18. 第 2 相試験【CC-10004-PSOR-003】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.1】（参考資料）

18.1. 試験の概要

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-003】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-PSOR-003】の概要

治験の標題： A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study of CC-10004 in subjects with moderate-to-severe plaque-type psoriasis	
治験実施施設（実施国）： 34 施設（カナダ、ドイツ及びチェコ共和国） （このうち 28 施設では被験者のランダム割付が実施され、2 施設ではスクリーニングは実施されたが、ランダム割付は実施されず、4 施設ではスクリーニング及びランダム割付ともに実施されなかった）	
治験期間： 開始日：2006 年 4 月 23 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2007 年 2 月 7 日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラストの 2 用量（20 mg 1 日 1 回及び 20 mg 1 日 2 回）を経口投与したときの有効性を、プラセボを対照として比較する。 【副次目的】 · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト（20 mg 1 日 1 回及び 20 mg 1 日 2 回）を経口投与したときの安全性を、プラセボを対照として評価する。 · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト（20 mg 1 日 1 回及び 20 mg 1 日 2 回）を経口投与したときの生活の質（QOL）に対する効果を、プラセボを対照として評価する。	
治験方法： 本試験は、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、有効性及び安全性試験で、全身療法が適応となる中等症～重症の局面型乾癬患者を対象とした。本試験は 3 期で構成され、その内訳はスクリーニング期（割付前最長 4 週間）、治療期（12 週間）、観察追跡期（4 週間、治験薬の最終投与後の再発及び急性増悪の発現割合を確認）であった。ベースラインに適格と判断された被験者は、3 投与群（アプレミラスト 20 mg の 1 日 1 回投与［20 mg QD 群］、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与［20 mg BID 群］、外観上同一のプラセボ投与［プラセボ群］）のいずれかにランダムに割り付けられた。治療期に治療不成功と判断された被験者及びその他の理由で治験薬の投与を中止した被験者は、観察追跡期に移行した。 本試験の対象は、登録直前の時点で中等症～重症の局面型乾癬に 6 ヵ月以上罹患しており、スクリーニング時に Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 10 点以上かつ乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上の患者とした。割り付けられた被験者は、ベースラインでアプレミラスト又はプラセボを初回投与され、安全性及び効果の発現時期を評価するため Day 14 までは 1 週ごと、その後は 2 週ごとに来院した。 登録被験者の 50%が 12 週間の投与を完了又は試験を中止した時点で中間解析を実施した（ただし、安全性データの監視は継続した）。中間解析は、本試験の関係者から独立しているデータモニタリング委員会が実施した。	

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 255 名
解析時：
Intent-to-treat（ITT）集団：260 名
安全性解析対象集団：259 名（1 名が誤って割り付けられたが、治験薬を投与されなかったため安全性解析対象集団から除外した）

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性（民族又は人種は問わない）。
3. 病歴、身体所見、12 誘導心電図、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の結果に基づき、治験担当医師により健康状態が良好と判断された者。
4. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定を遵守できる者。
5. 登録直前の時点で 6 ヵ月以上、中等症～重症の局面型乾癬と診断されている者。スクリーニング直前の 6 ヵ月間、重症度が継続して中等症～重症である者。
6. PASI スコアが 10 点以上、かつ BSA が 10%以上の者。
7. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000 /mm^3（≥ 3.0×10^9 /L）かつ < 20,000 /mm^3（< 20×10^9 /L）
   b. 血小板数 ≥ 100,000 /μL（≥ 100×10^9 /L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）≤ 1.5 × 正常値上限
8. 光線療法又は全身療法が適応となる者：全身療法歴の有無にかかわらず、乾癬のコントロールのために、紫外線照射又は全身療法（例：紫外線 A 波［UVA］、紫外線 B 波［UVB］、ソラレン-長波長紫外線療法［PUVA］、シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン又は生物学的製剤による治療）が必要と治験担当医師が判断した者。
9. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング（Visit 1）の尿による妊娠検査の結果が陰性である者。性的に活動的である妊娠可能な女性の場合、試験期間中は次の適切な方法のうち 2 種類の方法で避妊することに同意した者：経口、注射又は埋め込みによるホルモン避妊法、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きバリア避妊法又はパートナーの精管切除術等。妊娠可能な女性の場合、治験薬投与期間中は 4 週ごとに妊娠検査を行うことに同意した者。
10. 男性（精管切除術を行った者も含む）の場合、妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う際には、治験薬の投与期間中及び最終投与後 4 週間は、バリア避妊法（ラテックス製のコンドーム）を使用することに同意した者。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 治験担当医師が臨床的に重大と判断した心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患又はその他の重大な疾患の既往を有する者。
2. 妊娠中又は授乳中の女性。
3. 本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか又は試験のデータの解釈に影響を及ぼす状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
4. スクリーニング前 3 年以内に Mycobacterium tuberculosis（亜種も含む）の活動性感染の既往を有する者。
5. M. tuberculosis（亜種も含む）の治療が完了していない活動性感染又は不顕性感染の既往を有する者。

6. スクリーニング前 2 年以内に M. tuberculosis 感染（塗抹検査が陽性）患者との接触歴を有する者。
7. スクリーニング前 2 年以内に結核の発症率が高い国から移住した者。
8. 乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬を合併している者。
9. シクロスポリン又は生物学的製剤（alefacept、エタネルセプト、efalizumab、インフリキシマブ又はアダリムマブ）による治療を受けたが、効果不十分であると治験担当医師が判断した者。
10. 割付前 14 日以内に局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、ビタミン A 及び D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus 又は anthralin 等）を受けた者。ただし、試験期間中に、作用が弱い～中程度の副腎皮質ホルモンを製造業者が提示する方法に従って掌、顔面、足底、腋窩部及び鼠径部に投与することは可とする。
11. 割付前 28 日以内に乾癬に対する全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン、フマル酸エステル等）を受けた者。
12. 割付前 28 日以内に光線療法（UVA、UVB 及び PUVA）を受けた者。
13. 割付前 3 ヵ月以内にアダリムマブ又はインフリキシマブを投与された者。
14. 割付前 56 日以内にエタネルセプト又は efalizumab を投与された者。
15. 割付前 6 ヵ月以内に alefacept を投与された者。
16. 割付前 30 日以内に他の治験薬を投与された者。
17. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常が認められた者。
18. ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎又は C 型肝炎に感染している者。
19. スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する者（皮膚の基底細胞癌又は 3 つ未満の扁平上皮細胞癌を除く）。
20. 乾癬に対する治験薬の効果の評価を妨げるような皮膚状態を有する者。

投与期間：

治療期として 84 日間（12 週間）

評価項目：

1. 有効性

· PASI スコア
· 医師による静的全般評価（sPGA）スコア
· 乾癬病変の BSA
· PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 を達成した被験者の割合（それぞれ PASI-50 反応率、PASI-75 反応率及び PASI-90 反応率）
· PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 を達成するまでの時間
· 観察追跡期での再発までの時間
· 写真撮影（指定された治験実施施設のみ）

2. 安全性

· 有害事象
· 身体検査：身長（スクリーニング時のみ）、体重（スクリーニング時及び治療期終了時のみ）、皮膚、鼻腔、眼、耳、呼吸器、心血管系、胃腸系、神経系、リンパ系、筋骨格系等
· バイタルサイン：血圧、脈拍数及び体温等
· 臨床検査：血液生化学的検査、血液学的検査（白血球絶対数、赤血球沈降速度及びフィブリノゲンを含む）、尿検査、C-反応性タンパク、抗核抗体、血清抗好中球細胞質抗体、血清免疫グロブリン（Ig）（IgA、IgM 及び IgG）の定量、CD3+、CD4+及び CD8+リンパ球サブセットの定量（フローサイトメトリー）等
· 外部心臓専門医による 12 誘導心電図の中央判読
· 急性増悪（乾癬の突然の悪化、若しくは乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬の診断と定義）の評価
· 病態の悪化を確認するために、レトロスペクティブ解析として、試験期間中に PASI-125 以上を示した被験者の割合を算出した。PASI-125 は、PASI スコアがベースラインに比べて 25%以上悪化し

た場合と定義した。

3.　その他の評価項目
- Dermatology Life Quality Index（DLQI）及び Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）

統計手法：

1.　解析対象集団

安全性解析対象集団は、割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
ITT 集団は、割り付けられたすべての被験者と定義した。
Modified ITT（MITT）集団は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン及び投与後に 1 回以上 PASI スコアの評価があり、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者と定義した（治験実施計画書に適合した［PP］集団と同じ）。

2.　評価項目

【主要評価項目】
- アプレミラスト（20 mg QD 及び 20 mg BID）群で Day 84（Week 12/治療期終了時）に PASI-75（PASI スコアがベースラインに比べて 75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）（プラセボ群との比較）

【副次評価項目】
- Week 12/治療期終了時の PASI スコアのベースラインからの変化率のアプレミラスト（20 mg QD 及び 20 mg BID）群とプラセボ群の差
- Week 12/治療期終了時の BSA のベースラインからの変化率のアプレミラスト（20 mg QD 及び 20 mg BID）群とプラセボ群の差
- Week 12/治療期終了時の sPGA スコアのベースラインからの変化（0～5 点のスケールで 1 点以上の変化）
- アプレミラスト（20 mg QD 及び 20 mg BID）群で Week 12/治療期終了時の PASI-50 反応率及び PASI-90 反応率（プラセボ群との比較）
- 治療期に臨床的に意義のある反応が得られるまでの時間（PASI-50 以上を達成するまでの時間）
- PASI-75 以上及び PASI-90 以上を達成するまでの時間
- 観察追跡期に再発（治療期に PASI-50 以上を達成した被験者における PASI スコアの最大減少量の 50%消失）するまでの時間
- Week 4、8 及び 12 の DLQI 及び SF-36v2（8 つのサブスケール）のベースラインからの変化量

3.　有効性

有効性の主要評価項目は、アプレミラスト（20 mg QD 及び 20 mg BID）群での Day 84（Week 12/治療期終了時）の PASI-75 反応率（プラセボとの比較）であった。すべての有効性解析は ITT 及び MITT 集団を用い、評価時点ごとに実施した。試験完了前に試験を中止した場合には、中止前の最終評価時のデータを用いた。
反応のカテゴリカルデータは、連続性補正 χ^2 検定を用いて 2 つの実薬群とプラセボ群を対比較した。連続データ（PASI 及び BSA のベースラインからの変化率）は、一元配置分散分析／共分散分析を用いて検討し、対比較を行った。sPGA の変化をシフトテーブルで示した。用量と反応の関係を探索するため傾向性分析を実施した。治療期での PASI-50（最小の臨床反応）、PASI-75 及び PASI-90 を達成するまでの時間、並びに観察追跡期に再発（PASI スコアの最大減少量の 50%消失）するまでの時間について Kaplan-Meier 法により解析をした。
有効性の主要評価項目では、2 つの実薬群それぞれとプラセボ群の比較では Bonferroni 法を用いて多重性の調整をした。

4.　安全性

有害事象は MedDRA Version 5.1 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査値及びバイタルサ

インは一覧表で示し、投与群別に要約した。心電図の結果は別途報告した。有害事象は治療期及び観察追跡期別に示した。全有害事象を発現割合、重症度（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI CTCAE］Version 3.0）及び治験薬との関連性別に集計し、治験薬との関連性が否定できない有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡をそれぞれ一覧表で示した。
すべての関連する安全性データは被験者ごとの一覧を示した。

5.　中間解析
Day 84（Week 12/治療期終了時）の安全性を評価するため、登録被験者の 50%が 12 週間の投与を完了又は試験を中止した時点で中間解析を実施した（ただし、安全性データの監視は継続した）。

治験総括報告書作成日：
2008 年 11 月 10 日

18.2.　試験成績の詳細

18.2.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。ランダムに割り付けられた被験者 260 名のうち 259 名（20 mg BID 群 85 名、20 mg QD 群 87 名、プラセボ群 87 名）が、治験薬を 1 回以上投与された。このうち、212 名（81.9%）（20 mg BID 群 87.1%、20 mg QD 群 80.5%、プラセボ群 78.2%）が治療期を完了した。中止理由で多かったのは、有害事象及び効果不十分であった。有害事象のため治療期を中止した割合は 20 mg BID 群（3.5%）で 20 mg QD 群（5.7%）及びプラセボ群（8.0%）より低かった。

割り付けられた被験者 260 名のうち観察追跡期に移行したのは 225 名（86.5%）で、完了したのは 215 名（82.7%）であった。観察追跡期完了の割合は 20 mg BID 群（86.0%［74/86 名］）で 20 mg QD 群（83.9%［73/87 名］）及びプラセボ群（78.2%［68/87 名］）より高く、中止理由で最も多かったのは被験者による同意撤回であった。

Table 2:　解析対象集団及び被験者の内訳

Disposition/Reason	20 mg BID		20 mg QD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total per Group	86	(100%)	87	(100%)	87	(100%)	260	(100%)
Treatment phase								
Analysis populations								
Safety[a,d]	85	(98.8%)	87	(100%)	87	(100%)	259	(99.6%)
Intent-to-treat (ITT)[b,d]	86	(100%)	87	(100%)	87	(100%)	260	(100.0%)
Modified intent-to-treat (MITT)[c]	82	(95.3%)	78	(89.7%)	78	(89.7%)	238	(91.5%)
Completed treatment phase	74	(87.1%)	70	(80.5%)	68	(78.2%)	212	(81.9%)
Did not complete treatment phase	11	(12.9%)	17	(19.5%)	19	(21.8%)	47	(18.1%)
Primary reason for discontinuation of treatment phase								
Adverse event	3	(3.5%)	5	(5.7%)	7	(8.0%)	15	(5.8%)
Lack of therapeutic effect	3	(3.5%)	5	(5.7%)	5	(5.7%)	13	(5.0%)
Subject withdrew consent	3	(3.5%)	1	(1.1%)	2	(2.3%)	6	(2.3%)
Subject lost to follow-up	0		3	(3.4%)	1	(1.1%)	4	(1.5%)
Protocol violation[d]	1	(1.2%)	2	(2.3%)	2	(2.3%)	5	(1.9%)
Other	1	(1.2%)	1	(1.1%)	2	(2.3%)	4	(1.5%)
Follow-up phase								
Entered follow-up phase	76	(88.4%)	76	(87.4%)	73	(83.9%)	225	(86.5%)
Completed follow-up phase	74	(86.0%)	73	(83.9%)	68	(78.2%)	215	(82.7%)
Did not complete follow-up phase	2	(2.3%)	3	(3.4%)	5	(5.7%)	10	(3.8%)
Primary reason for discontinuation of follow-up phase								
Subject withdrew consent	2	(2.3%)	1	(1.1%)	2	(2.3%)	5	(1.9%)
Subject lost to follow-up	0		0		2	(2.3%)	2	(0.8%)
Protocol violation	0		1	(1.1%)	0		1	(0.4%)
Other	0		1	(1.1%)	1	(1.1%)	2	(0.8%)

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; ITT = intent-to-treat; MITT = modified intent-to-treat; QD = once daily.
Note: Percentages based on ITT population.
[a] Safety population = all subjects who took at least 1 dose of study medication.
[b] ITT population = all subjects who were randomized to study medication.
[c] MITT population = all subjects who were randomized to study medication and had a baseline and post-baseline PASI score and no major protocol violations.
[d] Subject 0290003 was a screen failure, however, a randomization number was assigned in error. The subject did not receive any study medication and was included in the ITT to be conservative, but excluded in the safety population by definition.
Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 3

18.2.2.　　解析対象集団

解析対象集団を Table 2 に示す。有効性の主要解析対象集団である ITT はランダム割付された 260 名全員で、MITT は 238 名であった。安全性解析対象集団は、割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された 259 名であった。

18.2.3. 被験者背景

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性を Table 3 に、疾患特性を Table 4 に示す。性別では男性が多く（62.9%）、ほとんど（96.9%）が白人であり、年齢は 19～85 歳（平均値：46 歳）であった。男性の割合及び体重の平均値は 20 mg QD 群でわずかに高かったが、試験結果に臨床的な影響を及ぼすものではないと考えられた。

ベースラインの疾患特性は、乾癬性関節炎の罹病期間を除いて 3 投与群で同様であった。ベースラインの PASI スコアの平均値は 19.5 点、BSA（医師による評価）の平均値は 29.6%で、sPGA の平均スコアは多くの被験者で 3 点であった。中等症～重症乾癬の平均罹病期間は 19.1 年で、3 名（1.2%）が滴状乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の既往を有しており、乾癬性関節炎の罹病期間は 20 mg BID 群（9.6 年）で 20 mg QD 群（14.0 年）及びプラセボ群（16.6 年）より短かった。

Table 3: ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	20 mg BID (N=85)	20 mg QD (N=87)	Placebo (N=87)	Total (N=259)
Age (years)				
n	85	87	87	259
Mean ± SD	48.4 ± 12.33	46.2 ± 11.82	43.7 ±12.39	46.1 ± 12.29
Range	22.0 – 85.0	21.0 – 73.0	19.0 – 70.0	19.0 – 85.0
Sex	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Male	49 (57.6%)	61 (70.1%)	53 (60.9%)	163 (62.9%)
Female	36 (42.4%)	26 (29.9%)	34 (39.1%)	96 (37.1%)
Race	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
White	83 (97.6%)	84 (96.6%)	84 (96.6%)	251 (96.9%)
Black	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
Hispanic	0	0	1 (1.1%)	1 (0.4%)
Asian/Pacific Islander	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (1.2%)
Other	2 (2.4%)	0	1 (1.1%)	3 (1.2%)
Height (inches)				
n	85	87	87	259
Mean ± SD	68.1 ± 3.75	68.5 ± 3.73	67.9 ± 3.46	68.2 ± 3.64
Range	59.0 – 75.6	59.4 – 77.2	61.8 – 76.8	59.0 – 77.2
Weight (lb)				
n	85	87	87	259
Mean ± SD	186.0 ± 34.90	197.0 ± 41.73	188.0 ± 40.83	190.4 ± 39.44
Range	90.4 – 291.0	114.6 – 346.1	108.9 – 334.0	90.4 – 346.1

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; lb = pounds; QD = once daily; SD = standard deviation.
Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 5

Table 4:　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Parameter	20 mg BID (N=85)	20 mg QD (N=87)	Placebo (N=87)	Total (N=259)
PASI score				
n	85	87	87	259
Mean ± SD	20.9 ± 7.24	18.6 ± 7.42	18.9 ± 7.22	19.5 ± 7.34
Range	11.0 – 45.0	10.0 – 49.0	10.0 – 45.0	10.0 – 49.0
Physician's assessment of psoriasis BSA (%)				
n	85	87	87	259
Mean ± SD	31.4 ± 17.20	29.4 ± 16.65	28.2 ± 16.56	29.6 ± 16.79
Range	10.0 – 80.0	10.0 – 80.0	10.0 – 84.0	10.0 – 84.0
sPGA scores[a]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Clear, except for residual discoloration	0	0	0	0
Averages 1[a]	0	0	0	0
Averages 2[a]	14 (16.5%)	15 (17.2%)	13 (14.9%)	42 (16.2%)
Averages 3[a]	53 (62.4%)	53 (60.9%)	49 (56.3%)	155 (59.8%)
Averages 4[a]	17 (20.0%)	17 (19.5%)	22 (25.3%)	56 (21.6%)
Averages 5[a]	1 (1.2%)	2 (2.3%)	3 (3.4%)	6 (2.3%)
Moderate-to-severe Psoriasis History (years)[b]				
n	85	87	87	259
Mean ± SD	20.7 ± 13.27	19.1 ± 12.00	17.6 ± 11.81	19.1 ± 12.38
Range	0.7 – 81.5	0.8 – 52.6	0.5 – 51.5	0.5 – 81.5
History of guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yes	2 (2.4%)	1 (1.1%)	0	3 (1.2%)
No	83 (97.6%)	86 (98.9%)	87 (100%)	256 (98.8%)
Psoriatic arthritis history				
n	21	17	11	49
Mean ± SD (years)	9.6 ± 8.00	14.0 ± 13.98	16.6 ± 10.23	12.7 ± 11.04
Range	1.4 – 30.5	1.5 – 46.6	1.6 – 30.5	1.4 – 46.6

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; BSA = body surface area; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; QD = once daily; SD = standard deviation; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] The investigator examined all of the lesions on the subject and assigned a score ranging from 0 to 5 for thickness, coloration, and degree of scaling. Scores for thickness, erythema, and scaling were then summed and the mean of these 3 scores equaled the overall sPGA score. Fractional values were rounded to the next highest level of severity.

[b] January was used for a missing month and 01 was used for a missing day to calculate the years of history.

Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 6

18.2.4.　有効性の結果

18.2.4.1.　主要評価項目（Visit 9/Week 12/治療期終了時の PASI-75 反応率）

ITT 集団での Week 12/治療期終了時の PASI-75 反応率を Table 5 に示す。PASI-75 反応率は 20 mg BID 群（21/86 名［24.4%］）でプラセボ群（9/87 名［10.3%］）より統計学的に有意に高く（p = 0.023）、20 mg QD 群はプラセボ群と同じで（いずれも 9/87 名［10.3%］）、用量反応性がみられた。

Table 5:　Visit 9/Week 12/治療期終了時の PASI-75 反応率（ITT 集団）

Treatment A vs Treatment B	Treatment A n/N (%)	Treatment B n/N (%)	Odds Ratio A - B	95% Confidence Interval for Odds Ratio	P-value
20 mg BID vs Placebo	21/86 (24.4%)	9/87 (10.3%)	2.840	(1.22, 6.64)	0.023[a]
20 mg QD vs Placebo	9/87 (10.3%)	9/87 (10.3%)	1.000	(0.38, 2.65)	1.000[a]
Dose Response Trend Analysis	-	-	-	-	0.009[b]

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; QD = once daily; Treatment A = 20 mg BID or 20 mg QD; Treatment B = placebo.

[a] P-value was calculated using a 2-sided continuity corrected Chi-square test with Bonferroni adjustment at 0.025 level.

[b] P-value was calculated using Cochran-Armitage linear trend test. A small p-value suggests that a relationship of proportion of subjects achieving a predefined PASI endpoint to dose.

Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 8

18.2.4.2.　副次評価項目

20 mg BID 群では、Week 12 の sPGA スコア及び BSA のベースラインからの改善（減少量）はプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（sPGA スコア：それぞれ 1.3 点及び 0.7 点［$p < 0.001$］、BSA：30.8%及び 3.2%［$p < 0.001$］）。PASI スコアのベースラインからの変化率（減少率）もプラセボ群より統計学的に有意に大きく（52.1%及び 17.4%、$p < 0.001$）、PASI-50 反応率（49/86 名［57.0%］及び 20/87 名［23.0%］、$p < 0.001$）及び PASI-90 反応率（12/86 名［14.0%］及び 5/87 名［5.7%］、$p = 0.113$）はいずれもプラセボ群より高かった。これらの評価項目では治療期をとおして徐々に改善の程度が大きくなり、Week 2 又は Week 4 からプラセボ群と差が認められたが、このような効果は治験薬の最終投与後に観察追跡期に移行すると消失した。

QOL は DLQI スコア及び SF-36v2 を用いて評価した。20 mg BID 群では、DLQI スコアのベースラインからの改善（減少量）はプラセボ群より統計学的に有意に大きく、Week 4 でそれぞれ 4.9 点及び 1.4 点（$p < 0.001$）、Week 8 で 6.5 点及び 2.2 点（$p < 0.001$）、Week 12 で 7.0 点及び 2.7 点（$p < 0.001$）であった。DLQI スコアが 5 点以上変化することは患者にとって重要である。

SF-36v2 では、20 mg BID 群で、Week 12 の「社会生活機能」スコアがプラセボ群より統計学的に有意に増加（改善）し（$p = 0.047$）、「心の健康」を除く SF-36v2 のすべてのサブスケールでベースラインから改善した被験者の割合はプラセボ群より高く、「身体的側面の QOL サマリースコア」もプラセボ群より統計学的に有意に改善した（$p = 0.045$）。また、「精神的側面の QOL サマリースコア」及び「身体的側面の QOL サマリースコア」がベースラインから改善した被験者の割合もプラセボ群より高かった（精神的側面：それぞれ 48.8%及び 39.1%、身体的側面：52.3%及び 29.9%）。

20 mg QD 群では、ほとんどの副次評価項目（BSA のベースラインの変化率の平均値、sPGA の変化、PASI-50 及び PASI-90 の反応率、PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 以上を達成するまでの時間、再発までの時間）でプラセボ群と有意な差はなかった。ただし、Week 12 の PASI スコアのベースラインからの変化率（減少率）の平均値は、20 mg BID 群と同様にプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（それぞれ 30.3%及び 17.4%、$p = 0.021$）。また、治療期の DLQI のベースラインからの改善（減少量）も 20 mg BID 群と同様にプラセボ群より統計学的に有意に大きく、Week 4 でそれぞれ 3.9 点及び 1.4 点（$p = 0.002$）、Week 8 で 4.9 点及び 2.2 点（$p = 0.003$）、Week 12 で 4.8 点及び 2.7 点（$p = 0.027$）であった。Week 12 に SF-36v2 の「精神的側面の QOL サマリースコア」及び「身体的側面の QOL サマリースコア」がベースラインから改善した被験者の割合は、いずれもプラセボ群より高かった（精神的側面：それぞれ 42.5%及び 39.1%、身体的側面：37.9%及び 29.9%）。

18.2.5.　安全性の結果

18.2.5.1.　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況を Table 6 に示す。1 名以外は治験薬を 1 回以上投与された。投与日数の平均値は 3 投与群で同程度で（20 mg BID 群 79.9 日、20 mg QD 群 75.7 日、プラセボ群 76.6 日）、投与日数は 3 投与群とも多くの被験者で 84 日以上 98 日未満の範囲であった（20 mg BID 群 67 名［78.8%］、20 mg QD 群 63 名［72.4%］、プラセボ群 59 名［67.8%］）。

Table 6:　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	**20 mg BID (N=85)**	**20 mg QD (N=87)**	**Placebo (N=87)**
Duration (days)[a]			
N	85	87	87
Mean ± SD	79.9 ± 17.40	75.7 ± 21.85	76.6 ± 20.18
Range	6.0 – 92.0	3.0 – 97.0	5.0 – 99.0
Distribution of study duration			
< 7 days	1 (1.2%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)
7 to < 14 days	2 (2.4%)	0	1 (1.1%)
14 to < 28 days	0	4 (4.6%)	2 (2.3%)
28 to < 42 days	3 (3.5%)	4 (4.6%)	3 (3.4%)
42 to < 56 days	1 (1.2%)	3 (3.4%)	4 (4.6%)
56 to < 70 days	1 (1.2%)	3 (3.4%)	3 (3.4%)
70 to < 84 days	10 (11.8%)	8 (9.2%)	12 (13.8%)
84 to < 98 days	67 (78.8%)	63 (72.4%)	59 (67.8%)
98 to < 112 days	0	0	2 (2.3%)
Average daily dose (capsules/day)[b]			
N	85	87	87
Mean ± SD	1.9 ± 0.09	2.0 ± 0.17	2.0 ± 0.12
Range	1.5 – 2.0	1.0 – 2.8	1.6 – 2.8

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; QD = once daily; SD = standard deviation.
[a] Duration = last date of study medication − first date of study medication + 1
[b] Average daily dose = number of capsules taken / number of days on study medication
Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 15

18.2.5.2.　有害事象の概要

安全性解析対象集団の治療期での有害事象の発現状況の概要を Table 7 に示す。有害事象の発現割合は 20 mg BID 群 54%、20 mg QD 群 68%、プラセボ群 60%で、治験薬との関連性が否定できない有害事象及び高度の有害事象（Grade 3 又は Grade 4）の発現割合は 3 投与群で同程度であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 20 mg BID 群で 1 名（1.2%）、20 mg QD 群で 1 名（1.1%）、プラセボ群で 5 名（5.7%）に発現し、20 mg BID 群及び 20 mg QD 群ではすべて治験薬との関連性が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、20 mg BID 群（4%）で 20 mg QD 群（8%）及びプラセボ群（8%）より低かった。

Table 7:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

AE Category[a]	20 mg BID		20 mg QD		Placebo		Total	
Number of subjects	85		87		87		259	
Subjects with at least 1 AE	46	(54.1%)	59	(67.8%)	52	(59.8%)	157	(60.6%)
Subjects with at least 1 AE related to study medication	20	(23.5%)	26	(29.9%)	22	(25.3%)	68	(26.3%)
Subjects with at least 1 severe AE[b]	4	(4.7%)	5	(5.7%)	6	(6.9%)	15	(5.8%)
Subjects with at least 1 severe AE related to study medication[b]	1	(1.2%)	1	(1.1%)	2	(2.3%)	4	(1.5%)
Subjects with at least 1 SAE	1	(1.2%)	1	(1.1%)	5	(5.7%)	7	(2.7%)
Subjects with at least 1 SAE related to study medication	0		0		1	(1.1%)	1	(0.4%)
Subjects who discontinued study medication due to AE	3	(3.5%)	7	(8.0%)	7	(8.0%)	17	(6.6%)
Subjects who discontinued due to AE with suspected relationship to study medication	3	(3.5%)	3	(3.4%)	2	(2.3%)	8	(3.1%)

AE = adverse event; BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; QD = once daily; SAE = serious adverse event.
[a] A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.
[b] Includes subjects with at least one Grade 3 or higher adverse event.
Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 16

18.2.5.3.　有害事象

安全性解析対象集団の有害事象の発現割合を Table 8 に示す。多く発現した有害事象は、頭痛（20 mg BID 群 11 名［12.9%］、20 mg QD 群 16 名［18.4%］、プラセボ群 9 名［10.3%］、以下同順）、鼻咽頭炎（12 名［14.1%］、12 名［13.8%］、12 名［13.8%］）及び下痢（5 名［5.9%］、9 名［10.3%］、2 名［2.3%］）であった。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。20 mg BID 群では Grade 3 の有害事象が 3 名（3.5%、胃潰瘍、歯膿瘍及び網膜症）に、Grade 4 が 1 名（1.2%、片頭痛 NOS）に発現した。20 mg QD 群では Grade 4 の有害事象はなく、Grade 3 の事象が 5 名（5.7%、頭痛、上気道感染 NOS、乾癬性関節症増悪及びそう痒症が各 1 名、重力性浮腫及び深部静脈血栓症［観察追跡で深部静脈血栓症及びベーカー嚢腫の所見はなし］が 1 名）に発現した。プラセボ群では Grade 4 の有害事象はなく、Grade 3 の事象が 6 名（6.9%、錯感覚、乾癬増悪、そう痒症、蕁麻疹及びアルコール症が各 1 名、多汗、不眠症及びパニック発作が 1 名）に発現した。いずれの投与群でも、Grade 3 及び Grade 4 の有害事象は治験薬の投与中又は投与中止後に速やかに消失した。

注目すべき有害事象は、器官別大分類の「胃腸障害」に該当する事象（下痢、悪心及び嘔吐等）及び頭痛等であった。「胃腸障害」で多かった事象は下痢 NOS（20 mg BID 群 5 名［5.9%］、20 mg QD 群 9 名［10.3%］、プラセボ群 2 名［2.3%］、以下同順）、悪心（5 名［5.9%］、3 名［3.4%］、0 名）、嘔吐 NOS（2 名［2.4%］、2 名［2.3%］、0 名）及び上腹部痛（1 名［1.2%］、2 名［2.3%］、1 名［1.1%］）であった。

Table 8: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
Subjects with at least one adverse event	46 (54.1)	59 (67.8)	52 (59.8)	157 (60.6)
神経系障害	17 (20.0)	21 (24.1)	12 (13.8)	50 (19.3)
頭痛	11 (12.9)	16 (18.4)	9 (10.3)	36 (13.9)
錯感覚	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	5 (1.9)
片頭痛 NOS	2 (2.4)	2 (2.3)	0	4 (1.5)
浮動性めまい	0	0	3 (3.4)	3 (1.2)
灼熱感 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
手根管症候群	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
感覚減退	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
肋間神経痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
振戦	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (16.5)	14 (16.1)	15 (17.2)	43 (16.6)
鼻咽頭炎	12 (14.1)	12 (13.8)	12 (13.8)	36 (13.9)
咳嗽	3 (3.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (1.9)
気管支炎 NOS	1 (1.2)	0	3 (3.4)	4 (1.5)
咽頭炎	0	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (1.5)
呼吸困難 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
鼻出血	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
湿性咳嗽	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
喘鳴音	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
胃腸障害	16 (18.8)	18 (20.7)	8 (9.2)	42 (16.2)
下痢 NOS	5 (5.9)	9 (10.3)	2 (2.3)	16 (6.2)
悪心	5 (5.9)	3 (3.4)	0	8 (3.1)
上腹部痛	1 (1.2)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.5)
嘔吐 NOS	2 (2.4)	2 (2.3)	0	4 (1.5)
消化不良	2 (2.4)	1 (1.1)	0	3 (1.2)
腹痛 NOS	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
軟便	0	2 (2.3)	0	2 (0.8)
腹部膨満	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
下腹部痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
便秘	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
下痢増悪	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
消化不良の増悪	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
嚥下障害	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
食中毒 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
胃潰瘍	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
胃炎 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
胃腸炎 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
消化器不調	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
歯肉炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
舌痛	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
過酸症	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
口蓋障害	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
舌水疱形成	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
歯痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)

Table 8: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.4)	12 (13.8)	15 (17.2)	35 (13.5)
そう痒症	4 (4.7)	5 (5.7)	5 (5.7)	14 (5.4)
乾癬増悪	1 (1.2)	2 (2.3)	8 (9.2)	11 (4.2)
脱毛症	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.2)
挫傷	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.2)
接触性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
皮膚炎 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
紅斑	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
発疹	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
爪甲縦裂症	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
膿皮症	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
丘疹	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
皮膚灼熱感	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
皮膚落屑 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
多汗	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
全身性蕁麻疹	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
蕁麻疹 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	5 (5.9)	10 (11.5)	11 (12.6)	26 (10.0)
疲労	1 (1.2)	5 (5.7)	5 (5.7)	11 (4.2)
無力症	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
胸痛	0	0	2 (2.3)	2 (0.8)
発熱	1 (1.2)	1 (1.1)	0	2 (0.8)
悪寒	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
胸部不快感	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
薬剤離脱症候群	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
異常感	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
冷感	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)

Table 8: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
重力性浮腫	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
疼痛 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
圧痛 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
口渇	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
前庭炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	8 (9.4)	8 (9.2)	10 (11.5)	26 (10.0)
インフルエンザ	1 (1.2)	2 (2.3)	2 (2.3)	5 (1.9)
上気道感染 NOS	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.5)
単純ヘルペス	0	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.2)
せつ	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (1.2)	1 (1.1)	0	2 (0.8)
外耳炎 NOS	1 (1.2)	1 (1.1)	0	2 (0.8)
副鼻腔炎 NOS	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
急性扁桃炎 NOS	0	0	2 (2.3)	2 (0.8)
ウイルス性上気道感染 NOS	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
膿瘍 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
耳の感染症 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
歯膿瘍	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
尿路感染 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
ウイルス感染 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.6)	9 (10.3)	2 (2.3)	20 (7.7)
関節痛	2 (2.4)	3 (3.4)	0	5 (1.9)
背部痛	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	5 (1.9)
四肢痛	3 (3.5)	0	0	3 (1.2)
滑液包炎	0	2 (2.3)	0	2 (0.8)
乾癬性関節症増悪	1 (1.2)	1 (1.1)	0	2 (0.8)
殿部痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
関節腫脹	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
局所腫脹	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
筋痙縮	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
筋硬直	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
筋骨格硬直	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
乾癬性関節症	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
滑膜炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
腱炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
臨床検査	3 (3.5)	6 (6.9)	4 (4.6)	13 (5.0)
抗核因子陽性	1 (1.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	5 (1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
血中マグネシウム増加	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
体温上昇	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
肝機能検査 NOS 異常	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
妊娠反応陽性	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
血清フェリチン減少	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
体重減少	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
体重増加	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.7)	4 (4.6)	4 (4.6)	12 (4.6)
剥離 NOS	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
靭帯損傷 NOS	0	2 (2.3)	0	2 (0.8)
筋挫傷	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
節足動物刺傷	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
顔面損傷	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
関節捻挫	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
半月板障害	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
筋肉損傷 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
処置後痛	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
肋骨骨折	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
腱断裂	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
精神障害	2 (2.4)	3 (3.4)	5 (5.7)	10 (3.9)
不眠症	0	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.2)
うつ病	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
アルコール症	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
不安	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
うつ病の増悪	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
気分変動 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
パニック発作	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
血管障害	3 (3.5)	5 (5.7)	1 (1.1)	9 (3.5)
高血圧増悪	2 (2.4)	0	1 (1.1)	3 (1.2)
高血圧 NOS	0	3 (3.4)	0	3 (1.2)
深部静脈血栓症	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
ほてり NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
静脈炎 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
眼障害	1 (1.2)	0	4 (4.6)	5 (1.9)
眼瞼皮膚炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
眼の炎症 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
眼瞼浮腫	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
網膜症 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
硝子体浮遊物	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0	2 (2.3)	4 (1.5)
食欲減退 NOS	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.8)
食欲亢進 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
高コレステロール血症	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.2)
亀頭炎 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
月経障害 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
不正子宮出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
リンパ節症	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
赤血球増加症 NOS	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
耳および迷路障害	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
耳垢栓塞	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
耳閉	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
外科および内科処置	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.8)
膝関節靭帯修復	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
リハビリテーション療法	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)	20 mg QD (N=87) n (%)	Placebo (N=87) n (%)	Total (N=259) n (%)
心臓障害	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
伝導障害 NOS	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
免疫系障害	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
過敏症 NOS	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
蛋白尿	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; QD = once daily.

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 5.1). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency for the total column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.2

18.2.5.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

器官別大分類の「胃腸障害」に該当する有害事象を除き、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 3 投与群で同程度であった。「胃腸障害」の発現割合はアプレミラスト投与群でプラセボ群より高く（20 mg BID 群 11 名［12.9%］、20 mg QD 群 12 名［13.8%］、プラセボ群 1 名［1.1%］）、アプレミラスト投与群で多かったのは悪心（20 mg BID 群 5 名［5.9%］、20 mg QD 群 3 名［3.4%］、以下同順）、下痢 NOS（2 名［2.4%］、6 名［6.9%］）、消化不良（2 名［2.4%］、1 名［1.1%］）及び嘔吐 NOS（1 名［1.2%］、2 名［2.3%］）で、プラセボ群で発現したのは舌痛のみであった。

18.2.5.5.　死亡

死亡は認められなかった。

18.2.5.6.　重篤な有害事象

安全性解析対象集団での重篤な有害事象の発現割合を Table 9 に示す。重篤な有害事象は 20 mg BID 群で 1 名（1.2%、乾癬増悪）、20 mg QD 群で 1 名（1.1%、膝靭帯修復及び半月板障害）、プラセボ群で 5 名（5.7%、アルコール症、パニック発作、乾癬増悪、リハビリテーション療法及び妊娠検査陽性が各 1 名）に発現し、20 mg BID 群及び 20 mg QD 群ではいずれも治験薬との関連性が否定された。

Table 9:　重篤な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	20 mg BID (N=85) n (%)		20 mg QD (N=87) n (%)		Placebo (N=87) n (%)		Total (N=259) n (%)	
Subjects with at least 1 treatment-emergent SAE	1	(1.2%)	1	(1.1%)	5	(5.7%)	7	(2.7%)
精神障害	0		0		2	(2.3%)	2	(0.8%)
アルコール症	0		0		1	(1.1%)	1	(0.4%)
パニック発作	0		0		1	(1.1%)	1	(0.4%)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.2%)	0		1	(1.1%)	2	(0.8%)
乾癬増悪	1	(1.2%)	0		1	(1.1%)	2	(0.8%)
外科および内科処置	0		1	(1.1%)	1	(1.1%)	2	(0.8%)
膝関節靭帯修復	0		1	(1.1%)	0		1	(0.4%)
リハビリテーション療法	0		0		1	(1.1%)	1	(0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0		1	(1.1%)	0		1	(0.4%)
半月板障害	0		1	(1.1%)	0		1	(0.4%)
臨床検査	0		0		1	(1.1%)	1	(0.4%)
妊娠反応陽性	0		0		1	(1.1%)	1	(0.4%)

BID = study medication was taken at approximately the same time every day, once in the morning and once in the evening approximately 12 hours apart; QD = once daily.

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 5.1). A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

Source：PSOR-003 治験総括報告書 Table 18

18.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 名（6.6%）に発現し、このうち 8 名に発現した事象は治験薬との関連性が否定されなかった。発現割合は 20 mg BID 群で 20 mg QD 群及びプラセボ群より低かった（20 mg BID 群 3 名［3.5%］、20 mg QD 群 7 名［8.0%］、プラセボ群 7 名［8.0%］）。ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬で典型的な有害事象である下痢、悪心、嘔吐や頭痛により治験薬の投与を中止した被験者は 20 mg BID 群で 3 名中 2 名、20 mg QD 群で 7 名中 3 名で、プラセボ群ではいなかった。

18.2.5.8. 乾癬の再発及び急性増悪

Week 12 に乾癬が 25%以上悪化（PASI-125）した被験者の割合は、20 mg BID 群（1.2%）でプラセボ群（13.8%）より統計学的に有意に低かった（$p = 0.004$）。また、20 mg BID 群では、治療期及び観察追跡期をとおして急性増悪の症状が発現した被験者はいなかった。

18.2.5.9. 臨床検査

有害事象として報告された臨床的に重要な臨床検査値異常が 11 名に認められたが、これらの多くは軽度で、治験薬との関連性は否定された。

治療期終了時に抗核抗体の抗体価が改善又は悪化していた被験者数に、投与群間で差はみられなかった。

炎症性症候群のバイオマーカーパネルの変化量の平均値に、臨床的に重要な変化はみられず、炎症性症候群の自他覚症状が認められた被験者はいなかった。また、免疫パラメータに顕著な所見は認められず、アプレミラストを投与された被験者で免疫抑制関連の有害事象は発現しなかった。

18.2.5.10. バイタルサイン

治験薬との関連性が否定できないバイタルサインの異常は認められなかった。

18.2.5.11. 心電図

治験薬との関連性が否定できない臨床的に重要な心電図所見のベースラインからの変化は認められなかった。

18.3. 全体の結論

中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 20 mg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与したとき、良好な忍容性及び安全性を示した。アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与での有害事象の発現割合は、20 mg の 1 日 1 回投与に比べて高くはなかった。PASI が 50%、75%及び 90%改善した被験者の割合がアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与でプラセボより高かったことから、アプレミラストを 12 週間投与したときの臨床効果が示された。

19. 後期第 2 相試験【CC-10004-PSOR-005-E-LTE】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.2】（評価資料）

19.1. 試験の概要

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に外国で実施した後期第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-005-E-LTE】の概要を Table 1 に示す。本試験は中核試験として PSOR-005 試験、継続投与試験（28 週投与）として PSOR-005E 試験、長期継続投与試験（4 年）として PSOR-005LTE 試験として実施した。

Table 1: 後期第 2 相試験【CC-10004-PSOR-005-E-LTE】の概要

治験の標題： A phase 2B, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, efficacy and safety study of apremilast (CC-10004) in subjects with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (PSOR-005) and two extension studies (PSOR-005E & PSOR-005LTE)	
治験実施施設（実施国）： 35 施設（米国、カナダ）	
治験期間： 開始日：2008 年 9 月 24 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2011 年 7 月 21 日（最後の被験者の Week 88 終了日［カットオフ日］）	**開発 Phase：** 後期第 2 相
治験目的： 【主要目的】 中核試験（CC-10004-PSOR-005 試験）： · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量（10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を投与したときの有効性を評価する。 継続投与試験（CC-10004-PSOR-005E 試験）及び長期継続投与試験（CC-10004-PSOR-005LTE 試験）： · 中核試験及び継続投与試験（CC-10004-PSOR-005E 試験）を完了した中等症～重症の局面型乾癬患者に、アプレミラスト 3 用量（10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を最長 6 年投与したときの安全性を評価する（CC-10004-PSOR-005E 試験：28 週間、CC-10004-PSOR-005LTE 試験：最長 4 年）。 【副次目的】 中核試験（CC-10004-PSOR-005 試験）： · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量（10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を投与したときの安全性を評価する。 · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量（10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を投与したときの生活の質（QOL）に対する効果を評価する。 · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量（10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回）を投与したときの用量反応関係を、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアの減少率を用いて評価する。 · 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラストを投与したときの薬物動態を評価する。 継続投与試験（CC-10004-PSOR-005E 試験）及び長期継続投与試験（CC-10004-PSOR-005LTE 試験）： · 中核試験の治療期を完了した中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量を最長 52 週間投与したときの用量反応関係を、PASI スコアの減少率で評価する。 · 中核試験の治療期を完了した中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量を最長 6 年投与したときの有効性を評価する。	

· 中核試験の治療期を完了した中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 3 用量を最長 6 年投与したときの QOL に対する効果を評価する。

治験方法：

本試験は、中等症～重症の局面型乾癬患者を対象としてアプレミラスト 3 用量の有効性及び安全性をプラセボを対照として評価する後期第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の用量設定試験（中核試験）とその後に実施した継続投与試験及び長期継続投与試験から構成された。中核試験はスクリーニング期（最長 4 週間）、プラセボ対照期（16 週間）、実薬投与期（8 週間）及び観察追跡期（4 週間）、各継続投与試験は実薬投与期（28 週間及び 4 年間）及び観察追跡期（4 週間）で構成された。

ベースラインで適格と判断された被験者をプラセボ群、アプレミラスト 10 mg の 1 日 2 回投与（APR 10 BID 群）、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）のいずれかに 1：1：1：1 で割り付けた。Week 16 に、ベースライン時にプラセボ群であった被験者すべてをアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（プラセボ/APR 20 BID 群）又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（プラセボ/APR 30 BID 群）のいずれかに 1：1 で再割付した。Week 24（継続投与試験のベースライン）に継続投与試験に移行した被験者は、中核試験の終了時の用量を継続投与された。Week 52（長期継続投与試験のベースライン）では、継続投与試験でアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与されていた被験者はそのままの用量で継続し、アプレミラスト 10 mg を 1 日 2 回投与されていた被験者は、APR 20 BID 又は APR 30 BID のいずれかに 1：1 で割り付けた。第 3 相試験でのアプレミラストの用量を決定した時点で、すべての被験者を非盲検で当該用量に切り替え、切り替えの時期は長期継続投与試験の Month 6（第 3 相試験の用量を決定する前に Month 6 を完了していた場合はその後の来院時）とした。

安全性データは治験依頼者が継続的に監視し、独立データモニタリング委員会（DMC）で関連する安全性を評価した。DMC の開催時期は、組み入れ被験者の 20%、40%及び 80%が 24 週間の投与を完了又は中核試験を中止した時点とした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：348 名
解析時：352 名

診断及び主な組入れ基準：

【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

中核試験（Week 0～24）：

1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時に 18 歳以上の者。
3. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定を遵守できる者。
4. スクリーニングの 6 ヵ月以上前に、以下に定義する安定した慢性の局面型乾癬と診断された者。
   a. PASI スコアが 12 点以上
   b. 乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上
5. 全身療法又は光線療法が適応となる患者：全身療法歴の有無にかかわらず、乾癬のコントロールのために紫外線照射又は全身療法（例：紫外線 B 波［UVB］、ソラレン-長波長紫外線照射療法［PUVA］、メトトレキサート、シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシ尿素、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン又は承認された生物学的製剤による治療）が必要であると治験担当医師が判断した者。
6. 病歴、身体所見、12 誘導心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、免疫学的検査及び尿検査の結果に基づき、健康状態が良好であると治験担当医師が判断した者。
7. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000/mm^3（≥ 3.0×10^9/L）かつ≤ 14,000/mm^3（≤ 14×10^9/L）
   b. 血小板数 ≥ 100,000/μL（≥ 100×10^9/L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）

d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ［SGOT］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ［SGPT］）≤1.5 × 正常値上限（ULN）
e. 総ビリルビン ≤ 2 mg/dL
f. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL

8. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時（Visit 1）の尿妊娠検査が陰性である者。性的に活動的である妊娠可能な女性の場合、試験期間中は次のうち 2 種類の方法で避妊することに同意しなければならない：経口、注射又は埋め込みによるホルモン避妊法、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きバリア避妊法又はパートナーの精管切除術等。妊娠可能な女性は、治験薬投与期間中は 4 週ごとに妊娠検査を行うことに同意しなければならない。
9. 男性（精管切除術を行った男性も含む）が妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製コンドーム）を使用することに同意しなければならない。

継続投与試験（Week 24～52）：

1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定を遵守できる者。
3. 中核試験の投与期を完了し、中断することなく継続投与試験に移行することに同意した者。
4. 中核試験の Week 24（投与期の最終来院日）の評価が完了した者。
5. 引き続き臨床検査値の基準を満たしている者。満たしていない場合は、安全に試験を継続できると治験担当医師が判断した者。
6. 身体所見、12 誘導心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、免疫学的検査及び尿検査の結果に基づき、良好な健康状態が持続していると治験担当医師が判断した者。
7. 妊娠可能な女性の場合は、継続投与試験のベースライン（中核試験の Week 24［投与期の最終来院日］）の血清妊娠検査が陰性である者。また、性的に活動的である妊娠可能な女性の場合、試験期間中は次のうち 2 種類の方法で避妊することに同意しなければならない：経口、注射又は埋め込みによるホルモン避妊法、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きのバリア避妊法又はパートナーの精管切除術等。妊娠可能な女性は、試験期間中（4 週間の観察追跡期を含む）は 4 週ごとに血清妊娠検査を行うことに同意しなければならない。
8. 男性（精管切除術を行った男性も含む）が妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製コンドーム）を使用することに同意しなければならない。

長期継続投与試験（Week 52～試験終了）：

1. 試験に関連する評価及び手順の実施前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定を遵守できる者。
3. 継続投与試験の Week 28（中核試験を含めた場合は Week 52）の評価が完了した後、直ちに（継続投与試験の Week 28 と同日又は継続投与試験完了の 7 日［最終投与後 1～7 日］以内）長期継続投与試験に移行できる者。
4. 許容できる健康状態が持続していると治験担当医師が判断した者。
5. 妊娠可能な女性の場合は、長期継続投与試験のベースライン（継続投与試験の Week 28）の血清妊娠検査が陰性である者。また、性的に活動的である妊娠可能な女性の場合、試験期間中は次のうち 2 種類の方法で避妊することに同意しなければならない：経口、注射又は埋め込みによるホルモン避妊法、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きのバリア避妊法又はパートナーの精管切除術等。妊娠可能な女性は、ベースライン及び 3 ヵ月ごとに血清妊娠検査を行うことに同意しなければならない。また、妊娠可能な女性は、来院予定のない月は 1 ヵ月に 1 回来院して尿妊娠検査を行うことに同意しなければならない。
6. 男性（精管切除術を行った男性も含む）が妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製コン

ドーム）を使用することに同意しなければならない。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 治験担当医師が臨床的に重大と判断した心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患、又はその他の重大なコントロール不良の疾患の既往がある者。
2. 妊娠中又は授乳中の者。
3. スクリーニング前 3 年以内に抗酸菌（Mycobacterium tuberculosis 等、菌種は問わない）の活動性感染の既往を有し、治療成功の記録がない者。
   - スクリーニングの 3 年以上前に治療を完了したものの記録がない場合は、割付前に Celgene 社が許可しない限り組み入れは不可とした。
4. 精製ツベルクリン（PPD）皮膚検査（陽性）で M. tuberculosis の感染が確認された者。PPD 検査が陽性の者は除外した。
5. 以下により、治療不十分な M. tuberculosis 感染の既往を有すると確認された者。
   a. 診療記録に M. tuberculosis 感染に対する治療が不十分であったことが記載されている者。
   b. 本人から治療不十分な M. tuberculosis 感染の既往を有することが報告されている者。
6. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常が認められる者。
7. スクリーニング時の胸部 X 線で臨床的に重大な異常が認められる者。
8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往を有する者。
9. 先天性及び後天性の免疫不全（例：分類不能型免疫不全症）を有する者。
10. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は B 型肝炎コア抗体が陽性の者。
11. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の者。
12. 悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者（完治した皮膚の基底細胞癌を除く）。
13. 本試験への参加により許容できないリスクにさらされるか又は試験データの解釈に影響を及ぼす状態（臨床検査値異常を含む）にある者。

疾患関連アウトカム評価：
1. スクリーニング前 4 週以内に乾癬が急性増悪した者。急性増悪は、乾癬が突然悪化して処方薬による治療が必要となった場合、若しくは乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬と診断された場合と定義した。
2. 乾癬に対する治験薬の効果の評価を妨げるような皮膚状態を有する者。

治療歴：
1. 割付前 2 週間以内に局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、レチノイド又はビタミン D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、ピメクロリムス、anthralin 等）を受けた者。ただし、試験期間中に、基礎療法として弱い副腎皮質ホルモンを規定の用法・用量で顔面、腋窩部、鼠径部に使用することは可とする。頭皮乾癬を有する場合はコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、Eucerin®クリーム（本試験の標準皮膚保湿剤）は、体幹部の病変に限り使用を可とする。ただし、これらの局所療法の来院前 24 時間以内の併用は禁止する。
2. 割付前 4 週以内に乾癬に対する全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシ尿素、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン、フマル酸エステル等とするが、これらに限定しない）を受けた者。
3. 割付前 4 週以内に光線療法（UVB、PUVA）を受けた者。
4. 割付前 12 週以内にアダリムマブ、エタネルセプト、エファリズマブ又はインフリキシマブを投与された者。
5. 割付前 24 週以内にアレファセプトを投与する者。
6. 他の治験薬を割付前 4 週以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期（既知の場合）の 5 倍の期

間内（いずれか長い方）に投与された者。
7. 太陽光に長時間曝露されている者、又はタンニングブースあるいはその他の紫外線光源を使用している者。

継続投与試験（Week 24～52）：
1. 同意書への署名ができないような、重篤な内科的疾患、臨床検査値異常又は精神疾患を有する者。
2. 妊娠中又は授乳中の者。
3. 中核試験で重大な治験実施計画書違反が認められた者。
4. 継続投与試験のベースライン（中核試験の Week 24）に 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な異常が認められた者。
5. 本試験への参加により許容できないリスクにさらされるか又は試験データの解釈に影響を及ぼす状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
6. 自己免疫症候群の臨床所見（薬剤性エリテマトーデス又は薬剤性血管炎等）があると治験担当医師が判断した者。
7. 乾癬の急性増悪が認められた者。急性増悪は、乾癬が突然悪化して処方薬による治療が必要となった場合、若しくは乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬と診断された場合と定義した。
8. 乾癬性関節炎の急性増悪が認められた者。

長期継続投与試験（Week 52～試験終了）：
1. 本試験に参加できないような、重篤な内科的疾患、臨床検査値異常又は精神疾患を有する者。
2. 試験データの解釈に影響を及ぼす状態にあると治験担当医師が判断した者。

投与期間：
中核試験：プラセボ対照期（16 週間）、実薬投与期（8 週間）
継続投与試験：28 週間
長期継続投与試験：4 年間
合計：約 5 年間
ただし、本報告は被験者全員が 30 mg 投与に切り替えられた試験開始後 88 週時までのデータを示した。

評価項目：
1. 有効性
【主要評価項目】
主要評価項目は Week 16 の PASI-75（PASI スコアがベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）であった。

【副次評価項目】
- PASI-50、PASI-90 及び PASI-100 を達成した被験者の割合（それぞれ PASI-50 反応率、PASI-90 反応率及び PASI-100 反応率）
- 投与期に PASI-50、PASI-75、PASI-90 及び PASI-100 を達成するまでの時間
- PASI スコアのベースラインからの変化率の平均値
- 医師による静的全般評価（sPGA）スコアの変化（0～5 点の範囲で 1 点以上の変化）
- 乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
- Dermatology Life Quality Index（DLQI）及び Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）のベースラインからの変化量
- 観察追跡期での再発までの時間（投与期に PASI-50 以上を達成した被験者での PASI スコアの最大減少［改善］量の 50%が消失するまでの時間）

【探索的評価項目】
- Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）による爪乾癬の評価
- Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）による頭皮乾癬の評価

・ Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）による掌蹠乾癬の評価
・ そう痒 Visual analog scale（VAS）スコアによるそう痒の評価

2. 安全性
・ 有害事象
・ 死亡
・ 妊娠
・ 臨床検査
・ バイタルサイン及び体重
・ 心電図

3. 薬物動態
・ 中核試験の Week 16 及び 24 でのアプレミラストの全身曝露量
・ 濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
・ 薬物の最高血漿中濃度（C_{max}）
・ 薬物の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）

統計手法：

1. 解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団は、ランダムに割り付けられたすべての被験者と定義した。
治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダムに割り付けられて治験薬を 1 回以上投与され、PASI がベースライン及び投与開始後に 1 回以上評価され、重大な逸脱がないすべての被験者と定義した。
安全性解析対象集団は、ランダムに割り付けられて治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
Apremilast Subjects as Treated 集団は、アプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。

2. 解析方法

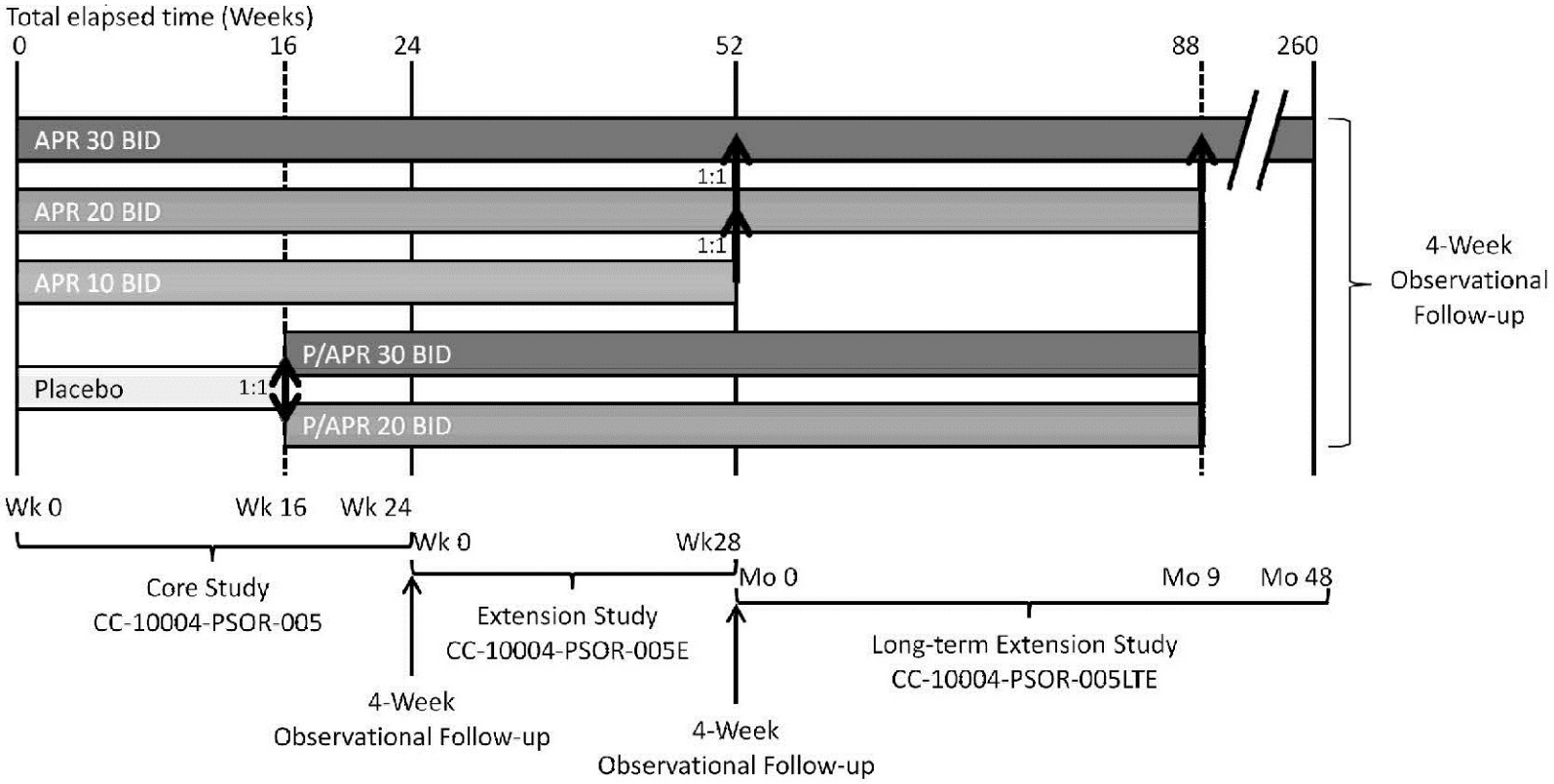
有効性では、プラセボ対照期間の解析は ITT 集団、アプレミラスト投与期間の解析は最初又は Week 16 にアプレミラストに割り付けられて継続投与試験に移行したすべての被験者を対象とした。観察追跡期は観察追跡期に移行した被験者のみを対象とした。主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率については、PP 集団を用いて補助的な解析を実施した。
群間差は、各アプレミラスト用量群（APR 10 BID 群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群）とプラセボ群の間（アプレミラスト －プラセボとして算出）のみで評価した。
主要評価項目である Week 16 に PASI-75 を達成した被験者の割合（欠測値を LOCF で補完）について、両側 χ^2 法によりプラセボ群とアプレミラストの各群を対比較により検定した。有意水準は両側 0.05 とし、有意水準を制御するため固定順検定法（fixed sequence testing procedure）で実施した。すなわち、APR 20 BID 群とプラセボの比較は APR 30 BID 群がプラセボと比較して統計学的に有意であった場合に実施し、更にこの検定が統計学的に有意であった場合のみ APR 10 BID 群とプラセボ群を比較した。また、以下の方法による感度分析を実施した。
・ PP 集団で主要な解析を実施
・ Week 16 までに中止した場合は無効として主要な解析を実施
・ Week 24 での PASI-75 達成率を主要な解析方法で実施（欠測値を LOCF で補完）

副次的評価項目では、連続変数は要約統計量を示し、連続変数による割合の検定には投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて各アプレミラスト群とプラセボ群を比較した。
sPGA では調整 ridit スコアを用いた Mantel-Haenszel 法により各アプレミラスト群とプラセボ群を比較した。質的変数はカテゴリーの頻度及び割合で示した。割合を算出する際の分母は、解析対象集団の被験者数、特定の項目ではデータがある被験者数、又は評価可能な被験者数（解析の際に評価の条件に合致している場合［すなわち、検討項目のベースラインでのスコアが条件に合致している場合］）とした。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。重症度は National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）Version 3.0 及び、治験担当医師による判断（軽度、中等度、高度）の両方で評価した。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。すべての有害事象（治療下で発現した有害事象以外の事象を含む）を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度及び治験薬との関連性別に要約した。 臨床検査値は、来院日ごとに要約統計量（平均値、中央値、最頻値、標準偏差、最小値及び最大値）を示し、正常範囲より低値、範囲内及び高値であった被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と判断された変動が認められた被験者数もあわせて示した。 バイタルサイン及び体重は、来院日ごとに要約統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を示し、正常範囲より低値、範囲内及び高値であった被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と判断された変動が認められた被験者数もあわせて示した。
治験総括報告書作成日： 2012 年 12 月 21 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



APR = apremilast; BID = twice daily; Mo = month; P = placebo; Wk = week
At Week 16, subjects originally randomized to placebo were re-randomized 1:1 to receive either APR 20 BID or APR 30 BID.
At Week 52, subjects originally randomized to APR 10 BID were re-randomized 1:1 to receive either APR 20 BID or APR 30 BID.
At Week 88, all subjects transitioned to APR 30 BID
Subjects entered the 4-week observational follow-up either a) once completing the Week 24 or Week 52 visits if they did not enter the next study, or b) after their final visit if they discontinued from the study prematurely, regardless of time point.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Figure 1

19.2. 試験成績の詳細

19.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2（中核試験）、Figure 3（継続投与試験及び長期継続投与試験）及び Table 2 に示す。

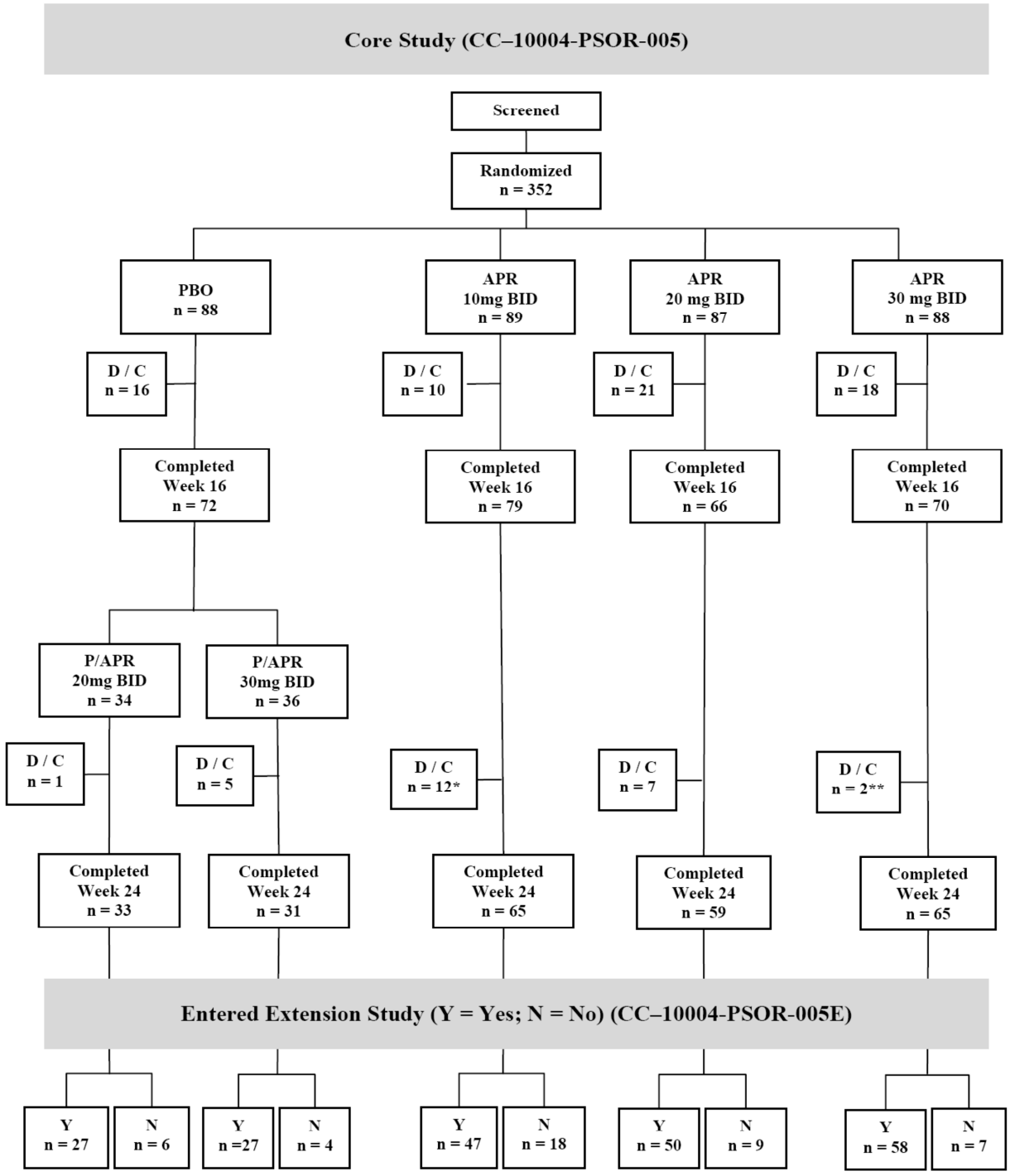
中核試験では 352 名がランダム割付され、プラセボ対照期（Week 0～16）を完了した被験者は、プラセボ群 72 名（81.8%）、APR 10 BID 群 79 名（88.8%）、APR 20 BID 群 66 名（75.9%）及び APR 30 BID 群 70 名（79.5%）であった。プラセボ対照期（Week 0～16）で最も多かった中止理由は有害事象であり、有害事象により中止した被験者は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群及び APR 10 BID 群より多かった。

中核試験の実薬投与期（Week 16～24）には 280 名が移行し、Week 24 を完了した被験者は APR 10 BID 群 65 名（84.4%）、APR 20 BID 群 59 名（89.4%）、APR 30 BID 群 65 名（97.0%）、プラセボ/APR 20 BID 群 33 名（97.1%）及びプラセボ/APR 30 BID 群 31 名（86.1%）であった。

継続投与試験（Week 24～52）には 209 名が移行し、Week 52 を完了した被験者は APR 10 BID 群 34 名（72.3%）、APR 20 BID 群 33 名（66.0%）、APR 30 BID 群 48 名（82.8%）、プラセボ /APR 20 BID 群 22 名（81.5%）及びプラセボ/APR 30 BID 群 19 名（70.4%）であった。

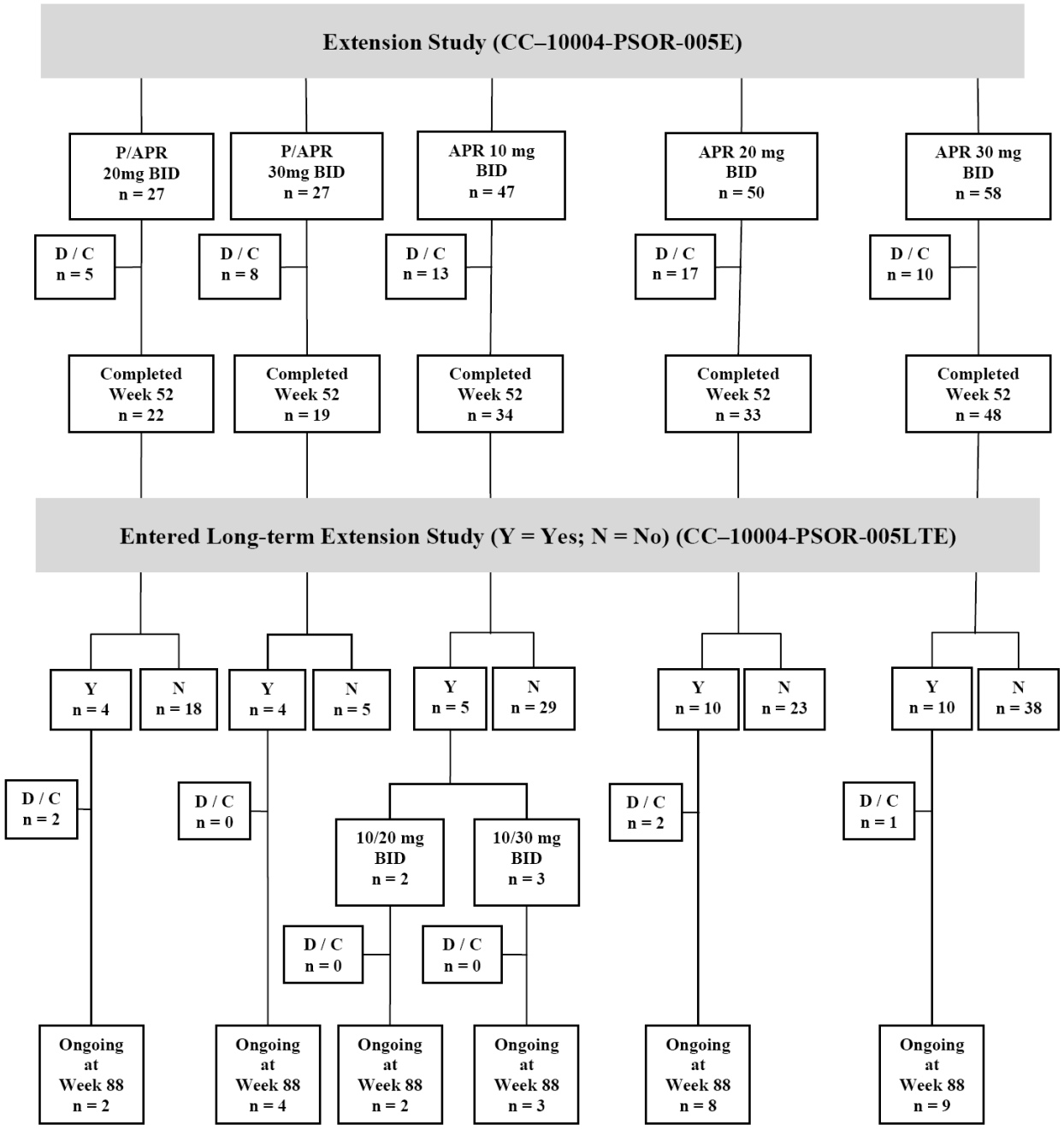
長期継続投与試験（Week 52～88）には 33 名が移行し、Week 88 を完了した又は試験継続中であった被験者は APR 20 BID 群 12 名及び APR 30 BID 群 16 名であった。ただし、長期継続投与試験での APR 20 BID 群には、Week 0 に APR 20 BID 群であった被験者、Week 0 にプラセボ群で Week 16 に APR 20 BID に再割付された被験者、Week 0 に APR 10 BID 群で Week 52 に APR 20 BID に再割付された被験者を含み、APR 30 BID 群には、Week 0 に APR 30 BID 群であった被験者、Week 0 にプラセボ群で Week 16 に APR 30 BID に再割付された被験者、Week 0 に APR 10 BID 群で Week 52 に APR 30 BID に再割付された被験者が含まれる。

Figure 2: 被験者の内訳（Week 0～24）（中核試験）



* An addition 2 subjects discontinued between Week 16 and Week 24.
**An additional 3 subjects discontinued between Week 16 and Week 24.
APR = apremilast; BID = twice daily; D/C = discontinued; P/PBO = placebo.
Reasons for discontinuation are provided in Table 2.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Figure 2

Figure 3: 被験者の内訳（Week 24～88）（継続投与試験及び長期継続投与試験）



APR = apremilast; BID = twice daily; D/C = discontinued; P = placebo.
Reasons for discontinuation are provided in Table 2 .
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Figure 3

Table 2: 被験者の内訳

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

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

Table 2:　被験者の内訳（つづき）

Week 24 – Week 52 (Extension Study; Active Treatment Period) N = 209					
	APR 10 BID n (%)	**APR 20 BID n (%)**	**APR 30 BID n (%)**	**P/APR 20 BID n (%)**	**P/APR 30 BID n (%)**
Entered the period	47	50	58	27	27
Discontinued	13 (27.7)	17 (34.0)	10 (17.2)	5 (18.5)	8 (29.6)
Adverse event	0	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)
Lack of efficacy	8 (17.0)	10 (20.0)	3 (5.2)	1 (3.7)	2 (7.4)
Withdrawal by subject	3 (6.4)	1 (2.0)	2 (3.4)	2 (7.4)	3 (11.1)
Lost to follow-up	2 (4.3)	5 (10.0)	3 (5.2)	0	1 (3.7)
Other	0	1 (2.0)	2 (3.4)	0	1 (3.7)
Completed the period	34 (72.3)	33 (66.0)	48 (82.8)	22 (81.5)	19 (70.4)
Completed the period and continued to Long-term Extension Study	5 (10.6)	10 (20.0)	10 (17.2)	4 (14.8)	4 (14.8)

Week 52 – Week 88 (Long-term Extension Study; Active Treatment Period) N = 33		
	APR 20 BID n[b]	**APR 30 BID n[c]**
Entered the period	16	17
Discontinued	4	1
Lack of efficacy	1	0
Withdrawal by subject	2	1
Lost to follow-up	1	0
Completed the period/Ongoing	12	16

APR = apremilast; BID = twice daily; P = placebo.
[a] This incidence includes two events of pregnancy.
[b] This includes subjects who were randomized to APR 20 BID at Week 0, subjects who were originally randomized to placebo but were re-randomized to APR 20 BID at Week 16, and subjects originally randomized to APR 10 BID and were re-randomized to APR 20 BID at Week 52.
[c] This includes subjects who were randomized to APR 30 BID at Week 0, subjects who were originally randomized to placebo but were re-randomized to APR 30 BID at Week 16, and subjects originally randomized to APR 10 BID and were re-randomized to APR 30 BID at Week 52.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 8

19.2.2.　解析対象集団

ITT 集団及び安全性解析対象集団はランダム割付されたすべての被験者（352 名）、PP 集団は 317 名（90.1%）であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。

19.2.3.　被験者背景

ITT 集団でのベースラインの人口統計学的特性を Table 3 に、疾患特性を Table 4 に示す。

性別では男性（62.8%）が多く、人種では被験者の 92.9%が白人であった。年齢は 18～80 歳の範囲で、平均値は 44 歳であり、被験者 91.5%は 65 歳未満であった。BMI の平均値は 31.2（標準偏差：7.07）、中央値は 30.7（範囲：16.5～63.4）で、半数以上がスクリーニング時に肥満の定義に合致した。人口統計学的特性は各投与群で同様であった。なお、プラセボ群のうち Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者の人口統計学的特性は他の投与群と同様であった。

疾患の重症度、罹病期間、病歴及び全身療法の治療歴は投与群で同様であった。乾癬の平均罹病期間は 19.0 年であった。被験者の多くに頭皮乾癬又は爪乾癬の病歴があり（それぞれ 93.8%、59.7%）、23.3%に掌蹠乾癬の病歴があった。また、21.0%に乾癬性関節炎の病歴があり、乾癬性関節炎の平均罹病期間は 8.4 年であった。352 名中 176 名には乾癬に対する全身療法の治療歴があり、そのうち 78 名はなんらかの全身療法による前治療が不成功であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.1.5.2）。

ベースラインの PASI スコアは 18.5 点（平均値）、乾癬病変の BSA は 22.0%で、sPGA スコアが 3 点（58.5%）又は 4 点（33.5%）の被験者が多かった。重症度は、頭皮乾癬を合併する被験者では中等度以上が多く、活動性の掌蹠乾癬を合併する被験者では軽度から中等度が多い傾向であった。

Table 3:　ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

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

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

Table 4:　ベースラインの疾患特性（安全性解析集団）

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

APR = apremilast; BID = twice daily; PASI = psoriasis area severity score; SD = standard deviation; sPGA = static physician global assessment.

Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 12

19.2.4.　有効性の結果

19.2.4.1.　主要評価項目（Week 16 の PASI-75 反応率）

Week 16（LOCF）の PASI-75 反応率を Table 5 に示す。Week 16（LOCF）の PASI-75 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（28.7%及び 40.9%）でプラセボ群（5.7%）より統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）、用量反応性がみられた（$p < 0.0001$）。APR 10 BID 群では統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.1846$）。

Table 5:　Week 16 の PASI-75 反応率（ITT 集団、LOCF）

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

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

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

19.2.4.2.　副次評価項目

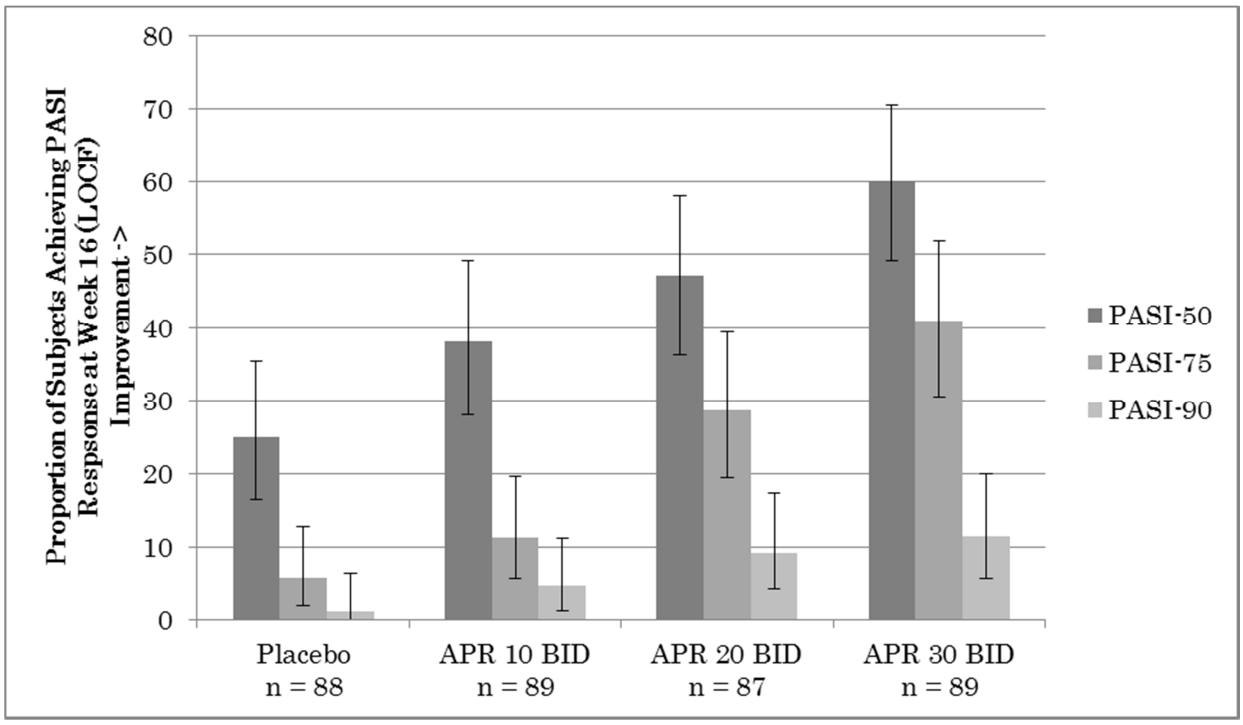
19.2.4.2.1.　PASI

PASI-50/75/90

Week 16（LOCF）の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率を Figure 4 に示す。Week 16 の PASI-50 及び PASI-90 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（PASI-50 反応率：それぞれ 47.1%、60.2%、25.0%、PASI-90 反応率：9.2%、11.4%、1.1%、いずれも $p < 0.02$）（PSOR-005 治験総括報告書 Table 19）。

Week 20 の PASI-50 及び PASI-75 反応率は、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者とプラセボ対照期からアプレミラスト群であった被験者で同程度であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 21）。Week 24～52 では、試験を継続する被験者が減少したため特定の傾向は認められなかった（PSOR-005 治験総括報告書 11.4.1.2.1 項）。

Figure 4: Week 16 の PASI-50、PASI-75 及び PASI-90 の反応率（ITT 集団、LOCF）



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

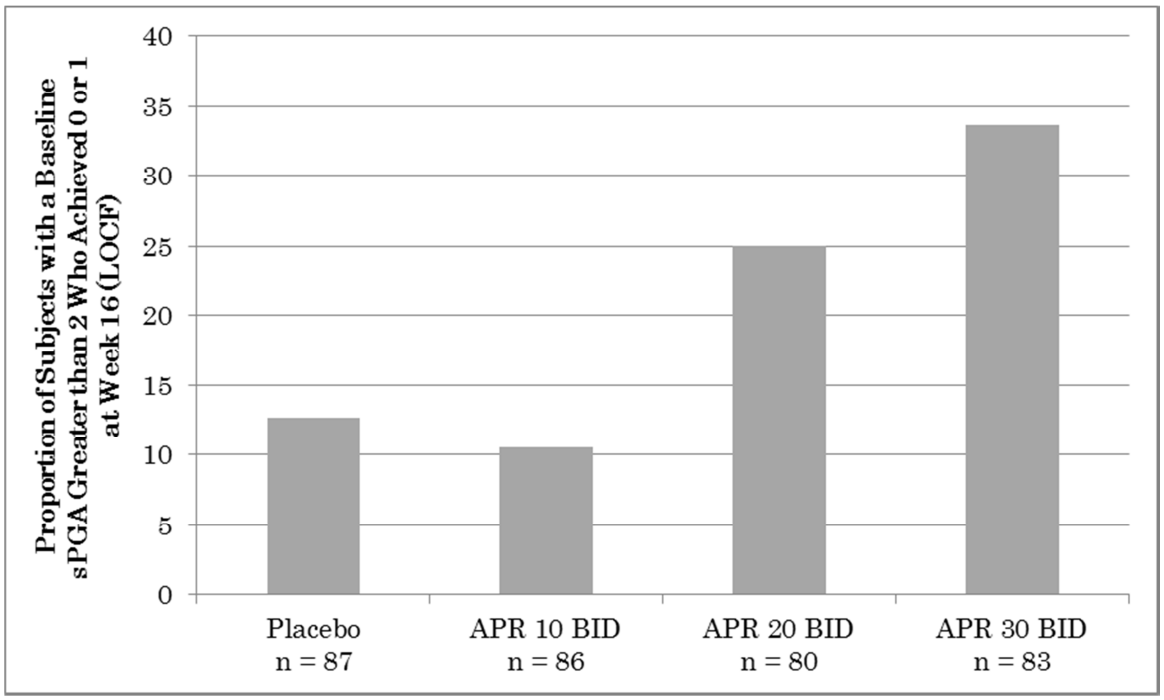
PASI スコアのベースラインからの変化率

Week 16 の PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）は、アプレミラスト群でプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（APR 10 BID 群で $p = 0.0156$、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で $p < 0.0001$）。Week 16 の変化率の最小二乗平均値はプラセボ群−20.3%、APR 10 BID 群−34.0%、APR 20 BID 群−45.4%、APR 30 BID 群−53.2%であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 22）。

19.2.4.2.2. sPGA スコア

Week 16（LOCF）に sPGA スコアが改善した（ベースラインが 3 点以上で、Week 16 に 0 点［消失］又は 1 点［ほぼ消失］になった）被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群（25.0%及び 33.7%）でプラセボ群（12.6%）より統計学的に有意に高かった（$p = 0.0402$ 及び $p = 0.0011$）。APR 10 BID 群（10.5%）ではプラセボ群との有意差は認められなかった（Figure 5 及び PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.1）。

Figure 5: Week 16 の sPGA 反応率（ベースラインの sPGA スコアが 3 以上の被験者）



APR = apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; sPGA = static physician global assessment.
Source: PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.

19.2.4.2.3. 乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの改善（減少率）は、APR 10 BID 群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（それぞれ $p = 0.0020$、$p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$）。Week 16（LOCF）の変化率の平均値（中央値）はプラセボ群−8.4%（−9.4%）、APR 10 BID 群−28.5%（−26.7%）、APR 20 BID 群−38.4%（−39.8%）、APR 30 BID 群−49.4%（−52.6%）であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.2.3）。

19.2.4.2.4. Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量

Week 16（LOCF）の DLQI 合計スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ $p < 0.0001$、$p = 0.0047$）、APR 10 BID 群では有意ではなかった（$p = 0.1322$）（PSOR-005 治験総括報告書 Table 28）。
Week 16 の変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で−1.9 点、APR 10 BID 群で−3.2 点、APR 20 BID 群で−5.9 点 APR 30 BID 群で−4.4 点であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 28）。

19.2.4.2.5. Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36v2 の精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコアのベースラインからの改善（増加量）は、APR 10 BID 群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に大きく（それぞれ $p = 0.0078$、$p = 0.0068$ 及び $p = 0.0045$）、変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群−0.6、APR 10 BID 群 2.8、APR 20 BID 群 2.9 及び APR 30 BID 群 3.0 であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 31）。

19.2.4.3. 探索的評価項目

探索的評価項目の結果は、乾癬の複数の症状に対するアプレミラストの臨床効果を支持するものであった。NAPSI、ScPGA、そう痒 VAS 及び PPPGA では、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群とプラセボ群に統計学的に有意な差が認められ、そう痒では投与 1 週間で顕著な差が認められた。

19.2.5. 安全性の結果

19.2.5.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 6（プラセボ対照期間）及び Table 7（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間では、いずれの投与群も多くの被験者が 12～16 週間投与された。APR 20 BID 群では投与初期に中止した被験者が多かったが、ほとんどは治験実施計画書違反による中止であった。Apremilast Subjects as Treated 集団（最長 88 週間）では、アプレミラストの平均投与期間はいずれの群も 30 週を超えており、同程度であった。

Table 6: 治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88
Duration (weeks)[a]				
Mean	14.1	14.8	13.3	14.2
SD	4.36	3.69	5.36	4.15
Median	16.0	16.0	16.0	16.0
Min, Max	1.0, 17.0	1.0, 16.9	0.1, 16.9	0.1, 17.3
Duration Category (weeks), n (%)[a]				
< 4	6 (6.8)	5 (5.6)	11 (12.6)	5 (5.7)
≥ 4 to < 8	5 (5.7)	2 (2.2)	6 (6.9)	3 (3.4)
≥ 8 to < 12	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	6 (6.8)
≥ 12 to < 16	27 (30.7)	22 (24.7)	18 (20.7)	23 (26.1)
≥ 16	48 (54.5)	58 (65.2)	51 (58.6)	51 (58.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of investigational product and the date of the last dose of investigational product in the period, inclusive.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 35

Table 7: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 121	APR 30 BID N = 124
Duration (weeks)[a]			
Mean	34.8	33.7	36.6
SD	20.41	23.39	23.81
Median	29.6	32.6	34.0
Min, Max	1.0, 90.6	0.1, 92.3	0.1, 91.1
Duration Category (weeks), n (%)[a]			
< 4	5 (5.6)	11 (9.1)	7 (5.6)
≥ 4 to < 13	4 (4.5)	17 (14.0)	18 (14.5)
≥ 13 to < 26	33 (37.1)	20 (16.5)	21 (16.9)
≥ 26 to < 39	11 (12.4)	29 (24.0)	22 (17.7)
≥ 39 to < 52	22 (24.7)	29 (24.0)	34 (27.4)
≥ 52 to < 65	9 (10.1)	3 (2.5)	8 (6.5)
≥ 65 to < 78	0	3 (2.5)	4 (3.2)
≥ 78	5 (5.6)	9 (7.4)	10 (8.1)

APR = apremilast; BID = twice daily; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of apremilast and the date of the last dose of apremilast, inclusive.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 36

19.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 8（プラセボ対照期間）及び Table 9（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合は、APR 10 BID 群はプラセボ群と同程度で、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群で徐々に高くなった。治験薬との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も同様であった。全有害事象の 96%は軽度又は中等度で、重篤な有害事象は少なかった（全体で 2.6%）。死亡例はプラセボ群の 1 名（突然死）のみであった。

アプレミラスト投与期間では、有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は用量反応性がみられた。重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の EAIR には用量反応性はみられなかったが、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で APR 10 BID 群より高かった。

なお、プラセボ対照期間中に APR 30 BID 群の 2 名が妊娠した。妊娠は有害事象ではないが重篤な有害事象の報告書を用いて報告されて臨床データベースに記録されたため、有害事象及び重篤な有害事象の集計及び一覧に含まれている。

Table 8:　有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

AE Category[a]	Number (%) of Subjects				
	Placebo N = 88	APR 10 BID N = 89	APR 20 BID N = 87	APR 30 BID N = 88	Total N = 352
Any TEAE	57 (64.8)	59 (66.3)	67 (77.0)	72 (81.8)	255 (72.4)
Any drug-related TEAE	11 (12.5)	20 (22.5)	23 (26.4)	32 (36.4)	86 (24.4)
Any severe TEAE[b]	3 (3.4)	1 (1.1)	5 (5.7)	5 (5.7)	14 (4.0)
Any serious TEAE	2 (2.3)	0	3 (3.4)	4 (4.5)	9 (2.6)
Any serious drug-related TEAE	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to drug interruption	4 (4.5)	3 (3.4)	3 (3.4)	6 (6.8)	16 (4.5)
Any TEAE leading to drug withdrawal	5 (5.7)	2 (2.2)	8 (9.2)	12 (13.6)[c]	27 (7.7)
Any TEAE leading to death	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.
[b] NCI CTCAE Grade ≥ 3 or as designated by the Investigator.
[c] This number includes two subjects for whom pregnancy was listed as the reason for discontinuation. Pregnancy is not considered a TEAE.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 37

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

AE Category[a]	Subject Incidence and Exposure-adjusted Incidence n (%) [EAIR/100SY]			
	APR 10 BID N = 89 SY = 59.3	APR 20 BID N = 121 SY = 78.2	APR 30 BID N = 124 SY = 86.9	Total N = 334 SY = 224.4
Any TEAE	67 (75.3) [364.2]	97 (80.2) [464.9]	110 (88.7) [510.5]	274 (82.0) [450.6]
Any drug-related TEAE	23 (25.8) [52.6]	31 (25.6) [55.1]	45 (36.3) [75.4]	99 (29.6) [62.0]
Any severe TEAE[b]	3 (3.4) [5.1]	9 (7.4) [12.2]	13 (10.5) [15.7]	25 (7.5) [11.6]
Any serious TEAE	1 (1.1) [1.7]	8 (6.6) [10.4]	6 (4.8) [6.9]	15 (4.5) [6.7]
Any serious drug-related TEAE	0	1 (0.8) [1.3]	0	1 (0.3) [0.4]
Any TEAE leading to drug interruption	3 (3.4) [5.1]	11 (9.1) [14.7]	9 (7.3) [11.0]	23 (6.9) [10.7]
Any TEAE leading to drug withdrawal	5 (5.6) [8.5]	11 (9.1) [14.2]	15 (12.1) [17.4][c]	31 (9.3) [13.9]
Any TEAE leading to death	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; SY = subject years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
EAIR/100 SY is defined as 100 times the number of subjects reporting the event divided by the subject-years up to the first event start date for subjects reporting the event.
[a] A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.
[b] Grade ≥ 3.
[c] This number includes two subjects for whom pregnancy was listed as the reason for discontinuation. Pregnancy is not considered a TEAE.
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 38

19.2.5.3.　有害事象

有害事象の発現割合を Table 10（プラセボ対照期間）及び Table 11（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間に発現割合が高かった有害事象は、悪心（プラセボ群 8.0%、APR 10 BID 群 11.2%、APR 20 BID 群 14.9%、APR 30 BID 群 19.3%、以下同順）及び下痢（4.5%、6.7%、6.9%、13.6%）等の胃腸障害、並びに緊張性頭痛（8.0%、3.4%、2.3%、15.9%）及び頭痛（5.7%、5.6%、9.2%、8.0%）等の神経系障害であった。上述の事象（頭痛を除く）の発現割合は、APR 30 BID 群で最も高かった。また、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重症度別の発現割合は投与群間で同様であった。高度の事象は全体で 352 名中 14 名に発現し、複数の被験者に発現した高度の事象はなかった。アプレミラスト群では高度の事象は 11 名に発現し、投与群ごとの内訳は、APR 10 BID 群 1 名（低カリウム血症）、APR 20 BID 群 5 名（胃腸炎、蜂巣炎、失神、腎結石症、造影剤反応）、APR 30 BID 群 5 名（前立腺癌、頭痛、痙攣、心筋梗塞、関節脱臼）であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.1.3）。

アプレミラスト投与期間でも多く発現した有害事象はプラセボ対照期間と同じ事象であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現割合はアプレミラストの用量増加に伴い高くなった（APR 10 BID 群 3.4%、APR 20 BID 群 7.4%、APR 30 BID 群 10.5%）。発現時期別にみると、多く発現した胃腸障害の発現割合は投与 8 週間以内の発現が多く、投与後 1 週以内及び 1 週後～2 週後の発現割合は、APR 10 BID 群が 7.9%、9.1%、APR 20 BID 群が 14.0%、8.6%、APR 30 BID 群が 22.6%、15.7%であった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.11.1.1～14.3.1.11.3.1）。

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
Any TEAE	57 (64.8)	59 (66.3)	67 (77.0)	72 (81.8)	255 (72.4)
感染症および寄生虫症	29 (33.0)	29 (32.6)	36 (41.4)	42 (47.7)	136 (38.6)
上気道感染	4 (4.5)	9 (10.1)	11 (12.6)	14 (15.9)	38 (10.8)
ウイルス性上気道感染	8 (9.1)	2 (2.2)	8 (9.2)	7 (8.0)	25 (7.1)
鼻咽頭炎	7 (8.0)	8 (9.0)	7 (8.0)	5 (5.7)	27 (7.7)
胃腸炎	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (4.6)	5 (5.7)	13 (3.7)
副鼻腔炎	2 (2.3)	3 (3.4)	0	3 (3.4)	8 (2.3)
尿路感染	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	7 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
鼻炎	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
気管支炎	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	6 (1.7)
咽頭炎	0	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (2.0)
毛包炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
インフルエンザ	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
歯膿瘍	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
膀胱炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
限局性感染	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
口腔真菌感染	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
中耳炎	2 (2.3)	0	2 (2.3)	0	4 (1.1)
口腔ヘルペス	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)
歯感染	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (0.9)
蜂巣炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.6)
膿痂疹	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
ウイルス感染	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
顎膿瘍	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
せつ	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
癜風	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
扁桃炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
ウイルス性気管支炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
耳感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
爪囲炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.2)	0	2 (2.3)	4 (1.1)
メラノサイト性母斑	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
前立腺癌	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
アクロコルドン	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
脂漏性角化症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	4 (4.5)	2 (2.2)	3 (3.4)	2 (2.3)	11 (3.1)
リンパ節症	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	7 (2.0)
好酸球増加症	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
貧血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
リンパ節炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	2 (2.2)	2 (2.3)	0	4 (1.1)
過敏症	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)
季節性アレルギー	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.6)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
代謝および栄養障害	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (3.4)	7 (8.0)	13 (3.7)
食欲減退	1 (1.1)	0	0	3 (3.4)	4 (1.1)
高コレステロール血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
痛風	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
2 型糖尿病	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
高インスリン血症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
高脂血症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
高血糖	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
精神障害	0	6 (6.7)	3 (3.4)	5 (5.7)	14 (4.0)
不眠症	0	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (1.7)
パニック発作	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
異常な夢	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
神経過敏	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
ストレス	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
不安	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
無感情	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
気分変調性障害	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
神経系障害	11 (12.5)	14 (15.7)	13 (14.9)	25 (28.4)	63 (17.9)
緊張性頭痛	7 (8.0)	3 (3.4)	2 (2.3)	14 (15.9)	26 (7.4)
頭痛	5 (5.7)	5 (5.6)	8 (9.2)	7 (8.0)	25 (7.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.1)	0	3 (3.4)	4 (1.1)
片頭痛	1 (1.1)	2 (2.2)	0	2 (2.3)	5 (1.4)
浮動性めまい	2 (2.3)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	4 (1.1)
痙攣	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
傾眠	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
失神	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (0.9)
振動覚亢進	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
異常感覚	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
嗜眠	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
失神寸前の状態	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
眼障害	2 (2.3)	2 (2.2)	3 (3.4)	0	7 (2.0)
結膜炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (0.9)
眼瞼痙攣	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
霰粒腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
霧視	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
視力低下	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	2 (2.3)	1 (1.1)	0	5 (5.7)	8 (2.3)
回転性めまい	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
耳痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
耳不快感	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
耳鳴	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
心臓障害	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.5)	9 (2.6)
動悸	2 (2.3)	0	0	2 (2.3)	4 (1.1)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
心筋梗塞	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
洞性徐脈	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
頻脈	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.6)
第一度房室ブロック	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
血管障害	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	3 (0.9)
血腫	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
高血圧	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
収縮期高血圧	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.0)	5 (5.6)	1 (1.1)	8 (9.1)	21 (6.0)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.1)
咳嗽	2 (2.3)	1 (1.1)	0	2 (2.3)	5 (1.4)
鼻閉	1 (1.1)	0	0	2 (2.3)	3 (0.9)
鼻出血	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)
鼻茸	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
喘鳴	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.6)
鼻漏	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
喘息	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	16 (18.2)	19 (21.3)	22 (25.3)	35 (39.8)	92 (26.1)
悪心	7 (8.0)	10 (11.2)	13 (14.9)	17 (19.3)	47 (13.4)
下痢	4 (4.5)	6 (6.7)	6 (6.9)	12 (13.6)	28 (8.0)
消化不良	2 (2.3)	1 (1.1)	5 (5.7)	4 (4.5)	12 (3.4)
嘔吐	1 (1.1)	0	3 (3.4)	4 (4.5)	8 (2.3)
上腹部痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	5 (1.4)
腹部膨満	1 (1.1)	0	0	2 (2.3)	3 (0.9)
歯痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.1)
便秘	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (1.4)
鼓腸	2 (2.3)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.1)
腹部不快感	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0	3 (0.9)
腹痛	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	3 (0.9)
小腸炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
唾液腺結石	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
齲歯	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
嚥下障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
胃腸音異常	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.1)	4 (4.5)	7 (8.0)	4 (4.5)	23 (6.5)
接触性皮膚炎	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
寝汗	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
炎症後色素沈着変化	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
乾癬	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0	4 (1.1)
そう痒症	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.6)
ざ瘡	2 (2.3)	0	1 (1.1)	0	3 (0.9)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
酒さ	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
紫斑	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
脱毛症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
薬疹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
斑状出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
湿疹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
乾癬性紅皮症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚灼熱感	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.2)	5 (5.6)	13 (14.9)	9 (10.2)	36 (10.2)
筋肉痛	0	0	3 (3.4)	2 (2.3)	5 (1.4)
腱炎	0	0	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (0.9)
関節痛	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	6 (1.7)
頚部痛	2 (2.3)	0	2 (2.3)	1 (1.1)	5 (1.4)
四肢痛	6 (6.8)	0	0	1 (1.1)	7 (2.0)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
変形性関節症	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
変形性脊椎症	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
関節滲出液	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)
関節硬直	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)
関節腫脹	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	4 (1.1)
関節炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.6)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
側腹部痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
骨痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
乾癬性関節症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	7 (2.0)
蛋白尿	2 (2.3)	0	0	1 (1.1)	3 (0.9)
糖尿	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
腎結石症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
夜間頻尿	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
排尿困難	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
血尿	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
妊娠	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (0.9)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
乳房圧痛	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
乳房痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
トゥレット病	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.1)	5 (5.6)	3 (3.4)	8 (9.1)	24 (6.8)
疲労	3 (3.4)	2 (2.2)	0	4 (4.5)	9 (2.6)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)
発熱	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
疼痛	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	5 (1.4)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.6)
熱感	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
温度変化不耐症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
無力症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
突然死	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
臨床検査	6 (6.8)	6 (6.7)	10 (11.5)	11 (12.5)	33 (9.4)
血沈検査	0	0	3 (3.4)	4 (4.5)	7 (2.0)
尿中白血球陽性	1 (1.1)	0	0	2 (2.3)	3 (0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (1.1)
尿中蛋白陽性	2 (2.3)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	4 (1.1)
心雑音	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
肝機能検査異常	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
体重減少	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (0.9)
C-反応性蛋白増加	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
血中フィブリノゲン増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
血中カリウム増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
CD8 リンパ球減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
ヘマトクリット増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
ヘモグロビン増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
好中球数減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
赤血球数増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
心電図 QT 延長	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
心拍数増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
凝固時間延長	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (6.8)	9 (10.1)	10 (11.5)	7 (8.0)	32 (9.1)
擦過傷	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.4)	7 (2.0)
外傷後疼痛	0	0	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (1.1)
第 1 度熱傷	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
関節脱臼	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
口唇損傷	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
爪損傷	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
交通事故	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
肉離れ	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)	0	5 (1.4)
サンバーン	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)
節足動物咬傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
造影剤反応	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
挫傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
四肢損傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
熱傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
外傷性血腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
創傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
関節捻挫	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.6)
背部損傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.6)
体内異物	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
裂傷	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
むち打ち損傷	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
手首関節骨折	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
関節損傷	2 (2.3)	0	0	0	2 (0.6)
頭部損傷	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
骨格損傷	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term. 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 for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.

Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).

The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID, 10 mg BID, and placebo groups, if applicable).

Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
Any TEAE	67 (75.3)	364.2	97 (80.2)	464.9	110 (88.7)	510.5	274 (82.0)	450.6
感染症および寄生虫症	41 (46.1)	108.5	59 (48.8)	130.5	71 (57.3)	150.9	171 (51.2)	131.5
上気道感染	14 (15.7)	26.9	19 (15.7)	27.9	24 (19.4)	32.5	57 (17.1)	29.4
鼻咽頭炎	10 (11.2)	18.3	9 (7.4)	12.5	13 (10.5)	15.8	32 (9.6)	15.3
ウイルス性上気道感染	7 (7.9)	12.2	13 (10.7)	17.9	12 (9.7)	15.1	32 (9.6)	15.3
胃腸炎	4 (4.5)	6.9	7 (5.8)	9.3	7 (5.6)	8.3	18 (5.4)	8.3
副鼻腔炎	5 (5.6)	8.6	3 (2.5)	3.9	6 (4.8)	7.1	14 (4.2)	6.4
インフルエンザ	0	0.0	4 (3.3)	5.2	5 (4.0)	5.9	9 (2.7)	4.1
尿路感染	2 (2.2)	3.4	3 (2.5)	3.9	4 (3.2)	4.8	9 (2.7)	4.1
鼻炎	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	4 (3.2)	4.7	6 (1.8)	2.7
歯膿瘍	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	3.9	3 (2.4)	3.5	7 (2.1)	3.2
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	0	0.0	3 (2.4)	3.5	3 (0.9)	1.3
咽頭炎	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	3.9	2 (1.6)	2.3	6 (1.8)	2.7
毛包炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	2 (1.6)	2.3	3 (0.9)	1.3
限局性感染	1 (1.1)	1.7	0	0.0	2 (1.6)	2.3	3 (0.9)	1.3
気管支炎	2 (2.2)	3.4	4 (3.3)	5.3	1 (0.8)	1.2	7 (2.1)	3.2
口腔ヘルペス	1 (1.1)	1.7	4 (3.3)	5.3	1 (0.8)	1.2	6 (1.8)	2.7
せつ	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	1 (0.8)	1.2	4 (1.2)	1.8
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	1 (0.8)	1.2	4 (1.2)	1.8
外耳炎	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
膀胱炎	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
麦粒腫	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
外陰腟真菌感染	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
細菌性結膜炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
眼感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
陰部ヘルペス	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
リンパ節感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
爪真菌症	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
口腔真菌感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
股部白癬	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
ウイルス感染	2 (2.2)	3.4	5 (4.1)	6.5	0	0.0	7 (2.1)	3.1
中耳炎	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
細菌性膣炎	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
蜂巣炎	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
歯感染	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
細菌尿	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
憩室炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
膿痂疹	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
爪囲炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
肺炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
足部白癬	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
顎膿瘍	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
乳房蜂巣炎	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
H1N1 インフルエンザ	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
口腔カンジダ症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
癜風	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
扁桃炎	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (4.5)	7.1	3 (2.5)	4.0	7 (5.6)	8.3	14 (4.2)	6.5
皮膚乳頭腫	1 (1.1)	1.7	0	0.0	3 (2.4)	3.5	4 (1.2)	1.8
前立腺癌	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
メラノサイト性母斑	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.4
アクロコルドン	2 (2.2)	3.4	0	0.0	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
脂漏性角化症	2 (2.2)	3.5	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.4
血管腫	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血液およびリンパ系障害	4 (4.5)	6.8	4 (3.3)	5.3	4 (3.2)	4.7	12 (3.6)	5.5
リンパ節症	4 (4.5)	6.8	3 (2.5)	4.0	2 (1.6)	2.3	9 (2.7)	4.1
貧血	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
好酸球増加症	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
免疫系障害	3 (3.4)	5.2	2 (1.7)	2.6	1 (0.8)	1.2	6 (1.8)	2.7
化学物質アレルギー	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
過敏症	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
季節性アレルギー	2 (2.2)	3.4	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.9
アナフィラキシー反応	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
内分泌障害	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
甲状腺腫	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
代謝および栄養障害	4 (4.5)	6.9	5 (4.1)	6.7	13 (10.5)	15.9	22 (6.6)	10.3
食欲減退	0	0.0	0	0.0	4 (3.2)	4.7	4 (1.2)	1.8
糖尿病	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	5 (1.5)	2.2
痛風	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
高コレステロール血症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
高血糖	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
低カリウム血症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
2 型糖尿病	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
高脂血症	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9
高インスリン血症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
精神障害	7 (7.9)	12.7	9 (7.4)	12.1	10 (8.1)	12.2	26 (7.8)	12.3
不眠症	4 (4.5)	7.1	1 (0.8)	1.3	3 (2.4)	3.5	8 (2.4)	3.6
不安	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	3.9	2 (1.6)	2.3	6 (1.8)	2.7
パニック発作	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
ストレス	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
異常な夢	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
錯乱状態	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
神経過敏	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
うつ病	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
リビドー減退	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
無感情	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
気分変調性障害	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
神経系障害	16 (18.0)	30.8	25 (20.7)	38.6	35 (28.2)	51.1	76 (22.8)	41.1
緊張性頭痛	4 (4.5)	6.9	4 (3.3)	5.2	18 (14.5)	23.8	26 (7.8)	12.4
頭痛	7 (7.9)	12.7	13 (10.7)	18.8	11 (8.9)	13.4	31 (9.3)	15.0
片頭痛	2 (2.2)	3.4	2 (1.7)	2.6	5 (4.0)	5.9	9 (2.7)	4.1
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1)	1.7	0	0.0	3 (2.4)	3.6	4 (1.2)	1.8
浮動性めまい	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	5 (1.5)	2.2
失神	0	0.0	2 (1.7)	2.6	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
平衡障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
痙攣	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
記憶障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
傾眠	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
錯感覚	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	0	0.0	3 (0.9)	1.3
手根管症候群	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
坐骨神経痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
振動覚亢進	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
異常感覚	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
嗜眠	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
眼障害	3 (3.4)	5.1	3 (2.5)	4.0	2 (1.6)	2.3	8 (2.4)	3.6
網膜色素沈着	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
硝子体浮遊物	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
結膜炎	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
眼瞼痙攣	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
霰粒腫	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
霧視	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
耳および迷路障害	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	6 (4.8)	7.1	9 (2.7)	4.1
回転性めまい	0	0.0	1 (0.8)	1.3	3 (2.4)	3.5	4 (1.2)	1.8
耳痛	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
耳不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
頭位性回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
耳垢栓塞	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
心臓障害	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	3.9	6 (4.8)	7.1	10 (3.0)	4.5
動悸	0	0.0	0	0.0	3 (2.4)	3.5	3 (0.9)	1.3
頻脈	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
大動脈弁閉鎖不全症	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
心室性期外収縮	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
狭心症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
洞性徐脈	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血管障害	2 (2.2)	3.4	2 (1.7)	2.6	5 (4.0)	5.8	9 (2.7)	4.1
高血圧	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	3 (2.4)	3.5	6 (1.8)	2.7

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
大動脈瘤	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
本態性高血圧症	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
血腫	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.0)	14.3	10 (8.3)	13.7	17 (13.7)	21.9	35 (10.5)	17.0
咳嗽	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	4.0	5 (4.0)	5.9	9 (2.7)	4.1
口腔咽頭痛	2 (2.2)	3.4	2 (1.7)	2.6	4 (3.2)	4.6	8 (2.4)	3.6
副鼻腔うっ血	2 (2.2)	3.4	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	6 (1.8)	2.7
鼻閉	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	5 (1.5)	2.3
気道うっ血	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
喘息	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
鼻出血	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
鼻茸	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
咽頭浮腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
喘鳴	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.4
気管支痙攣	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
アレルギー性鼻炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
鼻漏	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
胃腸障害	25 (28.1)	56.1	36 (29.8)	64.2	52 (41.9)	89.1	113 (33.8)	71.1
悪心	12 (13.5)	23.6	20 (16.5)	29.8	28 (22.6)	38.3	60 (18.0)	31.4
下痢	7 (7.9)	12.7	9 (7.4)	12.7	16 (12.9)	20.8	32 (9.6)	15.8
消化不良	1 (1.1)	1.7	6 (5.0)	8.2	8 (6.5)	9.6	15 (4.5)	7.0
嘔吐	1 (1.1)	1.7	8 (6.6)	10.7	5 (4.0)	5.9	14 (4.2)	6.4
上腹部痛	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	3 (2.4)	3.5	5 (1.5)	2.3
歯痛	2 (2.2)	3.4	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.4	6 (1.8)	2.7
便秘	0	0.0	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	4 (1.2)	1.8
腹部不快感	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	2 (1.6)	2.3	4 (1.2)	1.8

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
鼓腸	0	0.0	1 (0.8)	1.3	2 (1.6)	2.3	3 (0.9)	1.3
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
胃食道逆流性疾患	2 (2.2)	3.4	3 (2.5)	3.9	1 (0.8)	1.2	6 (1.8)	2.7
舌痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
歯状態不良	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
腹痛	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
齲歯	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9
小腸炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
過敏性腸症候群	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
口腔内痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
膵炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
唾液腺結石	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
胃潰瘍	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
皮膚および皮下組織障害	10 (11.2)	18.2	14 (11.6)	19.0	13 (10.5)	16.4	37 (11.1)	17.8
乾癬	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	3.8	2 (1.6)	2.3	6 (1.8)	2.7
接触性皮膚炎	0	0.0	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	4 (1.2)	1.8
そう痒症	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	2 (1.6)	2.3	4 (1.2)	1.8
ざ瘡	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	1 (0.8)	1.2	4 (1.2)	1.8
丘疹性皮疹	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
皮膚嚢腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
紅斑	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
過角化	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
寝汗	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
丘疹	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
炎症後色素沈着変化	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
アレルギー性そう痒症	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
そう痒性皮疹	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
薬疹	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
湿疹	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
多汗症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
掌蹠角化症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
発疹	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
酒さ	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
脂漏性皮膚炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
日光性角化症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
皮膚炎	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
皮膚乾燥	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
斑状出血	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
不全角化	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
紫斑	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
顔面腫脹	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	12 (13.5)	21.7	24 (19.8)	37.1	24 (19.4)	32.4	60 (18.0)	30.9
関節痛	3 (3.4)	5.1	6 (5.0)	7.9	5 (4.0)	5.9	14 (4.2)	6.4
背部痛	3 (3.4)	5.2	3 (2.5)	3.9	5 (4.0)	5.9	11 (3.3)	5.0
筋骨格痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	3 (2.4)	3.5	4 (1.2)	1.8
筋肉痛	1 (1.1)	1.7	6 (5.0)	8.1	2 (1.6)	2.4	9 (2.7)	4.1
腱炎	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	2 (1.6)	2.3	5 (1.5)	2.3
筋骨格硬直	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
頚部痛	0	0.0	3 (2.5)	3.9	1 (0.8)	1.2	4 (1.2)	1.8
筋骨格不快感	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
変形性関節症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
四肢痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
顎関節症候群	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
側腹部痛	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
滑液包炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
足変形	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
頚部腫瘤	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
肩回旋筋腱板症候群	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
変形性脊椎症	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
関節炎	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	0	0.0	3 (0.9)	1.3
関節滲出液	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
関節硬直	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
筋骨格系胸痛	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
関節腫脹	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
コンパートメント症候群	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
関節摩擦音	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋肉内出血	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
腎および尿路障害	1 (1.1)	1.7	5 (4.1)	6.7	7 (5.6)	8.3	13 (3.9)	6.0
血尿	0	0.0	1 (0.8)	1.3	2 (1.6)	2.3	3 (0.9)	1.3
糖尿	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
蛋白尿	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
間質性膀胱炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
白血球尿	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
膿尿	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
腎臓痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
腎結石症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
夜間頻尿	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
頻尿	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
排尿困難	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
妊娠	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
生殖系および乳房障害	0	0.0	6 (5.0)	8.1	2 (1.6)	2.3	8 (2.4)	3.6
乳頭痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
月経困難症	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
勃起不全	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
乳房圧痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
精巣上体炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.0)	14.8	7 (5.8)	9.3	14 (11.3)	17.6	29 (8.7)	13.9
疲労	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	4 (3.2)	4.8	7 (2.1)	3.2
末梢性浮腫	3 (3.4)	5.2	3 (2.5)	3.9	3 (2.4)	3.5	9 (2.7)	4.1
疼痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
発熱	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.4	2 (0.6)	0.9
悪寒	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
倦怠感	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
非心臓性胸痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
インフルエンザ様疾患	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
無力症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
熱感	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
温度変化不耐症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
乾燥症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
臨床検査	9 (10.1)	16.6	15 (12.4)	21.4	22 (17.7)	29.2	46 (13.8)	23.0
血沈亢進	0	0.0	4 (3.3)	5.2	6 (4.8)	7.1	10 (3.0)	4.5
体重減少	0	0.0	2 (1.7)	2.6	3 (2.4)	3.5	5 (1.5)	2.3
尿中白血球陽性	1 (1.1)	1.7	0	0.0	3 (2.4)	3.5	4 (1.2)	1.8

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
肝機能検査異常	1 (1.1)	1.7	0	0.0	2 (1.6)	2.3	3 (0.9)	1.3
血中インスリン増加	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)	3.4	4 (3.3)	5.2	1 (0.8)	1.2	7 (2.1)	3.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)	3.4	3 (2.5)	3.9	1 (0.8)	1.2	6 (1.8)	2.7
心雑音	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
細菌検査	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
血中コレステロール増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
心電図異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
尿中赤血球	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
体重増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
C-反応性蛋白増加	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.2)	3.4	1 (0.8)	1.3	0	0.0	3 (0.9)	1.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9
血中クレアチニン増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血中フィブリノゲン増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血中ホモシステイン増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血中カリウム増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
CD8 リンパ球減少	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
ヘマトクリット増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
ヘモグロビン増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
好中球数減少	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
血小板数減少	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
赤血球数増加	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
白血球数減少	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血中トリグリセリド増加	2 (2.2)	3.4	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.9
心電図 QT 延長	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
心拍数増加	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
傷害、中毒および処置合併症	18 (20.2)	35.3	26 (21.5)	39.7	24 (19.4)	29.8	68 (20.4)	34.5
肉離れ	5 (5.6)	9.0	5 (4.1)	6.6	7 (5.6)	8.2	17 (5.1)	7.8
外傷後疼痛	0	0.0	4 (3.3)	5.3	4 (3.2)	4.7	8 (2.4)	3.6
擦過傷	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	4.0	3 (2.4)	3.5	7 (2.1)	3.2
四肢損傷	0	0.0	2 (1.7)	2.6	3 (2.4)	3.5	5 (1.5)	2.2
挫傷	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	3.9	2 (1.6)	2.3	6 (1.8)	2.7
処置による疼痛	0	0.0	3 (2.5)	3.9	2 (1.6)	2.3	5 (1.5)	2.2
裂傷	1 (1.1)	1.7	3 (2.5)	4.0	1 (0.8)	1.2	5 (1.5)	2.3
関節捻挫	3 (3.4)	5.2	2 (1.7)	2.6	1 (0.8)	1.2	6 (1.8)	2.7
節足動物咬傷	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
第 1 度熱傷	2 (2.2)	3.4	0	0.0	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
足骨折	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
熱射病	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
切開部位痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
関節脱臼	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
口唇損傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
爪損傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
フューム吸引性呼吸障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
交通事故	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
骨格損傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.1	1 (0.3)	0.4
サンバーン	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	0	0.0	3 (0.9)	1.3
転倒	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9

Table 11: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
手骨折	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
熱傷	3 (3.4)	5.1	1 (0.8)	1.3	0	0.0	4 (1.2)	1.8
造影剤反応	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
半月板障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
脛骨骨折	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
外傷性血腫	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
創傷	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
背部損傷	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
体内異物	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
損傷	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
むち打ち損傷	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
手首関節骨折	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
社会環境	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
パートナーの妊娠	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR)/100 subject-years (SY) is defined as 100 times the number of subjects reporting the event divided by the subject-years.
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).
The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID and 10 mg BID groups, if applicable).
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.2

19.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 12（プラセボ対照期間）及び Table 13（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間では発現割合には用量反応性がみられ、特に胃腸障害で顕著であった（プラセボ群 6.8%、APR 10 BID 群 12.4%、APR 20 BID 群 19.5%、APR 30 BID 群 27.3%）。

アプレミラスト投与期間でも、治験薬との関連性が否定できない有害事象の EAIR には概して用量反応性がみられた。いずれかの投与群での EAIR が 10/100 人年以上であった事象は悪心のみであった（APR 10 BID 群 15.2/100 人年、APR 20 BID 群 20.3/100 人年、APR 30 BID 群 28.1/100 人年）（PSOR-005 治験総括報告書 Table 44）。

Table 12: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
Any TEAE	11 (12.5)	20 (22.5)	23 (26.4)	32 (36.4)	86 (24.4)
感染症および寄生虫症	0	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.3)	6 (1.7)
咽頭炎	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
上気道感染	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
尿路感染	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (0.6)
毛包炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
膀胱炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
せつ	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
食欲減退	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
精神障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.6)
異常な夢	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
不眠症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
神経系障害	3 (3.4)	4 (4.5)	5 (5.7)	10 (11.4)	22 (6.3)
頭痛	3 (3.4)	2 (2.2)	4 (4.6)	6 (6.8)	15 (4.3)
緊張性頭痛	0	0	1 (1.1)	4 (4.5)	5 (1.4)
失神	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
錯感覚	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
眼障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
結膜炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
回転性めまい	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

Table 12: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
血管障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
収縮期高血圧	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.6)
咳嗽	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	6 (6.8)	11 (12.4)	17 (19.5)	24 (27.3)	58 (16.5)
悪心	4 (4.5)	7 (7.9)	11 (12.6)	14 (15.9)	36 (10.2)
下痢	2 (2.3)	4 (4.5)	5 (5.7)	6 (6.8)	17 (4.8)
消化不良	1 (1.1)	0	4 (4.6)	3 (3.4)	8 (2.3)
嘔吐	1 (1.1)	0	1 (1.1)	3 (3.4)	5 (1.4)
上腹部痛	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.1)
腹部膨満	1 (1.1)	0	0	2 (2.3)	3 (0.9)
便秘	2 (2.3)	0	0	1 (1.1)	3 (0.9)
鼓腸	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)
腹部不快感	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.3)	0	2 (0.6)
腹痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (0.9)
炎症後色素沈着変化	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
そう痒症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	4 (1.1)
四肢痛	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)
関節腫脹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.6)

Table 12: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
腎および尿路障害	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
血尿	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
蛋白尿	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	6 (1.7)
疲労	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
発熱	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
熱感	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
温度変化不耐症	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	4 (1.1)
好中球数減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
心電図 QT 延長	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
心拍数増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
尿中白血球陽性	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Relationship to investigational product is based on the investigator's causality judgment.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).
The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID, 10 mg BID, and placebo groups, if applicable).
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1

Table 13: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
Any TEAE	23 (25.8)	52.6	31 (25.6)	55.1	45 (36.3)	75.4	99 (29.6)	62.0
感染症および寄生虫症	3 (3.4)	5.2	3 (2.5)	3.9	5 (4.0)	5.9	11 (3.3)	5.0
毛包炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
リンパ節感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
外耳炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
上気道感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
尿路感染	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9
憩室炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
インフルエンザ	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
膀胱炎	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
せつ	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
鼻咽頭炎	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
貧血	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.4	2 (0.6)	0.9
食欲減退	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.4	2 (0.6)	0.9
精神障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
異常な夢	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
不眠症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
神経系障害	4 (4.5)	6.9	7 (5.8)	9.8	12 (9.7)	15.1	23 (6.9)	11.0
頭痛	2 (2.2)	3.4	6 (5.0)	8.3	7 (5.6)	8.4	15 (4.5)	7.0

Table 13: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
緊張性頭痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	5 (4.0)	6.0	6 (1.8)	2.7
失神	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
浮動性めまい	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
錯感覚	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
眼障害	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	3 (0.9)	1.3
硝子体浮遊物	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
結膜炎	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.4)	5.2	0	0.0	0	0.0	3 (0.9)	1.3
副鼻腔うっ血	2 (2.2)	3.4	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.9
咳嗽	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
口腔咽頭痛	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
胃腸障害	12 (13.5)	24.4	22 (18.2)	35.4	33 (26.6)	49.3	67 (20.1)	37.6
悪心	8 (9.0)	15.2	14 (11.6)	20.3	21 (16.9)	28.1	43 (12.9)	21.9
下痢	4 (4.5)	7.2	6 (5.0)	8.3	7 (5.6)	8.6	17 (5.1)	8.1
消化不良	0	0.0	5 (4.1)	6.9	5 (4.0)	5.9	10 (3.0)	4.6
嘔吐	0	0.0	2 (1.7)	2.6	4 (3.2)	4.7	6 (1.8)	2.7
上腹部痛	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	3 (2.4)	3.5	5 (1.5)	2.3
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
鼓腸	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
便秘	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4

Table 13: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
胃食道逆流性疾患	0	0.0	2 (1.7)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	0.9
腹痛	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4)	5.1	1 (0.8)	1.3	2 (1.6)	2.3	6 (1.8)	2.7
そう痒症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
炎症後色素沈着変化	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
そう痒性皮疹	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	0	0.0	2 (0.6)	0.9
乾癬	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.2)	3.4	0	0.0	2 (1.6)	2.3	4 (1.2)	1.8
関節痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
四肢痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
関節腫脹	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋肉痛	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
血尿	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
生殖系および乳房障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
精巣上体炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	1.7	1 (0.8)	1.3	3 (2.4)	3.5	5 (1.5)	2.3
顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
疲労	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
発熱	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
熱感	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4

Table 13: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY = 59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N = 124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
温度変化不耐症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
臨床検査	3 (3.4)	5.2	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	5 (1.5)	2.3
肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
好中球数減少	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
白血球数減少	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
心電図 QT 延長	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
心拍数増加	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
サンバーン	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group.
Relationship to investigational product is based on the investigator's causality judgment.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR)/100 subject-years (SY) is defined as 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).
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).
The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID, 10 mg BID, and placebo groups, if applicable).
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.2

19.2.5.5. 死亡

試験期間中にプラセボ群の 1 名が死亡した。本被験者は Day 84 に突然死し、死因は不明であった。死亡した被験者の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

19.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 14（プラセボ対照期間）及び Table 15（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間では 9 名（プラセボ群 2 名、APR 20 BID 群 3 名、APR 30 BID 群 4 名）に発現した（APR 30 BID 群の妊娠 2 名を含む）。アプレミラスト投与期間では 15 名（APR 10 BID 群 1 名、APR 20 BID 群 8 名、APR 30 BID 群 6 名）に発現した（APR 30 BID 群の妊娠 2 名を含む）。

試験全体では 16 名に重篤な有害事象が発現し、複数名に発現した事象は前立腺癌（2 名）のみで、これ以外は 1 名のみの発現であった。重篤な有害事象の種類（MedDRA の SOC に基づく）に傾向は認められなかった。治験担当医師により治験薬との関連性を否定されなかった事象は精巣上体炎のみであった。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

Table 14: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 88 n (%)	APR 10 mg BID N = 89 n (%)	APR 20 mg BID N = 87 n (%)	APR 30 mg BID N = 88 n (%)	Total N = 352 n (%)
Any Serious TEAE	2 (2.3)	0	3 (3.4)	4 (4.5)	9 (2.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
蜂巣炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
前立腺癌	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
心臓障害	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
心筋梗塞	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)
乾癬	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
薬疹	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
腎結石症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
妊娠	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)
突然死	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).
The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID, 10 mg BID, and placebo groups, if applicable).
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1

Table 15: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY =59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N=124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
Any TEAE	1 (1.1)	1.7	8 (6.6)	10.4	6 (4.8)	6.9	15 (4.5)	6.7
感染症および寄生虫症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
蜂巣炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
前立腺癌	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
精神障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
不安	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
心臓障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	1 (0.8)	1.2	2 (0.6)	0.9
心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
狭心症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
喘息	0	0.0	0	0.0	1 (0.8)	1.2	1 (0.3)	0.4
胃腸障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
膵炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
乾癬	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	1.7	2 (1.7)	2.6	0	0.0	3 (0.9)	1.3
コンパートメント症候群	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋骨格系胸痛	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
筋肉内出血	1 (1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.4
腎および尿路障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
腎結石症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
妊娠	0	0.0	0	0.0	2 (1.6)	2.3	2 (0.6)	0.9
生殖系および乳房障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
精巣上体炎	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4

Table 15: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～88）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 10 mg BID N = 89 SY =59.3		APR 20 mg BID N = 121 SY = 78.2		APR 30 mg BID N=124 SY = 86.9		Total N = 334 SY = 224.4	
	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY	n (%)	EAIR/100SY
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
半月板障害	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4
脛骨骨折	0	0.0	1 (0.8)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.4

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).
The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID, 10 mg BID, and placebo groups, if applicable).
Source：PSOR-005 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.2

19.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は APR 20 BID 群（9.2%）及び APR 30 BID 群（13.6%、妊娠により中止した 2 名を含む）でプラセボ群（5.7%）及び APR 10 BID 群（2.2%）より高かった（PSOR-005 治験総括報告書、表 14.3.2.6.1 及び表 14.3.2.6.2）。最も発現割合が高かった事象は胃腸障害であり、ほとんどは中等度であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は悪心、乾癬及び頭痛であった。

アプレミラスト投与期間では、治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は用量反応性がみられた。最も発現割合が高かった事象は胃腸障害で、いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は悪心、乾癬及び頭痛であった。

19.2.5.8. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、胃腸関連事象、悪性腫瘍、感染関連事象、心血管イベント、精神疾患関連事象とした。

胃腸関連事象の発現割合には、プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間ともに、用量反応性がみられた（プラセボ対照期間：プラセボ群 18.2%、APR 10 BID 群 21.3%、APR 20 BID 群 25.3%、APR 30 BID 群 39.8%、アプレミラスト投与期間：APR 10 BID 群 28.1%、APR 20 BID 群 29.8%、APR 30 BID 群 41.9%）。この差は主に悪心及び下痢によるものであった。また、用量間で差がみられた理由の一つとして、投与開始 1 週間の発現割合の差が大きかったことが考えられた。この期間では投与量を漸増しており、これらの事象の発現時には目標用量に達していなかった被験者もいたと考えられる。漸増投与が終了した後も用量間で差が認められたが、Week 52 までの EAIR では小さかった。また、すべての胃腸関連事象は軽度又は中等度で、重篤であった事象は APR 20 BID 群の 1 名に発現した膵炎のみであった。

悪性腫瘍は前立腺癌が APR 30 BID 群の 2 名に発現し、いずれも治験担当医師により治験薬との関連性はないと判断された。2 名に認められた悪性腫瘍はいずれも重篤であり、診断日は 1 名ではアプレミラスト投与後 36 日、他の 1 名では 58 日であった。これら 2 名の被験者は、年齢がそれぞれ 52 歳及び 58 歳で、いずれも PSA 上昇の既往歴があった。

感染関連事象のうちアプレミラスト投与期間で発現割合が高かった事象は、上気道感染、ウイルス性上気道感染及び鼻咽頭炎であった。重篤であった事象は蜂巣炎の 1 件（APR 20 BID 群）のみであった。日和見感染や結核は認められなかった。

心血管イベントではアプレミラスト投与期間に重篤な事象が 2 名に発現し、1 名（プラセボ/APR 20 BID 群）は狭心症、1 名（APR 30 BID 群）は心筋梗塞で、2 名には心疾患のリスク因子があった。

精神疾患関連事象では、重篤な事象として不安が 1 名（プラセボ/APR 20 BID 群）に発現した。自殺、自殺企図又は自殺念慮は認められなかった（PSOR-005 治験総括報告書 Table 46）。

19.2.5.9. 臨床検査

血液学的及び血液生化学パラメータの変化は一過性で、臨床的に意義のある変動傾向は認められず、臨床的に意義のある異常はわずかであった。臨床検査値異常（AST/ALT 上昇）のため、アプレミラストを投与されていた 1 名が試験を中止した。臨床検査パラメータに、特定の臓器に関連する毒性や特定の観察又は治療が必要となるような変動は認められなかった。

19.2.5.10. バイタルサイン

ほとんどの被験者の体重の変動は小さく（±5 kg）、胃腸関連事象との関連性はなかった。臨床的に意味のある体重の変動がみられた被験者は少数で、体重減少が中程度以上であった被験者のほとんどでは、嘔吐や下痢等の胃腸関連事象との関連性はないと考えられた。

19.2.5.11. 心電図

ベースライン及び治験薬投与終了時の両方で心電図を測定した被験者の多くで、ベースラインから治験薬投与終了時までに臨床的に意義のある変動は認められなかった。

19.3. 全体の結論

アプレミラスト 20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与は、中等症～重症の局面型乾癬患者に臨床的に有効であることが示された。主要評価項目である Week 16（LOCF）の PASI-75 反応率は APR 20 BID 群 28.7%、APR 30 BID 群 40.9%で、プラセボ群（5.7%）より統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。

複数の副次評価項目（sPGA 及び乾癬病変の BSA 等）及び QOL（DLQI 及び SF-36v2［精神的側面］等）でも、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で有意な臨床効果が認められた。また、乾癬特有の症状（爪乾癬、頭皮乾癬、掌蹠乾癬及びそう痒等）に対する探索的評価項目でも、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ではプラセボ群より有意な改善が認められた。

アプレミラスト 10、20 又は 30 mg を 1 日 2 回で最長 88 週間投与された 334 名では、アプレミラストの忍容性はおおむね良好であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心及び頭痛であった。治験薬の投与中止に至った有害事象や重篤な有害事象は少なかった。

血液学的及び血液生化学パラメータの変動は一過性で、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。有害事象とされた臨床検査値の異常は少なく、ほとんどの被験者は試験を継続した。アプレミラストを投与された 1 名のみが臨床検査値異常（AST/ALT 上昇）のため試験を中止した。

体重減少が数名に認められたが、その多くは重症度が軽度から中程度であり、ほとんどは胃腸関連事象との関連性はないと考えられた。

本試験の対象患者にアプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回又は 30 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性プロファイルは許容できるものであり、両投与群でおおむね同様であったが、有効性はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与で 20 mg の 1 日 2 回投与よりも一貫して良好であった。

20. 第 3 相試験【CC-10004-PSOR-008】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.3】（評価資料）

20.1. 試験の概要

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に外国で実施した第 3 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-008】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSOR-008】の概要

治験の標題： A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis	
治験実施施設（実施国）： 72 施設（オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、英国及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 9 月 22 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2011 年 11 月 2 日（最後の被験者の 52 週の観察終了日）	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 【主要目的】 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの生活の質（QOL）に対する効果を、プラセボを対照として評価する。	
治験方法： 本試験は第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、以下の 6 期で構成された。 1. スクリーニング期（最長 35 日間） 2. プラセボ対照期（Week 0～16） 約 825 名をアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又はプラセボ群のいずれかに 2：1 で割り付け、16 週間投与した。 3. 維持投与期（Week 16～32） Week 16 にプラセボ群の被験者はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に切り替え、APR 30 BID 群の被験者はそのまま、Week 32 まで継続した。 4. 治療中止評価期（Week 32～52） 効果の持続、再発、リバウンド（European Medicines Agency［EMA］ガイドラインに基づく）及び初めて効果が消失（再発）するまでの時間を評価するため、Week 32 での Psoriasis Area and Severity Index（PASI）の評価結果で以下のとおり投与した。 a. ベースライン時（Week 0）に APR 30 BID 群であった被験者 ・ Week 32 に有効（PASI-75 以上）であった被験者を、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続する群とプラセボへ切り替える（治療中止）群に 1：1 で再割付した。その後に効果が消失（すなわち PASI-75 が消失）した場合はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を再開した。ただし、再開するのは Week 52 までで、PASI-75 の消失の有無にかかわらず Week 52 以降は再開しないこととした。 ・ Week 32 に部分奏効（PASI-50～74）又は無効（PASI-50 未満）であった被験者は、局所療法や	

光線療法を追加可能とした。ただし、治療中止評価期にこれらの治療を追加するかどうかは、Week 32 の来院時に治験担当医師が決定した。

b. ベースライン時（Week 0）にプラセボ群で、Week 16 にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与へ切り替えた被験者

・ Week 32 以降もアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続した。無効（PASI-50 未満）及び部分奏効（PASI-50～74）の場合は、局所療法や光線療法を追加可能とした。ただし、治療中止評価期にこれらの治療を追加するかどうかは、Week 32 の来院時に治験担当医師が決定した。なお、有効（PASI-75 以上）の場合もアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を継続した。

5. 長期安全性評価期（Week 52～260）
最長 4 年間（2～5 年目）アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続し、安全性及び有効性を評価した。

6. 追跡調査期
試験を完了した又は完了前に治験薬の投与を中止した被験者には、完了／中止後 4 週間の追跡調査期に参加するように依頼した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：約 825 名

解析時：

最大の解析対象集団（FAS）：844 名

治験実施計画書に適合した（PP）集団：831 名

安全性解析対象集団：842 名

診断及び主な組入れ基準：

【選択基準】

以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

1. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性。
2. すべての試験手順の開始前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
3. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
4. スクリーニングの 12 ヵ月以上前に慢性の局面型乾癬と診断された者。
5. スクリーニング時及びベースライン時に、以下に定義する中等症～重症の局面型乾癬を有する者。
   a. PASI スコアが 12 点以上、かつ
   b. 乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上、かつ
   c. 医師による静的全般評価（sPGA）が 3 点（中等度）以上
6. 光線療法又は全身療法の治療適応がある者。
7. 病歴、身体検査、12 誘導心電図、臨床検査及び尿検査に基づき、健康状態（乾癬を除く）が良好と治験担当医師が判断した者。
8. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000/mm^3（≥ 3.0 × 10^9/L）かつ< 14,000/mm^3（< 14 × 10^9/L）
   b. 血小板数 ≥ 100,000/μL（≥ 100 × 10^9/L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≤ 2 × 正常値上限（ULN）
   e. 総ビリルビン ≤ 2 mg/dL（≤ 34 μmol/L）
   f. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL（≥ 5.6 mmol/L）
   g. ヘモグロビン A1c（HbA1c）≤ 9.0%
9. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査が陰性である者。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次のいずれかの方法により避妊しなければならない。
   a. 1 種類の効果の高い避妊法（非経口ホルモン剤、子宮内避妊器具、卵管結紮術、パートナーの

精管切除術）。
b. 経口ホルモン避妊薬＋1 種類のバリア避妊法（ラテックス又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用又は女性用コンドーム、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、若しくは殺精子剤付き避妊用スポンジ）。
c. 2 種類のバリア避妊法（ラテックス又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用又は女性用コンドーム＋次の避妊法のいずれか 1 つ：殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、殺精子剤付き避妊用スポンジ）。

10. 男性（精管切除術を行った者も含む）が妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用コンドーム）を使用しなければならない。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 乾癬以外に、治験担当医師が臨床的に重大と判断した、心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患、又はその他の重大なコントロールされていない疾患の既往を有する者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクにさらされる可能性がある状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. 試験データの解釈に影響を及ぼすと考えられる状態にある者。
4. 妊娠中又は授乳中の者。
5. 治験薬の構成成分に対するアレルギーの既往を有する者。
6. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性の者。
7. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体陽性の者。
8. AST 又は ALT が ULN の 1.5 倍を超え、かつ総ビリルビンが ULN を超える者、又はアルブミンが正常値下限未満の者。
9. 活動性結核を有する者又は治療不十分な結核の既往を有する者。
10. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な異常が認められる者。
11. 胸部 X 線の立位後前像（PA 像）で、臨床的に重大な異常が認められる者（胸部 X 線検査はスクリーニング前 12 週以内又はスクリーニング来院時に実施）。側面像の撮影は強く推奨するが、必須とはしない。
12. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往を有する者、若しくは先天性又は後天性の免疫不全を有する者（例：分類不能型免疫不全症）。
13. 薬物を乱用している者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往を有する者。
14. スクリーニング前 4 週以内に、抗生物質の経口剤又は注射剤による治療が必要であった細菌感染、若しくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往を有する者。これらの感染症に対する治療がスクリーニングの 4 週以上前に完了している場合は組み入れを可とする。
15. 悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者（完治した皮膚基底細胞癌又は扁平上皮内癌、及び完治した子宮頸部上皮内腫瘍又は再発のない子宮頸部上皮内癌は除く）。
16. スクリーニング前 4 週以内に乾癬の急性増悪又はリバウンドが認められた者。
17. 臨床評価を妨げるような皮膚所見が認められる者。
18. 割付前 2 週以内に局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、レチノイド又はビタミン D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus、anthralin／dithranol 等）を受けた者。ただし、試験期間中に、基礎療法として弱い副腎皮質ホルモン（6 又は 7 群）を規定の用法・用量で顔面、腋窩部、鼠径部に使用することは可とする。頭皮乾癬を有する場合はコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、医薬品以外の皮膚保湿剤（例：Eucerin®）は、体幹部の病変に限り使用を可とする。これらの局所療法の来院前 24 時間以内の併

用は禁止する。
19. 割付前 4 週以内に乾癬に対する全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、mycophenolate、thioguanine、ヒドロキシ尿素、シロリムス、スルファサラジン、アザチオプリン、フマル酸エステル等）を受けた者。
20. 割付前 4 週以内に光線療法（紫外線 B 波、ソラレン-長波長紫外線療法）を受けた者。
21. 割付前 12 週以内にアダリムマブ、エタネルセプト、efalizumab、インフリキシマブ又はセルトリズマブを投与された者。
22. 割付前 24 週以内に alefacept、briakinumab 又はウステキヌマブを投与された者。
23. 他の治験薬を割付前 4 週以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（4 週間より長い場合）に投与された者。
24. 太陽光に長時間曝露されている者、タンニングブース又はその他の紫外線光源を使用している者。
25. アプレミラストの投与歴を有する者。

投与期間：

治験薬を 52 週間投与し、その後に最長 4 年間の長期安全性評価期を設定した。本項では Week 52（又は早期中止）までの解析結果を示す。
Week 0～16 は、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回又はプラセボを投与した。
Week 16～32 は、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与した。
Week 32～52 は、再割付された被験者にはアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回又はプラセボを投与し、再割付されなかった被験者にはアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与を継続した。Week 32 にプラセボ投与に再割付された被験者は、反応が消失した場合は Week 52 より前にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を再開できることとした。

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目】

主要評価項目は Week 16 の PASI-75（PASI スコアがベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）であった。

【副次評価項目】

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

他の副次評価項目は以下のとおりであった。
・Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
・Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率
・Week 16 に PASI-50 を達成した被験者の割合（PASI-50 反応率）
・Week 16 のそう痒 Visual Analog Scale（VAS）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の Dermatology Life Quality Index（DLQI）合計スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
・治療中止評価期に PASI-75 が消失（効果が消失）するまでの時間

【探索的評価項目】
・PASI
  - プラセボ対照期（Week 0～16）に PASI-50 及び PASI-75 を達成するまでの時間
  - Week 24、32 及び 52 の PASI-75 反応率
  - Week 24、32 及び 52 の PASI-50 反応率
  - Week 16、24、32 及び 52 に PASI-90 を達成した被験者の割合

- Week 24、32 及び 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率

・Week 24、32 及び 52 の sPGA 反応率
・Week 24、32 及び 52 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率
・DLQI
  - Week 16、24、32 及び 52 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合
  - Week 16、24、32 及び 52 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少し、かつ PASI-50 を達成した被験者の割合
  - Week 24、32 及び 52 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
・VAS
  - Week 24、32 及び 52 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 にそう痒 VAS スコアが 10 mm 以上減少した被験者の割合
  - Week 16、24、32 及び 52 の乾癬性関節炎の疾患活動性 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量
・健康関連 QOL
  - Week 16、24、32 及び 52 の SF-36v2 スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、32 及び 52 の European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の 8 項目のうつ病 Patient Health Questionnaire（PHQ-8）スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、32 及び 52 の Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）スコアのベースラインからの変化量
・爪乾癬
  - Week 16、24、32 及び 52 の Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）スコアのベースラインからの変化率
  - Week 16、24、32 及び 52 に NAPSI スコアがベースラインから 50%以上減少した（NAPSI-50）被験者の割合
  - 爪乾癬を有する被験者での乾癬の爪の数のベースラインからの変化量
・頭皮乾癬
  - 頭皮乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に頭皮に対する Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 頭皮乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に ScPGA スコアが 0（消失）、1（ほぼ消失）又は 2（軽度）に改善した被験者の割合
・掌蹠乾癬
  - 掌蹠乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 掌蹠乾癬を合併する被験者で Week 16、24、32 及び 52 に PPPGA スコアが 0（消失）、1（ほぼ消失）又は 2（軽度）に改善した被験者の割合

【薬物動態学的評価項目】
・母集団薬物動態解析によるアプレミラストの全身曝露量の推定
・アプレミラストの曝露量と有効性及び安全性との関連の探索

2.　安全性
安全性の評価項目は以下のとおりであった。
・有害事象
・12 誘導心電図
・胸部 X 線検査

・身体所見
・バイタルサイン
・妊娠検査
・臨床検査
・乾癬の急性増悪又はリバウンドの評価

統計手法：

1.　解析対象集団

FAS は、治験実施計画書に従ってランダムに割り付けられたすべての被験者と定義し、プラセボ対照期の有効性の主要解析対象集団とした。

治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダムに割り付けられて治験薬を 1 回以上投与され、PASI が投与開始後に 1 回以上評価され、治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。主要評価項目及び主な副次評価項目では、PP 集団を用いた補助的な解析も実施した。

安全性解析対象集団は、ランダムに割り付けられて治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

Apremilast Subjects as Treated 集団は、アプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。

2.　有効性

有効性の主要解析では、Week 16 の PASI-75 反応率について両側 χ^2 検定（有意水準 0.05）を用いて APR 30 BID 群とプラセボ群を比較した。主要解析対象集団は FAS とし、Week 16 の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法で補完した。

有意水準を両側 0.05 に維持するため、主要評価項目、主な副次評価項目、その他 8 つの副次評価項目及び 3 つの追加評価項目については、ステップダウン法を用いて統計学的有意性を示した。ある評価項目が $p < 0.05$（両側）で、かつその前のすべての検定で有意（$p < 0.05$）であった場合のみ、当該項目は統計学的に有意であるとした。有効性評価項目の検定の順序は以下のとおりとした。

- Week 16 の PASI-75 反応率
- Week 16 の sPGA 反応率
- Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
- Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率
- Week 16 の PASI-50 反応率
- Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
- ベースライン時に爪乾癬を有する被験者での、Week 16 の NAPSI スコアのベースラインからの変化率
- ベースラインの ScPGA スコアが 3（中等度）以上であった被験者での、Week 16 に ScPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善し、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
- ベースラインの PPPGA スコアが 3（中等度）以上であった被験者での、Week 16 に PPPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善し、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の併合データ）
- Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量
- ベースラインの PPPGA スコアが 3（中等度）以上であった被験者での、Week 16 に PPPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善し、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
- Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
- 治療中止評価期に PASI-75 が消失（効果が消失）するまでの時間

ステップダウン法の階層基準を満たさなかった評価項目で $p < 0.05$（両側）だった場合は有意（nominal）とした。その他の有効性解析は補助的な解析とした。

主な副次評価項目の解析では、Week 16 の sPGA 反応率を両側 χ^2 検定（有意水準 0.05）で APR 30 BID 群とプラセボ群を比較した。ただし、主要評価項目の主要解析で統計学的に有意であった場合にのみ実施した。

主要評価項目及び主な副次評価項目について、以下に示す補助的な解析を実施した。
- FAS で、評価時の値が欠測の場合は無効とする（nonresponder imputation［NRI］）。
- FAS で、有害事象又は効果不十分により投与を中止した場合は無効とし、その他の理由で投与を中止した場合は欠測値を LOCF 法で補完する。
- PP 集団で欠測値を LOCF 法で補完する。

さらに、FAS で、欠測値を LOCF 法で補完し、地域で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。

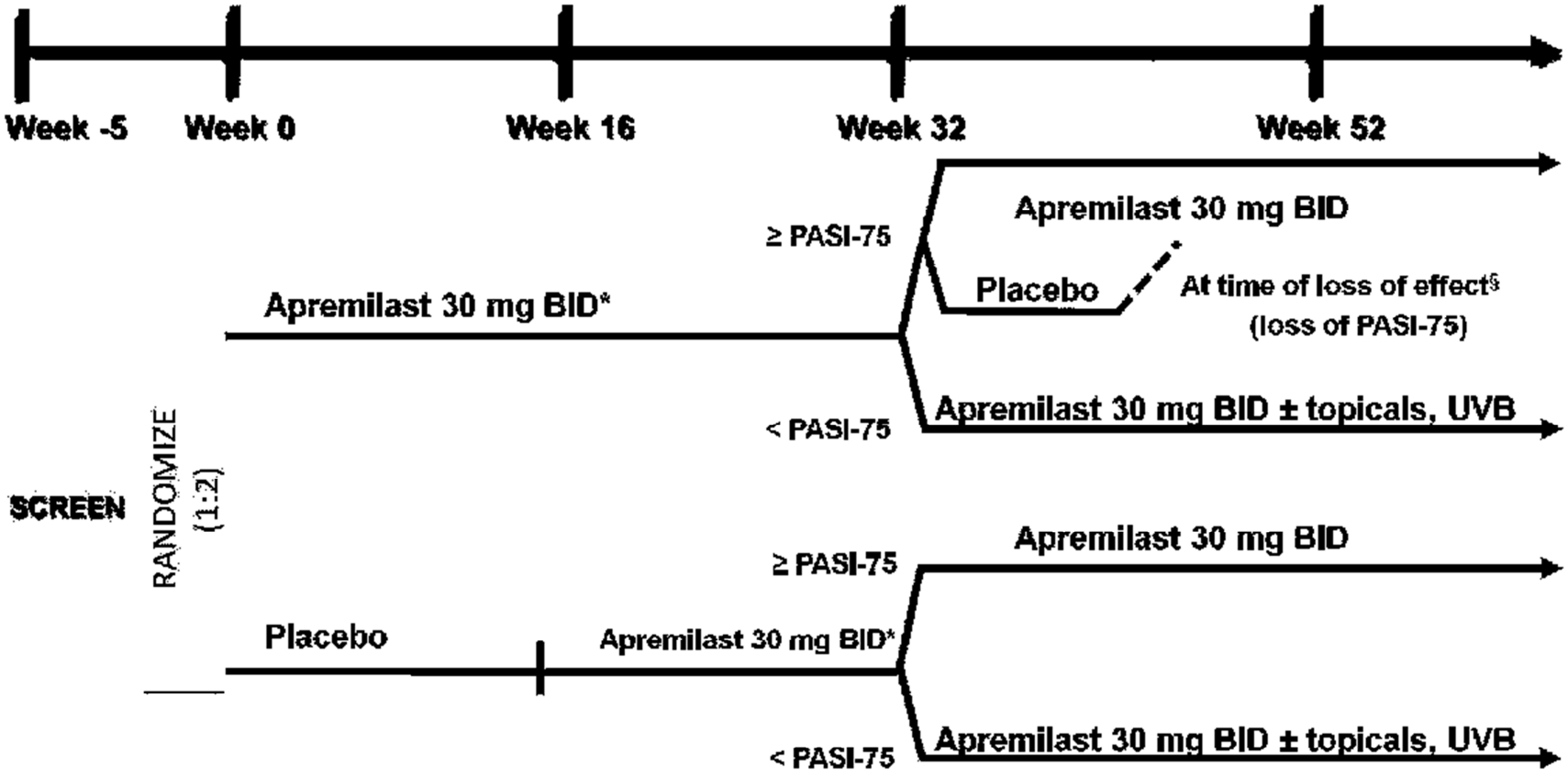
階層順序に含まれるその他の評価項目では、離散変数には χ^2 検定、連続変数には共分散分析モデル、time-to-event 変数には Log-rank 検定を用いて群間を比較した。連続変数は、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。カテゴリー変数は頻度及び割合で示した。ベースラインからの変化量及び変化率は、因子として治療、共変量としてベースライン値を含めた共分散分析モデルを用いて群間を比較（APR 30 BID 群とプラセボ群）した。
治療中止評価期に PASI-75 が消失（効果が消失）するまでの時間は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成した被験者を対象に、再割付された投与群（APR 30 BID 群又はプラセボ群）で統計学的に評価した。効果が消失するまでの時間の中央値は Kaplan-Meier 法で推定し、Log-rank 検定で群間比較した。
治療効果の頑健性を確認するため、主要評価項目及び主な副次評価項目についてベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）、ベースラインの疾患特性及び地域による部分集団解析を実施した。

3. 安全性
安全性では、3 期間（プラセボ対照期［Week 0～16］、維持投与期［Week 16～32］、治療中止評価期［Week 32～52：再割付された被験者と再割付されなかった被験者］）及びアプレミラスト投与期間をそれぞれ解析した。
3 試験期の解析には安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析には 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）を用いた。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。試験期／投与期間別に一覧表に示し、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度、治験薬との関連性及び投与期間別に要約した。死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を要約した。
臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、基準範囲に基づいて低値、正常値及び高値を示した被験者数を投与前後のシフトテーブルで示した。Hy's law（AST/ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.8 倍以上）を評価し、要約した。
バイタルサイン（体重を含む）は測定時点ごとに要約統計量を示し、脈拍数及び血圧については、ベースラインとベースライン後の各測定時点及び最悪値のシフトテーブル（正常又は異常）を示した。
各試験期に乾癬の急性増悪又はリバウンドが認められた被験者の割合を投与群ごとに示した。

治験総括報告書作成日：
2013 年 7 月 25 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



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

20.2. 試験成績の詳細

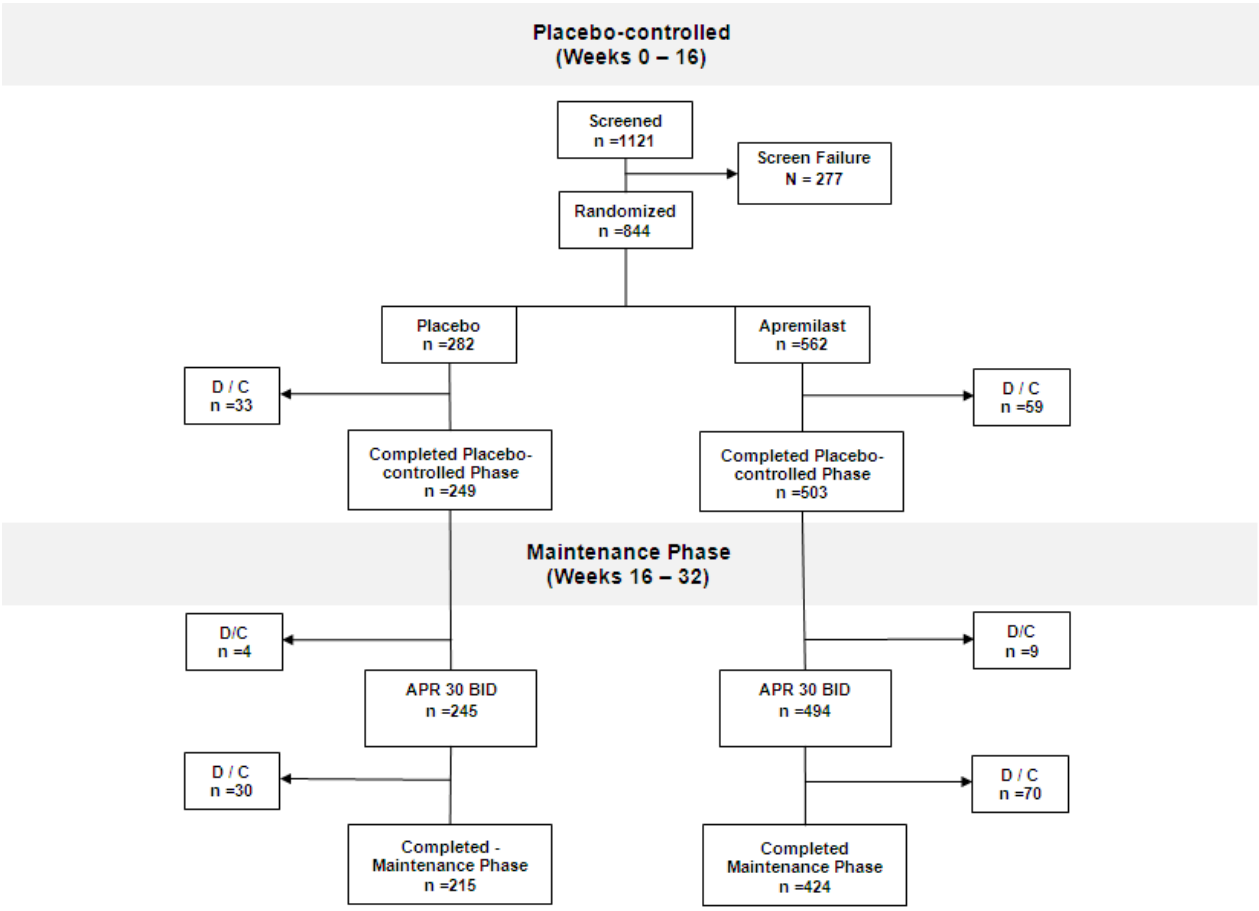
20.2.1. 被験者の内訳

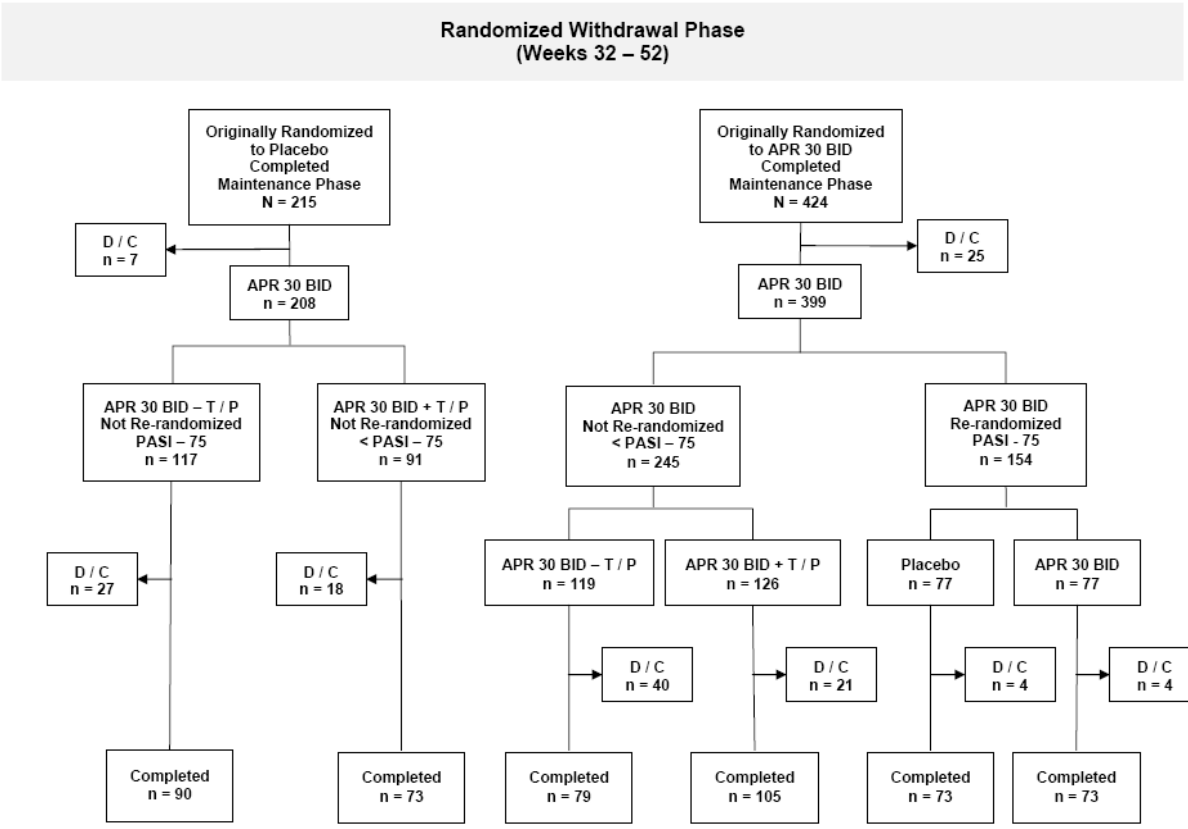
試験全体の被験者の内訳を Figure 2 に、試験期ごとの被験者の内訳を Table 2、Table 3、Table 4 及び Table 5 に示す。スクリーニングされた 1121 名のうち 844 名がランダム割付され、そのうちプラセボ対照期（Week 0～16）を完了した被験者は 752 名（89.1%）（プラセボ群 88.3%、APR 30 BID 群 89.5%）であった。中止割合はプラセボ群（11.7%）で APR 30 BID 群（10.5%）よりわずかに高かった。

維持投与期（Week 16～32）には 739 名が組み入れられ、100 名（13.5%）が維持投与期を中止した。中止割合はプラセボ/APR 30 BID 群（12.2%）で APR 30 BID/APR 30 BID 群（14.2%）よりわずかに低かった。

治療中止評価期（Week 32～52）には 607 名が組み入れられ、そのうち 154 名（Week 0 に APR 30 BID 群で PASI-75 を達成）は APR 30 BID 又はプラセボに再割付され、453 名（Week 0 にプラセボ群［PASI-75 達成の有無を問わず］、及び Week 0 に APR 30 BID 群で PASI-75 未達成）は再割付されなかった。再割付された 154 名のうち 146 名（94.8%）が治療中止評価期を完了し、140 名（90.9%）が長期安全性評価期に移行した。再割付されなかった 453 名では、347 名（76.6%）が治療中止評価期を完了して 319 名（70.4%）が長期安全性評価期に移行した。

Figure 2: 被験者の内訳





APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; D/C = discontinued; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; T/P = topical or phototherapy.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Figure 2

Table 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

Subject Who:	Placebo N = 282 n (%)	APR 30 BID N = 562 n (%)	Total N = 844 n (%)
Entered Placebo-controlled Phase[a]	282 (100.0)	562 (100.0)	844 (100.0)
Took at Least 1 Dose of IP	282 (100.0)	560 (99.6)	842 (99.8)
Completed Placebo-controlled Phase	249 (88.3)	503 (89.5)	752 (89.1)
Discontinued Prior to Week 16[b]	33 (11.7)	59 (10.5)	92 (10.9)
Adverse Event	5 (1.8)	23 (4.1)	28 (3.3)
Lack of Efficacy	7 (2.5)	2 (0.4)	9 (1.1)
Noncompliance with IP	0	7 (1.2)	7 (0.8)
Withdrawal by Subject	9 (3.2)	12 (2.1)	21 (2.5)
Death	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Lost to Follow up	9 (3.2)	7 (1.2)	16 (1.9)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Protocol Violation	1 (0.4)	7 (1.2)	8 (0.9)
Other	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)
Completed and Entered Maintenance Phase[c]	245 (86.9)	494 (87.9)	739 (87.6)
Completed but Did Not Enter Maintenance Phase[d]	4 (1.4)	9 (1.6)	13 (1.5)
Primary Reason for Discontinuation	-	-	-
Adverse Event	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
Lack of Efficacy	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
Noncompliance with IP	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Withdrawal by Subject	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Death	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Lost to Follow up	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Protocol Violation	0	2 (0.4)	2 (0.4)
Other	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)
Entered Posttreatment Observational Follow-up Phase	5 (1.8)	26 (4.6)	31 (3.7)
Completed	4 (1.4)	22 (3.9)	26 (3.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product.

[a] Includes subjects who were randomized as specified in the protocol. Subjects who were randomized in error and did not have IP dispensed were excluded from FAS.

[b] Includes subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).

[c] Includes subjects who had IP dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16-32).

[d] Includes subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date no earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).

Note: The discontinuation date was either the date of discontinuation visit, or the last date among safety and efficacy assessment dates, start or end date of IP exposure, adverse events, or concomitant medication for subjects who did not have a discontinuation visit.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 5

Table 3:　被験者の内訳（維持投与期：Week 16～32）

Subject Who:	Placebo/ APR 30 BID N = 245[a] n (%)	APR 30 BID/ APR 30 BID N = 494[b] n (%)	Total N = 739 n (%)
Entered Maintenance Phase[c]	245 (100.0)	494 (100.0)	739 (100.0)
Took at Least 1 Dose of IP[d]	244 (99.6)	493 (99.8)	737 (99.7)
Completed	215 (87.8)	424 (85.8)	639 (86.5)
Discontinued[e]	30 (12.2)	70 (14.2)	100 (13.5)
Adverse Event	9 (3.7)	8 (1.6)	17 (2.3)
Lack of Efficacy	15 (6.1)	37 (7.5)	52 (7.0)
Noncompliance with IP	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
Withdrawal by Subject	3 (1.2)	12 (2.4)	15 (2.0)
Death	0	0	0
Lost to Follow up	0	9 (1.8)	9 (1.2)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Protocol Violation	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Other	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
Completed and Entered Randomized Treatment Withdrawal Phase[f]	208 (84.9)	399 (80.8)	607 (82.1)
Completed and Did Not Enter Randomized Treatment Withdrawal Phase[e]	7 (2.9)	25 (5.1)	32 (4.3)
Adverse Event	1 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.5)
Lack of Efficacy	4 (1.6)	17 (3.4)	21 (2.8)
Noncompliance with IP	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Withdrawal by Subject	2 (0.8)	2 (0.4)	4 (0.5)
Death	0	0	0
Lost to Follow up	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Other	0	0	0
Posttreatment Observational Follow-up	-	-	-
Entered	18 (7.3)	43 (8.7)	61 (8.3)
Completed	17 (6.9)	38 (7.7)	55 (7.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product.

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

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

[c] Includes subjects who had IP dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16-32).

[d] Includes subjects who took at least 1 dose of IP in the Maintenance Phase (Weeks 16-32).

[e] Includes subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16-32) on a date earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week). The discontinuation date was either the date of discontinuation visit, or the last date among safety and efficacy assessment dates, start or end date of IP exposure, adverse events, or concomitant medication for subjects who did not have a discontinuation visit.

[f] Includes subjects who were re-randomized at Week 32 and/or had IP dispensed for the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52).

Note: Percentages are based on subjects who entered the Maintenance Phase.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 6

Table 4: 被験者の内訳（治療中止評価期：Week 32～52）（再割付された被験者）

Subject Who:	Re-randomized to Placebo N = 77[a] All n (%)	Re-randomized to Placebo N = 77[a] Re-treated with APR 30 BID[b] n (%)	Re-randomized to APR 30 BID N = 77[c] n (%)	Total N = 154 n (%)
Entered Randomized Treatment Withdrawal Phase[d]	77 (100.0)	64	77 (100.0)	154 (100.0)
Took at Least 1 Dose of IP[e]	77 (100.0)	64	77 (100.0)	154 (100.0)
Completed	73 (94.8)	60	73 (94.8)	146 (94.8)
Discontinued[f]	4 (5.2)	4	4 (5.2)	8 (5.2)
Adverse Event	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Lack of Efficacy	1 (1.3)	1	1 (1.3)	2 (1.3)
Noncompliance with IP	1 (1.3)	1	0	1 (0.6)
Withdrawal by Subject	1 (1.3)	1	0	1 (0.6)
Death	0	0	0	0
Lost to Follow up	1 (1.3)	1	2 (2.6)	3 (1.9)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Completed and Entered Long-term Extension Phase[g]	72 (93.5)	59	68 (88.3)	140 (90.9)
Completed and Did Not Enter Long-term Extension Phase[h]	1 (1.3)	1	5 (6.5)	6 (3.9)
Adverse Event	0	0	0	0
Lack of Efficacy	1 (1.3)	1	0	1 (0.6)
Noncompliance with IP	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Withdrawal by Subject	0	0	3 (3.9)	3 (1.9)
Death	0	0	0	0
Lost to Follow up	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0
Other	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Posttreatment Observational Follow-up				
Entered	1 (1.3)	1	2 (2.6)	3 (1.9)
Completed	1 (1.3)	1	2 (2.6)	3 (1.9)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product.

[a] Subjects who were re-randomized to placebo at Week 32.

[b] Includes subjects who were re-randomized to placebo at Week 32 and resumed APR 30 BID prior to Week 52.

[c] Subjects who were re-randomized to APR 30 BID at Week 32.

[d] Includes subjects who were re-randomized at Week 32.

[e] Includes subjects who took at least 1 dose of IP in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52).

[f] Includes subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52) on a date no earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).

[g] Includes subjects who had IP dispensed for the Long-term Extension Phase (Weeks 52-260).

[h] Includes subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52) on a date no earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week). The discontinuation date was either the date of discontinuation visit, or the last date among safety and efficacy assessment dates, start or end date of IP exposure, adverse events, or concomitant medication for subjects who did not have a discontinuation visit.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 7

Table 5: 被験者の内訳（治療中止評価期：Week 32～52）（再割付されなかった被験者）

Subject Who:	Placebo/ APR 30 BID/ APR 30 BID N=208[a]		APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID N=245[b]		Total N=453 n (%)
	All n (%)	Plus T/P[c] n (%)	All n (%)	Plus T/P[c] n (%)	
Entered Randomized Withdrawal Phase[d]	208 (100.0)	91	245 (100.0)	126	453 (100.0)
Took at Least 1 Dose of IP[e]	208 (100.0)	91	245 (100.0)	126	453 (100.0)
Completed	163 (78.4)	73	184 (75.1)	105	347 (76.6)
Discontinued[f]	45 (21.6)	18	61 (24.9)	21	106 (23.4)
Adverse Event	5 (2.4)	0	6 (2.4)	2	11 (2.4)
Lack of Efficacy	33 (15.9)	15	35 (14.3)	12	68 (15.0)
Noncompliance with IP	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Withdrawal by Subject	6 (2.9)	2	12 (4.9)	6	18 (4.0)
Death	0	0	0	0	0
Lost to Follow up	0	0	5 (2.0)	1	5 (1.1)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0
Protocol Violation	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.2)
Other	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Completed and Entered Long-term Extension Phase[g]	153 (73.6)	68	166 (67.8)	92	319 (70.4)
Completed and Did Not Enter Long-term Extension Phase[h]	10 (4.8)	5	18 (7.3)	13	28 (6.2)
Adverse Event	2 (1.0)	0	1 (0.4)	1	3 (0.7)
Lack of Efficacy	4 (1.9)	2	8 (3.3)	5	12 (2.6)
Noncompliance with IP	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.2)
Withdrawal by Subject	3 (1.4)	2	8 (3.3)	6	11 (2.4)
Death	0	0	0	0	0
Lost to Follow up	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (0.4)	1	1 (0.2)
Posttreatment Observational Follow-up					
Entered	31 (14.9)	16	42 (17.1)	23	73 (16.1)
Completed	31 (14.9)	16	35 (14.3)	19	66 (14.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product; T/P = added topical or phototherapy.

[a] Subjects who were randomized to placebo at baseline (Week 0), were switched to APR 30 BID at Week 16, were not re-randomized at Week 32, and entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.

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

[c] Subjects who added T/P therapies in the Randomized Treatment Withdrawal Phase.

[d] Includes subjects who had IP dispensed for the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52).

[e] Includes subjects who took at least 1 dose of IP in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52).

[f] Includes subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52) on a date earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).

[g] Includes subjects who had IP dispensed for the Long-term Extension Phase (Weeks 52-260).

[h] Includes subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52) on a date no earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week). The discontinuation date was either the date of discontinuation visit, or the last date among safety and efficacy assessment dates, start or end date of IP exposure, adverse events, or concomitant medication for subjects who did not have a discontinuation visit.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 8

20.2.2. 解析対象集団

プラセボ対照期の解析対象集団を Table 6 に示す。FAS は 844 名（プラセボ群 282 名、APR 30 BID 群 562 名）、安全性解析対象集団は 842 名（それぞれ 282 名、560 名）であった。

Table 6: 解析対象集団（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

	Placebo N = 282 n (%)	APR 30 BID N = 562 n (%)	Total N = 844 n (%)
Full Analysis Set[a]	282 (100.0)	562 (100.0)	844 (100.0)
Per protocol Population[b]	276 (97.9)	555 (98.8)	831 (98.5)
Safety Population[c]	282 (100.0)	560 (99.6)	842 (99.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] Subjects who were randomized as specified in the protocol. Subjects who were randomized in error and did not have IP dispensed were excluded from full analysis set.

[b] Subjects who were randomized according to the protocol, received at least 1 dose of IP, had at least 1 postbaseline PASI or sPGA evaluation, and had no protocol violations that may substantially affect the results of the primary and major secondary endpoint evaluation.

[c] Subjects who were randomized and received at least 1 dose of IP.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 11

20.2.3. 被験者背景

FAS でのベースラインの人口統計学的特性を Table 7 に、疾患特性を Table 8 に示す。ベースラインの疾患特性及び病歴は投与群で同様であった。被験者の約 68%は男性で、50%を超える被験者が肥満であり、体重の平均値は 93.38 kg、BMI の平均値は 31.26 kg/m^2 であった。ベースラインの PASI スコア（平均値）は 18.95 点、罹病期間（平均値）は 19.40 年、乾癬病変の BSA（平均値）は 24.71%で、約 30%は重症の乾癬を有しており（29.0%で PASI スコアが 20 点超、29.6%で sPGA スコアが 4 点）、49.2%で乾癬病変の BSA が 20%を超えていた。また、約 65%は光線療法又は全身療法による治療歴を有していた（約 30%は生物学的製剤）（PSOR-008 治験総括報告書 Table 12）。

Table 7: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）

Demographic Characteristic	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562	Total N = 844
Age (years)			
N	282	562	844
Mean ± SD	46.5 ± 12.72	45.8 ± 13.07	46.0 ± 12.95
Median (min, max)	46.0 (20, 82)	46.0 (18, 80)	46.0 (18, 82)
Age Category 1 (years), n (%)			
< 65	258 (91.5)	514 (91.5)	772 (91.5)
≥ 65	24 (8.5)	48 (8.5)	72 (8.5)
Age Category 2 (years), n (%)			
< 40	91 (32.3)	183 (32.6)	274 (32.5)
40 to < 65	167 (59.2)	331 (58.9)	498 (59.0)
65 to < 75	19 (6.7)	45 (8.0)	64 (7.6)
75 to < 85	5 (1.8)	3 (0.5)	8 (0.9)
≥ 85	0	0	0
Sex, n (%)			
Male	194 (68.8)	379 (67.4)	573 (67.9)
Female	88 (31.2)	183 (32.6)	271 (32.1)

Table 7: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）（つづき）

Demographic Characteristic	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562	Total N = 844
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	5 (1.8)	2 (0.4)	7 (0.8)
Asian	16 (5.7)	28 (5.0)	44 (5.2)
Black or African American	10 (3.5)	18 (3.2)	28 (3.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	5 (0.9)	6 (0.7)
White	250 (88.7)	507 (90.2)	757 (89.7)
Other	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	13 (4.6)	32 (5.7)	45 (5.3)
Not Hispanic or Latino	269 (95.4)	530 (94.3)	799 (94.7)
Region, n (%)			
USA	98 (34.8)	196 (34.9)	294 (34.8)
Canada	106 (37.6)	211 (37.5)	317 (37.6)
Europe	37 (13.1)	80 (14.2)	117 (13.9)
Rest of World	41 (14.5)	75 (13.3)	116 (13.7)
Weight (kg)			
N	282	562	844
Mean ± SD	93.69 ± 23.227	93.22 ± 21.376	93.38 ± 21.999
Median (min, max)	92.00 (45.0, 185.9)	90.20 (46.0, 175.1)	90.90 (45.0, 185.9)
Weight Category (kg), n (%)			
< 70	37 (13.1)	66 (11.7)	103 (12.2)
≥ 70 to < 85	73 (25.9)	140 (24.9)	213 (25.2)
≥ 85 to < 100	70 (24.8)	171 (30.4)	241 (28.6)
≥ 100	102 (36.2)	185 (32.9)	287 (34.0)
Height (cm)			
N	281	562	843
Mean ± SD	172.75 ± 9.522	172.63 ± 9.450	172.67 ± 9.469
Median (min, max)	174.50 (147.0, 196.0)	173.25 (142.5, 199.0)	173.60 (142.5, 199.0)
Body Mass Index (BMI, kg/m2)[a]			
N	281	562	843
Mean ± SD	31.28 ± 7.362	31.24 ± 6.667	31.26 ± 6.902
Median (min, max)	29.50 (16.8, 64.3)	30.50 (17.2, 65.3)	30.10 (16.8, 65.3)
BMI Category, n (%)			
< 25	45 (16.0)	91 (16.2)	136 (16.1)
≥ 25 to < 30	101 (35.8)	175 (31.1)	276 (32.7)
≥ 30 to < 35	60 (21.3)	156 (27.8)	216 (25.6)
≥ 35 to < 40	43 (15.2)	83 (14.8)	126 (14.9)
≥ 40	32 (11.3)	57 (10.1)	89 (10.5)
Missing	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Alcoholic Beverage Drinking, n (%)			
Yes	196 (69.5)	390 (69.4)	586 (69.4)
No	86 (30.5)	172 (30.6)	258 (30.6)

Table 7: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）（つづき）

Demographic Characteristic	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562	Total N = 844
Tobacco Use, n (%)[b]			
Current user	92 (32.6)	202 (35.9)	294 (34.8)
Past user	77 (27.3)	158 (28.1)	235 (27.8)
Nonuser	112 (39.7)	201 (35.8)	313 (37.1)
Missing	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)

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

[a] 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.

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

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 12

Table 8: ベースラインの疾患特性（FAS）

Disease Characteristic	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562	Total N = 844
Duration of Plaque Psoriasis (years since diagnosis), n	280	562	842
Mean ± SD	18.68 ±12.355	19.75 ± 13.041	19.40 ± 12.820
Median (min, max)	16.10 (1.2, 50.9)	17.45 (1.1, 70.7)	16.95 (1.1, 70.7)
History of:			
Guttate, Pustular, or Erythrodermic Psoriasis	12 (4.3)	26 (4.6)	38 (4.5)
Scalp Psoriasis	273 (96.8)	536 (95.4)	809 (95.9)
Nail Psoriasis	200 (70.9)	378 (67.3)	578 (68.5)
Palmoplantar Psoriasis	83 (29.4)	154 (27.4)	237 (28.1)
Psoriatic Arthritis	50 (17.7)	123 (21.9)	173 (20.5)
Total PASI Score			
N	282	562	844
Mean ± SD	19.37 ± 7.392	18.74 ± 7.182	18.95 ± 7.254
Median (min, max)	17.55 (12.0, 59.3)	16.6 (12.0, 60.0)	16.8 (12.0, 60.0)
PASI Score Category, n (%)			
≤ 20	195 (69.1)	404 (71.9)	599 (71.0)
>20	87 (30.9)	158 (28.1)	245 (29.0)
Body Surface Area Involvement (%)			
N	282	562	844
Mean ± SD	25.34 ± 14.647	24.4 ± 14.716	24.71 ± 14.691
Median (min, max)	21.3 (10.0, 84.0)	20.0 (9.0, 86.0)	20.0 (9.0, 86.0)
Body Surface Area Category, n (%)			
≤ 20%	133 (47.2)	296 (52.7)	429 (50.8)
>20%	149 (52.8)	266 (47.3)	415 (49.2)
Static Physician Global Assessment, n (%)			
0 (Clear)	0	0	0
1 (Almost clear)	0	0	0
2 (Mild)	1 (0.4)	0	1 (0.1)
3 (Moderate)	192 (68.1)	401 (71.4)	593 (70.3)
4 (Severe)	89 (31.6)	161 (28.6)	250 (29.6)

Table 8: ベースラインの疾患特性（FAS）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562	Total N = 844
Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment, n (%)			
0 (Clear)	195 (69.1)	391 (69.6)	586 (69.4)
1 (Minimal)	22 (7.8)	49 (8.7)	71 (8.4)
2 (Mild)	37 (13.1)	63 (11.2)	100 (11.8)
3 (Moderate)	23 (8.2)	45 (8.0)	68 (8.1)
4 (Severe)	3 (1.1)	12 (2.1)	15 (1.8)
Missing	2 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.5)
Scalp Physician Global Assessment, n (%)			
0 (Clear)	13 (4.6)	32 (5.7)	45 (5.3)
1 (Minimal)	19 (6.7)	37 (6.6)	56 (6.6)
2 (Mild)	58 (20.6)	117 (20.8)	175 (20.7)
3 (Moderate)	117 (41.5)	255 (45.4)	372 (44.1)
4 (Severe)	62 (22.0)	104 (18.5)	166 (19.7)
5 (Very severe)	10 (3.5)	15 (2.7)	25 (3.0)
Missing	3 (1.1)	2 (0.4)	5 (0.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; FAS = full analysis set; min, max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 13

20.2.4. 有効性の結果

20.2.4.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

20.2.4.1.1. 主要評価項目（Week 16 の PASI-75 反応率）

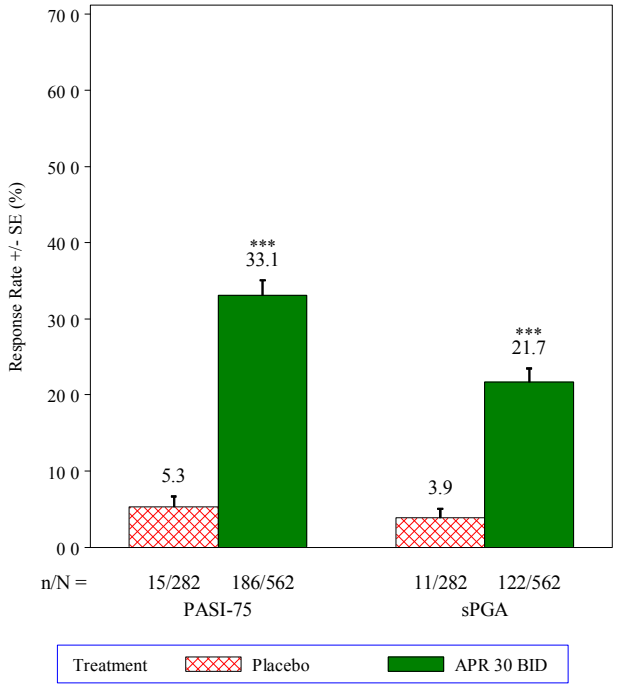
FAS での Week 16 の PASI-75 反応率を Table 9 及び Figure 3 に示す。Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（それぞれ 33.1%及び 5.3%、$p < 0.0001$）。

Table 9: Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）

Endpoint	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562
Subjects Who Achieved PASI-75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)
Treatment Comparison (apremilast - placebo)		
Difference in Proportions [95% CI] [a]	-	27.8 [23.1, 32.5]
2-sided p-value[a]	-	< 0.0001

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation. Two-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 25

Figure 3: Week 16 の PASI-75 及び sPGA の反応率（FAS、LOCF）



Source：PSOR-008 治験総括報告書 Figure 3

異なる解析対象集団（FAS 及び PP 集団）や種々の欠測値の補完方法（LOCF、NRI）等を用いた複数の感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。

また、人口統計学的特性及び疾患特性（ベースライン時の乾癬の重症度［中等症／重症］、乾癬に対する全身療法［生物学的製剤を含む］による治療歴の有無等）による部分集団解析でも、一貫して APR 30 BID 群ではプラセボ群より良好であった。女性、米国以外の地域、掌蹠乾癬の病歴なし、現在非喫煙者である被験者では、APR 30 BID 群の PASI-75 反応率が高い傾向が認められた。体重が軽い被験者では APR 30 BID 群で反応率が高い傾向が認められたが、BMI ではこの傾向は認められなかった。また、疾患の重症度別でみると、APR 30 BID 群では中等症の方が重症より反応率が高いと考えられた。

20.2.4.1.2. 主な副次評価項目

FAS での Week 16 の sPGA 反応率を Table 10 及び Figure 3 に示す。Week 16 の sPGA 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ 21.7%及び 3.9%、$p < 0.0001$）、主要解析の結果を支持していた。また、部分集団解析でも一貫して APR 30 BID 群ではプラセボ群より良好であった。

Table 10: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）

Endpoint	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 562
Subjects Who Achieved sPGA of 0 or 1 With at Least a 2-point Reduction from Baseline, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)
Treatment Comparison (apremilast – placebo)	-	-
Difference in Proportions [95% CI][a]	-	17.8 [13.7, 21.9]
2-sided p-value[a]	-	< 0.0001

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; sPGA = static Physician Global Assessment.
[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation. Two-sided p-value is based on the 2-sided chi-square test.
Note: sPGA response is defined as an sPGA score of clear (0) or almost clear (1) with a least a 2-point reduction from baseline.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 27

20.2.4.1.3. その他の副次評価項目

副次評価項目及び探索的評価項目の検定結果を Table 11 に示す。

Table 11: 副次評価項目及び探索的評価項目の検定結果

Secondary and Exploratory Endpoints	Two-sided p-value (apremilast versus placebo)
Percent Change from Baseline in the Psoriasis Affected BSA (%) at Week 16[a]	**< 0.0001**
Percent Change in the PASI Score from Baseline at Week 16[a]	**< 0.0001**
Proportion of Subjects Who Achieves PASI-50 at Week 16[a]	**< 0.0001**
Change from Baseline in the Pruritus VAS at Week 16[a]	**< 0.0001**
Change from Baseline in the DLQI Total Score at Week 16[a]	**< 0.0001**
Percent Change from Baseline in the NAPSI Score at Week 16 for Subjects with Baseline Nail Psoriasis[b]	**< 0.0001**
Proportion of Subjects with Improvement of ScPGA Scores to Clear (0) or Minimal (1) with at Least 2-point Reduction from Baseline at Week 16 for Subjects with a Baseline ScPGA Score of Moderate (3) or Above[b]	**< 0.0001**
Proportion of Subjects with Improvement of PPPGA Scores to Clear (0) or Almost Clear (1) with at Least 2-point Reduction from Baseline at Week 16 for Subjects with a Baseline PPPGA Score of Moderate (3) or Above (Combined with PSOR-009)[b]	0.0649
Change from Baseline in the MCS Score of SF-36v2 at Week 16[a]	*< 0.0001*
Proportion of Subjects with Improvement of PPPGA Scores to Clear (0) or Almost Clear (1) with at Least 2-point Reduction from Baseline at Week 16 for Subjects with a Baseline PPPGA Score of Moderate (3) or Above (PSOR-008 alone)[b]	0.4912
Proportion of Subjects Who Achieve Both PASI-75 and sPGA Score of Clear (0) or Almost Clear (1) with at Least 2-point Reduction from Baseline at Week 16[a]	*< 0.0001*
Time to Loss of PASI-75 Response (Loss of Effect) During the Randomized Treatment Withdrawal Phase[a]	*< 0.0001*

BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; MCS = Mental Component Summary; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Physician Global Assessment; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; sPGA = static Physician Global Assessment; VAS = visual analog scale.
[a] Secondary efficacy endpoint.
[b] Exploratory efficacy endpoint.
Note: P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped as per rules.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 29

20.2.4.1.3.1. Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの改善（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、変化率の平均値（中央値）はプラセボ群−6.94%（−5.48%）、APR 30 BID 群−47.80%（−52.50%）であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 30）。

20.2.4.1.3.2. Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率

Week 16 の PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、変化率の平均値（中央値）はプラセボ群−16.7%（−14.0%）、APR 30 BID 群−52.1%（−59.0%）であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 31）。

20.2.4.1.3.3. Week 16 の PASI-50 反応率

Week 16 の PASI-50 反応率は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（$p < 0.0001$）、プラセボ群で 17.0%、APR 30 BID 群で 58.7%であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 32 及び Figure 4）。

20.2.4.1.3.4. Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（$p < 0.0001$）。本試験の被験者集団ではベースラインでそう痒感は強く、ベースラインのそう痒 VAS スコアの平均値（中央値）はプラセボ群で 65.2 mm（71.0 mm）、APR 30 BID 群で 66.2 mm（72.0 mm）であった。Week 16 の減少量（平均値）は APR 30 BID 群では−31.5 mm で、そう痒の重症度はベースラインから約 50%低下した（PSOR-008 治験総括報告書 Table 33）。

20.2.4.1.3.5. Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量

PSOR-008 ベースラインでの DLQI 合計スコアの平均値（中央値）はプラセボ群で 12.1 点（11.0 点）、APR 30 BID 群で 12.7 点（12.0 点）であった。Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、変化量（平均値）はプラセボ群で−2.1 点、APR 30 BID 群で−6.6 点であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 34）。

20.2.4.1.3.6. Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量

ベースラインの SF-36v2 の MCS スコアの平均値（中央値）は、プラセボ群 46.97 点（50.58 点）、APR 30 BID 群 45.81 点（49.13 点）であった。Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの改善（増加量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく（nominal $p < 0.0001$）、変化量（平均値）は、プラセボ群−1.02、APR 30 BID 群 2.39 であった（PSOR-008 治験総括報告書 Table 35）。

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

複合評価項目は、Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）でベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（PASI-75/sPGA 反応率）と定義した。Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率は、プラセボ群 3.5%、APR 30 BID 群 20.3%であり、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（nominal $p < 0.0001$）（PSOR-008 治験総括報告書 Table 36 及び Figure 4）。

20.2.4.2. 維持投与期（Week 16～32）

プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）では、PASI-75 反応率及び sPGA 反応率はそれぞれ Week 16 及び Week 24 にプラトーに達しておおむね Week 32 まで持続した。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストへ切り替えた被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）では、プラセボ対照期の APR 30 BID 群の結果と同様であった。また、Week 32 での反応率はプラセボ/APR 30 BID 群（アプレミラストを 16 週投与）と APR 30 BID/APR 30 BID 群（アプレミラストを 32 週投与）で同様であった。

20.2.4.3. 治療中止評価期（Week 32～52）

治療中止評価期では、効果の消失を評価するため、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成した被験者を、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）又はプラセボ投与（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）に再割付した。

効果の消失は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群の方が APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群より有意に早かった。Week 32 に再割付された後 PASI-75 が消失するまでの時間（中央値、Kaplan-Meier 法による推定）は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 5.1 週、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 17.7 週で、治療中止評価期に PASI-75 が消失した被験者の割合は APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 81.8%、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 51.9%であった。

Week 52 には、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では 61%が PASI-75 を、75%が PASI-70 を達成しており、PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）は再割付後（Week 32）から Week 52 までおおむね持続していた（範囲：−81%～−88%）。

プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-75 を達成しなかった被験者でも、PASI スコアで臨床的に意義のあるベースラインからの変化率（平均値）（> PASI-50）を示しており、Week 52 まで安定して持続する傾向であった。

20.2.5. 安全性の結果

20.2.5.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 12（プラセボ対照期間）及び Table 13（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での治験薬の平均投与期間はプラセボ群 14.8 週、APR 30 BID 群 15.0 週で、16 週間投与された割合はプラセボ群と APR 30 BID 群で同程度であった（それぞれ 64.9%、66.3%）。

アプレミラスト投与期間は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群に割り付けられた被験者及び維持投与期以降にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された被験者（プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに切り替えられた被験者）を対象とし、Week 52 までのデータを評価した。治験薬の曝露状況は、APR 30 BID を最初に投与された日から最後に投与された日までを集計した。Week 32 でプラセボ群に再割付された被験者では、32 週までのアプレミラスト投与期間及び 32 週以降 52 週までに治療薬を APR 30 BID に再度変更した場合のアプレミラスト投与日数との合算とした。アプレミラスト投与期間（Week 0～52）でのアプレミラストの平均投与期間は 36.8 週で、Week 52 のデータカットオフ時点で 26 週間以上投与された被験者は 34.7%であった。

Table 12: 治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Exposure[a]	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 560
Duration of Exposure (weeks)		
Mean ± SD	14.8 ± 3.58	15.0 ± 3.44
Median (min, max)	16.0 (0.1 – 18.0)	16.0 (0.1 – 18.4)
Duration of Exposure Category, n (%)		
< 4 Weeks	9 (3.2)	23 (4.1)
≥ 4 to < 8 Weeks	14 (5.0)	18 (3.2)
≥ 8 to < 12 Weeks	9 (3.2)	7 (1.3)
≥ 12 to < 16 Weeks	67 (23.8)	141 (25.2)
≥ 16 Weeks	183 (64.9)	371 (66.3)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; min, max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of investigational product and the date of the last dose of investigational product in the Placebo-controlled Phase, inclusive.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 72

Table 13: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Exposure[a]	APR 30 BID N = 804
Duration of Exposure (weeks)	
Mean ± SD	36.8 ± 14.95
Median (min, max)	36.6 (0.1 – 55.9)
Duration of Exposure Category, n (%)	
< 4 Weeks	28 (3.5)
≥ 4 to < 13 Weeks	58 (7.2)
≥ 13 to < 26 Weeks	82 (10.2)
≥ 26 to < 39 Weeks	279 (34.7)
≥ 39 to < 52 Weeks	184 (22.9)
≥ 52 Weeks	173 (21.5)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; min, max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] Treatment duration was the time interval (in weeks) between the date of the first dose of APR 30 BID and the date of the last dose of APR 30 BID, inclusive. For subjects re-randomized to placebo at Week 32, the duration was the sum of the treatment duration up to Week 32 inclusive plus the duration after subjects started switching from placebo to APR 30 BID after Week 32 and prior to Week 52.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 73

20.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 14（プラセボ対照期間）及び Table 15（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合は APR 30 BID 群 69.3%、プラセボ群 55.7%で、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 APR 30 BID 群（40.0%）でプラセボ群（20.6%）より高かった。2 名（各群 1 名）が死亡し、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は APR 30 BID 群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象の発現割合は APR 30 BID 群（6.6%、5.2%）でプラセボ群（4.6%、3.2%）より高かった。

維持投与期（Week 16～32）及び治療中止評価期（Week 32～52）に安全性の新たな知見は認められなかった。治療中止評価期にプラセボに再割付され、その後アプレミラストを再投与された被験者（漸増投与なし）で、有害事象の発現割合が高くなる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の結果であった。アプレミラストを投与された被験者では、プラセボ対照期間の死亡（1 名）以外に Week 52 まで死亡はなく、Week 52 までの重篤な有害事象の発現割合は低かった（4.2%）。

Table 14: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Subjects With:	Number (%) of Subjects	
	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 560
Any TEAE	157 (55.7)	388 (69.3)
Any Drug-related[a] TEAE	58 (20.6)	224 (40.0)
Any Severe TEAE	9 (3.2)	20 (3.6)
Any Serious TEAE	8 (2.8)	12 (2.1)
Any Serious Drug-related[a] TEAE	0	4 (0.7)
Any TEAE Leading to Drug Interruption	13 (4.6)	37 (6.6)
Any TEAE Leading to Drug Withdrawal	9 (3.2)	29 (5.2)
Any TEAE Leading to Death	1 (0.4)	1 (0.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Drug-related as assessed by the investigator.
Note: Each subject was counted once for each applicable category.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 76

Table 15: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Subjects With:	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
Any TEAE	633 (78.7)	329.2
Any drug-related[a] TEAE	340 (42.3)	93.0
Any severe TEAE	48 (6.0)	8.6
Any serious TEAE	34 (4.2)	6.1
Any serious drug-related[a] TEAE	5 (0.6)	0.9
Any TEAE leading to drug interruption	69 (8.6)	12.8
Any TEAE leading to drug withdrawal	59 (7.3)	10.5
Any TEAE leading to death	1 (0.1)	0.2

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years (SY) is defined as 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).
[a] Drug-related as assessed by the investigator.
Note: Each subject was counted once for each applicable category. Adverse events started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the randomized withdrawal phase (Week 32 to 52) are excluded. Duration of placebo treatment from the withdrawal phase is excluded from apremilast exposure. Each subject is counted once for each applicable category.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.4

20.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 16（プラセボ対照期間）及び Table 17（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間では、発現割合がいずれかの群で 5%以上であり APR 30 BID 群の方がプラセボ群より高かった有害事象は、下痢（APR 30 BID 群 18.8%、プラセボ群 7.1%、以下同順）、悪心

（15.7%、6.7%）、上気道感染（10.2%、7.4%）、緊張性頭痛（7.3%、4.3%）、頭痛（5.5%、4.6%）であった。これらの多くは軽度又は中等度であり、ほとんどの持続期間は 2 週未満であった。また、APR 30 BID 群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は下痢、悪心、頭痛及び乾癬（各 2 名）であった。

プラセボ対照期間での発現割合がいずれかの群で 2%以上であった下痢、悪心、頭痛、緊張性頭痛及び嘔吐の発現割合は、投与開始 1 週目に高く、その後は低下した。上気道感染及び鼻咽頭炎では、用量反応性はみられなかった。

有害事象全体では発現割合に年齢の影響は認められなかったが、下痢は 65 歳以上で高く、上気道感染及び緊張性頭痛は 65 歳未満で高かった。また、全体的に有害事象の発現割合は女性が男性より高かった。

アプレミラスト投与期間に発現割合が 5%以上であった有害事象は下痢（18.7%）、上気道感染（17.8%）、悪心（15.3%）、鼻咽頭炎（13.4%）、緊張性頭痛（9.6%）及び頭痛（6.5%）であった。プラセボ対照期間の結果と同様に、悪心及び下痢の発現割合は投与開始 1 週目に高く、緊張性頭痛及び頭痛は投与開始から 8 週間が高く、上気道感染及び鼻咽頭炎では 52 週の投与期間で特定の時期に高くなる傾向はみられなかった。

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	157 (55.7)	322.6	388 (69.3)	534.3
感染症および寄生虫症	82 (29.1)	123.0	179 (32.0)	136.4
上気道感染	21 (7.4)	27.3	57 (10.2)	37.6
鼻咽頭炎	23 (8.2)	30.1	41 (7.3)	26.6
副鼻腔炎	5 (1.8)	6.3	16 (2.9)	10.1
尿路感染	9 (3.2)	11.5	10 (1.8)	6.3
胃腸炎	6 (2.1)	7.6	10 (1.8)	6.3
気管支炎	1 (0.4)	1.3	7 (1.3)	4.4
鼻炎	2 (0.7)	2.5	6 (1.1)	3.8
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	1.3	6 (1.1)	3.8
毛包炎	0 (0.0)	0.0	6 (1.1)	3.8
ウイルス性上気道感染	3 (1.1)	3.8	5 (0.9)	3.1
歯膿瘍	0 (0.0)	0.0	5 (0.9)	3.1
インフルエンザ	6 (2.1)	7.6	4 (0.7)	2.5
細菌尿	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
耳感染	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
気道感染	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
扁桃炎	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
麦粒腫	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
肺炎	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
歯感染	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
外耳炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
中耳炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
咽頭炎	2 (0.7)	2.5	1 (0.2)	0.6
四肢膿瘍	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
膀胱炎	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
帯状疱疹	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
急性扁桃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
子宮頚管炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
医療機器関連感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
憩室炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
細菌性耳感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
熱性感染症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
消化管感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
性器カンジダ症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
関節膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
処置後感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
膿皮症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
陰嚢膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
癜風	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
気管炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ウイルス性鼻炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ダニ皮膚炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
無症候性細菌尿	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
ウイルス性気管支炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
クロストリジウム感染	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
耳垂感染	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
皮膚真菌感染	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
ヘリコバクター感染	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
口腔カンジダ症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)	3.8	5 (0.9)	3.1

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
基底細胞癌	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
ケラトアカントーマ	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
脂肪腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
脂漏性角化症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
肛門癌	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.2
リンパ節症	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
小球性貧血	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
貧血	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
免疫系障害	1 (0.4)	1.3	5 (0.9)	3.1
過敏症	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
季節性アレルギー	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
内分泌障害	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
甲状腺腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
代謝および栄養障害	6 (2.1)	7.6	31 (5.5)	19.9
食欲減退	2 (0.7)	2.5	16 (2.9)	10.2
痛風	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
低カリウム血症	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
高血糖	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
2 型糖尿病	2 (0.7)	2.5	1 (0.2)	0.6
高コレステロール血症	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
体液貯留	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高脂血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高尿酸血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
食欲亢進	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
鉄欠乏	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
多飲症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
精神障害	7 (2.5)	8.9	26 (4.6)	16.7
不眠症	2 (0.7)	2.5	15 (2.7)	9.5
うつ病	0 (0.0)	0.0	7 (1.3)	4.4
不安	1 (0.4)	1.3	4 (0.7)	2.5

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
ストレス	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
気分変化	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
悪夢	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
異常な夢	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
自殺既遂	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
神経過敏	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
睡眠障害	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
神経系障害	35 (12.4)	48.0	105 (18.8)	76.7
緊張性頭痛	12 (4.3)	15.5	41 (7.3)	27.2
頭痛	13 (4.6)	17.0	31 (5.5)	20.2
片頭痛	3 (1.1)	3.8	13 (2.3)	8.2
浮動性めまい	3 (1.1)	3.8	10 (1.8)	6.3
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0.0	5 (0.9)	3.1
錯感覚	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
手根管症候群	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
振戦	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
坐骨神経痛	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
注意力障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ジスキネジー	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
本態性振戦	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
感覚鈍麻	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
神経圧迫	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
鎮静	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
睡眠期リズム障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
失神	2 (0.7)	2.5	0 (0.0)	0.0
嗜眠	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
起立不耐性	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
失神寸前の状態	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
眼障害	1 (0.4)	1.3	9 (1.6)	5.6
結膜炎	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
霧視	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
結膜出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
視力障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼球乾燥	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
耳および迷路障害	2 (0.7)	2.5	5 (0.9)	3.1
耳鳴	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
回転性めまい	2 (0.7)	2.5	1 (0.2)	0.6
中耳滲出液	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心臓障害	5 (1.8)	6.3	11 (2.0)	6.9
頻脈	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
心室性期外収縮	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
狭心症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
うっ血性心不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心粗動	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心拡大	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
冠動脈疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
冠動脈閉塞	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
洞性徐脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
洞性頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.7)	2.5	0 (0.0)	0.0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
心筋梗塞	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
動悸	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
上室性頻脈	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
血管障害	7 (2.5)	8.9	12 (2.1)	7.6
高血圧	7 (2.5)	8.9	10 (1.8)	6.3
起立性低血圧	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.8)	10.2	31 (5.5)	20.0
咳嗽	4 (1.4)	5.0	10 (1.8)	6.3
喘息	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
口腔咽頭痛	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.2
鼻出血	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
鼻閉	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
運動誘発喘息	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
呼吸困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
鼻漏	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
咽喉刺激感	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
上気道咳症候群	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃腸障害	52 (18.4)	75.2	207 (37.0)	189.3
下痢	20 (7.1)	26.6	105 (18.8)	78.2
悪心	19 (6.7)	25.0	88 (15.7)	63.6
嘔吐	2 (0.7)	2.5	17 (3.0)	10.8
消化不良	1 (0.4)	1.3	17 (3.0)	10.9
腹部不快感	5 (1.8)	6.3	14 (2.5)	8.9
排便回数増加	1 (0.4)	1.3	14 (2.5)	8.9
胃食道逆流性疾患	3 (1.1)	3.8	11 (2.0)	7.0
上腹部痛	3 (1.1)	3.8	10 (1.8)	6.3
腹痛	3 (1.1)	3.8	8 (1.4)	5.0
腹部膨満	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
便秘	2 (0.7)	2.5	3 (0.5)	1.9
鼓腸	3 (1.1)	3.8	2 (0.4)	1.3
歯痛	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.2
口内乾燥	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.3
下腹部痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
変色便	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
血便排泄	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
単径ヘルニア	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
腹部圧痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃潰瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
消化器痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
口唇乾燥	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
歯周病	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
齲歯	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
歯肉炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
痔核	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
舌潰瘍	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
肝胆道系障害	2 (0.7)	2.5	3 (0.5)	1.9
胆嚢炎	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
肝脾腫大	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
脂肪肝	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
皮膚および皮下組織障害	16 (5.7)	20.9	33 (5.9)	21.0
蕁麻疹	0 (0.0)	0.0	6 (1.1)	3.8
乾癬	6 (2.1)	7.6	4 (0.7)	2.5
そう痒症	3 (1.1)	3.8	4 (0.7)	2.5
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
酒さ	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
滴状乾癬	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.2
日光性角化症	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
皮膚乾燥	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
多汗症	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
間擦疹	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
後天性指被角線維症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
発汗障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
白斑症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
寝汗	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
全身性そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ざ瘡	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
嵌入爪	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
爪甲離床症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
膿疱性乾癬	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
全身性皮疹	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
筋骨格系および結合組織障害	24 (8.5)	31.7	66 (11.8)	44.2
背部痛	2 (0.7)	2.5	14 (2.5)	8.8
関節痛	5 (1.8)	6.3	9 (1.6)	5.7
変形性関節症	1 (0.4)	1.3	6 (1.1)	3.8
筋痙縮	0 (0.0)	0.0	6 (1.1)	3.8
筋肉痛	3 (1.1)	3.8	5 (0.9)	3.1
四肢痛	1 (0.4)	1.3	5 (0.9)	3.1
乾癬性関節症	3 (1.1)	3.8	4 (0.7)	2.5
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1.3	4 (0.7)	2.5
側腹部痛	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
筋骨格硬直	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
筋骨格痛	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
椎間板突出	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.3
頚部痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
腱炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
筋骨格不快感	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
関節炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
骨痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
痛風性関節炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
椎間板変性症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
関節摩擦音	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋力低下	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
足底筋膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
仙腸骨炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
側弯症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
滑膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
関節腫脹	2 (0.7)	2.5	0 (0.0)	0.0
滑液包炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
肋軟骨炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
筋緊張	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
筋攣縮	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
滑液嚢腫	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
腎および尿路障害	5 (1.8)	6.3	13 (2.3)	8.2
血尿	1 (0.4)	1.3	4 (0.7)	2.5
糖尿	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
腎結石症	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
尿異常	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
頻尿	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
排尿困難	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
腎臓痛	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
生殖系および乳房障害	5 (1.8)	6.3	8 (1.4)	5.0
月経困難症	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
乳房圧痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.3
不規則月経	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
勃起不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
月経過多	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
精巣痛	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
腟出血	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.9)	14.1	27 (4.8)	17.3
疲労	3 (1.1)	3.8	17 (3.0)	10.8
無力症	3 (1.1)	3.8	3 (0.5)	1.9
発熱	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.2
胸部不快感	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
嚢胞	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
熱感	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
局所腫脹	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
小結節	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
末梢性浮腫	2 (0.7)	2.5	0 (0.0)	0.0
医療機器不具合	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
臨床検査	6 (2.1)	7.6	19 (3.4)	12.1
体重減少	0 (0.0)	0.0	5 (0.9)	3.1
細菌検査	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
血小板数減少	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
血中ビリルビン増加	2 (0.7)	2.5	1 (0.2)	0.6
尿中結晶陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心拍数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
尿沈渣陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
体重増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
白血球数減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
血圧上昇	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
ヘマトクリット増加	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
白血球数増加	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
傷害、中毒および処置合併症	18 (6.4)	23.1	37 (6.6)	23.9
関節捻挫	3 (1.1)	3.8	5 (0.9)	3.1

Table 16: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
転倒	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
裂傷	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
肉離れ	5 (1.8)	6.3	3 (0.5)	1.9
処置による疼痛	2 (0.7)	2.5	3 (0.5)	1.9
熱傷	2 (0.7)	2.5	3 (0.5)	1.9
挫傷	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
サンバーン	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
四肢損傷	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
外傷後疼痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
交通事故	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
擦過傷	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
歯牙破折	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
事故	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
偶発的過量投与	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
節足動物刺傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
脳振盪	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
多発性外傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
軟部組織損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
腱損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胸椎骨折	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
外傷性骨折	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
上顆炎	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
靭帯断裂	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
フューム吸引性呼吸障害	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0

TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
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 (SY) is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID and placebo groups, if applicable.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	633 (78.7)	329.2
感染症および寄生虫症	389 (48.4)	104.2
上気道感染	143 (17.8)	28.8
鼻咽頭炎	108 (13.4)	20.9
副鼻腔炎	36 (4.5)	6.5
胃腸炎	33 (4.1)	6.0
気管支炎	22 (2.7)	3.9
ウイルス性胃腸炎	19 (2.4)	3.4
尿路感染	19 (2.4)	3.4
インフルエンザ	17 (2.1)	3.0
ウイルス性上気道感染	17 (2.1)	3.0
毛包炎	12 (1.5)	2.1
口腔ヘルペス	11 (1.4)	2.0
歯膿瘍	11 (1.4)	2.0
鼻炎	10 (1.2)	1.8
歯感染	9 (1.1)	1.6
気道感染	8 (1.0)	1.4
細菌尿	7 (0.9)	1.2
耳感染	7 (0.9)	1.2
外耳炎	7 (0.9)	1.2
中耳炎	7 (0.9)	1.2
咽頭炎	7 (0.9)	1.2
膀胱炎	6 (0.7)	1.1
麦粒腫	5 (0.6)	0.9
蜂巣炎	4 (0.5)	0.7
帯状疱疹	4 (0.5)	0.7
急性扁桃炎	3 (0.4)	0.5
喉頭炎	3 (0.4)	0.5
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.4)	0.5
肺炎	3 (0.4)	0.5
癜風	3 (0.4)	0.5
扁桃炎	3 (0.4)	0.5
ダニ皮膚炎	2 (0.2)	0.4
憩室炎	2 (0.2)	0.4
消化管感染	2 (0.2)	0.4
ウイルス性消化管感染	2 (0.2)	0.4
単純ヘルペス	2 (0.2)	0.4
処置後感染	2 (0.2)	0.4
皮膚感染	2 (0.2)	0.4

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
足部白癬	2 (0.2)	0.4
外陰腟真菌感染	2 (0.2)	0.4
創傷感染	2 (0.2)	0.4
四肢膿瘍	1 (0.1)	0.2
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	0.2
無症候性細菌尿	1 (0.1)	0.2
ブラストシスティス感染	1 (0.1)	0.2
ウイルス性気管支炎	1 (0.1)	0.2
癰	1 (0.1)	0.2
子宮頚管炎	1 (0.1)	0.2
細菌性結膜炎	1 (0.1)	0.2
細菌性膀胱炎	1 (0.1)	0.2
医療機器関連感染	1 (0.1)	0.2
細菌性耳感染	1 (0.1)	0.2
大腸菌性尿路感染	1 (0.1)	0.2
眼感染	1 (0.1)	0.2
熱性感染症	1 (0.1)	0.2
せつ	1 (0.1)	0.2
性器カンジダ症	1 (0.1)	0.2
歯肉感染	1 (0.1)	0.2
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.1)	0.2
感染性皮脂嚢腫	1 (0.1)	0.2
関節膿瘍	1 (0.1)	0.2
限局性感染	1 (0.1)	0.2
下気道感染	1 (0.1)	0.2
爪感染	1 (0.1)	0.2
爪真菌症	1 (0.1)	0.2
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.1)	0.2
歯髄炎	1 (0.1)	0.2
膿皮症	1 (0.1)	0.2
ロタウイルス感染	1 (0.1)	0.2
陰嚢膿瘍	1 (0.1)	0.2
レンサ球菌感染	1 (0.1)	0.2
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	0.2
股部白癬	1 (0.1)	0.2
気管炎	1 (0.1)	0.2
腟感染	1 (0.1)	0.2
細菌性腟炎	1 (0.1)	0.2
ウイルス性鼻炎	1 (0.1)	0.2
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	0.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (3.0)	4.3
基底細胞癌	6 (0.7)	1.1
メラノサイト性母斑	5 (0.6)	0.9
皮膚有棘細胞癌	4 (0.5)	0.7
ケラトアカントーマ	3 (0.4)	0.5
皮膚乳頭腫	3 (0.4)	0.5
脂肪腫	2 (0.2)	0.4
脂漏性角化症	2 (0.2)	0.4
乳癌	1 (0.1)	0.2
異形成母斑	1 (0.1)	0.2
線維性組織球腫	1 (0.1)	0.2
血液およびリンパ系障害	10 (1.2)	1.8
貧血	2 (0.2)	0.4
リンパ節症	2 (0.2)	0.4
白血球減少症	1 (0.1)	0.2
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.1)	0.2
リンパ球減少症	1 (0.1)	0.2
小球性貧血	1 (0.1)	0.2
赤血球増加症	1 (0.1)	0.2
白血球障害	1 (0.1)	0.2
免疫系障害	13 (1.6)	2.3
過敏症	7 (0.9)	1.2
季節性アレルギー	6 (0.7)	1.1
薬物過敏症	1 (0.1)	0.2
内分泌障害	3 (0.4)	0.5
甲状腺腫	1 (0.1)	0.2
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0.2
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0.2
代謝および栄養障害	65 (8.1)	12.1
食欲減退	21 (2.6)	3.8
痛風	11 (1.4)	2.0
高脂血症	7 (0.9)	1.2
高コレステロール血症	6 (0.7)	1.1
高血糖	5 (0.6)	0.9
高トリグリセリド血症	5 (0.6)	0.9
高カルシウム血症	3 (0.4)	0.5

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
高尿酸血症	2 (0.2)	0.4
低血糖症	2 (0.2)	0.4
低カリウム血症	2 (0.2)	0.4
鉄欠乏	2 (0.2)	0.4
肥満	2 (0.2)	0.4
異常体重減少	1 (0.1)	0.2
体液貯留	1 (0.1)	0.2
食欲亢進	1 (0.1)	0.2
多飲症	1 (0.1)	0.2
2 型糖尿病	1 (0.1)	0.2
ビタミン B12 欠乏	1 (0.1)	0.2
ビタミン D 欠乏	1 (0.1)	0.2
精神障害	45 (5.6)	8.3
不眠症	21 (2.6)	3.8
うつ病	15 (1.9)	2.7
不安	8 (1.0)	1.4
ストレス	2 (0.2)	0.4
不安障害	1 (0.1)	0.2
燃え尽き症候群	1 (0.1)	0.2
転換性障害	1 (0.1)	0.2
全般性不安障害	1 (0.1)	0.2
気分変化	1 (0.1)	0.2
悪夢	1 (0.1)	0.2
神経系障害	188 (23.4)	40.7
緊張性頭痛	77 (9.6)	14.8
頭痛	52 (6.5)	9.6
片頭痛	27 (3.4)	4.9
浮動性めまい	19 (2.4)	3.4
副鼻腔炎に伴う頭痛	11 (1.4)	2.0
手根管症候群	3 (0.4)	0.5
錯感覚	3 (0.4)	0.5
頚動脈狭窄	2 (0.2)	0.4
嗜眠	2 (0.2)	0.4
神経圧迫	2 (0.2)	0.4
ヘルペス後神経痛	2 (0.2)	0.4
坐骨神経痛	2 (0.2)	0.4
振戦	2 (0.2)	0.4
第 7 脳神経麻痺	2 (0.2)	0.4
注意力障害	1 (0.1)	0.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
体位性めまい	1 (0.1)	0.2
ジスキネジー	1 (0.1)	0.2
本態性振戦	1 (0.1)	0.2
感覚鈍麻	1 (0.1)	0.2
肋間神経痛	1 (0.1)	0.2
神経痛	1 (0.1)	0.2
パーキンソン病	1 (0.1)	0.2
失神寸前の状態	1 (0.1)	0.2
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	0.2
鎮静	1 (0.1)	0.2
睡眠期リズム障害	1 (0.1)	0.2
失神	1 (0.1)	0.2
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0.2
眼障害	24 (3.0)	4.3
結膜炎	7 (0.9)	1.2
霧視	3 (0.4)	0.5
眼乾燥	2 (0.2)	0.4
眼痛	2 (0.2)	0.4
眼の異常感	1 (0.1)	0.2
眼瞼炎	1 (0.1)	0.2
眼瞼痙攣	1 (0.1)	0.2
霰粒腫	1 (0.1)	0.2
結膜出血	1 (0.1)	0.2
眼出血	1 (0.1)	0.2
眼刺激	1 (0.1)	0.2
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0.2
近視	1 (0.1)	0.2
網膜剥離	1 (0.1)	0.2
網膜瘢痕	1 (0.1)	0.2
視力障害	1 (0.1)	0.2
硝子体剥離	1 (0.1)	0.2
耳および迷路障害	12 (1.5)	2.1
耳鳴	4 (0.5)	0.7
回転性めまい	4 (0.5)	0.7
中耳滲出液	2 (0.2)	0.4
頭位性回転性めまい	2 (0.2)	0.4
耳不快感	1 (0.1)	0.2
耳痛	1 (0.1)	0.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
心臓障害	26 (3.2)	4.7
冠動脈疾患	4 (0.5)	0.7
狭心症	3 (0.4)	0.5
動悸	3 (0.4)	0.5
頻脈	3 (0.4)	0.5
心室性期外収縮	3 (0.4)	0.5
急性心筋梗塞	2 (0.2)	0.4
冠動脈狭窄	2 (0.2)	0.4
洞性頻脈	2 (0.2)	0.4
不安定狭心症	1 (0.1)	0.2
徐脈	1 (0.1)	0.2
右脚ブロック	1 (0.1)	0.2
心不全	1 (0.1)	0.2
うっ血性心不全	1 (0.1)	0.2
心粗動	1 (0.1)	0.2
心拡大	1 (0.1)	0.2
冠動脈閉塞	1 (0.1)	0.2
期外収縮	1 (0.1)	0.2
心筋梗塞	1 (0.1)	0.2
洞性徐脈	1 (0.1)	0.2
上室性期外収縮	1 (0.1)	0.2
上室性頻脈	1 (0.1)	0.2
血管障害	42 (5.2)	7.6
高血圧	32 (4.0)	5.8
血腫	2 (0.2)	0.4
静脈瘤	2 (0.2)	0.4
大動脈硬化症	1 (0.1)	0.2
大動脈拡張	1 (0.1)	0.2
動脈硬化症	1 (0.1)	0.2
出血性静脈瘤	1 (0.1)	0.2
起立性低血圧	1 (0.1)	0.2
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0.2
末梢冷感	1 (0.1)	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (9.5)	14.3
咳嗽	26 (3.2)	4.7
口腔咽頭痛	10 (1.2)	1.8
副鼻腔うっ血	8 (1.0)	1.4
喘息	7 (0.9)	1.2
鼻閉	7 (0.9)	1.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
鼻出血	5 (0.6)	0.9
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.5)	0.7
アレルギー性鼻炎	4 (0.5)	0.7
アレルギー性副鼻腔炎	3 (0.4)	0.5
気道うっ血	3 (0.4)	0.5
咽喉刺激感	3 (0.4)	0.5
呼吸困難	2 (0.2)	0.4
湿性咳嗽	2 (0.2)	0.4
鼻漏	2 (0.2)	0.4
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.2)	0.4
上気道咳症候群	2 (0.2)	0.4
喘鳴	2 (0.2)	0.4
運動誘発喘息	1 (0.1)	0.2
無気肺	1 (0.1)	0.2
咽喉乾燥	1 (0.1)	0.2
発声障害	1 (0.1)	0.2
労作性呼吸困難	1 (0.1)	0.2
呼吸不全	1 (0.1)	0.2
くしゃみ	1 (0.1)	0.2
胃腸障害	322 (40.0)	85.5
下痢	150 (18.7)	31.6
悪心	123 (15.3)	25.0
嘔吐	33 (4.1)	6.0
消化不良	26 (3.2)	4.7
排便回数増加	22 (2.7)	4.0
腹部不快感	21 (2.6)	3.8
腹痛	21 (2.6)	3.8
胃食道逆流性疾患	19 (2.4)	3.4
上腹部痛	15 (1.9)	2.7
腹部膨満	6 (0.7)	1.1
便秘	6 (0.7)	1.1
下腹部痛	5 (0.6)	0.9
歯痛	4 (0.5)	0.7
結腸ポリープ	3 (0.4)	0.5
口内乾燥	3 (0.4)	0.5
鼓腸	3 (0.4)	0.5
胃炎	3 (0.4)	0.5
歯肉炎	3 (0.4)	0.5
血便排泄	3 (0.4)	0.5
痔核	3 (0.4)	0.5

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
腹部圧痛	2 (0.2)	0.4
齲歯	2 (0.2)	0.4
おくび	2 (0.2)	0.4
変色便	2 (0.2)	0.4
食中毒	2 (0.2)	0.4
裂孔ヘルニア	2 (0.2)	0.4
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	0.4
歯周炎	2 (0.2)	0.4
腹部ヘルニア	1 (0.1)	0.2
空気嚥下	1 (0.1)	0.2
ブルンネル腺過形成	1 (0.1)	0.2
大腸炎	1 (0.1)	0.2
憩室	1 (0.1)	0.2
腹膜垂炎	1 (0.1)	0.2
胃潰瘍	1 (0.1)	0.2
胃腸出血	1 (0.1)	0.2
消化器痛	1 (0.1)	0.2
腸管ポリープ	1 (0.1)	0.2
口唇乾燥	1 (0.1)	0.2
弛緩歯	1 (0.1)	0.2
食道痙攣	1 (0.1)	0.2
急性膵炎	1 (0.1)	0.2
歯周病	1 (0.1)	0.2
結腸直腸ポリープ	1 (0.1)	0.2
肝胆道系障害	7 (0.9)	1.2
胆嚢炎	2 (0.2)	0.4
胆石症	1 (0.1)	0.2
肝嚢胞	1 (0.1)	0.2
肝脾腫大	1 (0.1)	0.2
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0.2
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.1)	0.2
皮膚および皮下組織障害	81 (10.1)	15.0
乾癬	13 (1.6)	2.3
日光性角化症	7 (0.9)	1.2
滴状乾癬	7 (0.9)	1.2
蕁麻疹	7 (0.9)	1.2
そう痒症	6 (0.7)	1.1
接触性皮膚炎	5 (0.6)	0.9
酒さ	5 (0.6)	0.9

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
ざ瘡	2 (0.2)	0.4
皮膚炎	2 (0.2)	0.4
発汗障害	2 (0.2)	0.4
斑状出血	2 (0.2)	0.4
多汗症	2 (0.2)	0.4
内出血発生の増加傾向	2 (0.2)	0.4
嵌入爪	2 (0.2)	0.4
黒子	2 (0.2)	0.4
機械性蕁麻疹	2 (0.2)	0.4
皮膚剥脱	2 (0.2)	0.4
後天性指被角線維症	1 (0.1)	0.2
脱毛症	1 (0.1)	0.2
アンドロゲン性脱毛症	1 (0.1)	0.2
皮膚嚢腫	1 (0.1)	0.2
皮膚乾燥	1 (0.1)	0.2
湿疹	1 (0.1)	0.2
過剰肉芽組織	1 (0.1)	0.2
間擦疹	1 (0.1)	0.2
白斑症	1 (0.1)	0.2
寝汗	1 (0.1)	0.2
爪軟化症	1 (0.1)	0.2
全身性そう痒症	1 (0.1)	0.2
発疹	1 (0.1)	0.2
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0.2
リバウンド乾癬	1 (0.1)	0.2
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	0.2
皮膚刺激	1 (0.1)	0.2
皮膚病変	1 (0.1)	0.2
うっ滞性皮膚炎	1 (0.1)	0.2
黄色腫	1 (0.1)	0.2
筋骨格系および結合組織障害	162 (20.1)	32.8
関節痛	37 (4.6)	6.7
背部痛	36 (4.5)	6.5
変形性関節症	14 (1.7)	2.5
乾癬性関節症	13 (1.6)	2.3
筋肉痛	12 (1.5)	2.1
筋痙縮	11 (1.4)	2.0
四肢痛	9 (1.1)	1.6
関節炎	7 (0.9)	1.2
筋骨格系胸痛	7 (0.9)	1.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
椎間板突出	6 (0.7)	1.1
筋骨格痛	6 (0.7)	1.1
筋骨格硬直	6 (0.7)	1.1
頚部痛	6 (0.7)	1.1
側腹部痛	5 (0.6)	0.9
足底筋膜炎	3 (0.4)	0.5
肩回旋筋腱板症候群	3 (0.4)	0.5
腱炎	3 (0.4)	0.5
椎間板変性症	2 (0.2)	0.4
関節硬直	2 (0.2)	0.4
関節腫脹	2 (0.2)	0.4
筋力低下	2 (0.2)	0.4
側弯症	2 (0.2)	0.4
滑液嚢腫	2 (0.2)	0.4
腱痛	2 (0.2)	0.4
骨痛	1 (0.1)	0.2
線維筋痛	1 (0.1)	0.2
痛風性関節炎	1 (0.1)	0.2
関節摩擦音	1 (0.1)	0.2
関節滲出液	1 (0.1)	0.2
筋骨格不快感	1 (0.1)	0.2
横紋筋融解症	1 (0.1)	0.2
仙腸骨炎	1 (0.1)	0.2
変形性脊椎症	1 (0.1)	0.2
滑膜炎	1 (0.1)	0.2
腎および尿路障害	26 (3.2)	4.7
血尿	8 (1.0)	1.4
腎結石症	5 (0.6)	0.9
蛋白尿	4 (0.5)	0.7
糖尿	3 (0.4)	0.5
尿異常	2 (0.2)	0.4
膀胱脱	1 (0.1)	0.2
排尿困難	1 (0.1)	0.2
ケトン尿	1 (0.1)	0.2
夜間頻尿	1 (0.1)	0.2
頻尿	1 (0.1)	0.2
腎嚢胞	1 (0.1)	0.2
生殖系および乳房障害	19 (2.4)	3.4
月経困難症	7 (0.9)	1.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
乳房圧痛	2 (0.2)	0.4
不規則月経	2 (0.2)	0.4
卵巣嚢胞	2 (0.2)	0.4
腟出血	2 (0.2)	0.4
萎縮性外陰腟炎	1 (0.1)	0.2
乳房腫瘤	1 (0.1)	0.2
機能障害性子宮出血	1 (0.1)	0.2
精巣上体炎	1 (0.1)	0.2
勃起不全	1 (0.1)	0.2
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.1)	0.2
性機能不全	1 (0.1)	0.2
腟痙	1 (0.1)	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	59 (7.3)	10.8
疲労	28 (3.5)	5.0
末梢性浮腫	7 (0.9)	1.2
無力症	5 (0.6)	0.9
インフルエンザ様疾患	4 (0.5)	0.7
発熱	4 (0.5)	0.7
胸部不快感	2 (0.2)	0.4
嚢胞	2 (0.2)	0.4
非心臓性胸痛	2 (0.2)	0.4
腋窩痛	1 (0.1)	0.2
胸痛	1 (0.1)	0.2
医療機器不具合	1 (0.1)	0.2
熱感	1 (0.1)	0.2
高熱	1 (0.1)	0.2
局所腫脹	1 (0.1)	0.2
倦怠感	1 (0.1)	0.2
小結節	1 (0.1)	0.2
臨床検査	53 (6.6)	9.8
体重減少	8 (1.0)	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.6)	0.9
細菌検査	5 (0.6)	0.9
尿中白血球陽性	5 (0.6)	0.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	0.7
血中トリグリセリド増加	4 (0.5)	0.7
血小板数減少	4 (0.5)	0.7
血中ブドウ糖増加	3 (0.4)	0.5
ヘモグロビン増加	3 (0.4)	0.5

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
血中コレステロール増加	2 (0.2)	0.4
血中ブドウ糖減少	2 (0.2)	0.4
心雑音	2 (0.2)	0.4
尿中赤血球陽性	2 (0.2)	0.4
尿沈渣陽性	2 (0.2)	0.4
体重増加	2 (0.2)	0.4
血中アルブミン増加	1 (0.1)	0.2
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0.2
血中カルシウム増加	1 (0.1)	0.2
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0.2
血中ブドウ糖変動	1 (0.1)	0.2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.1)	0.2
機能性心雑音	1 (0.1)	0.2
尿中結晶陽性	1 (0.1)	0.2
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	0.2
ヘマトクリット増加	1 (0.1)	0.2
心拍数増加	1 (0.1)	0.2
肝酵素上昇	1 (0.1)	0.2
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	0.2
リンパ節触知	1 (0.1)	0.2
好中球数増加	1 (0.1)	0.2
前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)	0.2
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0.2
ビタミン D 減少	1 (0.1)	0.2
白血球数減少	1 (0.1)	0.2
白血球数増加	1 (0.1)	0.2
傷害、中毒および処置合併症	103 (12.8)	19.8
肉離れ	16 (2.0)	2.9
転倒	11 (1.4)	2.0
関節捻挫	11 (1.4)	1.9
挫傷	10 (1.2)	1.8
裂傷	10 (1.2)	1.8
四肢損傷	6 (0.7)	1.1
外傷後疼痛	6 (0.7)	1.1
処置による疼痛	6 (0.7)	1.1
節足動物咬傷	4 (0.5)	0.7
関節損傷	4 (0.5)	0.7
交通事故	4 (0.5)	0.7
歯牙破折	4 (0.5)	0.7
擦過傷	3 (0.4)	0.5

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
サンバーン	3 (0.4)	0.5
熱傷	3 (0.4)	0.5
脳振盪	2 (0.2)	0.4
上顆炎	2 (0.2)	0.4
手骨折	2 (0.2)	0.4
関節脱臼	2 (0.2)	0.4
筋損傷	2 (0.2)	0.4
筋断裂	2 (0.2)	0.4
脊椎圧迫骨折	2 (0.2)	0.4
腱損傷	2 (0.2)	0.4
外傷性骨折	2 (0.2)	0.4
外傷性血腫	2 (0.2)	0.4
事故	1 (0.1)	0.2
労働災害	1 (0.1)	0.2
偶発的過量投与	1 (0.1)	0.2
節足動物刺傷	1 (0.1)	0.2
眼部化学熱傷	1 (0.1)	0.2
挫滅	1 (0.1)	0.2
顔面骨骨折	1 (0.1)	0.2
眼内異物	1 (0.1)	0.2
損傷	1 (0.1)	0.2
多発性外傷	1 (0.1)	0.2
処置後出血	1 (0.1)	0.2
骨格損傷	1 (0.1)	0.2
軟部組織損傷	1 (0.1)	0.2
スポーツ損傷	1 (0.1)	0.2
胸椎骨折	1 (0.1)	0.2
尺骨骨折	1 (0.1)	0.2
創傷	1 (0.1)	0.2

Table 17: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
社会環境	1 (0.1)	0.2
閉経	1 (0.1)	0.2

TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group.
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 for subjects who discontinued early.
Adverse events started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the randomized withdrawal phase (Week 32 to 52) are excluded.
Duration of placebo treatment from the withdrawal phase is excluded from apremilast exposure.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
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 (SY) is defined as 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).
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.4

20.2.5.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 18（プラセボ対照期間）及び Table 19（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間に発現割合がいずれかの群で 5%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象は胃腸障害である下痢及び悪心で、APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった（下痢：それぞれ 16.4%、4.6%、悪心：13.9%、5.3%）。アプレミラスト投与期間に発現割合が 5%以上であった治験薬との関連性が否定できない有害事象は胃腸障害である下痢及び悪心で、それぞれ 15.9%及び 12.9%であった。

Table 18:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	58 (20.6)	85.6	224 (40.0)	210.4
感染症および寄生虫症	14 (5.0)	18.0	36 (6.4)	23.2
上気道感染	6 (2.1)	7.6	10 (1.8)	6.3
副鼻腔炎	2 (0.7)	2.5	5 (0.9)	3.1
尿路感染	3 (1.1)	3.8	3 (0.5)	1.9
鼻咽頭炎	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
胃腸炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.3
インフルエンザ	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
帯状疱疹	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
急性扁桃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
耳感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
消化管感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
関節膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
中耳炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
咽頭炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
肺炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
陰嚢膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
歯膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
気管炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
耳垂感染	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
小球性貧血	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1.3	14 (2.5)	8.9
食欲減退	1 (0.4)	1.3	12 (2.1)	7.6
高血糖	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 18:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
食欲亢進	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
精神障害	3 (1.1)	3.8	8 (1.4)	5.0
不眠症	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
不安	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
うつ病	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.3
気分変化	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
悪夢	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
異常な夢	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
神経過敏	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
睡眠障害	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
神経系障害	15 (5.3)	19.6	63 (11.3)	43.5
頭痛	5 (1.8)	6.3	23 (4.1)	14.9
緊張性頭痛	5 (1.8)	6.4	22 (3.9)	14.2
片頭痛	1 (0.4)	1.3	8 (1.4)	5.0
浮動性めまい	2 (0.7)	2.5	5 (0.9)	3.1
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0.0	4 (0.7)	2.5
錯感覚	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
注意力障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
鎮静	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
睡眠期リズム障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
振戦	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
起立不耐性	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
眼障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心臓障害	1 (0.4)	1.3	2 (0.4)	1.2
心不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
心粗動	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
血管障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高血圧	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 18:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	1.3	6 (1.1)	3.8
咳嗽	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
鼻出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
鼻閉	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃腸障害	31 (11.0)	42.5	169 (30.2)	144.0
下痢	13 (4.6)	16.9	92 (16.4)	67.0
悪心	15 (5.3)	19.6	78 (13.9)	55.3
排便回数増加	1 (0.4)	1.3	14 (2.5)	8.9
腹部不快感	3 (1.1)	3.8	13 (2.3)	8.3
嘔吐	2 (0.7)	2.5	13 (2.3)	8.2
消化不良	1 (0.4)	1.3	13 (2.3)	8.3
上腹部痛	1 (0.4)	1.3	8 (1.4)	5.0
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	2.5	7 (1.3)	4.4
腹痛	1 (0.4)	1.3	4 (0.7)	2.5
腹部膨満	0 (0.0)	0.0	3 (0.5)	1.9
鼓腸	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.3
便秘	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
下腹部痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
変色便	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
消化器痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
皮膚および皮下組織障害	5 (1.8)	6.4	7 (1.3)	4.4
そう痒症	3 (1.1)	3.8	2 (0.4)	1.2
乾癬	2 (0.7)	2.5	2 (0.4)	1.2
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
全身性そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
多汗症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	3.8	6 (1.1)	3.8
筋肉痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
関節痛	1 (0.4)	1.3	1 (0.2)	0.6
背部痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋痙縮	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋骨格硬直	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
側腹部痛	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
筋骨格不快感	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
乾癬性関節症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0

Table 18:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 282 SY = 79.9		APR 30 mg BID N = 560 SY = 160.6	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.3
乳房圧痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
月経困難症	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
勃起不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.8)	6.4	5 (0.9)	3.1
疲労	3 (1.1)	3.8	5 (0.9)	3.1
無力症	2 (0.7)	2.5	0 (0.0)	0.0
臨床検査	1 (0.4)	1.3	3 (0.5)	1.9
体重減少	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血圧上昇	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0
サンバーン	1 (0.4)	1.3	0 (0.0)	0.0

TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Relationship to investigational product is based on the investigator's causality.
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 for subjects who discontinued early.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
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 (SY) is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID and placebo groups, if applicable.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	340 (42.3)	93.0
感染症および寄生虫症	90 (11.2)	17.0
上気道感染	31 (3.9)	5.6
鼻咽頭炎	21 (2.6)	3.8
副鼻腔炎	9 (1.1)	1.6
気管支炎	5 (0.6)	0.9
インフルエンザ	4 (0.5)	0.7
尿路感染	4 (0.5)	0.7
耳感染	3 (0.4)	0.5
胃腸炎	3 (0.4)	0.5
歯感染	3 (0.4)	0.5
ウイルス性胃腸炎	2 (0.2)	0.4
帯状疱疹	2 (0.2)	0.4
口腔ヘルペス	2 (0.2)	0.4
中耳炎	2 (0.2)	0.4
歯膿瘍	2 (0.2)	0.4
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	0.2
急性扁桃炎	1 (0.1)	0.2
膀胱炎	1 (0.1)	0.2
細菌性膀胱炎	1 (0.1)	0.2
大腸菌性尿路感染	1 (0.1)	0.2
毛包炎	1 (0.1)	0.2
消化管感染	1 (0.1)	0.2
関節膿瘍	1 (0.1)	0.2
下気道感染	1 (0.1)	0.2
咽頭炎	1 (0.1)	0.2
肺炎	1 (0.1)	0.2
陰嚢膿瘍	1 (0.1)	0.2
皮膚感染	1 (0.1)	0.2
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	0.2
気管炎	1 (0.1)	0.2
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)	0.2
ケラトアカントーマ	1 (0.1)	0.2
血液およびリンパ系障害	3 (0.4)	0.5
白血球減少症	1 (0.1)	0.2
リンパ球減少症	1 (0.1)	0.2

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
小球性貧血	1 (0.1)	0.2
免疫系障害	1 (0.1)	0.2
過敏症	1 (0.1)	0.2
代謝および栄養障害	27 (3.4)	4.9
食欲減退	16 (2.0)	2.9
高カルシウム血症	3 (0.4)	0.5
高コレステロール血症	2 (0.2)	0.4
高脂血症	2 (0.2)	0.4
高トリグリセリド血症	2 (0.2)	0.4
高血糖	1 (0.1)	0.2
食欲亢進	1 (0.1)	0.2
ビタミン B12 欠乏	1 (0.1)	0.2
精神障害	12 (1.5)	2.1
不眠症	5 (0.6)	0.9
うつ病	4 (0.5)	0.7
不安	2 (0.2)	0.4
全般性不安障害	1 (0.1)	0.2
気分変化	1 (0.1)	0.2
悪夢	1 (0.1)	0.2
神経系障害	96 (11.9)	18.8
緊張性頭痛	39 (4.9)	7.2
頭痛	31 (3.9)	5.7
片頭痛	12 (1.5)	2.1
浮動性めまい	6 (0.7)	1.1
副鼻腔炎に伴う頭痛	6 (0.7)	1.1
錯感覚	3 (0.4)	0.5
注意力障害	1 (0.1)	0.2
嗜眠	1 (0.1)	0.2
鎮静	1 (0.1)	0.2
睡眠期リズム障害	1 (0.1)	0.2
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0.2
振戦	1 (0.1)	0.2
第 7 脳神経麻痺	1 (0.1)	0.2
眼障害	2 (0.2)	0.4
眼の異常感	1 (0.1)	0.2
眼痛	1 (0.1)	0.2

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
心臓障害	4 (0.5)	0.7
右脚ブロック	1 (0.1)	0.2
心不全	1 (0.1)	0.2
心粗動	1 (0.1)	0.2
心室性期外収縮	1 (0.1)	0.2
血管障害	1 (0.1)	0.2
高血圧	1 (0.1)	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (2.4)	3.4
咳嗽	8 (1.0)	1.4
口腔咽頭痛	5 (0.6)	0.9
鼻閉	4 (0.5)	0.7
副鼻腔うっ血	3 (0.4)	0.5
喘息	2 (0.2)	0.4
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)	0.2
鼻出血	1 (0.1)	0.2
湿性咳嗽	1 (0.1)	0.2
気道うっ血	1 (0.1)	0.2
くしゃみ	1 (0.1)	0.2
胃腸障害	237 (29.5)	56.7
下痢	128 (15.9)	26.3
悪心	104 (12.9)	20.7
排便回数増加	22 (2.7)	4.0
嘔吐	21 (2.6)	3.8
腹部不快感	19 (2.4)	3.4
消化不良	17 (2.1)	3.1
胃食道逆流性疾患	10 (1.2)	1.8
腹痛	9 (1.1)	1.6
上腹部痛	9 (1.1)	1.6
腹部膨満	4 (0.5)	0.7
鼓腸	3 (0.4)	0.5
下腹部痛	2 (0.2)	0.4
便秘	2 (0.2)	0.4
腹部圧痛	1 (0.1)	0.2
空気嚥下	1 (0.1)	0.2
齲歯	1 (0.1)	0.2
変色便	1 (0.1)	0.2
胃炎	1 (0.1)	0.2

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
消化器痛	1 (0.1)	0.2
血便排泄	1 (0.1)	0.2
肝胆道系障害	1 (0.1)	0.2
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0.2
皮膚および皮下組織障害	17 (2.1)	3.0
そう痒症	4 (0.5)	0.7
乾癬	4 (0.5)	0.7
日光性角化症	1 (0.1)	0.2
接触性皮膚炎	1 (0.1)	0.2
滴状乾癬	1 (0.1)	0.2
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0.2
嵌入爪	1 (0.1)	0.2
機械性蕁麻疹	1 (0.1)	0.2
全身性そう痒症	1 (0.1)	0.2
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0.2
リバウンド乾癬	1 (0.1)	0.2
筋骨格系および結合組織障害	14 (1.7)	2.5
関節痛	3 (0.4)	0.5
筋痙縮	3 (0.4)	0.5
筋肉痛	3 (0.4)	0.5
背部痛	2 (0.2)	0.4
側腹部痛	1 (0.1)	0.2
筋力低下	1 (0.1)	0.2
筋骨格硬直	1 (0.1)	0.2
腱痛	1 (0.1)	0.2
腎および尿路障害	2 (0.2)	0.4
血尿	1 (0.1)	0.2
蛋白尿	1 (0.1)	0.2
生殖系および乳房障害	2 (0.2)	0.4
乳房圧痛	1 (0.1)	0.2
月経困難症	1 (0.1)	0.2
勃起不全	1 (0.1)	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (1.9)	2.7
疲労	11 (1.4)	2.0
無力症	1 (0.1)	0.2

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0.2
倦怠感	1 (0.1)	0.2
末梢性浮腫	1 (0.1)	0.2
臨床検査	9 (1.1)	1.6
体重減少	3 (0.4)	0.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0.2
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0.2
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	0.2
心雑音	1 (0.1)	0.2
ヘマトクリット増加	1 (0.1)	0.2
ヘモグロビン増加	1 (0.1)	0.2
尿中白血球陽性	1 (0.1)	0.2

TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term.
Relationship to investigational product is based on the investigator's causality.
Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group.
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 for subjects who discontinued early.Adverse events started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the randomized withdrawal phase (Week 32 to 52) are excluded. Duration of placebo treatment from the withdrawal phase is excluded from apremilast exposure.
Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC.
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 (SY) is defined as 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).
[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID.
Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.4

20.2.5.5.　死亡

試験期間中に 2 名（APR 30 BID 群 1 名、プラセボ群 1 名）が死亡した。いずれもプラセボ対照期間の死亡であった。APR 30 BID 群の 30 歳の女性は Day 111 に死亡し、剖検で急性心不全の徴候であるびまん性肺うっ血及び両側性浮腫が認められた。治験担当医師は治験薬との関連性を否定できないと判断した。また、プラセボ群の 28 歳の女性は Day 55 に拳銃自殺し、肥満、自殺企図、双極性障害、うつ病、不眠症及びアルコール乱用の病歴があり、治験担当医師は治験薬との関連性はないと判断した。死亡した被験者の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

20.2.5.6.　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 20（プラセボ対照期間）及び Table 21（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での発現割合は APR 30 BID 群 2.1%（12/560 名）、プラセボ群 2.8%（8/282 名）で、両投与群で同程度であった。2 名以上に発現した事象はなかった。アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現割合は 4.2%（34/804 名）で、2 名以上に発現した重篤な有害事象は冠動脈疾患、腎結石症、尿路感染、急性心筋梗塞及び慢性閉塞性肺疾患であった。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

Table 20: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

基本語 [a]	Number (%) of Subjects	
	Placebo N = 282	APR 30 BID N = 560
重篤な有害事象発現例数	8 (2.8)	12 (2.1)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.2)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	1 (0.2)
小球性貧血	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2)
心不全	0	1 (0.2)
起立性低血圧	0	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)
腹痛	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.2)
発熱	0	1 (0.2)
心拍数増加	0	1 (0.2)
脳振盪	0	1 (0.2)
多発性外傷	0	1 (0.2)
交通事故	0	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	0
肛門癌	1 (0.4)	0
自殺既遂	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0
失神	1 (0.4)	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0
心筋梗塞	1 (0.4)	0
胆嚢炎	1 (0.4)	0

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

[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0 and listed in order of decreasing subject frequency in the APR 30 BID treatment group. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term category.

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 108

Table 21: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

基本語 [a]	APR 30 BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
重篤な有害事象発現例数	34 (4.2)	6.1
冠動脈疾患	3 (0.4)	0.5
腎結石症	3 (0.4)	0.5
尿路感染	2 (0.2)	0.4
急性心筋梗塞	2 (0.2)	0.4
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.2)	0.4
眼部化学熱傷	1 (0.1)	0.2
脳振盪	1 (0.1)	0.2
多発性外傷	1 (0.1)	0.2
交通事故	1 (0.1)	0.2
嵌入爪	1 (0.1)	0.2
変形性関節症	1 (0.1)	0.2
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1)	0.2
腟出血	1 (0.1)	0.2
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0.2
発熱	1 (0.1)	0.2
心拍数増加	1 (0.1)	0.2
憩室炎	1 (0.1)	0.2
肺炎	1 (0.1)	0.2
乳癌	1 (0.1)	0.2
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)	0.2
小球性貧血	1 (0.1)	0.2
肥満	1 (0.1)	0.2
うつ病	1 (0.1)	0.2
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0.2
網膜剥離	1 (0.1)	0.2
不安定狭心症	1 (0.1)	0.2
心不全	1 (0.1)	0.2
心筋梗塞	1 (0.1)	0.2

Table 21: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

基本語 [a]	APR 30 BID N = 804 SY = 567.8	
	n (%)	EAIR/100 SY
起立性低血圧	1 (0.1)	0.2
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0.2
腹痛	1 (0.1)	0.2
鼠径ヘルニア	1 (0.1)	0.2
蕁麻疹	1 (0.1)	0.2

APR 30 BID = apremilast 30 mg 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 14.0 and listed in order of decreasing subject frequency in the APR 30 BID treatment group. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term category.

Note: 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 defined as 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the Apremilast-exposure Period (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：PSOR-008 治験総括報告書 Table 109

20.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間で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（5.2%［29/560 名］）、プラセボ群（3.2%［9/282 名］）ともに低かった。APR 30 BID 群で 3 名以上に発現した事象は悪心（APR 30 BID 群 10 名［1.8%］、プラセボ群 1 名［0.4%］、以下同順）、下痢（7 名［1.3%］、1 名［0.4%］）、頭痛（3 名［0.5%］、0%）、消化不良（3 名［0.5%］、0%）で、プラセボ群では 3 名以上に発現した事象はなかった。

アプレミラスト投与期間での発現割合は 7.3%（59/804 名）で、3 名以上に発現した事象は悪心（14 名［1.7%］）、下痢（10 名［1.2%］）、乾癬（6 名［0.7%］）、嘔吐（4 名［0.5%］）、頭痛、緊張性頭痛及び消化不良（各 3 名［0.4%］）であった。

20.2.5.8. 乾癬の急性増悪及びリバウンド

アプレミラストを投与された被験者で有害事象として報告された急性増悪及びリバウンドの発現割合は、おおむね試験期間をとおしてプラセボ対照期間（Week 0～16）のプラセボ群と比較して同程度若しくは低かった。

20.2.5.9. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、感染関連事象、主要な心血管イベント（MACE）、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為、胃腸関連事象、血管炎とした。これらの事象を評価した結果、試験期間中に新たな知見は認められなかった。

感染関連事象では、プラセボ対照期間の発現割合に明らかな治療の影響は認められず（APR 30 BID 群 32.0%、プラセボ群 29.1%、以下同順）、いずれかの群で 5%以上に発現した事象は上気道感染（10.2%、7.4%）及び鼻咽頭炎（7.3%、8.2%）であった。重篤な感染関連事象はアプレミラスト投与期間に 4 名に発現し、内訳は尿路感染（2 名）、憩室炎（1 名）及び肺炎（1 名）であった。

胃腸関連事象では、プラセボ対照期間の発現割合は治験薬との関連性の有無を問わず高く、特に下痢及び悪心が高かったが（2.7.6.20.2.5.3 項及び 2.7.6.20.2.5.4 項参照）、APR 30 BID 群で発現した胃

腸関連事象の大部分は軽度であった。また、発現割合は投与開始 1 週目が最も高く、発現からおおむね 1 ヵ月以内に消失した。プラセボ対照期間に、高度の下痢及び悪心が APR 30 BID 群で各 2 名、プラセボ群で各 1 名に発現し、重篤な事象は APR 30 BID 群の 2 名（鼡径ヘルニア及び腹痛）に発現した。

潜在的 MACE が試験期間中に 4 名（心筋梗塞 3 名、心不全 1 名）に発現した。悪性腫瘍は、試験期間中に乳管癌がアプレミラストを投与されていた 1 名に、非重篤な皮膚の悪性腫瘍が 10 名に 11 件（扁平上皮癌 5 件及び基底細胞癌 6 件）発現した。また、1 名（プラセボ群）がプラセボ対照期間に Day 55 に自殺既遂により死亡した（2.7.6.20.2.5.5 項参照）。全身性の血管炎は発現しなかった。

20.2.5.10. 臨床検査

血液学的及び血液生化学的パラメータには、合併症に関連するものを除いて臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、Hy's Law に合致する異常は認められなかった。

20.2.5.11. バイタルサイン

血圧（平均値）の変動は、プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間のいずれでも小さく、変化量はプラセボ対照期間ではプラセボ群と APR 30 BID 群は同程度で、52 週間をとおして小さかった。

体重の変動は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者の大多数ではいずれの試験期でもベースラインの±5%以内であった。体重が Week 16 時点でベースラインから 5%～10%減少した被験者の割合は APR 30 BID 群 11.7%、プラセボ群 5.8%であった。体重が Week 32 時点でベースラインから 10%を超えて減少した被験者の割合は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者 5.6%、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者 4.2%であった。Week 52 では、Week 32 に APR 30 BID 群に再割付された被験者 9.6%、プラセボ群に再割付されて Week 52 までプラセボを投与された被験者 7.7%で、Week 32 に再割付されなかった被験者ではプラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者で 6.5%、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者で 8.2%であった。体重が試験期間中に 20%を超えて減少した被験者は 4 名であった。

20.2.5.12. 心電図

プラセボ対照期間では心電図の異常は少なく、APR 30 BID 群とプラセボ群で顕著な差はなかった。アプレミラスト投与期間に認められた心電図の異常所見は、プラセボ対照期間の APR 30 BID 群とおおむね同様であった。

20.3. 全体の結論

アプレミラストは、臨床評価項目及び患者報告アウトカムの指標で、プラセボに比べて統計学的に有意で臨床的に意義のある改善を示した。本試験で発現した有害事象のプロファイルは、高度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象も含めて、新たな安全性に関する知見は認められず、先行の臨床試験と同様の安全性プロファイルを示した。

21. 第 3 相試験【CC-10004-PSOR-009】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.4】（評価資料）

21.1. 試験の概要

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に外国で実施した第 3 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-009】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSOR-009】の概要

治験の標題： A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis	
治験実施施設（実施国）： 45 施設（オーストリア、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スイス及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 11 月 30 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2011 年 11 月 24 日（最後の被験者の 52 週の観察終了日）	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 【主要目的】 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの生活の質（QOL）に対する効果を、プラセボを対照として評価する。	
治験方法： 本試験は第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、以下の 6 期で構成された。 1. スクリーニング期（最長 35 日間） 2. プラセボ対照期（Week 0～16） 約 405 名をアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又はプラセボ群のいずれかに 2：1 で割り付け、16 週間投与した。 3. 維持投与期（Week 16～32） Week 16 にプラセボ群の被験者はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に切り替え、APR 30 BID 群の被験者はそのまま、Week 32 まで継続した。 4. 治療中止評価期（Week 32～52） 効果の持続、再発、リバウンド（European Medicines Agency［EMA］ガイドラインに基づく）及び初めて効果が消失（再発）するまでの時間を評価するため、Week 32 での Psoriasis Area and Severity Index（PASI）の評価結果で以下のとおり投与した。 a. ベースライン時（Week 0）に APR 30 BID 群であった被験者 ・ Week 32 に有効（PASI-75 以上）又は部分奏効（PASI-50～74）であった被験者を、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続する群とプラセボへ切り替える（治療中止）群に 1：1 で再割付した。その後に効果が消失した（すなわち、PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）が初めて Week 32 の 50%以下［PASI 改善の 50%が消失］となった）場合は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を再開した。ただし、再開するのは Week 52 までで、PASI 改善	

の 50%消失の有無にかかわらず Week 52 以降は再開しないこととした。
- Week 32 に無効（PASI-50 未満）であった被験者は、局所療法や光線療法を追加可能とした。ただし、治療中止評価期にこれらの治療を追加するかどうかは、Week 32 の来院時に治験担当医師が決定した。

b. ベースライン時（Week 0）にプラセボ群で Week 16 にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与へ切り替えた被験者
- Week 32 以降もアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続した。無効（PASI-50 未満）の場合は、局所療法や光線療法を追加可能とした。ただし、治療中止評価期にこれらの治療を追加するかどうかは、治験担当医師が Week 32 の来院時に決定しなければならない。

5. 長期安全性評価期（Week 52～260）
最長 4 年間（2～5 年目）アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を継続し、安全性及び有効性を評価することとした。
6. 追跡調査期
試験を完了した又は完了前に治験薬の投与を中止した被験者には、完了／中止後 4 週間の追跡調査期に参加するように依頼した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 405 名
解析時：
最大の解析対象集団（FAS）：411 名
安全性解析対象集団：408 名

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性。
2. すべての試験手順の開始前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
3. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
4. スクリーニングの 12 ヵ月以上前に慢性の局面型乾癬と診断された者。
5. スクリーニング時及びベースライン時に、以下に定義する中等症～重症の局面型乾癬を有する者。
   a. PASI スコアが 12 点以上、かつ
   b. 乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上、かつ
   c. 医師による静的全般評価（sPGA）が 3 点（中等度）以上
6. 光線療法又は全身療法の治療適応がある者。
7. 病歴、身体検査、12 誘導心電図、臨床検査及び尿検査に基づき、健康状態（乾癬を除く）が良好と治験担当医師が判断した者。
8. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000/mm^3（≥ 3.0 × 10^9/L）かつ< 14,000/mm^3（< 14 × 10^9/L）
   b. 血小板数 ≥ 100,000/μL（≥ 100 × 10^9/L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≤ 2 × 正常値上限（ULN）
   e. 総ビリルビン ≤ 2 mg/dL（≤ 34 μmol/L）
   f. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL（≥ 5.6 mmol/L）
   g. ヘモグロビン A1c（HbA1c）≤ 9.0%
9. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査が陰性である者。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次のいずれかの方法により避妊しなければならない。
   a. 1 種類の効果の高い避妊法（非経口ホルモン剤、子宮内避妊器具、卵管結紮術、パートナーの

精管切除術）。
b. 経口ホルモン避妊薬＋1 種類のバリア避妊法（ラテックス又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用又は女性用コンドーム、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、若しくは殺精子剤付き避妊用スポンジ）。
c. 2 種類のバリア避妊法（ラテックス又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用又は女性用コンドーム＋次の避妊法のいずれか 1 つ：殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、殺精子剤付き避妊用スポンジ）。

10. 男性（精管切除術を行った者も含む）が妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用コンドーム）を使用しなければならない。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 乾癬以外に、治験担当医師が臨床的に重大と判断した、心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患、又はその他の重大なコントロールされていない疾患の既往を有する者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクにさらされる可能性がある状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. 試験データの解釈に影響を及ぼすと考えられる状態にある者。
4. 妊娠中又は授乳中の者。
5. 治験薬の構成成分に対するアレルギーの既往を有する者。
6. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性の者。
7. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体陽性の者。
8. AST 又は ALT が ULN の 1.5 倍を超え、かつ総ビリルビンが ULN を超える者、又はアルブミンが正常値下限未満の者。
9. 活動性結核を有する者又は治療不十分な結核の既往を有する者。
10. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な異常が認められる者。
11. 胸部 X 線の立位後前像（PA 像）で、臨床的に重大な異常が認められる者（胸部 X 線検査はスクリーニング前 12 週以内又はスクリーニング来院時に実施）。側面像の撮影は強く推奨するが、必須とはしない。
12. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往を有する者、若しくは先天性又は後天性の免疫不全を有する者（例：分類不能型免疫不全症）。
13. 薬物を乱用している者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往を有する者。
14. スクリーニング前 4 週以内に、抗生物質の経口剤又は注射剤による治療が必要であった細菌感染、若しくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往を有する者。これらの感染症に対する治療がスクリーニングの 4 週以上前に完了している場合は組み入れを可とする。
15. 悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者（完治した皮膚基底細胞癌又は扁平上皮内癌、及び完治した子宮頸部上皮内腫瘍又は再発のない子宮頸部上皮内癌は除く）。
16. スクリーニング前 4 週以内に乾癬の急性増悪又はリバウンドが認められた者。
17. 臨床評価を妨げるような皮膚所見が認められる者。
18. 割付前 2 週以内に局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、レチノイド又はビタミン D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus、anthralin／dithranol 等）を受けた者。ただし、試験期間中に、基礎療法として弱い副腎皮質ホルモン（6 又は 7 群）を規定の用法・用量で顔面、腋窩部、鼠径部に使用することは可とする。頭皮乾癬を有する場合はコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、医薬品以外の皮膚保湿剤（例：Eucerin®）は、体幹部の病変に限り使用を可とする。これらの局所療法の来院前 24 時間以内の併

用は禁止する。
19. 割付前 4 週以内に乾癬に対する全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、mycophenolate、thioguanine、ヒドロキシ尿素、シロリムス、スルファサラジン、アザチオプリン、フマル酸エステル等）を受けた者。
20. 割付前 4 週以内に光線療法（紫外線 B 波、ソラレン-長波長紫外線）を受けた者。
21. 割付前 12 週以内にアダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ又はセルトリズマブを投与された者。
22. 割付前 24 週以内に alefacept、briakinumab 又はウステキヌマブを投与された者。
23. 他の治験薬を割付前 4 週以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（4 週間より長い場合）に投与された者。
24. 太陽光に長時間曝露されている者、タンニングブース又はその他の紫外線光源を使用している者。
25. アプレミラストの投与歴を有する者。

投与期間：

治験薬を 52 週間投与し、その後に最長 4 年間の長期安全性評価期を設定した。本項では Week 52（又は早期中止）までの解析結果を示す。
Week 0～16 は、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回又はプラセボを投与した。
Week 16～32 は、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与した。
Week 32～52 は、再割付された被験者にはアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回又はプラセボを投与し、再割付されなかった被験者にはアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与を継続した。Week 32 にプラセボ投与に再割付された被験者は、反応が消失した場合は Week 52 より前にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を再開できることとした。

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目】

主要評価項目は Week 16 の PASI-75（PASI スコアがベースラインから 75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）であった。

【副次評価項目】

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

他の副次評価項目は以下のとおりであった。
・Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
・Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率
・Week 16 に PASI-50 を達成した被験者の割合（PASI-50 反応率）
・Week 16 のそう痒 Visual Analog Scale（VAS）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の Dermatology Life Quality Index（DLQI）合計スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
・治療中止評価期に効果が消失（PASI 改善の 50%が消失）するまでの時間

【探索的評価項目】

・PASI
  - プラセボ対照期（Week 0～16）に PASI-50 及び PASI-75 を達成するまでの時間
  - Week 24、32 及び 52 の PASI-75 反応率
  - Week 24、32 及び 52 の PASI-50 反応率
  - Week 16、24、32 及び 52 に PASI-90 を達成した被験者の割合

- Week 24、32 及び 52 の PASI スコアのベースラインからの変化率

・Week 24、32 及び 52 の sPGA 反応率
・Week 24、32 及び 52 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率
・DLQI
  - Week 16、24、32 及び 52 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合
  - Week 16、24、32 及び 52 に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少し、かつ PASI-50 を達成した被験者の割合
  - Week 24、32 及び 52 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
・VAS
  - Week 24、32 及び 52 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 にそう痒 VAS スコアが 10 mm 以上減少した被験者の割合
  - Week 16、24、32 及び 52 の乾癬性関節炎の疾患活動性 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量
・健康関連 QOL
  - Week 16、24、32 及び 52 の SF-36v2 スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、32 及び 52 の European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、24、32 及び 52 の 8 項目のうつ病 Patient Health Questionnaire-8（PHQ-8）スコアのベースラインからの変化量
  - Week 16、32 及び 52 の Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）スコアのベースラインからの変化量
・爪乾癬
  - Week 16、24、32 及び 52 の Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）スコアのベースラインからの変化率
  - Week 16、24、32 及び 52 に NAPSI スコアがベースラインから 50%以上減少した（NAPSI-50）被験者の割合
  - 爪乾癬を有する被験者での乾癬の爪の数のベースラインからの変化量
・頭皮乾癬
  - 頭皮乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 頭皮乾癬を合併する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に ScPGA スコアが 0（消失）、1（ほぼ消失）又は 2（軽度）に改善した被験者の割合
・掌蹠乾癬
  - 掌蹠乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 掌蹠乾癬を有する被験者での、Week 16、24、32 及び 52 に PPPGA スコアが 0（消失）、1（ほぼ消失）又は 2（軽度）に改善した被験者の割合

薬力学的評価項目は、アプレミラスト又はプラセボ投与と血漿中バイオマーカーの変化（ベースラインとの比較）との関連を探索することであった。

2.　安全性
安全性の評価項目は以下のとおりであった。
・有害事象
・12 誘導心電図
・胸部 X 線検査
・身体所見

・バイタルサイン
・妊娠検査
・臨床検査
・乾癬の急性増悪又はリバウンドの評価

統計手法：

1.　解析対象集団

FAS は、治験実施計画書に従ってランダムに割り付けられたすべての被験者と定義し、プラセボ対照期の有効性の主要解析対象集団とした。

治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダムに割り付けられて治験薬を 1 回以上投与され、PASI が投与開始後に 1 回以上評価され、治験実施計画書の逸脱がない被験者とした。主要評価項目及び主な副次評価項目では、PP 集団を用いた補助的な解析も実施した。

安全性解析対象集団は、ランダムに割り付けられて治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

Apremilast Subjects as Treated 集団は、アプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。

2.　有効性

有効性の主要解析では、Week 16 の PASI-75 反応率について両側 χ^2 検定（有意水準 0.05）を用いて APR 30 BID 群とプラセボ群を比較した。主要解析対象集団は FAS とし、Week 16 の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法で補完した。

有意水準を両側 0.05 に維持するため、主要評価項目、主な副次評価項目、その他 8 つの副次評価項目及び 3 つの追加評価項目については、ステップダウン法を用いて統計学的有意性を示した。ある評価項目が $p < 0.05$（両側）で、かつその前のすべての検定で有意（$p < 0.05$）であった場合のみ、当該項目は統計学的に有意であるとした。有効性評価項目の検定の順序は以下のとおりとした。

- Week 16 の PASI-75 反応率
- Week 16 の sPGA 反応率
- Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
- Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率
- Week 16 の PASI-50 反応率
- Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
- ベースライン時に爪乾癬を有する被験者での、Week 16 の NAPSI スコアのベースラインからの変化率
- ベースラインの ScPGA スコアが 3（中等度）以上であった被験者での、Week 16 に ScPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善し、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
- ベースラインの PPPGA スコアが 3（中等度）以上であった被験者での、Week 16 に PPPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善し、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（PSOR-008 試験及び PSOR-009 試験の併合データ）
- Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
- 治療中止評価期に効果が消失（Week 32 に認められた PASI スコアのベースラインからの改善の 50%が消失）するまでの時間

ステップダウン法の階層基準を満たさなかった評価項目で $p < 0.05$（両側）だった場合は有意（nominal）とした。その他の有効性解析は補助的な解析とした。

主な副次評価項目の解析では、Week 16 の sPGA 反応率を両側 χ^2 検定（有意水準 0.05）で APR 30 BID 群とプラセボ群を比較した。ただし、主要評価項目の主要解析で統計学的に有意であった場合にのみ実施した。

主要評価項目及び主な副次評価項目について、以下に示す補助的な解析を実施した。

- FAS で、評価時の値が欠測の場合は無効とする（nonresponder imputation［NRI］）。

・ FAS で、有害事象又は効果不十分により投与を中止した場合は無効とし、その他の理由で投与を中止した場合は欠測値を LOCF 法で補完する。
・ PP 集団で欠測値を LOCF 法で補完する。

さらに、FAS で、欠測値を LOCF 法で補完し地域で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。

階層順序に含まれるその他の評価項目では、離散変数には χ^2 検定、連続変数には共分散分析モデル、time-to-event 変数には Log-rank 検定を用いて群間比較した。連続変数は、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示した。カテゴリー変数は頻度及び割合で示した。
ベースラインからの変化量及び変化率は、因子として治療、共変量としてベースライン値を含めた共分散分析モデルを用いて群間比較（APR 30 BID 群とプラセボ群）した。
治療中止評価期に効果が消失（Week 32 での PASI スコアのベースラインからの改善の 50%が消失）するまでの時間は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成した被験者を対象に、再割付された投与群（APR 30 BID 群又はプラセボ群）で統計学的に評価した。効果が消失するまでの時間の中央値は Kaplan-Meier 法で推定し、Log-rank 検定で群間比較した。
治療効果の頑健性を確認するため、主要評価項目及び主な副次評価項目についてベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）、ベースラインの疾患特性及び地域による部分集団解析を実施した。
探索的評価項目では要約統計量を示した。連続変数では、ベースライン値、各評価時の値、ベースラインからの変化の要約統計量を示した。カテゴリー変数は頻度表を用いて要約した。プラセボ対照期に PASI-50 以上又は PASI-75 以上を達成するまでの時間は Kaplan-Meier 法で推定した。

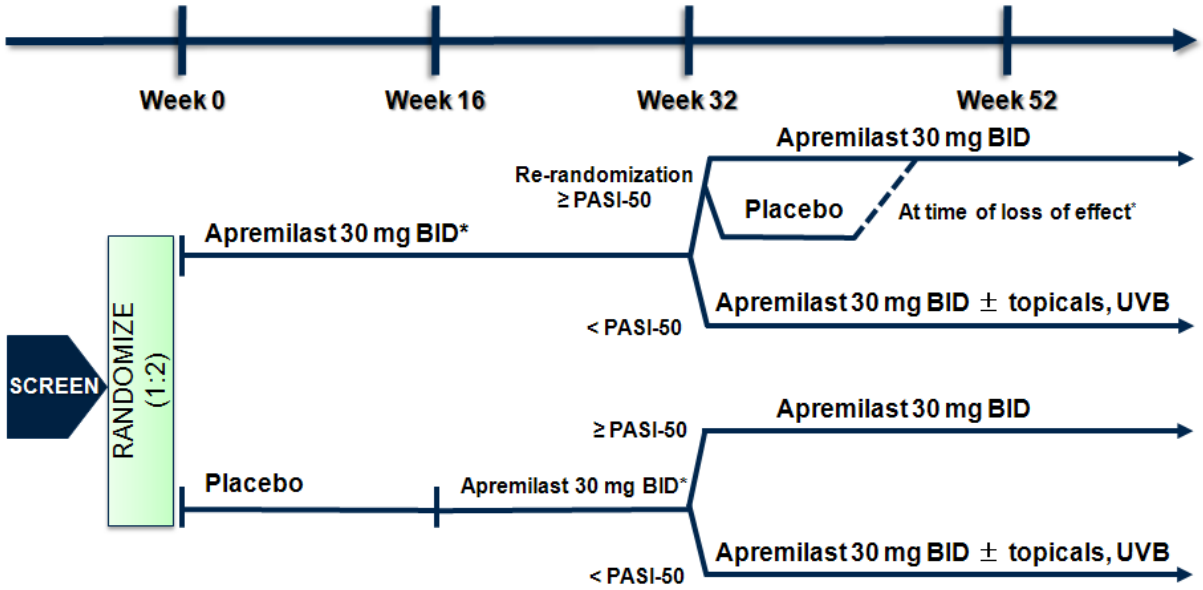
3. 安全性

安全性では、3 試験期（プラセボ対照期［Week 0～16］、維持投与期［Week 16～32］、治療中止評価期［Week 32～52：再割付された被験者と再割付されなかった被験者］）及びアプレミラスト投与期間をそれぞれ解析した。
3 試験期の解析には安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析には、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）を用いた。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。試験期／投与期間別に一覧表に示し、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度、治験薬との関連性及び投与期間別に要約した。死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を要約した。
臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、基準範囲に基づいて低値、正常値及び高値を示した被験者数を投与前後のシフトテーブルで示した。Hy's law（AST/ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.8 倍以上）を評価し、要約した。
バイタルサイン（体重を含む）は測定時点ごとに要約統計量を示し、脈拍数及び血圧については、ベースラインとベースライン後の各測定時点及び最悪値のシフトテーブル（正常又は異常）を示した。
各試験期に乾癬の急性増悪又はリバウンドが認められた被験者の割合を投与群ごとに示した。

治験総括報告書作成日：
2013 年 7 月 25 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



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

21.2. 試験成績の詳細

21.2.1. 被験者の内訳

試験全体の被験者の内訳を Figure 2 に、試験期ごとの被験者の内訳を Table 2、Table 3、Table 4 及び Table 5 に示す。

スクリーニングされた 569 名のうち 413 名がランダムに割り付けられた。プラセボ群の 1 名及び APR 30 BID 群の 1 名が誤って割り付けられたが治験薬は交付されず、プラセボ対照期（Week 0～16）に移行する前に試験を中止した。プラセボ対照期に移行した 411 名のうち 408 名（98.8%）が治験薬を 1 回以上投与され、大多数（85.0%）が Week 16（主要評価項目の時点）を完了した。プラセボ対照期の中止割合はプラセボ群（18.1%）で APR 30 BID 群（12.7%）より高く、有害事象による中止割合はプラセボ群と APR 30 BID 群で同程度であった（それぞれ 5.8%及び 4.4%）。

維持投与期（Week 16～32）には 342 名が移行し、そのうち 294 名（86.0%）が維持投与期を完了した。維持投与期の中止割合は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群でそのまま投与を継続した被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）（17.1%）の方が、プラセボ対照期にプラセボ群でその後アプレミラストに切り替えた被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）（7.4%）より高かった。

治療中止評価期（Week 32～52）には 277 名が移行し、そのうち 123 名は再割付され（Week 0 に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 以上を達成）、154 名は再割付されなかった（Week 0 にプラセボ群であった被験者、Week 0 に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成しなかった被験者、Week 0 に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 を達成したが再割付されなかった 1 名）。再割付された 123 名（プラセボ群 62 名、APR 30 BID 群 61 名）のうち 106 名（86.2%）が治療中止評価期を

完了して 101 名（82.1%）が長期安全性評価期に移行した。再割付されなかった 154 名のうち 125 名（81.2%）は治療中止評価期を完了して 115 名（74.7%）が長期安全性評価期に移行した。

Figure 2: 被験者の内訳

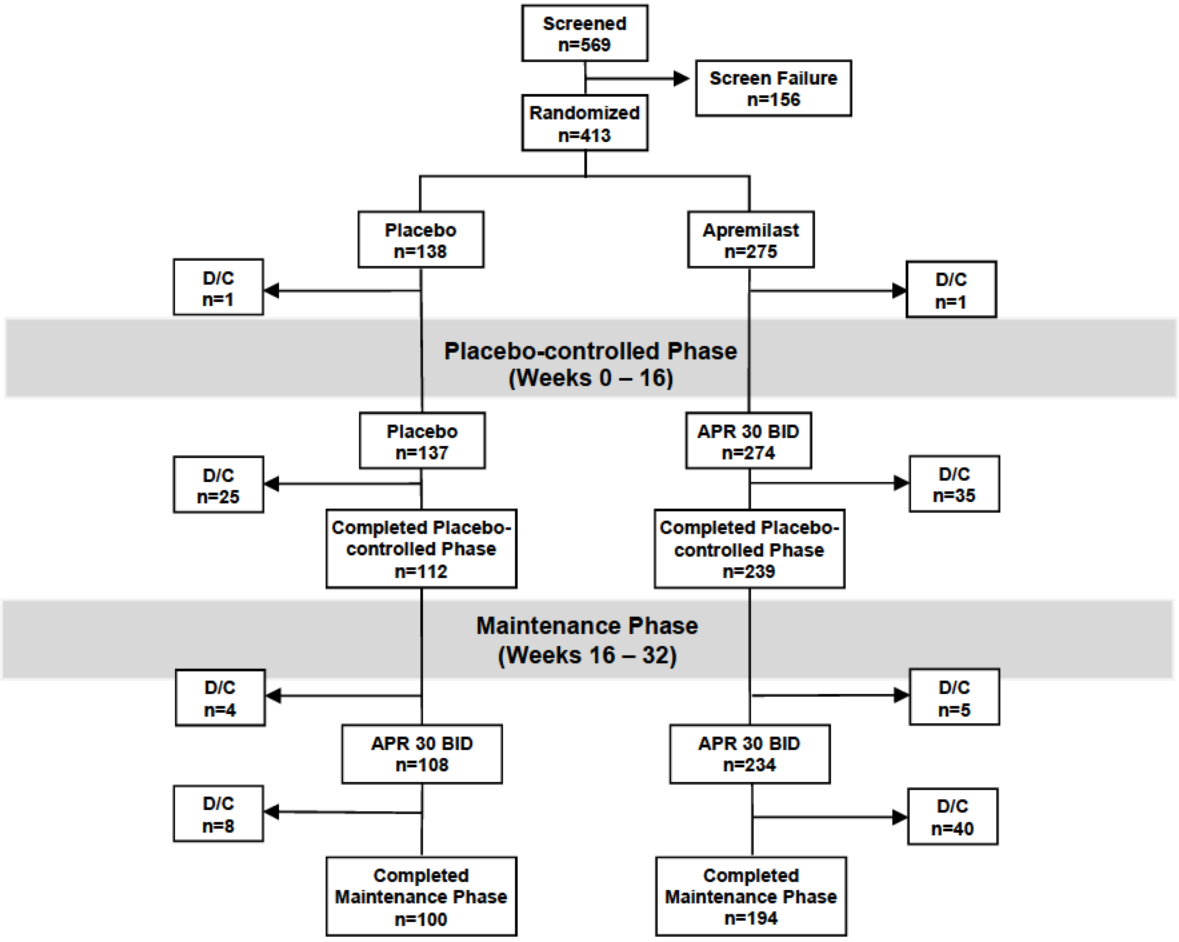
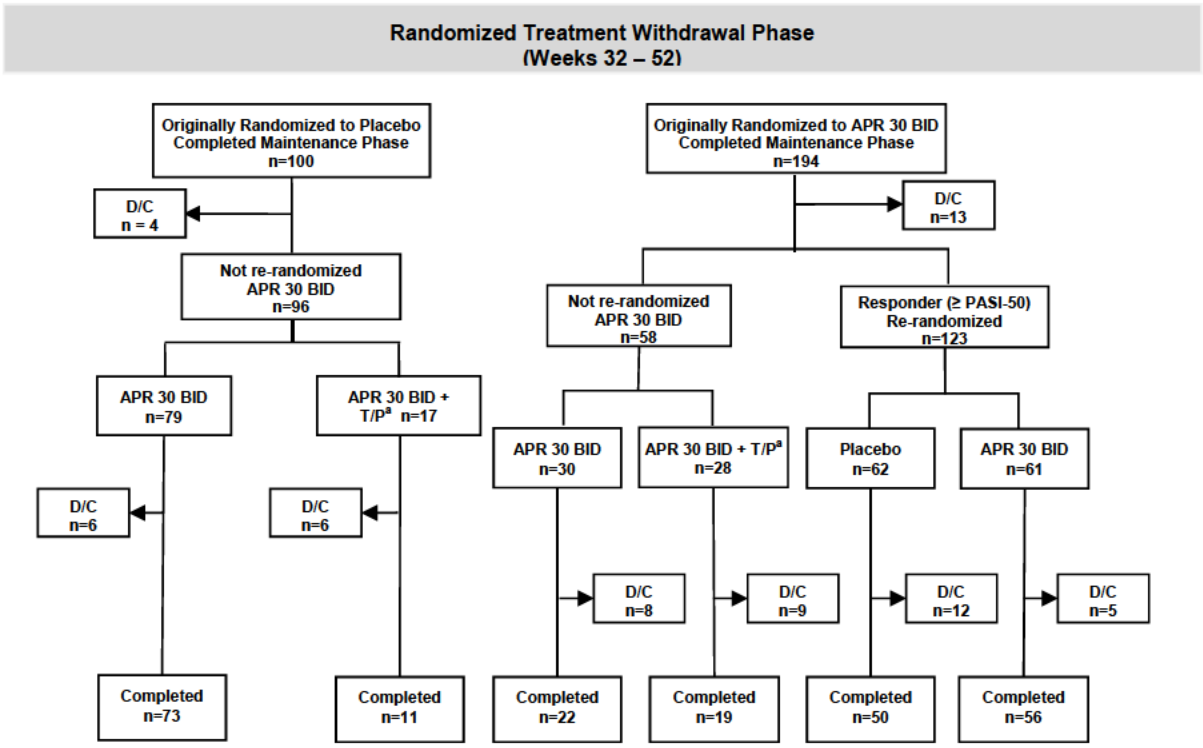


Figure 2: 被験者の内訳（つづき）



APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; D/C = discontinued; T/P = topical or phototherapy.
[a] Nonresponders could have T/P added to their APR 30 BID regimen at the investigator's discretion.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Figure 2

Table 2:　被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

	Placebo N=138 n (%)	**APR 30 BID N=275 n (%)**	**Total N=413 n (%)**
Randomized	138	275	413
Discontinued			
Protocol violation	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
Entered Placebo-controlled Phase[a]	137 (99.3)	274 (99.6)	411 (99.5)
Took at least one dose of IP	136 (98.6)	272 (98.9)	408 (98.8)
Completed Placebo-controlled Phase	112 (81.2)	239 (86.9)	351 (85.0)
Discontinued[b]	25 (18.1)	35 (12.7)	60 (14.5)
Adverse event	8 (5.8)	12 (4.4)	20 (4.8)
Lack of efficacy	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
Noncompliance with IP	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Withdrawal by subject	7 (5.1)	9 (3.3)	16 (3.9)
Lost to follow up	6 (4.3)	6 (2.2)	12 (2.9)
Protocol violation	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Other	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Completed and entered Maintenance Phase[c]	108 (78.3)	234 (85.1)	342 (82.8)
Completed but did not enter maintenance phase[d]	4 (2.9)	5 (1.8)	9 (2.2)
Discontinued			
Adverse Event	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Withdrawal by Subject	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.0)
Protocol Violation	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
Other	1 (0.7)	0	1 (0.2)
Entered Posttreatment Observational Follow-up Phase	7 (5.1)	12 (4.4)	19 (4.6)
Completed Observational Follow-up Phase	6 (4.3)	10 (3.6)	16 (3.9)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product.

[a] Subjects who were randomized as specified in the protocol. Subjects who were randomized in error and did not have IP dispensed were excluded from the full analysis set.

[b] Subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).

[c] Subjects who had IP dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16-32).

[d] Subjects who discontinued in the Placebo-controlled Phase on a date no earlier than the visit window for Week 16/Visit 7 (16 weeks minus 4 days).

Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 5

Table 3:　被験者の内訳（維持投与期：Week 16～32）

	Placebo/ APR 30 BID N=108 n (%)	APR 30 BID/ APR 30 BID N=234 n (%)	Total N=342 n (%)
Entered Maintenance Phase[a]	108 (100)	234 (100)	342 (100)
Took at least one dose of IP[b]	108 (100)	234 (100)	342 (100)
Completed	100 (92.6)	194 (82.9)	294 (86.0)
Discontinued[c]	8 (7.4)	40 (17.1)	48 (14.0)
Adverse event	2 (1.9)	8 (3.4)	10 (2.9)
Lack of efficacy	3 (2.8)	19 (8.1)	22 (6.4)
Noncompliance with IP	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Withdrawal by subject	1 (0.9)	7 (3.0)	8 (2.3)
Lost to follow up	2 (1.9)	3 (1.3)	5 (1.5)
Other	0	2 (0.9)	2 (0.6)
Completed and entered Randomized Treatment Withdrawal Phase[d]	96 (88.9)	181 (77.4)	277 (81.0)
Completed and did not enter Randomized Treatment Withdrawal Phase[e]	4 (3.7)	13 (5.6)	17 (5.0)
Lack of efficacy	1 (0.9)	8 (3.4)	9 (2.6)
Noncompliance with IP	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Withdrawal by subject	3 (2.8)	3 (1.3)	6 (1.8)
Other	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Entered Posttreatment Observational Follow-up Phase	3 (2.8)	24 (10.3)	27 (7.9)
Completed Observational Follow-up Phase	2 (1.9)	21 (9.0)	23 (6.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product.
[a] Subjects who had IP dispensed for the Maintenance Phase (Weeks 16-32).
[b] Subjects who took at least one dose of IP in the Maintenance Phase (Weeks 16-32).
[c] Subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16-32) on a date earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week).
[d] Subjects who were re-randomized at Week 32 and/or had IP dispensed for the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52).
[e] Subjects who discontinued in the Maintenance Phase (Weeks 16-32) on a date no earlier than the visit window for Week 32/Visit 11 (32 weeks minus 1 week).
Note: Percentages based on subjects who entered the Maintenance Phase.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 6

Table 4: 被験者の内訳（治療中止評価期：Week 32～52）（再割付された被験者）

	Re-randomized to Placebo[a] N=62		Re-randomized to APR 30 BID[b] N=61 n (%)	Total N=123 n (%)
	All n (%)	Retreated with APR 30 BID[c] n		
Entered Randomized Treatment Withdrawal Phase[d]	62 (100)	32	61 (100)	123 (100)
Took at least one dose of IP[e]	62 (100)	32	61 (100)	123 (100)
Completed	50 (80.6)	28	56 (91.8)	106 (86.2)
Discontinued[f]	12 (19.4)	4	5 (8.2)	17 (13.8)
Adverse event	2 (3.2)	0	1 (1.6)	3 (2.4)
Lack of efficacy	4 (6.5)	2	0	4 (3.3)
Withdrawal by subject	3 (4.8)	1	3 (4.9)	6 (4.9)
Death[g]	1 (1.6)	0	0	1 (0.8)
Lost to follow up	2 (3.2)	1	0	2 (1.6)
Other	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
Completed and entered Long-term Extension Phase[h]	47 (75.8)	26	54 (88.5)	101 (82.1)
Completed but did not enter Long-term Extension Phase[i]	3 (4.8)	2	2 (3.3)	5 (4.1)
Lack of efficacy	3 (4.8)	2	2 (3.3)	5 (4.1)
Entered Posttreatment Observational Follow-up Phase	7 (11.3)	3	4 (6.6)	11 (8.9)
Completed	5 (8.1)	2	3 (4.9)	8 (6.5)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product.
[a] Subjects who were re-randomized to placebo at Week 32.
[b] Subjects who were re-randomized to APR 30 BID at Week 32.
[c] Subjects who were re-randomized to placebo and resumed APR 30 BID prior to Week 52; n only.
[d] Subjects who were re-randomized at Week 32.
[e] Subjects who took at least one dose of IP in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52).
[f] Subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) on a date earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).
[g] One subject re-randomized to placebo died, due to intracranial hemorrhage, 130 days after the last dose of apremilast.
[h] Subjects who had IP dispensed for the Long-term Extension Phase (Weeks 52-260).
[i] Subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) on a date earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).
Note: Percentages based on subjects who entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 7

Table 5:　被験者の内訳（治療中止評価期：Week 32～52）（再割付されなかった被験者）

	Placebo/ APR 30 BID/ APR 30 BID[a] N=96		APR 30 BID/ APR 30 BID/ APR 30 BID[b] N=58[b]		Total N=154 n (%)
	All n (%)	Plus T/P[c] n	All n (%)	Plus T/P[c] n	
Entered Randomized Treatment Withdrawal Phase[d]	96 (100)	17	58 (100)	28	154 (100)
Took at least one dose of IP[e]	96 (100)	17	58 (100)	28	154 (100)
Complete[d]	84 (87.5)	11	41 (70.7)	19	125 (81.2)
Discontinued[f]	12 (12.5)	6	17 (29.3)	9	29 (18.8)
Adverse event	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)
Lack of efficacy	5 (5.2)	2	13 (22.4)	7	18 (11.7)
Withdrawal by subject	4 (4.2)	2	3 (5.2)	2	7 (4.5)
Lost to follow up	1 (1.0)	0	1 (1.7)	0	2 (1.3)
Protocol violation	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)
Completed and entered Long-term Extension Phase[g]	80 (83.3)	9	35 (60.3)	16	115 (74.7)
Completed but did not enter Long-term Extension Phase[h]	4 (4.2)	2	6 (10.3)	3	10 (6.5)
Lack of efficacy	3 (3.1)	2	5 (8.6)	3	8 (5.2)
Withdrawal by subject	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.6)
Lost to follow up	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.6)
Entered Posttreatment Observational Follow-up Phase	10 (10.4)	6	12 (20.7)	6	22 (14.3)
Completed	10 (10.4)	6	11 (19.0)	5	21 (13.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product; T/P = topical or phototherapy.
[a] Subjects who were randomized to placebo at baseline (Week 0), were not re-randomized at Week 32, and entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
[b] Subjects who were randomized to APR 30 BID at baseline (Week 0), were not re-randomized at Week 32, and entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
[c] Subjects who added T/P therapies in the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
[d] Subjects who had IP dispensed for the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52).
[e] Subjects who took at least one dose of IP in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52).
[f] Subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) on a date earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).
[g] Subjects who had IP dispensed for the Long-term Extension Phase (Weeks 52-260).
[h] Subjects who discontinued in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32 to 52) on a date no earlier than the visit window for Week 52/Visit 17 (52 weeks minus 1 week).
Note: Percentages based on subjects who entered the Randomized Treatment Withdrawal Phase.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 8

21.2.2.　解析対象集団

プラセボ対照期の解析対象集団を Table 6 に示す。FAS は 411 名（プラセボ群 137 名、APR 30 BID 群 274 名）、安全性解析対象集団は 408 名（それぞれ 136 名、272 名）であった。

Table 6:　解析対象集団（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

Data Set	Placebo N=138 n (%)	APR 30 BID N=275 n (%)	Total N=413 n (%)
Full analysis set[a]	137 (99.3)	274 (99.6)	411 (99.5)
Per protocol population[b]	134 (97.1)	266 (96.7)	400 (96.9)
Safety population[c]	136 (98.6)	272 (98.9)	408 (98.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; IP = investigational product; PASI = Psoriasis Activity and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.

[a] Subjects who were randomized as specified in the protocol. Subjects who were randomized in error and did not have IP dispensed were excluded from full analysis set.

[b] Subjects who were randomized according to the protocol, received at least one dose of IP, had at least 1 postbaseline PASI or sPGA evaluation, and had no protocol violations that may have substantially affect the results of the primary and major secondary endpoint evaluation.

[c] Subjects who were randomized and received at least one dose of IP.

Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 11

21.2.3.　　被験者背景

FAS でのベースラインの人口統計学的特性を Table 7 に、疾患特性を Table 8 に示す。ベースラインの疾患特性及び病歴は投与群で同様であった。

被験者の約 67%は男性で、約 50%が肥満であり、体重は 91.10 kg（平均値、以下同様）、BMI は 30.80 kg/m^2 であった。ベースラインの PASI スコアは 19.30 点、罹病期間は 18.19 年、乾癬病変の BSA は 26.17%で、被験者の約 30%はベースライン時に重症の乾癬を有しており（31.6%で PASI スコアが 20 点超、30.2%で sPGA スコアが 4 点）、54.3%で乾癬病変の BSA が 20%を超えていた。また、64.2%は光線療法又は全身療法（既存の低分子薬による全身療法や生物学的製剤など）による治療歴を有しており、既存の全身療法が 38.7%、生物学的製剤が 33.1%、TNF 阻害剤が 24.8%であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 14）。

Table 7: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）

	Placebo N=137	APR 30 BID N=274	Total N=411
Age (years)			
n	137	274	411
Mean ± SD	45.7 ± 13.38	45.3 ± 13.05	45.4 ± 13.15
Median (min – max)	46.0 (22 – 73)	45.5 (18 – 83)	46.0 (18 – 83)
Age Category 1 (years), n (%)			
< 65	123 (89.8)	252 (92.0)	375 (91.2)
≥ 65	14 (10.2)	22 (8.0)	36 (8.8)
Age Category 2 (years), n (%)			
< 40	49 (35.8)	98 (35.8)	147 (35.8)
40 to < 65	74 (54.0)	154 (56.2)	228 (55.5)
65 to < 75	14 (10.2)	21 (7.7)	35 (8.5)
75 to < 85	0	1 (0.4)	1 (0.2)
≥ 85	0	0	0
Sex, n (%)			
Male	100 (73.0)	176 (64.2)	276 (67.2)
Female	37 (27.0)	98 (35.8)	135 (32.8)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
Asian	6 (4.4)	8 (2.9)	14 (3.4)
Black or African American	2 (1.5)	13 (4.7)	15 (3.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.4)	1 (0.2)
White	128 (93.4)	250 (91.2)	378 (92.0)
Other	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	20 (14.6)	37 (13.5)	57 (13.9)
Not Hispanic or Latino	117 (85.4)	237 (86.5)	354 (86.1)
Region, n (%)			
US	65 (47.4)	141 (51.5)	206 (50.1)
Canada	30 (21.9)	62 (22.6)	92 (22.4)
Europe	42 (30.7)	71 (25.9)	113 (27.5)
Weight (kg)			
n	137	274	411
Mean ± SD	90.51 ± 22.474	91.40 ± 23.026	91.10 ± 22.820
Median (min – max)	85.20 (51.0 – 191.1)	90.45 (46.5 – 196.0)	88.90 (46.5 – 196.0)
Weight Category (kg), n (%)			
< 70	20 (14.6)	48 (17.5)	68 (16.5)
70 to < 85	46 (33.6)	62 (22.6)	108 (26.3)
85 to < 100	30 (21.9)	83 (30.3)	113 (27.5)
≥ 100	41 (29.9)	81 (29.6)	122 (29.7)
Height (cm)			
n	137	274	411
Mean ± SD	171.77 ± 9.632	171.73 ± 10.193	171.74 ± 9.998
Median (min – max)	172.70 (147.3 – 196.0)	172.50 (144.1 – 198.0)	172.70 (144.1 – 198.0)
BMI (kg/m^2)[a]			
n	137	274	411
Mean ± SD	30.69 ± 7.102	30.86 ± 6.680	30.80 ± 6.816
Median (min – max)	30.00 (18.4 – 60.2)	29.85 (17.7 – 54.3)	29.90 (17.7 – 60.2)

Table 7: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）（つづき）

	Placebo N=137	APR 30 BID N=274	Total N=411
BMI Category, n (%)			
< 25	27 (19.7)	54 (19.7)	81 (19.7)
≥ 25 to < 30	40 (29.2)	85 (31.0)	125 (30.4)
≥ 30 to < 35	37 (27.0)	64 (23.4)	101 (24.6)
≥ 35 to < 40	22 (16.1)	42 (15.3)	64 (15.6)
≥ 40	11 (8.0)	29 (10.6)	40 (9.7)
Alcoholic Beverage Drinking, n (%)			
Yes	82 (59.9)	176 (64.2)	258 (62.8)
No	55 (40.1)	98 (35.8)	153 (37.2)
Tobacco Use, n (%)[b]			
Current user	61 (44.5)	101 (36.9)	162 (39.4)
Past user	29 (21.2)	63 (23.0)	92 (22.4)
Non-user	47 (34.3)	110 (40.1)	157 (38.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BMI = body mass index; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] BMI based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product and the height measurement taken at screening.

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

Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 12

Table 8: ベースラインの疾患特性（FAS）

Disease Characteristic	Placebo N=137	APR 30 BID N=274	Total N=411
Duration of Plaque Psoriasis (years since diagnosis)			
n	135	271	406
Mean ± SD	18.68 ± 12.088	17.94 ± 11.367	18.19 ± 11.602
Median (min – max)	17.20 (0.9 – 51.8)	15.40 (1.1 – 51.9)	15.80 (0.9 – 51.9)
History of, n (%)			
Guttate – pustular or erythrodermic psoriasis or a sudden intensification in psoriasis	15 (10.9)	25 (9.1)	40 (9.7)
Scalp psoriasis	128 (93.4)	253 (92.3)	381 (92.7)
Nail psoriasis	96 (70.1)	182 (66.4)	278 (67.6)
Palmoplantar psoriasis	44 (32.1)	71 (25.9)	115 (28.0)
Psoriatic arthritis	13 (9.5)	42 (15.3)	55 (13.4)
Total PASI Score			
n	137	274	411
Mean ± SD	20.04 ± 7.995	18.93 ± 7.058	19.30 ± 7.392
Median (min – max)	17.80 (11.2 – 53.3)	16.55 (12.0 – 57.8)	16.80 (11.2 – 57.8)
PASI Score Category, n (%)			
≤ 20	88 (64.2)	193 (70.4)	281 (68.4)
> 20	49 (35.8)	81 (29.6)	130 (31.6)
BSA involvement (%)			
n	137	274	411
Mean ± SD	27.58 ± 15.822	25.46 ± 15.416	26.17 ± 15.565
Median (min – max)	23.50 (10.0 – 78.0)	21.00 (10.0 – 86.0)	21.50 (10.0 – 86.0)
BSA Category, n (%)			

Table 8: ベースラインの疾患特性（FAS）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N=137	APR 30 BID N=274	Total N=411
≤ 20	57 (41.6)	131 (47.8)	188 (45.7)
> 20	80 (58.4)	143 (52.2)	223 (54.3)
Static Physician Global Assessment, n (%)			
0 (clear)	0	0	0
1 (almost clear)	0	0	0
2 (mild)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
3 (moderate)	88 (64.2)	198 (72.3)	286 (69.6)
4 (severe)	49 (35.8)	75 (27.4)	124 (30.2)
Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment, n (%)			
0 (clear)	89 (65.0)	195 (71.2)	284 (69.1)
1 (minimal)	14 (10.2)	23 (8.4)	37 (9.0)
2 (mild)	16 (11.7)	29 (10.6)	45 (10.9)
3 (moderate)	13 (9.5)	20 (7.3)	33 (8.0)
4 (severe)	3 (2.2)	6 (2.2)	9 (2.2)
Missing	2 (1.5)	1 (0.4)	3 (0.7)
Scalp Physician Global Assessment, n (%)			
0 (clear)	9 (6.6)	23 (8.4)	32 (7.8)
1 (minimal)	13 (9.5)	26 (9.5)	39 (9.5)
2 (mild)	20 (14.6)	48 (17.5)	68 (16.5)
3 (moderate)	60 (43.8)	119 (43.4)	179 (43.6)
4 (severe)	28 (20.4)	48 (17.5)	76 (18.5)
5 (very severe)	5 (3.6)	9 (3.3)	14 (3.4)
Missing	2 (1.5)	1 (0.4)	3 (0.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BSA = body surface area; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SD = standard deviation.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 13

21.2.4. 有効性の結果

21.2.4.1. プラセボ対照期（Week 0～16）

21.2.4.1.1. 主要評価項目（Week 16 の PASI-75 反応率）

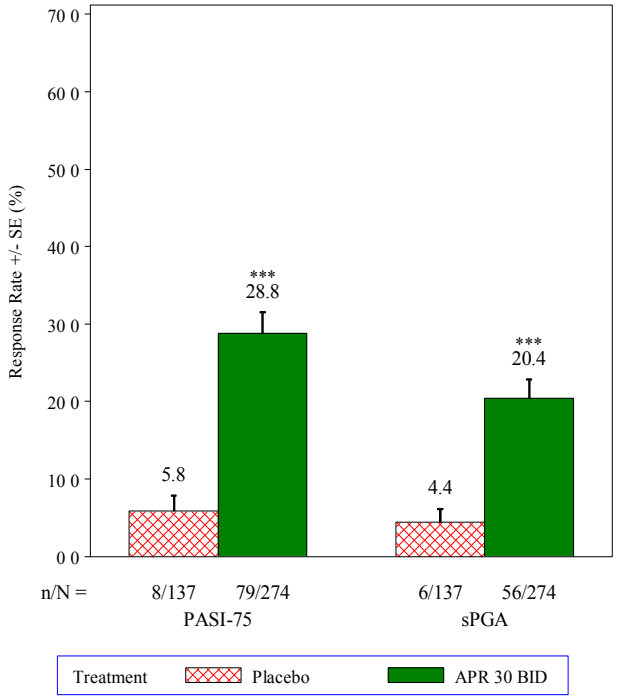
FAS での Week 16 の PASI-75 反応率を Table 9 及び Figure 3 に示す。Week 16 の PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（それぞれ 28.8%及び 5.8%、$p < 0.0001$）。

Table 9: Week 16 の PASI-75 反応率（FAS、LOCF）

	Placebo N=137	APR 30 BID N=274
Subjects Who Achieved PASI-75, n (%)	8 (5.8)	79 (28.8)
Treatment Comparison (apremilast – placebo)		
Difference in proportions [95% CI][a]		23.0 (16.3, 29.6)
2-sided p-value[a]		< 0.0001

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation. Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 25

Figure 3: Week 16 の PASI-75 及び sPGA の反応率（FAS、LOCF）



APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment.
***p ≤ 0.0001; all comparisons relative to placebo.
Note: sPGA response is defined as sPGA score of clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-point reduction from baseline.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Figure 3

異なる解析対象集団（FAS 及び PP 集団）や種々の欠測値の補完方法（LOCF、NRI 等）等を用いた複数の感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。また、人口統計学的特性及び疾患特性（ベースライン時の乾癬の重症度［中等症／重症］、乾癬に対する全身療法［生物学的製剤を含む］による治療歴の有無等）による部分集団解析でも、一貫して APR 30 BID 群ではプラセボ群より良好であった。

21.2.4.1.2. 主な副次評価項目

FAS での Week 16 の sPGA 反応率を Table 10 及び Figure 3 に示す。Week 16 の sPGA 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ 20.4%及び 4.4%、$p < 0.0001$）、主要解析の結果を支持していた。また、部分集団解析でも一貫して APR 30 BID 群ではプラセボ群より良好であった。

Table 10: Week 16 の sPGA 反応率（FAS、LOCF）

	Placebo N=137	APR 30 BID N=274
Subjects Who Achieved sPGA Response, n (%)	6 (4.4)	56 (20.4)
Treatment Comparison (apremilast – placebo)		
Difference in proportions [95% CI][a]		16.1 (10.2, 21.9)
2-sided p-value[a]		< 0.0001

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LOCF = last observation carried forward; sPGA = static Physician Global Assessment.
[a] Two-sided 95% CI is based on the normal approximation. Two-sided p-value is based on the two-sided chi-square test.
Note: sPGA response is defined as sPGA score of clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-point reduction from baseline.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 27

21.2.4.1.3. その他の副次評価項目

副次評価項目及び探索的評価項目の検定結果を Table 11 に示す。

Table 11: 副次評価項目及び探索的評価項目の検定結果

Secondary and Exploratory Endpoints	Two-sided P-value (apremilast versus placebo)
Percent change from baseline in the psoriasis affected BSA at Week 16[a]	**< 0.0001**
Percent change from baseline in the PASI score at Week 16[a]	**< 0.0001**
Proportion of subjects who achieved PASI-50 at Week 16[a]	**< 0.0001**
Change from baseline in the Pruritus VAS at Week 16[a]	**< 0.0001**
Change from baseline in the DLQI total score at Week 16[a]	**< 0.0001**
Percent change from baseline in NAPSI at Week 16 for subjects with baseline nail psoriasis[b]	**0.0052**
Proportion of subjects with an ScPGA of 0 or 1 with at least 2-point reduction from baseline score of at least 3 at Week 16 for subjects with a baseline ScPGA score of moderate (3) or above[b]	**< 0.0001**
Proportion of subjects with an PPPGA of 0 or 1 with at least 2-point reduction from baseline score of at least 3 at Week 16 for subjects with a baseline PPPGA score of moderate (3) or above (combined with CC-10004-PSOR-008)[b]	0.0649
Change from baseline in the MCS score of SF-36v2 at Week 16[a]	*0.0078*
Proportion of subjects who achieve both PASI-75 and sPGA Score of Clear (0) or Almost Clear (1) with at least 2-point reduction from baseline at Week 16[a]	*< 0.0001*
Time to loss of 50% of the improvement in PASI score (loss of effect) during the Randomized Treatment Withdrawal Phase[a]	*< 0.0001*

DLQI = Dermatology Life Quality Index; MCS = Mental Component Summary; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area And Severity Index; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment; ScPGA = Scalp Physician Global Assessment; sPGA = static Physician Global Assessment; VAS = visual analog scale.
[a] Secondary efficacy endpoint.
[b] Exploratory efficacy endpoint.
Note: P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are considered nominally statistically significant, as hierarchical testing was stopped as per rules.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 29

21.2.4.1.3.1. Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの改善（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、変化率の平均値（中央値）はプラセボ群−6.14%（−8.02%）、APR 30 BID 群−48.45%（−54.55%）であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 30）。

21.2.4.1.3.2. Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率

Week 16 の PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、変化率の平均値（中央値）はプラセボ群−15.8%（−18.0%）、APR 30 BID 群−50.9%（−56.0%）であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 31）。

21.2.4.1.3.3. Week 16 の PASI-50 反応率

Week 16 の PASI-50 反応率は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（$p < 0.0001$）、プラセボ群で 19.7%、APR 30 BID 群で 55.5%であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 32 及び Figure 4）。

21.2.4.1.3.4. Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きかった（$p < 0.0001$）。本試験の被験者集団ではベースラインでそう痒感は強く、ベースラインのそう痒 VAS スコアの平均値（中央値）はプラセボ群で 65.0 mm（69.0 mm）、APR 30 BID 群で 67.8 mm（72.5 mm）であった。Week 16 の減少量（平均値）は APR 30 BID 群では−33.5 mm で、そう痒の重症度はベースラインから約 50%低下した（PSOR-009 治験総括報告書 Table 33）。

21.2.4.1.3.5. Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量

ベースラインでの DLQI 合計スコアの平均値（中央値）はプラセボ群で 12.8 点（11.0 点）、APR 30 BID 群で 12.5 点（12.0 点）であり、乾癬が QOL に顕著な悪影響を及ぼしていた。Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、変化量（平均値）はプラセボ群で−2.8 点、APR 30 BID 群で−6.7 点であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 34）。

21.2.4.1.3.6. Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量

ベースラインの SF-36v2 の MCS スコアの平均値は、プラセボ群 45.32 点、APR 30 BID 群 45.44 点であった。Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの改善（増加量）は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に大きく（nominal $p = 0.0078$）、変化量（平均値）は、プラセボ群 0.00、APR 30 BID 群 2.58 であった（PSOR-009 治験総括報告書 Table 35）。

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

複合評価項目は、Week 16 に PASI-75 を達成し、かつ sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）でベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（PASI-75/sPGA 反応率）と定義した。Week 16 の PASI-75/sPGA 反応率は、プラセボ群 4.4%、APR 30 BID 群 18.6%であり、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（nominal $p < 0.0001$）（PSOR-009 治験総括報告書 Table 36 及び Figure 4）。

21.2.4.2.　維持投与期（Week 16～32）

プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者（APR 30 BID/APR 30 BID 群）では、PASI-75 反応率及び sPGA 反応率はおおむね Week 16～20 の間にプラトーに達して Week 32 まで持続した。プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストへ切り替えた被験者（プラセボ/APR 30 BID 群）でも、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者でのプラセボ対照期の結果と同様であった。また、Week 32 での反応率はプラセボ/APR 30 BID 群（実薬を 16 週投与）と APR 30 BID/APR 30 BID 群（実薬を 32 週投与）で同程度であった。

21.2.4.3.　治療中止評価期（Week 32～52）

治療中止評価期（Week 32～52）では、効果の消失（PASI スコアのベースラインからの改善［減少率］が初めて Week 32 の 50%以下となった場合と定義）を評価するため、プラセボ対照期に APR 30 BID 群で Week 32 に PASI-50 以上を達成した被験者を、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群）又はプラセボ投与（APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群）に再割付した。

効果の消失は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群より有意に早かった。Week 32 に再割付された後に効果が消失するまでの時間（中央値、Kaplan-Meier 法による推定）は、APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 12.4 週、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 21.9 週で（nominal $p < 0.0001$）、効果消失割合は APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群で 56.5%、APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群で 11.5%であった。

Week 52 の PASI-50 反応率は APR 30 BID/APR 30 BID/APR 30 BID 群では 80.3%であり、PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）は再割付後（Week 32）から Week 52 までおおむね持続していた（範囲：−74%～−77%）。APR 30 BID/APR 30 BID/プラセボ群の 32 名で効果が消失して Week 52 までにアプレミラストの投与を再開し、その 65.6%が投与再開後（Week 34～52 まで）に PASI-50 を達成した。

21.2.4.4.　薬力学の検討

方法

本試験で、アプレミラスト群及びプラセボ群での血漿バイオマーカーのベースラインからの変化を比較し、バイオマーカーとアプレミラストとの関係を検討することを目的として探索的な薬力学解析を行った。薬力学解析には、113 名の被験者から採取した血液試料を用いた。同意が得られた被験者 113 名（プラセボ群 41 名、APR 30 mg BID 群 72 名）をバイオマーカー測定対象集団（Table 12、Table 13）とし、Week 0（ベースライン）、4、16、32、36、40 及び 44 に、末梢血を採取して血漿中の 47 種類の炎症性蛋白（Table 14）を測定した。

結果と考察

主要評価項目の PASI-75 の測定時点である Week 16（LOCF）では、47 種のバイオマーカーのうち、乾癬患者で過剰発現する急性期反応物質及び凝固因子である α-2-マクログロブリン（A2M）、乾癬の病因であるヘルパーT 細胞 17（Th17）免疫反応の重要な誘導物質であるインターロイキン-17（IL-17）、乾癬病変皮膚で増加するケラチノサイト誘導ケモカイン（CC-motif）リガンド 5（CCL5）である RANTES、乾癬皮膚及び血漿で大量に発現する Th1 及び Th17 細胞産生物である TIMP-1 のベースラインからの変化量及び変化率%は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与によって有意に影響を受けた（Table 15、Table 16）。一方、Week 32 では、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与はこれらのバイオマーカーに対して影響しなかった。

また、アプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与の有意な作用が認められた 4 種のバイオマーカーに関して、有効性の主要評価項目である PASI-75（Week 16［NRI 又は LOCF］）との相関性を検討した。ロジステック回帰モデルを用いて解析した結果、統計的に有意な相関は認められなかった。

薬力学のまとめ

Week 16 では、プラセボに比較して、アプレミラストは、A2M（$p = 0.0389$）、IL-17（$p = 0.0454$）、RANTES（$p = 0.0102$）、TIMP-1（$p = 0.0073$）蛋白の血漿レベルを有意に低下させた。これらの血

漿蛋白の変化と Week 16（NRI 又は LOCF）での PASI-75 で測定した臨床レスポンスの間には有意な関連性は認められなかった。

Table 12: バイオマーカー測定対象集団のベースライン時の人口統計学的特性

	Placebo N=41	APR 30 BID N=72	Total N=113
Age (years)			
n	41	72	113
Mean ± SD	48.7 ± 12.75	46.5 ± 12.86	47.3 ± 12.81
Median (min – max)	50.0 (27 – 70)	47.0 (18 – 71)	48.0 (18 – 71)
Age Category 1 (years), n (%)			
< 65	36 (87.8)	66 (91.7)	102 (90.3)
≥ 65	5 (12.2)	6 (8.3)	11 (9.7)
Sex, n (%)			
Male	30 (73.2)	46 (63.9)	76 (67.3)
Female	11 (26.8)	26 (36.1)	37 (32.7)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (2.4)	3 (4.2)	4 (3.5)
Black or African American	0	5 (6.9)	5 (4.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.4)	1 (0.9)
White	40 (97.6)	63 (87.5)	103 (91.2)
Other	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (9.8)	10 (13.9)	14 (12.4)
Not Hispanic or Latino	37 (90.2)	62 (86.1)	99 (87.6)
Region, n (%)			
USA	17 (41.5)	41 (56.9)	58 (51.3)
Canada	8 (19.5)	12 (16.7)	20 (17.7)
Europe	16 (39.0)	19 (26.4)	35 (31.0)
Rest of world	0	0	0
Weight (kg)			
n	41	72	113
Mean ± SD	84.52 ± 17.504	91.98 ± 27.411	89.27 ± 24.468
Median (min – max)	82.50 (51.0 – 125.5)	89.80 (46.5 – 196.0)	85.20 (46.5 – 196.0)
BMI (kg/m²)[a]			
n	41	72	113
Mean ± SD	28.92 ± 5.311	30.87 ± 6.820	30.16 ± 6.360
Median (min – max)	28.10 (19.7 – 40.8)	29.50 (17.7 – 54.3)	29.00 (17.7 – 54.3)
BMI Category, n (%)			
< 25	7 (17.1)	11 (15.3)	18 (15.9)
25 to < 30	18 (43.9)	28 (38.9)	46 (40.7)
30 to < 35	10 (24.4)	13 (18.1)	23 (20.4)
35 to < 40	5 (12.2)	13 (18.1)	18 (15.9)
≥ 40	1 (2.4)	7 (9.7)	8 (7.1)

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

[a] BMI is based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product and the height measurement taken at screening.

Source：PSOR-009-PD 報告書 Table 4

Table 13: バイオマーカー測定対象集団のベースライン時の疾患特性

Disease Characteristic	Placebo N=41	APR 30 BID N=72	Total N=113
Duration of Plaque Psoriasis (years since diagnosis)			
n	39	69	108
Mean ± SD	21.97 ± 12.720	17.96 ± 12.124	19.41 ± 12.435
Median (min – max)	20.50 (1.1 – 51.8)	15.50 (1.1 – 51.9)	16.70 (1.1 – 51.9)
History of:, n (%)			
Guttate – pustular or erythrodermic psoriasis or a sudden intensification in psoriasis	4 (9.8)	10 (13.9)	14 (12.4)
Scalp psoriasis	39 (95.1)	68 (94.4)	107 (94.7)
Nail psoriasis	32 (78.0)	52 (72.2)	84 (74.3)
Palmoplantar psoriasis	16 (39.0)	20 (27.8)	36 (31.9)
Psoriatic arthritis	3 (7.3)	10 (13.9)	13 (11.5)
PASI Score			
n	41	72	113
Mean ± SD	17.48 ± 5.084	17.32 ± 5.869	17.38 ± 5.574
Median (min – max)	16.10 (12.0 – 38.4)	15.40 (12.0 – 43.5)	15.70 (12.0 – 43.5)
PASI Score Category, n (%)			
≤ 20	32 (78.0)	58 (80.6)	90 (79.6)
> 20	9 (22.0)	14 (19.4)	23 (20.4)
BSA involvement (%)			
n	41	72	113
Mean ± SD	22.82 ± 12.863	23.33 ± 14.304	23.15 ± 13.743
Median (min – max)	19.00 (10.0 – 76.0)	20.25 (10.0 – 81.0)	20.00 (10.0 – 81.0)
BSA Category, n (%)			
≤ 20	23 (56.1)	36 (50.0)	59 (52.2)
> 20	18 (43.9)	36 (50.0)	54 (47.8)
Static Physician Global Assessment, n (%)			
0 (clear)	0	0	0
1 (almost clear)	0	0	0
2 (mild)	0	0	0
3 (moderate)	30 (73.2)	60 (83.3)	90 (79.6)
4 (severe)	11 (26.8)	12 (16.7)	23 (20.4)
Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment, n (%)			
0 (clear)	23 (56.1)	49 (68.1)	72 (63.7)
1 (minimal)	8 (19.5)	5 (6.9)	13 (11.5)
2 (mild)	6 (14.6)	10 (13.9)	16 (14.2)
3 (moderate)	3 (7.3)	5 (6.9)	8 (7.1)
4 (severe)	1 (2.4)	3 (4.2)	4 (3.5)
Scalp Physician Global Assessment, n (%)			
0 (clear)	1 (2.4)	7 (9.7)	8 (7.1)
1 (minimal)	6 (14.6)	8 (11.1)	14 (12.4)
2 (mild)	9 (22.0)	12 (16.7)	21 (18.6)
3 (moderate)	19 (46.3)	28 (38.9)	47 (41.6)
4 (severe)	5 (12.2)	15 (20.8)	20 (17.7)
5 (very severe)	1 (2.4)	2 (2.8)	3 (2.7)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; BSA = body surface area; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area Severity Index; SD = standard deviation.
Source：PSOR-009-PD 報告書 Table 5

Table 14: 測定した血漿バイオマーカー

1. Alpha-1-Antitrypsin (A1A)	24. Interleukin-23 (IL-23)
2. Alpha-2-Macroglobulin (A2M)	25. Interleukin-3 (IL-3)
3. Beta-2-Microglobulin (B2M)	26. Interleukin-4 (IL-4)
4. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)	27. Interleukin-5 (IL-5)
5. C-Reactive Protein (CRP)	28. Interleukin-6 (IL-6)
6. Complement C3	29. Interleukin-7 (IL-7)
7. Eotaxin-1	30. Interleukin-8(IL-8)
8. Factor VII	31. Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha (MIP-1α)
9. Ferritin	32. Macrophage Inflammatory Protein-1 beta (MIP-1β)
10. Fibrinogen	33. Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2)
11. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)	34. Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3)
12. Haptoglobin	35. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)
13. Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)	36. Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1)
14. Interferon gamma (IFN-γ)	37. Stem Cell Factor
15. Interleukin-1 alpha (IL-1α)	38. T-Cell-Specific Protein RANTES (RANTES)
16. Interleukin-1 beta (IL-1β)	39. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1)
17. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA)	40. Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α)
18. Interleukin-10 (IL-10)	41. Tumor Necrosis Factor beta (TNF-β)
19. Interleukin-12 Subunit p40 (IL-12p40)	42. Tumor Necrosis Factor Receptor-Like 2
20. Interleukin-12 Subunit p70 (IL-12p70)	43. Vascular Cell Adhesion Molecule-1
21. Interleukin-15 (IL-15)	44. Vascular Endothelial Growth Factor
22. Interleukin-17 (IL-17)	45. Vitamin D-Binding Protein
23. Interleukin-2 (IL-2)	46. von Willebrand Factor (vWF)
	47. Interleukin-18 (IL-18)

Source：PSOR-009-PD 報告書 Table 3

Table 15: Week 16（LOCF）でアプレミラスト投与により有意な変化が見られたバイオマーカーの測定値（Week 16 及び 32）

		Placebo-controlled Phase				Maintenance Phase			
		Baseline[a]		Week 16 (LOCF)		Baseline[a]		Week 32	
Biomarker	**Statistics**	**Placebo [b] N=41**	**APR 30 BID N=72**	**Placebo [b] N=41**	**APR 30 BID N=72**	**Placebo[b] /APR 30 BID N=36**	**APR 30 BID /APR 30 BID N=50**	**Placebo[b] /APR 30 BID N=36**	**APR 30 BID /APR 30 BID N=50**
A2M	n	41	72	41	72	36	50	36	50
(mg/mL)	Mean (SD)	0.865 (0.2094)	0.877 (0.2658)	1.161 (0.4983)	1.020 (0.4055)	0.862 (0.2145)	0.906 (0.2622)	1.340 (0.5087)	1.316 (0.4820)
	Median	0.830	0.810	0.950	0.860	0.820	0.830	1.250	1.300
DR: 0.0039-20	Min, Max	0.57, 1.70	0.46, 1.70	0.63, 2.20	0.52, 2.00	0.57, 1.70	0.60, 1.70	0.61, 2.30	0.55, 2.20
IL-17	n	38	67	38	67	13	18	13	18
(pg/mL)	Mean (SD)	3.650 (0.0000)	3.760 (0.8979)	4.149 (1.8163)	3.842 (1.0343)	3.650 (0.0000)	4.058 (1.7324)	3.792 (0.5131)	4.358 (2.0554)
	Median	3.650	3.650	3.650	3.650	3.650	3.650	3.650	3.650
DR: 1.9-9462	Min, Max	3.65, 3.65	3.65, 11.00	3.65, 14.00	3.65, 11.00	3.65, 3.65	3.65, 11.00	3.65, 5.50	3.65, 12.00
RANTES	n	41	70	41	70	31	41	31	41
(ng/mL)	Mean (SD)	12.691 (19.145)	15.525 (17.387)	16.014 (21.025)	13.540 (19.638)	12.089 (12.910)	15.194 (18.666)	16.592 (13.079)	16.295 (16.233)
	Median	5.300	11.000	8.000	7.250	5.800	9.300	15.000	11.000
DR: 0.029-147	Min, Max	0.110, 107.000	0.150, 101.000	0.096, 115.000	0.012, 115.000	0.140, 39.000	0.150, 101.000	0.190, 47.000	0.220, 47.000
TIMP-1	n	41	72	41	72	36	50	36	50
(ng/mL)	Mean (SD)	65.4 (24.73)	72.2 (23.46)	72.1 (26.11)	69.4 (25.88)	64.5 (24.54)	68.6 (20.70)	70.7 (26.17)	76.2 (35.26)
	Median	57.0	68.0	66.0	62.5	54.0	64.5	66.0	66.5
DR: 0.15-771	Min, Max	36, 157	41, 152	36, 153	38, 159	41, 157	41, 152	29, 142	40, 238

A2M = alpha-2 macroglobulin; IL-17 = Interleukin 17; RANTES = T-Cell Specific Protein RANTES; TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1.
APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; DR = Dynamic range for MAP assay (see Table 6); Pbo = placebo; SD = standard deviation.

[a] Baseline for each visit includes the number of subjects who have a non-missing value at both baseline and the post-baseline visit.

[b] The placebo group includes all subjects assigned to placebo at randomization.

Source：PSOR-009-PD 報告書 Table 7

Table 16: Week 16（LOCF）でアプレミラスト投与により有意な変化が見られたバイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率%（Week 16 及び 32）

		Placebo-controlled Phase - Week 16 (LOCF)				Maintenance Phase - Week 32			
		Change from Baseline[a]		% Change from Baseline[a]		Change from Baseline[a]		% Change from Baseline[a]	
Biomarker	**Statistics**	**Placebo [a] N=41**	**APR 30 BID N=72**	**Placebo [a] N=41**	**APR 30 BID N=72**	**Placebo [a]/ APR 30 BID N=36**	**APR 30 BID / APR 30 BID N=50**	**Placebo [a]/ APR 30 BID N=36**	**APR 30 BID / APR 30 BID N=50**
A2M (mg/mL)	n Mean (SD) Median Min, Max **p-value [b]**	41 0.296 (0.4110) 0.100 -0.23, 1.16	72 0.143 (0.3622) 0.010 -0.70, 1.10 **0.0321**	41 33.57 (45.728) 11.76 -19.2, 156.8	72 19.17 (43.961) 1.49 -50.0, 157.1 **0.0389**	36 0.478 (0.4029) 0.500 -0.14, 1.36	50 0.410 (0.3978) 0.405 -0.25, 1.33	36 54.83 (46.706) 61.25 -14.3, 183.8	50 47.21 (45.955) 47.37 -22.7, 152.9
IL-17 (pg/mL)	n Mean (SD) Median Min, Max **p-value [b]**	38 0.499 (1.8163) 0.000 0.00, 10.35	67 0.082 (0.5308) 0.000 0.00, 4.15 **0.0454**	38 13.66 (49.762) 0.00 0.0, 283.6	67 2.25 (14.542) 0.00 0.0, 113.7 **0.0454**	13 0.142 (0.5131) 0.000 0.00, 1.85	18 0.300 (0.7861) 0.000 0.00, 3.05	13 3.90 (14.057) 0.00 0.0, 50.7	18 7.20 (21.004) 0.00 0.0, 83.6
RANTES (ng/mL)	n Mean (SD) Median Min, Max **p-value [b]**	41 3.3236 (10.9358) 1.530 -19.00, 37.00	70 -1.985 (18.1832) -2.10 -66.80, 94.00 **0.0021**	41 632.5 (2986.3) 16.98 -95.1, 18990.9	70 28.60 (197.659) -27.48 -97.3, 1204.3 **0.0102**	31 4.503 (13.738) 5.430 -26.8, 31.6	41 1.101 (19.734) 0.500 -60.60, 41.90	31 516.1 (1646.77) 91.67 -81.2, 9185.7	41 79.83 (191.458) 20.00 -93.2, 821.6
TIMP-1 (ng/mL)	n Mean (SD) Median Min, Max **p-value [b]**	41 6.7 (14.66) 4.0 -16, 56	72 -2.8 (22.24) -2.0 -78, 67 **0.0138**	41 12.34 (24.914) 7.69 -19.3, 87.2	72 -1.65 (26.117) -4.21 -58.6, 92.1 **0.0073**	36 6.2 (18.50) 3.0 -34, 57	50 7.6 (32.90) 0.5 -63, 152	36 13.22 (33.848) 4.55 -54.0, 110.6	50 14.09 (47.656) 0.65 -54.8, 176.7

A2M = alpha-2 macroglobulin; IL-17 = Interleukin 17; RANTES = T-Cell Specific Protein RANTES; TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1.
APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; SD = standard deviation.

[a] The placebo group includes all subjects assigned to placebo at randomization.

[b] P-values were calculated based on comparisons of active treatment versus placebo group using a rank ANCOVA model with treatment as a factor and the baseline value as a covariate. The P-value was not calculated in case of numerical irregularity.

Source：PSOR-009-PD 報告書 Table 8

21.2.5.　安全性の結果

21.2.5.1.　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 17（プラセボ対照期間）及び Table 18（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での治験薬の平均投与期間はプラセボ群 14.0 週、APR 30 BID 群 14.6 週であった。アプレミラスト投与期間では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群に割り付けられた被験者及び維持投与期以降にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された被験者（プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに切り替えた被験者を含む）を対象とし、Week 52 までのデータを評価した。アプレミラスト投与期間（Week 0～52）でのアプレミラストの平均投与期間は 35.1 週で、Week 52 のデータカットオフ時点で 26 週間以上投与された被験者は 78.9%（300/380 名）であった。

Table 17: 治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Exposure	Placebo N=136	APR 30 BID N=272
Duration of Exposure (weeks)		
Mean ± SD	14.0 ± 4.55	14.6 ± 4.12
Median (min – max)	16.0 (0.1 – 17.9)	16.0 (0.1 – 18.3)
Duration of Exposure Category, n (%)		
< 4 weeks	12 (8.8)	17 (6.3)
≥ 4 to < 8 weeks	6 (4.4)	8 (2.9)
≥ 8 to < 12 weeks	5 (3.7)	7 (2.6)
≥ 12 to < 16 weeks	26 (19.1)	43 (15.8)
≥ 16 weeks	87 (64.0)	197 (72.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
Note: Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of investigational product and the date of the last dose of investigational product in the phase, inclusive.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 76

Table 18: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Exposure	APR 30 BID N=380
Duration of Exposure (weeks)	
Mean ± SD	35.1 ± 14.78
Median (min – max)	36.0 (0.1 – 54.7)
Duration of Exposure Category, n (%)	
< 4 weeks	19 (5.0)
≥ 4 to < 13 weeks	23 (6.1)
≥ 13 to < 26 weeks	38 (10.0)
≥ 26 to < 39 weeks	164 (43.2)
≥ 39 to < 52 weeks	67 (17.6)
≥ 52 weeks	69 (18.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; min – max = minimum to maximum: SD = standard deviation.
Note: Treatment duration was the time interval (in weeks) between the date of the first dose of APR 30 BID and the date of the last dose of APR 30 BID, inclusive. For subjects re-randomized to placebo at Week 32, the duration was the sum of the treatment duration up to Week 32 inclusive plus the duration after subjects started switching from placebo to APR 30 BID after Week 32 and prior to Week 52.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 77

21.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 19（プラセボ対照期間）及び Table 20（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合は APR 30 BID 群 68.0%、プラセボ群 60.3%で、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 APR 30 BID 群（39.0%）でプラセボ群（21.3%）より高かった。高度の有害事象、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 APR 30 BID 群とプラセボ群で同程度であり、死亡はなかった。

維持投与期（Week 16～32）及び治療中止評価期（Week 32～52）に安全性の新たな知見は認められなかった。維持投与期及び治療中止評価期に発現割合が高かった有害事象、高度の有害事象、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は、プラセボ対照期間と同様であった。治療中止評価期にプラセボに再割付され、その後アプレミラストを再投与された被験者（漸増投与なし）で、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。維持投与期に死亡は認められず、治療中止評価期に 1 名（プラセボに再割付された被験者）が死亡した。

アプレミラスト投与期間でも同様の結果であり、発現割合が高かった有害事象、高度の有害事象、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は、プラセボ対照期間と同様であった。

Table 19: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Subjects With:	Placebo N=136 n (%)	APR 30 BID N=272 n (%)
Any TEAE	82 (60.3)	185 (68.0)
Any Drug-related[a] TEAE	29 (21.3)	106 (39.0)
Any Severe TEAE	6 (4.4)	12 (4.4)
Any Serious TEAE	3 (2.2)	5 (1.8)
Any Serious Drug-related[a] TEAE	0	0
Any TEAE Leading to Drug Interruption	4 (2.9)	16 (5.9)
Any TEAE Leading to Drug Withdrawal	7 (5.1)	15 (5.5)
Any TEAE Leading to Death	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Drug-related as assessed by the investigator.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 80

Table 20: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Subjects With:	APR 30 BID N=380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
Any TEAE	296 (77.9)	336.8
Any Drug-related[a] TEAE	151 (39.7)	89.1
Any Severe TEAE	33 (8.7)	13.6
Any Serious TEAE	18 (4.7)	7.1
Any Serious Drug-related[a] TEAE	3 (0.8)	1.2
Any TEAE Leading to Drug Interruption	34 (8.9)	14.2
Any TEAE Leading to Drug Withdrawal	27 (7.1)	10.6
Any TEAE Leading to Death	0	0.0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; SY = subject-years[a] Drug-related as assessed by the investigator.

Note: Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group. 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 for subjects who discontinued early. Adverse events started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the randomized withdrawal phase (Week 32 to 52) are excluded. Duration of placebo treatment from the withdrawal phase is excluded from apremilast exposure. Each subject is counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N. Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 subject-years (SY) is defined as 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：PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.4

21.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 21（プラセボ対照期間）及び Table 22（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間（Week 0～16）に発現割合が高かった有害事象は「胃腸障害」（悪心［APR 30 BID 群 18.4%、プラセボ群 6.6%、以下同順］、下痢［15.8%、5.9%］及び嘔吐［5.1%、3.7%］）、「感染症および寄生虫症」（鼻咽頭炎［7.4%、4.4%］及び上気道感染［4.8%、4.4%］）、緊張性頭痛（7.4%、1.5%）、頭痛（6.3%、0.7%）及び乾癬（急性増悪又はリバウンド）（1.5%、5.1%）であった。これらの発現割合は、乾癬（急性増悪又はリバウンド）を除き APR 30 BID 群でプラセボ群より高かったものの、多くは軽度又は中等度であった。また、高度の事象の発現割合はいずれの群でも 4.4%で、複数名に発現した高度の有害事象は APR 30 BID 群で 2 名に発現した頭痛のみであった。悪心、下痢及び頭痛の投与開始 1 週目での発現割合は、それ以降の発現割合より高かったが、この傾向は、Week 32 にプラセボに再割付されてその後アプレミラストを再投与された被験者では認められなかった。

有害事象全体では年齢の影響は認められなかったが、下痢、鼻咽頭炎、緊張性頭痛、頭痛及び嘔吐の発現割合はいずれの群でも 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、部分集団で意義のある比較を行うことには限界がある。また、性別では、概して女性の方が男性より高かった。

アプレミラスト投与期間に発現割合が高かった有害事象は悪心（16.6%）、下痢（14.5%）、鼻咽頭炎（14.5%）及び上気道感染（9.2%）で、これらの事象の発現割合が経時的に高くなることはなく、アプレミラストの継続投与により新たに発現した事象はなかった。

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	82 (60.3)	419.1	185 (68.0)	541.0
感染症および寄生虫症	28 (20.6)	86.1	67 (24.6)	102.1
鼻咽頭炎	6 (4.4)	16.9	20 (7.4)	27.3
上気道感染	6 (4.4)	16.7	13 (4.8)	17.3
尿路感染	0 (0.0)	0.0	5 (1.8)	6.6
鼻炎	1 (0.7)	2.7	4 (1.5)	5.3
気管支炎	0 (0.0)	0.0	4 (1.5)	5.3
膀胱炎	0 (0.0)	0.0	4 (1.5)	5.3
歯膿瘍	0 (0.0)	0.0	4 (1.5)	5.3
胃腸炎	3 (2.2)	8.3	3 (1.1)	4.0
インフルエンザ	1 (0.7)	2.7	3 (1.1)	4.0
咽頭炎	1 (0.7)	2.7	2 (0.7)	2.6
副鼻腔炎	1 (0.7)	2.7	2 (0.7)	2.6
耳感染	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
毛包炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
せつ	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
喉頭炎	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
歯感染	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
ウイルス性鼻炎	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
四肢膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
感染性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
下気道感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
鼻気管炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
ブドウ球菌性膿痂疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
乳房膿瘍	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
皮膚真菌感染	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
真菌性性器感染	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
単純ヘルペス	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
口腔ヘルペス	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
ウイルス性気道感染	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0.0	4 (1.5)	5.3
基底細胞癌	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
線維性組織球腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血液およびリンパ系障害	3 (2.2)	8.3	1 (0.4)	1.3
リンパ節症	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
貧血	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
大球性貧血	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
免疫系障害	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
季節性アレルギー	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
代謝および栄養障害	5 (3.7)	14.1	13 (4.8)	17.7
食欲減退	2 (1.5)	5.6	7 (2.6)	9.4
２型糖尿病	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
痛風	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
低カリウム血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
食欲亢進	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
過食	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
低カルシウム血症	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
精神障害	5 (3.7)	14.1	13 (4.8)	17.6
うつ病	2 (1.5)	5.5	5 (1.8)	6.6
不眠症	2 (1.5)	5.6	5 (1.8)	6.7
リビドー亢進	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
神経過敏	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
人格障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
自殺企図	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
不安	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
リビドー減退	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
神経系障害	16 (11.8)	47.6	55 (20.2)	86.9
緊張性頭痛	2 (1.5)	5.6	20 (7.4)	28.1
頭痛	1 (0.7)	2.7	17 (6.3)	23.5
浮動性めまい	2 (1.5)	5.5	5 (1.8)	6.7
感覚鈍麻	0 (0.0)	0.0	5 (1.8)	6.7
片頭痛	1 (0.7)	2.7	4 (1.5)	5.3
群発頭痛	2 (1.5)	5.5	3 (1.1)	4.0
失神寸前の状態	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
坐骨神経痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
錯感覚	2 (1.5)	5.5	1 (0.4)	1.3
傾眠	2 (1.5)	5.6	1 (0.4)	1.3
頚腕症候群	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
記憶障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
神経痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
手根管症候群	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
肋間神経痛	2 (1.5)	5.6	0 (0.0)	0.0
睡眠の質低下	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
失神	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
眼障害	3 (2.2)	8.4	1 (0.4)	1.3
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
眼乾燥	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
眼瞼湿疹	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
耳および迷路障害	1 (0.7)	2.8	4 (1.5)	5.3
回転性めまい	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
外耳道紅斑	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
耳不快感	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
心臓障害	4 (2.9)	11.2	0 (0.0)	0.0
動悸	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
不安定狭心症	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
冠動脈硬化症	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
右脚ブロック	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
血管障害	4 (2.9)	11.1	6 (2.2)	8.0
高血圧	3 (2.2)	8.3	4 (1.5)	5.3
ほてり	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
血腫	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (5.1)	19.9	12 (4.4)	16.0
咳嗽	3 (2.2)	8.3	4 (1.5)	5.3
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
鼻閉	1 (0.7)	2.8	2 (0.7)	2.6
口腔咽頭痛	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
鼻出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
鼻漏	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
上気道咳症候群	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
胃腸障害	24 (17.6)	77.6	108 (39.7)	217.0
悪心	9 (6.6)	26.0	50 (18.4)	78.2
下痢	8 (5.9)	23.1	43 (15.8)	65.9
嘔吐	5 (3.7)	14.1	14 (5.1)	19.1
腹痛	3 (2.2)	8.4	9 (3.3)	12.1
消化不良	3 (2.2)	8.4	8 (2.9)	10.8
上腹部痛	1 (0.7)	2.7	8 (2.9)	10.8
鼓腸	1 (0.7)	2.7	5 (1.8)	6.7
腹部不快感	1 (0.7)	2.8	4 (1.5)	5.3
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	2.8	4 (1.5)	5.3
排便回数増加	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
腹部膨満	1 (0.7)	2.8	2 (0.7)	2.6
歯痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
結腸ポリープ	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
齲歯	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
嚥下障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
食中毒	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
歯肉出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
歯肉炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血便排泄	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
痔核	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
口内乾燥	2 (1.5)	5.6	0 (0.0)	0.0
便秘	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
おくび	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
メレナ	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
皮膚および皮下組織障害	13 (9.6)	37.8	20 (7.4)	27.3
乾癬	7 (5.1)	19.5	4 (1.5)	5.3
そう痒症	3 (2.2)	8.4	3 (1.1)	4.0
脱毛症	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	3.9
ざ瘡	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
皮膚乾燥	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
皮膚炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
紅色汗疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
多毛症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
尋常性白斑	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
多汗症	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
間擦疹	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
酒さ	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
皮膚灼熱感	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
筋骨格系および結合組織障害	17 (12.5)	50.3	35 (12.9)	49.6
背部痛	2 (1.5)	5.5	6 (2.2)	8.0
四肢痛	2 (1.5)	5.5	6 (2.2)	8.0
関節痛	2 (1.5)	5.5	5 (1.8)	6.6
乾癬性関節症	0 (0.0)	0.0	5 (1.8)	6.6
筋肉痛	3 (2.2)	8.3	4 (1.5)	5.3
変形性関節症	2 (1.5)	5.5	2 (0.7)	2.6
関節腫脹	1 (0.7)	2.8	2 (0.7)	2.6
筋拘縮	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
滑液包炎	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
側腹部痛	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
頚部痛	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
腱炎	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
関節炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
指炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
線維筋痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
顎障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
筋骨格痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
顎痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
筋痙縮	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
筋炎	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
腎および尿路障害	4 (2.9)	11.2	5 (1.8)	6.7
蛋白尿	1 (0.7)	2.7	2 (0.7)	2.6
腎結石症	2 (1.5)	5.6	1 (0.4)	1.3
排尿困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
水腎症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
尿失禁	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血尿	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	2.7	3 (1.1)	4.0
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
勃起不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
乳房腫瘤	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
包茎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (12.5)	50.6	21 (7.7)	29.3
疲労	3 (2.2)	8.4	8 (2.9)	10.8
無力症	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
末梢性浮腫	4 (2.9)	11.2	2 (0.7)	2.6
インフルエンザ様疾患	3 (2.2)	8.4	1 (0.4)	1.3
発熱	3 (2.2)	8.3	1 (0.4)	1.3
悪寒	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
胸痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
嚢胞	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
活力増進	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
易刺激性	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
前庭炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
倦怠感	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
胸部不快感	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
小結節	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
非心臓性胸痛	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
臨床検査	6 (4.4)	17.0	12 (4.4)	16.2
体重減少	1 (0.7)	2.8	3 (1.1)	4.0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	2.7	2 (0.7)	2.6
白血球数増加	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
血中尿酸増加	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
尿中結晶陽性	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
血中アルブミン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血中尿素増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
肝酵素上昇	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
好中球数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
尿円柱	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3

Table 21: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
好酸球数増加	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.4)	16.8	20 (7.4)	27.6
転倒	1 (0.7)	2.7	5 (1.8)	6.6
挫傷	1 (0.7)	2.8	3 (1.1)	4.0
関節捻挫	1 (0.7)	2.7	2 (0.7)	2.6
四肢損傷	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
熱傷	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
外傷後疼痛	2 (1.5)	5.5	1 (0.4)	1.3
上顆炎	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
裂傷	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
咬刺傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
手骨折	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
関節損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
口唇損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
筋損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
肉離れ	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
処置後血腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
交通事故	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
サンバーン	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
創傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID and placebo groups, if applicable.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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 (SY) is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	296 (77.9)	336.8
感染症および寄生虫症	165 (43.4)	91.4
鼻咽頭炎	55 (14.5)	23.8
上気道感染	35 (9.2)	14.7
尿路感染	17 (4.5)	6.9
気管支炎	14 (3.7)	5.6
胃腸炎	9 (2.4)	3.6
副鼻腔炎	8 (2.1)	3.2
咽頭炎	7 (1.8)	2.8
インフルエンザ	6 (1.6)	2.4
鼻炎	6 (1.6)	2.4
歯膿瘍	5 (1.3)	2.0
膀胱炎	4 (1.1)	1.6
耳感染	4 (1.1)	1.6
口腔ヘルペス	4 (1.1)	1.6
歯感染	4 (1.1)	1.6
毛包炎	3 (0.8)	1.2
ウイルス性胃腸炎	3 (0.8)	1.2
肺炎	3 (0.8)	1.2
せつ	2 (0.5)	0.8
消化管感染	2 (0.5)	0.8
単純ヘルペス	2 (0.5)	0.8
帯状疱疹	2 (0.5)	0.8
麦粒腫	2 (0.5)	0.8
腎感染	2 (0.5)	0.8
外耳炎	2 (0.5)	0.8
中耳炎	2 (0.5)	0.8
皮膚感染	2 (0.5)	0.8
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.5)	0.8
足部白癬	2 (0.5)	0.8
外陰腟真菌感染	2 (0.5)	0.8
四肢膿瘍	1 (0.3)	0.4
ダニ皮膚炎	1 (0.3)	0.4
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0.4
虫垂炎	1 (0.3)	0.4
体部白癬	1 (0.3)	0.4
胸壁膿瘍	1 (0.3)	0.4
感染性皮膚炎	1 (0.3)	0.4
憩室炎	1 (0.3)	0.4

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
遊走性紅斑	1 (0.3)	0.4
外耳蜂巣炎	1 (0.3)	0.4
真菌感染	1 (0.3)	0.4
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3)	0.4
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	0.4
喉頭炎	1 (0.3)	0.4
下気道感染	1 (0.3)	0.4
リンパ管炎	1 (0.3)	0.4
爪真菌症	1 (0.3)	0.4
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0.4
爪囲炎	1 (0.3)	0.4
耳下腺炎	1 (0.3)	0.4
骨盤内炎症性疾患	1 (0.3)	0.4
大腸菌性前立腺炎	1 (0.3)	0.4
腎盂腎炎	1 (0.3)	0.4
膿皮症	1 (0.3)	0.4
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0.4
鼻気管炎	1 (0.3)	0.4
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3)	0.4
皮膚カンジダ	1 (0.3)	0.4
ブドウ球菌性膿痂疹	1 (0.3)	0.4
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0.4
重複感染	1 (0.3)	0.4
癜風	1 (0.3)	0.4
細菌性膣炎	1 (0.3)	0.4
ウイルス性鼻炎	1 (0.3)	0.4
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0.4
創傷感染	1 (0.3)	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (2.9)	4.4
メラノサイト性母斑	4 (1.1)	1.6
基底細胞癌	3 (0.8)	1.2
線維性組織球腫	1 (0.3)	0.4
脂肪腫	1 (0.3)	0.4
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	0.4
子宮癌	1 (0.3)	0.4
血液およびリンパ系障害	5 (1.3)	2.0
貧血	4 (1.1)	1.6
リンパ節症	1 (0.3)	0.4

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
免疫系障害	7 (1.8)	2.8
季節性アレルギー	7 (1.8)	2.8
内分泌障害	1 (0.3)	0.4
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0.4
代謝および栄養障害	27 (7.1)	11.3
食欲減退	10 (2.6)	4.0
２型糖尿病	4 (1.1)	1.6
痛風	3 (0.8)	1.2
低カリウム血症	3 (0.8)	1.2
脱水	2 (0.5)	0.8
高トリグリセリド血症	2 (0.5)	0.8
ビタミンＤ欠乏	2 (0.5)	0.8
高コレステロール血症	1 (0.3)	0.4
高脂血症	1 (0.3)	0.4
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0.4
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0.4
食欲亢進	1 (0.3)	0.4
精神障害	30 (7.9)	12.4
不眠症	10 (2.6)	4.0
不安	8 (2.1)	3.2
うつ病	8 (2.1)	3.2
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	0.4
リビドー亢進	1 (0.3)	0.4
気分動揺	1 (0.3)	0.4
神経過敏	1 (0.3)	0.4
人格障害	1 (0.3)	0.4
統合失調症	1 (0.3)	0.4
ストレス	1 (0.3)	0.4
自殺企図	1 (0.3)	0.4
神経系障害	86 (22.6)	41.0
緊張性頭痛	29 (7.6)	12.3
頭痛	22 (5.8)	9.0
片頭痛	13 (3.4)	5.2
坐骨神経痛	6 (1.6)	2.4
浮動性めまい	5 (1.3)	2.0
感覚鈍麻	5 (1.3)	2.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (1.1)	1.6

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
群発頭痛	3 (0.8)	1.2
錯感覚	3 (0.8)	1.2
頚腕症候群	2 (0.5)	0.8
失神寸前の状態	2 (0.5)	0.8
運動緩慢	1 (0.3)	0.4
頚動脈狭窄	1 (0.3)	0.4
手根管症候群	1 (0.3)	0.4
痙攣	1 (0.3)	0.4
異常感覚	1 (0.3)	0.4
肋間神経痛	1 (0.3)	0.4
記憶障害	1 (0.3)	0.4
神経痛	1 (0.3)	0.4
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0.4
パーキンソン病	1 (0.3)	0.4
傾眠	1 (0.3)	0.4
くも膜下出血	1 (0.3)	0.4
失神	1 (0.3)	0.4
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0.4
振戦	1 (0.3)	0.4
三叉神経痛	1 (0.3)	0.4
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.3)	0.4
眼障害	10 (2.6)	4.0
結膜炎	2 (0.5)	0.8
閉塞隅角緑内障	1 (0.3)	0.4
白内障	1 (0.3)	0.4
霰粒腫	1 (0.3)	0.4
眼乾燥	1 (0.3)	0.4
眼刺激	1 (0.3)	0.4
高眼圧症	1 (0.3)	0.4
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0.4
硝子体浮遊物	1 (0.3)	0.4
耳および迷路障害	6 (1.6)	2.4
回転性めまい	3 (0.8)	1.2
耳痛	2 (0.5)	0.8
外耳道紅斑	1 (0.3)	0.4
心臓障害	13 (3.4)	5.2
狭心症	4 (1.1)	1.6
心房細動	2 (0.5)	0.8

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
冠動脈疾患	2 (0.5)	0.8
心房粗動	1 (0.3)	0.4
房室ブロック	1 (0.3)	0.4
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0.4
右脚ブロック	1 (0.3)	0.4
冠動脈閉塞	1 (0.3)	0.4
洞性頻脈	1 (0.3)	0.4
頻脈	1 (0.3)	0.4
血管障害	16 (4.2)	6.4
高血圧	10 (2.6)	4.0
ほてり	2 (0.5)	0.8
大動脈狭窄	1 (0.3)	0.4
血腫	1 (0.3)	0.4
静脈炎	1 (0.3)	0.4
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (9.7)	15.5
咳嗽	8 (2.1)	3.2
副鼻腔うっ血	6 (1.6)	2.4
アレルギー性鼻炎	5 (1.3)	2.0
気道うっ血	4 (1.1)	1.6
口腔咽頭痛	3 (0.8)	1.2
喘鳴	3 (0.8)	1.2
労作性呼吸困難	2 (0.5)	0.8
鼻閉	2 (0.5)	0.8
副鼻腔分泌過多	2 (0.5)	0.8
鼻漏	2 (0.5)	0.8
無気肺	1 (0.3)	0.4
慢性気管支炎	1 (0.3)	0.4
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0.4
呼吸困難	1 (0.3)	0.4
鼻出血	1 (0.3)	0.4
呼吸系ガス交換障害	1 (0.3)	0.4
鼻痛	1 (0.3)	0.4
季節性鼻炎	1 (0.3)	0.4
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0.4
胃腸障害	142 (37.4)	84.1
悪心	63 (16.6)	29.3
下痢	55 (14.5)	25.1

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
嘔吐	24 (6.3)	9.8
消化不良	16 (4.2)	6.5
上腹部痛	12 (3.2)	4.8
腹痛	11 (2.9)	4.4
胃食道逆流性疾患	7 (1.8)	2.8
便秘	5 (1.3)	2.0
鼓腸	5 (1.3)	2.0
腹部不快感	4 (1.1)	1.6
歯痛	4 (1.1)	1.6
腹部膨満	3 (0.8)	1.2
排便回数増加	3 (0.8)	1.2
痔核	3 (0.8)	1.2
腸憩室	2 (0.5)	0.8
胃炎	2 (0.5)	0.8
血便排泄	2 (0.5)	0.8
結腸ポリープ	1 (0.3)	0.4
齲歯	1 (0.3)	0.4
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0.4
嚥下障害	1 (0.3)	0.4
おくび	1 (0.3)	0.4
食中毒	1 (0.3)	0.4
歯肉出血	1 (0.3)	0.4
歯肉炎	1 (0.3)	0.4
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0.4
胃酸過多	1 (0.3)	0.4
口の感覚鈍麻	1 (0.3)	0.4
歯周炎	1 (0.3)	0.4
直腸出血	1 (0.3)	0.4
肝胆道系障害	1 (0.3)	0.4
脂肪肝	1 (0.3)	0.4
皮膚および皮下組織障害	51 (13.4)	21.5
乾癬	12 (3.2)	4.8
接触性皮膚炎	5 (1.3)	2.0
そう痒症	4 (1.1)	1.6
脱毛症	3 (0.8)	1.2
発疹	3 (0.8)	1.2
リバウンド乾癬	3 (0.8)	1.2
ざ瘡	2 (0.5)	0.8
皮膚乾燥	2 (0.5)	0.8

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
日光性角化症	1 (0.3)	0.4
皮膚炎	1 (0.3)	0.4
斑状出血	1 (0.3)	0.4
湿疹	1 (0.3)	0.4
滴状乾癬	1 (0.3)	0.4
紅色汗疹	1 (0.3)	0.4
汗腺炎	1 (0.3)	0.4
男性型多毛症	1 (0.3)	0.4
多汗症	1 (0.3)	0.4
多毛症	1 (0.3)	0.4
間擦疹	1 (0.3)	0.4
皮膚疼痛	1 (0.3)	0.4
光線過敏性反応	1 (0.3)	0.4
アレルギー性そう痒症	1 (0.3)	0.4
全身性皮疹	1 (0.3)	0.4
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0.4
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0.4
うっ滞性皮膚炎	1 (0.3)	0.4
蕁麻疹	1 (0.3)	0.4
尋常性白斑	1 (0.3)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	88 (23.2)	40.5
背部痛	20 (5.3)	8.1
関節痛	15 (3.9)	6.0
四肢痛	12 (3.2)	4.8
乾癬性関節症	10 (2.6)	4.0
筋肉痛	9 (2.4)	3.6
腱炎	5 (1.3)	2.0
変形性関節症	4 (1.1)	1.6
筋痙縮	3 (0.8)	1.2
筋骨格系胸痛	3 (0.8)	1.2
筋骨格痛	3 (0.8)	1.2
頚部痛	3 (0.8)	1.2
滑液包炎	2 (0.5)	0.8
関節腫脹	2 (0.5)	0.8
筋拘縮	2 (0.5)	0.8
筋緊張	2 (0.5)	0.8
足底筋膜炎	2 (0.5)	0.8
変形性脊椎症	2 (0.5)	0.8
関節炎	1 (0.3)	0.4
骨痛	1 (0.3)	0.4

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
軟骨疾患	1 (0.3)	0.4
指炎	1 (0.3)	0.4
線維筋痛	1 (0.3)	0.4
側腹部痛	1 (0.3)	0.4
痛風性関節炎	1 (0.3)	0.4
椎間板突出	1 (0.3)	0.4
顎障害	1 (0.3)	0.4
関節硬直	1 (0.3)	0.4
骨炎	1 (0.3)	0.4
顎痛	1 (0.3)	0.4
関節リウマチ	1 (0.3)	0.4
腱障害	1 (0.3)	0.4
腱鞘炎	1 (0.3)	0.4
腎および尿路障害	14 (3.7)	5.6
腎結石症	4 (1.1)	1.6
排尿困難	3 (0.8)	1.2
蛋白尿	3 (0.8)	1.2
水腎症	1 (0.3)	0.4
ミクロアルブミン尿	1 (0.3)	0.4
腎仙痛	1 (0.3)	0.4
腎嚢胞	1 (0.3)	0.4
尿失禁	1 (0.3)	0.4
生殖系および乳房障害	10 (2.6)	4.0
卵巣嚢胞	2 (0.5)	0.8
機能障害性子宮出血	1 (0.3)	0.4
月経困難症	1 (0.3)	0.4
勃起不全	1 (0.3)	0.4
性器潰瘍形成	1 (0.3)	0.4
閉経期症状	1 (0.3)	0.4
不規則月経	1 (0.3)	0.4
不正子宮出血	1 (0.3)	0.4
精巣痛	1 (0.3)	0.4
外陰腟そう痒症	1 (0.3)	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0.4
包茎	1 (0.3)	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (10.0)	16.0
疲労	10 (2.6)	4.0

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
インフルエンザ様疾患	7 (1.8)	2.8
無力症	4 (1.1)	1.6
末梢性浮腫	4 (1.1)	1.6
悪寒	2 (0.5)	0.8
倦怠感	2 (0.5)	0.8
疼痛	2 (0.5)	0.8
胸痛	1 (0.3)	0.4
嚢胞	1 (0.3)	0.4
医療機器破損	1 (0.3)	0.4
活力増進	1 (0.3)	0.4
炎症性疼痛	1 (0.3)	0.4
易刺激性	1 (0.3)	0.4
小結節	1 (0.3)	0.4
発熱	1 (0.3)	0.4
血管穿刺部位疼痛	1 (0.3)	0.4
前庭炎	1 (0.3)	0.4
臨床検査	31 (8.2)	12.9
体重減少	9 (2.4)	3.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.6)	2.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.3)	2.0
血中尿酸増加	4 (1.1)	1.6
肝酵素上昇	3 (0.8)	1.2
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.5)	0.8
白血球数増加	2 (0.5)	0.8
血中アルブミン増加	1 (0.3)	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0.4
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0.4
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0.4
血中リン減少	1 (0.3)	0.4
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0.4
血中尿素増加	1 (0.3)	0.4
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0.4
尿中結晶陽性	1 (0.3)	0.4
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	0.4
心電図異常Ｔ波	1 (0.3)	0.4
好酸球数増加	1 (0.3)	0.4
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0.4
好中球数増加	1 (0.3)	0.4
尿円柱	1 (0.3)	0.4
尿円柱陽性	1 (0.3)	0.4

Table 22: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
ビタミンD減少	1 (0.3)	0.4
尿中白血球陽性	1 (0.3)	0.4
傷害、中毒および処置合併症	49 (12.9)	21.0
転倒	9 (2.4)	3.6
関節捻挫	7 (1.8)	2.8
肉離れ	7 (1.8)	2.8
挫傷	6 (1.6)	2.4
裂傷	6 (1.6)	2.4
外傷後疼痛	3 (0.8)	1.2
手骨折	2 (0.5)	0.8
四肢損傷	2 (0.5)	0.8
サンバーン	2 (0.5)	0.8
熱傷	2 (0.5)	0.8
創傷	2 (0.5)	0.8
動物咬傷	1 (0.3)	0.4
足関節部骨折	1 (0.3)	0.4
節足動物刺傷	1 (0.3)	0.4
咬刺傷	1 (0.3)	0.4
皮膚化学熱傷	1 (0.3)	0.4
上顆炎	1 (0.3)	0.4
上腕骨骨折	1 (0.3)	0.4
関節損傷	1 (0.3)	0.4
口唇損傷	1 (0.3)	0.4
筋損傷	1 (0.3)	0.4
処置後血腫	1 (0.3)	0.4
処置による疼痛	1 (0.3)	0.4
交通事故	1 (0.3)	0.4
歯牙破折	1 (0.3)	0.4
創傷出血	1 (0.3)	0.4

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID.

Note: Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group. 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 for subjects who discontinued early. Adverse events started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the randomized withdrawal phase (Week 32 to 52) are excluded. Duration of placebo treatment from the withdrawal phase is excluded from apremilast exposure. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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 (SY) is defined as 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：PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.4

21.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 23（プラセボ対照期間）及び Table 24（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間にいずれかの群で 5%以上に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は胃腸障害に分類される悪心及び下痢で、これらの発現割合は APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった（悪心：それぞれ 16.2%、5.1%、下痢：13.6%、3.7%）。

アプレミラスト投与期間に発現割合が 5%以上であった治験薬との関連性が否定できない有害事象は胃腸障害に分類される悪心及び下痢で、これらの発現割合はそれぞれ 14.2%及び 11.8%であった。

Table 23:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	29 (21.3)	96.5	106 (39.0)	213.6
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	8.3	14 (5.1)	19.1
鼻咽頭炎	1 (0.7)	2.8	3 (1.1)	4.0
咽頭炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
鼻炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
四肢膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
気管支炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
膀胱炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
感染性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
鼻気管炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
ブドウ球菌性膿痂疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
歯膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
歯感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
単純ヘルペス	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
口腔ヘルペス	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	5.5	0 (0.0)	0.0
貧血	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
大球性貧血	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0.0	6 (2.2)	8.0
食欲減退	0 (0.0)	0.0	5 (1.8)	6.7
食欲亢進	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
精神障害	0 (0.0)	0.0	5 (1.8)	6.7
不眠症	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
うつ病	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3

Table 23:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
リビドー亢進	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
神経過敏	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
神経系障害	4 (2.9)	11.3	29 (10.7)	42.0
緊張性頭痛	1 (0.7)	2.8	13 (4.8)	17.9
頭痛	0 (0.0)	0.0	10 (3.7)	13.5
浮動性めまい	1 (0.7)	2.8	3 (1.1)	4.0
傾眠	1 (0.7)	2.8	1 (0.4)	1.3
感覚鈍麻	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
片頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
神経痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
錯感覚	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
肋間神経痛	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
耳および迷路障害	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
回転性めまい	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
心臓障害	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
動悸	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
咳嗽	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
胃腸障害	16 (11.8)	49.0	87 (32.0)	161.1
悪心	7 (5.1)	20.1	44 (16.2)	67.5
下痢	5 (3.7)	14.2	37 (13.6)	55.4
腹痛	1 (0.7)	2.8	8 (2.9)	10.7
嘔吐	3 (2.2)	8.4	7 (2.6)	9.4
消化不良	3 (2.2)	8.4	6 (2.2)	8.0
上腹部痛	0 (0.0)	0.0	6 (2.2)	8.0
腹部不快感	1 (0.7)	2.8	4 (1.5)	5.3
鼓腸	1 (0.7)	2.7	4 (1.5)	5.3
排便回数増加	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
腹部膨満	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
便秘	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
口内乾燥	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
おくび	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0

Table 23:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
皮膚および皮下組織障害	7 (5.1)	19.8	5 (1.8)	6.6
そう痒症	2 (1.5)	5.6	2 (0.7)	2.6
ざ瘡	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
脱毛症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
多毛症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
乾癬	3 (2.2)	8.2	0 (0.0)	0.0
多汗症	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
皮膚灼熱感	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0.0	5 (1.8)	6.7
筋肉痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.7)	2.6
関節炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
背部痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
四肢痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
顎痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
腎および尿路障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
排尿困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.7)	14.0	8 (2.9)	10.8
疲労	2 (1.5)	5.5	3 (1.1)	4.0
無力症	0 (0.0)	0.0	3 (1.1)	4.0
末梢性浮腫	1 (0.7)	2.7	1 (0.4)	1.3
活力増進	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0
倦怠感	1 (0.7)	2.7	0 (0.0)	0.0
臨床検査	1 (0.7)	2.8	2 (0.7)	2.6
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
血中尿素増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
体重減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
好酸球数増加	1 (0.7)	2.8	0 (0.0)	0.0

Table 23:治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo N = 136 SY = 36.6		APR 30 mg BID N = 272 SY = 76.2	
	n (%)	EAIR/100 SY	n (%)	EAIR/100 SY
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3
挫傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.3

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID and placebo groups, if applicable.

Note: Relationship to investigational product is based on the investigator's causality. 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 for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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 (SY) is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1

Table 24: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
Subjects with Any TEAE	151 (39.7)	89.1
感染症および寄生虫症	33 (8.7)	13.7
鼻咽頭炎	8 (2.1)	3.2
気管支炎	4 (1.1)	1.6
咽頭炎	4 (1.1)	1.6
鼻炎	4 (1.1)	1.6
単純ヘルペス	2 (0.5)	0.8
口腔ヘルペス	2 (0.5)	0.8
副鼻腔炎	2 (0.5)	0.8
尿路感染	2 (0.5)	0.8
四肢膿瘍	1 (0.3)	0.4
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0.4
膀胱炎	1 (0.3)	0.4
感染性皮膚炎	1 (0.3)	0.4
外耳蜂巣炎	1 (0.3)	0.4
消化管感染	1 (0.3)	0.4
帯状疱疹	1 (0.3)	0.4
麦粒腫	1 (0.3)	0.4
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0.4
外耳炎	1 (0.3)	0.4
中耳炎	1 (0.3)	0.4
爪囲炎	1 (0.3)	0.4
骨盤内炎症性疾患	1 (0.3)	0.4
大腸菌性前立腺炎	1 (0.3)	0.4
鼻気管炎	1 (0.3)	0.4
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3)	0.4
ブドウ球菌性膿痂疹	1 (0.3)	0.4
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.3)	0.4
歯膿瘍	1 (0.3)	0.4
歯感染	1 (0.3)	0.4
上気道感染	1 (0.3)	0.4
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0.4
脂肪腫	1 (0.3)	0.4
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0.4
貧血	1 (0.3)	0.4

Table 24: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
代謝および栄養障害	8 (2.1)	3.2
食欲減退	7 (1.8)	2.8
食欲亢進	1 (0.3)	0.4
精神障害	8 (2.1)	3.2
不眠症	4 (1.1)	1.6
不安	1 (0.3)	0.4
うつ病	1 (0.3)	0.4
リビドー亢進	1 (0.3)	0.4
神経過敏	1 (0.3)	0.4
神経系障害	40 (10.5)	17.2
緊張性頭痛	17 (4.5)	7.0
頭痛	13 (3.4)	5.2
浮動性めまい	3 (0.8)	1.2
片頭痛	3 (0.8)	1.2
錯感覚	2 (0.5)	0.8
感覚鈍麻	1 (0.3)	0.4
肋間神経痛	1 (0.3)	0.4
神経痛	1 (0.3)	0.4
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3)	0.4
傾眠	1 (0.3)	0.4
くも膜下出血	1 (0.3)	0.4
耳および迷路障害	3 (0.8)	1.2
回転性めまい	2 (0.5)	0.8
耳痛	1 (0.3)	0.4
心臓障害	4 (1.1)	1.6
狭心症	1 (0.3)	0.4
房室ブロック	1 (0.3)	0.4
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0.4
頻脈	1 (0.3)	0.4
血管障害	1 (0.3)	0.4
高血圧	1 (0.3)	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.1)	1.6
咳嗽	2 (0.5)	0.8
鼻漏	1 (0.3)	0.4
喘鳴	1 (0.3)	0.4

Table 24: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
胃腸障害	102 (26.8)	54.0
悪心	54 (14.2)	24.5
下痢	45 (11.8)	19.9
嘔吐	12 (3.2)	4.8
腹痛	10 (2.6)	4.0
消化不良	9 (2.4)	3.6
上腹部痛	7 (1.8)	2.8
腹部不快感	4 (1.1)	1.6
鼓腸	4 (1.1)	1.6
胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	1.6
腹部膨満	3 (0.8)	1.2
排便回数増加	3 (0.8)	1.2
便秘	1 (0.3)	0.4
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0.4
おくび	1 (0.3)	0.4
痔核	1 (0.3)	0.4
胃酸過多	1 (0.3)	0.4
皮膚および皮下組織障害	17 (4.5)	6.8
乾癬	7 (1.8)	2.8
そう痒症	3 (0.8)	1.2
ざ瘡	1 (0.3)	0.4
脱毛症	1 (0.3)	0.4
斑状出血	1 (0.3)	0.4
多毛症	1 (0.3)	0.4
全身性皮疹	1 (0.3)	0.4
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0.4
蕁麻疹	1 (0.3)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	10 (2.6)	4.0
筋肉痛	3 (0.8)	1.2
関節痛	2 (0.5)	0.8
背部痛	2 (0.5)	0.8
関節炎	1 (0.3)	0.4
関節硬直	1 (0.3)	0.4
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0.4
変形性関節症	1 (0.3)	0.4
四肢痛	1 (0.3)	0.4
顎痛	1 (0.3)	0.4

Table 24: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	APR 30 mg BID N = 380 SY = 255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
腎および尿路障害	1 (0.3)	0.4
排尿困難	1 (0.3)	0.4
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0.4
性器潰瘍形成	1 (0.3)	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.4)	5.2
疲労	5 (1.3)	2.0
無力症	3 (0.8)	1.2
インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	1.2
活力増進	1 (0.3)	0.4
小結節	1 (0.3)	0.4
末梢性浮腫	1 (0.3)	0.4
臨床検査	11 (2.9)	4.4
体重減少	5 (1.3)	2.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0.4
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0.4
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0.4
血中尿素増加	1 (0.3)	0.4
血中尿酸増加	1 (0.3)	0.4
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	0.4
好酸球数増加	1 (0.3)	0.4
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0.4
挫傷	1 (0.3)	0.4

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term.

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the 30 mg BID; Relationship to investigational product is based on the investigator's causality. Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group. 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 for subjects who discontinued early.

Adverse events started 28 days after initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the randomized withdrawal phase (Week 32 to 52) are excluded. Duration of placebo treatment from the withdrawal phase is excluded from apremilast exposure. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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 (SY) is defined as 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：PSOR-009 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.4

21.2.5.5.　死亡

治療中止評価期に 1 名（51 歳の女性）が死亡した。本被験者はアプレミラストを 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、アプレミラスト最終投与 130 日後（Day 354）に頭蓋内出血により死亡した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性はないと判断した。死亡の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

21.2.5.6.　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 25（プラセボ対照期間）及び Table 26（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での重篤な有害事象の発現割合は低く、いずれの群でも 5 名以下で、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は発現しなかった。アプレミラスト投与期間での発現割合は 4.7%（18/380 名）で、複数の被験者で認められた重篤な有害事象は乾癬（急性増悪又はリバウンド）のみであり、治験薬との関連性が否定できなかった事象は 3 名（0.8%）に発現した。重篤な有害事象が発現した被験者の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

Table 25: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

基本語 [a]	Placebo N=136 n (%)	APR 30 BID N=272 n (%)
Any serious TEAE	3 (2.2)	5 (1.8)
腹痛	0	1 (0.4)
嚥下障害	0	1 (0.4)
乾癬	0	1 (0.4)
乾癬性関節症	0	1 (0.4)
痛風	0	1 (0.4)
人格障害	0	1 (0.4)
自殺企図	0	1 (0.4)
失神	1 (0.7)	0
動悸	1 (0.7)	0
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. A subject with multiple occurrences of a TEAE is counted only once in the preferred term category.
Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 112

Table 26: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Preferred Term[a]	APR 30 BID N=380 SY=255.4	
	n (%)	EAIR/100 SY
Any serious TEAE	18 (4.7)	7.1
乾癬	2 (0.5)	0.8
虫垂炎	1 (0.3)	0.4
子宮癌	1 (0.3)	0.4
痛風	1 (0.3)	0.4
人格障害	1 (0.3)	0.4
統合失調症	1 (0.3)	0.4
自殺企図	1 (0.3)	0.4
パーキンソン病	1 (0.3)	0.4
くも膜下出血	1 (0.3)	0.4
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0.4
閉塞隅角緑内障	1 (0.3)	0.4
狭心症	1 (0.3)	0.4
冠動脈閉塞	1 (0.3)	0.4
大動脈狭窄	1 (0.3)	0.4
腹痛	1 (0.3)	0.4
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0.4
嚥下障害	1 (0.3)	0.4
椎間板突出	1 (0.3)	0.4
乾癬性関節症	1 (0.3)	0.4

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

[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. A subject with multiple occurrences of a TEAE is counted only once in the preferred term category.

Note: Includes all apremilast-exposure data for the APR 30 BID group. Adverse events started after 28 days of initiating placebo and before resuming apremilast treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Week 32 to 52) are excluded. Duration of placebo treatment in the Randomized Treatment Withdrawal Phase is excluded from the analysis for the Apremilast-exposure Period. 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 (SY) is defined as 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：PSOR-009 治験総括報告書 Table 113

21.2.5.7.　治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間での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（5.1%［7/136名］）、APR 30 BID 群（5.5%［15/272 名］）ともに低かった。APR 30 BID 群で 2 名以上に発現した事象は悪心（APR 30 BID 群 3 名［1.1%］、プラセボ群 0%、以下同順）、乾癬（急性増悪又はリバウンド）（2 名［0.7%］、3 名［2.2%］）及び頭痛（2 名［0.7%］、0%）で、プラセボ群で最も発現割合が高かった事象は乾癬（急性増悪又はリバウンド）であった。これらの事象以外は各群で 1 名のみの発現であった。

アプレミラスト投与期間での発現割合は 7.1%（27/380 名）で、2 名以上に発現した事象は悪心及び乾癬（各 3 名［0.8%］）、頭痛及び体重減少（各 2 名［0.5%］）であった。

21.2.5.8.　乾癬の急性増悪及びリバウンド

アプレミラストを投与された被験者で有害事象として報告された急性増悪及びリバウンドの発現割合は、おおむね試験期間をとおしてプラセボ対照期間（Week 0～16）のプラセボ群と比較して同程度若しくは低かった。

21.2.5.9.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、感染関連事象、主要な心血管イベント（MACE）、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為、胃腸関連事象、血管炎とした。これらの事象を評価した結果、試験期間中に新たな知見は認められなかった。

感染関連事象では、プラセボ対照期間にいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（7.4%、4.4%）のみで、APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。アプレミラスト投与期間には重篤な感染関連事象（虫垂炎）が 1 名に発現し、治験担当医師は治験薬との関連性はないと判断した。

胃腸関連事象では、プラセボ対照期間の発現割合は治験薬との関連性の有無を問わず高く、特に下痢及び悪心が高かった（2.7.6.21.2.5.3 項及び 2.7.6.21.2.5.4 項参照）。これらの発現割合は APR 30 BID 群でプラセボ群より高かったものの、APR 30 BID 群では大部分が軽度であった。また、発現割合は投与開始 1 週目に最も高く、発現後おおむね 1 ヵ月以内に回復した。試験期間中に高度の下痢及び悪心は発現せず、重篤な胃腸関連事象は APR 30 BID 群の 3 名（腹痛、出血性十二指腸潰瘍及び嚥下障害）に発現した。

潜在的 MACE が試験期間中に 2 件発現し、死亡に至った頭蓋内出血（2.7.6.21.2.5.5 項参照）及びくも膜下出血（アプレミラストを投与されていた 1 名で Day 272 に発現）であった。くも膜下出血は、治験担当医師により治験薬との関連性は否定できないと判断され、回復した。

悪性腫瘍は、試験期間中に固形悪性腫瘍（子宮癌）がアプレミラストを投与された 1 名に発現し、皮膚の悪性腫瘍が 3 名に 4 件発現した。自殺企図はアプレミラストを投与された 1 名に発現し、全身性の血管炎は Week 52 までに発現しなかった。

21.2.5.10.　臨床検査

血液学的及び血液生化学的パラメータに臨床的に意義のある変動は認められなかった。臨床検査値の異常はほとんどが一過性であり、治験薬の休薬又は投与中止に至るものはほとんどなく、定期的な観察を必要とするものでもなかった。また、Hy's Law に合致する肝酵素の上昇は認められなかった。

21.2.5.11.　バイタルサイン

試験期間中に、バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血圧（平均値）の変動は、プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間のいずれでもほとんど認められず、変化量はプラセボ対照期間ではプラセボ群と APR 30 BID 群で同程度であり、52 週間をとおして小さかった。

体重の変動は、プラセボ対照期に APR 30 BID 群であった被験者の大多数ではいずれの試験期でもベースライン値の±5%以内であった。体重が Week 16 に 5%～10%減少した被験者の割合は APR 30 BID 群 13.8%、プラセボ群 2.5%であった。10%を超えて体重が減少した被験者は、Week 32 では、プラセボ対照期に APR 30 BID 群に割り付けられた被験者で 5.0%、プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに切り替えられた被験者で 5.8%であり、Week 52 では、Week 32 に APR 30 BID 群に再割付された被験者で 6.5%、プラセボに再割付されて Week 52 までプラセボを投与された被験者で 7.1%であり、Week 32 に再割付されなかった被験者では、プラセボ対照期に

APR 30 BID 群に割り付けられた被験者で 5.6%、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられた被験者で 4.3%であった。体重が試験期間中に 20%を超えて減少したのは 2 名であった。

21.2.5.12. 心電図

心電図に臨床的に意義のある変化は試験期間中に認められなかった。

21.3. 全体の結論

アプレミラストは、臨床評価項目及び患者報告アウトカムの指標で、プラセボに比べて統計学的に有意で臨床的に意義のある改善を示した。本試験で発現した有害事象のプロファイルは、高度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象も含めて、新たな安全性に関する知見は認められず、先行の臨床試験と同様の安全性プロファイルを示した。

22. 第 3 相試験【CC-10004-PSOR-010】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.5】（参考資料）

22.1. 試験の概要

中等症～重症の局面型乾癬患者を対象に外国で実施した第 3 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-010】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSOR-010】の概要

治験の標題： A Phase 3b, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, study of the efficacy and safety of apremilast (CC-10004), etanercept, and placebo, in subjects with moderate to severe plaque psoriasis	
治験実施施設（実施国）： 65 施設（オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、エストニア、ドイツ、英国、ハンガリー、ラトビア、オランダ及び米国）	
治験期間： 開始日：2012 年 10 月 23 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2014 年 7 月 3 日（最後の被験者の Week 16 の完了日）	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 【主要目的】 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回経口投与したときの Week 16 の有効性及び安全性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者にエタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与したときの Week 16 の有効性及び安全性を、プラセボを対照として評価する。 ・ 中等症～重症の局面型乾癬患者で、Week 16 にエタネルセプト 50 mg の週 1 回皮下投与からアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回経口投与にクロスオーバーで切り替えた後の相対的な安全性を、Week 0 からアプレミラストを投与したときと比較し、評価する。 ・ 7 日間の漸増投与をせずにアプレミラストを投与したときの相対的な安全性／忍容性を探索的に評価する。	
治験方法： 本試験は、第 3 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー試験であり、以下の 4 期で構成された。 1. スクリーニング期（最長 35 日間） 2. プラセボ対照期（Week 0～16） 被験者に以下のいずれかを盲検下で投与した。 a. アプレミラスト 30 mg 錠を 1 日 2 回経口投与（APR 30 BID 群）＋生理食塩水を週 1 回皮下投与（1 mL の皮下投与を 2 回） b. エタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与（ETN 50 QW 群）＋プラセボ錠を 1 日 2 回経口投与 c. プラセボ錠を 1 日 2 回経口投与＋生理食塩水を週 1 回皮下投与 アプレミラスト 30 mg 又はプラセボの錠剤を 1 日 2 回経口投与し、エタネルセプト 25 mg 又は生理食塩水（プラセボ）の皮下投与 2 回（計 50 mg）を週 1 回行った。なお、アプレミラストは投与開始日から 7 日間は漸増投与した。 主要評価項目は、Week 16 に Psoriasis Area Severity Index（PASI）スコアがベースラインから 75%減少した（PASI-75）被験者の割合（PASI-75 反応率）であった。	

3. 維持投与期（Week 16～104）
Week 0 にプラセボ又はエタネルセプト群であった被験者は、Week 16 にアプレミラストに切り替えた。Week 0 にアプレミラスト群であった被験者は、そのままアプレミラストの投与を継続し、エタネルセプトからアプレミラストに切り替えた被験者は、切替え後 1 週間はアプレミラストを漸増投与した。なお、漸増投与は盲検下で行った。
Week 32 に、無効（PASI-50 未満）の場合は、治験担当医師の判断で局所療法及び紫外線療法を追加可能とした。

4. 観察追跡期
すべての被験者に、試験を完了又は完了前に治験薬の投与を中止した際に、完了／中止後 4 週間の観察追跡期に参加するよう依頼した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 240 名
解析時：
Modified intent-to-treat（mITT）集団：250 名
治験実施計画書に適合した（PP）集団：233 名
安全性解析対象集団：250 名

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性。
2. 試験に関連する評価／手順の開始前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
3. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
4. スクリーニングの 12 ヵ月以上前に慢性の局面型乾癬と診断された者。
5. スクリーニング時及びベースラインに、以下に定義する中等症～重症の局面型乾癬を有する者。
   a. PASI スコアが 12 点以上、かつ
   b. 乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上、かつ
   c. 医師による静的全般評価（sPGA）が 3 点（中等度）以上
6. 光線療法又は全身療法（エタネルセプトを含む）が適応となる者。
7. 病歴、身体検査、12 誘導心電図、臨床検査及び尿検査に基づき、健康状態（乾癬を除く）が良好と治験担当医師が判断した者。
8. 1 種類以上の乾癬に対する既存の全身療法に対して効果不十分、不耐容又は禁忌である者。
9. 乾癬性関節炎又は乾癬に対して生物学的製剤による治療歴がない者。
10. 以下の結核に関するスクリーニング基準を満たす者。
    a. スクリーニング前に不顕性又は活動性結核の既往がない
    b. 病歴又は身体所見から、活動性結核を示唆する自他覚症状がない
    c. 最近、活動性結核を有する者と密接な接触をしていない
    d. 各国のガイドラインに従い結核検査を実施し、治験薬投与前 1 ヵ月以内の検査が陰性である（ツベルクリン皮膚検査又は QuantiFERON®-TB Gold 検査が陰性）。可能であれば、ツベルクリン皮膚検査（精製ツベルクリン）の代わりに QuantiFERON®-TB Gold 検査を行う。
    e. 胸部 X 線（スクリーニング前 12 週以内又はスクリーニング来院時に撮影）の立位後前像（PA 像）で、放射線の専門医が判読して活動性結核の現病歴や非活動性結核の既往を示す所見が認められない。側面像の撮影は強く推奨するが、必須とはしない。
11. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
    a. 白血球数 ≥ 3000 /mm^3（≥ 3.0 × 10^9 /L）かつ < 14,000 /mm^3（< 14 × 10^9 /L）
    b. 血小板数 ≥ 100,000 /μL（≥ 100 × 10^9 /L）
    c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
    d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナー

ゼ）（AST［SGOT］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）（ALT［SGPT］）≤ 2 × 正常値上限（ULN）
e. 総ビリルビン≤ 2 mg/dL（34 µmol/L）
f. ヘモグロビン≥ 9 g/dL（≥ 5.6 mmol/L)
g. ヘモグロビン A1c ≤ 9.0%

12. 男性（精管切除術を行った者も含む）の場合、妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う際には、治験薬投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用コンドーム）を使用する者。
13. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時及びベースラインの妊娠検査の結果が陰性である者。また、受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、以下のいずれかの方法により避妊する者。
    a. 1 種類の効果の高い避妊法：ホルモン剤（経口、注射、埋め込み型、経皮貼付、膣リング）、子宮内避妊器具、卵管結紮術、パートナーの精管切除術
    b. 男性用又は女性用コンドーム（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］）+ 次の避妊法のいずれか 1 つ：殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、殺精子剤付き避妊用スポンジ

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。

1. 乾癬以外に、治験担当医師が臨床的に重大と判断した、心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患又はその他の重大なコントロールされていない疾患の既往がある者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクに曝されると考えられる状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. 試験データの解釈に影響を及ぼすと考えられる状態（その他の炎症性疾患又は皮膚所見を含む）にある者。
4. スクリーニング又は割付前のいずれかの時点で自殺企図の既往を有する者、又は過去 3 年以内に入院を要する重大な精神疾患の既往を有する者。
5. 妊娠中又は授乳中の者。
6. 4 種類以上の全身療法による乾癬の治療が不成功であった者。
7. 治験薬の構成成分（ヒト免疫グロブリンタンパク質又はエタネルセプトを含む）に対するアレルギーの既往を有する者。
8. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性の者。
9. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体陽性の者。
10. AST（SGOT）又は ALT（SGPT）が ULN の 1.5 倍を超え、かつ、総ビリルビンが ULN を超えるかアルブミンが正常値下限未満の者。
11. 潜在性結核、活動性結核又は治療不十分な結核を有する者。
12. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な異常が認められる者。
13. 少なくとも立位 PA 像による胸部 X 線検査で臨床的に重大な異常（悪性腫瘍又は活動性の感染［結核を含む］を示唆する異常等）が認められる者。
14. 非結核性抗酸菌感染症又は日和見感染症（例：サイトメガロウイルス、Pneumocystis carinii、アスペルギルス症、Clostridium difficile）を合併している者。
15. 重篤な感染症（肝炎、肺炎、敗血症、蜂巣炎、髄膜炎又は腎盂腎炎等）を合併するか感染症のために入院していた者。スクリーニングの 4 週前までに完治している場合は組入れを可とする。
16. 慢性又は再発性の感染性疾患（慢性腎感染症、慢性肺感染症［例：気管支拡張症］、副鼻腔炎、再発性尿路感染症［例：再発性腎盂腎炎、慢性で寛解しない膀胱炎］、開放性、排液性又は感染性の皮膚創傷又は潰瘍等）を合併しているか又は既往を有する者。
17. ウイルス又は細菌の生ワクチンを治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に接種したか又は試験期間中の Week 20 までに接種を予定している者。

18. スクリーニング前 1 年以内に Bacillus Calmette-Guérin（BCG）ワクチンを接種した者。
19. ヒト免疫不全ウイルス陽性、若しくは先天性又は後天性の免疫不全（例：分類不能型免疫不全症）の既往を有する者。
20. 多発性硬化症又は視神経炎等の脱髄疾患の既往を有する者。
21. うっ血性心不全（CHF）（医学的にコントロールされている無症候性の CHF を含む）の既往を有するか又は合併している者。
22. リンパ増殖性疾患（リンパ腫、リンパ増殖性疾患を示唆する所見［異常な大きさ又は位置のリンパ節症、臨床的に重大な脾腫等］を含む）の既往を有する者。
23. 薬物を乱用している者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往を有する者。
24. スクリーニング前 4 週以内に、抗生物質の経口又は静脈内投与による治療を要する細菌感染、若しくは重大なウイルス又は真菌感染を有する者。スクリーニングの少なくとも 4 週前までに、これらの感染症に対する治療は完了し、治癒していなければならない。
25. 悪性腫瘍を合併する者か又は既往を有する者。ただし、以下を除く。
    a. 完治した皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮内癌
    b. 完治した子宮頸部上皮内腫瘍又は過去 5 年以内に再発のない子宮頸部上皮内癌
26. スクリーニング前 4 週以内に乾癬の急性増悪又はリバウンドが認められた者。
27. 割付前 2 週以内に局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、レチノイド又はビタミン D アナログ製剤、タクロリムス、pimecrolimus、anthralin／dithranol 等）を受けた者。ただし、試験期間中に、基礎療法としての弱い副腎皮質ホルモン（例：6 又は 7 群）を規定の用法・用量に従って顔面、腋窩部、鼠径部に投与することは可とする（ただし、これらの使用は記録すること）。頭皮乾癬を有する場合はコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、医薬品以外の皮膚保湿剤（例：Eucerin®）については、体幹部の病変に限り使用を可とする。ただし、これらの局所療法の来院前 24 時間以内の併用は禁止する。
28. 割付前 4 週以内に乾癬に対する全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、レチノイド、mycophenolate、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、スルファサラジン、アザチオプリン、フマル酸エステル等）を受けた者。
29. 割付前 4 週以内に光線療法を受けた者。
30. 他の治験薬を割付前 4 週以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に投与された者。
31. 太陽光に長時間曝露されている者、若しくはタンニングブース又はその他の紫外線光源を使用している者。
32. アプレミラスト又はエタネルセプトの投与歴を有する者。

治療期間：

プラセボ、アプレミラスト（30 mg を 1 日 2 回）又はエタネルセプト（50 mg を週 1 回）を最長で 16 週間投与した。その後、維持投与期として、すべての被験者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回で 88 週間投与した。

本項では、Week 16（又は投与中止時）までの解析結果を示す。

評価項目：

1.　有効性

主要評価項目は、APR 30 BID 群及びプラセボ群での Week 16 の PASI-75 反応率とした。

主な副次評価項目は、ETN 50 QW 群及びプラセボ群での Week 16 の PASI-75 反応率とした。

他の副次評価項目は以下のとおりで、APR 30 BID 群とプラセボ群、ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較した。

- Week 16 に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）で、ベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合（sPGA 反応率）
- Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
- Week 16 の PASI-50 反応率
- Week 16 の Dermatology Life Quality Index（DLQI）合計スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 の Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の精神的側

面の QOL サマリー（MCS）スコアのベースラインからの変化量
・ Week 16 に Lattice System Physician's Global Assessment（LS-PGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合

探索的評価項目は以下のとおりであった。
・ PASI、PGA、BSA
  - 各評価時の PASI-75 反応率
  - 各評価時の PASI スコアのベースラインからの変化率
  - プラセボ対照期（Week 0～16）に PASI-50 及び PASI-75 を達成するまでの時間
  - DLQI 合計スコアが 5 点以上減少し、かつ PASI-50 を達成した被験者の割合
  - 各評価時の PASI-50 反応率、PASI-90 反応率及び PASI-100 反応率
  - Week 16（最初の治療）と各評価時の PASI スコアの差
  - 各評価時の sPGA 反応率
  - 各評価時に LS-PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 各評価時の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率

・ 健康関連 QOL
  - 各評価時の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合
  - 各評価時の SF-36v2 スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の Health Assessment Questionnaire - Disability Index（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire：Psoriasis（WPAI：PSO）スコアのベースラインからの変化量

・ Visual Analog Scale（VAS）を用いた評価
  - 各評価時のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の関節疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の被験者による乾癬性関節炎の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量

・ 爪乾癬
  - 各評価時の Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）スコアのベースラインからの変化率
  - 各評価時に NAPSI スコアがベースラインから 50%以上減少した（NAPSI-50）被験者の割合
  - 各評価時の爪乾癬数が減少した被験者の割合

・ 頭皮乾癬
  - 各評価時に Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）スコアが 0（消失）又は 1（最小）に改善した被験者の割合
  - 各評価時に ScPGA スコアが 0（消失）、1（最小）又は 2（軽度）に改善した被験者の割合

・ 掌蹠乾癬
  - 各評価時に Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合
  - 各評価時に PPPGA スコアが 0（消失）、1（ほぼ消失）又は 2（軽度）に改善した被験者の割

合

2.　安全性
・ 有害事象
・ 12 誘導心電図
・ 胸部 X 線検査
・ 身体所見
・ バイタルサイン（体重及び胴囲を含む）
・ 妊娠検査
・ 臨床検査
・ 乾癬の急性増悪又はリバウンドの評価

統計手法：

1.　解析対象集団

mITT 集団は、治験実施計画書に従ってランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及び投与後に 1 回以上 PASI の評価があるすべての被験者と定義し、プラセボ対照期（Week 0～16）の有効性の主要解析対象集団とした。

PP 集団は、mITT 集団のうち、プラセボ対照期の PASI の評価に大きな影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者と定義した。有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目では、PP 集団を用いた補助的な解析を実施した。

安全性解析対象集団は、ランダム割付され、治験薬（プラセボ、アプレミラスト又はエタネルセプト）を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

2.　有効性

有効性の主要評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率の APR 30 BID 群とプラセボ群の比較には、スクリーニング時の体格指数（BMI）（30 kg/m^2 未満又は以上）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定（有意水準：両側 0.05）を用いた。PASI-75 反応率の群間差（APR 30 BID 群 − プラセボ群）の両側 95%信頼区間（正規近似）を CMH の重みづけを用いて算出した。主要解析対象集団は mITT 集団とし、Week 16 の欠測値を last observation carried forward（LOCF）法で補完した。

全体の有意水準を両側 0.05 に維持するため、主要及び副次評価項目についてはステップダウン法を用いて統計学的有意性を示した。ある評価項目で $p < 0.05$（両側）で、かつその前のすべての検定で有意（$p < 0.05$）であった場合のみ、当該項目について統計学的に有意であるとした。主要及び副次評価項目の検定の順序は以下のとおりとした。

・ Week 16 の PASI-75 反応率：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の PASI-75 反応率：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の sPGA 反応率：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の PASI-50 反応率：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 に LS-PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合：APR 30 BID 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の sPGA 反応率：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の PASI-50 反応率：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較
・ Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較

・ Week 16 に LS-PGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合：ETN 50 QW 群とプラセボ群を比較

ステップダウン法で階層基準を満たさない評価項目で $p < 0.05$（両側）だった場合は有意（nominal）とした。その他の有効性解析は補助的な解析とした。
主な副次評価項目である Week 16 の PASI-75 反応率の ETN 50 QW 群とプラセボ群の比較には、主要評価項目と同様にスクリーニング時の BMI で層別した CMH 検定（有意水準：両側 0.05）を用いた。ただし、主要評価項目の検定で統計学的に有意であった場合にのみ、主な副次評価項目での統計学的有意性を示すこととした。
主要評価項目及び主な副次評価項目について、以下に示す補助的な解析を実施した。
・ mITT 集団で、評価時の値が欠測の場合は無効とする（nonresponder imputation［NRI］）。
・ mITT 集団で、有害事象又は効果不十分により治験薬の投与を中止した場合は無効とし、その他の理由で投与を中止した場合は欠測値を LOCF 法で補完する。
・ PP 集団で、欠測値を LOCF 法で補完する。
・ mITT 集団で、欠測値を LOCF 法で補完し、スクリーニング時の BMI 及びプールした治験実施施設で層別した CMH 検定を実施する。

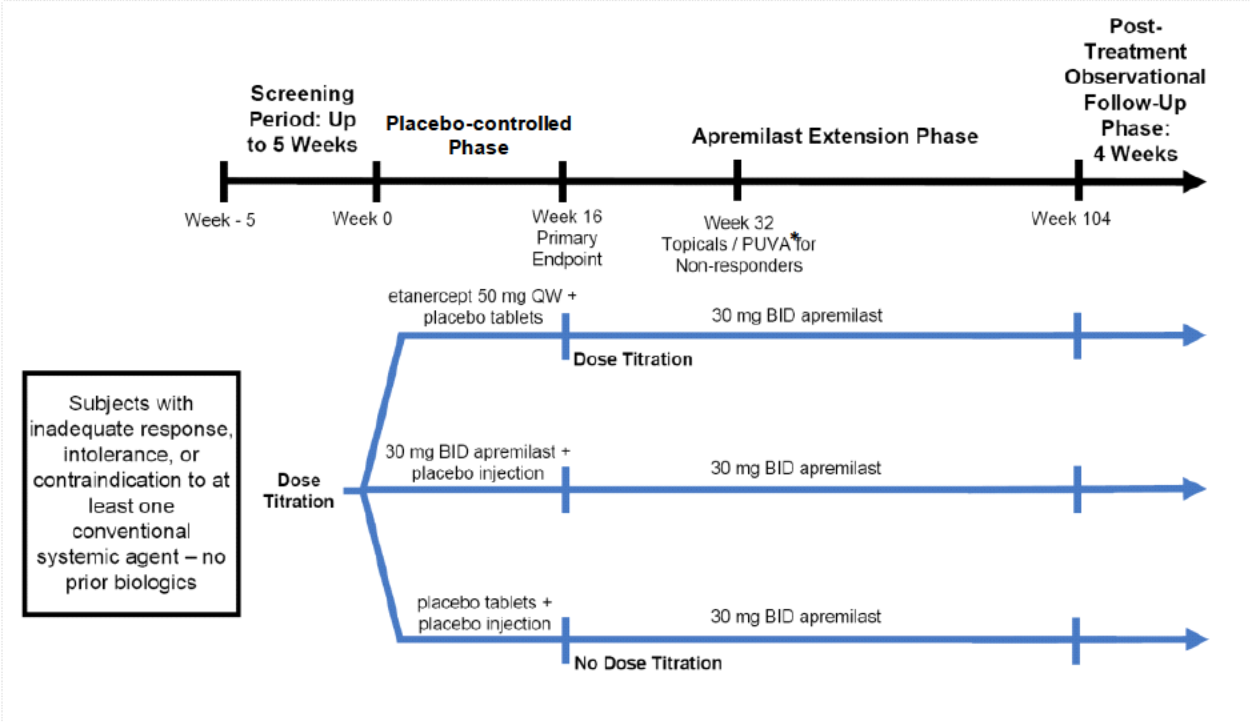
その他の副次評価項目の解析には、カテゴリー変数では、主要評価項目及び主な副次評価項目と同様にスクリーニング時の BMI で層別した CMH 検定（有意水準：両側 0.05）を用い、連続変数では共分散分析モデルを用いた。共分散分析モデルでは、ベースラインからの変化量（変化率）に対して、投与群を因子とし、スクリーニング時の BMI 及びベースライン値を共変量とした。
治療効果の頑健性を確認するため、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）、ベースラインの疾患特性及び地域で、部分集団解析を実施した。
連続変数は、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）を示し、カテゴリー変数は頻度及び割合で示した。

3.　安全性
プラセボ対照期（Week 0～16）の安全性の解析には、安全性解析対象集団を用い、投与群（プラセボ群、APR 30 BID 群又は ETN 50 QW 群）別に示した。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度、治験薬との関連性及び投与期間別に要約した。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を要約した。すべての有害事象を年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）、性別及び人種別に要約した。乾癬の急性増悪又はリバウンドが認められた被験者の割合を投与群別に示した。
臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、基準範囲に基づいて低値、正常値及び高値を示した被験者数を投与前後のシフトテーブルで示した。Hy's law（AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）を評価し、要約した。
バイタルサイン（体重及び胴囲を含む）は測定時点ごとに要約統計量を示し、脈拍数及び血圧についてはベースラインとベースライン後の各測定時点及び最悪値のシフトテーブル（正常又は異常）を示した。心電図間隔の異常の発現割合は投与期間及び投与群別に要約した。

治験総括報告書作成日：
2014 年 10 月 13 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



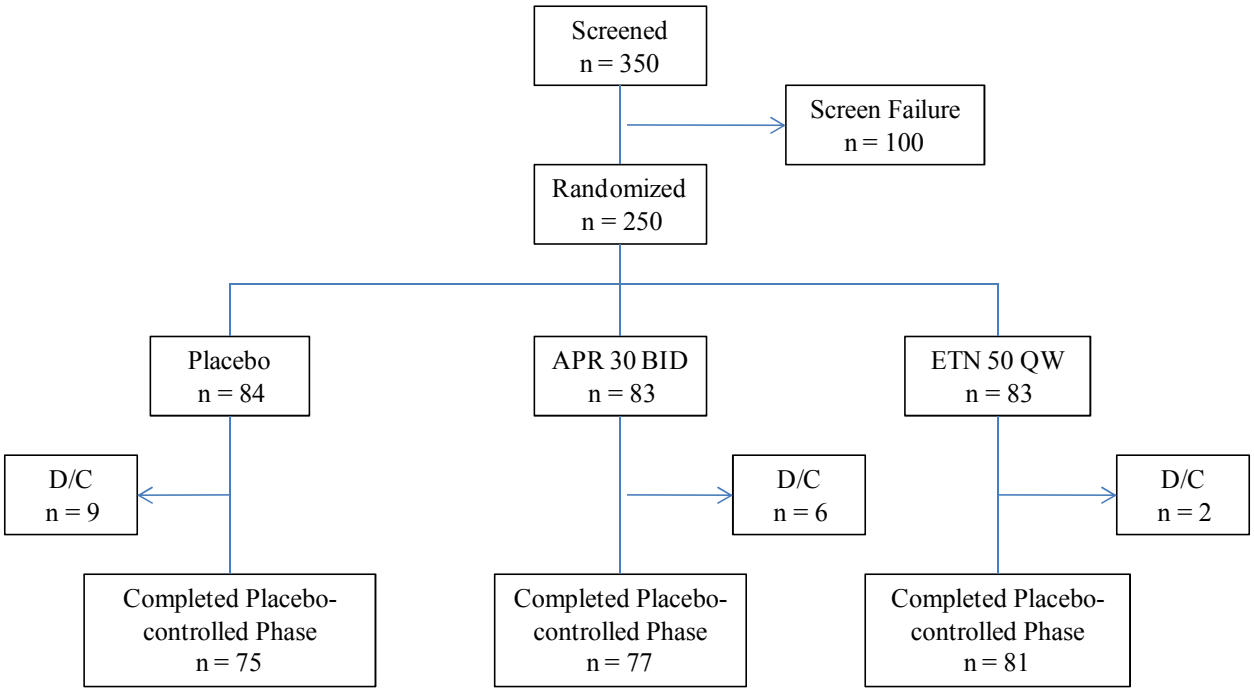
BID = twice daily; PASI-50 = 50% reduction in the Psoriasis Area Severity Index from baseline; PUVA = psoralen plus ultraviolet A light; QW = once weekly; UVB = ultraviolet B.
* Starting at Week 32, all nonresponders (< PASI-50) will have the option of adding topical therapies and/or phototherapy (excluding oral PUVA) to their treatment regimen. Instead of PUVA in the diagram above, this should have stated UVB therapy.
Source：PSOR-010 治験総括報告書 Figure 1

22.2. 試験成績の詳細

22.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 及び Table 2 に示す。スクリーニングされた 350 名のうち 250 名がランダム割付され、233 名が（プラセボ群 89.3%、APR 30 BID 群 92.8%、ETN 50 QW 群 97.6%、以下同順）プラセボ対照期（Week 0～16）を完了した。プラセボ対照期の中止理由で最も多かったのは有害事象であった（2.4%、2.4%、1.2%）。

Figure 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）



APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; D/C = discontinued; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly.
Source：PSOR-010 治験総括報告書 Figure 2

Table 2:　被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

	Placebo N = 84 n (%)	APR 30 BID N = 83 n (%)	ETN 50 QW N = 83 n (%)	Total N = 250 n (%)
Placebo-controlled Phase (Weeks 0 to 16)				
Entered[a]	84 (100.0)	83 (100.0)	83 (100.0)	250 (100.0)
Took at Least One Dose of Study Drug	84 (100.0)	83 (100.0)	83 (100.0)	250 (100.0)
Completed				
Completed Treatment and Entered Apremilast Extension Phase[b]	73 (86.9)	74 (89.2)	80 (96.4)	227 (90.8)
Completed Treatment and Did Not Enter Apremilast Extension Phase[c]	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	6 (2.4)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
Adverse Event	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Lack of Efficacy	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Non-compliance with Study Drug	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.8)
Study Termination by Sponsor	0	0	0	0
Lost to Follow-up	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.8)
Death	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Did Not Complete[d]	9 (10.7)	6 (7.2)	2 (2.4)	17 (6.8)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
Adverse Event	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.0)
Lack of Efficacy	4 (4.8)	0	0	4 (1.6)
Non-compliance with Study Drug	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (1.2)	3 (3.6)	0	4 (1.6)
Study Termination by Sponsor	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0
Other	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (1.6)
4-Week Post-treatment Observational Follow-up Phase				
Entered	3 (3.6)	4 (4.8)	0	7 (2.8)
Completed[e]	3 (3.6)	4 (4.8)	0	7 (2.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly.
[a] Includes randomized subjects.
[b] Includes subjects who had study drug dispensed for the Apremilast Extension Phase (Weeks 16 – 104).
[c] Includes subjects who discontinued within the visit window for Week 16 (16 weeks – 4 days).
[d] Includes subjects who discontinued prior to the visit window for Week 16.
[e] Completed the post treatment observational follow-up visit.
Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 5

22.2.2. 解析対象集団

プラセボ対照期の解析対象集団を Table 3 に示す。ランダム割付された 250 名（プラセボ群 84 名、APR 30 BID 群 83 名、ETN 50 QW 群 83 名）全員が mITT 集団及び安全性解析対象集団となった。

Table 3: 解析対象集団（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

Analysis Population	Placebo N = 84 n (%)	APR 30 BID N = 83 n (%)	ETN 50 QW N = 83 n (%)	Total N = 250 n (%)
Safety Population[a]	84 (100.0)	83 (100.0)	83 (100.0)	250 (100.0)
Modified Intent-to-Treat Population[b]	84 (100.0)	83 (100.0)	83 (100.0)	250 (100.0)
Per Protocol Population[c]	80 (95.2)	78 (94.0)	75 (90.4)	233 (93.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; mITT = modified intent-to-treat (population); PASI = Psoriasis Area Severity Index.

[a] The safety population consisted of all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.

[b] The modified intent-to-treat (mITT) population consisted of all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug and had both baseline PASI and at least one post-treatment PASI evaluation.

[c] The per protocol (PP) population consisted of all subjects included in the mITT population and had no protocol violation that might have substantially affected the results of the PASI evaluation during the Placebo-controlled Phase.

Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 7

22.2.3. 被験者背景

ランダム割付された被験者でのベースラインの人口統計学的特性を Table 4 に、疾患特性を Table 5 に示す。ベースラインの疾患特性及び病歴は 3 投与群でおおむね均衡がとれており、中等症～重症の局面型乾癬を対象とする臨床試験の一般的な患者集団を反映していた。

被験者の約 63%は男性で、93.6%が白人であり、年齢（平均値）は 45.4 歳、BMI（平均値）は 29.52 kg/m^2 であり、被験者の約 42%は BMI が 30 kg/m^2 以上であった。PASI スコア（平均値）は 19.6 点、局面型乾癬の罹病期間（平均値）は 18.16 年、乾癬病変の BSA（平均値）は 27.6%であった。PASI が 20 点を超えていたのは 37.6%で、21.2%で sPGA スコアが 4 点（重度）であり、53.6%で乾癬病変の BSA が 20%を超えていた。また、約 78%は既存の全身療法の治療歴を有していた。

Table 4: ベースラインの人口統計学的特性（ランダム割付された被験者）

	Placebo N = 84	**APR 30 BID N = 83**	**ETN 50 QW N = 83**	**Total N = 250**
Age (years)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	43.4 ± 14.91	46.0 ± 13.59	47.0 ± 14.07	45.4 ± 14.23
Median (min, max)	42.0 (18, 75)	46.0 (19, 79)	47.0 (20, 78)	45.5 (18, 79)
Age Category 1 (years), n (%)				
< 65	77 (91.7)	78 (94.0)	70 (84.3)	225 (90.0)
≥ 65	7 (8.3)	5 (6.0)	13 (15.7)	25 (10.0)
Age Category 2 (years), n (%)				
< 40	40 (47.6)	26 (31.3)	27 (32.5)	93 (37.2)
40 to < 65	37 (44.0)	52 (62.7)	43 (51.8)	132 (52.8)
65 to < 75	6 (7.1)	3 (3.6)	12 (14.5)	21 (8.4)
75 to < 85	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (1.6)
≥ 85	0	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	59 (70.2)	49 (59.0)	49 (59.0)	157 (62.8)
Female	25 (29.8)	34 (41.0)	34 (41.0)	93 (37.2)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Asian	2 (2.4)	0	1 (1.2)	3 (1.2)
Black or African American	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (6.0)	9 (3.6)
Native American or Other Pacific Islanders	0	0	0	0
White	80 (95.2)	79 (95.2)	75 (90.4)	234 (93.6)
Other	1 (1.2)	0	2 (2.4)	3 (1.2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	10 (11.9)	6 (7.2)	7 (8.4)	23 (9.2)
Not Hispanic or Latino	74 (88.1)	77 (92.8)	76 (91.6)	227 (90.8)
Geographic Region, n (%)				
USA	29 (34.5)	28 (33.7)	23 (27.7)	80 (32.0)
Canada	3 (3.6)	5 (6.0)	7 (8.4)	15 (6.0)
Europe	50 (59.5)	47 (56.6)	48 (57.8)	145 (58.0)
Rest of the World	2 (2.4)	3 (3.6)	5 (6.0)	10 (4.0)

Table 4:　ベースラインの人口統計学的特性（ランダム割付された被験者）（つづき）

	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83	Total N = 250
Screening Weight (kg)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	89.46 ± 22.849	88.48 ± 19.603	88.06 ± 20.428	88.67 ± 20.937
Median (min, max)	86.75 (44.0, 182.2)	90.00 (52.1, 132.1)	87.00 (54.0, 147.0)	87.00 (44.0, 182.2)
Screening Weight Category (kg), n (%)				
< 70	16 (19.0)	18 (21.7)	15 (18.1)	49 (19.6)
≥ 70 to < 85	22 (26.2)	20 (24.1)	23 (27.7)	65 (26.0)
≥ 85 to < 100	22 (26.2)	20 (24.1)	25 (30.1)	67 (26.8)
≥ 100	24 (28.6)	25 (30.1)	20 (24.1)	69 (27.6)
Height (cm)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	173.71 ± 9.430	174.12 ± 10.864	171.89 ± 10.418	173.24 ± 10.256
Median (min, max)	174.50 (154.9, 198.5)	175.70 (152.0, 197.0)	172.70 (149.0, 197.0)	174.00 (149.0, 198.5)
Screening BMI (kg/m^2) (stratification value)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	29.54 ± 6.579	29.15 ± 5.845	29.86 ± 6.778	29.52 ± 6.395
Median (min, max)	28.60 (16.8, 54.5)	28.50 (18.7, 45.9)	28.70 (18.8, 50.1)	28.60 (16.8, 54.5)
Screening BMI Category 2 (kg/m^2), n (%)				
< 30	46 (54.8)	50 (60.2)	48 (57.8)	144 (57.6)
≥ 30	38 (45.2)	33 (39.8)	35 (42.2)	106 (42.4)
Baseline Weight (kg)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	89.51 ± 23.102	88.52 ± 19.752	88.08 ± 20.540	88.71 ± 21.111
Median (min, max)	86.90 (44.0, 186.6)	91.00 (53.2, 130.6)	87.00 (52.0, 146.6)	86.95 (44.0, 186.6)
Baseline Weight Category (kg), n (%)				
< 70	16 (19.0)	17 (20.5)	14 (16.9)	47 (18.8)
≥ 70 to < 85	21 (25.0)	21 (25.3)	24 (28.9)	66 (26.4)
≥ 85 to < 100	23 (27.4)	21 (25.3)	24 (28.9)	68 (27.2)
≥ 100	24 (28.6)	24 (28.9)	21 (25.3)	69 (27.6)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	29.56 ± 6.649	29.13 ± 5.865	29.87 ± 6.855	29.52 ± 6.452
Median (min, max)	28.55 (16.8, 55.8)	28.60 (18.7, 46.2)	28.70 (18.4, 51.1)	28.65 (16.8, 55.8)

Table 4:　ベースラインの人口統計学的特性（ランダム割付された被験者）（つづき）

	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83	Total N = 250
Baseline BMI Category 1, n (%)				
< 25	19 (22.6)	22 (26.5)	20 (24.1)	61 (24.4)
25 to < 30	28 (33.3)	28 (33.7)	27 (32.5)	83 (33.2)
30 to < 35	23 (27.4)	19 (22.9)	20 (24.1)	62 (24.8)
35 to < 40	10 (11.9)	10 (12.0)	7 (8.4)	27 (10.8)
≥ 40	4 (4.8)	4 (4.8)	9 (10.8)	17 (6.8)
Baseline BMI Category 2, n (%)				
< 30	47 (56.0)	50 (60.2)	47 (56.6)	144 (57.6)
≥ 30	37 (44.0)	33 (39.8)	36 (43.4)	106 (42.4)
Tobacco History, n (%)[a]				
Current User	31 (36.9)	31 (37.3)	36 (43.4)	98 (39.2)
Past User	13 (15.5)	12 (14.5)	14 (16.9)	39 (15.6)
Never Used	40 (47.6)	40 (48.2)	33 (39.8)	113 (45.2)
Alcohol History, n (%)				
Yes	55 (65.5)	53 (63.9)	47 (56.6)	155 (62.0)
No	29 (34.5)	30 (36.1)	36 (43.4)	95 (38.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BMI = body mass index; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; min, max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

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

Note: Body Mass Index at screening is a stratification factor in the efficacy analyses (BMI < 30 versus BMI ≥ 30).

Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 8

Table 5:　ベースラインの疾患特性（ランダム割付された被験者）

Disease Characteristic	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83	Total N = 250
Duration of Plaque Psoriasis (years)[a]				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	16.62 ± 12.070	19.73 ± 12.738	18.14 ± 11.748	18.16 ± 12.209
Median (min, max)	12.75 (1.1, 50.3)	16.20 (1.1, 59.1)	16.70 (1.1, 56.6)	15.15 (1.1, 59.1)
Duration of Plaque Psoriasis Categories (years), n (%)				
< 10	25 (29.8)	19 (22.9)	22 (26.5)	66 (26.4)
10 to < 20	33 (39.3)	31 (37.3)	33 (39.8)	97 (38.8)
≥ 20	26 (31.0)	33 (39.8)	28 (33.7)	87 (34.8)
Baseline Psoriasis Area Severity Index (PASI) Score				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	19.4 ± 6.80	19.3 ± 7.03	20.3 ± 7.88	19.6 ± 7.24
Median (min, max)	17.6 (12, 50)	17.0 (11, 49)	18.0 (9, 48)	17.6 (9, 50)
Baseline PASI Score Category, n (%)				
≤ 20	52 (61.9)	55 (66.3)	49 (59.0)	156 (62.4)
> 20	32 (38.1)	28 (33.7)	34 (41.0)	94 (37.6)
Baseline body surface area (BSA) involvement (%)				
n	84	83	83	250
Mean ± SD	27.3 ± 16.12	27.1 ± 15.61	28.4 ± 15.69	27.6 ± 15.76
Median (min, max)	21.0 (10, 65)	21.0 (10, 68)	25.0 (10, 78)	23.0 (10, 78)
Baseline BSA Category, n (%)				
≤ 20%	42 (50.0)	38 (45.8)	36 (43.4)	116 (46.4)
> 20%	42 (50.0)	45 (54.2)	47 (56.6)	134 (53.6)
Baseline Static Physician's Global Assessment (sPGA), n (%)				
0 – Clear	0	0	0	0
1 – Almost Clear	0	0	0	0
2 – Mild	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)
3 – Moderate	61 (72.6)	66 (79.5)	69 (83.1)	196 (78.4)
4 – Severe	23 (27.4)	17 (20.5)	13 (15.7)	53 (21.2)
Baseline Lattice System PGA (LS-PGA), n (%)				
Clear	0	0	0	0
Almost Clear	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Mild to Moderate	0	0	0	0

Table 5:　ベースラインの疾患特性（ランダム割付された被験者）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83	Total N = 250
Moderate	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.8)
Moderate to Severe	19 (22.6)	21 (25.3)	23 (27.7)	63 (25.2)
Severe	36 (42.9)	29 (34.9)	28 (33.7)	93 (37.2)
Very Severe	28 (33.3)	32 (38.6)	32 (38.6)	92 (36.8)
Baseline Number of Affected Thumb or Finger Nails (0 to 10)				
n	81	80	82	243
Mean ± SD	3.0 ± 3.86	4.3 ± 4.20	3.9 ± 3.96	3.7 ± 4.03
Median (min, max)	1.0 (0, 10)	3.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)
Baseline Number of Affected Thumb or Finger Nails (0 to 10), n (%)				
0	36 (42.9)	29 (34.9)	32 (38.6)	97 (38.8)
1 to 2	17 (20.2)	9 (10.8)	10 (12.0)	36 (14.4)
3 to 4	2 (2.4)	5 (6.0)	4 (4.8)	11 (4.4)
5 to 6	8 (9.5)	12 (14.5)	9 (10.8)	29 (11.6)
7 to 8	3 (3.6)	3 (3.6)	13 (15.7)	19 (7.6)
9 to 10	15 (17.9)	22 (26.5)	14 (16.9)	51 (20.4)
Missing	3 (3.6)	3 (3.6)	1 (1.2)	7 (2.8)
Baseline NAPSI Score for Target Nail (0 to 8)				
n	82	80	82	244
Mean ± SD	2.3 ± 2.45	2.7 ± 2.57	2.6 ± 2.74	2.5 ± 2.58
Median (min, max)	2.0 (0, 8)	2.0 (0, 8)	2.0 (0, 8)	2.0 (0, 8)
Baseline NAPSI Score for Target Nail (0 to 8), n (%)				
0	36 (42.9)	28 (33.7)	32 (38.6)	96 (38.4)
1	2 (2.4)	7 (8.4)	5 (6.0)	14 (5.6)
2	12 (14.3)	6 (7.2)	10 (12.0)	28 (11.2)
3	4 (4.8)	4 (4.8)	3 (3.6)	11 (4.4)
4	12 (14.3)	15 (18.1)	11 (13.3)	38 (15.2)
5	3 (3.6)	6 (7.2)	5 (6.0)	14 (5.6)
6	9 (10.7)	8 (9.6)	7 (8.4)	24 (9.6)
7	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	6 (2.4)
8	2 (2.4)	4 (4.8)	7 (8.4)	13 (5.2)
Missing	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	6 (2.4)
Baseline Scalp PGA (ScPGA), n (%)				
0 – Clear	3 (3.6)	8 (9.6)	7 (8.4)	18 (7.2)

Table 5:　ベースラインの疾患特性（ランダム割付された被験者）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83	Total N = 250
1 – Minimal	7 (8.3)	6 (7.2)	4 (4.8)	17 (6.8)
2 – Mild	16 (19.0)	15 (18.1)	18 (21.7)	49 (19.6)
3 – Moderate	42 (50.0)	34 (41.0)	43 (51.8)	119 (47.6)
4 – Severe	14 (16.7)	16 (19.3)	11 (13.3)	41 (16.4)
5 – Very Severe	2 (2.4)	4 (4.8)	0	6 (2.4)
Baseline Palmoplantar Psoriasis PGA (PPPGA), n (%)				
0 – Clear	56 (66.7)	49 (59.0)	54 (65.1)	159 (63.6)
1 – Almost Clear	1 (1.2)	7 (8.4)	5 (6.0)	13 (5.2)
2 – Mild	15 (17.9)	13 (15.7)	9 (10.8)	37 (14.8)
3 – Moderate	7 (8.3)	10 (12.0)	10 (12.0)	27 (10.8)
4 – Severe	3 (3.6)	1 (1.2)	0	4 (1.6)
Missing	2 (2.4)	3 (3.6)	5 (6.0)	10 (4.0)
Psoriatic Arthritis Duration (years)[a]				
n	14	20	12	46
Mean ± SD	7.70 ± 6.440	6.51 ± 7.987	6.93 ± 9.125	6.98 ± 7.716
Median (min, max)	5.75 (0.0, 19.9)	4.00 (0.1, 32.7)	3.65 (0.7, 30.2)	4.35 (0.0, 32.7)
Psoriatic Arthritis History, n (%)				
Asymmetric Oligoarthritis	4 (4.8)	3 (3.6)	2 (2.4)	9 (3.6)
Symmetric Polyarthritis	4 (4.8)	10 (12.0)	6 (7.2)	20 (8.0)
Predominant Distal Inter-Phalangeal Joint (DIP) Involvement	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	10 (4.0)
Predominant Spondylitis	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.2)
Arthritis Mutilans	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BSA = body surface area; DIP = Distal Inter-Phalangeal Joint; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; LS-PGA = Lattice System PGA; min, max = minimum to maximum; NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PGA = Physician Global Assessment; PPPGA = Palmoplantar Psoriasis PGA; ScPGA = Scalp PGA; SD = standard deviation; sPGA = Static Physician's Global Assessment.

[a] The date of the diagnosis of psoriasis/psoriatic arthritis was imputed if a partial date was recorded.

Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 9

22.2.4.　有効性の結果（プラセボ対照期：Week 0～16）

22.2.4.1.　主要評価項目（Week 16 の PASI-75 反応率）

mITT 集団での APR 30 BID 群及びプラセボ群の Week 16 の PASI-75 反応率を Table 6 に示す。PASI-75 反応率は APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（それぞれ 39.8%及び 11.9%、$p < 0.0001$）。

Table 6:　Week 16 の PASI-75 反応率：APR 30 BID 群とプラセボ群の比較（mITT、LOCF）

Endpoint	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83
Subjects Who Achieved PASI-75 Response at Week 16, n (%)		
Total	10 (11.9)	33 (39.8)
Treatment Comparison (active − placebo)		
Adjusted Difference in Proportions [2-sided 95% CI][a]	-	27.5 [14.9, 40.1]
CMH p-value[a]	-	< 0.0001
Screening BMI < 30 kg/m^2	7/46 (15.2)	21/50 (42.0)
Treatment Comparison (active − placebo)		
Difference in Proportions (%)		26.8
Screening BMI ≥ 30 kg/m^2	3/38 (7.9)	12/33 (36.4)
Treatment Comparison (active − placebo)		
Difference in Proportions (%)		28.5

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area Severity Index.
[a] The two-sided p-value is from a CMH test stratified by the BMI at screening. The CI is weighted using CMH weights according to the number of subjects in the two strata.
Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 15

mITT 集団及び PP 集団を対象に種々の欠測値の補完方法等を用いた複数の感度分析でも、すべて APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意な結果が得られており、主要解析の結果を支持していた。また、人口統計学的特性及び疾患特性（性別、人種、年齢及びベースラインの乾癬の重症度［中等症／重症］等）による部分集団解析でも、一貫して APR 30 BID 群ではプラセボ群より良好な結果であった。

22.2.4.2.　副次評価項目及び探索的評価項目

Week 16 での副次評価項目の検定結果を Table 7 に示す。

乾癬の重要な有効性評価項目である Week 16 の sPGA 反応率は、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（それぞれ 21.7%及び 3.6%、$p = 0.0005$）。

その他の副次評価項目のうち、乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（$p < 0.0001$）、PASI-50 反応率（$p = 0.0002$）及び患者報告アウトカムの指標（DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量［$p < 0.0001$］）でも、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が認められた。LS-PGA が 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった（nominal $p = 0.0011$）。

探索的解析でも、SF-36v2 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）スコア、そう痒 VAS スコア、皮膚不快感／疼痛 VAS スコア、被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコア及び ScPGA スコア等で、アプレミラストの効果（プラセボと比較）が認められた。

アプレミラストの効果は、複数の評価項目（PASI スコアのベースラインからの変化率、DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量、被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量等）で Week 2 から認められた。

ETN 50 QW 群では、Week 16 の PASI-75 反応率はプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ 48.2%及び 11.9%、$p < 0.0001$）、sPGA 反応率はプラセボ群より有意（nominal）に高かった（それぞれ 28.9%及び 3.6%、nominal $p < 0.0001$）。その他、乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率（nominal $p < 0.0001$）、PASI-50 反応率（nominal $p < 0.0001$）、DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量（nominal $p = 0.0004$）及び LS-PGA が 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に改善した被験者の割合（nominal $p = 0.0021$）でも、プラセボ群より有意（nominal）な改善が認められた。

SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量の平均値（±SD）は、APR 30 BID 群及び ETN 50 QW 群ともに臨床的に意義のある最小変化（MCID）である 2.5 を上回っていたが（それぞれ 4.26 ± 10.355 及び 4.35 ± 9.626）、いずれもプラセボ群と統計学的に有意な差はなかった。プラセボ群（2.64 ± 9.164）で比較的高かったことが要因の一つと考えられる。

Table 7:　Week 16 での副次評価項目の検定結果

Secondary Efficacy Endpoint	**Two-sided p-value**
ETN 50 QW versus Placebo: Proportion of subjects who achieved PASI-75 at Week 16	**< 0.0001**
APR 30 BID versus Placebo: Proportion of subjects with an sPGA score of clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16	**0.0005**
APR 30 BID versus Placebo: Percent change from baseline in the psoriasis affected BSA (%) at Week 16	**< 0.0001**
APR 30 BID versus Placebo: Proportion of subjects who achieved PASI-50 at Week 16	**0.0002**
APR 30 BID versus Placebo: Change from baseline in DLQI total score at Week 16	**< 0.0001**
APR 30 BID versus Placebo: Change from baseline in MCS score of SF-36v2 at Week 16	0.7112
APR 30 BID versus Placebo: Proportion of subjects with an LS-PGA score of clear (0) or almost clear (1) at Week 16	*0.0011*
ETN 50 QW versus Placebo: Proportion of subjects with an sPGA score of clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-point reduction from baseline at Week 16	*< 0.0001*
ETN 50 QW versus Placebo: Percent change from baseline in the psoriasis affected BSA (%) at Week 16	*< 0.0001*
ETN 50 QW versus Placebo: Proportion of subjects who achieved PASI-50 at Week 16	*< 0.0001*
ETN 50 QW versus Placebo: Change from baseline in DLQI total score at Week 16	*0.0004*
ETN 50 QW versus Placebo: Change from baseline in MCS score of SF-36v2 at Week 16	0.1719
ETN 50 QW versus Placebo: Proportion of subjects with an LS-PGA score of clear (0) or almost clear (1) at Week 16	*0.0021*

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; LS-PGA = Lattice System Physician's Global Assessment; MCS = Mental Component Summary; PASI = Psoriasis Area Severity Index; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey Version 2; sPGA = Static Physician's Global Assessment.
Note: P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped as per rules.
Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 17

22.2.5.　　安全性の結果（プラセボ対照期：Week 0～16）

22.2.5.1.　　治験薬の曝露状況

プラセボ対照期（Week 0～16）の治験薬の曝露状況を Table 8 に示す。プラセボ対照期での治験薬の平均投与期間はプラセボ群 15.02 週、APR 30 BID 群 15.26 週、ETN 50 QW 群 16.01 週で、16 週間以上投与された割合は 3 投与群で同様であった（それぞれ 76.2%、81.9%、88.0%）。

Table 8:　治験薬の曝露状況（プラセボ対照期：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Exposure[a]	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83
Treatment Duration (weeks)			
Mean ± SD	15.02 ± 3.364	15.26 ± 3.279	16.01 ± 1.220
Median (min, max)	16.14 (2.4, 17.1)	16.14 (0.3, 17.0)	16.14 (7.1, 17.6)
Treatment Duration Category, n (%)			
< 1 Week	0	1 (1.2)	0
1 to < 4 Weeks	3 (3.6)	3 (3.6)	0
4 to < 8 Weeks	4 (4.8)	0	1 (1.2)
8 to < 12 Weeks	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
12 to < 16 Weeks	11 (13.1)	9 (10.8)	8 (9.6)
≥ 16 Weeks	64 (76.2)	68 (81.9)	73 (88.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; min, max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of study drug and the date of the last dose of study drug in the Placebo-controlled Phase, inclusive.

Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 52

22.2.5.2.　有害事象の概要

プラセボ対照期（Week 0～16）の有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。有害事象の発現割合はプラセボ群 59.5%、APR 30 BID 群 69.9%、ETN 50 QW 群 53.0%であった。高度の有害事象、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割合は実薬群でも低く、死亡はなかった。

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Subjects With:	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83
Any TEAE	50 (59.5)	58 (69.9)	44 (53.0)
Any Drug-related[a] TEAE	22 (26.2)	28 (33.7)	21 (25.3)
Any Severe TEAE	2 (2.4)	3 (3.6)	2 (2.4)
Any Serious TEAE	0	3 (3.6)	1 (1.2)
Any Serious Drug-related[a] TEAE	0	2 (2.4)	1 (1.2)
Any TEAE Leading to Drug Interruption	1 (1.2)	8 (9.6)	2 (2.4)
Any TEAE Leading to Drug Withdrawal	2 (2.4)	3 (3.6)	2 (2.4)
Any TEAE Leading to Death	0	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; 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 study drug and no later than 28 days after the last dose of study drug for subjects who discontinued early. 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-010 治験総括報告書 Table 53

22.2.5.3.　有害事象

プラセボ対照期（Week 0～16）に、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を Table 10 に示す。APR 30 BID 群では頭痛、悪心、下痢、上気道感染及び緊張性頭痛で、ETN 50 QW 群では、鼻咽頭炎及び頭痛であった。有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度の事象が発現したのはいずれの群も 3 名以下であった。発現割合が 5%以上の有害事象のうち高度であったのは頭痛のみであった（ETN 50 QW 群の 1 名）。

プラセボ対照期に有害事象に関する新たな知見は認められなかった。いずれかの群で 5%以上に発現した感染症は上気道感染及び鼻咽頭炎のみであった。胃腸関連事象では悪心及び下痢の発現割合が APR 30 BID で 5%以上であったものの多くが軽度で、発現割合は投与開始後 4 週間が最も高く、おおむね 1 ヵ月以内に消失した。

Table 10: いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現割合（プラセボ対照期：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83
Any TEAE	50 (59.5)	58 (69.9)	44 (53.0)
頭痛	5 (6.0)	11 (13.3)	5 (6.0)
悪心	2 (2.4)	9 (10.8)	4 (4.8)
下痢	7 (8.3)	9 (10.8)	1 (1.2)
上気道感染	2 (2.4)	6 (7.2)	2 (2.4)
緊張性頭痛	4 (4.8)	5 (6.0)	3 (3.6)
鼻咽頭炎	8 (9.5)	4 (4.8)	8 (9.6)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms are coded using MedDRA Version 14.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the apremilast treatment group.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of study drug and no later than 28 days after the last dose of study drug for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source：PSOR-010 治験総括報告書 Table 55

22.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

プラセボ対照期で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 26.2%、APR 30 BID 群 33.7%、ETN 50 QW 群 25.3%で、いずれかの群で発現割合が 5%以上であったのは悪心（プラセボ群 2.4%、APR 30 BID 群 9.6%、ETN 50 QW 群 3.6%、以下同順）、頭痛（2.4%、7.2%、2.4%）及び下痢（7.1%、4.8%、1.2%）であった。

22.2.5.5. 死亡

16 週のデータ・カットオフ時点で死亡は認められなかった。

22.2.5.6. 重篤な有害事象

プラセボ対照期（Week 0～16）の重篤な有害事象の発現割合を Table 11 に示す。重篤な有害事象の発現割合は低く、実薬群での発現は両群とも 3 名以下であった。全体で 2 名以上に発現したのは肺炎のみで（APR 30 BID 群 1 名、ETN 50 QW 群 1 名）、その他はいずれも 1 名のみに発現した。

Table 11: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 30 BID N = 83	ETN 50 QW N = 83
Any Serious TEAE	0	3 (3.6)	1 (1.2)
肺炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)
動悸	0	1 (1.2)	0
吐血	0	1 (1.2)	0
敗血症	0	1 (1.2)	0
喀血	0	0	1 (1.2)

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily; ETN 50 QW = etanercept 50 mg subcutaneously once weekly; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms are coded using MedDRA Version 14.0 and listed in order of decreasing subject frequency in the APR 30 BID group, then ETN 50 QW and placebo treatment groups, if applicable.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of study drug in that phase and no later than 28 days after the last dose of study drug for subjects who discontinued early. 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：PSOR-010 治験総括報告書 Table 61

22.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期で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 2.4%（2/84 名）、APR 30 BID 群 3.6%（3/83 名）、ETN 50 QW 群 2.4%（2/83 名）であった。2 名以上に発現した事象はなかった。

22.2.5.8. 乾癬の急性増悪及びリバウンド

プラセボ対照期に有害事象として報告された乾癬の急性増悪の発現割合は APR 30 BID 群（1.2%［1/83 名］）でプラセボ群（3.6%［3/84 名］）より低く、ETN 50 QW 群ではなかった。また、リバウンドはいずれの群でも認められなかった。

22.2.5.9. 臨床検査

プラセボ対照期では、血液学的及び血液生化学的パラメータに臨床的に意義のある変動は認められなかった。臨床検査値異常のほとんどは短期的な変化で、おおむね治験薬の休薬又は投与中止に至るものではなく、定期的に臨床検査値を監視する必要はないことが示された。また、Hy's Law に合致する肝臓の異常は認められなかった。

22.2.5.10. バイタルサイン及び心電図

プラセボ対照期にはバイタルサイン又は心電図所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

体重は、プラセボ群、APR 30 BID 群及び ETN 50 QW 群の被験者の多くで、プラセボ対照期の終了時の変動はベースラインの±5%以内であった。10%を超えて減少したのはプラセボ群の 1 名及び APR 30 BID 群の 2 名であった。

22.3. 全体の結論

アプレミラスト及びエタネルセプトの投与で、臨床的評価項目及び患者報告アウトカムの指標でプラセボより統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が認められた。本試験は、アプレミラストとエタネルセプトではなく、各実薬群とプラセボ群で統計学的に比較するデザインであったものの、PASI-75 反応率及び sPGA 反応率はアプレミラストとエタネルセプトでおおむね同様であった。本試験でのアプレミラストの安全性プロファイルは許容できるものであり、過去の試験と同様であった。

TABLE OF CONTENTS

23. 後期第 2 相試験【CC-10004-PSOR-011】（国内）【添付資料番号：5.3.5.1.6】（評価資料） 3
23.1. 試験の概要 3
23.2. 試験成績の詳細 10
23.2.1. 被験者の内訳 10
23.2.2. 解析対象集団 16
23.2.3. 被験者背景 16
23.2.4. 有効性の結果 20
23.2.4.1. プラセボ対照期間（Week 0～16） 20
23.2.4.2. 実薬投与期（Week 16～68） 23
23.2.4.3. 乾癬性関節炎の評価項目 23
23.2.5. 安全性の結果 27
23.2.5.1. 治験薬の曝露状況 27
23.2.5.2. 有害事象の概要 28
23.2.5.3. 有害事象 30
23.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 49
23.2.5.5. 死亡 58
23.2.5.6. 重篤な有害事象 58
23.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象 60
23.2.5.8. 乾癬の急性増悪及びリバウンド 60
23.2.5.9. 注目すべき有害事象 60
23.2.5.10. 臨床検査 60
23.2.5.11. バイタルサイン 61
23.2.5.12. 心電図 61
23.3. 全体の結論 61

LIST OF TABLES

Table 1: 後期第 2 相試験【CC-10004-PSOR-011】の概要 3
Table 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者） 13
Table 3: 被験者の内訳（実薬投与期：Week 16～68）（実薬投与期に移行した被験者） 14
Table 4: 解析対象集団（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者） 16

Table 5: ベースラインの人口統計学的特性（mITT 集団）.....16
Table 6: ベースラインの疾患特性（mITT 集団）.....18
Table 7: Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）.....20
Table 8: Week 16 の sPGA 反応率（mITT 集団：ベースラインの sPGA スコアが 3［中等度］以上の被験者、LOCF）.....21
Table 9: 副次評価項目の検定結果.....22
Table 10: Week 16 の ACR20 並びに被験者による疼痛 VAS スコア及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）.....24
Table 11: Week 16 の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）.....25
Table 12: Week 24 以降の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）.....26
Table 13: 治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間：Week 0～16）（mITT 集団）.....27
Table 14: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）.....28
Table 15: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）.....29
Table 16: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）.....29
Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）.....31
Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）.....38
Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）.....50
Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）.....53
Table 21: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）.....58
Table 22: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）.....59

LIST OF FIGURES

Figure 1: 試験デザイン.....10
Figure 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）.....11
Figure 3: 被験者の内訳（実薬投与期：Week 16～68）（実薬投与期に移行した被験者）.....12
Figure 4: Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）.....20

23. 後期第 2 相試験【CC-10004-PSOR-011】（国内）【添付資料番号：5.3.5.1.6】（評価資料）

23.1. 試験の概要

中等症～重症の日本人局面型乾癬患者を対象に、国内で実施した後期第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-011】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　後期第 2 相試験【CC-10004-PSOR-011】の概要

治験の標題： 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 Apremilast（CC-10004）の有効性及び安全性を評価する後期第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	
治験実施施設（実施国）： 52 施設（日本）	
治験期間： 開始日：2013 年 7 月 9 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2015 年 5 月 8 日（最後の被験者の 40 週の観察終了日）	**開発 Phase：** 後期第 2 相
治験目的： 【主要目的】 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラスト 2 用量（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回経口投与）の有効性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラスト 2 用量（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回経口投与）の安全性を評価する。 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラスト 2 用量（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回経口投与）の生活の質（QOL）に対する効果を評価する。 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラストの用量反応関係を Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアの減少率（%）を指標として評価する。 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるそう痒に対するアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回）の有効性を評価する。 ● 乾癬に伴う乾癬性関節炎（PsA）に対するアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回）の有効性を評価する。 【探索的目的】 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者における乾癬に伴う皮膚不快感及び疼痛に対するアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回）の有効性を探索的に評価する。 ● 爪乾癬に対するアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回）の有効性を探索的に評価する。 ● 掌蹠乾癬に対するアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回）の有効性を探索的に評価する。 ● 頭皮乾癬に対するアプレミラスト（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回）の有効性を探索的に評価する。 【薬物動態学的及び薬力学的目的】 ● 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラスト 2 用量（20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1	

日 2 回）経口反復投与後の薬物動態を評価する。
- 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラストの薬物動態と臨床効果の関係を探索的に評価する。
- 中等症～重症の日本人局面型乾癬の一部の被験者において、乾癬病態又はアプレミラストの作用機序に関連する血漿バイオマーカーを測定する。

【健康関連 QOL の目的】
- 中等症～重症の日本人局面型乾癬患者におけるアプレミラスト（2 用量 20 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 2 回経口投与）の QOL、仕事の生産性及び活動障害に対する効果を、一般健康状態及び疾患特異的（皮膚科学的）評価ツールを用いて評価する。

治験方法：

本試験は、後期第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、以下の 4 期で構成された。

1. スクリーニング期（ランダム割付前の最長 5 週間［35 日間］）
2. プラセボ対照期（二重盲検、16 週間）
3. 実薬投与期（52 週間）（プラセボ群の被験者は、Week 16 に盲検下でアプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与のいずれかに再割付された）
4. 観察追跡期（投与終了後 4 週間）

適格と判断された被験者は、ベースライン（Week 0）にアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又は外観上同一のプラセボ投与（プラセボ群）のいずれかに 1：1：1 でランダムに割り付けた。割付は、スクリーニング時の Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）の基準による PsA の診断（あり／なし）、母集団薬物動態用採血（あり／なし）及び経時的な薬物動態用採血（あり／なし）を層別因子として行った。

消化器系の副作用（主に軽度～中等度の悪心及び下痢）を抑えるため、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の被験者では投与開始から 6 日間は用量を漸増した。なお、盲検性を維持するため、プラセボ群の被験者も APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群と同様のダミーの用量漸増用ブリスターカードを用いた。

プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は、Week 16 に APR 20 BID 又は APR 30 BID に 1：1 で再割付し（盲検下）（それぞれ、プラセボ/APR 20 BID 群及びプラセボ/APR 30 BID 群）、消化器系の有害事象の発現を抑えるため及び再割付期にも用量を漸増した。また、盲検を維持するため、プラセボ対照期に APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群であった被験者も、ダミーの用量漸増用ブリスターカードを用いてアプレミラストの投与を継続した（それぞれ、APR 20 BID/APR 20 BID 群及び APR 30 BID/APR 30 BID 群）。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：約 246 名

解析時：

modified intent-to-treat（mITT）集団及び安全性解析対象集団：254 名

治験実施計画書に適合した（PP）集団：252 名

診断及び主な組入れ基準：

【選択基準】

以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者
2. 文書による同意取得時点の年齢が 20 歳以上の日本人
3. 来院スケジュールや、その他の治験実施計画書の規定に従える者
4. スクリーニング前、少なくとも 6 ヵ月にわたり状態が安定しており、慢性の局面型乾癬と診断され、かつ、スクリーニング及びベースライン（投与 0 週）時に PASI スコアが 12 以上及び皮疹の体表面積（BSA）が 10%以上の者

5. 局所療法が不適と判断される（疾患の重症度及び病変部位範囲等に基づく）又は、少なくとも一つの局所療法を 4 週間にわたり実施しても適切に治療されていない若しくは病状をコントロールできていない者
6. 既往歴調査、身体検査、心電図検査、血液生化学検査、血液学的検査、免疫学的検査及び尿検査の結果、治験担責任医師により健康状態が良好と判断される者
7. 以下の臨床検査値の基準を満たす者：
   a. 白血球数 ≥ 3000/mm^3（≥ 3.0×10^9/L）かつ ≤ 14,000/mm^3（< 14×10^9/L）
   b. 血小板数 ≥ 100,000/μL（≥ 100×10^9/L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ［SGOT］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ［SGPT］）≤ 1.5 × 正常値上限（ULN）
   e. 総ビリルビン ≤ 2 mg/dL
   f. ヘモグロビン：女性 ≥ 10 g/dL、男性 ≥ 12 g/dL
8. 妊娠可能な女性被験者では、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び投与終了後少なくとも 28 日間は、次のいずれかの方法により避妊を行わなければならない。
   a. 経口避妊薬、子宮内避妊器具、卵管結紮術、パートナーの精管切除術のいずれか 1 種類による避妊
      又は
   b. 男性コンドームの使用と殺精子剤付きペッサリーの 2 種類の併用による避妊
9. 男性被験者（精管切除術を行った者も含む）は、妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬の投与期間中及び投与終了後少なくとも 28 日間は、コンドームによるバリア型避妊を行うことに同意しなければならない。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 治験責任医師が臨床的に重大と判断した、心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝臓疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患、その他の重大なコントロールされていない疾患の既往がある者
2. スクリーニング前又は割付前に、自殺企図の既往がある、又は過去 3 年以内に入院措置を要した重大な精神疾患の既往がある者
3. 妊娠中又は授乳中の者
4. スクリーニング前 4 週間以内に、抗生物質の経口投与若しくは注射が必要となる細菌感染、又は重大なウイルス感染若しくは真菌感染の既往を有する者。これらの感染症に対する治療はスクリーニングの 4 週以上前までに完了し、治癒していること
5. 活動性結核を有する、又は治療不十分な結核の既往を有する者
6. スクリーニング時の心電図検査で臨床的に問題となる異常が認められる者
7. スクリーニング時の胸部 X 線検査で臨床的に問題となる異常が認められる者
8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往を有する者
9. 先天性又は後天性の免疫不全症（分類不能型免疫不全症 CVID 等）を有する者。
10. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性又は B 型肝炎コア抗体陽性の者。
11. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体陽性の者。
12. 悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者。ただし、以下を除く。
   a. 完治した皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮内癌
   b. 完治した子宮頸部上皮内腫瘍形成又はスクリーニング前 5 年以内に再発のない子宮頸部上皮内癌
13. 本治験に参加することで、被験者を受容できないリスクにさらすことになるような臨床検査異常等の何らかの状態、又は治験データの解釈を困難にするような何らかの状態にある者

14. スクリーニング前 4 週間以内に乾癬の急性増悪を認めた者。乾癬の急性増悪とは、治療介入が必要となるような突発的な乾癬の悪化、若しくは新たに全身性の紅皮症、炎症性の乾癬、又は膿胞性乾癬として診断された場合と定義する。
15. 乾癬に対する治験薬の有効性の評価に影響を及ぼすような何らかの所見が皮膚に認められる者
16. ベースライン来院（投与 0 週）前 2 週間以内に局所療法（外用ステロイド、外用レチノイド、ビタミン D アナログ製剤、タクロリムス、pimecrolimus［国内未承認］、anthralin［国内未承認］、漢方薬等）を受けた者。ただし、「weak（弱い）」に分類される外用ステロイドを治験期間中、併用療法として顔、腋窩部、鼠径部に適用することは可とする。頭皮乾癬を有する被験者ではサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することを可とする。また、有効成分を含まない皮膚の保湿剤については、必要に応じて使用を可とする。これらの局所療法は、来院前 24 時間以内には行わないこと。
17. ベースライン（投与 0 週）前 4 週間以内に乾癬又は PsA の治療のための全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、スルファサラジン、タクロリムス、アザチオプリン、漢方薬等。エトレチナートについては次項参照）を受けた者。PsA の治療のため、一定用量での非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び鎮痛剤の使用は可とする。
18. 妊娠可能な女性の場合はベースライン（投与 0 週）前 2 年以内、男性の場合はベースライン前 6 ヵ月以内、それ以外の場合はベースライン（投与 0 週）前 4 週間以内にエトレチナート療法を受けた者
19. ベースライン（投与 0 週）前 4 週間以内に光線療法（紫外線 B 波［UVB］、ソラレン-長波長紫外線療法［PUVA］）を受けた者
20. ベースライン（投与 0 週）前 12 週間以内にアダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト（乾癬及び PsA 適応は国内未承認）、セルトリズマブ ペゴル（乾癬及び PsA 適応は国内未承認）、アバタセプト（乾癬及び PsA 適応は国内未承認）、ゴリムマブ（乾癬及び PsA 適応は国内未承認）、又はトシリズマブ（乾癬及び PsA 適応は国内未承認）の投与を受けた者
21. ベースライン（投与 0 週）前 24 週間以内にウステキヌマブ、alefacept（国内未承認）又は briakinumab（国内未承認）の投与を受けた者
22. ベースライン（投与 0 週）前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者。当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期がわかっている場合で、その 5 倍の期間が 4 週間より長い場合には、その期間内に治験薬の投与を受けた者
23. 長時間の太陽光曝露、日焼けサロンの利用、その他の紫外線光源の使用がある者

投与期間：

プラセボ対照期では、アプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回又はプラセボを 16 週間投与した。その後の実薬投与期では、アプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回 52 週間投与した（合計 68 週間）。本項では Week 40（又は早期中止）までの解析結果を示す。

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目】

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

【副次評価項目】

- Week 16 に医師による静的全般評価（sPGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）の被験者の割合（sPGA 反応率）
- Week 16 の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
- Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率
- Week 16 に PASI-50 を達成した被験者の割合（PASI-50 反応率）
- Week 16 のそう痒 Visual Analog Scale（VAS）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 の Dermatology Life Quality Index（DLQI）合計スコアのベースラインからの変化量

- Week 16 の Medical Outcome Study Short Form 36-item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコアのベースラインからの変化量

スクリーニング時に CASPAR の基準により PsA と診断された被験者での以下の項目

- Week 16 に modified American College of Rheumatology（ACR）スコアのベースラインから 20%以上の減少（ACR20）を達成した被験者の割合
- Week 16 の PsA の疼痛 VAS のベースラインからの変化量
- Week 16 の身体機能（Health Assessment Questionnaire – Disability Index［HAQ-DI］）のベースラインからの変化量

【探索的評価項目】

- PASI
  - プラセボ対照期の PASI-50 及び PASI-75 を達成するまでの時間
  - 各評価時の PASI-75 反応率
  - 各評価時の PASI-50 反応率
  - 各評価時に PASI-90 を達成した被験者の割合（PASI-90 反応率）
  - 各評価時の PASI スコアのベースラインからの変化率
- 各評価時に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）の被験者の割合
- 各評価時の乾癬病変の BSA（%）のベースラインからの変化率
- DLQI
  - 各評価時に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少した被験者の割合
  - 各評価時に DLQI 合計スコアが 5 点以上減少し、かつ PASI-50 を達成した被験者の割合
  - 各評価時の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
- VAS
  - 各評価時のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時にそう痒 VAS スコアが 10 mm 以上減少した被験者の割合
  - 各評価時の皮膚不快感／疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の被験者による乾癬の疾患活動性の全般評価 VAS スコアのベースラインからの変化量
- 爪乾癬
  - 各評価時の Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）スコアのベースラインからの変化率
  - 各評価時に NAPSI スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
  - 爪乾癬を合併する被験者での爪乾癬数のベースラインからの変化量
- 頭皮乾癬
  - 頭皮乾癬を合併する被験者での、各評価時に Scalp Physician Global Assessment（ScPGA）スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合
  - 頭皮乾癬を合併する被験者での、各評価時に ScPGA スコアが 0、1 又は 2 に改善した被験者の割合
- 掌蹠乾癬
  - 掌蹠乾癬を合併する被験者での、各評価時に Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment（PPPGA）スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合
  - 掌蹠乾癬を合併する被験者での、各評価時に PPPGA スコアが 0、1 又は 2 に改善した被験者の割合
- PsA（スクリーニング時に CASPAR の基準により PsA と診断された被験者）
  - 各評価時に ACR20 を達成した被験者の割合
  - 各評価時の PsA の疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量
  - 各評価時の HAQ-DI のベースラインからの変化量
  - 被験者による PsA の疾患活動性の全般評価（PGA）のベースラインからの変化量
  - 各評価時の Clinical Disease Activity Index（CDAI）の変化量
  - 各評価時の ACR20 の各コンポーネント

【健康関連 QOL の評価項目】

- 各評価時の European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：乾癬（WPAI：PSO）及び SF-36v2（各ドメイン及び身体的側面の QOL サマリー）のスコアの変化量

【薬物動態学的評価項目】

- アプレミラストの全身曝露の薬物動態学的推定
- アプレミラスト曝露量と有効性及び安全性評価項目との関連

【薬力学的評価項目】

- 各投与群での薬力学的バイオマーカーである血漿タンパクのベースラインからの変化量

2. 安全性

安全性の評価項目は以下のとおりであった。

- 有害事象
- 身体検査、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線検査、臨床検査で認められた臨床的に問題となる変動の頻度
- 妊娠検査
- 乾癬の急性増悪又はリバウンド

統計手法：

1. 解析対象集団

mITT 集団は、ランダムに割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。割り付けられた投与群で解析した。

PP 集団は、mITT 集団のうち、ベースライン及び治験薬投与後に 1 回以上 PASI が評価され、かつ治験実施計画書からの違反がないすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団は、ランダムに割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬の投与群で解析した。

Apremilast Subjects as Treated 集団は、アプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。

2. 有効性

主要評価項目及び副次評価項目の主要解析には、mITT 集団を用いた。データの要約は、プラセボ対照期（二重盲検、Week 0～16）の投与群（プラセボ群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群）別に示した。主要及び副次評価項目の統計的比較は、APR 30 BID 群とプラセボ群、APR 20 BID 群とプラセボ群の間で行った。

主要評価項目は両側 χ^2 検定を用いて解析した。正規近似に基づき、PASI-75 反応率の群間差（APR 20 BID 群 − プラセボ群、APR 30 BID 群 − プラセボ群）の両側 95%信頼区間も算出した。

Week 16 の PASI スコアが欠測の場合には、last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。主要解析の感度分析として、Week 16 が欠測であった被験者を無効例とする nonresponder inputation（NRI）を用いた解析を実施した。

有意水準を両側 0.05 に維持するため Hochberg 法を用い、対比較（APR 20 BID 群とプラセボ群、APR 30 BID 群とプラセボ群）を行った。いずれの対比較でも両側 p 値が有意水準 0.05 未満であった場合は、両方の比較で統計学的に有意な差があるとみなし、最初の副次評価項目について両方の比較を有意水準 0.05 で検定した。2 つの対比較のうち一方で両側 p 値が 0.025 未満でもう一方で 0.05 以上であった場合は、p 値が 0.025 未満であった比較のみ統計学的に有意とみなし、最初の副次評価項目については主要評価項目で有意であった対比較を有意水準 0.025 で検定した。いずれの対比較でも p 値が 0.05 以上であった場合は、統計学的に有意とはみなさず、副次評価項目については統計学的な検定を行わないこととした。

すべての副次評価項目について要約統計量を示した。連続変数では、ベースライン及び Week 16 の

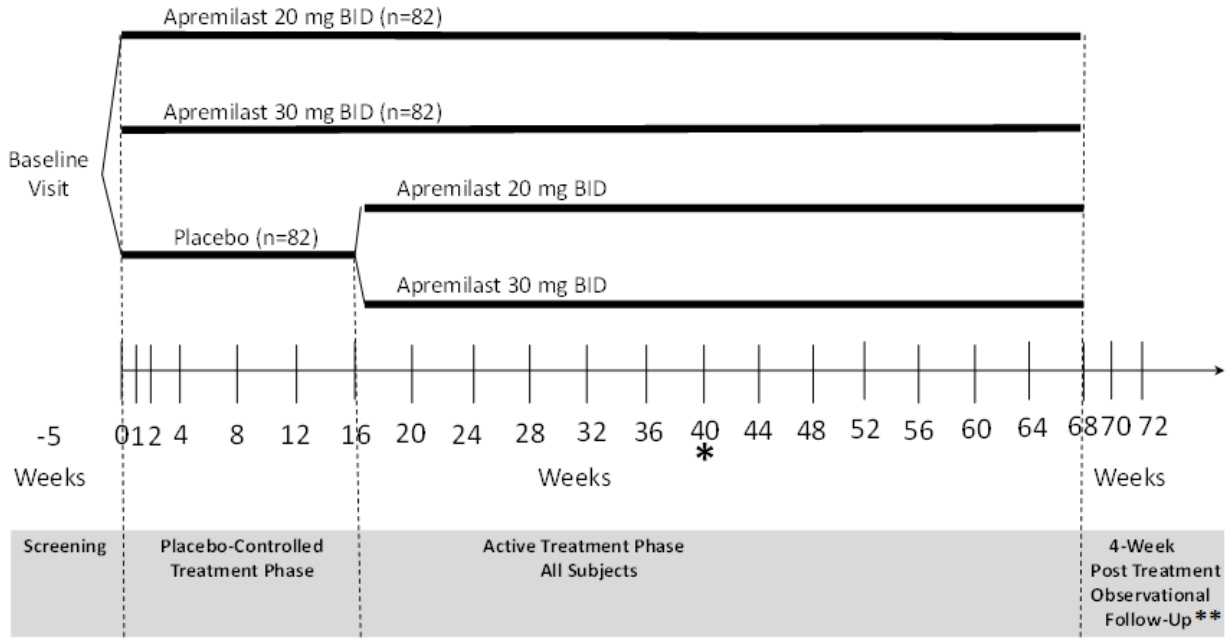
値、並びに Week 16 のベースラインからの変化量について、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を示し、2 値変数では頻度表を用いて要約した。
乾癬関連の副次評価項目では、実薬群（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群）とプラセボ群を比較した。PsA 関連の評価項目（ACR20、PsA の疼痛 VAS スコア及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）では、PsA を有する被験者が少なかったことから統計学的な検定は行わなかった。連続変数の評価項目は、因子として治療、共変量としてベースライン値を含めた共分散分析モデルを用いて評価した（投与群間の傾きの均一性の検定で有意でなかった場合に実施し、有意であった場合はベースライン値を共分散分析モデルに含めなかった）。2 値変数の項目は、主要評価項目で示した両側 χ^2 検定を用いて評価した。
副次評価項目の統計的比較は、全体の有意水準を両側 0.05 に維持するため、階層順に実施した。各項目の比較（APR 20 BID 群とプラセボ群、APR 30 BID 群とプラセボ群）では、主要評価項目及び階層順に当該評価項目より先に比較したすべての副次評価項目で統計学的に有意であった場合に、当該評価項目でも統計学的に有意とみなした。対比較（APR 20 BID 群とプラセボ群、APR 30 BID 群とプラセボ群）の調整には、Hochberg 法を用いた。いずれの対比較でも両側 p 値が有意水準 0.05 未満であった場合は、両方の比較で統計学的に有意な差があるとみなし、次の評価項目について両方の比較を有意水準 0.05 で検定した。2 つの対比較のうち一方で両側 p 値が 0.025 未満でもう一方で両側 p 値が 0.05 以上であった場合は、p 値が 0.025 以下であった比較についてのみ統計学的に有意とみなし、次の副次評価項目については有意であった対比較を有意水準 0.025 で検定した。いずれの対比較でも p 値が 0.05 以上であった場合は統計学的に有意とはみなさず、その後の副次評価項目については統計学的な検定を行わないこととした。

3.　安全性
プラセボ対照期間の解析には安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析には Apremilast Subjects as Treated 集団を用いた。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。有害事象は、プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間でそれぞれの表を示し、器官別大分類（SOC）、基本語、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は、それぞれ要約表及び一覧表を示した。
臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、基準範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示した。
バイタルサイン（体重を含む）は測定時点ごとに要約統計量を示し、規定の範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示した。
プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、治験薬の最終投与後に乾癬の急性増悪、リバウンド、又は PASI スコアがベースラインの 125%超であった被験者の数及び割合を示した。

治験総括報告書作成日：
2016 年 7 月 12 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



BID = twice daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
* Starting at Week 40, all non-responders (< PASI-50) had the option of adding topical therapies and/or phototherapy.
**Every subject was to enter a 4-week posttreatment Observational Follow-up Phase at the time the subject completed or discontinued the trial.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Figure 1

23.2. 試験成績の詳細

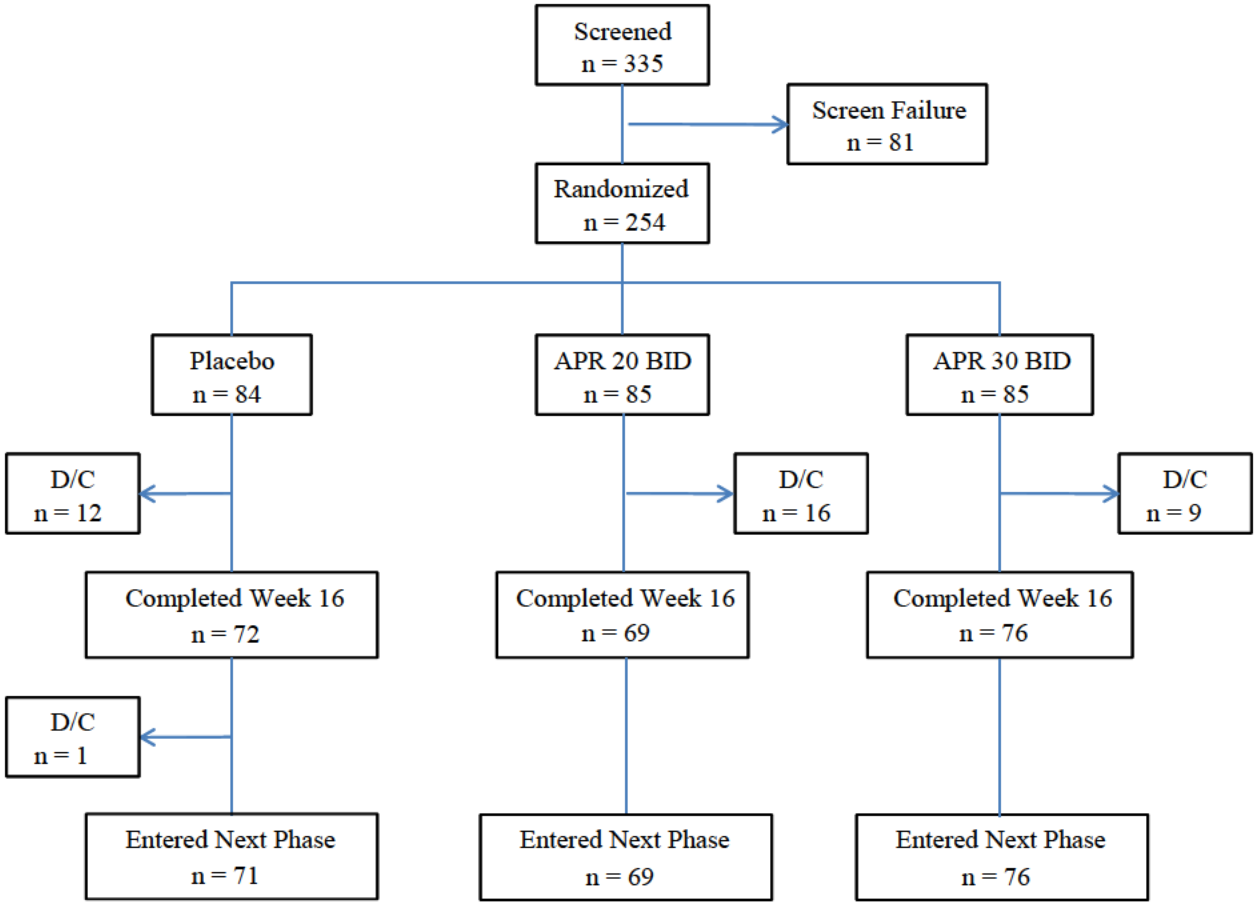
23.2.1. 被験者の内訳

プラセボ対照期の被験者の内訳を Figure 2 及び Table 2 に、実薬投与期の被験者の内訳を Figure 3 及び Table 3 に示す。

スクリーニングされた 335 名のうち 254 名がランダムに割り付けられ、全員が治験薬を投与されて、そのうち、217 名（85.4%）がプラセボ対照期（Week 0～16）を完了した（プラセボ群 85.7%、APR 20 BID 群 81.2%、APR 30 BID 群 89.4%）。プラセボ対照期の中止理由で最も多かったのは有害事象であった（プラセボ群 3.6%、APR 20 BID 群 11.8%、APR 30 BID 群 7.1%）。

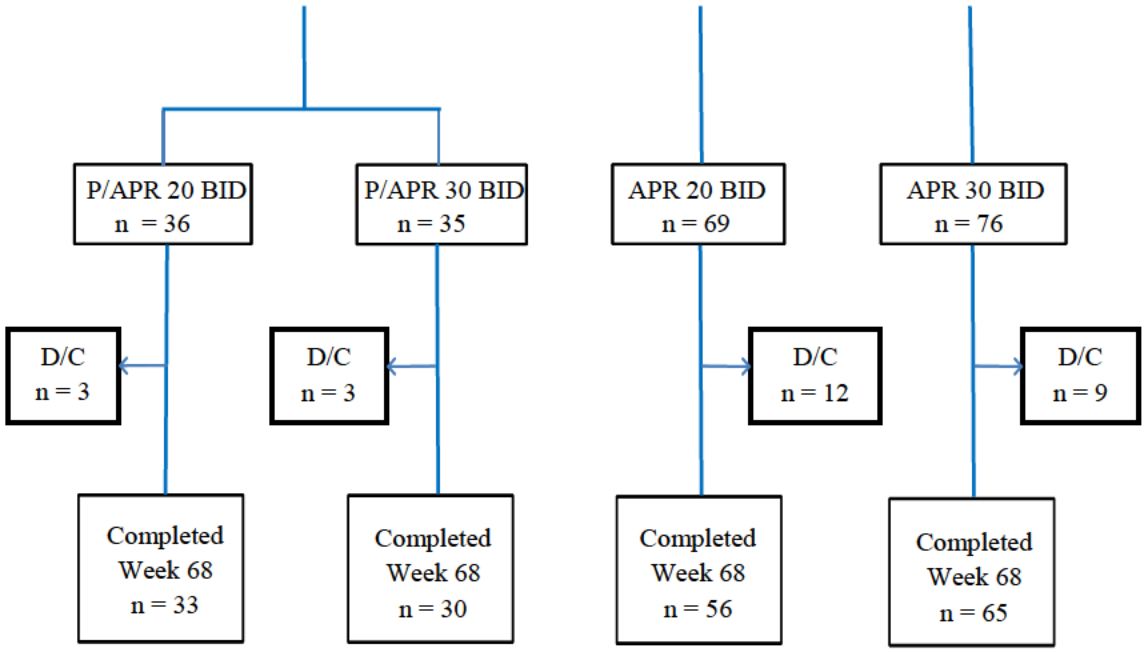
実薬投与期（Week 16～68）には 216 名が移行し、Week 40 の解析時点で 198 名（91.7%）が Week 40 を完了し、184 名（85.2%）が実薬投与期（Week 68）を完了した。実薬投与期の中止理由で最も多かったのは有害事象であった（プラセボ/APR 20 BID 群 8.3%、APR 20 BID/APR 20 BID 群 8.7%、プラセボ/APR 30 BID 群 5.7%、APR 30 BID/APR 30 BID 群 3.9%）。

Figure 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）



APR = apremilast; BID = twice daily; D/C = discontinued.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Figure 2

Figure 3: 被験者の内訳（実薬投与期：Week 16～68）（実薬投与期に移行した被験者）



APR = apremilast; BID = twice daily; D/C = discontinued; P = placebo.
Note: An additional 5 subjects (2 P/APR 30 BID, 1 APR 20 BID, and 2 APR 30 BID) were not counted in either "Completed Week 68" or "D/C" because of the missing principal investigator signature on the treatment disposition case report form due to the death of the principal investigator at Site 124.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Figure 3

Table 2:　被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

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

Table 2:　被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）（つづき）

	Placebo N = 84 n (%)	APR 20 BID N = 85 n (%)	APR 30 BID N = 85 n (%)	Total N = 254 n (%)
Observational Follow-up Phase				
Entered	12 (14.3)	16 (18.8)	9 (10.6)	37 (14.6)
Completed	12 (14.3)	15 (17.6)	9 (10.6)	36 (14.2)

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

Table 3:　被験者の内訳（実薬投与期：Week 16～68）（実薬投与期に移行した被験者）

	Placebo/ APR 20 BID n = 36 n (%)	Placebo/ APR 30 BID n = 35 n (%)	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 69 n (%)	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 76 n (%)	Total N = 216 n (%)
Active Treatment Phase (Weeks 16 to 68)					
Entered[a]	36 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)	76 (100.0)	216 (100.0)
Took at least 1 dose of IP during the phase	36 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)	76 (100.0)	216 (100.0)
Completed Week 40	34 (94.4)	33 (94.3)	61 (88.4)	70 (92.1)	198 (91.7)
Completed Week 68[b]	33 (91.7)	30 (85.7)	56 (81.2)	65 (85.5)	184 (85.2)
Completed and entered next phase[c]	33 (91.7)	30 (85.7)	56 (81.2)	65 (85.5)	184 (85.2)
Completed and did not enter next phase[d]	0	0	0	0	0
Primary reason for treatment discontinuation					
Adverse event	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0
Noncompliance with IP	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Table 3:　被験者の内訳（実薬投与期：Week 16～68）（実薬投与期に移行した被験者）（つづき）

	Placebo/ APR 20 BID n = 36 n (%)	Placebo/ APR 30 BID n = 35 n (%)	APR 20 BID/ APR 20 BID n = 69 n (%)	APR 30 BID/ APR 30 BID n = 76 n (%)	Total N = 216 n (%)
Did not complete Active Treatment Phase[b]	3 (8.3)	3 (8.6)	12 (17.4)	9 (11.8)	27 (12.5)
Primary reason for treatment discontinuation					
Adverse event	3 (8.3)	2 (5.7)	6 (8.7)	3 (3.9)	14 (6.5)
Lack of efficacy	0	0	1 (1.4)	2 (2.6)	3 (1.4)
Noncompliance with IP	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (2.9)	5 (7.2)	4 (5.3)	10 (4.6)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Observational Follow-up Phase[e]					
Entered	36 (100.0)	33 (94.3)	66 (95.7)	74 (97.4)	209 (96.8)
Completed	36 (100.0)	33 (94.3)	64 (92.8)	73 (96.1)	206 (95.4)

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

[a] Includes randomized subjects.

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

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

[d] Includes subjects who discontinued in the Active Treatment Phase during the visit window for Week 68 (68 weeks ± 4 days).

[e] Includes subjects who discontinued the Active Treatment Phase as well as subjects who completed the Active Treatment Phase.

Note: Percentages are based on subjects who entered the Active Treatment Phase. At Week 16, all subjects originally randomized to placebo were re-randomized 1:1 to either APR 20 BID or APR 30 BID. Subjects originally randomized to APR 20 BID or APR 30 BID maintained their assigned apremilast treatment.

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 4

23.2.2. 解析対象集団

プラセボ対照期の解析対象集団を Table 4 に示す。mITT 集団と安全性解析対象集団はいずれも 254 名（プラセボ群 84 名、APR 20 BID 群 85 名、APR 30 BID 群 85 名）であった。

Table 4:　解析対象集団（プラセボ対照期：Week 0～16）（ランダム割付された被験者）

Analysis Population	Placebo N = 84 n (%)	APR 20 BID N = 85 n (%)	APR 30 BID N = 85 n (%)	Total N = 254 n (%)
Modified intent-to-treat population[a]	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Safety population[b]	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Per-protocol population[c]	82 (97.6)	85 (100.0)	85 (100.0)	252 (99.2)

APR = Apremilast; BID = twice daily; IP = investigational product; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PP = per-protocol.

[a] The mITT population consisted of all subjects who were randomized and received at least 1 dose of IP.

[b] The safety population consisted of all subjects who were randomized and received at least 1 dose of IP. Subjects are included in the treatment group corresponding to the IP they actually received.

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

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 8

23.2.3. 被験者背景

mITT 集団でのベースラインの人口統計学的特性を Table 5 に、疾患特性を Table 6 に示す。ベースラインの疾患特性及び病歴は、3 投与群でおおむね同様であった。

被験者はすべて日本人で、約 80%は男性であり、年齢（平均値）は 50.8 歳、体重（平均値）は 69.93 kg、BMI（平均値）は 25.10 kg/m^2 であった。PsA を有していた被験者は 5 名であった。疾患関連では、PASI スコア（平均値）は 21.20 点、乾癬の罹病期間（平均値）は 12.95 年、乾癬病変の BSA（平均値）は 30.3%で、約 42%でベースラインの乾癬が重症（PASI スコアが 20 点超）、64.2%で乾癬病変の BSA が 20%を超えており、約 30%で sPGA スコアが 4（著明）又は 5（重度）であった。また、約 38%は全身療法の治療歴を有しており、既存の全身療法が 32.3%、生物学的製剤が 3.5%であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 11）。

Table 5:　ベースラインの人口統計学的特性（mITT 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)
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)

Table 5: ベースラインの人口統計学的特性（mITT 集団）（つづき）

Demographic Characteristics	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85	Total N = 254
Weight, kg				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	68.51 ± 13.768	71.21 ± 12.905	70.05 ± 12.980	69.93 ± 13.216
Median (min, max)	67.30 (42.8, 109.0)	69.50 (45.5, 102.0)	68.50 (41.4, 104.2)	69.10 (41.4, 109.0)
Weight category (kg), n (%)				
< 50	6 (7.1)	1 (1.2)	4 (4.7)	11 (4.3)
≥ 50 to < 60	20 (23.8)	14 (16.5)	12 (14.1)	46 (18.1)
≥ 60 to < 70	19 (22.6)	29 (34.1)	32 (37.6)	80 (31.5)
≥ 70 to < 85	29 (34.5)	27 (31.8)	27 (31.8)	83 (32.7)
≥ 85 to < 100	8 (9.5)	12 (14.1)	8 (9.4)	28 (11.0)
≥ 100	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	6 (2.4)
BMI, kg/m^2				
n	84	85	85	254
Mean ± SD	24.66 ± 4.733	25.76 ± 4.198	24.86 ± 3.725	25.10 ± 4.247
Median (min, max)	23.95 (16.5, 42.6)	25.30 (19.1, 41.2)	24.80 (16.2, 34.5)	24.55 (16.2, 42.6)
BMI category (kg/m^2), n (%)				
< 18.5	4 (4.8)	0	4 (4.7)	8 (3.1)
≥ 18.5 to < 25	45 (53.6)	41 (48.2)	39 (45.9)	125 (49.2)
≥ 25 to < 30	26 (31.0)	31 (36.5)	35 (41.2)	92 (36.2)
≥ 30 to < 35	6 (7.1)	11 (12.9)	7 (8.2)	24 (9.4)
≥ 35 to < 40	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (1.2)
≥ 40	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.8)
Race, n (%)				
Japanese	84 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	254 (100.0)
Other	0	0	0	0
Alcoholic beverage drinking, n (%)				
Yes	66 (78.6)	62 (72.9)	65 (76.5)	193 (76.0)
No	18 (21.4)	23 (27.1)	20 (23.5)	61 (24.0)
Tobacco use, n (%)				
Never smoked	22 (26.2)	19 (22.4)	24 (28.2)	65 (25.6)
Passive smoker	2 (2.4)	4 (4.7)	3 (3.5)	9 (3.5)
Past smoker	28 (33.3)	30 (35.3)	26 (30.6)	84 (33.1)
Current smoker	32 (38.1)	32 (37.6)	32 (37.6)	96 (37.8)
Smokeless tobacco user	0	0	0	0

APR = Apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation.

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 9

Table 6: ベースラインの疾患特性（mITT 集団）

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

Table 6: ベースラインの疾患特性（mITT 集団）（つづき）

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

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

[a] Psoriatic arthritis activity is defined as having tender or swollen joint count or Health Assessment Questionnaire – Disability Index score assessed at baseline (these assessments were only conducted in subjects meeting the Classification criteria for Psoriatic Arthritis criteria at Screening).
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 10

23.2.4. 有効性の結果

23.2.4.1. プラセボ対照期間（Week 0～16）

23.2.4.1.1. 主要評価項目（Week 16 の PASI-75 反応率）

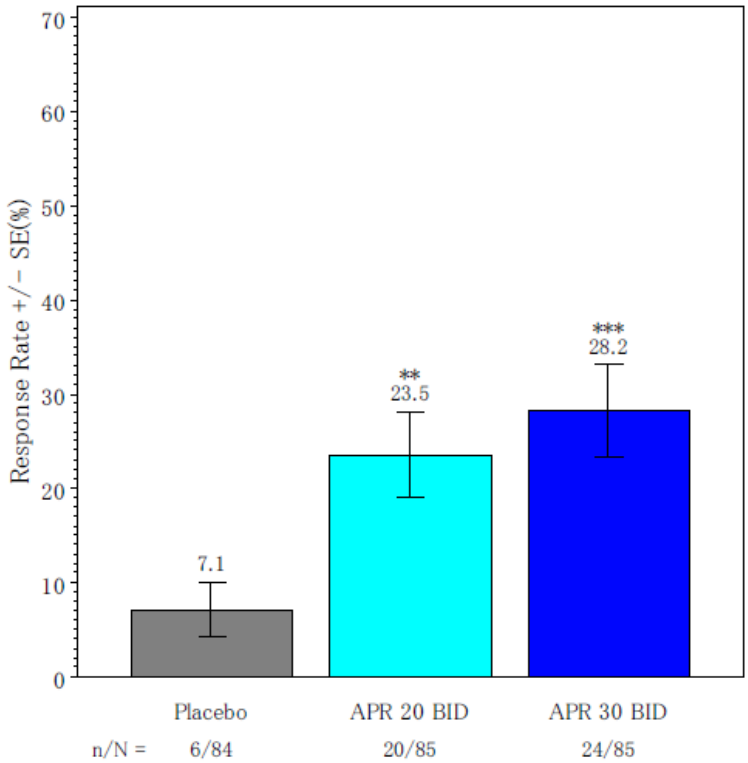
mITT 集団での Week 16 の PASI-75 反応率を Table 7 及び Figure 4 に示す。Week 16 の PASI-75 反応率は APR 20 BID 群（23.5%）及び APR 30 BID 群（28.2%）でプラセボ群（7.1%）より統計学的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0032 及び p = 0.0003）。

Table 7: Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）

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

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

Figure 4: Week 16 の PASI-75 反応率（mITT 集団、LOCF）



APR =apremilast; BID = twice daily; LOCF = last observation carried forward; mITT = modified intent-to-treat; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SE = standard error.
Note: * p ≤ 0.050, ** p ≤ 0.010, *** p ≤ 0.001; all comparisons relative to placebo.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Figure 4

異なる解析対象集団（mITT 及び PP 集団）や種々の欠測値補完方法（LOCF、NRI 等）を用いた複数の感度分析でも主要解析の結果を支持していた。また、人口統計学的特性及び疾患特性（ベースライン時の乾癬の重症度、乾癬に対する全身療法による治療歴の有無等）による部分集団解析でも、APR 30 BID 群ではプラセボ群より一貫して治療効果が良好であり、APR 20 BID 群では治療効果についての部分集団での一貫性が低かった。

23.2.4.1.2. 副次評価項目及び探索的評価項目

23.2.4.1.2.1. 主要な副次評価項目（Week 16 の sPGA 反応率）

mITT 集団での Week 16 の sPGA 反応率を Table 8 に示す。Week 16 の sPGA 反応率は、APR 20 BID 群（23.9%）及び APR 30 BID 群（29.6%）でプラセボ群（8.8%）より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0165、p = 0.0020）、この結果は主要評価項目と同様の複数の感度分析でも支持された。

Table 8: Week 16 の sPGA 反応率（mITT 集団：ベースラインの sPGA スコアが 3［中等度］以上の被験者、LOCF）

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

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

23.2.4.1.2.2. その他の副次評価項目

副次評価項目の検定結果を Table 9 に示す。

Table 9:　副次評価項目の検定結果

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

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

23.2.4.1.2.2.1.　Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの変化率

Week 16 の乾癬病変の BSA のベースラインからの改善（減少率）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ p = 0.0003、p < 0.0001）、用量反応性がみられた。Week 16 の変化率の平均値（中央値）はプラセボ群 8.1%（0.0%）、APR 20 BID 群−22.0%（−22.9%）、APR 30 BID 群−30.6%（−27.8%）であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.3.1）。

23.2.4.1.2.2.2.　Week 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率

Week 16 の PASI スコアのベースラインからの改善（減少率）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ p = 0.0002、p < 0.0001）、用量反応性がみられた。Week 16 の変化率の平均値（中央値）はプラセボ群−3.6%（−10.0%）、APR 20 BID 群−33.2%（−38.0%）、APR 30 BID 群−43.2%（−50.0%）であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.2）。

23.2.4.1.2.2.3.　Week 16 の PASI-50 反応率

Week 16 の PASI-50 反応率は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0057、p < 0.0001）、用量反応性がみられ、プラセボ群で 21.4%、APR 20 BID 群で 41.2%、APR 30 BID 群で 50.6%であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 24 及び Figure 6）。

23.2.4.1.2.2.4.　Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 のそう痒 VAS スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ p = 0.0003、p < 0.0001）、用量反応性がみられた。ベースラインのそう痒 VAS スコアの平均値（中央値）はプラセボ群で 57.1 mm（63.5 mm）、APR 20 BID 群で 49.9 mm（54.0 mm）、APR 30 BID 群で 53.1 mm（54.0 mm）であった。Week 16 の減少量（平均値）は APR 20 BID 群では−5.5 mm、APR 30 BID 群では−17.6 mm で、そう痒の重症度はベースラインからそれぞれ約 11%、約 33%低下した（PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.2.4.1）。

23.2.4.1.2.2.5. Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の DLQI 合計スコアのベースラインからの改善（減少量）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きく（それぞれ $p = 0.0204$、$p < 0.0001$）、用量反応性がみられた。変化量（平均値）はプラセボ群で 1.3 点、APR 20 BID 群で−0.4 点、APR 30 BID 群で−2.2 点であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 26）。

23.2.4.1.2.2.6. Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の SF-36v2 の MCS スコアのベースラインからの改善（増加量）は、プラセボ群より統計学的に有意ではなかったものの、APR 30 BID 群で改善がみられた。APR 20 BID 群では改善がみられなかった。変化量（平均値）は、プラセボ群−1.51、APR 20 BID 群−0.80、APR 30 BID 群 0.27 であった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 27）。

23.2.4.2. 実薬投与期（Week 16～68）

プラセボ対照期にプラセボ群で Week 16 にアプレミラストに再割付された被験者（プラセボ/APR 20 BID 群及びプラセボ/APR 30 BID 群）の Week 68 での PASI-75 反応率（それぞれ、55.6%及び 57.1%）は、Week 16（7.1%）より高かった。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者では、PASI-75 反応率はおおむね継時的に上昇した（APR 20 BID/APR 20 BID 群：23.5% → 32.9%、APR 30 BID/APR 30 BID 群：28.2% →41.2%）（PSOR-011 治験総括報告書 Table 48）。

ベースラインの sPGA スコアが 3 以上の被験者での sPGA 反応率も、プラセボ/APR 20 BID 群及びプラセボ/APR 30 BID 群では Week 68（それぞれ、44.8%及び 59.3%）で Week 16（8.8%）より高かった。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者ではおおむね Week 16 での反応率が Week 68 まで持続していた（APR 20 BID/APR 20 BID 群：23.9% → 39.4%、APR 30 BID/APR 30 BID 群：29.6% → 39.4%）（PSOR-011 治験総括報告書 Table 50）。

23.2.4.3. 乾癬性関節炎の評価項目

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

ベースラインの ACR コンポーネントは、3 名は疾患活動性が低く、1 名は中等度であり（Table 11）、残り 1 名は圧痛関節数及び腫脹関節数のデータがなく疾患活動性を解釈することが困難であった。ベースラインの疼痛 VAS はバラツキが大きく、ベースラインの HAQ-DI スコアでは身体機能障害はほとんど認められなかった。各被験者のベースラインの CDAI スコアは ACR コンポーネントスコアと一致していた。

PsA を有していた 5 名のうち 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群の各 1 名）では ACR20 の評価が可能であり、3 名はベースライン時の圧痛関節数又は腫脹関節数が 0 又はデータがなく（Table 11）、ACR20 を評価できなかった。評価可能な 2 名ではいずれも Week 16 に ACR20 を達成しなかったが（Table 10）、APR 30 BID 群の 1 名では、Week 16 に圧痛関節数及び腫脹関節数とその他の ACR コンポーネントの 5 項目中 2 項目（被験者による疾患活動性の全般評価及び CRP）で 20%を超える改善が認められた（Table 11）。また、当該被験者は、Week 16 に被験者による疼痛 VAS が 8%近く改善し、HAQ-DI スコアは 0 点のままであり、Week 24 及び 52 に ACR20 を達成した。さらに、

Week 68 時点でも圧痛関節数及び CRP の 20%超の改善は維持され、HAQ-DI も 0 を維持していた。また、CDAI スコアに基づく疾患活動性が Week 68 まで低く維持されていた（Table 12 ）。

残り 4 名では、Week 16 に、被験者による疼痛 VAS スコアは 2 名で改善し、HAQ-DI スコアは 1 名で改善して 1 名では 0 点を維持していた（Table 10）。

Table 10: Week 16 の ACR20 並びに被験者による疼痛 VAS スコア及び HAQ-DI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）

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

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

[a] This subject did not have tender or swollen joints assessed at baseline or at Week 16 (Table 11). Consequently, an ACR response cannot be determined.

[b] These subjects had SJC = 0 at baseline (Table 11). Consequently, an ACR20 response (which requires a 20% improvement in both TJC and SJC) cannot be achieved.

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

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

Table 11: Week 16 の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）

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

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

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

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

Table 12:　Week 24 以降の ACR コンポーネントスコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化率（mITT 集団のうちベースライン時に PsA を有する被験者）

Subject	Treatment	Visit	ACR20 Component							CDAI Value/% Change
			TJC Value/ % Change	SJC Value/% Change	HAQ-DI Value/% Change	PGA Value/% Change	EGA Value/% Change	Subject's Assessment of Pain VAS Value/% Change	CRP Level (mg/dL) Value/% Change	
1011012	APR 20 BID	Baseline	7	9	0.625	63	65	59	≥ 0.500	26.8
		Week 24	3/-57.1	9/0.0	0.375/-40.0	58/-7.9	68/4.6	59/0.0	≥ 0.500/0.0	23.6/-11.9
		Week 40	3/-57.1	9/0.0	0.875/40.0	52/-17.5	61/-6.2	52/-11.9	≥ 0.500/0.0	22.3/-16.8
		Week 52	0/-100.0	9/0.0	0.5/-20.0	50/-20.6	48/-26.2	51/-13.6	≥ 0.500/0.0	18.8/-29.9
		ET	0/-100.0	10/11.1	0.5/-20.0	49/-22.2	34/-47.7	51/-13.6	≥ 0.500/0.0	18.3/-31.7
1201004	APR 30 BID	Baseline	4	2	0	28	21	13	≥ 0.500	5.9
		Week 24[a]	**2/-50.0**	**0/-100.0**	**0/--**	**13/-53.6**	**0/-100.0**	**15/15.4**	**0.097/-80.6**	3.3/-44.1
		Week 40	2/-50.0	0/-100.0	0/--	35/25.0	13/-38.1	30/130.8	0.143/-71.4	5.8/-1.7
		Week 52[a]	**1/-75.0**	**0/-100.0**	**0/--**	**9/-67.9**	**4/-81.0**	**14/7.7**	**0.075/-85.0**	1.3/-78.0
		Week 68	3/-25.0	4/100.0	0/--	44/57.1	34/61.9	50/284.6	0.386/-22.8	8.8/49.2
1211004	APR 20 BID	Baseline	--	--	0.625	85	20	80	0.017	--
		Week 24	--	--	0.25/-60.0	80/-5.9	72/260.0	86/7.5	0.022/29.4	--
		Week 40	--	--	0/-100.0	76/-10.6	11/-45.0	73/-8.8	0.032/88.2	--
		Week 52	--	--	0/-100.0	6/-92.9	17/-15.0	15/-81.3	0.009/-47.1	--
		Week 68	--	--	0/-100.0	47/-44.7	20/0.0	56/-30.0	0.013/-23.5	--
1231004	APR 30 BID	Baseline	10	0	0	41	11	48	≥ 0.500	5.2
		ET	12/20.0	0/--	0/--	75/82.9	39/254.5	76/58.3	≥ 0.500/0.0	13.4/157.7
1481003	Placebo	Baseline	11	0	0	51	33	66	0.123	18.4
	APR 20 BID	Week 24	2/-81.8	0/--	0/--	20/-60.8	20/-39.4	33/-50.0	0.107/-13.0	6/-67.4
		Week 40	0/-100.0	0/--	0/--	25/-51.0	0/-100.0	30/-54.5	0.052/-57.7	2.5/-86.4
		Week 52	0/-100.0	0/--	0/--	21/-58.8	0/-100.0	25/-62.1	0.076/-38.2	2.1/-88.6
		Week 68	0/-100.0	0/--	0/--	7/-86.3	0/-100.0	7/-89.4	0.128/4.1	0.7/-96.2

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

[a] Achieved ACR20

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

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

23.2.5. 安全性の結果

23.2.5.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 13（プラセボ対照期間）及び Table 14（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間での治験薬の平均投与期間はプラセボ群 14.47 週、APR 20 BID 群 13.79 週、APR 30 BID 群 14.72 週であった。16 週間以上投与された被験者の割合は、それぞれ 76.2%、64.7%、69.4%であった。

アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの平均投与期間は、APR 20 BID 群（Week 0 に APR 20 BID 群であった被験者又は Week 16 にプラセボ群から APR 20 BID に再割付された被験者）で 50.90 週、APR 30 BID 群（Week 0 に APR 30 BID 群であった被験者又は Week 16 にプラセボ群から APR 30 BID に再割付された被験者）で 55.00 週であった。52 週間以上投与されていた被験者の割合は APR 20 BID 群で約 64%、APR 30 BID 群で約 71%であった。

Table 13: 治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間：Week 0～16）（mITT 集団）

Exposure[a]	**Placebo N = 84**	**APR 20 BID N = 85**	**APR 30 BID N = 85**
Duration, weeks			
Mean	14.47	13.79	14.72
SD	4.054	4.838	3.850
Median	16.00	16.00	16.00
Min, max	1.1, 17.1	0.7, 16.6	1.6, 17.4
Duration category (weeks), n (%)			
< 4	6 (7.1)	8 (9.4)	5 (5.9)
≥ 4 to < 8	3 (3.6)	6 (7.1)	3 (3.5)
≥ 8 to < 12	3 (3.6)	1 (1.2)	0
≥ 12 to < 16	8 (9.5)	15 (17.6)	18 (21.2)
≥ 16	64 (76.2)	55 (64.7)	59 (69.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; max = maximum; min = minimum; mITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation.

[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of investigational product and the date of the last dose of investigational product in the phase, inclusive.

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 63

Table 14: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Exposure[a]	APR 20 BID N = 121	APR 30 BID N = 120
Duration, weeks		
Mean	50.90	55.00
SD	22.173	19.517
Median	52.86	67.14
Min, max	0.7, 69.1	1.6, 69.1
Duration category (weeks), n (%)		
< 4	9 (7.4)	6 (5.0)
≥ 4 to < 13	7 (5.8)	5 (4.2)
≥ 13 to < 26	4 (3.3)	2 (1.7)
≥ 26 to < 39	6 (5.0)	6 (5.0)
≥ 39 to < 52	18 (14.9)	16 (13.3)
≥ 52 to < 68	38 (31.4)	38 (31.7)
≥ 68	39 (32.2)	47 (39.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of apremilast and the date of the last dose of apremilast in the period, inclusive.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 64

23.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 15（プラセボ対照期間）及び Table 16（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間（Week 0～16）の有害事象の発現割合は、実薬群でプラセボ群よりわずかに高く、また APR 20 BID 群で APR 30 BID 群より高く、用量反応性は認められなかった（プラセボ群 41.7%、APR 20 BID 群 57.6%、APR 30 BID 群 51.8%）。高度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象の発現割合も、APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より低く、用量反応性は認められなかった。プラセボ対照期間に死亡はなかった。

アプレミラスト投与期間でも同様の結果であり、有害事象の発現割合は APR 20 BID 群（77.7%）で APR 30 BID 群（74.2%）より高く、100 人年ごとの EAIR はアプレミラストを長く曝露しても増加しなかった。アプレミラスト投与期間に 1 名（APR 20 BID 群）が死亡した。

Table 15: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

Subjects with	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Any TEAE	35 (41.7)	49 (57.6)	44 (51.8)
Any IP-related[a] TEAE	8 (9.5)	18 (21.2)	25 (29.4)
Any severe TEAE	1 (1.2)	4 (4.7)	0
Any serious TEAE	0	4 (4.7)	0
Any serious IP-related[a] TEAE	0	2 (2.4)	0
Any TEAE leading to IP interruption	2 (2.4)	2 (2.4)	0
Any TEAE leading to IP withdrawal	4 (4.8)	10 (11.8)	6 (7.1)
Any TEAE leading to death	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; IP = investigational product; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Investigational-product-related as assessed by the investigator.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 66

Table 16: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Subjects with	Subject Incidence and Exposure-adjusted Incidence n (%) [EAIR/100 SY]		
	APR 20 BID N = 121 SY = 118.0	APR 30 BID N = 120 SY = 126.5	APR Total N = 241 SY = 244.5
Any TEAE	94 (77.7) [182.4]	89 (74.2) [154.2]	183 (75.9) [167.5]
Any IP-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 IP-related[a] TEAE	5 (4.1) [4.2]	0	5 (2.1) [2.0]
Any TEAE leading to IP interruption	6 (5.0) [5.2]	2 (1.7) [1.6]	8 (3.3) [3.3]
Any TEAE leading to IP withdrawal	19 (15.7) [16.1]	10 (8.3) [7.9]	29 (12.0) [11.9]
Any TEAE leading to death	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IP = investigational product; SY = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Investigational-product-related as assessed by the investigator.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable category. 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. The EAIR/100 subject-years is defined as 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：PSOR-011 治験総括報告書 Table 67

23.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 17（プラセボ対照期間）及び Table 18（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間（Week 0～16）に発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 8.3%、APR 20 BID 群 11.8%、APR 30 BID 群 11.8%、以下同順）、下痢（1.2%、8.2%、9.4%）及び腹部不快感（1.2%、1.2%、7.1%）であった。このうち、腹部不快感では実薬投与及びその用量に応じて発現割合が高くなり、鼻咽頭炎及び下痢では実薬投与で高くなったが用量反応性はみられなかった。これらの事象はすべて軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。下痢は投与開始 1 週目で以降より多く発現する傾向があり、14 日以内に消失した。腹部不快感は投与開始 4 週間以内に多く発現する傾向があり、鼻咽頭炎はプラセボ対照期間全体をとおして発現した。また、プラセボ対照期間に発現した有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度の有害事象の発現割合はプラセボ群 1.2%、APR 20 BID 群 4.7%で、APR 30 BID 群では発現しなかった。

アプレミラスト投与期間ではプラセボ対照期間と同様の傾向が認められ、インフルエンザを除き、発現割合が高かった有害事象はプラセボ対照期間と同様であった。アプレミラストを長く曝露しても新たな発現パターンは認められず、発現割合が高かった有害事象の 100 人年ごとの EAIR が曝露の増加に伴って増加するエビデンスは認められなかった。アプレミラスト投与期間に発現した有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群 9.9%、APR 30 BID 群 1.7%であった。発現時期別にみると、多く発現した胃腸障害の発現割合は、APR 20 BID 群で 1 週間以内 8.3%、1～8 週 6.7%、APR 30 BID 群で 1 週間以内 7.5%、1～8 週 5.0%であり 8 週間以内の発現が多かった。

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Subjects with any TEAE	35 (41.7)	201.2	49 (57.6)	340.1	44 (51.8)	290.2	93 (54.7)	314.5
感染症および寄生虫症	13 (15.5)	61.9	15 (17.6)	75.7	17 (20.0)	82.5	32 (18.8)	79.2
鼻咽頭炎	7 (8.3)	31.5	10 (11.8)	49.0	10 (11.8)	45.4	20 (11.8)	47.1
毛包炎	3 (3.6)	13.3	0	0	2 (2.4)	8.4	2 (1.2)	4.3
蜂巣炎	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
麦粒腫	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
爪真菌症	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.1
扁桃炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
インフルエンザ	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
細菌性関節炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
細菌性結膜炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
膀胱炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
憩室炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
爪囲炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
咽頭炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
せつ	2 (2.4)	8.7	0	0	0	0	0	0
細菌感染	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
感染性表皮嚢胞	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
皮膚乳頭腫	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
リンパ球減少症	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
免疫系障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
代謝および栄養障害	2 (2.4)	8.7	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
痛風	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
高尿酸血症	2 (2.4)	8.7	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	4 (4.7)	18.1	3 (3.5)	12.6	7 (4.1)	15.3
不眠症	0	0	4 (4.7)	18.1	2 (2.4)	8.4	6 (3.5)	13.1
不安障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
神経系障害	3 (3.6)	13.3	4 (4.7)	17.9	2 (2.4)	8.4	6 (3.5)	13.0
頭痛	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.4	3 (1.8)	6.5
浮動性めまい	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
緊張性頭痛	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.4	0	0	1 (0.6)	2.2
脳出血	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
記憶障害	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
神経痛	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
感覚鈍麻	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
脊椎炎性脊髄症	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
失神	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
眼充血	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
耳介仮性嚢胞	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	3 (3.5)	13.6	0	0	3 (1.8)	6.5
冠動脈狭窄	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
期外収縮	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
左室肥大	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
血管障害	4 (4.8)	17.6	2 (2.4)	9.0	1 (1.2)	4.2	3 (1.8)	6.5
高血圧	3 (3.6)	13.0	2 (2.4)	9.0	1 (1.2)	4.2	3 (1.8)	6.5
ほてり	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
咳嗽	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (9.5)	36.0	15 (17.6)	75.0	17 (20.0)	84.3	32 (18.8)	79.7
下痢	1 (1.2)	4.3	7 (8.2)	33.4	8 (9.4)	36.1	15 (8.8)	34.8
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
悪心	3 (3.6)	13.1	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.5	3 (1.8)	6.5
腹部膨満	1 (1.2)	4.3	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3
上腹部痛	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
口内炎	0	0	1 (1.2)	4.4	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
歯周病	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
腹痛	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
便秘	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
胃炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
胃酸過多	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
歯周炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
逆流性食道炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
嘔吐	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.5	3 (1.8)	6.6
肝機能異常	0	0	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3
胆石症	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
皮膚および皮下組織障害	6 (7.1)	26.6	9 (10.6)	41.6	7 (8.2)	29.7	16 (9.4)	35.4
乾癬	2 (2.4)	8.6	3 (3.5)	13.4	4 (4.7)	16.7	7 (4.1)	15.1
蕁麻疹	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
湿疹	2 (2.4)	8.7	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
脱毛症	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
紅色汗疹	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
過角化	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
発疹	0	0	1 (1.2)	4.4	0	0	1 (0.6)	2.2
発汗障害	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.8)	17.7	6 (7.1)	27.7	6 (7.1)	26.1	12 (7.1)	26.9
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
関節痛	1 (1.2)	4.3	0	0	2 (2.4)	8.4	2 (1.2)	4.3
背部痛	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
四肢痛	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
関節炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
椎間板突出	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
筋骨格硬直	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
変形性関節症	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
弾発指	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
リウマチ性多発筋痛	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
腎および尿路障害	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
尿管結石	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
水腎症	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.4	3 (1.8)	6.5
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
月経困難症	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
前立腺腫大	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
硬化性胼胝腫	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.8)	17.7	3 (3.5)	13.5	2 (2.4)	8.5	5 (2.9)	11.0
倦怠感	2 (2.4)	8.7	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
末梢性浮腫	2 (2.4)	8.7	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
発熱	1 (1.2)	4.3	2 (2.4)	9.0	0	0	2 (1.2)	4.3
臨床検査	2 (2.4)	8.7	5 (5.9)	23.2	2 (2.4)	8.5	7 (4.1)	15.6
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.4
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 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
血中コレステロール減少	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
血中フィブリノゲン増加	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Table 17: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4)	8.7	2 (2.4)	9.1	3 (3.5)	12.7	5 (2.9)	10.9
節足動物咬傷	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
背部損傷	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
上顆炎	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
関節捻挫	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
肉離れ	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
交通事故	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
顔面損傷	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
裂傷	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
損傷	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR)/100 subject-years is defined as 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (Version 14.0). The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID and placebo groups, if applicable).

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Subjects with any TEAE	94 (77.7)	182.4	89 (74.2)	154.2	183 (75.9)	167.5
感染症および寄生虫症	46 (38.0)	52.7	50 (41.7)	55.8	96 (39.8)	54.3
鼻咽頭炎	28 (23.1)	28.7	35 (29.2)	34.7	63 (26.1)	31.7
毛包炎	3 (2.5)	2.6	5 (4.2)	4.1	8 (3.3)	3.3
足部白癬	1 (0.8)	0.9	5 (4.2)	4.0	6 (2.5)	2.5
インフルエンザ	6 (5.0)	5.2	3 (2.5)	2.4	9 (3.7)	3.7
胃腸炎	2 (1.7)	1.7	3 (2.5)	2.4	5 (2.1)	2.1
爪真菌症	0	0	3 (2.5)	2.4	3 (1.2)	1.2
副鼻腔炎	2 (1.7)	1.7	2 (1.7)	1.6	4 (1.7)	1.7
蜂巣炎	1 (0.8)	0.8	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
帯状疱疹	1 (0.8)	0.8	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
せつ	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
扁桃炎	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
気管支炎	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.7
咽頭炎	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
麦粒腫	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
外耳炎	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
肺炎	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
歯槽骨炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
伝染性軟属腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
歯髄炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
顔面白癬	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
白癬感染	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
ウイルス感染	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
細菌感染	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
体部白癬	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
膿疱性ざ瘡	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
細菌性関節炎	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
細菌性結膜炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
膀胱炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
憩室炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
単純ヘルペス	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
爪囲炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
尿路感染	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (5.0)	5.2	4 (3.3)	3.2	10 (4.1)	4.2
皮膚乳頭腫	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
脂漏性角化症	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
甲状腺新生物	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
結腸癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
転移性結腸癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
転移性肺癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
血液およびリンパ系障害	4 (3.3)	3.4	2 (1.7)	1.6	6 (2.5)	2.5
好酸球増加症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
白血球増加症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
貧血	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
リンパ節症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
リンパ球減少症	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
脾臓梗塞	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
免疫系障害	1 (0.8)	0.8	4 (3.3)	3.2	5 (2.1)	2.1
節足動物刺傷アレルギー	0	0	3 (2.5)	2.4	3 (1.2)	1.2
季節性アレルギー	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
内分泌障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
バセドウ病	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
代謝および栄養障害	7 (5.8)	6.1	3 (2.5)	2.4	10 (4.1)	4.2
痛風	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.7
高脂血症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
高尿酸血症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
2 型糖尿病	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
糖尿病	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
精神障害	4 (3.3)	3.4	4 (3.3)	3.2	8 (3.3)	3.3
不眠症	4 (3.3)	3.4	3 (2.5)	2.4	7 (2.9)	2.9
不安障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
神経系障害	10 (8.3)	8.8	9 (7.5)	7.4	19 (7.9)	8.0
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
認知症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
小発作てんかん	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
失神寸前の状態	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
片頭痛	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
脳出血	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
浮動性めまい	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
記憶障害	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
神経痛	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
対麻痺	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
昏迷	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
血管性頭痛	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
眼障害	4 (3.3)	3.4	4 (3.3)	3.2	8 (3.3)	3.3
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
眼瞼炎	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
白内障	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
結膜出血	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
結膜炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
耳および迷路障害	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.6
耳管狭窄	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
回転性めまい	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
耳不快感	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
心臓障害	5 (4.1)	4.3	1 (0.8)	0.8	6 (2.5)	2.5
うっ血性心不全	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
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
冠動脈狭窄	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
期外収縮	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
左室肥大	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
血管障害	5 (4.1)	4.4	2 (1.7)	1.6	7 (2.9)	2.9
高血圧	4 (3.3)	3.5	2 (1.7)	1.6	6 (2.5)	2.5
血栓性静脈炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.0)	5.2	7 (5.8)	5.8	13 (5.4)	5.5
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0.9	3 (2.5)	2.4	4 (1.7)	1.7
喘息	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
咳嗽	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
鼻閉	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
喀血	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
気胸	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
胃腸障害	29 (24.0)	29.7	32 (26.7)	31.6	61 (25.3)	30.7
下痢	10 (8.3)	9.1	12 (10.0)	10.2	22 (9.1)	9.7
腹部不快感	3 (2.5)	2.6	8 (6.7)	6.8	11 (4.6)	4.7
悪心	3 (2.5)	2.6	3 (2.5)	2.4	6 (2.5)	2.5

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
歯周炎	1 (0.8)	0.9	3 (2.5)	2.4	4 (1.7)	1.7
腹部膨満	0	0	3 (2.5)	2.4	3 (1.2)	1.2
便秘	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
結腸ポリープ	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
逆流性食道炎	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.6
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
口内炎	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
歯痛	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
消化不良	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
歯肉炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
痔核	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
鼡径ヘルニア	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
歯周病	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
胃潰瘍	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
胃炎	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
齲歯	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
十二指腸炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
胃酸過多	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
肝胆道系障害	7 (5.8)	6.0	2 (1.7)	1.6	9 (3.7)	3.7
肝機能異常	3 (2.5)	2.5	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
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
胆管嚢胞	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
過形成性胆嚢症	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
肝障害	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
皮膚および皮下組織障害	25 (20.7)	22.9	31 (25.8)	28.4	56 (23.2)	25.6
乾癬	5 (4.1)	4.2	5 (4.2)	4.0	10 (4.1)	4.1
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
蕁麻疹	2 (1.7)	1.7	4 (3.3)	3.3	6 (2.5)	2.5
皮膚嚢腫	2 (1.7)	1.7	2 (1.7)	1.6	4 (1.7)	1.6
過角化	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
皮膚炎	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
ざ瘡	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
発汗障害	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
皮膚乾燥	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
線状苔癬	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
脂肪織炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
慢性蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
紅色汗疹	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
脱毛症	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
皮脂欠乏症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
薬疹	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
爪甲離床症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
そう痒症	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
発疹	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
ひび・あかぎれ	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
皮膚亀裂	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	18 (14.9)	17.0	19 (15.8)	16.6	37 (15.4)	16.8
背部痛	4 (3.3)	3.4	5 (4.2)	4.0	9 (3.7)	3.8
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
関節痛	5 (4.1)	4.4	2 (1.7)	1.6	7 (2.9)	2.9
椎間板突出	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
関節周囲炎	2 (1.7)	1.7	2 (1.7)	1.6	4 (1.7)	1.7
頚部痛	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
関節炎	3 (2.5)	2.6	1 (0.8)	0.8	4 (1.7)	1.7
外骨腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
筋痙縮	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
乾癬性関節症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
関節リウマチ	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
変形性関節症	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
筋骨格硬直	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
脊椎すべり症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
腱鞘炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
弾発指	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
腎および尿路障害	3 (2.5)	2.6	2 (1.7)	1.6	5 (2.1)	2.1
尿路結石	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
血尿	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
尿管結石	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
水腎症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
腎嚢胞	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
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
月経困難症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
閉経期症状	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
前立腺腫大	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
硬化性胼胝腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.3)	3.4	3 (2.5)	2.4	7 (2.9)	2.9
倦怠感	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
末梢性浮腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
口渇	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
発熱	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
臨床検査	12 (9.9)	10.8	8 (6.7)	6.7	20 (8.3)	8.7
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
白血球数増加	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
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
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
ヘリコバクター検査陽性	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
眼圧上昇	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
体重増加	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
血中尿酸増加	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
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
血中コレステロール減少	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
心電図異常	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
脂質異常	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
尿中ケトン体陽性	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
体重減少	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
傷害、中毒および処置合併症	14 (11.6)	12.6	11 (9.2)	9.1	25 (10.4)	10.8
節足動物咬傷	3 (2.5)	2.6	4 (3.3)	3.2	7 (2.9)	2.9
挫傷	5 (4.1)	4.3	2 (1.7)	1.6	7 (2.9)	2.9
交通事故	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
事故	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
肉離れ	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
背部損傷	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
上顆炎	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
関節捻挫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
靭帯断裂	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
四肢圧挫損傷	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
四肢損傷	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4

Table 18: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
肋骨骨折	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
転倒	3 (2.5)	2.6	0	0	3 (1.2)	1.2
裂傷	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
家庭内事故	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
凍瘡	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
擦過傷	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
顔面損傷	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
熱傷	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
創傷	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term. Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR)/100 subject-years is defined as 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (Version 14.0). The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID and placebo groups, if applicable).

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.2

23.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 19（プラセボ対照期間）及び Table 20（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間では、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合はプラセボ群 9.5%、APR 20 BID 群 21.2%、APR 30 BID 群 29.4%であり、発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）事象は下痢（プラセボ群 1.2%、APR 20 BID 群 4.7%、APR 30 BID 群 8.2%、以下同順）及び腹部不快感（0%、0%、7.1%）であった。

アプレミラスト投与期間では、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全体で 29.5%であり、発現割合が高かった（5%以上）有害事象は下痢（APR 20 BID 群 4.1%、APR 30 BID 群 9.2%、以下同順）及び腹部不快感（1.7%、5.8%）であった。

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Subjects with any drug-related TEAE	8 (9.5)	37.2	18 (21.2)	93.6	25 (29.4)	135.5	43 (25.3)	114.1
感染症および寄生虫症	3 (3.6)	13.3	1 (1.2)	4.5	4 (4.7)	17.0	5 (2.9)	10.9
鼻咽頭炎	0	0	0	0	3 (3.5)	12.7	3 (1.8)	6.5
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
細菌性関節炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
毛包炎	2 (2.4)	8.8	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
感染性表皮嚢胞	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
リンパ球減少症	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
精神障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
不安障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
神経系障害	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
脳出血	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
浮動性めまい	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
失神	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血管障害	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
胃腸障害	2 (2.4)	8.8	10 (11.8)	49.2	15 (17.6)	73.2	25 (14.7)	61.2
下痢	1 (1.2)	4.3	4 (4.7)	18.8	7 (8.2)	31.2	11 (6.5)	25.2
腹部不快感	0	0	0	0	6 (7.1)	26.9	6 (3.5)	13.4
悪心	1 (1.2)	4.3	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3
腹部膨満	0	0	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3
上腹部痛	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.3
胃炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
胃酸過多	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
歯周炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
逆流性食道炎	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
腹痛	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3
肝機能異常	0	0	0	0	2 (2.4)	8.5	2 (1.2)	4.3
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6)	13.0	3 (3.5)	13.4	2 (2.4)	8.3	5 (2.9)	10.8
乾癬	1 (1.2)	4.3	2 (2.4)	8.9	2 (2.4)	8.3	4 (2.4)	8.6
湿疹	1 (1.2)	4.3	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
発汗障害	1 (1.2)	4.3	0	0	0	0	0	0

Table 19: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N = 84, Subj-yrs = 23.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 22.5)		30 mg BID (N = 85, Subj-yrs = 24.0)		Total (N = 170, Subj-yrs = 46.4)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4)	8.8	1 (1.2)	4.5	2 (2.4)	8.5	3 (1.8)	6.6
倦怠感	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
末梢性浮腫	1 (1.2)	4.3	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
発熱	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
臨床検査	0	0	3 (3.5)	13.8	1 (1.2)	4.2	4 (2.4)	8.8
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.2)	4.5	1 (1.2)	4.2	2 (1.2)	4.4
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (1.2)	4.2	1 (0.6)	2.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2
血中コレステロール減少	0	0	1 (1.2)	4.5	0	0	1 (0.6)	2.2

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term. Relationship to investigational product is based on the investigator's causality judgment. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR)/100 subject-years is defined as 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (Version 14.0). The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID and placebo groups, if applicable).

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N = 121, Subj-yrs = 118.0)		30 mg BID (N = 120, Subj-yrs = 126.5)		Total (N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Subjects with any drug-related TEAE	34 (28.1)	34.9	37 (30.8)	39.4	71 (29.5)	37.1
感染症および寄生虫症	10 (8.3)	8.8	11 (9.2)	9.2	21 (8.7)	9.0
鼻咽頭炎	3 (2.5)	2.6	5 (4.2)	4.1	8 (3.3)	3.3
毛包炎	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
気管支炎	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
肺炎	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
副鼻腔炎	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
インフルエンザ	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
伝染性軟属腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
顔面白癬	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
白癬感染	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
体部白癬	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
単純ヘルペス	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
帯状疱疹	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.7)	1.7	1 (0.8)	0.8	3 (1.2)	1.2
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
結腸癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
転移性結腸癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
転移性肺癌	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID		30 mg BID		Total	
	(N = 121, Subj-yrs = 118.0)		(N = 120, Subj-yrs = 126.5)		(N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血液およびリンパ系障害	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
リンパ節症	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
リンパ球減少症	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
内分泌障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
バセドウ病	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
高尿酸血症	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
精神障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
不安障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
神経系障害	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
頭痛	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
脳出血	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
眼障害	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
眼瞼炎	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
心臓障害	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

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID		30 mg BID		Total	
	(N = 121, Subj-yrs = 118.0)		(N = 120, Subj-yrs = 126.5)		(N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.7)	1.6	2 (0.8)	0.8
鼻閉	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
胃腸障害	17 (14.0)	16.2	22 (18.3)	20.5	39 (16.2)	18.4
下痢	5 (4.1)	4.5	11 (9.2)	9.3	16 (6.6)	6.9
腹部不快感	2 (1.7)	1.7	7 (5.8)	5.9	9 (3.7)	3.8
腹部膨満	0	0	3 (2.5)	2.4	3 (1.2)	1.2
悪心	2 (1.7)	1.7	2 (1.7)	1.6	4 (1.7)	1.7
上腹部痛	1 (0.8)	0.8	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
腹痛	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
便秘	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
消化不良	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
胃潰瘍	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)	1.7	0	0	2 (0.8)	0.8
胃炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
胃酸過多	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
歯周炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
逆流性食道炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
肝胆道系障害	2 (1.7)	1.7	2 (1.7)	1.6	4 (1.7)	1.6
肝機能異常	1 (0.8)	0.8	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
肝障害	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID		30 mg BID		Total	
	(N = 121, Subj-yrs = 118.0)		(N = 120, Subj-yrs = 126.5)		(N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
皮膚および皮下組織障害	4 (3.3)	3.4	6 (5.0)	4.8	10 (4.1)	4.1
乾癬	2 (1.7)	1.7	3 (2.5)	2.4	5 (2.1)	2.0
ざ瘡	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
発汗障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
皮膚嚢腫	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
湿疹	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
背部痛	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
四肢痛	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
腱鞘炎	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0.9	2 (1.7)	1.6	3 (1.2)	1.2
倦怠感	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
末梢性浮腫	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
発熱	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4

Table 20: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID		30 mg BID		Total	
	(N = 121, Subj-yrs = 118.0)		(N = 120, Subj-yrs = 126.5)		(N = 241, Subj-yrs = 244.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
臨床検査	4 (3.3)	3.5	2 (1.7)	1.6	6 (2.5)	2.5
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0.9	1 (0.8)	0.8	2 (0.8)	0.8
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.8)	0.8	1 (0.4)	0.4
ヘリコバクター検査陽性	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
血中コレステロール減少	1 (0.8)	0.8	0	0	1 (0.4)	0.4
心電図異常	1 (0.8)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.4

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event. SOC/PT = System organ class/Preferred term. Includes all apremilast-exposure data for the apremilast group. Relationship to investigational product is based on the investigator's causality judgment. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Exposure-adjusted incidence rate (EAIR)/100 subject-years is defined as 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (Version 14.0). The SOCs are presented in standard international order and PTs within SOCs are presented in descending order of subject incidence of the 30 mg BID (then the 20 mg BID groups, if applicable).

Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.2

23.2.5.5. 死亡

プラセボ対照期間に死亡は認められず、アプレミラスト投与期間では 1 名が死亡した。本被験者は APR 20 BID 群の 52 歳の男性で、34 年の喫煙歴があった。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 に転移性肺癌により死亡した。本事象のため治験薬の投与を中止しており、アプレミラストの最終投与は Day 197 であった。喫煙歴が肺癌の原因である可能性があると考えられた。死亡の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

23.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 21（プラセボ対照期間）及び Table 22（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間では、APR 30 BID 群及びプラセボ群に重篤な有害事象は発現せず、APR 20 BID 群での発現割合は 4.7%（4/85 名）で、2 名以上に発現した SOC はなく、2 名以上に発現した事象もなかった。

アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められた。重篤な有害事象は APR 20 BID 群では 11 名に発現し、2 名以上に発現した SOC は「感染症および寄生虫症」（細菌性関節炎 1 名、肺炎 1 名）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（結腸癌及び転移性結腸癌 1 名、転移性肺癌 1 名）、「心臓障害」（うっ血性心不全 1 名、冠動脈狭窄 1 名）、並びに「肝胆道系障害」（胆石症及び胆管結石 1 名、胆石症 1 名）であった。重篤な有害事象が多かった APR 20 BID 群では、100 人年ごとの EAIR でみるとアプレミラストを長く曝露することによる重篤な有害事象の発現増加の傾向はみられなかった。APR 30 BID 群では、プラセボ対照期間に重篤な有害事象は発現せず、アプレミラスト投与期間に 2 名に発現した（Table 22）。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

Table 21: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～16）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Number (%) of Subjects		
	Placebo N = 84	APR 20 BID N = 85	APR 30 BID N = 85
Any serious TEAE	0	4 (4.7)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1.2)	0
細菌性関節炎	0	1 (1.2)	0
神経系障害	0	1 (1.2)	0
脳出血	0	1 (1.2)	0
心臓障害	0	1 (1.2)	0
冠動脈狭窄	0	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (1.2)	0
胆石症	0	1 (1.2)	0

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 14.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR 30 BID, APR 20 BID, and placebo treatment groups, if applicable.
Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
Source：PSOR-011 治験総括報告書 Table 80

Table 22: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Subject Incidence and Exposure-adjusted Incidence n (%) [EAIR/100 SY]		
	APR 20 BID N = 121 SY = 118.0	APR 30 BID N = 120 SY = 126.5	APR Total N = 241 SY = 244.5
Any serious TEAE	11 (9.1) [9.6]	2 (1.7) [1.6]	13 (5.4) [5.4]
感染症および寄生虫症	2 (1.7) [1.7]	0	2 (0.8) [0.8]
細菌性関節炎	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
肺炎	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.7) [1.7]	0	2 (0.8) [0.8]
結腸癌 [b]	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
転移性結腸癌 [b]	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
転移性肺癌	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
代謝および栄養障害	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
糖尿病	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
神経系障害	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
脳出血	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
心臓障害	2 (1.7) [1.7]	0	2 (0.8) [0.8]
うっ血性心不全	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
冠動脈狭窄	1 (0.8) [0.9]	0	1 (0.4) [0.4]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
気胸	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
胃腸障害	0	1 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]
歯周炎	0	1 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]
肝胆道系障害	2 (1.7) [1.7]	0	2 (0.8) [0.8]
胆石症	2 (1.7) [1.7]	0	2 (0.8) [0.8]
胆管結石	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
椎間板突出	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
腎および尿路障害	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
腎梗塞	1 (0.8) [0.8]	0	1 (0.4) [0.4]
臨床検査	0	1 (0.8) [0.8]	1 (0.4) [0.4]
眼圧上昇	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 Version 14.0 and are sorted in descending order of subject incidence of the APR 30 BID and APR 20 BID treatment groups, if applicable.

[b] The serious TEAEs of colon cancer and colon cancer metastatic were reported by the same subject.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than after 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE. 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. The EAIR/100 subject-years is defined as 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：PSOR-011 治験総括報告書 Table 81

23.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、乾癬を除くと APR 30 BID 群とプラセボ群で同程度であり、APR 20 BID 群で APR 30 BID 群より高かった。乾癬以外ではいずれかの群で 2 名以上に発現した事象はなかった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 82）。

アプレミラスト投与期間でもプラセボ対照期間と同様の傾向が認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、APR 20 BID 群（15.7%［19/121 名］）で APR 30 BID 群（8.3%［10/120 名］）より高かった。100 人年ごとの EAIR でみると、アプレミラストを長く曝露しても発現は増加しなかった（PSOR-011 治験総括報告書 Table 83）。

23.2.5.8. 乾癬の急性増悪及びリバウンド

有害事象として報告された急性増悪及びリバウンドの発現割合は、アプレミラストを投与された被験者では概して試験期間をとおしてプラセボ対照期間のプラセボ群と同程度であった。

23.2.5.9. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、胃腸関連事象、悪性腫瘍、感染関連事象、心臓関連事象及び精神関連事象であった。これらの事象の安全性解析の結果、既知のアプレミラストの安全性プロファイルと比べて新たな知見は認められなかった。

胃腸関連事象は、プラセボ対照期間での発現割合はアプレミラストの用量増加に伴い上昇し、アプレミラスト投与期間での発現割合は両投与群で同程度で、アプレミラストの曝露が長くなっても、明らかな用量反応性は認められなかった。

悪性腫瘍は、プラセボ対照期間には認められず、アプレミラスト投与期間に固形悪性腫瘍（転移性肺癌、結腸癌及び転移性結腸癌）が APR 20 BID 群の 2 名に 3 件発現した。

感染関連事象については、プラセボ対照期間に重篤な日和見感染は発現しなかったが、感染関連事象はプラセボ対照期間に最も多く発現した有害事象であった。結核及び結核の再活性化は試験期間中に認められず、重篤な感染関連事象はプラセボ対照期間に細菌性関節炎が 1 名（APR 20 BID 群）に、アプレミラスト投与期間に新たに肺炎が 1 名（APR 20 BID 群）に発現した。アプレミラスト投与期間では、最も発現割合が高かった感染関連事象は鼻咽頭炎（26.1%）であったが、鼻咽頭炎のいずれも重度ではなかった。

心臓関連事象は少なく、プラセボ対照期間では APR 20 BID 群の 3 名に発現し、うち 1 件（冠動脈狭窄）は重篤であった。アプレミラスト投与期間には、新たに 4 件（心房粗動、うっ血性心不全 2 件、心房細動）発現し、そのうち、うっ血性心不全 1 件は重篤であった。

精神関連事象としては、プラセボ対照期間にうつ病や自殺はみられず、精神関連事象の発現は少なく、いずれも軽度又は中等度であった。不安障害が APR 30 BID 群の 1 名に発現し、治験薬の投与を中止した。アプレミラスト投与期間にうつ病や自殺は発現せず、プラセボ対照期間と同様の傾向であった。

100 人年ごとの EAIR でみると、アプレミラストを長く曝露しても胃腸関連事象、感染関連事象、心臓関連事象、精神関連事象の発現は増加しなかった。

23.2.5.10.　臨床検査

試験期間中、血液学的及び血液生化学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められず、臨床検査値異常のほとんどは短期的な変動であり、ほとんどが休薬や投与中止に至るものではなく、定

期的に臨床検査値を観察する必要のあるものでもなかった。また、Hy's Law に合致する肝機能の異常は認められなかった。

23.2.5.11. バイタルサイン

試験期間中、バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

プラセボ対照期終了時の体重の変動は、いずれの投与群でもほとんどの被験者がベースラインから ± 5%以内であった。体重が 10%超減少した被験者は 3 群それぞれ 1 名で、20%超減少した被験者はいなかった。体重が 5%超減少した被験者の多くは、ベースラインの BMI が 25～35 kg/m^2 で、体重減少が認められた被験者で明らかな臨床的影響は認められなかった。ベースラインの BMI が 18.5 kg/m^2 未満であった 8 名中 7 名では、曝露期間にかかわらず変動の範囲はベースラインの 0%～5%に維持されていた。APR 30 BID 群の 1 名で体重がベースラインから 5%超減少したが、当該被験者は試験を完了し、明らかな臨床的影響は認められなかった。アプレミラスト投与期間では、体重が 5%超 10%以下減少した被験者は APR 20 BID 群 12 名（9.9%）、APR 30 BID 群 14 名（11.7%）、10%超減少した被験者は APR 20 BID 群 2 名（1.7%）、APR 30 BID 群 3 名（2.5%）で、20%超減少した被験者はいずれの群でも認められなかった。体重が 10%超減少した被験者の多くはベースラインの BMI が 25～35 kg/m^2 であった。

23.2.5.12. 心電図

試験期間中、心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

23.3. 全体の結論

アプレミラスト 20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与により、臨床的評価項目及び患者報告アウトカムの指標で、プラセボ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。アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与では一貫性して、プラセボより速やかで持続的な効果がみられたが、20 mg の 1 日 2 回投与では効果の頑健性が 30 mg の 1 日 2 回投与よりも低かった。また、いずれの用量でも安全性プロファイルは許容できるものであり、新たな安全性に関する知見は認められず、先行の臨床試験と同様の安全性プロファイルを示した。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なかった。

24. 第 2 相試験【CC-10004-PSA-001】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.7】（参考資料）

24.1. 試験の概要

活動性乾癬性関節炎患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSA-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-PSA-001】の概要

治験の標題： A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two dose regimens of CC-10004 in subjects with active psoriatic arthritis	
治験実施施設（実施国）： 38 施設（カナダ、ベルギー、ドイツ、オランダ及び英国）	
治験期間： 開始日：2007 年 3 月 5 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2009 年 5 月 9 日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 ・ 活動性乾癬性関節炎の患者にアプレミラストを 2 つの用法（7 日間の用量漸増後、20 mg を 1 日 2 回［1 日投与量 40 mg］又は 40 mg を 1 日 1 回、経口投与）で 84 日間投与したときの有効性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 ・ 活動性乾癬性関節炎の患者にアプレミラストの 20 mg を 1 日 2 回又は 40 mg を 1 日 1 回で経口投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボを対照として評価する。 ・ 活動性乾癬性関節炎の患者にアプレミラストの 20 mg を 1 日 2 回又は 40 mg を 1 日 1 回で経口投与したときの生活の質（QOL）に対する効果を、プラセボを対照として評価する。 ・ 活動性乾癬性関節炎の患者にアプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回又は 40 mg を 1 日 1 回で経口投与したときの薬物動態と薬力学活性又は臨床転帰との関係（薬物動態／薬力学）を評価する。	
治験方法： 本試験は、活動性乾癬性関節炎の患者にアプレミラストを 2 つの用法で投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。登録直前の少なくとも 6 ヵ月間、乾癬性関節炎に罹患していた患者を適格とし、アプレミラスト 40 mg の 1 日 1 回投与（40 mg QD 群）又は 20 mg の 1 日 2 回投与（20 mg BID 群）若しくはプラセボ群のいずれかに 1：1：1 で割り付け、84 日間投与した（治療期）。アプレミラスト群では Day 1～3 は 10 mg の 1 日 1 回投与、Day 4～7 は 20 mg の 1 日 1 回投与、Day 8～84 は 40 mg 1 日 1 回投与又は 20 mg 1 日 2 回と漸増投与した。 治験実施計画書改訂版 1（英国改訂版 3）の後、治療期を治療成功で完了した被験者は、84 日間（12 週間）の継続投与期に移行可能とした。治療期に 40 mg QD 群又は 20 mg BID 群であった被験者は同じ用法で投与を継続し、治療期にプラセボ群であった被験者はアプレミラスト 40 mg の 1 日 1 回投与（P-40 mg QD 群）又は 20 mg の 1 日 2 回投与（P-20 mg BID 群）のいずれかに 1：1 で再割付された。いずれかの期で試験を早期離脱した被験者、治療期を完了したが継続投与期に移行しなかった被験者、又は継続投与期を完了した被験者には、4 週間の観察追跡期に移行するように依頼した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：約 204 名 解析時：204 名	

診断及び主な組入れ基準：

【選択基準】

以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性。
3. 6 ヵ月以上、対称性又は非対称性の末梢関節障害を含む、乾癬性関節炎（Moll & Wright の診断基準）と診断されている者。
4. スクリーニング時及びベースライン時に、活動性（腫脹関節数 3 以上かつ圧痛関節数 3 以上と定義）の乾癬性関節炎を有する者。
5. リウマトイド因子が陰性（抗体価 30 IU/mL 以下）の者。
6. メトトレキサートを使用している場合、168 日間（24 週間）以上メトトレキサートを使用しており、スクリーニング前の少なくとも 56 日間及び試験期間中は用量を変更していない者。
7. 経口副腎皮質ホルモンを使用している場合、スクリーニング前の少なくとも 28 日間及び試験期間中は、用量を prednisone 10 mg/日相当以下とし変更していない者。
8. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）治療を受けている場合、スクリーニング前の少なくとも 14 日間及び試験期間中は用量を変更していない者。
9. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. ヘモグロビン：≥ 9 g/dL
   b. ヘマトクリット：≥ 27%
   c. 白血球数 ≥ 3000 /mm^3（≥ 3.0×10^9 /L）かつ < 20,000 /mm^3（< 20×10^9 /L）
   d. 好中球数 ≥ 1500 /mm^3（≥ 1.5×10^9 /L）
   e. 血小板数 ≥ 100,000 /mm^3（≥ 100×10^9 /L）
   f. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   g. 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
   h. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST［血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ：SGOT］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT［血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ：SGPT］）≤ 1.5 × 正常値上限（ULN）
10. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
11. 妊娠可能な女性では、スクリーニング時（Visit 1）に尿による妊娠検査の結果が陰性である者。性的に活動的である妊娠可能な女性の場合、治験薬の投与期間中は、次の適切な避妊法のうち 2 つを使用することに同意した者：経口、注射又は埋め込み型のホルモン避妊薬、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きバリア避妊法、パートナーの精管切除術。妊娠可能な女性被験者の場合、治験薬の投与期間中は 28 日ごとに妊娠検査を実施することに同意した者。
12. 男性被験者（精管切除術を行った者も含む）の場合、妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う際には、治験薬の投与期間中及び最終終了後少なくとも 84 日間はバリア避妊法（ラテックス製のコンドーム）を使用することに同意した者。

【除外基準】

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。

1. 臨床的に重大な、心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患、又はその他の重大な疾患の既往がある者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか、又は本試験のデータ解釈に影響を及ぼすと考えられる状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. 妊娠中又は授乳中の女性。
4. スクリーニング前 3 年以内に Mycobacterium tuberculosis（亜種も含む）の活動性感染の既往がある者。感染が組入れの 3 年より前で治療が奏効した場合は組入れを可とする。
5. 治療不十分な M. tuberculosis の不顕性感染の既往を有する者（精製ツベルクリン皮膚検査又は in vitro での検査［T-SPOT®.TB、QuantiFERON Gold®］で陽性）。
6. スクリーニング時の胸部 X 線検査で臨床的に重大な異常が認められる者。

7. 乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬を有する者。
8. 過去 5 年以内に人工関節で感染が認められた者。
9. 割付前 28 日以内に、乾癬又は乾癬性関節炎に対する全身療法（スルファサラジン、レフルノミド、chloroquine、ヒドロキシクロロキン、金製剤、ペニシラミン、非経口副腎皮質ホルモン［関節内投与等］、シクロスポリン、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン、フマル酸エステル等）を受けた者。メトトレキサート、副腎皮質ホルモン（prednisone 10 mg/日相当以下）及び NSAIDs は使用可とする。
10. 割付前 14 日以内に、乾癬治療のための局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、ビタミン A 又はビタミン D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus、anthralin 等）を受けた者。ただし、乾癬治療のための基礎療法（「mild」又は「moderate」に分類される副腎皮質ホルモンを、製造業者が提示する使用方法に従って、手掌、顔面、頭皮、腋窩部、足底及び鼠径部に局所投与）は、来院前 24 時間以内を除き実施可とする。また、医薬品以外の皮膚保湿剤（例：Eucerin®）及びコールタールシャンプーの使用も可とする。
11. 割付前 28 日以内に光線療法（紫外線 A 波、ナローバンド紫外線 B 波、ソラレン- 長波長紫外線療法等）を受けた者。
12. 割付前 56 日以内にエタネルセプトの投与を受けた者。
13. 割付前 84 日以内にアダリムマブ、efalizumab 又はインフリキシマブの投与を受けた者。
14. 割付前 168 日（24 週）以内に alefacept の投与を受けた者。
15. 割付前 28 日以内に副腎皮質ホルモンの関節内投与を受けた者。
16. 他の治験薬を割付前 28 日以内又は当該薬剤の半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（28 日間より長い場合）に投与された者。
17. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な異常が認められた者。
18. ヒト免疫不全ウイルス感染、B 型肝炎ウイルス感染、C 型肝炎ウイルス感染のハイリスク因子又は既往を有する者。
19. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する者（完治した皮膚の基底細胞癌又は 2 個以下の完治した皮膚の扁平上皮癌は除く）。
20. 乾癬に対する治験薬の効果の評価を妨げるような皮膚所見がスクリーニング時に認められる者。

投与期間：

スクリーニング期：最長 35 日間
治療期：最長 12 週（84 日）間
継続投与期：最長 12 週（84 日）間
観察追跡期：最長 4 週間

評価項目：

1.　有効性

【主要評価項目】

主要評価項目は Week 12 の modified American College of Rheumatology（ACR）スコアのベースラインから 20%以上の減少（ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）であった。

【副次評価項目】

副次評価項目は以下のとおりであった。

・modified ACR スコアのベースラインから 50%以上の減少（ACR50）を達成した被験者の割合（ACR50 反応率）及び 70%以上の減少（ACR70）を達成した被験者の割合（ACR70 反応率）
・Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC）
・腱付着部炎
・指炎
・28-joint Disease Activity Score using CRP as acute phase reactant（DAS28［CRP］）
・Psoriasis Area and Severity Index（PASI）

2.　安全性
・有害事象
・身体所見（身長［Visit 1 のみ］、体重［Visit 1 及び Visit 9 のみ］、皮膚、鼻腔、眼、耳、呼吸器系、心血管系、消化管系、神経系、リンパ系、筋骨格系等）
・バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温等）
・臨床検査：血液生化学的検査、血液学的検査（白血球絶対数、赤血球沈降速度及びフィブリノゲン等）、尿検査、C-反応性タンパク［CRP］、抗核抗体、血清中抗好中球細胞質抗体、血清中免疫グロブリン（免疫グロブリン A［IgA］、免疫グロブリン M［IgM］、免疫グロブリン G［IgG］）の定量及びリンパ球サブセット（CD3+、CD4+、CD8+［フローサイトメトリー］）
・12 誘導心電図（外部心臓専門医による中央判定）
・急性増悪（乾癬又は乾癬性関節炎の突発的な悪化、あるいは乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬と新たに診断された場合と定義）の評価
・病状の悪化を評価するため、レトロスペクティブ解析により、試験期間中に PASI-125（PASI スコアがベースラインから 25%以上悪化と定義）に達した被験者の割合を算出した。

3.　その他
Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue、Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）、Dermatology Life Quality Index（DLQI）

4.　薬力学
適格な被験者から採取した滑膜生検、皮膚生検及び血液を薬力学解析用検体とした。

統計手法：
1.　解析対象集団
安全性解析対象集団は、ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
Intent-to-treat（ITT）集団は、ランダム割付されてベースラインに ACR コンポーネントが 1 項目以上評価されたすべての被験者と定義した。特記しない限り有効性の解析は ITT 集団を対象として実施した。
Per-Protocol（PP）集団は、ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与され、ACR がベースラインと投与開始後に 1 回以上評価され、重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者と定義した。

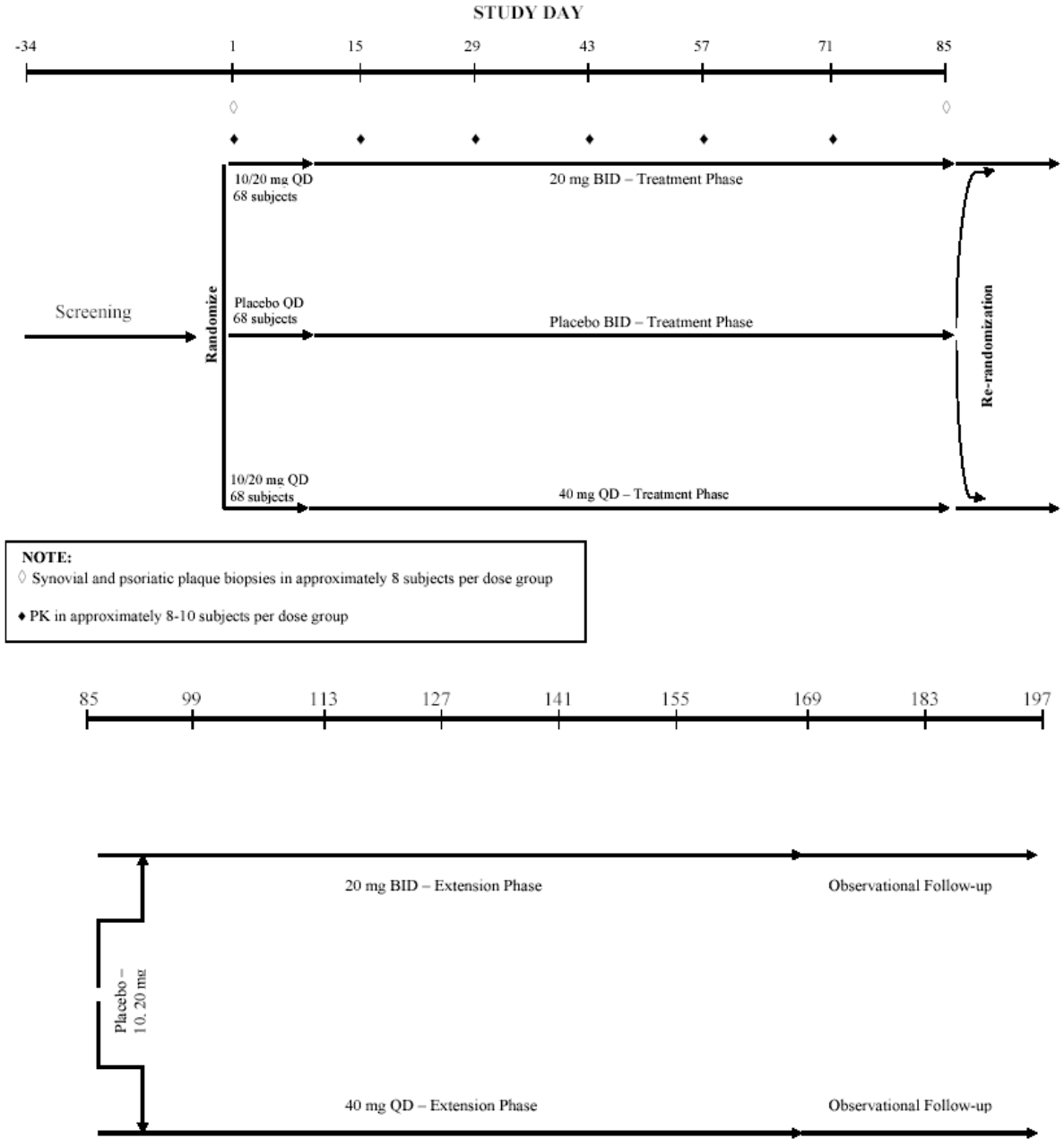
2.　有効性
有効性の主要評価項目は ACR20 であった。医師及び被験者による疾患活動性の全般評価ではシフトテーブルを作成した。また、Kaplan-Meier 法で、初めて臨床的に意義のある反応（ACR20、50、70、90 又は PASI-50、-75、-90、-100）を達成するまでの時間を算出した。
カテゴリー変数では、メトトレキサートの使用で調整をする Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて各投与群をプラセボ群と比較した。連続変数では、因子として治療を、共変量としてベースライン値を含め、メトトレキサートの使用についてブロック化した共分散分析により各投与群をプラセボ群と比較した。必要に応じて、均一性を評価するため治験実施施設別に結果を示した。

3.　安全性
有害事象は MedDRA Version 10.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI CTCAE］Version 3.0）及び治験薬との関連性別に要約した。
臨床検査値、バイタルサイン及び体重は、測定時点ごとに要約統計量（平均値、中央値、最頻値［臨床検査値のみ］、標準偏差、最小値及び最大値）を示した。また、基準範囲に基づいて低値、範囲内及び高値を示した被験者数を治療前後のシフトテーブルで示し、臨床的に意義があると考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。

治験総括報告書作成日：
2010 年 9 月 2 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



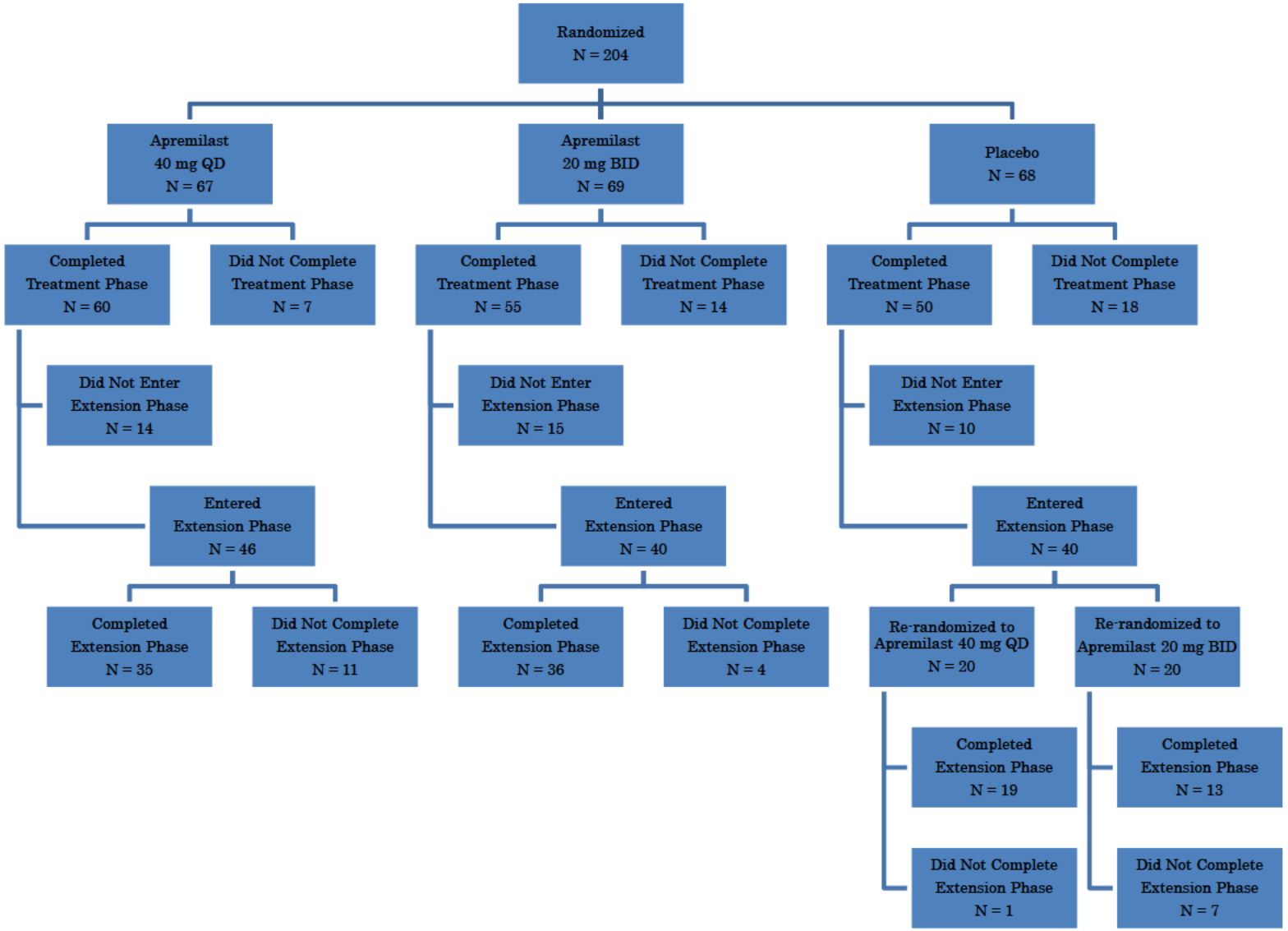
Source：PSA-001 治験総括報告書 Figure 1、Figure 2

24.2. 試験成績の詳細

24.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に、試験中止理由を Table 2（治療期）及び Table 3（継続投与期）に示す。204 名が治療期に組み入れられて 165 名（80.9%）が投与を完了し、39 名（19.1%）が試験を中止した。主な中止理由で多かったのは有害事象及び悪化・効果不十分であった。治療期の投与を完了した 165 名のうち 126 名が継続投与期に移行し、103 名が完了した。

Figure 2: 被験者の内訳（治療期及び継続投与期）



Source：PSA-001 治験総括報告書 Figure 5

Table 2:　試験中止理由（治療期）（ITT 集団）

Primary Reason for Discontinuation	Apremilast 40 mg QD N = 67 n (%)	Apremilast 20 mg BID N = 69 n (%)	Placebo N = 68 n (%)	Total N = 204 n (%)
Grade 2 or greater AE	3 (4.5)	4 (5.8)	2 (2.9)	9 (4.4)
AEs not included in NCI terminology	1 (1.5)	2 (2.9)	0	3 (1.5)
Intolerability of the study medication	2 (3.0)	0	0	2 (1.0)
Flare of psoriasis	0	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (1.5)
Flare of psoriatic arthritis	0	3 (4.3)	3 (4.4)	6 (2.9)
Worsening or not responding to study medication	0	2 (2.9)	7 (10.3)	9 (4.4)
Withdrew consent	0	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (1.5)
Lost to follow-up	0	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.0)
Other[a]	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (1.0)

[a] Other includes one 40 mg QD subject discontinued for non-compliance and one placebo subject who no longer wanted to continue in the study.

Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 5

Table 3:　試験中止理由（継続投与期）（ITT 集団）

Primary Reason for Discontinuation	Apremilast 40 mg QD N = 46 n (%)	Apremilast 20 mg BID N = 40 n (%)	Apremilast P-40 mg QD N = 20 n (%)	Apremilast P-20 mg BID N = 20 n (%)	Total N = 126 n (%)
Grade 2 or greater AE	2 (4.3)	2 (5.0)	0	2 (10.0)	6 (4.8)
Flare of psoriatic arthritis	1 (2.2)	0	0	1 (5.0)	2 (1.6)
Worsening or not responding to study medication	3 (6.5)	1 (2.5)	0	2 (10.0)	6 (4.8)
Withdrew consent	2 (4.3)	0	0	0	2 (1.6)
Lost to follow-up	1 (2.2)	1 (2.5)	0	1 (5.0)	3 (2.4)
Other[a]	2 (4.3)	0	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (3.2)

Note: The P-40 mg QD and P-20 mg BID groups represent those on placebo during the Treatment Phase who were later randomized to apremilast either 40 mg QD or 20 mg BID in the Extension Phase.

[a] Other includes four subjects: two 40 mg QD subjects discontinued for: one for antibiotic treatment for infectious gastritis and the other subject wanted to stop study drug. The P-40 mg QD subject was discontinued for non-compliance, while the P-20 mg BID subject no longer wanted to continue.

Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 6

24.2.2.　解析対象集団

安全性解析対象集団及び ITT 集団には、ランダム割付されたすべての被験者（治療期 204 名、継続投与期 126 名）が採用された。PP 集団には、治療期に 188 名、継続投与期に 119 名が採用された。

24.2.3.　被験者背景

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性を Table 4 に、疾患特性を Table 5 に示す。

被験者のほとんどは白人で、年齢は 30 歳以上 65 歳未満、非喫煙者であった。人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であったが、20 mg BID 群では他の 2 群より男性及び年齢が 65 歳以上の被験者が多く、肥満が少なかった。

乾癬性関節炎の罹病期間は 5.3 年（中央値）で、乾癬性関節炎の型は多くの被験者で対称性多関節炎又は非対称性少関節炎であった。被験者のほとんどは軽症又は中等症の乾癬に罹患しており、乾

癖の罹病期間は 13.3 年（中央値）であった。圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は投与群間で同様であり、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の既往歴がある被験者はいなかった。

Table 4: ベースラインの人口統計学的特性（治療期）（安全性解析対象集団）

	Apremilast		Placebo	Total
	40 mg QD N = 67 n (%)	20 mg BID N = 69 n (%)	N = 68 n (%)	N = 204 n (%)
Age (years)				
Mean ± SD	49.9 ± 11.17	50.9 ± 12.58	51.1 ± 10.80	50.6 ± 11.50
Median	52.0	50.0	51.0	51.5
Min, Max	22.0, 68.0	22.0, 74.0	21.0, 81.0	21.0, 81.0
Age Category, n (%)				
18 to < 30 years	3 (4.5)	2 (2.9)	2 (2.9)	7 (3.4)
30 to < 65 years	59 (88.1)	53 (76.8)	61 (89.7)	173 (84.8)
≥ 65 years	5 (7.5)	14 (20.3)	5 (7.4)	24 (11.8)
Sex, n (%)				
Male	32 (47.8)	43 (62.3)	32 (47.1)	107 (52.5)
Female	35 (52.2)	26 (37.7)	36 (52.9)	97 (47.5)
Race, n (%)				
White	62 (92.5)	67 (97.1)	68 (100.0)	197 (96.6)
Black	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
Hispanic	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
Asian/Pacific Islander	2 (3.0)	1 (1.4)	0	3 (1.5)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Other	1 (1.5)	1 (1.4)	0	2 (1.0)
Height (inches)				
Mean ± SD	66.8 ± 4.13	67.7 ± 3.86	66.8 ± 3.92	67.1 ± 3.97
Median	66.9	67.5	66.5	66.9
Min, Max	59.6, 76.8	58.7, 77.8	58.3, 75.6	58.3, 77.8
Weight (lb)				
Mean ± SD	195.7 ± 44.23	184.4 ± 33.68	200.5 ± 39.22	193.5 ± 39.62
Median	189.2	179.3	198.0	189.2
Min, Max	110.9, 343.2	128.5, 277.2	114.8, 312.4	110.9, 343.2
BMI Category[a], n (%)				
Underweight (<18.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
Normal – Overweight (18.5 – 29.9)	32 (47.8)	49 (71.0)	27 (39.7)	108 (52.9)
Obese (30 – 34.9)	19 (28.4)	15 (21.7)	23 (33.8)	57 (27.9)
Morbidly Obese (≥35)	15 (22.4)	5 (7.2)	18 (26.5)	38 (18.6)
Smoker, n (%)				
Yes	13 (19.4)	14 (20.3)	15 (22.1)	42 (20.6)
No	54 (80.6)	55 (79.7)	53 (77.9)	162 (79.4)

[a] BMI = Body Mass Index = (weight/(height*weight))*703.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 8

Table 5:　ベースラインの疾患特性（治療期）（安全性解析対象集団）

	Apremilast		Placebo	Total
	40 mg QD N = 67 n (%)	20 mg BID N = 69 n (%)	N = 68 n (%)	N = 204 n (%)
PsA Disease Category, n (%)				
Asymmetrical Oligoarthritis	26 (38.8)	21 (30.4)	20 (29.4)	67 (32.8)
Predominant Spondylitis	4 (6.0)	3 (4.3)	2 (2.9)	9 (4.4)
Symmetric Polyarthritis	32 (47.8)	36 (52.2)	39 (57.4)	107 (52.5)
Arthritis Mutilans	2 (3.0)	0	5 (7.4)	7 (3.4)
Predominant DIP Involvement	2 (3.0)	9 (13.0)	2 (2.9)	13 (6.4)
PsA History (years)[a]				
Mean ± SD	7.6 ± 8.73	8.4 ± 9.77	7.3 ± 6.74	7.8 ± 8.48
Median	4.7	4.8	6.4	5.3
Min, Max	0.0, 42.3	0.0, 43.3	0.0, 38.7	0.0, 43.3
Joint Counts – Pain/Tender Score				
Mean ± SD	23.2 ± 17.63	20.6 ± 15.90	21.3 ± 15.55	21.7 ± 16.33
Median	18.0	17.0	16.0	17.5
Min, Max	3.0, 69.0	3.0, 78.0	3.0, 72.0	3.0, 78.0
Joint Counts – Swelling Score				
Mean ± SD	8.4 ± 4.94	10.6 ± 9.88	9.5 ±9.68	9.5 ±8.51
Median	7.0	8.0	6.5	7.0
Min, Max	1.0, 23.0	3.0, 60.0	3.0, 68.0	1.0, 68.0
Psoriasis Severity, n (%)				
None	2 (3.0)	7 (10.1)	12 (17.6)	21 (10.3)
Mild	41 (61.2)	47 (68.1)	40 (58.8)	128 (62.7)
Moderate	20 (29.9)	15 (21.7)	11 (16.2)	46 (22.5)
Severe	4 (6.0)	0	5 (7.4)	9 (4.4)
Psoriasis History (years)[a]				
Mean ± SD	18.3 ± 13.62	15.5 ± 11.66	15.8 ± 13.22	16.5 ± 12.85
Median	18.3	12.6	11.7	13.3
Min, Max	0.2, 50.0	0.0, 49.4	0.0, 51.5	0.0, 51.5
Methotrexate Use, n (%)				
Yes	30 (44.8)	30 (43.5)	29 (42.6)	89 (43.6)
No	37 (55.2)	39 (56.5)	39 (57.4)	115 (56.4)

[a] January was used for a missing month and 01 was used for a missing day to calculate the years of history.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 9

24.2.4.　有効性の結果

24.2.4.1.　主要評価項目（Week 12 の ACR20 反応率）

ITT 集団で Week 12（last observation carried forward［LOCF］）の ACR20 反応率を Table 6 に、継続投与期に移行した被験者で Week 24（LOCF）の ACR20 反応率を Table 7 に示す。

主要評価項目である Week 12（LOCF）の ACR20 反応率は、アプレミラスト 40 mg QD 群（35.8%）及び 20 mg BID 群（43.5%）でプラセボ群（11.8%）より有意に高かった（それぞれ $p = 0.002$ 及び $p < 0.001$）。

Week 24（LOCF）の ACR20 反応率はいずれの群でも 40%以上であり、最初にプラセボ群でアプレミラストに再割付された被験者と、治療期及び継続投与期の両試験期をとおしてアプレミラストが投与された被験者で同様であった。

Table 6:　Week 12（LOCF）の ACR20 反応率（治療期）（ITT 集団）

	Apremilast		
	40 mg QD N = 67	**20 mg BID N = 69**	**Placebo N = 68**
Achieved ACR 20 (n[%])	24 (35.8)	30 (43.5)	8 (11.8)
Odds Ratio versus Placebo (95% CI)	4.190 (1.72, 10.20)	5.770 (2.40, 13.88)	
Two-sided p-value versus Placebo[a]	0.002	< 0.001	

[a] P-value calculated from a 2-sided continuity corrected chi-square test. A p-value < 0.025 (2-sided) is considered statistically significant, after adjusting for two treatment comparisons using the Bonferroni procedure.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 15

Table 7:　Week 24（LOCF）の ACR20 反応率（継続投与期）（継続投与期に登録された被験者）

	Apremilast			
	40 mg QD N = 46 n (%)	**20 mg BID N = 40 n (%)**	**P-40 mg QD N = 20 n (%)**	**P-20 mg BID N = 20 n (%)**
Final Extension Visit (LOCF)	20 (43.5)	17 (42.5)	9 (45.0)	8 (40.0)

Note: The P-40 mg QD and P-20 mg BID groups represent those on placebo during the Treatment Phase who were later randomized to apremilast either 40 mg QD or 20 mg BID in the Extension Phase. Total apremilast exposure for these subjects is up to 12 weeks.
Note: Missing subjects were counted as non-responders.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 17

24.2.4.2.　副次評価項目

ITT 集団で Week 12（LOCF）の ACR50 反応率又は ACR70 反応率を Table 8 に示す。Week 12（LOCF）の ACR50 反応率は 20 mg BID 群（17.4%）でプラセボ群（2.9%）より有意に高かった（p = 0.012）。20 mg BID 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意ではあったものの、効果は高いものではなく臨床的に意義のある最小の変化と考えられた。40 mg QD 群ではプラセボ群と統計学的に有意な差は認められなかった。ACR70 反応率はプラセボ群との間で有意な差は認められなかった。

Table 8:　Week 12（LOCF）の ACR50 反応率又は ACR70 反応率（治療期）（ITT 集団）

	Apremilast		
	40 mg QD N = 67	**20 mg BID N = 69**	**Placebo N = 68**
Achieved ACR 50 (n[%])	9 (13.4)	12 (17.4)	2 (2.9)
Odds Ratio versus Placebo (95% CI)	5.120 (1.06, 24.67)	6.950 (1.49, 32.35)	
Two-sided p-value versus Placebo[a]	0.056	0.012	
Achieved ACR 70 (n[%])	5 (7.5)	4 (5.8)	1 (1.5)
Odds Ratio versus Placebo (95% CI)	5.400 (0.61, 47.54)	4.120 (0.45, 37.88)	
Two-sided p-value versus Placebo[a]	0.204	0.371	

[a] P-value calculated from a 2-sided continuity corrected chi-square test. A P-value < 0.025 (2-sided) is considered statistically significant, after adjusting for two treatment comparisons using the Bonferroni procedure.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 21

その他の副次評価項目（PsARC、SF-36v2、HAQ-DI 及び FACIT-Fatigue 等）でも、ACR20 と同様の改善が認められた。

Week 12（LOCF）に PASI-50 を達成した被験者の割合（PASI-50 反応率）は、40 mg QD 群ではプラセボ群より有意に高く（オッズ比 2.799、p = 0.010）、20 mg BID 群（40.6%）では統計学的には有意ではなかったが、プラセボ群（23.5%）より高かった。PASI-75 反応率及び PASI-90 反応率には投与群間で差は認められなかったが、ベースライン時の皮膚病変の体表面積（BSA）が小さかったこ

と、及び PASI を算出するときの BSA の最小値を規定していなかったことが影響していると考えられる。

24.2.5.　安全性の結果

24.2.5.1.　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 9 に示す。平均投与期間（治療期及び継続投与期）は 125.2 日（約 18 週）であった。

Table 9:　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Study Duration	40 mg QD N = 67	20 mg BID N = 69	Placebo[a] N = 28	P-40 mg QD[b] N = 20	P-20 mg BID[b] N = 20	Total N = 204
Duration (days)						
Mean ± SD	133.2 ± 47.10	125.5 ± 51.98	53.1 ± 30.77	168.1 ± 12.63	155.6 ± 26.51	125.2 ± 53.32
Median	167.0	165.0	55.0	169.0	169.0	165.0
Min, Max	6.0, 190.0	7.0, 179.0	1.0, 87.0	116.0, 178.0	99.0, 185.0	1.0, 190.0
< 8 days	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (14.3)	-	-	6 (2.9)
8 – < 15 days	0	2 (2.9)	2 (7.1)	-	-	4 (2.0)
15 – < 29 days	1 (1.5)	0	1 (3.6)	-	-	2 (1.0)
29 – < 43 days	2 (3.0)	3 (4.3)	4 (14.3)	-	-	9 (4.4)
43 – < 57 days	2 (3.0)	1 (1.4)	5 (17.9)	-	-	8 (3.9)
57 – < 71 days	0	1 (1.4)	1 (3.6)	-	-	2 (1.0)
71 – < 85 daysc	3 (4.5)	6 (8.7)	4 (14.3)	-	-	13 (6.4)
85 – < 99 days	13 (19.4)	15 (21.7)	7 (25.0)	-	-	35 (17.2)
99 – < 113 days	0	0	-	0	4 (20.0)	4 (2.0)
113 – < 120 days	1 (1.5)	1 (1.4)	-	1 (5.0)	0	3 (1.5)
120 – < 127 days	3 (4.5)	1 (1.4)	-	0	0	4 (2.0)
127 – < 141 days	3 (4.5)	0	-	0	0	3 (1.5)
141 – < 155 days	0	1 (1.4)	-	0	1 (5.0)	2 (1.0)
155 – < 169 days	11 (16.4)	10 (14.5)	-	3 (15.0)	4 (20.0)	28 (13.7)
169 – < 183 days	26 (38.8)	27 (39.1)	-	16 (80.0)	10 (50.0)	79 (38.7)
≥ 183 days	1 (1.5)	0	-	0	1 (5.0)	2 (1.0)

Note: The P-40 mg QD and P-20 mg BID groups represent those on placebo during the Treatment Phase who were later randomized to apremilast either 40 mg QD or 20 mg BID in the Extension Phase. Total apremilast exposure for these subjects is up to 12 weeks.

[a] Includes subjects originally randomized to placebo who did not continue into the Extension Phase and by nature discontinued from the study before Day 99.

[b] Includes subjects originally randomized to placebo during the Treatment Phase and re-randomized to apremilast in the Extension Phase and by nature could not discontinue from the study before Day 99.

[c] Day 85 is equivalent to Week 12, which was the end of the Treatment Phase.

Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 29

24.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 10（治療期）及び Table 11（継続投与期）に示す。治療期には 84.3%で、継続投与期には 68.3%で有害事象が発現し、各期の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。多くの有害事象は軽度から中等度（Grade 1 及び 2）で、高度の事象が少数に発現したが、治験薬との関連性が否定できない高度の事象はわずかであった。重篤な有害事象は 15 名（治療

期 8 名、継続投与期 7 名）に発現し、このうち治験薬との関連性が否定できなかったのは 2 名のみであった。

Table 10: 有害事象の発現状況の概要（治療期）（安全性解析対象集団）

AE Category	Apremilast 40 mg QD N = 67 n (%)	Apremilast 20 mg BID N = 69 n (%)	Placebo N = 68 n (%)	Total N = 204 n (%)
Subjects with at least 1 AE	58 (86.6)	59 (85.5)	55 (80.9)	172 (84.3)
Subjects with at least 1 AE suspected to be related to the study drug	27 (40.3)	26 (37.7)	26 (38.2)	79 (38.7)
Subjects with at least 1 severe AE[a]	5 (7.5)	4 (5.8)	6 (8.8)	15 (7.4)
Subjects with at least 1 severe AE suspected to be related to study drug	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.5)	3 (1.5)
Subjects with at least 1 SAE[b]	0	4 (5.8)	4 (5.9)	8 (3.9)
Subjects with at least 1 SAE suspected to be related to study drug	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)
Subjects who discontinued due to AE	6 (9.0)	10 (14.5)	7 (10.3)	23 (11.3)
Subjects who discontinued due to AE suspected to be related to study drug	5 (7.5)	4 (5.8)	1 (1.5)	10 (4.9)

Note: A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.
[a] Severe AEs are defined as NCI CTCAE grade 3 or higher.
[b] Two SAEs which were collected in the Follow-up Phase in the placebo/total group are not included but are separately reported in the Follow-up Phase SAE table, as well as in the overall SAE table.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 30

Table 11: 有害事象の発現状況の概要（継続投与期）（安全性解析対象集団）

AE Category	Apremilast				
	40 mg QD N = 46 n (%)	20 mg BID N = 40 n (%)	P-40 mg QD N = 20 n (%)	P-20 mg BID N = 20 n (%)	Total N = 126 n (%)
Subjects with at least 1 AE	30 (65.2)	29 (72.5)	16 (80.0)	11 (55.0)	86 (68.3)
Subjects with at least 1 AE suspected to be related to the study drug	12 (26.1)	8 (20.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	28 (22.2)
Subjects with at least 1 severe AE[a]	5 (10.9)	3 (7.5)	3 (15.0)	4 (2.0)	15 (11.9)
Subjects with at least 1 severe AE suspected to be related to study drug	3 (6.5)	1 (2.5)	0	1 (5.0)	5 (4.0)
Subjects with at least 1 SAE	2 (4.3)	3 (7.5)	1 (5.0)	1 (5.0)	7 (5.6)
Subjects with at least 1 SAE suspected to be related to study drug	0	0	0	1 (5.0)	1 (0.8)
Subjects who discontinued due to AE	3 (6.5)	2 (5.0)	0	3 (15.0)	8 (6.3)
Subjects who discontinued due to AE suspected to be related to study drug	1 (2.2)	1 (2.5)	0	1 (5.0)	3 (2.4)

Note: A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category. Only AEs with onset during the Extension Phase are captured in this table.

Note: The P-40 mg QD and P-20 mg BID groups represent those on placebo during the Treatment Phase who were later randomized to apremilast either 40 mg QD or 20 mg BID in the Extension Phase. Total apremilast exposure for these subjects is up to 12 weeks.

[a] Severe AEs are defined as NCI CTCAE grade 3 or higher.

Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 31

24.2.5.3.　有害事象

治療期にいずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象の発現割合を Table 12 に、継続投与期にいずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象の発現割合を Table 13 に示す。発現割合が高かった有害事象は、治療期では下痢、頭痛、悪心、疲労及び鼻咽頭炎、継続投与期では、鼻咽頭炎、悪心、下痢、頭痛及び高血圧であった。

Table 12: いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象の発現割合（治療期）（安全性解析対象集団）

MedDRA 基本語	Apremilast 40 mg QD N = 67 n (%)	Apremilast 20 mg BID N = 69 n (%)	Placebo N = 68 n (%)
Subjects with at least 1 AE	58 (86.6)	59 (85.5)	55 (80.9)
下痢	18 (26.9)	14 (20.3)	6 (8.8)
頭痛	15 (22.4)	13 (18.8)	11 (16.2)
悪心	15 (22.4)	12 (17.4)	12 (17.6)
疲労	11 (16.4)	5 (7.2)	6 (8.8)
鼻咽頭炎	8 (11.9)	8 (11.6)	12 (17.6)
浮動性めまい	7 (10.4)	3 (4.3)	3 (4.4)
そう痒症	5 (7.5)	2 (2.9)	1 (1.5)
上腹部痛	4 (6.0)	7 (10.1)	3 (4.4)
上気道感染	4 (6.0)	1 (1.4)	0
嘔吐	4 (6.0)	4 (5.8)	4 (5.9)
背部痛	2 (3.0)	1 (1.4)	4 (5.9)
片頭痛	2 (3.0)	6 (8.7)	0
乾癬性関節症	2 (3.0)	3 (4.3)	6 (8.8)
咽喉頭疼痛	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (5.9)

Note: Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 10.0).
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 32

Table 13: いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象の発現割合（継続投与期）（安全性解析対象集団）

MedDRA 基本語	Apremilast 40 mg QD N = 46 n (%)	Apremilast 20 mg BID N = 40 n (%)	Apremilast P-40 mg QD N = 20 n (%)	Apremilast P-20 mg BID N = 20 n (%)
Subjects with at least 1 AE	30 (65.2)	29 (72.5)	16 (80.0)	11 (55.0)
鼻咽頭炎	7 (15.2)	7 (17.5)	6 (30.0)	3 (15.0)
悪心	4 (8.7)	1 (2.5)	5 (25.0)	1 (5.0)
下痢	3 (6.5)	2 (5.0)	4 (20.0)	0
頭痛	2 (4.3)	5 (12.5)	0	1 (5.0)
高血圧	2 (4.3)	0	1 (5.0)	0
乾癬性関節症	2 (4.3)	0	0	1 (5.0)
嘔吐	1 (2.2)	2 (5.0)	0	0
鼻炎	0	3 (7.5)	0	0
副鼻腔炎	0	2 (5.0)	0	0
背部痛	2 (4.3)	0	0	0
尿路感染	0	1 (2.5)	2 (10.0)	0

Note: Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 10.0).
Note: The P-40 mg QD and P-20 mg BID groups represent those on placebo during the Treatment Phase who were later randomized to apremilast either 40 mg QD or 20 mg BID in the Extension Phase. Total apremilast exposure for these subjects is up to 12 weeks.
Source：PSA-001 治験総括報告書 Table 33

24.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

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、治療期では、投与群間で同程度であった。消化管の不耐容を示唆する事象（悪心、下痢、嘔吐等）では、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合が 40 mg QD 群で 20 mg BID 群より高かった。

24.2.5.5. 死亡

死亡は報告されなかった。

24.2.5.6. 重篤な有害事象

治療期には、重篤な有害事象が 8 名（40 mg QD 群は発現なし、20 mg BID 群 4 名、プラセボ群 4 名）に発現し、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象はプラセボ群の悪心 1 名のみであった。

継続投与期には 7 名（40 mg QD 群 2 名、20 mg BID 群 3 名、P-40 mg QD 群 1 名、P-20 mg BID 群 1 名）に発現し、治験薬との関連性が否定できないものは P-20 mg BID 群の腹部膿瘍 1 名のみであった。

24.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期での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（40 mg QD 群 9.0%［6/67 名］、20 mg BID 群 14.5%［10/69 名］、プラセボ群 10.3%［7/68 名］）。発現割合がいずれかの投与群で 5%以上であったのは乾癬性関節症のみであった（40 mg QD 群 1.5%［1/67 名］、20 mg BID 群 4.3%［3/69 名］、プラセボ群 5.9%［4/68 名］）。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 40 mg QD 群 5 名、20 mg BID 群 4 名、プラセボ群 1 名に発現し、悪心（40 mg QD 群 2 名、20 mg BID 群は発現なし、プラセボ群 1 名）を除き、各群で 2 名以上に発現したものはなかった。

継続投与期も同様に、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（40 mg QD 群 6.5%［3/46 名］、20 mg BID 群 5.0%［2/40 名］、P-40 mg QD 群は発現なし、P-20 mg BID 群 15.0%［3/20 名］）。各投与群で 2 名以上に発現したものはなく、治験薬との関連性が否定できないものは 3 件のみ（腹部膿瘍、下気道感染及び片頭痛が各 1 名に発現）であった。

24.2.5.8. 注目すべき有害事象

本試験では、感染関連事象及び重篤な感染関連事象の発現割合はアプレミラストの投与により増加しなかった。感染関連事象で最も多かったのは鼻咽頭炎であったが、発現割合は実薬投与群（40 mg QD 群 11.9%、20 mg BID 群 11.6%）とプラセボ群（17.6%）で同程度であった。上気道感染の発現割合は 40 mg QD 群（6.0%）で、20 mg BID 群やプラセボ群（それぞれ 1.4%、0.0%）より高かった。鼻咽頭炎及び上気道感染はいずれも軽度から中等度で、高度の感染関連事象は 2 名（気管支炎 1 名、胃腸感染 1 名）のみに発現し、いずれも 40 mg QD 群であった。試験中止に至った感染関連事象はなかった。日和見感染は発現しなかった。

悪性腫瘍はアプレミラストが投与された 3 名に発現し、そのうち皮膚の扁平上皮癌及び前立腺癌（各 1 名）では治験薬との関連性が否定された。試験終了 4 ヵ月後に発現した気管支肺胞癌（1 名）については、治験担当医師は治験薬との関連性を否定しなかったが、被験者は喫煙者で乳癌の既往があったことから治験依頼者は治験担当医師の意見に同意しなかった。なお、本事象は試験終了 3 ヵ月後以降に報告されたため、有害事象の集計に含まれていない。

アプレミラストはホスホジエステラーゼ 4 阻害薬であることから、消化管の不耐容及び炎症性疾患の増加と関連がある。下痢の発現割合はアプレミラストの 2 群でプラセボ群より高く、悪心は 40 mg QD 群でわずかに高く、20 mg BID 群はプラセボ群と同程度であった。上腹部痛は 20 mg BID 群でわずかに高く、40 mg QD 群はプラセボ群と同程度で、嘔吐は 3 群で同程度であった。いずれの

消化管関連事象も軽度から中等度で、試験中止に至ったものは少なく、中止に至ったのは下痢 1 名（40 mg QD 群 1 名）、悪心 3 名（40 mg QD 群 2 名、プラセボ群 1 名）、腹痛又は上腹部痛 2 名（40 mg QD 群 1 名、20 mg BID 群 1 名）であった。

血管炎又は薬剤誘発性ループス様症候群は発現せず、臓器毒性又は蓄積毒性を示唆する所見は認められなかった。

24.2.5.9. 臨床検査

アプレミラストは主に CYP3A4 系を介して代謝される低分子化合物であり、関連する肝臓に関する臨床検査パラメータ、特に肝酵素及び総ビリルビンを中心に安全性を観察した。これらのパラメータに臨床的に意義のある変動は認められなかった。肝酵素が ULN の 3 倍以上に上昇したのは 1 名のみで、総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇した被験者はいなかった。トランスアミナーゼが同時に上昇した被験者、及び肝臓での産生（ビリルビン又はアルブミン）の異常が認められた被験者はいなかった。いずれの投与群でも意義のある変動は認められなかった。

アプレミラストは 4%が、またその代謝物は 50%が腎臓から排泄されるため、試験期間中は腎機能を観察した。血清クレアチニンが ULN の 2 倍超に上昇した被験者はおらず、血中クレアチニン増加の有害事象が 2 名（20 mg BID 群、40 mg QD 群の各 1 名）に発現したものの軽度で正常値に回復した。いずれの投与群でも腎機能検査値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。有害事象として血尿が 1 名に発現したが、これは外部での検査結果に基づくものであり、中央検査機関による尿検査では試験期間中に異常値は認められなかった。

臨床検査パラメータの変化量の平均値や中央値は全般的に小さく、肝・腎障害、血球減少若しくは自己免疫増強を示すような経時的な一定の傾向は認められなかった。他のアプレミラストの臨床試験でも毒性や無症候性の炎症過程を示すような一定の傾向変化は認められず、本試験でも同様であった。

試験期間中に抗核抗体が陽性であったのは 40 mg QD 群の 7 名、20 mg BID 群の 3 名、プラセボ群の 4 名で、抗 dsDNA 抗体陽性が 1 名（40 mg QD 群）にみられたが、薬剤誘発性ループス様症候群の症状及び所見は認められなかった。

24.2.5.10. バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値はおおむね小さく、一定の経時的な傾向は認められなかった。

24.2.5.11. 心電図

本試験の心電図の所見はこれまでに実施した試験（thorough QT 試験を含む）と同様で、アプレミラストによる心電図に関する重要な副作用は発現しなかった。

24.3. 全体の結論

乾癬性関節炎の治療としてアプレミラスト 40 mg を 1 日 1 回又は 20 mg を 1 日 2 回投与したとき、プラセボと比較して優れた有効性が示された。Week 12 の ACR20 反応率は、40 mg QD 群（35.8%）より 20 mg BID 群（43.5%）で高く、両群ともプラセボ群より統計学的に有意に高かった。ACR50 反応率は 20 mg BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かったが、割合自体は高いものではなく臨床的意義は最小限であった。40 mg QD 群ではプラセボ群と統計学的に有意な差は認められなかった。以上より、20 mg の 1 日 2 回投与がアプレミラストの最小有効用量と考えられた。また、1 日 2 回投与の方が 1 日 1 回投与より効果が高いことが示唆された。さらに、ACR20 の各コンポーネント（圧痛関節数及び腫脹関節数、HAQ-DI、被験者及び医師による疾患活動性の全般評価、疼痛

評価等）が減少したことから、アプレミラストは乾癬性関節炎の各サブタイプに有効であることが示された。

アプレミラストの安全性プロファイルは良好であり、試験完了時に持続していた有害事象はわずかであった。忍容性にいくつかの問題が認められたが、これらはホスホジエステラーゼ 4 阻害薬でみられるものであり、被験者の安全性に影響を及ぼすものではなかった。

25. 第 3 相試験【CC-10004-PSA-002】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.8】（評価資料）

25.1. 試験の概要

活動性乾癬性関節炎（PsA）の患者を対象に外国で実施した第 3 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSA-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSA-002】の概要

治験の標題： A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis	
治験実施施設（実施国）： 83 施設（オーストラリア、オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、ニュージーランド、ポーランド、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン、英国及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 6 月 2 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 10 月 2 日（最後の被験者の 52 週の観察終了日）	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 【主要目的】 ・アプレミラストの 2 用量（20 又は 30 mg）を 1 日 2 回 16 週間経口投与したときの活動性 PsA の徴候及び症状に対する有効性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 ・活動性 PsA 患者にアプレミラストの 2 用量又はプラセボを最長 24 週間投与したときの以下の項目を評価する。 － 安全性及び忍容性 － 有効性 － 身体機能 － 疲労 － 疾患活動性 ・活動性 PsA 患者にアプレミラストの 2 用量を最長 52 週間投与したときの以下の項目を評価する。 － 安全性及び忍容性 － 有効性 － 身体機能 － 疲労 － 疾患活動性 ・活動性 PsA 患者にアプレミラストの 2 用量を最長 5 年間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は第 3 相並行群間試験であり、2 用量の実薬群を含み、プラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）及び長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 投与期で構成され、全試験期間は 5 年間であった。 24 週間のプラセボ対照期に、約 495 名をアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又は外観上同一のプラセボ投与のいずれかに 1：1：1 で割り付けた。投与開始後 1 週間はアプレミラストを 1 日あたり 10 mg ずつ漸増投与した。すべての被験者に外観上同一のブリスターカードを使用して盲検性を維持した。 Week 16（主要評価の時点）に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかった被験者は、早期離	

脱して盲検下で実薬を投与された。プラセボ群で早期離脱の基準に合致した被験者には、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（PBO/20 EE 群）又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（PBO/30 EE 群）のいずれかに 1：1 で盲検下で再割付し、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。実薬群で早期離脱の基準に合致した被験者には、プラセボ対照期に割り付けられた用量と同量のアプレミラストの投与を盲検下で継続した（APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群）。早期離脱した被験者すべてに Week 16 に外観上同一のブリスターカードを交付した。
Week 24 に、プラセボ群で早期離脱しなかったすべての被験者をアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（PBO/20 XO 群）又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（PBO/30 XO 群）のいずれかに 1：1 で盲検下で再割付し、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。Week 24 にアプレミラストを投与されていた被験者（すなわち、プラセボ対照期にアプレミラスト群に割り付けられた被験者又は Week 16 に早期離脱した被験者）には、盲検下で同じ投与を継続した。すべての被験者に外観上同一のブリスターカードを Week 24 に交付した。
PsA の徴候及び症状（modified American College of Rheumatology［ACR］スコアのベースラインから 20%以上の減少［ACR20］）及び身体機能（Health Assessment Questionnaire-Disability Index［HAQ-DI］）の改善に対する有効性を、Week 16、24、40 及び 52 に評価した。治験実施施設及び被験者への盲検性を維持するため、1 年後に Week 52 のデータベースを固定しすべての最終解析が完了して最終結果が公表されるまでは、各被験者の割付内容を治験担当医師に開示せず、開示した場合はその時点で非盲検の治験薬を提供することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：495 名
解析時：504 名

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性。
2. 試験に関連する評価及び手順の実施前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
3. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
4. 6 ヵ月以上前に PsA（いずれかの基準による）と診断された者。
5. スクリーニング時に Classification Criteria for Psoriatic Arthritis（CASPAR）を満たした者。
6. 過去又は現在の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による治療にもかかわらず、腫脹関節数が 3 以上かつ圧痛関節数が 3 以上である者（治療の失敗、保険の失効、不耐容、有害事象又は他の理由により中止した場合に、DMARD によるコントロールが不十分とみなす）。
7. 外来で治療を受けている者。
8. メトトレキサート（MTX）、レフルノミド（LEF）又はスルファサラジン（SSZ）を使用している場合、16 週間以上使用しており、スクリーニングの 4 週間以上前から試験期間中の Week 24 までは用量を一定（経口 MTX ≤ 25 mg/週、非経口 MTX ≤ 25 mg/週、LEF ≤ 20 mg/日、SSZ ≤ 2 g/日）にできる者。Week 24 以降は 1 回のみ DMARD を減量できることとする。
9. 経口副腎皮質ホルモンを使用している場合、スクリーニングの 1 ヵ月間以上前から用量が prednisone 10 mg/日相当量以下で一定である者。
10. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は麻薬性鎮痛薬を使用している場合、スクリーニングの 2 週間以上前から試験期間中の Week 24 まで用量を一定にできる者。
11. 試験期間中に、乾癬治療の基礎療法として弱い副腎皮質ホルモン外用剤を規定の用法・用量の範囲で顔面、腋窩部及び鼠径部に使用することは可とする。頭皮乾癬を有する場合は、頭皮の病変にコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、医薬品以外の皮膚軟化剤（例：Eucerin®クリーム）は、体幹部の病変に限り使用を可とする。ただし、これらの治療の来院前 24 時間以内の併用は禁止する。
12. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
    a. 白血球数 ≥ 3000/mm^3（≥ 3.0 × 10^9/L）かつ< 14,000/mm^3（< 14 × 10^9/L）

b. 血小板数 ≥ 100,000/mm^3（≥ 100 × 10^9/L）
c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST［血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ：SGOT］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT［血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ：SGPT］） ≤ 2 × 正常値上限（ULN）
e. 総ビリルビン ≤ 2 mg/dL（≤ 34 μmol/L）
f. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL（≥ 5.6 mmol/L）
g. ヘモグロビン A1c ≤ 9.0%

13. 男性（精管切除術を行った男性も含む）が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間はバリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用コンドーム）を使用しなければならない。
14. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次のいずれかの方法により避妊を行わなければならない。
    a. 1 種類の効果の高い避妊法（非経口ホルモン剤、子宮内避妊器具、卵管結紮術、パートナーの精管切除術）
    b. 経口ホルモン避妊薬 + 1 種類のバリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用又は女性用コンドーム、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、殺精子剤付き避妊用スポンジ）
    c. 2 種類のバリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用又は女性用コンドーム + 次の避妊法のいずれか 1 つ：殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、殺精子剤付き避妊用スポンジ）

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。

1. 治験担当医師が臨床的に重大と判断した、心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患又はその他の重大なコントロールされていない疾患の既往を有する者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクにさらされるか、又は本試験のデータ解釈に影響を及ぼすと考えられる状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な異常が認められる者。
4. 妊娠中又は授乳中の女性。
5. 治験薬の構成成分に対するアレルギーの既往を有する者。
6. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性の者。
7. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体陽性の者。
8. AST（SGOT）又は ALT（SGPT）が ULN の 1.5 倍を超え、かつ総ビリルビンが ULN を超える者、若しくはアルブミンが正常値下限未満の者。
9. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性、若しくは先天性又は後天性の免疫不全（例：分類不能型免疫不全症）の既往を有する者。
10. 活動性結核を有する者又は治療不十分な結核の既往を有する者。
11. 胸部 X 線（スクリーニング前 12 週以内又はスクリーニング来院時に撮影）の立位後前像（PA 像）で、臨床的に重大な異常が認められる者。側面像の撮影も強く推奨するが、必須としない。
12. 薬物を乱用している者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往を有する者。
13. スクリーニング前 4 週以内に、抗生物質の経口剤又は注射剤による治療を必要した細菌感染の既往、若しくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往を有する者。これらの感染症に対する治療がスクリーニングの 4 週前までに完了している場合は組入れを可とする。
14. 悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者（完治した皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮内癌、及び完治した子宮頸部上皮内腫瘍又は子宮頸部上皮内癌を除く）。

15. スクリーニング前 8 週以内に大手術（関節の手術を含む）を受けた者、又は割付後 6 ヵ月以内に大手術を予定している者。
16. 割付時に乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は汎発性膿疱性乾癬を有する者。
17. 割付前 2 週以内に乾癬に対して、選択基準で規定されていない局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、レチノイド又はビタミン D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus、anthralin 等とするが、これらに限定しない）を受けた者。
18. PsA 以外のリウマチ性自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、強皮症、多発性筋炎又は線維筋痛症等）を有する者。
19. ACR Classification of Functional Status in Rheumatoid Arthritis の定義で、Functional Class IV である者。
20. PsA 以外の炎症性関節疾患（痛風、反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎又はライム病等）を有する者又はその既往を有する者。
21. 割付前 4 週以内に全身療法（シクロスポリン又は他のカルシニューリン阻害薬、副腎皮質ホルモン、選択基準で規定されていない低分子 DMARD、経口レチノイド、mycophenolate、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン、フマル酸エステル等とするが、これらに限定しない）を受けた者。
22. 割付前 4 週以内に光線療法（紫外線 B 波、ソラレン-長波長紫外線療法等）を受けた者。
23. 割付前 12 週以内にアダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブペゴル又はトシリズマブを投与された者。
24. 割付前 24 週以内に alefacept 又はウステキヌマブを投与された者。
25. 過去に細胞除去療法（治験薬も含む、例：リツキシマブ、アレムツズマブ、抗 CD4、CD5、CD3、CD19 及び CD20 抗体）を受けた者。
26. ベースライン前 6 ヵ月以内にガンマグロブリン静脈内投与、血漿交換又は Prosorba®カラムによる治療を受けた者。
27. 過去にアルキル化剤（シクロホスファミド、chlorambucil 等）又は全身リンパ節照射による治療を受けた者。
28. アプレミラストの投与歴を有する者。
29. 4 種類以上の PsA に対する薬剤（低分子又は生物学的製剤）、又は 2 種類以上の腫瘍壊死因子阻害薬（生物学的製剤）による治療に不効であった者。治療費又は安全性の問題（皮下注射に伴う不快感等）のため低分子又は生物学的製剤による前治療を中止した場合は、十分にウォッシュアウトした後であれば組入れを可とした。
30. 他の治験薬を割付前 4 週以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（4 週間より長い場合）に投与された者。

投与期間：

最長 5 年間

プラセボ対照期にプラセボ又はアプレミラスト（20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与）を最長で 24 週間投与した後、実薬投与期としてアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与

本項では Week 52 までの解析結果を示す

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目】

主要評価項目は Week 16 の ACR20 を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）であった。

【副次評価項目】

Week 16 及び 24 の有効性：

・Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量
・Week 24 の ACR20 反応率
・Week 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の 36-item Short Form Health Survey, version 2（SF-36v2）の身体機能ドメインスコアのベース

ラインからの変化量
・Week 16 に modified Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC）で反応を示した被験者の割合
・Week 16 の被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量
・腱付着部症を合併する被験者での Week 16 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）のベースラインからの変化量
・指炎を合併する被験者での Week 16 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の Clinical Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16 の 28-joint Disease Activity Score using CRP as acute-phase reactant（DAS28［CRP］）のベースラインからの変化量
・Week 16 の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
・Week 24 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化量
・Week 24 に modified PsARC で反応を示した被験者の割合
・Week 24 の被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量
・腱付着部症を合併する被験者での Week 24 の MASES のベースラインからの変化量
・指炎を合併する被験者での Week 24 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量
・Week 24 の CDAI スコアのベースラインからの変化量
・Week 24 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量
・Week 24 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
・腱付着部症を合併する被験者での Week 16 に MASES が 20%以上改善した被験者の割合
・指炎を合併する被験者での Week 16 に指炎重症度スコアが 1 点以上改善した被験者の割合
・Week 16 に European League Against Rheumatism（EULAR）の基準で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合
・腱付着部症を合併する被験者での Week 24 に MASES が 20%以上改善した被験者の割合
・指炎を合併する被験者での Week 24 に指炎重症度スコアが 1 点以上改善した被験者の割合
・Week 24 に EULAR の基準で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合
・Week 16 の modified ACR スコアのベースラインから 50%以上の減少（ACR50）を達成した被験者の割合（ACR50 反応率）
・Week 16 の modified ACR スコアのベースラインから 70%以上の減少（ACR70）を達成した被験者の割合（ACR70 反応率）
・Week 24 の ACR50 反応率
・Week 24 の ACR70 反応率
・腱付着部症を合併する被験者での Week 16 に MASES が 0 点になった被験者の割合
・指炎を合併する被験者での Week 16 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合
・腱付着部症を合併する被験者での Week 24 に MASES が 0 点になった被験者の割合
・指炎を合併する被験者での Week 24 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合

Week 52 の有効性：
・Week 52 の ACR20 反応率
・Week 52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量
・Week 52 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化量
・Week 52 に modified PsARC で反応を示した被験者の割合
・Week 52 の被験者による疼痛評価スコアのベースラインからの変化量
・腱付着部症を合併する被験者での Week 52 の MASES のベースラインからの変化量
・指炎を合併する被験者での Week 52 の指炎重症度スコアのベースラインからの変化量
・Week 52 の CDAI スコアのベースラインからの変化量
・Week 52 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量
・Week 52 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
・腱付着部症を合併する被験者での Week 52 に MASES が 20%以上改善した被験者の割合

・指炎を合併する被験者での Week 52 に指炎重症度スコアが 1 点以上改善した被験者の割合
・Week 52 に EULAR の基準で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合
・Week 52 の ACR50 反応率
・Week 52 の ACR70 反応率
・腱付着部症を合併する被験者での Week 52 に MASES が 0 点になった被験者の割合
・指炎を合併する被験者での Week 52 に指炎重症度スコアが 0 点になった被験者の割合

【探索的評価項目】
・ベースラインの乾癬病変の体表面積（BSA）が 3%以上の被験者での Week 16、24 及び 52 の PASI-75 反応率
・軸性の関節症を有し、ベースラインの Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアが 4 点以上の被験者での、Week 16、24 及び 52 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量
・Week 16、24 及び 52 の ACR-N

【Post hoc 解析の評価項目】
・Week 16、24、40 及び 52 の各 ACR コンポーネントスコア（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、CRP）のベースラインからの変化量
・Week 16、24、40 及び 52 に HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.30 点以上減少した被験者の割合
・Week 16、24 及び 52 の SF-36v2 のサマリースコア及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量
・Week 16、24 及び 52 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び身体的側面のサマリー（PCS）スコアが 2.5 点以上改善した被験者の割合
・Week 16、24、40 及び 52 の CDAI スコアのベースラインからの変化量のカテゴリー解析
・Week 16、24、40 及び 52 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量のカテゴリー解析
・Week 16、24、40 及び 52 に被験者による疼痛評価スコアが 10 点以上減少した被験者の割合
・Week 16、24 及び 52 に FACIT-Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合
・ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16、24 及び 52 に PASI-50 を達成した被験者の割合

【健康関連 QOL の評価項目】
・Week 16、24 及び 52 の 25-item Work Limitations Questionnaire（WLQ-25）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16、24 及び 52 の European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化量
・Week 16、24 及び 52 の Medical Outcomes Study（MOS）Sleep スコアのベースラインからの変化量

2.　安全性
安全性は、有害事象、胸部 X 線検査、バイタルサイン（身長及び体重を含む）、身体所見、臨床検査、妊娠検査及び 12 誘導心電図により評価した。

統計手法：
1.　解析対象集団
有効性：
最大の解析対象集団（FAS）は、治験実施計画書に従ってランダム割付されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群で解析した。
治験実施計画書に適合した（PP）集団は、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のうち、ACR の評価が可能で、ACR の評価結果に大きな影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群で解析した。
Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized（AAR）集団は、試験期間中のいずれかの時点

でアプレミラストに割付又は再割付されたすべての被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］にアプレミラスト群に割り付けられた被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ 24 週間のプラセボ投与を完了して Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）と定義した。実際に投与されたアプレミラストの用量にかかわらず、割付又は再割付された投与群で解析した。

安全性：
安全性解析対象集団は、ランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬の群で解析した。
Apremilast Subjects as Treated 集団は、試験期間中のいずれかの時点でアプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］にアプレミラスト群に割り付けられた被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ 24 週間のプラセボ投与を完了して Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）と定義した。割付又は再割付された投与群ではなく、実際に投与されたアプレミラストの用量群で解析した。

2.　有効性
プラセボ対照期間の有効性の解析では FAS を主要な解析対象集団とした。また、主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）及び主な副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）では、PP 集団を用いた補助的な解析を実施した。
アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）の有効性の解析では AAR 集団を用いた。
主要評価項目並びに Week 16 及び 24 の副次評価項目に関する解析では、投与群（プラセボ群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群）別に結果を示した。群間差は、アプレミラストの各用量とプラセボの間のみ（アプレミラスト –プラセボとして算出）で評価した。
Week 16 に早期離脱した場合は、再割付で実薬を 1 回以上投与された被験者の Week 16 以降の実薬初回投与日より後のデータは、有効性の解析の Week 24 までのプラセボ対照期間には含めなかった。このとき、Week 24 の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法で補完した。
LOCF 法で欠測値（時点での取扱いルールを適用した後に欠測である場合）を補完する場合は、当該時点より前で投与後の最終の観察値を用いた（規定、規定外又は中止時の来院時データを用い、追跡評価時のデータは用いないこととした）。
主要評価項目並びに Week 16 及び 24 の副次評価項目では、アプレミラストの各用量とプラセボとの間で統計学的検定を実施した。比較検定の実施あたりの第一種の過誤率（Experiment-wise Type error rate）を有意水準 0.05 に制御するため、最初に主要評価項目について統計学的検定を実施し、その後 Week 16 及び 24 の副次評価項目を「評価項目」の項に記載した順に実施した。また、各評価項目の対比較（APR 30 BID 群とプラセボ群、APR 20 BID 群とプラセボ群の比較）には Hochberg 法を用いた。
主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）では、2 つの対比較でいずれも両側 p 値が≤ 0.050 である場合は、両方の検定結果が統計学的に有意と判断してアプレミラストの 2 用量がともに有効であるとした。2 つの対比較のうち一方で両側 p 値が> 0.050 であった場合ももう一方で両側 p 値が≤ 0.025 である場合、≤ 0.025 の検定結果を統計学的に有意と判断して当該用量は有効であるとした。その他の場合ではアプレミラストの 2 用量はいずれも有効ではないとした。
最初の副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）は、主要評価項目の検定結果に応じて対比較を実施した。ACR20 反応率の検定がアプレミラストの 2 用量でともに統計学的に有意であった場合は、HAQ-DI スコアの 2 つの対比較に Hochberg 法を用いて ACR20 反応率と同様に有意水準 0.050 で実施する。ACR20 反応率の検定で統計学的に有意であったのがアプレミラストの 1 用量のみだった場合は、当該用量とプラセボ間でのみ有意水準を 0.025 として HAQ-DI スコアの対比較を実施する。ACR20 反応率の検定結果が 2 用量とも統計学的に有意でなかった場合は、HAQ-DI スコア及びその他の Week 16 及び 24 の副次評価項目については正式な統計学的検定を実施しないこととした。
HAQ-DI スコア以外の Week 16 及び 24 の副次評価項目も、正式な統計学的検定を上述の方法と同様に順番に実施した。

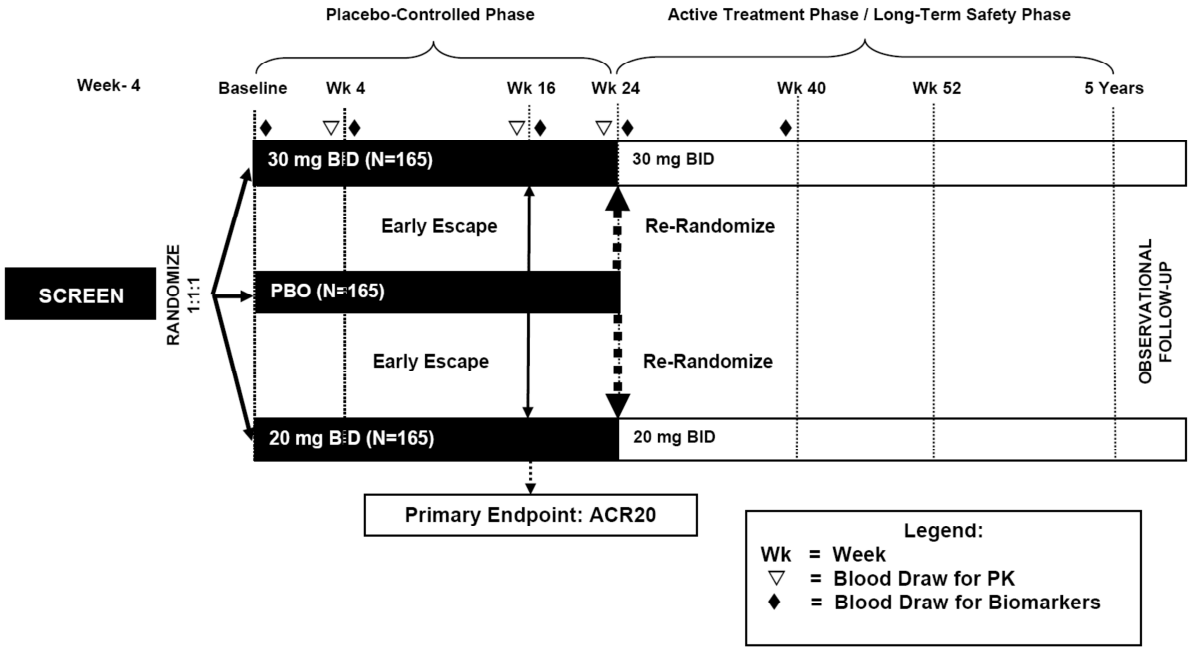
多重性の調整により計画した統計学的検定が正式に実施されなかった場合は、正式な仮説検定としてではないが、評価項目と治療効果との関連の強さの指標として nominal の両側 p 値（多重性調整なし）を算出し、その他の有効性の解析でも nominal の両側 p 値を算出した。

3.　安全性
安全性では、プラセボ対照期間の解析には安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析には Apremilast Subjects as Treated 集団を用いた。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間に発現した有害事象をそれぞれ一覧表に示し、有害事象を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度及び治験薬との関連性別に要約した。死亡又は投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を一覧表に示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象も一覧表にした。同一の事象を 2 回以上発現した被験者は、最も重い重症度で 1 回のみカウントした。
臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、正常範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。
バイタルサイン及び体重は、測定時点ごとに要約統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を示し、正常範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。

治験総括報告書作成日：
2013 年 9 月 26 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



BID = twice daily; PBO = placebo
Source：PSA-002 治験総括報告書 Figure 1

25.2. 試験成績の詳細

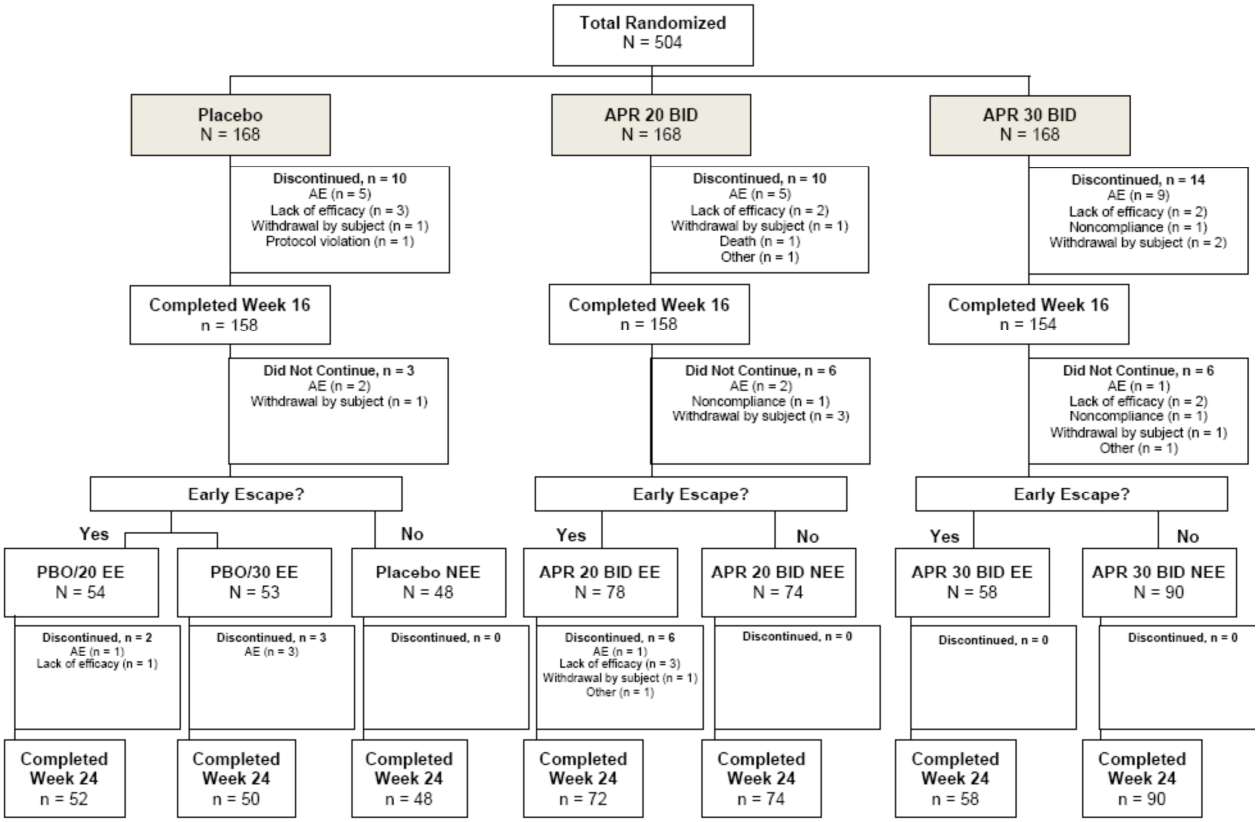
25.2.1. 被験者の内訳

プラセボ対照期（Week 0～24）の被験者の内訳を Figure 2 に、試験全体（Week 0～52）の被験者の内訳を Figure 3（プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられた被験者）、Figure 4（プラセボ対照期に APR 20 BID 群に割り付けられた被験者）及び Figure 5（プラセボ対照期に APR 30 BID 群に割り付けられた被験者）に示す。

スクリーニングされた 615 名のうち 504 名がランダム割付され（プラセボ群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群に各 168 名）、うち 470 名（93.3%）が Week 16（主要評価項目の評価時点）を完了した。Week 16 を完了した被験者の割合はすべての投与群で同程度であり（プラセボ群 94.0%、APR 20 BID 群 94.0%、APR 30 BID 群 91.7%、以下同順）、Week 16 までの中止理由で多かったのは有害事象（3.0%、3.0%、5.4%）及び効果不十分（1.8%、1.2%、1.2%）であった。Week 16 に早期離脱した被験者の割合はアプレミラスト群で低く、用量が高いほど低かった（63.7%、46.4%、34.5%）。

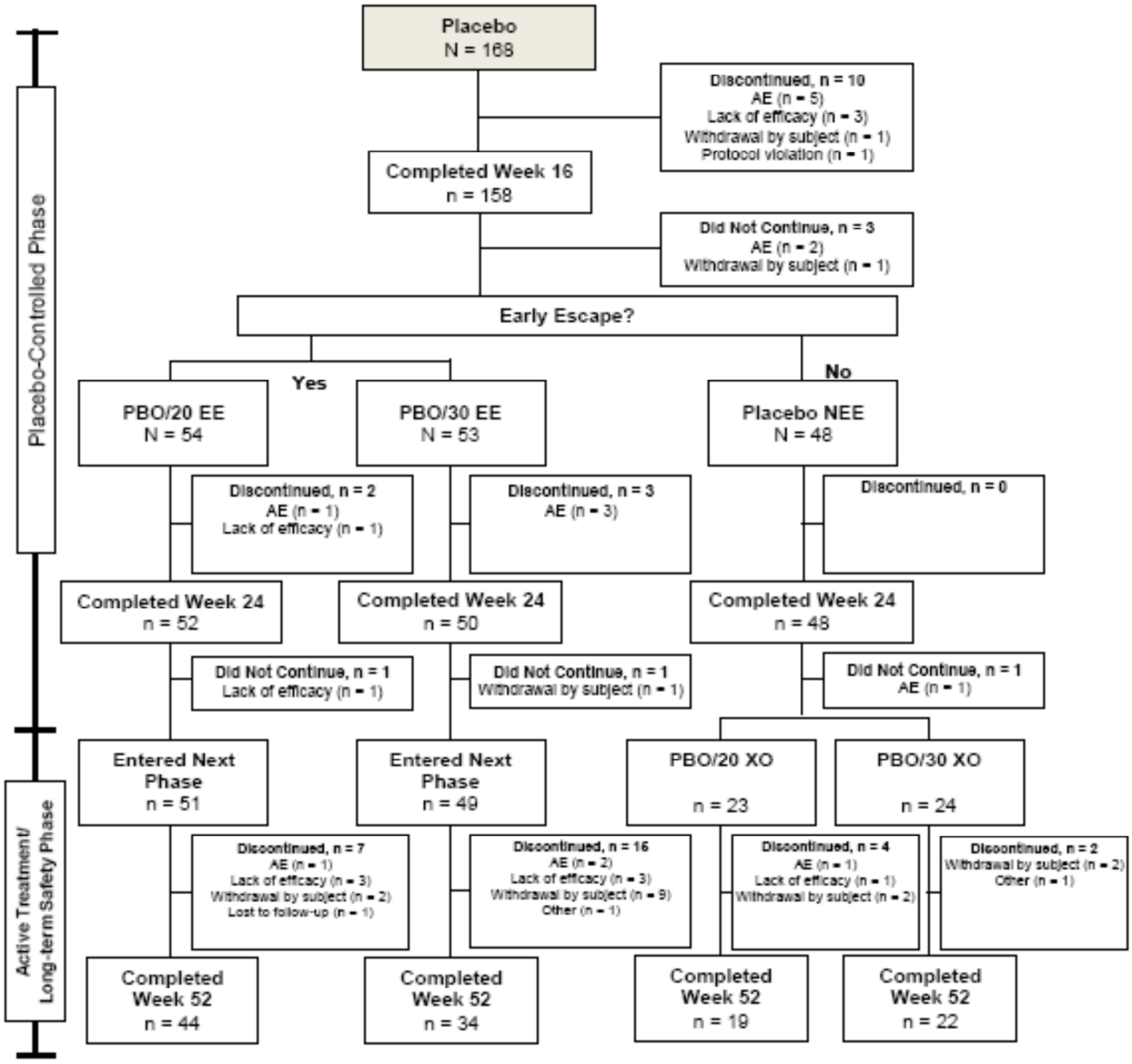
割り付けられた 504 名のうち 444 名（88.1%）がプラセボ対照期（Week 0～24）を完了し（89.3%、86.9%、88.1%）、Week 24 までの中止理由で多かったのは有害事象（6.5%、4.8%、6.0%）、効果不十分（2.4%、3.0%、2.4%）及び被験者の意思（1.2%、3.0%、1.8%）であった。また、プラセボ対照期を完了した 444 名のうち 428 名（96.4%）が実薬投与／長期安全性評価期に移行し、うち 373 名（87.1%）が Week 52 を完了した。

Figure 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～24）（割り付られたすべての被験者）



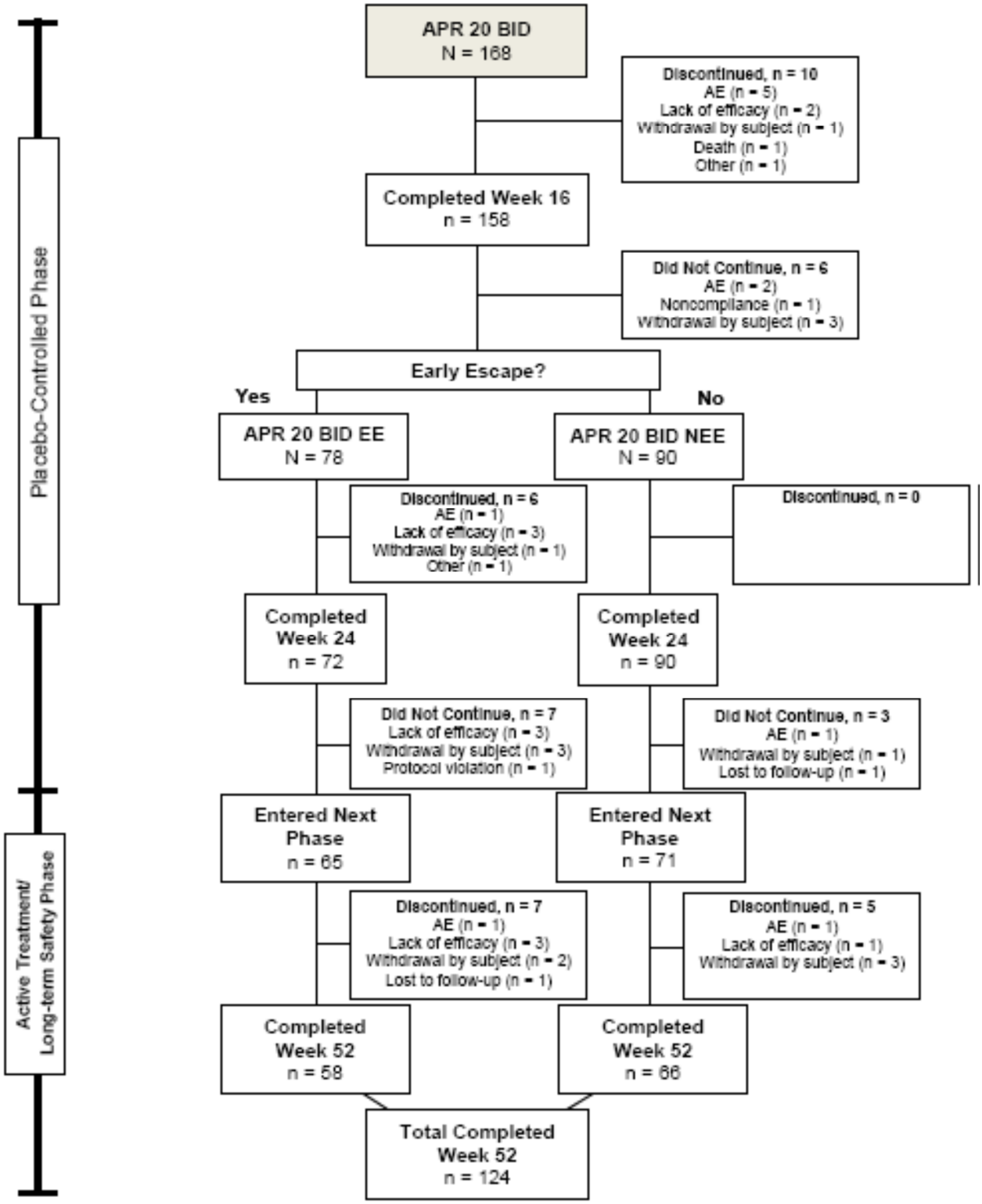
AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (for placebo subjects, re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape; PBO = placebo.
Source：PSA-002 治験総括報告書 Figure 3

Figure 3: 被験者の内訳（Week 0～52）（プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられた被験者）



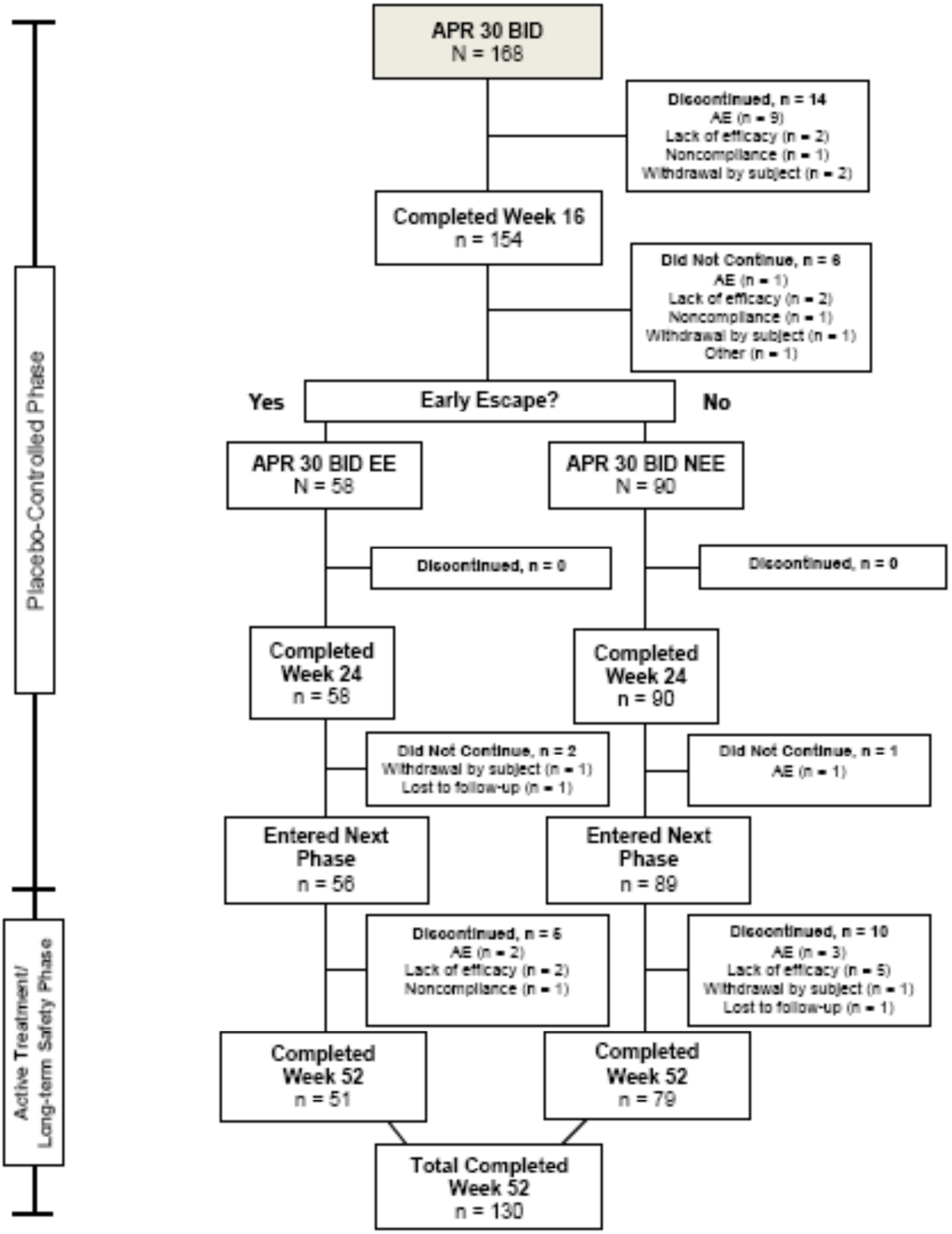
AE = adverse event; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape; PBO = placebo; XO = crossover (re-randomized to apremilast at Week 24).
Source： PSA-002 治験総括報告書 Figure 4

Figure 4:被験者の内訳（Week 0～52）（プラセボ対照期に APR 20 BID 群に割り付けられた被験者）



AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; NEE = no early escape.
CSR では APR 20 BID NEE 及び Completed Week24 はそれぞれ n=90 と記載されているが、正しくは n=74 である。
Source：PSA-002 治験総括報告書 Figure 5

Figure 5:被験者の内訳（Week 0～52）（プラセボ対照期に APR 30 BID 群に割り付けられた被験者）



AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; NEE = no early escape.
Source：PSA-002 治験総括報告書 Figure 6

25.2.2. 解析対象集団

有効性の解析対象集団を Table 2 に示す。有効性の解析では、プラセボ対照期間（Week 0～24）の主な解析対象である FAS は 504 名（プラセボ群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群とも各 168 名）、アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）の解析対象である AAR 集団は 490 名（PBO/20 EE 群 54 名、PBO/20 XO 群 23 名、PBO/30 EE 群 53 名、PBO/30 XO 群 24 名、APR 20 BID 群 168 名、APR 30 BID 群 168 名）となった。

プラセボ対照期間の解析対象集団である安全性解析対象集団は 504 名（各投与群 168 名）、アプレミラスト投与期間の解析対象集団である Apremilast Subjects as Treated 集団は 490 名（アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与された被験者、30 mg を 1 日 2 回投与された被験者が各 245 名）となった。

Table 2: 有効性の解析対象集団

Data Set	Treatment Group			Total
	Placebo	APR 20 BID	APR 30 BID	
Full analysis set (FAS)	168	168	168	504
PP Population	165	163	161	489
AAR Population	PBO/APR 20 BID EE: 54 PBO/APR 20 BID XO: 23 PBO/APR 30 BID EE: 53 PBO/APR 30 BID XO: 24	Total randomized[a]: 168 APR 20 BID EE: 78 APR 20 BID NEE: 74	Total randomized[a]: 168 APR 30 BID EE: 58 APR 30 BID NEE: 91	490

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

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

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 9

25.2.3. 被験者背景

FAS でのベースラインの人口統計学的特性を Table 3 に、疾患特性を Table 4 に示す。

人種別では被験者の 90.3%が白人で、性別では 50.6%が女性であった。年齢は 50.4 歳（平均値）、体重は 88.57 kg（体格指数［BMI］は 30.86 kg/m^2）であった。

ベースラインの疾患特性は投与群で均衡がとれており、全被験者の PsA の罹病期間は 7.53（5.05）（平均値［中央値］、以下同様）年、乾癬病変の BSA が 7.53%（2.00%）であった。また、圧痛関節数が 22.9（19.0）、腫脹関節数が 12.7（10.5）、CRP が 0.938（0.479）mg/dL、DAS28（CRP）が 4.85（4.90）であった（PSA-002 治験総括報告書 Table 12）。また、被験者の 74.0%は低分子 DMARD のみでは十分にコントロールできなかった治療歴を有しており、23.6%は生物学的製剤 DMARD で十分にコントロールできなかった治療歴を有していた（PSA-002 治験総括報告書 Table 14）。さらに、64.9%がベースライン時になんらかの低分子 DMARD を投与されており、多く投与されていた前治療薬は NSAIDs が 71.6%、副腎皮質ホルモンが 10.5%であった（PSA-002 治験総括報告書 Table 15）。

Table 3: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）

Demographic Characteristic	Placebo N = 168	APR 20 BID N = 168	APR 30 BID N = 168	Total N = 504
Age (years)				
Mean ± SD	51.1 ± 12.13	48.7 ± 10.99	51.4 ± 11.72	50.4 ± 11.66
Median (min – max)	53.0 (19 – 83)	50.0 (20 – 72)	53.0 (21 – 77)	51.0 (19 – 83)
Age Group, n (%)				
< 65 years	149 (88.7)	157 (93.5)	146 (86.9)	452 (89.7)
18 to < 40 years	30 (17.9)	34 (20.2)	30 (17.9)	94 (18.7)
40 to < 65 years	119 (70.8)	123 (73.2)	116 (69.0)	358 (71.0)
≥ 65 years	19 (11.3)	11 (6.5)	22 (13.1)	52 (10.3)
65 to < 75 years	14 (8.3)	11 (6.5)	20 (11.9)	45 (8.9)
75 to < 85 years	5 (3.0)	0	2 (1.2)	7 (1.4)
≥ 85 years	0	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	88 (52.4)	85 (50.6)	76 (45.2)	249 (49.4)
Female	80 (47.6)	83 (49.4)	92 (54.8)	255 (50.6)
Race, n (%)				
White	153 (91.1)	150 (89.3)	152 (90.5)	455 (90.3)
Asian	8 (4.8)	8 (4.8)	8 (4.8)	24 (4.8)
Black	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
Native Hawaiian/Pac. Islander	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
American Indian/Alaska Native	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (0.6)
Other	5 (3.0)	5 (3.0)	7 (4.2)	17 (3.4)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (1.8)
Not Hispanic or Latino	164 (97.6)	166 (98.8)	165 (98.2)	495 (98.2)
Geographic Region, n (%)				
North America	81 (48.2)	73 (43.5)	69 (41.1)	223 (44.2)
Europe	39 (23.2)	41 (24.4)	42 (25.0)	122 (24.2)
Rest of world[a]	48 (28.6)	54 (32.1)	57 (33.9)	159 (31.5)
Weight (kg)				
Mean ± SD	89.84 ± 22.366	88.81 ± 21.110	87.07 ± 19.587	88.57 ± 21.041
Median (min – max)	85.45 (43.5 – 173.0)	85.50 (45.9 – 172.0)	86.60 (48.1 – 152.1)	85.50 (43.5 – 173.0)
Weight category, n (%)				
< 70 kg	26 (15.5)	23 (13.7)	34 (20.2)	83 (16.5)
70 to < 85 kg	55 (32.7)	55 (32.7)	46 (27.4)	156 (31.0)
85 to < 100 kg	43 (25.6)	49 (29.2)	53 (31.5)	145 (28.8)
≥ 100 kg	44 (26.2)	41 (24.4)	35 (20.8)	120 (23.8)
Height (cm)				
Mean ± SD	169.80 ± 10.862	169.57 ± 9.214	168.44 ± 10.130	169.27 ± 10.089
Median (min – max)	169.55 (146.0 – 196.0)	170.00 (148.0 – 192.0)	167.80 (142.2 – 191.0)	169.20 (142.2 – 196.0)

Table 3:　ベースラインの人口統計学的特性（FAS）（つづき）

Demographic Characteristic	Placebo N = 168	APR 20 BID N = 168	APR 30 BID N = 168	Total N = 504
BMI, kg/m^2				
Mean ± SD	31.07 ± 6.580	30.90 ± 7.305	30.61 ± 5.936	30.86 ± 6.620
Median (min – max)	30.75 (17.0 – 52.5)	29.05 (18.4 – 62.9)	29.75 (19.4 – 52.0)	29.75 (17.0 – 62.9)
BMI category, n (%)				
< 25 kg/m^2	30 (17.9)	27 (16.1)	28 (16.7)	85 (16.9)
25 to < 30 kg/m^2	47 (28.0)	67 (39.9)	57 (33.9)	171 (33.9)
30 to < 35 kg/m^2	49 (29.2)	35 (20.8)	41 (24.4)	125 (24.8)
35 to < 40 kg/m^2	24 (14.3)	21 (12.5)	32 (19.0)	77 (15.3)
≥ 40 kg/m^2	18 (10.7)	18 (10.7)	10 (6.0)	46 (9.1)
Alcohol use, n (%)				
Yes	70 (41.7)	78 (46.4)	83 (49.4)	231 (45.8)
No	98 (58.3)	90 (53.6)	85 (50.6)	273 (54.2)
Tobacco use, n (%)				
Current user	29 (17.3)	33 (19.6)	30 (17.9)	92 (18.3)
Past user	44 (26.2)	51 (30.4)	49 (29.2)	144 (28.6)
Non-user	95 (56.5)	84 (50.0)	88 (52.4)	267 (53.0)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; Pac. = Pacific; SD = standard deviation.

[a] Rest of world countries included Australia, New Zealand, Russia and South Africa.

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 10

Table 4:　ベースラインの疾患特性（FAS）

Disease Characteristic	Placebo N = 168	APR 20 BID N = 168	APR 30 BID N = 168	Total N = 504
Duration of PsA (years since diagnosis)				
Mean ± SD	7.31 ± 7.118	7.18 ± 6.842	8.09 ± 8.092	7.53 ± 7.366
Median (min – max)	5.20 (0.5 – 38.6)	4.55 (0.5 – 33.2)	5.05 (0.5 – 40.7)	5.05 (0.5 – 40.7)
PsA type, n (%)				
Symmetric polyarthritis	104 (61.9)	106 (63.1)	110 (65.5)	320 (63.5)
Asymmetrical oligoarthritis	45 (26.8)	41 (24.4)	45 (26.8)	131 (26.0)
Predominant DIP involvement	14 (8.3)	14 (8.3)	11 (6.5)	39 (7.7)
Arthritis mutilans	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (1.4)
Predominant spondylitis	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	7 (1.4)
History of psoriasis (diagnosis)				
Yes	168 (100.0)	167 (99.4)	166 (98.8)	501 (99.4)
No	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.6)
Duration of psoriasis (years since diagnosis)				
n	168	167	166	501
Mean ± SD	15.73 ± 13.013	15.52 ± 11.948	16.50 ± 12.33	15.91 ± 12.423
Median (min – max)	11.10 (0.2 – 57.6)	12.60 (0.6 – 50.8)	14.85 (0.0 – 54.7)	13.10 (0.0 – 57.6)

Table 4: ベースラインの疾患特性（FAS）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 168	APR 20 BID N = 168	APR 30 BID N = 168	Total N = 504
Psoriasis history, n (%)[a]				
Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	0	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.2)
Palmoplantar psoriasis	27 (16.1)	26 (15.5)	18 (10.7)	71 (14.1)
Plaque-type psoriasis	123 (73.2)	127 (75.6)	134 (79.8)	384 (76.2)
Scalp psoriasis	126 (75.0)	129 (76.8)	133 (79.2)	388 (77.0)
Nail psoriasis	116 (69.0)	114 (67.9)	114 (67.9)	344 (68.3)
Psoriasis BSA involvement, %				
n	125	125	122	372
Mean ± SD	7.74 ± 15.982	6.97 ± 13.177	7.88 ± 14.641	7.53 ± 14.611
Median (min – max)	2.00 (0.0 – 90.0)	2.00 (0.0 – 70.0)	2.00 (0.0 – 95.0)	2.00 (0.0 – 95.0)
Extent of psoriasis, n (%)				
< 3% BSA involvement	100 (59.5)	91 (54.2)	86 (51.2)	277 (55.0)
≥ 3% BSA involvement	68 (40.5)	77 (45.8)	82 (48.8)	227 (45.0)
Baseline PASI score				
n	65	76	82	223
Mean ± SD	9.08 ± 9.513	7.39 ± 8.727	9.17 ± 9.741	8.54 ± 9.334
Median (min – max)	5.50 (0.5 – 49.8)	4.55 (0.1 – 43.6)	5.80 (0.8 – 54.6)	5.30 (0.1 – 54.6)

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DIP = distal interphalangeal joint; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.
[a] Primary terms captured on the case report form.
Note: Baseline data available for all subjects unless otherwise noted.
Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 11

25.2.4. 有効性の結果

25.2.4.1. 主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）

FAS で Week 16 の ACR20 反応率を Table 5 に示す。主要解析（欠測値の補完には、関節では LOCF、反応では nonresponder imputation［NRI］を用いた）の結果、Week 16 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、アプレミラストにより PsA の徴候及び症状が軽減することが示された。また、ACR20 反応率はプラセボ群で 19.0%、APR 20 BID 群で 30.4%、APR 30 BID 群で 38.1%であり、用量反応性が認められた。ベースライン時の DMARD の使用の有無で調整すると、プラセボ群との差は APR 20 BID 群で 11.3%（p = 0.0166）、APR 30 BID 群で 19.0%（p = 0.0001）であった。

異なる解析対象集団（FAS 及び PP 集団）や種々の欠測値の補完方法（例：NRI、LOCF）等を用いた複数の感度分析でも主要解析の結果を支持していた。

Table 5:　Week 16 の ACR20 反応率（FAS、NRI）

Endpoint	Placebo N = 168	APR 20 BID N = 168	APR 30 BID N = 168
Number (%) of ACR20 Responders at Week 16	32 (19.0)	51 (30.4)	64 (38.1)
Treatment comparison (apremilast - placebo)			
Adjusted % difference in proportions (95% CI)[a]	-	11.3 (2.2, 20.4)	19.0 (9.7, 28.3)
2-sided p-value[b]	-	**0.0166**	**0.0001**

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation.

[a] Adjusted difference is the weighted average of the treatment differences across the 2 strata of baseline DMARD use with the CMH weights. The 2-sided 95% CI is based on a normal approximation to the weighted average.

[b] 2-sided p-value is based on the CMH test adjusting for baseline DMARD use. P -values in bold are considered statistically significant.

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

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 22

25.2.4.2.　主な副次評価項目

FAS での Week 16（LOCF）の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を Table 6 に示す。Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群−0.086、APR 20 BID 群−0.198、APR 30 BID 群−0.244 で用量反応性が認められ、プラセボ群との差は APR 20 BID 群−0.113（p = 0.0252）、APR 30 BID 群−0.159（p = 0.0017）であった。アプレミラスト群での変化量（平均値）は臨床的に意義のある最小変化（MCID）の推定値である−0.13 を超えており、APR 30 BID 群ではもう一つの MCID 推定値である−0.30 の 95%信頼区間（−0.35～−0.24）の上限値を超えていた。以上のように、アプレミラストにより統計学的に有意で臨床的に意義のある身体機能の改善が認められることが示された。

Table 6:　Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Placebo	165	1.206	1.110	-0.086 (0.0360)	-0.125 (-1.88 – 1.13)	--	--
APR 20 BID	163	1.141	0.945	-0.198 (0.0364)	-0.125 (-1.63 – 1.25)	-0.113	**0.0252**
APR 30 BID	159	1.231	0.972	-0.244 (0.0364)	-0.250 (-2.13 – 1.00)	-0.159	**0.0017**

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; Min – Max = minimum to maximum; SE = standard error.

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value at or prior to Week 16 are included.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at Week 16, with treatment group and baseline DMARD use as factors, and the baseline value as a covariate. P- values in bold are considered statistically significant.

Note: For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Week 16.

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 24

25.2.4.3.　その他の副次評価項目

25.2.4.3.1.　Week 16 及び 24 の有効性

FAS での Week 16 及び 24 の副次評価項目の結果を Table 7 に示す。

ACR20 反応率は、Week 24 では APR 20 BID 群（25.6%）及び APR 30 BID 群（35.1%）でプラセボ群（13.1%）より統計学的に有意に高く（それぞれ $p = 0.0038$ 及び $p < 0.0001$）、Week 24 でも反応は持続していた。Week 16 及び 24 に ACR50 及び ACR70 を達成した被験者の割合は、APR 30 BID 群の Week 16 の ACR70 を除き、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く（$p < 0.05$）、複数の ACR コンポーネントで臨床的に意義のある改善（20%以上の減少）が認められた（Figure 6 及び Figure 7）。

HAQ-DI スコアは統計学的に有意な減少が Week 24 でも持続しており（ベースラインからの変化量の平均値：プラセボ群−0.076、APR 20 BID 群−0.211［$p = 0.0091$］、APR 30 BID 群−0.258［$p = 0.0005$］）、身体機能が改善することが示された。アプレミラスト群での Week 24 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（平均値）は MCID 推定値である−0.13 を超えており、もう一つの MCID 推定値である−0.30 の 95%信頼区間の上限値に近いか又は超えていた。Week 16 及び 24 に−0.13 又は−0.30 を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群では数値的に、APR 30 BID 群では有意（nominal）にプラセボ群より高かった。

その他の副次評価項目の大部分でも、活動性 PsA を有する被験者での徴候及び症状の軽減、及び身体機能の改善に対するアプレミラストの有効性を支持する結果であった。

modified PsARC で反応を示した被験者の割合は、Week 16 ではプラセボ群（29.8%）より APR 20 BID 群（38.7%）では数値的に、APR 30 BID 群（46.4%）では統計学的に有意に高く（$p = 0.0017$）、Week 24 でもアプレミラスト群の反応はおおむね持続していた（プラセボ群 18.5%、APR 20 BID 群 31.0%［nominal $p = 0.0079$］、APR 30 BID 群 42.9%［nominal $p < 0.0001$］）。

DAS28（CRP）及び CDAI（いずれも複合的、客観的及び主観的な疾患活動性の評価）の結果から、アプレミラストにより PsA の重症度が低下することが示された。疾患活動性が高い（DAS28［CRP］> 5.1 又は CDAI > 22）被験者の割合は、Week 16 及び 24 ともに APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より大きくベースラインから低下し、これに対応して疾患活動性が低い又は寛解（DAS28［CRP］< 2.6［寛解］又は CDAI ≤10［低疾患活動性又は寛解］）被験者の割合は、Week 16 及び 24 ともに APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より大きくベースラインから上昇した（PSA-002 治験総括報告書 Table 50 及び Table 48）。

Week 16 に EULAR の基準で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、APR 20 BID 群（46.4%）及び APR 30 BID 群（48.8%）でプラセボ群（29.8%）より有意（nominal）に高く（それぞれ nominal $p = 0.0017$ 及び nominal $p = 0.0003$）、Week 24 でも持続していた（プラセボ群 16.1%、APR 20 BID 群 30.4%［nominal $p = 0.0020$］、APR 30 BID 群 42.3%［nominal $p < 0.0001$］）。

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアで APR 30 BID 群ではプラセボ群より統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められたことから、アプレミラストにより身体機能が改善することが示された。Week 16 の SF-36v2 の身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化量（平均値）はプラセボ群 1.81、APR 20 BID 群 3.50（$p = 0.0504$）、APR 30 BID 群 4.23（$p = 0.0056$）で、PCS スコアではプラセボ群 2.39、APR 20 BID 群 3.53、APR 30 BID 群 4.59（nominal $p = 0.0097$）であった。Week 16 での SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び PCS スコアの改善は MCID 推定値である 2.5 を超えており、Week 24 でも持続していた。

腱付着部症を合併していた被験者で腱付着部炎を MASES により評価したところ、Week 16 及び 24 のいずれも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きく改善しており、

APR 30 BID 群での Week 24 のベースラインからの減少（平均値）はプラセボ群より有意（nominal p = 0.0502）に大きかった。指炎を合併していた被験者では、Week 16 及び 24 の指炎重症度スコアは APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きく減少したが、本試験では腱付着部症や指炎を合併していた被験者が少なく、腱付着部症や指炎に対する効果を示すには検出力がなかった（PSA-002 治験総括報告書 Table55）。

PsA の重要な特徴である乾癬皮膚病変はアプレミラスト投与により有意に改善した。乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者では、Week 16 及び 24 の PASI-75 反応率でアプレミラストの効果が認められ、用量反応性が認められた。Week 16 の PASI-75 反応率はプラセボ群 4.4%、APR 20 BID 群 20.8%（nominal p = 0.0038）、APR 30 BID 群 22.0%（nominal p = 0.0022）で、アプレミラスト群の PASI-75 反応率は Week 24 でもおおむね持続していた（プラセボ群 4.4%、APR 20 BID 群 16.9%［nominal p = 0.0177］、APR 30 BID 群 20.7%［nominal p = 0.0032］）。これらは、ベースラインの PASI スコアが低い集団（中央値が 6 未満）で得られた結果であり、PASI スコアが低いか BSA が小さいと PASI スケールの変化に対する感度が低くなるため改善効果が過小評価されるがある。この点を踏まえると、このような集団でアプレミラストにより PASI スコアが改善したことは、PsA の症状の一つである乾癬に対する治療効果を示す意義ある結果であった。

ACR20 について、年齢、性別、体重、BMI、人種、地域、PsA のサブタイプ及び罹病期間等の因子による部分集団解析を行った。全体として、これらの部分集団では、Week 16 及び 24 ともにアプレミラスト群でプラセボ群より良好な治療効果が認められた。性別では、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群のいずれでも治療効果に男女で明らかな差が認められ（男性で女性より良好）、女性の APR 30 BID 群ではプラセボより改善したが、APR 20 BID 群での改善はわずかであった。過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数や種類にかかわらず、アプレミラスト群ではプラセボ群より良好な治療効果が認められ、同様にアプレミラストの単独投与、低分子 DMARD との併用投与のいずれでもプラセボ群より良好な治療効果が認められた（PSA-002 治験総括報告書 Figure 37～42）。

Table 7: Week 16 及び 24 の副次評価項目の結果（FAS）

Secondary Endpoints[a]	Placebo N = 168 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 168		APR 30 BID N = 168	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b c]
1. HAQ-DI change from Baseline at Week 16	-0.086 (0.0360)	-0.198 (0.0364)	**0.0252**	-0.244 (0.0364)	**0.0017**
2. ACR20 response at Week 24	22 (13.1)	43 (25.6)	**0.0038**	59 (35.1)	**< 0.0001**
3. HAQ-DI change from Baseline at Week 24	-0.076 (0.0369)	-0.211 (0.0373)	**0.0091**	-0.258 (0.0371)	**0.0005**
4. SF-36v2 physical function change from Baseline at Week 16	1.81 (0.621)	3.50 (0.625)	**0.0504**	4.23 (0.625)	**0.0056**
5. Modified PsARC response at Week 16	50 (29.8)	65 (38.7)	0.0862	78 (46.4)	**0.0017**
6. Subject's assessment of pain change from Baseline at Week 16	-5.7 (1.83)	-11.5 (1.85)	*0.0246*	-13.5 (1.85)	**0.0023**
7. MASES change from Baseline at Week 16[d]	-0.9 (0.30)	-1.4 (0.29)	0.1949	-1.3 (0.28)	0.3605
8. Dactylitis change from Baseline at Week 16[e]	-1.4 (0.28)	-1.9 (0.31)	0.2053	-1.7 (0.28)	0.3978
9. CDAI change from Baseline at Week 16	-3.84 (0.929)	-8.24 (0.926)	*0.0007*	-8.72 (0.923)	*0.0002*
10. DAS28(CRP) changes from Baseline at Week 16	-0.26 (0.082)	-0.73 (0.082)	*< 0.0001*	-0.79 (0.083)	*< 0.0001*
11. FACIT-Fatigue change from Baseline at Week 16	1.55 (0.693)	1.68 (0.696)	0.8919	3.88 (0.695)	*0.0165*
12. SF-36v2 physical function change from Baseline at Week 24	1.45 (0.671)	3.49 (0.675)	*0.0294*	5.01 (0.671)	*0.0002*
13. Modified PsARC response at Week 24	31 (18.5)	52 (31.0)	*0.0079*	72 (42.9)	*< 0.0001*
14. Subject's assessment of pain change from Baseline at Week 24	-4.2 (1.78)	-11.2 (1.79)	*0.0045*	-14.7 (1.77)	*< 0.0001*
15. MASES change from Baseline at Week 24[d]	-0.8 (0.31)	-1.6 (0.30)	0.0670	-1.6 (0.29)	*0.0502*
16. Dactylitis change from Baseline at Week 24[e]	-1.3 (0.27)	-2.0 (0.30)	0.0691	-1.8 (0.27)	0.1938
17. CDAI change from Baseline at Week 24	-3.14 (0.965)	-7.55 (0.958)	*0.0010*	-9.52 (0.949)	*< 0.0001*
18. DAS28(CRP) changes from Baseline at Week 24	-0.20 (0.087)	-0.66 (0.087)	*0.0002*	-0.90 (0.087)	*< 0.0001*
19. FACIT-Fatigue change from Baseline at Week 24	1.12 (0.691)	1.52 (0.696)	0.6791	3.33 (0.690)	*0.0220*
20. MASES improvement ≥ 20% at Week 16[d]	48 (49.0)	58 (56.3)	0.3011	60 (52.6)	0.6339

Table 7: Week 16 及び 24 の副次評価項目の結果（FAS）（つづき）

Secondary Endpoints[a]	Placebo N = 168 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 168		APR 30 BID N = 168	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]
21. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 16[e]	39 (57.4)	39 (66.1)	0.3756	41 (60.3)	0.7313
22. Good or moderate EULAR response at Week 16	50 (29.8)	78 (46.4)	*0.0017*	82 (48.8)	*0.0003*
23. MASES improvement ≥ 20% at Week 24[d]	46 (46.9)	60 (58.3)	0.1110	69 (60.5)	0.0542
24. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 24[e]	41 (60.3)	41 (69.5)	0.3640	47 (69.1)	0.2799
25. Good or moderate EULAR response at Week 24	27 (16.1)	51 (30.4)	*0.0020*	71 (42.3)	*< 0.0001*
26. ACR50 response at Week 16	10 (6.0)	26 (15.5)	*0.0049*	27 (16.1)	*0.0027*
27. ACR70 response at Week 16	2 (1.2)	10 (6.0)	*0.0192*	7 (4.2)	0.0792
28. ACR50 response at Week 24	7 (4.2)	24 (14.3)	*0.0014*	32 (19.0)	*< 0.0001*
29. ACR70 response at Week 24	1 (0.6)	9 (5.4)	*0.0104*	17 (10.1)	*0.0001*
30. MASES = 0 at Week 16[d]	15 (15.3)	28 (27.2)	*0.0406*	26 (22.8)	0.1662
31. Dactylitis score = 0 at Week 16[e]	27 (39.7)	25 (42.4)	0.7849	26 (38.2)	0.8640
32. MASES = 0 at Week 24[d]	14 (14.3)	32 (31.1)	*0.0048*	36 (31.6)	*0.0030*
33. Dactylitis score = 0 at Week 24[e]	27 (39.7)	29 (49.2)	0.3235	31 (45.6)	0.4942

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response; ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DAS28(CRP) = Disease Activity Score (28-joint); DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; EULAR = European League Against Rheumatism; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NRI = nonresponder imputation; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SE = standard error; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2.

[a] Analyzed sequentially in the order indicated. Imputation methods included NRI for categorical endpoints, except for MASES- and dactylitis-related categorical endpoints, and LOCF for continuous endpoints and MASES- and dactylitis-related categorical endpoints.

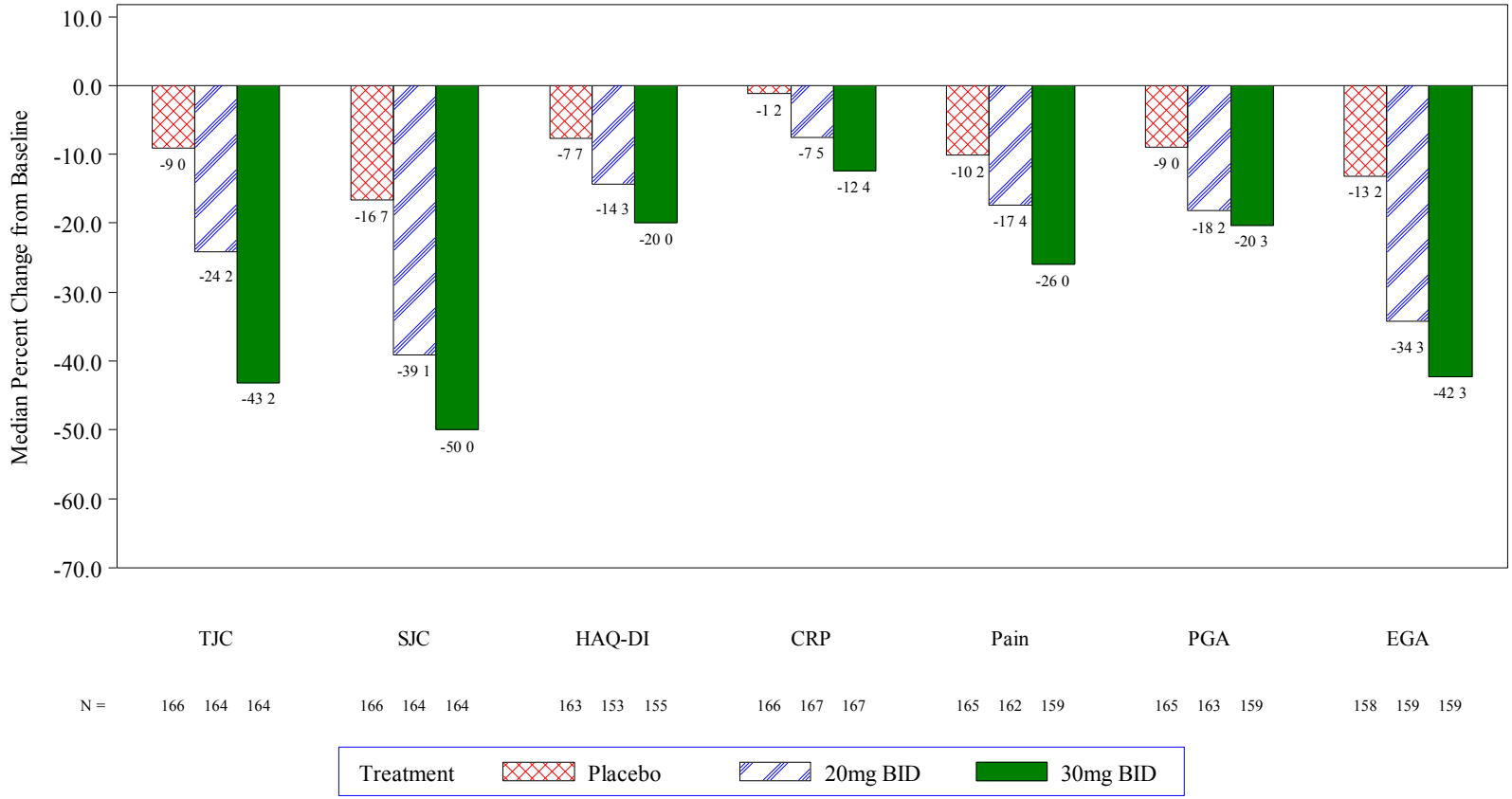
[b] For categorical endpoints, 2-sided p-value is from CMH test adjusting for baseline DMARD use. For continuous endpoints, p-value is from an ANCOVA model with treatment group and baseline DMARD use as factors and the baseline value as a covariate. P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint #4 (rules described in Section 11.4.2.5).

[d] MASES evaluated only subjects with pre-existing enthesopathy (N = 98 placebo, 103 APR 20 BID, 114 APR 30 BID).

[e] Dactylitis score evaluated only in subjects in pre-existing dactylitis (N = 68 placebo, 59 APR 20 BID, 68 APR 30 BID).

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 25

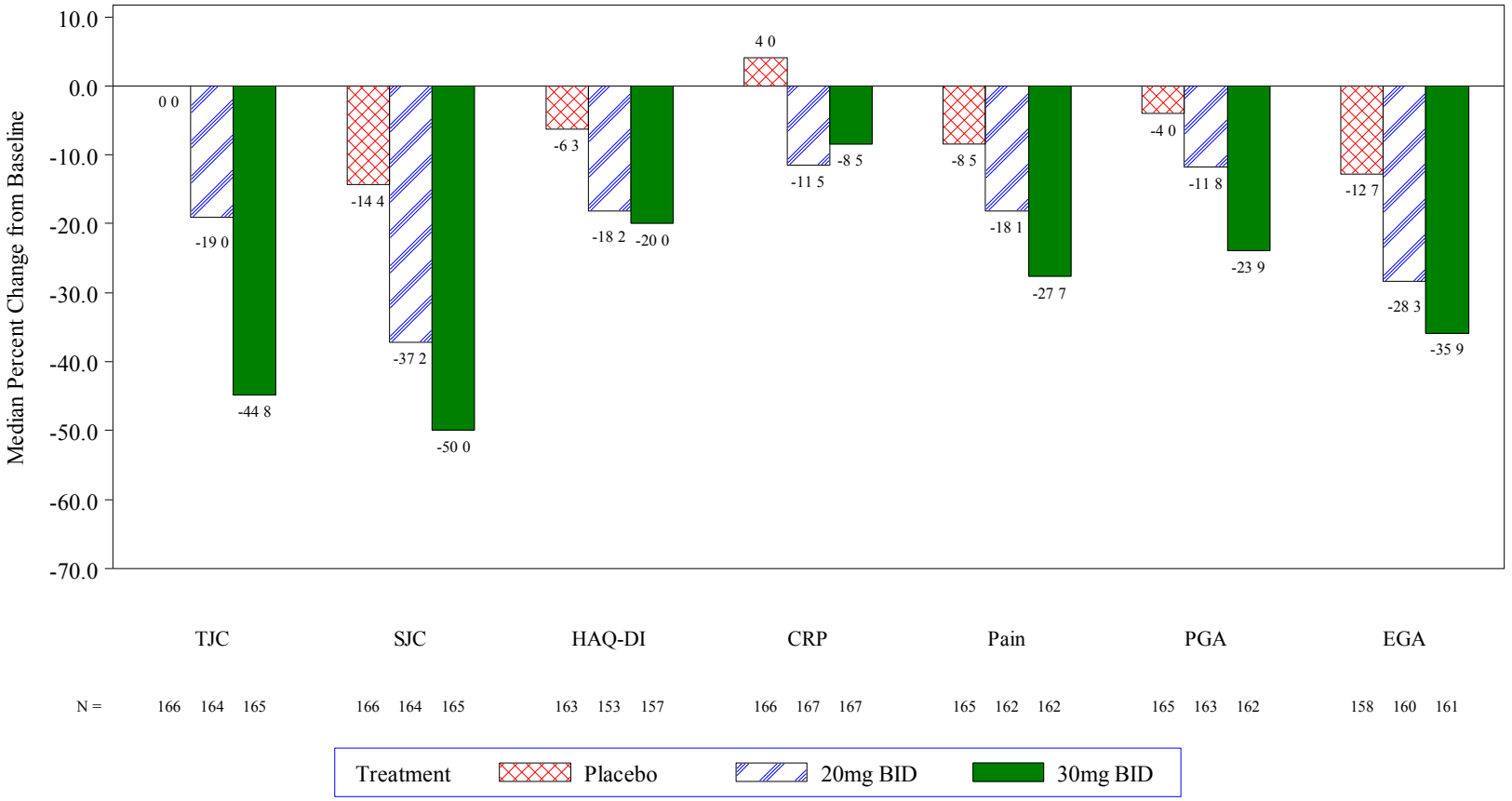
Figure 6:　Week 16 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率（中央値）（FAS、LOCF）



ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LOCF = last observation carried forward; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, Table 14.2.20.1, Table 14.2.21.1, Table 14.2.22.1, Table 14.2.23.1, Table 14.2.24.1.1, Table 14.2.25.1.

Figure 7: Week 24 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率（中央値）（FAS、LOCF）



ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LOCF = last observation carried forward; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, Table 14.2.20.1, Table 14.2.21.1, Table 14.2.22.1, Table 14.2.23.1, Table 14.2.24.1.1, Table 14.2.25.1.

25.2.4.3.2. Week 52 の有効性

AAR での Week52 の副次評価項目及び探索的評価項目の結果を Table 8 に示す。

最長 52 週間のアプレミラストの投与により、有効性のすべての評価項目で治療効果の持続が示された。

試験を継続した被験者での Week 52 の ACR20 反応率（観察されたデータを用いた解析）は、プラセボ対照期に APR 20 BID 群であった被験者と APR 30 BID 群であった被験者で同程度であった（それぞれ 63.0%［75/119 名］及び 54.6%［71/130 名］）。

HAQ-DI で評価した身体機能の改善は Week 52 まで持続しており、試験を継続していた被験者での Week 52 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ−0.369 及び−0.318 で、プラセボ対照期に APR 20 BID 群であった被験者と APR 30 BID 群であった被験者で同程度であり、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID の−0.13 及び−0.30 を超えていた。

試験を継続した被験者では、その他のすべての副次評価項目（徴候及び症状、身体機能、疾患活動性、乾癬、腱付着部炎及び指炎の評価等）でも、Week 52 までおおむね改善が持続していた。

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は、アプレミラストの投与 8 週後（PBO/EE 群）又は 16 週後（PBO/XO 群）に効果が発現したことから、アプレミラストの効果は経時的に認められることがおおむね支持された。また、試験を継続した被験者では Week 52 まで効果が持続していた。

Table 8:　Week 52 の副次評価項目及び探索的評価項目の結果（AAR）

Endpoint	n/m (%) of Subjects *OR* Mean Change from Baseline ± SD							
	APR 20 BID				APR 30 BID			
	Week 16	Week 24	Week 40	Week 52	Week 16	Week 24	Week 40	Week 52
ACR Responses and Components								
ACR20 response[a]	51/158 (32.3)	59/145 (40.7)	75/129 (58.1)	75/119 (63.0)	64/150 (42.7)	73/145 (50.3)	80/140 (57.1)	71/130 (54.6)
ACR50 response[a]	26/159 (16.4)	26/145 (17.9)	32/130 (24.6)	29/117 (24.8)	27/153 (17.6)	35/146 (24.0)	39/140 (27.9)	32/130 (24.6)
ACR70 response[a]	10/159 (6.3)	9/146 (6.2)	17/131 (13.0)	18/117 (15.4)	7/154 (4.5)	19/146 (13.0)	20/141 (14.2)	18/130 (13.8)
HAQ-DI mean change from BL	-0.202 ± 0.4525	-0.270 ± 0.4808	-0.355 ± 0.4915	-0.369 ± 0.4788	-0.269 ± 0.4817	-0.335 ± 0.5334	-0.333 ± 0.5521	-0.318 ± 0.5470
HAQ-DI improvement ≥ 0.13	72/160 (45.0)	78/147 (53.1)	77/131 (58.8)	72/120 (60.0)	78/151 (51.7)	82/146 (56.2)	83/141 (60.3)	79/132 (59.8)
HAQ-DI improvement ≥ 0.3	54/160 (33.8)	58/147 (39.5)	68/131 (51.9)	55/120 (45.8)	62/151 (41.1)	64/146 (43.8)	67/141 (47.5)	49/132 (44.7)
TJC change from BL	-5.5 ± 13.96	-8.1 ± 12.85	-13.1 ± 12.99	-13.2 ± 13.11	-7.4 ± 11.27	-10.7 ± 12.43	-10.7 ± 11.94	-11.2 ± 12.98
SJC change from BL	-4.4 ± 10.04	-6.2 ± 9.58	-8.5 ± 10.16	-8.6 ± 10.36	-5.4 ± 7.16	-7.1 ± 8.02	-8.2 ± 7.32	-7.7 ± 9.50
Subject's assessment of pain change from BL	-10.2 ± 27.24	-12.2 ± 25.36	-15.3 ± 27.89	-17.8 ± 24.50	-14.9 ± 25.43	-18.9 ± 24.93	-19.0 ± 27.12	-20.3 ± 23.37
PGA change from BL	-8.0 ± 28.59	-10.6 ± 29.97	-14.7 ± 27.40	-16.3 ± 28.12	-11.5 ± 27.88	-16.1 ± 27.91	-15.3 ± 29.04	-16.1 ± 25.90
EGA change from BL	-16.7 ± 28.64	-23.3 ± 24.86	-30.7 ± 23.83	-31.8 ± 24.52	-19.8 ± 25.15	-27.4 ± 25.52	-30.4 ± 23.93	-28.8 ± 25.41
CRP change from BL	-0.157 ± 1.1049	0.083 ± 1.2832	-0.044 ± 1.7956	-0.210 ± 1.1581	-0.133 ± 0.7739	-0.145 ± 0.8951	-0.128 ± 0.9344	-0.073 ± 1.2494
Quality of Life								
SF-36v2 PF domain score change from BL	3.41 ± 8.373	4.79 ± 9.048	N.C.	6.98 ± 9.425	4.94 ± 7.992	6.38 ± 8.746	N.C.	5.69 ± 8.995
SF-36v2 PF domain score improvement ≥ 2.5	77/160 (48.1)	78/147 (53.1)	N.C.	77/120 (64.2)	82/151 (54.3)	88/145 (60.7)	N.C.	78/130 (60.0)
SF-36v2 PCS change from BL	3.56 ± 8.778	5.16 ± 8.906	N.C.	7.81 ± 8.807	5.09 ± 7.979	6.94 ± 8.070	N.C.	6.45 ± 8.693
SF-36v2 PCS score improvement ≥ 2.5	86/160 (53.8)	92/147 (62.6)	N.C.	86/120 (71.7)	98/151 (64.9)	102/145 (70.3)	N.C.	86/130 (66.2)
FACIT-Fatigue change from BL	1.65 ± 8.258	2.59 ± 8.961	N.C.	4.27 ± 8.488	4.82 ± 9.977	4.65 ± 9.614	N.C.	3.67 ± 9.078
FACIT-Fatigue score improvement ≥ 3.56	53/160 (33.1)	58/147 (39.5)	N.C.	64/120 (53.3)	78/151 (51.7)	70/144 (48.6)	N.C.	58/128 (45.3)

Table 8: Week 52 の副次評価項目及び探索的評価項目の結果（AAR）（つづき）

Endpoint	n/m (%) of Subjects *OR* Mean Change from Baseline ± SD							
	APR 20 BID				APR 30 BID			
	Week 16	Week 24	Week 40	Week 52	Week 16	Week 24	Week 40	Week 52
Other Indices of Disease Activity								
PASI-75	16/69 (23.2)	12/66 (18.2)	N.C.	13/53 (24.5)	17/74 (23.0)	15/73 (20.5)	N.C.	25/68 (36.8)
PASI-50	24/69 (34.8)	27/66 (40.9)	N.C.	28/53 (52.8)	35/74 (47.3)	39/73 (53.4)	N.C.	41/68 (60.3)
PASI change from BL	-2.05 ± 7.017	-2.09 ± 7.464	N.C.	-3.25 ± 6.694	-3.93 ± 5.995	-4.18 ± 5.661	N.C.	-4.84 ± 6.759
PsARC response	66/157 (42.0)	84/146 (57.5)	95/131 (72.5)	93/120 (77.5)	79/150 (52.7)	98/142 (69.0)	101/138 (73.2)	95/129 (73.6)
CDAI change from BL	-8.40 ± 13.698	-10.66 ± 12.478	-15.20 ± 12.573	-15.41 ± 13.039	-9.37 ± 11.047	-13.70 ± 12.129	-14.63 ± 11.278	-14.54 ± 12.009
DAS28(CRP) change from BL	-0.75 ± 1.136	-0.91 ± 1.131	-1.40 ± 1.106	-1.40 ± 1.125	-0.87 ± 1.006	-1.25 ± 1.161	-1.29 ± 1.100	-1.31 ± 1.114
EULAR Good/Moderate Response	80/158 (50.6)	84/145 (57.9)	102/131 (77.9)	90/120 (75.0)	83/146 (56.8)	96/144 (66.7)	96/141 (68.1)	96/129 (74.4)
MASES change from BL	-1.5 ± 3.08	-2.3 ± 2.55	N.C.	-2.7 ± 2.41	-1.0 ± 2.81	-1.7 ± 2.98	N.C.	-1.9 ± 2.93
MASES ≥ 20% improvement	58/98 (59.2)	66/87 (75.9)	N.C.	58/69 (84.1)	57/103 (55.3)	68/99 (68.7)	N.C.	67/89 (75.3)
MASES score of zero	28/98 (28.6)	37/87 (42.5)	N.C.	35/69 (50.7)	25/103 (24.3)	37/99 (37.4)	N.C.	34/89 (38.2)
Dactylitis severity score change from BL	-2.3 ± 3.76	-2.4 ± 3.76	N.C.	-2.7 ± 3.79	-1.5 ± 2.09	-1.7 ± 2.16	N.C.	-1.8 ± 3.23
Dactylitis severity score ≥ 1-point improvement	39/56 (69.6)	47/55 (85.5)	N.C.	41/48 (85.4)	37/60 (61.7)	44/57 (77.2)	N.C.	38/49 (77.6)
Dactylitis severity score of zero	25/56 (44.6)	33/55 (60.0)	N.C.	33/48 (68.8)	24/60 (40.0)	31/57 (54.4)	N.C.	31/49 (63.3)

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response; APR = apremilast; BID = twice daily; BL = baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score using CRP as acute phase reactant; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; EULAR = European League Against Rheumatism; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; m = number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; n = number of responders; N.C. = not collected; PCS = Physical Component Summary; PF = Physical Functioning; PGA = patient's (subject's) global assessment of disease activity; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SD = standard deviation; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

[a] Denominator (m) differs across the ACR20/50/70 responses because the available ACR component score data, coupled with the extent of missing data, may have been sufficient for definitive determination of response status at one level but not another (e.g., an ACR50 response could be ruled out based on available data, whereas an ACR20 response status could not be confirmed due to the extent of missing data).

Source: PSA-002 治験総括報告書 Table 14.2.41.1, Table 14.2.43.1, Table 14.2.44.1, Table 14.2.46, Table 14.2.47, Table 14.2.48.1, Table 14.2.49, Table 14.2.50, Table 14.2.51.1, Table 14.2.51.2, Table 14.2.52.1, Table 14.2.53.1.1, Table 14.2.53.1.2, Table 14.2.53.2.1, Table 14.2.53.2.2, Table 14.2.54, Table 14.2.55.1, Table 14.2.55.2, Table 15.2.55.3, Table 14.2.56.1, Table 14.2.56.2, Table 14.2.56.3, Table 14.2.57.1, Table 14.2.58.1, Table 14.2.59.1, Table 14.2.60.1, Table 14.2.60.2, Table 14.2.61.1, Table 14.2.61.2, Table 14.2.61.3.

25.2.5.　安全性の結果

25.2.5.1.　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 9（プラセボ対照期間）及び Table 10（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での治験薬の平均投与期間は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では約 22.0 週であったが、プラセボ群では被験者の 63.7%が早期離脱したため約 17.7 週であった。アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）でのアプレミラストの平均投与期間は Apremilast Subjects as Treated 集団全体で約 39.5 週で、投与群間で均衡がとれていた。

Table 9:　治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

Exposure	Placebo[a] N = 168	APR 20 BID[b] N = 168	APR 30 BID[b] N = 168
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	17.69 ± 4.864	22.36 ± 4.948	22.02 ± 5.890
Median (min – max)	16.10 (0.9 – 25.0)	24.00 (1.0 – 26.9)	24.00 (0.9 – 26.0)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	4 (2.4)	3 (1.8)	9 (5.4)
≥ 4 to < 8 weeks	3 (1.8)	5 (3.0)	3 (1.8)
≥ 8 to < 12 weeks	4 (2.4)	3 (1.8)	3 (1.8)
≥ 12 to < 16 weeks	35 (20.8)	4 (2.4)	3 (1.8)
≥ 16 to < 20 weeks	74 (44.0)	8 (4.8)	2 (1.2)
≥ 20 to ≤ 24 weeks	33 (19.6)	94 (56.0)	96 (57.1)
> 24 weeks[c]	15 (8.9)	51 (30.4)	52 (31.0)
Total subject-years of exposure	57.0	72.0	70.9

APR = apremilast; BID = twice daily; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] Includes data from Weeks 0-24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0-16 for subjects who did enter EE.

APR 20 BID[b] Includes data from Weeks 0-24 for all subjects randomized to APR 20 BID or APR 30 BID, irrespective of EE.

[c] The Week 24 visit could be scheduled within ± 7 days of reaching 24 weeks of exposure; therefore, subjects could have had > 24 weeks of exposure at the time of their Week 24 visit.

Note: Treatment duration was defined as the number of weeks from the day of the first dose to the day of the last dose of study drug.

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 64

Table 10: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Exposure	APR 20 BID[a] N = 245	APR 30 BID[a] N = 245	Total APR[a] N = 490
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	39.52 ± 14.642	39.51 ± 15.686	39.52 ± 15.158
Median (min – max)	42.10 (1.0 – 54.1)	51.00 (0.9 – 54.1)	50.50 (0.9 – 54.1)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	3 (1.2)	11 (4.5)	14 (2.9)
≥ 4 to < 8 weeks	7 (2.9)	4 (1.6)	11 (2.2)
≥ 8 to < 12 weeks	6 (2.4)	6 (2.4)	12 (2.4)
≥ 12 to < 16 weeks	6 (2.4)	8 (3.3)	14 (2.9)
≥ 16 to < 20 weeks	9 (3.7)	4 (1.6)	13 (2.7)
≥ 20 to ≤ 24 weeks	11 (4.5)	2 (0.8)	13 (2.7)
≥ 24 to < 28 weeks	9 (3.7)	22 (9.0)	31 (6.3)
≥ 28 to < 32 weeks	16 (6.5)	15 (6.1)	31 (6.3)
≥ 32 to < 36 weeks	19 (7.8)	17 (6.9)	36 (7.3)
≥ 36 to < 40 weeks	30 (2.2)	22 (9.0)	52 (10.6)
≥ 40 to < 44 weeks	7 (2.9)	2 (0.8)	9 (1.8)
≥ 44 to < 48 weeks	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
≥ 48 to ≤ 52 weeks	78 (31.8)	86 (35.1)	164 (33.5)
> 52 weeks[b]	42 (17.1)	44 (18.0)	86 (17.6)
Total subject-years of exposure	185.6	185.5	371.1

APR = apremilast; BID = twice daily; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
[a] Includes all apremilast exposure data; subjects could have started receiving apremilast at baseline, Week 16, or Week 24.
[b] The Week 52 visit could be scheduled within ± 7 days of reaching 52 weeks of exposure; therefore, subjects could have had > 52 weeks of exposure at the time of their Week 52 visit.
Note: Treatment duration was defined as the number of weeks from the day of the first dose to the day of the last dose of study drug.
Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 65

25.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 11（プラセボ対照期間）及び Table 12（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での有害事象の発現割合はプラセボ群で 48.2%であり、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群は同程度（それぞれ 60.1%及び 61.3%）であった。有害事象により治験薬の投与中止に至ったのはプラセボ群 4.8%、APR 20 BID 群 6.0%、APR 30 BID 群 7.1%であった。有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度で、高度の発現割合は低く、薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた（プラセボ群 3.6%、APR 20 BID 群 4.8%、APR 30 BID 群 6.5%、以下同順）。重篤な有害事象の発現割合は低く投与群間で同程度であった（4.2%、4.8%、5.4%）。死亡例は APR 20 BID 群の 1 名のみであった。

アプレミラスト投与期間（最長 52 週間投与）では、全有害事象、重症度、重篤性及び治験薬との関連性別の有害事象の発現割合は、いずれもプラセボ対照期間でのアプレミラスト群と同程度若しくは低かったことから、有害事象は投与開始後 24 週以内に発現する傾向が示された。プラセボ対照期間の死亡（1 名）以外に、Week 52 まで新たな死亡例はなかった。

有害事象、高度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合がアプレミラストの曝露期間に伴って明らかに高くなることはなかった。

Table 11: 有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

Subjects with at least one:	Number (%) of Subjects			
	Placebo[a] N = 168	APR 20 BID[b] N = 168	APR 30 BID[b] N = 168	APR Total[b] N = 336
TEAE	81 (48.2)	101 (60.1)	103 (61.3)	204 (60.7)
Drug-related[c] TEAE	32 (19.0)	54 (32.1)	70 (41.7)	124 (36.9)
Severe TEAE	6 (3.6)	8 (4.8)	11 (6.5)	19 (5.7)
Serious TEAE (SAE)	7 (4.2)	8 (4.8)	9 (5.4)	17 (5.1)
Drug-related[c] SAE	2 (1.2)	0	3 (1.8)	3 (0.9)
TEAE leading to drug interruption	9 (5.4)	10 (6.0)	17 (10.1)	27 (8.0)
TEAE leading to drug withdrawal	8 (4.8)	10 (6.0)	12 (7.1)	22 (6.5)
TEAE leading to death	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

APR = apremilast; BID = twice daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Includes data from Weeks 0-24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0-16 for subjects who did enter EE.
[b] Includes data from Weeks 0-24 for all subjects randomized to APR 20 BID or APR 30 BID, irrespective of EE.
[c] Drug-related as assessed by the investigator.
Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 66

Table 12: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Subjects with at least one:	APR 20 BID[a] N = 245 Subject-Years = 185.6		APR 30 BID[a] N = 245 Subject-Years = 185.5		Total APR[a] N = 490 Subject-Years = 371.1	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
TEAE	164 (66.9)	181.6	174 (71.0)	209.9	338 (69.0)	195.1
TEAE with a suspected relationship to IP[c]	77 (31.4)	53.9	108 (44.1)	87.9	185 (37.8)	69.6
Severe TEAE	15 (6.1)	8.3	15 (6.1)	8.3	30 (6.1)	8.3
Serious TEAE (SAE)	14 (5.7)	7.7	19 (7.8)	10.5	33 (6.7)	9.1
TEAE leading to interruption of IP	22 (9.0)	12.5	31 (12.7)	18.0	53 (10.8)	15.2
TEAE leading to discontinuation of IP	16 (6.5)	8.7	23 (9.4)	12.6	39 (8.0)	10.7
Fatal TEAE	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IP = investigational product (blinded apremilast); SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Includes all apremilast exposure data; subjects could have started receiving apremilast at baseline, Week 16, or Week 24.
[b] EAIR per 100 subject-years = 100 x (number of subjects reporting the event/subject-years of exposure [up to the first event start date for each subject reporting the event]).
[c] As assessed by the investigator.
Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 80

25.2.5.3.　有害事象

有害事象の発現割合を Table 13（プラセボ対照期間）及び Table 14（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間で発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）有害事象は、下痢（プラセボ群 2.4%、APR 20 BID 群 11.3%、APR 30 BID 群 19.0%、以下同順）、悪心（6.5%、9.5%、18.5%）、頭痛（4.8%、10.1%、10.7%）及び上気道感染（3.6%、6.0%、4.2%）で、下痢及び悪心は薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた。多くは軽度又は中等度で、2 名以上に発現した発現割合が高かった有害事象は関節炎（APR 30 BID 群 2 名）、急性心筋梗塞（プラセボ群及び APR 20 BID 群で各 1 名）、下痢（プラセボ群及び APR 20 BID 群で各 1 名）及び悪心（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で各 1 名）であり、その他の高度な有害事象は 1 名のみに発現した。なお、高度の頭痛及び上気道感染は発現しなかった。高度の下痢が発現した 2 名のうちプラセボ群の 1 名は治験薬

の投与を中止し、APR 20 BID 群の 1 名は中止することなく回復した。高度の悪心が発現した 2 名はいずれも治験薬の投与を中止せず、APR 30 BID 群の 1 名では重篤な悪心及び嘔吐が発現したが、休薬や中止することなく回復した。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）有害事象は、下痢（APR 20 BID 群 11.0%、APR 30 BID 群 19.2%、以下同順）、悪心（9.8%、14.3%）、頭痛（9.0%、9.8%）、鼻咽頭炎（6.9%、6.5%）、上気道感染（7.8%、5.7%）であった。多くは軽度又は中等度で、高度又は重篤な下痢及び悪心はプラセボ対照期間以外では新たに発現しなかった。高度の頭痛が 2 名（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で各 1 名）、高度の上気道感染が 1 名（APR 20 BID 群）に新たに発現した。消失までの期間は、下痢の多くで 1 ヵ月以内、悪心はおおむね 2～3 週間以内、頭痛はおおむね 1～2 週間以内であった。

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	81 (48.2)	205.1	101 (60.1)	249.3	103 (61.3)	275.2	204 (60.7)	261.8
感染症および寄生虫症	34 (20.2)	66.5	33 (19.6)	51.5	36 (21.4)	57.3	69 (20.5)	54.4
上気道感染	6 (3.6)	10.7	10 (6.0)	14.5	7 (4.2)	10.0	17 (5.1)	12.3
鼻咽頭炎	5 (3.0)	8.8	6 (3.6)	8.5	8 (4.8)	11.6	14 (4.2)	10.0
副鼻腔炎	4 (2.4)	7.1	4 (2.4)	5.6	3 (1.8)	4.3	7 (2.1)	5.0
胃腸炎	0	0.0	3 (1.8)	4.2	3 (1.8)	4.2	6 (1.8)	4.2
尿路感染	3 (1.8)	5.3	3 (1.8)	4.2	2 (1.2)	2.8	5 (1.5)	3.5
インフルエンザ	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
耳感染	0	0.0	0	0.0	3 (1.8)	4.3	3 (0.9)	2.1
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	3 (1.8)	4.3	3 (0.9)	2.1
歯膿瘍	3 (1.8)	5.3	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
肺炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
鼻炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
蜂巣炎	2 (1.2)	3.5	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
下気道感染	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
気管支炎	2 (1.2)	3.5	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
限局性感染	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
膀胱炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
外耳炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
細菌性関節炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
感染性滑液包炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
クロストリジウム感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
中耳炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ウイルス感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
消化管感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
喉頭炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
爪真菌症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
軟部組織感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
足部白癬	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
扁桃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
歯感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
女性外陰部蜂巣炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
外陰腟真菌感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
憩室炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
丹毒	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
せつ	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ性間擦疹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
爪床感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌性創感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.2)	3.5	3 (1.8)	4.2	2 (1.2)	2.8	5 (1.5)	3.5
乳癌	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
神経腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
乳房の良性新生物	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
脂肪腫	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚有棘細胞癌	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
基底細胞癌	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺癌	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
リンパ節症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
薬物過敏症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
甲状腺機能低下症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
甲状腺腫瘤	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1.8	11 (6.5)	15.8	5 (3.0)	7.2	16 (4.8)	11.5
食欲減退	1 (0.6)	1.8	5 (3.0)	7.1	1 (0.6)	1.4	6 (1.8)	4.2
高脂血症	0	0.0	3 (1.8)	4.2	0	0.0	3 (0.9)	2.1
2 型糖尿病	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
脱水	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
高トリグリセリド血症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
異常体重減少	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
体液貯留	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
高尿酸血症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
精神障害	6 (3.6)	10.7	10 (6.0)	14.4	7 (4.2)	10.1	17 (5.1)	12.2
うつ病	1 (0.6)	1.8	5 (3.0)	7.1	1 (0.6)	1.4	6 (1.8)	4.3
不眠症	3 (1.8)	5.3	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.2	5 (1.5)	3.5
抑うつ気分	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
不安	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
適応障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
攻撃性	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
気分変化	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
早漏	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
睡眠障害	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
自殺企図	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
思考異常	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	12 (7.1)	22.0	27 (16.1)	42.1	27 (16.1)	43.6	54 (16.1)	42.9
頭痛	8 (4.8)	14.4	17 (10.1)	25.6	18 (10.7)	28.1	35 (10.4)	26.8
片頭痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	5 (3.0)	7.2	6 (1.8)	4.2
浮動性めまい	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	4 (2.4)	5.8	6 (1.8)	4.2
手根管症候群	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
坐骨神経痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
失神寸前の状態	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
感覚鈍麻	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
嗜眠	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
錯感覚	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
傾眠	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
緊張性頭痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
振戦	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
味覚異常	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	5 (3.0)	8.8	2 (1.2)	2.8	4 (2.4)	5.7	6 (1.8)	4.2
眼乾燥	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
白内障	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
眼痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
眼そう痒症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
眼部腫脹	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
網膜剥離	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
光視症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
霧視	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
硝子体浮遊物	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
結膜炎	2 (1.2)	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網脈絡膜症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
緑内障	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.8	3 (0.9)	2.1
回転性めまい	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
耳鳴	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心臓障害	6 (3.6)	10.8	5 (3.0)	7.0	5 (3.0)	7.1	10 (3.0)	7.1
動悸	0	0.0	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
頻脈	2 (1.2)	3.5	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.8	3 (0.9)	2.1
心房細動	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
うっ血性心不全	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
うっ血性心筋症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
冠動脈疾患	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
洞性徐脈	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
狭心症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
左室機能不全	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
僧帽弁逸脱	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	4 (2.4)	7.1	9 (5.4)	12.8	5 (3.0)	7.2	14 (4.2)	10.0
高血圧	2 (1.2)	3.5	6 (3.6)	8.5	2 (1.2)	2.8	8 (2.4)	5.7
ほてり	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
深部静脈血栓症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
低血圧	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
静脈不全	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
動脈硬化症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
潮紅	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血腫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血栓性静脈炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.4)	7.1	7 (4.2)	9.9	7 (4.2)	10.1	14 (4.2)	10.0
咳嗽	2 (1.2)	3.6	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.8	3 (0.9)	2.1
鼻閉	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
呼吸困難	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
副鼻腔うっ血	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
湿性咳嗽	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
喘息	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
慢性閉塞性肺疾患	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
喉頭蓋紅斑	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
胸膜炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
上気道咳症候群	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
胃腸障害	27 (16.1)	52.7	40 (23.8)	68.5	68 (40.5)	137.2	108 (32.1)	100.0
下痢	4 (2.4)	7.1	19 (11.3)	28.9	32 (19.0)	52.9	51 (15.2)	40.4
悪心	11 (6.5)	20.1	16 (9.5)	24.0	31 (18.5)	49.8	47 (14.0)	36.5
嘔吐	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	8 (4.8)	11.6	10 (3.0)	7.1
上腹部痛	2 (1.2)	3.5	3 (1.8)	4.2	7 (4.2)	10.1	10 (3.0)	7.1
腹痛	4 (2.4)	7.1	1 (0.6)	1.4	8 (4.8)	11.7	9 (2.7)	6.4

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
消化不良	4 (2.4)	7.2	4 (2.4)	5.7	5 (3.0)	7.2	9 (2.7)	6.4
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	5 (3.0)	7.3	6 (1.8)	4.3
腹部不快感	2 (1.2)	3.5	4 (2.4)	5.6	1 (0.6)	1.4	5 (1.5)	3.5
鼓腸	1 (0.6)	1.8	0	0.0	3 (1.8)	4.3	3 (0.9)	2.1
歯痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
便秘	3 (1.8)	5.4	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
腹部膨満	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
腹部圧痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
異常便	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
空気嚥下	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
排便回数増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
痔出血	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
胃炎	2 (1.2)	3.5	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
下腹部痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
歯肉出血	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
耳下腺管閉塞	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
アフタ性口内炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃ポリープ	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
埋伏歯	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
胆石症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
急性胆嚢炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
慢性胆嚢炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
黄疸	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
胆嚢コレステリン沈着症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚および皮下組織障害	8 (4.8)	14.5	8 (4.8)	11.4	4 (2.4)	5.7	12 (3.6)	8.6
発疹	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	0	0.0	3 (0.9)	2.1
寝汗	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
蕁麻疹	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
そう痒症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
丘疹性皮疹	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
多汗症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乾癬	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚嚢腫	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
全身性そう痒症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚硬結	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚潰瘍	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
脱毛症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嵌入爪	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
酒さ	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.4)	16.1	12 (7.1)	17.3	14 (8.3)	21.0	26 (7.7)	19.2
筋痙縮	2 (1.2)	3.5	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
背部痛	2 (1.2)	3.5	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
筋骨格痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
関節炎	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
関節痛	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
四肢痛	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
外骨腫	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
筋骨格硬直	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
滑液包炎	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
尾骨痛	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
関節滲出液	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
頚部痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
骨嚢腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
関節内遊離体	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
足底筋膜炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肩回旋筋腱板症候群	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
腱炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋骨格系胸痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
変形性関節症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	2 (1.2)	3.5	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
排尿困難	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
腎結石症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血尿	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
尿道拡張	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
頻尿	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿失禁	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	3 (1.8)	5.3	3 (1.8)	4.2	1 (0.6)	1.4	4 (1.2)	2.8
乳房圧痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
月経過多	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
子宮付属器嚢胞	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房障害	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
機能障害性子宮出血	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
混合型高脂血症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.4)	16.3	11 (6.5)	15.9	5 (3.0)	7.1	16 (4.8)	11.5
疲労	3 (1.8)	5.3	4 (2.4)	5.7	1 (0.6)	1.4	5 (1.5)	3.5
非心臓性胸痛	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
末梢性浮腫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.8	2 (0.6)	1.4
発熱	3 (1.8)	5.3	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
胸痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
無力症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
熱感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
インフルエンザ様疾患	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
多臓器不全	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
顔面痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	5 (3.0)	8.9	8 (4.8)	11.4	8 (4.8)	11.6	16 (4.8)	11.5
体重減少	0	0.0	3 (1.8)	4.2	3 (1.8)	4.3	6 (1.8)	4.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
血圧上昇	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心雑音	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ヘリコバクター検査陽性	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血清フェリチン減少	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
体重増加	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血中ナトリウム減少	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	9 (5.4)	16.3	5 (3.0)	7.1	8 (4.8)	11.6	13 (3.9)	9.3
肉離れ	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
裂傷	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
擦過傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
転倒	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
関節脱臼	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
熱傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
歯牙破折	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
上肢骨折	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
四肢外傷性切断	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
処置による疼痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腱断裂	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
足骨折	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
手骨折	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
四肢圧挫損傷	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
半月板障害	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
橈骨骨折	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
滑膜断裂	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腱損傷	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外傷性血腫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Note: BID = twice daily; TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term. Includes data through Week 16 for placebo-treated subjects who escaped early and data up to Week 24 for all other subjects. 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 for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0). SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the apremilast subtotal column (then the 30 mg BID, 20 mg BID and placebo groups, if applicable).

Source： PSA-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.1

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	164 (66.9)	181.6	174 (71.0)	209.9	338 (69.0)	195.1
感染症および寄生虫症	82 (33.5)	56.0	68 (27.8)	44.7	150 (30.6)	50.3
鼻咽頭炎	17 (6.9)	9.6	16 (6.5)	9.0	33 (6.7)	9.3
上気道感染	19 (7.8)	10.9	14 (5.7)	7.8	33 (6.7)	9.4
副鼻腔炎	10 (4.1)	5.5	8 (3.3)	4.4	18 (3.7)	5.0
気管支炎	7 (2.9)	3.8	7 (2.9)	3.8	14 (2.9)	3.8
胃腸炎	8 (3.3)	4.4	6 (2.4)	3.3	14 (2.9)	3.8
尿路感染	5 (2.0)	2.7	6 (2.4)	3.3	11 (2.2)	3.0
インフルエンザ	3 (1.2)	1.6	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.6
鼻炎	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
下気道感染	3 (1.2)	1.6	2 (0.8)	1.1	5 (1.0)	1.4
蜂巣炎	4 (1.6)	2.2	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
耳感染	0	0.0	4 (1.6)	2.2	4 (0.8)	1.1
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	4 (1.6)	2.2	4 (0.8)	1.1
中耳炎	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
肺炎	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
皮膚感染	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
歯膿瘍	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
膀胱炎	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
限局性感染	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
ウイルス感染	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
爪真菌症	3 (1.2)	1.6	0	0.0	3 (0.6)	0.8
口腔ヘルペス	3 (1.2)	1.6	0	0.0	3 (0.6)	0.8
咽頭炎	3 (1.2)	1.6	0	0.0	3 (0.6)	0.8
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
喉頭炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
外耳炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
気道感染	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
扁桃炎	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
細菌性関節炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
感染性滑液包炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
クロストリジウム感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
帯状疱疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
爪囲炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
レンサ球菌感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
歯槽骨炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
虫垂炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
カンジダ症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
せつ	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
真菌性消化管感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
消化管感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
麦粒腫	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
軟部組織感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
足部白癬	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
歯感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.6)	2.2	2 (0.8)	1.1	6 (1.2)	1.6
乳癌	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
神経腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳房の良性新生物	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
脂肪腫	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)	1.1	6 (2.4)	3.3	8 (1.6)	2.2
貧血	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
リンパ節症	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
白血球減少症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
好中球増加症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
正色素性正球性貧血	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
脾腫	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
免疫系障害	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
季節性アレルギー	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
薬物過敏症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
内分泌障害	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
甲状腺機能低下症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
甲状腺腫瘤	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
代謝および栄養障害	14 (5.7)	7.8	9 (3.7)	5.0	23 (4.7)	6.4
食欲減退	4 (1.6)	2.2	2 (0.8)	1.1	6 (1.2)	1.6
２型糖尿病	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
高脂血症	3 (1.2)	1.6	0	0.0	3 (0.6)	0.8
高コレステロール血症	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
高尿酸血症	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
脱水	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
痛風	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
高カルシウム血症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
高トリグリセリド血症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
低カリウム血症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
食欲亢進	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
異常体重減少	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
体液貯留	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
精神障害	17 (6.9)	9.5	14 (5.7)	7.8	31 (6.3)	8.7
不眠症	7 (2.9)	3.8	4 (1.6)	2.2	11 (2.2)	3.0
うつ病	7 (2.9)	3.9	3 (1.2)	1.6	10 (2.0)	2.7
不安	3 (1.2)	1.6	2 (0.8)	1.1	5 (1.0)	1.4
抑うつ気分	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
気分変化	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
適応障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
攻撃性	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
初期不眠症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
リビドー減退	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
妄想症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
早漏	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
睡眠障害	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
自殺企図	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
神経系障害	42 (17.1)	25.7	46 (18.8)	29.1	88 (18.0)	27.3
頭痛	22 (9.0)	12.8	24 (9.8)	14.3	46 (9.4)	13.5
浮動性めまい	3 (1.2)	1.6	7 (2.9)	3.8	10 (2.0)	2.7
片頭痛	1 (0.4)	0.5	6 (2.4)	3.3	7 (1.4)	1.9

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
錯感覚	3 (1.2)	1.6	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.6
感覚鈍麻	1 (0.4)	0.5	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
手根管症候群	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
傾眠	3 (1.2)	1.6	0	0.0	3 (0.6)	0.8
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
振戦	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
緊張性頭痛	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
痙攣	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
肋間神経痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ヘルペス後神経痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
失神寸前の状態	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
坐骨神経痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
感覚障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
三叉神経痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
失語症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
群発頭痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
片側頭痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
知覚過敏	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
運動低下	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
嗜眠	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
神経根炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
眼障害	5 (2.0)	2.7	6 (2.4)	3.3	11 (2.2)	3.0
白内障	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
結膜炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
眼乾燥	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
眼痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
眼そう痒症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
眼部腫脹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
角膜炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
網膜剥離	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
境界域緑内障	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
複視	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
光視症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
霧視	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
硝子体浮遊物	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	3 (1.2)	1.6	4 (1.6)	2.2	7 (1.4)	1.9
回転性めまい	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
耳鳴	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
心臓障害	9 (3.7)	4.9	14 (5.7)	7.8	23 (4.7)	6.4
動悸	2 (0.8)	1.1	5 (2.0)	2.7	7 (1.4)	1.9
頻脈	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
心房細動	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
冠動脈疾患	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
洞性徐脈	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
急性心筋梗塞	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
狭心症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
冠動脈硬化症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
徐脈	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心筋梗塞	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心室性期外収縮	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
うっ血性心不全	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
うっ血性心筋症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
洞不全症候群	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血管障害	14 (5.7)	7.8	14 (5.7)	7.8	28 (5.7)	7.8
高血圧	10 (4.1)	5.5	9 (3.7)	5.0	19 (3.9)	5.2
ほてり	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
深部静脈血栓症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
高血圧クリーゼ	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
低血圧	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
リンパ浮腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
静脈不全	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
動脈硬化症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
潮紅	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
静脈炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (6.1)	8.3	14 (5.7)	7.8	29 (5.9)	8.1
咳嗽	3 (1.2)	1.6	4 (1.6)	2.2	7 (1.4)	1.9
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0.5	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
鼻閉	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
呼吸困難	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
胸膜炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
湿性咳嗽	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
喘息	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
アレルギー性鼻炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
鼻漏	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
無気肺	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
喉頭蓋紅斑	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
しゃっくり	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
過換気	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
咽頭潰瘍	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
胸水	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
上気道咳症候群	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
胃腸障害	64 (26.1)	43.4	96 (39.2)	74.7	160 (32.7)	58.0
下痢	27 (11.0)	16.3	47 (19.2)	30.2	74 (15.1)	23.0
悪心	24 (9.8)	13.9	35 (14.3)	21.0	59 (12.0)	17.4
胃食道逆流性疾患	8 (3.3)	4.4	10 (4.1)	5.6	18 (3.7)	5.0
腹痛	6 (2.4)	3.3	10 (4.1)	5.6	16 (3.3)	4.4
消化不良	5 (2.0)	2.7	10 (4.1)	5.6	15 (3.1)	4.1
嘔吐	3 (1.2)	1.6	10 (4.1)	5.5	13 (2.7)	3.6
上腹部痛	5 (2.0)	2.7	8 (3.3)	4.4	13 (2.7)	3.6
腹部不快感	4 (1.6)	2.2	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
鼓腸	0	0.0	4 (1.6)	2.2	4 (0.8)	1.1
歯痛	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
便秘	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
胃炎	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
痔核	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
直腸出血	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
腹部膨満	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
排便回数増加	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
腹部圧痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
異常便	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
空気嚥下	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
アフタ性口内炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
痔出血	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
過敏性腸症候群	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
下腹部痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
口唇炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
大腸炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
結腸ポリープ	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
憩室	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
歯肉出血	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
食道狭窄	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
耳下腺管閉塞	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
舌苔	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肝胆道系障害	3 (1.2)	1.6	4 (1.6)	2.2	7 (1.4)	1.9
胆石症	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
胆管炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
急性胆嚢炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
慢性胆嚢炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
黄疸	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胆嚢コレステリン沈着症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
脂肪肝	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肝腫大	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚および皮下組織障害	19 (7.8)	10.7	15 (6.1)	8.3	34 (6.9)	9.5
蕁麻疹	2 (0.8)	1.1	4 (1.6)	2.2	6 (1.2)	1.6
発疹	4 (1.6)	2.2	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
乾癬	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
皮膚嚢腫	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
寝汗	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
そう痒症	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
嵌入爪	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
ざ瘡	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
日光性角化症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
脱毛症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
湿疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
斑	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
丘疹性皮疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
そう痒性皮疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
接触性皮膚炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
多汗症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
全身性そう痒症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚硬結	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
顔面腫脹	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格系および結合組織障害	30 (2.2)	17.6	48 (19.6)	29.5	78 (15.9)	23.4
関節痛	4 (1.6)	2.2	8 (3.3)	4.4	12 (2.4)	3.3
背部痛	6 (2.4)	3.3	4 (1.6)	2.2	10 (2.0)	2.7
筋痙縮	2 (0.8)	1.1	4 (1.6)	2.2	6 (1.2)	1.6
四肢痛	2 (0.8)	1.1	4 (1.6)	2.2	6 (1.2)	1.6
滑液包炎	3 (1.2)	1.6	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.6
腱炎	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
肩回旋筋腱板症候群	3 (1.2)	1.6	2 (0.8)	1.1	5 (1.0)	1.4

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
筋肉痛	1 (0.4)	0.5	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
変形性関節症	1 (0.4)	0.5	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
関節炎	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
外骨腫	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
筋骨格硬直	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
乾癬性関節症	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
関節滲出液	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
線維筋痛	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
筋力低下	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
筋骨格痛	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
頚部痛	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
尾骨痛	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
筋骨格系胸痛	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
骨嚢腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
足変形	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節腫脹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節内遊離体	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
筋攣縮	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
筋炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
足底筋膜炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
側弯症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
軟部組織障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
滑膜炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節硬直	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
関節周囲炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
弾発指	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
椎間孔狭窄	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
腎および尿路障害	1 (0.4)	0.5	6 (2.4)	3.3	7 (1.4)	1.9
排尿困難	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
血尿	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
白血球尿	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
腎結石症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
夜間頻尿	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
尿道狭窄	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
尿失禁	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
尿道拡張	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
生殖系および乳房障害	6 (2.4)	3.3	5 (2.0)	2.7	11 (2.2)	3.0
閉経期症状	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
良性前立腺肥大症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳房分泌	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳房圧痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
膀胱瘤	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
子宮付属器嚢胞	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
乳房痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
子宮内膜症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
月経過多	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
不正子宮出血	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
子宮出血	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
混合型高脂血症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.5)	9.0	11 (4.5)	6.0	27 (5.5)	7.5
疲労	5 (2.0)	2.7	2 (0.8)	1.1	7 (1.4)	1.9
末梢性浮腫	0	0.0	5 (2.0)	2.7	5 (1.0)	1.4
非心臓性胸痛	4 (1.6)	2.2	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
倦怠感	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
発熱	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
胸部不快感	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胸痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
前庭炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
無力症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
顔面痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
熱感	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
多臓器不全	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
臨床検査	19 (7.8)	10.7	20 (8.2)	11.3	39 (8.0)	11.0
体重減少	4 (1.6)	2.2	5 (2.0)	2.7	9 (1.8)	2.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.6)	2.2	4 (1.6)	2.2	8 (1.6)	2.2
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	0.5	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
血圧上昇	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
肝機能検査異常	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
心雑音	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
血中尿酸増加	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
尿中血陽性	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
ヘリコバクター検査陽性	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血小板数増加	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
白血球数増加	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
前立腺特異性抗原増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血清フェリチン減少	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
体重増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
傷害、中毒および処置合併症	15 (6.1)	8.4	20 (8.2)	11.3	35 (7.1)	9.9
処置による疼痛	4 (1.6)	2.2	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
裂傷	1 (0.4)	0.5	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
転倒	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
肉離れ	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
半月板障害	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
関節脱臼	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
熱傷	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
挫傷	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
第 2 度熱傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
擦過傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
手骨折	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節損傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節捻挫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
肋骨骨折	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
歯牙破折	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
上肢骨折	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
靭帯断裂	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
四肢損傷	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
四肢外傷性切断	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
処置後出血	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腱断裂	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event; BID = twice daily; SOC/PT = System organ class/Preferred term. Includes all apremilast-exposure data, regardless of when the apremilast exposure started (at Week 0, 16, or 24). 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 for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).

SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the apremilast total column (then the 30 mg BID and 20 mg BID groups, if applicable).

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.2

25.2.5.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 15（プラセボ対照期間）及び Table 16（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間での発現割合には薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた（プラセボ群 19.0%、APR 20 BID 群 32.1%、APR 30 BID 群 41.7%、以下同順）。発現割合が高かった（いずれかの群で 2%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象の多くは胃腸障害で、下痢（2.4%、9.5%、16.7%）、悪心（3.6%、8.3%、15.5%）、上腹部痛（0.6%、1.2%、3.6%）及び嘔吐（0%、0.6%、3.0%）で薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた。頭痛の発現割合はアプレミラスト群（6.5%）でプラセボ群（2.4%）より高かったが、アプレミラストの 2 用量では同じであった（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群ともに 6.5%）。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった（いずれかの群で 2%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象の多くはプラセボ対照期間と同様に胃腸障害で、下痢及び悪心が最も高かった。頭痛がこれに続き、発現割合が高かった。これらの事象並びに腹痛及び上腹部痛では用量反応性がみられた。

Table 15:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	32 (19.0)	63.9	54 (32.1)	97.4	70 (41.7)	143.5	124 (36.9)	119.0
感染症および寄生虫症	11 (6.5)	19.8	8 (4.8)	11.5	6 (3.6)	8.6	14 (4.2)	10.1
上気道感染	3 (1.8)	5.3	4 (2.4)	5.7	1 (0.6)	1.4	5 (1.5)	3.5
鼻咽頭炎	2 (1.2)	3.5	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.8	3 (0.9)	2.1
副鼻腔炎	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
クロストリジウム感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肺炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ウイルス感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
胃腸炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
限局性感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
軟部組織感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
扁桃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
尿路感染	2 (1.2)	3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ性間擦疹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
リンパ節症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 15:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
代謝および栄養障害	0	0.0	7 (4.2)	9.9	1 (0.6)	1.4	8 (2.4)	5.7
食欲減退	0	0.0	5 (3.0)	7.1	1 (0.6)	1.4	6 (1.8)	4.2
異常体重減少	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
体液貯留	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
精神障害	4 (2.4)	7.1	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
抑うつ気分	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
不眠症	2 (1.2)	3.5	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
睡眠障害	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
不安	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
思考異常	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	6 (3.6)	10.8	17 (10.1)	25.2	15 (8.9)	22.7	32 (9.5)	24.0
頭痛	4 (2.4)	7.1	11 (6.5)	16.0	11 (6.5)	16.4	22 (6.5)	16.2
浮動性めまい	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
片頭痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
感覚鈍麻	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
錯感覚	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
緊張性頭痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
振戦	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
味覚異常	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
回転性めまい	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4

Table 15:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
心臓障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頻脈	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血管障害	1 (0.6)	1.8	4 (2.4)	5.6	0	0.0	4 (1.2)	2.8
高血圧	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
潮紅	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
ほてり	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	3 (1.8)	4.2	1 (0.6)	1.4	4 (1.2)	2.8
咳嗽	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
呼吸困難	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
鼻閉	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
湿性咳嗽	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 15:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
胃腸障害	16 (9.5)	30.0	31 (18.5)	50.9	56 (33.3)	105.7	87 (25.9)	76.4
下痢	4 (2.4)	7.1	16 (9.5)	24.2	28 (16.7)	45.1	44 (13.1)	34.3
悪心	6 (3.6)	10.7	14 (8.3)	20.8	26 (15.5)	40.9	40 (11.9)	30.6
腹痛	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	7 (4.2)	10.2	8 (2.4)	5.7
上腹部痛	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	6 (3.6)	8.7	8 (2.4)	5.7
消化不良	3 (1.8)	5.4	3 (1.8)	4.2	4 (2.4)	5.7	7 (2.1)	5.0
嘔吐	0	0.0	1 (0.6)	1.4	5 (3.0)	7.1	6 (1.8)	4.2
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	0.0	4 (2.4)	5.8	4 (1.2)	2.8
腹部不快感	2 (1.2)	3.5	3 (1.8)	4.2	1 (0.6)	1.4	4 (1.2)	2.8
鼓腸	1 (0.6)	1.8	0	0.0	3 (1.8)	4.3	3 (0.9)	2.1
腹部膨満	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
異常便	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
排便回数増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
歯肉出血	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
便秘	2 (1.2)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
蕁麻疹	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
乾癬	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
全身性そう痒症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
発疹	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 15:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
関節痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
背部痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
筋骨格硬直	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
筋痙縮	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頻尿	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房障害	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1.8	7 (4.2)	10.0	1 (0.6)	1.4	8 (2.4)	5.7
疲労	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	1 (0.6)	1.4	4 (1.2)	2.8
無力症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
熱感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
非心臓性胸痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
臨床検査	0	0.0	4 (2.4)	5.6	4 (2.4)	5.7	8 (2.4)	5.7
体重減少	0	0.0	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
体重増加	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 15:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=57.0)		Apremilast					
			20 mg BID (N=168, Subj-yrs=72.0)		30 mg BID (N=168, Subj-yrs=70.9)		Subtotal (N=336, Subj-yrs=142.9)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腱断裂	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

BID = twice daily

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term. Includes data through Week 16 for placebo-treated subjects who escaped early and data up to Week 24 for all other subjects. Relationship to investigational product is based on the investigator's causality judgment. 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 for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).

SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the apremilast subtotal column (then the 30 mg BID, 20 mg BID and placebo groups, if applicable).

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	77 (31.4)	53.9	108 (44.1)	87.9	185 (37.8)	69.6
感染症および寄生虫症	23 (9.4)	13.1	12 (4.9)	6.7	35 (7.1)	9.9
上気道感染	7 (2.9)	3.9	4 (1.6)	2.2	11 (2.2)	3.0
副鼻腔炎	4 (1.6)	2.2	2 (0.8)	1.1	6 (1.2)	1.6
鼻咽頭炎	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
限局性感染	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
肺炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
鼻炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
尿路感染	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
ウイルス感染	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
胃腸炎	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
口腔ヘルペス	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
扁桃炎	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
気管支炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
クロストリジウム感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
帯状疱疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
下気道感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
蜂巣炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
せつ	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
外耳炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
気道感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
軟部組織感染	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=490, Subj-yrs=371.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
白血球減少症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
リンパ節症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
代謝および栄養障害	7 (2.9)	3.8	3 (1.2)	1.6	10 (2.0)	2.7
食欲減退	4 (1.6)	2.2	2 (0.8)	1.1	6 (1.2)	1.6
食欲亢進	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
異常体重減少	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
体液貯留	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
高コレステロール血症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
精神障害	2 (0.8)	1.1	5 (2.0)	2.7	7 (1.4)	1.9
抑うつ気分	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
不眠症	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
不安	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
初期不眠症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
リビドー減退	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
妄想症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
睡眠障害	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
神経系障害	20 (8.2)	11.5	25 (10.2)	14.5	45 (9.2)	13.0
頭痛	14 (5.7)	7.9	18 (7.3)	10.3	32 (6.5)	9.1
浮動性めまい	2 (0.8)	1.1	6 (2.4)	3.3	8 (1.6)	2.2
片頭痛	1 (0.4)	0.5	4 (1.6)	2.2	5 (1.0)	1.3
錯感覚	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
感覚鈍麻	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
緊張性頭痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
振戦	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
眼障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
角膜炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	3 (1.2)	1.6	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
回転性めまい	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
耳鳴	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
心臓障害	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
徐脈	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
動悸	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
頻脈	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血管障害	4 (1.6)	2.2	4 (1.6)	2.2	8 (1.6)	2.2
高血圧	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
高血圧クリーゼ	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
潮紅	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
ほてり	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.0)	2.7	2 (0.8)	1.1	7 (1.4)	1.9
咳嗽	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
呼吸困難	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
鼻閉	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
咽頭潰瘍	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
胸水	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
湿性咳嗽	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
胃腸障害	43 (17.6)	27.2	74 (30.2)	52.7	117 (23.9)	39.2
下痢	20 (8.2)	11.8	40 (16.3)	24.9	60 (12.2)	18.1
悪心	19 (7.8)	10.9	29 (11.8)	17.2	48 (9.8)	14.0
腹痛	3 (1.2)	1.6	8 (3.3)	4.5	11 (2.2)	3.0
上腹部痛	4 (1.6)	2.2	7 (2.9)	3.8	11 (2.2)	3.0
消化不良	4 (1.6)	2.2	6 (2.4)	3.3	10 (2.0)	2.7
嘔吐	1 (0.4)	0.5	7 (2.9)	3.8	8 (1.6)	2.2
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0.5	6 (2.4)	3.3	7 (1.4)	1.9
鼓腸	0	0.0	4 (1.6)	2.2	4 (0.8)	1.1
腹部不快感	3 (1.2)	1.6	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
腹部膨満	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
排便回数増加	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
異常便	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
口唇炎	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
便秘	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
歯肉出血	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
舌苔	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
皮膚および皮下組織障害	3 (1.2)	1.6	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.6
蕁麻疹	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
発疹	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
脱毛症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
全身性そう痒症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
乾癬	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	1.1	5 (2.0)	2.7	7 (1.4)	1.9
関節痛	1 (0.4)	0.5	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
筋肉痛	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.5
筋痙縮	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
筋攣縮	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
背部痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格硬直	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腎および尿路障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
夜間頻尿	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
乳房痛	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.6)		30 mg BID (N=245, Subj-yrs=185.5)		Total (N=490, Subj-yrs=371.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.7)	4.9	1 (0.4)	0.5	10 (2.0)	2.7
疲労	4 (1.6)	2.2	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
非心臓性胸痛	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.5
無力症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
熱感	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
倦怠感	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
臨床検査	7 (2.9)	3.8	8 (3.3)	4.4	15 (3.1)	4.1
体重減少	3 (1.2)	1.6	4 (1.6)	2.2	7 (1.4)	1.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
血圧上昇	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
体重増加	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腱断裂	1 (0.4)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Note: BID = twice daily; TEAE = Treatment-emergent adverse event; SOC/PT = System organ class/Preferred term. Includes all apremilast-exposure data, regardless of when the apremilast exposure started (at Week 0, 16, or 24). Relationship to investigational product is based on the investigator's causality judgment. 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 for subjects who discontinued early. Each subject is counted once for each applicable specific TEAE and a subject with multiple TEAEs within an SOC is counted once for that SOC. 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).

[a] SOCs and PTs are coded using the MedDRA (V14.0).

SOCs are sorted in standard international order and PTs within each SOC in descending order of subject incidence of the apremilast total column (then the 30 mg BID and 20 mg BID groups, if applicable).

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2

25.2.5.5. 死亡

試験期間中に 1 名（プラセボ対照期間）が死亡した。APR 20 BID 群の女性で、合併していたビタミン B12 欠乏性貧血に伴う多臓器不全（死亡診断書に記載された死亡の主な原因）のため Day73 に死亡した。治験薬との関連性はないと判断された。

25.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 17（プラセボ対照期間）及び Table 18（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間で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（プラセボ群 4.2%、APR 20 BID 群 4.8%、APR 30 BID 群 5.4%）、いずれかの群で 2 名以上に発現した事象はなかった。

アプレミラスト投与期間での発現割合は、APR 20 BID 群（5.7%）と APR 30 BID 群（7.8%）で同程度であった。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった被験者で Week 24～52 に重篤な有害事象が新たに発現したのはわずかであった（APR 20 BID 群 1 名、APR 30 BID 群 3 名）。いずれかの群で 2 名以上に発現したのは急性心筋梗塞（APR 20 BID 群の 2 名）のみであった。

Table 17: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]	Number (%) of Subjects			
	Placebo[b] N = 168	APR 20 BID[c] N = 168	APR 30 BID[c] N = 168	APR Total[c] N = 336
Any SAE[d]	7 (4.2)	8 (4.8)	9 (5.4)	17 (5.1)
関節炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心房細動	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
乳癌	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
慢性胆嚢炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
クロストリジウム感染	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
低血圧	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
悪心	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
嘔吐	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
うっ血性心不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
子宮付属器嚢胞	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
手根管症候群	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胆石症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
多臓器不全	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
自殺企図	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
狭心症	1 (0.6)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.6)	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0	0	0
左室機能不全	1 (0.6)	0	0	0
前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0
思考異常	1 (0.6)	0	0	0
細菌性創感染	1 (0.6)	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; SAE = serious adverse event

[a] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0 and listed in order of decreasing subject frequency in the APR 30 BID treatment group. A subject with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the preferred term category.

[b] Includes data from Weeks 0-24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0-16 for subjects who did enter EE.

[c] Includes data from Weeks 0-24 for all subjects randomized to APR 20 BID or APR 30 BID, irrespective of EE.

[d] Number of subjects with > 1 SAE does not equal number of events as a subject may have had more than 1 SAE.

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 92

Table 18: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subject as Treated）

Preferred Term[b]	APR 20 BID[a] N = 245 Subject-Years = 185.6		APR 30 BID[a] N = 245 Subject-Years = 185.5		Total APR[a] N = 490 Subject-Years = 371.1	
	n (%)	EAIR[c]	n (%)	EAIR[c]	n (%)	EAIR[c]
Any serious TEAE	14 (5.7)	7.7	19 (7.8)	10.5	33 (6.7)	9.1
関節炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
心房細動	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
胆石症	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
肺炎	1 (0.4)	0.5	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.5
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳癌	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胆管炎	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
慢性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
クロストリジウム感染	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
痙攣	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
食欲減退	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
低血圧	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節脱臼	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
悪心	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
変形性関節症	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
嘔吐	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
急性心筋梗塞	2 (0.8)	1.1	0	0	2 (0.4)	0.5
子宮付属器嚢胞	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
虫垂炎	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
うっ血性心不全	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
手根管症候群	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
うつ病	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
子宮内膜症	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
多臓器不全	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
胸水	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
乾癬	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
洞不全症候群	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3
自殺企図	1 (0.4)	0.5	0	0	1 (0.2)	0.3

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

[a] Includes all apremilast exposure data, regardless of when the apremilast exposure started (at Week 0, 16, or 24).

[b] Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0 and listed in order of decreasing frequency in the Total APR treatment group. A subject with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the preferred term category.

[c] EAIR per 100 subject-years = 100 x (number of subjects reporting the event/subject-years of exposure [up to the first event start date for each subject reporting the event]).

Source：PSA-002 治験総括報告書 Table 93

25.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間で治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた（プラセボ群 4.8%［8/168 名］、APR 20 BID 群 6.0%［10/168 名］、APR 30 BID 群 7.1%［12/168 名］、以下同順）。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（1.8%［3/168 名］、0%［0/168 名］、2.4%［4/168 名］）、悪心（1.2%［2/168 名］、1.2%［2/168 名］、1.8%［3/168 名］）及び片頭痛（0%［0/168 名］、0.6%［1/168 名］、1.2%［2/168 名］）で、その他の事象はいずれも各群で 1 名以下に発現した。

アプレミラスト投与期間での発現割合はプラセボ対照期間と同様に APR 30 BID 群（9.4%［23/245 名］）で APR 20 BID 群（6.5%［16/245 名］）より高く、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（APR 20 BID 群 1.2%［3/245 名］、APR 30 BID 群 1.6%［4/245 名］、以下同順）、下痢（0%［0/245 名］、2.4%［6/245 名］）、頭痛（0.8%［2/245 名］、1.6%［4/245 名］）及び片頭痛（0.4%［1/245 名］、1.2%［3/245 名］）で、その他の事象のほとんどは各群で 1 名のみに発現した。治験薬の投与中止に至った体重減少が APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で各 1 名に発現した（体重減少の詳細は 25.2.5.10 項参照）。

25.2.5.8. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（作用機序、考えられるクラスエフェクト、PsA の既知の合併症及びその他の要因に基づく）は、感染関連事象（結核を含む）、主要な心血管イベント（MACE）、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為、胃腸関連事象及び血管炎とした。

重篤な感染関連事象は、プラセボ対照期間に 4 名（プラセボ群 2 名、アプレミラスト群 2 名）、アプレミラスト投与期間に新たに 3 名の計 7 名に発現したが、発現割合に薬剤投与との関連性及び用量反応性は認められず、いずれの事象も抗生物質による標準治療後に消失した。ヘルペス感染はプラセボ対照期間に 4 名（プラセボ群 3 名、アプレミラスト群 1 名）、アプレミラスト投与期間に新たに 3 名の計 7 名に発現した。本試験では潜在性結核に対する検査（例：ツベルクリン皮膚反応又は Quantiferon）を実施しなかったが、結核関連の既往歴があって試験中に結核が新規に発現又は再発した被験者はいなかった。

悪性腫瘍全体及び個々の悪性腫瘍の発現割合に、アプレミラストの影響は認められなかった。

重篤な心臓障害がプラセボ対照期間に 5 件発現し、そのうち 2 件（急性心筋梗塞［プラセボ群及び APR 20 BID 群に各 1 件］）は潜在的な MACE であると判定された。アプレミラスト投与期間には重篤な潜在的な MACE が新たに 2 件（急性心筋梗塞 1 件［PBO/20 XO 群］、心筋梗塞 1 件［APR 30 BID 群］）発現した。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

プラセボ対照期間に APR 20 BID 群の被験者 1 名が自殺を企図した（情緒障害により過量の睡眠薬を服用した）が、処置により回復した。本被験者は 2 日で退院し、治験依頼者の要請により試験を中止した。アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）には、新たな自殺念慮及び自殺行為は発現しなかった。Week 52 以降に APR 30 BID 群の 1 名でうつ病（15 年間の既往）が悪化し、Day 542 に自殺を企図し、当該被験者は入院して 3 日後に退院し、試験を継続した。

胃腸関連事象については、2.7.6.25.2.5.3 項及び 2.7.6.25.2.5.4 項に記載した。

全身性の血管炎は、プラセボ対照期間、アプレミラスト投与期間のいずれでも発現しなかった。

25.2.5.9. 臨床検査

血液学的及び血液生化学的検査の異常値は少なく、プラセボ群とアプレミラスト群で同様であり、臨床検査値のモニタリングが必要となる臓器毒性の所見は認められなかった。顕著な異常値が認められた被験者は少なく、正常範囲外への変動はいずれも 1 回みられたのみであった。Hy's Law の基

準に合致するような肝酵素の上昇は認められなかった。また、定期的な血液学的検査で骨髄抑制の所見は認められなかった。

25.2.5.10. バイタルサイン

プラセボ対照期間では、バイタルサインの顕著な異常が認められた被験者は少なかった。最も発現割合が高かった顕著な異常は収縮期血圧又は拡張期血圧の上昇であり、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った。アプレミラスト投与期間でも同様の結果であった。

プラセボ対照期間の終了時の平均体重は、プラセボ群ではベースラインから増加し（+0.12 kg）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では減少した（それぞれ−1.46 kg 及び−1.01 kg）。多くの被験者でベースラインの±5%以内に維持されており、体重が 10%超減少した被験者は少なかった（プラセボ群 1 名［0.6%］及び APR 20 BID 群 3 名［1.8%］、APR 30 BID 群 1 名［0.6%］」（PSA-002 治験総括報告書 Table 108）。アプレミラスト投与期間（52 週間）の終了時の平均体重はベースラインより減少しており、変化量（平均値）は APR 20 BID 群で−1.19 kg、APR 30 BID 群で−1.16 kg であった（PSA-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.5.4.1）。アプレミラスト投与期間に体重が 10%超減少した被験者は少なく（APR 20 BID 群 9 名［3.7%］、APR 30 BID 群 7 名［2.9%］）、20%超減少した被験者は認められなかった。ベースラインの BMI が高いほど体重減少の発現割合が高くなる傾向が認められた。

25.2.5.11. 心電図

ベースライン及び治験薬投与終了時に心電図を測定した被験者の多くで、ベースラインから治験薬投与終了時までに臨床的に意義のある変動は認められなかった。心拍数で補正した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量は、Bazett 法又は Fridericia 法のいずれの補正方法でも多くの被験者で 0 msec 超 30 msec 以下で、用量反応性は認められなかった。いずれの補正方法でも、QTc が 450 msec 以上（男性）又は 470 msec 以上（女性）に延長したのはわずかであった。

25.3. 全体の結論

本試験では、選択的ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬であるアプレミラストは活動性 PsA の患者に有効な治療法で、安全性プロファイルが許容できることが示され、PsA の患者を対象に実施した第 2 相試験の結果が裏付けられた。アプレミラストを単独投与又は他の低分子 DMARD と併用投与したとき、活動性 PsA の徴候及び症状は、アプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与のいずれでもプラセボ投与より統計学的に有意に減少し、このベネフィットは低分子又は生物学的 DMARD による治療歴がある被験者でも認められた。また、身体機能でも、アプレミラストの両レジメンでプラセボより統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。プラセボ対照期間では治療効果はおおむね APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より大きく、52 週間投与された被験者では有効性の評価項目すべてで治療効果が持続していた。

本試験は継続中であるが、52 週までの投与では安全性プロファイルは 20 mg 1 日 2 回投与と 30 mg 1 日 2 回投与で同様でいずれも許容できるものであり、アプレミラストの忍容性はおおむね良好であった。臨床反応は 30 mg の 1 日 2 回投与の方が全体的に大きく、安全性及び忍容性プロファイルは両レジメンで同様であったことから、リスク・ベネフィットのプロファイルは 30 mg 1 日 2 回投与で 20 mg 1 日 2 回投与より良好であった。