったが、APR 20 BID 群及びプラセボ群では差はみられなかった。

年齢別のプラセボ対照期間の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.25.1.1、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 4.25.2.1、重篤な有害事象を Table 4.25.3.1 に示す。

Table 197: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（年齢別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total[b]	
	<65 Years (N=1268) n (%)	≥65 Years (N=143) n (%)	<65 Years (N=1286) n (%)	≥65 Years (N=164) n (%)	<65 Years (N=2135) n (%)	≥65 Years (N=222) n (%)	<65 Years (N=3684) n (%)	≥65 Years (N=405) n (%)
Any TEAE	682 (53.8)	79 (55.2)	996 (77.4)	128 (78.0)	1776 (83.2)	190 (85.6)	2978 (80.8)	333 (82.2)
Any serious TEAE	43 (3.4)	6 (4.2)	150 (11.7)	26 (15.9)	236 (11.1)	40 (18.0)	390 (10.6)	69 (17.0)
Any TEAE leading to drug withdrawal	56 (4.4)	8 (5.6)	114 (8.9)	28 (17.1)	230 (10.8)	38 (17.1)	363 (9.9)	68 (16.8)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Study Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.25.1.1, Table 4.25.1.2, Table 4.25.2.1, Table 4.25.2.2, Table 4.25.3.1, Table 4.25.3.2.

Table 198: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（年齢別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[c]	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total[b]	
	<65 Years (N=1268) n (%)	≥65 Years (N=143) n (%)	<65 Years (N=1286) n (%)	≥65 Years (N=164) n (%)	<65 Years (N=2135) n (%)	≥65 Years (N=222) n (%)	<65 Years (N=3684) n (%)	≥65 Years (N=405) n (%)
Any TEAE	682 (53.8)	79 (55.2)	996 (77.4)	128 (78.0)	1776 (83.2)	190 (85.6)	2978 (80.8)	333 (82.2)
悪心	75 (5.9)	6 (4.2)	148 (11.5)	18 (11.0)	366 (17.1)	28 (12.6)	554 (15.0)	47 (11.6)
下痢	56 (4.4)	4 (2.8)	160 (12.4)	23 (14.0)	334 (15.6)	55 (24.8)	532 (14.4)	82 (20.2)
上気道感染	49 (3.9)	6 (4.2)	150 (11.7)	18 (11.0)	354 (16.6)	27 (12.2)	522 (14.2)	47 (11.6)
鼻咽頭炎	78 (6.2)	6 (4.2)	151 (11.7)	12 (7.3)	287 (13.4)	28 (12.6)	485 (13.2)	40 (9.9)
頭痛	59 (4.7)	8 (5.6)	141 (11.0)	16 (9.8)	205 (9.6)	21 (9.5)	389 (10.6)	39 (9.6)
高血圧	23 (1.8)	7 (4.9)	72 (5.6)	13 (7.9)	132 (6.2)	12 (5.4)	212 (5.8)	25 (6.2)
気管支炎	10 (0.8)	1 (0.7)	68 (5.3)	7 (4.3)	125 (5.9)	13 (5.9)	196 (5.3)	21 (5.2)
副鼻腔炎	20 (1.6)	2 (1.4)	68 (5.3)	4 (2.4)	113 (5.3)	11 (5.0)	188 (5.1)	15 (3.7)
背部痛	12 (0.9)	5 (3.5)	59 (4.6)	3 (1.8)	116 (5.4)	16 (7.2)	184 (5.0)	19 (4.7)
関節痛	16 (1.3)	2 (1.4)	46 (3.6)	4 (2.4)	110 (5.2)	11 (5.0)	164 (4.5)	15 (3.7)
尿路感染	20 (1.6)	4 (2.8)	51 (4.0)	11 (6.7)	105 (4.9)	16 (7.2)	160 (4.3)	28 (6.9)
緊張性頭痛	20 (1.6)	1 (0.7)	8 (0.6)	0	134 (6.3)	4 (1.8)	146 (4.0)	4 (1.0)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

[c] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in descending order of subject incidence in the APR Total column. Preferred terms listed are those observed in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 37.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when exposure started. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Study Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.25.1.1, Table 4.25.1.2.

PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.46.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.46.2（アプレミラスト投与期間）、重篤な有害事象をそれぞれ Table 1.48.1 及び Table 1.48.2、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 1.47.1 及び Table 1.47.2 に示す。

PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.49.1.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.49.1.2（アプレミラスト投与期間）、重篤な有害事象をそれぞれ Table 3.49.3.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.49.3.2（アプレミラスト投与期間）、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 3.49.2.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.49.2.2（アプレミラスト投与期間）に示す。

国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団での、アプレミラスト投与期間の有害事象の年齢別（65 歳未満／65 歳以上）発現状況を Table 199 に示す。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアプレミラスト群ではいずれも 65 歳未満より 65 歳以上で高かったが、プラセボ群では有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は 65 歳未満で 65 歳以上より高かった。ただし、65 歳以上の被験者が少なかったことから、結果の解釈は慎重に行われるべきである。

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象を年齢別に Table 200 に示す。これらの有害事象の発現割合に年齢による一貫した影響は認められなかった。

投与期間（Week 0～16）での年齢別の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.46.1.1 及び Table 5.46.1.2、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 5.47.1.1 及び Table 5.47.1.2、重篤な有害事象を Table 5.48.1.1 及び Table 5.48.1.2 に示す。

Table 199: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（年齢別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	<65 Years (N=75) n (%)	≥65 Years (N=9) n (%)	<65 Years (N=97) n (%)	≥65 Years (N=24) n (%)	<65 Years (N=101) n (%)	≥65 Years (N=19) n (%)	<65 Years (N=198) n (%)	≥65 Years (N=43) n (%)
Any TEAE	33 (44.0)	2 (22.2)	74 (76.3)	20 (83.3)	73 (72.3)	16 (84.2)	147 (74.2)	36 (83.7)
Any serious TEAE	0	0	7 (7.2)	4 (16.7)	1 (1.0)	1 (5.3)	8 (4.0)	5 (11.6)
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (5.3)	0	14 (14.4)	5 (20.8)	7 (6.9)	3 (15.8)	21 (10.6)	8 (18.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product (IP) regardless of when exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of IP and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.46.1.1, Table 5.46.2, Table 5.47.1.1, Table 5.47.2, Table 5.48.1.1, Table 5.48.2.

Table 200: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（年齢別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[b]	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	<65 Years (N=75) n (%)	≥65 Years (N=9) n (%)	<65 Years (N=97) n (%)	≥65 Years (N=24) n (%)	<65 Years (N=101) n (%)	≥65 Years (N=19) n (%)	<65 Years (N=198) n (%)	≥65 Years (N=43) n (%)
Any TEAE	33 (44.0)	2 (22.2)	74 (76.3)	20 (83.3)	73 (72.3)	16 (84.2)	147 (74.2)	36 (83.7)
鼻咽頭炎	7 (9.3)	0	22 (22.7)	6 (25.0)	28 (27.7)	7 (36.8)	50 (25.3)	13 (30.2)
下痢	0	0	7 (7.2)	1 (4.2)	7 (6.9)	1 (5.3)	14 (7.1)	2 (4.7)
腹部不快感	1 (1.3)	0	1 (1.0)	2 (8.3)	8 (7.9)	0	9 (4.5)	2 (4.7)
乾癬	2 (2.7)	0	5 (5.2)	0	4 (4.0)	1 (5.3)	9 (4.5)	1 (2.3)
背部痛	0	0	4 (4.1)	0	4 (4.0)	1 (5.3)	8 (4.0)	1 (2.3)
インフルエンザ	1 (1.3)	0	6 (6.2)	0	2 (2.0)	1 (5.3)	8 (4.0)	1 (2.3)
毛包炎	3 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (4.2)	5 (5.0)	0	7 (3.5)	1 (2.3)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.0)	1 (4.2)	4 (4.0)	1 (5.3)	5 (2.5)	2 (4.7)
湿疹	2 (2.7)	0	2 (2.1)	0	5 (5.0)	0	7 (3.5)	0
軟便	1 (1.3)	0	2 (2.1)	0	4 (4.0)	1 (5.3)	6 (3.0)	1 (2.3)
節足動物咬傷	1 (1.3)	0	2 (2.1)	1 (4.2)	4 (4.0)	0	6 (3.0)	1 (2.3)
不眠症	0	0	3 (3.1)	1 (4.2)	3 (3.0)	0	6 (3.0)	1 (2.3)
関節痛	1 (1.3)	0	5 (5.2)	0	2 (2.0)	0	7 (3.5)	0
挫傷	0	0	1 (1.0)	4 (16.7)	1 (1.0)	1 (5.3)	2 (1.0)	5 (11.6)
頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.0)	0	4 (4.0)	1 (5.3)	5 (2.5)	1 (2.3)
足部白癬	0	0	0	1 (4.2)	5 (5.0)	0	5 (2.5)	1 (2.3)
蕁麻疹	0	0	2 (2.1)	0	3 (3.0)	1 (5.3)	5 (2.5)	1 (2.3)
悪心	3 (4.0)	0	3 (3.1)	0	3 (3.0)	0	6 (3.0)	0
高血圧	3 (4.0)	0	4 (4.1)	0	0	2 (10.5)	4 (2.0)	2 (4.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	4 (4.1)	1 (4.2)	1 (1.0)	0	5 (2.5)	1 (2.3)
胃腸炎	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.0)	1 (5.3)	4 (2.0)	1 (2.3)
便秘	0	0	1 (1.0)	2 (8.3)	1 (1.0)	1 (5.3)	2 (1.0)	3 (7.0)
肝機能異常	0	0	3 (3.1)	0	2 (2.0)	0	5 (2.5)	0
椎間板突出	0	0	2 (2.1)	1 (4.2)	2 (2.0)	0	4 (2.0)	1 (2.3)
皮膚乳頭腫	1 (1.3)	0	2 (2.1)	1 (4.2)	2 (2.0)	0	4 (2.0)	1 (2.3)
筋肉痛	0	0	0	0	3 (3.0)	1 (5.3)	3 (1.5)	1 (2.3)
四肢痛	0	0	0	1 (4.2)	3 (3.0)	0	3 (1.5)	1 (2.3)
歯周炎	0	0	1 (1.0)	0	3 (3.0)	0	4 (2.0)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.0)	0	3 (3.0)	0	4 (2.0)	0
関節炎	0	0	2 (2.1)	1 (4.2)	1 (1.0)	0	3 (1.5)	1 (2.3)
気管支炎	1 (1.3)	0	2 (2.1)	1 (4.2)	0	1 (5.3)	2 (1.0)	2 (4.7)
痛風	0	0	3 (3.1)	0	1 (1.0)	0	4 (2.0)	0
緊張性頭痛	1 (1.3)	0	2 (2.1)	1 (4.2)	1 (1.0)	0	3 (1.5)	1 (2.3)
腹部膨満	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.5)	0
爪真菌症	0	0	0	0	2 (2.0)	1 (5.3)	2 (1.0)	1 (2.3)
血中尿酸増加	0	0	3 (3.1)	0	0	0	3 (1.5)	0
胆石症	0	0	2 (2.1)	1 (4.2)	0	0	2 (1.0)	1 (2.3)
転倒	0	0	1 (1.0)	2 (8.3)	0	0	1 (0.5)	2 (4.7)
胃潰瘍	0	0	1 (1.0)	2 (8.3)	0	0	1 (0.5)	2 (4.7)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those observed in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 40.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product (IP) regardless of when exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of IP and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.46.1.1, Table 5.46.2.

5.1.1.1.2. 臨床薬理試験

アプレミラストの薬物動態に対する年齢の影響を評価した CC-10004-CP-024（CP-024）試験の結果は 2.7.4.5.1.1.2.2 項に示す。

5.1.1.2. 性別

5.1.1.2.1. アプレミラスト第 2/3 相試験

アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団での、アプレミラスト投与期間の有害事象の性別の発現状況を Table 201 に示す。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも男性より女性で高かった。

アプレミラスト併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象を性別に Table 202 に示す。下痢、悪心及び頭痛の発現割合は、いずれの投与群（APR 20 BID 群の頭痛を除く）でも男性より女性で高く、アプレミラストではその差が顕著であった。上気道感染、鼻咽頭炎及び緊張性頭痛では性別による影響はみられなかった。

プラセボ対照期間での性別の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.24.1.1、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 4.24.2.1、重篤な有害事象を Table 4.24.3.1 に示す。

Table 201: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（性別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total[b]	
	Male (N=779) n (%)	Female (N=632) n (%)	Male (N=695) n (%)	Female (N=755) n (%)	Male (N=1343) n (%)	Female (N=1014) n (%)	Male (N=2220) n (%)	Female (N=1869) n (%)
Any TEAE	402 (51.6)	359 (56.8)	529 (76.1)	595 (78.8)	1083 (80.6)	883 (87.1)	1751 (78.9)	1560 (83.5)
Any serious TEAE	22 (2.8)	27 (4.3)	69 (9.9)	107 (14.2)	148 (11.0)	128 (12.6)	223 (10.0)	236 (12.6)
Any TEAE leading to drug withdrawal	34 (4.4)	30 (4.7)	67 (9.6)	75 (9.9)	129 (9.6)	139 (13.7)	204 (9.2)	227 (12.1)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
[b] The APR Total group includes all apremilast treatment groups (APR 10 BID, APR 20 QD, APR 20 BID, APR 40 QD, and APR 30 BID).
Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Study Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.24.1.1, Table 4.24.1.2, Table 4.24.2.1, Table 4.24.2.2, Table 4.24.3.1, Table 4.24.3.2.

Table 202: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（性別）（アプレミラスト併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[c]	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total[b]	
	Male (N=779) n (%)	Female (N=632) n (%)	Male (N=695) n (%)	Female (N=755) n (%)	Male (N=1343) n (%)	Female (N=1014) n (%)	Male (N=2220) n (%)	Female (N=1869) n (%)
Any TEAE	402 (51.6)	359 (56.8)	529 (76.1)	595 (78.8)	1083 (80.6)	883 (87.1)	1751 (78.9)	1560 (83.5)
悪心	40 (5.1)	41 (6.5)	65 (9.4)	101 (13.4)	166 (12.4)	228 (22.5)	245 (11.0)	356 (19.0)
下痢	32 (4.1)	28 (4.4)	69 (9.9)	114 (15.1)	187 (13.9)	202 (19.9)	278 (12.5)	336 (18.0)
上気道感染	35 (4.5)	20 (3.2)	81 (11.7)	87 (11.5)	219 (16.3)	162 (16.0)	312 (14.1)	257 (13.8)
頭痛	30 (3.9)	37 (5.9)	79 (11.4)	78 (10.3)	108 (8.0)	118 (11.6)	209 (9.4)	219 (11.7)
鼻咽頭炎	45 (5.8)	39 (6.2)	89 (12.8)	74 (9.8)	197 (14.7)	118 (11.6)	315 (14.2)	210 (11.2)
尿路感染	3 (0.4)	21 (3.3)	8 (1.2)	54 (7.2)	22 (1.6)	99 (9.8)	32 (1.4)	156 (8.3)
気管支炎	2 (0.3)	9 (1.4)	26 (3.7)	49 (6.5)	59 (4.4)	79 (7.8)	87 (3.9)	130 (7.0)
副鼻腔炎	9 (1.2)	13 (2.1)	32 (4.6)	40 (5.3)	50 (3.7)	74 (7.3)	85 (3.8)	118 (6.3)
高血圧	19 (2.4)	11 (1.7)	36 (5.2)	49 (6.5)	80 (6.0)	64 (6.3)	123 (5.5)	114 (6.1)
背部痛	9 (1.2)	8 (1.3)	25 (3.6)	37 (4.9)	76 (5.7)	56 (5.5)	106 (4.8)	97 (5.2)
関節痛	11 (1.4)	7 (1.1)	26 (3.7)	24 (3.2)	64 (4.8)	57 (5.6)	96 (4.3)	83 (4.4)
緊張性頭痛	15 (1.9)	6 (0.9)	3 (0.4)	5 (0.7)	74 (5.5)	64 (6.3)	81 (3.6)	69 (3.7)

APR 10/20/30 BID = apremilast 10/20/30 mg twice daily; APR 20/40 QD = apremilast 20/40 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

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

[c] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in descending order of subject incidence in the rightmost APR Total column. Preferred terms listed are those observed in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 37.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product (IP) regardless of when exposure started. In Studies PSOR-008 and PSOR-009, adverse events that started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Study Weeks 32 to 52) were excluded. Duration of placebo treatment in the withdrawal phase was excluded from apremilast exposure.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of IP and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.24.1.1, Table 4.24.1.2.

PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での性別の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.43.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.43.3（アプレミラスト投与期間）、重篤な有害事象を Table 1.45.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.45.3（アプレミラスト投与期間）、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 1.44.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 1.44.3（アプレミラスト投与期間）に示す。

PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析での性別の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.48.1.1（投与期間［Week 0～16］）及び Table 3.48.1.2（アプレミラスト投与期間）、重篤な有害事象をそれぞれ Table 3.48.3.1 及び Table 3.48.3.2、治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 3.48.2.1 及び Table 3.48.2.2 に示す。

国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団での、アプレミラスト投与期間の有害事象の性別の発現状況を Table 203 に示す。有害事象の発現割合はいずれの投与群でも男性より女性で高かったが、重篤な有害事象の発現割合はアプレミラスト合計群では女性より男性で高く、APR 20 BID 群でも同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象では性別による明らかな違いはなかった。ただし、女性が少なかったことから、結果の解釈は慎重に行われるべきである。

国内 PSOR-011 試験の Apremilast Subjects as Treated 集団で、アプレミラスト投与期間に 2%以上に発現した有害事象を性別に Table 204 に示す。鼻咽頭炎の発現割合はいずれの投与群でも男性より女性で高く、アプレミラスト群ではその差が顕著であった。同様に、アプレミラスト群では悪心、頭痛、節足動物咬傷、インフルエンザ及び腹部不快感の発現割合は男性より女性で高かった。

性別の、投与期間（Week 0～16）の有害事象を 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.43.1.1 及び Table 5.43.1.2、投与中止に至った有害事象を Table 5.44.1.1 及び Table 5.44.1.2、重篤な有害事象を Table 5.45.1.1 及び Table 5.45.1.2 に示す。

Table 203: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（性別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	Male (N=62) n (%)	Female (N=22) n (%)	Male (N=93) n (%)	Female (N=28) n (%)	Male (N=101) n (%)	Female (N=19) n (%)	Male (N=194) n (%)	Female (N=47) n (%)
Any TEAE	25 (40.3)	10 (45.5)	71 (76.3)	23 (82.1)	74 (73.3)	15 (78.9)	145 (74.7)	38 (80.9)
Any serious TEAE	0	0	11 (11.8)	0	1 (1.0)	1 (5.3)	12 (6.2)	1 (2.1)
Any TEAE leading to drug withdrawal	4 (6.5)	0	14 (15.1)	5 (17.9)	9 (8.9)	1 (5.3)	23 (11.9)	6 (12.8)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.43.1.1, Table 5.43.3, Table 5.44.1.1, Table 5.44.3, Table 5.45.1.1, Table 5.45.3.

Table 204: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（性別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
Preferred Term[b]	Male (N=62) n (%)	Female (N=22) n (%)	Male (N=93) n (%)	Female (N=28) n (%)	Male (N=101) n (%)	Female (N=19) n (%)	Male (N=194) n (%)	Female (N=47) n (%)
Any TEAE	25 (40.3)	10 (45.5)	71 (76.3)	23 (82.1)	74 (73.3)	15 (78.9)	145 (74.7)	38 (80.9)
鼻咽頭炎	5 (8.1)	2 (9.1)	16 (17.2)	12 (42.9)	28 (27.7)	7 (36.8)	44 (22.7)	19 (40.4)
下痢	0	0	6 (6.5)	2 (7.1)	6 (5.9)	2 (10.5)	12 (6.2)	4 (8.5)
腹部不快感	1 (1.6)	0	1 (1.1)	2 (7.1)	6 (5.9)	2 (10.5)	7 (3.6)	4 (8.5)
乾癬	2 (3.2)	0	4 (4.3)	1 (3.6)	5 (5.0)	0	9 (4.6)	1 (2.1)
背部痛	0	0	4 (4.3)	0	4 (4.0)	1 (5.3)	8 (4.1)	1 (2.1)
インフルエンザ	1 (1.6)	0	3 (3.2)	3 (10.7)	2 (2.0)	1 (5.3)	5 (2.6)	4 (8.5)
毛包炎	1 (1.6)	2 (9.1)	2 (2.2)	1 (3.6)	5 (5.0)	0	7 (3.6)	1 (2.1)
接触性皮膚炎	0	0	2 (2.2)	0	4 (4.0)	1 (5.3)	6 (3.1)	1 (2.1)
湿疹	1 (1.6)	1 (4.5)	2 (2.2)	0	3 (3.0)	2 (10.5)	5 (2.6)	2 (4.3)
軟便	0	1 (4.5)	1 (1.1)	1 (3.6)	5 (5.0)	0	6 (3.1)	1 (2.1)

Table 204: アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（性別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

Preferred Term[b]	Placebo[a]		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	Male (N=62) n (%)	Female (N=22) n (%)	Male (N=93) n (%)	Female (N=28) n (%)	Male (N=101) n (%)	Female (N=19) n (%)	Male (N=194) n (%)	Female (N=47) n (%)
節足動物咬傷	1 (1.6)	0	0	3 (10.7)	3 (3.0)	1 (5.3)	3 (1.5)	4 (8.5)
不眠症	0	0	4 (4.3)	0	2 (2.0)	1 (5.3)	6 (3.1)	1 (2.1)
関節痛	1 (1.6)	0	4 (4.3)	1 (3.6)	1 (1.0)	1 (5.3)	5 (2.6)	2 (4.3)
挫傷	0	0	2 (2.2)	3 (10.7)	2 (2.0)	0	4 (2.1)	3 (6.4)
頭痛	0	1 (4.5)	0	1 (3.6)	2 (2.0)	3 (15.8)	2 (1.0)	4 (8.5)
足部白癬	0	0	0	1 (3.6)	5 (5.0)	0	5 (2.6)	1 (2.1)
蕁麻疹	0	0	2 (2.2)	0	3 (3.0)	1 (5.3)	5 (2.6)	1 (2.1)
悪心	1 (1.6)	2 (9.1)	0	3 (10.7)	2 (2.0)	1 (5.3)	2 (1.0)	4 (8.5)
高血圧	3 (4.8)	0	3 (3.2)	1 (3.6)	1 (1.0)	1 (5.3)	4 (2.1)	2 (4.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.2)	3 (10.7)	1 (1.0)	0	3 (1.5)	3 (6.4)
胃腸炎	0	0	2 (2.2)	0	2 (2.0)	1 (5.3)	4 (2.1)	1 (2.1)
便秘	0	0	1 (1.1)	2 (7.1)	1 (1.0)	1 (5.3)	2 (1.0)	3 (6.4)
肝機能異常	0	0	2 (2.2)	1 (3.6)	2 (2.0)	0	4 (2.1)	1 (2.1)
椎間板突出	0	0	3 (3.2)	0	2 (2.0)	0	5 (2.6)	0
皮膚乳頭腫	1 (1.6)	0	2 (2.2)	1 (3.6)	2 (2.0)	0	4 (2.1)	1 (2.1)
筋肉痛	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (10.5)	2 (1.0)	2 (4.3)
四肢痛	0	0	0	1 (3.6)	3 (3.0)	0	3 (1.5)	1 (2.1)
歯周炎	0	0	1 (1.1)	0	3 (3.0)	0	4 (2.1)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.0)	1 (5.3)	3 (1.5)	1 (2.1)
関節炎	0	0	1 (1.1)	2 (7.1)	1 (1.0)	0	2 (1.0)	2 (4.3)
気管支炎	0	1 (4.5)	1 (1.1)	2 (7.1)	1 (1.0)	0	2 (1.0)	2 (4.3)
痛風	0	0	3 (3.2)	0	1 (1.0)	0	4 (2.1)	0
緊張性頭痛	1 (1.6)	0	3 (3.2)	0	0	1 (5.3)	3 (1.5)	1 (2.1)
腹部膨満	1 (1.6)	0	0	0	2 (2.0)	1 (5.3)	2 (1.0)	1 (2.1)
爪真菌症	0	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.5)	0
血中尿酸増加	0	0	2 (2.2)	1 (3.6)	0	0	2 (1.0)	1 (2.1)
胆石症	0	0	3 (3.2)	0	0	0	3 (1.5)	0
転倒	0	0	2 (2.2)	1 (3.6)	0	0	2 (1.0)	1 (2.1)
胃潰瘍	0	0	3 (3.2)	0	0	0	3 (1.5)	0

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those observed in ≥ 2% of subjects in any treatment group in Table 40.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product (IP) regardless of when exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of IP and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.43.1.1, Table 5.43.3.

5.1.1.2.2. 臨床薬理試験

CP-024 試験では、健康被験者 36 名を対象にアプレミラスト 30 mg 単回投与時の薬物動態に対する年齢及び性別の影響について評価した（2.7.6.11 項）。

年齢：高齢者（65～85 歳）では若年者（18～55 歳）より、アプレミラストの AUC_t 及び AUC_∞ の平均値は 13%高く、C_{max} の平均値は 6%高かったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。これら

に対する年齢の影響について分散分析（ANOVA）を用いて評価したところ、90%信頼区間は AUC_t では 94.2%～135%、AUC_∞は 94.1%～135%、C_{max} は 90.5%～123%で、高齢者と若年者で曝露量に差はみられなかった。

性別：AUC_t及び AUC_∞の平均値は男性より女性でそれぞれ 28%及び 13%高く、C_{max} の平均値は男性より女性で 8%高かった。これらに対する性別の影響について ANOVA を用いて評価したところ、90%信頼区間は、AUC_t では 107%～154%、AUC_∞は 109%～157%、C_{max} は 92.3%～126%であった。若年者では AUC_t及び AUC_∞は女性で約 13%高かったのに対し、C_{max} は同程度であった。また、高齢者では女性のほうが AUC_tは 46%、AUC_∞は 50%、C_{max} は 17%高かった。

安全性の要約：CP-024 試験では死亡や重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験薬の投与中止もなかった。10 名（27.8%）15 件の有害事象が発現し、すべての有害事象は軽度で、回復した。有害事象は高齢者（7 名、38.9%）の方が若年者（3 名、16.7%）より多く発現したが、治験薬との関連性が否定できない有害事象は若年者（3 名、16.7%）のほうが高齢者（1 名、5.6%）より多かった。また、有害事象は女性のほうが男性より多く発現した。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図について、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

以上の結果より、健康被験者でのアプレミラストの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は、高齢者では若年者より曝露量が約 13%高く、女性では男性より約 30%高かった。また、アプレミラスト 30 mg の単回投与の忍容性は良好であった。これらの結果から性別や年齢による用量調整は必要ないと判断した。

5.1.1.3. 人種

5.1.1.3.1. アプレミラスト第 2/3 相試験

アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、被験者の 93.5%が白人であり、アジア人が 3.1%、黒人が 1.6%、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民が 0.4%、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の住民が 0.3%、その他が 1.0%であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.4.1）。白人以外の人種については人数が少なく意味のある評価はできなかった。

プラセボ対照期間の有害事象を人種別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.26.1.1（白人）、Table 4.26.1.2（黒人）及び Table 4.26.1.3（アジア人）に、アプレミラスト投与期間の有害事象を Table 4.26.2.1（白人）、Table 4.26.2.2（黒人）及び Table 4.26.2.3（アジア人）に示す。

PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、人種別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.49.1.1（白人）、Table 1.49.1.2（黒人）及び Table 1.49.1.3（アジア人）に、アプレミラスト投与期間の有害事象を Table 1.49.2.1（白人）、Table 1.49.2.2（黒人）及び Table 1.49.2.3（アジア人）に示す。

PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、人種別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.50.1.1（白人）、Table 3.50.1.2（黒人）及び Table 3.50.1.3（アジア人）に、アプレミラスト投与期間の有害事象を Table 3.50.2.1（白人）、Table 3.50.2.2（黒人）及び Table 3.50.2.3（アジア人）に示す。

5.1.1.3.2. 臨床薬理試験

CC-10004-CP-018（CP-018）試験では、日本人、中国人又は白人男性の健康被験者を対象に、アプレミラスト 20 mg 及び 40 mg を単回投与した際の薬物動態を比較した。36 名が試験に組み入れられ、35 名が試験を完了した（2.7.6.9 項）。

アプレミラストの C_{max} 及び AUC の平均値は、いずれの人種でも 20 mg 及び 40 mg で用量に比例していた。アプレミラスト 20 mg の単回経口投与後の AUC_t 及び AUC_∞ の幾何平均値は、日本人及び中国人で白人より約 5.55%～10.19%低かったが、C_{max} の幾何平均値は日本人のほうが白人より約 4.86%高かった。日本人と白人、中国人と白人で統計学的な有意差（$p > 0.05$）はみられなかった。

アプレミラスト 40 mg の単回経口投与後の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の幾何平均値は、日本人及び中国人で白人より約 9%～19.49%低かった。t_{max} の中央値は日本人では白人より 45 分遅く、中国人では 30 分早かったが、日本人と白人、中国人と白人で、統計学的な有意差（$p > 0.05$）はみられなかった。

まとめると、曝露量は日本人及び中国人で白人よりわずかに少なかったが、平均曝露量の比（日本人／白人、中国人／白人）の 90%信頼区間は 1 を含んでいたことから、日本人と白人、中国人と白人で、アプレミラストの曝露量は同程度であることが示された。数値の差に臨床的な意義はなく、人種（中国人、日本人、白人）による用量や投与スケジュールの変更は不要と考えられた。

有害事象は 13 名（36.1%）に 40 件発現し、内訳はプラセボで 4 名（11.4%）7 件、アプレミラスト 20 mg で 10 名（27.8%）24 件、アプレミラスト 40 mg で 8 名（22.2%）9 件であった。人種別では、日本人 4 名（33.3%）16 件、中国人 4 名（33.3%）10 件、白人 5 名（41.7%）14 件であった。 治験薬との関連性が否定できない有害事象は 11 名（30.6%）21 件であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。すべての有害事象の重症度は軽度であった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見で臨床的に意義がある又は顕著な所見や変化は認められなかった。以上のように人種で有害事象に明らかな傾向はなかったことが示された。

5.1.1.4. 民族

5.1.1.4.1. アプレミラスト第 2/3 相試験

アプレミラスト併合解析

アプレミラスト併合解析では、被験者の 5.1%がヒスパニック系又はラテン系、88.0%が非ヒスパニック系又は非ラテン系、6.9%が不明であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.4.1）。報告された有害事象に明らかな民族差はみられなかった。ただし、ヒスパニック系又はラテン系の被験者が少なかったことに注意が必要である。

プラセボ対照期間の有害事象を民族別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 4.27.1（ヒスパニック系／ラテン系）及び Table 4.27.2（非ヒスパニック系／非ラテン系）、アプレミラスト投与期間の有害事象をそれぞれ Table 4.28.1 及び Table 4.28.2 に示す。

PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を民族別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.50.1.1（ヒスパニック系／ラテン系）及び Table 1.50.1.2（非ヒスパニック系／非ラテン系）、アプレミラスト投与期間の有害事象をそれぞれ Table 1.50.2.1 及び Table 1.50.2.2 に示す。

PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を人種別に、5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.52.1.1（ヒスパニック系／ラテン系）及び Table 3.52.1.2（非ヒスパニック系／非ラテン系）、アプレミラスト投与期間の有害事象をそれぞれ Table 3.52.2.1 及び Table 3.52.2.2 に示す。

5.1.1.5. 地域

5.1.1.5.1. PSOR Phase 3 併合解析

PSOR Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団での、投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現状況を地域別に Table 205 に示す。アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト群及びプラセボ群のいずれも欧州で北米やその他の地域より高かった。

投与期間（Week 0～16）でいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象を Table 206 に示す。有害事象の種類や発現傾向は地域で類似しており、発現割合が高かった有害事象はいずれの地域でも下痢、悪心、鼻咽頭炎及び緊張性頭痛であった。アプレミラスト投与期間でも、地域別の有害事象の種類及び発現傾向は投与期間（Week 0～16）と同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.51.2.1［北米］、Table 1.51.2.2［欧州］、Table 1.51.2.3［その他の地域］）。

Table 205: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（地域別）（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo[a]	APR 30 BID
North America		
N	299	858
n (%)	161 (53.8)	697 (81.2)
Europe		
N	78	213
n (%)	58 (74.4)	199 (93.4)
Rest of the World		
N	41	113
n (%)	21 (51.2)	92 (81.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.
Note: For Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included. For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.51.1.1, Table 1.51.1.2, Table 1.51.1.3, Table 1.51.2.1, Table 1.51.2.2, Table 1.51.2.3.

Table 206: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（地域別）（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[b]	Placebo[a]			APR 30 BID		
	North America (N=299) n (%)	Europe (N=78) n (%)	Rest of World (N=41) n (%)	North America (N=858) n (%)	Europe (N=213) n (%)	Rest of World (N=113) n (%)
Any TEAE	161 (53.8)	58 (74.4)	21 (51.2)	697 (81.2)	199 (93.4)	92 (81.4)
上気道感染	22 (7.4)	0	5 (12.2)	194 (22.6)	7 (3.3)	29 (25.7)
悪心	20 (6.7)	6 (7.7)	2 (4.9)	147 (17.1)	31 (14.6)	17 (15.0)
下痢	17 (5.7)	8 (10.3)	2 (4.9)	138 (16.1)	42 (19.7)	24 (21.2)
鼻咽頭炎	14 (4.7)	13 (16.7)	3 (7.3)	108 (12.6)	83 (39.0)	5 (4.4)
緊張性頭痛	4 (1.3)	5 (6.4)	5 (12.2)	82 (9.6)	13 (6.1)	20 (17.7)
頭痛	7 (2.3)	4 (5.1)	3 (7.3)	58 (6.8)	14 (6.6)	13 (11.5)
高血圧	7 (2.3)	2 (2.6)	1 (2.4)	50 (5.8)	11 (5.2)	3 (2.7)
背部痛	3 (1.0)	1 (1.3)	0	48 (5.6)	24 (11.3)	8 (7.1)
関節痛	4 (1.3)	3 (3.8)	0	46 (5.4)	24 (11.3)	1 (0.9)
嘔吐	7 (2.3)	0	0	46 (5.4)	14 (6.6)	3 (2.7)
胃腸炎	7 (2.3)	2 (2.6)	0	44 (5.1)	12 (5.6)	3 (2.7)
気管支炎	1 (0.3)	0	0	39 (4.5)	19 (8.9)	5 (4.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and are presented in descending order in the APR 30 BID column for North America. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 32.

Note: For Subjects as Treated, data for the first 16 weeks of exposure are included regardless of when apremilast exposure started, ie, for subjects treated with apremilast at Week 0, data from study Weeks 0 to 16 are included, whereas for subjects who are first treated with apremilast at Week 16, data from study Weeks 16 to 32 are included. For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.51.1.1, Table 1.51.1.2, Table 1.51.1.3, Table 1.51.2.1, Table 1.51.2.2, Table 1.51.2.3.

5.1.1.5.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析の Apremilast Subjects as Treated 集団でのアプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況を地域別に Table 207 に示す。有害事象の発現割合は北米で欧州やその他の地域より高かったが、各投与群の有害事象の発現割合は 3 地域で同程度であった。また、アプレミラスト投与期間にいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象を地域別に Table 208 に示す。いずれの投与群でも、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与と関連性や用量反応性は 3 地域で同様であった。

Table 207: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現状況（地域別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Any TEAE	Placebo[a]	APR 20 BID	APR 30 BID	APR Total
North America				
N	215	306	314	620
n (%)	109 (50.7)	258 (84.3)	274 (87.3)	532 (85.8)
Europe				
N	303	430	443	873
n (%)	115 (38.0)	337 (78.4)	368 (83.1)	705 (80.8)
Rest of the World				
N	153	236	216	452
n (%)	68 (44.4)	185 (78.4)	172 (79.6)	357 (79.0)

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

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

Note: Includes all data while subjects were exposed to investigational product regardless of when exposure started.

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

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.51.1.1, Table 3.51.1.2, Table 3.51.1.3, Table 3.51.2.1, Table 3.51.2.2, Table 3.51.2.3.

Table 208: アプレミラスト投与期間に 5%以上に発現した有害事象（地域別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[b]	Placebo[a]			APR 20 BID			APR 30 BID			APR Total		
	North America (N=215) n (%)	Europe (N=303) n (%)	Rest of World (N=153) n (%)	North America (N=306) n (%)	Europe (N=430) n (%)	Rest of World (N=236) n (%)	North America (N=314) n (%)	Europe (N=443) n (%)	Rest of World (N=216) n (%)	North America (N=620) n (%)	Europe (N=873) n (%)	Rest of World (N=452) n (%)
Any TEAE	109 (50.7)	115 (38.0)	68 (44.4)	258 (84.3)	337 (78.4)	185 (78.4)	274 (87.3)	368 (83.1)	172 (79.6)	532 (85.8)	705 (80.8)	357 (79.0)
下痢	11 (5.1)	6 (2.0)	0	46 (15.0)	51 (11.9)	36 (15.3)	73 (23.2)	58 (13.1)	31 (14.4)	119 (19.2)	109 (12.5)	67 (14.8)
上気道感染	11 (5.1)	1 (0.3)	4 (2.6)	54 (17.6)	53 (12.3)	27 (11.4)	59 (18.8)	47 (10.6)	13 (6.0)	113 (18.2)	100 (11.5)	40 (8.8)
悪心	13 (6.0)	8 (2.6)	6 (3.9)	46 (15.0)	32 (7.4)	29 (12.3)	61 (19.4)	62 (14.0)	38 (17.6)	107 (17.3)	94 (10.8)	67 (14.8)
副鼻腔炎	4 (1.9)	2 (0.7)	3 (2.0)	38 (12.4)	10 (2.3)	15 (6.4)	38 (12.1)	15 (3.4)	10 (4.6)	76 (12.3)	25 (2.9)	25 (5.5)
頭痛	11 (5.1)	10 (3.3)	3 (2.0)	31 (10.1)	41 (9.5)	24 (10.2)	41 (13.1)	52 (11.7)	29 (13.4)	72 (11.6)	93 (10.7)	53 (11.7)
鼻咽頭炎	6 (2.8)	5 (1.7)	2 (1.3)	37 (12.1)	60 (14.0)	10 (4.2)	35 (11.1)	51 (11.5)	14 (6.5)	72 (11.6)	111 (12.7)	24 (5.3)
尿路感染	2 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.3)	27 (8.8)	21 (4.9)	7 (3.0)	30 (9.6)	23 (5.2)	6 (2.8)	57 (9.2)	44 (5.0)	13 (2.9)
高血圧	3 (1.4)	9 (3.0)	3 (2.0)	18 (5.9)	34 (7.9)	18 (7.6)	23 (7.3)	33 (7.4)	19 (8.8)	41 (6.6)	67 (7.7)	37 (8.2)
背部痛	1 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.7)	18 (5.9)	29 (6.7)	7 (3.0)	21 (6.7)	21 (4.7)	5 (2.3)	39 (6.3)	50 (5.7)	12 (2.7)
気管支炎	2 0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)	19 (6.2)	29 (6.7)	14 (5.9)	17 (5.4)	47 (10.6)	8 (3.7)	36 (5.8)	76 (8.7)	22 (4.9)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Placebo data are from the Placebo-controlled Period (Subjects as Initially Treated at Week 0), and are provided for purposes of comparison. Subjects who switched from placebo to APR are counted in both the placebo and APR treatment group columns.

[b] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in order of decreasing frequency in the APR Total column for North America. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 35.

Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when exposure started.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.51.1.1, Table 3.51.1.2, Table 3.51.1.3, Table 3.51.2.1, Table 3.51.2.2, Table 3.51.2.3.

5.1.1.5.3. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験で発現割合が高かった有害事象のプロファイル（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.14.1.1 及び Table 5.14.3.2）はアプレミラスト併合解析（Table 4.12.1.2.1 及び Table 4.12.1.2.2）と類似しており、発現割合が高かった SOC（「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」）は同じであった。

胃腸障害（下痢及び悪心）及び頭痛の発現割合は、国内 PSOR-011 試験ではアプレミラスト併合解析より低く、下痢は国内 PSOR-011 試験では APR 20 BID 群 6.6%、APR 30 BID 群 6.7%で、アプレミラスト併合解析ではそれぞれ 12.6%、16.5%であった。悪心は国内 PSOR-011 試験では 2.5%及び 2.5%、アプレミラスト併合解析では 11.4%及び 16.7%で、頭痛はそれぞれ 0.8%及び 4.2%、10.8%及び 9.6%であった。発現割合が高かった有害事象のうち鼻咽頭炎、インフルエンザ及び腹部不快感のみが、アプレミラスト併合解析より国内 PSOR-011 試験で発現割合が高かった。

5.1.1.6. 結論

年齢では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 65 歳未満より 65 歳以上で高かった。年齢による発現割合の差はプラセボ群よりアプレミラスト群で大きく、また、用量反応性がみられた。年齢による差は胃腸障害に関する有害事象で顕著であった。その他の発現割合が高かった有害事象では、年齢による一定の影響はみられなかった。高齢者での安全性プロファイルは許容できるものであった。

性別では、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも女性で男性より高く、この差はプラセボ群よりアプレミラスト群で大きかった。男性及び女性での安全性プロファイルは許容できるものであった。

健康成人を対象とした薬物動態試験の結果から、曝露量は高齢者では若年者より約 13%、女性では男性より約 30%高かったものの、性別や年齢で用量を調整する必要性は示唆されなかった。

日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした薬物動態試験の結果、アプレミラストの曝露量は日本人と白人、中国人と白人で同様であった。数値の差に臨床的な意義はなく、人種別（日本人、中国人、白人）で用量や投与スケジュールを変更する必要はないと考えられた。

国内 PSOR-011 試験での忍容性はおおむね良好であった。日本人（国内 PSOR-011 試験）と外国人（アプレミラスト併合解析）で発現割合が高かった有害事象を比較すると、全体の有害事象のプロファイルはアプレミラスト併合解析と一致していた。有害事象の発現割合は、国内 PSOR-011 試験の APR 30 BID 群で 70.0%、アプレミラスト併合解析の APR 30 BID 群で 83.4%であった。胃腸障害の有害事象（下痢及び悪心）及び頭痛の発現割合はアプレミラスト併合解析より低く、発現割合が高かった有害事象のうち鼻咽頭炎、インフルエンザ及び腹部不快感のみが、アプレミラスト併合解析より高かった。

5.1.2. 薬物‐疾患相互作用

アプレミラストの安全性プロファイルに対する薬物‐疾患相互作用の影響について、臨床薬理試験及び第 2/3 相試験で評価した。

第 2/3 相試験では PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析及び国内 PSOR-011 試験の心臓血管、代謝、精神疾患の病歴、又は腎、肝機能障害を有する被験者、臨床薬理試験では腎又は肝機能障害を有する被験者を対象に薬物－疾患相互作用を評価した。

5.1.2.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.1.2.1.1. 冠動脈障害

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象の発現割合を、「冠動脈障害（HLGT）」の病歴の有無別に Table 209 に示す。APR 30 BID 群では、冠動脈疾患の病歴の有無にかかわらず有害事象全体の発現割合は同様であったが、プラセボ群では病歴ありの方が高かった。発現割合が高かった有害事象の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であった。

「心臓障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「冠動脈障害（HLGT）」の病歴あり 13.6%及びなし 1.5%、APR 30 BID 群では 4.7%及び 1.1%で、いずれの群も病歴ありの方が高かったが、アプレミラスト投与との明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.4.1）。

なお、「冠動脈障害（HLGT）」の病歴のある被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。MACE 及びその他の心臓障害に関する詳細な評価結果はそれぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.10 項に示した。

Table 209: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「冠動脈障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=396) n (%)	With Disorder (N=22) n (%)	Without Disorder (N=789) n (%)	With Disorder (N=43) n (%)
Any TEAE	225 (56.8)	15 (68.2)	545 (69.1)	29 (67.4)
下痢	27 (6.8)	0	126 (16.0)	5 (11.6)
悪心	28 (7.1)	0	133 (16.9)	4 (9.3)
上気道感染	26 (6.6)	1 (4.5)	67 (8.5)	3 (7.0)
鼻咽頭炎	29 (7.3)	1 (4.5)	59 (7.5)	2 (4.7)
緊張性頭痛	14 (3.5)	0	61 (7.7)	0
頭痛	13 (3.3)	1 (4.5)	45 (5.7)	2 (4.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.4.1.

5.1.2.1.2. 不整脈

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「不整脈（HLGT）」の病歴の有無別に Table 210 に示す。有害事象全体の発現割合は、APR 30 BID 群では不整脈の病歴ありの方が高く、プラセボ群では病歴ありの方が低かった。発現割合が高かった有害事象の発現割合は同程度であった。

「心臓障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「不整脈（HLGT）」の病歴あり 9.1%及びなし 1.6%、APR 30 BID 群では 3.0%及び 1.2%で、いずれも病歴ありの方が高かったが、アプレミラスト投与との明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.3.1）。

なお、「不整脈（HLGT）」の病歴のある被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。MACE 及びその他の心臓障害に関する詳細な評価結果はそれぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.10 項に示した。

Table 210: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不整脈［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=385) n (%)	With Disorder (N=33) n (%)	Without Disorder (N=766) n (%)	With Disorder (N=66) n (%)
Any TEAE	223 (57.9)	17 (51.5)	525 (68.4)	49 (74.2)
下痢	27 (7.0)	0	113 (14.8)	18 (27.3)
悪心	27 (7.0)	1 (3.0)	130 (17.0)	7 (10.6)
上気道感染	24 (6.2)	3 (9.1)	66 (8.6)	4 (6.1)
鼻咽頭炎	30 (7.8)	0	56 (7.3)	5 (7.6)
緊張性頭痛	13 (3.4)	1 (3.0)	58 (7.6)	3 (4.5)
頭痛	13 (3.4)	1 (3.0)	39 (5.1)	8 (12.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.

Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.3.1.

5.1.2.1.3. 高血圧性血管障害

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「高血圧性血管障害（HLGT）」の病歴の有無別に Table 211 に示す。いずれの群も、高血圧性血管障害の病歴の有無にかかわらず、有害事象全体の発現割合は同程度で、また、発現割合が高かった有害事象の発現割合も同程度であった。

高血圧（PT）の発現割合は、APR 30 BID 群では「高血圧性血管障害（HLGT）」の病歴あり 1.5%及びなし 1.7%と有無にかかわらず同程度であったが、プラセボ群では病歴ありの方が高かった（それぞれ 4.4%及び 1.4%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.11.1）。

Table 211: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「高血圧性血管障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=281) n (%)	With Disorder (N=137) n (%)	Without Disorder (N=573) n (%)	With Disorder (N=259) n (%)
Any TEAE	159 (56.6)	81 (59.1)	388 (67.9)	185 (71.4)
下痢	15 (5.3)	12 (8.8)	94 (16.4)	37 (14.3)
悪心	18 (6.4)	10 (7.3)	104 (18.2)	33 (12.7)
上気道感染	18 (6.4)	9 (6.6)	56 (9.8)	14 (5.4)
鼻咽頭炎	21 (7.5)	9 (6.6)	42 (7.3)	19 (7.3)
緊張性頭痛	10 (3.6)	4 (2.9)	57 (9.9)	4 (1.5)
頭痛	10 (3.6)	4 (2.9)	36 (6.3)	11 (4.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.

Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.11.1.

5.1.2.1.4. 脂質代謝障害

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「脂質代謝障害（HLGT）」又は「脂質検査（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.9.1 に示す。いずれの群でも、病歴の有無にかかわらず有害事象全体の発現割合は同程度で、発現割合が高かった有害事象の発現割合も同程度であった。

「代謝および栄養障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「脂質代謝障害（HLGT）」又は「脂質検査（HLGT）」の病歴あり 3.2%及びなし 2.4%、APR 30 BID 群では 7.4%及び 4.5%で、いずれの群も病歴ありの方が高かった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.9.1）。

5.1.2.1.5. 糖代謝障害

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「糖代謝障害（糖尿病を含む）（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.7.1 に示す。いずれの群も病歴なしの方が有害事象全体の発現割合は高く、発現割合が高かった有害事象の発現割合は同程度であった。

「代謝および栄養障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「糖代謝障害（糖尿病を含む）（HLGT）」の病歴あり 4.3%及びなし 2.4%、APR 30 BID 群では 8.1%及び 4.9%で、いずれの群も病歴ありの方が高かった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.7.1）。

5.1.2.1.6. 抑うつ性気分障害

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴の有無別に Table 212 に示す。APR 30 BID 群では有害事象全体の発現割合は病歴ありの方が高かったが、プラセボ群では病歴ありの方が低かった。発現割合が高かった有害事象の発現割合は同程度であった。

「精神障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴あり 5.2%及びなし 2.5%、APR 30 BID 群では 6.6%及び 4.5%で、いずれの群も病歴ありの方が高かったが、明らかなアプレミラスト投与との関連性は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.5.1）。同様に、うつ病（PT）の発現割合はいずれの群も病歴ありの方が高かった（プラセボ群：3.4%及び 0%、APR 30 BID 群：2.5%及び 1.1%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.5.1）。

うつ病についての詳細は 2.7.4.2.1.5.6.2 項に示した。

Table 212: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「抑うつ性気分障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=360) n (%)	With Disorder (N=58) n (%)	Without Disorder (N=711) n (%)	With Disorder (N=121) n (%)
Any TEAE	210 (58.3)	30 (51.7)	483 (67.9)	91 (75.2)
下痢	23 (6.4)	4 (6.9)	114 (16.0)	17 (14.0)
悪心	23 (6.4)	5 (8.6)	112 (15.8)	25 (20.7)
上気道感染	27 (7.5)	0	63 (8.9)	7 (5.8)
鼻咽頭炎	27 (7.5)	3 (5.2)	51 (7.2)	10 (8.3)
緊張性頭痛	14 (3.9)	0	50 (7.0)	11 (9.1)
頭痛	13 (3.6)	1 (1.7)	39 (5.5)	8 (6.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.

Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.5.1.

5.1.2.1.7. 不安障害および不安症状

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「不安障害および不安症状（HLGT）」の病歴の有無別に Table 213 に示す。有害事象全体の発現割合は、APR 30 BID 群では、病歴ありの方が高かったが、プラセボ群では病歴ありの方が発現割合は低かった。発現割合が高かった有害事象の発現割合は同程度であった。

「精神障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「不安障害および不安症状（HLGT）」の病歴あり 3.4%及びなし 2.8%、APR 30 BID 群では 6.0%及び 4.7%で、いずれの群も病歴ありの方が高かったが、アプレミラスト投与との明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.1.1）。

Table 213: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不安障害および不安症状［HLGT］」の病歴の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=389) n (%)	With Disorder (N=29) n (%)	Without Disorder (N=765) n (%)	With Disorder (N=67) n (%)
Any TEAE	224 (57.6)	16 (55.2)	521 (68.1)	53 (79.1)
下痢	26 (6.7)	1 (3.4)	121 (15.8)	10 (14.9)
悪心	27 (6.9)	1 (3.4)	123 (16.1)	14 (20.9)
上気道感染	25 (6.4)	2 (6.9)	64 (8.4)	6 (9.0)
鼻咽頭炎	30 (7.7)	0	58 (7.6)	3 (4.5)
緊張性頭痛	14 (3.6)	0	56 (7.3)	5 (7.5)
頭痛	14 (3.6)	0	43 (5.6)	4 (6.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.

Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.1.1.

5.1.2.1.8. その他の疾患

PSOR Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、腎障害（腎症を除く）の病歴の有無別は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.53.10.1 に、肝および肝胆道系障害の病歴の有無別は Table 1.53.8.1 に、胆嚢障害の病歴の有無別は Table 1.53.6.1 に、食欲および総合的栄養摂取障害の病歴の有無別は Table 1.53.2.1 に示した。アプレミラストによる腎障害、肝および肝胆道系障害、胆嚢障害、食欲および総合的栄養摂取障害のリスクの上昇は認められなかった。

5.1.2.2. PsA Phase 3 併合解析

5.1.2.2.1. 冠動脈障害

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「冠動脈障害（HLGT）」の病歴の有無別に Table 214 に示す。いずれの群も有害事象全体の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であり、また、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も、病歴の有無にかかわらず同様であった。

「心臓障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では冠動脈障害の病歴あり 8.8%及びなし 1.4%、APR 20 BID 群では 3.1%及び 2.6%、APR 30 BID 群では 7.7%及び 1.9%で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.4.1）、いずれの投与群も病歴ありの方が高かったが、明らかなアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。

MACE 及びその他の心臓障害に関する詳細な評価は、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.10 項に示した。

Table 214: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「冠動脈障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=637) n (%)	With Disorder (N=34) n (%)	Without Disorder (N=644) n (%)	With Disorder (N=32) n (%)	Without Disorder (N=633) n (%)	With Disorder (N=39) n (%)
Any TEAE	276 (43.3)	16 (47.1)	334 (51.9)	17 (53.1)	346 (54.7)	20 (51.3)
下痢	17 (2.7)	0	62 (9.6)	4 (12.5)	96 (15.2)	5 (12.8)
悪心	26 (4.1)	1 (2.9)	62 (9.6)	2 (6.3)	94 (14.8)	7 (17.9)
頭痛	22 (3.5)	2 (5.9)	43 (6.7)	1 (3.1)	65 (10.3)	1 (2.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.4.1.

5.1.2.2.2. 不整脈

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「不整脈（HLGT）」の病歴の有無別に Table 215 に示す。プラセボ群及び APR 30BID 群では、病歴ありの方が有害事象全体の発現割合が高かった。また、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、病歴の有無にかかわらず同様であった。

「心臓障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「不整脈（HLGT）」の病歴あり 2.6%及び病歴なし 1.7%、APR 20 BID 群では 2.7%及び 2.7%、APR 30 BID 群では 5.9%及び 2.0%で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.3.1）、プラセボ群及び APR 30 BID 群では病歴ありの方が高かったが、一定の傾向は認められなかった。

「不整脈（HLGT）」の病歴のある被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。MACE 及びその他の心臓障害に関する詳細な評価は、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.10 項に示した。

Table 215: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不整脈［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=632) n (%)	With Disorder (N=39) n (%)	Without Disorder (N=639) n (%)	With Disorder (N=37) n (%)	Without Disorder (N=638) n (%)	With Disorder (N=34) n (%)
Any TEAE	271 (42.9)	21 (53.8)	334 (52.3)	17 (45.9)	339 (53.1)	27 (79.4)
下痢	15 (2.4)	2 (5.1)	63 (9.9)	3 (8.1)	93 (14.6)	8 (23.5)
悪心	26 (4.1)	1 (2.6)	61 (9.5)	3 (8.1)	94 (14.7)	7 (20.6)
頭痛	22 (3.5)	2 (5.1)	41 (6.4)	3 (8.1)	61 (9.6)	5 (14.7)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.3.1.

5.1.2.2.3. 高血圧性血管障害

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「高血圧性血管障害（HLGT）」の病歴の有無別に Table 216 に示す。いずれの群も有害事象全体の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も病歴の有無にかかわらず同様であった。

高血圧（PT）の発現割合は、「高血圧性血管障害（HLGT）」の病歴の有無にかかわらず同程度であった（プラセボ群：病歴あり 2.1%及びなし 2.3%、APR 20 BID 群：1.9%及び 1.7%、APR 30 BID 群：1.6%及び 2.1%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.11.1）。

Table 216: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「高血圧性血管障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=391) n (%)	With Disorder (N=280) n (%)	Without Disorder (N=415) n (%)	With Disorder (N=261) n (%)	Without Disorder (N=421) n (%)	With Disorder (N=251) n (%)
Any TEAE	169 (43.2)	123 (43.9)	214 (51.6)	137 (52.5)	233 (55.3)	133 (53.0)
下痢	8 (2.0)	9 (3.2)	41 (9.9)	25 (9.6)	66 (15.7)	35 (13.9)
悪心	19 (4.9)	8 (2.9)	43 (10.4)	21 (8.0)	65 (15.4)	36 (14.3)
頭痛	11 (2.8)	13 (4.6)	30 (7.2)	14 (5.4)	43 (10.2)	23 (9.2)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.11.1.

5.1.2.2.4. 脂質代謝障害

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「脂質代謝障害（HLGT）」又は「脂質検査（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.9.1 に示す。いずれの群も有害事象全体の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も病歴の有無にかかわらず同様であった。

「代謝および栄養障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では病歴あり 2.9%及びなし 1.8%、APR 20 BID 群では 6.2%及び 3.4%、APR 30 BID 群では 3.2%及び 2.1%であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.9.1）、いずれの群も病歴のある方が高かったが、明らかなアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。

5.1.2.2.5. 糖代謝障害

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「糖代謝障害（糖尿病を含む）（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.7.1 に示す。いずれの群も有害事象全体の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も病歴の有無にかかわらず同様であった。

「代謝および栄養障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「糖代謝障害（糖尿病を含む）（HLGT）」の病歴あり 8.1%及びなし 1.2%、APR 20 BID 群では 4.9%及び 4.0%、APR 30 BID 群では 1.4%及び 2.5%で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.7.1）、一定の傾向は認められなかった。

5.1.2.2.6. 抑うつ性気分障害

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴の有無別に Table 217 に示す。いずれの群も、有害事象全体の発現割合は病歴ありの方が高かった。発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、病歴の有無にかかわらず同様であった。

「精神障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴あり 4.8%及び病歴なし 2.6%、APR 20 BID 群では 7.5%及び 1.8%、APR 30 BID 群では 2.1%及び 2.6%であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.5.1）、一定の傾向は認められなかった。うつ病（PT）の発現割合はいずれの群も病歴ありの方が高かった（プラセボ群：病歴あり 2.4%及び病歴なし 0.5%、APR 20 BID 群 3.7%及び 0.5%、APR 30 BID 群 1.1%及び 0.5%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.5.1）。

「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴のある被験者は少なかったため、意味のある評価はできなかった。うつ病についての詳細な評価は 2.7.4.2.1.5.6.2 項に示した。

Table 217: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「抑うつ性気分障害［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=587) n (%)	With Disorder (N=84) n (%)	Without Disorder (N=569) n (%)	With Disorder (N=107) n (%)	Without Disorder (N=577) n (%)	With Disorder (N=95) n (%)
Any TEAE	247 (42.1)	45 (53.6)	284 (49.9)	67 (62.6)	301 (52.2)	65 (68.4)
下痢	12 (2.0)	5 (6.0)	53 (9.3)	13 (12.1)	81 (14.0)	20 (21.1)
悪心	22 (3.7)	5 (6.0)	51 (9.0)	13 (12.1)	81 (14.0)	20 (21.1)
頭痛	20 (3.4)	4 (4.8)	38 (6.7)	6 (5.6)	54 (9.4)	12 (12.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.5.1.

5.1.2.2.7. 不安障害および不安症状

PsA Phase 3 併合解析での投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、「不安障害および不安症状（HLGT）」の病歴の有無別に Table 218 に示す。いずれの群も、有害事象全体の発現割合は病歴ありの方が高かった。また、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、病歴の有無にかかわらず同様であった。

「精神障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「不安障害および不安症状（HLGT）」の病歴あり 7.1%及び病歴なし 2.5%、APR 20 BID 群で 7.9%及び 2.1%、APR 30 BID 群では 4.3%及び 2.4%で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.1.1）、プラセボ群及び APR 20 BID 群では「精神障害（SOC）」の発現割合は病歴ありの方が高かったが、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性は認められなかった。

Table 218: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（「不安障害および不安症状［HLGT］」の病歴の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Disorder (N=629) n (%)	With Disorder (N=42) n (%)	Without Disorder (N=613) n (%)	With Disorder (N=63) n (%)	Without Disorder (N=625) n (%)	With Disorder (N=47) n (%)
Any TEAE	265 (42.1)	27 (64.3)	313 (51.1)	38 (60.3)	337 (53.9)	29 (61.7)
下痢	14 (2.2)	3 (7.1)	56 (9.1)	10 (15.9)	93 (14.9)	8 (17.0)
悪心	24 (3.8)	3 (7.1)	57 (9.3)	7 (11.1)	87 (13.9)	14 (29.8)
頭痛	22 (3.5)	2 (4.8)	39 (6.4)	5 (7.9)	61 (9.8)	5 (10.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; HLGT = high-level group term; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.1.1.

5.1.2.2.8. その他の疾患

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、腎障害（腎症を除く）の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.53.10.1 に、肝および肝胆道系障害の病歴の有無別に Table 3.53.8.1 に、胆嚢障害の病歴の有無別に Table 3.53.6.1 に、食欲および総合的栄養摂取障害の病歴の有無別に Table 3.53.2.1 に示した。アプレミラストによる腎障害、肝および肝胆道系障害、胆嚢障害、食欲および総合的栄養摂取障害のリスクの上昇は認められなかった。

5.1.2.3. 国内 PSOR-011 試験

5.1.2.3.1. 冠動脈障害

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「冠動脈障害（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.4.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.4.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

「冠動脈障害（HLGT）」の病歴のある被験者が少なかったため（プラセボ群 3 名、アプレミラスト合計 6 名）、意味のある評価はできなかった。MACE 及びその他の心臓障害に関する詳細な評価は、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.10 項に示した。

5.1.2.3.2. 不整脈

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「不整脈（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.3.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.3.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。

「不整脈（HLGT）」の病歴のある被験者が少なかったため（プラセボ群で 2 名及びアプレミラスト合計で 5 名）、意味のある評価はできなかった。MACE 及びその他の心臓障害に関する詳細な評価は、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 項及び 2.7.4.2.1.5.10 項に示した。

5.1.2.3.3. 高血圧性血管障害

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「高血圧性血管障害（HLGT）」 の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.11.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.11.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。いずれの群でも、有害事象全体の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も病歴の有無にかかわらず同様であった。

高血圧（PT）の発現割合は病歴の有無にかかわらず同程度であった（プラセボ群：病歴あり 0%及びなし 4.6%、APR 20 BID 群：3.1%及び 1.9%、APR 30 BID 群： 3.2%及び 0%）（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.11.1.1）。

5.1.2.3.4. 脂質代謝障害

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「脂質代謝障害（HLGT）」又は「脂質検査（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.9.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.9.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は、プラセボ群及び APR 20 BID 群では病歴の有無にかかわらず同程度で、APR 30 BID 群では病歴ありの方が高かった。また、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、病歴の有無にかかわらず同様であった。

「代謝および栄養障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では病歴あり 6.7%及びなし 1.4%、APR 20 BID 群では 0%及び 0%、APR 30 BID 群では 3.1%及び 0%であり（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.9.1.1）、一定の傾向は認められなかった。

5.1.2.3.5. 糖代謝障害

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「糖代謝障害（糖尿病を含む）（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.7.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.7.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。アプレミラスト群での有害事象全体の発現割合は、病歴ありの方が高かった。プラセボ群では、病歴ありの方が低かった。発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、病歴の有無にかかわらず同様であった。

「代謝および栄養障害（SOC）」の発現割合は、プラセボ群では「糖代謝障害（糖尿病を含む）（HLGT）」の病歴あり 0%及びなし 2.6%、APR 20 BID 群で 0%及び 0%、APR 30 BID 群で 9.1%及び 0%で（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.7.1.1）、一定の傾向は認められなかった。

5.1.2.3.6. 抑うつ性気分障害

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.5.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.5.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。「抑うつ性気分障害（HLGT）」の病歴のある被験者は少なかったため（プラセボ群で 3 名及びアプレミラスト合計ではいなかった）、意味のある評価はできなかった。うつ病についての詳細な評価は 2.7.4.2.1.5.6.2 項に示した。

5.1.2.3.7. 不安障害および不安症状

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、「不安障害および不安症状（HLGT）」の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.1.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.53.1.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。「不安障害および不安症状

（HLGT）」の病歴のある被験者は少なかったため（プラセボ群で 1 名及びアプレミラスト合計で 3 名）、意味のある評価はできなかった。

5.1.2.3.8. その他の疾患

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、腎障害（腎症を除く）の病歴の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.53.10.1.1 及び Table 5.53.10.1.2 に、肝および肝胆道系障害の病歴の有無別に Table 5.53.8.1.1 及び Table 5.53.8.1.2 に、胆嚢障害の病歴の有無別に Table 5.53.6.1.1 及び Table 5.53.6.1.2 に、食欲および総合的栄養摂取障害の病歴の有無別に Table 5.53.2.1.1 及び Table 5.53.2.1.2 に示した。これらの病歴の有無で解析した結果、アプレミラストにより腎障害、肝および肝胆道系障害、胆嚢障害、食欲および総合的栄養摂取障害のリスクの上昇は認められなかった。

5.1.2.4. 結論

関連性のある病歴別の有害事象を解析したところ、アプレミラスト群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

5.1.3. 特別な患者集団

5.1.3.1. 腎機能障害

5.1.3.1.1. 臨床薬理試験

CC-10004-CP-029（CP-029）試験では、軽度の腎機能障害被験者（8 名、60 mL/min ≤ 推算糸球体濾過量［eGFR］ ≤ 89 mL/min）及び中等度の腎機能障害被験者（8 名、30 mL/min ≤ eGFR ≤ 59 mL/min）にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときのアプレミラスト及び主要代謝物である M12 の薬物動態を、軽度及び中等度の腎機能障害被験者と性別、年齢及び体重をマッチングさせた健康被験者（各 8 名、eGFR ≥ 90 mL/min）と比較した（2.7.6.12 項）。

アプレミラストの薬物動態に、軽度及び中等度の腎機能障害被験者群では健康被験者と臨床的に意義のある差はみられなかったが、中等度の腎機能障害被験者群では統計学的に有意ではなかったものの AUC_{∞}が約 22%高く、C_{max} が約 13%低かった。

M12 の AUC_{∞}及び C_{max} は、健康被験者群より軽度の腎機能障害被験者群（29.6%及び 30.8%）及び中等度の腎機能障害被験者群（61.4%及び 16.9%）で高かった。M12 は薬理学的に非活性であることから、軽度及び中等度の腎機能障害が M12 に及ぼす影響は、体内のクレアチニンのような小さい親水性分子に対する影響と同様に小さいと考えられる。

健康被験者、軽度及び中等度の腎機能障害被験者にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。有害事象は 32 名中 9 名（28.1%）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 6 名（18.8%）に発現し、その内訳は軽度の腎機能障害被験者群及びマッチングさせた健康被験者群が各 2 名（25.0%）、中等度の腎機能障害被験者群及び対応する健康被験者群が各 1 名（12.5%）であった。中等度の有害事象が軽度の腎機能障害被験者群の 1 名に発現し（心筋梗塞［重篤な有害事象］、筋肉痛、失神寸前の状態及び急性心不全）、本事象以外は軽度で、すべての有害事象は試験終了までに消失した。

死亡及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は軽度の腎機能障害被験者群の 1 名に 1 件（心筋梗塞）発現し、治験薬との関連性は否定された。規定外で実施された 2 回の心電図検査の所見が臨床的に重要であると判断され、これは重篤な有害事象として心筋梗塞が発現したときの検査所見であった。健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群とマッチング）の 1 名で血中クレアチンホスホキナーゼが上昇し、治験薬との関連性との関連性が否定できない有害事象

と判断された。健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群とマッチング）の 1 名で、臨床的に重要な収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の低下が認められ、これは有害事象として失神が発現した際の規定外での測定によるものであった。これ以外に臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見で臨床的に重要な変動はみられず、これらの項目に被験者群に関連するような明らかな傾向は認められなかった。

CC-10004-CP-019（CP-019）試験では、アプレミラスト 30 mg の単回経口投与時の薬物動態パラメータを、重度の腎機能障害被験者（8 名、eGFR ≤ 30 mL/min）と、年齢（± 15 歳）、性別及び体重（±20%）をマッチングさせた健康被験者（8 名、eGFR ≥ 90 mL/min）で比較した（2.7.6.10 項）。重度の腎機能障害被験者群では、アプレミラストのクリアランスが低下し、AUC_{∞}は健康被験者より 88.5%上昇し、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 132.5～268.0 であった。薬理学的に非活性の代謝物である M12 の AUC_{∞}も 191.7%（90%信頼区間：204.3～416.4）と明らかに上昇した。

有害事象は全体で 6 名（重度の腎機能障害被験者：4 名、健康被験者：2 名）に 9 件発現し、ほとんどの有害事象は軽度～中等度で、試験終了時までに消失した。治験薬と関連性があると判断された事象は 5 名（重度の腎機能障害被験者：3 名、健康被験者：2 名）に発現した 6 件であった。有害事象の多くは重度の腎機能障害被験者に発現し、これらの有害事象は被験者の基礎疾患に由来していた。重篤な有害事象は 1 名に、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（Grade 3［高度］）が発現し、治験薬との関連性は否定され、被験者は後遺症なく回復した。

重度の腎機能障害被験者では、アプレミラスト 30 mg の単回経口投与時の AUC_{∞}が健康被験者より 88.5%上昇したが、総曝露量の変化と有害事象に相関性はなかった。シミュレーションでは、重度の腎機能障害被験者の 30 mg 1 日 1 回投与が、腎機能障害がない被験者の 30 mg 1 日 2 回投与に相当することが示唆された。したがって、重度の腎機能障害患者（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 又はクレアチニンクリアランス［CLcr］ < 30 mL/min）では、30 mg 1 日 1 回投与に減量することが推奨される（2.7.2 項）。

5.1.3.1.2. PSOR Phase 3 併合解析

局面型乾癬患者を対象とした第 3 相試験では、組み入れ基準としてベースライン時の血清クレアチニン値を 1.5 mg/dL 以下としたが、118 名（プラセボ群：29 名、APR 30 BID 群［Subjects as Initially Treated at Week 0 集団］：89 名）では CLcr が 90 mL/min 以下であった（Table 219）。

投与期間（Week 0～16）の腎機能別の有害事象発現割合を Table 219 に示す。APR 30 BID 群で、軽度の腎機能障害被験者は腎機能正常被験者より有害事象の発現割合がやや高かった。中等度の腎機能障害被験者（CLcr < 60 mL/min）では、被験者が少なかったため明確な結論は出せなかった。

アプレミラスト投与期間の腎機能別の有害事象発現割合を Table 220 に示す。アプレミラスト投与期間での傾向は投与期間（Week 0～16）と同様であった。

Table 219: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Creatinine Clearance	Placebo		APR 30 BID	
	N	n (%)	N	n (%)
CrCl > 90 mL/min	389	222 (57.1)	742	507 (68.3)
CrCl 60-90 mL/min	26	17 (65.4)	80	58 (72.5)
CrCl < 60 mL/min	3	1 (33.3)	9	8 (88.9)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CrCl = creatinine clearance; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: For Subjects as Initially Treated at Week 0, data up to the Week 16 visit are included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.56.1.1.

Table 220: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PSOR Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Creatinine Clearance	APR 30 BID	
	N	n (%)
CrCl > 90 mL/min	1070	890 (83.2)
CrCl 60-90 mL/min	103	88 (85.4)
CrCl < 60 mL/min	10	9 (90.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CrCl = creatinine clearance; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Apremilast exposure includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.56.1.2.

5.1.3.1.3. PsA Phase 3 併合解析

PsA 患者を対象とした第 3 相試験では、組み入れ基準としてベースライン時の血清クレアチニン値を 1.5 mg/dL 以下としたが、313 名（プラセボ群：102 名、APR 20 BID 群：106 名、APR 30 BID 群：105 名）では CLcr が 90 mL/min 以下であった（Table 221）。

投与期間（Week 0～16）での腎機能別の有害事象発現割合を Table 221 に示す。軽度の腎機能障害被験者は両アプレミラスト群ともに腎機能正常被験者より発現割合はやや高かった。中等度の腎機能障害被験者（CLcr < 60 mL/min）では、被験者が少なかったため明確な結論は出せなかった。

アプレミラスト投与期間での腎機能別の有害事象発現割合を Table 222 に示す。アプレミラスト投与期間での傾向は投与期間（Week 0～16）と同様であり、いずれの投与群でも腎機能障害の重症度の悪化に伴う発現割合の増加は認められなかった。

Table 221: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Creatinine Clearance	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CrCl > 90 mL/min	569	255 (44.8)	569	294 (51.7)	567	304 (53.6)	1136	598 (52.6)
CrCl 60-90 mL/min	88	30 (34.1)	96	52 (54.2)	95	54 (56.8)	191	106 (55.5)
CrCl < 60 mL/min	14	7 (50.0)	10	4 (40.0)	10	8 (80.0)	20	12 (60.0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; CrCl = creatinine clearance; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.55.1.1.A, Table 3.55.1.1.B, Table 3.55.1.1.C, Table 3.55.1.1.D.

Table 222: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（PsA Phase 3 併合解析：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Creatinine Clearance	APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CrCl > 90 mL/min	824	661 (80.2)	822	690 (83.9)	1646	1351 (82.1)
CrCl 60-90 mL/min	131	105 (80.2)	136	112 (82.4)	267	217 (81.3)
CrCl < 60 mL/min	16	13 (81.3)	15	12 (80.0)	31	25 (80.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; CrCl = creatinine clearance; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of apremilast and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.55.1.2.B, Table 3.55.1.2.C, Table 3.55.1.2.D.

5.1.3.1.4. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、組み入れ基準としてベースライン時の血清クレアチニン値を 1.5 mg/dL 未満としたが、61 名（プラセボ群：14 名、APR 20 BID 群：23 名、APR 30 BID 群：24 名）ではベースラインの CLcr が 90 mL/min 以下であった（Table 223）。

投与期間（Week 0～16）での腎機能別の有害事象発現割合を Table 223 に示す。アプレミラスト合計では、軽度の腎機能障害被験者と腎機能正常被験者での発現割合は同程度であった。中等度の腎機能障害（CLcr < 60 mL/min）では、被験者が少なかったため明確な結論は出せなかった。

アプレミラスト投与期間での腎機能別の有害事象の発現割合を Table 224 に示す。ベースラインの腎機能障害の重症度の悪化に伴って有害事象の発現割合が一貫して増加するような傾向はみられず、アプレミラスト投与期間での傾向は投与期間（Week 0～16）と同様であった。

Table 223: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（国内 PSOR-011 試験：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Creatinine Clearance	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CrCl > 90 mL/min	70	31 (44.3)	62	36 (58.1)	61	33 (54.1)	123	69 (56.1)
CrCl 60-90 mL/min	11	3 (27.3)	21	12 (57.1)	20	10 (50.0)	41	22 (53.7)
CrCl < 60 mL/min	3	1 (33.3)	2	1 (50.0)	4	1 (25.0)	6	2 (33.3)

APR = apremilast; BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.56.1.1.1.A, Table 5.56.1.1.1.B, Table 5.56.1.1.1.C, Table 5.56.1.1.1.D.

Table 224: アプレミラスト投与期間の有害事象の発現割合（CLcr の区分別）（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

Creatinine Clearance	APR 20 BID		APR 30 BID		APR Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CrCl > 90 mL/min	91	69 (75.8)	92	64 (69.6)	183	133 (72.7)
CrCl 60-90 mL/min	27	23 (85.2)	23	20 (87.0)	50	43 (86.0)
CrCl < 60 mL/min	3	2 (66.7)	5	5 (100.0)	8	7 (87.5)

APR = apremilast; BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Includes all data while subjects were exposed to apremilast regardless of when the apremilast exposure started.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of apremilast. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.56.1.2.B, Table 5.56.1.2.C, Table 5.56.1.2.D.

5.1.3.1.5. 結論

局面型乾癬患者及び PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の併合解析の結果、軽度の腎機能障害被験者での安全性プロファイルは腎機能が正常な被験者と同様であった。ただし、中等度の腎機能障害被験者のデータは限られており、重度の腎機能障害被験者での安全性は評価できなかった。臨床薬理試験では、アプレミラスト 30 mg 単回経口投与時の薬物動態を、軽度及び中等度の腎機能障害被験者と性別や年齢などをマッチングさせた健康成人で比較したとき、臨床的に意義のある差はみられなかった。重度の腎機能障害被験者では、平均の曝露量（AUC_{∞}）が健康被験者より 88.5%上昇した。曝露量の変化は有害事象とは相関していなかった。また、薬物動態をシミュレーションすると、重度の腎機能障害被験者での 30 mg 1 日 1 回投与は、腎機能が正常な被験者の 30 mg 1 日 2 回投与に相当することが示唆された。

以上の結果から、軽度又は中等度の腎機能障害患者では用量調整は不要と考えられたが、重度の腎機能障害患者ではアプレミラストを 30 mg 1 日 1 回投与に減量することが推奨される。

5.1.3.2. 肝機能障害

5.1.3.2.1. 臨床薬理試験

CC-10004-CP-011（CP-011）試験では、中等度～重度の肝機能障害がアプレミラストの薬物動態に与える影響について評価した（2.7.6.8 項）。肝機能障害を有する男性又は女性の成人、年齢（±5 歳）、性別及び体重（±13.61 kg）をマッチングさせた健康成人を対象とし、肝機能障害の程度は、Pugh's Modification of Child's Classification of Severity of Liver Disease のスコアで判断した。アプレミラストの代謝及び薬物動態に対して肝機能障害が影響する可能性及びこのような被験者に対する安全性を考慮して投与量を選択し、中等度の肝機能障害被験者及び対応する健康被験者には 30 mg、

重度の肝機能障害被験者及び対応する健康被験者には 20 mg を単回投与した。合計 32 名（1 群 8 名）が組み入れられ、全員が試験を完了した。

本試験の結果から、肝機能障害の程度に応じて用量を調整する必要はないことが示された。本試験では中等度及び重度の肝機能障害被験者を対象としたが、この結論は軽度の肝機能障害被験者でも同様と考えられる。

安全性については、有害事象は 32 名中 8 名（25.0%）に 22 件発現し、ほとんどは軽度～中等度であり、また、ほとんどが胃腸障害で、処置せずに消失した。死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。中等度の肝機能障害被験者に対応した健康被験者 8 名には有害事象は発現せず、有害事象の多くは重度の肝機能障害被験者に発現し、被験者の基礎疾患に由来すると考えられた。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な変化は認められず、臨床検査値はアプレミラスト 20 mg 及び 30 mg 単回投与のいずれでも、及びいずれの被験者群でも特記すべき変化は認められなかった。

5.1.3.2.2. 結論

肝機能障害患者に対して用量調整は不要と考えられた。

5.2. 外因性要因

薬物－薬物相互作用を含む外因性要因については 2.7.4.5.3 項に示す。

5.3. 薬物相互作用

アプレミラストの安全性プロファイルに対する薬物－薬物相互作用の影響について、臨床薬理試験及び第 2 相及び第 3 相試験で評価した。

PSOR Phase 3 併合解析及び国内 PSOR-011 試験では、生物学的製剤、TNF-α 阻害剤、光線療法及び既存の全身療法による前治療、抗炎症薬／抗リウマチ薬、脂質代謝用薬、鎮痛薬、精神刺激薬、精神安定薬、糖尿病治療薬、他の降圧剤、胃酸関連疾患用薬、止痢薬／腸内抗炎症薬／抗感染薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、β 遮断薬、Ca 拮抗薬、利尿薬、ワクチンの併用について、薬物－薬物相互作用を評価した。

PsA Phase 3 併合解析では、ベースライン時の低分子 DMARD、MTX、レフルノミド、スルファサラジン、経口副腎皮質ホルモンの使用、及び生物学的製剤による前治療について薬物－薬物相互作用を評価した。なお、低分子 DMARD（MTX、レフルノミド、スルファサラジンなど）については、使用する場合は、スクリーニングの 4 週間以上前から Week 24 まで用量を一定とし、Week 24 以降は減量可能とした。さらに、抗炎症薬／抗リウマチ薬、脂質代謝用薬、鎮痛薬、精神刺激薬、精神安定薬、糖尿病治療薬、他の降圧剤、胃酸関連疾患用薬、止痢薬／腸内抗炎症薬／抗感染薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、β 遮断薬、Ca 拮抗薬、利尿薬、ワクチンの併用についても、薬物－薬物相互作用を評価した。

臨床薬理試験では、MTX、ケトコナゾール、リファンピシン及び経口避妊薬について薬物－薬物相互作用を評価した。臨床薬理試験で報告された有害事象については、臨床薬理試験の併合解析で評価した（2.7.4.5.9.2.4 項）。

5.3.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.3.1.1. 生物学的製剤による前治療

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、生物学的製剤による前治療の有無別に Table 225 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに前治療なしの方が高く、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.1.2）。

Table 225: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（生物学的製剤による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	No Prior Use (N=294) n (%)	Prior Use (N=124) n (%)	No Prior Use (N=581) n (%)	Prior Use (N=251) n (%)
Any TEAE	174 (59.2)	66 (53.2)	413 (71.19)	161 (64.1)
下痢	19 (6.5)	8 (6.5)	92 (15.8)	39 (15.5)
悪心	18 (6.1)	10 (8.1)	99 (17.0)	38 (15.1)
上気道感染	22 (7.5)	5 (4.0)	48 (8.3)	22 (8.8)
鼻咽頭炎	25 (8.5)	5 (4.0)	41 (7.1)	20 (8.0)
頭痛	9 (3.1)	5 (4.0)	33 (5.7)	14 (5.6)
緊張性頭痛	11 (3.7)	3 (2.4)	51 (8.8)	10 (4.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.1.1.

5.3.1.2. TNF-α 阻害剤による前治療

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、TNF-α 阻害薬による前治療の有無別に Table 226 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに前治療の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.2.2）。

Table 226: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（TNF-α 阻害薬による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	No Prior Use (N=340) n (%)	Prior Use (N=78) n (%)	No Prior Use (N=661) n (%)	Prior Use (N=171) n (%)
Any TEAE	196 (57.6)	44 (56.4)	468 (70.8)	106 (62.0)
下痢	22 (6.5)	5 (6.4)	106 (16.0)	25 (14.6)
悪心	21 (6.2)	7 (9.0)	109 (16.5)	28 (16.4)
鼻咽頭炎	28 (8.2)	2 (2.6)	50 (7.6)	11 (6.4)
上気道感染	26 (7.6)	1 (1.3)	57 (8.6)	13 (7.6)
頭痛	9 (2.6)	5 (6.4)	37 (5.6)	10 (5.8)
緊張性頭痛	12 (3.5)	2 (2.6)	56 (8.5)	5 (2.9)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TNF = tumor necrosis factor.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.

Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.2.1.

5.3.1.3. 光線療法による前治療

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、光線療法による前治療の有無別に Table 227 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに前治療ありの方が高く、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.3.2）。

Table 227: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（光線療法による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	No Prior Use (N=300) n (%)	Prior Use (N=118) n (%)	No Prior Use (N=575) n (%)	Prior Use (N=257) n (%)
Any TEAE	162 (54.0)	78 (66.1)	385 (67.0)	189 (73.5)
下痢	16 (5.3)	11 (9.3)	82 (14.3)	49 (19.1)
悪心	21 (7.0)	7 (5.9)	94 (16.3)	43 (16.7)
鼻咽頭炎	13 (4.3)	17 (4.4)	36 (6.3)	25 (9.7)
上気道感染	17 (5.7)	10 (8.5)	44 (7.7)	26 (10.1)
頭痛	10 (3.3)	4 (3.4)	34 (5.9)	13 (5.1)
緊張性頭痛	8 (2.7)	6 (5.1)	39 (6.8)	22 (8.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.

Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.3.1.

5.3.1.4. 既存の全身療法による前治療

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、既存の全身療法による前治療の有無別に Table 228 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び

APR 30 BID 群ともに前治療の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.4.2）。

Table 228: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（既存の全身療法による前治療の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	No Prior Use (N=264) n (%)	Prior Use (N=154) n (%)	No Prior Use (N=517) n (%)	Prior Use (N=315) n (%)
Any TEAE	146 (55.3)	94 (61.0)	355 (68.7)	219 (69.5)
下痢	16 (6.1)	11 (7.1)	77 (14.9)	54 (17.1)
悪心	18 (6.8)	10 (6.5)	86 (16.6)	51 (16.2)
鼻咽頭炎	15 (5.7)	15 (9.7)	35 (6.8)	26 (8.3)
上気道感染	22 (8.3)	5 (3.2)	45 (8.7)	25 (7.9)
頭痛	10 (3.8)	4 (2.6)	30 (5.8)	17 (5.4)
緊張性頭痛	9 (3.4)	5 (3.2)	40 (7.7)	21 (6.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.52.4.1.

5.3.1.5. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、抗炎症薬及び抗リウマチ薬を併用していた被験者は全体で 27.6%（345/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別に Table 229 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用ありの方が高く、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.54.1.2）。

Table 229: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=320) n (%)	With Use (N=98) n (%)	Without Use (N=585) n (%)	With Use (N=247) n (%)
Any TEAE	171 (53.4)	69 (70.4)	372 (63.6)	202 (81.8)
下痢	15 (4.7)	12 (12.2)	76 (13.0)	55 (22.3)
悪心	20 (6.3)	8 (8.2)	82 (14.0)	55 (22.3)
上気道感染	17 (5.3)	10 (10.2)	35 (6.0)	35 (14.2)
鼻咽頭炎	25 (7.8)	5 (5.1)	40 (6.8)	21 (8.5)
頭痛	8 (2.5)	6 (6.1)	22 (3.8)	25 (10.1)
緊張性頭痛	6 (1.9)	8 (8.2)	34 (5.8)	27 (10.9)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.54.1.1.

5.3.1.6. 脂質代謝用薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、脂質代謝用薬を併用していた被験者の割合は全体で 22.1%（276/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、脂質代謝用薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.1.1 に示す。有害事象全体の発現割合は、プラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.1.2）。

5.3.1.7. 鎮痛薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、鎮痛薬を併用していた被験者の割合は全体で 28.2%（352/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、鎮痛薬の併用の有無別に Table 230 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用ありの方が高く、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.2.2）。

Table 230: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（鎮痛薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=310) n (%)	With Use (N=108) n (%)	Without Use (N=588) n (%)	With Use (N=244) n (%)
Any TEAE	149 (48.1)	91 (84.3)	354 (60.2)	220 (90.2)
下痢	11 (3.5)	16 (14.8)	76 (12.9)	55 (22.5)
悪心	15 (4.8)	13 (12.0)	78 (13.3)	59 (24.2)
鼻咽頭炎	14 (4.5)	16 (14.8)	23 (3.9)	38 (15.6)
上気道感染	14 (4.5)	13 (12.0)	37 (6.3)	33 (13.5)
頭痛	6 (1.9)	8 (7.4)	17 (2.9)	30 (12.3)
緊張性頭痛	5 (1.6)	9 (8.3)	29 (4.9)	32 (13.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.2.1.

5.3.1.8. 精神刺激薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、精神刺激薬を併用していた被験者の割合は全体で 12.5%（156/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、精神刺激薬の併用の有無別に Table 231 に示す。有害事象全体の発現割合は、APR 30 BID 群では併用ありの方が高く、プラセボ群では同程度であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.3.2）。

Table 231: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神刺激薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=368) n (%)	With Use (N=50) n (%)	Without Use (N=726) n (%)	With Use (N=106) n (%)
Any TEAE	210 (57.1)	30 (60.0)	489 (67.4)	85 (80.2)
下痢	26 (7.1)	1 (2.0)	111 (15.3)	20 (18.9)
悪心	23 (6.3)	5 (10.0)	119 (16.4)	18 (17.0)
鼻咽頭炎	27 (7.3)	3 (6.0)	54 (7.4)	7 (6.6)
上気道感染	23 (6.3)	4 (8.0)	62 (8.5)	8 (7.5)
頭痛	13 (3.5)	1 (2.0)	39 (5.4)	8 (7.5)
緊張性頭痛	14 (3.8)	0	51 (7.0)	10 (9.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.3.1.

5.3.1.9. 精神安定薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、精神安定薬を併用していた被験者の割合は全体で 8.2%（103/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、精神安定薬の併用の有無別に Table 232 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.4.2）。

Table 232: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神安定薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=383) n (%)	With Use (N=35) n (%)	Without Use (N=764) n (%)	With Use (N=68) n (%)
Any TEAE	219 (57.2)	21 (60.0)	523 (68.5)	51 (75.0)
下痢	26 (6.8)	1 (2.9)	120 (15.7)	11 (16.2)
悪心	25 (6.5)	3 (8.6)	127 (16.6)	10 (14.7)
鼻咽頭炎	29 (7.6)	1 (2.9)	57 (7.5)	4 (5.9)
上気道感染	27 (7.0)	0	67 (8.8)	3 (4.4)
頭痛	13 (3.4)	1 (2.9)	45 (5.9)	2 (2.9)
緊張性頭痛	14 (3.7)	0	56 (7.3)	5 (7.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.4.1.

5.3.1.10. 糖尿病治療薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、糖尿病治療薬を併用していた被験者の割合は全体で 9.1%（114/1250 名）あった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有

害事象を糖尿病治療薬の併用の有無別に Table 233 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.5.2）。

Table 233:投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（糖尿病治療薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=382) n (%)	With Use (N=36) n (%)	Without Use (N=754) n (%)	With Use (N=78) n (%)
Any TEAE	221 (57.9)	19 (52.8)	518 (68.7)	56 (71.8)
下痢	21 (5.5)	6 (16.7)	117 (15.5)	14 (17.9)
悪心	26 (6.8)	2 (5.6)	124 (16.4)	13 (16.7)
鼻咽頭炎	29 (7.6)	1 (2.8)	57 (7.6)	4 (5.1)
上気道感染	26 (6.8)	1 (2.8)	65 (8.6)	5 (6.4)
頭痛	13 (3.4)	1 (2.8)	44 (5.8)	3 (3.8)
緊張性頭痛	12 (3.1)	2 (5.6)	55 (7.3)	6 (7.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.5.1.

5.3.1.11. 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬を併用していた被験者の割合は全体で 2.2%（28/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別に Table 234 に示す。有害事象全体の発現割合は、アプレミラスト群では併用ありの方が高く、これはアプレミラスト群で下痢の発現割合が高かったことによると考えられる。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向がみられた（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.8.2）。

Table 234: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=411) n (%)	With Use (N=7) n (%)	Without Use (N=811) n (%)	With Use (N=21) n (%)
Any TEAE	233 (56.7)	7 (100.0)	555 (68.4)	19 (90.5)
下痢	25 (6.1)	2 (28.6)	117 (14.4)	14 (66.7)
悪心	27 (6.6)	1 (14.3)	130 (16.0)	7 (33.3)
鼻咽頭炎	30 (7.3)	0	61 (7.5)	0
上気道感染	27 (6.6)	0	68 (8.4)	2 (9.5)
頭痛	14 (3.4)	0	46 (5.7)	1 (4.8)
緊張性頭痛	13 (3.2)	1 (14.3)	56 (6.9)	5 (23.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.8.1.

5.3.1.12. レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、レニン・アンジオテンシン系作用薬を併用していた被験者の割合は全体で 22.8%（285/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別に Table 235 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.9.2）。

Table 235: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=317) n (%)	With Use (N=101) n (%)	Without Use (N=648) n (%)	With Use (N=184) n (%)
Any TEAE	181 (57.1)	59 (58.4)	441 (68.1)	133 (72.3)
下痢	17 (5.4)	10 (9.9)	102 (15.7)	29 (15.8)
悪心	21 (6.6)	7 (6.9)	113 (17.4)	24 (13.0)
鼻咽頭炎	24 (7.6)	6 (5.9)	46 (7.1)	15 (8.2)
上気道感染	23 (7.3)	4 (4.0)	60 (9.3)	10 (5.4)
頭痛	13 (4.1)	1 (1.0)	40 (6.2)	7 (3.8)
緊張性頭痛	11 (3.5)	3 (3.0)	58 (9.0)	3 (1.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.9.1.

5.3.1.13. β 遮断薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、β 遮断薬を併用していた被験者の割合は全体で 7.8%（97/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、β 遮断薬の併用の有無別に Table 236 に示す。有害事象全体の発現割合は、APR 30 BID 群では併用の有無にかかわらず同程度、プラセボ群では併用ありの方が高く、Apremilast Subjects as Treated 集団の APR 30 BID 群では同程度であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.10.1）。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.10.2）。

Table 236: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（β 遮断薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

	Placebo		APR 30 BID	
Preferred Term[a]	Without Use (N=386) n (%)	With Use (N=32) n (%)	Without Use (N=767) n (%)	With Use (N=65) n (%)
Any TEAE	215 (55.7)	25 (78.1)	527 (68.7)	47 (72.3)
下痢	24 (6.2)	3 (9.4)	125 (16.3)	6 (9.2)
悪心	26 (6.7)	2 (6.3)	132 (17.2)	5 (7.7)
鼻咽頭炎	28 (7.3)	2 (6.3)	57 (7.4)	4 (6.2)
上気道感染	26 (6.7)	1 (3.1)	65 (8.5)	5 (7.7)
頭痛	14 (3.6)	0	46 (6.0)	1 (1.5)
緊張性頭痛	13 (3.4)	1 (3.1)	61 (8.0)	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.10.1.

5.3.1.14. Ca 拮抗薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、Ca 拮抗薬を併用していた被験者の割合は全体で 6.2%（77/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、Ca 拮抗薬の併用の有無別に Table 237 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群ともに併用の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.11.2）。

Table 237: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（Ca 拮抗薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=392) n (%)	With Use (N=26) n (%)	Without Use (N=781) n (%)	With Use (N=51) n (%)
Any TEAE	225 (57.4)	15 (57.7)	537 (68.6)	37 (72.5)
下痢	26 (6.6)	1 (3.8)	126 (16.1)	5 (9.8)
悪心	27 (6.9)	1 (3.8)	132 (16.9)	5 (9.8)
鼻咽頭炎	28 (7.1)	2 (7.7)	59 (7.6)	2 (3.9)
上気道感染	26 (6.6)	1 (3.8)	64 (8.2)	6 (11.8)
頭痛	14 (3.6)	0	45 (5.8)	2 (3.9)
緊張性頭痛	13 (3.3)	1 (3.8)	60 (7.7)	1 (2.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.11.1.

5.3.1.15. 利尿薬の併用

PSOR Phase 3 併合解析では、利尿薬を併用していた被験者の割合は全体で 7.0%（87/1250 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.8.1）。投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、利尿薬の併用の有無別に Table 238 に示す。有害事象全体の発現割合はプラセボ群及び APR 30 BID 群のいずれでも併用の有無にかかわらず同程度で、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.12.2）。

Table 238: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（利尿薬の併用の有無別）（PSOR Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 30 BID	
	Without Use (N=389) n (%)	With Use (N=29) n (%)	Without Use (N=774) n (%)	With Use (N=58) n (%)
Any TEAE	225 (57.8)	15 (51.7)	534 (69.0)	40 (69.0)
下痢	25 (6.4)	2 (6.9)	124 (16.0)	7 (12.1)
悪心	26 (6.7)	2 (6.9)	131 (16.9)	6 (10.3)
鼻咽頭炎	30 (7.7)	0	58 (7.5)	3 (5.2)
上気道感染	24 (6.2)	3 (10.3)	66 (8.5)	4 (6.9)
頭痛	13 (3.3)	1 (3.4)	44 (5.7)	3 (5.2)
緊張性頭痛	14 (3.6)	0	59 (7.6)	2 (3.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 18.0). Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 31.
Note: Data up to the Week 16 visit are included. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product. Each subject was counted once for each applicable specific TEAE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.12.1.

5.3.1.16. その他の治療薬の使用

PSOR Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）のその他の薬剤の併用の有無別の有害事象を、他の降圧剤は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.6.1、胃酸関連疾患用薬は Table 1.55.7.1、ワクチンは Table 1.55.13.1 に示す。これらの併用によって有害事象の発現割合が上昇することはなかった。

アプレミラスト投与期間でも、他の降圧剤（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.55.6.2）、胃酸関連疾患用薬（Table 1.55.7.2）及びワクチン（Table 1.55.13.2）との併用の有無別の有害事象の発現割合は、投与期間（Week 0～16）と同様の傾向を示した。

5.3.2. PsA Phase 3 併合解析

5.3.2.1. ベースライン時の抗リウマチ剤使用

PsA Phase 3 併合解析では、ベースライン時に低分子抗リウマチ薬を使用していた被験者の割合は全体で 2019 名中 974 名（48.2%）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.6.1）。

投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現状況を、ベースライン時の抗リウマチ剤使用の有無別に Table 239 に示す。有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬した有害事象の発現割合は、ベースライン時の使用の有無にかかわらず同程度であり、高度及び重篤な有害事象の発現割合はいずれでも低く、一定の傾向は認められなかった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.11.6.1.2 及び Table 3.11.6.2.2）。

ベースライン時の MTX 使用の有無別の有害事象について 2.7.4.5.3.2.2 項に示す。ベースライン時にレフルノミドやスルファサラジンを使用していた被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。

Table 239: 投与期間（Week 0～16）の有害事象の発現状況（ベースライン時の抗リウマチ剤使用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=346) n (%)	With Use (N=325) n (%)	Without Use (N=345) n (%)	With Use (N=331) n (%)	Without Use (N=354) n (%)	With Use (N=318) n (%)
Any TEAE	149 (43.1)	143 (44.0)	185 (53.6)	166 (50.2)	195 (55.1)	171 (53.8)
Any severe TEAE	17 (4.9)	6 (1.8)	14 (4.1)	6 (1.8)	12 (3.4)	14 (4.4)
Any serious TEAE	12 (3.5)	10 (3.1)	6 (1.7)	9 (2.7)	7 (2.0)	5 (1.6)
Any TEAE leading to drug withdrawal	15 (4.3)	10 (3.1)	16 (4.6)	14 (4.2)	19 (5.4)	19 (6.0)
Any TEAE leading to drug interruption	13 (3.8)	13 (4.0)	27 (7.8)	21 (6.3)	29 (8.2)	25 (7.9)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date included. Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 were stratified by small-molecule DMARD use at baseline. In Study PSA-005 by study design all subjects were not to be receiving small-molecule DMARD concomitantly, hence all subjects were considered in the no DMARD use category.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.11.5.1.1, Table 3.11.5.2.1

投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、ベースライン時の抗リウマチ剤使用の有無別に Table 240 に示す。発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、ベースライン時の有無にかかわらずおおむね同様であり、アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.42.2.2）。アプレミラストの安全性プロファイルは、低分子抗リウマチ薬の使用の有無にかかわらず許容範囲であった。

Table 240: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（ベースライン時の抗リウマチ剤使用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=346) n (%)	With Use (N=325) n (%)	Without Use (N=345) n (%)	With Use (N=331) n (%)	Without Use (N=354) n (%)	With Use (N=318) n (%)
Any TEAE	149 (43.1)	143 (44.0)	185 (53.6)	166 (50.2)	195 (55.1)	171 (53.8)
下痢	7 (2.0)	10 (3.1)	28 (8.1)	38 (11.5)	55 (15.5)	46 (14.5)
悪心	12 (3.5)	15 (4.6)	36 (10.4)	28 (8.5)	54 (15.3)	47 (14.8)
頭痛	10 (2.9)	14 (4.3)	22 (6.4)	22 (6.6)	34 (9.6)	32 (10.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included. Studies PSA-002, PSA-003, and PSA 004 were stratified by small-molecule DMARD use at baseline. In Study PSA-005 by study design all subjects were not to be receiving small-molecule DMARD concomitantly, hence all subjects were considered in the no DMARD use category.

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.42.1.1.

5.3.2.2. ベースライン時のメトトレキサート使用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、ベースライン時の MTX 使用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.43.1 に示す。ベースライン時に MTX を使用していた被験者の割合は全体で 814 名（40.3%）であった。有害事象全体の発現割合は、ベースライン時の使用の有無にかかわらずおおむね同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向がみられた（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.43.2）。

5.3.2.3. 生物学的製剤による前治療

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、生物学的製剤による前治療の有無別に Table 241 に示す。生物学的製剤による前治療を受けていた被験者の割合は全体で 334 名（16.5%）であった。有害事象全体の発現割合は前治療ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、おおむね前治療の有無にかかわらず同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.46.2）。

Table 241: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（生物学的製剤による前治療の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	No Prior Use (N=559) n (%)	Prior Use (N=112) n (%)	No Prior Use (N=561) n (%)	Prior Use (N=115) n (%)	No Prior Use (N=565) n (%)	Prior Use (N=107) n (%)
Any TEAE	242 (43.3)	50 (44.6)	278 (49.6)	73 (63.5)	295 (52.2)	71 (66.4)
下痢	15 (2.7)	2 (1.8)	50 (8.9)	16 (13.9)	74 (13.1)	27 (25.2)
悪心	19 (3.4)	8 (7.1)	48 (8.6)	16 (13.9)	83 (14.7)	18 (16.8)
頭痛	20 (3.6)	4 (3.6)	33 (5.9)	11 (9.6)	55 (9.7)	11 (10.3)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.
Note: Data up to 16 weeks after the initial treatment start date were included.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.46.1.

5.3.2.4. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別に Table 242 に示す。抗炎症薬及び抗リウマチ薬を併用していた被験者の割合は全体で 1391 名（68.9%）であった。有害事象全体の発現割合は併用の有無にかかわらずおおむね同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.1.2）。

Table 242: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=220) n (%)	With Use (N=451) n (%)	Without Use (N=206) n (%)	With Use (N=470) n (%)	Without Use (N=202) n (%)	With Use (N=470) n (%)
Any TEAE	90 (40.9)	222 (49.2)	116 (56.3)	284 (60.4)	123 (60.9)	283 (60.2)
下痢	2 (0.9)	16 (3.5)	24 (11.7)	51 (10.9)	28 (13.9)	75 (16.0)
悪心	11 (5.0)	17 (3.8)	23 (11.2)	43 (9.1)	40 (19.8)	69 (14.7)
頭痛	12 (5.5)	15 (3.3)	18 (8.7)	30 (6.4)	17 (8.4)	55 (11.7)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.
Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.1.1.

5.3.2.5. 脂質代謝用薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、脂質代謝用薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.2.1 に示す。脂質代謝用薬を併用していた被験者の割合は全体で 425 名（21.1%）であった。有害事象全体の発現割合はアプレミラスト群では併用ありの方が高く、

発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.2.2）。

5.3.2.6. 鎮痛薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、鎮痛薬の併用の有無別に Table 243 に示す。鎮痛薬を併用していた被験者の割合は全体で 593 名（29.4%）であった。有害事象全体の発現割合はいずれの投与群でも併用ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.3.2）。

Table 243: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（鎮痛薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=496) n (%)	With Use (N=175) n (%)	Without Use (N=466) n (%)	With Use (N=210) n (%)	Without Use (N=464) n (%)	With Use (N=208) n (%)
Any TEAE	190 (38.3)	122 (69.7)	235 (50.4)	165 (78.6)	234 (50.4)	172 (82.7)
下痢	11 (2.2)	7 (4.0)	43 (9.2)	32 (15.2)	58 (12.5)	45 (21.6)
悪心	15 (3.0)	13 (7.4)	35 (7.5)	31 (14.8)	64 (13.8)	45 (21.6)
頭痛	13 (2.6)	14 (8.0)	23 (4.9)	25 (11.9)	27 (5.8)	45 (21.6)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.3.1.

5.3.2.7. 精神刺激薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、精神刺激薬の併用の有無別に Table 244 に示す。精神刺激薬を併用していた被験者の割合は全体で 282 名（14.0%）であった。有害事象の発現割合はいずれの投与群でも併用ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。しかしながら、精神刺激薬を併用した被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.4.2）。

Table 244: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神刺激薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=595) n (%)	With Use (N=76) n (%)	Without Use (N=570) n (%)	With Use (N=106) n (%)	Without Use (N=572) n (%)	With Use (N=100) n (%)
Any TEAE	266 (44.7)	46 (60.5)	328 (57.5)	72 (67.9)	332 (58.0)	74 (74.0)
下痢	15 (2.5)	3 (3.9)	59 (10.4)	16 (15.1)	81 (14.2)	22 (22.0)
悪心	25 (4.2)	3 (3.9)	52 (9.1)	14 (13.2)	85 (14.9)	24 (24.0)
頭痛	24 (4.0)	3 (3.9)	42 (7.4)	6 (5.7)	57 (10.0)	15 (15.0)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.4.1.

5.3.2.8. 精神安定薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、精神安定薬の併用の有無別に Table 245 に示す。精神安定薬を併用していた被験者の割合は全体で 193 名（9.6%）であった。有害事象全体の発現割合はいずれの投与群でも併用ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。しかしながら、精神安定薬を併用した被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.5.2）。

Table 245: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（精神安定薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=610) n (%)	With Use (N=61) n (%)	Without Use (N=605) n (%)	With Use (N=71) n (%)	Without Use (N=611) n (%)	With Use (N=61) n (%)
Any TEAE	272 (44.6)	40 (65.6)	344 (56.9)	56 (78.9)	356 (58.3)	50 (82.0)
下痢	15 (2.5)	3 (4.9)	67 (11.1)	8 (11.3)	90 (14.7)	13 (21.3)
悪心	27 (4.4)	1 (1.6)	58 (9.6)	8 (11.3)	97 (15.9)	12 (19.7)
頭痛	26 (4.3)	1 (1.6)	41 (6.8)	7 (9.9)	62 (10.1)	10 (16.4)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.5.1.

5.3.2.9. 糖尿病治療薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、糖尿病治療薬の併用の有無別に Table 246 に示す。糖尿病治療薬を併用していた被験者の割合は全体で 193 名（9.6%）であった。有害事象全体の発現割合はいずれの投与群でも併用の有無にかかわらずおおむね同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も同様であった。しかしながら、糖尿病治療薬を併用した被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.6.2）。

Table 246:投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（糖尿病治療薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=608) n (%)	With Use (N=63) n (%)	Without Use (N=607) n (%)	With Use (N=69) n (%)	Without Use (N=611) n (%)	With Use (N=61) n (%)
Any TEAE	277 (45.6)	35 (55.6)	355 (58.5)	45 (65.2)	371 (60.7)	35 (57.4)
下痢	17 (2.8)	1 (1.6)	64 (10.5)	11 (15.9)	94 (15.4)	9 (14.8)
悪心	25 (4.1)	3 (4.8)	58 (9.6)	8 (11.6)	98 (16.0)	11 (18.0)
頭痛	24 (3.9)	3 (4.8)	42 (6.9)	6 (8.7)	67 (11.0)	5 (8.2)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.6.1.

5.3.2.10. 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別に Table 247 に示す。止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬を併用していた被験者の割合は全体で 185 名（9.2%）であった。有害事象全体の発現割合は、アプレミラスト群では併用ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト群ではこれらの薬剤の併用により下痢の発現割合が高くなったと考えられる。ただし、これらの薬剤を併用した被験者は少なかった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.9.2）。

Table 247: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=612) n (%)	With Use (N=59) n (%)	Without Use (N=619) n (%)	With Use (N=57) n (%)	Without Use (N=603) n (%)	With Use (N=69) n (%)
Any TEAE	284 (46.4)	28 (47.5)	360 (58.2)	40 (70.2)	353 (58.5)	53 (76.8)
下痢	15 (2.5)	3 (5.1)	65 (10.5)	10 (17.5)	76 (12.6)	27 (39.1)
悪心	26 (4.2)	2 (3.4)	60 (9.7)	6 (10.5)	94 (15.6)	15 (21.7)
頭痛	23 (3.8)	4 (6.8)	44 (7.1)	4 (7.0)	59 (9.8)	13 (18.8)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.9.1.

5.3.2.11. レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別に Table 248 に示す。レニン・アンジオテンシン系作用薬を併用していた被験者の割合は全体で 587 名（29.1%）であった。有害事象全体の発現割合は、いずれの投与群でも併用の有無にかかわらずおおむね同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性もおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.10.2）。

Table 248: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=471) n (%)	With Use (N=200) n (%)	Without Use (N=475) n (%)	With Use (N=201) n (%)	Without Use (N=486) n (%)	With Use (N=186) n (%)
Any TEAE	214 (45.4)	98 (49.0)	281 (59.2)	119 (59.2)	291 (59.9)	115 (61.8)
下痢	10 (2.1)	8 (4.0)	57 (12.0)	18 (9.0)	73 (15.0)	30 (16.1)
悪心	22 (4.7)	6 (3.0)	50 (10.5)	16 (8.0)	82 (16.9)	27 (14.5)
頭痛	20 (4.2)	7 (3.5)	35 (7.4)	13 (6.5)	54 (11.1)	18 (9.7)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.10.1.

5.3.2.12. β 遮断薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、β 遮断薬の併用の有無別に Table 249 に示す。β 遮断薬を併用していた被験者の割合は全体で 282 名（14.0%）であった。有害事象全体の発現割合はいずれの投与群でも併用の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性もおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.11.2）。

Table 249: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（β 遮断薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=575) n (%)	With Use (N=96) n (%)	Without Use (N=592) n (%)	With Use (N=84) n (%)	Without Use (N=570) n (%)	With Use (N=102) n (%)
Any TEAE	269 (46.8)	43 (44.8)	348 (58.8)	52 (61.9)	341 (59.8)	65 (63.7)
下痢	15 (2.6)	3 (3.1)	65 (11.0)	10 (11.9)	94 (16.5)	9 (8.8)
悪心	26 (4.5)	2 (2.1)	57 (9.6)	9 (10.7)	94 (16.5)	15 (14.7)
頭痛	20 (3.5)	7 (7.3)	42 (7.1)	6 (7.1)	62 (10.9)	10 (9.8)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.

Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).

A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.

Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.11.1.

5.3.2.13. Ca 拮抗薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、Ca 拮抗薬の併用の有無別に Table 250 に示す。Ca 拮抗薬を併用していた被験者の割合は全体で 212 名（10.5%）であった。有害事象全体の発現割合はいずれの投与群でも併用の有無にかかわらずおおむね同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性もおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.12.2）。

Table 250: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（Ca 拮抗薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=598) n (%)	With Use (N=73) n (%)	Without Use (N=598) n (%)	With Use (N=78) n (%)	Without Use (N=611) n (%)	With Use (N=61) n (%)
Any TEAE	274 (45.8)	38 (52.1)	352 (58.9)	48 (61.5)	368 (60.2)	38 (62.3)
下痢	16 (2.7)	2 (2.7)	68 (11.4)	7 (9.0)	92 (15.1)	11 (18.0)
悪心	25 (4.2)	3 (4.1)	61 (10.2)	5 (6.4)	97 (15.9)	12 (19.7)
頭痛	22 (3.7)	5 (6.8)	43 (7.2)	5 (6.4)	66 (10.8)	6 (9.8)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.
Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.12.1.

5.3.2.14. 利尿薬の併用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象を、利尿薬の併用の有無別に Table 251 に示す。利尿薬を併用していた被験者の割合は全体で 230 名（11.4%）であった。有害事象全体の発現割合はいずれの投与群でも併用の有無にかかわらずおおむね同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性もおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.13.2）。

Table 251: 投与期間（Week 0～16）に 5%以上に発現した有害事象（利尿薬の併用の有無別）（PsA Phase 3 併合解析：Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）

Preferred Term[a]	Placebo		APR 20 BID		APR 30 BID	
	Without Use (N=586) n (%)	With Use (N=85) n (%)	Without Use (N=605) n (%)	With Use (N=71) n (%)	Without Use (N=598) n (%)	With Use (N=74) n (%)
Any TEAE	267 (45.6)	45 (52.9)	356 (58.8)	44 (62.0)	359 (60.0)	47 (63.5)
下痢	12 (2.0)	6 (7.1)	68 (11.2)	7 (9.9)	94 (15.7)	9 (12.2)
悪心	23 (3.9)	5 (5.9)	59 (9.8)	7 (9.9)	96 (16.1)	13 (17.6)
頭痛	22 (3.8)	5 (5.9)	44 (7.3)	4 (5.6)	66 (11.0)	6 (8.1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; PsA = psoriatic arthritis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0. Preferred terms listed are those reported in ≥ 5% of subjects in any treatment group in Table 34.
Note: Placebo-controlled Period includes data during the Placebo-controlled Period of each study. Only data up to Week 16 are included for placebo-treated subjects who escaped early, whereas data up to Week 24 are included for all other subjects. Concomitant medications are selected based on the Anatomical-Therapeutic-Chemical Level 2 code based on the WHO Drug Dictionary (Version March 2011).
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product (IP) and no later than 28 days after the last dose of IP. Each subject was counted once for each applicable TEAE. Subject incidence is 100 times the number of subjects (n) reporting the event divided by N.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.54.13.1.

5.3.2.15. その他の治療薬の使用

PsA Phase 3 併合解析の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、ベースライン時の使用別では、スルファサラジンは 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.44.1、レフルノミドは Table 3.45.1、経口副腎皮質ホルモンは Table 3.47.1 に、また併用別では、他の降圧剤は Table 3.54.7.1 に、胃酸関連疾患用薬は Table 3.54.8.1 に、ワクチンは Table 3.54.14.1 に示す。胃酸関連疾患用薬及びワクチンの併用では、アプレミラスト群で併用ありの方が有害事象の発現割合が高く、これら以外の薬剤の使用による発現割合の上昇は認められなかった。

アプレミラスト投与期間でも、ベースライン時のスルファサラジンの使用（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.44.2）、ベースライン時のレフルノミドの使用（Table 3.45.2）、ベースライン時の経口副腎皮質ホルモン使用（Table 3.47.2）、他の降圧剤の併用（Table 3.54.7.2）、胃酸関連疾患用薬の併用（Table 3.54.8.2）及びワクチンの併用（Table 3.54.14.2）の有無別での有害事象の発現割合は、投与期間（Week 0～16）と同様の傾向を示した。

5.3.3. 国内 PSOR-011 試験

5.3.3.1. 生物学的製剤による前治療

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、生物学的製剤による前治療の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.52.1.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.52.1.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、前治療ありの被験者が少なく（プラセボ群 4 名、アプレミラスト合計 5 名）意味のある評価はできなかった。

5.3.3.2. TNF-α 阻害剤による前治療

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、TNF-α 阻害剤による前治療の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.52.2.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.52.2.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団では、前治療ありの被験者が少なく（プラセボ群 4 名、アプレミラスト合計 4 名）意味のある評価はできなかった。

5.3.3.3. 光線療法による前治療

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、光線療法による前治療の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.52.3.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.52.3.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は、APR 30 BID 群では前治療ありの方が高かったが、プラセボ群又は APR 20 BID 群ではこのような傾向は認められなかった。また、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、前治療の有無にかかわらずおおむね同様であった。

アプレミラスト投与期間では、有害事象の発現割合は、APR 20 BID 群では前治療ありの方が高かったが、APR 30 BID 群ではこのような傾向は認められなかった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.52.3.2）。

5.3.3.4. 既存の全身治療による前治療

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、既存の全身療法による前治療の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.52.4.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.52.4.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は前治療の有

無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も前治療の有無にかかわらず同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.52.4.2）。

5.3.3.5. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用

国内 PSOR-011 試験で抗炎症薬及び抗リウマチ薬を併用していた被験者の割合は全体で 15.4%（39/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.54.1.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.54.1.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は併用ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらず同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.54.1.2）。

5.3.3.6. 脂質代謝用薬の併用

国内 PSOR-011 試験で脂質代謝用薬を併用していた被験者の割合は全体で 14.6%（37/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、脂質修飾薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.1.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.1.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は併用の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.1.2）。

5.3.3.7. 鎮痛薬の併用

国内 PSOR-011 試験で鎮痛薬を併用していた被験者の割合は全体で 7.9%（20/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、鎮痛薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.2.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.2.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は併用ありの方が高く、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与と関連性や用量反応性は、併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.2.2）。

5.3.3.8. 精神刺激薬の併用

国内 PSOR-011 試験で精神刺激薬を併用していた被験者の割合は全体で 2.0%（5/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、精神刺激薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.3.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.3.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団の投与期間（Week 0～16）に精神刺激薬を併用していた被験者は少なく（プラセボ群 4 名、アプレミラスト合計 1 名）、意味のある評価はできなかった。

5.3.3.9. 精神安定薬の併用

国内 PSOR-011 試験で精神安定薬を併用していた被験者の割合は全体で 6.7%（17/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、精神安定薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.4.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.4.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。精神安定薬を併用していたアプレミラスト群の被験者での有害事象全体の発現割合は精神安定薬を併用していなかった被験者よ

り高かった。発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.4.2）。

5.3.3.10. 糖尿病治療薬の併用

国内 PSOR-011 試験で糖尿病治療薬を併用していた被験者の割合は全体で 6.7%（17/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、糖尿病治療薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.5.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.5.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は併用の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.5.2）。

5.3.3.11. 止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用

国内 PSOR-011 試験で止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬を併用していた被験者の割合は全体で 3.5%（9/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.8.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.8.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団でこれらの薬剤併用していた被験者は少なく（プラセボ群 0 名、アプレミラスト合計 9 名）、意味のある評価はできなかった。

5.3.3.12. レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用

国内 PSOR-011 試験でレニン・アンジオテンシン系作用薬を併用していた被験者の割合は全体で 16.5%（42/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.9.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.9.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は併用の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連性や用量反応性も併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.9.2）。

5.3.3.13. β 遮断薬の併用

国内 PSOR-011 試験で β 遮断薬を併用していた被験者の割合は全体で 4.3%（11/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、β 遮断薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.10.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.10.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団で β 遮断薬を併用していた被験者は少なく（プラセボ群 2 名、アプレミラスト合計 9 名）、意味のある評価はできなかった。

5.3.3.14. Ca 拮抗薬の併用

国内 PSOR-011 試験で Ca 拮抗薬を併用していた被験者の割合は全体で 15.0%（38/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、Ca 拮抗薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.11.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.11.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。有害事象全体の発現割合は併用の有無にかかわらず同程度であり、発現割合が高かった有害事象でのアプレミラスト投与との関連

性や用量反応性も併用の有無にかかわらずおおむね同様であった。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.11.2）。

5.3.3.15. 利尿薬の併用

国内 PSOR-011 試験で利尿薬を併用していた被験者の割合は全体で 3.5%（9/254 名）であった（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.8.1）。投与期間（Week 0～16）の有害事象を、利尿薬の併用の有無別に 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.12.1.1（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）及び Table 5.55.12.1.2（Apremilast Subjects as Treated 集団）に示す。Subjects as Initially Treated at Week 0 集団で利尿薬を併用していた被験者は少なく（プラセボ群 1 名、アプレミラスト合計 8 名）、意味のある評価はできなかった。

5.3.3.16. その他の治療薬の使用

国内 PSOR-011 試験の投与期間（Week 0～16）の有害事象を、併用の有無別に、他の降圧剤は 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 5.55.6.1.1 及び Table 5.55.6.1.2 に、胃酸関連疾患用薬は Table 5.55.7.1.1 及び Table 5.55.7.1.2 に、ワクチンは Table 5.55.13.1.1 及び Table 5.55.13.1.2 に示す。有害事象全体の発現割合は、胃酸関連疾患用薬では併用ありの方が高く、アプレミラスト投与期間でも同様の傾向であった（ Table 5.55.7.2）。他の降圧剤及びワクチンについては、併用していた被験者が少なかったため、意味のある評価はできなかった。

5.3.4. 臨床薬理試験

5.3.4.1. メトトレキサートとの薬物相互作用

CC-10004-PK-010（PK-010）試験で、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回反復経口投与時の MTX（週 1 回単回投与） 薬物動態に及ぼす影響及び MTX 週 1 回単回投与時のアプレミラストの定常状態における薬物動態への影響を評価した（2.7.6.17 項）。15 名が試験に組み入れられ、全員が試験を完了した。3 名に PsA の病歴があり、12 名に関節リウマチの病歴があった。

MTX の平均血漿中濃度の推移はアプレミラスト投与の有無にかかわらず同様であり、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の幾何平均値比の 90%信頼区間は、FDA が推奨する同等の許容範囲（80%～125%）（Guidance for Industry: Drug Interaction Studies, 2012）に入っていた。また、7-ヒドロキシメトトレキサートの薬物動態パラメータは、アプレミラストによる影響を受けなかった。

アプレミラストの平均血漿中濃度の推移は、MTX 単回投与（10～20 mg）の有無にかかわらず一致しており、C_{max} 及び AUCτ の幾何平均値比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。以上のように、PsA 及び関節リウマチ患者では、アプレミラスト（30 mg 1 日 2 回投与）と MTX を併用してもそれぞれの薬物動態パラメータに差はなく、アプレミラストと MTX を併用する際に用量調整する必要はないと考えられた。

安全性については、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見で何らかの傾向や臨床的に意義のある変化はみられなかった。本試験の被験者は少なかったが、安全性プロファイルは先行して実施した臨床薬理試験での結果と一致しており、多く発現した有害事象は頭痛及び悪心であった（2.7.4.5.9.2.4 項）。

5.3.4.2. ケトコナゾールとの薬物相互作用

CC-10004-PK-005（PK-005）試験で、ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 7 日間投与し、5 日目にアプレミラスト 20 mg を単回併用投与したときのアプレミラストの薬物動態を、アプレミラスト 20 mg を

単回単独投与したときと比較した（2.7.6.16 項）。健康男性 18 名が試験に組み入れられ、全員が試験を完了した。

強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤として知られるケトコナゾールを併用すると、アプレミラストの AUC_{∞}平均値は 36%増加し、90%信頼区間は 126.20%～147.49%と事前に規定した 50%～200%の範囲内であった。また、アプレミラスト 10～100 mg 投与時の既知の副作用プロファイルも考慮すると、ケトコナゾール併用による薬物相互作用は認められず、用量調整は不要と考えられた。ケトコナゾール併用時のアプレミラストの AUC の増加がわずかであったのは、アプレミラストの代謝・排泄経路が多様であることによる。アプレミラストは、CYP3A4 による代謝が阻害されると他の経路（加水分解）で代謝・排泄される。以上より、アプレミラストをケトコナゾールと併用投与したとき、アプレミラスト曝露量は統計学的に有意な上昇を示すが、その臨床的な意義は低いことが示され、アプレミラストを CYP3A4 阻害薬と併用投与したとき、用量調節の必要はないと考えられた。

安全性については、死亡や重篤な有害事象、有害事象による治験薬の投与中止はなかった。アプレミラスト及びケトコナゾールを併用したとき、ケトコナゾール又はアプレミラスト単剤投与時より悪心が多く発現した。アプレミラスト 20 mg の単回投与の安全性プロファイルは、ケトコナゾール併用の有無にかかわらず同様であった。

5.3.4.3. リファンピシンとの薬物相互作用

CC-10004-CP-025（CP-025）試験で、アプレミラスト経口投与時の薬物動態に及ぼす、リファンピシンの単回静脈内投与及び反復経口投与の影響を評価した（2.7.6.15 項）。21 名が試験に組み入れられ、20 名が試験を完了した。

リファンピシンの 14 日間経口投与後にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを、アプレミラスト 30 mg のみの単回経口投与時と比較すると、アプレミラストのクリアランス（CL/F）は約 3.6 倍増加し、AUC 平均値は約 72%減少し、C_{max} 平均値は約 43%減少した。これらのパラメータの変化はクリアランスが上昇していることを示しており、リファンピシンの反復投与によりアプレミラストの代謝酵素である CYP3A4 が誘導されたことによると考えられる。この結果から、リファンピシンのような CYP3A4 の強力な誘導薬との併用投与によりアプレミラストの曝露量は減少し、臨床レスポンスが低下する可能性があると考えられた。

安全性については、アプレミラスト 30 mg を単回投与したとき、単独投与あるいはリファンピシン 600 mg の経口／静脈内投与と併用したとき、安全性上で問題となるような所見はなく、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見にも何らかの傾向や臨床的に意義のある変化はみられなかった。以上のように、アプレミラスト 30 mg を単回経口投与したとき、単独投与、リファンピシン 600 mg の反復経口／単回静脈内投与との併用のいずれでも忍容性は良好であった。

5.3.4.4. 経口避妊薬との薬物相互作用

CC-10004-CP-020（CP-020）試験で、健康女性を対象に、経口避妊薬の薬物動態に及ぼすアプレミラストの影響を評価した（2.7.6.13 項）。経口避妊薬として、エチニルエストラジオール（EE）とノルゲスチメート（NGM）の配合剤である Ortho Tri-Cyclen®を使用し、血漿中の EE 濃度、NGM 濃度及び 17-deacetyl norgestimate（17-DNE）濃度を測定した。40 名が試験に組み入れられ、ランダム割付された。

EE 及び 17-DNE の AUC_{τ}及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であり、EE 及び 17-DNE の薬物動態にアプレミラストは影響しないことが示唆された。また、統計学的な解析は行っていないが、NGM の薬物動態に対しても影響は認められなかった。

安全性については、有害事象は 37 名（92.5%）に 183 件発現し、すべての有害事象は軽度又は中等度で、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意義のある所見はみられなかった。

以上のように、アプレミラストの併用による経口避妊薬の薬物動態への影響は認められず、アプレミラストと併用する際に経口避妊薬の用量や投与スケジュールの調整は不要と考えられた。また、Ortho Tri-Cyclen®とアプレミラストの併用時の忍容性はおおむね良好であった。

5.3.5. 結論

生物学的製剤による前治療、併用薬の使用の有無で有害事象を解析した結果、アプレミラスト群とプラセボ群で明らかな差はなかった。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

マウス及びサルでは催奇形性は認められなかった。妊娠に及ぼすアプレミラストの影響として、ヒトでの最大推奨用量より多く投与すると、マウス及びサルでは流産し、マウスでは胎児の体重減少及び骨化の遅延が認められた。臨床的な曝露量の 1.3 倍を動物で曝露しても、上記のような効果はみられなかった。マウスの乳汁中にアプレミラストが検出された。アプレミラストや代謝物がヒトの乳汁に排泄されるかは不明である。

臨床試験では、妊娠中及び授乳中の女性は除外し、妊娠可能な女性は、アプレミラストの投与期間中及び投与終了後少なくとも 28 日間は規定する効果的な方法で避妊することとした。同様に、男性では、性交渉を行う場合は同じ期間中はコンドームを使用することとした。

妊娠期間中のアプレミラストの影響に関するデータは限られており、意味のある結論を導き出すことはできなかった。したがって、妊娠期間中のアプレミラストの影響は明らかではない。

2015 年 4 月 15 日時点で、臨床試験で 38 名（女性 17 名、男性被験者のパートナー21 名）の妊娠が報告された。妊娠の詳細は Table 252、転帰は Table 253 に示す。女性 17 名のうち、1 名は盲検下で投与中、1 名はプラセボ投与中、15 名はアプレミラスト投与中であった。また、パートナーが妊娠した 21 名の男性のうち、3 名はプラセボ投与中、18 名はアプレミラスト投与中であった。

女性被験者の妊娠

アプレミラスト又は盲検下での投与中に妊娠した被験者では先天的な異常は報告されず、また、中絶を選択した被験者がいたものの病理報告はなかった。自然流産が、アプレミラストを投与された 1 名、及びプラセボを投与された 1 名で報告された。これまでに出産報告がアプレミラストを投与された女性 3 名であり、いずれも正常分娩で出生児は健康であった。

男性被験者のパートナーの妊娠

パートナーである男性のアプレミラスト投与期間中又は盲検化での投与中に妊娠した女性のいずれでも、先天的な異常は報告されず、このような女性のうち 3 名が自然流産した。また、このような女性でこれまでに報告された出産はすべて正常分娩で健康であった。

Table 252: 臨床試験で報告された妊娠

Indication	Female Subjects			Partners of Male Subjects		
	Blinded tx	Placebo	APR	Blinded tx	Placebo	APR
PSA	0	0	5	0	2	7
PSOR	0	1	10	0	1	7
AD	1	0	0	0	0	0
AS	0	0	0	0	0	2
BCT	0	0	0	0	0	0
PK Study	0	0	0	0	0	1
Prostatitis	0	0	0	0	0	1
Total	1	1	15	0	3	18

AD = atopic dermatitis; APR = apremilast; AS = ankylosing spondylitis; BCT = Behçet's disease; PK = pharmacokinetics; PSA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; tx = treatment.
Source: Data on file.

Table 253: 臨床試験で報告された妊娠の転帰

	Pregnant Subjects			Partners of Male Subjects		
	Blinded tx	Placebo	APR	Blinded tx	Placebo	APR
Live birth	0	0	3	0	3	9
Spontaneous abortion	0	1	1	0	0	3
Elective abortion	0	0	8	0	0	1
Ongoing pregnancy	1	0	3	0	0	0
Unknown (lost to follow-up)	0	0	0	0	0	5
TOTAL	1	1	15	0	3	18

APR = apremilast; tx = treatment.
Source: Data on file.

添付文書（案）では、アプレミラストのベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると考えられる場合に限り、妊娠中に使用してもよいこととした。母親である患者をアプレミラストで治療することの重要性を考慮したうえで、授乳中止やアプレミラストの投与中止の可否を決定することとした。

5.5. 過量投与

アプレミラスト併合解析では 39 名から 63 件の過量投与が有害事象として報告された。国内 PSOR-011 試験では有害事象としての過量投与の報告はなかった。いずれも偶発的か意図しない過量投与であり、過量投与に関連するような有害事象は発現せず、非重篤であった。過量投与のあった被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 37 に示す。

用量漸増試験（CC-10004-PK-001（PK-001）試験及び PK-008 試験）では、健康成人に最大用量として 50 mg を 1 日 2 回、4.5 日間投与したが、用量制限毒性は認められなかった。

アプレミラストの臨床試験では、過量投与について臨床的又は安全性に関する問題は認められず、過量投与による有害事象もなかった。

5.6. 薬物乱用

これまでのアプレミラストの臨床試験で、薬物乱用は認められなかった。また、アプレミラストの薬理学的特性に基づく、乱用又は誤用に関するリスクは特定されていない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

PSOR Phase 3 併合解析及び PsA Phase 3 併合解析での、観察追跡期に発現した離脱症状について示す。なお、反跳現象は、局面型乾癬患者を対象とした第 3 相試験 2 試験及び国内 PSOR-011 試験のみで評価した。

投与中止による薬力学的な有害作用が予想されるような薬理学的なメカニズム、及び投与中止に関連する好ましくない作用を示す臨床的な知見はみられなかった。

5.7.1. PSOR Phase 3 併合解析

5.7.1.1. 離脱症状

PSOR Phase 3 併合解析で、投与中止後の観察追跡期に発現した有害事象を Table 254 に示す。リバウンド乾癬が 4 名（1.0%）、頭痛及び鼻咽頭炎が各 3 名（0.8%）、上腹部痛、関節痛、便秘、咳嗽、下痢、高血圧、インフルエンザ及び副鼻腔炎が各 2 名（0.5%）に発現し、その他の有害事象は各 1 名（0.3%）に認められた（5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.5）。

Table 254: 観察追跡期に 2 名以上に発現した有害事象（PSOR Phase 3 併合解析：観察追跡期に移行した被験者）

Preferred Term[a]	APR 30 BID[b] (N=394) n (%)
Any TEAE	59 (15.0)
リバウンド乾癬	4 (1.0)
頭痛	3 (0.8)
鼻咽頭炎	3 (0.8)
上腹部痛	2 (0.5)
関節痛	2 (0.5)
便秘	2 (0.5)
咳嗽	2 (0.5)
下痢	2 (0.5)
高血圧	2 (0.5)
インフルエンザ	2 (0.5)
副鼻腔炎	2 (0.5)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; PSOR = psoriasis.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.
[b] Includes subjects who entered the Observational Follow-up Phase after APR 30 BID treatment, ie, subjects who were only on APR 30 BID, who were treated with placebo initially and switched to APR 30 BID at Week 16, and who switched to placebo at Week 32 and resumed APR 30 BID.
Note: Adverse events (AE) with a start date after the date of the last dose of investigational product (IP) but no later than 28 days after the date of the last dose of IP are included. Subjects are included in the treatment group corresponding to the IP they actually received before entering the observational follow-up phase. Each subject was counted once for each applicable specific AE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 1.12.5.

5.7.1.2. 反跳現象

第 3 相試験 2 試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）では、乾癬の再燃及びリバウンドを安全性の副次評価項目とした。乾癬の再燃は、治療を必要とする乾癬の急性増悪、新たに診断された全身性乾癬性紅皮症、炎症性の乾癬又は膿疱性乾癬と定義した。局面型乾癬の典型的で緩やかな悪化は再燃とはしなかった。乾癬のリバウンドは、（1）投与中止後に発現した高度で急激な悪化を示した疾患で治験担当医師がリバウンドと判断したもの、あるいは投与中止後に新たに発現した汎発性膿

疱性乾癬、乾癬性紅皮症又はさらなる炎症性の乾癬、（2）PASI がベースライン値の 125%以上に上昇、と定義した。

投与期間（Week 0～16）に乾癬の再燃又はリバウンドが認められた被験者の割合は、アプレミラスト群とプラセボ群でおおむね同程度であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 114、PSOR-009 治験総括報告書 Table 117）。

PSOR-008 試験では、治療中止評価期にアプレミラスト投与が中止となった（プラセボ群に再割付）被験者で、有害事象としてリバウンド乾癬の報告はなかった。1 名は治療中止評価期にプラセボ群に再割付され、その後 APR 30 BID 投与を再開したが、乾癬の再燃が有害事象として報告された（PSOR-008 治験総括報告書 Table 114）。

PSOR-009 試験では、治療中止評価期にアプレミラスト投与が中止となった（プラセボ群に再割付）62 名のうち 3 名（4.8%）に有害事象としてリバウンド乾癬が報告された（PSOR-009 治験総括報告書 Table 117）。

5.7.2. PsA Phase 3 併合解析

PsA Phase 3 併合解析では、観察追跡期に投与中止後の有害事象を収集した。観察追跡期中に 1%以上に発現した有害事象は 4 件（尿路感染、高血圧、便秘及び四肢痛）で（Table 255）、これらの被験者は、観察追跡期に移行する前にアプレミラストを投与されていた。

Table 255: 観察追跡期にいずれかの投与群で 1%以上に発現した有害事象（PsA Phase 3 併合解析：観察追跡期に移行した被験者）

Preferred Term[a]	APR 20 BID (N=225) n (%)	APR 30 BID (N=205) n (%)	APR Total (N=430) n (%)
Any TEAE	26 (11.6)	29 (14.1)	55 (12.8)
尿路感染	1 (0.4)	2 (1.0)	3 (0.7)
高血圧	3 (1.3)	0	3 (0.7)
便秘	0	2 (1.0)	2 (0.5)
四肢痛	0	2 (1.0)	2 (0.5)

APR= apremilast; BID= twice daily; PsA = psoriatic arthritis.
[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in order of decreasing frequency in the APR Total column.
Note: Adverse events (AE) with a start date after the date of the last dose of investigational product (IP) but no later than 28 days after the date of the last dose of IP are included. Subjects are included in the treatment group corresponding to the IP they actually received before entering the observational follow-up phase. Each subject was counted once for each applicable specific AE.
Source: 5.3.5.3.3 項 安全性併合解析 Table 3.15.3.

アプレミラスト投与中止後の効果の消失

PsA 患者を対象とした臨床試験では、アプレミラストの効果の消失をプロスペクティブに評価するデザインではなかった。PSA-005 試験で観察追跡のために来院した被験者は 25 名のみであり、このうち 15 名が Week 16 より前に中止したため、アプレミラストの効果の消失は評価できなかった。PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験の治療中止後の利用可能なデータに基づき、Week 52 以前に何らかの理由により試験を中止して 4 週間の観察追跡期に移行し、来院した被験者を対象に Post hoc 解析を実施した。このような被験者は Week 52 又はそれ以前に中止した 451 名のうちの 164 名であった。アプレミラストの投与終了後に PsA の治療の新たな開始やそれまでの PsA の治療の増量が容認されており、PsA の治療を変更した場合は解釈が困難になる可能性があるため、主に PsA の治療を変更しなかった被験者（129 名）のみで再燃及びリバウンドを評価した。

Post hoc 解析では、再燃及びリバウンドについて、以下の定義に従い評価した。：

- リバウンド：観察追跡期の来院で、腫脹関節数及び圧痛関節数ともにベースラインから20%を超える増加
- 再燃：観察追跡期の直前の来院から観察追跡期の間に、腫脹関節数及び圧痛関節数ともにベースラインから 20%を超える増加、又は 0 から 0 ではない値へ増加

腫脹関節数及び圧痛関節数の 20%変動は、ACR20 反応基準に基づき、早期離脱の基準と一致するように設定した。

観察追跡期に来院し、PsA の新規治療の開始や増量を実施しなかった被験者での PsA のリバウンドの割合は、プラセボ群 6.7%（1/15 名）、APR 20 BID 群 1.9%（1/54 名）、APR 30 BID 群 8.3%（5/60 名）で（2.7.4.9 項 Table 38）、PsA の再燃はそれぞれ 20.0%、5.6%、10.0%であった（アプレミラスト群ではアプレミラストの投与開始時期を考慮せず）。プラセボ対照期のアプレミラスト群で比較すると、APR 20 BID 群は APR 30 BID 群より早期に試験を中止した（投与期間の中央値：APR 20 BID 群 193 日［約 28 週］、APR 30 BID 群 261 日［約 37 週］）。同様に、プラセボ群で早期離脱した被験者でも APR 20 BID 群は APR 30 BID 群より早期に中止した（投与期間の中央値：APR 20 BID 群 112 日［約 16 週］、APR 30 BID 群 172 日［約 25 週］）。腫脹関節数及び圧痛関節数の中央値は、観察追跡期直前の来院から観察追跡期の来院までの間おおむね維持されていた。

観察追跡期に来院したすべての被験者（164 名）でも同様の Post hoc 解析を実施したところ、観察追跡中に新規治療の開始や増量を実施しなかった 129 名での結果と同様であった。164 名でのリバウンドの割合はプラセボ群 4.8%、APR 20 BID 群 1.3%、APR 30 BID 群 8.8%で（2.7.4.9 項 Table 39）、再燃の割合はそれぞれ 19.0%、8.0%、10.3%であった（アプレミラスト群ではアプレミラストの投与開始時期を考慮せず）。また、中止時点でのアプレミラストの投与期間の中央値は 193 日（27～28 週）で、プラセボ対照期のアプレミラスト群での比較では APR 20 BID 群は APR 30 BID 群より早期に中止し（投与期間の中央値：APR 20 BID 群 193 日［約 28 週］、APR 30 BID 群 221.5 日［約 32 週］）、プラセボ群で早期離脱した被験者でも APR 20 BID 群（119 日［約 17 週］）は APR 30 BID 群（174.5 日［約 25 週］）より早期に試験を中止した。腫脹関節数及び圧痛関節数の中央値は、観察追跡期直前の来院から観察追跡期の来院までの間おおむね維持されていた。

以上のことから、PsA の第 3 相試験の利用可能なデータからは、アプレミラストの投与中止に伴う再燃やリバウンド効果がないことが示唆される。

5.7.3. 国内 PSOR-011 試験

国内 PSOR-011 試験では、観察追跡期に投与中止後の有害事象を収集した。観察追跡期中に 2 名以上に発現した有害事象を Table 256 に示す。最も多く発現した有害事象は、鼻咽頭炎、発熱及び高血圧であった。観察期間に発現したそのほかの有害事象はすべて 1 名に発現した（5.3.5.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.5）。

Table 256: 観察追跡期にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象（PSOR-011：観察追跡期に移行した被験者）

Preferred Term[a]	Placebo (N=12) n (%)	APR 20 BID (N=118) n (%)	APR 30 BID (N=116) n (%)	APR Total (N=234) n (%)
Any TEAE	4 (33.3)	14 (11.9)	10 (8.6)	24 (10.3)
鼻咽頭炎	1 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
発熱	0	2 (1.7)	0	2 (0.9)
高血圧	2 (16.7)	0	0	0

APR= apremilast; BID= twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 and sorted in order of decreasing frequency in the APR Total column.

Note: Adverse events with a start date after the date of the last dose of investigational product but no later than 28 days after the date of the last dose of investigational product are included. Subjects are included in the treatment group corresponding to the investigational product they actually received before entering the observational follow-up phase. Each subject was counted once for each applicable specific adverse event.
Source: 5.3.5.3 項 安全性併合解析 Table 5.12.5.

国内 PSOR-011 試験では、乾癬の再燃及びリバウンドは安全性の評価項目とした。乾癬の再燃は、治療を必要とする乾癬の急性増悪、新たに診断された全身性乾癬性紅皮症、炎症性の乾癬又は膿疱性乾癬と定義した。局面型乾癬の典型的で緩やかな悪化は再燃とはしなかった。乾癬のリバウンドは、（1）投与中止後に発現した高度で急激な悪化を示した疾患で治験担当医師がリバウンドと判断したもの、あるいは投与中止後に新たに発現した汎発性膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又はさらなる炎症性の乾癬、（2）PASI がベースライン値の 125%以上に上昇、と定義した。

プラセボ対照期間の乾癬（再燃）の発現割合は、プラセボ群 2.4%（2/84 名）、APR 20 BID 群 3.5%（3/85 名）、APR 30 BID 群 4.7%（4/85 名）で（Table 257）、重篤なものはなく、ほとんど（9 名中 8 名）で軽度又は中等度で、高度の乾癬の再燃はプラセボ群の 1 名で発現した。乾癬の再燃の有害事象が発現した被験者はすべて、治験薬の投与を中止し治験を中止した。乾癬のリバウンドを発現した被験者はいなかった。治療中止後に、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又はさらなる炎症性乾癬の新たな発現の定義に該当した乾癬はみられなかった。

Table 257: プラセボ対照期間（Week 0～16）に乾癬の再燃又はリバウンドが認められた被験者の割合（国内 PSOR-011 試験：安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects		
	Placebo N=84	**APR 20 BID N=85**	**APR 30 BID N=85**
Psoriasis flare captured as a TEAE[a]	2 (2.4)	3 (3.5)	4 (4.7)
Psoriasis rebound captured as a TEAE[b]	0	0	0
A PASI ≥ 125% of baseline score after the last dose who did not have a flare/rebound TEAE reported[c]	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Psoriasis adverse events (ie, preferred term as guttate psoriasis, psoriasis, pustular psoriasis) started on or after the first dose date and on or before the last dose date within the phase.
[b] Psoriasis adverse events (ie, preferred term as guttate psoriasis, psoriasis, pustular psoriasis, rebound psoriasis) started after the last dose date for subjects who discontinued within the phase.
[c] PASI ≥ 125% of baseline score at any visit after the last dose date for subjects who discontinued within the phase and were not included in footnote (b).
Note: Each subject was counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 84.

アプレミラスト投与期間の乾癬（再燃）の発現割合は、APR 20 BID 群（4.1%［5/121 名］）と APR 30 BID 群（4.2%［5/120 名］）で同程度であった（Table 258）。APR 20 BID 群では 5 名のうち 3 名がプラセボ対照期間、2 名が Week 16 以降、APR 30 BID 群では 5 名のうち 4 名がプラセボ対照期間、1 名が Week 16 以降であった。重篤な乾癬の再燃はなく、高度の乾癬が Week 16 以降に APR 20 BID 群の 1 名で発現した。いずれの投与群でも乾癬のリバウンドが発現した被験者はいなかった。

Table 258: アプレミラスト投与期間に乾癬の再燃又はリバウンドが認められた被験者の割合（国内 PSOR-011 試験：Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Number (%) of Subjects		
	APR 20 BID N=121	APR 30 BID N=120	APR Total N=241
Psoriasis flare captured as a TEAE[a]	5 (4.1)	5 (4.2)	10 (4.1)
Psoriasis rebound captured as a TEAE[b]	0	0	0
A PASI ≥ 125% of baseline score after the last dose who did not have a flare/ rebound TEAE reported[c]	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Psoriasis adverse events (ie, preferred term as guttate psoriasis, psoriasis, pustular psoriasis) started on or after the first dose date and on or before the last dose date within the phase.
[b] Psoriasis adverse events (ie, preferred term as guttate psoriasis, psoriasis, pustular psoriasis, rebound psoriasis) started after the last dose date for subjects who discontinued within the phase.
[c] PASI ≥ 125% of baseline score at any visit after the last dose date for subjects who discontinued within the phase and were not included in footnote (b).
Note: Each subject was counted once for each applicable category. Includes all apremilast-exposure data for the apremilast groups. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source: PSOR-011 治験総括報告書 Table 85.

5.7.4. 結論

アプレミラストの効果の消失に関するデータは限られていた。乾癬の臨床試験では、アプレミラストを投与された被験者での乾癬の再燃又はリバウンドの発現割合は、プラセボを投与された被験者と同程度か低かった。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する試験は実施しなかった。薬剤分類に基づくと、アプレミラストの自動車運転及び機械操作に対する影響は考えにくい。

5.9. 臨床薬理試験

5.9.1. 概要

17 の臨床薬理試験が実施され、健康被験者 438 名、PsA 又は関節リウマチ患者 15 名、腎機能障害被験者 24 名（軽度、中等度、重度：各 8 名）、肝機能障害被験者 16 名が組み入れられた（Table 259）。

17 試験のうち CP-029 試験以外の 16 試験を臨床薬理試験併合解析の対象とし、有害事象は併合解析では MedDRA Version 14.0、CP-029 試験では Version 16.0 でコーディングしたデータを用いて読み替えた。臨床薬理試験併合解析の結果は 2.7.4.5.9.2 項、CP-029 試験の結果は 2.7.4.5.9.4 項に示した。

Table 259: 臨床薬理試験に組み入れられた被験者数

Study	Healthy Subjects	Nonhealthy Subjects
CC-10004-BA-001	12	0
CC-10004-BA-002	16	0
CC-10004-CP-011	16	16[a]
CC-10004-CP-012	12	0
CC-10004-CP-018	36	0
CC-10004-CP-019	8	8[b]
CC-10004-CP-020	40	0
CC-10004-CP-022	46	0
CC-10004-CP-024	36	0
CC-10004-CP-025	21	0
CC-10004-CP-029	16	16[c]
CC-10004-PK-001	40	0
CC-10004-PK-002	6	0
CC-10004-PK-005	18	0
CC-10004-PK-007	55	0
CC-10004-PK-008	60	0
CC-10004-PK-010	0	15[d]
Total	438	55

[a] Subjects with moderate and severe hepatic impairment.
[b] Subjects with severe renal impairment.
[c] Subjects with mild and moderate renal impairment.
[d] Subjects with psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis on stable doses of methotrexate.
Note: This table represents the total number of subjects enrolled in each study (not necessarily the number of subjects that received a dose of apremilast or placebo).
Source: Data on File.

5.9.2. 臨床薬理試験併合解析

5.9.2.1. 被験者の内訳

非クロスオーバー試験では 108 名がアプレミラストを単回投与、75 名が反復投与され、クロスオーバー試験ではそれぞれ 143 名及び 110 名であった。試験中止した被験者は全体で 15 名であった（有害事象による中止：5 名、同意撤回：5 名、その他の理由：5 名）（Table 260）。

Table 260: 臨床薬理試験併合解析：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Subjects			
	Noncrossover Studies		Crossover Studies	
	Single Doses (Range, 20 to 30 mg) (N=108)	Multiple Doses (Range,[a] 10 to 100 mg) (N=75)	Single Doses (Range, 20 to 40 mg) (N=143)	Multiple Doses (Range,[a] 60 to 100 mg) (N=110)
Treated	108 (100)	75 (100)	143 (100)	110 (100)
Completed study treatment period	108 (100)	74 (98.7)	136 (95.1)	103 (93.6)
Discontinued study treatment period	0	1 (1.3)	7 (4.9)	7 (6.4)
Reason for discontinuation				
Adverse event	0	0	3 (2.1)	2 (1.8)
Withdrawal by subject	0	0	0	5 (4.5)
Other	0	1 (1.3)	4 (2.8)	0

[a] Range of total daily doses.
Note: A subject was counted only once in crossover studies.
Note: For subjects who withdrew, withdrawal was assigned with the last dose they received prior to withdrawal.
Source: Data on File.

5.9.2.2. 治験薬の曝露状況

臨床薬理試験では、251 名がアプレミラストを単回投与（ウォッシュアウト期を挟んだ複数回も含む）され（Table 261）、104 名が 2～7 日間、35 名が 8～13 日間、44 名が 14 日間以上投与された。アプレミラストの曝露期間を用量別に Table 262 に示す。

Table 261: 試験デザイン別の曝露状況（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Duration of Exposure (days)	Number (%) of Subjects			
	Noncrossover Studies		Crossover Studies	
	Single Doses (Range, 20 to 30 mg) (N=108)	Multiple Doses (Range,[a] 10 to 100 mg) (N=75)	Single Doses (Range, 20 to 40 mg) (N=143)	Multiple Doses (Range,[a] 60 to 100 mg) (N=110)
1	108 (100)	0	143 (100)	2 (1.8)
≥ 2 to 7	0	31 (41.3)	0	73 (66.4)
≥ 8 to 13	0	0	0	35 (31.8)
≥ 14	0	44 (58.7)	0	0

[a] Range of total daily doses.
Note: A subject was counted only once in crossover studies.
Source: Data on File.

Table 262: 用量別の曝露状況（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Duration Category (days)	Apremilast Total Daily Dose (mg)							
	Placebo (N=108) n (%)	APR ≤ 20 (N=112) n (%)	APR 30 (N=135) n (%)	APR 40 (N=67) n (%)	APR 40T (N=9) n (%)	APR 60 (N=114) n (%)	APR > 60 (N=87) n (%)	Total[a] (N=436) n (%)
1	35 (32.4)	59 (52.7)	70 (51.9)	37 (55.2)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	96 (22.0)
≥ 2 to 7	64 (59.3)	53 (47.3)	65 (48.1)	21 (31.3)	1 (11.1)	69 (60.5)	68 (78.2)	209 (47.9)
≥ 8 to 13	0	0	0	0	0	35 (30.7)	0	87 (20.0)
≥ 14	9 (8.3)	0	0	9 (13.4)	8 (88.9)	9 (7.9)	18 (20.7)	44 (10.1)

APR = apremilast; T = titrated.
[a] All non-placebo subjects counted once regardless of dose; exposure is the total across all doses.
Note: A subject who was exposed to multiple doses was counted once under each dose received. If the subject received the same dose over multiple periods, the sum of the exposure across all periods was used.
Note: If a subject received more than one single dose (eg, a crossover study consisting of 2 periods), this subject was counted only once but with a duration of "2".
Source: Data on File.

5.9.2.3. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

臨床薬理試験併合解析での人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 263 に示す。これらの差は、試験ごとの目的及び試験特有の選択／除外基準によるものであった。被験者の多くは白人（58.0%～100.0%）及び男性（57.3%～100.0%）で、平均年齢は 28～50 歳（範囲：18～78 歳）で、65 歳以上は 22 名であった。また、BMI の中央値は 23.9～27.3 kg/m^2 であった。

Table 263: 人口統計学的特性（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Demographics	Number (%) of Subjects			
	Noncrossover Studies		Crossover Studies	
	Single Doses (Range, 20 to 30 mg) (N=108)	Multiple Doses (Range,[a] 10 to 100 mg) (N=75)	Single Doses (Range, 20 to 40 mg) (N=143)	Multiple Doses (Range,[a] 60 to 100 mg) (N=110)
Age (years)				
Mean ± SD	50 ± 16.3	28 ± 7.6	34 ± 10.7	32 ± 11.0
Min, max	[20, 78]	[18, 48]	[19, 64]	[19, 64]
Age Group, n (%)				
< 45	38 (35.2)	71 (94.7)	117 (81.8)	95 (86.4)
45 – < 65	48 (44.4)	4 (5.3)	26 (18.2)	15 (13.6)
≥ 65	22 (20.4)	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	64 (59.3)	75 (100.0)	117 (81.8)	63 (57.3)
Female	44 (40.7)	0	26 (18.2)	47 (42.7)
Race, n (%)[b]				
American Indian or Alaska Native	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.9)
Asian/Pacific Islander	3 (2.8)	0	27 (18.9)	1 (0.9)
Black or African American	19 (17.6)	0	28 (19.6)	26 (23.6)
Hispanic	0	0	4 (2.8)	0
Other	1 (0.9)	0	0	0
White	84 (77.8)	75 (100.0)	83 (58.0)	82 (74.5)
Ethnicity, n (%)[c]				
Hispanic or Latino	18 (16.7)	0	18 (12.6)	6 (5.5)
Not Hispanic or Latino	66 (61.1)	0	97 (67.8)	89 (80.9)
Not collected	24 (2.2)	75 (100.0)	28 (19.6)	15 (13.6)
Body Mass Index (BMI)				
Mean (SD)	27.6 (4.25)	23.9 (2.42)	25.6 (3.36)	25.6 (3.23)
Median	27.3	23.9	25.0	25.6
Range [Min, Max]	[19.2, 37.0]	[18.8, 28.6]	[19.7, 33.0]	[18.5, 32.3]

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

[a] Range of total daily doses.

[b] For race, the following categories were grouped together: 'Caucasian' and 'White'; 'Black' and 'Black or African/American'; and 'Asian' and 'Asian/Pacific Islander'.

[c] For ethnicity, the following categories were grouped together: 'Hispanic' and 'Hispanic or Latino'; and 'Not Hispanic' and 'Not Hispanic or Latino'.

Note: A subject was counted only once in crossover studies.

Source: Data on File.

5.9.2.4. 有害事象

臨床薬理試験での有害事象の発現状況を Table 264 に示す。全体での有害事象発現割合は 60.6%であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 46.1%でアプレミラスト投与との関連性や用量反応性が認められた。しかし、治験薬の投与中止に至った有害事象ではこのような関連は認められなかった。重篤な有害事象が発現した被験者は 1 名（0.2%）で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪がアプレミラスト 30 mg の単回投与後 12 日目に発現した。当該被験者には高度の腎機能障害及び COPD の病歴があり、本事象と治験薬との関連性は否定された。臨床薬理試験では死亡はなかった。

Table 264: 有害事象の発現状況（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of Subjects							
	Placebo (N=108)	APR ≤ 20 (N=112)	APR 30 (N=135)	APR 40 (N=67)	APR 40T (N=9)	APR 60 (N=114)	APR > 60 (N=87)	Total[a] (N=436)
Any TEAE	30 (27.8)	47 (42.0)	42 (31.1)	34 (50.7)	8 (88.9)	89 (78.1)	78 (89.7)	264 (60.6)
Any drug-related TEAE	7 (6.5)	33 (29.5)	18 (13.3)	26 (38.8)	6 (66.7)	72 (63.2)	69 (79.3)	201 (46.1)
Any severe TEAE	0	1 (0.9)	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.1)	4 (0.9)
Any serious TEAE	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
Any serious drug-related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug interruption	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug withdrawal	1 (0.9)	0	3 (2.2)	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (1.1)
Any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0

APR = apremilast; T = titrated; TEAE = treatment-emergent adverse events.

[a] All non-placebo subjects counted once regardless of dose.

Note: A subject who was exposed to multiple doses was counted once under each dose received. A subject with multiple occurrences of an AE was counted only once in the AE category.

Source: Data on File.

臨床薬理試験の併合解析で発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」及び「神経系障害」で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった（Table 265）。

「胃腸障害」及び「神経系障害」の発現割合には、アプレミラスト投与との関連性や用量反応性がみられ、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」でも発現割合に用量反応性がみられたが、プラセボ群とアプレミラスト群に差はなかった。

発現割合が高かった有害事象は頭痛、悪心、下痢、嘔吐及び浮動性めまいであり（Table 266）、発現割合が高かった SOC と一致していた。これらの発現割合にはアプレミラスト投与との関連性や用量反応性がみられた。

臨床検査値異常は全体で 9 名（2.1%）に認められ、2 名以上に認められた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった（4 名［0.9%］）。

Table 265: 5%以上の被験者に発現した SOC 別の有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class	Number (%) of Subjects							
	Placebo (N=108)	APR ≤ 20 (N=112)	APR 30 (N=135)	APR 40 (N=67)	APR 40T (N=9)	APR 60 (N=114)	APR > 60 (N=87)	Total[a] (N=436)
胃腸障害	6 (5.6)	25 (22.3)	18 (13.3)	14 (20.9)	6 (66.7)	58 (50.9)	51 (58.6)	160 (36.7)
神経系障害	7 (6.5)	24 (21.4)	14 (10.4)	16 (23.9)	6 (66.7)	57 (50.0)	56 (64.4)	158 (36.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (8.3)	8 (7.1)	5 (3.7)	11 (16.4)	0	16 (14.0)	17 (19.5)	56 (12.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.8)	4 (3.6)	7 (5.2)	5 (7.5)	3 (33.3)	18 (15.8)	17 (19.5)	54 (12.4)
感染症および寄生虫症	3 (3.8)	4 (3.6)	6 (4.4)	6 (9.0)	0	10 (8.8)	4 (4.6)	30 (6.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.5)	5 (4.5)	5 (3.7)	2 (3.0)	2 (22.2)	7 (6.1)	9 (10.3)	30 (6.9)
代謝および栄養障害	0	0	2 (1.5)	0	0	8 (7.0)	13 (14.9)	20 (4.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (5.6)	2 (1.8)	0	4 (6.0)	0	8 (7.0)	4 (4.6)	18 (4.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)	2 (1.8)	1 (0.7)	2 (3.0)	1 (11.1)	1 (0.9)	6 (6.9)	13 (3.0)
臨床検査	2 (1.9)	3 (2.7)	2 (1.5)	0	1 (11.1)	2 (1.8)	1 (11.1)	9 (2.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7)	1 (1.5)	1 (11.1)	0	2 (2.3)	5 (1.1)

APR = apremilast; SOC = System Organ Class; T = titrated; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] All non-placebo subjects counted once regardless of dose.

Note: A subject who was exposed to multiple doses was counted once under each dose received. Each subject was counted once for each specific TEAE, and a subject with multiple TEAEs within an SOC was counted once for that SOC.

Source: Data on File.

Table 266: 5%以上の被験者に発現した有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects							
	Placebo (N=108)	APR ≤ 20 (N=112)	APR 30 (N=135)	APR 40 (N=67)	APR 40T (N=9)	APR 60 (N=114)	APR > 60 (N=87)	Total[a] (N=436)
頭痛	5 (4.6)	20 (17.9)	11 (8.1)	12 (17.9)	6 (66.7)	52 (45.6)	52 (59.8)	141 (32.3)
悪心	1 (0.9)	17 (15.2)	9 (6.7)	13 (19.4)	4 (44.4)	49 (43.0)	48 (55.2)	128 (29.4)
下痢	1 (0.9)	4 (3.6)	3 (2.2)	3 (4.5)	1 (11.1)	17 (14.9)	13 (14.9)	38 (8.7)
嘔吐	0	2 (1.8)	5 (3.7)	1 (1.5)	1 (11.1)	14 (12.3)	11 (12.6)	32 (7.3)
浮動性めまい	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.7)	5 (7.5)	0	9 (7.9)	11 (12.6)	27 (6.2)
食欲減退	0	0	1 (0.7)	0	0	8 (7.0)	13 (14.9)	19 (4.4)
腹痛	1 (0.9)	0	0	0	0	7 (6.1)	9 (10.3)	15 (3.4)
上腹部痛	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)	2 (22.2)	4 (3.5)	6 (6.9)	15 (3.4)
背部痛	2 (1.9)	2 (1.8)	2 (1.5)	0	2 (22.2)	1 (0.9)	7 (8.0)	14 (3.2)
適用部位皮膚炎	5 (4.6)	0	0	0	0	8 (7.0)	5 (5.7)	13 (3.0)
消化不良	0	1 (0.9)	0	2 (3.0)	0	6 (5.3)	2 (2.3)	11 (2.5)
傾眠	0	2 (1.8)	1 (0.7)	1 (1.5)	1 (11.1)	3 (2.6)	1 (1.1)	9 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (1.5)	2 (22.2)	4 (3.5)	0	8 (1.8)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	4 (6.0)	0	0	0	4 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	1 (11.1)	2 (1.8)	0	4 (0.9)
下腹部痛	0	0	1 (0.7)	0	2 (22.2)	0	0	3 (0.7)
裂傷	1 (0.9)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (2.3)	3 (0.7)
筋攣縮	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	0	2 (0.5)
排尿困難	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	0	2 (0.5)

APR = apremilast; T = titrated; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] All non-placebo subjects counted once regardless of dose.
Note: A subject who was exposed to multiple doses was counted once under each dose received. Each subject was counted once for each specific TEAE.
Source: Data on File.

臨床薬理試験の併合解析での治験薬との関連性が否定できない有害事象で、発現割合が 2%以上であった事象は主に胃腸障害であった（Table 267）。悪心、頭痛、下痢、嘔吐及び浮動性めまいの発現割合にはアプレミラスト投与との関連性や用量反応性がみられた。

Table 267: 2%以上の被験者に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Subjects							
	Placebo (N=108)	APR ≤ 20 (N=112)	APR 30 (N=135)	APR 40 (N=67)	APR 40T (N=9)	APR 60 (N=114)	APR > 60 (N=87)	Total[a] (N=436)
Any drug-related TEAE	7 (6.5)	33 (29.5)	18 (13.3)	26 (38.8)	6 (66.7)	72 (63.2)	69 (79.3)	201 (46.1)
悪心	1 (0.9)	7 (15.2)	7 (5.2)	12 (17.9)	4 (44.4)	45 (39.5)	48 (55.2)	121 (27.8)
頭痛	1 (0.9)	13 (11.6)	6 (4.4)	9 (13.4)	0	50 (43.9)	46 (52.9)	113 (25.9)
下痢	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.5)	3 (4.5)	1 (11.1)	15 (13.2)	13 (14.9)	33 (7.6)
嘔吐	0	2 (1.8)	4 (3.0)	1 (1.5)	1 (11.1)	13 (11.4)	11 (12.6)	30 (6.9)
浮動性めまい	0	2 (1.8)	1 (0.7)	5 (7.5)	0	7 (6.1)	9 (10.3)	22 (5.0)
食欲減退	0	0	1 (0.7)	0	0	8 (7.0)	13 (14.9)	19 (4.4)
腹痛	1 (0.9)	0	0	0	0	7 (6.1)	8 (9.2)	14 (3.2)
上腹部痛	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)	2 (22.2)	4 (3.5)	5 (5.7)	14 (3.2)
四肢痛	0	0	1 (0.7)	1 (1.5)	0	5 (4.4)	5 (5.7)	12 (2.8)
消化不良	0	1 (0.9)	0	2 (3.0)	0	5 (4.4)	2 (2.3)	10 (2.3)
傾眠	0	2 (1.8)	1 (0.7)	1 (1.5)	0	3 (2.6)	0	7 (1.6)
腹部不快感	0	2 (1.8)	0	1 (1.5)	0	3 (2.6)	0	6 (1.4)
背部痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	5 (5.7)	5 (1.1)
疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.8)	2 (2.3)	5 (1.1)
腹部膨満	2 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.9)	3 (3.4)	4 (0.9)
インフルエンザ	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (0.7)
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (0.5)
寝汗	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (11.1)	0	0	2 (0.5)
血尿	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.5)
ほてり	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (0.5)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (0.2)

APR = apremilast; T = titrated; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] All non-placebo subjects counted once regardless of dose.
Note: A subject who was exposed to multiple doses was counted once under each dose received. Each subject was counted once for each specific TEAE.
Source: Data on File.

臨床薬理試験の併合解析では、高度の有害事象の発現割合は低く、用量反応性はみられなかった。高度の有害事象は 4 名（アプレミラスト 20 mg 以下：1 名［0.9%］、30 mg：2 名［1.5%］、60 mg 超：1 名［1.1%］）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 名（プラセボ群 2 名、アプレミラスト 30 mg 単回投与群 3 名、APR 30 BID 群 1 名、APR 50 BID 群 1 名）に発現した。嘔吐はアプレミラスト 30 mg 単回投与群の 2 名に発現し、その他の事象はいずれも 1 名のみに発現した。臨床薬理試験併合解析での治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 268 に示す。

Table 268: 治験薬の投与中止に至った有害事象（臨床薬理試験併合解析：安全性解析対象集団）

Study Number	Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment[a]	Single (SD) or Multiple Dose (MD)	AE Preferred Term Leading to Drug Withdrawal	Onset Day/ End Day[b]
CC-10004-CP-020	0011020	33/F/White	30 mg APR (BID)[a]	MD	Dermatitis Allergic	2-3
CC-10004-CP-022	1001106	42/M/White	30 mg APR	SD	Vomiting	1-1
CC-10004-CP-022	1001143	19/M/White	30 mg APR	SD	Vomiting	1-1
CC-10004-CP-025	0011101	30/M/White	30 mg APR	SD	H1N1 Influenza	1-16
CC-10004-PK-007	44	27/M/White	PBO[a]	MD	Toothache	2-7
CC-10004-PK-008	02	42/M/White	PBO[a]	MD	Alanine Aminotransferase Increased	13-19
CC-10004-PK-008	03	23/M/White	50 mg APR (BID)[a]	MD	Nausea	1-3

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg twice daily; F = female; M = male; MD = multiple dose; No. = number; PBO = placebo; SD = single dose.

[a] Indicates the final treatment received for multiple dose studies.

[b] Onset day and end day are relative to the start of the treatment indicated in the 'Treatment' column.

Source: Data on File.

5.9.2.5. 臨床検査

治験薬投与後に臨床的に重要な異常値を示した被験者の一覧を 2.7.4.9 項 Table 36 に示す。臨床薬理試験では、臨床検査値異常を治験担当医師が評価し、有害と判断した場合に有害事象として報告した。血液学的検査に関する有害事象が 3 件報告され、内訳は白血球数減少が 2 件、血小板数減少が 1 件であった。アプレミラストの投与量と血液学的検査値の変動に一定の傾向はみられなかった。なお、臨床薬理試験では投与期間が短く、また試験デザインを考慮して、血液学的検査値の推移は評価しなかった。

バイタルサインについても、治験担当医師が異常又は臨床的に重要と判断した場合に有害事象として報告したがバイタルサインに関する有害事象は報告されなかった。

5.9.3. CP-019 試験（重度の腎機能障害被験者を対象とした試験）

16 名が組み入れられ、全員が試験を完了した。重度の腎機能障害被験者群及びマッチングさせた健康被験者群のいずれも女性 6 名及び男性 2 名で、16 名のうち 11 名（68.8%）が白人、5 名（31.3%）が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。

有害事象は 6 名（重度の腎機能障害被験者群 4 名、健康被験者群 2 名）に 9 件発現し、ほとんどは軽度又は中等度で試験終了までに消失した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 5 名（重度の腎機能障害被験者群 3 名、健康被験者群 2 名）に 6 件発現した。重度の腎機能障害被験者群で発現した有害事象の多くは、基礎疾患に起因すると考えられた。試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は重度の腎機能障害被験者群の 1 名に 1 件（COPD の増悪）発現したが、治験薬との関連性は否定された。本被験者には慢性閉塞性肺疾患の病歴があった。アプレミラスト 30 mg の単回投与後 12 日目に本事象が発現し、投与後 25 日目に回復した。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化又は所見は認められなかった。10 名（重度の腎機能障害被験者群 6 名、健康被験者群 4 名）に心電図異常が認められたが、臨床的に重要なものはなく、アプレミラスト 30 mg 単回投与によると思われるものはなかった。試験期間中に安全性上で問題となるような臨床所見はみられなかった。本試験の安全性に関する詳細は 2.7.6.10 項に示す。

5.9.4. CP-029 試験（軽度及び中等度の腎機能障害被験者を対象とした試験）

32 名が組み入れられ、全員が試験を完了した。性別では男性が 62.5%で、人種は白人が 87.5%、民族としては非ヒスパニック・ラテン系が 84.4%であり、平均年齢は 52.8 歳であった。また、腎機能障害が重いほど eGFR の平均値は低かった。

有害事象は 32 名中 9 名（28.1%）に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 6 名（18.8%）に発現し、その内訳は軽度の腎機能障害被験者群及び対応する健康被験者群が各 2 名（25.0%）、中等度の腎機能障害被験者群及び対応する健康被験者群が各 1 名（12.5%）であった。

発現割合が高かった有害事象は頭痛及び悪心であり、いずれも 3 名（9.4%）に発現した。軽度の腎機能障害被験者群の 1 名に発現した心筋梗塞（重篤）、筋肉痛、失神寸前の状態及び急性心不全（これらは中等度）以外は軽度であった。すべての有害事象は、試験終了までに消失した。死亡及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、軽度の腎機能障害被験者群 1 名に心筋梗塞が発現し、治験薬との関連性は否定された。その際に規定外で実施された 2 回の心電図検査の所見が臨床的に重要であると判断された。

健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群と対応）で、Day 4 のクレアチンキナーゼの平均値が基準範囲を超えており、同時期に 1 名で軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、治験薬と

の関連性は否定されなかった。また、健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群と対応）の 1 名で収縮期／拡張期血圧及び脈拍数の低下が認められ、臨床的に重要と判断された。これは、有害事象として失神が発現した際の規定外の測定値であった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見では、被験者群と関連するような明らかな傾向は認められなかった。

以上のように、健康被験者、軽度及び中等度の腎機能障害被験者にアプレミラスト 30 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。本試験の安全性に関する詳細は 2.7.6.12 項に示す。

5.10.他の試験に関する情報

5.10.1. PSOR-010 試験

PSOR-010 試験は中等症～重症の局面型乾癬患者に対するアプレミラスト、エタネルセプトの有効性及び安全性を評価する、第 3b 相、多施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験で、継続中である。16 週間のプラセボ対照期及び 88 週間のアプレミラスト継続投与期の 2 期から構成された。プラセボ対照期には、プラセボ群、APR 30 BID 群、エタネルセプト 50 mg の週 1 回皮下投与群（ETN 50 QW 群）に 1：1：1 でランダム割付され、アプレミラスト継続投与期にはすべての被験者がアプレミラストを投与された（Week 16～104）。本項にはプラセボ対照期（16 週間）の結果を示す。250 名がプラセボ群（n = 84）、APR 30 BID 群（n = 83）、ETN 50 QW 群（n = 83）にランダム割付され、治験薬の平均投与期間はそれぞれ 15.02 週、15.26 週、16.01 週であった。

16 週間のアプレミラストの忍容性は良好であった。プラセボ対照期間の APR 30 BID 群で発現割合が高かった有害事象は、発現割合が高い順に頭痛、悪心、下痢、上気道感染、緊張性頭痛及び鼻咽頭炎で、有害事象の多くは軽度又は中等度であった。頭痛は投与開始後 1 週間以内、悪心及び下痢は 4 週間以内に発現する傾向があり、おおむね 1 ヵ月以内に消失した。

試験期間中に死亡は認められず、重篤な有害事象の発現割合は低く実薬群で各 3 名以下であった。乾癬の急性増悪の発現割合はプラセボ群で APR 30 BID 群より高く、ETN 50 QW 群では認められなかった。

血液学的及び血液生化学検査に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

アプレミラストの全体的な安全性プロファイルは許容範囲内であり、局面型乾癬患者を対象とした先行試験と同様であった。本試験の安全性に関する詳細は 2.7.6.22 項に示す。

5.10.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験は、ベーチェット病患者を対象とした第 2 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験で、プラセボ対照期（12 週間）と長期継続投与期（12 週間、盲検）の 2 期で構成された。プラセボ群に 56 名、APR 30 BID 群に 55 名がランダム割付され、プラセボ対照期の平均投与期間はそれぞれ 10.65 週、11.43 週であった。長期継続投与期では、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は APR 30 BID 群に切り替え、APR 30 BID 群であった被験者はアプレミラストを継続投与された。長期継続投与期でのアプレミラストの曝露期間は、プラセボ／APR 30 BID 群 12.10 週、APR 30 BID/APR 30 BID 群 22.00 週であった。

ベーチェット病患者でのアプレミラストの忍容性はおおむね良好であった。胃腸障害に関する有害事象（悪心、下痢及び嘔吐等）はプラセボ群より APR 30 BID 群で発現し、ほとんどの有害事象は軽度～中等度であった。有害事象により投与を中止した被験者はわずかであり、多くはベーチェット病の再燃による中止であった。本試験での有害事象は既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。また、プラセボ群と APR 30 BID 群との有害事象発現割合の差は、他の疾患を対象とした試験結果と同様であった。他の試験と大きく異なるような安全性所見は認められなかった本試験の安全性に関する詳細は 2.7.6.32 項に示す。

5.10.3. ASTH-001 試験

ASTH-001 試験は、軽症喘息患者に対するアプレミラスト 29 日間投与をプラセボと比較する、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。73 名が APR 20 QD 群（26 名）に、APR 20 BID 群（23 名）に、プラセボ群（24 名）にランダム割付され、平均投与期間はそれぞれ 28.2 日、27.7 日及び 28.5 日であった。

喘息患者にアプレミラスト 20 mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与したときの忍容性は、おおむね良好であった。用量を制限するような有害事象、特に用量を制限する悪心は発現せず、嘔吐は発現しなかった。アプレミラスト投与で認められた症状や徴候は、PDE4 阻害薬で知られている安全性プロファイルとおおむね一致していた。他の試験と大きく異なるような安全性所見は認められなかった。本試験の安全性に関する詳細は 2.7.6.33 項に示す。

5.10.4. セルジーン社が治験依頼者ではない臨床試験

医師主導試験として 16 試験が実施され、11 試験が完了した。2015 年 3 月 23 日時点で継続中の試験はなく、5 試験は、被験者組み入れの遅延、管理上の問題、又は薬剤や対象疾患に対する科学的解釈等の変更の理由により中止となった。完了した医師主導試験 11 試験を 2.7.4.9.9.1 項に示す。

完了した医師主導試験では、安全性について、継続中のアプレミラストの臨床開発に影響するような新たな重要情報は得られなかった。2015 年 4 月 15 日のデータカットオフまでに報告された、アプレミラストを投与された被験者に発現した重篤な有害事象を Table 269 に示す。これらの事象はいずれもセルジーン社のデータベースに含まれている。

Table 269: 医師主導試験での重篤な有害事象

Protocol	Country	Subject ID	Age/Sex	Adverse Event	Relationship	Outcome
AP-LP-PI-0040	USA	0009	56/F	右脚ブロック [a]	Not related	Not recovered
AP-RA-PI-0024	USA	1002	82/F	急性骨髄性白血病	Not suspected	Death
AP-RA-PI-0024	USA	1042	73/F	胸部不快感	Not suspected	Recovered
				血圧上昇	Not suspected	Recovered
				動悸	Not suspected	Recovered
				腰部脊椎管狭窄症	Not suspected	Recovered
AP-RA-PI-0024	USA	1023	55/F	胆嚢炎	No suspected	Recovered

[a] Initially this event was reported as SAE and subsequently the investigator downgraded the event to non-serious. However, the report remains as an SAE in the pharmacovigilance database.
Source: Data on file.

急性骨髄性白血病により死亡した被験者（AP-RA-PI-0024 試験）は 82 歳の女性（人種は不明）で、最終投与から 8 ヵ月後に急性骨髄性白血病と診断された。本被験者は活動性の関節リウマチ患者を対象とする医師主導試験（AP-RA-PI-0024 試験）に組み入れられ、2010 年 3 月 31 日から 6 月 28 日までの 89 日間アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与され、6 月 28 日から 8 月 20 日までの 53 日間、アプレミラスト 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与された。

病歴は、関節リウマチ（試験開始前の 4 年間コントロール不良）、乳癌（1997 年、同年 1 月に腫瘍摘出手術）、高脂血症、骨粗鬆症及び変形性椎間板症であったが、悪性腫瘍の家族歴、環境曝露、輸血依存、ベースライン時の血球数、乳癌の治療歴（抗腫瘍薬治療、放射線治療、コロニー刺激因子及び赤血球生成促進剤等）についての情報は報告されなかった。併用薬は、イブプロフェン、カルシウム／ビタミン D、アトルバスタチン、セチリジン、アセトアミノフェン／ジフェンヒドラミン、マルチビタミン及びナプロキセンであった。関節リウマチに対する前治療は、アダリムマブ、MTX 及びおそらく他の TNF-α 阻害剤（データ未入手）であった。治験薬投与終了後から急性骨髄性白血病と診断されるまでに他の治療を受けたかどうかは不明であった。

2011 年 3 月 29 日（治験薬の最終投与から約 7 ヵ月後）に血尿が認められ、3 月 31 日の尿検査で潜血 2+、白血球エステラーゼ 1+であった。4 月 15 日（治験薬の最終投与から約 8 ヵ月後）に高度の症候性貧血のため入院し、その際の尿潜血は 1+であった。末梢血塗抹標本では、急性骨髄性白血病でみられる芽球が顕著に認められた。骨髄生検の結果及び細胞遺伝学検査結果はいずれも報告されなかった。輸血（2 単位及び放射線照射された赤血球 1 単位）され、ヘモグロビンは 5.9 から 9（単位は未記載）に上昇した。治療方法（化学療法、プロカルバジン／ビンクリスチン／ロムスチン）について専門家で協議したものの治療されず、4 月 18 日に退院し、レボフロキサシン、オンダンセトロン及びその他の併用薬を再開し、ナプロキセンは中止された。2012 年 4 月 21 日（治験薬の最終投与から 20 ヵ月後）に急性骨髄性白血病のため死亡した。

6. 市販後データ

アプレミラストは、PsA 患者に対する治療薬（商品名：OTEZLA®）として米国で 2014 年 3 月 21 日に承認され、中等症～重症の局面型乾癬に対する効能も 2014 年 9 月 23 日に承認された。本薬は、局面型乾癬及び活動性 PsA の治療薬として初めて承認された唯一の PDE4 阻害薬である。また、2015 年 9 月 20 日現在、米国に加え以下の 35 ヵ国で PsA 及び局面型乾癬の両方を適応症として承認されている：カナダ、オーストラリア、イスラエル、スイス、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス共和国、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国、ノルウェー、アイスランド及びリヒテンシュタイン。

2015 年 9 月 20 日までに市販薬のアプレミラストを投与された患者は、全世界で約 56,270 名（米国で 49,703 名、欧州で 4355 名、カナダで 1848 名、オーストラリアで 163 名、その他市販されている地域で 201 名）である。

最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）には 2015 年 9 月 20 日までのデータが含まれており、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを評価した結果、特記すべき安全性所見はなかった。局面型乾癬及び PsA 患者での市販後の安全性プロファイルは、臨床試験でみられたものとおおむね一致していた。

2015 年 9 月 20 日までのデータを基に作成された最新の PSUR で集積状況を評価した結果、これまでに得られているリスクに関する「通常のリスク最小化活動（添付文書）」や「追加のリスク最小化活動」を改訂すべき安全性情報は得られていない。承認された適応症では、アプレミラストのベネフィット・リスクバランスは市販後でも一貫して良好であると考えられた。

7. 有害事象の用量反応性

7.1. 局面型乾癬

局面型乾癬の主要な第 3 相試験（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験）では、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与について評価した。

後期第 2 相用量反応試験（PSOR-005 試験）では、352 名が APR 10 BID 群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群、プラセボ群の 4 群に均等にランダム割付され、30 mg 1 日 2 回投与が、他の 2 用量（10 mg 及び 20 mg 1 日 2 回投与）より有効で、良好な安全性プロファイルを有することが示された。アプレミラスト 30 mg 又は 20 mg 1 日 2 回投与では留意すべき重要な安全性所見は認められなかった。以上のように、30 mg 1 日 2 回投与と 20 mg 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性プロファイルは同様で許容範囲であり、30 mg の 1 日 2 回投与のベネフィット・リスクプロファイルが最も良好であったことが示された。したがって、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした第 3 相試験での用量として 30 mg 1 日 2 回投与を選択した。

国内 PSOR-011 試験は日本の後期第 2 相用量反応試験で、254 名が APR 20 BID 群、APR 30 BID 群及びプラセボ群の 3 群に均等にランダム割付され、臨床的評価項目及び患者報告アウトカムの指標により、アプレミラスト 20 及び 30 mg 1 日 2 回投与での、プラセボ群より統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が示された。30 mg 1 日 2 回投与では、プラセボ群より速やかで一貫性がある持続的なベネフィットが認められたが、20 mg 1 日 2 回投与では有効性の頑健性が 30 mg よりも低かった。また、アプレミラストの安全性プロファイルはいずれの用量でも許容範囲で、先行する臨床試験と同様であった。有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、用量反応性は認められず、これらの有害事象の発現割合は APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より低かった。以上のように、全身療法又は光線療法の治療適応がある日本人の中等症～重症の局面型乾癬患者に対するアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示され、有効性及び安全性の十分なエビデンスが得られた。

7.2. 乾癬性関節炎

第 2 相試験での有効性及び安全性の結果から、第 3 相試験での用量は 20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回とした。第 3 相試験では、投与期間（Week 0～16）の有害事象全体の発現割合にはアプレミラスト投与との関連及び用量反応性がみられ、これは主に下痢、悪心及び頭痛（いずれも> 5%）での同様の傾向によると考えられる。有害事象の多くは軽度～中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の割合は低かった。高度及び重篤な有害事象の発現割合は低く、アプレミラスト群とプラセボ群、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で臨床的に重要な差は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かったが、アプレミラスト群でプラセボ群より高く、用量反応性が示唆された。100 人年ごとの EAIR では、有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率がアプレミラストの曝露量の増加に伴って上昇することはなかった。

注目すべき有害事象及び SMQ/SCQ について解析した結果、日和見感染（全身性及び非全身）及び非日和見感染、MACE 及び潜在的な MACE、悪性腫瘍（皮膚癌、血液腫瘍及び固形腫瘍を含む）、自殺念慮及び自殺行為、うつ病、血管炎、うっ血性心不全を含む心不全、頻脈性不整脈、肝機能関連臨床検査／徴候および症状、急性腎不全、胆石症及び胆嚢の症状に関する有害事象、並びに過敏症のリスクが、アプレミラスト 20 mg 又は 30 mg 1 日 2 回投与により上昇することはなかった。しかし、胃腸障害（主に下痢及び悪心）及び頭痛（緊張性頭痛を含む）の発現割合は APR 30 BID 群

で APR 20 BID 群より高く、体重が減少した被験者の割合は APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より高かった。局面型乾癬に対する臨床試験では、体重減少の有害事象の発現割合は低かった（1%未満）。

臨床検査で顕著な異常を示した被験者はわずかであり、みられた異常はほとんどが一過性で無症候性であった。

Thorough QT 試験（CC-10004-PK-008［PK-008］試験）ではアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与による QT 間隔の延長は認められず、また、PsA の第 3 相試験では顕著な変化は認められなかった。

PsA Phase 3 併合解析では、内因性要因及び外因性要因による部分集団解析で安全性に特記すべき問題は認められず、アプレミラスト群とプラセボ群、APR 30 BID 群と APR 20 BID 群に臨床的に重要な差はみられず、アプレミラストの安全性プロファイルに DMARD 併用による影響もなかった。また、その他でもアプレミラスト 20 mg 及び 30 mg 1 日 2 回投与で臨床的に重要な違いは認められなかった。

以上のように、アプレミラスト 20 mg 及び 30 mg 1 日 2 回の安全性プロファイルは許容範囲であった。

8. 安全性の要約

アプレミラスト投与に関連する可能性がある有害事象及びリスクは、安全性に関する膨大なデータに基づいて特定した。臨床試験に組み入れられた被験者は、一般の局面型乾癬及び PsA 患者集団を代表するものであった。アプレミラスト併合解析では、約 4000 名がアプレミラスト 10～30 mg を 1 日 2 回投与され、曝露量は 6927.4 人年であった。このうち 24 週間以上投与された被験者は全体で 3107 名であり、用量別では 20 mg 1 日 2 回投与が 1056 名、30 mg 1 日 2 回投与が 1956 名であった。また、52 週間以上は 2177 名で、内訳はそれぞれ 731 名及び 1432 名であった。

国内 PSOR-011 試験では、241 名がアプレミラストを投与され、曝露量は 244.5 人年であった。このうち 24 週間以投与された被験者は 210 名で、内訳は 20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与でそれぞれ 101 名及び 109 名で、52 週間以上投与された被験者は 162 名で、内訳はそれぞれ 77 名及び 85 名であった。

国内 PSOR-011 試験での安全性に関する結果は外国 PSOR-005 試験（アプレミラスト 20 mg 及び 30 mg 1 日 2 回投与）と同様であり、外国第 3 相試験成績を利用して国内承認申請することは可能と判断した。アプレミラスト併合解析でのアプレミラストを投与された約 4000 名のデータと、国内試験でのデータを合わせることで、日本人でのアプレミラストの安全性プロファイルを評価できると考えられる。

第 2 相及び第 3 相試験のアプレミラスト併合解析では、プラセボ対照期間で発現割合が高かった有害事象は下痢（プラセボ群 4.3%、APR 20 BID 群 10.8%、APR 30 BID 群 15.1%、以下同順）、悪心（5.7%、10.3%、16.4%）、頭痛（4.7%、8.9%、8.0%）、上気道感染（3.9%、5.9%、7.6%）、及び鼻咽頭炎（6.0%、5.8%、5.6%）で、局面型乾癬の第 3 相試験と PsA の第 3 相試験でも同様であった。また、ほとんどの有害事象は軽度～中等度であった。アプレミラスト投与期間でも発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間と同様であり、これらの有害事象（下痢、悪心、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎）の 100 人年ごとの EAIR は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群のいずれでもプラセボ対照期間より上昇せず、曝露量の増加に伴って発現率が上昇することはなく、また、曝露量の増加に伴う新たな有害事象の発現はなかった。

国内 PSOR-011 試験では、アプレミラストの忍容性はおおむね良好であった。投与期間（Week 0～16）で発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ群 8.3%、APR 20 BID 群 12.4%、APR 30 BID 群 10.8%、以下同順）、下痢（0%、5.0%、4.2%）及び腹部不快感（1.2%、0.8%、5.8%）で、すべての有害事象は軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。また、アプレミラスト投与期間でも発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間と同じであり、これらの有害事象の 100 人年ごとの EAIR は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群のいずれでもプラセボ対照期間より上昇せず、曝露量の増加に伴って上昇することはなく、また、曝露量の増加に関連するような新たな傾向はみられなかった。よって、日本人（国内 PSOR-011 試験）での有害事象プロファイルは外国人（アプレミラスト併合解析）と同様であると考えられた。

アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験では 13 名が死亡した。アプレミラストの臨床試験で死亡した 13 名のうち、局面型乾癬患者を対象とした試験では 8 名（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与：1 名、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与：4 名、プラセボ対照期にアプレミラスト群でその後プラセボに再割付：1 名、プラセボ群：2 名）、PsA 患者を対象とした試験では 5 名（アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与：2 名、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与：3 名）であった。関節リウマチ患者を対象とした医師主導試験では 1 名が死亡した。本被験者は、治験薬の最終投与から 8 ヵ月後に急性骨髄性白血病と診断された。アプレミラストの臨床試験では死因に一定の傾向はみられなかった。

重篤な有害事象の発現割合はアプレミラスト併合解析では低く、プラセボ対照期間では投与群で発現割合は同程度であった（プラセボ群 3.5%、APR 20 BID 群 3.5%、APR 30 BID 群 2.7%）。重篤な有害事象の 100 人年ごとの EAIR は、プラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）では APR 20 BID 群 9.4、APR 30 BID 群 7.9、アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）ではそれぞれ 7.8 及び 6.7 であり、両群ともにアプレミラスト投与期間で高くなることなかった。また、重篤な有害事象もアプレミラストの曝露量の増加に伴って発現割合が高くなることはなく、特定の事象に偏ったり特定の臓器毒性を示すものはなかった。

国内 PSOR-011 試験ではアプレミラスト併合解析と同様に重篤な有害事象の発現割合は低く、特定の事象に偏ったり特定の臓器毒性を示すものはなかった。投与期間（Week 0～16）では APR 20 BID 群で 3.3%に発現し、プラセボ群及び APR 30 BID 群では発現しなかった。アプレミラスト合計の重篤な有害事象の EAIR はアプレミラスト投与期間では上昇しなかった（Apremilast Subjects as Treated 集団：5.4、プラセボ対照期間の Apremilast Subjects as Treated 集団：6.0）。以上のように、アプレミラストの曝露量の増加に伴って重篤な有害事象の発現割合が高くなることはなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アプレミラスト併合解析では低かった（プラセボ群 4.5%、APR 20 BID 群 6.0%、APR 30 BID 群 6.4%）。100 人年ごとの EAIR はプラセボ対照期間（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）では APR 20 BID 群 16.0、APR 30 BID 群 18.8、アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）ではそれぞれ 5.9 及び 6.1 で、両群ともにアプレミラスト投与期間で高くなることなかった。以上のように、アプレミラストの曝露量の増加に伴って治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなることはなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象で発現割合が 2%を超えたものはなかった。

国内 PSOR-011 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（プラセボ群 4.8%、アプレミラスト合計 7.5%［APR 20 BID 群 9.9%、APR 30 BID 群 5.0%］）。100 人年ごとの EAIR は、プラセボ対照期（Subjects as Initially Treated at Week 0 集団）では APR 20 BID 群 44.8、APR 30 BID 群 25.1、アプレミラスト投与期間（Apremilast Subjects as Treated 集団）ではそれぞれ 16.1 及び 7.9 で、両群ともにアプレミラスト投与期間で高くなることなかった。以上のように、アプレミラストの曝露量の増加に伴って治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなることはなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、外国人（アプレミラスト併合解析）と同様であった。

注目すべき有害事象は、心血管系事象（MACE 及び潜在的な MACE）、悪性腫瘍、重篤な感染（日和見感染を含む）、結核、胃腸障害（下痢、悪心）、精神障害（自殺、自殺念慮及び自殺行為、うつ病）、血管炎、頭痛（緊張性頭痛を含む）及び体重変動とした。MACE 及び潜在的な MACE、悪性腫瘍及び重篤な感染（日和見感染を含む）については、盲検下で独立した第三者の専門家による判定委員会で判定した。

注目すべき有害事象について、PSOR Phase 3 併合解析、PsA Phase 3 併合解析、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験で解析したが、アプレミラスト併合解析での結論を以下に記載する。

- アプレミラスト投与による MACE、悪性腫瘍、又は重篤な感染症（日和見感染を含む）のリスクは認められなかった。
- アプレミラスト投与による結核の再活性化は報告されなかった。
- アプレミラスト投与による自殺、自殺念慮及び自殺行為、並びにうつ病のリスクの上昇は認められなかった。
- 胃腸障害の下痢及び悪心では、アプレミラスト投与との関連性及び用量反応性がみられた。

- アプレミラスト投与による血管炎のリスクの上昇は認められなかった。
- アプレミラスト投与により 1 名に過敏症が発現し、再投与で 2 回再発した。また、別の 2 名にアナフィラキシー反応が発現した。
- アプレミラスト投与により体重減少が認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。

内因性要因及び外因性要因による部分集団解析の結果、安全性に特記すべき問題は認められなかった。PsA 患者では DMARD と併用しても安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

明らかな臨床検査異常はほとんど認められず、一過性であった。肝機能検査値では Hy's Law 基準を満たす上昇は認められず、腎機能や代謝に関する臨床検査値にプラセボとアプレミラストで差はなかった。アプレミラスト投与で骨髄抑制は認められず、30 mg 及び 50 mg 1 日 2 回投与で QT 間隔の延長は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数）及び心電図の結果より、アプレミラスト使用時に定期的な検査は不要と考えられた。

以上のように、アプレミラストの安全性プロファイルは明らかで、アプレミラスト併合解析と国内 PSOR-011 試験で同様であった。アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与の安全性プロファイルは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療薬として許容範囲であった。

9. 付録

LIST OF TABLES

Table 1: 死亡の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）
Table 2: 死亡の一覧（国内 PSOR-011 試験）（安全性解析対象集団）
Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）
Table 4: 重篤な有害事象の一覧（国内 PSOR-011 試験）（安全性解析対象集団）
Table 5: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of MACE
Table 6: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of Potential MACE
Table 7: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Unevaluable Events of MACE and Potential MACE by the Adjudicator
Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)
Table 9: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Solid Malignancies (Including Melanoma)
Table 10: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Hematologic Malignancies
Table 11: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Unevaluable Events of Malignancy by the Adjudicator
Table 12: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Systemic Opportunistic Infections
Table 13: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-systemic Opportunistic Infections
Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections
Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)
Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)
Table 17: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Skin Malignancies Excluding Melanoma (Not Adjudicated)
Table 18: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)
Table 19: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Hematologic Malignancies (Not Adjudicated)
Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)
Table 21: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Positive Tuberculin Tests

Table 22: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Suicide and Self-injury (SMQ)

Table 23: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Where Suicide Attempt Could Not Be Confirmed

Table 24: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adverse Events of Vasculitis (SMQ) Reported During the Study

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events

Table 26: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Acute Renal Failure (SMQ)

Table 27: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Hypersensitivity (SCQ)

Table 28: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Adverse Events of Vasculitis (SMQ) Reported During the Study

Table 29: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values

Table 31: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Markedly Abnormal LFT Values

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)

Table 34: Study PSOR-011: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged

Table 35: Study PSOR-011: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events

Table 38: Proportion of Subjects with Relapse, and Change in Tender and Swollen Joint Counts, Following Cessation of Apremilast Treatment in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (Subjects Who Discontinued at or Before Week 52 and Had an Observational Follow-up Visit, Excluding Those Who Initiated New, or Increased the Dose of Concomitant, Anti-inflammatory Therapy for PsA During the Observational Follow-up Period)

Table 39: Proportion of Subjects with Relapse, and Change in Tender and Swollen Joint Counts, Following Cessation of Apremilast Treatment in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (All Subjects Who Discontinued at or Before Week 52 and Had an Observational Follow-up Visit)

10. 参考文献

Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. J Invest Dermatol 2001;117(6):1531-7.

Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. Br J Dermatol 2009;160(5):1048-56.

Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Rockville, MD: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2012.

Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol 2010;146(8):891-5.

Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol 2012;166(5):1069-80.

Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. Lancet 2010;375(9715):673-85.

Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. Am J Med 2011;124(8):775.e1-6.

Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. Br J Dermatol 2013;168(4):844-54.

Rieder E, Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments. Int J Dermatol 2012;51(1):12-26.

Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. Australas J Dermatol 2004;45(3):155-9.

Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2011;306(8):864-71.

Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD008794.

Yong M, Kimball A, Schenfeld J, Anthony M. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in psoriasis patients with or without treatment and a general population in the United States: 2005-2009. J Am Acad Dermol 2012;66(4):AB6.

9. 付録

9.1. SCQ 及び SMQ 解析に用いた MedDRA 基本語の一覧

5.3.5.3.3 項参照

9.2. MarketScan 及び Clinical Practice Research Datalink の解析報告書

5.3.5.3.3 項参照

9.3. 死亡の一覧

9.3.1. アプレミラスト併合解析

Table 1: 死亡の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment Sequence (Planned)	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-001-1006	36/M/White	30 mg BID	30 mg BID	腹部膨満	(7/7)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	腹痛	(7/7)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	下痢	(7/7)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	下痢	(7/7)	(695/695)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	眼部腫脹	(29/29)	(33/33)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	腹痛	(114/114)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	振戦	(170/170)	(205/205)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	手骨折	(345/345)	(345/345)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	四肢痛	(345/345)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
			30 mg BID	感覚鈍麻	(345/345)	(435/435)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	背部痛	(439/439)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	挫傷	(540/540)	(540/540)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	挫傷	(540/540)	(562/562)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	虹彩炎	(554/554)	(587/587)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	皮膚擦過傷	(622/622)	(664/664)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	皮膚擦過傷	(622/622)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	皮膚擦過傷	(622/622)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	創傷感染	(633/633)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	胸部損傷	(695/695)	(695/695)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
			30 mg BID	頭部損傷	(695/695)	(695/695)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
			30 mg BID	交通事故	(695/695)	(695/695)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal

Table 1: 死亡の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment Sequence (Planned)	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-008-1011	53/M/White	Placebo/20 mg BID	20 mg BID	挫傷	(159/47)	(197/85)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	転倒	(159/47)	(197/85)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	背部痛	(285/173)	(292/180)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	靭帯捻挫	(421/309)	(442/330)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	神経圧迫	(447/335)	(452/340)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	インフルエンザ	(597/485)	(598/486)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
				*心原性ショック	(1037/925)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
				*心筋梗塞	(1037/925)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
				*呼吸不全	(1037/925)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
				*低体温	(1039/927)		Severe	Not Sus	NA	N	Unknown
				*敗血症	(1047/935)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSA-002-905-1004	52/F/White	20 mg BID		*ビタミン B12 欠乏性貧血	(-41/-41)	(73/73)	Severe	Not Sus	NC	Y	Fatal
			20 mg BID	悪心	(2/2)	(73/73)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	無力症	(2/2)	(73/73)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			20 mg BID	多臓器不全	(73/73)	(73/73)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSA-003-326-1001	64/M/White	Placebo/30 mg BID		*変形性脊椎症	(-25/-137)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			30 mg BID	消化不良	(129/17)	(191/79)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	大球性貧血	(638/526)	(722/610)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	下気道感染	(889/777)	(897/785)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	副鼻腔炎	(1254/1142)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
			30 mg BID	脳血管発作	(1330/1218)	(1339/1227)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
PSA-003-371-1003	55/F/White	30 mg BID	30 mg BID	咳嗽	(161/161)	(167/167)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	不整脈	(294/294)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
			30 mg BID	足関節部骨折	(315/315)	(363/363)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	転倒	(315/315)	(315/315)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved

Table 1: 死亡の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment Sequence (Planned)	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
			30 mg BID	心房細動	(1224/1224)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			30 mg BID	脳梗塞	(1224/1224)	(1291/1291)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
PSOR-004-002-0009	48/M/White	20 mg BID		*鼻咽頭炎	(-4/-4)	(-1/-1)	Mild	Not Sus	NA	N	
			20 mg BID	疲労	(60/60)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	
			20 mg BID	関節痛	(86/86)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	
			20 mg BID	関節痛	(86/86)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	
			20 mg BID	不整脈	(140/140)	(140/140)	Severe	Not Sus	NC	Y	
			20 mg BID	高血圧性心筋症	(140/140)	(140/140)	Severe	Not Sus	NC	Y	
			20 mg BID	心筋梗塞	(140/140)	(140/140)	Severe	Not Sus	NC	Y	
PSOR-005-042-1019	63/M/White	Placebo	Placebo	突然死	(84/)		Severe	Not Sus	NC	Y	
PSOR-008-025-1014	28/F/White	Placebo	Placebo	腟出血	(23/)	(55/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			Placebo	自殺既遂	(55/)	(55/)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSOR-008-102-1017	55/F/White	30 mg BID/30 mg BID/Placebo 30 mg BID/30 mg BID	30 mg BID	アレルギー性副鼻腔炎	(13/13)	(55/55)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	血尿	(142/142)	(295/295)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			Placebo	*上気道感染	(279/279)	(282/282)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			Placebo	*血中クレアチン増加	(295/295)	(342/342)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	皮膚腫瘤	(365/365)	(477/477)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	血尿	(477/477)	(737/737)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	細菌尿	(640/640)	(820/820)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	肺炎	(904/904)	(1205/1205)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	うっ血性心不全	(952/952)	(979/979)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
			30 mg BID	僧帽弁狭窄症	(952/952)	(979/979)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
			30 mg BID	心停止	(979/979)	(979/979)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
PSOR-008-105-1011	69/M/White	Placebo/30 mg BID/30 mg BID/30 mg BID	Placebo	咽頭炎	(5/-107)	(12/-100)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 1: 死亡の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment Sequence (Planned)	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
			Placebo	上気道感染	(86/-26)	(97/-15)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	大腸ポリープ	(419/308)	(459/348)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	軟部組織損傷	(477/366)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
			30 mg BID	上気道感染	(733/622)	(743/632)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	脳血管発作	(777/666)	(777/666)	Severe	Not Sus	NC	Y	Fatal
PSOR-008-403-1002	30/F/White	30 mg BID	30 mg BID	心不全	(111/111)	(111/111)	Severe	Sus	NA	Y	Fatal
PSOR-009-119-1012	51/F/White	30 mg BID/30 mg BID/Placebo	30 mg BID	緊張性頭痛	(8/8)	(21/21)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	軟便	(9/9)	(103/103)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			30 mg BID	嘔吐	(9/9)	(9/9)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			Placebo	*頭蓋内出血	(353/353)	(354/354)	Severe	Not Sus	NC	Y	Fatal

[a] Preferred terms are coded using MedDRA Version 18.0.
[b] Study day is relative to the first IP dose date / first apremilast dose date.
[c] Sus = Suspected; Not Sus = Not Suspected.
[d] NC = Dose Not Changed; DR = Dose Reduced; INT = Dose Interrupted; DWP = Drug Withdrawn Permanently; NA = Not Applicable.
* = Not Treatment-Emergent AE.

9.3.2. 国内 PSOR 011 試験

Table 2: 死亡の一覧（国内 PSOR-011 試験）（安全性解析対象集団）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment Sequence (Planned)	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relationship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-011-145-1004	52/M/Asian	20 MG BID/ 20 MG BID	20 MG BID	血中ブドウ糖増加	(29/29)	(198/198)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/Resolved
			20 MG BID	遠隔転移を伴う肺癌	(197/197)	(254/254)	Severe	Sus	DWP	Y	Fatal
			20 MG BID	肝機能異常	(222/222)	(254/254)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/Resolved

[a] Preferred terms are coded using MedDRA Version 18.0.
[b] Study day is relative to the first IP dose date / first apremilast dose date.
[c] Sus = suspected, Not Sus = not suspected.
[d] NC = dose not changed, DR = dose reduced, INT = drug interrupted, DWP = drug withdrawn, NA = not applicable.
* = Not treatment emergent AE.

9.4. 重篤な有害事象の一覧

9.4.1. アプレミラスト併合解析

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-001-002-0001	61/F/White	20 mg BID	下痢	(5/5)	(169/169)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱断裂	(38/38)	(50/50)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻炎	(173/173)	(190/190)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(185/185)	(193/193)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(278/278)	(1083/1083)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	耳鳴	(316/316)	(500/500)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(357/357)	(369/369)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(357/357)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	膀胱炎	(417/417)	(425/425)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	日光角化症	(438/438)	(438/438)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	日光角化症	(438/438)	(438/438)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	日光角化症	(438/438)	(438/438)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(448/448)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	緑内障	(686/686)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	口内炎	(788/788)	(795/795)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(1084/1084)	(1085/1085)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(1086/1086)	(1130/1130)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(1216/1216)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(1306/1306)	(1316/1316)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭位性回転性めまい	(1323/1323)	(1353/1353)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胸部不快感	(1340/1340)	(1340/1340)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-001-013-0002	54/F/White	Placebo	筋痙縮	(3/-82)	(4/-81)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	アフタ性口内炎	(13/-72)	(17/-68)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	関節痛	(32/-53)		Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	悪心	(36/-49)	(47/-38)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	疼痛	(36/-49)	(47/-38)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	浮動性めまい	(36/-49)	(47/-38)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	嗜眠	(36/-49)	(47/-38)	Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	転倒	(56/-29)	(56/-29)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	外傷後疼痛	(56/-29)		Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	副鼻腔炎に伴う頭痛	(90/6)	(102/18)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	回転性めまい	(94/10)	(102/18)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	悪心	(94/10)	(102/18)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	鼻咽頭炎	(114/30)	(131/47)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	脛骨骨折	(158/74)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		40 mg QD	関節痛	(158/74)		Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	関節腫脹	(158/74)		Mild	Not Sus	NC	N	
PSA-001-020-0002	68/M/White		*浮動性めまい	(-7/-7)	(127/127)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	腹痛	(9/9)	(16/16)	Moderate	Sus	DR	N	
		40 mg QD	下痢	(9/9)	(16/16)	Mild	Sus	DR	N	
		40 mg QD	放屁	(9/9)	(16/16)	Moderate	Sus	DR	N	
		40 mg QD	良性前立腺肥大症	(38/38)		Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	血中クレアチニン増加	(92/92)	(168/168)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	血中尿素増加	(92/92)	(168/168)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	皮膚有棘細胞癌	(109/109)	(126/126)	Severe	Not Sus	NC	Y	
		40 mg QD	末梢腫脹	(112/112)	(196/196)	Mild	Sus	NC	N	
PSA-001-103-0001	60/M/White	20 mg BID	洞性頻脈	(7/7)	(8/8)	Moderate	Not Sus	DR	Y	
		20 mg BID	振戦	(7/7)	(8/8)	Moderate	Not Sus	DWP	N	
PSA-001-105-0009	40/M/White	20 mg BID	インフルエンザ様疾患	(16/16)	(22/22)	Moderate	Not Sus	INT	N	
		20 mg BID	胆道仙痛	(35/35)	(42/42)	Moderate	Not Sus	INT	Y	
		20 mg BID	高ビリルビン血症	(39/39)	(42/42)	Moderate	Not Sus	INT	Y	
PSA-001-201-0009	41/F/White	Placebo	咽頭炎	(22/-59)	(36/-45)	Moderate	Sus	NC	N	
		Placebo	胆石症	(79/-2)		Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	転倒	(79/-2)	(80/-1)	Moderate	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(180/100)	(200/120)	Moderate	Not Sus	NA	N	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-001-202-0005	57/F/White	Placebo	高血圧	(1/-87)	(27/-61)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	背部痛	(11/-77)	(113/26)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		Placebo	頭痛	(15/-73)	(18/-70)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	咳嗽	(36/-52)	(92/5)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	嵌入爪	(51/-37)	(68/-20)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	嚢胞	(89/2)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	ノロウイルス性胃腸炎	(90/3)	(94/7)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	痔出血	(94/7)	(104/17)	Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	気道感染	(100/13)	(110/23)	Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	咳嗽	(105/18)		Moderate	Sus	NC	N	
		20 mg BID	上腹部痛	(109/22)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	腹壁膿瘍	(137/50)	(174/87)	Severe	Sus	DWP	Y	
		20 mg BID	創傷感染	(140/53)	(174/87)	Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	乾癬性関節症	(178/91)		Moderate	Not Sus	NA	N	
			*乾癬	(181/94)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*治癒不良	(190/103)	(208/121)	Mild	Not Sus	NA	N	
PSA-001-204-0003	66/M/White	20 mg BID	椎間板変性症	(34/34)	(117/117)	Moderate	Not Sus	NC	Y	
PSA-001-204-0005	55/F/White	Placebo	悪心	(1/)	(2/)	Moderate	Not Sus	INT	Y	
		Placebo	嘔吐	(1/)	(2/)	Moderate	Not Sus	INT	Y	
		Placebo	上腹部痛	(8/)	(9/)	Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	上腹部痛	(28/)	(28/)	Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	尿路感染	(57/)	(70/)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		Placebo	関節痛	(87/)	(114/)	Mild	Not Sus	NA	N	
		Placebo	筋骨格痛	(97/)	(114/)	Moderate	Not Sus	NA	N	
PSA-001-206-0001	66/M/White	40 mg QD	鼡径部痛	(45/45)	(49/49)	Mild	Not Sus	NC	N	
		40 mg QD	浮動性めまい	(49/49)		Moderate	Not Sus	INT	N	
		40 mg QD	パーキンソン病	(147/147)		Moderate	Not Sus	NC	Y	
PSA-001-207-0003	51/M/White	Placebo	悪心	(50/)	(59/)	Moderate	Sus	DWP	Y	
		Placebo	平衡障害	(50/)	(59/)	Severe	Not Sus	NA	Y	
		Placebo	高コレステロール血症	(53/)		Moderate	Not Sus	NA	N	
		Placebo	筋緊張亢進	(53/)		Moderate	Not Sus	NA	N	
PSA-001-207-0004	71/M/White	20 mg BID	多尿	(14/14)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	口腔新生物	(132/132)	(158/158)	Severe	Not Sus	DWP	Y	
		20 mg BID	前立腺新生物	(139/139)		Severe	Not Sus	DWP	Y	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-001-208-0004	59/F/White	Placebo	乾癬性関節症	(68/)	(106/)	Moderate	Not Sus	NA	Y	
PSA-001-208-0013	52/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(37/37)	(47/47)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯痛	(67/67)	(69/69)	Severe	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	片頭痛	(85/85)	(86/86)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	変形性関節症	(102/102)		Moderate	Not Sus	INT	Y	
		20 mg BID	滑膜炎	(102/102)	(106/106)	Moderate	Not Sus	INT	Y	
		20 mg BID	乾癬	(173/173)	(187/187)	Moderate	Not Sus	NA	N	
		20 mg BID	片頭痛	(189/189)		Moderate	Not Sus	NA	N	
PSA-001-209-0004	41/M/White	Placebo	鼻咽頭炎	(42/-43)	(47/-38)	Mild	Not Sus	INT	N	
		Placebo	胃腸炎	(53/-32)	(57/-28)	Mild	Sus	INT	N	
		Placebo	関節痛	(58/-27)	(72/-13)	Moderate	Not Sus	NC	Y	
		Placebo	下痢	(64/-21)	(66/-19)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	嘔吐	(64/-21)	(66/-19)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	下痢	(72/-13)		Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	嘔吐	(72/-13)		Mild	Not Sus	NC	N	
PSA-001-209-0005	60/F/White		*鼻炎	(-19/-19)	(-17/-17)	Mild	Not Sus	NA	N	
		20 mg BID	潮紅	(10/10)	(128/128)	Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	回転性めまい	(16/16)	(128/128)	Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	片頭痛	(23/23)	(24/24)	Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	悪心	(24/24)	(30/30)	Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	血圧低下	(29/29)	(57/57)	Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯髄炎	(62/62)	(62/62)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	胃腸炎	(80/80)	(81/81)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	狭心症	(84/84)	(88/88)	Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	高血圧性心疾患	(123/123)	(131/131)	Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	回転性めまい	(155/155)	(157/157)	Mild	Sus	NC	N	
PSA-001-211-0003	45/F/White	Placebo	胃腸障害	(16/)	(30/)	Moderate	Sus	INT	N	
		Placebo	鼻咽頭炎	(16/)	(24/)	Moderate	Not Sus	INT	N	
		Placebo	子宮平滑筋腫	(34/)	(46/)	Moderate	Not Sus	NA	Y	
			*尿路感染	(66/)	(68/)	Mild	Not Sus	NA	N	
PSA-001-402-0006	31/M/White	20 mg BID	パートナーの妊娠	(40/40)			Not Sus	DWP	Y	
		20 mg BID	乾癬性関節症	(44/44)		Moderate	Not Sus	NA	N	
PSA-002-001-1006	36/M/White	30 mg BID	腹部膨満	(7/7)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	腹痛	(7/7)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(7/7)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(7/7)	(695/695)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼部腫脹	(29/29)	(33/33)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(114/114)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	振戦	(170/170)	(205/205)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手骨折	(345/345)	(345/345)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(345/345)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	感覚鈍麻	(345/345)	(435/435)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(439/439)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(540/540)	(540/540)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(540/540)	(562/562)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虹彩炎	(554/554)	(587/587)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚擦過傷	(622/622)	(664/664)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚擦過傷	(622/622)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚擦過傷	(622/622)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	創傷感染	(633/633)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸部損傷	(695/695)	(695/695)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
		30 mg BID	頭部損傷	(695/695)	(695/695)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
		30 mg BID	交通事故	(695/695)	(695/695)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSA-002-003-1001	66/F/White	30 mg BID	下痢	(296/296)	(299/299)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節滲出液	(299/299)	(302/302)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(305/305)	(398/398)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	末梢性浮腫	(317/317)	(1170/1170)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(324/324)	(324/324)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節滲出液	(324/324)	(426/426)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(324/324)	(426/426)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱毛症	(459/459)	(535/535)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(490/490)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(547/547)	(563/563)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(578/578)	(583/583)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(738/738)	(746/746)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(779/779)	(822/822)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼乾燥	(982/982)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	皮膚病変	(1160/1160)	(1437/1437)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1234/1234)	(1240/1240)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1268/1268)	(1278/1278)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	季節性アレルギー	(1304/1304)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	緊張性膀胱	(1304/1304)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(1352/1352)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1378/1378)	(1388/1388)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(1395/1395)	(1395/1395)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上肢骨折	(1395/1395)	(1605/1605)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	基底細胞癌	(1437/1437)	(1437/1437)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	頚部痛	(1525/1525)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1581/1581)	(1587/1587)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-003-1002	40/F/White	30 mg BID	裂傷	(137/137)	(148/148)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	三叉神経痛	(315/315)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	睡眠時無呼吸症候群	(341/341)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	汗腺炎	(447/447)	(704/704)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(721/721)	(824/824)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肥満	(735/735)	(1033/1033)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(791/791)	(824/824)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1058/1058)	(1063/1063)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性ニューロパチー	(1086/1086)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1118/1118)	(1126/1126)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ビタミン欠乏症	(1118/1118)	(1126/1126)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱髄性多発ニューロパチー	(1118/1118)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
			*尿路感染	(1180/1180)	(1194/1194)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-004-1004	56/F/White	30 mg BID	冠動脈疾患	(303/128)	(314/139)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	半月板損傷	(377/202)	(607/432)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(406/231)	(425/250)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ビタミン D 欠乏	(413/238)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(552/377)	(568/393)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(559/384)	(568/393)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(569/394)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	レンサ球菌性肺炎	(706/531)	(710/535)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喀血	(706/531)	(708/533)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸不全	(707/532)	(707/532)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	睡眠時無呼吸症候群	(707/532)	(708/533)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(819/644)	(824/649)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-006-1003	37/M/White	30 mg BID	下痢	(119/8)	(349/238)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	限局性感染	(126/15)	(130/19)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痙攣発作	(311/200)	(311/200)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-007-1002	36/M/White		*低カリウム血症	(-2/-2)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	腹部不快感	(3/3)	(581/581)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節痛	(277/277)	(279/279)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肝機能検査異常	(745/745)	(774/774)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(824/824)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(1093/1093)	(1098/1098)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	貧血	(1255/1255)	(1288/1288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血小板減少症	(1255/1255)	(1288/1288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	洞性頻脈	(1255/1255)	(1288/1288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(1255/1255)	(1261/1261)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(1255/1255)	(1261/1261)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大腿骨頚部骨折	(1255/1255)	(1258/1258)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血圧上昇	(1255/1255)	(1288/1288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カルシウム血症	(1255/1255)	(1256/1256)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	筋痙縮	(1255/1255)	(1291/1291)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(1257/1257)	(1261/1261)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	そう痒症	(1257/1257)	(1258/1258)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(1258/1258)	(1287/1287)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低アルブミン血症	(1258/1258)	(1288/1288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低蛋白血症	(1258/1258)	(1288/1288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	医療機器による疼痛	(1550/1550)	(1615/1615)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(1615/1615)	(1622/1622)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-007-1007	54/M/White	Placebo	顔面痛	(72/-41)	(77/-36)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	蜂巣炎	(72/-41)	(78/-35)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	外耳炎	(72/-41)	(78/-35)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	悪心	(74/-39)	(74/-39)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	発熱	(74/-39)	(74/-39)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	便秘	(75/-38)	(76/-37)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	胃食道逆流性疾患	(75/-38)	(78/-35)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(173/61)	(548/436)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	四肢痛	(272/160)	(283/171)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	蜂巣炎	(327/215)	(331/219)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性上気道感染	(334/222)	(337/225)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(549/437)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-002-008-1005	52/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(99/99)	(102/102)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(162/162)	(189/189)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	背部痛	(258/258)	(457/457)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	神経圧迫	(258/258)	(507/507)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(261/261)	(273/273)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	2 型糖尿病	(333/333)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	白内障	(442/442)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脊柱管狭窄症	(458/458)	(507/507)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	限局性感染	(709/709)	(715/715)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	発疹	(895/895)	(1020/1020)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(1090/1090)	(1164/1164)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(1093/1093)	(1093/1093)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(1093/1093)	(1095/1095)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	足部白癬	(1246/1246)	(1266/1266)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-008-1011	53/M/White	20 mg BID	挫傷	(159/47)	(197/85)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(159/47)	(197/85)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(285/173)	(292/180)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	靭帯捻挫	(421/309)	(442/330)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	神経圧迫	(447/335)	(452/340)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(597/485)	(598/486)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			*心原性ショック	(1037/925)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
			*心筋梗塞	(1037/925)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
			*呼吸不全	(1037/925)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
			*低体温	(1039/927)		Severe	Not Sus	NA	N	Unknown
			*敗血症	(1047/935)	(1048/936)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSA-002-010-1001	53/M/White	Placebo	思考異常	(152/)	(155/)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-010-1003	48/M/White	30 mg BID	下痢	(2/2)	(157/157)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	放屁	(2/2)	(157/157)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(192/192)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(722/722)	(727/727)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(895/895)	(897/897)	Severe	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(895/895)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(898/898)	(903/903)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	坐骨神経痛	(1468/1468)	(1491/1491)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肉離れ	(1486/1486)	(1504/1504)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-015-1005	55/M/White	30 mg BID	悪心	(351/351)	(351/351)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(439/439)	(440/440)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(439/439)	(440/440)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ビタミン B12 欠乏	(440/440)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	齲歯	(441/441)	(441/441)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-019-1001	46/M/White		*高コレステロール血症	(-1/-1)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	血尿	(7/7)	(28/28)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	排尿困難	(27/27)	(30/30)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	喉頭蓋紅斑	(29/29)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	急性心筋梗塞	(39/39)	(42/42)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿道拡張	(39/39)	(42/42)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(39/39)	(42/42)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	冠動脈疾患	(42/42)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	高血圧	(42/42)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-019-1002	58/F/White	30 mg BID	悪心	(8/8)	(10/10)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(8/8)	(10/10)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(12/12)	(28/28)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(12/12)	(14/14)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節脱臼	(29/29)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	骨嚢腫	(29/29)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	外骨腫	(29/29)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節内遊離体	(29/29)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	乳癌	(58/58)	(173/173)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-019-1005	56/F/White	Placebo	うつ病	(71/-42)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	尿失禁	(72/-41)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腹痛	(150/38)	(193/81)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	洞結節機能不全	(220/108)	(243/131)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(222/110)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	歯槽骨炎	(227/115)	(237/125)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	蜂巣炎	(227/115)	(237/125)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(242/130)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-019-1008	49/M/White	30 mg BID	悪心	(13/13)	(13/13)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性浮腫	(13/13)		Mild	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	蜂巣炎	(13/13)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脱水	(13/13)	(13/13)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	深部静脈血栓症	(13/13)	(16/16)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低血圧	(13/13)	(13/13)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
PSA-002-021-1001	62/M/White	30 mg BID	2 型糖尿病	(44/44)	(164/164)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮下血腫	(456/456)	(547/547)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(456/456)	(643/643)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(1086/1086)	(1092/1092)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔咽頭痛	(1318/1318)	(1335/1335)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1550/1550)	(1553/1553)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(1551/1551)	(1554/1554)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃潰瘍	(1553/1553)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(1553/1553)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	裂孔ヘルニア	(1553/1553)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	体重減少	(1553/1553)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	大腸ポリープ	(1581/1581)	(1581/1581)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-024-1001	34/F/White	20 mg BID	上気道感染	(181/181)	(188/188)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	斑状丘疹状皮疹	(193/193)	(225/225)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	虫垂炎	(283/283)	(291/291)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脾腫	(291/291)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脂肪肝	(291/291)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肝腫大	(291/291)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(292/292)	(297/297)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	四肢痛	(390/390)	(488/488)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	四肢痛	(390/390)	(488/488)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	四肢痛	(489/489)	(604/604)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	四肢痛	(605/605)	(725/725)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性消化管感染	(725/725)	(734/734)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	ウイルス性消化管感染	(735/735)	(739/739)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	靱帯捻挫	(815/815)	(815/815)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	関節痛	(815/815)	(877/877)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(827/827)	(831/831)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(832/832)	(838/838)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋痙縮	(862/862)	(923/923)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(908/908)	(908/908)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	関節痛	(908/908)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	関節痛	(948/948)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-002-025-1003	47/F/White	20 mg BID	胆嚢コレステリン沈着症	(160/160)	(160/160)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	過長過多不規則月経	(1213/1213)	(1268/1268)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	卵巣嚢胞破裂	(1268/1268)	(1268/1268)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	卵巣線維症	(1268/1268)	(1268/1268)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-025-1006	45/M/Other		*レッチング	(-6/-6)	(16/16)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	悪心	(5/5)	(14/14)	Severe	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(5/5)	(14/14)	Severe	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(7/7)	(22/22)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(11/11)	(11/11)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(16/16)	(17/17)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(16/16)	(16/16)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	動悸	(21/21)	(21/21)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻脈	(21/21)	(21/21)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(21/21)	(22/22)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(21/21)	(22/22)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(21/21)	(22/22)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘリコバクター検査陽性	(21/21)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	不眠症	(21/21)	(22/22)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-038-1006	67/F/White	Placebo	急性心筋梗塞	(16/-150)	(18/-148)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	うっ血性心不全	(16/-150)	(18/-148)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	左室機能不全	(16/-150)	(18/-148)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	血中ナトリウム減少	(29/-137)	(113/-53)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	気管支炎	(81/-85)	(88/-78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	歯膿瘍	(133/-33)	(141/-25)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上気道感染	(144/-22)	(152/-14)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	尿路感染	(156/-10)	(164/-2)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(1262/1097)	(1272/1107)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	上気道感染	(1262/1097)	(1272/1107)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-038-1009	35/F/White	20 mg BID	不安	(9/9)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	不眠症	(9/9)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	自殺企図	(11/11)	(14/14)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-117-1005	59/F/White	30 mg BID	頭痛	(2/2)	(10/10)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(96/96)	(121/121)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	起立性低血圧	(130/130)	(130/130)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下肢静止不能症候群	(141/141)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腱損傷	(272/272)	(278/278)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚擦過傷	(365/365)	(388/388)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	滑液包炎	(462/462)	(1537/1537)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板突出	(675/675)	(1069/1069)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(708/708)	(762/762)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低カリウム血症	(1338/1338)	(1359/1359)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腿動脈閉塞	(1537/1537)	(1537/1537)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-117-1007	68/F/White	30 mg BID	熱傷	(1/1)	(6/6)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(59/59)	(174/174)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯膿瘍	(132/132)	(167/167)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(155/155)	(169/169)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋梗塞	(199/199)	(203/203)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(572/572)	(1242/1242)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(691/691)	(1107/1107)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	網膜障害	(769/769)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(835/835)	(920/920)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(1028/1028)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	虹彩炎	(1102/1102)	(1346/1346)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(1211/1211)	(1224/1224)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虹彩炎	(1224/1224)	(1346/1346)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	メニエール病	(1392/1392)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿臭異常	(1392/1392)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	裂傷	(1547/1547)	(1557/1557)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1594/1594)	(1615/1615)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂肪腫	(1658/1658)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-117-1013	74/F/White	Placebo	咳嗽	(24/-145)	(435/267)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	腱損傷	(42/-127)	(845/677)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	変形性関節症	(81/-88)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	膀胱炎	(110/-59)	(120/-49)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	アフタ性口内炎	(160/-9)	(183/15)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚嚢腫	(310/142)	(405/237)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(355/187)	(359/191)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿病	(402/234)	(406/238)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(411/243)	(414/246)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(423/255)	(430/262)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蕁麻疹	(450/282)	(471/303)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	肺炎	(609/441)	(653/485)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(641/473)	(662/494)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(644/476)	(667/499)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹膜出血	(808/640)	(808/640)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	深部静脈血栓症	(862/694)	(889/721)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(888/720)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	錯感覚	(1102/934)	(1314/1146)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻出血	(1151/983)	(1283/1115)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(1353/1185)	(1366/1198)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手根管症候群	(1375/1207)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	挫傷	(1443/1275)	(1516/1348)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(1491/1323)	(1520/1352)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肉離れ	(1542/1374)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-117-1022	54/M/White		*前立腺特異性抗原増加	(-23/)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	前立腺癌	(77/)		Mild	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-120-1008	60/F/White		*C-反応性蛋白増加	(-27/-27)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	うつ病	(46/46)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(188/188)	(213/213)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺炎	(213/213)	(222/222)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	半月板損傷	(226/226)	(769/769)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(273/273)	(278/278)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(363/363)	(371/371)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	末梢腫脹	(445/445)	(596/596)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(555/555)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(623/623)	(649/649)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	神経圧迫	(804/804)	(931/931)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	帯状疱疹	(1056/1056)	(1071/1071)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ヘルペス後神経痛	(1072/1072)	(1127/1127)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性下気道感染	(1097/1097)	(1109/1109)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	軟部組織損傷	(1170/1170)	(1207/1207)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(1358/1358)	(1387/1387)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-122-1004	63/M/White	30 mg BID	消化不良	(116/4)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(121/9)	(121/9)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(161/49)	(167/55)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-123-1001	44/F/White		*細菌感染	(-4/-4)	(28/28)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*上気道感染	(-7/-7)	(-1/-1)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	体液貯留	(1/1)	(56/56)	Mild	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うっ血性心不全	(14/14)	(16/16)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うっ血性心筋症	(14/14)		Severe	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-124-1003	48/M/White	20 mg BID	頭痛	(2/2)	(5/5)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(21/21)	(28/28)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	非心臓性胸痛	(49/49)	(457/457)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(80/80)	(564/564)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	倦怠感	(81/81)	(118/118)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	下痢	(155/155)	(179/179)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	倦怠感	(254/254)	(911/911)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(340/340)	(346/346)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血中遊離テストステロン減少	(366/366)	(1024/1024)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	非心臓性胸痛	(658/658)	(914/914)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(773/773)	(787/787)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(977/977)	(1010/1010)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯膿瘍	(1075/1075)	(1098/1098)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(1141/1141)	(1147/1147)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(1161/1161)	(1168/1168)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血尿	(1360/1360)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(1435/1435)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(1448/1448)	(1455/1455)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	感染性胆嚢炎	(1474/1474)	(1476/1476)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	感染性胆嚢炎	(1476/1476)	(1484/1484)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	感染性胆嚢炎	(1485/1485)	(1518/1518)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(1554/1554)	(1582/1582)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-128-1001	42/F/White		*腹部膨満	(-1/-113)	(364/252)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			*肝酵素上昇	(-1/-113)	(12/-101)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(113/1)	(163/51)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	角膜炎	(298/186)	(540/428)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸部 X 線異常	(553/441)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	ばち状指	(553/441)		Severe	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気管支拡張症	(553/441)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-201-1004	58/F/White	30 mg BID	消化不良	(2/2)	(117/117)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(6/6)	(7/7)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(249/249)	(365/365)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	湿疹	(260/260)	(365/365)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(280/280)	(812/812)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢腫脹	(362/362)	(362/362)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	骨腫脹	(365/365)	(835/835)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(488/488)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	中耳炎	(580/580)	(590/590)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(812/812)	(831/831)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス感染	(990/990)	(998/998)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(1039/1039)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	節足動物咬傷	(1047/1047)	(1048/1048)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(1156/1156)	(1177/1177)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔ヘルペス	(1156/1156)	(1177/1177)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	単純ヘルペス	(1356/1356)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	上腕骨骨折	(1384/1384)	(1534/1534)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-202-1002	52/F/White		*四肢痛	(-15/-15)	(281/281)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	腹痛	(1/1)	(23/23)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下痢	(1/1)	(18/18)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	放屁	(1/1)	(23/23)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(1/1)	(23/23)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	寝汗	(1/1)	(78/78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ほてり	(1/1)	(78/78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(15/15)	(18/18)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(15/15)	(18/18)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(21/21)	(30/30)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(21/21)	(79/79)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(21/21)	(30/30)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(53/53)	(58/58)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(281/281)	(1107/1107)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性ニューロパチー	(476/476)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	便秘	(477/477)	(479/479)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(479/479)	(479/479)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	爪床の炎症	(818/818)	(825/825)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(970/970)	(973/973)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中鉄減少	(984/984)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	術後創感染	(1120/1120)	(1125/1125)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	術後創感染	(1125/1125)	(1141/1141)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-202-1007	54/F/White		*副鼻腔炎	(-7/-121)	(26/-89)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	眼乾燥	(21/-94)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	副鼻腔炎	(39/-76)	(50/-65)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	蕁麻疹	(62/-53)	(65/-50)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	気管支炎	(68/-47)	(81/-34)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	副鼻腔炎	(68/-47)	(81/-34)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	細菌性創感染	(87/-28)	(93/-22)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間孔狭窄	(228/114)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	椎間板突出	(266/152)	(750/636)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(353/239)	(372/258)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	消化管感染	(436/322)	(448/334)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(438/324)	(445/331)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱断裂	(510/396)	(752/638)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱断裂	(510/396)	(752/638)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間孔狭窄	(520/406)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	四肢痛	(750/636)	(752/638)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(883/769)	(890/776)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(992/878)	(1005/891)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(1148/1034)	(1157/1043)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(1269/1155)	(1279/1165)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-204-1001	33/M/White	20 mg BID	四肢外傷性切断	(21/21)	(51/51)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手根管症候群	(109/109)	(169/169)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手根管症候群	(169/169)	(176/176)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-233-1002	45/F/White		*下腹部痛	(-15/-183)	(-11/-179)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	便秘	(4/-165)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	機能不全性子宮出血	(53/-116)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(169/1)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	線維筋痛	(175/7)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(445/277)	(455/287)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(864/696)	(873/705)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(1036/868)	(1058/890)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	顎痛	(1171/1003)	(1181/1013)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(1326/1158)	(1333/1165)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮出血	(1332/1164)	(1333/1165)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮平滑筋腫	(1333/1165)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	機能不全性子宮出血	(1334/1166)	(1425/1257)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮出血	(1367/1199)	(1368/1200)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(1383/1215)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-233-1003	75/F/White	Placebo	下気道感染	(15/)	(20/)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鉄欠乏性貧血	(47/)		Mild	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	狭心症	(47/)	(48/)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	胃腸出血	(61/)	(62/)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	胃ポリープ	(74/)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	胃炎	(74/)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-234-1005	35/M/Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	30 mg BID	下痢	(4/4)		Moderate	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	頭痛	(66/66)	(128/128)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス感染	(85/85)	(128/128)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(85/85)	(106/106)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	クロストリジウム・ディフィシレ感染	(170/170)	(189/189)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-235-1001	60/F/White	30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(1/1)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	うつ病	(14/14)	(134/134)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(58/58)	(58/58)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(58/58)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	前庭炎	(188/188)	(195/195)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(266/266)	(281/281)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性脊椎症	(347/347)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(348/348)	(371/371)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腰部脊柱管狭窄症	(350/350)	(438/438)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	境界性パーソナリティ障害	(542/542)	(545/545)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	自殺企図	(542/542)	(542/542)	Mild	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(546/546)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	境界性パーソナリティ障害	(546/546)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-236-1002	59/M/White	Placebo	ウイルス性上気道感染	(36/-84)	(48/-72)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	心房細動	(54/-66)	(54/-66)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	群発頭痛	(287/168)	(331/212)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	心房細動	(297/178)	(300/181)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	複視	(303/184)	(331/212)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	顔面痛	(303/184)	(331/212)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺炎	(345/226)	(360/241)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胸水	(345/226)	(360/241)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肋骨骨折	(689/570)	(729/610)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋痙縮	(735/616)	(1065/946)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	百日咳	(777/658)	(838/719)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(816/697)	(823/704)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	基底細胞癌	(853/734)	(885/766)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(1051/932)	(1203/1084)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心房細動	(1273/1154)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-238-1004	42/F/Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	20 mg BID	血清フェリチン減少	(86/86)	(304/304)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	月経過多	(86/86)	(304/304)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手根管症候群	(127/127)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	ウイルス性下気道感染	(691/691)	(693/693)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カリウム血症	(693/693)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(693/693)		Moderate	Not Sus	NC	N	Unknown
		20 mg BID	不眠症	(693/693)		Moderate	Not Sus	NC	N	Unknown
		20 mg BID	肺感染	(1107/1107)	(1121/1121)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-354-1001	58/F/White	Placebo	血腫	(24/-89)	(69/-44)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	橈骨骨折	(70/-43)	(91/-22)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	足変形	(169/57)	(193/81)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(232/120)	(327/215)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(293/181)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	過敏性腸症候群	(328/216)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	変形性関節症	(511/399)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	四肢痛	(680/568)	(726/614)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(852/740)	(922/810)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(882/770)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	食物嫌悪	(888/776)	(965/853)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎臓痛	(909/797)	(961/849)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	滑液嚢腫	(926/814)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	半月板損傷	(992/880)	(994/882)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-354-1005	65/F/White	Placebo	悪心	(21/-92)	(23/-90)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	食欲減退	(108/-5)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	狭心症	(118/6)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	貧血	(127/15)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	変形性関節症	(190/78)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	側弯症	(190/78)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	食欲減退	(201/89)	(211/99)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-357-1004	55/M/White		*爪床の炎症	(-10/-10)	(9/9)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(13/13)	(23/23)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(114/114)	(158/158)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	頭痛	(311/311)	(311/311)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(354/354)	(354/354)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(361/361)	(361/361)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(480/480)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	頭痛	(480/480)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	勃起不全	(480/480)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	気管支炎	(536/536)	(553/553)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(547/547)	(587/587)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	深部静脈血栓症	(721/721)	(750/750)	Mild	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-358-1006	69/F/White	20 mg BID	熱感	(8/8)	(64/64)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(86/86)	(89/89)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-358-1011	58/M/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(24/24)	(26/26)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	単径ヘルニア	(917/917)	(1018/1018)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	消化不良	(1018/1018)	(1095/1095)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	単径ヘルニア	(1018/1018)	(1018/1018)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	軟部組織感染	(1032/1032)	(1038/1038)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-387-1005	62/F/White	30 mg BID	胆石症	(208/37)	(222/51)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(223/52)	(251/80)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(223/52)	(251/80)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆管炎	(235/64)	(251/80)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1001	34/F/White	30 mg BID	結膜炎	(180/9)	(186/15)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(186/15)	(186/15)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	高血圧	(344/173)	(344/173)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(509/338)	(513/342)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(515/344)	(521/350)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冷感	(669/498)	(678/507)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	酒さ	(933/762)	(961/790)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(1083/912)	(1188/1017)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(1268/1097)	(1275/1104)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足変形	(1311/1140)	(1311/1140)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1007	57/F/White	30 mg BID	肺炎	(124/124)	(130/130)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(131/131)	(138/138)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺機能低下症	(138/138)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺炎	(139/139)	(141/141)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(968/968)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(1006/1006)	(1014/1014)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1008	54/F/White	20 mg BID	上気道感染	(94/94)	(102/102)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(438/438)	(447/447)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血尿	(851/851)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	膀胱炎	(855/855)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	胃炎	(957/957)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	モートン神経痛	(1036/1036)	(1038/1038)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1014	53/F/White	Placebo	頭痛	(15/)	(15/)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧クリーゼ	(15/)	(15/)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	不安	(23/)	(35/)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧	(23/)	(35/)	Mild	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	下痢	(25/)	(30/)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	悪心	(25/)	(30/)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1017	38/M/White	20 mg BID	関節炎	(254/143)	(258/147)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	トランスアミナーゼ上昇	(456/345)	(547/436)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白内障	(707/596)	(709/598)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(747/636)	(755/644)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(797/686)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	白内障	(972/861)	(974/863)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	網膜剥離	(972/861)	(974/863)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	網膜剥離	(1013/902)	(1016/905)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節損傷	(1285/1174)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	交通事故	(1285/1174)	(1285/1174)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1020	59/M/White	30 mg BID	下痢	(162/55)	(165/58)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ浮腫	(209/102)	(367/260)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	レンサ球菌感染	(313/206)	(332/225)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(858/751)	(865/758)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺塞栓症	(988/881)	(997/890)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(1298/1191)	(1302/1195)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-388-1021	32/M/White	30 mg BID	鼡径ヘルニア	(790/790)	(795/795)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(1322/1322)	(1329/1329)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-389-1015	72/F/White	20 mg BID	心電図 QT 延長	(362/362)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	心筋梗塞	(421/421)	(431/431)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-390-1001	49/F/White	20 mg BID	傾眠	(243/71)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	気分変化	(243/71)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	乾癬	(243/71)	(279/107)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-391-1001	77/M/White	30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(10/10)	(21/21)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔出血	(16/16)	(16/16)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔出血	(18/18)	(18/18)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔出血	(31/31)	(31/31)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(110/110)	(119/119)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(110/110)	(119/119)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-500-1004	63/M/White	30 mg BID	下痢	(1/1)	(15/15)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(62/62)	(74/74)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(159/159)	(214/214)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(199/199)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	聴力低下	(489/489)	(671/671)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(732/732)	(759/759)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下気道感染	(787/787)	(794/794)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(904/904)	(915/915)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下気道感染	(963/963)	(978/978)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下気道感染	(1151/1151)	(1172/1172)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿閉	(1309/1309)	(1318/1318)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	尿路感染	(1317/1317)	(1324/1324)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	前立腺腫大	(1317/1317)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-694-1002	74/F/White	Placebo	頻尿	(29/-83)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	背部痛	(100/-12)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	食欲亢進	(112/1)	(143/32)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(145/34)	(182/71)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	正色素性正球性貧血	(169/58)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	痔核	(190/79)	(232/121)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧クリーゼ	(190/79)	(191/80)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈硬化症	(192/81)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	消化不良	(192/81)	(232/121)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-695-1002	59/F/White	20 mg BID	白内障	(299/299)	(316/316)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白内障	(299/299)	(309/309)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱損傷	(911/911)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	足底筋膜炎	(930/930)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	イレウス	(1161/1161)	(1175/1175)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肝転移	(1161/1161)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	リンパ節転移	(1161/1161)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	神経内分泌腫瘍	(1161/1161)	(1175/1175)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	臍ヘルニア	(1162/1162)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	胆石症	(1162/1162)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脂肪肝	(1162/1162)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	卵巣嚢胞	(1162/1162)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	低カリウム血症	(1174/1174)	(1189/1189)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-695-1003	48/M/White	20 mg BID	うつ病	(277/277)	(837/837)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鎖骨骨折	(1175/1175)	(1180/1180)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-697-1001	44/F/White	20 mg BID	子宮出血	(255/131)	(365/241)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	真菌性消化管感染	(345/221)	(360/236)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膀胱炎	(364/240)	(487/363)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂肛	(541/417)	(542/418)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	舌痛	(574/450)	(610/486)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	口唇痛	(574/450)	(640/516)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	黒子	(577/453)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	そう痒性皮疹	(599/475)	(622/498)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-697-1005	44/F/White	20 mg BID	皮膚嚢腫	(28/28)	(38/38)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(125/125)	(167/167)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	錯感覚	(175/175)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	不眠症	(176/176)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	ノロウイルス性胃腸炎	(509/509)	(519/519)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乳房膿瘍	(544/544)	(547/547)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(627/627)		Moderate	Not Sus	NC	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	乳房膿瘍	(669/669)	(671/671)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-002-790-1001	61/F/White	Placebo	咳嗽	(83/-86)	(113/-56)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	頭痛	(139/-30)	(197/29)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	緑内障	(156/-13)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(522/354)	(553/385)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(522/354)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腹部不快感	(613/445)	(820/652)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肋骨骨折	(715/547)	(820/652)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	非心臓性胸痛	(766/598)	(767/599)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(820/652)	(820/652)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(877/709)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	憩室炎	(1012/844)	(1018/850)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	喘息	(1048/880)	(1079/911)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(1076/908)	(1076/908)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	呼吸不全	(1175/1007)	(1183/1015)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	口腔真菌感染	(1177/1009)	(1191/1023)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-793-1001	64/M/White	Placebo	基底細胞癌	(91/-23)	(113/-1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間孔狭窄	(566/453)	(1268/1155)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路結石	(1182/1069)	(1338/1225)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	良性前立腺肥大症	(1182/1069)	(1335/1222)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間孔狭窄	(1269/1156)	(1302/1189)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腰髄神経根障害	(1270/1157)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*椎間孔狭窄	(1302/1189)		Severe	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
			*良性前立腺肥大症	(1336/1223)	(1340/1227)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-793-1005	38/M/White	20 mg BID	急性心筋梗塞	(231/63)	(237/69)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-905-1004	52/F/White		*ビタミン B12 欠乏性貧血	(-41/-41)	(73/73)	Severe	Not Sus	NC	Y	Fatal
		20 mg BID	悪心	(2/2)	(73/73)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	無力症	(2/2)	(73/73)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	多臓器不全	(73/73)	(73/73)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSA-002-905-1005	41/F/White	30 mg BID	上腹部痛	(161/161)	(166/166)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	黄疸	(163/163)	(166/166)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性胆嚢炎	(166/166)	(181/181)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(183/183)	(198/198)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(451/451)	(457/457)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-906-1003	29/M/White	20 mg BID	乾癬	(514/514)	(535/535)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	体重増加	(634/634)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-909-1002	48/F/White	20 mg BID	肺炎	(544/544)	(548/548)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(549/549)	(564/564)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺炎	(549/549)	(564/564)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬	(999/999)	(1020/1020)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜出血	(1026/1026)	(1048/1048)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-909-1004	62/F/White	30 mg BID	体重減少	(32/32)	(170/170)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(517/517)	(523/523)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(997/997)	(1002/1002)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-956-1001	58/F/White	30 mg BID	関節炎	(6/6)	(50/50)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	関節炎	(125/125)	(166/166)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	細菌性関節炎	(152/152)	(162/162)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱毛症	(281/281)	(1096/1096)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(293/293)	(299/299)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(510/510)	(526/526)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中ブドウ糖増加	(1190/1190)	(1289/1289)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(1190/1190)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	麦粒腫	(1367/1367)	(1376/1376)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-956-1009	50/M/White	30 mg BID	白内障	(29/29)	(35/35)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋炎	(32/32)	(173/173)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	網膜剥離	(161/161)	(188/188)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(163/163)	(173/173)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リビドー減退	(262/262)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(638/638)	(702/702)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	網膜剥離	(812/812)	(822/822)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(902/902)	(1246/1246)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蜂巣炎	(963/963)	(1416/1416)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	酒さ	(1034/1034)	(1342/1342)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-956-1014	50/M/White	Placebo	帯状疱疹	(102/-67)	(133/-36)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(272/104)	(285/117)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(280/112)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(291/123)	(313/145)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	うつ病	(480/312)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	リンパ球数減少	(638/470)	(1275/1107)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	リンパ球数減少	(731/563)	(1275/1107)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	好中球数減少	(731/563)	(1275/1107)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血小板数減少	(731/563)	(1275/1107)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白血球数減少	(731/563)	(1275/1107)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(741/573)	(755/587)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(885/717)	(890/722)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	帯状疱疹	(954/786)	(968/800)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(997/829)	(1008/840)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膀胱炎	(1013/845)	(1020/852)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(1184/1016)	(1275/1107)	Mild	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(1184/1016)	(1275/1107)	Mild	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
			*肝硬変	(1281/1113)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
PSA-002-957-1009	54/F/White	30 mg BID	急性胆嚢炎	(5/5)	(10/10)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(66/66)	(69/69)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(79/79)	(81/81)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(104/104)	(105/105)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(135/135)	(136/136)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(153/153)	(154/154)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	嘔吐	(153/153)	(154/154)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(194/194)	(195/195)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(357/357)		Moderate	Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-958-1001	47/F/Asian	30 mg BID	乳房圧痛	(53/53)	(174/174)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(274/274)	(276/276)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(277/277)	(286/286)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(1001/1001)	(1008/1008)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿病	(1002/1002)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(1173/1173)	(1188/1188)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	仙腸骨炎	(1225/1225)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-958-1003	50/F/Asian	20 mg BID	うつ病	(533/533)	(1258/1258)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血管炎	(715/715)	(1096/1096)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不全片麻痺	(1086/1086)	(1088/1088)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手根管症候群	(1087/1087)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	不全片麻痺	(1089/1089)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1259/1259)	(1263/1263)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1264/1264)	(1325/1325)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1326/1326)		Severe	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	血管炎	(1326/1326)	(1357/1357)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(1351/1351)	(1355/1355)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮下組織膿瘍	(1357/1357)	(1364/1364)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-002-958-1006	44/F/Asian	30 mg BID	乾癬性関節症	(879/711)	(936/768)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(879/711)		Severe	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-002-958-1017	54/F/Other	30 mg BID	関節脱臼	(330/156)	(330/156)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-958-1022	43/M/Asian	30 mg BID	赤血球増加症	(559/559)	(804/804)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(638/638)	(813/813)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	赤血球増加症	(813/813)	(833/833)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(813/813)	(1195/1195)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	赤血球増加症	(834/834)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	頭痛	(881/881)	(882/882)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高脂血症	(1009/1009)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(1195/1195)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-959-1001	40/F/Other	20 mg BID	子宮付属器嚢胞	(159/159)	(177/177)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	悪心	(171/171)	(175/175)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(171/171)	(173/173)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮内膜症	(171/171)	(177/177)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(172/172)	(177/177)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(174/174)	(177/177)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚感染	(174/174)	(177/177)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(274/274)	(338/338)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不眠症	(281/281)	(286/286)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬	(548/548)	(1338/1338)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(685/685)	(1184/1184)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	貧血	(690/690)	(729/729)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋肉痛	(883/883)	(918/918)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1335/1335)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	乾癬	(1339/1339)	(1349/1349)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬	(1350/1350)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-959-1002	28/M/White	20 mg BID	下痢	(1/1)	(55/55)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(4/4)	(55/55)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(565/565)	(571/571)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(946/946)	(952/952)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	喉頭炎	(956/956)	(965/965)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1032/1032)	(1182/1182)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1183/1183)	(1188/1188)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	不眠症	(1183/1183)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	強迫性障害	(1183/1183)	(1188/1188)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1189/1189)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-002-959-1013	54/F/White	30 mg BID	胃腸炎	(123/4)	(126/7)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(188/69)	(197/78)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃炎	(194/75)	(199/80)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気道感染	(245/126)	(266/147)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(367/248)	(380/261)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔膿瘍	(435/316)	(442/323)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	高コレステロール血症	(453/334)	(545/426)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(480/361)	(839/720)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(565/446)	(611/492)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱炎	(576/457)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(622/503)	(626/507)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(930/811)	(1107/988)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(943/824)	(965/846)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(1108/989)	(1108/989)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-002-959-1017	62/F/White	30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(548/380)	(550/382)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(1189/1021)	(1214/1046)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(1214/1046)	(1215/1047)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-046-1002	63/F/White	20 mg BID	蜂巣炎	(169/169)	(183/183)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	爪囲炎	(241/241)	(241/241)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(269/269)	(276/276)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	片頭痛	(464/464)	(469/469)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(526/526)	(539/539)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手首関節骨折	(1046/1046)	(1093/1093)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-046-1009	33/F/White	30 mg BID	下痢	(3/3)	(10/10)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻尿	(3/3)	(10/10)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(19/19)	(21/21)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性ニューロパチー	(319/319)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(835/835)	(838/838)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下痢	(835/835)	(838/838)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(835/835)	(838/838)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性肝炎	(835/835)	(838/838)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-048-1005	50/M/White	Placebo	高血圧	(23/-90)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	血中アルブミン増加	(29/-84)	(163/51)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	好酸球増加症	(30/-83)	(114/2)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	リンパ球増加症	(30/-83)	(114/2)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	好中球減少症	(30/-83)	(114/2)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	C-反応性蛋白増加	(30/-83)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	高カルシウム血症	(30/-83)	(114/2)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血小板数増加	(114/2)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高脂血症	(114/2)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	歯感染	(279/167)	(281/169)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(505/393)	(547/435)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(519/407)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	蜂巣炎	(638/526)	(644/532)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸部 X 線異常	(640/528)	(673/561)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蜂巣炎	(645/533)	(668/556)	Moderate	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-049-1001	73/M/White	20 mg BID	疲労	(770/659)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	筋力低下	(940/829)	(1011/900)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	前立腺癌	(951/840)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	低ナトリウム血症	(959/848)	(990/879)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低ナトリウム血症	(991/880)		Moderate	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
			*便秘	(1009/898)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*低カルシウム血症	(1009/898)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*睡眠時無呼吸症候群	(1009/898)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*両麻痺	(1011/900)		Severe	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
			*硬膜外血腫	(1012/901)	(1012/901)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
PSA-003-052-1004	58/F/White	20 mg BID	狭心症	(7/7)	(12/12)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心筋虚血	(7/7)	(13/13)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	冠動脈疾患	(12/12)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	徐脈	(27/27)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	心雑音	(108/108)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脊椎圧迫骨折	(115/115)	(162/162)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚真菌感染	(179/179)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	基底細胞癌	(281/281)	(327/327)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節痛	(406/406)	(481/481)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低ナトリウム血症	(515/515)	(547/547)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	急性腎不全	(515/515)	(547/547)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸出血	(521/521)	(547/547)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	食道炎	(521/521)	(547/547)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-056-1003	46/F/White	Placebo	鼻咽頭炎	(49/-64)	(56/-57)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	回転性めまい	(182/70)	(207/95)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(182/70)	(207/95)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(719/607)	(728/616)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(726/614)	(750/638)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(804/692)	(994/882)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(895/783)	(914/802)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(904/792)	(914/802)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手骨折	(1154/1042)	(1273/1161)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手骨折	(1154/1042)	(1273/1161)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1284/1172)	(1291/1179)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃軸捻転	(1316/1204)	(1384/1272)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	裂孔ヘルニア	(1316/1204)	(1384/1272)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	胃軸捻転	(1385/1273)	(1385/1273)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂孔ヘルニア	(1385/1273)	(1385/1273)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血小板減少症	(1387/1275)	(1387/1275)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-062-1002	43/F/White	20 mg BID	片頭痛	(97/97)	(633/633)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血中クレアチニン増加	(119/119)	(135/135)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	眼瞼痙攣	(216/216)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	腹部膨満	(224/224)	(364/364)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹痛	(224/224)	(364/364)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(224/224)	(364/364)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	口内炎	(224/224)	(257/257)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎嚢胞	(524/524)	(1083/1083)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱炎	(579/579)	(586/586)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(965/965)	(1000/1000)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(1025/1025)	(1029/1029)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎嚢胞	(1084/1084)	(1204/1204)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(1182/1182)	(1195/1195)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腟感染	(1189/1189)	(1198/1198)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	片頭痛	(1200/1200)	(1247/1247)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎細胞癌	(1205/1205)	(1207/1207)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(1208/1208)	(1248/1248)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(1249/1249)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-064-1003	48/F/White	20 mg BID	動悸	(1/1)	(4/4)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(1/1)	(4/4)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1/1)	(4/4)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	多汗症	(1/1)	(4/4)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
			*尿路感染	(49/49)	(59/59)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-065-1001	52/M/White	20 mg BID	単径ヘルニア	(17/17)	(66/66)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(66/66)	(75/75)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯感染	(786/786)	(800/800)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	急性心筋梗塞	(921/921)	(927/927)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	冠動脈疾患	(921/921)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	低カリウム血症	(921/921)	(926/926)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-065-1002	48/M/White	30 mg BID	甲状腺の良性新生物	(247/247)	(330/330)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚髄神経根炎	(247/247)	(628/628)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外耳炎	(265/265)	(310/310)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺の良性新生物	(330/330)	(330/330)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	甲状腺機能低下症	(331/331)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(388/388)	(391/391)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-068-1004	65/F/White	Placebo	副鼻腔炎	(7/-171)	(16/-162)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上気道感染	(104/-74)	(111/-67)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	歯牙破折	(126/-52)	(132/-46)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	副鼻腔炎	(167/-11)	(177/-1)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(202/25)	(219/42)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(219/42)	(251/74)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道咳症候群	(240/63)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(320/143)	(388/211)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(345/168)	(358/181)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(559/382)	(622/445)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足変形	(567/390)	(567/390)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	金属アレルギー	(610/433)	(622/445)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(636/459)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	大腸炎	(678/501)	(679/502)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(846/669)	(855/678)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(846/669)	(855/678)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	小腸閉塞	(932/755)	(934/757)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-149-1007	64/F/White		*上腹部痛	(-9/-9)	(3/3)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(11/11)	(14/14)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎に伴う頭痛	(21/21)	(24/24)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(55/55)	(55/55)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(68/68)	(82/82)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(68/68)	(117/117)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(137/137)	(139/139)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(163/163)	(186/186)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	食物アレルギー	(186/186)	(194/194)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス感染	(282/282)	(326/326)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(361/361)	(472/472)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(361/361)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肉離れ	(526/526)	(588/588)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(609/609)	(628/628)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(623/623)	(926/926)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	発熱	(628/628)	(629/629)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(660/660)	(667/667)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(727/727)	(735/735)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	上気道感染	(810/810)	(818/818)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乳癌	(830/830)	(926/926)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	季節性アレルギー	(894/894)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*浮動性めまい	(927/927)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
PSA-003-151-1001	37/M/White	30 mg BID	上気道感染	(359/359)	(365/365)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(721/721)	(735/735)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(768/768)	(802/802)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-152-1004	51/F/White	20 mg BID	アレルギー性副鼻腔炎	(470/357)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	子宮脱	(1042/929)	(1340/1227)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮脱	(1341/1228)	(1343/1230)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-154-1006	53/F/White	30 mg BID	高血圧	(1/1)		Moderate	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(3/3)	(10/10)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(6/6)	(7/7)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(6/6)	(7/7)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	感覚鈍麻	(6/6)	(7/7)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(16/16)	(24/24)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-154-1007	62/M/White	Placebo	せつ	(21/-93)	(28/-86)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鉄欠乏性貧血	(28/-86)	(455/342)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	頚部痛	(35/-79)	(49/-65)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(257/144)	(264/151)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	全身性そう痒症	(257/144)	(264/151)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	貧血	(420/307)	(455/342)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	神経痛	(531/418)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	高血糖	(637/524)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	大腸ポリープ	(687/574)	(687/574)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚乳頭腫	(757/644)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(788/675)	(803/690)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大動脈瘤	(1180/1067)	(1265/1152)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	感染性皮膚嚢腫	(1182/1069)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	足底筋膜炎	(1182/1069)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	動脈硬化症	(1182/1069)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	皮膚障害	(1252/1139)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	大動脈瘤	(1266/1153)	(1272/1159)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-154-1011	46/M/White	Placebo	副鼻腔炎	(19/-96)	(36/-79)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	深部静脈血栓症	(214/100)	(262/148)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-318-1003	65/M/White	20 mg BID	糖尿病	(1110/1110)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	心筋虚血	(1382/1382)	(1386/1386)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心筋虚血	(1387/1387)	(1435/1435)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-318-1008	67/F/White	20 mg BID	扁平苔癬	(514/346)	(705/537)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(706/538)	(716/548)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁平苔癬	(706/538)	(711/543)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁平苔癬	(712/544)	(994/826)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-319-1007	55/F/White	30 mg BID	ライム病	(24/24)	(121/121)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(109/109)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	気管支炎	(187/187)	(197/197)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔ヘルペス	(314/314)	(351/351)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(314/314)	(334/334)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足部白癬	(356/356)	(384/384)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(468/468)	(475/475)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(475/475)	(489/489)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(567/567)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(629/629)	(636/636)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(850/850)	(864/864)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(964/964)	(971/971)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸ポリープ	(1043/1043)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	大腸腺腫	(1046/1046)	(1050/1050)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸腺腫	(1141/1141)	(1144/1144)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結腸新生物	(1141/1141)	(1144/1144)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸腺腫	(1256/1256)	(1258/1258)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱障害	(1323/1323)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿道狭窄	(1323/1323)	(1434/1434)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(1358/1358)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-319-1012	55/M/White	20 mg BID	心筋虚血	(31/31)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(196/196)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(656/656)	(805/805)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間板突出	(793/793)	(805/805)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-003-322-1006	39/F/White		*高血圧	(-27/-27)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	消化不良	(13/13)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頭痛	(299/299)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス感染	(600/600)	(604/604)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性膵炎	(739/739)	(740/740)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性膵炎	(741/741)	(755/755)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(741/741)	(904/904)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性膵炎	(756/756)	(830/830)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(905/905)	(913/913)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂肪肝	(906/906)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆石症	(914/914)	(916/916)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(917/917)	(921/921)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	回転性めまい	(918/918)	(918/918)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置による悪心	(918/918)	(918/918)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(1013/1013)	(1103/1103)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-322-1007	60/F/White	Placebo	咽頭炎	(149/-18)	(158/-9)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	咽頭炎	(163/-4)	(173/7)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支肺炎	(401/235)	(424/258)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室炎	(647/481)	(649/483)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室炎	(650/484)	(658/492)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(768/602)	(783/617)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(787/621)	(800/634)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	気管支炎	(1010/844)	(1037/871)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(1091/925)	(1098/932)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1293/1127)	(1323/1157)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-322-1011	69/M/White	20 mg BID	鎖骨下動脈狭窄	(289/289)	(412/412)	Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	鎖骨下動脈狭窄	(413/413)	(419/419)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	一過性脳虚血発作	(414/414)	(415/415)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(416/416)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	鎖骨下動脈狭窄	(420/420)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	急性心筋梗塞	(608/608)	(622/622)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	リンパ節転移	(925/925)	(1031/1031)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁桃癌	(925/925)	(1077/1077)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁桃癌	(1078/1078)	(1083/1083)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁桃癌	(1084/1084)		Severe	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-325-1003	59/F/White	20 mg BID	下痢	(5/5)	(12/12)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱炎	(99/99)	(106/106)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(123/123)	(197/197)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(283/283)	(283/283)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(345/345)	(360/360)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管気管支炎	(469/469)	(481/481)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不眠症	(540/540)		Mild	Not Sus	NC	N	Unknown
		20 mg BID	変形性関節症	(564/564)	(571/571)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(571/571)	(575/575)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	気管支炎	(696/696)	(703/703)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	細菌性尿路感染	(820/820)	(825/825)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	細菌性尿路感染	(826/826)	(831/831)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管炎	(827/827)	(835/835)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	細菌性尿路感染	(832/832)	(835/835)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(954/954)	(974/974)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮ポリープ	(1194/1194)	(1241/1241)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮ポリープ	(1242/1242)	(1242/1242)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膀胱移行上皮癌	(1282/1282)	(1310/1310)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(1298/1298)	(1304/1304)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎臓の良性新生物	(1303/1303)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*膀胱移行上皮癌	(1311/1311)	(1316/1316)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*膀胱移行上皮癌	(1317/1317)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
PSA-003-326-1001	64/M/White		*変形性脊椎症	(-25/-137)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	消化不良	(129/17)	(191/79)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大球性貧血	(638/526)	(722/610)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下気道感染	(889/777)	(897/785)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(1254/1142)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脳血管発作	(1330/1218)	(1339/1227)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
PSA-003-326-1003	51/F/White	20 mg BID	滑液包炎	(148/148)	(180/180)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カルシウム血症	(196/196)	(467/467)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カリウム血症	(196/196)	(467/467)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	白血球増加症	(287/287)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	うつ病型統合失調感情障害	(322/322)	(896/896)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(467/467)	(721/721)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(657/657)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	統合失調感情障害	(897/897)	(929/929)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白血球増加症	(1274/1274)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-326-1009	59/F/White	20 mg BID	転倒	(20/20)	(20/20)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節脱臼	(20/20)	(47/47)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	末梢静脈疾患	(181/181)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	貧血	(194/194)	(1097/1097)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性腎臓病	(194/194)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	椎間板突出	(266/266)	(270/270)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間板突出	(271/271)	(280/280)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	椎間板突出	(281/281)	(299/299)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間板突出	(300/300)	(315/315)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂孔ヘルニア	(577/577)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	水晶体障害	(942/942)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	リンパ浮腫	(1017/1017)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	基底細胞癌	(1034/1034)	(1059/1059)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	貧血	(1184/1184)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-326-1014	75/F/White	20 mg BID	回転性めまい	(122/122)	(150/150)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	転倒	(122/122)	(122/122)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	リンパ球減少症	(197/197)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	2 型糖尿病	(197/197)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	骨挫傷	(277/277)		Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	椎骨脱臼	(277/277)		Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	転倒	(277/277)	(277/277)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭部損傷	(277/277)		Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovering/ Resolving
PSA-003-326-1017	47/M/White	20 mg BID	聴力低下	(264/152)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腎臓の良性新生物	(506/394)	(532/420)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎臓の良性新生物	(533/421)	(543/431)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
PSA-003-371-1001	54/F/White		*2 型糖尿病	(-28/-140)	(1/-112)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	椎間板突出	(76/-37)	(87/-26)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻炎	(272/160)	(277/165)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(284/172)	(288/176)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(289/177)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	背部痛	(335/223)	(360/248)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間板突出	(470/358)	(477/365)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(637/525)	(643/531)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(637/525)	(1002/890)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不眠症	(723/611)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	うつ病	(736/624)	(827/715)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	血管収縮	(814/702)		Mild	Not Sus	INT	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	椎間板突出	(904/792)	(913/801)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(1014/902)	(1016/904)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(1023/911)	(1023/911)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1025/913)	(1041/929)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(1042/930)	(1080/968)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	双極 1 型障害	(1081/969)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	椎間板突出	(1273/1161)	(1284/1172)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-371-1003	55/F/White	30 mg BID	咳嗽	(161/161)	(167/167)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不整脈	(294/294)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	足関節部骨折	(315/315)	(363/363)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(315/315)	(315/315)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(1224/1224)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脳梗塞	(1224/1224)	(1291/1291)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
PSA-003-371-1004	45/F/White	30 mg BID	下痢	(48/48)	(48/48)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(85/85)	(92/92)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足変形	(315/315)	(316/316)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足変形	(638/638)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	鼻炎	(709/709)	(719/719)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱毛症	(1048/1048)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	咽頭炎	(1147/1147)	(1152/1152)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(1153/1153)	(1162/1162)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-003-403-1008	51/F/White	Placebo	咽頭炎	(15/-98)	(19/-94)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	下痢	(19/-94)	(23/-90)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(475/363)	(1072/960)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	抑うつ気分	(475/363)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	口腔ヘルペス	(568/456)	(578/466)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(594/482)	(610/498)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(611/499)	(631/519)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(632/520)	(653/541)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(756/644)	(769/657)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(770/658)	(773/661)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃炎	(772/660)	(1010/898)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肝血腫	(772/660)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(774/662)	(894/782)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(901/789)	(916/804)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(1043/931)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(1096/984)	(1110/998)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(1111/999)	(1198/1086)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(1175/1063)	(1180/1068)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	味覚異常	(1233/1121)	(1345/1233)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-403-1016	47/F/White	20 mg BID	高血圧	(1/1)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	頻脈	(39/39)	(52/52)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(39/39)	(52/52)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	嘔吐	(39/39)	(52/52)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(39/39)	(52/52)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(39/39)	(52/52)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	甲状腺腫	(162/162)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	錯感覚	(183/183)	(293/293)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	神経ボレリア症	(338/338)	(483/483)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	神経ボレリア症	(484/484)	(487/487)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	神経ボレリア症	(488/488)	(529/529)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(812/812)	(814/814)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(815/815)	(840/840)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(823/823)	(1183/1183)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	閉経	(963/963)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	カタル	(1169/1169)	(1173/1173)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-404-1007	50/F/White	Placebo	下腹部痛	(17/-91)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		Placebo	子宮出血	(72/-36)	(72/-36)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃炎	(203/96)	(365/258)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(203/96)	(308/201)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘリコバクター感染	(203/96)	(365/258)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	坐骨神経痛	(232/125)	(236/129)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	そう痒性皮疹	(388/281)	(430/323)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	そう痒性皮疹	(388/281)	(430/323)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	そう痒性皮疹	(388/281)	(430/323)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	おくび	(431/324)		Severe	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	そう痒性皮疹	(431/324)	(538/431)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	そう痒性皮疹	(431/324)	(538/431)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	そう痒性皮疹	(457/350)	(538/431)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆道仙痛	(492/385)	(584/477)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(492/385)	(580/473)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(581/474)	(583/476)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘息	(584/477)	(729/622)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喉頭炎	(708/601)	(715/608)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-404-1013	47/F/White	30 mg BID	高脂血症	(29/29)	(197/197)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脊椎痛	(154/154)	(197/197)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	骨膜炎	(156/156)	(194/194)	Severe	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(239/239)	(249/249)	Severe	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血圧低下	(303/303)	(643/643)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(348/348)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	上気道感染	(443/443)	(484/484)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(510/510)	(520/520)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ球数減少	(517/517)	(1042/1042)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(551/551)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	角膜症	(551/551)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	節足動物咬傷	(630/630)	(697/697)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	過敏症	(648/648)	(650/650)	Severe	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(790/790)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	貧血	(826/826)	(911/911)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(865/865)		Severe	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	関節痛	(865/865)		Severe	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	関節滲出液	(865/865)		Severe	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	関節滲出液	(865/865)		Severe	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-003-404-1015	50/F/White	20 mg BID	高脂血症	(28/28)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	神経痛	(118/118)	(172/172)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	末梢性浮腫	(132/132)	(451/451)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(132/132)	(177/177)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(182/182)	(188/188)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(285/285)	(315/315)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	細菌性尿路感染	(462/462)	(555/555)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿中白血球陽性	(462/462)	(555/555)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎線維症	(563/563)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	尿路感染	(729/729)	(745/745)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性腎盂腎炎	(820/820)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	子宮内膜癌	(861/861)	(947/947)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-405-1003	47/M/White	30 mg BID	上気道感染	(1164/1164)	(1184/1184)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺新生物	(1185/1185)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1185/1185)	(1212/1212)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	気管支炎	(1213/1213)	(1310/1310)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	肺線維症	(1213/1213)	(1310/1310)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
			*気管支炎	(1311/1311)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*肺線維症	(1311/1311)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-407-1012	63/M/White		*慢性胃炎	(-8/-8)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*裂孔ヘルニア	(-8/-8)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*脂肪肝	(-8/-8)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*乾癬性関節症	(-8/-8)	(-2/-2)	Mild	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(1/1)	(45/45)	Mild	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上室性期外収縮	(111/111)	(370/370)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(214/214)	(218/218)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹痛	(452/452)	(472/472)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(456/456)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	ブラストミセス症	(566/566)	(576/576)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬	(566/566)	(576/576)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-407-1013	30/M/White	30 mg BID	偶発的過量投与	(28/28)	(28/28)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(516/516)	(519/519)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(703/703)	(713/713)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(707/707)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	甲状腺機能亢進症	(708/708)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(824/824)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	咽頭炎	(866/866)	(875/875)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(1018/1018)	(1113/1113)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(1018/1018)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(1114/1114)	(1118/1118)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1270/1270)	(1273/1273)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-407-1017	53/M/White		*低比重リポ蛋白増加	(-11/-179)	(32/-137)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高コレステロール血症	(1/-168)	(32/-137)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	四肢損傷	(22/-147)	(25/-144)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	高トリグリセリド血症	(32/-137)	(116/-53)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	肺炎	(69/-100)	(79/-90)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高コレステロール血症	(116/-53)	(197/29)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(281/113)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	背部痛	(347/179)	(351/183)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(354/186)	(373/205)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(385/217)	(390/222)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(509/341)	(515/347)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(550/382)	(638/470)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(611/443)	(618/450)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(729/561)	(820/652)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(993/825)	(995/827)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(1064/896)	(1070/902)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(1093/925)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	気管支炎	(1184/1016)	(1191/1023)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-408-1001	33/M/White	30 mg BID	悪心	(1/1)	(7/7)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(137/137)	(141/141)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化不良	(314/314)	(314/314)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化不良	(321/321)	(321/321)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	聴力低下	(547/547)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節損傷	(583/583)	(736/736)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋断裂	(597/597)	(710/710)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性浮腫	(692/692)	(820/820)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(905/905)	(908/908)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(925/925)	(932/932)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(931/931)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	側弯症	(931/931)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-408-1006	37/M/White	20 mg BID	上気道感染	(19/19)	(21/21)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(37/37)	(41/41)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	倦怠感	(37/37)	(41/41)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋肉痛	(37/37)	(41/41)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(37/37)	(41/41)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(68/68)	(72/72)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	倦怠感	(68/68)	(72/72)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋肉痛	(68/68)	(72/72)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(68/68)	(72/72)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	鼻中隔弯曲	(75/75)	(498/498)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(106/106)	(109/109)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	倦怠感	(106/106)	(109/109)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋肉痛	(106/106)	(109/109)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(106/106)	(109/109)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(118/118)	(125/125)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(235/235)	(253/253)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(355/355)	(369/369)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻中隔弯曲	(499/499)	(504/504)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻甲介肥大	(500/500)	(504/504)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻中隔弯曲	(505/505)	(543/543)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻甲介肥大	(505/505)	(543/543)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(820/820)	(1002/1002)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血中ビリルビン増加	(834/834)	(868/868)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	水痘	(899/899)	(906/906)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頻脈	(926/926)	(956/956)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(964/964)	(968/968)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	動悸	(1028/1028)	(1030/1030)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-408-1008	44/M/White	20 mg BID	爪床の炎症	(113/1)	(127/15)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	癜風	(460/348)	(585/473)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(463/351)	(463/351)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃炎	(800/688)	(1011/899)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	悪心	(831/719)	(919/807)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(831/719)	(919/807)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(892/780)	(912/800)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(913/801)	(919/807)	Mild	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ヘリコバクター感染	(914/802)	(933/821)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大腸ポリープ	(918/806)	(918/806)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(920/808)	(1129/1017)	Mild	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-440-1001	73/M/White	30 mg BID	頭痛	(184/184)	(316/316)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アレルギー性皮膚炎	(202/202)	(208/208)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(285/285)	(292/292)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(398/398)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(841/841)	(851/851)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(852/852)	(854/854)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(961/961)	(965/965)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(966/966)	(968/968)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(1092/1092)	(1094/1094)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(1095/1095)	(1097/1097)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-440-1005	58/M/White	20 mg BID	急性胆嚢炎	(455/455)	(490/490)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆嚢炎	(491/491)	(500/500)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹膜膿瘍	(525/525)	(531/531)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺炎	(546/546)	(553/553)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安定狭心症	(706/706)	(733/733)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	不安定狭心症	(734/734)	(736/736)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-442-1001	53/M/White	Placebo	糖尿病性ニューロパチー	(79/)	(82/)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		Placebo	高血圧	(91/)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-447-1003	56/F/White	30 mg BID	インフルエンザ	(182/182)	(198/198)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(253/253)	(261/261)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-447-1011	40/F/White	30 mg BID	過長過多不規則月経	(38/38)	(47/47)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘息	(190/190)	(194/194)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	内臓ヘルニア	(425/425)	(432/432)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	治癒不良	(432/432)	(476/476)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘息	(581/581)		Moderate	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-516-1002	67/M/White	Placebo	眼痛	(1/-117)	(1159/1042)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	頭痛	(2/-116)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	気分動揺	(2/-116)	(306/189)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	腹部膨満	(6/-112)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		Placebo	関節痛	(21/-97)	(306/189)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	乾癬	(29/-89)	(1128/1011)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	眼乾燥	(154/37)	(1159/1042)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽喉乾燥	(154/37)	(1159/1042)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(184/67)	(204/87)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	狭心症	(338/221)	(457/340)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(338/221)	(457/340)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	多汗症	(338/221)	(457/340)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	感覚障害	(399/282)	(488/371)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(430/313)	(488/371)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	便潜血陽性	(550/433)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腰部脊柱管狭窄症	(568/451)	(743/626)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ様疾患	(642/525)	(732/615)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(642/525)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(653/536)	(1008/891)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(672/555)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(672/555)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	熱感	(672/555)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	呼吸困難	(672/555)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	痛風	(674/557)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	体温変動	(679/562)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(679/562)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	寝汗	(679/562)	(710/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	耳垢栓塞	(703/586)	(937/820)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腰部脊柱管狭窄症	(744/627)	(745/628)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(764/647)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	憩室炎	(813/696)	(816/699)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肝酵素上昇	(820/703)	(953/836)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	腹痛	(823/706)	(1159/1042)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	耳垢栓塞	(945/828)	(1026/909)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	多汗症	(1030/913)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	胸痛	(1037/920)	(1128/1011)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脂肪肝	(1091/974)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(1091/974)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(1121/1004)	(1149/1032)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-663-1002	42/M/White	Placebo	鼻咽頭炎	(18/-150)	(24/-144)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	胃腸炎	(100/-68)	(101/-67)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎仙痛	(296/129)	(297/130)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(356/189)	(441/274)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	無力症	(428/261)	(472/305)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	冷感	(428/261)	(445/278)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(434/267)	(438/271)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(439/272)	(472/305)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	憩室炎	(626/459)	(629/462)	Severe	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(838/671)	(865/698)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	無力症	(866/699)	(957/790)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(898/731)	(898/731)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(898/731)	(905/738)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頻尿	(907/740)	(909/742)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カルシウム血症	(918/751)	(1097/930)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	低リン酸血症	(918/751)	(1097/930)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上顎炎	(987/820)	(1018/851)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱痛	(1052/885)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	糖尿	(1101/934)	(1296/1129)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-665-1001	63/M/	Placebo	鼻出血	(68/-102)	(70/-100)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	滑液包炎	(92/-78)	(170/1)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(229/60)	(248/79)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	前立腺腺腫	(387/218)	(441/272)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(819/650)	(953/784)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱障害	(826/657)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	腱障害	(826/657)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	失神	(828/659)	(828/659)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	失神	(841/672)	(841/672)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節周囲炎	(954/785)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-710-1001	59/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(6/6)	(24/24)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(80/80)	(141/141)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	徐脈	(114/114)	(141/141)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(602/602)	(1042/1042)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(815/815)	(840/840)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(1043/1043)	(1048/1048)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(1049/1049)	(1053/1053)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(1054/1054)	(1174/1174)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	細菌性気道感染	(1346/1346)	(1363/1363)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	聴覚障害	(1352/1352)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-710-1004	49/F/White	20 mg BID	第一度房室ブロック	(1/1)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(14/14)	(17/17)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	放屁	(18/18)	(35/35)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(150/150)	(169/169)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(170/170)	(177/177)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	細菌性消化管感染	(701/701)	(712/712)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	期外収縮	(806/806)	(870/870)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管気管支炎	(825/825)	(968/968)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-711-1001	30/M/White	Placebo	嘔吐	(9/-103)	(9/-103)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	気道感染	(9/-103)	(17/-95)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	関節腫脹	(59/-53)	(59/-53)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	関節腫脹	(103/-9)	(103/-9)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部不快感	(120/9)	(120/9)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	発熱	(140/29)	(169/58)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	Ｔ細胞性リンパ腫	(140/29)		Moderate	Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	睡眠障害	(145/34)	(147/36)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-712-1002	31/M/White	20 mg BID	悪心	(7/7)	(169/169)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	回転性めまい	(113/113)	(146/146)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃炎	(137/137)	(137/137)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃炎	(138/138)	(141/141)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	胃炎	(142/142)	(155/155)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ヘリコバクター感染	(142/142)	(189/189)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(161/161)	(165/165)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(456/456)	(470/470)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-713-1001	60/M/White	30 mg BID	悪心	(8/8)	(154/154)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(11/11)	(45/45)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(14/14)	(45/45)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(29/29)	(36/36)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ノロウイルス性胃腸炎	(61/61)	(63/63)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(111/111)	(114/114)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(116/116)	(125/125)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜出血	(246/246)	(256/256)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血栓性静脈炎	(351/351)	(393/393)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(421/421)	(457/457)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(454/454)	(467/467)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔咽頭痛	(478/478)	(485/485)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯痛	(500/500)	(507/507)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻乾燥	(714/714)	(940/940)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼠径ヘルニア	(726/726)	(779/779)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心停止	(750/750)	(750/750)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(766/766)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	靭帯捻挫	(888/888)	(895/895)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	上気道感染	(897/897)	(906/906)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(932/932)	(947/947)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(997/997)	(1004/1004)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1126/1126)	(1149/1149)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(1170/1170)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1209/1209)	(1230/1230)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-758-1004	62/M/White	Placebo	リビドー減退	(1/-112)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	消化不良	(173/61)	(360/248)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(216/104)	(216/104)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(225/113)	(360/248)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足骨折	(230/118)	(255/143)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(346/234)	(350/238)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	C-反応性蛋白増加	(456/344)	(547/435)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚病変	(555/443)	(730/618)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	B 細胞性リンパ腫	(651/539)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-846-1001	68/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(190/78)	(200/88)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	発熱	(208/96)	(209/97)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(208/96)	(208/96)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	裂傷	(208/96)	(218/106)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯牙破折	(272/160)	(272/160)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	発熱	(367/255)	(368/256)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白血球減少症	(449/337)	(456/344)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(449/337)	(456/344)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺障害	(547/435)	(600/488)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	肋骨骨折	(557/445)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
			*肺扁平上皮癌	(601/489)	(605/493)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-848-1001	64/F/White	20 mg BID	頭痛	(2/2)	(9/9)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(4/4)	(4/4)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ様疾患	(109/109)	(109/109)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻炎	(129/129)	(189/189)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肋軟骨炎	(207/207)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	心房細動	(341/341)	(346/346)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	末梢動脈血栓症	(341/341)	(346/346)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(345/345)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-875-1003	70/F/White	30 mg BID	下痢	(81/81)	(455/455)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白血球減少症	(168/168)	(183/183)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ球減少症	(168/168)	(183/183)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ球減少症	(364/364)	(420/420)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	両耳難聴	(440/440)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(440/440)	(446/446)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(440/440)	(461/461)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	リンパ球減少症	(448/448)	(623/623)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(547/547)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(690/690)	(1303/1303)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(852/852)	(934/934)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(909/909)	(926/926)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯周炎	(1073/1073)	(1077/1077)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(1074/1074)	(1099/1099)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(1304/1304)	(1306/1306)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ球減少症	(1365/1365)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-875-1014	56/F/White	30 mg BID	高コレステロール血症	(113/1)	(198/86)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(126/14)	(126/14)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(126/14)	(155/43)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(138/26)	(145/33)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚髄神経根障害	(145/33)	(198/86)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	単球増加症	(198/86)	(365/253)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	好中球減少症	(198/86)	(225/113)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中乳酸脱水素酵素増加	(198/86)	(225/113)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚髄神経根障害	(199/87)	(345/233)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	気管支炎	(315/203)	(335/223)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(370/258)	(380/268)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(394/282)	(415/303)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	不眠症	(394/282)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(416/304)	(608/496)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	クラミジア性肺炎	(751/639)	(874/762)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	深部静脈炎	(819/707)	(840/728)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体重増加	(828/716)	(1198/1086)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(897/785)	(908/796)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(939/827)	(959/847)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	静脈炎	(1082/970)	(1250/1138)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(1108/996)	(1115/1003)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(1115/1003)	(1129/1017)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-875-1016	57/F/White	30 mg BID	上気道感染	(155/155)	(160/160)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋炎	(174/174)	(222/222)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋炎	(223/223)	(394/394)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喉頭炎	(244/244)	(254/254)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(334/334)	(915/915)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス感染	(451/451)	(461/461)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ストレス	(600/600)	(724/724)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚動脈疾患	(666/666)	(674/674)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	マイコプラズマ感染	(838/838)	(875/875)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(916/916)	(970/970)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(960/960)	(970/970)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(970/970)	(998/998)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	筋痙縮	(1035/1035)	(1214/1214)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(1064/1064)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚動脈疾患	(1237/1237)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	狭心症	(1239/1239)	(1239/1239)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-875-1021	53/F/White	30 mg BID	椎間板障害	(9/9)	(120/120)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(81/81)	(211/211)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(101/101)	(102/102)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(102/102)	(120/120)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧性心疾患	(110/110)	(120/120)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧性心疾患	(121/121)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(121/121)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(121/121)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(314/314)	(315/315)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(354/354)	(368/368)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(375/375)	(383/383)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*尿路感染	(475/475)		Moderate	Not Sus	NA	N	Unknown
PSA-003-875-1025	58/M/White	Placebo	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(111/-56)	(140/-27)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(111/-56)	(140/-27)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	下痢	(126/-41)	(337/171)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	乳房障害	(160/-7)	(650/484)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	振戦	(262/96)	(740/574)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(279/113)	(398/232)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	血中ビリルビン増加	(279/113)	(365/199)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(338/172)	(347/181)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(348/182)	(490/324)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(365/199)	(398/232)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(426/260)	(623/457)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緑内障	(481/315)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	滑液包炎	(490/324)	(545/379)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(624/458)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(693/527)	(801/635)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(723/557)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	口唇炎	(744/578)	(835/669)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(856/690)	(874/708)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(1008/842)	(1109/943)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	陰嚢水瘤	(1014/848)	(1233/1067)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(1076/910)	(1085/919)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(1162/996)	(1176/1010)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-876-1006	71/F/White	30 mg BID	筋骨格痛	(456/456)	(769/769)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(534/534)	(553/553)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	骨壊死	(770/770)	(851/851)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	骨壊死	(852/852)	(857/857)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(855/855)	(855/855)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*関節障害	(858/858)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-003-877-1001	52/F/White	30 mg BID	鼻咽頭炎	(401/234)	(404/237)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	トランスアミナーゼ上昇	(638/471)	(728/561)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(1169/1002)	(1174/1007)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房頻脈	(1170/1003)	(1170/1003)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-877-1007	55/F/White	30 mg BID	うつ病	(800/800)	(905/905)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳梗塞	(938/938)	(943/943)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	うつ病	(939/939)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺嚢胞	(939/939)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脳幹卒中	(940/940)	(943/943)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳幹卒中	(944/944)	(1184/1184)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳幹卒中	(1185/1185)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	転倒	(1212/1212)	(1355/1355)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-880-1004	47/F/White		*急性副鼻腔炎	(-11/-11)	(-3/-3)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性副鼻腔炎	(3/3)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	歯周炎	(56/56)	(56/56)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(79/79)	(79/79)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(92/92)	(95/95)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱損傷	(97/97)	(133/133)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	腱損傷	(134/134)	(135/135)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	腱損傷	(136/136)	(185/185)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	大腸腺腫	(140/140)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高尿酸血症	(169/169)	(197/197)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(211/211)	(216/216)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腟脱	(428/428)	(846/846)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	仙部神経根症	(486/486)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	変形性脊椎症	(549/549)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高トリグリセリド血症	(638/638)	(729/729)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(647/647)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高トリグリセリド血症	(819/819)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高尿酸血症	(819/819)	(1282/1282)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外陰部腟炎	(849/849)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	萎縮性外陰腟炎	(849/849)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	回転性めまい	(903/903)	(936/936)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虚血性脳卒中	(937/937)	(995/995)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	膀胱炎	(981/981)	(991/991)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	構語障害	(996/996)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	齲歯	(1070/1070)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腹圧性尿失禁	(1193/1193)	(1378/1378)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯牙破折	(1215/1215)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(1281/1281)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脂質異常症	(1282/1282)	(1374/1374)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	歯周炎	(1315/1315)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脂質異常症	(1375/1375)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高尿酸血症	(1375/1375)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-880-1005	63/F/White	20 mg BID	卵巣嚢胞	(22/22)	(195/195)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(118/118)	(188/188)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大腸菌感染	(174/174)	(183/183)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性扁桃炎	(189/189)	(308/308)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節痛	(296/296)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	半月板損傷	(337/337)	(337/337)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹痛	(593/593)	(594/594)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頚部痛	(649/649)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性胃炎	(668/668)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	化生	(668/668)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	ヘリコバクター感染	(668/668)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	椎間板障害	(668/668)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(668/668)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(776/776)	(803/803)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	喘息	(846/846)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(846/846)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	大葉性肺炎	(998/998)	(1001/1001)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大葉性肺炎	(1002/1002)	(1004/1004)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大葉性肺炎	(1005/1005)	(1018/1018)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	嘔吐	(1191/1191)	(1191/1191)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不眠症	(1342/1342)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(1368/1368)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-880-1014	61/M/White	30 mg BID	下痢	(5/5)	(7/7)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(110/110)	(111/111)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(155/155)	(155/155)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(156/156)	(156/156)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(158/158)	(158/158)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿中血陽性	(186/186)	(187/187)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿管結石	(245/245)	(247/247)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	尿管結石	(248/248)	(277/277)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(653/653)	(717/717)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿中血陽性	(718/718)	(719/719)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血尿	(722/722)	(828/828)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿管結石	(737/737)	(739/739)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(861/861)	(864/864)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(1037/1037)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1045/1045)	(1062/1062)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(1159/1159)		Moderate	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腎嚢胞	(1160/1160)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-003-921-1007	47/F/White	30 mg BID	貧血	(548/436)	(821/709)	Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	鼻炎	(628/516)	(630/518)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮平滑筋腫	(810/698)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	子宮出血	(810/698)	(819/707)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	貧血	(822/710)	(910/798)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-923-1002	66/F/White	30 mg BID	気道感染	(43/43)	(54/54)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(197/197)	(280/280)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃十二指腸炎	(323/323)	(450/450)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(715/715)	(886/886)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(887/887)	(893/893)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-978-1003	38/M/White	30 mg BID	上気道感染	(263/99)	(271/107)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(351/187)	(360/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(535/371)	(564/400)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(593/429)	(601/437)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(708/544)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	嵌頓単径ヘルニア	(964/800)	(1025/861)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	陰嚢膿瘍	(970/806)	(971/807)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹部癒着	(971/807)	(971/807)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腸閉塞	(971/807)	(971/807)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腸管穿孔	(971/807)	(1025/861)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	敗血症	(972/808)	(1025/861)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	敗血症性ショック	(972/808)	(975/811)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	身体疾患による精神障害	(972/808)	(978/814)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎尿細管壊死	(975/811)	(991/827)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血糖	(1003/839)	(1006/842)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-979-1001	39/M/White	20 mg BID	上気道感染	(436/436)	(462/462)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(536/536)		Moderate	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	筋肉痛	(554/554)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	うつ病	(981/981)	(1268/1268)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	うつ病	(1269/1269)	(1285/1285)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-979-1002	55/F/White	20 mg BID	下痢	(26/26)	(553/553)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(26/26)	(218/218)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋痙縮	(138/138)	(160/160)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	パニック発作	(190/190)	(190/190)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺炎	(293/293)	(312/312)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻出血	(293/293)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	膣出血	(430/430)	(488/488)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膣出血	(489/489)	(489/489)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膣出血	(490/490)	(525/525)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(995/995)	(1015/1015)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(995/995)	(1015/1015)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-003-979-1006	57/F/White	Placebo	尿路感染	(14/-99)	(19/-94)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	乾癬性関節症	(288/176)	(311/199)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-979-1008	43/M/White	20 mg BID	上気道感染	(102/102)	(118/118)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	体内異物	(1174/1174)	(1188/1188)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-003-979-1009	48/F/White	20 mg BID	下痢	(2/2)	(81/81)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(82/82)	(93/93)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-080-1002	58/F/White	20 mg BID	咳嗽	(33/33)	(69/69)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浸潤性乳管癌	(78/78)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-080-1004	68/F/White	20 mg BID	下痢	(2/2)	(94/94)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(62/62)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	神経根痛	(62/62)	(158/158)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(158/158)	(323/323)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高脂血症	(203/203)	(369/369)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(327/327)	(330/330)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	平衡障害	(363/363)	(369/369)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(363/363)	(369/369)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頻脈	(365/365)	(714/714)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	振戦	(366/366)	(413/413)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(369/369)	(369/369)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低マグネシウム血症	(371/371)	(546/546)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(378/378)	(411/411)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	意識消失	(386/386)	(386/386)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	難聴	(455/455)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	白内障	(493/493)	(551/551)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白内障	(493/493)	(537/537)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(588/588)	(591/591)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	処置による疼痛	(591/591)	(616/616)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	口腔咽頭痛	(735/735)	(742/742)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心拍数増加	(839/839)	(846/846)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-081-1003	45/F/White	20 mg BID	慢性副鼻腔炎	(51/51)	(105/105)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(196/196)	(197/197)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	クロストリジウム・ディフィシレ感染	(208/208)	(219/219)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜炎	(267/267)	(280/280)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	甲状腺機能低下症	(285/285)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	裂肛	(308/308)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	口腔内潰瘍形成	(419/419)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	帯状疱疹	(428/428)	(465/465)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	限局性感染	(445/445)	(465/465)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	レンサ球菌性咽頭炎	(520/520)	(524/524)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(564/564)	(670/670)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜炎	(606/606)	(613/613)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(625/625)	(632/632)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	帯状疱疹	(646/646)	(651/651)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	足骨折	(661/661)	(661/661)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	足骨折	(661/661)	(661/661)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(663/663)	(667/667)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(677/677)	(681/681)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(684/684)	(686/686)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	口腔ヘルペス	(689/689)	(699/699)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜炎	(701/701)	(711/711)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	シェーグレン症候群	(731/731)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	乳房腫大	(733/733)	(734/734)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-081-1010	64/F/White	30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(14/14)	(15/15)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(113/113)	(121/121)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(167/167)	(168/168)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(175/175)	(184/184)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(304/304)	(322/322)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(337/337)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(337/337)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(437/437)	(438/438)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肝機能検査異常	(458/458)	(548/548)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高カルシウム血症	(458/458)		Moderate	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*気管支炎	(533/533)	(543/543)	Severe	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*副鼻腔炎	(533/533)		Moderate	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*真菌感染	(539/539)		Moderate	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-082-1009	36/M/White	20 mg BID	上気道感染	(23/23)	(25/25)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	ウイルス性上気道感染	(97/97)	(101/101)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(119/119)	(133/133)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(119/119)	(133/133)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アルコール中毒	(138/138)	(139/139)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	四肢損傷	(236/236)	(267/267)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(261/261)	(280/280)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	パニック発作	(394/394)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	アルコール中毒	(404/404)	(407/407)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	顔面骨骨折	(404/404)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	顔面骨骨折	(404/404)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	自殺念慮	(404/404)	(404/404)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アルコールリハビリテーション	(407/407)	(410/410)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂傷	(443/443)	(460/460)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(458/458)	(465/465)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	四肢損傷	(460/460)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-083-1007	63/M/White	20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(58/58)	(60/60)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(529/529)		Mild	Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	鼻炎	(529/529)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	脳血管発作	(529/529)	(564/564)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	片麻痺	(529/529)		Severe	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-086-1003	61/F/White	30 mg BID	腹部不快感	(1/1)	(29/29)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下痢	(1/1)	(29/29)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭蓋内動脈瘤	(155/155)	(255/255)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-087-1004	64/F/White	Placebo	靱帯捻挫	(27/-142)	(62/-107)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	関節痛	(62/-107)	(254/86)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(372/204)	(374/206)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(538/370)	(545/377)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-088-1005	66/M/White	30 mg BID	消化性潰瘍	(91/91)	(115/115)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(430/430)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	心筋梗塞	(430/430)	(437/437)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(430/430)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	血中コレステロール増加	(430/430)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	便秘	(433/433)	(436/436)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚真菌感染	(437/437)	(480/480)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-091-1015	56/M/White	30 mg BID	急性心筋梗塞	(644/531)	(648/535)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-093-1003	55/M/White	Placebo	関節痛	(84/-28)	(177/66)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	疲労	(106/-6)	(637/526)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(136/25)	(159/48)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性消化管感染	(164/53)	(165/54)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(202/91)	(637/526)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(228/117)	(273/162)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(307/196)	(322/211)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱炎	(512/401)	(516/405)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	発熱	(683/572)	(696/585)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(684/573)	(694/583)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(690/579)	(703/592)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(694/583)	(727/616)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脾腫	(694/583)		Moderate	Sus	DWP	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	リンパ節症	(695/584)	(759/648)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	性腺機能低下	(709/598)	(1007/896)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-098-1005	44/F/White	20 mg BID	頭痛	(15/15)	(76/76)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下肢静止不能症候群	(84/84)	(369/369)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(177/177)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(365/365)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	腹部ヘルニア	(394/394)	(439/439)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(394/394)	(709/709)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	2 型糖尿病	(422/422)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	処置合併症	(439/439)	(439/439)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(730/730)	(733/733)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膿尿	(740/740)	(821/821)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(932/932)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	血尿	(932/932)	(999/999)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-101-1003	45/M/White	30 mg BID	鼻咽頭炎	(262/145)	(272/155)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	医療機器不具合	(532/415)	(533/416)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	メラノサイト性母斑	(649/532)	(686/569)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	メラノサイト性母斑	(649/532)	(658/541)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	黒子	(649/532)	(658/541)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	炎症後色素沈着変化	(649/532)	(658/541)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯膿瘍	(800/683)	(824/707)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿管結石	(803/686)	(827/710)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	接触性皮膚炎	(1200/1083)	(1211/1094)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(1275/1158)	(1313/1196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂肛	(1315/1198)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	乳房脂肪腫	(1468/1351)	(1505/1388)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-101-1006	60/F/White	20 mg BID	白内障	(104/104)	(630/630)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白内障	(104/104)	(639/639)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋痙縮	(111/111)	(111/111)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(112/112)	(165/165)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高コレステロール血症	(112/112)	(196/196)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	2 型糖尿病	(112/112)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腹部膨満	(118/118)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	高血圧	(118/118)	(198/198)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂孔ヘルニア	(162/162)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	憩室炎	(162/162)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肺炎	(212/212)	(242/242)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(374/374)	(386/386)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	憩室炎	(374/374)	(385/385)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜炎	(379/379)	(382/382)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	中耳炎	(379/379)	(385/385)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(428/428)	(439/439)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(443/443)	(447/447)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(458/458)	(470/470)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(470/470)	(479/479)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	中耳炎	(519/519)	(525/525)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(554/554)	(559/559)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	末梢性ニューロパチー	(651/651)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	憩室炎	(882/882)	(889/889)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	甲状腺新生物	(895/895)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	皮膚病変	(903/903)	(941/941)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚有棘細胞癌	(919/919)	(966/966)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嚥下障害	(1078/1078)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(1078/1078)	(1091/1091)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脂漏性角化症	(1184/1184)	(1214/1214)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脂漏性角化症	(1184/1184)	(1214/1214)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	声帯ポリープ	(1200/1200)	(1249/1249)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-103-1011	34/M/White		*上気道感染	(-7/-7)	(-3/-3)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	自殺念慮	(40/40)	(41/41)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-174-1006	52/M/White		*高血圧	(-15/-126)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	狭心症	(642/531)	(910/799)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-174-1007	63/F/White	Placebo	下痢	(1/-29)	(249/220)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(47/18)	(84/55)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(126/97)	(131/102)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	滑液包炎	(335/306)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	緊張性膀胱	(570/541)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	上気道感染	(1049/1020)	(1055/1026)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺腫瘤	(1100/1071)	(1146/1117)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺腺癌	(1117/1088)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-174-1008	62/F/White	30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(4/4)	(36/36)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(20/20)	(100/100)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	完全房室ブロック	(527/527)	(530/530)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(547/547)	(547/547)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(565/565)	(570/570)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	紅斑	(1092/1092)	(1276/1276)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(1097/1097)	(1103/1103)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(1110/1110)	(1137/1137)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-176-1001	61/F/White	20 mg BID	悪心	(4/4)	(13/13)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(27/27)	(35/35)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(188/188)	(193/193)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	憩室炎	(259/259)	(281/281)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺腫瘤	(303/303)	(440/440)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	B 細胞性リンパ腫	(440/440)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-178-1004	63/F/White	30 mg BID	歯膿瘍	(15/15)	(53/53)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中コレステロール増加	(29/29)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	低比重リポ蛋白増加	(29/29)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(107/107)	(118/118)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(107/107)	(137/137)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(138/138)	(459/459)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	疲労	(147/147)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	爪破損	(149/149)	(164/164)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂毛	(149/149)	(164/164)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(153/153)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(162/162)	(428/428)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(195/195)	(201/201)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(210/210)	(223/223)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後疼痛	(259/259)	(267/267)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	交通事故	(259/259)	(259/259)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(343/343)	(343/343)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脊椎圧迫骨折	(343/343)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	骨粗鬆症	(343/343)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(386/386)	(391/391)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下腹部痛	(486/486)	(493/493)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(616/616)	(636/636)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	肺炎	(637/637)	(641/641)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中カリウム減少	(637/637)	(735/735)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(642/642)	(672/672)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中カルシウム増加	(735/735)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	血中リン増加	(735/735)	(751/751)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中尿酸増加	(735/735)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(751/751)	(768/768)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(822/822)	(888/888)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(985/985)	(997/997)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(1001/1001)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	末梢静脈疾患	(1001/1001)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	末梢腫脹	(1045/1045)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	排尿困難	(1045/1045)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	水疱	(1115/1115)	(1204/1204)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1259/1259)	(1266/1266)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中カリウム減少	(1275/1275)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(1277/1277)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(1286/1286)	(1300/1300)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚潰瘍	(1399/1399)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-217-1002	70/F/White	Placebo	ブドウ球菌皮膚感染	(1/-111)	(136/25)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	乾癬	(23/-89)	(136/25)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	口唇炎	(29/-83)		Moderate	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	β溶血性レンサ球菌感染	(82/-30)	(136/25)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	単径部痛	(168/57)	(279/168)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ビタミン D 減少	(228/117)	(544/433)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便失禁	(289/178)	(562/451)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(322/211)	(323/212)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	霧視	(359/248)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頭痛	(534/423)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	便失禁	(562/451)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	気管支炎	(608/497)	(660/549)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虚血性脳小血管疾患	(620/509)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	転倒	(757/646)	(757/646)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手首関節骨折	(757/646)	(757/646)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1020/909)	(1026/915)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置後出血	(1086/975)	(1097/986)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(1091/980)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-218-1011	47/M/White		*血圧上昇	(-1/-1)	(168/168)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	限局性感染	(31/31)	(46/46)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	動物咬傷	(31/31)	(31/31)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(113/113)	(194/194)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚病変	(188/188)	(191/191)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(195/195)	(196/196)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脛骨骨折	(654/654)	(710/710)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	血中テストステロン減少	(702/702)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	精神障害	(789/789)	(791/791)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(792/792)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovering/ Resolving
PSA-004-223-1012	60/F/Other	20 mg BID	発疹	(1/1)	(102/102)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部膨満	(1/1)	(202/202)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(1/1)	(41/41)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	消化不良	(1/1)	(202/202)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	排便回数増加	(11/11)	(41/41)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	パニック発作	(73/73)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(103/103)	(163/163)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(134/134)	(198/198)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上腹部痛	(198/198)	(199/199)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-256-1001	43/F/Asian	Placebo	鼻漏	(28/-86)	(36/-78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	細菌性肺炎	(134/21)	(156/43)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(148/35)	(153/40)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(164/51)	(184/71)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	真菌性肛門感染	(213/100)	(219/106)	Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺炎	(213/100)	(225/112)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(221/108)	(229/116)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-300-1004	48/M/White	30 mg BID	転倒	(167/167)	(167/167)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢損傷	(167/167)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	滑液包炎	(278/278)	(282/282)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-301-1005	55/F/White	Placebo	足関節部骨折	(41/-128)	(106/-63)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節周囲炎	(237/69)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	足関節部骨折	(265/97)	(267/99)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	喉頭炎	(528/360)	(535/367)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(1092/924)	(1096/928)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-421-1003	57/F/White	Placebo	血管浮腫	(46/)	(53/)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	蕁麻疹	(46/)	(53/)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	糖尿病	(49/)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-421-1006	49/M/White	Placebo	急性膵炎	(104/)	(113/)	Mild	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-423-1011	59/F/White	30 mg BID	脱毛症	(31/31)	(198/198)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室炎	(38/38)	(46/46)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	神経過敏	(62/62)	(249/249)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(140/140)	(142/142)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(307/307)	(308/308)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(337/337)	(349/349)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘息	(348/348)	(435/435)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(403/403)	(423/423)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸痛	(428/428)	(439/439)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	サイトメガロウイルス感染	(428/428)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	心電図再分極異常	(431/431)	(722/722)	Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆石症	(434/434)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	びらん性胃炎	(438/438)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	腹痛	(487/487)	(928/928)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(513/513)	(515/515)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(652/652)	(654/654)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(658/658)	(660/660)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(677/677)	(678/678)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(703/703)	(705/705)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(858/858)	(858/858)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	熱傷	(996/996)	(1009/1009)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1038/1038)	(1053/1053)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(1054/1054)	(1061/1061)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(1122/1122)	(1155/1155)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂孔ヘルニア	(1156/1156)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-424-1007	57/F/White	Placebo	頭痛	(14/-99)	(17/-96)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上気道感染	(81/-32)	(91/-22)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(120/8)	(681/569)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(120/8)	(681/569)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心筋虚血	(132/20)	(135/23)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	心筋虚血	(135/23)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	動静脈奇形	(258/146)	(261/149)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上腹部痛	(280/168)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肺動静脈瘻	(531/419)	(539/427)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	中耳炎	(539/427)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(727/615)	(742/630)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋骨格系胸痛	(1132/1020)	(1132/1020)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	口腔咽頭痛	(1132/1020)	(1132/1020)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(1156/1044)	(1163/1051)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-424-1014	43/F/White	Placebo	乾癬性関節症	(64/-50)	(77/-37)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	悪心	(113/-1)	(357/244)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂肪便	(114/1)	(357/244)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮頚部スミア異常	(118/5)	(163/50)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪寒	(166/53)	(174/61)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(357/244)	(375/262)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-424-1016	38/F/White	20 mg BID	上気道感染	(193/78)	(202/87)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(233/118)	(246/131)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬性関節症	(233/118)	(246/131)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-424-1017	50/M/White	30 mg BID	血中コレステロール増加	(1/1)	(546/546)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻閉	(471/471)	(767/767)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(548/548)	(761/761)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻茸	(548/548)	(767/767)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(679/679)	(686/686)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(762/762)	(767/767)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔ポリープ	(762/762)	(767/767)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆嚢炎	(1004/1004)	(1013/1013)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-424-1018	62/F/White		*アレルギー性鼻炎	(-21/-21)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*膣の炎症	(-4/-4)	(6/6)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血腫	(4/4)	(45/45)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬性関節症	(73/73)	(86/86)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-424-1019	56/M/White		*体温上昇	(-15/-15)	(1/1)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*関節腫脹	(-15/-15)	(1/1)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(48/48)	(115/115)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(48/48)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-424-1024	36/M/White		*高コレステロール血症	(-20/-20)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(6/6)	(392/392)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(15/15)	(21/21)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔咽頭痛	(23/23)	(26/26)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻脈	(30/30)	(30/30)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻脈	(197/197)	(197/197)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血圧上昇	(197/197)	(197/197)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脊椎痛	(331/331)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	不安	(378/378)	(955/955)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(378/378)	(955/955)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下腹部痛	(393/393)	(774/774)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(393/393)	(621/621)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻脈	(456/456)	(456/456)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腸憩室	(503/503)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	直腸ポリープ	(503/503)	(503/503)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸の炎症	(517/517)	(774/774)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭部損傷	(548/548)	(548/548)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(637/637)	(645/645)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	意識消失	(642/642)	(642/642)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脛骨骨折	(918/918)	(923/923)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後疼痛	(1016/1016)	(1212/1212)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-424-1027	60/F/White	Placebo	尿路感染	(114/-56)	(170/1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(702/533)	(709/540)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手根管症候群	(744/575)	(875/706)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手根管症候群	(876/707)	(878/709)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中ブドウ糖増加	(910/741)	(1099/930)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-426-1006	33/M/White	Placebo	膀胱炎	(63/-105)	(84/-84)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(184/17)	(189/22)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	急性扁桃炎	(193/26)	(203/36)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肝酵素上昇	(206/39)	(226/59)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	急性扁桃炎	(561/394)	(571/404)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆道仙痛	(911/744)	(911/744)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(1057/890)	(1060/893)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(1061/894)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(1100/933)	(1158/991)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-426-1009	42/M/White	30 mg BID	挫傷	(360/360)	(412/412)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(813/813)	(817/817)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷性頭蓋内出血	(821/821)	(835/835)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳振盪	(821/821)	(835/835)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭部損傷	(821/821)	(835/835)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	くも膜下出血	(821/821)	(824/824)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷性頭蓋内出血	(836/836)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	頭部損傷	(836/836)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	尿路感染	(987/987)	(1009/1009)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	尿路感染	(1088/1088)	(1156/1156)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-426-1010	29/F/White	Placebo	咽頭炎	(28/-140)	(33/-135)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	咽頭炎	(125/-43)	(133/-35)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(326/159)	(398/231)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(387/220)	(420/253)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(625/458)	(742/575)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(796/629)	(1041/874)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	椎間板障害	(1042/875)	(1176/1009)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(1177/1010)	(1184/1017)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板障害	(1185/1018)	(1227/1060)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-426-1012	64/F/White	20 mg BID	気管支炎	(6/6)	(13/13)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	食欲減退	(96/96)	(460/460)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	咽頭炎	(370/370)	(378/378)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	節足動物咬傷	(655/655)	(655/655)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	紅斑	(655/655)	(671/671)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安定狭心症	(908/908)	(911/911)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-426-1013	36/M/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(908/908)	(918/918)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脛骨骨折	(938/938)	(944/944)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脛骨骨折	(945/945)	(1037/1037)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-426-1014	50/M/White	30 mg BID	下痢	(1/1)	(44/44)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(213/213)	(242/242)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(540/540)	(549/549)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯髄炎	(919/919)	(919/919)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	半月板損傷	(1057/1057)	(1058/1058)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-426-1015	59/F/White	20 mg BID	体重減少	(198/198)	(366/366)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大腸ポリープ	(328/328)	(330/330)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(399/399)	(410/410)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(673/673)	(686/686)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(700/700)	(705/705)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血圧上昇	(719/719)	(719/719)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(1033/1033)	(1093/1093)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	糖尿病	(1125/1125)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-004-426-1017	36/M/White	30 mg BID	第一度房室ブロック	(113/113)	(169/169)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心電図 QT 延長	(113/113)	(169/169)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	高血圧	(169/169)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	回転性めまい	(721/721)	(721/721)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	回転性めまい	(989/989)	(1051/1051)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	感音性難聴	(1032/1032)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	緑内障	(1032/1032)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	メニエール病	(1052/1052)	(1063/1063)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	メニエール病	(1064/1064)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	第一度房室ブロック	(1100/1100)		Mild	Not Sus	NC	N	Unknown
PSA-004-427-1002	60/F/White	30 mg BID	気管支炎	(134/28)	(148/42)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(513/407)	(527/421)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	間質性肺疾患	(528/422)	(548/442)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	間質性肺疾患	(624/518)	(628/522)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(716/610)	(724/618)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痛風	(729/623)	(814/708)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(801/695)	(807/701)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-427-1019	35/M/White	30 mg BID	尿路結石	(1155/980)	(1164/989)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路結石	(1164/989)	(1207/1032)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路結石	(1208/1033)	(1209/1034)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路結石	(1210/1035)	(1236/1061)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-427-1021	48/F/White	30 mg BID	上腹部痛	(93/93)	(124/124)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(125/125)	(125/125)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(831/831)	(1008/1008)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	頻脈	(915/915)	(918/918)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	高コレステロール血症	(1093/1093)	(1377/1377)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-427-1029	47/F/White	20 mg BID	上気道感染	(190/190)	(200/200)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	卵巣嚢胞	(363/363)	(560/560)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	月経過多	(394/394)	(560/560)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮平滑筋腫	(419/419)	(558/558)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮ポリープ	(419/419)	(560/560)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮平滑筋腫	(559/559)	(563/563)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(636/636)	(818/818)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(909/909)	(1189/1189)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-470-1001	56/F/White	20 mg BID	高カルシウム血症	(216/216)	(323/323)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	原発性副甲状腺機能亢進症	(267/267)	(323/323)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ビタミン D 欠乏	(267/267)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	良性副甲状腺腫瘍	(320/320)	(321/321)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	痔出血	(447/447)	(447/447)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(531/531)	(531/531)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外耳炎	(890/890)	(897/897)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	耳垢栓塞	(894/894)	(897/897)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外耳炎	(894/894)	(897/897)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	斑状出血	(909/909)	(920/920)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯感染	(1256/1256)	(1260/1260)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-471-1001	64/F/White	Placebo	急性膵炎	(16/-91)	(24/-83)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咽頭炎	(901/795)	(907/801)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	蕁麻疹	(989/883)	(991/885)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-596-1002	54/M/White	Placebo	胆石症	(61/)	(78/)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-678-1001	45/M/White	30 mg BID	胃腸炎	(93/93)	(95/95)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	勃起不全	(183/183)	(273/273)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(214/214)	(243/243)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板突出	(306/306)	(1001/1001)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ビタミン D 欠乏	(343/343)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(420/420)	(427/427)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(442/442)	(445/445)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	偶発的過量投与	(455/455)	(522/522)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上顎炎	(459/459)	(827/827)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(504/504)	(537/537)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(727/727)	(1000/1000)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上顎炎	(762/762)	(1000/1000)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(979/979)	(985/985)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上顎炎	(1001/1001)	(1140/1140)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(1001/1001)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	靭帯捻挫	(1054/1054)	(1140/1140)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1229/1229)	(1256/1256)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯痛	(1261/1261)	(1267/1267)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-678-1002	64/M/White	30 mg BID	単径ヘルニア	(7/7)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	悪心	(7/7)	(11/11)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔咽頭痛	(243/243)	(248/248)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔咽頭痛	(259/259)	(263/263)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(342/342)	(344/344)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯感染	(390/390)	(396/396)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(506/506)	(566/566)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(592/592)	(593/593)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	多発ニューロパチー	(595/595)	(721/721)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	薬疹	(604/604)	(642/642)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-679-1003	65/F/White	30 mg BID	血尿	(169/169)	(170/170)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸炎	(173/173)	(196/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節石灰化	(335/335)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	偶発的過量投与	(359/359)	(359/359)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(530/530)	(530/530)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後疼痛	(530/530)	(537/537)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷性血腫	(530/530)	(531/531)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷性血腫	(532/532)	(535/535)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(703/703)	(703/703)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻脈	(980/980)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	燃え尽き症候群	(1096/1096)	(1125/1125)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-726-1001	77/F/White		*上気道感染	(-35/-147)	(-23/-135)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
			*便秘	(-32/-144)	(-26/-138)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*悪心	(-28/-140)	(-28/-140)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*血中クレアチン増加	(-13/-125)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
			*末梢性浮腫	(-9/-121)	(-1/-113)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*拡張機能障害	(-1/-113)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*三尖弁閉鎖不全症	(-1/-113)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(-1/-113)	(22/-91)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			*血中尿素増加	(-1/-113)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
			*C-反応性蛋白増加	(-1/-113)	(112/-1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			*γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	(-1/-113)	(196/84)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			*葉酸欠乏	(-1/-113)	(357/245)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	そう痒症	(8/-105)	(280/168)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	乾癬	(8/-105)	(127/15)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	血腫除去	(17/-96)	(22/-91)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧クリーゼ	(20/-93)	(127/15)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	高コレステロール血症	(22/-91)	(196/84)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	体重減少	(27/-86)	(112/-1)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	四肢痛	(93/-20)	(441/329)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血圧低下	(114/2)	(127/15)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(118/6)	(127/15)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	C-反応性蛋白増加	(118/6)	(127/15)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	C-反応性蛋白増加	(118/6)	(196/84)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	腹部圧痛	(122/10)	(280/168)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血圧上昇	(139/27)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腱痛	(168/56)	(357/245)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	間擦疹	(182/70)	(280/168)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	夜間頻尿	(262/150)	(886/774)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	間擦疹	(281/169)	(896/784)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬	(347/235)	(378/266)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部膨満	(357/245)	(357/245)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	C-反応性蛋白増加	(357/245)	(674/562)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	骨粗鬆症	(357/245)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	転倒	(368/256)	(368/256)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(384/272)	(384/272)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(523/411)	(557/445)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血圧上昇	(651/539)	(661/549)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血中カリウム増加	(656/544)	(728/616)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(656/544)	(656/544)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮下血腫	(657/545)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	僧帽弁閉鎖不全症	(660/548)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肺動脈弁閉鎖不全症	(660/548)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	C-反応性蛋白増加	(819/707)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	乾癬性関節症	(835/723)	(873/761)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	末梢性浮腫	(872/760)	(899/787)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(872/760)	(922/810)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(872/760)	(899/787)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	多発性関節炎	(874/762)	(896/784)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	びらん性胃炎	(878/766)		Mild	Not Sus	NC	N	Unknown
		20 mg BID	うつ病	(883/771)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(910/798)	(923/811)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血中カリウム増加	(923/811)	(927/815)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-727-1003	61/F/White		*疲労	(-2/-2)		Moderate	Not Sus	NA	N	Unknown
			*体重減少	(-2/-2)		Moderate	Not Sus	NA	N	Unknown
			*第一度房室ブロック	(-1/-1)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	下痢	(1/1)	(4/4)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(5/5)	(8/8)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上腹部痛	(71/71)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*小細胞肺癌	(131/131)		Severe	Sus	NA	Y	Unknown
PSA-004-728-1006	52/F/White	30 mg BID	頭痛	(19/19)	(24/24)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(70/70)	(75/75)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(133/133)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頭痛	(171/171)	(223/223)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(436/436)	(438/438)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(772/772)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節痛	(818/818)	(821/821)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(972/972)	(998/998)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1153/1153)	(1161/1161)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-729-1001	54/M/White	Placebo	高血圧	(1/)	(8/)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	寝汗	(59/)	(90/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	乾癬性関節症	(66/)	(82/)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	悪心	(80/)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	体重増加	(80/)	(86/)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	体重減少	(87/)	(94/)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	コントロール不良の糖尿病	(94/)	(136/)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-773-1003	52/F/White	30 mg BID	骨挫傷	(149/149)	(213/213)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後頚部症候群	(149/149)	(213/213)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(154/154)	(213/213)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(154/154)	(213/213)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(255/255)	(276/276)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(255/255)	(276/276)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体重減少	(369/369)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	歯痛	(403/403)	(408/408)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(714/714)		Moderate	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-806-1007	43/F/White	30 mg BID	肛門膿瘍	(177/177)	(182/182)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肛門膿瘍	(183/183)	(184/184)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肛門膿瘍	(185/185)	(193/193)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔瘻	(525/525)	(598/598)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(611/611)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	緑内障	(611/611)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	高血圧	(1214/1214)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(1256/1256)	(1259/1259)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	耳感染	(1262/1262)	(1275/1275)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-806-1010	56/F/White	30 mg BID	先端巨大症	(560/560)		Mild	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	低血糖症	(607/607)	(874/874)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-806-1014	56/F/White	20 mg BID	尿路感染	(453/453)	(461/461)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(567/567)	(597/597)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(801/801)	(802/802)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(822/822)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	尿路感染	(893/893)	(903/903)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鉄欠乏	(924/924)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	蜂巣炎	(943/943)	(988/988)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-828-1002	63/F/White		*尿路感染	(-4/-4)	(2/2)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	耳不快感	(6/6)	(1089/1089)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(7/7)	(361/361)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体重減少	(27/27)	(277/277)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(105/105)	(111/111)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚色素過剰	(171/171)	(1089/1089)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(262/262)	(268/268)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(453/453)	(914/914)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(494/494)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	不眠症	(494/494)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(524/524)	(529/529)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(563/563)	(567/567)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(592/592)	(597/597)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(614/614)	(619/619)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(635/635)	(711/711)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(757/757)	(778/778)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ビタミン欠乏症	(779/779)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	尿路感染	(816/816)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頻脈	(883/883)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脱毛症	(883/883)	(1089/1089)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	橈骨骨折	(970/970)	(973/973)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尺骨骨折	(970/970)	(973/973)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後疼痛	(974/974)	(1173/1173)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	治癒不良	(1173/1173)	(1179/1179)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚色素過剰	(1194/1194)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	憩室炎	(1202/1202)	(1211/1211)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-891-1001	47/M/White	Placebo	高血圧	(1/-119)	(120/1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	ぶどう膜炎	(5/-115)	(20/-100)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	近視	(7/-113)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	良性前立腺肥大症	(31/-89)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(290/171)	(311/192)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	慢性膵炎	(544/425)	(544/425)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	慢性膵炎	(545/426)	(554/435)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃炎	(548/429)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	膵脂肪変性	(548/429)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脂肪肝	(548/429)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	慢性膵炎	(555/436)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(695/576)	(730/611)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂質異常症	(728/609)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	慢性膵炎	(877/758)	(884/765)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	食道カンジダ症	(884/765)	(890/771)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性膵炎	(885/766)	(890/771)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*高窒素血症	(908/789)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-891-1016	47/M/White	Placebo	白血球減少症	(29/-84)	(43/-70)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	心房細動	(101/-12)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(113/1)	(174/62)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	代謝症候群	(282/170)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	血栓性静脈炎	(377/265)	(380/268)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	丹毒	(381/269)	(390/278)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血栓性静脈炎	(381/269)	(391/279)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-892-1002	41/M/White	30 mg BID	緊張性頭痛	(302/133)	(365/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(422/253)	(429/260)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	肛門ポリープ	(1107/938)	(1117/948)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	骨端症	(1123/954)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-004-892-1004	51/F/White	20 mg BID	緑内障	(79/79)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	高血圧	(94/94)	(1093/1093)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性糸球体腎炎	(109/109)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	腎嚢胞	(109/109)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	骨端症	(284/284)	(288/288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	狭心症	(463/463)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	変形性関節症	(704/704)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	変形性関節症	(704/704)	(1036/1036)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(1037/1037)	(1046/1046)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-892-1005	47/M/White	30 mg BID	指変形	(616/505)	(618/507)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	橈骨骨折	(1088/977)	(1133/1022)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-894-1002	64/F/White	30 mg BID	腎嚢胞	(429/259)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(435/265)	(458/288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	2 型糖尿病	(444/274)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(690/520)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	悪心	(730/560)	(732/562)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(1002/832)	(1019/849)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(1275/1105)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺炎	(1391/1221)	(1404/1234)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性気管支炎	(1404/1234)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-894-1009	38/M/White	20 mg BID	本態性高血圧症	(197/86)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性気管支炎	(364/253)	(369/258)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	十二指腸ポリープ	(687/576)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	裂孔ヘルニア	(687/576)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	乾癬	(763/652)	(772/661)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-937-1004	56/M/White	30 mg BID	不安定狭心症	(1065/945)	(1081/961)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃潰瘍	(1066/946)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	慢性胃炎	(1066/946)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気道感染	(1196/1076)	(1206/1086)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-937-1014	73/F/White	Placebo	脛骨骨折	(51/-116)	(59/-108)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧	(52/-115)	(59/-108)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	脛骨骨折	(60/-107)	(126/-41)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	脛骨骨折	(127/-40)	(130/-37)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧	(127/-40)	(130/-37)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	細菌叢異常症	(128/-39)	(128/-39)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	脛骨骨折	(131/-36)	(144/-23)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(167/1)		Mild	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-004-938-1002	38/F/White	20 mg BID	エンテロウイルス感染	(112/112)	(117/117)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性気道感染	(152/152)	(157/157)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	痔核	(190/190)	(195/195)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	痔核	(260/260)	(262/262)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	骨端症	(279/279)	(282/282)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	貧血	(282/282)	(296/296)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	末梢動脈血栓症	(286/286)	(286/286)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	末梢動脈血栓症	(287/287)	(309/309)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	貧血	(296/296)	(299/299)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	貧血	(299/299)	(373/373)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-938-1005	40/F/White	30 mg BID	ウイルス性気道感染	(67/67)	(70/70)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	大葉性肺炎	(70/70)	(92/92)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	リンパ節症	(131/131)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	縦隔嚢胞	(131/131)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺線維症	(131/131)	(624/624)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(267/267)	(269/269)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆嚢ポリープ	(465/465)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	月経過多	(505/505)	(519/519)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(549/549)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	びらん性胃炎	(556/556)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	子宮頚管炎	(827/827)	(879/879)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮内膜炎	(827/827)	(879/879)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性膵炎	(837/837)	(918/918)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	月経過多	(860/860)	(871/871)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	子宮出血	(872/872)	(879/879)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不整脈	(888/888)	(906/906)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(906/906)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1004/1004)	(1005/1005)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮頚管炎	(1078/1078)	(1090/1090)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-938-1006	65/M/White	20 mg BID	高血圧	(154/154)	(163/163)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(550/550)	(562/562)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(723/723)	(728/728)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	虚血性脳卒中	(811/811)	(825/825)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(1195/1195)	(1214/1214)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-938-1007	44/F/White	30 mg BID	ウイルス性気道感染	(11/11)	(17/17)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(33/33)	(113/113)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(74/74)	(84/84)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(100/100)	(111/111)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	十二指腸炎	(114/114)	(208/208)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(114/114)	(223/223)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	味覚異常	(114/114)	(1229/1229)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尾骨痛	(170/170)	(170/170)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(191/191)	(195/195)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(282/282)	(282/282)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(282/282)	(282/282)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(304/304)	(311/311)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	脂質異常症	(387/387)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	自律神経失調	(387/387)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(431/431)	(438/438)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	十二指腸炎	(460/460)	(584/584)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃炎	(460/460)	(584/584)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(460/460)	(1229/1229)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中毒性ショック症候群	(581/581)	(592/592)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蛇咬傷	(581/581)	(581/581)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	血管浮腫	(581/581)	(592/592)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体位性めまい	(591/591)	(707/707)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(711/711)	(715/715)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹部ヘルニア	(724/724)	(733/733)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	黄色腫症	(746/746)	(1003/1003)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	狭心症	(1109/1109)	(1109/1109)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-939-1005	54/F/White	30 mg BID	心房細動	(60/60)	(70/70)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(61/61)	(70/70)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(175/175)	(220/220)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(184/184)	(191/191)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(215/215)	(220/220)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(223/223)	(227/227)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(228/228)	(231/231)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-004-939-1006	56/F/White	Placebo	慢性胃炎	(1/-112)	(6/-107)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	ウイルス性気道感染	(22/-91)	(35/-78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(309/197)	(328/216)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	変形性関節症	(506/394)	(524/412)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-939-1008	62/M/White	20 mg BID	胆石症	(215/215)	(698/698)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血栓性静脈炎	(291/291)	(335/335)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎嚢胞	(519/519)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腎嚢胞	(519/519)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	冠動脈疾患	(695/695)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	感染性胆嚢炎	(695/695)	(705/705)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆嚢蓄膿	(695/695)	(698/698)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-939-1010	51/F/White	30 mg BID	胃炎	(440/279)	(454/293)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(440/279)	(454/293)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-004-939-1013	63/F/White	Placebo	アレルギー性鼻炎	(155/-14)	(181/13)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻出血	(195/27)	(195/27)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	十二指腸炎	(198/30)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	裂孔ヘルニア	(198/30)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脂肪腫	(198/30)	(287/119)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(198/30)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脂肪腫	(288/120)	(291/123)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乾癬	(386/218)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	徐脈	(1085/917)	(1102/934)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-004-941-1003	54/F/White	Placebo	高血圧	(50/-68)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	腹痛	(59/-59)	(90/-28)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	膀胱炎	(284/167)	(294/177)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(343/226)	(354/237)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧クリーゼ	(358/241)	(358/241)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安定狭心症	(479/362)	(480/363)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安定狭心症	(481/364)	(493/376)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	脂質異常症	(481/364)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	冠動脈硬化症	(493/376)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性心不全	(493/376)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	子宮平滑筋腫	(493/376)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	血管性脳症	(493/376)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	狭心症	(494/377)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-010-5001	56/F/White		*左脚ブロック	(-21/-21)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*右脚ブロック	(-21/-21)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*心電図 QT 延長	(-21/-21)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	うつ病	(190/190)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	心膜炎	(281/281)	(284/284)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ストレス心筋症	(281/281)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	高血圧	(281/281)	(281/281)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-005-011-5002	47/F/White	Placebo	下痢	(3/-110)	(652/540)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(113/1)	(116/4)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(117/5)	(765/653)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(255/143)	(257/145)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(340/228)	(652/540)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(340/228)	(652/540)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(370/258)	(887/775)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	原発性副甲状腺機能亢進症	(646/534)	(709/597)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	良性副甲状腺腫瘍	(646/534)	(709/597)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(709/597)	(709/597)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	水腎症	(748/636)	(884/772)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(748/636)	(875/763)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(880/768)	(887/775)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(881/769)	(887/775)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	水腎症	(885/773)	(887/775)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(905/793)	(1344/1232)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(921/809)	(927/815)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(935/823)	(940/828)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蕁麻疹	(966/854)	(972/860)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(1050/938)	(1050/938)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(1050/938)	(1184/1072)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1263/1151)	(1269/1157)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1332/1220)	(1335/1223)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(1345/1233)	(1357/1245)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(1358/1246)	(1360/1248)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-038-5018	39/M/White	Placebo	上気道感染	(101/-7)	(107/-1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(108/1)	(179/72)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(108/1)	(179/72)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
			*アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(180/73)	(264/157)	Moderate	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(180/73)	(229/122)	Moderate	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-074-5003	70/F/White	20 mg BID	疲労	(655/655)	(658/658)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	錯感覚	(655/655)	(658/658)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	冠動脈閉塞	(658/658)	(661/661)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-077-5001	61/F/White	30 mg BID	悪心	(27/27)	(36/36)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎に伴う頭痛	(27/27)	(36/36)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔不快感	(27/27)	(36/36)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢損傷	(150/150)	(193/193)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(211/211)	(219/219)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(359/359)	(368/368)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(619/619)	(620/620)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(638/638)	(648/648)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹部不快感	(668/668)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	多汗症	(668/668)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	片頭痛	(720/720)	(722/722)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下腹部痛	(800/800)	(801/801)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	直腸出血	(800/800)	(801/801)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(800/800)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(869/869)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-081-5008	54/F/White	20 mg BID	帯状疱疹	(141/141)	(150/150)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(270/270)	(284/284)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	非心臓性胸痛	(353/353)	(355/355)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	過眠症	(364/364)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脳波異常	(414/414)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(624/624)	(634/634)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(713/713)	(715/715)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	顎関節症候群	(898/898)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	歯膿瘍	(1073/1073)	(1099/1099)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(1108/1108)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-103-5009	61/M/White	30 mg BID	皮膚病変	(1093/1093)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆石症	(1278/1278)	(1282/1282)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-103-5015	48/F/White	20 mg BID	尿路感染	(457/289)	(472/304)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(547/379)	(559/391)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高トリグリセリド血症	(547/379)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	大腸炎	(727/559)	(730/562)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	水腎症	(727/559)	(730/562)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	腎結石症	(727/559)	(730/562)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(727/559)	(779/611)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大腸炎	(731/563)	(733/565)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	水腎症	(731/563)	(733/565)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(731/563)	(733/565)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大腸炎	(734/566)	(736/568)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	水腎症	(734/566)	(779/611)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(734/566)	(779/611)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-117-5012	62/M/White	Placebo	上気道感染	(22/-93)	(29/-86)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜炎	(245/131)	(254/140)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外耳炎	(245/131)	(254/140)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	前立腺癌	(299/185)		Mild	Not Sus	NC	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-122-5004	50/F/White	20 mg BID	胃腸炎	(189/189)	(191/191)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	パニック発作	(200/200)	(361/361)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	一過性脳虚血発作	(207/207)	(209/209)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-122-5009	59/M/White	20 mg BID	消化不良	(8/8)	(36/36)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	消化不良	(146/146)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(162/162)	(241/241)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	左脚ブロック	(365/365)	(561/561)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	房室ブロック	(990/990)	(994/994)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心房細動	(1018/1018)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	背部痛	(1159/1159)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	滑液包炎	(1305/1305)	(1330/1330)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-122-5014	57/F/White	30 mg BID	悪心	(1/1)	(7/7)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱炎	(191/191)	(195/195)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肥満	(485/485)	(500/500)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-122-5017	55/M/White	30 mg BID	頭痛	(4/4)	(18/18)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(39/39)	(319/319)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼乾燥	(82/82)	(456/456)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肛門そう痒症	(82/82)	(188/188)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(237/237)	(302/302)	Severe	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(616/616)	(616/616)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ざ瘡	(705/705)	(764/764)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-129-5001	60/M/White	30 mg BID	靱帯捻挫	(630/520)	(652/542)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(664/554)	(675/565)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(676/566)		Mild	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	心房細動	(892/782)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-005-178-5003	67/M/White	Placebo	頚部痛	(13/-100)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	坐骨神経痛	(30/-83)	(410/298)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(208/96)	(219/107)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜充血	(354/242)	(364/252)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	強膜充血	(354/242)	(364/252)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(442/330)	(1261/1149)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中クレアチニン増加	(1001/889)	(1112/1000)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	白内障	(1119/1007)	(1175/1063)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ球数減少	(1184/1072)	(1365/1253)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房粗動	(1365/1253)	(1365/1253)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	右室不全	(1365/1253)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	副腎障害	(1365/1253)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	膠原病性脈管疾患	(1365/1253)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	間質性肺疾患	(1365/1253)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺塞栓症	(1365/1253)	(1365/1253)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	心房粗動	(1366/1254)		Severe	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺塞栓症	(1366/1254)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-201-5004	65/F/White	20 mg BID	上気道感染	(40/40)	(46/46)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部不快感	(119/119)	(143/143)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部膨満	(132/132)	(141/141)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(141/141)	(149/149)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(141/141)	(148/148)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気道感染	(141/141)	(164/164)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	足骨折	(323/323)	(418/418)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	足骨折	(323/323)	(323/323)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(422/422)	(526/526)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	カンピロバクター感染	(422/422)	(505/505)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	そう痒症	(484/484)	(517/517)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-005-201-5005	55/F/White	20 mg BID	てんかん	(19/19)	(22/22)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不眠症	(22/22)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	低カリウム血症	(26/26)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	錯乱状態	(26/26)	(44/44)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	便秘	(41/41)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	関節痛	(164/164)	(178/178)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	背部痛	(164/164)	(178/178)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(164/164)	(178/178)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-218-5003	55/M/White	20 mg BID	悪心	(1/1)	(3/3)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	頭痛	(1/1)	(3/3)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	疲労	(35/35)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	動悸	(77/77)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	消化不良	(77/77)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(99/99)	(104/104)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱炎	(189/189)	(196/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節痛	(191/191)	(202/202)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	狭心症	(280/280)	(280/280)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	四肢痛	(280/280)	(280/280)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	狭心症	(281/281)	(300/300)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	狭心症	(301/301)	(302/302)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	狭心症	(301/301)	(443/443)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿管結石	(336/336)	(426/426)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	血尿	(336/336)	(426/426)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	転倒	(503/503)	(503/503)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋骨格痛	(503/503)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-223-5001	51/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(160/48)	(163/51)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肉離れ	(181/69)	(195/83)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(234/122)	(243/131)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(333/221)	(340/228)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腱炎	(354/242)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	神経痛	(485/373)	(744/632)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	創傷感染	(526/414)	(532/420)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(602/490)	(618/506)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(618/506)	(619/507)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(618/506)	(619/507)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(634/522)	(635/523)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(640/528)	(650/538)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(769/657)	(774/662)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脊髄圧迫	(877/765)	(1351/1239)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(952/840)	(963/851)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(1002/890)	(1013/901)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(1240/1128)	(1241/1129)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(1259/1147)	(1260/1148)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(1338/1226)	(1343/1231)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	肺炎	(1360/1248)		Mild	Not Sus	INT	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	処置後血腫	(1362/1250)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-223-5002	58/M/White	20 mg BID	下痢	(14/14)	(14/14)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(20/20)	(20/20)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血圧上昇	(28/28)	(199/199)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節痛	(72/72)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	歯膿瘍	(163/163)	(165/165)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うつ病	(272/272)	(974/974)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃腸炎	(538/538)	(571/571)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	半月板変性	(795/795)	(932/932)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	眼出血	(879/879)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	眼出血	(1005/1005)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	鼠径ヘルニア	(1162/1162)	(1261/1261)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	前立腺腫大	(1164/1164)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-233-5007	48/M/White	Placebo	真菌性性器感染	(62/-107)	(115/-54)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格系胸痛	(323/155)	(564/396)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発熱	(846/678)	(846/678)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(846/678)	(855/687)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	多発骨折	(846/678)	(855/687)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿中ケトン体陽性	(846/678)	(846/678)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(846/678)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	蛋白尿	(846/678)	(846/678)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	失神寸前の状態	(849/681)	(849/681)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嚢胞	(869/701)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	歯牙破折	(876/708)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-238-5004	52/M/White	20 mg BID	心室性期外収縮	(367/367)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	心電図 QT 短縮	(367/367)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	発疹	(621/621)	(626/626)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アナフィラキシー反応	(771/771)	(771/771)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-238-5006	46/M/White	20 mg BID	尿路感染	(435/323)	(443/331)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	副鼻腔炎	(630/518)	(641/529)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(680/568)	(790/678)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(943/831)	(947/835)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(947/835)	(962/850)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-318-5001	62/F/White		*体重増加	(-16/-129)	(170/57)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	臍ヘルニア	(221/108)	(327/214)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	臍ヘルニア	(328/215)	(332/219)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼出血	(372/259)	(593/480)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手首関節骨折	(586/473)	(597/484)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(747/634)	(793/680)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(747/634)	(814/701)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(1121/1008)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-318-5007	65/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(168/168)	(196/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	尿路感染	(367/367)	(379/379)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(428/428)	(446/446)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	一過性脳虚血発作	(609/609)	(609/609)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	一過性脳虚血発作	(610/610)	(616/616)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯痛	(900/900)	(904/904)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節痛	(999/999)	(1015/1015)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-322-5003	55/F/White	30 mg BID	裂肛	(231/62)	(738/569)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔出血	(231/62)	(329/160)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(293/124)	(431/262)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(293/124)	(431/262)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭扁桃炎	(321/152)	(335/166)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(516/347)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	裂肛	(739/570)	(742/573)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(739/570)	(741/572)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(828/659)	(945/776)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(844/675)	(913/744)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(880/711)	(881/712)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(882/713)	(886/717)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(884/715)	(890/721)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	十二指腸炎	(912/743)		Moderate	Sus	DWP	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(912/743)		Moderate	Sus	DWP	N	Recovering/ Resolving
PSA-005-322-5004	46/M/White		*乾癬性関節症	(-12/-124)	(977/865)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	うつ病	(356/244)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(384/272)	(394/282)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置後瘻孔	(530/418)	(555/443)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(978/866)	(989/877)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-322-5006	38/M/White	30 mg BID	血中尿酸増加	(282/282)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	単径ヘルニア	(402/402)	(406/406)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	臍ヘルニア	(402/402)	(406/406)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-322-5009	59/M/White	Placebo	糖尿病性壊疽	(13/-99)	(19/-93)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	うつ病	(14/-98)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	白内障	(410/299)	(605/494)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-322-5011	49/M/White	30 mg BID	挫傷	(415/415)	(419/419)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	橈骨骨折	(415/415)	(433/433)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化不良	(432/432)	(637/637)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	橈骨骨折	(434/434)	(436/436)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	橈骨骨折	(437/437)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-005-326-5001	49/F/White		*瘢痕ヘルニア	(-25/-185)	(118/-43)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	瘢痕ヘルニア	(119/-42)	(123/-38)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	閉経後出血	(176/16)	(351/191)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	閉経後出血	(352/192)	(352/192)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	臍ヘルニア	(519/359)	(529/369)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不正子宮出血	(519/359)	(529/369)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	臍ヘルニア	(793/633)	(867/707)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	臍ヘルニア	(868/708)	(872/712)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	節足動物咬傷	(996/836)	(1010/850)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-354-5003	60/M/White	30 mg BID	陰嚢痛	(72/72)	(911/911)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(140/140)	(145/145)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(164/164)	(757/757)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	齲歯	(356/356)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	筋骨格系胸痛	(446/446)	(526/526)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼠径ヘルニア	(456/456)	(866/866)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼠径ヘルニア	(867/867)	(870/870)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1243/1243)	(1245/1245)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(1345/1345)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-005-388-5002	34/M/White	30 mg BID	乾癬	(661/661)	(675/675)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(676/676)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	梅毒	(1123/1123)	(1184/1184)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-388-5007	44/M/White	30 mg BID	副鼻腔炎	(281/281)	(284/284)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	縦隔リンパ節腫脹	(736/736)	(963/963)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	縦隔リンパ節腫脹	(964/964)	(964/964)	Mild	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	縦隔リンパ節腫脹	(965/965)	(1112/1112)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	縦隔リンパ節腫脹	(1113/1113)	(1115/1115)	Mild	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	縦隔リンパ節腫脹	(1116/1116)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	乾癬	(1132/1132)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSA-005-388-5008	45/F/White	Placebo	月経過多	(8/-106)	(26/-88)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	子宮内膜増殖症	(35/-79)	(36/-78)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	乾癬	(41/-73)	(170/57)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手根管症候群	(1171/1058)	(1174/1061)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-389-5003	39/F/White	30 mg BID	急性腎盂腎炎	(107/107)	(114/114)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(116/116)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-404-5001	40/F/White	Placebo	高脂血症	(1/-168)	(70/-99)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	末梢性浮腫	(21/-148)	(192/24)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	消化不良	(441/273)	(539/371)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(458/290)	(462/294)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胃炎	(459/291)	(632/464)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ヘリコバクター感染	(459/291)	(632/464)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	十二指腸炎	(463/295)	(632/464)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(463/295)	(464/296)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆汁うっ滞性黄疸	(463/295)	(467/299)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(465/297)	(635/467)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(636/468)	(638/470)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	術後創感染	(637/469)	(668/500)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-424-5002	46/M/White	20 mg BID	霰粒腫	(288/288)	(515/515)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	椎間板障害	(420/420)	(423/423)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(420/420)	(423/423)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(500/500)	(571/571)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	口腔ヘルペス	(636/636)	(643/643)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	口腔ヘルペス	(721/721)	(727/727)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(776/776)	(794/794)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(819/819)	(819/819)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻茸	(1057/1057)	(1131/1131)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻茸	(1191/1191)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-427-5004	36/F/White	30 mg BID	胆嚢炎	(131/22)	(134/25)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(365/256)	(822/713)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(823/714)	(1012/903)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(1013/904)	(1172/1063)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	貧血	(1173/1064)	(1274/1165)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	貧血	(1275/1166)		Moderate	Not Sus	NC	N	Unknown
PSA-005-427-5011	55/M/White	30 mg BID	心電図 QT 延長	(110/1)	(144/35)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	一過性脳虚血発作	(1181/1072)	(1186/1077)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-427-5012	53/F/White	30 mg BID	上気道感染	(151/151)	(157/157)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(551/551)	(553/553)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳癌	(1042/1042)	(1056/1056)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳癌	(1057/1057)	(1059/1059)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳癌	(1060/1060)	(1083/1083)	Severe	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(1070/1070)	(1072/1072)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(1073/1073)	(1076/1076)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	乳癌	(1084/1084)	(1085/1085)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(1086/1086)	(1093/1093)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(1086/1086)	(1093/1093)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳癌	(1086/1086)		Severe	Not Sus	NA	N	Unknown
		30 mg BID	白血球減少症	(1090/1090)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
PSA-005-427-5016	53/M/White	30 mg BID	頭痛	(469/357)	(589/477)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(495/383)	(712/600)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(587/475)	(857/745)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	高脂血症	(792/680)		Moderate	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	冠動脈疾患	(858/746)	(860/748)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(861/749)	(912/800)	Severe	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*冠動脈疾患	(913/801)	(938/826)	Severe	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*空腹時血中ブドウ糖不良	(938/826)		Mild	Sus	NA	N	Unknown
			*冠動脈疾患	(939/827)		Severe	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-427-5023	39/F/White	30 mg BID	腹痛	(528/528)	(546/546)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	食欲減退	(528/528)	(546/546)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮頚部癌第 0 期	(926/926)	(943/943)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-440-5001	50/F/White	20 mg BID	鼻咽頭炎	(187/187)	(190/190)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯肉炎	(344/344)	(358/358)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(439/439)	(442/442)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(492/492)	(651/651)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	回転性めまい	(1307/1307)	(1315/1315)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSA-005-440-5002	43/M/White	20 mg BID	高血圧	(197/197)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	不安定狭心症	(222/222)	(225/225)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス感染	(726/726)	(733/733)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	関節損傷	(1183/1183)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-444-5002	55/F/White		*血小板数増加	(-27/)		Severe	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
			*白血球数増加	(-27/)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
		Placebo	喀血	(17/)	(17/)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-447-5001	47/F/White	20 mg BID	膀胱炎	(77/77)	(81/81)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(507/507)	(509/509)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(702/702)	(718/718)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	中枢神経系に起因する回転性めまい	(1093/1093)	(1099/1099)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-447-5004	46/F/White	20 mg BID	膀胱炎	(636/523)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	尿管結石	(678/565)	(681/568)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(762/649)	(766/653)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-448-5006	58/M/White	30 mg BID	過敏性腸症候群	(336/336)	(339/339)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂肪肝	(336/336)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	慢性胃炎	(337/337)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	不安	(725/725)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-448-5012	52/F/White	20 mg BID	悪心	(3/3)	(29/29)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(3/3)	(7/7)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯周炎	(150/150)	(186/186)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁桃炎	(167/167)	(170/170)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	上腹部痛	(419/419)	(643/643)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(419/419)	(643/643)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	子宮内膜萎縮	(420/420)	(422/422)	Moderate	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	急性扁桃炎	(637/637)	(641/641)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血小板増加症	(909/909)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(911/911)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	急性扁桃炎	(957/957)	(964/964)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-531-5001	61/M/White		*血中コレステロール増加	(-14/-189)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	口内乾燥	(4/-172)	(47/-129)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	湿性咳嗽	(6/-170)	(11/-165)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	腹部膨満	(8/-168)	(43/-133)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	湿性咳嗽	(88/-88)	(100/-76)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	湿性咳嗽	(172/-4)	(182/7)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	そう痒症	(196/21)	(224/49)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚腫脹	(196/21)	(224/49)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(201/26)	(208/33)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	湿性咳嗽	(280/105)	(288/113)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(339/164)	(345/170)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(358/183)	(365/190)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下気道感染	(380/205)	(399/224)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	(399/224)	(402/227)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	(403/228)	(410/235)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	爪甲離床症	(435/260)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	筋骨格痛	(455/280)	(553/378)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(522/347)	(537/362)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	四肢痛	(565/390)	(654/479)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(593/418)	(598/423)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(607/432)	(613/438)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(685/510)	(692/517)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部不快感	(714/539)	(745/570)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	筋骨格痛	(798/623)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(807/632)	(813/638)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	肺扁平上皮癌	(913/738)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	呼吸困難	(914/739)	(923/748)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*弾発指	(952/777)	(952/777)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*呼吸困難	(952/777)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-758-5001	54/F/White		*インフルエンザ	(-21/-21)	(-11/-11)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	皮膚病変	(116/116)	(160/160)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	眼瞼紅斑	(132/132)	(160/160)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ様疾患	(148/148)	(149/149)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ様疾患	(154/154)	(155/155)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カリウム血症	(167/167)	(281/281)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低マグネシウム血症	(167/167)	(306/306)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	感染性皮膚嚢腫	(200/200)	(207/207)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ様疾患	(246/246)	(253/253)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カリウム血症	(281/281)	(312/312)	Severe	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(306/306)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	低カルシウム血症	(307/307)	(332/332)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低マグネシウム血症	(307/307)	(338/338)	Severe	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カルシウム血症	(333/333)	(340/340)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	低カリウム血症	(333/333)	(339/339)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-758-5005	77/M/White	Placebo	紅斑性皮疹	(26/-147)	(59/-114)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	皮膚真菌感染	(65/-108)	(79/-94)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	嘔吐	(75/-98)	(75/-98)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	嘔吐	(78/-95)	(78/-95)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	口内炎	(83/-90)	(88/-85)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	嘔吐	(110/-63)	(110/-63)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	頚動脈硬化症	(146/-27)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆道仙痛	(178/6)	(178/6)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆石症	(181/9)	(213/41)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂肪肝	(181/9)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(181/9)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(181/9)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆嚢蓄膿	(209/37)	(215/43)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	悪心	(310/138)	(311/139)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(310/138)	(311/139)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-875-5007	49/F/White		*下痢	(-4/-4)	(-3/-3)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*嘔吐	(-4/-4)	(-3/-3)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*血小板減少症	(-3/-3)	(7/7)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	リンパ球減少症	(26/26)	(55/55)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血小板減少症	(26/26)	(55/55)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	アルコール中毒	(100/100)	(100/100)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	多発性外傷	(100/100)	(115/115)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	交通事故	(100/100)	(100/100)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	多発性外傷	(116/116)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSA-005-875-5008	64/F/White	20 mg BID	子宮平滑筋腫	(41/41)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(70/70)	(91/91)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻炎	(74/74)	(77/77)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	声帯の炎症	(77/77)	(100/100)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂孔ヘルニア	(175/175)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肝嚢胞	(175/175)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	変形性脊椎症	(175/175)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肝臓血管腫	(175/175)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	肺気腫	(175/175)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(284/284)	(293/293)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	急性心筋梗塞	(296/296)	(301/301)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(545/545)	(562/562)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧性心疾患	(580/580)	(580/580)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	神経痛	(580/580)	(580/580)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脊椎痛	(632/632)	(635/635)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脊椎痛	(636/636)	(639/639)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(639/639)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(639/639)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	尿路感染	(819/819)	(910/910)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-875-5009	61/M/White	30 mg BID	錯感覚	(1/1)	(48/48)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(459/459)	(507/507)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-875-5010	40/M/White	Placebo	乾癬性関節症	(109/-1)	(186/77)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯周炎	(147/38)	(180/71)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	扁桃障害	(173/64)		Mild	Not Sus	NA	N	Unknown
			*気管支炎	(180/71)	(192/83)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-875-5013	52/F/White	30 mg BID	うつ病	(53/53)	(873/873)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス感染	(265/265)	(281/281)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(335/335)	(477/477)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻尿	(356/356)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(416/416)	(427/427)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(418/418)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腸ヘルニア	(696/696)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	膀胱瘤	(696/696)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	膣脱	(696/696)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	瘢痕	(696/696)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(815/815)	(994/994)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	深部静脈血栓症	(878/878)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	心房細動	(1034/1034)	(1035/1035)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房粗動	(1034/1034)	(1035/1035)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-908-5007	46/M/White	20 mg BID	高血圧	(110/110)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	冠動脈疾患	(176/176)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	冠動脈疾患	(183/183)	(190/190)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	脛骨骨折	(321/321)	(352/352)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	気道感染	(610/610)	(616/616)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-914-5001	44/F/White	20 mg BID	びらん性胃炎	(40/40)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(40/40)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性扁桃炎	(52/52)	(108/108)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	慢性扁桃炎	(109/109)	(110/110)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	乳頭腫	(109/109)	(109/109)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-914-5003	62/M/White	Placebo	気管支炎	(101/-68)	(105/-64)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	第二度房室ブロック	(233/65)	(238/70)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うっ血性心不全	(233/65)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧性心筋症	(233/65)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	心筋虚血	(233/65)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(233/65)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(722/554)	(727/559)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-914-5008	49/F/White		*脂質異常症	(-10/-126)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	背部痛	(204/88)	(212/96)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	静脈瘤	(315/199)	(318/202)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSA-005-941-5011	64/F/White	20 mg BID	高血圧クリーゼ	(11/11)	(11/11)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	網膜静脈血栓症	(240/240)	(256/256)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	2 型糖尿病	(368/368)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	咳嗽	(496/496)	(507/507)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	急性腎盂腎炎	(1005/1005)	(1016/1016)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-941-5013	34/F/White	20 mg BID	咳嗽	(114/114)	(205/205)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	喘息	(298/298)	(380/380)	Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	喘息	(381/381)	(394/394)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	頻脈	(386/386)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	喘息	(395/395)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	インフルエンザ	(1008/1008)	(1015/1015)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSA-005-953-5002	27/F/White	30 mg BID	甲状腺腫	(345/177)	(456/288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	ウイルス性気道感染	(355/187)	(370/202)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(456/288)	(464/296)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(748/580)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-001-002-0022	59/M/	20 mg QD	上気道感染	(12/12)	(18/18)	Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg QD	刺創	(54/54)	(58/58)	Moderate	Not Sus	NA	Y	
PSOR-003-001-0006	38/F/White	Placebo	頭痛	(1/)	(21/)	Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	鼻咽頭炎	(12/)	(35/)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	頭痛	(22/)	(112/)	Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	鼻咽頭炎	(47/)	(60/)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	妊娠反応陽性	(58/)	(85/)		Not Sus	DWP	Y	
		Placebo	鼻咽頭炎	(60/)	(71/)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		Placebo	腹痛	(71/)	(83/)	Moderate	Not Sus	NA	N	
		Placebo	気管支炎	(72/)	(83/)	Mild	Not Sus	NA	N	
		Placebo	副鼻腔炎	(72/)	(80/)	Mild	Not Sus	NA	N	
		Placebo	尿路感染	(73/)	(80/)	Mild	Not Sus	NA	N	
PSOR-003-011-0001	53/M/White	20 mg BID	乾癬	(99/99)	(131/131)	Mild	Not Sus	NA	Y	
PSOR-003-017-0002	47/F/White	Placebo	不正子宮出血	(2/)	(13/)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	鼻咽頭炎	(12/)	(16/)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	頭痛	(13/)		Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	急性扁桃炎	(17/)	(23/)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	眼瞼湿疹	(24/)	(55/)	Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	乾癬	(64/)	(84/)	Moderate	Not Sus	NA	Y	
PSOR-003-021-0012	32/M/White	20 mg QD	靱帯断裂	(17/17)	(74/74)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg QD	靱帯断裂	(75/75)	(83/83)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	
		20 mg QD	半月板損傷	(75/75)	(83/83)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	
PSOR-003-025-0002	38/M/White	Placebo	リハビリテーション療法	(53/)	(74/)	Mild	Not Sus	NC	Y	
PSOR-003-027-0008	51/M/White	Placebo	アルコールに関連する問題	(91/)	(91/)	Severe	Not Sus	NA	Y	
PSOR-003-035-0010	63/F/White	Placebo	不眠症	(10/)	(17/)	Severe	Sus	DWP	N	
		Placebo	パニック発作	(10/)	(17/)	Severe	Sus	DWP	Y	
		Placebo	多汗症	(10/)	(17/)	Severe	Sus	DWP	N	
PSOR-004-002-0009	48/M/White		*鼻咽頭炎	(-4/-4)	(-1/-1)	Mild	Not Sus	NA	N	
		20 mg BID	疲労	(60/60)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	関節痛	(86/86)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	関節痛	(86/86)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	不整脈	(140/140)	(140/140)	Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	高血圧性心筋症	(140/140)	(140/140)	Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	心筋梗塞	(140/140)	(140/140)	Severe	Not Sus	NC	Y	
PSOR-005-002-1006	50/F/White	30 mg BID	歯膿瘍	(5/5)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	緊張性頭痛	(10/10)		Moderate	Not Sus	INT	N	
		30 mg BID	肝機能検査異常	(53/53)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	上気道感染	(109/109)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	喘息	(276/276)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	喘息	(330/330)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	喘息	(339/339)		Severe	Not Sus	NA	Y	
		30 mg BID	不安	(340/340)		Moderate	Not Sus	NA	N	
PSOR-005-002-1037	65/M/White	10 mg BID	上気道感染	(41/41)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	末梢腫脹	(197/197)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	眼圧上昇	(450/450)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	日光角化症	(525/525)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	四肢損傷	(556/556)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	気管支炎	(573/573)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	日光角化症	(911/911)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	気管支炎	(1070/1070)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	皮膚有棘細胞癌	(1099/1099)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		10 mg BID	慢性気管支炎	(1358/1358)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	気管支炎	(1360/1360)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		10 mg BID	末梢性浮腫	(1360/1360)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1369/1369)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		10 mg BID	慢性気管支炎	(1378/1378)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	日光角化症	(1546/1546)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	皮膚有棘細胞癌	(1546/1546)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		10 mg BID	皮膚有棘細胞癌	(1546/1546)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		10 mg BID	上気道感染	(1623/1623)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1831/1831)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		10 mg BID	限局性感染	(1928/1928)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	裂傷	(1928/1928)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	末梢性浮腫	(2024/2024)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	鼡径ヘルニア	(2074/2074)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	カンジダ感染	(2102/2102)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	湿性咳嗽	(2154/2154)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	シュードモナス菌性肺炎	(2162/2162)		Moderate	Not Sus	NC	N	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		10 mg BID	丘疹	(2199/2199)		Mild	Not Sus	NA	N	
PSOR-005-003-1037	53/M/White	Placebo	四肢痛	(18/-97)		Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	四肢痛	(18/-97)		Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	便秘	(23/-92)		Mild	Sus	NC	N	
		Placebo	副鼻腔炎	(84/-31)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(531/417)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	狭心症	(531/417)		Severe	Not Sus	INT	Y	
		20 mg BID	不安	(541/427)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	左脚ブロック	(705/591)		Moderate	Not Sus	NC	N	
PSOR-005-006-1003	52/M/White	Placebo	鼻咽頭炎	(11/-102)		Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	四肢痛	(14/-99)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		Placebo	肉離れ	(21/-92)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		Placebo	動悸	(37/-76)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	倦怠感	(138/26)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	悪心	(138/26)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	肉離れ	(146/34)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	前立腺癌	(148/36)		Severe	Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-008-1004	68/M/White	30 mg BID	鼻咽頭炎	(200/83)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(283/166)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	下痢	(882/765)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	足関節部骨折	(2130/2013)		Moderate	Not Sus	NC	Y	
		30 mg BID	骨減少症	(2133/2016)		Mild	Not Sus	NA	N	
PSOR-005-018-1003	39/M/White	20 mg BID	上気道感染	(10/10)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	耳垢栓塞	(114/114)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	上気道感染	(270/270)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	上気道感染	(329/329)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	靭帯捻挫	(351/351)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	頚部痛	(374/374)		Mild	Not Sus	NA	N	
		20 mg BID	浮動性めまい	(383/383)		Moderate	Not Sus	NA	N	
			*血管芽腫	(395/395)		Severe	Not Sus	NA	Y	
PSOR-005-030-1011	59/M/White	10 mg BID	顎膿瘍	(23/23)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	咳嗽	(28/28)		Moderate	Sus	NC	N	
		10 mg BID	血腫	(110/110)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	斑状出血	(125/125)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	斑状出血	(165/165)		Moderate	Not Sus	NC	N	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		10 mg BID	胃食道逆流性疾患	(260/260)		Mild	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	H1N1 インフルエンザ	(302/302)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		10 mg BID	筋肉内出血	(347/347)		Severe	Not Sus	NC	Y	
PSOR-005-035-1003	58/M/White	30 mg BID	血沈亢進	(1/1)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	回転性めまい	(35/35)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	前立腺癌	(58/58)		Severe	Not Sus	DWP	Y	
			*尿道痙攣	(159/159)		Mild	Not Sus	NC	N	
PSOR-005-035-1012	59/M/American Indian Or Alaska Native		*無気肺	(-21/-21)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*肺過膨脹	(-21/-21)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*末梢性ニューロパチー	(-15/-15)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*抗核抗体増加	(-4/-4)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*血中トリグリセリド増加	(-4/-4)		Mild	Not Sus	NA	N	
		30 mg BID	蛋白尿	(1/1)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	頭位性回転性めまい	(7/7)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	上気道感染	(36/36)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	心筋梗塞	(51/51)		Severe	Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-035-1016	40/M/White	20 mg BID	血沈亢進	(1/1)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	糖尿	(3/3)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	蜂巣炎	(6/6)		Severe	Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-038-1014	39/M/White	Placebo	視力低下	(19/-92)		Mild	Not Sus	NC	N	
		Placebo	副鼻腔炎	(91/-20)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	膵炎	(192/82)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-038-1026	41/M/White	20 mg BID	挫傷	(252/252)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	コンパートメント症候群	(288/288)		Moderate	Not Sus	INT	Y	
		20 mg BID	脛骨骨折	(288/288)		Moderate	Not Sus	INT	Y	
		20 mg BID	半月板損傷	(288/288)		Moderate	Not Sus	INT	Y	
PSOR-005-038-1048	65/M/White	30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(83/83)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(160/160)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	大動脈瘤	(441/441)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	肉離れ	(441/441)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(1025/1025)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	肺炎	(1035/1035)		Severe	Not Sus	DWP	Y	
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1035/1035)		Mild	Not Sus	DWP	N	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	蓄膿	(1035/1035)		Moderate	Not Sus	DWP	N	
		30 mg BID	心房粗動	(1036/1036)		Mild	Not Sus	DWP	N	
		30 mg BID	2 型糖尿病	(1036/1036)		Mild	Not Sus	DWP	N	
PSOR-005-040-1004	22/M/White		*難聴	(-2/-2)		Mild	Not Sus	NA	N	
		20 mg BID	末梢性浮腫	(1/1)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	悪心	(2/2)		Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	ウイルス感染	(8/8)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	上気道感染	(22/22)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	胃食道逆流性疾患	(23/23)		Mild	Sus	NC	N	
		20 mg BID	乾癬	(44/44)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	
		20 mg BID	上気道感染	(72/72)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*薬物性肝障害	(85/85)		Mild	Not Sus	NA	N	
			*血沈亢進	(85/85)		Mild	Not Sus	NA	N	
PSOR-005-040-1014	57/M/White	20 mg BID	高インスリン血症	(8/8)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	血中クレアチニン増加	(8/8)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	膿痂疹	(9/9)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	過敏症	(49/49)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	洞性徐脈	(57/57)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	筋肉痛	(84/84)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	血尿	(113/113)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	蛋白尿	(120/120)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	脂漏性角化症	(120/120)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	血尿	(197/197)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	ストレス	(262/262)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	変形性関節症	(283/283)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	坐骨神経痛	(297/297)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	筋骨格系胸痛	(306/306)		Moderate	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	関節痛	(308/308)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	悪心	(309/309)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	血沈亢進	(365/365)		Mild	Not Sus	NA	N	
PSOR-005-040-1022	65/M/White	20 mg BID	リンパ節症	(57/57)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	リンパ節症	(97/97)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	体重減少	(153/153)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯痛	(269/269)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯膿瘍	(281/281)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	上気道感染	(281/281)		Mild	Not Sus	NC	N	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	足部白癬	(312/312)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	齲歯	(419/419)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	臍ヘルニア	(678/678)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	変形性関節症	(706/706)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	胃腸炎	(996/996)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	滑液包炎	(1192/1192)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1711/1711)		Mild	Not Sus	NA	N	
		20 mg BID	乾癬	(1713/1713)		Moderate	Sus	NA	N	
		20 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1733/1733)		Severe	Not Sus	NA	Y	
		20 mg BID	末梢腫脹	(1733/1733)		Severe	Not Sus	NA	Y	
PSOR-005-040-1023	50/M/White	20 mg BID	メラノサイト性母斑	(169/57)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	高血圧	(253/141)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(274/162)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	裂傷	(308/196)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	精巣上体炎	(494/382)		Severe	Sus	NC	Y	
		20 mg BID	皮膚乳頭腫	(694/582)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯痛	(699/587)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	頭痛	(702/590)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	高血圧	(702/590)		Severe	Not Sus	NC	Y	
		20 mg BID	皮膚乳頭腫	(792/680)		Mild	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯膿瘍	(900/788)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯痛	(1379/1267)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	歯痛	(1463/1351)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		20 mg BID	メラノサイト性母斑	(1466/1354)		Mild	Not Sus	NC	N	
PSOR-005-041-1005	28/F/White	30 mg BID	妊娠	(1/1)			Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-041-1028	22/F/White	30 mg BID	妊娠	(102/102)			Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-042-1016	39/M/White	Placebo	歯感染	(25/)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		Placebo	薬疹	(30/)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	
PSOR-005-042-1019	63/M/White	Placebo	突然死	(84/)		Severe	Not Sus	NC	Y	
PSOR-005-042-1022	62/M/White	30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(166/166)		Mild	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	高血圧	(887/887)		Moderate	Not Sus	NC	N	
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(1637/1637)		Moderate	Not Sus	INT	Y	
PSOR-005-043-1003	44/F/White	20 mg BID	腎結石症	(107/107)		Severe	Not Sus	NC	Y	

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-002-1011	51/M/White	30 mg BID	中耳炎	(3/3)	(8/8)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(60/60)	(61/61)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蕁麻疹	(60/60)	(60/60)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	起立性低血圧	(60/60)	(63/63)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	靱帯捻挫	(61/61)	(81/81)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	接触性皮膚炎	(98/98)	(112/112)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-004-1002	63/M/White	30 mg BID	咳嗽	(194/194)	(207/207)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘鳴	(196/196)	(227/227)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	メレナ	(299/299)	(797/797)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻尿	(771/771)	(845/845)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸ポリープ	(905/905)	(905/905)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(1309/1309)	(1313/1313)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(1313/1313)	(1314/1314)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(1314/1314)	(1316/1316)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋梗塞	(1314/1314)	(1319/1319)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(1315/1315)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚動脈疾患	(1315/1315)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	切開部位痛	(1319/1319)	(1328/1328)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(1319/1319)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	失神寸前の状態	(1320/1320)	(1323/1323)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格系胸痛	(1431/1431)	(1433/1433)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性心筋梗塞	(1436/1436)	(1436/1436)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	不安定狭心症	(1436/1436)	(1459/1459)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈再狭窄	(1436/1436)	(1459/1459)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-004-1020	61/F/White	30 mg BID	腎不全	(232/121)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	接触性皮膚炎	(458/347)	(556/445)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(550/439)	(556/445)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(550/439)	(560/449)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(553/442)	(553/442)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿病	(556/445)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	うつ病	(609/498)	(649/538)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(725/614)	(730/619)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹部圧痛	(821/710)	(837/726)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(821/710)	(826/715)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(891/780)	(903/792)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(967/856)	(980/869)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	坐骨神経痛	(1065/954)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(1114/1003)	(1123/1012)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(1114/1003)	(1123/1012)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(1114/1003)	(1123/1012)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(1118/1007)	(1128/1017)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1118/1007)	(1125/1014)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱水	(1118/1007)	(1118/1007)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	小腸閉塞	(1120/1009)	(1126/1015)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	脱水	(1120/1009)	(1120/1009)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃排出不全	(1121/1010)	(1126/1015)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	コントロール不良の糖尿病	(1122/1011)	(1126/1015)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低カリウム血症	(1123/1012)	(1126/1015)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(1124/1013)	(1125/1014)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(1124/1013)	(1125/1014)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(1128/1017)	(1139/1028)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低カリウム血症	(1128/1017)	(1130/1019)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋力低下	(1128/1017)	(1134/1023)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(1128/1017)	(1134/1023)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鉄欠乏性貧血	(1130/1019)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	口腔カンジダ症	(1131/1020)	(1131/1020)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔カンジダ症	(1134/1023)	(1176/1065)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	クロストリジウム感染	(1145/1034)	(1155/1044)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-005-1001	50/M/White	30 mg BID	下痢	(1/1)	(32/32)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(49/49)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(204/204)	(210/210)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(205/205)	(210/210)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈狭窄	(205/205)	(210/210)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	無気肺	(205/205)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高血圧	(205/205)	(239/239)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高脂血症	(207/207)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	甲状腺機能低下症	(210/210)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-005-1014	44/M/White	30 mg BID	腹部不快感	(9/9)	(46/46)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(9/9)	(46/46)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(84/84)	(128/128)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂傷	(332/332)	(332/332)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性心筋梗塞	(359/359)	(361/361)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(359/359)	(361/361)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘鳴	(366/366)	(476/476)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-005-1015	58/F/White	Placebo	尿路感染	(84/-32)	(100/-16)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(189/74)	(189/74)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(239/124)	(240/125)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(246/131)	(250/135)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-005-1016	70/M/White	30 mg BID	乾癬性関節症	(133/133)	(140/140)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	第 7 脳神経麻痺	(167/167)	(197/197)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格硬直	(319/319)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(526/526)	(564/564)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(565/565)	(567/567)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	前立腺炎	(837/837)	(915/915)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	爪真菌症	(972/972)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	背部痛	(1088/1088)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(1091/1091)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	鼠径ヘルニア	(1248/1248)	(1248/1248)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-005-1018	35/F/White	30 mg BID	下痢	(3/3)	(55/55)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻漏	(145/145)	(148/148)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	くしゃみ	(145/145)	(148/148)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(163/163)		Moderate	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	異常体重減少	(168/168)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*膵嚢胞	(218/218)	(221/221)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*肋骨骨折	(220/220)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-008-1001	73/M/White	30 mg BID	日光角化症	(82/82)	(82/82)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(82/82)	(82/82)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(82/82)	(82/82)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(82/82)	(82/82)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭位性回転性めまい	(159/159)	(284/284)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(173/173)	(173/173)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(173/173)	(173/173)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘマトクリット増加	(194/194)	(341/341)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘモグロビン増加	(194/194)	(341/341)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(194/194)	(194/194)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(194/194)	(194/194)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	耳鳴	(388/388)	(572/572)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板変性症	(392/392)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脊柱管狭窄症	(419/419)	(482/482)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎嚢胞	(419/419)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	処置による疼痛	(482/482)	(581/581)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置による疼痛	(515/515)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	筋力低下	(515/515)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	上気道感染	(626/626)	(644/644)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(638/638)	(643/643)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(809/809)	(853/853)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	扁平上皮癌	(859/859)	(859/859)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	術後創感染	(866/866)	(890/890)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	クローン病	(1214/1214)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	悪性黒色腫	(1275/1275)		Severe	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-008-1002	41/M/White	30 mg BID	胃腸炎	(1/1)	(7/7)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(157/157)	(162/162)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(255/255)	(267/267)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	性機能不全	(255/255)	(315/315)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(410/410)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(786/786)	(826/826)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(980/980)	(985/985)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎盂腎炎	(980/980)	(993/993)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(980/980)		Moderate	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	前立腺結石	(980/980)		Moderate	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(1093/1093)	(1093/1093)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-010-1014	55/M/White	Placebo	下痢	(2/-111)	(293/181)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下腹部痛	(254/142)	(298/186)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血便排泄	(254/142)	(298/186)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
			*直腸Ｓ状結腸癌	(288/176)	(588/476)	Severe	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-011-1006	48/F/White	30 mg BID	悪心	(2/2)	(56/56)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(26/26)	(26/26)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(26/26)	(33/33)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(51/51)	(59/59)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳癌	(179/179)	(225/225)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-012-1002	58/M/White	Placebo	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(1/)	(84/)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(1/)	(84/)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	細菌検査陽性	(24/)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	尿異常	(24/)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	腹部不快感	(40/)	(50/)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	(50/)	(60/)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	クロストリジウム・ディフィシレ感染	(60/)	(86/)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-014-1001	34/M/White	30 mg BID	腹部膨満	(8/8)	(11/11)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下腹部痛	(8/8)	(11/11)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(8/8)	(11/11)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	放屁	(8/8)	(11/11)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(8/8)	(11/11)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(8/8)	(11/11)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	嘔吐	(9/9)	(9/9)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(9/9)	(95/95)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下腹部痛	(29/29)	(30/30)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(29/29)	(30/30)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(29/29)	(30/30)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(77/77)	(79/79)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下腹部痛	(154/154)	(160/160)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	側腹部痛	(170/170)	(170/170)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(238/238)	(242/242)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(276/276)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	腎結石症	(276/276)		Severe	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	乾癬	(285/285)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-015-1007	35/M/White		*血管穿刺部位血栓	(-22/-22)	(15/15)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*血小板数減少	(-21/-21)	(16/16)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白血球数減少	(1/1)	(16/16)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(195/195)	(195/195)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(195/195)	(210/210)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血尿	(195/195)	(196/196)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白血球減少症	(200/200)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-016-1012	38/F/White	Placebo	心筋梗塞	(1/)	(4/)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	滑液包炎	(3/)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-018-1011	60/M/White	30 mg BID	血中ビリルビン増加	(1/1)	(367/367)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	高血糖	(85/85)	(113/113)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿	(85/85)	(113/113)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(183/183)	(194/194)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(261/261)	(268/268)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	起坐呼吸	(553/553)	(703/703)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(567/567)	(638/638)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嗜眠	(584/584)	(909/909)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(634/634)	(638/638)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(636/636)	(638/638)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	高血圧	(636/636)	(909/909)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋症	(646/646)	(909/909)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(717/717)	(909/909)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(717/717)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺炎	(972/972)	(981/981)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下肢静止不能症候群	(1008/1008)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	片側失明	(1350/1350)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	白内障	(1350/1350)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	悪心	(1364/1364)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	糖尿病	(1369/1369)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	角膜症	(1374/1374)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	メラノーシス	(1374/1374)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-018-1012	50/M/White	30 mg BID	関節炎	(101/101)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腹部圧痛	(109/109)	(115/115)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室炎	(109/109)	(115/115)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室炎	(295/295)	(299/299)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室炎	(296/296)	(299/299)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	精巣上体炎	(309/309)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-025-1009	49/M/White		*狭心症	(-4/-4)	(-3/-3)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*胃食道逆流性疾患	(-4/-4)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*末梢腫脹	(-4/-4)		Moderate	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
			*慢性腎臓病	(-4/-4)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(84/84)	(84/84)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(135/135)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(225/225)	(229/229)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(225/225)	(229/229)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(225/225)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSOR-008-025-1014	28/F/White	Placebo	膣出血	(23/)	(55/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	自殺既遂	(55/)	(55/)	Severe	Not Sus	NA	Y	Fatal
PSOR-008-026-1006	67/F/White	30 mg BID	一過性脳虚血発作	(81/81)	(88/88)	Mild	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-026-1018	47/F/White	Placebo	胆嚢炎	(66/-61)	(74/-53)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	白血球数増加	(66/-61)	(75/-52)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	ヘマトクリット増加	(67/-60)	(75/-52)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	肺炎	(69/-58)	(74/-53)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	血中ビリルビン増加	(70/-57)	(74/-53)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-027-1006	57/M/Black Or African American	30 mg BID	腹部不快感	(113/1)	(133/21)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	偶発的過量投与	(361/249)	(407/295)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中乳酸脱水素酵素増加	(1122/1010)	(1250/1138)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	双極性障害	(1122/1010)	(1162/1050)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	双極性障害	(1163/1051)	(1165/1053)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	双極性障害	(1166/1054)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	末梢性浮腫	(1251/1139)	(1291/1179)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-032-1013	65/M/White	30 mg BID	本態性振戦	(17/17)	(296/296)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂漏性皮膚炎	(198/198)	(295/295)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	パーキンソン病	(296/296)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(303/303)	(313/313)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	基底細胞癌	(338/338)	(359/359)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	毛包炎	(522/522)	(673/673)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肉離れ	(659/659)	(734/734)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脂漏性角化症	(693/693)	(693/693)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(890/890)	(922/922)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頻尿	(963/963)	(1112/1112)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	前立腺癌	(1113/1113)	(1241/1241)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	神経圧迫	(1185/1185)	(1190/1190)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-047-1005	54/F/Black Or African American	Placebo	貧血	(89/)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	肛門扁平上皮癌	(106/)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-048-1003	80/M/White	30 mg BID	無力症	(10/10)	(49/49)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	疲労	(10/10)	(49/49)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(10/10)	(49/49)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	労作性呼吸困難	(10/10)	(48/48)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変色便	(40/40)	(48/48)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	小球性貧血	(48/48)	(50/50)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性心筋梗塞	(48/48)	(58/58)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(48/48)	(48/48)	Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うっ血性心不全	(48/48)	(52/52)	Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化不良	(48/48)	(53/53)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体液貯留	(48/48)	(50/50)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高脂血症	(48/48)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(48/48)	(48/48)	Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(48/48)	(49/49)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心拡大	(49/49)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	椎間板変性症	(49/49)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	側弯症	(49/49)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚動脈狭窄	(49/49)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚動脈狭窄	(49/49)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	心室性期外収縮	(57/57)	(58/58)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-048-1011	72/M/White	Placebo	不眠症	(1/-111)	(1/-111)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鼻咽頭炎	(12/-100)	(16/-96)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	下痢	(22/-90)	(24/-88)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	処置による疼痛	(49/-63)	(79/-33)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(137/26)	(156/45)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	毛包炎	(360/249)	(367/256)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(697/586)	(759/648)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白内障	(697/586)	(729/618)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸痛	(810/699)	(810/699)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(810/699)	(814/703)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(1059/948)	(1067/956)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(1060/949)	(1067/956)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インスリン分泌障害	(1061/950)	(1067/956)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(1065/954)		Mild	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-101-1003	48/M/White	30 mg BID	心室性期外収縮	(1/1)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(8/8)	(22/22)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格硬直	(18/18)	(18/18)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	細菌尿	(31/31)	(39/39)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血尿	(31/31)	(39/39)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(120/120)	(156/156)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(177/177)	(182/182)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘルペス後神経痛	(178/178)	(180/180)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(528/528)	(541/541)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘルペス後神経痛	(528/528)	(533/533)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	直腸出血	(858/858)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	直腸癌	(913/913)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肝病変	(947/947)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	冠動脈硬化症	(977/977)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-101-1014	44/M/Asian	30 mg BID	排便回数増加	(121/8)	(159/46)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(121/8)	(127/14)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(121/8)	(167/54)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(279/166)	(285/172)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性心筋梗塞	(810/697)	(812/699)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	動脈硬化症	(812/699)	(812/699)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-102-1006	38/F/White	30 mg BID	下痢	(1/1)	(19/19)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎に伴う頭痛	(1/1)	(22/22)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(3/3)	(3/3)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(32/32)	(37/37)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足底筋膜炎	(58/58)	(315/315)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不規則月経	(70/70)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鉄欠乏	(93/93)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(153/153)	(163/163)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(180/180)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	卵巣嚢胞	(227/227)	(233/233)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(229/229)	(235/235)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	卵巣嚢胞	(250/250)	(299/299)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	膣出血	(250/250)	(253/253)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-102-1017	55/F/White	30 mg BID	アレルギー性副鼻腔炎	(13/13)	(55/55)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血尿	(142/142)	(295/295)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*上気道感染	(279/279)	(282/282)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*血中クレアチン増加	(295/295)	(342/342)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚腫瘤	(365/365)	(477/477)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血尿	(477/477)	(737/737)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	細菌尿	(640/640)	(820/820)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(904/904)	(1205/1205)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うっ血性心不全	(952/952)	(979/979)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
		30 mg BID	僧帽弁狭窄症	(952/952)	(979/979)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
		30 mg BID	心停止	(979/979)	(979/979)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Fatal
PSOR-008-103-1014	34/F/White	30 mg BID	蕁麻疹	(58/58)	(63/63)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蕁麻疹	(63/63)	(73/73)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(86/86)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-103-1015	68/M/White	30 mg BID	白斑症	(10/10)	(157/157)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(13/13)	(309/309)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	麦粒腫	(14/14)	(126/126)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(40/40)	(98/98)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(110/110)	(159/159)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋梗塞	(216/216)	(216/216)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(332/332)	(335/335)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(358/358)	(368/368)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(400/400)	(491/491)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(538/538)	(669/669)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(715/715)	(767/767)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(791/791)	(799/799)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	流涎過多	(859/859)	(947/947)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1172/1172)	(1186/1186)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-103-1035	69/F/White	30 mg BID	悪心	(1/1)	(64/64)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯膿瘍	(17/17)	(45/45)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯牙破折	(17/17)	(45/45)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(71/71)	(78/78)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(88/88)	(120/120)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(121/121)	(124/124)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(143/143)	(171/171)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱炎	(299/299)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(315/315)	(356/356)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ざ瘡	(398/398)	(523/523)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高コレステロール血症	(497/497)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	接触性皮膚炎	(497/497)	(570/570)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(696/696)	(714/714)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚炎	(878/878)	(944/944)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(1167/1167)	(1186/1186)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(1187/1187)	(1199/1199)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	肋骨骨折	(1543/1543)	(1545/1545)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肋骨骨折	(1546/1546)	(1584/1584)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(1553/1553)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-104-1005	38/M/White	Placebo	インフルエンザ	(16/-93)	(18/-91)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧	(19/-90)	(169/61)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(118/10)	(123/15)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(137/29)	(137/29)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢損傷	(162/54)	(186/78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(337/229)	(829/721)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(396/288)	(627/519)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻出血	(536/428)	(540/432)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(625/517)	(627/519)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(811/703)	(834/726)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-105-1011	69/M/White	Placebo	咽頭炎	(5/-107)	(12/-100)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上気道感染	(86/-26)	(97/-15)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸ポリープ	(419/308)	(459/348)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	軟部組織損傷	(477/366)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(733/622)	(743/632)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳血管発作	(777/666)	(777/666)	Severe	Not Sus	NC	Y	Fatal
PSOR-008-105-1017	73/F/White	30 mg BID	下痢	(3/3)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(33/33)	(92/92)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(118/118)	(135/135)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	*骨減少症	(282/282)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性上気道感染	(409/409)	(426/426)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性気管支炎	(615/615)	(628/628)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯牙破折#	(715/715)	(716/716)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺の良性新生物	(737/737)	(862/862)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺の良性新生物	(863/863)	(864/864)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	軟部組織損傷	(1112/1112)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	大腸ポリープ	(1520/1520)	(1520/1520)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-105-1029	60/M/White	30 mg BID	外耳炎	(49/49)	(56/56)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(99/99)	(719/719)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	本態性振戦	(218/218)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	*帯状疱疹	(278/278)	(291/291)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(358/358)	(389/389)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(416/416)	(426/426)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(518/518)	(524/524)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	2 型糖尿病	(603/603)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	甲状腺腫	(719/719)	(720/720)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	単純ヘルペス	(820/820)	(826/826)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂傷	(873/873)	(880/880)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	単純ヘルペス	(1007/1007)	(1020/1020)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血小板減少症	(1412/1412)		Mild	Not Sus	INT	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-107-1010	45/M/White	30 mg BID	転倒	(185/185)	(185/185)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節炎	(185/185)	(221/221)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(351/351)	(360/360)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高脂血症	(365/365)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(499/499)	(509/509)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(530/530)	(530/530)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼠径ヘルニア	(553/553)	(604/604)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置による疼痛	(604/604)	(607/607)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(776/776)	(784/784)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	股部白癬	(886/886)	(933/933)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(1438/1438)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-107-1011	38/F/White	30 mg BID	上気道感染	(6/6)	(9/9)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(16/16)	(61/61)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	側腹部痛	(62/62)	(213/213)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(107/107)	(114/114)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	サンバーン	(111/111)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(229/229)	(254/254)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*肺炎	(307/307)	(318/318)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*疲労	(338/338)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	季節性アレルギー	(407/407)	(486/486)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(652/652)	(658/658)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	季節性アレルギー	(798/798)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	甲状腺新生物	(893/893)	(1340/1340)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1120/1120)	(1145/1145)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳頭様甲状腺癌	(1254/1254)	(1340/1340)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
			*悪心	(1340/1340)	(1341/1341)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*処置による疼痛	(1340/1340)	(1346/1346)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-108-1006	45/M/White	30 mg BID	鼻咽頭炎	(24/24)	(28/28)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(113/113)	(134/134)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(116/116)	(118/118)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(122/122)	(125/125)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(195/195)	(252/252)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(200/200)	(232/232)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中トリグリセリド増加	(240/240)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-108-1020	41/M/White	30 mg BID	肺炎	(30/30)	(83/83)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(46/46)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-111-1005	52/M/White	30 mg BID	関節摩擦音	(56/56)	(84/84)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(141/141)	(972/972)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(195/195)	(206/206)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(245/245)	(260/260)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂傷	(349/349)	(357/357)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肉離れ	(450/450)	(469/469)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂傷	(541/541)	(556/556)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	爪真菌症	(744/744)	(977/977)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	メラノサイト性母斑	(1164/1164)	(1164/1164)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節脱臼	(1294/1294)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	肋骨骨折	(1294/1294)	(1347/1347)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(1328/1328)	(1341/1341)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-111-1007	70/M/White	30 mg BID	悪心	(2/2)	(251/251)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	疲労	(5/5)	(39/39)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	日光角化症	(323/323)	(335/335)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	敗血症	(430/430)	(442/442)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(430/430)	(442/442)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	黄斑変性	(504/504)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	一過性脳虚血発作	(726/726)	(733/733)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	迷路炎	(729/729)	(739/739)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下垂体の良性腫瘍	(729/729)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-112-1003	57/M/White	30 mg BID	多飲症	(1/1)	(209/209)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(2/2)	(8/8)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	神経過敏	(6/6)	(6/6)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	洞性頻脈	(13/13)	(57/57)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(26/26)	(47/47)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(29/29)	(47/47)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	細菌尿	(34/34)	(41/41)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	毛包炎	(57/57)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	口腔ヘルペス	(81/81)	(83/83)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	気管支炎	(91/91)	(148/148)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	性器カンジダ症	(91/91)	(101/101)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性浮腫	(223/223)	(545/545)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯膿瘍	(264/264)	(271/271)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔ヘルペス	(277/277)	(281/281)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血腫	(356/356)	(389/389)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アレルギー性気管支炎	(552/552)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	白内障	(572/572)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(572/572)	(575/575)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肉離れ	(608/608)	(626/626)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(632/632)	(635/635)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(632/632)	(750/750)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	異常感覚	(687/687)	(688/688)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋肉痛	(692/692)	(695/695)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿閉	(701/701)	(865/865)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	顎関節症候群	(762/762)	(856/856)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿閉	(866/866)	(883/883)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(883/883)	(900/900)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-114-1004	50/F/White	30 mg BID	腹痛	(43/43)	(44/44)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発熱	(43/43)	(44/44)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(378/378)	(458/458)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	出血性卒中	(398/398)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovering/ Resolving
PSOR-008-114-1023	72/M/Asian	30 mg BID	レンサ球菌性咽頭炎	(196/84)	(207/95)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(200/88)	(266/154)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	交通事故	(357/245)	(357/245)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚乾燥	(535/423)	(597/485)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腸閉塞	(1024/912)	(1034/922)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎嚢胞	(1024/912)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	乾癬	(1179/1067)	(1301/1189)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-114-1025	54/M/White	30 mg BID	肺炎	(201/89)	(215/103)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(220/108)	(237/125)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中ブドウ糖減少	(309/197)	(315/203)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(563/451)	(575/463)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足関節部骨折	(667/555)	(731/619)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(779/667)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	脳振盪	(789/677)	(793/681)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痙攣発作	(789/677)	(794/682)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-116-1006	34/M/White	Placebo	疲労	(9/-104)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(273/161)	(275/163)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体重増加	(359/247)	(554/442)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(612/500)	(615/503)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	中耳炎	(699/587)	(716/604)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	頭痛	(701/589)	(706/594)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳膿瘍	(706/594)	(716/604)	Severe	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-116-1010	49/M/White	30 mg BID	腹部不快感	(1/1)	(54/54)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(85/85)	(110/110)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(85/85)	(144/144)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(85/85)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気道感染	(166/166)	(177/177)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻閉	(223/223)	(227/227)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(320/320)	(334/334)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔咽頭痛	(402/402)	(432/432)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	メラノサイト性母斑	(541/541)	(589/589)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	失神寸前の状態	(685/685)	(686/686)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(886/886)	(889/889)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	動悸	(1193/1193)	(1253/1253)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(1375/1375)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(1375/1375)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-117-1007	59/M/White		*高血圧	(-25/-25)	(-22/-22)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(224/224)	(232/232)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
			*2 型糖尿病	(672/672)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-117-1016	44/M/White	30 mg BID	上気道感染	(338/338)	(342/342)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胆嚢炎	(577/577)	(598/598)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性胆嚢炎	(598/598)	(601/601)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	細菌尿	(641/641)	(831/831)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(812/812)	(851/851)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿検査異常	(831/831)	(1013/1013)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1005/1005)	(1010/1010)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯膿瘍	(1175/1175)	(1194/1194)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1370/1370)	(1380/1380)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱断裂	(1383/1383)	(1399/1399)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-202-1015	55/F/White	30 mg BID	外耳炎	(19/19)	(27/27)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(167/167)	(197/197)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(168/168)	(211/211)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-202-1019	69/F/White	30 mg BID	うつ病	(114/114)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	皮膚有棘細胞癌	(142/142)	(214/214)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-202-1025	47/F/White	Placebo	副鼻腔炎	(10/-103)	(16/-97)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(153/41)	(161/49)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸不全	(153/41)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肥満	(191/79)	(200/88)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置による疼痛	(200/88)	(207/95)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱毛症	(339/227)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	閉経後出血	(420/308)	(539/427)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(482/370)	(638/526)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	靭帯捻挫	(739/627)	(746/634)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(820/708)		Severe	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-301-1001	20/M/White	30 mg BID	下痢	(11/11)	(17/17)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	事故	(68/68)	(68/68)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳振盪	(68/68)	(73/73)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	労作性頭痛	(111/111)	(111/111)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(189/189)	(201/201)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化管感染	(231/231)	(248/248)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(289/289)	(298/298)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肋間神経痛	(321/321)	(337/337)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	半月板損傷	(444/444)	(489/489)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(634/634)	(653/653)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚乳頭腫	(733/733)	(885/885)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(886/886)	(900/900)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-301-1008	48/M/White	30 mg BID	節足動物刺傷	(11/11)	(11/11)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋障害	(188/188)	(1181/1181)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痛風	(193/193)	(194/194)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(249/249)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(534/534)	(543/543)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(587/587)	(597/597)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	憩室穿孔	(693/693)	(697/697)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腸憩室	(693/693)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	虫垂炎	(693/693)	(697/697)	Severe	Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	癒痕ヘルニア	(1177/1177)	(1181/1181)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	ウイルス性気管支炎	(1180/1180)	(1183/1183)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(1345/1345)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-301-1009	54/M/White	30 mg BID	緊張性頭痛	(8/8)	(11/11)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(21/21)	(21/21)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(26/26)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(28/28)	(54/54)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心拍数増加	(83/83)	(84/84)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(120/120)	(141/141)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(235/235)	(237/237)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-301-1010	21/F/White	30 mg BID	頭痛	(8/8)	(8/8)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(50/50)	(51/51)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性胃炎	(70/70)	(117/117)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	多発性外傷	(91/91)	(100/100)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	交通事故	(91/91)	(91/91)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(94/94)	(100/100)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便秘	(100/100)	(120/120)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	多発性外傷	(101/101)	(127/127)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(273/273)	(278/278)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	挫傷	(360/360)	(388/388)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(439/439)	(442/442)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	処置後出血	(446/446)	(448/448)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-301-1011	55/M/White	30 mg BID	腱断裂	(578/578)	(590/590)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(866/866)	(896/896)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	根管感染	(866/866)	(927/927)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白血球減少症	(919/919)	(927/927)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	好中球減少症	(919/919)	(927/927)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-301-1012	63/M/White	30 mg BID	勃起不全	(1/1)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	錯感覚	(8/8)	(156/156)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	排便回数増加	(60/60)	(156/156)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(107/107)	(112/112)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板突出	(133/133)	(161/161)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(146/146)	(190/190)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼の異常感	(180/180)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節炎	(211/211)	(243/243)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	爪真菌症	(337/337)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	疲労	(508/508)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	眼そう痒症	(539/539)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻漏	(539/539)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	足部白癬	(963/963)	(1018/1018)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(1134/1134)	(1136/1136)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-301-1014	63/M/White	Placebo	腹痛	(102/-6)	(146/39)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	下痢	(102/-6)	(146/39)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	放屁	(102/-6)	(331/224)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(147/40)	(240/133)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(147/40)	(240/133)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(241/134)	(554/447)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(241/134)	(554/447)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(241/134)	(254/147)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(255/148)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	基底細胞癌	(325/218)	(325/218)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎細胞癌	(452/345)	(469/362)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心不全	(473/366)	(512/405)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心不全	(513/406)	(522/415)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-301-1019	59/M/White	30 mg BID	単径ヘルニア	(36/36)	(49/49)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢動脈閉塞性疾患	(36/36)	(49/49)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(49/49)	(64/64)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(186/186)	(222/222)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(464/464)	(467/467)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(606/606)	(993/993)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢動脈閉塞性疾患	(608/608)	(622/622)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化管感染	(879/879)	(909/909)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-303-1003	42/M/White	Placebo	背部痛	(9/-104)	(60/-53)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	単径ヘルニア	(25/-88)	(59/-54)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	単径ヘルニア	(60/-53)	(62/-51)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	背部痛	(99/-14)	(99/-14)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(178/66)	(204/92)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	燃え尽き症候群	(269/157)	(297/185)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(296/184)	(305/193)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-303-1014	68/F/White	Placebo	緊張性頭痛	(1/)	(1/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	放屁	(4/)	(5/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上腹部痛	(7/)	(7/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上腹部痛	(13/)	(14/)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鼻出血	(57/)	(58/)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧	(57/)	(58/)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上室性頻脈	(68/)	(71/)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	上室性頻脈	(83/)	(84/)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-304-1002	62/F/White	30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(3/3)	(9/9)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(116/116)	(289/289)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(289/289)	(300/300)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	湿疹	(628/628)	(694/694)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発疹	(628/628)	(694/694)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(822/822)	(827/827)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ	(992/992)	(1014/1014)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1102/1102)	(1107/1107)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1107/1107)	(1113/1113)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-304-1010	30/M/White	30 mg BID	嵌入爪	(125/125)	(181/181)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	過剰肉芽組織	(181/181)	(345/345)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腹部痛	(193/193)	(198/198)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(227/227)	(231/231)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嵌入爪	(244/244)	(342/342)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嵌入爪	(343/343)	(345/345)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(434/434)	(436/436)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(612/612)	(614/614)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(668/668)	(682/682)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(792/792)	(802/802)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(903/903)	(913/913)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(903/903)	(913/913)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿	(937/937)	(1003/1003)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	抑うつ気分	(993/993)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(1123/1123)	(1124/1124)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿	(1184/1184)	(1273/1273)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(1369/1369)	(1402/1402)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬性関節症	(1403/1403)		Severe	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-304-1012	63/M/White	30 mg BID	体重減少	(114/1)	(277/164)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	食欲減退	(116/3)	(174/61)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(128/15)	(135/22)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	甲状腺機能亢進症	(228/115)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(252/139)	(260/147)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	胃炎	(254/141)	(277/164)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(264/151)	(270/157)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(456/343)	(981/868)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(718/605)	(721/608)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	複視	(925/812)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	視力低下	(925/812)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	内分泌性眼症	(956/843)		Moderate	Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気道感染	(962/849)	(963/850)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(962/849)	(963/850)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(963/850)	(969/856)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*心室性期外収縮	(1009/896)	(1024/911)	Severe	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-304-1017	20/M/White	30 mg BID	食欲減退	(18/18)	(183/183)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(41/41)	(44/44)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(134/134)	(144/144)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(156/156)	(166/166)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼部化学熱傷	(237/237)	(254/254)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	細菌尿	(820/820)	(911/911)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-305-1006	52/F/White		*鼻咽頭炎	(-20/-132)	(25/-88)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	頭痛	(22/-91)	(37/-76)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上顎炎	(51/-62)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	変形性関節症	(60/-53)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節痛	(131/19)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	関節腫脹	(131/19)	(155/43)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節腫脹	(131/19)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(162/50)	(174/62)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リンパ節症	(281/169)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	末梢腫脹	(309/197)	(1051/939)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(337/225)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	骨粗鬆症	(389/277)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(430/318)	(430/318)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(433/321)	(440/328)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(435/323)	(435/323)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(495/383)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節痛	(509/397)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	筋骨格痛	(509/397)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	そう痒症	(723/611)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	乳癌	(857/745)	(1032/920)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	瘢痕	(892/780)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	リバウンド乾癬	(912/800)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-305-1007	66/M/White	Placebo	第一度房室ブロック	(111/-8)	(116/-3)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	失神	(111/-8)	(111/-8)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	大動脈弁閉鎖不全症	(114/-5)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	僧帽弁閉鎖不全症	(114/-5)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	起立不耐性	(115/-4)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ロタウイルス感染	(120/2)	(136/18)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	耳不快感	(125/7)	(192/74)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	回転性めまい	(136/18)	(166/48)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	疲労	(142/24)	(225/107)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(162/44)	(190/72)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚有棘細胞癌	(169/51)	(228/110)	Mild	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リバウンド乾癬	(263/145)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-401-1001	26/F/White	30 mg BID	悪心	(3/3)	(12/12)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(3/3)	(12/12)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	排便回数増加	(4/4)	(11/11)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(21/21)	(22/22)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気道感染	(51/51)	(130/130)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(51/51)	(130/130)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(51/51)	(107/107)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気道感染	(85/85)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(143/143)	(170/170)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腟出血	(323/323)	(480/480)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	耳感染	(328/328)	(335/335)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(328/328)	(342/342)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(487/487)	(493/493)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	上気道感染	(570/570)	(583/583)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘息	(634/634)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	靱帯断裂	(744/744)	(917/917)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	靱帯断裂	(744/744)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(798/798)	(804/804)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下気道感染	(1160/1160)	(1186/1186)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	せつ	(1432/1432)	(1437/1437)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-401-1006	24/M/Asian	30 mg BID	肋骨骨折	(68/68)	(110/110)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	靱帯捻挫	(677/677)	(689/689)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節脱臼	(721/721)	(953/953)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1150/1150)	(1152/1152)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-401-1009	50/M/Asian	Placebo	肩回旋筋腱板症候群	(88/-25)	(119/7)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(120/8)	(120/8)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(121/9)	(198/86)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	神経皮膚炎	(612/500)	(838/726)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	毛包炎	(624/512)	(631/519)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(693/581)	(728/616)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後疼痛	(820/708)	(915/803)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹部不快感	(1025/913)	(1113/1001)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1171/1059)	(1178/1066)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-401-1016	57/M/White	30 mg BID	下痢	(3/3)	(6/6)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(3/3)	(6/6)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下痢	(7/7)	(14/14)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(109/109)	(183/183)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(109/109)	(110/110)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	動悸	(116/116)	(158/158)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	浮動性めまい	(116/116)	(158/158)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(184/184)	(238/238)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-402-1003	37/M/White	30 mg BID	緊張性頭痛	(2/2)	(292/292)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(17/17)	(106/106)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(178/178)	(214/214)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(535/535)	(537/537)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	錯乱状態	(535/535)	(537/537)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性髄膜炎	(536/536)	(542/542)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ様疾患	(758/758)	(772/772)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(758/758)	(765/765)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アンドロゲン性脱毛症	(801/801)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-403-1002	30/F/White	30 mg BID	心不全	(111/111)	(111/111)	Severe	Sus	NA	Y	Fatal
PSOR-008-404-1030	55/M/White	30 mg BID	緊張性頭痛	(4/4)	(4/4)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(7/7)	(7/7)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	期外収縮	(232/232)	(274/274)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節周囲炎	(301/301)	(387/387)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	処置による疼痛	(388/388)	(463/463)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	脂漏性皮膚炎	(463/463)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(601/601)	(602/602)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(609/609)	(693/693)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(694/694)	(695/695)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(730/730)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-008-405-1002	63/F/White	30 mg BID	末梢腫脹	(113/8)	(166/61)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(113/8)	(120/15)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(113/8)	(166/61)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	癰	(173/68)	(184/79)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	網膜剥離	(182/77)	(195/90)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	網膜瘢痕	(183/78)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	出血性静脈瘤	(219/114)	(219/114)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	眼痛	(440/335)	(448/343)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-405-1008	57/M/White	30 mg BID	処置による疼痛	(78/78)	(87/87)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(118/118)	(128/128)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(322/322)	(337/337)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	偶発的過量投与	(455/455)	(532/532)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-008-405-1013	50/M/White	Placebo	上気道感染	(21/-89)	(29/-81)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	機械性蕁麻疹	(210/101)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	背部痛	(213/104)	(215/106)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	線維性組織球腫	(359/250)	(359/250)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(508/399)	(511/402)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	靭帯捻挫	(797/688)	(1360/1251)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(1097/988)	(1100/991)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(1298/1189)	(1324/1215)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	医薬品副作用	(1325/1216)	(1328/1219)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-008-501-1001	38/M/White	Placebo	頭痛	(11/-94)	(11/-94)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鼻炎	(16/-89)	(168/64)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	そう痒症	(16/-89)	(110/6)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	熱傷	(58/-47)	(58/-47)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	排尿困難	(84/-21)	(98/-7)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性頭痛	(107/3)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	せつ	(203/99)	(212/108)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性扁桃炎	(214/110)	(235/131)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(214/110)	(224/120)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(220/116)	(304/200)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膀胱炎	(231/127)	(235/131)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(252/148)	(258/154)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(281/177)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(301/197)		Moderate	Not Sus	NC	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	アレルギー性鼻炎	(1070/966)	(1075/971)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(1148/1044)	(1158/1054)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(1278/1174)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	裂傷	(1281/1177)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-008-802-1002	61/M/White	30 mg BID	細菌感染	(393/393)	(404/404)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-036-1008	53/F/White	30 mg BID	無力症	(196/196)	(197/197)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(197/197)	(202/202)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	多汗症	(197/197)	(197/197)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸系ガス交換障害	(198/198)	(198/198)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(208/208)	(227/227)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-037-1007	83/F/White	30 mg BID	消化不良	(8/8)	(28/28)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿中白血球陽性	(29/29)	(58/58)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(134/134)	(300/300)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(398/398)	(398/398)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(398/398)	(449/449)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足関節部骨折	(639/639)	(641/641)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白血球尿	(639/639)	(639/639)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肩回旋筋腱板症候群	(764/764)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	痔核	(805/805)	(813/813)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脳症	(916/916)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸ポリープ	(991/991)	(991/991)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(999/999)	(999/999)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	手首関節骨折	(999/999)	(1113/1113)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔障害	(1002/1002)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鉄欠乏性貧血	(1006/1006)	(1011/1011)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(1006/1006)	(1008/1008)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	心房頻脈	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	便失禁	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃炎	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	膵嚢胞	(1006/1006)	(1006/1006)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢腫脹	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺炎	(1006/1006)	(1011/1011)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鎮痛剤濃度増加	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	トランスアミナーゼ上昇	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低カリウム血症	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	栄養障害	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(1006/1006)	(1011/1011)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-037-1010	32/F/White	Placebo	腹痛	(36/-77)	(37/-76)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	消化不良	(36/-77)	(37/-76)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	悪心	(36/-77)	(38/-75)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	転倒	(81/-32)	(81/-32)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	外傷後疼痛	(82/-31)	(419/307)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	筋炎	(82/-31)	(160/48)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	不安	(82/-31)	(114/2)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(213/101)	(254/142)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	卵巣嚢胞	(215/103)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	錯感覚	(281/169)	(419/307)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	椎間板突出	(415/303)	(415/303)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	片頭痛	(521/409)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(555/443)	(588/476)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-037-1011	41/F/White	Placebo	下痢	(9/-104)	(22/-91)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	高血圧	(56/-57)	(56/-57)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮癌	(158/46)		Moderate	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-037-1014	45/M/White	Placebo	悪心	(4/-109)	(4/-109)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	嘔吐	(4/-109)	(4/-109)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	眼乾燥	(5/-108)	(25/-88)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	傾眠	(5/-108)	(25/-88)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	悪心	(28/-85)	(29/-84)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	嘔吐	(28/-85)	(29/-84)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	メラノサイト性母斑	(253/141)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	失神	(378/266)	(384/272)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低カリウム血症	(379/267)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	アルコール症	(379/267)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	電解質失調	(415/303)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
PSOR-009-037-1018	40/M/White	Placebo	失神	(3/)	(3/)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-038-1009	37/F/White	30 mg BID	月経過多	(338/224)	(512/398)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	子宮平滑筋腫	(457/343)	(512/398)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	卵巣嚢胞	(457/343)	(512/398)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-039-1001	54/M/White	30 mg BID	四肢痛	(3/3)	(108/108)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	感覚鈍麻	(3/3)	(108/108)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	季節性アレルギー	(9/9)	(49/49)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(30/30)	(30/30)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節損傷	(30/30)	(49/49)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(31/31)	(111/111)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(41/41)	(65/65)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚髄神経根障害	(107/107)	(108/108)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嚥下障害	(110/110)	(111/111)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置後血腫	(110/110)	(111/111)	Severe	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-042-1002	33/F/White	Placebo	下痢	(4/-109)	(43/-70)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	単純ヘルペス	(23/-90)	(33/-80)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	口腔ヘルペス	(41/-72)	(54/-59)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	錯感覚	(106/-7)	(108/-5)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(181/69)	(191/79)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(217/105)	(231/119)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(279/167)	(333/221)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	単純ヘルペス	(331/219)	(337/225)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	回転性めまい	(433/321)	(470/358)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(436/324)	(437/325)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(608/496)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(677/565)	(681/569)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板突出	(736/624)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	季節性アレルギー	(996/884)	(1085/973)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節障害	(1149/1037)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節障害	(1149/1037)	(1350/1238)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(1350/1238)	(1373/1261)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置による疼痛	(1350/1238)	(1366/1254)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節障害	(1350/1238)	(1351/1239)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	神経痛	(1350/1238)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(1386/1274)	(1389/1277)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃食道逆流性疾患	(1388/1276)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-042-1011	66/M/White	30 mg BID	悪心	(2/2)	(2/2)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	疲労	(4/4)	(22/22)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(17/17)	(47/47)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	感覚鈍麻	(28/28)	(28/28)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	狭心症	(113/113)	(176/176)	Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	呼吸困難	(113/113)	(176/176)	Moderate	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気道うっ血	(137/137)	(139/139)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(149/149)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	大動脈狭窄	(149/149)	(176/176)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*血小板減少症	(176/176)	(180/180)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*処置による疼痛	(176/176)	(221/221)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*急性腎不全	(176/176)	(185/185)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*出血性貧血	(177/177)	(177/177)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
			*胸水	(178/178)	(182/182)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
			*尿閉	(179/179)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
			*精神状態変化	(184/184)	(185/185)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*低血圧	(184/184)	(185/185)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-043-1013	37/F/White	Placebo	非心臓性胸痛	(85/-28)	(86/-27)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	不安定狭心症	(86/-27)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(191/79)	(202/90)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈閉塞	(316/204)	(317/205)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(524/412)	(542/430)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	非心臓性胸痛	(537/425)	(540/428)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心筋梗塞	(640/528)	(643/531)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-044-1018	57/F/White		*尿路感染	(-2/-2)	(8/8)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(70/70)	(80/80)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(122/122)	(124/124)	Mild	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(168/168)	(170/170)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	接触性皮膚炎	(168/168)	(182/182)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(310/310)	(319/319)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃潰瘍	(881/881)	(926/926)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘリコバクター検査陽性	(916/916)	(926/926)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-045-1028	69/F/White	30 mg BID	悪心	(6/6)	(9/9)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(99/99)	(102/102)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	尿路感染	(114/114)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	出血性十二指腸潰瘍	(136/136)	(148/148)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	洞性頻脈	(137/137)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	無気肺	(138/138)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(138/138)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-050-1007	59/M/Black Or African American	30 mg BID	乾癬性関節症	(96/96)	(173/173)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	緊張性膀胱	(685/685)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(730/730)	(735/735)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-051-1010	59/F/White	30 mg BID	ヘリコバクター性胃炎	(222/222)	(247/247)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	くも膜下出血	(272/272)	(278/278)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-052-1002	57/F/White	30 mg BID	血中尿酸増加	(113/113)	(153/153)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚色素過剰	(171/171)	(230/230)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安定狭心症	(594/594)	(596/596)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脱水	(594/594)	(596/596)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-052-1011	74/F/White	30 mg BID	基底細胞癌	(37/37)	(57/57)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	基底細胞癌	(78/78)	(78/78)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(110/110)	(110/110)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外傷後疼痛	(110/110)	(112/112)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	右脚ブロック	(112/112)	(112/112)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(112/112)	(169/169)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心電図異常T波	(112/112)	(112/112)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	副鼻腔炎	(210/210)	(237/237)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(346/346)	(346/346)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脊椎痛	(444/444)	(530/530)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	椎間板変性症	(493/493)	(495/495)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(1187/1187)	(1204/1204)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-057-1003	48/M/Black Or African American	Placebo	食欲減退	(4/-109)	(43/-70)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うつ病	(193/81)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	疼痛	(236/124)	(239/127)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	一過性脳虚血発作	(236/124)	(236/124)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	冠動脈疾患	(239/127)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	頚動脈狭窄	(240/128)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-119-1010	70/M/White	Placebo	腹部膨満	(1/-112)	(689/577)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	腹部膨満	(1/-112)	(689/577)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	腹痛	(1/-112)	(689/577)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	メレナ	(1/-112)	(219/107)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	皮膚真菌感染	(8/-105)	(29/-84)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	真菌性性器感染	(8/-105)	(29/-84)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	眼瞼挫傷	(27/-86)	(34/-79)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(306/194)	(306/194)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上腕骨骨折	(306/194)	(347/235)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	良性前立腺肥大症	(689/577)	(689/577)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-119-1012	51/F/White	30 mg BID	緊張性頭痛	(8/8)	(21/21)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	軟便	(9/9)	(103/103)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(9/9)	(9/9)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*頭蓋内出血	(353/353)	(354/354)	Severe	Not Sus	NC	Y	Fatal
PSOR-009-119-1014	38/M/White	Placebo	血中ブドウ糖増加	(1/-112)	(337/225)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	胃食道逆流性疾患	(22/-91)	(25/-88)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(176/64)	(203/91)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(210/98)	(281/169)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(227/115)	(641/529)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	睡眠時無呼吸症候群	(458/346)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	ブドウ球菌性肺炎	(625/513)	(647/535)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-119-1022	63/M/White	Placebo	酒さ	(4/-107)	(40/-71)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	軟便	(51/-60)	(253/143)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	動悸	(86/-25)	(86/-25)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		Placebo	冠動脈硬化症	(89/-22)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	浮動性めまい	(105/-6)	(134/24)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(113/3)	(145/35)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	動悸	(452/342)	(452/342)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(970/860)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	変形性関節症	(1176/1066)	(1176/1066)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-121-1003	51/F/White	30 mg BID	四肢痛	(734/622)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	膿疱性乾癬	(841/729)	(980/868)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-123-1001	63/F/White	Placebo	悪心	(6/-107)	(79/-34)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	浮動性めまい	(6/-107)	(8/-105)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	下痢	(11/-102)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	口内乾燥	(11/-102)	(94/-19)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	多汗症	(27/-86)	(311/199)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	胃腸炎	(96/-17)	(105/-8)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(116/4)	(116/4)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	食欲減退	(129/17)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	下痢	(192/80)	(193/81)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	上気道感染	(254/142)	(268/156)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乳腺浸潤性小葉癌	(409/297)	(486/374)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-220-1004	27/M/White		*四肢膿瘍	(-87/-203)	(-85/-201)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃酸過多	(174/58)	(202/86)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ様疾患	(300/184)	(301/185)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(443/327)	(449/333)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ様疾患	(559/443)	(563/447)	Moderate	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-220-1019	51/F/White	30 mg BID	悪心	(3/3)	(25/25)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻気管炎	(7/7)	(12/12)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(26/26)	(27/27)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(26/26)	(27/27)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(28/28)	(57/57)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(48/48)	(53/53)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯感染	(48/48)	(53/53)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	脱毛症	(57/57)	(167/167)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(88/88)	(89/89)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(101/101)	(102/102)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	卵巣嚢胞	(101/101)	(588/588)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	結膜炎	(114/114)	(155/155)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	副鼻腔炎	(114/114)	(155/155)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	性器潰瘍形成	(247/247)	(252/252)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*結膜炎	(256/256)	(287/287)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*血清フェリチン減少	(323/323)	(414/414)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	*大腸炎	(358/358)	(363/363)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肛門性器疣贅	(407/407)		Severe	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	外陰部腟カンジダ症	(407/407)	(417/417)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸炎	(445/445)	(476/476)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	皮膚血管腫	(511/511)	(722/722)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	卵巣嚢胞	(589/589)	(592/592)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	処置による疼痛	(611/611)	(631/631)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(612/612)	(626/626)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肛門直腸不快感	(682/682)	(689/689)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	機能性胃腸障害	(682/682)	(696/696)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肛門垂切除	(798/798)	(798/798)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	無力症	(798/798)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	大腸炎	(1020/1020)	(1036/1036)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(1159/1159)	(1163/1163)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂肛	(1163/1163)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腹部膨満	(1241/1241)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	腹痛	(1241/1241)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	悪心	(1241/1241)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-220-1021	42/M/White	30 mg BID	腹部膨満	(3/3)	(85/85)	Moderate	Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咳嗽	(52/52)	(70/70)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(85/85)	(89/89)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(103/103)	(140/140)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	口腔ヘルペス	(136/136)	(142/142)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頚部痛	(172/172)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	背部痛	(203/203)	(206/206)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	坐骨神経痛	(217/217)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	椎間板突出	(289/289)	(290/290)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(445/445)	(1130/1130)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(518/518)	(913/913)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(779/779)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	神経過敏	(779/779)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節痛	(810/810)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	関節痛	(810/810)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(1099/1099)	(1109/1109)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
			*背部痛	(1162/1162)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-221-1002	46/M/White	30 mg BID	関節炎	(9/9)	(959/959)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	そう痒症	(14/14)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(50/50)	(55/55)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻炎	(50/50)	(55/55)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痛風	(65/65)	(74/74)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(65/65)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	四肢痛	(74/74)	(81/81)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	好中球数増加	(84/84)	(112/112)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性浮腫	(175/175)	(196/196)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(189/189)	(280/280)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(189/189)	(280/280)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	インフルエンザ様疾患	(277/277)	(279/279)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	大腸菌性前立腺炎	(280/280)	(354/354)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘鳴	(280/280)	(308/308)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ダニ皮膚炎	(315/315)	(343/343)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	貧血	(336/336)	(376/376)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(355/355)	(362/362)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(357/357)	(735/735)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	細菌性肺炎	(376/376)	(383/383)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節痛	(414/414)	(546/546)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下痢	(431/431)	(439/439)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痛風性関節炎	(431/431)	(431/431)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(440/440)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	痛風性関節炎	(495/495)	(546/546)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痛風性関節炎	(579/579)	(620/620)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(682/682)	(697/697)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	前立腺炎	(729/729)	(757/757)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸痛	(779/779)	(790/790)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性浮腫	(819/819)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(819/819)	(849/849)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	背部痛	(877/877)	(898/898)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(877/877)	(944/944)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中トリグリセリド増加	(961/961)		Severe	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*皮膚潰瘍	(1029/1029)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-320-1002	70/M/White	Placebo	関節腫脹	(36/-77)	(183/71)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	手根管症候群	(106/-7)	(210/98)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	錯感覚	(106/-7)	(210/98)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性浮腫	(253/141)	(263/151)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(296/184)	(321/209)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血栓性静脈炎	(315/203)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	気管支炎	(504/392)	(508/396)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎細胞癌	(702/590)	(762/650)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	ビタミンＢ群欠乏	(711/599)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	口腔内扁平上皮癌	(711/599)	(814/702)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肝臓血管腫	(719/607)		Moderate	Not Sus	DWP	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-320-1012	36/M/White	30 mg BID	抑うつ症状	(15/15)	(18/18)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	四肢膿瘍	(24/24)	(26/26)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	創傷	(27/27)	(134/134)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(78/78)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	消化管感染	(147/147)	(190/190)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(201/201)	(210/210)	Severe	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	筋痙縮	(217/217)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
PSOR-009-323-1010	61/F/White	Placebo	ウイルス性鼻炎	(4/-108)	(8/-104)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	群発頭痛	(4/-108)	(8/-104)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鼻咽頭炎	(45/-67)	(54/-58)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻咽頭炎	(191/80)	(195/84)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	閉塞隅角緑内障	(272/161)	(277/166)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	感染性下痢	(819/708)	(820/709)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-324-1007	53/M/White	30 mg BID	上腹部痛	(312/200)	(420/308)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ヘリコバクター性胃炎	(421/309)	(475/363)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足骨折	(442/330)	(535/423)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺膿瘍	(1187/1075)	(1196/1084)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(1187/1075)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-324-1009	25/M/White	30 mg BID	四肢痛	(15/15)	(17/17)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	裂傷	(186/186)	(196/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱障害	(196/196)	(196/196)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虫垂炎	(280/280)	(286/286)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	回転性めまい	(871/871)	(956/956)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-324-1010	30/M/White	30 mg BID	消化不良	(5/5)	(23/23)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(436/436)	(454/454)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発作性頻脈	(740/740)	(744/744)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-324-1011	66/M/White	30 mg BID	片頭痛	(32/32)	(35/35)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	歯肉炎	(43/43)	(45/45)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血圧	(71/71)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	うつ病	(109/109)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	自殺企図	(109/109)	(120/120)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	脊椎痛	(113/113)	(120/120)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-324-1012	70/F/White	30 mg BID	甲状腺機能亢進症	(129/129)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	統合失調症	(129/129)	(147/147)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	転倒	(132/132)	(133/133)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(135/135)	(147/147)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-350-1001	54/M/White	30 mg BID	四肢痛	(195/195)	(209/209)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(253/253)	(267/267)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腎結石症	(540/540)	(541/541)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	(618/618)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-009-350-1003	47/M/White	30 mg BID	パーソナリティ障害	(2/2)	(20/20)	Mild	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(2/2)	(20/20)	Mild	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血中アルブミン増加	(3/3)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	血中アルカリホスファターゼ増加	(3/3)	(20/20)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	白血球数増加	(3/3)	(14/14)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(4/4)	(13/13)	Mild	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
PSOR-009-822-1003	61/M/White	30 mg BID	筋拘縮	(113/113)	(124/124)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体重減少	(225/225)	(238/238)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	体重減少	(239/239)	(281/281)	Severe	Not Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	運動緩慢	(239/239)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	パーキンソン病	(247/247)		Severe	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	リバウンド乾癬	(252/252)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
PSOR-009-920-1003	32/M/White	30 mg BID	鼻咽頭炎	(134/22)	(163/51)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱炎	(164/52)	(247/135)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	咽頭炎	(354/242)	(362/250)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ウイルス性胃腸炎	(462/350)	(466/354)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胃腸炎	(490/378)	(492/380)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	痔核	(701/589)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	過敏性腸症候群	(701/589)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	頚部痛	(783/671)	(786/674)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虫垂炎	(1059/947)	(1062/950)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虫垂炎	(1215/1103)	(1219/1107)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-009-920-1004	40/M/White	Placebo	上顎炎	(14/-105)	(71/-48)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上腹部痛	(84/-35)	(119/1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	足底筋膜炎	(169/51)	(571/453)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	胸痛	(448/330)	(463/345)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不安	(509/391)	(539/421)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	不眠症	(509/391)	(571/453)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	偶発的過量投与	(539/421)	(630/512)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(721/603)	(819/701)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腱炎	(956/838)	(1274/1156)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	外骨腫	(984/866)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		30 mg BID	腱障害	(998/880)	(1274/1156)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	糖尿病	(1259/1141)		Moderate	Not Sus	NC	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	皮膚炎	(1274/1156)	(1365/1247)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	乾癬	(1337/1219)	(1408/1290)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
PSOR-009-922-1002	26/M/White	30 mg BID	腹痛	(3/3)	(7/7)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹痛	(14/14)	(18/18)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	伝染性単核症	(452/452)	(463/463)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	伝染性単核症	(464/464)	(532/532)	Moderate	Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
			*歯痛	(550/550)	(557/557)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*リバウンド乾癬	(553/553)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
RA-002-102-1003	61/F/White	20 mg BID	転倒	(378/378)	(378/378)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	手首関節骨折	(378/378)	(381/381)	Severe	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	骨盤痛	(378/378)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	呼吸困難	(378/378)	(378/378)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手首関節骨折	(382/382)	(383/383)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	手首関節骨折	(384/384)		Severe	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
RA-002-103-1002	55/F/White	20 mg BID	頭痛	(10/10)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	高血圧	(10/10)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	筋肉痛	(24/24)	(31/31)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	結膜充血	(83/83)	(88/88)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	歯肉炎	(176/176)	(178/178)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	帯状疱疹	(177/177)	(195/195)	Mild	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性髄膜炎	(179/179)	(185/185)	Moderate	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(180/180)	(184/184)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	白血球増加症	(204/204)	(205/205)	Mild	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上室性頻脈	(204/204)	(207/207)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	ウイルス性上気道感染	(204/204)	(219/219)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-104-1002	70/F/White	20 mg BID	低カリウム血症	(29/29)	(85/85)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(101/101)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	転倒	(146/146)	(146/146)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂傷	(146/146)	(153/153)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂傷	(146/146)	(167/167)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	蜂巣炎	(153/153)	(167/167)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	副鼻腔炎	(244/244)	(275/275)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	一過性脳虚血発作	(446/446)	(446/446)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(446/446)	(449/449)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(448/448)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-104-1005	55/M/White	Placebo	肋軟骨炎	(65/-104)	(67/-102)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(169/1)	(315/147)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(242/74)	(253/85)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹部不快感	(260/92)	(260/92)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(261/93)	(276/108)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	滑液包炎	(279/111)	(290/122)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(317/149)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
RA-002-107-1009	50/M/White	30 mg BID	鼻咽頭炎	(27/27)	(38/38)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	下痢	(63/63)	(66/66)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(63/63)	(69/69)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(63/63)	(69/69)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	発熱	(64/64)	(69/69)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蜂巣炎	(65/65)	(77/77)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	ブドウ球菌感染	(65/65)	(77/77)	Severe	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	頭痛	(66/66)	(69/69)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	悪心	(71/71)	(74/74)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	嘔吐	(71/71)	(74/74)	Moderate	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	帯状疱疹	(341/341)	(405/405)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	下腹部痛	(356/356)	(369/369)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血便排泄	(356/356)	(356/356)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
RA-002-108-1003	55/F/Black Or African American	30 mg BID	筋肉痛	(1/1)	(35/35)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肺腫瘤	(1/1)	(112/112)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	上気道感染	(71/71)	(112/112)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	裂孔ヘルニア	(112/112)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	膵腫大	(112/112)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆管拡張	(112/112)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	胆石症	(112/112)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	肺腫瘤	(112/112)		Mild	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-112-1001	69/F/White	Placebo	心雑音	(110/-57)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	ラ音	(110/-57)	(110/-57)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	裂傷	(141/-26)	(351/185)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(198/32)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	末梢静脈疾患	(205/39)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	末梢静脈疾患	(205/39)		Severe	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	咽頭紅斑	(243/77)	(362/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	紅斑	(250/84)	(362/196)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	腹痛	(317/151)	(318/152)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(317/151)	(318/152)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(317/151)	(318/152)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	足関節部骨折	(318/152)	(334/168)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	意識消失	(318/152)	(318/152)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不安	(318/152)	(319/153)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	不眠症	(318/152)	(318/152)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	便秘	(321/155)	(321/155)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	適用部位そう痒感	(324/158)	(333/167)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	リンパ浮腫	(333/167)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		20 mg BID	足関節部骨折	(335/169)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	下痢	(369/203)	(370/204)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	術後創感染	(369/203)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/ Resolving
RA-002-112-1002	23/F/White		*悪心	(-17/-17)	(-14/-14)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*嘔吐	(-17/-17)	(-14/-14)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*片頭痛	(-17/-17)	(-14/-14)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	血性水疱	(26/26)	(33/33)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	疲労	(71/71)	(124/124)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	圧痛	(71/71)	(132/132)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	肝腫大	(71/71)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喉頭紅斑	(71/71)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	喘鳴	(71/71)	(132/132)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	鼻出血	(109/109)	(112/112)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	自殺念慮	(112/112)	(113/113)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		30 mg BID	双極性障害	(113/113)		Moderate	Not Sus	NA	Y	Not Recovered/ Not Resolved
			*疲労	(124/124)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*発熱	(124/124)	(127/127)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*浮動性めまい	(124/124)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*鼻閉	(124/124)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*口腔咽頭痛	(124/124)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-114-1004	73/F/White	30 mg BID	口腔カンジダ症	(15/15)	(73/73)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	心房細動	(65/65)	(73/73)	Moderate	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	シュードモナス菌性肺炎	(65/65)	(73/73)	Moderate	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	シュードモナス性尿路感染	(65/65)	(73/73)	Moderate	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	低ナトリウム血症	(65/65)	(73/73)	Moderate	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	栄養障害	(65/65)	(73/73)	Moderate	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	急性呼吸不全	(65/65)	(73/73)	Severe	Not Sus		Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	慢性閉塞性肺疾患	(65/65)	(73/73)	Severe	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	高血糖	(66/66)	(66/66)	Moderate	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	うっ血性心不全	(68/68)	(73/73)	Mild	Not Sus		N	Recovered/ Resolved
RA-002-116-1003	71/F/White	Placebo	皮膚血管炎	(41/-128)	(69/-100)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上腹部痛	(106/-63)	(485/317)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(188/20)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	四肢痛	(330/162)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	食欲減退	(341/173)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	上気道感染	(360/192)	(379/211)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	体重減少	(365/197)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	悪性中皮腫	(475/307)		Severe	Not Sus	DWP	Y	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	丘疹性皮疹	(485/317)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-121-1003	55/F/Black Or African American	20 mg BID	脳振盪	(44/44)	(45/45)	Mild	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	交通事故	(44/44)	(44/44)	Mild	Not Sus	INT	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	外傷後疼痛	(45/45)	(69/69)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(45/45)	(53/53)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(342/342)	(348/348)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
RA-002-135-1002	55/F/White	20 mg BID	下痢	(1/1)	(72/72)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	弾発指	(24/24)	(235/235)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(27/27)	(27/27)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	冷汗	(27/27)	(27/27)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	基底細胞癌	(46/46)	(114/114)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	気管支炎	(88/88)	(113/113)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	挫傷	(244/244)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-202-1004	79/F/White	20 mg BID	下痢	(3/3)	(11/11)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心房細動	(113/113)	(113/113)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	上腹部痛	(117/117)	(156/156)	Mild	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	一過性脳虚血発作	(156/156)	(159/159)	Mild	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-202-1005	75/F/White	Placebo	背部痛	(78/-96)		Moderate	Not Sus	NC	N	Recovering/ Resolving
		Placebo	顔面骨骨折	(172/-2)	(253/80)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	転倒	(172/-2)	(172/-2)	Severe	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	肉離れ	(172/-2)	(253/80)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	恥骨骨折	(172/-2)	(181/8)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	手首関節骨折	(172/-2)	(253/80)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	恥骨骨折	(181/8)	(218/45)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高カリウム血症	(181/8)	(189/16)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	下痢	(196/23)	(209/36)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	悪心	(196/23)	(253/80)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	嘔吐	(196/23)	(209/36)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	恥骨骨折	(218/45)	(253/80)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	変形性関節症	(285/112)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	急性腎不全	(337/164)	(340/167)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-204-1006	48/M/White	30 mg BID	皮膚創傷	(32/32)	(349/349)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	蓄膿	(350/350)	(373/373)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		30 mg BID	蓄膿	(374/374)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-207-1002	73/F/White		*裂孔ヘルニア	(-1/-1)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
			*食道炎	(-1/-1)	(30/30)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
			*憩室炎	(-1/-1)	(30/30)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	虫垂炎	(25/25)	(25/25)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	虫垂炎	(26/26)	(29/29)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-402-1008	69/F/White	Placebo	頭痛	(46/-124)	(46/-124)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	灼熱感	(72/-98)	(122/-48)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		Placebo	四肢痛	(97/-73)	(155/-15)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上腹部痛	(125/-45)	(259/90)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	四肢痛	(156/-14)	(215/46)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	回転性めまい	(160/-10)	(253/84)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	大動脈硬化症	(176/7)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	消化不良	(186/17)	(264/95)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	排便痛	(186/17)	(259/90)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	血栓症	(252/83)	(286/117)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	回転性めまい	(254/85)	(305/136)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	静脈瘤	(261/92)	(286/117)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	静脈瘤	(287/118)	(291/122)	Moderate	Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved With Sequelae
		20 mg BID	胸部 X 線異常	(316/147)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	無気肺	(316/147)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-402-1011	65/M/White	Placebo	帯状疱疹	(21/-149)	(42/-128)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	(29/-141)	(114/-56)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	末梢性浮腫	(70/-100)	(71/-99)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	末梢性浮腫	(70/-100)	(71/-99)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	鼻咽頭炎	(82/-88)	(93/-77)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(252/83)	(280/111)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うっ血性心不全	(253/84)	(259/90)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	末梢性浮腫	(253/84)	(291/122)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	血中乳酸脱水素酵素増加	(253/84)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	体重減少	(253/84)		Moderate	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	うっ血性心不全	(260/91)	(276/107)	Moderate	Sus	DWP	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	高血圧	(260/91)	(290/121)	Severe	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うっ血性心不全	(277/108)	(282/113)	Severe	Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	うっ血性心不全	(283/114)	(290/121)	Moderate	Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	裂孔ヘルニア	(283/114)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	耐糖能障害	(283/114)		Moderate	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	慢性胃炎	(290/121)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	脂肪肝	(290/121)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腎結石症	(290/121)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	末梢性浮腫	(292/123)		Moderate	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	白血球数減少	(295/126)		Mild	Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	労作性呼吸困難	(299/130)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
RA-002-406-1007	52/M/White		*洞性徐脈	(-23/-23)	(-23/-23)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	洞性徐脈	(1/1)	(1/1)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	洞性徐脈	(111/111)	(111/111)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	末梢性ニューロパチー	(226/226)	(244/244)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節リウマチ	(244/244)	(252/252)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	リウマチ性血管炎	(244/244)	(252/252)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	関節リウマチ	(252/252)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved
		30 mg BID	リウマチ性血管炎	(252/252)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/ Not Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
RA-002-406-1013	57/F/White	Placebo	下痢	(2/-167)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	悪心	(12/-157)	(12/-157)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		Placebo	上腹部痛	(17/-152)		Mild	Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		Placebo	眼瞼毛包炎	(155/-14)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	腸憩室	(243/75)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	胆石症	(243/75)	(248/80)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	術後創合併症	(254/86)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	発熱	(347/179)	(357/189)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
RA-002-408-1003	54/M/White	20 mg BID	異物反応	(183/70)	(239/126)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	異物反応	(240/127)	(240/127)	Mild	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-413-1001	60/M/White	30 mg BID	放屁	(2/2)	(30/30)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	錯感覚	(22/22)	(43/43)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	気管支炎	(57/57)	(64/64)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	尿路感染	(101/101)	(106/106)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	虫垂炎	(196/196)	(201/201)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
		30 mg BID	腹膜炎	(197/197)	(201/201)	Severe	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-413-1002	61/F/White	20 mg BID	気管支炎	(15/15)	(22/22)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	鼻咽頭炎	(67/67)	(72/72)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	糖尿病	(177/177)	(182/182)	Moderate	Not Sus	NA	Y	Recovered/ Resolved
RA-002-413-1007	65/F/White	20 mg BID	咽頭炎	(112/112)	(114/114)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	浮動性めまい	(112/112)	(120/120)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	心房細動	(114/114)	(120/120)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/ Resolved

Table 3: 重篤な有害事象の一覧（アプレミラスト併合解析）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relation-ship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
		20 mg BID	胆石症	(117/117)	(308/308)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	徐脈	(121/121)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/ Not Resolved
		20 mg BID	気管炎	(139/139)	(149/149)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	坐骨神経痛	(191/191)	(204/204)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/ Resolved
		20 mg BID	胆石症	(309/309)	(313/313)	Moderate	Not Sus	INT	Y	Recovered/ Resolved

[a] Preferred terms are coded using MedDRA Version 18.0.
[b] Study day is relative to the first IP dose date / first apremilast dose date.
[c] Sus = Suspected; Not Sus = Not Suspected.
[d] NC = Dose Not Changed; DR = Dose Reduced; INT = Dose Interrupted; DWP = Drug Withdrawn Permanently; NA = Not Applicable.
* = Not Treatment-Emergent AE.

9.4.2. 国内 PSOR 011 試験

Table 4: 重篤な有害事象の一覧（国内 PSOR-011 試験）（安全性解析対象集団）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relationship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-011-104-1005	52/M/Asian	30 MG BID	歯周炎	(326/326)	(333/333)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		30 MG BID	歯周炎	(334/334)	(335/335)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
PSOR-011-104-1013	73/M/Asian	20 MG BID	冠動脈狭窄	(62/62)	(78/78)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	白内障	(336/336)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	接触性皮膚炎	(358/358)	(388/388)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
PSOR-011-105-1005	59/M/Asian	20 MG BID	肺炎	(357/357)	(379/379)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	うっ血性心不全	(357/357)	(379/379)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/Resolved
PSOR-011-111-1001	68/M/Asian	20 MG BID	椎間板突出	(245/245)	(292/292)	Severe	Not Sus	DWP	Y	Recovered/Resolved
			*椎間板突出	(293/293)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	対麻痺	(246/246)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
PSOR-011-114-1003	35/M/Asian	20 MG BID	胆石症	(6/6)	(30/30)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆石症	(31/31)	(35/35)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	蕁麻疹	(183/183)	(280/280)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
PSOR-011-128-1005	76/F/Asian	30 MG BID	高血圧	(7/7)	(213/213)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		30 MG BID	眼圧上昇	(125/125)	(130/130)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		30 MG BID	眼圧上昇	(304/304)	(316/316)	Moderate	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		30 MG BID	副鼻腔炎	(356/356)	(377/377)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		30 MG BID	アレルギー性結膜炎	(401/401)	(484/484)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
PSOR-011-131-1008	53/M/Asian	20 MG BID	背部痛	(225/113)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	糖尿病	(371/259)	(399/287)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	関節周囲炎	(358/246)		Moderate	Not Sus	NC	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	脂質異常	(365/253)	(400/288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	肝機能異常	(365/253)	(400/288)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved

Table 4: 重篤な有害事象の一覧（国内 PSOR-011 試験）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relationship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-011-139-1002	48/M/Asian	20 MG BID	胆管結石	(385/385)	(387/387)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆石症	(385/385)	(387/387)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	白血球数増加	(365/365)	(421/421)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆管結石	(384/384)	(384/384)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆石症	(384/384)	(384/384)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆管結石	(388/388)	(449/449)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆石症	(388/388)	(428/428)	Moderate	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆石症	(429/429)	(433/433)	Severe	Not Sus	NC	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胆石症	(434/434)	(449/449)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
PSOR-011-145-1004	52/M/Asian	20 MG BID	血中ブドウ糖増加	(29/29)	(198/198)	Mild	Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	遠隔転移を伴う肺癌	(197/197)	(254/254)	Severe	Sus	DWP	Y	Fatal
		20 MG BID	肝機能異常	(222/222)	(254/254)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/Resolved
PSOR-011-145-2005	66/M/Asian	20 MG BID	脳出血	(82/82)	(243/243)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/Resolved With Sequelae
		20 MG BID	血中コレステロール減少	(27/27)		Mild	Sus	NC	N	Recovering/Resolving
		20 MG BID	期外収縮	(82/82)	(89/89)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	緊張性頭痛	(86/86)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	不眠症	(86/86)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	発熱	(91/91)	(97/97)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	発疹	(92/92)		Moderate	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
			*片麻痺	(243/243)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/Resolving
			*注意力障害	(243/243)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/Resolving
			*記憶障害	(243/243)		Mild	Not Sus	NA	N	Recovering/Resolving

Table 4: 重篤な有害事象の一覧（国内 PSOR-011 試験）（安全性解析対象集団）（つづき）

Subject Number	Age/Sex/Race	Treatment (Actual)	Preferred Term [a]	Start Day [b]	End Day [b]	Severity	Relationship to IP [c]	Action Taken [d]	Serious AE?	Outcome
PSOR-011-148-1001	66/M/Asian	20 MG BID	帯状疱疹	(155/155)	(253/253)	Moderate	Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	胃潰瘍	(167/167)		Moderate	Sus	INT	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	結腸腺癌	(276/276)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	遠隔転移を伴う結腸癌	(276/276)		Severe	Sus	DWP	Y	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	過形成性胆嚢症	(281/281)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	胆管嚢胞	(281/281)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	胆石症	(281/281)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	腎嚢胞	(281/281)		Mild	Not Sus	NA	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	便秘	(155/155)	(282/282)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	気胸	(303/303)	(330/330)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/Resolved
PSOR-011-152-1006	46/M/Asian	20 MG BID	細菌性関節炎	(8/8)	(49/49)	Severe	Sus	DWP	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	口内炎	(18/18)	(22/22)	Mild	Not Sus	NA	N	Recovered/Resolved
PSOR-011-153-1004	62/M/Asian	20 MG BID	高血圧	(11/11)	(505/505)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	高トリグリセリド血症	(138/138)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	左室肥大	(11/11)		Mild	Not Sus	NC	N	Not Recovered/Not Resolved
		20 MG BID	体重減少	(278/278)	(362/362)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	爪甲離床症	(286/286)	(334/334)	Mild	Not Sus	NC	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	背部痛	(376/376)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/Resolving
		20 MG BID	関節痛	(376/376)		Mild	Not Sus	NC	N	Recovering/Resolving
		20 MG BID	腎梗塞	(478/478)	(493/493)	Severe	Not Sus	NA	Y	Recovered/Resolved
		20 MG BID	心房細動	(474/474)	(479/479)	Moderate	Not Sus	NA	N	Recovered/Resolved
		20 MG BID	脾臓梗塞	(478/478)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/Resolving
		20 MG BID	腎梗塞	(494/494)		Moderate	Not Sus	NA	N	Recovering/Resolving

[a] Preferred terms are coded using MedDRA Version 18.0.
[b] Study day is relative to the first IP dose date / first apremilast dose date.
[c] Sus = suspected, Not Sus = not suspected.
[d] NC = dose not changed, DR = dose reduced, INT = drug interrupted, DWP = drug withdrawn, NA = not applicable.
* = Not treatment emergent AE.

9.5. 器官別又は症状別有害事象の一覧

9.5.1. アプレミラスト併合解析

Table 5: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of MACE

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-002-3891015	72/F	APR 20 BID	Myocardial infarction	Myocardial infarction	421 (421)	Arterial hypertension. No history of chest pain or thromboembolic event.	Myocardial infarction
PSA-002-7931005	38/M	APR 20 BID	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction	231 (63)	Hypertriglyceridemia/ hypercholesterolemia.	Myocardial infarction
PSA-005-0105001	56/F	APR 20 BID	Apical ballooning syndrome	Stress cardiomyopathy	281 (281)	Hypercholesterolemia, postmenopause, osteoporosis, and ex-smoker.	Myocardial infarction
PSA-002-1171007	68/F	APR 30 BID	Myocardial infarction	Myocardial infarction	199 (199)	Hypertension; stress cardiomyopathy.	Myocardial infarction
Indication: PSOR							
PSOR-008-0161012	38/F	Placebo	Myocardial infarction	Myocardial infarction	1	Mitral valve disease, hypertension, and hyperlipidemia.	Myocardial infarction
PSOR-009-1191012	51/F	Placebo (Randomized Treatment Withdrawal Phase)	Intracranial hemorrhage	Hemorrhage intracranial	353 (129 days after last dose of APR 30 BID)	No significant comorbidities or history of aneurysm. An electrocardiogram (ECG) at baseline showed sinus bradycardia.	Fatal stroke
PSOR-004-0020009	48/M	APR 30 BID	Heart attack	Myocardial infarction	140 (140)	Obesity; cardiac arrhythmia, unclear, fixed with ablation (2000).	Sudden unwitnessed death
			Heart arrhythmia (suspected not confirmed) (verbal report only)	Arrhythmia	140 (140)		

Table 5: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of MACE（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
PSOR-008-0051014	44/M	APR 30 BID	Acute inferior myocardial infarction	Acute myocardial infarction	359 (359)	Myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, right coronary artery stent, CAD, ongoing chronic tobacco use, hypertension, dyslipidemia, obesity.	Myocardial infarction
PSOR-008-0481003	80/M	APR 30 BID	Acute MI anterolateral	Acute myocardial infarction	48 (48)	Mitral infarction, coronary artery disease, mild aortic arteriosclerosis, mild to moderate aortic insufficiency, hypertension, type 2 diabetes mellitus, cerebral arterial atherosclerosis, irregular heartbeat, mild mitral regurgitation.	Myocardial infarction
PSOR-008-1051011	69/M	APR 30 BID	Cerebrovascular accident	Cerebrovascular accident	777 (666)	Hypertension, hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, obesity (BMI of 42.6 kg/m2 at screening) and ex-smoker.	Fatal or Non-fatal stroke
PSOR-008-1141004	50/F	APR 30 BID	Left temporal lobe hemorrhagic stroke	Hemorrhagic stroke	398 (398)	High BMI and smoker	Non-fatal stroke

Table 5: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of MACE（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
PSOR-008-4031002	30/F	APR 30 BID	Lung congestion and edema bilateral consistent with cardiac failure	Cardiac failure	111 (111)	History of obesity. ECG at baseline visit was abnormal with left axis deviation, poor R wave progression with late R wave transition, and normal sinus rhythm. Subject was found dead on Study Day 111 (7 days after last dose of APR 30 BID). The cause of death as reported by the coroner was "consistent with acute cardiac failure, in association with likely sleep apnea and morbid obesity." At the time of death, the subject's BMI was 40.6 kg/m2. In the autopsy, the heart was reported as normal, with normal coronaries, normal valves, normal epicardium, myocardium, and endocardium; the lungs showed diffuse congestions and edema.	Sudden unwitnessed death

Table 5: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of MACE（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
Indication: RA							
RA-002-1031002	55/F	APR 20 BID	Supraventricular tachycardia	Supraventricular tachycardia	204 (204)	ECG at screening and baseline was recorded as abnormal (left ventricular hypertrophy by voltage only; normal sinus rhythm). The investigator identified the event as supraventricular tachycardia; however, the adjudicator identified the event as MACE (myocardial infarction).	Myocardial infarction / Unstable angina requiring hospitalization

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; ECG = electrocardiogram; F = female; ID = identification; M = male; MACE = major adverse cardiac event; MI = myocardial infarction; N = no; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; RA = rheumatoid arthritis; Y = yes.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Source: Data on file.

Table 6: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of Potential MACE

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-002-2331003	75/F	Placebo	Cardiac angina	Angina pectoris	47	Ischemic heart disease and angina pectoris	Unstable angina requiring hospitalization
PSA-002-0191001	46/M	APR 20 BID	Small acute non-ST elevation myocardial infarction	Acute myocardial infarction	39 (39)	Hypercholesterolemia; tobacco use (20+yrs). The investigator identified the event as acute myocardial infarction; however, the adjudicator identified the event as potential MACE (unstable angina requiring hospitalization and coronary revascularization procedure).	Unstable angina requiring hospitalization; Coronary revascularization procedure
PSA-003-0521004	58/F	APR 20 BID	Cardiac ischemia	Myocardial ischaemia	7 (7)	Hypertension obesity, hyperlipidemia, former smoker and borderline diabetes mellitus.	Coronary revascularization procedure
PSA-004-9381002	38/F	APR 20 BID	Acute arterial thrombosis left upper limb	Arterial thrombosis limb	287 (287)	Smoking, arterial hypertension, tachycardia, mitral valve and tricuspidal value prolapsed.	Embolic events
PSA-003-8481001	64/F	APR 20 BID	Arterial thrombosis left leg	Arterial thrombosis limb	341 (341)	Arterial hypertension; sedentary lifestyle	Embolic events
PSA-005-1225004	50/F	APR 20 BID	Transient ischemic attack of right sylvian	Transient ischemic attack	207 (207)	Smoking.	Transient ischemic attack
PSA-005-4405002	43/M	APR 20 BID	Nonstable angina	Angina unstable	222 (222)	No medical history of cardiac disorders. ECG at screening was normal.	Unstable angina requiring hospitalization

Table 6: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of Potential MACE（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
PSA-002- 0041004	56/F	APR 30 BID	Worsening of coronary artery disease	Coronary artery disease	303 (128)	Angina pectoris, CAD, carotid artery stenosis, hyperlipidemia, valvular heart disease, asthma, chronic bronchitis. Thirty years of smoking history.	Coronary revascularization procedure
PSA-002-0191008	49/M	APR 30 BID	DVT right lower extremity	Deep vein thrombosis	13 (13)	Nonsustained ventricular tachycardia, RBBB, arrhythmia, hypertension, and obesity.	Deep vein thrombosis
PSA-003-1541011	46/M	APR 30 BID	Left leg deep vein thrombosis	Deep vein thrombosis	214 (100)	Hypertension, Raynaud's phenomenon, intermittent left leg edema.	Deep vein thrombosis
PSA-004-0811010	64/F	APR 30 BID	Worsening of coronary artery disease	Coronary artery disease	437 (437)	CAD with coronary artery bypass graft (CABG), hypertension, mitral valve prolapse, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus.	Coronary revascularization procedure
Indication: PSOR							
PSOR-009-1191022[d]	63/M	Placebo	Episode of palpitation	Palpitations	86	Hypertension, hyperlipidemia, episodes of palpitations, arrhythmia, supraventricular tachycardia	Unstable angina requiring hospitalization versus myocardial infarction

Table 6: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of Potential MACE（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
PSOR-008-0051001	50/M	APR 30 BID	Unstable angina	Angina unstable	204 (204)	No medical history of cardiac disorders. ECG at screening was normal.	Unstable angina requiring hospitalization; coronary revascularization procedure
PSOR-008-0261006	67/F	APR 30 BID	Transient ischemic attack	Transient ischemic attack	81 (81)	Obesity and hypertension	Transient ischemic attack; Embolic events
PSOR-008-1031015	68/M	APR 30 BID	Myocardial infarction, location unknown	Myocardial infarction	216 (216)	Hypertension, angina, CAD, angioplasty, 1st degree A-V block, and hyperlipidemia	Unstable angina requiring hospitalization; Coronary revascularization procedure
PSOR-008-3011019	59/M	APR 30 BID	Worsening of peripheral artery occlusive disease	Peripheral arterial occlusive disease	36 (36)	Hypercholesterolemia, CAD, hypertension, peripheral arterial occlusive disease and myocardial infarction	Embolic events
PSOR-008-4011016	57/M	APR 30 BID	Exacerbation of coronary artery disease significant 3 vessel and left main disease	Coronary artery disease	184 (184)	Hypertension, CAD, and coronary artery bypass, Type 2 diabetes mellitus, and obesity	Unstable angina requiring hospitalization; Coronary revascularization procedure
PSOR-008-5011001	38/M	APR 30 BID	Coronary artery disease	Coronary artery disease	301 (197)	Type 2 diabetes mellitus, hypertension, obesity dyslipidemia and prolonged QTcF	Unstable angina requiring hospitalization

Table 6: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Adjudicated Events of Potential MACE（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment/ Relevant Medical History	Adjudication Results
PSOR-009-0431013	37/F	APR 30 BID	Blockage in heart-right side [70-80% blockage of the right coronary artery]	Coronary artery occlusion	316 (204)	CAD, myocardial infarction and right coronary artery stent insertion, hypertension, hypercholesterolemia and obesity	Unstable angina requiring hospitalization; coronary revascularization procedure
PSOR-009-0521002	57/F	APR 30 BID	Unstable angina	Angina unstable	594 (543)	Hypertension, dyslipidemia, coronary arteriosclerosis / coronary artery disease, tobacco abuse, myocardial infarction, non ST elevation myocardial infarction, coronary artery stent placement, coronary artery bypass, cardiac chest pain, type 2 diabetes mellitus and obesity. Family history positive for cardiac disease	Unstable angina requiring hospitalization; coronary revascularization procedure
PSOR-009-0571003	48/M	APR 30 BID	Transient ischemic attack	Transient ischemic attack	236 (124)	Myocardial infarction / percutaneous transluminal coronary angiography / coronary artery stent placement, arteriosclerosis and sinus bradycardia	Transient ischemic attack
Indication: RA							
RA-002-2021004	79/F	APR 20 BID	Transitory ischemic attack	Transient ischaemic attack	156 (156)	Hypercholesterolemia; myocardial infarction, myocardial ischemia, hypertension	Transient ischemic attack

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; CAD = coronary artery disease; DVT = deep vein thrombosis; ECG = electrocardiogram; F = female; ID = identification; M = male; MACE = major adverse cardiac event; N = no; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; RA = rheumatoid arthritis; RBBB = right bundle branch block; Y = yes; yrs = years.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[d] The adjudicator adjudicated this event as a potential MACE, however it was also commented "Unstable angina requiring hospitalization versus myocardial infarction."

Source: Data on file.

Table 7: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Unevaluable Events of MACE and Potential MACE by the Adjudicator

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment (Adjudicator)	Adjudication Results	Relevant Medical History
PSA-002-0381006	67/F	Placebo	Non-ST elevation myocardial infarction	Acute myocardial infarction	16	Chart description meets criteria for non-ST elevation myocardial infarction but ECGs and serial laboratory tests to verify were not provided; no evidence of CHF; descriptive evidence for left ventricular dysfunction.	ECGs and laboratory values not provided.	Right bundle branch block, left axis deviation, and left anterior fascicular block
PSA-002-1211006	54/F	APR 20 BID	Episode of weakness in left side lasting 20 minutes (non-serious)	Hemiparesis	136 (53 days after last dose of APR 20 BID)	None provided.	No source data.	Migraines
PSA-004-0881005	66/M	APR 30 BID	Myocardial infarction	Myocardial infarction	430 (430)	None provided.	Presenting ECGs non-diagnostic; no information regarding troponin results.	No history of cardiac disease. Family history of CAD
PSA-004-4241007	57/F	APR 20 BID	Ischaemic heart disease	Myocardial ischaemia	132 (20)	None provided.	Chest pain; no ECGs or serial troponin; presentation highly non-specific.	Hypercholesterolemia
PSOR-005-0351012	59/M	APR 30 BID	Myocardial infarction	Myocardial infarction	51 (51)	Narrative describes new ECG changes “c/w” myocardial infarction but ECG provided is unreadable and there are no prior ECGs for review.	Cannot correlate the ECG changes with date of the event.	Obesity, hyperlipidemia, and heavy smoking.

Table 7: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Unevaluable Events of MACE and Potential MACE by the Adjudicator（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	Comment (Adjudicator)	Adjudication Results	Relevant Medical History
PSOR-008-3011009	54/M	APR 30 BID	High pulse rate unknown cause	Heart rate increased	83 (83)	None provided.	No MACE/potential MACE described "tachycardia"; no ECG.	ECG at screening was normal with sinus arrhythmia.
PSOR-009-0371018	40/M	Placebo	Syncope	Syncope	3	None provided.	Describe altered consciousness; no neurologic assessment.	Cardiac stent placement (reason unknown). ECG at screening was normal.
PSOR-009-0511010	59/F	APR 30 BID	Subarachnoid hemorrhage	Subarachnoid hemorrhage	272 (272)	If no further information forthcoming would err on the side of caution and classify as non-fatal stroke.	Subarachnoid hemorrhage described; no neurological evaluation.	Hypertension and hyperlipidemia.
RA-002-1041002	70/F	APR 20 BID	Possible transient ischemic attack	Transient ischaemic attack	446 (446)	None provided.	Findings to diagnose potential TIA highly subjective, unverifiable.	Essential hypertension and cardiac murmur. Sinus bradycardia and non-specific T wave abnormality were noted on screening ECG.

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; CAD = coronary artery disease; CHF = congestive heart failure; ECG = electrocardiogram; F = female; ID = identification; M = male; MACE = major adverse cardiac event; TIA = transient ischemic attack.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Source: Data on file.

Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-002-7931001	64/M	Placebo	Basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma	91	History of basal cell carcinoma 4 years prior to therapy	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma)
PSA-004-2201008	49/M	Placebo	Left thigh squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma of skin	50		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell carcinoma of skin of left thigh and squamous intra-epidermal carcinoma of left deltoid region
			Squamous intraepidermal carcinoma of left deltoid region	Bowen's disease	93		
PSA-005-0095001	50/F	Placebo	Basal cell carcinoma (left jawline)	Basal cell carcinoma	39	Medical history of melanocytic naevus	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of left jawline)
PSA-001-0200002	68/M	APR 40 QD	Squamous cell carcinoma of scalp	Squamous cell carcinoma of skin	109 (109)	History of actinic keratosis	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell carcinoma of scalp)
PSA-002-0381005	64/M	APR 20 BID	Basal cell carcinoma abdomen	Basal cell carcinoma	440 (440)	Prior treatment with adalimumab and mycophenolate	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell of skin [2 sites])
			Squamous cell carcinoma in situ right shoulder	Squamous cell carcinoma of skin	440 (440)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell of skin [in situ])
			Basal cell carcinoma right nose	Basal cell carcinoma	454 (454)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell of skin [2 sites])

Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSA-002-2351005	66/F	APR 20 BID	Left lower leg squamous cell carcinoma in situ	Squamous cell carcinoma of skin	79 (79)	History of exposure to asbestos	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Left lower leg squamous cell cancer in situ of skin)
PSA-003-0521004	58/F	APR 20 BID	Basal cell carcinoma abdominal fold	Basal cell carcinoma	281 (281)	History of cervical cancer	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of the skin of the lower abdomen)
PSA-003-0671001	54/F	APR 30 BID	Squamous cell carcinoma (right shin)	Squamous cell carcinoma of skin	500 (500)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell carcinoma of right shin)
PSA-004-1011002	67/M	APR 30 BID	Neoplasm of unknown origin right top of hand	Neoplasm skin	540 (540)	History of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Prior treatment with TNF inhibitors	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Skin cancer – right hand)
PSA-004-1011007	72/M	APR 30 BID	Basal cell carcinoma right nasal ALA superior to scar	Basal cell carcinoma	266 (155)	Medical history of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Prior treatment with TNF inhibitors	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma)

Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSA-004-2181002	51/M	APR 30 BID	Basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma	Exact date not provided. Estimated more than 8 months since first dose	Subject received first dose of apremilast on 20 May 2011. The only information available is that the event occurred in the year 2012.	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell skin cancer)
PSA-005-0385009	66/M	APR 30 BID	Basal cell carcinoma right ear	Basal cell carcinoma	241 (241)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma – Right ear)
PSA-005-2185001	48/F	APR 30 BID	Squamous cell carcinoma nasal skin lesion	Squamous cell carcinoma of skin	196 (196)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell cancer skin-nasal; Squamous cell cancer skin
Indication: PSOR							
PSOR-008-1051024	63/M	Placebo	Squamous cell carcinoma - left forearm, right forearm, right wrist, left thumb	Squamous cell carcinoma of skin	88	Medical history of rosacea	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell skin cancer)
PSOR-005-0021037	65/M	APR 10 BID	Superficial well-differentiated squamous cell cancer on right forearm	Squamous cell carcinoma of skin	1099 (1099)	Ex-smoker	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Superficial, well-differentiated squamous cell carcinoma of skin - right forearm)
PSOR-008-0321013	65/M	APR 30 BID	Basal cell carcinoma, mixed superficial and nodular pattern, right upper back	Basal cell carcinoma	338 (338)	Medical history of phototherapy	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell CA of right upper back)

Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSOR-008-0341001	39/M	APR 30 BID	Squamous cell carcinoma left lateral thigh	Squamous cell carcinoma of skin	169 (57)	Prior treatment with TNF inhibitors and methotrexate	Skin (excluding melanoma) Squamous cell cancer of skin – left lateral thigh
PSOR-008-2021019	69/F	APR 30 BID	Spinocellular carcinoma skin on the left hand	Squamous cell carcinoma of skin	142 (142)	Diagnosis of spinocellular carcinoma confirmed by skin biopsy	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Epidermoid carcinoma of skin [spindle cell])
PSOR-008-3051007	66/M	APR 30 BID	Lump on the right back, 1.3x1.2 cm, red with scaling. histological result: squamous cell carcinoma, well differentiated G1, thickness: 3.5 mm	Squamous cell carcinoma of skin	169 (51)	Prior treatment with PUVA and methotrexate	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell carcinoma of skin)
PSOR-008-4051024	53/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma mid back excision appears complete considered cured	Basal cell carcinoma	85 (85)	Medical history of actinic keratosis. Prior treatment with UVB	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell skin cancer)
PSOR-008-4051030	54/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma left upper arm	Basal cell carcinoma	316 (316)	Medical history of recurrent basal cell carcinomas	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of left upper arm)
PSOR-008-4061001	32/M	APR 30 BID	Nodular BCC (left) nasal bridge	Basal cell carcinoma	210 (99)	Prior treatment with TNF inhibitors, cyclosporine, and methotrexate	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell skin cancer)

Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSOR-008-4061014	66/F	APR 30 BID	Well differentiated SCC right thigh-grade 1	Squamous cell carcinoma of skin	43 (43)	Prior treatment with methotrexate, cyclosporine, and Imuran (azathioprine)	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell CA of right thigh)
			Micronodular BCC (right) lower leg	Basal cell carcinoma	85 (85)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Micronodular basal cell CA of right lower leg)
PSOR-009-0521011	74/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma (chest)	Basal cell carcinoma	37 (37)	Medical history of seborrheic keratosis, recurrent basal cell carcinoma. Prior treatment with Ultravate, and XTRAC laser	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of chest)
			Basal cell carcinoma bridge of nose	Basal cell carcinoma	78 (78)		Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of bridge of nose)
PSOR-009-0571016	49/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma, left cheek, cured	Basal cell carcinoma	85 (85)	Prior treatment with TNF inhibitors and methotrexate	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of left cheek)
PSOR-009-2201017	42/M	APR 30 BID	Basal cell carcinoma of middle back	Basal cell carcinoma	31 (31)	Medical history of sebaceous cyst. Prior treatment with PUVA therapy	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma of middle back)
PSOR-008-3011014	63/M	APR 30 BID	Semimalignant basalioma right shoulder	Basal cell carcinoma	325 (218)	Prior treatment with PUVA and TNF inhibitors.	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell CA of skin)

Table 8: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Skin Malignancies (Excluding Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: RA							
RA-002-1101003	59/F	APR 20 BID	Squamous cell carcinoma in situ on right cheek	Squamous cell carcinoma of skin	79 (79)	Medical history of sore on right external cheek two months before start of study	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Squamous cell CA in situ – right cheek)
RA-002-1351002	55/F	APR 20 BID	Basal cell carcinoma on the left inferior medial canthus 4 mm	Basal cell carcinoma	46 (46)	Previous treatment with TNF inhibitor.	Skin (excluding melanoma) (Diagnosis: Basal cell carcinoma)

AE = adverse event; ALA = 5-aminolevulinic acid; APR = apremilast; BCC = basal cell carcinoma; BID = twice daily; CA = cancer; F = female; L = left; M = male; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; PUVA = psoralen + ultraviolet A; RA = rheumatoid arthritis; QD = once daily; SCC = squamous cell carcinoma; TNF = tumor necrosis factor; Tx = treatment; UVB = ultraviolet B.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Source: Data on file.

Table 9: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Solid Malignancies (Including Melanoma)

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-001-0020005	63/F	APR 40 QD	Left upper pulmonary nodule (2 x 1.5 cm)	Lung neoplasm	199 (199)	Event was reported 29 days after the last dose of study medication. History of intraductal left breast cancer, lumpectomy, and radiation treatment.	Solid (Diagnosis: Adenocarcinoma of the lung [left upper lobe])
PSA-001-2070004	71/M	APR 20 BID	Neoplasia of oral cavity	Oral neoplasm	132 (132)		Solid (Diagnosis: Neoplasia of oral cavity; Neoplasia of prostate gland)
			Neoplasia of prostatic gland	Neoplasm prostate	139 (139)		
PSA-002-1171022	54/M	Placebo	Invasive prostatic adenocarcinoma	Prostate cancer	77	Elevated PSA 23 days prior to start of study	Solid (Diagnosis: Invasive prostate adenocarcinoma)
PSA-004-0801002	58/F	APR 20 BID	Invasive poorly differentiated ductal carcinoma of right breast	Breast cancer	78 (78)	Diagnosed 3 days after last dose. History of pilonidal cyst with cystectomy. Subject is postmenopausal.	Solid (Diagnosis: Invasive ductal carcinoma of right breast)
PSA-004-7271003	61/F	APR 20 BID	Small cell lung carcinoma	Small cell lung cancer stage unspecified	134	Event reported 50 days after the last dose of study medication. Medical history of smoking	Solid (Diagnosis: Small cell lung cancer)
PSA-005-1175012	62/M	APR 20 BID	Prostate cancer	Prostate cancer	325 (211)	Medical history of enlarged prostate.	Solid (Diagnosis: Prostate cancer)

Table 9: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Solid Malignancies (Including Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSA-002-0191002	58/F	APR 30 BID	Breast cancer with infiltrating ductal carcinoma	Breast cancer	58 (58)	Family history of cancer including breast and uterine and GI. Subject has several years of exposure to estrogen replacement therapy	Solid (Diagnosis: Breast cancer - well differentiated infiltrating ductal carcinoma)
Indication: PSOR							
PSOR-008-0471005	54/F	Placebo	Squamous cell carcinoma of anus	Anal cancer	106		Solid (Diagnosis: Squamous cell cancer of anus (by report))
PSOR-005-0061003	52/M	APR 30 BID	Prostate cancer	Prostate cancer	148 (36)	History of rising PSA levels	Solid (Diagnosis: Prostate adenocarcinoma)
PSOR-005-0351003	58/M	APR 30 BID	Prostate adenocarcinoma	Prostate cancer	58 (58)	History of PSA level increase (4.54 ng/mL)	Solid (Diagnosis: Adenocarcinoma of the prostate)
PSOR-008-0101014	55/M	APR 30 BID	Rectal cancer (adenocarcinoma)	Rectal cancer	288 (176)	Diagnosed 34 days after last dose; received 142 days of apremilast. Previous treatment with ustekinumab. Family history of unknown malignancy in the father	Solid (Diagnosis: Rectosigmoid adenocarcinoma – locally advanced)

Table 9: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Solid Malignancies (Including Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSOR-008-0111006	48/F	APR 30 BID	Left breast cancer ductal type	Breast cancer	179 (179)	Positive estrogen and progesterone receptors; positive HER-2	Solid (Diagnosis: Breast cancer (invasive ductal))
PSOR-008-3011014	63/M	APR 30 BID	Renal cell carcinoma	Renal cell carcinoma	452 (345)	Medical history of chronic renal failure; left renal tumor (interpreted as benign) identified prior to randomization.	Solid (Diagnosis: Renal cell CA (clear cell type) early stage)
PSOR-009-0371011	41/F	APR 30 BID	Stage I uterine cancer	Uterine cancer	158 (46)	Medical history of heavy menstrual bleeding, uterine dilation and curettage, vaginal tubal ablation and ligation, and obesity. Family history of cervical cancer (maternal aunt)	Solid (Diagnosis: Stage I uterine cancer)
PSOR-009-1231001	63/F	APR 30 BID	Invasive Lobular carcinoma (Left Breast)	Breast cancer	409 (297)	Familial history of breast cancer (father).	Solid (Diagnosis: Left breast invasive lobular breast CA with signet-ring cell features)

Table 9: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Solid Malignancies (Including Melanoma)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: RA							
RA-002-1161003	71/F	APR 20 BID	Mesothelioma mets pericardium and diaphragm	Mesothelioma malignant advanced	475 (307)	Medical history of smoking and probable asbestos exposure. Familial history of malignancies included breast cancer (mother and sister), colon cancer (maternal grandmother), and prostate cancer (father)	Solid (Diagnosis: Adenocarcinoma of lung)

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; CA = cancer; F = female; GI = gastrointestinal; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; M = male; PSA = prostate-specific antigen; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Source: Data on file.

Table 10: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Hematologic Malignancies

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSA-004-1761001	61/F	APR 20 BID	Pulmonary mass removed from left lung/pathology results low-grade B-cell lymphoma	B-cell lymphoma	440 (440)	Previous treatment with adalimumab and cyclosporine.	Hematologic (Diagnosis: Low grade B-cell lymphoma)

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; F = female; PsA = psoriatic arthritis.
[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.
[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.
[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.
Source: Data on file

Table 11: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Unevaluable Events of Malignancy by the Adjudicator

Subject Number	Age/ Sex	Tx	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment (Adjudicator)	Adjudication Results	Relevant Med Hx
PSA-002-2351002	65/M	APR 20 BID	Pituitary gland tumor (malignancy unknown)	Pituitary tumor benign	408 (298)	The vast majority of pituitary tumors are benign but there is no pathology report provided for this event/case. Also, the subject had a prostate biopsy. No pathology report provided.	No pathology report provided and most pituitary tumors are benign	Gynaecomastia and secondary hypogonadism.
PSA-003-7111001	30/M	APR 20 BID	Suspicion of t-cell lymphoma	T-cell lymphoma	140 (29)	The subject had an extensive work-up for fever in Feb 2012. Lymphoma was included in the differential diagnosis along with other possible etiologies. Diagnosis was not established and the fevers had resolved. An improvement in the clinical course is not consistent with lymphoma. Follow-up information reviewed. There has been no diagnosis of malignancy. Fever subsided on 24 Feb 2012 and subject is clinically well. Suspicion of malignancy decreased significantly.	Definitive diagnosis not yet established	No past medical history of malignancies
RA-002-1081003	55/F	APR 30 BID	Right lung nodules unknown pathology	Lung neoplasm	1 (1)	The subject had an abnormal chest X-ray at baseline with right lung pulmonary opacities noted. Interval imaging subsequently showed bilateral pulmonary nodules. Follow up imaging showed resolution and decrease in size of some nodules. This sequence of events (especially resolution) is not consistent with malignancy.	Biopsy was not performed.	History of smoking. No history of malignancy or pre-existing pulmonary disease; no family history of lung cancer.
			Bilateral lung nodules of unknown etiology	Lung neoplasm	112 (112)			

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; F = female; Hx = history; M = male; Tx = treatment.
[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.
[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.
[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.
Source: Data on file

Table 12: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Systemic Opportunistic Infections

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-002-2021007	54/F	Placebo	Left index finger infected wound, gram positive bacillus of Rothia species	Wound infection bacterial	87	History of chronic intermittent sinusitis and hay fever.	Systemic opportunistic infection (Diagnosis: Suppurative tenosynovitis)
Indication: RA							
RA-002-1031002	55/F	APR 20 BID	Suspected shingles	Herpes zoster	177 (177)		Systemic opportunistic infection (Diagnosis: Multidermatomal shingles)
			Aseptic meningitis viral	Meningitis viral	179 (179)		Systemic opportunistic infection (Diagnosis: Aseptic meningitis)
RA-002-1071009	50/M	APR 30 BID	Nasal cellulitis	Cellulitis	65 (65)	No prior history of recurrent infections	Systemic opportunistic infection (Diagnosis: Nasofacial cellulitis/abscess)
			Abscess with MRSA of nose	Staphylococcal abscess	65 (65)		

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; F = female; M = male; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PsA = psoriatic arthritis; RA = rheumatoid arthritis.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Source: Data on file.

Table 13: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-systemic Opportunistic Infections

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-004-2561001	43/F	APR 20 BID	Pneumonia (bacterial)	Pneumonia bacterial	134 (21)	History of diabetes	Non-systemic opportunistic infection (Diagnosis: Acute pneumonia)
			Pneumonia	Pneumonia	213 (100)		Non-systemic opportunistic infection (Diagnosis: Recurrent pneumonia)
PSA-002-2341005	35/M	APR 30 BID	Clostridium difficile infection	Clostridial infection	170 (170)	No recent antibiotic use	Non-systemic opportunistic infection (Diagnosis: Colitis)
PSA-002-3881007	57/F	APR 30 BID	Pneumonia	Pneumonia	131 (131)	History of tuberculosis. No etiology for pneumonia was identified	Non-systemic opportunistic infection (Diagnosis: Acute pneumonia)

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; F = female; M = male; PsA = psoriatic arthritis.
[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.
[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.
[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.
Source: Data on file.

Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
Indication: PsA							
PSA-002-0071007	54/M	Placebo	Facial cellulitis left side	Cellulitis	72	History of facial cellulitis	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Facial cellulitis)
PSA-005-3225009	59/M	Placebo	Diabetic gangrene of the 2nd toe on the left leg	Diabetic gangrene	13	History of Type 2 diabetes mellitus	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Diabetic foot infection, gangrene)
PSA-001-2020005	57/F	APR 20 BID	Abscessing soft tissue tumor right lower abdomen	Abdominal abscess	137 (50)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Abdominal wall abscess)
			Wound infection	Wound infection	140 (53)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Post-op wound infection)
PSA-002-0241001	34/F	APR 20 BID	Acute appendicitis	Appendicitis	283 (283)	Obesity	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute appendicitis)
PSA-002-2361002	59/M	APR 20 BID	Bilateral pneumonia	Pneumonia	345/226	Chest X-ray showed middle lobe pneumonia with right sided pleural effusion and CRP was elevated to 167 mg/L	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Bilateral pneumonia with right para-pneumonic effusion)

Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSA-003-7121002	31/M	APR 20 BID	Antrum-corpus gastritis	Gastritis	138 (138)	History of nausea associated with methotrexate treatment *Helicobacter pylori* infection and antrum corpus gastritis were detected	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Antrum gastritis)
PSA-005-9145001	44/F	APR 20 BID	Worsening of chronic tonsillitis	Chronic tonsillitis	109 (109)	Chronic tonsillitis	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Chronic tonsillitis)
PSA-002-0041004	56/F	APR 30 BID	Right upper lobe pneumonia (probable streptococcal pneumonia)	Pneumonia streptococcal	706 (531)	Long-term tobacco use, history of asthma and chronic bronchitis	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute bacterial pneumonia)
PSA-002-9581001	47/F	APR 30 BID	Gastroenteritis	Gastroenteritis	277 (277)	History of reflux esophagitis	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute gastroenteritis)
PSA-004-8061007	43/F	APR 30 BID	Perianal abscess	Anal abscess	183 (183)	History of hemorrhoids	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Perianal abscess)
PSA-004-9381005	40/F	APR 30 BID	Pneumonia lobar	Lobar pneumonia	70 (70)	Subject was in contact with a family member who had a viral respiratory infection	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Pneumonia)

Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSA-005-3895003	39/F	APR 30 BID	Pyelonephritis acute	Pyelonephritis acute	107 (107)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute pyelonephritis)
PSA-005-7585005	77/M	APR 30 BID	Gallbladder empyema	Gallbladder empyema	209 (37)	History of nephrolithiasis and hyperuricemia	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Empyema of gallbladder)
PSA-004-2561001	43/F	APR 20 BID	Urinary tract infection	Urinary tract infection	221 (108)	History of diabetes	Non-opportunistic non-serious infection[d] (Diagnosis: Cystitis, bacterial)
Indication: PSOR							
PSOR-008-0121002	58/M	Placebo	Intestinal tract Clostridium difficile diarrhea infection	Clostridium difficile colitis	50		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Colitis)
PSOR-008-0261018	47/F	Placebo	Cholecystitis	Cholecystitis	66	Medical history of gastroparesis, hypercholesterolemia, fibromyalgia. Cholecystectomy performed due to cholelithiasis. Chest CT confirmed pneumonia.	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute gallstone cholecystitis)
			Pneumonia	Pneumonia	69		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Nosocomial pneumonia, post-op)

Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSOR-005-0021037	65/M	N/A	Acute bronchitis	Bronchitis	1369 (1369)	Event was reported 183 days after last dose of study drug (APR 10 BID)	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute bronchitis)
PSOR-005-0351016	40/M	APR 20 BID	Cellulitis right foot	Cellulitis	6 (6)	Medical history of type 2 diabetes mellitus, psoriasis on soles of both feet	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Diabetic right foot infection)
PSOR-005-0381048	65/M	APR 30 BID	Community acquired right lower lobe pneumonia	Pneumonia	1035 (1035)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute pneumonia)
PSOR-008-0151007	35/M	APR 30 BID	Urinary tract infection	Urinary tract infection	195 (195)	Concurrent leucopenia	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Urinary tract infection)
PSOR-008-0181012	50/M	APR 30 BID	Diverticulitis flare	Diverticulitis	295 (295)	Medical history of diverticulitis	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute diverticulitis)
PSOR-008-1081006	45/M	APR 30 BID	Urinary tract infection	Urinary tract infection	122 (122)	Medical history of kidney stones. Underwent surgical removal of kidney stones left side. UTI was attributed to post-surgery infection.	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Urinary tract infection)

Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSOR-008-1081020	41/M	APR 30 BID	Pneumonia	Pneumonia	30 (30)	Community acquired pneumonia. No history of recurrent infections.	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Pneumonia)
PSOR-008-1111007	70/M	APR 30 BID	Sepsis	Sepsis	430 (430)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Sepsis, etiology unknown)
PSOR-008-3011010	21/F	APR 30 BID	Chronic common cold (with tonsil involvement)	Nasopharyngitis	439 (439)	Medical history of chronic common cold with tonsil involvement	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Nasopharyngitis; tonsillitis)
PSOR-008-4021003	37/M	APR 30 BID	Aseptic meningitis (viral)	Meningitis viral	536 (536)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Not provided)
PSOR-008-8021002	61/M	APR 30 BID	Fever of unknown origin	Pyrexia	393 (393)	Subject had fever of unknown origin. Two QuantiFERON®-TB Gold tests positive one month apart; treatment with INH and pyridoxine initiated	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Fever of unclear origin; unspecified bacterial infection)
PSOR-009-1191014	38/M	APR 30 BID	Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus pneumonia with sepsis	Pneumonia Staphylococcal	625 (513)	No prior history of recurrent infections	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Staph endocarditis; cavitary pneumonia)
PSOR-009-3241009	25/M	APR 30 BID	Appendicitis	Appendicitis	280 (280)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute appendicitis)

Table 14: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adjudicated Events of Non-opportunistic Serious Infections（つづき）

Subject Number	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Study Day[c]	Comment	Adjudication Results
PSOR-009-9221002	26/M	APR 30 BID	Infection mononucleosis	Infectious mononucleosis	464 (464)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Mononucleosis)
Indication: RA							
RA-002-2071002	73/F	APR 20 BID	Appendicitis	Appendicitis	26 (26)	Medical history of gastric ulcer disease and abdominal strangulated hernia; cholecystolithiasis with cholecystectomy	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Uncomplicated acute appendicitis)
RA-002-2041006	48/M	APR 30 BID	Frontobasal epidural empyema	Empyema	350 (350)	History of motor vehicle accident with brain contusion and fracture at skull base, meningoencephalitis, and cranioplasty, skull plastic surgery due to chronic fistula in forehead	Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Epidural empyema)
RA-002-4131001	60/M	APR 30 BID	Phlegmonous appendicitis	Appendicitis	196 (196)		Non-opportunistic serious infection (Diagnosis: Acute appendicitis; secondary peritonitis)

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; CT = computed tomography; F = female; INH = isoniazid (isonicotinoylhydrazine); M = male; N/A = not applicable; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; RA = rheumatoid arthritis; TB = tuberculosis; UTI = urinary tract infection.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. This term may differ from the results of the adjudication.

[c] Start Day is relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[d] The event of urinary tract infection was reported as a serious adverse event by the investigator; however, the adjudicator assessed this event as non-opportunistic non-serious infection.

Source: Data on file.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
Indication: PsA										
PSA-003 0651001	52/M/W	APR 20 BID	Acute anterior wall ST elevation myocardial infarction (STEMI)	Acute myocardial infarction	922	928	Sev	Not suspected	INT/ resolved	No relevant medical history was noted. The subject was hospitalized for evaluation of chest pain radiating to the back and neck, shortness of breath, nausea, and lightheadedness. ECG showed ateroseptal infarct, ST elevation in ateroseptal leads, and acute ST elevation myocardial infarction.
PSA-003 3221011	69/M/W	APR 20 BID	Acute subendo-cardial myocardial infarction	Acute myocardial infarction	608	622	Sev	Not suspected	NC/ resolved	The subject had a history of hypertension, ischaemic stroke, artherosclerosis, and BMI 31.0. Baseline labs showed increased cholesterol and triglycerides. Concomitant medications included metipamid, atenolol, and lacidipine. The subject experienced chest pain and was subsequently hospitalized. On admission, ECG showed negative T wave in V1-3 leads and echocardiography showed light hypokenesis of the apikoanteroseptal region with ejection fraction of 55%. Selective coronary angiography (SCG) revealed stenosis of the anterior ramus interventricularis, RD, ramus intermediate branch, and coronary artery.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 3261001	64/M/W	APR 30 BID	Cerebro-vascular accident	Cerebro-vascular accident	1330 (1218)	1339 (1227)	Sev	Not suspected	DWP/ fatal	The subject had a history of dyslipidaemia, cerebrovascular accident, coronary artery disease, arrhythmia, myocardial infarction, and hypertension. Concomitant medications included sotalol HCl, trophicard, losartan, moduretic, rilmenidine, and simvastatin. The subject experienced a new episode of atrial fibrillation and treatment with warfarin was initiated. Prior to reaching an effective international normalized ratio (INR), on Study Day 1330 (Day 1218 on active treatment), the subject experienced a life threatening cerebrovascular accident with left sided hemiparesis and was hospitalized. On Study Day 1339 (Day 1227 on active treatment), the subject died as a consequence of cerebral edema.
PSA-003 3711003	55/F/W	APR 30 BID	Infarctus cerebri	Cerebral infarction	1224	1291	Sev	Not suspected	DWP/ fatal	The subject had a history of hypertension. Concomitant medications included perindopril and amlodipine. Cholesterol was elevated at baseline. The subject experienced a thromboembolic event (infarctus cerebri) and was hospitalized. On admission, an ECG revealed atrial fibrillation, narrow QRS, and intermediate axis. Blood pressure and laboratory results were within normal limits, except for hemoglobin 102 g/L (normal range 120-160). A computed tomography scan revealed an acute/subacute vascular lesion in the right middle cerebral artery.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 7131001	60/M/W	APR 30 BID	Cardiac arrest during anesthesia	Cardiac arrest	750	750	Sev	Not suspected	NC/ resolved	The subject had a history of mitral valve prolapse. At baseline, the ECG was considered abnormal (sinus bradycardia). Cholesterol was slightly elevated at baseline with sporadic, transient elevations noted during the study. The subject was undergoing hernia repair surgery and experienced intraoperative asystole during anesthesia. The subject was diagnosed as having cardiac arrest during anesthesia of severe intensity. During postoperative monitoring, long term ECG was without findings.
PSA-003 8771007	55/F/W	APR 30 BID	Cerebral infarction	Cerebral infarction	938	943	Mod	Not suspected	NC/ resolved with sequelae	The subject had a history of hypercholesterolaemia and hypertension. Concomitant medications include enalapril. Cholesterol was elevated at baseline (1.2XULN) and remained elevated during the study (peak, 1.6XULN) until Study Day 1003. Subject experienced leg weakness while walking and was hospitalized. On the day of admission, computed tomography scan of the brain showed calcifications of varying size in both lateral ventricles and in the right occipital cortical area, suggestive of tuberous sclerosis. Brain magnetic resonance imaging showed recent brain stem infarction in the right basilar region of the pons.
			Brain stem stroke syndrome	Brain stem stroke	940	943	Mod	Not suspected	NC/ resolved	

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004 0831007	63/M/W	APR 20 BID	Cerebrovas-cular accident	Cerebrovas-cular accident	529	564	Sev	Not suspected	DWP/ resolved with sequelae	The subject had a history of hypertension, hypercholesterolemia, peripheral oedema, obesity (BMI 36.5), and diabetes mellitus. Concomitant medications included diltiazem HCl, hydrochlorothiazide with losartan, furosemide, and simvastatin. Subject experienced vertigo, left sided weakness, and numbness and was hospitalized. On admission, physical examination revealed absence of sensation in the left upper and lower extremities, left-sided facial droop, hemiparesis, limited left visual field, and tongue deviation to the right. CT scan of the brain and CT angiogram of the head and neck revealed thrombosis of the middle cerebral artery (MCA), occlusion of the right internal carotid artery, and 50% stenosis of the left internal carotid artery. An MRI of the brain showed persistent occlusion of the right MCA.
PSA-004 0911015	56/M/W	APR 30 BID	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction	644 (531)	648 (535)	Mod	Not suspected	DWP/ resolved	No relevant past medical history was noted. Concomitant medications included acetylsalicylic acid. Cholesterol was elevated at baseline (1.2XULN) and remained elevated during the study (1.3XULN). Subject experienced chest pain, presented to the emergency room, and was diagnosed with acute myocardial infarction of moderate severity. Cardiac catheterization with angioplasty was performed on Study Day 645 (Day 532 on active treatment).

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004 9381006	65 / M / White	APR 20 BID	Ischemic stroke	Ischaemic stroke	811	825	Sev	Not suspected	INT/ resolved	The subject had a history of hypertension, high cholesterol, and BMI 30.1. Concomitant medications included methotrexate, folic acid, nimesulide, omeprazole, losartan, indapamide, amlodipine, acetysalycylic acid, and metoprolol. Subject was hospitalized on Study Day 811 after having experienced a rise in arterial pressure and weakness in the limbs on the left side. Blood pressure had previously been within the 130/70 to 150/90 mmHg range. Blood pressure in the ambulance was up to 240/100 mmHg. Brain MRI on Study Day 813 revealed ischemic lesions on the right side (right internal carotid artery basin) and moderate external hydrocephalus. On Study Day 821, a brain CT scan showed ischemic stroke in the right internal carotid artery territory.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005 8755008	64/F/ W	APR 20 BID	Acute subendo-cardial myocardial infarction	Acute myocardial infarction	297	302	Mod	Not suspected	NC/ resolved	The subject had a history of hypertensive heart disease, hypercholesterolaemia, coronary angioplasty implant and graft with unspecified dates, and BMI 32.6. Concomitant medications included ramipril and simvastatin. Subject presented to the emergency room with recurring pain in the left side of her chest under physical load, which had been ongoing for 8 days. She was hospitalized for a suspicion of myocardial infarction (troponin T was 91 ng/L [normal < 14.0 ng/L], ECG was normal) on the same day and subsequently diagnosed with moderate acute subendocardial infarction.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008 0041002	63/M/W	APR 30 BID	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction	1314	1319	Sev	Not suspected	INT/ resolved	The subject had a history of hyperlipidaemia. Concomitant medications included pravastatin.
			Non-ST segment elevation myocardial infarction	Acute myocardial infarction	1436	1436	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Subject experienced heaviness in the chest with pain radiating to both arms and was hospitalized for a myocardial infarction, reported as severe. Creatinine phosphokinase (CPK) and troponin were negative, but an acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) was evident on ECG. A percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) without stent was performed on the 2 right coronary artery lesions. On Study Day 1436, subject was hospitalized with complaints of shortness of breath and right and left substernal chest pain. He was diagnosed with an acute non-segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) and unstable angina, both reported as severe. Laboratory results from 11 Feb 2015 showed a troponin level of 0.2 (normal range: 0 - 0.07). An ECG on 11 Feb 2015 showed changes from the ECG performed on 06 Feb 2015 that were consistent with an acute myocardial infarction.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008 1011014	44 / M / Asian	APR 30 BID	Acute myocardial infarction	Acute myocardial infarction	810 (697)	812 (699)	Sev	Not suspected	INT/ resolved	No relevant medical history was noted. Cholesterol at screening was elevated (1.3XULN) and remained elevated during the study except for the last assessment (peak, 1.7XULN). Subject went to the ER with 1 week history of chest pain and was hospitalized with a diagnosis of actue MI. A coronary catheterization showed that the subject's LAD had severe stenosis. Selective coronary angiography was performed through the right femoral artery. The right coronary artery was dominant with mild disease and 80% stenosis within the PDA. Percutaneous coronary intervention was performed to the LAD artery and stented with a drug-eluding stent.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008 1021017	55/F/W	APR 30 BID	Cardiac arrest	Cardiac arrest	979 (892)	979 (892)	Sev	Not suspected	DWP/ fatal	The subject had a history of hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular accident, obesity (BMI 33.5), hyperlipidaemia, angioplasty, and coronary artery stent insertion. Concomitant medications included candesartan cilexetil, atorvastatin, hydrochlorothiazide, lorazepam, metoprolol, acetylsalicylic acid, and warfarin. Subject was hospitalized on Study Day 952 with mitral valve stenosis and congestive heart failure. On Study Day 979, while in the hospital, the subject went into cardiac arrest (found unresponsive and in asystole). Subject was intubated and CPR was performed and code blue was run for 1 hour. None of the treatments or interventions were successful and the subject died. No autopsy was performed as the physicians were aware of the subject's comorbidities. The cause of death was attributed to cardiac arrest.

Table 15: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009 0431013	37/F /W	APR 30 BID	Myocardial infarction	Myocardial infarction	640 (528)	643 (531)	Sev	Not suspected	DWP/ resolved	The subject had a history of coronary artery disease (CAD) (since Jun 2008), inferior wall myocardial infarction and right coronary artery stent insertion (Jun 2008), percutaneous coronary intervention (2008), cardiac catheterization showing 100% occlusion of the right coronary artery (2008), hypertension (since Jun 2008), hypercholesterolemia (since Jun 2008), obesity (since Jul 2011; BMI 39.4 kg/m^2). Concomitant medications included metoprolol, glyceryl trinitrate, pravastatin, and acetylsalicylic acid. Subject presented to the hospital complaining of progressive chest pain, with pain rated 10 out of 10. The pain was located in the center of the subject's chest, radiated to her left arm, and was associated with shortness of breath. In the ER, the subject was found to have a mildly elevated troponin level (0.43, no units provided) and ECG showed minimal ST elevation in the interolateral and inferior leads. Subject was noted to have a high grade mid LAD lesion with 99% occlusion, 20% ostial disease of the left main, 30% disease of the left anterior descending artery, and 20% disease of the right coronary artery. The subject was treated with a nitroglycerine, heparin, aspirin, Toprol-XL, morphine and Integrillin. Additionally, the subject received half a stent via angioplasty.

AE = adverse event; APR=apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; CPR = cardiopulmonary resuscitation; CT = computed tomography; DWP = drug withdrawn permanently; ECG = electrocardiogram; ER = emergency room; F = female; HCl = hydrochloride; INT = interrupted; IP = investigational

product; LAD = left anterior descending; M = male; MACE = major adverse cardiac event; MI = myocardial infarction; Mod = moderate; MRI = magnetic resonance imaging; NC = no change; PDA = patent ductus arteriosus; PsA= psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; SCQ = sponsor-created query; Sev = severe; ULN = upper limit of normal.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[c] Start Day is relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[d] End Day is relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
Indication: PsA										
PSA-002 0151005	55/M/W	APR 30 BID	Chest pain cardiac	Angina pectoris	439 (439)	440 (440)	Mod	Not Suspected	NC/ resolved	Concurrent illness of umbilical hernia, abdominal pain, pernicious anemia, chronic pain, psychiatric problems and debility. Cardiac enzymes were negative. Relevant medical history of obesity (BMI 32.5), anxiety, bipolar disorder, depression, coronary artery disease, alcohol abuse, and oedema.
PSA-002 3571004	55/M/W	APR 20 BID	Deep vein thrombosis	Deep vein thrombosis	721 (721)	750 (750)	Mild	Suspected	DWP/ resolved	Relevant medical history of hypercholesterolaemia and depression. Concomitant medications included diclofenac, methotrexate and eterocoxib.
PSA-003 3181003	65/M/W	APR 20 BID	Ischaemic heart disease worsening	Myocardial ischaemia	1382 (1382)	1386 (1386)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of hypertension, hypercholesterolaemia, diabetes mellitus, myocardial infarction, and myocardial ischaemia. The subject underwent coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 3221011	69/M/W	APR 20 BID	Transitory ischemic attack	Transient ischemic attack	414 (414)	415 (415)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of hypertension, ischemic stroke, atherosclerosis, sleep apnea, hyperuricemia, cholelithiasis, prior tobacco use, and BMI 31.0. Concomitant medications included ginko procto, metipamid, atenolol, and lacidipine. The subject also experienced an SAE of subclavian artery stenosis (Study Days 413-419). The subject recovered from the event. This subject is also presented in Table 15 (SCQ MACE [Not Adjudicated]).
PSA-003 4401001	73/M/W	APR 30 BID	Nonstable angina pectoris	Angina unstable	852 (852)	854 (854)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of hypertension, coronary artery stent insertion, myocardial ischaemia, and dyslipidaemia. Concomitant medications included perindopril, metoprolol, acetylsalicylic acid, isosorbide dinitrate, and simvastatin. The subject also experienced three non-SAEs of angina unstable on Study Days 841-851, 961-965, and 1092-1094. The subject underwent cardiac catheterization with stent placement and subsequent percutaneous transluminal coronary angioplasty.
			Nonstable angina pectoris	Angina unstable	966 (966)	968 (968)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	
			Nonstable angina	Angina unstable	1095 (1095)	1097 (1097)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 4401005	58/M/W	APR 20 BID	Nonstable angina	Angina unstable	734 (734)	736 (736)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of myocardial ischaemia, hypertension, coronary artery stent insertion, and BMI 35.4. Concomitant medication included methotrexate, folic acid, clopidogrel, amlodipine, metoprolol, and enalapril/ hydrochlorothiazide. The subject experienced a non-SAE of angina unstable on Study Days 706-733. The subject underwent cardiac catheterization with stent placement.
PSA-004 1741006	52/M/W	APR 20 BID	Exercise induced angina	Angina pectoris	~642	910 (799)	Sev	Not suspected	INT/ resolved	No relevant medical history was noted. Concurrent illness of hypertension was noted at screening. The subject underwent triple bypass heart surgery for the exercise induced angina.
PSA-004 4241007	57/F/W	APR 20 BID	Ischaemic heart disease	Myocardial ischaemia	132 (20)	135 (23)	Mod	Not suspected	NC/ resolved with sequelae	Relevant medical history of hypercholesterolaemia. Concomitant medications included atorvastatin, acetylsalicylic acid, and clopidogrel.The subject was treated with dalteparin, glyceryl trinitrate, alprazolam, metoprolol, and trandolapril.

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004 4261012	64/F/W	APR 20 BID	Unstable angina	Angina unstable	908 (908)	911 (911)	Mod	Not suspected	NA/ resolved	Relevant medical history of coronary artery disease and hyperlipidaemia. Concomitant medications included metoprolol tartrate, acetylsalicylic acid, diltiazem HCl, trimetazidine, and simvastatin. The subject underwent cardiac catheterization with stent placement.
PSA-004 9411003	54/F/W	APR 20 BID	Coronary artery disease, unstable angina	Angina unstable	481 (364)	493 (376)	Mod	Not suspected	NC/ resolved with sequelae	Relevant medical history of diabetes mellitus and coronary artery disease. Concomitant medications included metformin and bisoprolol. The subject had concurrent illness of hypertension, chronic heart failure, dyslipidemia, and arteriosclerosis. The subject had a non-SAE of angina unstable on Study Days 479-480.
PSA-005 0745003	70/F/W	APR 20 BID	80% coronary blockage	Coronary artery occlusion	658 (658)	661 (661)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of Type 2 diabetes mellitus, hypercholesterolaemia, hypothyroidism, hypertension, and left ventricular hypertrophy. Concomitant medications included acetylsalicylic acid, glipizide, metformin, levothyroxine sodium, fenofibrate, and fish oil. The subject underwent cardiac catheterization with stent placement.

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-1175004	59/F/W	APR 30 BID	Partial occlusion of left ileo femoral artery	Femoral artery occlusion	1537 (1537)	1537 (1537)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history of hypertension, hyperlipidaemia, and transient ischemic attack. Concomitant medications included clopidogrel bisulfate, nifedipine, atorvastatin, terazosin HCl, escitalopram oxalate, HCTZ, valsartan, and celecoxib. The subject underwent femoral bypass surgery and continued in the study.
PSA-005 1225017	55/M/W	APR 30 BID	Angina pectoris	Angina pectoris	616 (616)	616 (616)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history of sinus bradycardia, hypercholesterolaemia, and hypothyroidism. Concomitant medications included levothyroxine. The subject underwent cardiac catheterization with stent placement.
PSA-005 2185003	55/M/W	APR 20 BID	Cardiac pain	Angina pectoris	301 (301)	302 (302)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included hypertension, coronary artery disease, hypercholesterolemia, and ex-smoker. Concomitant medications included candesartan cilexetil. The subject also experienced three events of mild angina pectoris (non-SAEs) on Study Days 280, 281-300, and 301-443. The subject underwent cardiac catheterization with stent placement.

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005 3185007	65/F/W	APR 20 BID	Transitory ischemic cerebrovas-cular attack	Transient ischemic attack	610 (610)	616 (616)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity (BMI 33.8) hypercholesterolaemia, and a family history of cardiovascular disease. Concomitant medications included tenoretic, unimax, and rosuvastatin. The subject experienced a non-SAE of transient ischemic attack on Study Day 609.
PSA-005 4275011	55/M/W	APR 30 BID	Transient ischemic attack	Transient ischemic attack	1181 (1072)	1186 (1077)	Mild	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included atherosclerosis of carotid artery and hypertension. The subject had concurrent illness of hypertension and precerebral artery occlusion.
PSA-005 4275012	53/F/W	APR 30 BID	Cardiac chest pain	Angina pectoris	1073 (1073)	1076 (1076)	Mod	Sus	NC/ resolved	Relevant medical history included hypertension, coronary heart disease, hypertriglyceridaemia, and obesity (BMI 36.3). Concomitant medications included preterax arginine. The subject experienced a non-SAE of angina pectoris Study Days 1070-1072.
Indication: PSOR										
PSOR-008 0041002	63/M/W	APR 30 BID	Unstable angina	Angina unstable	1436 (1436)	1459 (1459)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included hyperlipidaemia. Concomitant medications included simvastatin. This subject is also presented in Table 15 (SCQ MACE [Not Adjudicated]).

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008 1111007	70/M/W	APR 30 BID	Transient ischemic attack	Transient ischaemic attack	726 (726)	733 (733)	Mild	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included hypertension, Type 2 diabetes mellitus, GERD, obesity (BMI 31.7), anemia, renal failure, and x-ray suggestive of chronic obstructive pulmonary disease. Concomitant medications included metformin, rosuvastatin, amlodipine, rabeprazole, and acetylsalicylic acid. The subject had a concurrent SAE of pituitary tumor benign on Study Day 731 which was still ongoing at time of study discontinuation.
PSOR-009 0361008	53/F/W	APR 30 BID	Cardiac chest pain	Angina pectoris	197 (197)	202 (202)	Sev	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included hospitalization for chest pain (2 yrs prior), hyperlipidaemia, chest discomfort, electrocardiogram PR shortened, Barrett's oesophagus, gastroesophageal reflux disease, anxiety, panic attacks, anemia, hypothyroidism, right bundle branch block, and myocardial ischaemia. Concomitant meds included simvastatin, levothyroxine and alprazolam. The investigator related the chest pain to anxiety.

Table 16: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Potential MACE (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[d]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009 0521002	57/F/W	APR 30 BID	Unstable angina	Angina unstable	594 (594)	596 (596)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included myocardial infarction, angina pectoris, and coronary artery bypass (~6 yrs before study initiation), hypertension, dyslipidaemia, arteriosclerosis coronary artery, Type 2 diabetes mellitus, gastroesophageal reflux disease, tobacco abuse and obesity (BMI 36.9). Concomitant medications included acetylsalicylic acid, rosuvastatin calcium, zestoretic, carvedilol, lisinopril, amlodipine, esomeprazole, choline fenofibrate, clopidogrel bisulfate, and insulin. Subject had a stent placement and the event resolved.

AE = adverse event; APR=apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index F = female; M = male; MACE = major adverse cardiac event; PsA= psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; SAE = serious adverse event; W = white.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[c] Start Day is relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[d] End Day is relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 17: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Skin Malignancies Excluding Melanoma (Not Adjudicated)

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
Indication: PsA											
PSA-002-0031001	66/F	APR 30 BID	Basal cell left temple	Basal cell carcinoma	1437 (1437)	1437 (1437)	Mild	NS	NC/ resolved	N	The subject received prior and concomitant treatment with MTX. The basal cell carcinoma lesion was excised on Study Day 1437.
PSA-002-0221004	56/M	APR 20 BID	Right cheek basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma	980 (980)	1001 (1001)	Mod	NS	NC/ resolved	N	The subject had a skin biopsy on the right cheek on Study Day 980 and basal cell carcinoma was diagnosed. The subject underwent Moh's micrographic surgery. The subject received prior and concomitant treatment with MTX; history of rosacea and basal cell carcinoma (1999).
			Right cheek basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma	1002 (1002)	1015 (1015)	Mod	NS	NC/ resolved	N	
PSA-002-2361002	59/M	APR 20 BID	Basal cell carcinoma left shoulder	Basal cell carcinoma	853 (734)	885 (766)	Mild	NS	NC/ resolved	N	The subject received prior and concomitant treatment with MTX. The basal cell carcinoma was excised on Study Day 885.
PSA-003-3261009	59/F	APR 20 BID	Nasal basalioma	Basal cell carcinoma	~1034	1059 (1059)	Mild	NS	NC/ resolved	N	The subject received prior treatment with MTX. The subject underwent excision of basal cell carcinoma on Study Day 1059.
PSA-004-1011006	60/F	APR 20 BID	Squamous cell carcinoma keratocanto-ma pattern	Squamous cell carcinoma of skin	919 (919)	966 (966)	Mod	Sus	NC/ resolved	Y	Family history of melanoma in subject's brother (2008). The subject received prior treatment with MTX. The subject underwent Moh's micrographic surgery on Study Day 966.

Table 17:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Skin Malignancies Excluding Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-005-0435004	64/M	APR 30 BID	Right forearm basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma	540 (428)	540 (428)	Mod	NS	NC/ resolved	N	No relevant medical history was noted. The basal cell carcinoma was excised on Study Day 540.
PSA-005-1175008	62/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma right upper back	Basal cell carcinoma	~930	1292 (1182)	Mod	NS	NC/ resolved	N	No relevant medical history was noted. The basal cell carcinoma was excised on Study Day 1292.
Indication: PSOR											
PSOR-008-0081001	73/M	APR 30 BID	Squamous cell carcinoma, left popliteal fossa	Squamous cell carcinoma	859 (859)	859 (859)	Mod	NS	NC/ resolved	N	The subject had a history of actinic keratosis (multiple AEs that were treated with cryotherapy and/or electrodesiccation), skin papilloma, and seborrheic keratosis and dermatitis. Received prior treatment with ustekinumab (~4 yrs). Had malignant tumour excision for squamous cell carcinoma on Study Day 859. Subject discontinued from study on Study Day 1275 to receive treatment for Crohn's Disease (SAE on Study Day 1214) and malignant melanoma was ongoing at time of discontinuation.
			Melanoma, malignant	Malignant melanoma	1275 (1275)	Ong	Sev	NS	NA/ not resolved	Y	

Table 17:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Skin Malignancies Excluding Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSOR-008-0301015	65/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma of right shin	Basal cell carcinoma	665 (554)	665 (554)	Mod	Sus	NC/ resolved	N	The subject received prior treatment with alefacept (x 5 yrs). Received electrodesiccation as treatment for basal cell carcinoma of right shin and micrographic skin surgery for basal cell carcinoma of eyelid.
			Basal cell carcinoma on eyelid	Basal cell carcinoma	1193 (1082)	1284 (1173)	Mod	NS	NC/ resolved		
PSOR-008-4051014	56/M	APR 30 BID	Benign keratoacan-thoma	Keratoacan-thoma	114 (114)	114 (114)	Mild	NS	NC/ resolved	N	The subject received prior treatment with MTX (~22 yrs prior to study enrollment). Skin lesion excision was performed on Study Day 114 as treatment for AE.
PSOR-008-4051024	53/F	APR 30 BID	Basal cell carcinoma mid back excision appears complete, considered cured	Basal cell carcinoma	85 (85)	108 (108)	Mild	NS	NC/ resolved	N	The subject had a history of actinic keratosis (face and body). Skin neoplasm excision was performed on Study Day 108 as treatment for basal cell carcinoma.

Table 17:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Skin Malignancies Excluding Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSOR-008-4051027	50/M	APR 30 BID	Keratoacan-thoma (benign)	Keratoacan-thoma	524 (524)	534 (534)	Mild	NS	NC/ resolved	N	The subject had a history of basal cell carcinoma of left jawline for which an excision was performed 7 months prior to study entry and actinic keratosis. Prior use of protein kinase C inhibitor, MTX and neotigason. A skin excision of the right superior forearm for keratocanthoma was done on Study Day 534 and excision of the lateral canthus for BCC was performed on Study Day 975.
			Basal cell carcinoma right eyelid	Basal cell carcinoma	916 (916)	975 (975)	Mod	NS	NC/ resolved	N	
PSOR-008-4061021	39/M	APR 30 BID	Benign keratoacan-thoma back	Keratoacan-thoma	360 (243)	365 (248)	Mild	Sus	NC/ resolved	N	No relevant medical history was noted. Debridement was performed as method of treatment for the AE on Study Day 365.

AE = adverse event; APR = apremilast; BCC = basal cell carcinoma; BID = twice daily; F = female; ID = identification; M = male; Mod = moderate; MTX = methotrexate; N = no; NC = no change; NS = not suspected; PsA= psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; SAE = serious adverse event; Sev = severe; Sus = suspected; Y = yes; yrs = years.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[c] Start Day/End Day are relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 18: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
Indication: PsA											
PSA-002-0211003	59/F	APR 20 BID	Cervical tag	Cervix neoplasm	635 (635)	Ong	Mild	NS	NC/ resolving	N	No relevant medical history was noted.
PSA-002-6951002	59/F	APR 20 BID	Malignant enteral neuroendocrine tumor Grade II in ileum	Neuroendo-crine tumour	1161 (1161)	1175 (1175)	Sev	NS	DWP/ resolved with sequelae	Y	Subject had concurrent events of ileus, and liver and lymph node metastases. The subject underwent ileocoecal resection on Study Day 1162.
PSA-002-9561004	69/F	APR 30 BID	Calcified nodule anterior basal segment of the right upper lobe	Pulmonary mass	365 (365)	568 (568)	Mild	NS	NC/ resolved	N	No relevant medical history was noted.
PSA-003-0491001	73/M	APR 20 BID	Prostate cancer	Prostate cancer	951 (840)	Ong	Sev	NS	DWP/ not resolved	Y	Medical history included prostate cancer diagnosed 10 years prior but not mentioned by the subject at the time of screening for the study. On Study Day 1011, the subject's prostate-specific antigen level was elevated at 113.6 (normal range not provided) and the subject was started on bicalutamide.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-003-0621002	43/F	APR 20 BID	Papillary renal cell carcinoma	Renal cell carcinoma	1205 (1205)	1207 (1207)	Sev	NS	Int/ resolved	Y	Relevant medical history of urinary tract infection was noted. A left renal cyst was noted by liver scan and a left partial nephrectomy was performed on Study Day 1205. Pathology report revealed renal carcinoma.
PSA-003-1491007	64/F	APR 20 BID	Right breast invasive breast adenocarci-noma, ductal NOS	Breast cancer	830 (830)	926 (926)	Sev	NS	DWP/ resolved	Y	No relevant medical history was noted. The subject underwent a mammogram which revealed a lump. A biopsy showed breast cancer. A mastectomy of the right breast and sentinel node biopsy was performed.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-003-3191007	55/F	APR 30 BID	High grade epithelial adenoma of descendent colon	Colon adenoma	1046 (1046)	1050 (1050)	Mild	NS	Int/ resolved	Y	No relevant medical history was noted. Colon polyps were noted as an AE on Study Day 1043 and ongoing. A colonoscopy and polypectomy were performed on Study Day 1141 and polypectomies and a colonoscopy were performed on Study Day 1256.
			Focal intraepithelial high grade neoplasia in adenoma of colon	Colon neoplasm	1141 (1141)	1144 (1144)	Mild	NS	Int/ resolved	Y	
			Focal low grade epithelial dysplasia of adenoma of colon	Colon adenoma	1141 (1141)	1144 (1144)	Mild	NS	Int/ resolved	Y	
			Low grade epithelial dysplasia in adenoma of colon	Colon adenoma	1256 (1256)	1258 (1258)	Mild	NS	Int/ resolved	Y	

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-003-3221011	69/M	APR 20 BID	Carcinoma of right tonsil	Tonsil cancer	~925	1077 (1077)	Sev	NS	NC/ resolved	N	History of vocal cord polypectomies. Surgery was performed including infundibulotomy, lymphadenectomy, ethmoidectomy, and tonsillectomy. The subject received radiotherapy.
			Carcinoma of right tonsil	Tonsil cancer	1078 (1078)	1083 (1083)	Sev	NS	NC/ resolved	Y	
			Carcinoma of right tonsil	Tonsil cancer	1084 (1084)	Ong	Sev	NS	DWP/ not resolved	N	
			Metastastases to the neck, right lymphatic node	Metastases to lymph nodes	~925	1031 (1031)	Sev	NS	NC/ resolved	N	
PSA-003-4041015	50/F	APR 20 BID	Malignant neoplasm of corpus uteri, endometrium	Endometrial cancer	861 (861)	947 (947)	Mod	NS	DWP/ resolved	Y	No relevant medical history was noted. The subject underwent a hysterectomy and histology showed endometrial cancer.
PSA-003-4051003	47/M	APR 30 BID	Thyroid nodule	Thyroid neoplasm	~1185	Ong	Mild	NS	NA/ not resolved	N	No relevant medical history was noted.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-004-0801008	47/F	APR 30 BID	Thyroid nodule	Thyroid neoplasm	1076 (1076)	Ong	Mild	NS	NC/ not resolved	N	The subject had an AE of unspecified abnormal thyroid test (elevated) on Study Day 1076 and hypothyroidism on Study Day ~ 1083. The following relevant procedures and laboratory test were conducted: TSH, thyroid peroxidase, free T3 and T4, and thyroid ultrasound. Levothyroxine was started on Study Day ~1083. No relevant medical history was noted.
PSA-004-1011006	60/F	APR 20 BID	0.4cm cystic nodule at upper pole of right thyroid lobe	Thyroid neoplasm	895 (895)	Ong	Mild	NS	NC/ not resolved	N	No relevant medical history was noted.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-004-1741007	63/F	APR 30 BID	Pulmonary nodules	Pulmonary mass	1100 (1071)	~1117 (~1117)	Mild	NS	NC/ resolved	N	Risk factors included history of smoking (1 to 1.5 pack per day for 50 years). A CT-guided needle biopsy of one of the lesions in the right lung revealed malignant cells that were CK7 positive and TLF-1 positive consistent with primary lung adenocarcinoma (Stage IV).
			Primary lung adenocarci-noma	Lung adenocarci-noma	~1117 (1117)	Ong	Sev	NS	DWP/ not resolved	Y	
PSA-005-4275012	53/F	APR 30 BID	Breast cancer, left	Breast cancer	1042 (1042)	1056 (1056)	Sev	Sus	NC/ resolved	N	On Study Day 1027, core biopsy of the left breast nodule showed invasive cancer of the mammary gland (type NST G2; classification pT2N0). Subject underwent left breast conserving therapy with sentinel lymph node excision on Study Day 1057 and chemotherapy was started on Study Day 1085. No relevant medical history was noted.
			Breast cancer, left	Breast cancer	1057 (1057)	1059 (1059)	Sev	Sus	DWP/ resolved	Y	
			Breast cancer, left	Breast cancer	1060 (1060)	1083 (1083)	Sev	Sus	NA/ resolved	N	
			Breast cancer, left	Breast cancer	1084 (1084)	1085 (1085)	Sev	NS	NA/ resolved	Y	
			Breast cancer, left	Breast cancer	1086 (1086)	Ong	Sev	NS	NA/ unknown	N	

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSA-005-4275023	39/F	APR 30 BID	Carcinoma, preinvasive m colli uteri	Cervix carcinoma, Stage 0	926 (926)	943 (943)	Mod	NS	Int/ resolved	Y	A 23-year history of smoking (20 cigarettes per day). A cervical conization was performed.
PSA-005-5315001	61/M	APR 20 BID	Squamous cell carcinoma, left lower lobe lung cancer	Lung, Squamous cell carcinoma, stage unspecified	913 (913)	Ong	Sev	NS	DWP/ not resolved	Y	History of asthma, COPD, current smoker, and prior asbestos exposure. On Study Day 725 the subject was diagnosed via PET CT. The subject was treated with chemotherapy.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
Indication: PSOR											
PSOR-008-0081001	73/M	APR 30 BID	Squamous cell carcinoma of the left popliteal fossa	Squamous cell carcinoma	859 (859)	859 (859)	Mod	NS	NC/ resolved	N	The subject had a history of actinic keratosis (multiple AEs that were treated with cryotherapy and/or electrodesiccation), skin papilloma, and seborrheic keratosis and dermatitis. Received prior treatment with ustekinumab (~4yrs). Had malignant tumour excision for squamous cell carcinoma on Study Day 859. Subject discontinued from study on Study Day 1275 to receive treatment for Crohn's Disease (AE on Study Day 1214) and malignant melanoma was ongoing at time of discontinuation.
			Melanoma, malignant	Malignant melanoma	1275 (1275)	Ong	Sev	NS	NA/ not resolved	Y	

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSOR-008-1071011	38/F	APR 30 BID	Right thyroid nodule, unknown malignancy status	Thyroid neoplasm	893 (893)	1340 (1340)	Mod	Sus	NC/ resolved	N	Subject had a history of obesity (BMI = 37.9 kg/m^2) and prior treatment with ustekinumab (~4.5 yrs) prior to enrolling in the study. AE of fatigue was noted ~1 yr after study initiation. Right thyroid nodule was seen on ultrasound. Thyroid cancer was confirmed with 2 biopsies. A total thyroidectomy was performed on Study Day 1340.
			Thyroid papillary carcinoma	Papillary thyroid cancer	1254 (1254)	1340 (1340)	Mod	Sus	DWP/ resolved	Y	
PSOR-008-3051006	52/F	APR 30 BID	Breast cancer	Breast cancer	857 (745)	1032 (920)	Sev	Sus	DWP/ resolved with sequelae	Y	The subject was a current smoker (25 cig/d x 35 yrs), post-menopausal, had a BMI = 30.1 kg/m^2 and had prior use of oral contraceptives. Family hx was positive for colon cancer (mother). Breast cancer confirmed by biopsy. A mastectomy and lymphadenectomy were performed.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSOR-009-1231001	63/F	APR 30 BID	Invasive lobular carcinoma, left breast	Invasive lobular breast cancer	409 (297)	486 (374)	Sev	NS	DWP/ resolved	Y	Subject had history of obesity (BMI = 42.1 kg/m^2) post-menopausal, HTN, Type 2 diabetes, alcoholism (x25 yrs), and dyslipidemia. Family history of breast cancer (father in 70s). Prior use of oral contraceptives, hormone replacement therapy (x2 yrs), and briakinumab (~1.5 yrs). A lumpectomy and lymphadenectomy was performed on Study Day 486.

Table 18:Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Solid Malignancies Including Melanoma (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
PSOR-009-3201002	70/M	APR 30 BID	Renal cell carcinoma	Renal cell carcinoma	702 (590)	762 (650)	Sev	Sus	DWP/ resolved	Y	Subject had medical history of smoking (10 cig/d x 33 yrs), HTN, Type 2 diabetes, benign prostatic hyperplasia, nephrolithiasis, and urethral stenosis. Prior use of steroids (~9 yrs) and MTX (~4 mos). Laser resection of the palatal arch was performed along with resection of lymph nodes. The renal tumor was excised.
			Palatal carcinoma, T2N0MX, Squamous cell carcinoma of the soft palate	Squamous cell carcinoma of lip and/or oral cavity cancer	711 (599)	814 (702)	Sev	Sus	DWP/ resolved	Y	
			Suspected haemangioma in liver (unknown malignant or benign)	Haemangio-ma of liver	719 (607)	Ong	Mod	NS	DWP/ not resolved	N	

AE = adverse event; APR = apremilast; BCC = basal cell carcinoma; BID = twice daily; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CT = computed tomography; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; HTN = hypertension; INT = interrupted; ID = identification; M = male; Mod = moderate; mos = months; MTX = methotrexate; N = no; NC = no change; NOS = not otherwise specified; NS = not suspected; Ong = ongoing; PBO=placebo; PET = positron emission tomography; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; Sev = severe; Sus = suspected; TNM = tumor, nodes, metastases; TSH = thyroid stimulating hormone; Y = yes; yrs = years.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[c] Start Day and End Day are relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 19: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Hematologic Malignancies (Not Adjudicated)

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
Indication: PsA											
PSA-003-7581004	62/M	APR 30 BID	Non-Hodgkin's follicular B-cell derived lymphoma, right groin nodule	B-cell lymphoma	~651	Ong	Sev	Sus	DWP/not resolved	Y	Prior smoker. No relevant medical history was noted. The subject was treated with rituximab and bendamustine HCl and underwent an excision biopsy of the right inguinal lymph node on Study Day 734/Study Day 622. Pathology had a diagnosis of peripheral B-cell non-Hodgkin follicular lymphoma (Grade 1-2/3), stage 1A bulky.

Table 19: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With SCQ Hematologic Malignancies (Not Adjudicated)（つづき）

Subject ID	Age/ Sex	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	SAE	Comments
Indication: PSOR											
PSOR-009-3501001	54/M	APR 30 BID	Diffuse large B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma	618 (618)	Ong	Sev	Sus	DWP/not resolved	Y	The subject had a medical history of HTN, Type 2 diabetes mellitus, BMI = 38.4 kg/m^2 and prior use of MTX (~1 yr). A biopsy of the bone marrow and neck lymph gland were performed on Study Days 605 and 618, respectively. The subject was discontinued from the study due to the event.

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; DWP = drug withdrawn permanently; HCl = hydrochloride; HTN = hypertension; ID = identification; M = male; MTX = methotrexate; Ong = ongoing; PsA= psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; SAE = serious adverse event; Sev = severe; Sus = suspected; Y = yes; yr = year.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[c] Start Day and End Day are relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
Indication: PsA										
PSA-002 0041004	56/F/W	APR 30 BID	Right upper lobe pneumonia (probable Strepto-coccal pneumonia)	Pneumonia Strepto-coccal	706 (531)	710 (535)	Sev	Not suspected	INT/ resolved	The subject also experienced SAEs of severe acute hemoptysis (co-manifestation of streptococcal pneumonia) (Study Days 706-708) and severe acute hypoxic respiratory failure (Study Day 707). Relevant medical history included asthma (ongoing), COPD, and smoker (1 pack per day x 30 yrs). Relevant concomitant medication included methylprednisolone. The subject was treated with methylprednisolone, piperacillin/tazobactam, and levofloxacin.
PSA-002 0101003	48/M/W	APR 30 BID	Acute bronchitis	Bronchitis	895	897	Sev	Suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included seasonal allergies and former smoker (1 pack per day x 3 years). The subject was treated with ipratropium/albuterol, acetaminophen, and levofloxacin.
PSA-002 1201008	60/F/W	APR 20 BID	Zoster	Herpes zoster	1056	1071	Mild	Not suspected	INT/ resolved	Single dermatome herpes zoster, not extending beyond the midline. Relevant concomitant medication included MTX. The subject was treated with valacyclovir and panadeine codeine.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002 1241003	48/M/W	APR 20 BID	Gangrenous cholecystitis	Chole-cystitis infective	1476	1484	Sev	Suspected	INT/ resolved	The event began on Study Day 1474 (moderate, non-SAE), increased in severity on Study Day 1476, and changed to mild severity on Study Days 1485-1518. The subject presented with elevated LFTs and white blood cell counts. No relevant medical history was reported. Relevant concomitant medication included MTX. Subject underwent a cholecystectomy and a liver biopsy showed finding consistent with suppurative and gangrenous cholecystitis.
PSA-002 2021002	52/F/W	APR 30 BID	Wound infection Post-elective left subtalar fusion and talonavicular fusion	Post-operative wound infection	1120	1125	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included left subtalar arthrodesis and osteoarthritis. Relevant concomitant medication included MTX. Arthrodesis (left subtalar fusion and talonavicular fusion) was performed on Study Day 1106. The subject was treated with flucloxacillin, cefalotin, clindamycin, oxycodone hydrochloride, oxycodone, and paracetamol.
PSA-002 2381004	42/F/ Native Haw/Pac Isl/Maori	APR 20 BID	Viral lower respiratory tract infection	Lower respiratory tract infection viral	691	693	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant concomitant medication included corticosteroids. No relevant medical history was reported. The subject was treated with prednisone, roxithromycin, and salbutamol.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002 3881020	59/M/W	APR 30 BID	Pneumonia	Pneumonia	858 (751)	865 (758)	Mod	Suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included Type 2 diabetes mellitus. Relevant concomitant medications included MTX. The subject was treated with amoxicillin, ramipril, enoxaparin sodium, ketoprofen, spirinolactone, acetylsalicylic acid, and candesartan cilexetil.
PSA-002 7901001	61/F/W	APR 20 BID	Colon diverticulitis	Diverticuli-tis	1012 (844)	1018 (850)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant concomitant medications included MTX and prednisone. No relevant medical history was reported. Treatment included bowel rest, low-fat diet, IV hydration, metamizole, and Augmentin.
PSA-002 9091002	48/F/W	APR 20 BID	Influenza	Influenza	549	564	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant concomitant medications included MTX and prednisolone. No relevant medical history was reported. The subject was treated with furosemide, aminophylline, inosine pranobex, Ambroxol, cefotoaxime, ascorutin, sodium chloride, and antiviral agent.
			Pneumonia	Pneumonia	549	564	Sev	Not suspected	NC/ resolved	
PSA-002 9581001	47/F/ Asian	APR 30 BID	Gastroen-teritis	Gastroen-teritis	277	286	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included GERD, reflux esophagitis, and diabetes mellitus. Relevant concomitant medications included MTX and prednisone. The subject was treated with cyclizine hydrochloride, hyoscine butylbromide, and loperamide hydrochloride.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 0481005	50/M/W	APR 30 BID	Hospitali-zation due to bilateral lower extremity cellulitis	Cellulitis	638 (526)	644 (532)	Mod	Suspected	DWP/ resolved	Relevant medical history included smoking and alcoholism. Relevant concomitant medications included MTX. The subject was diagnosed with cellulitis to both feet and ankles after hitting his left ankle. The subject was treated with doxycycline, vancomycin, and Duocid.
PSA-003 3221007	60/F/W	APR 30 BID	Diverticulitis of sigmoideum	Diverticuli-tis	650 (484)	658 (492)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included diverticulum and Type 2 diabetes mellitus. Relevant concomitant medications included MTX. Treatment included Augmentin, gentamicin, and metronidazole.
PSA-003 3251003	59/F/W	APR 20 BID	Urinary tract infection Klebsiella pneumonia)	Urinary tract infection bacterial	826 (826)	831 (831)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant concomitant medications included MTX and prednisone. No relevant medical history was reported. The subject was treated with amoxicillin/clavulanic acid and hydrocortisone.
PSA-003 4031016	47/F/W	APR 20 BID	Suspected neuroborelios is	Neurobor-reliosis	484	487	Mild	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included positive tuberculin test, upper respiratory tract infection, oral herpes, and hypertension. Relevant concomitant medications included MTX.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 4051003	47/M/W	APR 30 BID	Spastic bronchitis	Bronchitis	1213	1311	Mod	Not suspected	DWP/ resolved with sequelae	Relevant medical history included Type 2 diabetes mellitus. Relevant concomitant medications included MTX and methylprednisolone. Concurrent illness of pulmonary fibrosis was also reported. The subject was treated with cefuroxime, dexamethasone phosphate, theophylline, Duovent, ambroxol hydrochloride, cefotaxime, budesonide, and ipratropium bromide.
PSA-003 4401005	58/M/W	APR 20 BID	Phlegmona parietis abdominalis anterior	Peritoneal abscess	525 (525)	531 (531)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of obesity. Relevant concomitant medications included MTX. The subject had concurrent event of acute cholecystitis and underwent a cholecystectomy. Treatment included ceftriaxone sodium, metronidazole, dexketoprofen, Ringers lactate, sodium chloride, metamizole sodium, nadroparin, omeprazole, gentamicin, bromhexine hydrochloride, ciprofloxacin, ambroxol, and Vitamin B complex.
			Bilateral pneumonia	Pneumonia	546 (546)	553 (553)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	
PSA-003 5161002	67/M/W	APR 20 BID	Diverticuli-tis (right sided)	Diverticuli-tis	813 (696)	816 (699)	Sev	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included alcohol use 1-14 drinks per week. Relevant concomitant medications included MTX. The diverticulitis was possibly related to an unreported event of appendicitis. The subject was treated with metronidazole.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 6631002	42/M/W	APR 20 BID	Unique diverticulum of median small intestine complicated by diverticulitis	Diverticuli-tis	626 (459)	629 (462)	Sev	Suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of GERD, epigastralgia and reflux episode, and appendectomy. Relevant concomitant medications included MTX. No treatment was administered. The event spontaneously regressed.
PSA-003 7101004	49/F/W	APR 20 BID	Bacterial infection unclear genesis in abdomen	Gastro-intestinal bacterial infection	701 (701)	712 (712)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	No relevant medical history was reported. Relevant concomitant medications included MTX. The subject was treated with sultamicillin.
PSA-003 8801005	63/F/W	APR 20 BID	Right middle and lower lobe pneumonia	Lobar pneumonia	1002 (1002)	1004 (1004)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history of cholelithiasis, acute pyelonephritis, and mycobacterial peritonitis. Relevant concomitant medications included MTX. Concurrent illnesses of asthma, helicobacter infection, and COPD were reported. The subject was treated with ciprofloxacin, levofloxacin, sodium chloride, fexofenadine hydrochloride, thiamine hydrochloride, Clavicef, rabeprazole, and clarithromycin.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003 9781003	38/M/W	APR 30 BID	Scrotal abscess	Scrotal abscess	970 (806)	971 (807)	Sev	Suspected	INT/ resolved	Relevant medical history of morbid obesity. Relevant concomitant medications included MTX. Concurrent illnesses of complete, sliding incarcerated inguinal hernia, obstructed bowel, perforated bowel, bowel adhesions, septic shock, and acute tubular necrosis were reported. Treatment included ertapenem sodium, epinephrine, morphine, hydrocortisone, albumin human, red blood cells concentrated, casofungin acetate, meropenem trihydrate, daptomycin, teicoplanin, and mupirocin calcium.
			Septic shock	Septic shock	972 (808)	975 (811)	Sev	Suspected	INT/ resolved	
			Septicaemia	Sepsis	972 (808)	1025 (861)	Sev	Suspected	INT/ resolved	
PSA-004 1781004	63/F/W	APR 30 BID	Pneumonia	Pneumonia	637 (637)	641 (641)	Sev	Suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included smoking (since 1968), frequent childhood bronchitis, and seasonal asthma-like symptoms. Relevant concomitant medications included MTX. The subject was treated with oxygen, dalteparin, fluticasone propionate, salbutamol, prednisone, levofloxacin, and fluticasone with salmeterol.
PSA-004 4241017	50/M/W	APR 30 BID	Chronic polypous rhinitis	Rhinitis	762 (762)	767 (767)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	No relevant medical history was reported. Relevant concomitant medications included MTX. Concurrent illness of nasal stuffiness, sinusitis, chronic polypous rhinitis, nasal polyps, sinus polyps, and common cold were reported. The subject underwent a polypectomy.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004 7281006	52/F/W	APR 30 BID	Bronchitis	Bronchitis	1153 (1153)	1161 (1161)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included bronchial asthma (since 2009), obesity, and reflux esophagitis. Relevant concomitant medications included prednisolone. The subject was treated with ampicillin/ sulbactam.
PSA-004 8061014	56/F/W	APR 20 BID	(Post-traumatic) cellulitis of left leg wound	Cellulitis	943 (943)	989 (989)	Mod	Suspected	DWP/ resolved	No relevant medical history was reported. Relevant concomitant medications included methylprednisolone. Concurrent illness of closed left leg injury due to an accidental fall was reported. The subject was treated with sulfadiazine silver, piperacillin, tazobactam, clindamycin, levofloxacillin, heparin, and wound debridement.
PSA-004 8911016	47/M/W	APR 30 BID	Erisypeles of left leg	Erysipelas	381 (269)	390 (278)	Mod	Not suspected	NC/ resolved	No relevant medical history was reported. Relevant concomitant medications included prednisolone and MTX. Concurrent illness of acute thrombophlebitis left leg was reported. The subject was treated with gentamicin, cefuroxime, and penicillin NOS, and nadroparin.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004 9381007	44/F/W	APR 30 BID	Toxic shock of 1 degrees	Toxic shock syndrome	581 (581)	592 (592)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	No relevant medical history was reported. Relevant concomitant medications included MTX. The subject experienced a snake bite, and Quincke's edema on Study Day 581. The subject was treated with cefazolin, prednisolone, chloropyramine hydrochloride, and nadroparin calcium.
PSA-004 9391008	62/M/W	APR 20 BID	Gangrenous calculous cholecystitis	Cholecyst-itis infective	695 (695)	705 (705)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included Type 2 diabetes mellitus and obesity. Relevant concomitant medications included MTX. Concurrent illness of chronic pancreatitis, hepatomegaly, empyema of the gallbladder, and cholelithiasis were reported. The subject underwent cholecystectomy and was treated with metronidazole and cefazolin.
PSA-005 2385006	46/M/W	APR 20 BID	Worsening of lower respiratory tract infection	Lower respiratory tract infection	947 (835)	962 (850)	Sev	Suspected	DWP/ resolved	No relevant medical history or concomitant medications were reported. The subject was treated with amoxicillin/clavulanic acid and doxycycline.
PSA-005 5315001	61/M/W	APR 20 BID	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with infective exacerbation	Infective exacerba-tion of chronic obstructive airways disease	399 (224)	402 (227)	Sev	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included asthma (since 2008), COPD, emphysema, current smoker and exposure to asbestos. No relevant concomitant medications were reported. Concurrent illness of lung squamous cell carcinoma was reported. The subject was treated with doxycycline, predisolone, seretide, ringer-lactate, carbocysteine, and oxygen.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
Indication: PSOR										
PSOR-008 0081002	41/M/W	APR 30 BID	Influenza	Influenza	980 (980)	985 (985)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included hypertension and hypertriglyceridemia. The subject also experienced renal calculi which was attributed to dehydration and prostate calculus on Study Day 980 and were ongoing. The subject was treated with oseltamivir phosphate, ciprofloxacin, levofloxacin, ceftriaxone, paracetamol, morphine, and ondansetron hydrochloride.
			Pyelone-phritis secondary to nephrolith-iasis	Pyelone-phritis	980 (980)	993 (993)	Sev	Not susepcted	INT/ resolved	
PSOR-008 1161006	34/M/W	APR 30 BID	Brain abscess (right temporal lobe)	Brain abscess	706 (594)	716 (604)	Sev	Suspected	NA/ resolved	No relevant medical history was reported. The subject also experienced otitis media (right side), (Study Days 699-716) and headache (Study Days 701-706). A craniotomy was performed on Study Day 707. Culture of abscess fluid was positive for Streptococcus. The subject was treated with ceftriaxone sodium and heparin.
PSOR-008 3011008	48/M/W	APR 30 BID	Chronic appendicitis	Appendi-citis	693 (693)	697 (697)	Sev	Suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included obesity (BMI 40.8) and hyperglycemia. The subject also experienced gout (Study Days 197-198), perforated Meckel diverticulum (Study Days 693-697) and diverticulose the colon ascendes (Study Day 693 and ongoing). An appendectomy and diverticulectomy were performed on Study Day 693. The subject was treated with unacid and metronidazole.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008 3011010	21/F/W	APR 30 BID	Chronic common cold (with tonsil involvement)	Nasophar-yngitis	439 (439)	442 (442)	Mod	Not suspected	NC/ resolved with sequelae	Relevant medical history included ongoing nasopharyngitis ~14yrs prior to study initiation. Prior treatment with MTX (~1.5 yrs). Subject had an elective tonsillectomy on Study Day 439 and recovered from a postoperative hemorrhage on Study Day 448. The subject was treated with tramadol hydrochloride, metamizole sodium, amoxicillin trihydrate, and paracetamol.
PSOR-009 0371007	83/F/W	APR 30 BID	Pneumonia	Pneumonia	1006 (1006)	1011 (1011)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	Relevant medical history included seasonal rhinitis, HTN, hyperlipidemia, depression, anxiety, and dyspepsia. Multiple AEs during hospitalization for community acquired pneumonia included chronic severe left maxillary sinusitis and left mastoiditis, atrial tachycardia, malnutrition, elevated LFTs, benign pancreatic head cyst, iron deficiency anemia, hypokalemia, swelling lower limbs-bilateral, fecal incontinence, gastritis, atrial fibrillation with rapid ventricular response (pneumonia), worsening of anxiety, worsening chronic pain (ankle), and elevated acetaminophen level without adverse event. The subject was treated with clindamycin, ceftriaxone, azithromycin, doxycycline, and sodium chloride.

Table 20: Apremilast Data Pool: Additional Listing of Subjects With Serious Infections (Not Adjudicated)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex / Race	Treatment	AE Reported Term[a]	AE Preferred Term[b]	Start Day[c]	End Day[c]	Severity	Relation to IP	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009 3241007	53/M/W	APR 30 BID	Pulmonary abscess	Lung abscess	1187 (1075)	1196 (1084)	Sev	Not suspected	NC/ resolved	No relevant medical history was reported. An x-ray of thorax and CT for suspicion of COPD (diagnosed as an AE on Study Day 1187) and pulmonary abscess were reported. Negative for TB. Sputum positive for Streptococcus. The subject was treated with spektramox and formoterol fumarate.
PSOR-009 9201003	32/M/W	APR 30 BID	Acute appendicitis	Appendi-citis	1059 (947)	1062 (950)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	Relevant medical history included AEs of irritable bowel syndrome and internal hemorrhoids which were ongoing since Study Day 701 and alcohol use (1-14 drinks per week). An appendectomy was performed on Study Day 1216. The subject was treated with amoxi-clavulanico, paracetamol, pantoprazole sodium sesquihydrate, ertapenem, dexketoprofen, and metamizole sodium.
			Acute appendicitis	Appendi-citis	1215 (1103)	1219 (1107)	Mod	Not suspected	INT/ resolved	

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CT = computed tomography; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; GERD = gastroesophageal reflux disease; Haw/Pac Isl = Hawaiian/Pacific Islander; HTN = hypertension; INT = interrupted; IP = investigational product; IV = intravenous; LFTs = liver function tests; M = male; Mod = moderate; MTX = methotrexate; NA = not applicable; NC = dose not changed; NOS = not otherwise specified; PsA= psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; Sev = severe; TB = tuberculosis; W = white.

[a] AE Reported Term as per investigator's verbatim term.

[b] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[c] Start Day/End Day are relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 21: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Positive Tuberculin Tests

Subject Number	Age/Sex/ Race	Treatment	AE Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-008-1011025	48/F/ Asian	APR 30 BID	Tuberculin test positive	495 (379)	Ongoing	Mild	Not Sus	NC	Subject had a PPD performed as a requirement for college admission. PPD was positive (19 mm) after 379 days on APR. Chest x-ray was reported as normal. QuantiFERON®-TB Gold test was also reported as positive (>10.00). Subject discontinued the study for other reasons. This case was adjudicated and the adjudicator's diagnosis was "Latent TB." Treatment with INH was initiated.
PSOR-008-5031001	48/M/W	APR 30 BID	Latent tuberculosis	>900 days	Ongoing	Mod	Not Sus	N/A	Subject's last dose of study drug was on 10Jun2013. Subject had d/c due to lack of efficacy. Subject was diagnosed with latent TB in Oct2013 (approximately 3 months after last dose of study drug). Treatment with isoniazide was initiated on 17Dec2013.
PSOR-008-8021002	61/M/ White	APR 30 BID	Pyrexia	393 (393)	404 (404)	Sev	Sus	DWP	Subject had fever of unknown origin. QuantiFERON-TB Gold test performed was positive. A second QuantiFERON-TB Gold test was repeated approximately 1 month later and was also positive. Treatment with INH and pyridoxine. This case was adjudicated and the adjudicator's diagnosis was "Fever of unclear origin; unspecified bacterial infection."
PSOR-009-0501011	64/F/W	APR 30 BID	Latent Tuberculosis	1481	Ongoing	Mild	Not Sus	NC	Subject had a positive PPD on Day 1481 (27 Mar 2015), initiated therapy with isoniazid, and received the last dose of study drug on 10 Jun 2015.

Table 21: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Positive Tuberculin Tests（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Treatment	AE Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
RA-002-2031003	53/F/ White	APR 20 BID	Mycobacterium tuberculosis complex test positive	337 (337)	Ongoing	Mild	Not Sus	N/A	Study drug was discontinued on Study Day 319; event occurred on Day 337 (18 days after last dose). Subject had QuantiFERON-TB Gold test performed after study termination for entering into biologic treatment. Treatment with INH and Vit B_6 was initiated.

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; INH = isoniazid; IP = investigational product; M = male; N/A = not available; NC = dose not changed; PPD = purified protein derivative; Sev = severe; Sus = suspected; TB = tuberculosis; Vit = vitamin.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of study drug.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Source: Data on file.

Table 22: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Suicide and Self-injury (SMQ)

Subject Number	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-002-0381009	35/F/W	APR 20 BID	Suicide attempt	11 (11)	14 (14)	Mod	Not Suspected	NC	Subject attempted suicide with ingestion of 6-8 carisoprodol, 6-8 alprazolam and 3 flurazepam following an argument with her son that prompted him to move out.
PSA-002-2351001	60/F/W	APR 30 BID	Borderline personality disorder	542 (542)	545 (545)	Sev	Not Suspected	N/A	Event was reported 14 days after last dose of study medication. History of depression since 1996 treated with Effexor XR. AE of worsening depression in leading to increase in Effexor dose. Several month history of worsening mood. On Study Day 542, subject pulled a plastic bag over her head (attempted suicide) and quickly removed it. Subsequently led to hospitalization in psych ward and treatment with quetiapine for mood stabilization with full recovery on Study Day 545. Psychiatric diagnosis was severe borderline personality disorder, chronic low mood and anxiety. No depression.
			Suicide attempt	542 (542)	542 (542)	Sev	Not Suspected	N/A	

Table 22: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Suicide and Self-injury (SMQ)（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-004-0821009	36/M/W	APR 20 BID	Suicidal ideation	404	404	Mod	Not Suspected	DWP	The subject was being treated with alprazolam and lorazepam for alcohol abuse, panic attacks, and anxiety during the trial. The subject experienced alcohol poisoning on Day 139 and Day 404 and entered rehabilitation on Day 407. Fracture of the facial bones (right inferior orbital floor) was also noted on Day 404. The subject had a medical history of anxiety, depression, alcohol abuse, and a family history of alcoholism (father).
PSA-004-1031011	34/M/W	APR 20 BID	Suicidal ideation	40 (40)	41 (41)	Sev	Not Suspected	DWP	History of depression and bipolar 2 disorder (untreated). Subject was increasingly depressed as a result of worsening psoriasis. Subject communicated via email to the investigator that he has severe suicidal ideations, but did not have a plan for suicide.

Table 22: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Suicide and Self-injury (SMQ)（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
RA-002-1121002	23/F/W	APR 30 BID	Suicidal ideation	112 (112)	113 (113)	Mod	Not Suspected	N/A	History of adjustment disorder w/ mixed anxiety and depressed mood, PTSD, major depressive disorder, victim of childhood sexual abuse and rape, and familial history of alcohol abuse. Subject had discontinued study participation on Study Day 93 due to non-compliance. At a routine study visit, reported increasing depression. Subject stated "would like to kill herself" on a Beck Depression Scale Screening test. Concurrent SAE of bipolar disorder was also reported.
PSOR-008-0251014	28/F/W	PBO	Completed suicide	55	55	Sev	Not Suspected	N/A	Completed suicide by gunshot wound. History of past suicide attempt, bipolar disorder, depression, obesity, unstable family life, alcohol abuse, and insomnia.

Table 22: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Suicide and Self-injury (SMQ)（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-009-3241011	66/M/W	APR 30 BID	Suicide attempt	109 (109)	120 (120)	Mod	Not Suspected	DWP	No prior history of depression or suicidal ideation. Subject attempted suicide by taking 10 tablets of zopliclone 7.5 mg following a conflict with his wife and neighbor. Study medication was temporarily interrupted. Subject fully recovered from this event after short treatment with antidepressants and psychiatric counseling.

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; IP = investigational product; M = male; med hx = medical history; Mod = moderate; N/A = not applicable; NC = dose not changed; PBO = placebo; PTSD = post-traumatic stress disorder; SAE = serious adverse event; Sev = severe.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of study drug.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Source: Data on file.

Table 23: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Where Suicide Attempt Could Not Be Confirmed

Subject ID	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-002-9591002	28/M/ White	APR 20 BID	Depression	Jan 2014 (~1032)	1182	Sev	Not Suspected	DWP	Med hx of depression (>10 yrs) and obsessive-compulsive disorder (>10 yrs). Concomitant medications included olanzapine, escitalopram, and clomipramine. The subject was hospitalized in the psychiatric clinic on Day 1183 for moderate worsening of depression including acute deterioration of subject's mood with suicidal thoughts. Treatment included venlafaxine, risperidone, and zopiclone. The subject's condition improved with medications and psychotherapy. On Study Day 1188, the subject recovered from the event with sequelae and was discharged from the psychiatric clinic on the same day. Depression continued as an ongoing non-serious event of moderate severity (Study Day 1189). The subject received electroconvulsive therapy for 3 sessions weekly (Study Days 1191-1205). On Study Day 1228, the subject's condition was reported as stable, and remained on maintenance medications. Study drug was permanently discontinued on Study Day 1179, and the subject was withdrawn from the study on Study Day 1227 due to the AE of depression.
			Depression	1183	1188	Mod	Not Suspected	N/A	
			Depression	1189	Ongoing	Mod	Not suspected	N/A	
PSA-003-8751014	56/F/ White	APR 30 BID	Depression	126 (14)	155 (43)	Mod	Not Suspected	NC	Med hx of depression; Subject was initially randomized to placebo and had been receiving APR 30 BID for 14 days. Subject was hospitalized for worsening depression. The subject reported self-administered higher doses of diazepam, levomepromazine, valeriana, clonazepam, and Rivotril prior to the event.

Table 23: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Where Suicide Attempt Could Not Be Confirmed（つづき）

Subject ID	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-004-2181011	47/M/ White	APR 20 BID	Mental disorder	789	791	Mod	Not Suspected	NC	Med hx included childhood sexual and physical abuse. Family history included suicide of subject's brother. Concomitant medications included sertraline, esomeprazole, and testosterone gel. The subject was recently separated from his wife and made suicidal threats to her and was hospitalized involuntarily due to extreme distress with impaired judgment, low mood, and flashbacks to past traumatic events. Treatment included diazepam and temazepam and discharge occurred after 3 days with rapid improvement of mental state. The subject continued in the study and withdrew on Study Day 890 due to ongoing anxiety.
PSOR-004-0020009	49/M/ White	APR 30 BID	Myocardial infarction	140 (140)	140 (140)	Sev	Not Suspected	NC	Subject with psoriasis had a history of cardiac arrhythmia that was treated with a cardiac ablation procedure. The subject had an unwitnessed death at his home 140 days after the start of apremilast treatment and 53 days after the dose was increased from 20 mg BID to 30 mg
PSOR-005-0421019	63/M/ White	PBO	Sudden death	84	84	Sev	Not Suspected	NC	Subject randomized to the placebo group was found dead with a pink complexion on Study Day 84 in his closed garage with a motorcycle running, for which autopsy did not establish cause of death.

Table 23: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Where Suicide Attempt Could Not Be Confirmed（つづき）

Subject ID	Age/Sex/ Race	Treatment	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relationship to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-008-4031002	30/F/ White	APR 30 BID	Cardiac failure	111 (111)	111 (111)	Sev	Suspected	N/A	Med hx included depression, obesity (screening BMI was 35.1 kg/m^2), and alcohol use. One week after taking the last dose of study drug, the subject was found dead by her roommate. The cause of death as reported by the coroner was "consistent with acute cardiac failure, in association with likely sleep apnea and morbid obesity." At the time of death, the subject's BMI was 40.6 kg/m^2.

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; ID = identification; IP = investigational product; M = male; med hx = medical history; Mod = moderate; N/A = not applicable; NC = dose not changed; PBO = placebo; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; Sev = severe.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of study drug.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 24: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adverse Events of Vasculitis (SMQ) Reported During the Study

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	SAE Y/N	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-001-0130001	57/F/W	APR 40 QD	Polymyalgia rheumatic	80 (80)	Ongoing	Mod	N	Not Suspected	NA	Last dose of study drug was on Study Day 55 (25 days prior to onset of event). Required treatment. Note: This event is being picked up by vasculitis SMQ; however, review of this case suggests that this event is not vasculitis. ***(Not considered vasculitis)***
PSA-002-9581003	50/F/Asian	APR 20 BID	Vaculitis (Verbatim: Small vessel vasculitis)	715 (715)	1096 (1096)	Mod	N	Not suspected	INT	***(Small-vessel vasculitis)*** Painful red linear lesions on fingers and toes. No treatment medication given. No exposure to other meds and no pertinent events prior to event.
			Clinical vasculitis	1326 (1326)	1357 (1357)	Mod	N	Suspected	DWP	
PSA-005-9065004	65/M/W	APR 30 BID	Cutaneous vasculitis	2012-11 (~ 1 yr)	2013-06	Mild	N	Suspected	NC	***(Small-vessel vasculitis)*** This was a non-serious event, which occurred approximately 1 year after start of APR 30 BID. Study drug was continued unchanged. No treatment was required.
RA-002-1161003	71/F/W	PBO	Cutaneous vasculitis	41	69	Mild	N	Not suspected	NC	***(Small-vessel vasculitis)*** This was a non-serious event (verbatim: probable cutaneous vasculitis (purpura)). Subject was on PBO at the time of the event. Treated with triamcinolone cream.

Table 24: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Adverse Events of Vasculitis (SMQ) Reported During the Study（つづき）

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	SAE Y/N	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
RA-002-4061007	52/M/W	APR 30 BID	Rheumatoid vasculitis	244 (244)	Ongoing	Severe/ Mod	Y	Not suspected	DWP	***(Small-vessel vasculitis)*** This was a serious event, which occurred on Study day 244 resulting in study drug discontinuation. Severity was changed from severe to moderate on Study day 252. Treated with Endoxan (cyclophosphamide).

APR = apremilast; BID = twice daily; DWP = drug withdrawn permanently; ID = identification; INT = interrupted; IP = investigational product; F = female; M = male; MOD = moderate; N = no; NA = not applicable; NC = dose not changed; PBO = pacebo; QD = once daily; SAE = serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; Tx = treatment; W = white; Y = yes; yr = year.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of apremilast for events occurring after switching from placebo to apremilast.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
Psoriatic arthritis									
PSA-001-1030001	60/M/W	APR 20 BID	Sinus tachycardia	7 (7)	8 (8)	Moderate	Not suspected	Dose reduced	No relevant medical history or concomitant medications. Dose was reduced due to this event and subject was treated with propranolol for sinus tachycardia.
PSA-002-0021004	60/F/AIAN	APR 20 BID	Ventricular extrasystoles	359 (359)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Subject had no relevant medical history of cardiac disorders. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (first degree AV block). ECG at Week 16 showed poor R wave progression; at Week 24 showed sinus bradycardia; and at Week 52 showed ventricular trigeminy. ECG at Week 104 was normal with normal sinus rhythm.
PSA-002-0071002	36/M/W	APR 20 BID	Sinus tachycardia	1255 (1255)	1288 (1288)	Mild	Not suspected	NC	Subject had no relevant medical history of cardiac disorders. At baseline, the ECG was evaluated as normal (early repolarization [normal variant] and normal sinus rhythm). An ECG performed six months after the event was normal and unchanged compared to baseline. On Study Day 1255, the subject had surgery for left femoral neck fracture.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-002-0071012	75/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	174 (63)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included first degree AV block and HTN. No action was taken with the study medication and subject did not receive any treatment medications for this event. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (first degree AV block, sinus bradycardia). Subsequent ECG evaluated at Week 16, Week 24, and Week 52 showed same abnormalities. However, at Week 24, ECG abnormalities also included VPCS: unifocal.
PSA-002-0131002	63/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	1473 (1473)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	History of palpitations. The ECG performed at baseline was evaluated as normal (normal sinus rhythm). An ECG completed on Study Day 1473 was evaluated as abnormal (early R wave transition and ventricular bigeminy), and was considered worsened compared to baseline. The subject experienced an AE of abnormal QRS axis on Study Day 1473.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-002-1181005	56/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	729 (617)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	History of congestive cardiac failure, HTN, and restrictive pulmonary disease. Concomitant medications included acetylsalicylic acid, candesartan, spironolactone, rosuvastatin, digoxin, furosemide, and bisoprolol. The baseline ECG was evaluated as abnormal (normal sinus rhythm and non-specific T-wave abnormality). An ECG performed on Study Day 729 showed ventricular bigeminy and the ECG was considered worsened compared to baseline.
PSA-002-1241008	69/F/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	740 (740)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Concomitant medications included acetylsalicylic acid. HTN and hypercholesterolemia were both noted as AEs at Study Day -6 and Study Day -17, respectively. The subject was treated with telmisartan and pritorplus for HTN. The ECG performed at baseline was evaluated as abnormal (sinus bradycardia). An ECG at Week 104 (Study Day 732) showed normal sinus rhythm and unifocal VPCS, and the ECG was considered worsened compared to baseline. The subject experienced an AE of ventricular extrasytoles on Study Day 740 and was ongoing. Treatment of the AE included bisoprolol. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1089) showed normal sinus rhythm and multifocal VPCS, both considered worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-002-2361002	59/M/W	PBO	Atrial fibrillation	54	54	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, hypercholesterolemia, and palpitations. Atrial fibrillation occurring on Study Day 55 did not require treatment. However, the second episode on Study Day 297 was treated with amiodarone, diltiazem and digoxin and resolved in 3 days. No action was taken with study drug and subject continued on the study. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with non-specific T-wave abnormalities, IVCD, and sinus bradycardia; the ECG remained unchanged compared to baseline on study Weeks 16, 24 and 52.
		APR 20 BID	Atrial fibrillation	297 (178)	300 (181)	Moderate	Not suspected	NC	
PSA-002-3911001	77/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	110 (110)	119 (119)	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included stable coronary artery disease and ischemic heart disease. Treatment with acenocoumarol was initiated. Study medication was continued unchanged. ECG at screening showed left axis deviation, IVCD, and prolonged QTcF. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with left axis deviation and sinus bradycardia. At early termination visit, ECG was evaluated as worsened compared to baseline, abnormal, S with left axis deviation and atrial fibrillation.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-002-9081003	51/M/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	1093 (1093)	1206 (1206)	Mild	Not suspected	NC	No relevant medical history was noted. The ECG performed at baseline was evaluated as abnormal (first degree A-V block, sinus arrhythmia and sinus bradycardia). An ECG performed on Study Day 1093 showed first degree A-V block and normal sinus rhythm, and the ECG was evaluated as unchanged compared to baseline.
PSA-002-9571008	55/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	891 (891)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	No relevant past medical history. The baseline ECG was evaluated as abnormal (sinus arrhythmia, sinus bradycardia, and non-specific T-wave abnormality). Treatment of the atrial fibrillation (AE) included amiodarone, bisoprolol fumarate, and flecainide acetate. A pacemaker was inserted at Week 169 (Study Day 1191). and an ECG performed at Week 208 (Study Day 1456) showed normal function with atrial pacing, and the ECG was considered unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-003-1541002	54/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	30 (30)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN. Subject received treatment with metoprolol for this event. Study drug was continued unchanged. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with sinus bradycardia. On study Weeks 16 and 24 the ECG was evaluated as abnormal, S and worsened compared to baseline with diagnosis of atrial fibrillation per QT measured in lead V5. This diagnosis was confirmed per ECG evaluation on study Week 65 (unscheduled visit). ECG at Week 104 showed atrial fibrillation.
PSA-003-3711003	55/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	1224 (1224)	Ongoing	Moderate	Not suspected	N/A	Relevant medical history included HTN. Concomitant medications included perindopril and amlodipine. The ECG conducted at screening showed sinus bradycardia. The baseline ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm), An AE of arrhythmia was noted on Study Day 294 and was ongoing. Treatment included nadroparin, acetylsalicylic acid, and bisoprolol. The ECG performed at Week 156 (Study Day 1100) showed sinus bradycardia and LVH (by voltage only) and the ECG was considered worsened compared to baseline. The subject experienced atrial fibrillation on Study Day 1224 and was treated with bisoprolol, amiodarone HCl, and enoxaparin Na. On Study Day 1224, the subject experienced a cerebral infarction and subsequently died on Study Day 1291.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-003-4071012	63/M/W	APR 20 BID	Supraventricular extrasystoles	111 (111)	370 (370)	Mild	Not suspected	N/A	Relevant medical history included arterial HTN. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with LVH (by voltage only). On study Week 16, ECG was evaluated as abnormal, S with APCS: unifocal and worsened compared to baseline. ECG remained as such, ie, abnormal, S with APCS: unifocal and worsened compared to baseline, on study Week 24 but was back to normal with normal sinus rhythm and non-specific wave abnormality on study Week 52.
PSA-003-4441008	53/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	1 (1)	1 (1)	Mild	Not suspected	N/A	Relevant medical history included arterial HTN and hypercholesterolemia. Prior to first dose, on Study Day 1, subject had a transient episode of atrial fibrillation and ECG was evaluated as abnormal, S. On Study Day 172, subject experienced atrial fibrillation, which resolved same day. Subject was prescribed propafenone for atrial fibrillation prophylaxis. Study drug was continued unchanged. ECG at Week 16 and Week 24 was evaluated as normal with normal sinus rhythm while ECG at Week 52 was abnormal, S and worsened compared to baseline with QT indicative of atrial fibrillation.
			Atrial fibrillation	172 (172)	172 (172)	Mild	Not suspected	NC	
			Atrial fibrillation	367 (367)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-003-7101004	49/F/W	APR 20 BID	Extrasystoles	806 (806)	870 (870)	Mild	Not suspected	NC	No relevant past medical history was noted. The ECG performed at baseline was evaluated as abnormal (first degree A-V block and normal sinus rhythm). An ECG performed on Study Day 843 (early termination visit) revealed first degree A-V block and normal sinus rhythm, and was evaluated as improved compared to baseline. The subject experienced an AE of tracheobronchitis on Study Day 825 through Study Day 968.
PSA-003-8481001	64/F/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	341 (341)	346 (346)	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included arterial HTN. This event resolved without treatment and study drug was continued unchanged. ECG at screening showed prolonged QTcF, LVH, sinus arrhythmia and sinus bradycardia. ECG at Week 16, and Week 24 showed LVH, sinus arrhythmia and sinus bradycardia.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-003-8751011	53/F/W	APR 30 BID	Extrasystoles	117 (117)	118 (118)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included extrasystoles, arterial HTN, anxiety, sick sinus syndrome, and hypercholesterolemia. Concomitant medications included valsartan, metoprolol, alprazolam, and diazepam. Subject received treatment with ethacizine for the first event and the event resolved next day. Study drug was continued unchanged. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with LVH (by voltage only) and remained as such through study Week 52. Subject received treatment with trophicard and trimetazidine for the second event of extrasystole. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1098) showed similar findings and were considered unchanged compared to baseline; a non-specific t-wave abnormality was also noted at this assessment.
		APR 30 BID	Extrasystoles	1035 (1035)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	
PSA-003-8751024	51/F/W	APR 20 BID	Supraventricular tachycardia	658 (658)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, tachycardia, and extrasystoles. Concomitant medications included ramipril and ivabradine. At baseline, the ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm). The subject experienced cardiac failure on Study Day 138 and was ongoing. Subject received treatment with furosemide, ivabradine and verapamil for the event. At Week 156 (Study Day 1098), the ECG showed sinus tachycardia and was considered worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-003-8771001	52/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	1169 (1002)	1174 (1007)	Severe	Not suspected	INT	Relevant medical history included congenital mitral valve incompetence, HTN, and mitral valve repair. Concomitant medications included metoprolol. At baseline, the ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm). The subject received treatment with amiodarone, warfarin Na, adenosine, and metoprolol succinate for the events. Cardioversion was completed on Study Day 1170. An ECG conducted at Week 208 (Study Day 1457) revealed first degree A-V block, prolonged QTcF, and sinus bradycardia, all considered worsened compared to baseline.
		APR 30 BID	Atrial tachycardia	1170 (1003)	1170 (1003)	Severe	Not suspected	INT	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-003-9211003	72/M/W	APR 30 BID	Supraventricular extrasystoles	168 (168)	224 (224)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included arterial HTN, coronary artery disease in form of stable angina, and hyperlipidemia and renal artery stenosis. Concomitant medications included atorvastatin. No treatment was given for the first event and study drug was continued unchanged. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with prolonged QTcF, early repolarization, and sinus bradycardia. On study Week 24, the ECG was evaluated as worsened compared to baseline and abnormal, S with APCS: multifocal and sinus bradycardia. On unscheduled Week 28 visit, the ECG was evaluated as unchanged compared to baseline, ie, abnormal, NS with prolonged QTcF/first degree AV block and early repolarization. ECG at Week 52 showed first degree AV block, early repolarization, and sinus bradycardia. The subject was treated with bisoprolol fumarate for the second event. Stenting of the right internal carotid artery was performed on Study Day 392 and stenting of the left internal carotid artery was performed on Study Day 422; stenting of the anterior artery, circumflex artery, and the first diagonal branch of the anterior descending artery was done on Study Day 442. The subject was treated with warfarin. An ECG conducted at Week 52 (Study Day 365) revealed first degree A-V block, early repolarization (normal variant), and sinus bradycardia. An ECG
		APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	392 (392)	445 (445)	Mild	Not suspected	NC	
		APR 30 BID	Atrial fibrillation	1057 (1057)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
									performed at Week 104 (Study Day 728) revealed first degree heart A-V block, prolonged QTcF (445 msec), early repolarisation (normal variant), and sinus bradycardia. Both ECGs were considered unchanged compared to baseline. An ECG conducted at Week 156 (Study Day 1088) showed atrial fibrillation and was evaluated as worsened compared to baseline.
PSA-004-1041002	75/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	714 (714)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, peripheral vascular disorder, Type 2 DM, and COPD. Concomitant medications included atenolol, human mixtard, glibomet, and clopidogrel bisulfate, and insulin glargine. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (prolonged QTcF [461 msec] and normal sinus rhythm). The atrial rhythm was consistent with pulmonary disease and inferior infarct. On Study Day 714, the subject also experienced angina pectoris and palpitations. The subject also experienced first degree A-V block (Study Day 730), myocardial infarction (Study Day 730), and left bundle branch block and abnormal T-wave (Study Day 761). At Study Day 730, the ECG showed left axis deviation, first degree A-V block, and prolonged QTcF, old or age indeterminate inferior MI, unifocal APCS, and normal sinus rhythm, all considered unchanged compared to baseline. An ECG performed
			Atrial fibrillation	761 (761)	Ongoing	Moderate	Not suspected	N/A	
			Supraventricular extrasystoles	730 (730)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
									at Study Day 761 was evaluated as abnormal (left axis deviation, first degree A-V block, poor R wave progression, unifocal APCS, and normal sinus rhythm) and was considered unchanged compared to baseline.
PSA-004-4681003	68/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	281 (281)	287 (287)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included arterial HTN, hypercholesterolemia, and DM. On Study Day 281, atrial fibrillation resolved in 6 days with treatment with digoxin and Diurex (spironolactone/furosemide). The event was assessed as not suspected to be related to study drug. No action was taken with study drug. Subsequently, subject experienced supraventricular tachycardia on Study Day 375, which resolved the same day. Study drug was temporarily interrupted and subject was treated with verapamil. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, NS with sinus bradycardia. On study Weeks 16, 24, and 52, the ECG showed improvement compared to baseline with normal sinus rhythm.
			Supraventricular tachycardia	375 (375)	375 (375)	Moderate	Suspected	INT	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-004-4731008	55/M/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	687 (687)	741 (741)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included hypercholesterolemia, Type 2 DM, and essential arterial HTN. Concomitant medications included metoprolol. At baseline, the ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm). The subject was treated with nebivolol for the event and the event resolved. The ECG performed at Week 104 (Study Day 741) was normal (normal sinus rhythm) and was considered unchanged compared to baseline.
PSA-004-8911016	47/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	101 (-12)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, coronary artery disease, angina pectoris, congestive cardiac failure, hypertensive cardiomyopathy, dyslipidemia, obesity, and chronic pyelonephritis. Concomitant medications included metoprolol, perindopril, indapamide, and rilmenidine. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (prolonged QTcF [431 msec], LVH [by voltage only], and normal sinus rhythm). Similar findings were noted at Week 156 (Study Day 1093) and were considered unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-004-9391005	54/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	60 (60)	70 (70)	Severe	Not suspected	NC	Relevant medical history included atrial fibrillation, cardiomyopathy, angina pectoris, arterial HTN, and DM. ECG at screening and baseline showed first degree AV block and remained unchanged compared to baseline up to early termination and observational follow-up visits. All 5 events of atrial fibrillation were reported as serious and treated with amiodarone and warfarin.
			Atrial fibrillation	184 (184)	191 (191)	Severe	Not suspected	NC	
			Atrial fibrillation	215 (215)	220 (220)	Severe	Not suspected	NC	
			Atrial fibrillation	223 (223)	227 (227)	Severe	Not suspected	NC	
			Atrial fibrillation	228 (228)	231 (231)	Severe	Not suspected	NC	
PSA-004-9391016	66/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	728 (617)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included myocardial ischaemia, HTN, atrial fibrillation, mitral valve incompetence and chronic pyelonephritis. Concomitant medications included enalapril, hydrochlorothiazide, potassium aspartate, and magnesium aspartate. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (LVH [by voltage only] and ectopic atrial rhythm). An ECG performed on Study Day 728 was evaluated as abnormal (atrial fibrillation), and the ECG was considered worsened since baseline. The subject experienced cardiac failure on Study Day 764 and treatment included bisoprolol. The ECG performed at Week 182 (Study Day 1273) revealed similar findings to those observed previously (abnormal, atrial fibrillation, and worsened compared to baseline).

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-004-9411012	28/F/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	Jul-2012	319 (319) (10-Nov-2012)	Moderate	Suspected	NC	Subject had no relevant medical history of cardiac disorders. No action was taken with the study medication and subject did not receive any treatment medications for the first event. No abnormalities were noted on baseline ECG. However, ECG at Week 16 showed right axis deviation and sinus bradycardia. ECG at Week 24 showed sinus arrhythmia and at Week 52 showed sinus bradycardia. The subject was treated with ivabradine for the second event. The ECG performed at Week 104 (Study Day 715) was evaluated as normal (normal sinus rhythm) and was considered unchanged compared to baseline. The ECG performed at Week 156 (Study Day 1085) was considered abnormal (right axis deviation and sinus tachycardia), and the ECG was considered worsened compared to baseline.
			Sinus tachycardia	675 (675)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	
PSA-005-0355005	68/F/W	APR 30 BID	Atrial tachycardia	192 (192)	192 (192)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included atrial tachycardia and HTN. Subject did not receive treatment for this event and the event resolved same day. Study medication was continued unchanged. At baseline, ECG was evaluated as normal with normal sinus rhythm and remained as such throughout the study duration.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-0565004	48/M/W	APR 20 BID	Atrial flutter	364 (245)	749 (630)	Moderate	Suspected	NC	No relevant past medical history was noted. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (sinus arrhythmia and sinus bradycardia). The subject was treated with acetylsalicylic acid for the event and the event resolved. The ECG performed at Week 52 (Study Day 364) was evaluated as abnormal (atrial fibrillation, VR = 64-102 bpm), and was considered worsened compared to baseline. The ECG performed at Week 156 (Study Day 1107) was evaluated as abnormal (sinus bradycardia) and the ECG was considered worsened compared to baseline.
PSA-005-0915001	76/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	659 (488)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included obesity. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (first degree A-V block, left anterior fasicular block, and sinus bradycardia). The subject received treatment with atenolol for the event. The ECG performed at Week 104 (Study Day 728) was evaluated as abnormal (left anterior fasicular block, prolonged QTcF [448 msec], unifocal APCS, and normal sinus rhythm) and was considered unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-1225009	59/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	1018 (1018)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included abnormal ECG T-wave, dyspnea, HTN, aortic valve replacement, and hypercholesterolemia. Concomitant medications included acetylsalicylic acid, amlodipine, ezetimibe, telmisartan, hydrochlorothiazide, and rosuvastatin. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (sinus arrhythmia and a non-specific T-wave abnormality). The subject also experienced AEs of left bundle branch block (Study Days 365-561) and A-V block (Study Days 990-994). A pacemaker was inserted on Study Day 993 due to A-V block. An ECG conducted at Week 156 (Study Day 1095) was evaluated as abnormal (left bundle branch block and normal sinus rhythm) and the ECG was considered worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-1295001	60/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	892 (782)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included Type 1 DM, myocardial infarction, HTN, and coronary artery disease. Concomitant medications included insulin lispro, acetylsalicylic acid, bisoprolol, and losartan potassium. At baseline, the ECG was evaluated as abnormal (left axis deviation and normal sinus rhythm). CABG was performed on Study Day 671.The subject was treated with amiodarone and rivaroxaban for the event. The ECG performed at Week 156 (Study Day 1093) was evaluated as abnormal (left axis deviation and normal sinus rhythm) and the ECG was considered unchanged compared to baseline.
PSA-005-1785003	67/M/W	APR 30 BID	Atrial flutter	1365 (1253)	1365 (1253)	Severe	Not suspected	INT	No relevant medical history was noted. The ECG performed at baseline was evaluated as abnormal (prolonged QTcF [437 msec], early R wave transition, and sinus bradycardia). The subject was treated with metoprolol and acetylsalicylic acid for the events. A chest CT was done. An unscheduled ECG performed at Week 195 (Study Day 1365) showed atrial fibrillation. The ECG performed at Week 208 (Study Day 1487) was evaluated as abnormal (prolonged QTcF [440 msec], atrial flutter, and T wave abnormality suggestive of ischemia), and was considered worsened compared to baseline.
			Atrial flutter	1366 (1254)	Ongoing	Severe	Not suspected	INT	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-2385004	52/M/W	APR 20 BID	Ventricular extrasystoles	367 (367)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included Type 2 DM and hypercholesterolemia. Concomitant medications included metformin and simvastatin. The ECG performed at baseline was evaluated as normal (normal sinus rhythm). The ECG performed at Week 52 (Study Day 367) was evaluated as abnormal (early repolarization [normal variant] and ventricular trigeminy), and was considered worsened compared to baseline.
PSA-005-3545001	69/F/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	178 (10)	197 (29)	Moderate	Not suspected	DWP	Relevant medical history included atrial fibrillation, DM, and HTN. On active treatment Study Day 10 subject's atrial fibrillation worsened; study drug was withdrawn permanently. Subject received treatment medications for this event and the event resolved. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, S with atrial fibrillation, LVH by voltage only, VPCS: unifocal and non-specific T wave abnormality and remained as such throughout the study duration.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-4485010	72/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	108 (108)	108 (108)	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN. On Study Day 108, subject experienced an AE of atrial fibrillation that was treated with propafenone and resolved same day. No action was taken with study drug and subject continued on the study. On Study Day 980, the subject experienced an AE of atrial fibrillation that was treated with bisoprolol fumarate, hydrochlorothiazide with losartan, dabigatran etexilate, and acenocoumaral. At baseline, the ECG was considered normal. The ECG performed at Week 52 (Study Day 360) was normal with normal sinus rhythm. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1081) was evaluated as abnormal (atrial fibrillation) and was considered worsened compared to baseline.
		APR 30 BID	Atrial fibrillation	980 (980)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	
PSA-005-8755013	52/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	1034 (1034)	1035 (1035)	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included episodes of increased blood pressure. The baseline ECG was considered normal (normal sinus rhythm). The subject experienced the SAEs of atrial fibrillation and atrial flutter; treatment included amiodarone, propafenone, and metoprolol and the events resolved. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1093) was evaluated as normal (normal sinus rhythm), and was considered unchanged compared to baseline.
			Atrial flutter	1034 (1034)	1035 (1035)	Moderate	Not suspected	NC	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-8755017	69/F/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	1083 (967)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included hypertensive heart disease, obesity, and sick sinus syndrome. Concomitant medications included metoprolol, and preterax arginine. The baseline ECG was evaluated as abnormal (sinus bradycardia). The subject had 2 episodes of arrhythmia (Study Days 196-206 and 839-840) and cardiac failure (Study Days 365-751). Treatment included trimetazidine, torasemide, digoxin, trophicard, salbutamol, and metoprolol. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1083) was evaluated as abnormal (atrial fibrillation) and was considered worsened compared to baseline.
PSA-005-9145005	57/M/W	APR 20 BID	Extrasystoles	713 (713)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, hypertensive cardiomyopathy, first degree A-V block, congestive cardiac failure, and venous insufficiency. Concomitant medications included telmisartan and warfarin. The baseline ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm). The ECG performed at Week 104 (Study Day 729) was evaluated as abnormal (first degree A-V block and normal sinus rhythm), and was considered worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSA-005-9215003	57/M/W	APR 20 BID	Ventricular extrasystoles	1 (1)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	No relevant medical history. Subject was treated with carvedilol for this event. Study drug was continued unchanged. At baseline, ECG was evaluated as abnormal, S with sinus arrhythmia and VPCS: interpolated. ECG at Week 52 was abnormal with normal sinus rhythm and VPCS: unifocal.
PSA-005-9415001	49/M/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	1153 (1153)	1153 (1153)	Moderate	Not suspected	NC	No relevant medical history was noted. The baseline ECG was evaluated as abnormal (early repolarization [normal variant] and sinus bradycardia. The subject was treated with amiodarone HCl for the event and the event resolved. The ECG performed at Week 156 (Study Day 1086) showed sinus bradycardia and was considered unchanged compared to baseline.
PSA-005-9535010	43/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	729 (618)	729 (618)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN and dyslipidemia. Concomitant medications included amlodipine and perindopril. The baseline ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm). The subject was treated with metoprolol for the event and the event resolved. The ECG performed at Week 104 (Study Day 729) was evaluated as abnormal (atrial couplets and normal sinus rhythm) and was considered worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
Psoriasis									
PSOR-005-E-LTE-0021011	55/F/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	197 (197)	365 (365)	Moderate	Not suspected	NC	No relevant medical history of cardiac disorders. Screening and baseline ECGs were normal. At Week 12 (Study Day 83), predose and postdose ECG showed ventricular premature complexes.
PSOR-005-E-LTE-0381048	65/M/W	APR 30 BID	Atrial flutter	1036 (1036)	1042 (1042)	Mild	Not suspected	DWP	Relevant medical history included angina pectoris, hyperlipidemia, and HTN. ECG at screening showed sinus bradycardia. On Study Day 30 (Week 4), ECG showed ventricular premature complexes. On Study Day 118 (Week 17) and Study Day 373 (Week 28), ECGs showed ectopic supraventricular rhythm.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-008-0181011	60/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	636 (636)	638 (638)	Severe	NS	NC	Relevant medical history included COPD, heart valve replacement, hypertriglyceridemia, HTN, CVA, Type 2 DM, and cardiac murmur. Concomitant medications included metformin, gemfibrozil, metoprolol, clopidogrel bisulfate, acetylsalicylic acid, and insulin glargine. The baseline ECG was considered abnormal (prolonged QTcF [441 msec] and sinus bradycardia). Three concurrent AEs of angina pectoris (Study Days 634-638), HTN (Study Days 636-909), and cardiomyopathy (Study Days 646-909) were reported. Treatment of these events included metoprolol, dabigastran, lisinopril, and clopidogrel. The subject was treated with nitroglycerin for the first event of atrial fibrillation (SAE) and with amiodarone HCl for the second event. Both events resolved. Cardioversion (x3) was performed. An ECG performed at Week 104 (Study Day 722) revealed sinus bradycardia and was considered unchanged compared to baseline.
			Atrial fibrillation	717 (717)	909 (909)	Moderate	NS	NC	
PSOR-008-0261002	64/M/W	APR 30 BID	Cardiac flutter	52 (52)	55 (55)	Mild	Suspected	NC	No relevant medical history of cardiac disorders. Event resolved without treatment. At baseline, ECG showed left ventricular hypertrophy (by voltage only) and normal sinus rhythm. ECG at Week 52 showed first degree AV block and at Week 104 showed sinus bradycardia.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-008-0481003	80/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	57 (57)	58 (58)	Moderate	Not suspected	N/A	Relevant medical history included irregular heartbeat, HTN, coronary artery disease, myocardial infarction, and DM. Study drug was discontinued on Study Day 48 due to SAE of acute myocardial infarction and cardiac failure. Ventricular extrasystoles occurred 10 days after the last dose of apremilast. ECG at screening showed LVH (by voltage only) and VPCS: unifocal. At early term, ECG showed LVH (by voltage only), sinus bradycardia, prolonged QTcF and VPCS: unifocal.
PSOR-008-0481011	72/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	1065 (954)	Ongoing	Mild	Not suspected	INT	Relevant medical history included increased blood cholesterol. The ECG at baseline was evaluated as abnormal (first degree A-V block and normal sinus rhythm). The subject had CABG surgery performed on Study Day 1061 due to coronary artery disease. The subject was treated with amiodarone for the event. An ECG performed at Week 208 (Study Day 1459) was considered abnormal (first degree A-V block, unifocal APCS, and normal sinus rhythm), and was considered unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-008-1011003	48/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	1 (1)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	No relevant medical history of cardiac disorders. ECG at baseline showed normal sinus rhythm, VPSC: unifocal, and non-specific T wave abnormality. A subsequent ECG at Week 2 (unscheduled visit) was assessed as unchanged compared to baseline and showed ventricular bigeminy. Study drug was continued unchanged. All subsequent ECG results throughout the study were assessed as improved compared to baseline.
PSOR-008-1021018	30/F/W	APR 30 BID	Supraventricular tachycardia	261 (261)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included obesity and periodic episodes of shortness of breath. ECG at screening showed sinus arrhythmia. ECG at Week 32 was evaluated as normal with poor R wave progression. ECG at Week 24 and 52 was normal with normal sinus rhythm.
PSOR-008-1071012	30/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	113 (1)	Ongoing	Mild	Suspected	NC	No relevant medical history. ECG at baseline was assessed as abnormal, NS with sinus arrhythmia and early repolarization (normal variant). All subsequent ECGs throughout the study were assessed as unchanged compared to baseline.
PSOR-008-1071014	55/M/W	APR 30 BID	Ventricular extrasystoles	1157 (1045)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, Type 2 DM, and obesity. The baseline ECG was evaluated as normal (normal sinus rhythm). Subsequent ECGs performed at Week 156 (Study Day 1092) and Week 208 (Study Day 1458) were considered normal (normal sinus rhythm) and were considered unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-008-1081002	58/M/W	APR 30 BID	Supraventricular extrasystoles	232 (122)	Ongoing	Mild	Not suspected	N/A	Event occurred one day after discontinuation of study drug due to lack of efficacy. Relevant medical history included HTN, LVH, atherosclerosis, and angioplasty. ECG at screening showed sinus bradycardia and at baseline showed early repolarization. ECG at Week 16 remained unchanged compared to baseline and at early termination visit was assessed as worsened with APCS: unifocal and normal sinus rhythm and remained as such at follow-up observation visit 4 weeks after last dose.
PSOR-008-1121003	57/M/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	13 (13)	57 (57)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included tachycardia, LVH, and HTN. ECG at baseline was assessed as abnormal, NS with LVH (by voltage only) and normal sinus rhythm and remained unchanged throughout the study.
PSOR-008-3031014	68/F/W	PBO	Supraventricular tachycardia	68	71	Moderate	Not suspected	N/A	Relevant medical history included intermittent tachycardia.
			Supraventricular tachycardia	83	84	Moderate	Not suspected	DWP	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-008-4041030	55/M/W	APR 30 BID	Extrasystoles	232 (232)	274 (274)	Mild	Not suspected	NC	No relevant medical history. This event was reported as “palpitation - diagnosed by cardiologist as bigeminy benign, no meds required.” ECG at screening and baseline was normal; ECG at Week 32 was normal with VPCS: unifocal; ECG at Week 52 was assessed as abnormal and worsened compared to baseline with VPCS: unifocal.
PSOR-008-4061011	26/M/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	115 (115)	141 (141)	Mild	Not suspected	NC	No relevant medical history of cardiac disorders. This event did not require treatment. ECG at screening and baseline was normal with early repolarization. ECG at Week 16 showed sinus tachycardia and early repolarization. ECG at Week 32 was assessed as normal with sinus arrhythmia and early repolarization.
PSOR-008-4061025	52/M/ NHPI	APR 30 BID	Atrial fibrillation	1085 (1085)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, hyperlipidemia, and Type 2 DM. Concomitant medications included metformin, atorvastatin, coveram, eucreas, and fenofibrate. The ECG performed at baseline was evaluated as abnormal (unifocal APCS and normal sinus rhythm). The subject was treated with acetylsalicylic acid for the event. An ECG done on Week 156 (Study Day 1085) was evaluated as abnormal (atrial fibrillation), and was considered worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-009-0371007	83/F/W	APR 30 BID	Atrial tachycardia	1006 (1006)	1011 (1011)	Moderate	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, hyperlipidemia, and anxiety. Concomitant medications included duloxetine, benazepril, hydrochlorothiazide, amlodipine, and simvastatin. An ECG performed at baseline was evaluated as abnormal (left atrial enlargement, atrial premature depolarization, and normal sinus rhythm). The subject developed pneumonia and was hospitalized and experienced these two events while hospitalized. The subject was treated with amiodarone for the atrial tachycardia and diltiazem and enoxaparin for the atrial fibrillation, and the events resolved. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1101) showed normal sinus rhythm and non-specific T-wave abnormality.
		APR 30 BID	Atrial fibrillation	1006 (1006)	1008 (1008)	Moderate	Not suspected	NC	
PSOR-009-0391003	70/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	179 (66)	179 (66)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included coronary artery disease, HTN, and hypercholesterolemia. These events resolved on the same day without treatment. Study drug was continued unchanged. ECG at screening was abnormal with prolonged QTcF, LVH (by voltage only) normal sinus rhythm, and VPCS: unifocal. ECG at baseline was abnormal with right bundle branch block, short PR interval without ventricular preexcitation, APCS: unifocal and sinus bracycardia, which remained unchanged thought study Week 52.
			Atrial flutter	179 (66)	179 (66)	Mild	Not suspected	NC	

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-009-0421005	70/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	158 (158)	166 (166)	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included atrial fibrillation, cardiac murmur, HTN, and hypercholesterolemia. ECG at baseline and screening showed sinus bradycardia. ECG at Week 32 showed prolonged QTcF and sinus bradycardia. ECG at Week 52 showed first degree AV block and sinus bradycardia. ECG at Week 104 showed prolonged QTcF and sinus bradycardia.
PSOR-009-0451028	69/F/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	137 (137)	Ongoing	Mild	Not suspected	N/A	This event occurred two days after the last dose of study drug. Medical history of HTN. ECG at screening was normal with early R wave transition and normal sinus rhythm. At baseline, ECG normal with normal sinus rhythm and VPCS: unifocal. At early termination visit, ECG was normal with normal sinus rhythm.
PSOR-009-0531004	51/M/W	APR 30 BID	Sinus tachycardia	743 (628)	744 (629)	Severe	Not suspected	NC	Verbatim term: Sinus tachycardia (due to alcohol withdrawal). Relevant medical history included HTN, hypomagnesemia, increased AST, and alcohol consumption of 1-14 drinks per week. Concomitant medications included atenolol and magnesium. The ECG performed at baseline was considered normal (normal sinus rhythm). The ECG performed at Week 104 (Study Day 743) was considered abnormal (sinus tachycardia, HR = 122 bpm) and was judged worsened compared to baseline. The event was considered related to alcohol withdrawal and resolved within a day without any treatment.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-009-1191004	61/M/W	APR 30 BID	Atrial flutter	458 (347)	Ongoing	Mild	Not suspected	N/A	This event occurred 4 days after the last dose of study drug. Relevant medical history included coronary artery disease, HTN, DM, and dyslipidemia. ECG at screening and baseline showed prolonged QTcF, non-specific T-wave abnormality, and sinus bradycardia. ECG at early termination visit (Study Day 458) showed prolonged QTcF and atrial flutter.
PSOR-009-1191022	63/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	970 (860)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Relevant medical history included HTN, hyperlipidemia, palpitations, arrhythmia, and supraventicular tachycardia. Concomitant medications included rosuvastatin, hydrochlorothiazide, acetylsalicylic acid, clopidogral bisulfate, telmisartan, and glyceryl trinitrate. The ECG performed at baseline was evaluated as normal (early repolarization [normal variant] and normal sinus rhythm). An ECG performed at Week 52 (Study Day 363) revealed an IVCD and normal sinus rhythm and was considered worsened when compared to baseline. The subject was treated with amiodarone HCl, bisoprolol fumarate, and rivaroxaban for the atrial fibrillation and cardioversion was done. An ECG performed at Week 156 (Study Day 1099) was evaluated as abnormal (IVCD, prolonged QT interval [510 msec] and QTcF [488 msec], sinus bradycardia, and non-specific T-wave abnormality), and was considered worsened when compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
PSOR-009-1211002	42/M/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	365 (365)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Medical history of HTN and obesity. Subject continued on the study with heart rhythm monitor and no changes to study medication. ECG at baseline was normal with normal sinus rhythm. ECG at Week 52 showed atrial fibrillation and VPCS: unifocal. A repeat ECG 15 days later (Week 52 - unscheduled visit) showed LVH (by voltage only) and normal sinus rhythm.
Rheumatoid Arthritis									
RA-002-1031002	55/F/W	APR 20 BID	Supraventricular tachycardia	204 (204)	207 (207)	Moderate	Not suspected	N/A	This event occurred 25 days after the last dose of APR. No relevant medical history. The ECG performed at baseline as considered abnormal (normal sinus rhythm and LVH by voltage only). The subject discontinued the study on Study 190 due to Herpes Zoster. At the time of the supraventricular tachycardia, the subject also experienced leukocytosis and viral upper respiratory tract infection. A cardiac stress test was performed and treatment included paracetamol, acetylsalicylic acid, atropine, morphine, glyceryl trinitrate, and diltiazem. The ECG performed at Study Day 190 (early termination visit) was considered abnormal (LVH by voltage only and sinus arrhythmia) and was judged unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
RA-002-1101005	66/F/BLK	PBO	Cardiac flutter	16 (-153)	29 (-140)	Mild	Not suspected	NC	Medical history of hypertension, hyperlipidaemia, vertigo, and asthma. Concomitant medications included montelukast, amlodipine with benazepril, furosemide, potassium choloride, methotrexate, simvastatin, fish oil, salbutamol, and meclozine. The ECG performed at baseline was considered normal (normal sinus rhythm). No concomitant medications were administered for the event and the event resolved. An ECG performed on Study Day 113 was considered normal (normal sinus rhythm) and was judged unchanged compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
RA-002-1141004	73/F/W	APR 30 BID	Atrial fibrillation	65 (65)	73 (73)	Moderate	Not suspected	NC	Medical history of hypertension, depression, emphysema, peripheral oedema, asthma, gastroesophageal reflux disease, myocardial infarction (11 years ago), dizziness, fatigue, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, congestive cardiac failure (3 yrs ago), and angioplasty. Concomitant medications included methotrexate, omeprazole, acetylsalicylic acid, metoprolol, spirinolactone, tiotropium bromide, fish oil, and salbutamol. The ECG performed at baseline was considered abnormal (left axis deviation and normal sinus rhythm). At the time of the atrial fibrillation, the subject also experienced acute respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease, pseudomonal lung infection, pseudomonal urinary tract infection, malnutrition, hyponatremia, congestive cardiac failure, and hyperglycemia. The events resolved. The subject was lost to follow-up as of Study Day 85.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
RA-002-2021004	79/F/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	113 (113)	113 (113)	Mild	Not suspected	NC	Medical history of myocardial infarction (~ 7 yrs ago), myocardial ischaemia, hypertension, hypercholesterolemia, gastritis, anemia, and alcohol consumption <1 drink per week. Concomitant medications included methotrexate, methylprednisolone, omeprazole, metoprolol, magnesium sulfate, and paynocil. The ECG performed at baseline was considered abnormal (LAFB and normal sinus rhythm). The ECG performed on Study Day 113 was considered abnormal (LAFB and normal sinus rhythm) and was judged unchanged compared to baseline.
RA-002-4061014	37/F/W	APR 20 BID	Supraventricular extrasystoles	361 (361)	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Medical history of supraventricular extrasystoles. Concomitant medications included methrotrexate, prednisone, naproxen, and metoprolol tartrate. The ECG performed at baseline was considered normal (normal sinus rhythm). The subject also experienced anaemia at the time of the event. The ECG conducted at Study Day 367 was considered abnormal (normal sinus rhythm and multifocal VPCS) and was judged worsened compared to baseline.

Table 25: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term[a]	Start Day[b]	End Day[b]	Severity	Relation to IP[c]	Action Taken	Comments
RA-002-4131007	65/F/W	APR 20 BID	Atrial fibrillation	114 (114)	120 (120)	Moderate	Not suspected	NC	Medical history of hypertension, myocardial ischaemia, myocardial infarction (25 years ago), hypothyroidism, alcohol consumption < 1 drink per week, and BMI 34.9. Concomitant medications included methotrexate, methylprednisolone, ibuprofen, paracetamol, amlodipine besylate, indapamide, ramipril, potassium chloride, bisoprolol fumarate, and levothyroxine sodium. The ECG performed at baseline was considered abnormal (left axis deviation, intraventricular conduction delay, LVH by voltage only, poor R wave progression, and sinus bradycardia). Treatment of the event included adenocoumarol and enoxaparin sodium. The ECG performed on Study Day 121 had similar findings to the ECG at baseline and was judged worsened as compared to baseline.

AE = adverse event; AIAN = American Indian or Alaska native; APCS = atrial premature complexes; APR = apremilast; AV = atrioventricular; BID = twice daily; bpm = beats per minute; BLK = Black; BMI = body mass index; CABG = coronary artery bypass graft; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CT = computed tomography; CVA = cerebrovascular accident; DM = diabetes mellitus; DWP = drug withdrawn permanently; ECG = electrocardiogram; F = female; HCl = hydrochloride; HTN = hypertension; INT = interrupted; Irreg = irregular; IP = investigational product; IVCD = intraventricular conduction delay; LAFB = left anterior fasicular block; LVH = left ventricular hypertrophy; M = male; MI = myocardial infarction; N/A = not applicable; NC = no change; NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander; NS = not significant; PBO = placebo; PsA = psoriatic arthritis; PSOR = psoriasis; PT = preferred term; QTcF = QT interval correct for heart rate using by Fridericia's formula; RA = rheumatoid arthritis; S = significant; SAE = serious adverse event; Sus = suspected; Tx = treatment; VPCS = ventricular premature complexes; VR = ventricular rate; W = white.

[a] Preferred Terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0.

[b] Start Day and End Day are relative to initial dose date. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[c] Relationship as assessed by the investigator.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 26: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Acute Renal Failure (SMQ)

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Verbatim Term / Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Serious Y / N	Comments
PSA-003-0511006	58/M/W	APR 20 BID	Renal insufficiency / Renal failure	1185/1185	1367/1367	Mild	Not suspected	NC	N	Relevant medical history included HTN (since 2002) and Type II DM (since 2007). Relevant concomitant medications included Ultracet, methotrexate, sertraline, valsartan, HCTZ, and acetaminophen. On Study Day 1185, creatinine was 117 umol/L (H, normal range = 59-104) and BUN was 8.3 mmol/L (within normal limits).
PSA-003-0521004	58/F/W	APR 20 BID	Acute renal failure / Acute kidney injury	515/515	Ongoing	Severe	Not suspected	DWP	Y	Relevant medical history of HTN (since 2007) and former smoker. Relevant concomitant medications included ASA, lisinopril, and methotrexate. Concurrent illness included diarrhea, nausea vomiting, dehydration, hyponatremia, and metabolic acidosis. Renal ultrasound showed no evidence of hydronephrosis or obstruction. Relevant laboratory values included CO_2 15, creatinine 12.3, and BUN 84 (normal ranges and units not provided).
PSA-003-9211003	72/M/W	APR 30 BID	Contrast-induced nephropathy with increased creatinine / Nephropathy toxic	413/413	416/416	Mild	Not suspected	NC	N	Relevant medical history included renal artery stenosis (since 2007), HTN (since 1994), and renal artery stent placement (2007). Relevant concomitant medications included methotrexate, Hyzaar, and omeprazole. The subject had angiography of the carotid arteries and the nephropathy was contrast dye induced. No relevant laboratory values were reported on Study Days 413-416.

Table 26: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Acute Renal Failure (SMQ)（つづき）

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Verbatim Term / Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Serious Y / N	Comments
PSOR-008-0041020	61/F/W	APR 30 BID	Renal insufficiency / Renal failure	232/121	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	N	Relevant medical history included Type II DM (since 2000) and HTN (since 1982). Relevant concomitant medications included lisinopril, aspirin, hydrochlorothiazide, B12, omeprazole, ranitidine, and acetaminophen. Subject had chronically high levels of creatinine prior to starting APR.
PSOR-009-0531004	51/M/W	APR 30 BID	Acute renal failure / Acute kidney injury	664/549	715/600	Moderate	Suspected	INT	N	Relevant medical history included HTN (since 2002). Relevant concomitant medications included lisinopril, acetaminophen, and losartan. Concurrent illness included diastolic HTN and anemia. Relevant laboratory levels on Study Day 664 were creatinine 273 umol/L (H; normal range = 59-104) and BUN 28.4 mmol/L (H; normal range = 3.2-8.6).

Table 26: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Acute Renal Failure (SMQ)（つづき）

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Verbatim Term / Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Serious Y / N	Comments
RA-002-2021005	75/F/W	APR 20 BID	Acute vasomotoric renal failure / Acute kidney injury	337/164	340/167	Moderate	Not suspected	NC	Y	Relevant medical history included HTN (since 2003) and chronic renal failure (since 2009). Revelant concomitant medications included methotrexate, ramipril, aspirin, indomethacin, Ultracet, moduretic, spirapril, and omeprazole. Concurrent illness included hyperkalemia with metabolic acidosis. Subject's creatinine and BUN were elevated since baseline and remained elevated throughout the study.

APR=apremilast; ASA = aspirin; BID = twice daily;; BUN = blood urea nitrogen; DM = diabetes mellitus; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; H = high; HCTZ = hydrochlorothiazide; HTN = hypertension; ID = identification; INT = interrupted; IP = investigational product; M = male; N = no; NC = no change; SAE = serious adverse event; Tx = treatment; W = white (Caucasian); Y = yes.

[a] Study day is relative to initial dose date/first APR dose date.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Treatment = Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

Table 27: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Hypersensitivity (SCQ)

Subject Number	Age/ Sex/ Race	Study Drug	Reported Term	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Serious Y/N	Action Taken	Comment
PSA-001-0020006	56/F/W	APR 40 QD	Allergic reaction (throat tightness, pruritis, urticaria)	Hypersensitivity	27 (27)	29 (29)	Moderate	N	INT	Med hx of asthma, drug intolerance to sulfa products, and hypersensitivity to penicillin.
			Allergic reaction (urticaria, rash, red welts, pruritis)	Hypersensitivity	33 (33)	37 (37)	Moderate	N	INT	
			Allergic reaction (throat tightness, skin welts, pruritis)	Hypersensitivity	39 (39)	41 (41)	Moderate	N	DWP	
PSA-001-0060001	39/M/OTH	APR 40 QD	Environmental allergy symptoms	Hypersensitivity	104 (104)	148 (148)	Moderate	N	NC	None.
PSA-002-0021005	49/F/W	APR 30 BID	Tramadol allergy	Drug hypersensitivity	26 (26)	Ongoing	Mild	N	NC	Allergic rhinitis (1990); Chronic sinusitis (2003); Drug hypersensitivities to penicillin, ampicillin, amoxicillin, clarithromycin.
PSA-003-0491008	29/M/W	APR 30 BID	Worsening of environmental allergies	Hypersensitivity	101 (101)	206 (206)	Mild	N	NC	Environmental allergy (2003); cannabis sativa since Nov-2011
PSA-003-1521003	64/M/W	APR 20 BID	Intermittent environmental allergies	Hypersensitivity	183 (183)	Ongoing	Moderate	N	NC	Environmental allergy.
PSA-003-4041013	47/F/W	APR 30 BID	Allergic reaction	Hypersensitivity	648	650	Severe	Y	NC	History of allergy to penicillin (since 1996). Subject experienced an allergic reaction to doxycycline.

Table 27: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Hypersensitivity (SCQ)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex/ Race	Study Drug	Reported Term	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Serious Y/N	Action Taken	Comment
PSA-003-8751018	55/F/ W	APR 20 BID	Drug allergy (amoxicillin)	Drug hypersensitivity	64 (64)	66 (66)	Mild	N	NC	Asthma (Dec-2010); AE: bronchitis (Dec-2011) treated with amoxicillin
PSA-004-0811011	54/F/ W	APR 30 BID	Allergic reaction to Bactrim	Drug hypersensitivity	1213	1213	Moderate	N	NC	Bactrim treatment for recurrent sinus infections.
PSA-004-9411004	30/F/ W	PBO	Allergy	Hypersensitivity	165	183 (9)	Mild	N	NC	None
PSA-005-0095005	52/F/ W	APR 30 BID	Raised red rash due to allergic reaction to probiotics	Drug hypersensitivity	904	Ongoing	Moderate	N	NC	Probiotic therapy began on Day 900
PSA-005-2385004	52/M/ W	APR 20 BID	Anaphylaxis	Anaphylactic reaction	771	771	Severe	Y	DWP	Subject experienced and anaphylactic reaction on study day 771. Apremilast treatment was stopped on day 792 based on medical monitor's assessment. However, subject had a negative rechallenge with APR.
PSA-005-2385005	41/F/ W	APR 20 BID	Swelling lower eye lids due to reaction to cephazolin	Drug hypersensitivity	305	305	Mild	N	NC	Cephazolin was administered as an IV (1 gm) for cellulitis of right thumb.
PSOR-003-0080002	44/F/ W	APR 20 BID	Allergies (eyes burning, sneezing)	Hypersensitivity	11 (11)	Ongoing	Moderate	N	N/A	Last dose of study drug was on Study Day 10.

Table 27: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Hypersensitivity (SCQ)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex/ Race	Study Drug	Reported Term	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Serious Y/N	Action Taken	Comment
PSOR-005-E-LTE-0361002	35/M/W	APR 10 BID	Allergic reaction - anaphylactic in nature, chest tightness, swelling in throat, numbness in tongue and lips, facial flushing	Anaphylactic reaction	136 (136)	136 (136)	Moderate	N	NC	This subject was relaxing watching TV when anaphylactic symptoms occurred – the source of the reaction is unknown. Treated with single dose of Benadryl 50 mg PO. Reported as non-serious AE. Study medication was continued unchanged.
PSOR-005-E-LTE-0361011	55/F/W	APR 20 BID	Worsening of allergies (nasal/sinus congestion, itchy eyes, chest congestion/cough)	Hypersensitivity	73 (73)	84 (84)	Moderate	N	NC	Med hx of food and environmental allergies; asthma (1960); AE; pruritic rash (25-Mar-2009 to 16-Apr-2009)
PSOR-005-E-LTE-0401014	57/M/W	APR 20 BID	Worsening of environmental allergies	Hypersensitivity	49 (49)	57 (57)	Mild	N	NC	Environmental allergy (1999). Menthol allergy (1989); bronchitis (2008); AE: impetigo (28-Feb-2009 to 11-Mar-2009); cephalexin given
PSOR-008-0181001	63/M/W	APR 30 BID	Allergy to amoxicillin	Drug hypersensitivity	974	Ongoing	Moderate	N	NC	None

Table 27: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Hypersensitivity (SCQ)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex/ Race	Study Drug	Reported Term	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Serious Y/N	Action Taken	Comment
PSOR-008-0321011	55/F/W	APR 30 BID	Allergic reaction to lisinopril	Drug hypersensitivity	410	410	Moderate	N	NC	Treatment with lisinopril (2008 to Study Day 727) and Benadryl (2010 and ongoing); allergies to feathers, dogs, trees, and cats
			Allergic reaction to lisinopril	Drug hypersensitivity	727	727	Moderate	N	NC	
PSOR-008-0491018	47/M/W	APR 30 BID	Environmental resolved allergies	Hypersensitivity	532 (532)	Ongoing	Mild	N	NC	Seasonal allergy (1964)
PSOR-008-0491026	65/F/W	APR 30 BID	Environmental allergies	Hypersensitivity	138 (26)	185 (73)	Mild	N	NC	Seasonal allergy (2009)
PSOR-008-1041028	48/M/W	APR 30 BID	Environmental allergies	Hypersensitivity	85 (85)	Ongoing	Mild	N	NC	Asthma (1968); seasonal allergy (1968)
PSOR-008-1121002	36/M/W	APR 30 BID	Recurrence of environmental allergies	Hypersensitivity	247 (135)	319 (207)	Mild	N	NC	Environmental allergy (1976); Food allergy (2002); Asthma (2002).
			Allergic reaction to coversyl	Drug hypersensitivity	345 (233)	345 (233)	Mild	N	NC	
PSOR-008-1121007	48/F/W	APR 30 BID	Environmental allergy- worsening symptoms	Hypersensitivity	12 (12)	39 (39)	Mild	N	NC	Environmental allergy (1990); Anaphylaxis (1990); bronchitis (2002); AE: allergic rhinitis (day 57)

Table 27: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects with Treatment-emergent Hypersensitivity (SCQ)（つづき）

Subject Number	Age/ Sex/ Race	Study Drug	Reported Term	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Serious Y/N	Action Taken	Comment
PSOR-008-1121019	54/M/W	APR 30 BID	Environmental allergy	Hypersensitivity	631	667	Mild	N	NC	None
PSOR-008-1121020	31/M/W	PBO	Worsening of resolved environmental allergies	Hypersensitivity	44	Ongoing	Mild	N	NC	Environmental allergy (1980), cat dander allergy (1980), ciprofloxacin allergy; sinusitis (1980)
		APR 30 BID	Increased worsening of environmental allergies	Hypersensitivity	302 (185)	303 (186)	Moderate	N	NC	Environmental allergy.
PSOR-008-1141015	57/M/W	APR 30 BID	Allergies	Hypersensitivity	315 (204)	336 (225)	Mild	N	NC	No relevant medical history. Study medication was continued unchanged
PSOR-008-1171003	33/F/W	APR 30 BID	Environmental allergy	Hypersensitivity	53 (53)	53 (53)	Mild	N	NC	Environmental allergy. Allergies to codeine, Demerol; Asthma (1980)

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; DWP = drug withdrawn permanently; EA = environmental allergy; F = female; INT = interrupted; M = male; med hx = medical history; N/A = not applicable; NC = dose not changed; PT = preferred term; SCQ = sponsor-created query.
Source: Data on file.

9.5.2. 国内 PSOR 011 試験

Table 28: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Adverse Events of Vasculitis (SMQ) Reported During the Study

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	SAE Y/N	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-011-1231009	73/M/JPN	PBO/ APR 30 BID	Polymyalgia rheumatica	7 (-106)	170 (58)	Mod	N	Not suspected	NC	Medical history of HTN, hyperlipidemia, and myocardial ischaemia, past smoker, and alcohol consumption (>14 drinks/wk). No past medical history of psoriatic arthritis. Concomitant medications included olmetec, atelec, pravastatin, bayaspirin, and itorol. Subject was treated with predonine and prednisolone for this event. ***(Not considered vasculitis)***

APR = apremilast; BID = twice daily; HTN = hypertension; ID = identification; JPN = Japanese; M = male; Mod = moderate; N = no; NC = dose not changed; PBO = placebo; PSOR = psoriasis; SAE = serious adverse event; Tx = treatment; wk = week; Y = yes.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of apremilast for events occurring after switching from placebo to apremilast.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Source: Data on file.

Table 29: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-011 156-1008	70/M/JPN	APR 20 BID	Atrial flutter	364 (252)	470(358)	Mild	Not Suspected	NC	Relevant medical history included past smoker and tachyarrhythmia. Concomitant medications included rivaroxaban and pilsicanide for tachyarrhythmia. Baseline ECG was normal. The ECG was abnormal at Week 52 which read as intraventricular conduction defect, atrial flutter, and new atrial flutter. No treatment was given for the event.
PSOR-011 145-2005	66/M/JPN	APR 20 BID	Extrasystoles	82 (82)	89 (89)	Mild	Not suspected	NA	Relevant medical history included current smoker (x47 years), HTN, and alcoholic liver disease (1-14 drinks per week). Baseline ECG was abnormal (ventricular premature complexes, flat). Subject had an SAE of hypertensive intracerebral haemorrhage on Study Day 82 and study medication was withdrawn due to this event. No treatment was given for the event of extrasystoles which resolved on Study Day 89. The ECG was normal at early term visit.

Table 29: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Treatment-emergent Tachyarrhythmia (SMQ) Adverse Events（つづき）

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-011 153-1004	62/M/JPN	APR 20 BID	Atrial fibrillation	474 (474)	479 (479)	Moderate	Not suspected	NA	Relevant medical history included hypertension and ventricular hypertrophy. The subject was a current smoker. Relevant concomitant medications included pilsicainide, bisoprolol, amlodipine, and candesartan. The ECG was abnormal at screening which read as depressed, biphasic. The ECG at Week 68 was abnormal which read as atrial fibrillation, new atrial fibrillation, depressed, inverted. The subject was treated with anticoagulant therapy, analgesic medication, and beta blocker after admission for a separate event. The atrial fibrillation was assessed as non-serious. Treatment medications included heparin and Apixaban.

APR = apremilast; BID = twice daily; ECG = electrocardiogram; HTN = hypertension; ID = identification; IP = investigational product; JPN = Japanese; M = male; NA = not applicable; NC = no change; PSOR = psoriasis; SAE = serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; Tx = treatment.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Source: Data on file.

9.6. 顕著な肝機能検査値異常

9.6.1. アプレミラスト併合解析

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-001-1040002 46/F	APR 40/40 QD	BL: **68 (1.5X**) P: **219 (4.9X**, Day 85) LA: 25 (N, Day 141)	BL: **51 (1.2X)** P: **311 (7.2X),** Day 85) LA: 37 (N, Day 141)	BL: 3.4 (N) P: 5.1 (N, Days 31, 59, 85, 92, and 108) LA: 3.4 (N, Day 141)	BL: 76 (N) P: 90 (N, Day 85) LA: 70 (N, Day 141)	Y	INT then reduced/ resolved	Concomitant medications included acetaminophen. Both ALT and AST were elevated at baseline (1.5XULN and 1.2XULN, respectively). The subject had 1 AE of ALT increased and AST increased on Study Days 87-108. An AE of gastroenteritis resolved at the time of the transient, isolated ALT and AST elevations. APR dose was reduced (new dose unknown). Values returned to normal 22 days later on Study Day 108 and remained within normal limits despite continued APR treatment.
PSA-001-2080017 47/M	APR 20/20 BID	BL: 29 (N) P: 24 (N, Day 29) LA: 18 (N, Day 169)	BL: 47 (N) P: 35 (N, Day 29) LA: 30 **(**N, Day 169)	BL: **20.5 (1.2X)** P: **34.2 (2X,** Day 169) LA: **34.2 (2X,** Day 169)	BL: 83 (N) P: **144 (1.1X,** Day 57) LA: 120 (N, Day 169)	N	None/ N/A	History of fatty liver, hepatic stenosis, hepatosplenomegaly, and BMI 30. Elevated BILI at baseline (1.2XULN). Asymptomatic. APR was continued to Study Day 169.
PSA-002-0031006 33/M	APR 20/20 BID	BL: 22 (N) P: 28 (N, Day 295) LA: 28 (N, Day 295)	BL: 23 (N) P: 20 (N, Day 295) LA: 20 (N, Day 295)	BL: **24 (1.3X)** P: **38 (2X,** Day 295) LA: **38 (2X,** Day 295)	BL: 91 (N) P: 91 (N, Day 178) LA: 86 (N, Day 295)	N	None/ N/A	History of hyperbilirubinemia. Elevated BILI at the Screening visit (1.4XULN) and baseline (1.3XULN). Baseline value decreased to normal while on APR on Study Day 115. Increased again as high as 2.0XULN on Study Day 295 (2XULN) when it was last measured. Subject was lost to f/u.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-0081003 64/M	APR 30/30 BID	BL: 13 (N) P: **191 (4.1X,** Day 168) LA: 28 (N, Day 1813)	BL: 15 (N) P: **98 (2.6X,** Day 168) LA: 18 (N, Day 1722)	BL: 7 (N) P: 12 (N, Day 910) LA: 8 (N, Day 1813)	BL: 79 (N) P: **157 (1.2X,** Day 168) LA: 59 (N, Day 1722)	Y	NC/ resolved	History of hypercholesterolemia and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included simvastatin and omeprazole. Isolated, transient ALT and AST increases. The subject experienced an AE of increased ALT on Study Day 168. Overlapping viral gastroenteritis. No intervention. Values returned to normal on Study Day 197 and remained within normal limits despite continued APR treatment to 1813 days without recurrence.
PSA-002-0081014 56/F	PBO/ APR 30 BID	BL: 41 (N) P: **144 (3.1X,** Day 198) LA: 42 (N, Day 1548)	BL: 29 (N) P: **161 (4.4X,** Day 198) LA: **49 (1.3X,** Day 1548)	BL: 5 (N) P: 7 (N, Days 198, 365, 1366) LA: 6 (Day 1548)	BL: 127 (N) P: 135 (N, Day 1276) LA: 119 (Day 1548)	Y	NC/ resolved	History of Type 2 DM, BMI 36, and LFT abnormal since 2010. Nitrofurantoin given for 2 months prior, and ongoing at the time of transient, asymptomatic Elevated AST (1.2XULN), ALT (1.2XULN), and ALKP (1.0XULN) at the Screening visit. LFT elevation (AE) on Study Days 198-217. Values returned to baseline on Study Day 288 (Study Day 174 active drug) and remained within normal values without intervention despite continued APR treatment to Study Day 1548 without recurrence.
PSA-002-0221002 36/F	APR 30/30 BID	BL: 21 (N) P: **113 (2.4X**, Day 1355) LA: 16 (N, Day 1635)	BL: 21 (N) P: **132 (3.6X,** Day 1355) LA: 15 (N, Day 1635)	BL: 15 (N) P: **21 (1.1X,** Day 1012) LA: 9 (N, Day 1635)	BL: 58 (N) P: 62 (N, Day 455) LA: 50 (N, Day 1635)	N	None/ N/A	Concomitant medications included MTX, ibuprofen, acetaminophen, and naproxen. Transient, isolated, and asymptomatic ALT and AST elevation on Study Day 1355. Values returned to normal on Study Day 1362 with continued APR use. APR treatment was ongoing as of Study Day 1635.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-0251008 33/F	APR 30/30 BID	BL: 17 (N) P: **338 (7.2X**, Day 24) LA: 31 (N, Day 35)	BL: 18 (N) P: **43 (1.2X,** Day 24) LA: 17 (N, Day 35)	BL: 5 (N) P: 7 (N, Day 35) LA: 7 (N, Day 35)	BL: 43 (N) P: 63 (N, Day 24) LA: 47 (N, Day 35)	Y	N/A/ resolved	Concomitant medications included MTX. Transient, isolated ALT and AST elevations. Subject complained of nausea since Study Day 8. The subject received the last dose of APR on Study Day 24. On Study Day 25, subject was diagnosed with cholelithiasis. An AE of ALT elevation was noted on Study Day 29. ALT elevation resolved on Study Day 40. The subject withdrew consent on Study Day 183.
PSA-002-1221007 50/F	APR 20/20 BID	BL: 16 (N) P: **220 (4.7X**, Day 1551) LA: 23 (N, Day 1733)	BL: 16 (N) P: **125 (3.4X,** Day 1551) LA: 21 (N, Day 1733)	BL: 3 (N) P: 7 (N, Days 457, 638) LA: 5 (N, Day 1733)	BL: 54 (N) P: **177 (1.3X,** Day 1551) LA: 112 (N, Day 1733)	Y	NC/ resolved	History included alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included venlafaxine, diclofenac, and paracetamol. Transient, asymptomatic ALT and AST elevations. Three AEs of ALT increased were noted on Study Days 123, 366, and 732. Three AEs of AST increased were noted on Study Days 170, 336, and 732. ALT values returned to normal on Study Day 198 and 457; AST values returned to normal on Study Day 198 and Study Day 457. Additional ALT and AST elevations (4.6 XULN and 3.3XULN, respectively) were noted on Study Day 1551 that returned to normal; both elevations were without intervention despite continued APR treatment for 1001 days.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-1241003 48/M	APR 20/20 BID	BL: **53 (1.1X)** P: **60 (1.3X**, Days 1091 and 1486) LA: 39 (N, Day 1731)	BL: 37 (N) P: **57 (1.5X,** Day 1486) LA: 32 (Day 1731)	BL: 10 (N) P: **42 (2.2X,** Day 1486) LA: 13 (Day 1731)	BL: 93 (N) P: 135 (N, Day 1486) LA: 91 (Day 1731)	N	None/ N/A	The subject had a history of alcohol use 1-14 drinks per week, nephrolithiasis, and BMI of 29.2. Prior medications included flurbiprofen, indomethacin, naproxen, acetaminophen/codeine, and diclofenac. Isolated, transient, and asymptomatic elevation of BILI observed at Study Days 1486 and 1492 (1.2XULN – 2.2XULN). ALT was elevated at the Screening visit on Study Day -23 (1.2XULN), and was also elevated on Study Days 1, 111, 197, 366, 1091, 1486, and 1553. AST elevation (1.5XULN) on Study Day 1486 that returned to normal on Study Day 1492. Subject experienced AE of infective cholecystitis (Study Days 1474-1518) and a cholecystectomy was performed. Ureteral stent was inserted for renal calculus. APR treatment continued without recurrence of BILI and ALT/AST elevation.
PSA-002-2011005 52/F	APR 20/20 BID	BL: 40 (N) P: **142 (3X,** Day 286) LA: 39 (Day 1560)	BL: 27 (N) P: **62 (1.7X,** Day 286) LA: 33 (Day 1560)	BL: 4 (N) P: 9 (N, Day 202) LA: 5 (N, Day 1560)	BL: 81 (N) P: 92 (N, Day 27) LA: 80 (N, Day 1560)	Y	NC/ resolved	Concomitant medications included leflunomide, MTX, and meloxicam. ALT was elevated at the Screening visit (1.2XULN). An AE of abnormal liver function test was noted on Study Days 201-314 and an AE of increased ALT was noted on Study Days 286-372. Transient, asymptomatic elevations of ALT (3XULN) and AST (1.7XULN) were observed beginning on Study Day 174. Leflunomide, MTX, meloxicam were stopped, and values returned to normal 196 days later on Study Day 370 despite continued APR treatment (ongoing as of Study Day 1560).

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-2331002 45/F	PBO/APR 30 BID	BL: 39 (N) P: **153 (3.3X**, Day 1358) LA: 26 (N, Day 1540)	BL: 35 (N) P: **75 (2X,** Day 196) LA: 29 (N, Day 1540)	BL: 15 (N) P: **20 (1.1X**, Day 812) LA: 14 (N, Day 1540)	BL: 73 (N) P: 83 (N, Day 28) LA: 65 (N, Day 1540)	N	None/ N/A	The subject had a BMI of 37.7. Concomitant medications included meloxicam, MTX, and paracetamol. The AST elevation began at Day 112 and remained elevated through Day 196 (2XULN) with subsequent increases on Study Days 365 and 1358. The ALT elevation began on Study Day 169 and remained elevated through Day 196 (2XULN) with subsequent increases on Study Days 365 and 1358. Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1540.
PSA-002-3881005 34/F	APR 30/30 BID	BL: 11 (N) P: 13 (N, Days 281, 820, 1275, and 1366) LA: 10 (N, Day 1548)	BL: 13 (N) P: 18 (N, Day 25 and 281) LA: 15 (N, Day 1548)	BL: **23 (1.2X)** P: **45 (2.4X**, Day 911) LA: **27 (1.4X**, Day 1548)	BL: 56 (N) P: 47 (N, Day 25) LA: 41 (N, Day 1548)	Y	NC/ not resolved	Subject with underlying Gilbert's syndrome. BILI increased from the Screening visit (1.8XULN) and baseline (1.2XULN) to 2.2XULN on Study Day 365 and 2.4 x ULN on Study Day 911. Asymptomatic. An AE of increased blood BILI was noted on Study Day 911 and ongoing. APR treatment was ongoing as of Study Day 1548.
PSA-002-3881017 38/M	PBO/APR 20 BID	BL: 27 (N) P: **218 (4.6X,** Day 456) LA: **58 (1.2X**, Day 1457)	BL: 19 (N) P: **93 (2.5X,** Day 456) LA: **43 (1.2X,** Day 1457)	BL: 6 (N) P: 14 (N, Day 456) LA: 7 (N, Day 1457)	BL: 63 (N) P: 77 (N, Day 491) LA: 61 (N, Day 1457)	Y	NC/ resolved	The subject had a BMI of 31.5 and concomitant medications included MX and lornoxicam. The subject had an isolated, asymptomatic ALT elevation of 87 U/L (1.8XULN) on Study Day 281 (Study Day 170 on active APR), and on next visit (84 days later), values were back to normal. On Study Day 456 (active APR Study Day 345), an AE of increased transaminases was noted with ALT increased to 4.6XULN and AST to 2.5XULN. ALT values returned to near normal (57 U/L or 1.2XULN), and AST returned to normal on Study Day 547 (Study Day 436 on active APR) despite continued APR treatment.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-8321001 48/M	APR 20/20 BID	BL: 18 (N) P: 41 (N, Day 198) LA: 17 (N, Day 1457)	BL: 23 (N) P: **152 (4.1X,** Day 198) LA: 19 (N, Day 1457)	BL: 13 (N) P: **20 (1.1X**, Day 198) LA: 9 (N, Day 1457)	BL: 45 (N) P: 52 (N, Day 820) LA: 46 (N, Day 1457)	Y	NC/ resolved	History of alcohol consumption of 1–14 drinks per week. Concomitant medications included MTX and prednisolone. Isolated, transient, asymptomatic AST elevation (AE) on Study Day 198; ALT and BILI WNL. Normalized 13 days after prednisolone discontinuation (Study Day 211). MTX was stopped a month prior to the increase. Subject continued APR treatment for 1259 days without recurrence.
PSA-002-9051011 35/M	APR 30/30 BID	BL: 26 (N) P: **63 (1.3X**, Day 75) LA: 28 (N, Day 1462)	BL: 24 (N) P: **42 (1.1X,** Day 175) LA: 23 (N, Day 1462)	BL: **44 (2.3X)** P: **77 (4.1X,** Day 994) LA: **45 (2.4X**, Day 1462)	BL: 89 (N) P: 85 (N, Day 75) LA: 79 (N, Day 1462)	N	None/ N/A	The subject had a history of hyperbilirubinemia unknown origin since 2010 and BMI of 34. Concomitant medications included MTX and meloxicam. Elevated BILI at the Screening visit (1.8XULN) and baseline (2.3XULN). BILI increased to 4XULN along with mild AST and ALT elevations (≤ 1.3XULN). Asymptomatic. APR treatment was ongoing as of Study Day 1462.
PSA-002-9061005 42/M	APR 30/30 BID	BL: 9 (N) P: **332 (7.1X**, Day 547) LA: 14 (N, Day 1472)	BL: 14 (N) P: **214 (5.8X**, Day 547) LA: 17 (N, Day 1472)	BL: 3 (N) P: **20 (1.1X**, Day 638) LA: 4 (N, Day 1472)	BL: 110 (N) P: **148 (1.1X,** Day 547) LA: 126 (N, Day 1472)	Y	NC/ resolved	Concomitant medications included MTX, meloxicam, and enalapril. Initial elevation in AST was noted on Study Day 112 with subsequent increases on Study Days 175, 547, 638, 820 and 1093. The initial elevation in ALT was noted on Study Day 112 with subsequent increases on Study Days 547, 735-820, and 1093-1184. The subject experienced AEs of ALT increased and AST increased on Study Days 546-638. ALKP was elevated on Study Days 112, 175. 456, and 547. Subject was treated with phosphatidylcholine and the events of increased ALT/AST resolved. APR treatment was ongoing as of Study Day 1472.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-9071011 45/F	APR 30/30 BID	BL: 32 (N) P: **158 (3.4X**, Day 729) LA: 18 (N, Day 1115)	BL: 33 (N) P: **163 (4.4X,** Day 729) LA: 33 (N, Day 1115)	BL: 6 (N) P: 13 (N, Day 464 and 829) LA: 10 (N, Day 1115)	BL: 56 (N) P: 96 (N, Day 911) LA: 73 (N, Day 1115)	Y	NC/ resolved	The subject was obese (BMI 37.1). Concomitant medications included MTX and nimesulide. Initial elevations in AST and ALT were noted on Study Day 287; AST remained elevated until Study Day 1002 and ALT was increased until Study Day 829. The subject experienced AEs of increased AST and increased ALT, both occurred on Study Days 612-829. The subject was treated with phospholipids and the events resolved. APR treatment continued until Study Day 1114. The subject was discontinued from the study due to alcohol abuse.
PSA-002-9561014 50/M	PBO/APR 20 BID	BL: 44 (N) P: **239 (5.1X**, Day 1192) LA: 39 (N, Day 1338 [4 wks after last dose])	BL: 29 (N) P: **122 (3.3X,** Day 1192) LA: 31 (N, Day 1338 [4 wks after last dose])	BL: 8 (N) P: 19 (N, Day 1002) LA: 9 (N, Day 1338 [4 wks after last dose])	BL: 129 (N) P: **149 (1.1X,** Day 911) LA: 90 (N, Day 1338 [4 wks after last dose])	Y	DWP/ resolved	History of alcohol consumption of 1–14 drinks per week. Initial elevation in AST was noted on Study Day 820-1211, and ALT increase was noted on Study Day 29 and subsequent increases on Study Days 197, 457-638, and 1093-1211. The subject experienced AEs of ALT increased and AST increased as noted on Study Day 1184-1275. A liver biopsy was done on Study Day 1281 due to liver cirrhosis. APR treatment continued until Study Day 1249. The subject withdrew from the study on Study Day 1310 due to the increased transaminases.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-002-9581023 41/M	PBO/APR 20 BID	BL: 28 (N) P: **145 (3.1X**, Day 456) LA: 21 (N, Day 1455)	BL: 22 (N) P: **70 (1.9X,** Day 456) LA: 19 (N, Day 1455)	BL 12 (N) P: **21 (1.1X**, Day 169) LA: 8 (N, Day 1455)	BL: 67 (N) P: 85 (N, Day 729 and 1105) LA: 83 (N, Day 1455)	N	None/ N/A	History of DM and BMI of 30.8. Concomitant medications included MTX, meloxicam and metformin. The subject developed asymptomatic, elevated ALT on Study Days 456 (288 active APR) and 813 and AST was elevated on Study Days 456, 813, and 1105. APR treatment was ongoing without recurrence of ALT/AST/BILI elevations.
PSA-003-0531002 65/F	APR 20/20 BID	BL: 39 (N) P: **87 (1.8X,** Day 1366) LA: 46 (N, Day 1387)	BL: 36 (N) P: **115 (3.1X,** Day 1191) LA: **65 (1.8X,** Day 1387)	BL: 9 (N) P: 17 (N, Day 1387) LA: 17 (N, Day 1387)	BL: 67 (N) P: 89 (N, Day 1191) LA: 72 (N, Day 1387)	Y	NC/ resolved Con meds/ resolved	The subject had a BMI of 36.3, alcohol use 1–14 drinks per week, and had a medical history of right bundle branch block. Concomitant medications included MTX, prednisone, naproxen, and dyazide. Initial elevation in ALT was observed on Study Day 106 (1.2XULN) through Study Day 190, and AST increase on Study Day 29 (1.3XULN) through Study Day 190 and subsequently at Study Days 281, 456, and 729-1387. The subject experienced AEs of increased ALT and AST on 2 occasions. The AEs of increased ALT and increased AST were noted on Study Days 190-281 and Study Days 540-639. Unspecified concomitant medications were used to treat the subject during the second round of increased ALT/AST. Hypertension (AE) noted on Study Day 191 and treated with dyazide. Gout (AE) was noted on Study Day 387 and ongoing; treatment included allopurinol. The subject remains on APR treatment as of Study Day 1387.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003-1511002 40/M	APR 20/20 BID	BL: 43 (N) P: **111 (2.4X,** Day 288) LA: 30 (N, Day 994 [4 wks after last dose])	BL: 22 (N) P: **174 (4.7X,** Day 288) LA: 20 (N, Day 994 [4 wks after last dose])	BL: 7 (N) P: 9 (N, Day 27) LA: 6 (N, Day 994 [4 wks after last dose])	BL: 77 (N) P: 106 (N, Day 624) LA: 97 (N, Day 994 [4 wks after last dose])	N	None/ NA	The subject had a BMI of 31 and history of alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included MTX and escitalopram. Isolated, transient, asymptomatic increases of ALT on Study Days 288, 299, 554 and 841 and AST on Study Day 288. Return to near normal values 11 days later (Study Day 299). APR continued to 946 days . The subject discontinued the study on Study Day 946 due to lack of efficacy.
PSA-003-3181004 57/M	PBO/APR 20 BID	BL: 14 (N) P: **113 (2.4X**, Day 1092) LA: 30 (N, Day 1555)	BL: 19 (N) P: **201 (5.4X,** Day 1092) LA: **38 (1X,** Day 1555)	BL: 7 (N) P: 16 (N, Days 1008 and 1121) LA: 14 (N, Day 1555)	BL: 119 (N) P: 130 (N, Day 27) LA: 117 (N, Day 1555)	N	None/ NA	The subject had a history of hypertension. Concomitant medications included valsartan meloxicam, febuxostat, and MTX. ALT and AST elevated at the Screening visit on Study Day -27 (1.2XULN and 2.2XULN, respectively). Transient and isolated increases in ALT also observed on Study Days 1008-1092 (2.4XULN) and 1458. AST elevations also noted on Study Days 280-364, 540, and 645-1273 (5.4XULN on Day 1092), and 1458-1555. Hyperuricemia (AE) noted on Study Day 368 and was ongoing. The subject remains on APR treatment as of Study Day 1555.
PSA-003-3181006 29/M	APR 30/30 BID	BL: 33 (N) P: **201 (4.3X,** Day 729) LA: 39 (N, Day 1457)	BL: 30 (N) P: **159 (4.3X**, Day 729) LA: 24 (N, 1457)	BL: 11 (N) P: 19 (N, Day 546) LA: 10 (N, Day 1457)	BL: 65 (N) P: 85 (N, Day 586) LA: 58 (N, Day 1457)	N	None/ NA	Concomitant medications included MTX and diclofenac. Transient and isolated increase in ALT observed on Study Days 365, 729-750, and 905; AST elevations also observed on Study Days 196, 546, 729, and 905. Hypertension noted as an AE on Study Day 334 and treatment included betaxolol. The subject remains on APR treatment as of Study Day 1457.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003-3251004 62/F	APR 20/20 BID	BL: 29 (N) P: **162 (3.4X**, Day 210) LA: **55 (1.2X**, Day 287, [4 wks after last dose])	BL: 30 (N) P: **83 (2.2X**, Day 210) LA: **43 (1.2X,** Day 287, [4 wks after last dose])	BL: 7 (N) P: 9 (N, Days 31 and 287) LA: 9 (N, Day 287, [4 wks after last dose])	BL: 83 (N) P: 88 (N, Day 259) LA: 97 (N, Day 287, [4 wks after last dose])	Y	DWP/ resolved	History of unspecified AR with MTX. Asymptomatic ALT and AST increases. Recent reintroduction of MTX (~2 months prior). The subject experience an AE of ALT increase and AST increase on Study Days 196-288 and was treated with phospholipids. APR was permanently discontinued 2 days after the events started. Subject recovered from the AEs ALT increased and AST increased on Study Day 288.
PSA-003-3271003 49/M	PBO/APR 30 BID	BL: 36 (N) P: **349 (7.4X**, Day 112) LA: 28 (N, Day 1467)	BL: 25 (N) P: **178 (4.8X**, Day 112) LA: 21 (N, Day 1467)	BL: 7 (N) P: 10 (N, Day 197) LA: 7 (N, Day 1467)	BL: 55 (N) P: 94 (N, Day 124) LA: 73 (N, Day 1467)	Y	NC/ resolved	History of hyperlipidemia, BMI 30.2, and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included nimesulide and MTX (280 days). Asymptomatic, transient elevations in AST and ALT reported as liver disorder (AE) on Study Days 112-281. Subject was on PBO at onset. Recovered on Study Day 281 despite initiation of APR on Study Day 113 with no recurrence. APR continued through active Study Day 1467.
PSA-003 3271007 60/M	APR 20/20 BID	BL: 29 (N) P: **173 (3.7X,** Day 1183) LA: 26 (N, Day 1354)	BL: 22 (N) P: **117 (3.2X,** Day 1183) LA: 20 (N, Day 1354)	BL: 7 (N) P: 11 (N, Day 1266) LA: 5 (N, Day 1354)	BL: 72 (N) P: 104 (N, Day 1183) LA: 72 (N, Day 1354)	N	None/ N/A	The subject had a BMI 29.6, alcohol use 1–14 drinks per week, and hyperlipidemia. Concomitant medications included MTX, ibuprofen, and paracetamol. There was 1 instance of AST increase (Study Day 1183) and 2 isolated instances of ALT increase (Study Days 819 and 1183). Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1354.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003-3281006 52/F	APR 30/30 BID	BL: **70 (1.5X)** P: **271 (5.8X,** Day 29) LA: 13 (N, Day 1366)	BL: **46 (1.2X)** P: **124 (3.3X,** Day 29) LA: 14 (N, Day 1366)	BL: 9 (N) P: 9 (N, Days 638, 820, and 1093) LA: 7 (N, Day 1366)	BL: 99 (N) P: 124 (Day 66) LA: 79 (N, Day 1366)	Y	NC/ resolved	History of cholecystolithiasis and obesity (BMI 33.4). Concomitant medications included leflunomide, MTX, and nimesulide. LFT elevations at baseline (ALT 1.5XULN; AST 1.2XULN). An AE of hepatic enzymes increased was noted on Study Days 1-113. Further asymptomatic ALT and AST increases to 5.8XULN and 3.3XULN on Study Day 29. Leflunomide and MTX were ongoing at the time of onset; nimesulide stopped 1 month prior to starting APR. Recovered on Study Day 113 without intervention despite ongoing APR therapy as of Study Day 1366 without recurrence.
PSA-003-4031001 32/F	APR 20/20 BID	BL: 19 (N) P: **58 (1.2X,** Day 1186) LA: 27 (N, Day 1368)	BL: 24 (N) P: **152 (4.1X,** Day 554) LA: 33 (N, Day 1368)	BL: 6 (N) P: 6 (N, Days 163 and 198) LA: 6 (N, Day 1368)	BL: 71 (N) P: 93 (N, Day 198) LA: 80 (N, Day 1368)	Y	INT/ resolved	History included BMI 29.4 and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included MTX and paracetamol. Isolated, transient, asymptomatic ALT increase observed at Study Days 554 and 1186 (1.2XULN), and AST increase observed at Study Days 554 (4.1XULN) and 1186. The subject experienced an AE of elevated AST on Study Day 554-569. APR therapy was held for ~18 days due to the increased AST and the subject recovered on Study Day 569. Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1368.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003-4031003 56/F	APR 30/30 BID	BL: 17 (N) P: **189 (4X,** Day 198) LA: 33 (N, Day 217)	BL: 23 (N) P: **187 (5X**, Day 198) LA: 24 (N, Day 217)	BL: 4 (N) P: 10 (N, Day 217) LA: 10 (D, Day 217)	BL: 111 (N) P: 98 (N, Day 217) LA: 98 (N, Day 217)	Y	N/A (withdrew consent)/ resolved	History included alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included diclofenac and MTX. Asymptomatic, isolated, transient elevation (AEs) of ALT and AST on Study Days 198-217, 1 month after stopping study drug. MTX recently reintroduced (1 month prior). Subject recovered on Study Day 217. Withdrew from the study due to "lack of efficacy" 1 month prior to ALT and AST elevations.
PSA-003-4071001 44/M	APR 30/30 BID	BL: **175 (3.7X)** P: **207 (4.4X,** Day 10) LA: **72 (1.5X,** Day 168)	BL: 35 (N) P: **53 (1.4X,** Day 10) LA: 21 (N, Day 168)	BL: 6 (N) P: 8 (N, Day 113) LA: 6 (N, Day 168)	BL: 99 (N) P: 98 (N, Day 10) LA: 78 (N, Day 168)	Y	N/A/ resolved	History included alcohol use 1-14 drinks per week, fatty liver and obesity (BMI 36.4). Concomitant medications included sulfasalazine, verapamil, paracetamol (TID), methylprednisolone, and methyldopa. ALT elevations at the Screening visit (1.4X) and baseline (3.7XULN). Further transient, isolated, asymptomatic increase of ALT from elevated baseline to 4.4XULN. Two AEs of ALT increased were noted on Study Days 1-31 and 113-168. Subject was obese with underlying fatty liver and on multiple drugs known to be hepatotoxic or to cause LFT increase. No intervention. AST value elevated on Study Day 10 (1.4XULN) and returned to below baseline values on Study Day 31. Treatment with APR continued up to Study Day 168 without recurrence. The subject withdrew consent on Study Day 168.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-003-8771001 52/F	PBO/APR 30 BID	BL: 20 (N) P: **191 (4.1X**, Day 638) LA: 40 (N, Day 1545)	BL: 19 (N) P: **89 (2.4X**, Day 638) LA: 20 (N, Day 1545)	BL: 3 (N) P: 9 (N, Days 364, 454, 1187, and 1457) LA: 8 (N, Day 1545)	BL: 82 (N) P: 103 (N, Day 1187) LA: 76 (N, Day 1545)	Y	NC/ resolved	History included hypertension. Concomitant medications included diclofenac, MTX, and leflunomide. The subject experienced AE of elevated transaminases as noted by asymptomatic, isolated, transient elevation of ALT and AST on Study Day 638 and returned to normal at next assessment (Study Day 728). Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1545 and recurrence of increased transaminases was not observed.
PSA-003-8771006 51/F	APR 20/20 BID	BL: 18 (N) P: **202 (4.3X,** Day 281) LA: 38 (N, Day 1545)	BL: 19 (N) P: **103 (2.8X,** Day 281) LA: 19 (N, Day 1545)	BL: 6 (N) P: 7 (N, Days 32, 112, and 455) LA: 4 (N, Day 1545)	BL: 72 (N) P: 79 (N, Day 546) LA: 73 (N, Day 1545)	Y	NC/ resolved	History included hypertension, Type 2 DM, hypercholesterolemia, and obesity (BMI 37.7). Concomitant medications included MTX, leflunomide, diclofenac, metoprolol, pritorplus, simvastatin, and metformin. Isolated, transient, asymptomatic elevation of ALT (4.3XULN) and AST (2.8XULN). Two AEs of increased transaminases were noted on Study Days 281-314 and 637-722. Multiple drugs known to be hepatotoxic or to cause LFT increase. Leflunomide and MTX discontinued, and subject recovered despite ongoing APR treatment as of Study Day 1545 without recurrence.
PSA-003-9221004 53/M	APR 30/30 BID	BL: 13 (N) P: 43 (N, Day 1093) LA: 15 (N, Day 1381)	BL: 18 (N) P: **119 (3.2X,** Day 1093) LA: 17 (N, Day 1381)	BL: 5 (N) P: 17 (N, Day 989) LA: 11 (N, Day 1381)	BL: 95 (N) P: 107 (N, Day 197) LA: 63 (N, Day 1381)	Y	NC/ resolved	The subject had a BMI 29.2. Concomitant medications included nimesulide, paracetamol, and MTX. Isolated, transient, asymptomatic elevation of AST (3.2XULN) on Study Day 1093 (noted as an AE) and returned to normal at next assessment (Study Day 1184). No elevation of ALT was observed during the study. Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1381 and recurrence of increased AST was not observed.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004-0981002 33/M	PBO/APR 30 BID	BL: 44 (N) P: **103 (2.2X,** Day 939) LA: **89 (1.9X**, Day 952)	BL: 33 (N) P: **128 (3.5X,** Day 939) LA: **80 (2.2X,** Day 952)	BL: 3 (N) P: 7 (N, Day 176 LA: 4 (N, Day 952)	BL: 89 (N) P: 97 (N, Day 168) LA: 85 (N, Day 952)	Y	DWP/ resolving	History of hypercholesterolemia, Type 2 DM, and BMI 38.2. Concomitant medications included pravastatin, metformin, meloxicam, MTX, and rosuvastatin. ALT and AST elevated at the Screening visit (Study Day -27, 1.3XULN and 1.1XULN, respectively) and subsequently normalized. Two AEs of increased hepatic enzyme were noted on Study Days 168-239 and Study Days 919 which was still ongoing at the time of the event. Concurrent AEs included worsening of Type 2 DM (Study Day 168-224), hepatic steatosis (Study Day 590 and ongoing), and hypercalcemia (Study Day 919 and ongoing). The subject withdrew from the study due to the increased hepatic enzymes on Study Day 952.
PSA-004-0981003 58/M	APR 30/ 30 BID	BL: **93 (2X)** P: **147 (3.1X,** Day 16) LA: **82 (1.7X,** Day 30)	BL: **98 (2.9X)** P: **108 (3X**, Day 16) LA: **61 (1.6X,** Day 30)	BL: 9 (N) P: 9 (N, Day 30) LA: 9 (N, Day 30)	BL: 94 (N) P: 99 (N, Day 16) LA: 93 (N, Day 30)	N	N/A (early termination/ N/A	History of Type 2 DM, hypertension, hypercholesterolemia, fatty liver, and BMI 32. Concomitant medications included metformin and amlodipine. Elevated ALT and AST at the Screening visit at Study Day -19 (ALT 2XULN; AST 2.6XULN) and Study Day -7 (ALT 1.7XULN; AST 1.9XULN), and baseline (ALT 2XULN; AST 2.6XULN), respectively. Subject received only 1 dose of APR and was withdrawn from the study. Sixteen days later, subject had a transient, asymptomatic increase of ALT to 3.1XULN (or 1.6X from baseline) and AST to 2.9XULN (or 1.1X from baseline). ALT and AST returned to baseline values on Study Day 30 (a month after single dose of APR).

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004-1031008 70/M	PBO/ APR 30 BID	BL: 39 (N) P: **140 (3X**, Day 169) LA: 26 (N, Day 1366)	BL: 28 (N) P: **203 (5.5X**, Day 169) LA: 23 (N, Day 1366)	BL: 10 (N) P: 15 (N, Days 169 and 735) LA: 13 (N, Day 1366)	BL: 47 (N) P: 71 (N, Day 1189) LA: 67 (N, Day 1366)	Y	NC/ resolved	History of alcohol use 1–14 drinks per week and BMI 30. Transient, asymptomatic AST and ALT elevations while on PBO. An AE of hepatic enzymes increased was noted on Study Days 169-177. No elevation while on active APR for 1198 days (Study Day 1366).
PSA-004-4211020 47/F	APR 30/ 30 BID	BL: 17 (N) P: **190 (4X,** Day 165) LA: **66 (1.4X,** Day 1455)	BL: 22 (N) P: **55 (1.5X,** Day 165) LA: **38 (1X,** Day 1455)	BL: 5 (N) P: 8 (N, Days 629 and 1274) LA: 7 (N, Day 1455)	BL: 58 (N) P: **200 (1.5X,** Day 165) LA: 96 (N, Day 1455)	N	None/ N/A	Concomitant medications included MTX, omeprazole, and diclofenac. Isolated, transient, asymptomatic increase of ALT at 4XULN and AST at 1.5XULN. Ongoing MTX. Back to normal values 35 days later on Study Day 200. No intervention and subject recovered despite continued APR treatment ongoing as of Study Day 1455.
PSA-004-4211029 39/M	APR 20/20 BID	BL: 19 (N) P: **539 (11.5X,** Day 1026) LA: 19 (N, Day 1280)	BL: 26 (N) P: **613 (16.7X**, Day 1026) LA: 23 (N, Day 1280)	BL: 6 (N) P: **21 (1.1X**, Day 566) LA: 11 (N, Day 1280)	BL: 59 (N) P: 80 (N, Day 1032) LA: 61 (N, Day 1280)	Y	NC/ resolved	History of alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included MTX and diclofenac. Isolated, transient asymptomatic increase in ALT (1.4XULN) on Study Day 822 and Day 1026, and AST on Study Days 29 (1.1XULN), 566 (1.4XULN), 569 (1.0 XULN), 822 (1.6XULN), and 1026 (16.7XULN). An AE of increased transaminases was noted on Study Days 1026-1032. Cholesterol was increased at Screening visit, was within normal limits at baseline, and then increased on Study Day 29. Treatment with APR is ongoing as of Study Day 1280 and ALT and AST levels remained within the normal range.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004-4241013 44/F	APR 20/ 20 BID	BL: **89 (1.9X)** P: **129 (2.7X,** Day 168) LA: **55 (1.2X,** Day 386)	BL: **76 (2X)** P: **124 (3.3X,** Day 168) LA: **50 (1.3X,** Day 386)	BL: 10 (N) P: 10 (N, Days 168 and 196) LA: 6 (N, Day 386)	BL: 94 (N) P: 123 (N, Day 196) LA: 115 (N, Day 386)	Y	N/A/ resolved	History of hypertension, alcohol use 1-14 drinks per week, and BMI 34.8. Concomitant medications included MTX and ketoprofen. Two AEs were noted prior to study drug initiation: elevated ALT (1.5XULN) and AST (1.6XULN) at Study Days -11 to 386. Treatment included phospholipids and ornithine. Further asymptomatic increase to ~3XULN. Elevated ALT and AST returned to baseline values on Study Day 281despite continued APR treatment to Study Day 386. On Study Day 386, values decreased to below baseline and the subject withdrew due to lack of efficacy.
PSA-004-4261006 33/M	PBO/ APR 20 BID	BL: 22 (N) P: **693 (14.7X,** Day 211) LA: 29 (N, Day 1373)	BL: 17 (N) P: **343 (9.3X,** Day 211) LA: 17 (N, Day 1373)	BL: 5 (N) P: **28 (1.5X,** Day 206) LA: 6 (N, Day 1373)	BL: 95 (N) P: **444 (3.2X,** Day 206) LA: 67 (N, Day 1373)	Y	Interrupted/ resolved	History of hypertension, cholelithiasis, and BMI 33.8. Concomitant medications included amoxicillin-clavulanic acid, TMP-SMX, MTX, and naproxen. Sudden, isolated increases of ALT (9XULN to 14.7XULN), AST (7.9–9.3XULN), and BILI (1.5XULN), coinciding with recent amoxicillin-clavulanic acid (7 days) for tonsillitis. LFT increase 3 days after completion of antibiotic. Received TMP-SMX for 6 days treatment; completed 18 days prior to LFT increase. An AE of hepatic enzyme increased was noted on Study Days 206-226. Concomitant MTX was discontinued 5 days after LFT increase. Study drug was interrupted; subject's LFTs returned to near normal values 18 days later (53 U/L). APR was restarted 8 days after the subject's LFTs returned to normal (Study Day 281, active APR Study Day 114). Subject continued APR without recurrence to Study Day 1373.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004-8081002 64/F	APR 20/20 BID	BL: 16 (N) P: **198 (4.2X,** Day 205) LA: 23 (N, Day 1366)	BL: 20 (N) P: **65 (1.8X**, Day 205) LA: 24 (N, Day 1366)	BL: 14 (N) P: 11 (N, Days 205, 282, 359, 821, 912, and 1366) LA: 11 (N, Day 1366)	BL: 43 (N) P: 65 (N, Day 541) LA: 62 (N, Day 1366)	Y	NC/ resolved	History of HTN and hyperthyroidism. Concomitant medications included MTX and paracetamol. Initial increase in ALT was observed on Study Day 119 (1.2XULN) and remained elevated from Study Day 205 (4.2XULN) through Study Day 457 (1.2XULN) with another increase on Study Day 639 (1.1XULN) with normal levels observed at subsequent visits. AST increased at Study Days 205-282 (1.0XULN – 1.8XULN), and at Study Day 639 (1.1XULN) with normal levels observed at subsequent visits. An AE of hepatic enzymes increased was noted on Study Days 205-483. Recent introduction of omeprazole. Cholesterol was increased at the Screening visit and continued to remain elevated. Treatment with APR is ongoing without recurrence of hepatic enzyme elevations.
PSA-004-8271001 58/M	APR 20/ 20 BID	BL: 16 (N) P: 24 (N, Day 561) LA: 24 (N, Day 561 [4 wks after last dose])	BL: 18 (N) P: 21 (N, Day 561) LA: 21 (N, Day 561 [4 wks after last dose])	BL: **38 (2X)** P: **36 (1.9X**, Day 169 and 561) LA: **36 (1.9X**, Day 561 [4 wks after last dose])	BL: 61 (N) P: 81 (N, Day 526) LA: 66 (N, Day 561 [4 wks after last dose])	N	None/ N/A	History of alcohol use 1-14 drinks per week and BMI 32.5. Increased BILI at the Screening visit (1.3XULN) and baseline (2XULN). Never increased beyond baseline BILI 38 µmol/L (2XULN). Asymptomatic. Subject continued APR to 487 days. Observational f/u period: elevated BILI to 1.9XULN.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-004-8911007 62/F	APR 30/ 30 BID	BL: **48 (1X)** P: **174 (3.7X,** Day 113) LA: 21 (N, Day 1460)	BL: 34 (N) P: **114 (3.1X,** Day 113) LA: 25 (N, Day 1460)	BL: 8 (N) P: 10 (N, Day 197) LA: 5 (N, Day 1460)	BL: 90 (N) P: **180 (1.3X,** Day 29) LA: 86 (N, Day 1460)	Y	NC/ resolved	Concomitant medications included atorvastatin, MTX, and diltiazem. Recent omeprazole and acetaminophen. Isolated, mild, transient, asymptomatic ALT elevation (1.6XULN) was noted as an AE after recent introduction of diltiazem and atorvastatin on Study Day 29. On Study Day 113, subject had another asymptomatic elevation of ALT (3.7XULN) and AST (3.1XULN). MTX was stopped, and values normalized 4 days later. MTX was reintroduced at a lower dose. Subsequent ALT (2.3XULN) and AST (1.8XULN) elevations occurred on Study Day 197 (noted as an AE), and MTX was discontinued. LFTs returned to near normal values (15 U/L) on Study Day 281. The subject was treated with silybum marianum and phospholipids for the increased ALT/AST. APR treatment was ongoing as of Study Day 1460 without recurrence.
PSA-005-0115003 46/M	APR 20 BID	BL: 14 (N) P: **76 (1.6X**, Day 197) LA: 18 (N, Day 1450)	BL: 11 (N) P: **226 (6.1X**, Day 197) LA: 14 (N, Day 1450)	BL: 3 (N) P: 9 (N, Days 372 and 638) LA: 6 (N, Day 1450)	B: 73 (N) P: 81 (N, Day 197) LA: 65 (N, Day 1450)	N	None/ N/A	History included hypercholesterolaemia, sinus bradycardia, and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included rosuvastatin. Isolated, sporadic ALT and AST elevations were observed at Study Day 197. Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1450 without recurrence of ALT/AST elevation.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-0385018 39/M	PBO/APR 20 BID	BL: **51 (1.1X)** P: **579 (12.3X**, Day 108) LA: **72 (1.5X**, Day 264 [21wks after last dose])	BL: 35 (N) P: **644 (17.4X**, Day 108) LA: **60 (1.6X**, Day 264 [21wks after last dose])	BL: 3 (N) P: 19 (N, Day 180) LA: 3 (N, Day 264 [21 wks after last dose])	BL: 82 (N) P: 100 (N, Day 116) LA: 92 (N, Day 264 [21 wks after last dose])	Y (SAEs)	DWP/resolved (ALT) DWP/resolved (AST) NA/resolved (ALT) NA/resolved (AST)	History included Type 2 DM, hyperlipidemia, and viral infection. Concomitant medications include acetaminophen-hydrocodone. AST elevated at the Screening visit (1.2X). Transient, asymptomatic ALT and AST elevations while on PBO were noted as SAEs on Study Days 180-264 and 180-229, respectively. Elevations continued after active APR was started. Subject received 9 days of APR active treatment. ALT decreased from ~12XULN to ~6XULN after APR was started and AST decreased from 17.4XULN to 3.1XULN. At time of onset of the transaminase increases, subject had an intercurrent URTI, which was treated with hydrocodone and 3 different acetaminophen-containing medications. APR was discontinued after 8 days on active treatment (Study Day 116). ALT and AST values returned to near normal values (ALT 1.5XULN; AST 1.6XULN) by Study Day 264.
PSA-005-1035009 61/M	APR 30 BID	BL: 23 (N) P: **168 (3.6X**, Day 1276) LA: 17 (N, Day 1369)	BL: 20 (N) P: **171 (4.6X**, Day 1276) LA: 18 (N, day 1369)	BL: 5 (N) P: 12 (N, Day 1276) LA: 7 (N, Day 1369)	BL: 50 (N) P: 114 (N, Day 1276) LA: 57 (N, Day 1369)	N	None/ N/A	History included BMI 29.7, HTN, hyperlipidaemia, and depression. Concomitant medications included ibuprofen, acetylsalicylic acid, amlodipine, bupropion, and celecoxib. Isolated increases in ALT and AST were only observed on Study Day 1276. The subject developed cholelithiasis (SAE) and a cholecystectomy was performed on Study Day 1281. Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1369 without recurrence of ALT/AST elevations.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-1175007 57/F	PBO/PBO	BL: 38 (N) P: **267 (5.7X**, Day 162) LA: **267 (5.7X**, Day 162 [early termination])	BL: 32 (N) P: **230 (6.2X**, Day 162) LA: **230 (6.2X**, Day 162 [early termination])	BL: 10 (N) P: 12 (N, Day 162) LA: 12 (N, Day 162 [early termination])	BL: 93 (N) P: 80 (N, Day 29) LA: 70 (N, Day 162 [early termination])	N	None/ N/A	History included obesity (BMI 33.2), alcohol use 1–14 drinks per week, and recent gastroenteritis. Elevations were noted at the Screening visit for ALT (1.2XULN) and AST (1.1XULN). Transient, asymptomatic ALT and AST elevations while on PBO; early termination due to use of buprenorphine patch (prohibited medication). Four days prior to early termination visit, subject recovered from a moderate AE of gastroenteritis. Never received active APR.
PSA-005-2015002 34/M	APR 30 BID	BL: 42 (N) P: **160 (3.4X**, Day 645) LA: 31 (N, Day 941 [4 wks after last dose])	BL: 24 (N) P: **81 (2.2X**, Day 645) LA: 25 (N, Day 941 [4 wks after last dose])	BL: 8 (N) P: 10 (N, Day 547) LA: 6 (N, Day 941 [4 wks after last dose])	BL: 49 (N) P: 71 (N, Day 645) LA: 59 (N, Day 941 [4 wks after last dose])	N	None/ N/A	History included alcohol use 1–14 drinks per week. Isolated increase in ALT and AST were observed only on Study Day 645. Treatment with APR was continued without recurrence of ALT/AST elevation. Subject withdrew consent on Study Day 911.
PSA-005-3215009 57/M	APR 30 BID	BL: 24 (N) P**: 226 (4.8X**, Day 1107) LA: 32 (N, Day 1190)	BL: 19 (N) P**: 53 (1.4X**, Day 1107) LA: 25 (N, Day 1190)	BL: 5 (N) P: 6 (N, Days 169 and 826) LA: 5 (N, Day 1190)	BL: 60 (N) P: 55 (N, Day 1107) LA: 48 (N, Day 1190)	N	None/ N/A	History included obesity (BMI 34.0), HTN, and benign prostatic hypertrophy. Concomitant medications included losartan, finasteride, tamsulosin, prednisone, and diclofenac. Isolated increases in ALT and AST were observed only on Study Day 1107. Treatment with APR was ongoing as of Study Day 1190 without recurrence of ALT/AST elevation.
PSA-005-3225005 60/M	APR 30 BID	BL: 15 (N) P**: 113 (2.4X**, Day 548) LA: 27 (N, Day 1283)	BL: 24 (N) P: **124 (3.4X**, Day 548) LA: **44 (1.2X**, Day 1283)	BL: 8 (N) P: 18 (N, Day 169) LA: 6 (N, Day 1283)	BL: 59 (N) P: 91 (N, Day 548) LA: 64 (N, Day 1283)	N	None/ N/A	History included HTN, osteoarthritis, and BPH. Concomitant medications included atenolol, omeprazole, allopurinol, and tamsulosin. ALT was increased from Study Day 548 (2.4XULN) through Study Day 639 (1.3XULN). AST was elevated from Study Day 457 (1.1XULN) to Study Day 1283 (1.2XULN). APR treatment was ongoing.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-3225006 38/M	APR 30/30 BID	BL: **78 (1.7X)** P: **144 (3.1X**, Day 115) LA: **86 (1.8X**, Day 555 [early termination])	BL: **38 (1X)** P: **67 (1.8X**, Day 171) LA: **43 (1.2X**, Day 555 [early termination])	BL: 9 N) P: 15 (N, Day 555 [early termination]) LA: 15 (N, Day 555 [early termination])	BL: 91 (N) P: 95 (N, Day 458) LA: 88 (N, Day 555 [early termination])	N	None/ N/A	History of ongoing hepatic disorder related to antimycotic medication, BMI 32.7, and hyperlipidemia. Concomitant medications included ibuprofen. ALT and AST were elevated at baseline at 1.7XULN and 1XULN, respectively. Values returned to baseline levels on Study Day 366. The subject was asymptomatic. APR therapy was ongoing to Study Day 554 at which time the subject withdrew from the study due to lack of efficacy.
PSA-005-3225008 50/F	APR 20 BID	BL: 11 (N) P: **260 (5.5X**, Day 919) LA: **60 (1.3X**, Day 1186)	BL: 18 (N) P: **163 (4.4X**, Day 919) LA: **55 (1.5X**, Day 1186)	BL: 8 (N) P: 16 (N, Day 822 LA: 5 (N, Day 1186)	BL: 65 (N) P: 80 (N, Day 919) LA: 78 (N, Day 1186)	Y	INT/ resolving (ALT) INT/resolved (AST)	No relevant PMH. Concomitant medications included estradiol and MTX. Increased ALT and AST occurred from Study Day 822 (1.7XULN, 1.6XULN, respectively) to Study Day 954 (1.2XULN, 1.1XULN) and again on Study Day 1186 (1.3XULN, 1.5XULN). A viral infection (AE) was noted on Study Days 929-944. The subject was treated with phospholipids for the increased ALT and AST. APR treatment was ongoing as of Study Day 1186.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-4275007 58/F	PBO/APR 30 BID	BL: **49 (1X)** P: **69 (1.5X**, Day 280) LA: 47 (N, Day 1281)	BL: **45 (1.2X)** P: **118 (3.2X**, Day 859) LA: **48 (1.3X**, Day 1281)	BL: 4 (N) P: 16 (N, Day 945) LA: 7 (N, Day 1281)	BL: 64 (N) P: 80 (N, Day 455) LA: 55 (N, Day 1281)	N	None/ N/A	History included HTN, hypercholesterolemia, and BMI 29.4. Concomitant medications included perindopril, bisoprolol fumarate, indapamide, diclofenac, and rosuvastatin. ALT and AST were both elevated at the Screening visit on Study Day-57 (2.1XULN and 1.9XULN, respectively). ALT was also increased at Study Days -1, 175-280, and 756-859; AST was also elevated at Study Days -1, 112-280, 455-1015, and 1190-1281. Worsening hypercholesterolemia was reported as an AE (Study Day 113 and ongoing). APR treatment was ongoing as of Study Day 1282.
PSA-005-4275009 27/M	APR 30 BID	BL: **74 (1.6X)** P: **879 (18.7X**, Day 645) LA: 24 (N, Day 1289)	BL: **52 (1.4X)** P: **360 (9.7X**, Day 645) LA: 25 (N, Day 1289)	BL: 9 (N) P: 18 (N, Day 645) LA: 7 (N, Day 1289)	BL: 102 (N) P: **302 (2.2X**, Day 645) LA: 69 (N, Day 1289)	Y	NC/resolved (ALT) INT/resolved (AST) INT/resolved (ALT)	History included alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included diclofenac. ALT (1.9XULN) was elevated at the Screening visit. An AE of ALT increased was noted on Study Days 122-138. The subject experienced two AEs including ALT increased and AST increased on Study Days 645-654. APR treatment was interrupted and the events resolved. APR treatment was ongoing as of Study Day 1289.
PSA-005-4275015 39/M	APR 30 BID	BL: 20 (N) P: 27 (N, Day 287) LA: 15 (N, Day 1190)	BL: 26 (N) P: 26 (N, Days 196 and 546) LA: 25 (N, Day 1190)	BL: **27 (1.4X)** P: **36 (1.9X**, Day 1010) LA: 16 (N, Day 1190)	BL: 81 (N) P: 87 (N, Day 1010) LA: 81 (N, Day 1190)	N	None/ N/A	History included HTN and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included nitrendipine, amlodipine besylate, and Co-Diovan. BILI was elevated at the Screening visit at Study Days -27 and -7 (2.1XULN and 1.4XULN), respectively, and remained elevated during the study until Study Day 1010 with normal levels observed sporadically. APR treatment was ongoing as of Study Day 1190 and BILI levels were normal at the last assessment.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-4405004 47/M	APR 30 BID	BL: 8 (N) P: **115 (2.4X**, Day 170) LA: 20 (N, Day 367 [early termination])	BL: 17 (N) P: **145 (3.9X**, Day 170) LA: 20 (N, Day 367 [early termination])	BL: 3 (N) P: 13 (N, Day 170) LA: 6 (N, Day 367 [early termination])	BL: 53 (N) P: 64 (N, Day 28) LA: 52 (N, Day 367 [early termination])	N	None/N/A	History included BMI 29.1 and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included diclofenac. Isolated, transient, asymptomatic ALT and AST elevations at Study Day 170. Transaminases returned to normal 29 days later. APR therapy continued without recurrence of ALT/AST elevations. The subject discontinued the study on Study Day 367 due to lack of efficacy.
PSA-005-4425006 44/F	APR 30 BID	BL: 35 (N) P: **201 (4.3X**, Day 291) LA: **173 (3.7X**, Day 297)	BL: 27 (N) P: **211 (5.7X**, Day 291) LA: **181 (4.9X**, Day 297)	BL: 9 (N) P: 13 (N, Day 291) LA: 7 (N, Day 297)	BL: 45 (N) P: 81 (N, Day 297) LA: 81 (N, Day 297)	Y	NC/resolving	No past medical history. Elevation in ALT observed at Study Day 178 (2.1XULN) through Study Day 297 (3.7XULN) and elevation in AST observed at Study Day 115 (1XULN) through Study Day 297 (4.9XULN). The subject experienced AEs of increased ALT and AST on Study Day 291 and ongoing The subject was treated with phytosterols and silybum marianum due to the increased transaminases. Hepatic steatosis was noted as an AE beginning on Study Day 305 and ongoing. The subject withdrew consent to participate in the study on Study Day 339.
PSA-005-8775003 42/F	APR 30 BID	BL: 36 (N) P: **116 (2.5X**, Day 455) LA: **86 (1.8X**, Day 820)	BL: 32 (N) P: **197 (5.3X**, Day 455) LA: **112 (3X**, Day 820)	BL: 7 (N) P: 13 (N, Days 35 and 552) LA: 9 (N, Day 820)	BL: 85 (N) P: **165 (1.2X**, Day 455) LA: 107 (N, Day 820)	Y	NC/ongoing	History included BMI 29.0 and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included meloxicam and ramipril. The subject experienced AE of increased AST on Study Days 456 and 726, and increased ALT on Study Day 456. Both events were ongoing at the time of the report. ALT was elevated from Study Day 35-820. AST was elevated from Study Day 35-172 and 291-820. APR treatment was ongoing as of Study Day 819. The patient was lost to follow-up as of Study Day 953.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-9055012 48/F	APR 20 BID	BL: 15 (N) P**: 189 (4X**, Day 546) LA: **82 (1.7X**, Day 582)	BL: 20 (N) P: **160 (4.3X**, Day 546) LA: **55 (1.5X**, Day 582)	BL: 5 (N) P: 8 (Day 169) LA: 5 (N, Day 582)	BL: 127 (N) P: **178 (1.3X**, Day 546) LA: **155 (1.1X**, Day 582)	Y	NC/resolved	History included obesity (BMI 31.2) and essential HTN. Concomitant medications included nimesulide and omeprazole, The subject experienced AEs of both increased ALT and increased AST on Study Days 546-582 and was treated with ademetionine. ALKP was increased on Study Days 481-582. The subject withdrew consent to participate in the study on Study Day 582.
PSA-005-9065004 65/M	APR 30/30 BID	BL: 16 (N) P: **522 (11.1X**, Day 281) LA: 22 N, Day 1465)	BL: 11 (N) P**: 442 (12X**, Day 281) LA: 28 (N, Day 1373)	BL: 4 (N) P: 17 (N, Day 1282) LA: 7 (N, Day 1465)	BL: 58 (N) P: 82 (N, Day 281) LA: 67 (N, Day 1465)	Y	NC/ resolved	History included hypertension and BMI 29.5. Concomitant medications included prednisolone and diclofenac Isolated, transient, asymptomatic ALT and AST elevations. The subject experienced AEs of increased ALT and increased AST on Study Days 281-289. Transaminases returned to normal (AST) and to near normal (ALT to 1.2XULN) values 8 days later (Study Day 289). APR continued to Study Day 1373 without recurrence.
PSA-005-9075005 24/F	APR 20 BID	BL: 8 (N) P: **156 (3.3X**, Day 540) LA: 15 (N, Day 1366)	BL: 17 (N) P: **147 (4X**, Day 540) LA: 20 (N, Day 1366)	BL: 5 (N) P: 13 (N, Days 175 and 1184) LA: 6 (N, Day 1366)	BL: 61 (N) P: 132 (N, Day 1002) LA: 68 (N, Day 1366)	Y	NC/resolved	No PMH. Concomitant medications included nimesulide. Isolated, transient, asymptomatic ALT and AST elevations. The subject experienced AEs of ALT increased and AST increased on Study Days 540-581. Transaminases returned to normal 42 days later. APR therapy continued without recurrence and APR treatment was ongoing.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-9125006 57/F	APR 20/20 BID	BL: 24 (N) P: 37 (N, Day 174) LA: 16 (N, Day 1185)	BL: **43 (1.2X)** P: **71 (1.9X**, Day 174) LA: 19 (N, Day 1185)	BL: 19 (N) P: **47 (2.5X**, Day 113) LA: 5 (N, Day 1185)	BL: **145 (1.1X)** P: **214 (1.6X**, Day 365) LA: 56 (N, Day 1185)	N	None/ N/A	History included hypertension, BMI 29.4, and alcohol use 1–14 drinks per week. Transient, asymptomatic, BILI (2.5XULN), AST (1.9XULN), and ALKP (1.6XULN) elevations. ALT remained within normal values. BILI returned to normal values when tested again on Study Day 174 and another elevation noted at Study Day 365. APR continued to Study Day 1185.
PSA-005-9125008 34/M	APR 20 BID	BL: 10 (N) P: 45 (N, Day 637) LA: 11 (N, Day 1193)	BL: 14 (N) P: **46 (1.2X**, Day 637) LA: 17 (N, Day 1193)	BL: 14 (N) P: **38 (2X**, Day 735) LA: 10 (N, Day 1099)	BL: 116 (N) P: **155 (1.1X**, Day 637) LA: 118 (N, Day 1193)	N	None/ N/A	No past medical history. Isolated, transient, asymptomatic BILI elevations beginning on Study Day 637 with normal level on Study Day 826, and subsequent increases noted on Study Days 911 and 1002. Isolated, transient, asymptomatic ALKP elevations beginning on Study Day 280 with normal level on Study Day 463, and subsequent increases noted on Study Days 548, 637, and 1002. Both were normal at the last assessment. APR was ongoing as of Study Day 1193.
PSA-005-9155007 40/M	APR 20/20 BID	BL: 13 (N) P: **120 (2.6X**, Day 197) LA: 18 (N, Day 1275)	BL: 18 (N) P: **250 (6.8X**, Day 197) LA: 24 (N, Day 1275)	BL: 11 (N) P: 14 (N, Day 371) LA: 8 (N, Day 1275)	BL: 60 (N) P: 65 (N, Day 371) LA: 57 (N, Day 1275)	N	None/ N/A	History included hepatitis A 30 years ago. Isolated, transient, asymptomatic ALT (2.6XULN) and AST (6.8XULN) elevations. Transaminases returned to normal values when tested again on Study Day 281 while still on APR.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSA-005-9155011 51/M	APR 30 BID	BL: 30 (N) P: **296 (6.3X**, Day 917) LA: 41 (N, Day 1189)	BL: 30 (N) P: **570 (15.4X**, Day 917) LA: 34 (N, Day 1189)	BL: 6 (N) P: 19 (N, Day 917) LA: 10 (N, Day 1189)	BL: 38 (L) P: 50 (N, Day 917) LA: 41 (N, Day 1189)	N	None/ N/A	History included a duodenal ulcer and BMI 30.0. Concomitant medications included essliver forte and omeprazole. Isolated and transient elevations occurred on Study Days 113, 357, and 917-924 (ALT) and Study Days 29-113, 357-468, and 917 (AST). Concurrent AEs included hypertriglyceridaemia (Study Day 357 and ongoing) and hepatitis alcoholic (Study Days 917-929). APR treatment was ongoing without recurrence of transaminase elevations.
PSA-005-9415007 50/M	APR 30 BID	BL: 21 (N) P: **188 (4X**, Day 1011) LA: 11 (N, Day 1261)	BL: 18 (N) P: **73 (2X**, Day 1011) LA: 16 (N, Day 1261)	BL: 10 (N) P: 13 (N, Day 652) LA: 10 (N, Day 1261)	BL: 76 (N) P: 92 (N, Day 736) LA: 75 (N, Day 1261)	N	None/ N/A	History included prostatitis, hypertension, nodular goiter, obesity (BMI 41.7), and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included diclofenac, losartan, and acetylsalicylic acid. Isolated, transient, asymptomatic ALT (4.0XULN) and AST (2.0XULN) elevations on Study Day 1011. AE of hypertensive crisis noted on Study Day 540. APR therapy continued without recurrence of transaminase elevations.
PSOR-001-0010008 38/M	APR 20/ 20 BID	BL: 16 (N) P: 17 (N, Day 22) LA: 16 (N, Day 54 [follow-up visit, 25 days after last dose])	BL: 22 (N) P: 22 (N, Day 3) LA: 23 (N, Day 54 [follow-up visit, 25 days after last dose])	BL: 15.4 (N) P: **32.5 (1.7X**, Day 3) LA: **42.8 (2.2X**, Day 54 [follow-up visit, 25 days after last dose])	BL: 59 (N) P: 62 (N, Day 3) LA: 71 (N, Day 54 [follow-up visit, 25 days after last dose])	N	None/ N/A	Concomitant medications included cyclosporine and allopurinol. Asymptomatic, isolated, transient BILI elevation 2.2XULN during the follow-up period (25 days after the last dose of APR, which had been discontinued on Study Day 29). BILI increase was reported to be related to cyclosporine.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-001-0010011 44/M	APR 20/ 20 BID	BL: 29 (N) P: **130 (2.8X,** Day 16) LA: 33 (N, Day 53 [follow-up visit, 24 days after last dose])	BL: 20 (N) P: **57 (1.5X,** Day 16) LA: 21 (N, Day 53 [follow-up visit, 24 days after last dose])	BL: 6.8 (N) P: 18.8 (N, Day 8) LA: 12 (N, Day 53 [follow-up visit, 24 days after last dose])	BL: 77 (N) P: 70 (N, Days 3 and 16) LA: 68 (N, Day 53 [follow-up visit, 24 days after last dose])	N	None/ N/A	Concomitant medications included naproxen. ALT elevated at 1.1XULN at the Screening visit (Study Day -18). Further isolated, transient, asymptomatic increased ALT values reached 2.8XULN. After repeat testing 6 days later, ALT values were near baseline despite continued APR treatment to 29 days. The follow-up observational visit showed normal LFT values for all analytes.
PSOR-005-0031004 42/M	APR 20/ 20 BID	BL**: 64 (1.4X)** P: **130 (2.8X,** Day 8) LA: **130 (2.8X,** Day 8 [early termination)	BL: **65 (1.8X)** P: **95 (2.6X,** Day 8) LA: **95 (2.6X,** Day 8 [early termination])	BL: 17 (N) P: 14 (N, Day 8) LA: 14 (N, Day 8 [early termination])	BL: 89 (N) P: 92 (N, Day 8) LA: 92 (N, Day 8 [early termination])	N	None/ N/A	History included alcohol use 1–14 drinks per week and chest granulomatous disease. Elevated levels of ALT (1.1XULN) and AST (1.4XULN) at the Screening visit. ALT/AST increased to 2.8X/2.6XULN on Study Day 8. Subject was terminated from the study on Study Day 8 for protocol violation.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-005-0041001 26/M	APR 20/ 20 BID	BL: 29 (N) P: **106 (2.3X,** Day 173) LA: 20 (N, Day 392 [4 wks after last dose])	BL: 21 (N) P: **316 (8.5X,** Day 173) LA: 17 (N, Day 392 [4 wks after last dose])	BL: 5 (N) P: 10 (N, Day 366) LA: 5 (N, Day 392 [4 wks after last dose])	BL: 85 (N) P: 127 (N, Day 279) LA: 117 (N, Day 392 [4 wks after last dose])	Y	NC/ Resolved	History of alcohol use 1–14 drinks per week, current smoker for 7 years, hyperlipidemia, and 1st degree AV heart block. Mild, transient, asymptomatic ALT elevation (1.8XULN) on Study Day 118, which returned to normal 6 days later, then 2.3XULN on Study Day 173, 1.6XULN on Day 254, and 1.9XULN on Day 308 (returning to normal values after each spike). Increases of AST were observed on Study Days 118 (1.1XULN), 173 (8.5XULN), and 254 (1.4XULN). AST (8.5XULN) and ALT (2.3XULN) that returned to normal 29 days later. AE of elevated AST was reported on Study Day 173 and resolved on Study Day 202 despite continued APR treatment. AE of elevated ALT was reported on Study Days 254-264 and 308-365. At observational period (Study Day 392), AST and ALT were still within normal limits.
PSOR-005-0071001 28/M	APR 10/ 10 BID	BL: 45 (N) P: **101 (2.1X,** Day 58) LA: **77 (1.6X**, Day 175 [4 wks after last dose])	BL: 28 (N) P: **193 (5.2X**, Day 58) LA: 34 (N, Day 175 [4 wks after last dose])	BL: 9 (N) P: 12 (N, Day 144) LA:7 (N, Day 175 [4 wks after last dose])	BL: 82 (N) P: 110 (N, Day 116) LA: 79 (N, Day 175 [4 wks after last dose])	N	None/ N/A	History of depression, alcohol use 1–14 drinks per week, and past smoker for 5 years. Concomitant medications included ibuprofen and seroquel. Transient, isolated, elevated AST and ALT values coincided with an AE of viral gastroenteritis. AST values returned to normal despite continued APR treatment to Study Day 144 without recurrence. The subject discontinued the study on Study Day 144 due to lack of efficacy. At observational period (Study Day 175), AST was still within normal limits.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-005-0211013 43/M	APR 20/ 20 BID	BL: **76 (1.6X)** P: **112 (2.4X**, Day 9) LA: 26 (N, Day 121)	BL: **84 (2.3X)** P: **129 (3.5X,** Day 65) LA: 28 (N, Day 121)	BL: 10 (N) P: 15 (N, Day 65) LA: 7 (N, Day 121)	BL: 84 (N) P: 89 (N, Day 29) LA: 77 (N, Day 121)	N	None/ N/A	History of alcohol use 1–14 drinks per week, current smoker for 30 years, depression and obesity (BMI 35.2). Concomitant medications included fluoxetine. Transient, isolated, asymptomatic, elevated AST and ALT values, which returned to normal on Study Day 113 despite continued APR treatment to Study Day 121 without recurrence. The subject was lost to follow-up on Study Day 141.
PSOR-005-0301007 18/M	APR 10/ 10 BID	BL: 13 (N) P: **106 (2.3X**, Day 120) LA: 17 (N, Day 343)	BL: 18 (N) P**: 259 (7X**, Day 113) LA: 19 (N, Day 343)	BL**: 24 (1.3X)** P: 22 (N, Days 57, 120, 229, 259) LA: 14 (N, Day 343)	BL: 119 (N) P: 113 (N, Day 57) LA: 94 (N, Day 343)	Y	NC/resolved	History of alcohol use 1–14 drinks per week. Transient, isolated, asymptomatic AST elevation at Study Day 113, with an ALT elevation 7 days later. The subject experienced AEs of increased AST on Study Days 113-141 and increased ALT on Study Days 120-141. Both values returned to normal on Study Day 141 despite continued APR treatment to Study Day 343 without recurrence.
PSOR-005-0311010 50/M	APR 10/ 10 BID	BL: 30 (N) P: **140 (3X**, Day 225) LA: 28 (N, Day 365 [4 wks after last dose])	BL: 32 (N) P: **378 (10.2X**, Day 225) LA: 30 (N, Day 365 [4 wks after last dose])	BL: 10 (N) P: 15 (N, Day 253) LA: 7 ((N, Day 365 [4 wks after last dose])	BL: 44 (N) P: 54 (N, Day 197) LA: 57 (N, (N, Day 365 [4 wks after last dose])	Y	NC/resolved	History of alcohol use 1–14 drinks per week. Transient, isolated, asymptomatic elevated ALT and AST values, which returned to near normal values 7 days later. The subjects experienced AEs of increased ALT/AST on Study Days 225-232. Values were normal 28 days later on Study Day 253 and remained normal despite continued APR treatment to Study Day 337 without recurrence. AST/ALT ratio > 3.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-0021010 34/M	APR 30/ 30 BID	BL: 41 (N) P: **176 (3.7X**, Day 916) LA: **53 (1.1X**, Day 1463)	BL: 30 (N) P: **88 (2.4X**, Day 916) LA: 27 (N, Day 1463)	BL: 9 (N) P: 10 (N, Day 735) LA: 6 (N, Day 1463)	BL: 68 (N) P: 84 (N, Day 1008) LA: 74 (N, Day 1463)	N	None/ N/A	History of genital herpes, monocyte count increased, and alcohol use >14 drinks per week. Concomitant medications include acyclovir and hydrocodone/ acetaminophen (started Day 1367). Transient, isolated, and asymptomatic elevations of ALT on Study Days 91 (1.3XULN), 735 (1.2XULN), 916 (3.7XULN), and 1463 (1.1XULN) and AST on Study Days 91 (1.2XULN) and 916 (2.4XULN). APR treatment is ongoing.
PSOR-008-0031007 57/M	PBO/ APR 30 BID	BL: 18 (N) P: 19 (N, Day 27) LA: 15 (N, Day 281 [4 wks after last dose])	BL:20 (N) P: 21 (N, Day 85) LA: 20 (N, Day 281 [4 wks after last dose])	BL: **38 (2X)** P: **50 (2.6X**, Day 57) LA: **34 (1.8X**, Day 281 [4 wks after last dose])	BL: 54 (N) P: 53 (N, Days 27, 57, and 113) LA: 50 (N, Day 281 [4 wks after last dose])	N	None/ N/A	Subject had a history of HTN, Gilbert's syndrome, obesity (BMI 30.1), and alcohol use 1-4 drinks per week. Screening BILI (1.1XULN) and Baseline BILI were elevated 2XULN, with the highest BILI elevation following on Study Day 57 (2.6XULN); however, subject was on PBO. Subject had similar values while on active APR. Subject was early terminated due to "lack of efficacy." BILI remained elevated 4 weeks after the last dose, and ALT, AST, and ALKP were within normal limits.
PSOR-008-0051011 27/F	APR 30/ 30 BID	BL: 21 (N) P: **229 (4.9X**, Day 456) LA: 27 (N, Day 917 [early termination])	BL: 26 (N) P: **590 (16X**, Day 456) LA: 25 (N, Day 917 [early termination])	BL: 10 (N) P: 10 (N, Days 141, 225, and 813) LA: 4 (N, Day 917 [early termination])	BL: 38 (L) P: 41 (N, Days 141 and 307) LA: 37 (L, Day 917 [early termination])	Y	INT/ resolved	History of alcohol use 1–14 drinks per week and obesity (BMI 32.1). Several asymptomatic, transient episodes of LFT elevations of ALT (1.4XULN – 4.8XULN) and AST (1.2XULN – 16XULN). AST/ALT ratio > 3, suggesting alcohol-induced. The subject experienced the following severe AEs: increased AST (Study Days 170-177 and 456-466) and increased ALT (Study Days 456-466). Subject recovered from the AEs on Study Day 466. Values remained within normal range despite APR continuation to Study Day 916 at which time the subject discontinued the study due to lack of efficacy.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-0051019 40/M	APR 30/ 30 BID	BL: 40 (N) P: **147 (3.1X**, Day 233) LA: **77 (1.6X**, Day 265 [4 wks after last dose])	BL: **51 (1.4X)** P: **206 (5.6X,** Day 233 [early termination]) LA: **115 (3.1X,** Day 265 [4 wks after last dose])	BL: 12 (N) P: **21 (1.1X,** Day 57) LA: 10 (N, Day 265 [4 wks after last dose])	BL: **141 (1X)** P: **145 (1.1X,** Day 34) LA: 125 (N, Day 265 [4 wks after last dose])	Y	NA/ not recovered	History of alcohol use 1-14 drinks per week and obesity (BMI 30.1). No conmeds reported. Screening and Baseline AST mildly elevated (1.3XULN and 1.4XULN, respectively); continued elevated throughout the study with spikes on 3 occasions at 3.7XULN (Study Day 34), 2.8XULN (Study Day 57), and at its highest, 5.6XULN, on Study Day 233. ALTs were also elevated throughout; however, at a rate of 2-3.1XULN (on the same dates as AST). AEs of AST/ALT increased were reported; both occurred on Study Day 233. No other lab abnormalities, and no clinical symptoms. Early termination occurred due to lack of effect on Study Day 233. ALT/AST remained elevated 4 weeks after last dose.
PSOR-008-0081006 31/M	APR 30/ 30 BID	BL: 34 (N) P: **125 (2.7X**, Day 280) LA: 27 (N, Day 497 [4 wks after last dose])	BL: 24 (N) P: **197 (5.3X**, Day 280) LA: 24 (N, Day 497 [4 wks after last dose])	BL: 5 (N) P: 10 (N, Day 252) LA: 9 (N, Day 497 [4 wks after last dose])	BL: 58 (N) P: 63 (N, Day 142) LA: 52 (N, Day 497 [4 wks after last dose])	Y	NC/ resolved	No PMH, no alcohol use. Transient, isolated, asymptomatic elevations of AST and ALT. AEs of ALT/ AST increased were both reported on Study Day 280, which resolved on Study Day 295 despite continued APR treatment. LFTs remained within normal limits at observational follow-up on Study Day 497.
PSOR-008-0081019 50/M	APR 30/ 30 BID	BL: **65 (1.4X)** P: **157 (3.3X,** Day 31) LA: 23 (N, Day 268 [4 wks after last dose])	BL: 36 (N) P: **78 (2.1X,** Day 31) LA: 19 (N, Day 268 [4 wks after last dose])	BL: 9 (N) P: 10 (N, Day 224) LA: 9 (N, Day 268 [4 wks after last dose])	BL: 80 (N) P: 95 (N, Day 31) LA: 75 (N, Day 268 [4 wks after last dose])	Y	NC/ resolved	History of MTX liver toxicity, hyperuricaemia, and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included ibuprofen. Baseline mild elevation of ALT (1.4XULN). AEs of ALT/ AST increased were both reported on Study Day 31, which resolved on Study Day 43 despite continued APR treatment. Ibuprofen 800 mg was taken for 15 days < 2 weeks prior to LFT increase. At follow-up visit (Study Day 268), values were within normal ranges.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-0101013 22/F	APR 30/ 30 BID	BL: 27 (N) P: **96 (2X,** Day 141) LA: 18 (N, Day 281)	BL: 33 (N) P: **115 (3.1X,** Day 141) LA: 22 (N, Day 281)	BL: 10 (N) P: 10 (N, Day 113) LA: 7 (N, Day 281)	BL: 52 (N) P: 60 (N, Day 29) LA: 53 (N, Day 281)	N	None/ N/A	History of alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medication included norlestrin FE. Asymptomatic, transient, isolated elevations of ALT and AST. Lab abnormalities resolved despite continued APR treatment unchanged to 281 days.
PSOR-008-0121002 58/M	PBO/ APR 30 BID	BL: **75 (1.6X)** P: **81 (1.7X,** Day 14) LA: **63 (1.3X,** Day 112)	BL: **97 (2.6X)** P: **139 (3.8X,** Day 66) LA: **55 (1.5X,** Day 112)	BL: 7 (N) P: 7 (N, Days 24 and 66) LA: 3 (N, Day 112)	BL: 103 (N) P: **136 (1X**, Day 66) LA: 98 (N, Day 112)	Y	NC/resolved	History of alcohol abuse, which was not provided at the Screening visit and thus resulted in early termination. Concomitant medication included ibuprofen, acetaminophen, and omeprazole. Baseline elevated ALT (at 1.6XULN) and AST (at 2.6XULN). Max elevation to 1.7XULN (ALT) and 3.8XULN (AST), transient, asymptomatic. AEs of ALT and AST increased were reported on Study Day 1, both of which resolved on Study Day 84 despite continued APR treatment.
PSOR-008-0191003 72/M	APR 30/ 30 BID	BL: 36 (N) P: 35 (N, Days 31 and 57) LA: 22 (N, Day 407)	BL: 34 (N) P: 34 (N, Day 1) LA: 23 (N, Day 407)	BL: **24 (1.3X)** P: **44 (2.3X,** Day 115) LA: **32 (1.7X,** Day 407)	BL: 66 (N) P: 75 (N, Days 57 and 284) LA: 73 (N, Day 407)	N	None/ N/A	History of Type 2 DM, HTN, hyperlipidemia, and obesity (BMI 35.8). Concomitant medications included glimepiride, amlodipine, naproxen, and simvastatin. Elevated BILI at baseline (1.3XULN). Isolated, transient, asymptomatic values increased to a max of 2.3XULN, with no change in ALKP. APR continued to 394 days.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-0231003 33/M	APR 30/ 30 BID	BL: 34 (N) P: **204 (4.3X,** Day 141) LA: **59 (1.3X,** Day 519 [4-weeks after last dose])	BL: 25 (N) P: **64 (1.7X,** Day 141) LA: 34 (N, Day 519 [4-weeks after last dose])	BL: 12 (N) P: 17 (N, Day 29) LA: 7 (N, Day 519 [4-weeks after last dose])	BL: 104 (N) P: 111 (N, Day 29) LA: 79 (N, Day 519 [4-weeks after last dose])	Y	NC/ resolved	History of alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included tramadol and amoxicillin-clavulanate acid. Asymptomatic, transient, isolated elevation of AST and ALT occurred about a week after treatment with tramadol and amoxicillin-clavulanic acid. AEs of ALT/ AST increased were both reported on Study Day 141, which resolved on Study Day 160 despite continued APR treatment to Study Day 462 and discontinued the study due to lack of efficacy.
PSOR-008-0481005 52/M	APR 30/ 30 BID	BL: **70 (1.5X)** P: **96 (2X,** Day 139) LA: **51 (1.1X,** Day 1662 [early termination])	BL: **87 (2.4X)** P: **87 (2.4X,** Day 139) LA: **58 (1.6X,** Day 1662 [early termination])	BL: 19 (N) P: **44 (2.3X,** Day 358) LA: **24 (1.3X** Day 1662 [early termination])	BL: 132 (N) P: **160 (1.2X,** Day 547) LA: 108 (N, Day 1662 [early termination])	N	N/A	History of HTN, hypothyroidism, obesity (BMI 35.5), alcohol use 1–14 drinks per week, and MTX-induced LFT increase. Concomitant medications included ibuprofen and loratidine. At Baseline, elevated ALT (1.5XULN) and AST (2.4XULN) were observed. ALT and AST were as high as ~2.4XULN. Transient, asymptomatic BILI elevations to 2.3XULN occurred on different occasions than LFTs. Mild elevation of ALKP (1.2XULN), not coinciding with a peak in BILI. BILI elevations continued intermittently up to 2.3XULN. Transient elevations of ALT and AST occurred through Study Day 1662.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-1011020 55/M	PBO/APR 30 BID	BL: 26 (N) P: **130 (2.8X,** Day 365) LA: 36 (N, Day 716 [4 wks after last dose])	BL: 27 (N) P: **121 (2.5X,** Day 557) LA: 28 (N, Day 716 [4 wks after last dose])	BL: 5 (N) P: 14 (N, Day 193) LA : 9 (N, Day 716 [4 wks after last dose])	BL: 82 (N) P: **190 (1.4X,** Day 365) LA: 73 (N, Day 716 [4 wks after last dose])	Y	NC/resolved	History of alcohol use >14 drinks per week. Concomitant medications included acetaminophen. Elevations in ALT were observed on Study Days 86-165, 222, 284, and 365-683. Elevations in AST were observed on Study Days 86 -222 and 284-683. Increases in ALKP were noted during the study. An AE of elevated liver enzymes related to alcoholic liver disease was noted on Study Days 365-716 with a concomitant increase in liver enzymes. The subject discontinued the study on Study Day 683 due to lack of efficacy. All values returned to normal by Study Day 716.
PSOR-008-1021014 50/M	APR 30 BID	BL: 33 (N) P: **83 (1.8X,** Day 1383) LA: 39 (N, Day 1548)	BL: 25 (N) P: **41 (1.1X,** Day 1293) LA: 26 (N, Day 1548)	BL: 15 (N) P: **35 (1.8X,** Day 1383) LA: **22 (1.2X,** Day 1548)	BL: 65 (N) P: 77 (N, Day 742) LA: 52 (N, Day 1548)	Y	NC/resolved	History of myocardial infarction, HTN, headache, hyperlipidaemia, sinus bradycardia, coronary artery disease, and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included atorvastatin, atenolol, ramipril, paracetamol, and acetylsalicylic acid. BILI was elevated at the Screening visit on Study Day -12 (1.3XULN), and on Study Days 57-85, 312-341, 459, 645, 1200-1383, and 1548 (1.1XULN – 1.8XULN). Asymptomatic, transient, and isolated elevations in ALT were noted during the study, with an AE of increased ALT on Study Days 1383-1464. AST elevations were noted on Study Days 1293-1383. No elevations in ALKP were noted. APR treatment is ongoing.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-1031032 25/M	APR 30 BID	BL: 47 (N) P: **123 (2.6X,** Day 29) LA: 39 (N, Day 363)	BL: 27 (N) P: **268 (7.2X,** Day 29) LA: 22 (N, Day 363)	BL: 5 (N) P: 7 (N, Days 84 and 196) LA: 5 (N, Day 363)	BL: 78 (N) P: 96 (N, Day 140) LA: 83 (N, Day 363)	N	None/ N/A	History of obesity (BMI 30.6) and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included risperidone and acetylsalicylic acid. ALT elevations noted on Study Days 29-84 (1.2XULN – 2.6XULN), and 140 (1.3XULN). AST elevations were noted on Study Days 29 (7.2XULN) and 57 (2.6XULN). The subject continued to receive APR without recurrence of hepatic enzyme elevations. The subject withdrew consent on Study Day 362.
PSOR-008-1041004 44/M	APR 30 BID	BL: 38 (N) P: **76 (1.6X,** Day 340) LA: 29 (N, Day 1380)	BL: 19 (N) P: **115 (3.1X,** Day 340) LA: 16 (N, Day 1380)	BL: 3 (N) P: 9 (N, Day 1291) LA: 4 (N, Day 1380)	BL: 54 (N) P: 65 (N, Day 917) LA: 52 (N, Day 1380)	N	None/N/A	History of obesity (BMI 43.1), gout, and Type 2 DM. Concomitant medications included metformin and indomethacin. Isolated, transient, and asymptomatic ALT and AST elevations were noted on Study Day 340 (1.6XULN, 3.1XULN, respectively). APR treatment continued without recurrence of hepatic enzyme elevation. The subject withdrew consent on Study Day 1459.
PSOR-008-1061006 66/M	APR 30 BID	BL: 18 (N) P: **380 (8.1X,** Day 197) LA: 19 (N, Day 371)	BL: 15 (N) P: **80 (2.2X,** Day 197) LA: 13 (N, Day 371)	BL: 3 (N) P: 7 (N, Day 338) LA: 3 (N, Day 371)	BL: 70 (N) P: 134 (N, Day 197) LA: 86 (N, Day 371)	N	None/ N/A	History of HTN, gastroesophageal reflux disease, arthralgia, depression, neuralgia, Type 2 DM, hyperlipidaemia, coronary artery disease, obesity (BMI 36.7), and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included acebutolol, metformin, rosuvastatin, glipizide, amitriptylline, lansoprazole, acetylsalicylic acid, and fluoxetine HCl. Asymptomatic, transient, isolated elevations of AST and ALT occurred on Study Day 197. APR treatment continued without recurrence. The subject discontinued the study due to lack of efficacy on Study Day 470.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-1061027 46/M	APR 30 BID	BL: **109 (2.3X)** P: **376 (8X,** Day 176) LA: **60 (1.3X,** Day 820)	BL: **38 (1X)** P: **81 (2.2X,** Day 176) LA: 31 (N, Day 820)	BL: 10 (N) P: 12 (N, Day 86) LA: 9 (N, Day 820)	BL: 96 (N) P: **136 (1X,** Day 176) LA: 88 (N, Day 820)	N	None/ N/A	No history of alcohol consumption, obesity (BMI 33.5), and elevated ALT/AST (observed 25 days prior to first dose of study drug). Increases in AST were observed on Study Days 1, 64, 176, and 463 (1XULN – 2.2XULN). Increases in ALT were observed at both Screening visits (1XULN – 1.7XULN) through Study Days 86, then at Study Days 143-231, 339-553, and 737-820. The subject discontinued due to lack of efficacy on Study Day 819.
PSOR-008-1081016 46/M	APR 30 BID	BL: **48 (1X)** P: **56 (1.2X,** Day 337) LA: 40 (N, Day 365)	BL: 22 (N) P: 27 (N, Day 337) LA: 25 (N, Day 365)	BL: **27 (1.4X)** P: **43 (2.3X,** Day 337) LA: **31 (1.6X**, Day 365)	BL: 66 (N) P: 80 (N, Day 59) LA: 68 (N, Day 365)	N	None/ N/A	History of HTN, Gilbert's syndrome, seasonal allergies, and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included atenolol, desloratadine, and omeprazole. BILI was elevated at the Screening visit (1.6XULN). Increases in BILI were also observed on Study Days 1-29, 84, and 141-365 (1.3XULN – 2.3XULN). ALT was increased at the Screening visit (1.3XULN), Study Days 1 (1XULN), and 337 (1.2XULN). No elevation in AST was observed. APR therapy continued without recurrence of increased ALT or BILI. The subject was discontinued from the study on Study Day 671 due to lost to follow-up.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-1091005 21/F	APR 30 BID	BL: 29 (N) P: **207 (4.4X,** Day 821) LA: **137 (3X,** Day 918 [8 wks after last dose])	BL: 20 (N) P: **186 (5X,** Day 821) LA: **123 (3.3X,** Day 918 [8 wks after last dose])	BL: 7 (N) P: 10 (N, Day 833) LA: 6 (N, Day 918 [8 wks after last dose])	BL: 83 (N) P: 86 (N, Days 58 and 86) LA: 89 (N, Day 918 [8 wks after last dose])	Y	DWP/ongoing	No history of alcohol consumption, obesity (BMI 31.2), and asthma. The subject experienced an AE of abnormal liver function tests on Study Day 730. Elevations in AST observed on Study Days 549 (2.7XULN), 639 (1.4XULN), 730 (4.8XULN), 821 (5XULN), 871 (4.5XULN), and 918 (3.3XULN). Elevations in ALT observed on Study Days 549-918 (1.1XULN to 4.4XULN). No increases in ALKP or BILI were observed. The subject discontinued the study on Study Day 833 due to the abnormal liver function tests, which were ongoing on Day 918.
PSOR-008-1111014 42/M	APR 30 BID	BL: N/A P: **123 (2.6X,** Day 638) LA: 28 (N, Day 1574)	BL: 20 (N) P: **242 (6.5X,** Day 638) LA: 22 (N, Day 1574)	BL: N/A P: 9 (N, Days 57, 281, and 1483) LA: 6 (N, Day 1574)	BL: 76 (N) P: 99 (N, Day 1014) LA: 80 (N, Day 1574)	N	None/ N/A	History of obesity (BMI 34.9), hypercholesterolaemia, and alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included ibuprofen. Elevations in AST were observed on Study Days 638, 923-1014, and 1287-1372 (1.5XULN – 6.5XULN). Elevations in ALT were observed on Study Days 638, and 923-1372 (1XULN – 2.6XULN). No increases in ALKP or BILI were noted. Treatment with APR is ongoing. Please note: BL values were not available for BILI, ALT, and AST and screening values were all within the normal range including ALT 25U/L, AST 20 U/L, BILI 7 µmol/L, and ALKP 70 U/L.
PSOR-008-4041014 27/M	APR 30 BID	BL: **54 (1.1X)** P: **82 (1.7X,** Day 461) LA: 26 (N, Day 976 [4 wks after last dose])	BL: 37 (N) P: **158 (4.3X,** Day 461) LA: 36 (N, Day 976 [4 wks after last dose])	BL: 12 (N) P: 17 (N, Day 253) LA: 13 (N, Day 976 [4 wks after last dose])	BL: 67 (N) P: 87 (N, Day 111) LA: 60 (N, Day 976 [4 wks after last dose])	N	None/ N/A	No relevant PMH; no alcohol use. AST was elevated at the Screening visit (1.6X ULN) and Study day 461 (4.3XULN). ALT was elevated at the Screening visit (2.6XULN), Study Day 1 (1.1XULN), and 461 (1.7XULN). APR treatment continued without recurrence of elevated ALT/AST. The subject discontinued the study on Study Day 930 due to lack of efficacy.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-008-4061015 37/M	APR 30 BID	BL: **175 (3.7X)** P: **148 (3.1X,** Day 722) LA: 22 (N, Day 1449)	BL: **105 (2.8X)** P: **110 (3X,** Day 722) LA: 20 (N, Day 1449)	BL: 9 (N) P: 10 (N, Day 722) LA: 5 (N, Day 1449)	BL: 80 (N) P: 117 (N, Day 540) LA: 78 (N, Day 1449)	N	None/ N/A	History included alcohol use >14 drinks per week. Perindopril was started for AE of HTN on Day 530. AST elevations were noted at the Screening visit (1.5XULN), and Study Days 1-113, 190, 447-897, and 1079 (1.4XULN – 3XULN). ALT elevations were noted at the Screening visit (1.9XULN) and Study Days 1-223, 447-897, and 1079 (1XULN – 3.7XULN). No abnormalities in ALKP or BILI were noted. APR treatment continued and was ongoing without recurrence of hepatic enzyme elevations.
PSOR-009-0371003 35/M	APR 30 BID	BL:**95 (2X)** P: **116 (2.5X**, Day 33) LA: 82 (N, Day 197 [early termination])	BL: **49 (1.3X**) P: **54 (1.5X**, Day 33) LA: **45 (1.2X**, Day 197 [early termination])	BL: **24 (1.3X**) P: **44 (2.3X**, Day 116) LA: **39 (2.1X**, Day 197 [early termination])	BL: 71 (N) P: 68 (N, Days 61 and 173) LA: 63 (N, Day 197 [early termination])	N	None/ N/A	History of alcohol use 1-14 drinks per week, hepatic steatosis, dyspepsia, HTN, BMI 34.9, and tension headache. Concomitant medications included thomapyrin N. Increases in BILI were noted at the Screening visit and during the trial (1.3XULN – 2.3XULN) except for Study Day 33. Elevations in ALT (1.7XULN – 2.5XULN) and AST (1.08XULN – 1.5XULN) were observed at the Screening visit and during the entire trial. The subject withdrew consent to participate in the study on Study Day 196.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009-0391002 27/M	PBO/APR 30 BID	BL: 36 (N) P: **57 (1.2X**, Day 226) LA: 22 (N, Day 1471)	BL: 23 (N) P: **113 (3X**, Day 226) LA: 21 (N, Day 1471)	BL: **22 (1.1X)** P: **38 (2X**, Day 141) LA: **27 (1.4X**, Day 1471)	BL: 50 (N) P: 60 (N, Day 273) LA: 50 (N, Day 1471)	N	None/ N/A	History of alcohol use 1–14 drinks per week and BMI 31.6. Concomitant medications included ibuprofen. Asymptomatic BILI increase (not an AE) while on PBO phase at 1.1X –1.3XULN, then peaked at 2XULN on Study Day 141, and returned to below baseline values. Elevations did not coincide with ALT or AST elevations. On Study Day 226, asymptomatic, isolated, transient AST elevation at 3XULN. ALT was mildly elevated at 1.2XULN. AST/ALT ratio was ~2. Transaminases returned to normal 13 days later despite continued treatment with study drug unchanged to Study Day 449 (337 APR active) days. BILI values continued within normal limits to Study Day 273 (active). However, last BILI value at Study Day 1471 active was again elevated at 1.4XULN. (No other hepatic enzymes, including changes in ALKP were observed.)

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009-0531004 51/M	PBO/APR 30 BID	BL: 33 (N) P: **89 (1.9X**, Day 312) LA: 44 (N, Day 921)	BL: **54 (1.5X)** P: **149 (4X**, Day 468) LA: **92 (2.5X**, Day 921)	BL: 19 (N) P: 19 (N, Day 145) LA: **20 (1.1X**, Day 921)	BL: 89 (N) P: 130 (N, Day 89) LA: 107 (N, Day 921)	Y	NC/ resolved (ALT) and ongoing (AST)	History included alcohol use 1–14 drinks per week and HTN. Concomitant medications included lisinopril, acetaminophen, losartan, and atenolol. AST elevated (2XULN) at the Screening visit. Baseline AST elevated at 1.5XULN. The subject experienced AEs of AST "worsening" on 3 occasions (Study Days 116-204, 312-337, and 468-ongoing); peaked at 4XULN while on PBO. Subject experienced three AEs of ALT increases on Study Days 116-204, 312-337, and 468-743. Subject also complained of myalgia and cough overlapping LFT changes. Lisinopril was stopped 3 weeks prior to recovery. Subject discontinued the study (lost to follow-up). At last visit on Study Day 921, ALT value was in normal range and BILI was 1.1XULN and AST was 2.5XULN.
PSOR-009-0561005 28/M	APR 30 BID	BL: 27 (N) P: **207 (4.4X**, Day 929) LA: **91 (1.9X**, Day 1370)	BL: **43 (1.2X)** P: **228 (6.1X**, Day 923) LA: **42 (1.1X**, Day 1370)	BL: 9 (N) P: **28 (1.5X**, Day 923) LA: 9 (N, Day 1370)	BL: 56 (N) P: 67 (N, Day 118) LA: 50 (N, Day 1370)	Y	NC/ resolved	History included alcohol use 1–14 drinks per week. ALT increased on Study Days 28-57, 118, 923-929, and 1370 (1XULN - 4.4XULN). AST was increased at baseline and on Study Days 28-153, 923-929, and 1370 (1.2XULN – 6.1XULN). The subject experienced an AE of hyperbilirubinaemia on Study Days 826-930 and an AE of abnormal LFT on Study Days 924-944. APR treatment is ongoing.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009-0561010 33/M	APR 30 BID	BL: 32 (N) P: **149 (3.2X**, Day 285) LA: **51 (1.1X**, Day 572)	BL: 28 (N) P: **61 (1.6X**, Day 285) LA: 25 (N, Day 572)	BL: 7 (N) P: 7 (N, Days 141, 231, 285, 296, and 572) LA: 7 (N, Day 572)	BL: 49 (N) P: 72 (N, Day 469) LA: 67 (N, Day 572)	N	None/ N/A	History included obesity (BMI 31.5) and alcohol use 1–14 drinks per week. ALT elevations observed at Study Days 90 and 231-572 (1.1XULN – 3.2XULN). AST elevations observed at Study Days 90, 259, 285, and 315 (1.1XULN – 1.6 XULN). ALKP remained within the normal range. The patient discontinued the study due to other (non-compliance with study visits) on Study Day 673.
PSOR-009-1201014 54/F	APR 30 BID	BL**: 71 (1.5X)** P: **158 (3.3X**, Day 728) LA: 24 (N, Day 987 [early termination])	BL: **73 (2X)** P: **102 (2.8X**, Day 728) LA: 32 (N, Day 987 [early termination])	BL: 5 (N) P: 9 (N, Day 728) LA: 5 (N, Day 987 [early termination])	BL: **196 (1.5X)** P: **313 (2.3X**, Day 728) LA: 132 (N, Day 987 [early termination])	Y	INT/ resolved	History included hypothyroidism, osteoarthritis, hepatic steatosis, dyspepsia and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included atorvastatin, diclofenac, levothyroxine, and ursodeoxycholic acid. Elevations were observed at the Screening visit for ALT (1.5XULN), AST (1.6XULN), and ALKP (1.5XULN). AEs of increased ALT, AST, and ALKP were noted on Study Days 728-743. The subject experienced primary biliary cirrhosis on Study Day 806 and was ongoing. Coeliac disease was noted as an AE on Study Day 833 and was ongoing. The subject discontinued the study on Study Day 987 due to the primary biliary cirrhosis. ALT/AST/ALKP were within normal range on Study Day 987.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009-2201016 65/F	APR 30 BID/APR 30 BID	BL: 20 (N) P: **178 (3.8X**, Day 197) LA: 18 (N, Day 727 [4 wks after last dose])	BL: 16 (N) P: **119 (3.2X**, Day 197) LA: 16 (N, Day 727 [4 wks after last dose])	BL: 6 (N) P: 8 (N, Day 113) LA: 6 (N, Day 727 [4 wks after last dose])	BL: 68 (N) P: 97 (N, Day 342) LA: 79 (N, Day 727 [4 wks after last dose])	Y	NC/ recovered	History included cholecystectomy and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included Lovenox and paracetamol. Isolated, transient, asymptomatic increases in ALT/AST. The subject experienced AEs of increased ALT/AST on Study Days 197-252. Lovenox (known to cause asymptomatic transaminitis) was started a week prior to onset and discontinued 3 weeks prior to normalization of LFTs on Study Day 252. ALT and AST were back to normal despite continued APR treatment to Study Day 678.
PSOR-009-2201021 42/M	APR 30 BID	BL: 22 (N) P: **69 (1.5X**, Day 364) LA: 24 (N, Day 1197 [4 wks after last dose])	BL: 24 (N) P: **166 (4.5X**, Day 364) LA: 22 (N, Day 1197 [4 wks after last dose])	BL: 7 (N) P: 11 (N, Day 533) LA: 11 (N, Day 1197[4 wks after last dose])	BL: 65 (N) P: 88 (N, Day 56) LA: 67 (N, Day 1197[4 wks after last dose])	N	None/ N/A	History of back pain, haemangioma of liver (benign), and alcohol use > 14 drinks per week. Concomitant medications included ultracet. Isolated and transient ALT and AST elevations on Study Day 364. Normalization of LFTs was observed with continued APR treatment. The patient discontinued the study on Study Day 1162 due to lack of efficacy.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009-2211002 46/M	APR 30 BID	BL: 20 (N) P: **59 (1.3X**, Day 189) LA: 12 (N, Day 1029 [4 wks after last dose])	BL: **41 (1.1X**) P: **138 (3.7X**, Day 224) LA: 20 (N, Day 1029 [4 wks after last dose])	BL: 5 (N) P: 8 (N, Day 455) LA: 5 (N, Day 1029 [4 wks after last dose])	BL: 61 (N) P: 91 (N, Day 189) LA: 55 (N, Day 1029 [4 wks after last dose])	Y	NC/ resolved	History of obesity (BMI 32.1), alcoholism with alcohol use > 14 drinks per week, hepatic steatosis, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, bronchiolitis, COPD, first degree A-V block, diarrhea, HTN, venous insufficiency, left ventricular hypertrophy, anaemia, and hyperuricaemia. Concomitant medications included coveram, ketoprofen, paracetamol, bisoprolol, HCTZ, fenofibrate, and salbutamol. The subject experienced AEs of increased ALT and AST on Study Days 189-280 and increased AST on Study Days 357-735. APR treatment continued without recurrence of increased transaminases. The subject discontinued the study on Study Day 1001 due to lack of efficacy.
PSOR-009-3201002 70/M	APR 30 BID	BL: 41 (N) P: **82 (1.7X**, Day 337) LA: 22 (N, Day 727 [early termination])	BL: **41 (1.1X**) P: **146 (4X**, Day 337) LA**: 38 (1X**, Day 727 [early termination])	BL: 7 (N) P: 17 (N, Day 26) LA: 2 (N, Day 727 [early termination])	BL: 57 (N) P: 60 (N, Day 168) LA: 47 (N, Day 727 [early termination])	N	None/ N/A	History of HTN, BPH, Type 2 DM, and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included metoprolol, HCTZ, verapamil, olmesartan, phenprocoumon, and dalteparin. Isolated, transient, asymptomatic ALT elevation on Study Day 337. AST elevated at the Screening visit (1.1XULN) and at every subsequent assessment during the study, with the highest value observed on Study Day 337 (4XULN). BILI and ALKP were WNL during the study. The subject was diagnosed with renal cell carcinoma (SAE) on Study Day 702, lip and/or oral cavity cancer on Study Day 711, and a haemangioma of the liver (unknown if benign or malignant and considered ongoing at early termination) on Study Day 719, and was discontinued from the study on Study Day 726 due to all three events.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-009-3211013 43/M	PBO/ APR 30 BID	BL: **79 (1.7X)** P: **117 (2.5X**, Day 37) LA: **101 (2.1X**, Day 60)	BL: **70 (1.9X)** P: **143 (3.9X**, Day 60) LA: **143 (3.9X**, Day 60)	BL: 8 (N) P: 18 (N, Day 60) LA: 18 (N, Day 60)	BL: 61 (N) P: 86 (N, Day 60) LA: 86 (N, Day 60)	Y	NC/ not resolved	History included HTN, obesity (BMI 32.3), and alcohol use 1–14 drinks per week. Subject never received active APR. Elevated ALT (1.4XULN) and AST (1.7XULN) at the Screening visit. Elevated ALT and AST at baseline ~1.8XULN. The subject experienced AEs of elevated ALT and AST on Study Day 37, which were ongoing. LFT peaked at ALT 2.5XULN and AST 3.9XULN. Study drug (placebo) continued to 60 days. Subject lost to follow-up.
PSOR-009-9221002 26/M	APR 30 BID	BL: 21 (N) P: **315 (6.7X**, Day 463) LA: 24 (N, Day 560 [4 wks after last dose])	BL: 22 (N) P: **205 (5.5X**, Day 463) LA: 19 (N, Day 560 [4 wks after last dose])	BL: 9 (N) P: **21 (1.1X**, Day 455) LA: 9 (N, Day 560 [4 wks after last dose])	BL: 69 (N) P: 84 (N, Day 463) LA: 55 (N, Day 560 [4 wks after last dose])	N	None/ N/A	History included alcohol use 1–14 drinks per week and BMI 30.3. Concomitant medications included cyclosporin. Isolated and transient elevations of ALT observed at Study Days 455-483 (1.5XULN – 6.7XULN) and AST at Study Days 455-463 (1.6XULN – 5.5XULN). BILI was elevated at Study Days 29 and 455 (~1.1XULN). APR treatment continued without recurrence of ALT/AST/BILI elevations. The subject experienced signs and symptoms of infectious mononucleosis on Study Day 453 and diagnosed (SAE) on Study Day 465-533. Ibuprofen was given for malaise. The subject withdrew from the study on Study Day 533 due to infectious mononucleosis. AST/ALT/BILI returned to normal values by Study Day 532.

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
RA-002-1261005 37/M	APR 20 BID/APR 20 BID	BL: **77 (1.6X)** P: **195 (4.1X**, Day 546) LA: **195 (4.1X**, Day 546 [early termination])	BL**: 40 (1.1X)** P: **126 (3.4X**, Day 546) LA: **126 (3.4X**, Day 546 [early termination])	BL: 9 (N) P: 10 (N, Day 260) LA: 9 (N, Day 546 [early termination])	BL: 107 (N) P: 104 (N, Day 84) LA: 103 (N, Day 546 [early termination])	N	None/ N/A	History of HTN, obesity (BMI 38.3), and alcohol use 1–14 drinks per week. Concomitant medications included lisinopril, MTX, and ibuprofen. Asymptomatic ALT (1.8XULN) and AST (1.2XULN) were elevated at the Screening visit and during the study. ALT (3.1XULN) and AST (2.1XULN) increases were noted on Day 196. APR continued to Day 545. ALT peaked at 4.1XULN and AST at 3.4XULN on Day 546.
RA-002-1261009 50/M	PBO/APR 20 BID	BL: **103 (2.2X**) P: **152 (3.2X**, Day 113) LA: **109 (2.3X**, Day 496 [early termination])	BL: **45 (1.2X**) P: **80 (2.2X**, Day 113) LA: **54 (1.5X**, Day 496 [early termination])	BL: 7 (N) P: 9 (N, Days 27, 252, and 364) LA: 7 (N, Day 496 [early termination])	BL: 98 (N) P: 98 (N, Day -1) LA: 68 (N, Day 496 [early termination])	N	None / N/A	History of HTN, hyperuricemia, hepatosteatosis, obesity (BMI 43.2), and, alcohol use 1-14 drinks per week. Concomitant medications included lisinopril, MTX, celecoxib, and allopurinol. Elevated ALT at the Screening visit (1.3XULN) and baseline (2.2XULN). ALT peaked at 3.2XULN. Baseline AST elevated (1.2XULN) and peaked at 2.2XULN while on PBO. ALT/AST were both asymptomatic; values returned to near baseline values by ET visit. Active APR was started on Study Day 166 and continued to 495 days (Study Day 330 APR active).

Table 30: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Sub ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
RA-002-2061002 74/F	PBO/APR 20 BID	BL: 21 (N) P: **177 (3.8X**, Day 169) LA: 20 (N, Day 393 [4 wks after last dose])	BL: 33 (N) P: **141 (3.8X**, Day 169) LA: 27 (N, Day 393 [4 wks after last dose])	BL: 9 (N) P: 9 (N, Day 84) LA: 8 (N, Day 393 [4 wks after last dose])	BL: 68 (N) P: 99 (N, Day 169) LA: 79 (N, Day 393 [4 wks after last dose])	Y	NC/ resolved	History included dyslipidemia and coronary artery disease. Concomitant medications included MTX, betaxolol, prednisone, and simvastatin. Asymptomatic, isolated, transient ALT and AST increases for both to 3.8X ULN while on PBO. The subject experienced an AE of elevated transaminases on Study Days 169-183. LFTs went back to normal despite introduction of APR 20 mg on Study Day 183. Treatment continued to Study Day 365 (Study Day 197 active APR) without recurrence.

AE = adverse event; ALKP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; APR=apremilast; AST = aspartate aminotransferase; A-V = atrioventricular; BID = twice daily; BILI = bilirubin; BL = baseline; BMI = body mass index; BPH = benign prostatic hyperplasia; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DM = diabetes mellitus; DWP = drug withdrawn permanently; F = female; f/u = follow-up; HCTZ = hydrocholorothiazide; HTN = hypertension; ID = identification; INT = interrupted; L = low; LA = last assessment; LFT = liver function test; M = male; MTX = methotrexate; N = normal or No; N/A = not applicable; NC = no change; P = peak; PBO=placebo; PMH = past medical history; QD = daily; RA = rheumatoid arthritis; U/L = units/Liter; ULN = upper limit of normal; wks = weeks; WNL = within normal limits; Y = yes.

[a] Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

[b] Normal ranges for ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase are 0-47 U/L, 0-37 U/L, 0-19 µmol/L, and 40-135 U/L, respectively, with the exception of Study PSA-001. The normal ranges for ALT, AST, biliubin, and alkaline phosphatase are 7-45 U/L (F) and 7-55 U/L (M), 8-43 U/L (F) and 8-48 U/L (M), 1.7-17.1 µmol/L, and 35-144 U/L (F) and 40-129 U/L, respectively for Study PSA-001.

Note: Data cutoff dates are as follows: Final databases for PSA-001, PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005-E-LTE, RA-002, ASTH-001, and BCT-001; 15 Apr 2015 for PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSOR-008, and PSOR-009; and 31 Jul 2015 for PSA-005.

Source: Data on file.

9.6.2. 国内 PSOR 011 試験

Table 31: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Markedly Abnormal LFT Values

Subject ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-011-1141003 35/M	APR 20 BID	BL: 38 (N) **P: 186 (4.1X,** Day 477**)** LA: **51 (1.1X**, Day 505 [4-wk OBS FU])	BL: 22 (N) **P: 99 (2.5X,** Day 477**)** LA: 30 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	BL: 1.0 (N) P: 1.1 (N, Day 477) LA: 0.9 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	BL: 224 (N) P: **328** (**1X**, Day 477) L: 302 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	N	NA	The subject had a medical history of ongoing hyperlipidaemia and cholelithaisis and BMI of 27.7. Concurrent AE includes gallbladder stones aggravated.
PSOR-011-1191006 49/M	APR 30 BID	BL: 16 (N) **P: 168** (**3.7X,** Day 83) LA: 22 (Day 420)	BL: 20 (N) **P: 143** (**3.6X**, Day 83) LA: 21 (Day 420)	BL: 0.6 (N) P: 1.2 (N, Day 83) LA: 1.2 (Day 420)	BL: 278 (N) P: **342** (**1X**, Day 308) LA: 311 (Day 420)	N	NA	The subject had a medical history of ongoing Meniere's disease, past smoker, and BMI of 24.3.
PSOR-011-1231008 70/M	APR 20 BID	BL: 9 (N) P: 11 (N, multiple days) LA: 10 (Day 498 [4-wk OBS FU])	BL: 23 (N) P: 32 (N, Day 477) LA: 30 (N, Day 498 [4-wk OBS FU])	BL: **2.2 (1.8X**) **P: 3.7** (**3.1X**, Day 477) LA: **1.8 (1.5X**, Day 498 [4-wk OBS FU])	BL: 193 (N) P: 295 (N, Day 140) LA: 275 (N, Day 498, [4-wk OBS FU])	N	NA	The subject had a medical history of ongoing HTN, blood bilirubin increased, past smoker, and BMI of 19.4.
PSOR-011-1261009 38/M	APR 20 BID	BL: 11 (N) P: 32 (N, Day 280) LA: 16 (N, Day 421)	BL: 18 (N) P: **41 (1X**, Day 280) LA: 22 (N, Day 421)	BL: 1.0 (N) **P: 3.0** (**2.5X,** Day 421) LA: **3.0 (2.5X**, Day 421)	BL: 218 (N) P: 247 (N, Day 85) LA: 178 (N, Day 421)	N	NA	The subject had a medical history of ongoing cholelithiasis and BMI of 20.7. Concurrent AEs included duodenitis, upper abdominal pain, and gastritis.
PSOR-011-1191003 57/M	APR 30 BID	BL: 17 (N) P: 27 (N, multiple days) LA: 13 (N, Day 506 [4-wk OBS FU])	BL: 22 (N) P: 36 (N, Day 316) LA: 22 (N, Day 506 [4-wk OBS FU])	BL: **1.3 (1.1X**) **P: 2.4** (**2X,** Day 30) LA: **1.9** (**1.6X**, Day 506 [4-wk OBS FU])	BL: 134 (N) P: 165 (N, Day 81) LA: 134 (N, Day 506 [4-wk OBS FU])	N	NA	The subject had a medical history of ongoing diabetes mellitus, HTN, hyperlipidaemia, past smoker, and BMI of 28.3.

Table 31: Study PSOR-011: Listing of Subjects with Markedly Abnormal LFT Values（つづき）

Subject ID Age/Sex	Study Drug Dose[a] (mg)	ALT (U/L) (Times ULN)[b]	AST (U/L) (Times ULN)[b]	BILI (µmol/L) (Times ULN)[b]	ALKP (U/L) (Times ULN)[b]	AE Y/N	Action taken/ Outcome	Comments
PSOR-011-1531007 31/M	APR 30 BID	BL: 13 (N) P: 20 (N, Day 254) LA: 12 (N, Day 359)	BL: 15 (N) P: 21 (N, Day 254) LA: 17 (N, Day 359)	BL: **1.9 (1.6X)** **P: 2.2** (**1.8X,** Day 9) LA: 1.3 (Day 359)	BL: 211 (N) P: 236 (N, Day 359) LA: 236 (N, Day 359)	N	NA	The subject had a medical history of ongoing hyperbilirubinaemia, hyperuricaemia, and BMI of 23.6.
PSOR-011-1311008 53/M	PBO/APR 20 BID	BL: 16 (N) P: 81 (Day 365) LA: 11 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	BL: 29 (N) **P: 176 (> 3X,** Day 365) LA: 20 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	BL: 0.2 (N) P: 1.5 (Week 28) LA: 0.6 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	BL: 279 (N) P: 341 (Week 28) LA: 230 (N, Day 505 [4-wk OBS FU])	Y	No change	Subject had a medical history of diabetes mellitus. The subject was a smoker and drank > 14 drinks per week.
PSOR-011-1371005 40/M	PBO/APR 20 BID	BL: 60 P: 114 (Week 12) LA: 36 (N, Day 498 [4-wk OBS FU])	BL: 31 P: 34 (Week 4) LA: 21 (N, Day 498 [4-wk OBS FU])	BL: 1.6 P: **2.8 (1.8X**, Day 498 [4-wk OBS FU]) LA: **2.8 (1.8X**, Day 498 [4-wk OBS FU])	BL: 258 (N) P: 353 (Week 12) LA: 288 (N, Day 498 [4-wk OBS FU])	N	NA	Subject had a relevant medical history of fatty liver (no treatment), cholecystolithiasis (no treatment), dyslipidemia (no treatment), hyperuricemia (no treatment), and BMI of 28.5.
PSOR-011-1371009 42/M	PBO	BL: 50 P: 70 (Week 16) LA: 18 (N), Day 506 [4-wk OBS FU])	BL: 31 (N) P: 37 (N) (Week 16) LA: 19 (N), Day 506 [4-wk OBS FU])	BL: 1.1 P: **2.4 (1.8X,** Day 506 [4-wk OBS FU]) LA: **2.4 (1.8X**, Day 506 [4-wk OBS FU])	BL: 246 (N) P: 352 (Week 12) LA: 208 (N), Day 506 [4-wk OBS FU])	N	NA	The subject had a BMI of 25.7.

AE = adverse event; ALKP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; APR=apremilast; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BILI = bilirubin; BL = baseline; BMI = body mass index; FU = follow-up; HTN = hypertension; ID = identification; LA = last assessment; LFT = liver function test; M = male; N = normal; NA = not applicable; OBS = observational; P = peak; PBO=placebo; ULN = upper limit of normal.

[a] Study drug (dose) during the Placebo-controlled Period/study drug (dose) during the Apremilast Exposure Period.

[b] Normal ranges for ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase are 5-45 U/L, 10-40 U/L, 0.2-1.2 mg/dL, and 100-325 U/L, respectively.

Source: Data on file.

9.7. 心電図異常

9.7.1. アプレミラスト併合解析

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PsA Clinical Studies									
PSA-002-3891015	72/F/W	APR 20 BID	Electrocardiogram QT prolonged	362 (362)	Ongoing	Mild	Suspected	NC	Past medical history of arterial hypertension. Concomitant medications included amlodipine, enalapril, indapamide. ECG at screening and baseline showed early R wave transition. QTcF values at baseline, Week 16, Week 24, and Week 52 were 432, 420, 444, and 471, respectively. QTcF value subsequently was down to 447 at next unscheduled visit.
PSA-003-0461005	61/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram abnormal	112 (112)	112 (112)	Mild	Not suspected	NC	History of HTN. Prolonged QTcF and sinus bradycardia were present at screening; prolonged QTcF, left ventricular hypertrophy, and sinus bradycardia were present at baseline. Study drug was continued unchanged.
PSA-003-0481003	72/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram QT shortened	108	170	Mild	Not suspected	NC	History of HTN, hypercholesterolemia, and electrocardiogram Q wave abnormal. Non-specific T-wave abnormality and normal sinus rhythm were noted on the screening ECG and sinus bradycardia was noted at Week 0. Concomitant medications included diltiazem and lovastatin. ECG on Day 109 was unchanged compared to baseline. Mean QT interval was 453 msec and 432 msec at Week 0 and Day 109.

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-003-0481004	74/F/W	APR 20 BID	Electrocardiogram QT prolonged	1 (1)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	No relevant past medical history. ECG at screening showed sinus bradycardia. ECG at baseline visit (Study Day 1) showed prolonged QTcF and sinus bradycardia. Study drug continued unchanged.
PSA-003-0531005	39/F/W	APR 20 BID	Electrocardiogram abnormal	1086	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	History of hyperlipidaemia and obesity. Hypertriglyceridaemia was present at baseline. Screening ECG showed normal sinus rhythm. The ECG at Day 1086 had worsened compared to baseline. The subject experienced an AE on Study Day 1086 (ECG abnormality, moderate left axis deviation with incomplete right bundle branch block).
PSA-003-2691002	77/F/A	APR 20 BID	Electrocardiogram QT prolonged	169 (169)	Ongoing	Mild	Suspected	DWP	Medical history of HTN and CAD. First degree A-V block, prolonged QTcF and left ventricular hypertrophy were present at screening and baseline. Subject experienced sinus bradycardia on Study Day 114. Worsening QT prolongation resulted in study drug withdrawal. QTcF values at screening, Week 24, and early termination visit were 469, 487, and 468, respectively.

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-003-4031007	56/M/W	APR 20 BID	Electrocardiogram QT prolonged	1092	1281	Mild	Suspected	NC	History of HTN and hypercholesterolaemia. Concomitant medications include bisoprolol fumarate, simvastatin, indapamide, and perindopril. Screening ECG showed first degree A-V block and sinus bradycardia. The ECG at Day 1092 showed first degree A-V block, prolonged QTcF, and normal sinus rhythm, all worsened compared to baseline. Mean QT interval was 428 msec, 392 msec, and 430 msec at screening, Week 0, and Day 1092, respectively.
PSA-003-8751009	47/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram T wave abnormal	364	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	History of HTN and obesity. Concomitant medications include metoprolol, hydrochlorothiazide and Twynsta. Screening ECG showed normal sinus rhythm. Poor R wave progression, non-specific T-wave abnormality, and normal sinus rhythm, all worsened compared to baseline, were noted at Day 365.
PSA-004-0801011	52/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram PR shortened	371	720	Mild	Suspected	NC	History of hyperlipidaemia, diabetes mellitus and HTN. Concomitant medications include amlodipine, lisinopril, metformin, glipizide, and simvastatin. Screening ECG showed normal sinus rhythm; Week 0 poor R wave progression; and Day 372 showed short PR interval without ventricular pre-excitation, poor R wave progression, and normal sinus rhythm (all worsened compared to baseline). Mean PR interval was 142 msec and 111 msec at screening and Day 372, respectively.

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-004-1041002	75/M/W	APR 20 BID	Electrocardiogram abnormal	714	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	Med history of Type 2 DM, HTN and peripheral vascular disorder. Concomitant medications include atenolol, human mixtard, glibomet, insulin glargine, and clopidogrel bisulfate. Screening ECG showed first degree A-V block, normal sinus rhythm, and non-specific T-wave abnormality. On Day 731, ECG showed left axis deviation, first degree A-V block, unifocal APCS, normal sinus rhythm, old or age indeterminate inferior MI, and prolonged QTcF. On Day 762, ECG showed left axis deviation, first degree A-V block, prolonged QTcF, unifocal APCS, poor R-wave progression and normal sinus rhythm (all unchanged compared to baseline). Mean QTcF was 409 msec, 433 msec, and 432 msec at screening, Day 731, and Day 762.
			Electrocardiogram T wave abnormal	761	Ongoing	Moderate	Not suspected	N/A	
PSA-004-4231011	59/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram repolarization abnormality	431	722	Mild	Not suspected	NC	History of HTN and hyperlipidaemia. Concomitant medications include candesartan and simvastatin. The screening ECG showed normal sinus rhythm and the ECG performed at Week 156 was unchanged compared to baseline.

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-004-4261017	36/M/W	APR 30 BID	Electrocardiogram QT prolonged	113 (113)	169 (169)	Mild	Suspected	NC	First degree AV block and early repolarization were present at screening. On Study Day 113 (Week 16), ECG revealed first degree AV block, prolonged QTcF, and sinus bradycardia. Study drug was continued unchanged. ECG at Week 24 visit was normal. QTcF values at screening, Week 16, and Week 24 were 401, 439, and 409, respectively.
PSA-005-2385004	52/M/W	APR 20 BID	Electrocardiogram QT shortened	367	Ongoing	Moderate	Not suspected	NC	History of Type 2 DM and hypercholesterolemia. Concomitant medications include metformin and simvastatin. ECG showed early repolarization (normal variant) at Screening and Day 367; normal sinus rhythm at Screening, and ventricular trigeminy at Day 367. The ECG performed on Day 367 was worsened compared to baseline. The mean QTcF was 408 msec and 396 msec at screening and Day 367.
PSA-005-4045002	59/M/W	APR 30 BID	Electrocardiogram QT prolonged	1 (1)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	Past medical history included arterial hypertension, aortic atherosclerosis, cardiac neurosis, and hyperuricemia). Concomitant medications: amlodipine, hydrochlorothiazide with losartan, allopurinol, and bisoprolol. ECG showed sinus bradycardia at screening, and prolonged QTcF at baseline (Study Day 1). Study drug was continued unchanged. Subsequent ECGs showed prolonged sinus bradycaria and prolonged QTcF (improved compared to baseline).

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSA-005-4275011	55/M/W	APR 30 BID	Electrocardiogram QT prolonged	110 (1)	144 (35)	Mild	Not suspected	NC	No significant PMH or concomitant medications. ECG at screening showed prolonged QTcF and at baseline showed poor R wave progression. QTcF values at screening, baseline, Week 16, and Week 24 were 439, 424, 453, and 427, respectively.
PSA-005-9065008	53/M/W	APR 20 BID	Electrocardiogram QT prolonged	178 (178)	265 (265)	Moderate	Suspected	NC	Past medical history of HTN and MI. Concomitant medications included enalapril, bisoprolol, and isosorbide. Subject had tachycardia on Study Day 30. Study medication was continued unchanged and the event resolved on Study Day 114. ECG at screening showed prolonged QTcF and LVH at screening; prolonged QTcF was observed at baseline, Week 16, Week 24, Week 28, and early termination. QTcF values at screening, baseline, Week 16, Week 24, and early termination were 441, 436, 448, 468, and 457, respectively.
PSA-005-9405001	25/M/W	APR 20 BID	Electrocardiogram QT prolonged	359 (359)	Ongoing	Mild	Not suspected	NC	No relevant PMH or concomitant medications. ECG at screening showed early repolarization. ECG at Week 52 visit showed intraventricula conduction delay (IVCD) and prolonged QTcF. Prolonged QTcF was again observed at Week 78 (unscheduled visit). QTcF values at screening, baseline, Week 16, Week 24, Week 52, and Week 78 were 371, 354, 382, 378, 418, and 395, respectively.

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR Clinical Studies									
PSOR-005-E-LTE-0031027	47/F/W	APR 10 mg BID	Electrocardiogram QT prolonged	32 (32)	117 (117)	Moderate	Suspected	NC	Medical history of hypertension, palpitations, and tachycardia. Baseline ECG was normal. On Study Day 23, QT values for pre-dose 1 and pre-dose 2 were 406 and 431, respectively. QT value for post-dose 1 and post-dose 2 were 469 and 463, respectively. Study medication was continued unchanged and QT prolongation was not observed at subsequent visits.
PSOR-005-E-LTE-0451001	24/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram abnormal	337 (337)	365 (365)	Mild	Not suspected	NC	No relevant PMH reported. ECGs from screening/baseline to week 36 visits were normal. On day 337 (Week 52 visit), pre-dose ECG was normal and post-dose ECG showed sinus bradycardia.
PSOR-005-E-LTE-0451016	65/M/W	PBO/APR 30 BID	Electrocardiogram abnormal	298 (186)	Ongoing	Mild	Not suspected	N/A	Event occurred 46 days after last dose of apremilast. Past medical history of hypertension. ECGs from screening/baseline to week 28 visits were normal. On day 298 (Early termination visit), pre-dose ECG was abnormal and showed depressed ST segment and new diffuse anterior T-wave inversion.
PSOR-008-0481005	52/M/W	APR 30 BID	Electrocardiogram abnormal	736	820	Mild	Not suspected	NC	History of HTN, hypothyroidism and obesity. Concomitant medications include lisinopril, levothyroxine, tenoretic and atenolol. Screening ECG showed normal sinus rhythm; Week 0 ECG showed prolonged QTcF; Day 736 showed atrial trigeminy (worsened compared to baseline).

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-008-4041016	51/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram PR shortened	619	645	Mild	Not suspected	N/A	No relevant PMH. The screening and Day 619 ECGs showed short PR interval without ventricular pre-excitation and sinus bradycardia. The ECG performed on Day 619 was worsened compared to baseline. Mean PR interval was 105 msec and 117 msec at screening and Day 619, respectively.
PSOR-009-0521011	74/F/W	APR 30 BID	Electrocardiogram T wave abnormal	112	112	Moderate	Not suspected	NC	History of HTN, dyslipidaemia, angina pectoris, coronary artery disease and obesity. Concomitant medications include metoprolol tartrate, pravastatin, hydrochlorothiazide/losartan, acetylsalicylic acid, and glyceryl trinitrate. ECG at screening and Day 112 showed poor R wave progression and normal sinus rhythm. The ECG performed on Day 112 was unchanged compared to baseline. Mean QT interval was 432 msec and 406 msec at screening and Day 112, respectively. Mean ST elevation was 0.578 mm and 0.81 mm at screening and Day 112.

Table 32: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged（つづき）

Subject Number	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-009-0571007	32/M/A	APR 30 BID	Electrocardiogram QT prolonged	274 (274)	Ongoing	Mild	Suspected	N/A	Event started 4 days after last dose of Apremilast. No significant PMH or concomitant medications. ECG at screening showed early repolarization and at baseline showed early repolarization and sinus arrhythmia. Prolonged QTcF, was observed at Week 16 ECG. QTcF values at screening, baseline, Week 16, Week 32, and early termination were 371, 355, 387, 383, and 394, respectively.

A = Asian; AE = adverse event; ASA = acetylsalicylic acid; BID = twice daily; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; DM = diabetes mellitus; DWP = drug withdrawn permanently; ECG = electrocardiogram; HCTZ = hydrochlorothiazide; HTN = hypertension; hx = history; IP = investigational product; LDL = low density lipoprotein; LVH = left ventricular hypertrophy; M= male; MI = myocardial infarction; N/A = not applicable; NC = dose not changed; PMH = past medical history; QTcF = QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula; SAE = serious adverse event; Tx = treatment; URTI = upper respiratory tract infection; W = white.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Source: Data on file.

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PsA Phase 3 Data Pool					
PSA-002-0041009	33/M	APR 30 BID	403 (Baseline) 463 (Day 29)	N/A 60	QTcB value at screening was 435 ms. A onetime QTc prolongation was noted at the early termination visit. Nonspecific T-wave abnormality was present at baseline. No cardiac AEs associated with QTc prolongation. No QTc prolongation noted on Study Day 50 (observational follow-up visit).
PSA-002-2351001	60/F	APR 30 BID	374 (Baseline) 434 (Day 176)	N/A 60	QTcB value at prescreening and screening was 442 ms and 416 ms, respectively. Nonspecific T-wave abnormality and LAFB was present at baseline. No cardiac AEs reported. Study drug was continued unchanged.
PSA-002-3881001	34/F	Placebo	416 (Baseline) 480 (Day 172)	N/A 64	QTcB value at screening was 430 ms. Early R wave transition was present at baseline. No cardiac AEs reported. Study drug was continued unchanged. QTcB was reduced to 414 ms at the Week 52 visit.
PSA-002-9571001	40/F	APR 20 BID	397 (Baseline) 461 (Day 112)	N/A 64	QTcB value at screening was 424 ms. No cardiac AEs reported. Sinus bradycardia was present at baseline. Study drug was continued unchanged. QTcB value was reduced to 429 ms at the Week 24 visit.
PSA-003-1541002	54/F	APR 30 BID	383 (Baseline) 458 (Day 169)	N/A 75	MHx of HTN. QTcB value at screening was 428 ms. Sinus bradycardia was present at baseline. Subject experienced an AE of atrial fibrillation on Study Day 30. Study drug was continued unchanged. QTcB value was reduced to 409 ms at the Week 65 visit.
PSA-003-4461008	68/F	APR 20 BID	401 (Baseline) 470 (Day 54)	N/A 69	MHx of arterial HTN. QTcB value at screening was 410 ms. Left axis deviation and sinus tachycardia were present at the screening visit. No cardiac AEs reported.

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PSA-004-1741009	42/F	APR 30 BID	381 (Baseline) 458 (Day 726)	N/A 77	No relevant MHx reported. The ECG performed at baseline showed a short PR interval without ventricular pre-excitation. Similar findings were noted at Study Day 726 (Week 104). QTcB value decreased to 430 ms at Study Day 1069 (Week 156). QTcB value at screening was 408 ms.
PSA-004- 4211029	39/F	APR 20 BID	369 (Baseline) 442 (Day 1094)	N/A 73	No relevant MHx reported. The ECG performed at screening was considered normal (early repolarization [normal variant] and sinus arrhythmia). The ECG performed at baseline showed normal sinus rhythm. The ECGs performed at Study Day 118 (Week 16) and Study Day 1094 (Week 156) were considered abnormal (prolonged QTcF, early repolarization [normal variant], and normal sinus rhythm), and were evaluated as worsened compared to baseline. QTcB value at screening was 419 ms.
PSA-004-4261011	65/F	APR 20 BID	374 (Baseline)[b] 443 (Day 742 [632])	N/A 69	MHx of HTN, hypercholesterolaemia, and BMI 33.3. Concomitant medications included perindopril, bisoprolol fumarate, spironolactone, simvastatin, furosemide, and trophicard. The ECG performed at screening showed sinus bradycardia. The ECGs performed at baseline and Study Day 742 (Week 104) showed normal sinus rhythm. The ECG performed at Study Day 1112 (Week 156) was considered abnormal (sinus bradycardia and non-specific T-wave abnormality) and was evaluated as worsened compared to baseline. The QTcB value at this visit was 397 ms. QTcB value at baseline visit (Week 0) was 440 ms.

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PSA-005-0075001	52/M	APR 20 BID	415 (Baseline)	N/A	MHx of HTN, hyperlipidaemia, cerebrovascular accident, Type 2 diabetes mellitus, cardiomegaly, non-cardiac chest pain, and syncope. Concomitant medications included glipizide, metformin, lisinopril, and acetylsalicylic acid. The ECG performed at baseline was considered abnormal (left axis deviation, intraventricular conduction delay, left ventricular hypertrophy by voltage only, normal sinus rhythm, unifocal VPCS, and non-specific T-wave abnormality). The ECG performed at Study Day 730 (Week 104) was considered abnormal (left axis deviation, intraventricular conduction delay, left ventricular hypertrophy by voltage only, normal sinus rhythm, and non-specific T-wave abnormality) and was evaluated as unchanged compared to baseline. QTcB value at screening was 382 ms.
			498 (Day 730)	83	
PSA-005-1031009	56/F	APR 20 BID	384 (Baseline)	N/A	MHx of T-wave abnormality, arterial hypertension, hypercholesterolemia, and aortic valve replacement. TEAE of left bundle branch block reported on Study Day 365. Study drug was continued unchanged. QTcB value at screening was 413 ms. QTcB value was reduced to 424 ms at the Week 78 visit.
			458 (Day 365)	74	
PSA-005-1305001	69/F	APR 20 BID	384 (Baseline)[b]	N/A	MHx of tachycardia and hyperlipidaemia. The ECG performed at baseline was considered normal (normal sinus rhythm), however, at screening, the ECG showed sinus bradycardia and was considered abnormal. The ECG performed at Study Day 261 (observation follow-up, 4-weeks after last dose) was considered abnormal (prolonged QT, prolonged QTcF, and sinus bradycardia) and was evaluated as worsened compared to baseline. An AE of abdominal aortic aneurysm was noted on Study Day 239 and ongoing.
			470 (Day 170 [57])	86	
			451 (Day 237 [124])	67	
			484 (Day 261 [148])	100	

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PSA-005-3215008	55/M	APR 30 BID	413 (Baseline)[b]	N/A	No relevant MHx reported. The subject had a BMI of 39.1. The ECG performed at baseline was considered normal (normal sinus rhythm). The ECG performed at Study Day 1092 (Week 156) was considered abnormal (indeterminate axis, right bundle branch block, and normal sinus rhythm) and was judged worsened compared to baseline. QTcB value at screening was 439 ms.
			495 (Day 1092 [987])	82	
PSA-005-9055002	59/M	APR 30 BID	408 (Baseline)	N/A	MHx of essential HTN. No TEAEs reported. QTcB value at screening was 453 ms. Study drug was continued unchanged.
			478 (Day 365)	70	
PSA-005-9405001	25/M	APR 20 BID	360 (Baseline)	N/A	No relevant MHx reported. TEAE of prolonged QT interval reported on Study Day 359. QTcB at screening was 379 ms.
			422 (Day 359)	62	
PSA-005-9415011	64/F	APR 20 BID	375 (Baseline)[b]	N/A	MHx of HTN, obesity (44.8), and chronic cardiac failure. Concomitant medications included pentoxifylline, bisoprolol, indapamide, amlodipine, valsartan, perindopril, and coveram. The ECG performed at baseline was considered abnormal (intraventricular conduction delay, early repolarization [normal variant], and sinus bradycardia). The ECG performed at Study Day 368 (Week 52) was considered abnormal (intraventricular conduction delay, prolonged QTcF, early repolarization [normal variant], and normal sinus rhythm) and was evaluated as unchanged compared to baseline. Subsequent ECGs at Study Day 732 (Week 104) and Study Day 1105 (Week 156) revealed similar findings. QTcB value at screening was 398 ms.
			446 (Day 368)	71	

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PSOR Phase 3 Data Pool					
PSOR-008-0021002	46/M	APR 30 BID	400 (Baseline)[b] 491 (Day 253)	N/A 91	No MHx of cardiac disorders. No cardiac AEs reported. ECG at baseline was evaluated as abnormal with normal sinus rhythm and VPCS: Couplets. QTcB value returned to 412 ms (near baseline value) at the Week 52 visit (Study Day 371).
PSOR-008-1031015	68/M	APR 30 BID	383 (Baseline)[c] 448 (Day 56)	N/A 65	The subject's MHx included CAD, HTN, angina pectoris, first degree AV block, hyperlipidemia, and angioplasty. The subject's BMI on screening was 30.5. ECG at screening and baseline was evaluated as abnormal, NCS with first degree AV block, sinus arrhythmia, and sinus bradycardia. No changes to study medication. QTcB values subsequently returned to 415 ms at the Week 16 visit (Study Day 112).
PSOR-008-1061024	75/F	Placebo	420 (Baseline)[c] 490 (Day 114)	N/A 70	MHx of HTN, CAD, right bundle branch block, and coronary artery bypass. ECG at screening and baseline was evaluated as abnormal with right bundle branch block and normal sinus rhythm.
PSOR-008-1111025	58/M	Placebo	392 (Baseline)[c] 454 (Day 113)	N/A 62	No MHx of cardiac disorders. AE of right bundle branch block was reported on Study Day 113. QTcB value at screening was 401 ms.
PSOR-008-3011010	21/F	APR 30 BID	375 (Baseline)[b] 437 (Day 554)	N/A 62	ECG at screening was evaluated as abnormal, NCS with sinus arrhythmia and sinus bradycardia. QTcB value at screening was 423 ms.

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PSOR-009-0371022	52/M	APR 30 BID	389 (Baseline)	N/A	MHx of HTN, increased cholesterol, increased triglycerides, and BMI 35.9. Concomitant medications included atenolol. The screening ECG was considered abnormal (normal sinus rhythm, non-specific T-wave abnormality). The ECG performed on Study Day 736 (Week 104) was considered abnormal (prolonged QTcF, normal sinus rhythm, and non-specific T-wave abnormality). QTcB value at screening was 437 ms.
			449 (Day 736 [592])	60	
PSOR-009-0421005	70/M	APR 30 BID	401 (Baseline)	N/A	MHx of peripheral oedema, BMI 32.6, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, cardiac murmur, atrial fibrillation, and HTN. Concomitant medications included gemfibrozil, metoprolol, amiodarone, simvastatin, hydrochlorothiazide, and propranolol. The ECG performed at baseline was considered abnormal (sinus bradycardia). The ECG performed at Study Day 730 (Week 104) was considered abnormal (prolonged QTcF and sinus bradycardia) and was evaluated as worsened compared to baseline. The ECG performed on Study Day 1088 (Week 156) was considered abnormal (prolonged QTcF, early R wave transition, and normal sinus rhythm) and was evaluated as worsened compared to baseline. The QTcB value decreased to 447 ms at Study Day 1450 (Week 208).
			474 (Day 730 [716])	73	
			477 (Day 1088 [1074])	76	
PSOR-009-0601015	62/M	APR 30 BID	386 (Baseline)[c]	N/A	MHx of hyperlipidemia, CAD, coronary arterial stent, insertion, HTN, type 2 diabetes mellitus. ECG at screening was evaluated as abnormal with prolonged QTcF and sinus bradycardia. Adverse event of AV block reported on Study Day 113 leading to study drug discontinuation.
			467 (Day 113)	81	

Table 33: Apremilast Data Pool: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)（つづき）

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)[a]	Change	Comments
PSOR-009-1221003	24/F	APR 30 BID	354 (Baseline)[c]	N/A	MHx of HTN. ECG at baseline was evaluated as abnormal, NCS with sinus bradycardia. QTcB value at the screening visit was 425 ms. QTcB value was reduced 375 ms at the Week 32 week visit (Study Day 227).
			416 (Day 115)	62	
PSOR-009-3221001	44/M	APR 30 BID	376 (Baseline)[c]	N/A	No significant MHx. Baseline ECG was evaluated as abnormal with sinus bradycardia. Study drug was continued unchanged. QTcB value at the early termination visit (Study Day 198) was reduced to 435 ms.
			462 (Day 114)	86	
PSOR-009-9221003	60/M	APR 30 BID	349 (Baseline)[b]	N/A	MHx of obesity (BMI 40.2) and HTN. Concomitant medications included enalapril and amlodipine. The ECG performed at baseline showed sinus bradycardia and non-specific T-wave abnormality. The ECG performed at Study Day 744 (Week 104) was considered abnormal (sinus bradycardia and non-specific T-wave abnormality). The ECG performed at Study Day 1093 (Week 156) showed normal sinus rhythm. QTcB value at screening was 421 ms.
			412 (Day 744 [631])	63	
			415 (Day 1093 [980])	66	

AE = adverse event; APR = apremilast; AV = atrioventricular; BID = twice daily; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; ECG = electrocardiogram; F = female; HTN = hypertension; LAFB = left anterior fascicular block; M = male; MHx = medical history; ms = millisecond; N/A = not applicable; NCS = not clinically significant; QT = QT interval; QTc = QT interval corrected; QTcB = QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; TEAE = treatment-emergent adverse event; VPCS = ventricular premature complexes.

[a] Study day is relative to initial dose date / 1st apremilast dose date.

[b] Apremilast Exposure Period.

[c] Placebo-controlled Period.

Source: Data on file.

9.7.2. 国内 PSOR 011 試験

Table 34: Study PSOR-011: Listing of Subjects Who Had Adverse Events of ECG Abnormal or ECG QT Prolonged

Subject ID	Age/Sex/ Race	Tx	Preferred Term	Start Day[a]	End Day[a]	Severity	Relation to IP[b]	Action Taken	Comments
PSOR-011-1091001	41/M/JPN	APR 20 BID	ECG abnormal	113 (113)	Ongoing	Mild	Suspected	NC	Current history of smoking X 21 years and alcohol consumption (>14 drinks per week). History of HTN, hepatic function abnormal and hyperuricaemia. Concomitant medications included levoceterizine. ECG: normal at baseline and normal again at Week 52 (Study Day 358). No treatment was given.

APR = apremilast; BID = twice daily; ECG = electrocardiogram; HTN = hypertension; IP = investigational product; JPN = Japanese; M= male; NC = dose not changed; Tx = treatment.

[a] Start Day and End Day are relative to baseline. Numbers in parentheses represent days since first dose of active treatment.

[b] Relationship as assessed by the investigator.

Source: Data on file.

Table 35: Study PSOR-011: Listing of Subjects With QTcB Change From Baseline of ≥ 60 Milliseconds (Safety Population)

Subject Number	Age/Sex	Treatment	QTcB Value (Study Day)	Change	Comments
PSOR-011 1341001	48/M	APR 20 BID	377 (Baseline)	N/A	Medical history of dyslipidaemia and tricuspid valve incompetence. No cardiac AEs associated with QTc prolongation. The ECGs conducted at Screening and Baseline revealed biphasic T-waves. The ECGs conducted at Study Days 365 and 477 showed inverted T-waves and were considered unchanged compared to baseline. Study drug was continued unchanged and subject completed the study and entered observation follow-up period.
			379 (Day 113)	2	
			438 (Day 365)	61	
			444 (Day 477)	67	

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; ECG = electrocardiogram; M = male; N/A = not applicable; QTcB = QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula.
Source: Data on file.

9.8. 臨床薬理試験

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies

Study Number	Subject Number	Age/Sex	Disease State	Lab Parameter (units)	Abnormal Lab Value	Lab Normal Range	Time Point (Relative to Dosing)
CC-10004-CP-011	113	59/F	Hepatic impairment: moderate	Platelets (10^3/UL)	44	145-355	Day 5
CC-10004-CP-011	211	51/F	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.3	4.1-10.4	Day 1
CC-10004-CP-011	211	51/F	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.8	4.1-10.4	Day 5
CC-10004-CP-011	211	51/F	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.9	4.1-10.4	Follow-up
CC-10004-CP-011	212	62/F	Hepatic impairment: severe	Hemoglobin (g/dL)	9.7	11.8-15.1	Day 1
CC-10004-CP-011	212	62/F	Hepatic impairment: severe	Hemoglobin (g/dL)	9.4	11.8-15.1	Day 5
CC-10004-CP-011	212	62/F	Hepatic impairment: severe	Hemoglobin (g/dL)	9.9	11.8-15.1	Follow-up
CC-10004-CP-011	213	54/M	Hepatic impairment: severe	Platelets (10^3/UL)	48	145-355	Day 1
CC-10004-CP-011	213	54/M	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.9	4.1-10.4	Day 5
CC-10004-CP-011	214	48/M	Hepatic impairment: severe	Total bilirubin (mg/dL)	4.6	0.4-2.0	Follow-up
CC-10004-CP-011	215	54/F	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.5	4.1-10.4	Day 1
CC-10004-CP-011	215	54/F	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.6	4.1-10.4	Day 5

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies（つづき）

Study Number	Subject Number	Age/Sex	Disease State	Lab Parameter (units)	Abnormal Lab Value	Lab Normal Range	Time Point (Relative to Dosing)
CC-10004-CP-011	215	54/F	Hepatic impairment: severe	WBC (10^3/UL)	2.4	4.1-10.4	Follow-up
CC-10004-CP-011	401	61/M	N/A; healthy subject	WBC (10^3/UL)	12.2	4.1-10.4	Day 1
CC-10004-CP-011	401	61/M	N/A; healthy subject	WBC (10^3/UL)	12.4	4.1-10.4	Unscheduled visit (D2)
CC-10004-CP-011	401	61/M	N/A; healthy subject	WBC (10^3/UL)	12.8	4.1-10.4	Unscheduled visit (D3)
CC-10004-CP-011	401	61/M	N/A; healthy subject	WBC (10^3/UL)	11.8	4.1-10.4	Unscheduled visit (D4)
CC-10004-CP-011	401	61/M	N/A; healthy subject	WBC (10^3/UL)	13.6	4.1-10.4	Day 5
CC-10004-CP-011	401	61/M	N/A; healthy subject	WBC (10^3/UL)	12.1	4.1-10.4	Unscheduled visit
CC-10004-PK-008	02	42/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	174	0-50	Unscheduled visit (D8 of P1)
CC-10004-PK-008	02	42/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	112	0-50	D-2 of P3
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	1243	35-232	D-2 of P3
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	3278	35-232	Unscheduled visit (D-1 of P3)
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	4035	35-232	Unscheduled visit (D1 of P3)

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies（つづき）

Study Number	Subject Number	Age/Sex	Disease State	Lab Parameter (units)	Abnormal Lab Value	Lab Normal Range	Time Point (Relative to Dosing)
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	4218	35-232	Unscheduled visit (D1 of P3)
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	3345	35-232	D2 of P3
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	2818	35-232	Unscheduled visit (D2 of P3)
CC-10004-PK-008	08	25/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	427	35-232	Unscheduled visit (D4 of P3)
CC-10004-PK-008	45	45/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	109	0-50	D-2 of P3
CC-10004-PK-008	45	45/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	94	0-50	Unscheduled visit (D-1 of P3)
CC-10004-PK-008	45	45/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	74	0-50	Unscheduled visit (D1 of P3)
CC-10004-PK-008	45	45/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	57	0-50	D2 of P3
CC-10004-PK-007	24	18/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	10-15	0-3	Day 3
CC-10004-PK-007	24	18/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	3-5	0-3	Day 18
CC-10004-PK-007	32	27/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	7-10	0-3	Day 18
CC-10004-PK-007	32	27/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	7-10	0-3	Unscheduled visit (D21)

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies（つづき）

Study Number	Subject Number	Age/Sex	Disease State	Lab Parameter (units)	Abnormal Lab Value	Lab Normal Range	Time Point (Relative to Dosing)
CC-10004-PK-007	32	27/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	10-15	0-3	Unscheduled visit (D26)
CC-10004-PK-007	32	27/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	3-5	0-3	Unscheduled visit (D36)
CC-10004-PK-007	32	27/M	N/A; healthy subject	Urine RBC (/hpf)	3-5	0-3	Unscheduled visit (D64)
CC-10004-PK-007	37	23/M	N/A; healthy subject	Amylase (U/L)	228	23-115	Unscheduled visit (D14)
CC-10004-PK-007	45	28/M	N/A; healthy subject	Urine Bacteria	1+	Negative	Day 14
CC-10004-PK-007	48	21/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	77	5-55	Unscheduled visit (D18)
CC-10004-PK-007	49	28/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	63	5-55	Day 14
CC-10004-PK-007	49	28/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	56	5-55	Unscheduled visit (D19)
CC-10004-PK-007	49	28/M	N/A; healthy subject	GGT (U/L)	98	5-60	Day 14
CC-10004-PK-007	49	28/M	N/A; healthy subject	GGT (U/L)	95	5-60	Unscheduled visit (D19)
CC-10004-PK-007	49	28/M	N/A; healthy subject	GGT (U/L)	92	5-60	Unscheduled visit (D24)
CC-10004-PK-005	11	35/M	N/A; healthy subject	ALT (IU/L)	113	10-50	Unscheduled visit (D11 of Period B)
CC-10004-PK-005	11	35/M	N/A; healthy subject	ALT (IU/L)	101	10-50	Unscheduled visit (D13 of Period B)

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies（つづき）

Study Number	Subject Number	Age/Sex	Disease State	Lab Parameter (units)	Abnormal Lab Value	Lab Normal Range	Time Point (Relative to Dosing)
CC-10004-PK-005	11	35/M	N/A; healthy subject	ALT (IU/L)	96	10-50	Unscheduled visit (D15 of Period B)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	62	3-50	Unscheduled visit (D16)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	73	3-50	Unscheduled visit (D16)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	63	3-50	Unscheduled visit (D17)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	65	3-50	Unscheduled visit (D18)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	107	3-50	Day 19
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	123	3-50	Unscheduled visit (D19)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	111	3-50	Unscheduled visit (D20)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	111	3-50	Unscheduled visit (D21)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	127	3-50	Day 21
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	106	3-50	Unscheduled visit (D22)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	114	3-50	Unscheduled visit (D22)

Table 36: Treatment-emergent and Post-treatment Clinically Significant Laboratory Abnormalities Across Clinical Pharmacology Studies（つづき）

Study Number	Subject Number	Age/Sex	Disease State	Lab Parameter (units)	Abnormal Lab Value	Lab Normal Range	Time Point (Relative to Dosing)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	111	3-50	Follow-up
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	ALT (U/L)	75	3-50	Unscheduled visit (D33)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	AST (U/L)	52	0-45	Day 19
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	AST (U/L)	55	0-45	Unscheduled visit (D19)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	AST (U/L)	50	0-45	Day 21
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	AST (U/L)	98	0-45	Follow-up
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	7330	32-294	Follow-up
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	1130	32-294	Unscheduled visit (D33)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	614	32-294	Unscheduled visit (D40)
CC-10004-CP-025	0011117	19/M	N/A; healthy subject	CPK (U/L)	455	32-294	Unscheduled visit (D47)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CPK = creatine phosphokinase; D = day; F = female; GGT = gamma-glutamyl transpeptidase; Lab = laboratory; M = male; N/A = not applicable; P = period; RBC = red blood cells; WBC = white blood cells.

9.9. 他の試験に関する情報：試験概要

9.9.1. セルジーン社が治験依頼者ではない試験

There have been 16 non-Celgene-sponsored studies conducted with apremilast, including 11 completed studies and no ongoing studies (as of 23 Mar 2015). Additionally, there were 5 non-Celgene-sponsored trials that were closed (ie, not completed) due to slow enrollment, administrative reasons, or change in scientific understanding of the compound and/or intended target. There were no SAEs or other safety issues in these 5 studies, except for one death in Study AP-RA-PI-0024; a narrative for the death is discussed in Section 5.10.4. A cumulative summary of the 11 completed non-Celgene-sponsored studies is provided below.

- AP-LUP-PI-0016: Clinical and Immune-modulating Effects of CC-10004 in Discoid Lupus Erythematosus

  Summary: No deaths or SAEs were reported. Most common drug-related AEs were nausea, headache, and diarrhea, which were mild to moderate and transient in time, resolving after the initial 1 to 6 days of study drug dosing. Two subjects discontinued due to AE of cutaneous lichenoid reaction and sensory neuropathy.

- AP-LP-PI-0040: An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apremilast in the Treatment of Moderate to Severe Lichen Planus

  Summary: No deaths or SAEs were reported. No severe adverse events necessitating cessation or alteration of therapy were reported. Most commonly reported AEs were nausea and headache, which did not require treatment discontinuation or alteration.

- AP-DERM-PI-0034: A Pilot Study of Apremilast for atopic Dermatitis in Adults

  Summary: No deaths or SAEs were reported. Nausea was the most commonly reported AE. All other AEs were rated as mild and improved over the course of the study with the exception of one report of Herpes zoster with an onset of 2 weeks after start of apremilast 20 mg twice daily. This subject was withdrawn from the study.

- AP-AS-PI-029: Randomized, Double Blind, Placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of apremilast (CC-10004) in the treatment of ankylosing spondylitis (AS)

  Summary: No deaths or SAEs were reported. The incidence of AEs in the two treatment groups (placebo and apremilast) was similar. Majority of AEs were classified as mild in severity. Higher incidence of headaches and loose stools were reported in apremilast compared to placebo. Two subjects in apremilast group withdrew from study due to adverse event of diarrhea and “poor concentration” after receiving two to three doses. These events resolved upon discontinuation of treatment.

- AP-Prostatitis-PI-0021: An Open Label Study of CC-10004 for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

  Summary: No deaths or SAEs were reported. Nausea and diarrhea were the most frequently reported AEs. Three subjects (out of 17) withdrew from the study due to side effects (nausea, diarrhea, nerve-like pain).

- AP-VD-PI-0022: A clinical trial of CC-10004 for the treatment of Vulvodynia

  Summary: No deaths or SAEs were reported. Non-serious events reported included vaginal yeast infection, sore throat, exacerbation of seasonal allergies, headache, elevated cardiac calcium score, bilateral leg cramps, EKG changes, nausea, and chest discomfort with strong exertion. There were no significant changes in laboratory values over time.

- AP-ECZ-PI-0030: A Phase 2, Open-label, Investigator-Initiated Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apremilast in Subjects with Recalcitrant Contact or Atopic Dermatitis.

  Summary: All subjects tolerated apremilast well with no SAEs or withdrawal due to side effects. Common adverse events associated with apremilast included headache, nausea, and soft stool.

- AP-SARC-PI-005: The Efficacy and Safety of Apremilast in Chronic Cutaneous Sarcoidosis

  Summary: No deaths or SAEs were reported. Out of the 15 subjects enrolled, two subjects had dose reduction due to adverse events (1 each for jitteriness and nausea); both subjects subsequently completed the study on reduced dose of 20 mg daily without reporting further adverse events.

- AP-EHOA-PI-026: Proof-of-concept study of CC-10004 (apremilast) in hand osteoarthritis

  Summary: No deaths or SAEs were reported. The incidence of AEs was similar between the placebo and apremilast treatment groups. Most of the reported AEs were mild to moderate in severity, with headache and gastrointestinal complaints of diarrhea and nausea reported as most common. Evaluation of vital signs, laboratory values, and physical examination revealed nothing unusual.

- AP-ROS-PI-0032: An open label trial to determine the safety and efficacy of Apremilast in the treatment of Rosacea in patients with both erythematotelangiectatic rosacea and papulopustular rosacea

  Summary: No deaths or SAEs were reported. All AEs were reported as mild, and no subject withdrew from the study due to AE. The most frequently reported AEs were urinary tract infection, upper respiratory infection, and loose stool (two subjects each).

- AP-RA-PI-0024: Efficacy and Safety of CC-10004 in Active Rheumatoid Arthritis: Time to Response and/or Flare (CARAT study)

  Summary: One death was reported after the subject completed participation in the study. An 82-year-old female subject died due to acute myeloid leukemia nearly 20 months after her last apremilast dose. The investigator attributed the event to chronic uncontrolled rheumatoid inflammation. Additional details for this subject are provided in Section 5.10.4.

  There were 3 additional SAEs (cholecystitis, chest pain/palpitations, and decompression laminectomy) that occurred in 2 subjects, and all were considered unrelated to study drug. The most frequently reported AEs were GI related events, headache, and non-serious infections (predominantly URI/bronchitis).

9.10. 特別な患者集団及び状況下における安全性

9.10.1. アプレミラスト併合解析

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSA-002-7931004	60/M	Accidental investigational medical product overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	742	Treatment continued	None
PSA-003-0621006	48/M	Accidental study drug overdose	Accidental overdose	APR 20 mg BID	230	Treatment continued	None
PSA-003-4071009	21/F	Accidental overdose 2 tablets	Accidental overdose	Placebo	30	Treatment continued	None
PSA-003-4071013	30/M	Accidental overdose 2 tablets	Accidental overdose	APR 30 mg BID	28	Treatment continued	None
PSA-004-4211002	42/M	Accidental IP overdosing	Accidental overdose	APR 20 mg BID	268	Treatment continued	None
		Accidental IP overdosing	Accidental overdose	APR 20 mg BID	541	Treatment continued	None
		Accidental IP overdosing	Accidental overdose	APR 20 mg BID	543	Treatment continued	None
PSA-004-4211004	58/M	Accidental IP overdosing	Accidental overdose	APR 30 mg BID	546	Treatment continued	None
PSA-004-4211005	57/F	Accidental overdose	Accidental overdose	APR 20 mg BID	152	Treatment continued	None
PSA-004-4211012	65/M	Accidental IP overdosing	Accidental overdose	APR 30 mg BID	545	Treatment continued	None
PSA-004-4211013	41/F	Accidental overdose (patient overdosed 2 tablets)	Accidental overdose	APR 30 mg BID	556	Treatment continued	None

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events（つづき）

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSA-004-4211017	33/F	Accidental overdose	Accidental overdose	Placebo	80	Treatment continued	None
PSA-004-4211020	47/M	Accidental overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	34	Treatment continued	None
		Accidental overdose		APR 30 mg BID	63		None
		Accidental overdose		APR 30 mg BID	64		None
		Accidental overdose		APR 30 mg BID	94		None
		Accidental overdose		APR 30 mg BID	95		None
		Accidental overdose		APR 30 mg BID	96		None
		Accidental overdose		APR 30 mg BID	363		None
PSA-004-4211023	49/F	Accidental overdosing	Accidental overdose	APR 20 mg BID	156	Treatment continued	None
PSA-004-4211024	58/M	Accidental overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	630	Treatment continued	None
PSA-004-6781001	45/M	Accidental study drug overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	455	Treatment continued	Epicondylitis Study Day not specified
PSA-004-6791003	65/F	Accidental study drug overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	359	Treatment continued	None
PSA-004-8911012	55/M	Overdose of study medication	Overdose	APR 20 mg BID	1002	Treatment continued	None
PSA-004-8941004	53/M	Accidental overdose of study medication	Accidental overdose	APR 20 mg BID	1098	Treatment continued	None
		Overdose of study medication	Overdose		1281		

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events（つづき）

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSA-005-0395003	27/F	Accidental overdose of study medication	Accidental overdose	Placebo	58	Treatment continued	Stomach viral illness Study Day 63
PSA-005-1175011	35/M	Accidental overdose	Accidental overdose	APR 20 mg BID	1206	N/A	None
PSA-005-4215001	57/F	Accidental overdosing of the study drug (4 tablets)	Accidental overdose	APR 20 mg BID	101	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of the study drug (2 tablets)	Accidental overdose	APR 20 mg BID	279	Treatment continued	None
PSA-005-4215004	38/F	Accidental overdose of study medication (patient overdosed on 01Jul2012)	Accidental overdose	APR 30 mg BID	11	Treatment continued	None
		Accidental overdose of study drug (patient overdosed on 21Sep2012)	Accidental overdose	APR 30 mg BID	93	Treatment continued	None
PSA-005-4215013	48/M	Accidental overdosing of study drug	Accidental overdose	APR 30 mg BID	22	Treatment continued	None

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events（つづき）

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSA-005-4215015	22/M	Accidental overdosing of 4 tablets	Accidental overdose	APR 30 mg BID	87	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of 6 tablets		APR 30 mg BID	88	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	98	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of 2 tablets		APR 30 mg BID	136	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	145	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	149	Treatment continued	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	155	N/A	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	321	N/A	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	324	N/A	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	330	N/A	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	340	N/A	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	350	N/A	None
		Accidental overdosing of 4 tablets		APR 30 mg BID	353	N/A	None

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events（つづき）

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSOR-008-0081005	42/F	Unintentional overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	395	Treatment interrupted	Gastroenteritis Study Day 400
PSOR-008-0271006	57/M	Accidental study drug overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	361	Treatment continued	None
PSOR-008-1071008	26/M	Unintentional overdose of investigational product	Accidental overdose	APR 30 mg BID	927	Treatment continued	None
PSOR-008-1081011	63/M	Unintentional overdose with study treatment	Accidental overdose	APR 30 mg BID	456	Treatment interrupted	Back pain (related to injury) At least Study Day 477
PSOR-008-1161005	50/F	Accidental overdose (double dose 3 days)	Accidental overdose	APR 30 mg BID	65	Treatment continued	None
PSOR-008-4011012	32/M	Over compliance of apremilast (142% between Visit 19 and Visit 20 (accidental))	Accidental overdose	APR 30 mg BID	561	Treatment continued	None
PSOR-008-4031003	45/M	Study medication overdose (compliance 123%) accidental	Accidental overdose	APR 30 mg BID	677	Treatment continued	None
PSOR-008-4031004	29/F	Study medication over compliance (compliance 125%) accidental	Accidental overdose	APR 30 mg BID	553	Treatment continued	None
		Study medication over compliance (compliance 135%) accidental			740		

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events（つづき）

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSOR-008-4051008	57/M	Unintentional overdose (subject misunderstood the dosing regimen and took 3 tablets/day instead of 2 tablets/day)	Accidental overdose	APR 30 mg BID	455	Treatment continued	None
PSOR-009-0361015	58/M	Unintentional overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	366	Treatment continued	Influenza (Study Days 367-456)
PSOR-009-1181003	62/M	Overdose of investigational product (accidental)	Accidental overdose	APR 30 mg BID	554	Treatment interrupted	Tension headache Study Day 599
PSOR-009-1191020	49/M	IP overdose (no toxicity) subject took 2 tablets twice daily instead of 1 tab twice daily out of habit. This was accidental	Accidental overdose	APR 30 mg BID	463	Treatment interrupted	Nausea Study Day 478
PSOR-009-1201023	60/F	Unintentional overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	403	Treatment interrupted	Intermittent diarrhea (frequency more than 3 times per day) Study Day 450 Heartburn Study Day 450 Occasional shortness of breath Study Day 450
PSOR-009-9201004	40/M	Accidental overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	539	Treatment continued	None

Table 37: Apremilast Data Pool: Subject Listing of Overdose Adverse Events（つづき）

Study-Subject Number	Age/ Gender	AE Verbatim	AE Preferred Term	Treatment Arm	Study Day	Action Taken	Adverse Events Reported 2 Weeks Post Overdose
PSOR-009-9221001	35/M	Accidental overdose	Accidental overdose	APR 30 mg BID	455	Treatment continued	Phalanx injury, middle finger of right hand Study Day 463
RA-002-4121001	56/F	Accidental overdosing of IP, no AE	Accidental overdose	APR 20 mg BID	310	Treatment continued	None

AE = adverse event; APR= apremilast; BID= twice daily; F = female; IP -= investigational product; M = male.
Source: Data on file.

9.11. 叙述

5.3.5.3.3 項参照

9.12. 中央判定手順書

5.3.5.3.3 項参照

9.13. MACE、潜在的な MACE 及び悪性腫瘍の SCQ から選択した MedDRA 基本語

SCQ	PT
Major Adverse Cardiac Events (MACE)	Cardiac arrest Acute myocardial infarction Myocardial infarction Cerebrovascular accident Cerebral infarction Ischaemic stroke Brain stem stroke Stress cardiomyopathy Haemorrhagic stroke
Potential Major Adverse Cardiac Events	Peripheral arterial occlusive disease Angina unstable Transient ischaemic attack Angina pectoris Deep vein thrombosis Myocardial ischaemia Coronary artery occlusion Peripheral artery thrombosis Cerebral small vessel ischaemic disease Femoral artery occlusion
Skin cancers excluding malignant melanoma	Basal cell carcinoma Squamous cell carcinoma of skin Keratoacanthoma Neoplasm skin Squamous cell carcinoma
Solid tumor including malignant melanoma	Breast cancer Prostate cancer Thyroid neoplasm Renal cell carcinoma Metastases to lymph nodes Cervix carcinoma stage 0 Colon neoplasm Lung adenocarcinoma Malignant melanoma Rectal cancer Uterine cancer Bladder transitional cell carcinoma Cervix neoplasm Endometrial cancer Mesothelioma malignant Metastases to liver Neoplasm prostate Neuroendocrine tumour Oral neoplasm Squamous cell carcinoma of lung Tonsil cancer
Hematologic malignancies	B-cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma T-cell lymphoma

9.14. PSA-002 試験、PSA-003 試験及び PSA-004 試験でのアプレミラスト投与中止後の効果の消失

Table 38: Proportion of Subjects with Relapse, and Change in Tender and Swollen Joint Counts, Following Cessation of Apremilast Treatment in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (Subjects Who Discontinued at or Before Week 52 and Had an Observational Follow-up Visit, Excluding Those Who Initiated New, or Increased the Dose of Concomitant, Anti-inflammatory Therapy for PsA During the Observational Follow-up Period)

Subject Pop. Analysis	Placebo	APR 20 BID				APR 30 BID				Total Apremilast
		Starting at Week 0	Starting at Week 16	Starting at Week 24	Subtotal	Starting at Week 0	Starting at Week 16	Starting at Week 24	Subtotal	
Median duration of apremilast treatment (days)	N/A	193.0	112.0	194.0	171.5	261.0	172.0	159.5	199.0	193.5
Rebound[a] (n/m [%])	1/15 (6.7)	0/41	1/10 (10.0)	0/3	1/54 (1.9)	3/45 (6.7)	2/13 (15.4)	0/2	5/60 (8.3)	6/114 (5.3)
Relapse[b] (n/m [%])	3/15 (20.0)	3/41 (7.3)	0/10	0/3	3/54 (5.6)	5/45 (11.1)	1/13 (7.7)	0/2	6/60 (10.0)	9/114 (7.9)
TJC (median)										
n	15	41	10	3	54	45	13	2	60	114
Last value on study drug	14.0	14.0	17.5	2.0	14.0	10.0	23.0	13.5	13.0	14.0
Follow-up value	13.0	9.0	13.5	3.0	9.0	8.0	22.0	10.0	10.0	9.0
Change	0.0	-2.0	-2.5	0.0	-1.5	-1.0	-2.0	-3.5	-2.0	-2.0
SJC (median)										
n	15	41	10	3	54	45	13	2	60	114
Last value on study drug	7.0	6.0	6.0	0.0	6.0	4.0	10.0	3.0	5.0	5.0
Follow-up value	7.0	5.0	4.0	0.0	4.0	3.0	9.0	1.5	4.5	4.0
Change	0.0	-1.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.5	-1.0	-1.0

APR = apremilast; BID = twice daily; N/A = not applicable; Pop. = population; TJC = tender joint count; SJC = swollen joint count.

[a] Rebound defined as an increase of > 20% in both TJC and SJC from baseline to the follow-up visit.

[b] Relapse defined as an increase of > 20% or an increase from zero to non-zero in both TJC and SJC from the last visit before the follow-up visit to the follow-up visit.

Source: Table 3.56.2, Table 3.57.2, Table 3.58.2.

Table 39: Proportion of Subjects with Relapse, and Change in Tender and Swollen Joint Counts, Following Cessation of Apremilast Treatment in Studies PSA-002, PSA-003, and PSA-004 (All Subjects Who Discontinued at or Before Week 52 and Had an Observational Follow-up Visit)

Subject Pop. Analysis	Placebo	APR 20 BID				APR 30 BID				Total Apremilast
		Starting at Week 0	Starting at Week 16	Starting at Week 24	Subtotal	Starting at Week 0	Starting at Week 16	Starting at Week 24	Subtotal	
Median duration of apremilast treatment (days)	N/A	193.0	119.0	194.0	169.0	221.5	174.5	159.5	199.0	193.0
Rebound[a] (n/m [%])	1/21 (4.8)	0/55	1/17 (5.9)	0/3	1/75 (1.3%)	3/50 (6.0)	3/16 (18.8)	0/2	6/68 (8.8%)	7/143 (4.9)
Relapse[b] (n/m [%])	4/21 (19.0)	5/55 (9.1)	1/17 (5.9)	0/3	6/75 (8.0)	5/50 (10.0)	2/16 (12.5)	0/2	7/68 (10.3)	13/143 (9.1)
TJC (median)										
n	21	55	17	3	75	50	16	2	68	143
Last value on study drug	14.0	14.0	15.0	2.0	14.0	12.5	22.5	13.5	15.0	15.0
Follow-up value	18.0	9.0	12.0	3.0	9.0	9.0	21.5	10.0	12.5	10.0
Change	-1.0	-1.0	-5.0	0.0	-1.0	-2.0	-2.0	-3.5	-2.0	-2.0
SJC (median)										
n	21	55	17	3	75	50	16	2	68	143
Last value on study drug	6.0	7.0	7.0	0.0	7.0	4.0	8.5	3.0	5.0	6.0
Follow-up value	7.0	5.0	5.0	0.0	5.0	4.0	8.5	1.5	5.0	5.0
Change	0.0	-1.0	-2.0	0.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.5	-1.0	-1.0

APR = apremilast; BID = twice daily; N/A = not applicable; Pop. = population; TJC = tender joint count; SJC = swollen joint count.
[a] Rebound defined as an increase of > 20% in both TJC and SJC from baseline to the follow-up visit.
[b] Relapse defined as an increase of > 20% or an increase from zero to non-zero in both TJC and SJC from the last visit before the follow-up visit to the follow-up visit.
Source: Table 3.56.1, Table 3.57.1, Table 3.58.1.

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献（2.7.2.6 項）

2.7.3 臨床的有効性（局面型乾癬）の参考文献（2.7.3［局面型乾癬］7 項）

2.7.3 臨床的有効性（乾癬性関節炎）の参考文献（2.7.3［乾癬性関節炎］7 項）

2.7.4 臨床的安全性の参考文献（2.7.4.10 項）