26. 第 3 相試験【CC-10004-PSA-003】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.9】（評価資料）

26.1. 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-003】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSA-003】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）： 84 施設（ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン、台湾、英国及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 9 月 27 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 12 月 27 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 回で 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、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であった被験者又は 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：484 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と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
・ 既存の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 及び 24 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、40 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：
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。誤って割り付けられ治験薬を投与されなかった被験者は FAS から除外した。
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。

1.　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が両側 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こととした。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。

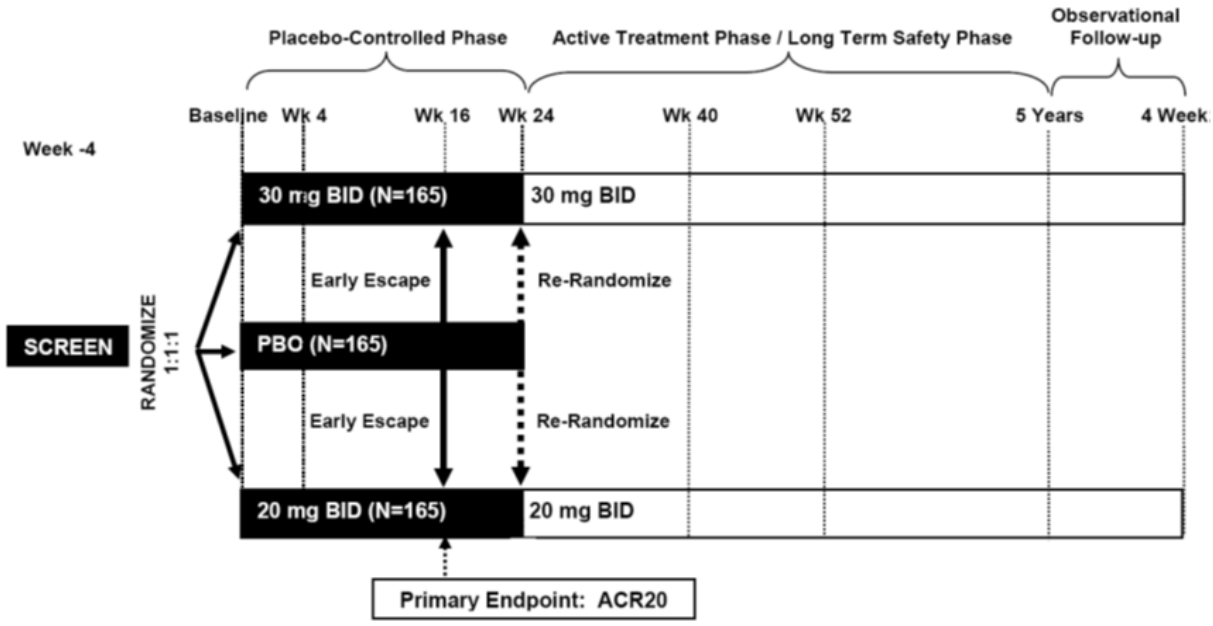
多重性の調整により計画した統計学的検定が正式に実施されなかった場合は、正式な仮説検定としてではないが、評価項目と治療効果との関連の強さの指標として nominal の両側 p 値（多重性調整なし）を算出し、その他の有効性の解析でも nominal の両側 p 値を算出した。

2.　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 30 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



ACR20 = 20% improvement per the American College of Rheumatology response criteria; BID = twice daily; PBO = placebo; wk = week.
Source：PSA-003 治験総括報告書 Figure 1

26.2. 試験成績の詳細

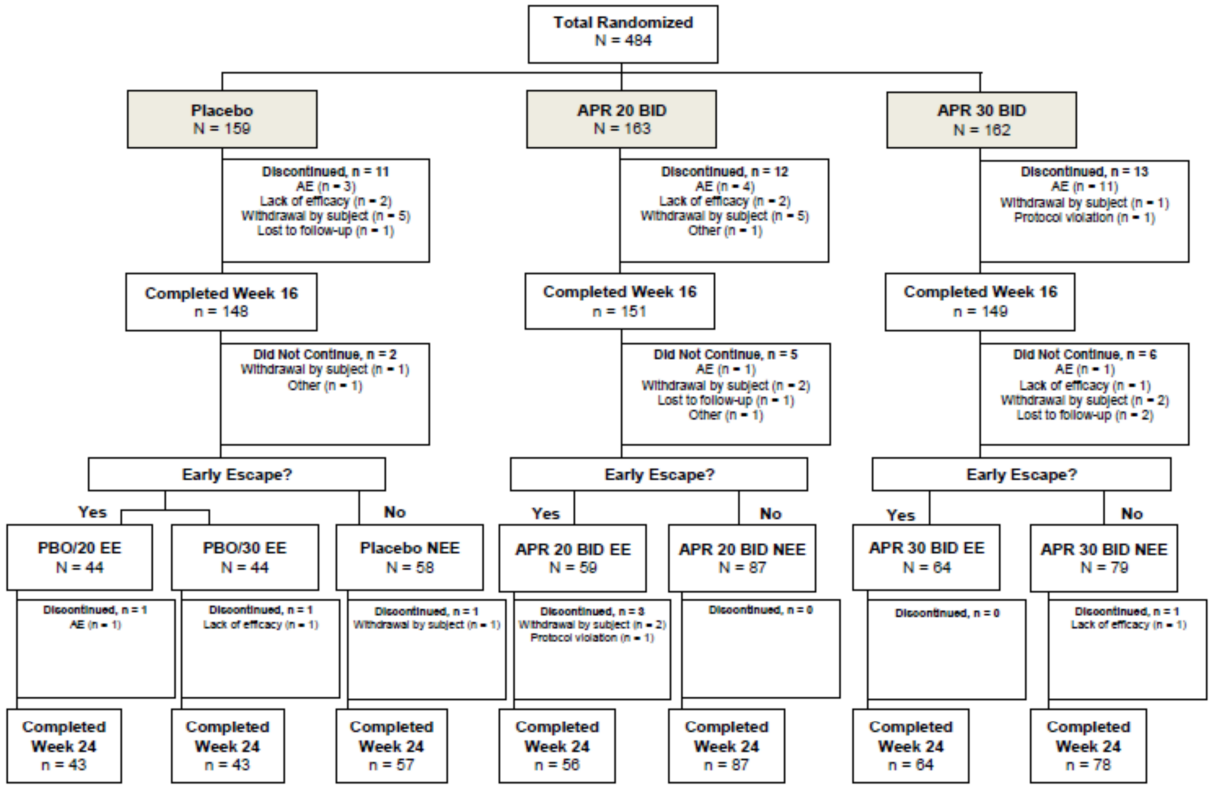
26.2.1. 被験者の内訳

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 611 名のうち 488 名がランダム割付された。誤って割り付けられた 4 名には治験薬が投与されなかったため、ランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与されたのは 484 名（プラセボ群 159 名、APR 20 BID 群 163 名、APR 30 BID 群 162 名、以下同順）で、うち 448 名（92.6%）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（プラセボ群 93.1%、APR 20 BID 群 92.6%、APR 30 BID 群 92.0%、以下同順）、Week 16 までの中止理由で多かったのは有害事象（1.9%、2.5%、6.8%）及び被験者の意思（3.1%、3.1%、0.6%）であった。また、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、用量反応性はみられなかった（55.3%、36.2%、39.5%）。

ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与された 484 名のうち 428 名（88.4%）がプラセボ対照期（Week 0～24）を完了し（89.9%、87.7%及び 87.7%）、Week 24 までの中止理由で多かったのは効果不十分（0%、1.8%及び 3.1%）及び被験者の意思（1.3%、1.2%及び 1.9%）であった。プラセボ対照期を完了した 428 名のうち 410 名（95.8%）が実薬投与／長期安全性評価期に移行し、361 名（88.0%）が Week 52 を完了した。

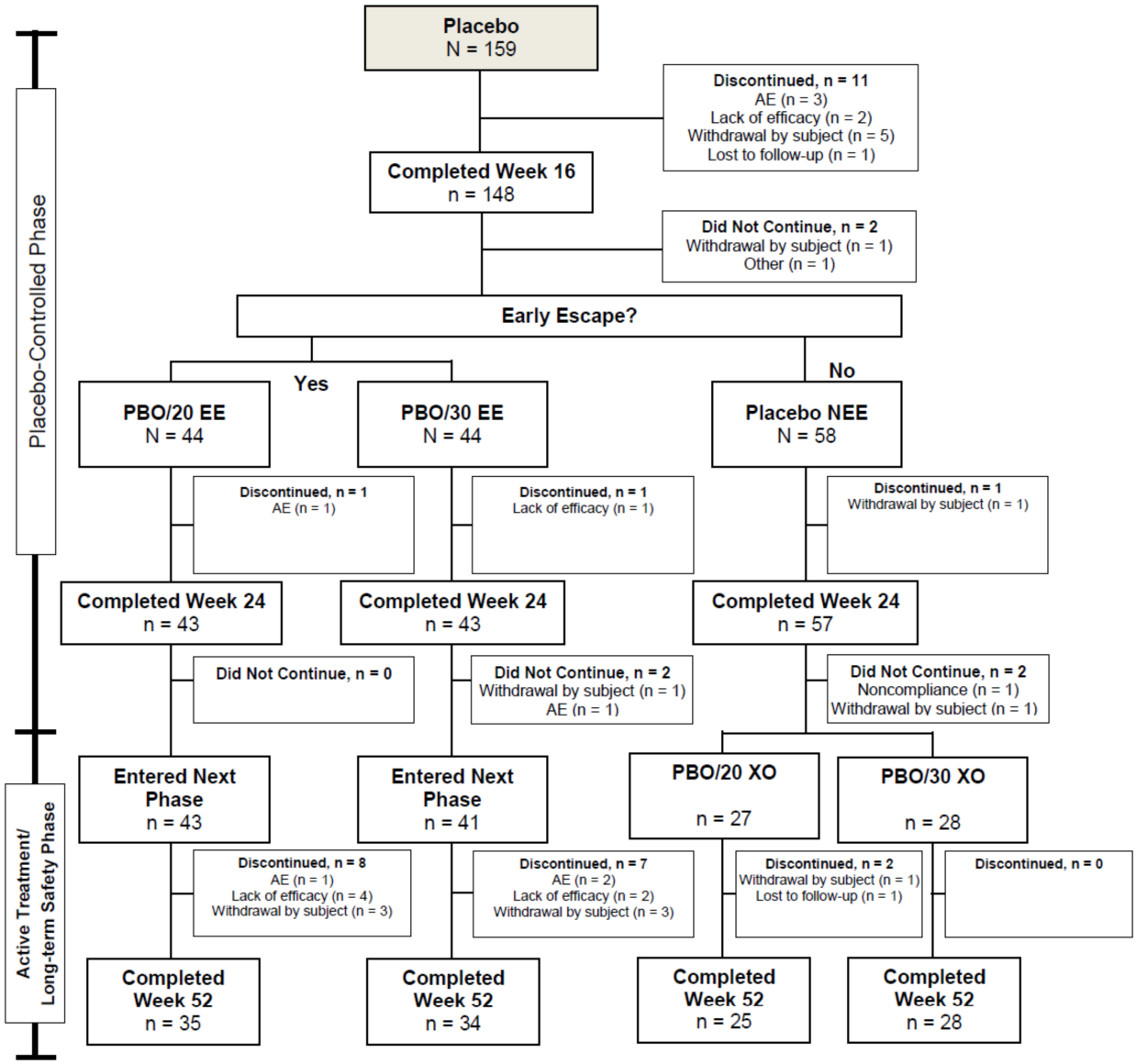
Figure 2: 被験者の内訳（プラセボ対照期：Week 0～24）（ランダム割付されたすべての被験者）



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-003 治験総括報告書 Figure 3

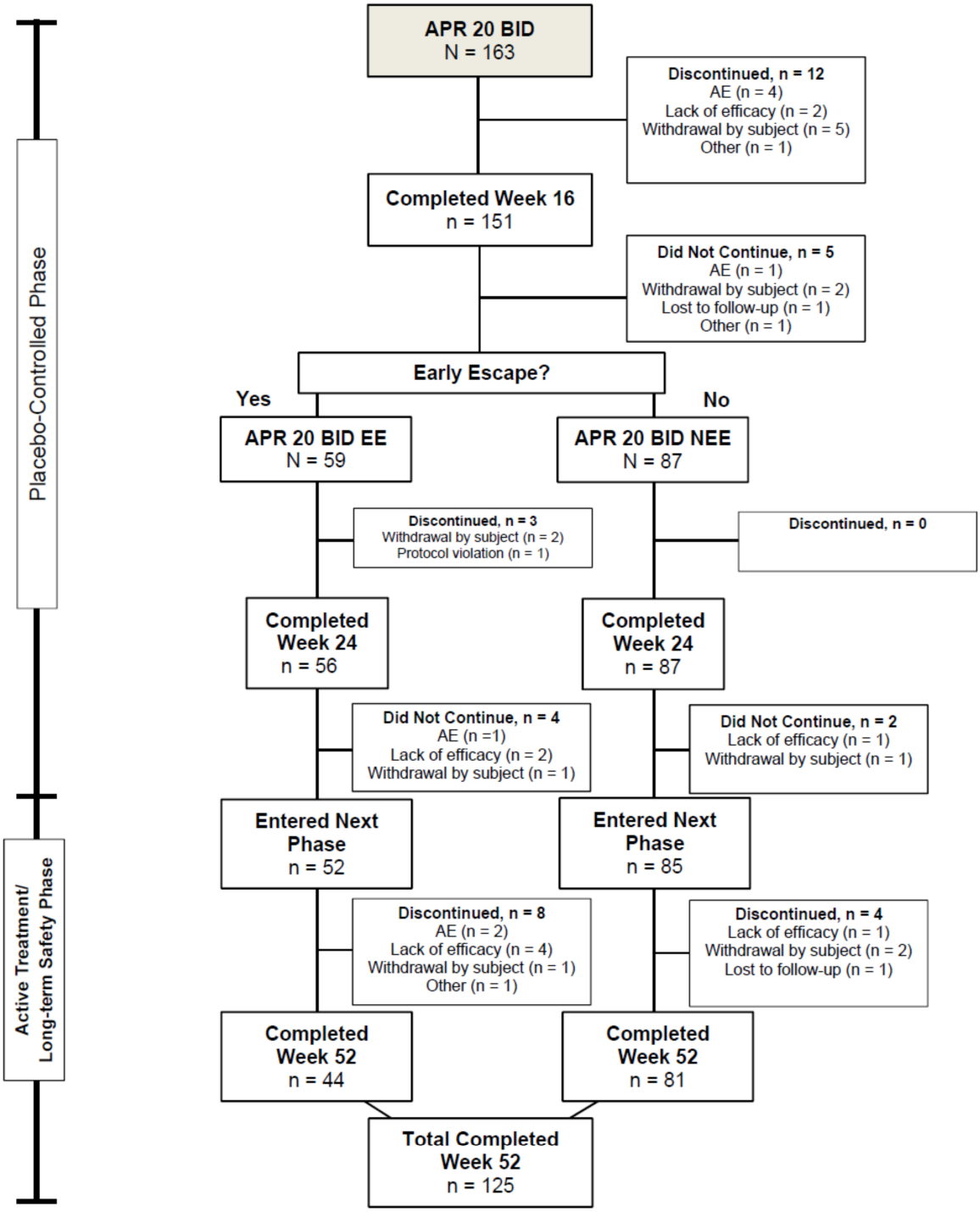
Figure 3: 被験者の内訳（Week 0～52）（プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられた被験者）



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).

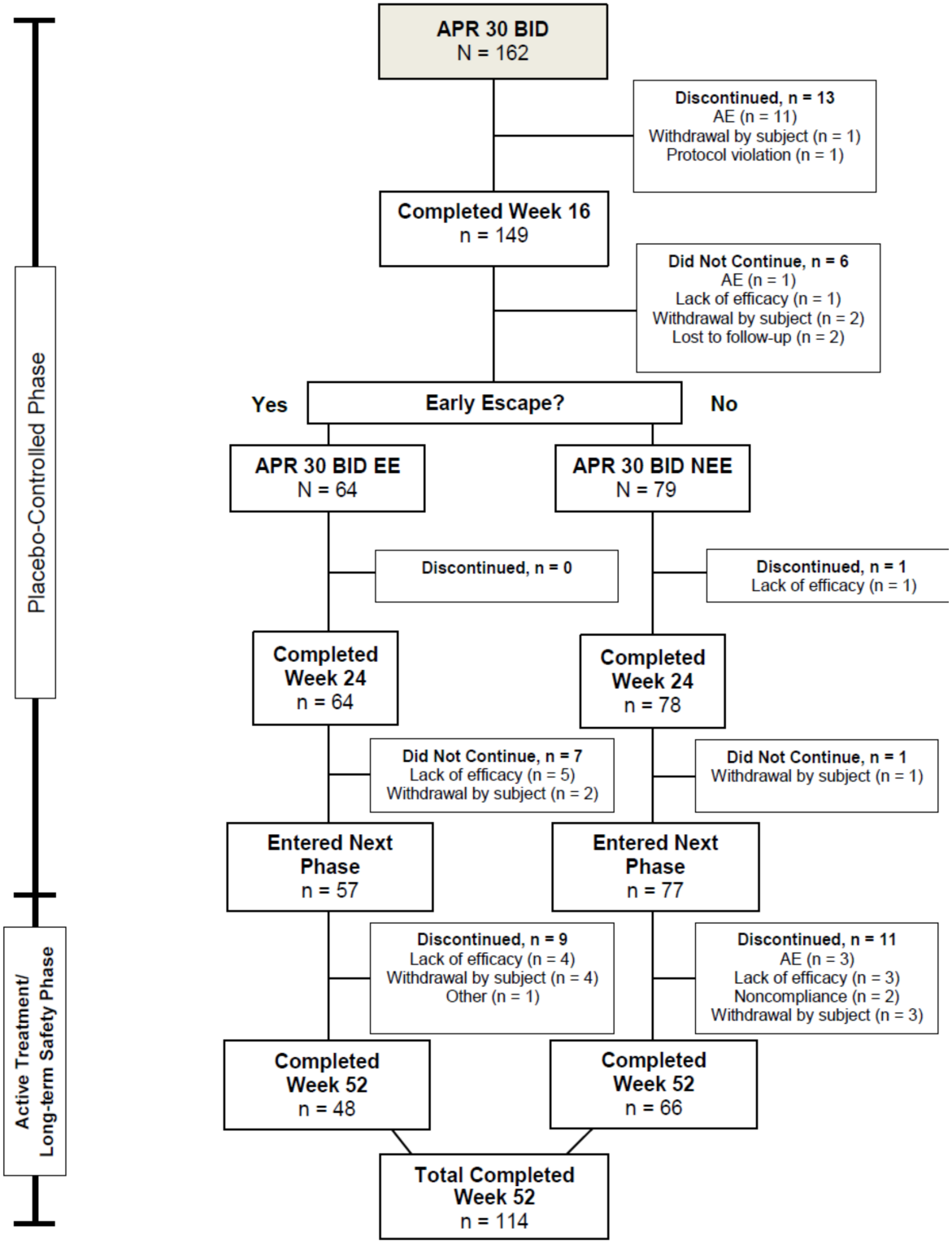
Source：PSA-003 治験総括報告書 Figure 4

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.
Source：PSA-003 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-003 治験総括報告書 Figure 6

26.2.2.　解析対象集団

有効性の解析対象集団を Table 2 に示す。プラセボ対照期間（Week 0～24）の解析対象集団である FAS は 484 名（プラセボ群 159 名、APR 20 BID 群 163 名、APR 30 BID 群 162 名）、アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）の解析対象集団である AAR 集団は 468 名（PBO/20 EE 群 44 名、PBO/20 XO 群 27 名、PBO/30 EE 群 44 名、PBO/30 XO 群 28 名、APR 20 BID 群 163 名、APR 30 BID 群 162 名）となった。

安全性では、安全性解析対象集団は 484 名（プラセボ群 159 名、APR 20 BID 群 163 名、APR 30 BID 群 162 名）、Apremilast Subjects as Treated 集団は 468 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群が各 234 名）であった。

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)	159	163	162	484
PP Population	154	159	151	464
AAR Population	PBO/APR 20 BID EE: 44 PBO/APR 20 BID XO: 27 PBO/APR 30 BID EE: 44 PBO/APR 30 BID XO: 28	Total randomized[a]: 163 APR 20 BID EE: 59 APR 20 BID NEE: 87	Total randomized[a]: 162 APR 30 BID EE: 64 APR 30 BID NEE: 79	468

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-003 治験総括報告書 Table 9

26.2.3.　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。

人種では被験者の 95.0%が白人であり、性別は 56.8%が女性であった。年齢（平均値）は 50.9 歳、体重（平均値）は 83.43 kg（体格指数［BMI］（平均値）は 29.32 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 7.47（4.75）（平均値［中央値］、以下同様）年、乾癬病変の BSA が 6.93%（2.00%）であった。また、圧痛関節数が 20.0（15.0）、腫脹関節数が 10.0（8.0）、CRP が 0.998（0.457）mg/dL、DAS28（CRP）が 4.60（4.53）であった（PSA-003 治験総括報告書 Table 12）。

被験者の 83.5%は低分子 DMARD 単剤で、15.3%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）。また、被験者の 70.2%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、内訳は 16.7%が prednisone（又は同等の薬剤）、69.6%が NSAIDs であった（PSA-003 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 = 159	APR 20 BID N = 163	APR 30 BID N = 162	Total N = 484
Age (years)				
Mean ± SD	51.2 ± 10.97	50.9 ± 11.82	50.5 ± 11.20	50.9 ± 11.32
Median (min – max)	51.0 (19 – 80)	52.0 (22 – 77)	51.5 (24 – 77)	52.0 (19 – 80)
Age Group, n (%)				
< 65 years	143 (89.9)	149 (91.4)	144 (88.9)	436 (90.1)
18 to < 40 years	22 (13.8)	30 (18.4)	30 (18.5)	82 (16.9)
40 to < 65 years	121 (76.1)	119 (73.0)	114 (70.4)	354 (73.1)
≥ 65 years	16 (10.1)	14 (8.6)	18 (11.1)	48 (9.9)
65 to < 75 years	13 (8.2)	12 (7.4)	17 (10.5)	42 (8.7)
75 to < 85 years	3 (1.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (1.2)
≥ 85 years	0	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	74 (46.5)	68 (41.7)	67 (41.4)	209 (43.2)
Female	85 (53.5)	95 (58.3)	95 (58.6)	275 (56.8)
Race, n (%)				
Asian	3 (1.9)	9 (5.5)	1 (0.6)	13 (2.7)
Black	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.8)
White	152 (95.6)	151 (92.6)	157 (96.9)	460 (95.0)
Other	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.9)	6 (1.2)
Missing	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (0.8)
Not Hispanic or Latino	157 (98.7)	162 (99.4)	160 (98.8)	479 (99.0)
Missing	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Geographic Region, n (%)				
North America	35 (22.0)	38 (23.3)	43 (26.5)	116 (24.0)
Europe	106 (66.7)	103 (63.2)	101 (62.3)	310 (64.0)
Rest of world[a]	18 (11.3)	22 (13.5)	18 (11.1)	58 (12.0)
Weight (kg)				
Mean ± SD	84.88 ± 20.341	82.73 ± 21.922	82.70 ± 18.908	83.43 ± 20.411
Median (min – max)	84.00 (46.8 – 152.3)	80.00 (45.0 – 180.6)	80.50 (48.0 – 145.0)	82.00 (45.0 – 180.6)
Weight category, n (%)				
< 70 kg	41 (25.8)	52 (31.9)	47 (29.0)	140 (28.9)
70 to < 85 kg	40 (25.2)	45 (27.6)	49 (30.2)	134 (27.7)
85 to < 100 kg	47 (29.6)	35 (21.5)	39 (24.1)	121 (25.0)
≥ 100 kg	31 (19.5)	30 (18.4)	27 (16.7)	88 (18.2)
Missing	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Height (cm)				
Mean ± SD	169.45 ± 9.941	167.66 ± 10.293	168.23 ± 9.621	168.44 ± 9.963
Median (min – max)	170.00 (148.0 – 193.0)	167.30 (146.0 – 195.0)	167.00 (142.0 – 192.0)	168.00 (142.0 – 195.0)
Body mass index (BMI), kg/m^2				
Mean ± SD	29.51 ± 6.471	29.29 ± 6.617	29.18 ± 6.176	29.32 ± 6.412
Median (min – max)	29.10 (17.6 – 50.8)	28.65 (18.0 – 53.9)	28.25 (17.6 – 52.1)	28.70 (17.6 – 53.9)

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 = 159	APR 20 BID N = 163	APR 30 BID N = 162	Total N = 484
BMI category, n (%)				
< 25 kg/m^2	41 (25.8)	46 (28.2)	45 (27.8)	132 (27.3)
25 to < 30 kg/m^2	45 (28.3)	54 (33.1)	55 (34.0)	154 (31.8)
30 to < 35 kg/m^2	43 (27.0)	35 (21.5)	36 (22.2)	114 (23.6)
35 to < 40 kg/m^2	20 (12.6)	15 (9.2)	17 (10.5)	52 (10.7)
≥ 40 kg/m^2	10 (6.3)	12 (7.4)	9 (5.6)	31 (6.4)
Missing	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Alcohol use, n (%)				
Yes	80 (50.3)	77 (47.2)	92 (56.8)	249 (51.4)
No	79 (49.7)	86 (52.8)	70 (43.2)	235 (48.6)
Tobacco use, n (%)				
Current user	30 (18.9)	33 (20.2)	39 (24.1)	102 (21.1)
Past user	26 (16.4)	27 (16.6)	35 (21.6)	88 (18.2)
Non-user	103 (64.8)	103 (63.2)	87 (53.7)	293 (60.5)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

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

[a] Rest of world countries were Russian Federation; South Africa; and Taiwan, Province of China.

Source：PSA-003 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 = 159	APR 20 BID N = 163	APR 30 BID N = 162	Total N = 484
Duration of PsA (years since diagnosis)				
n	159	163	162	484
Mean ± SD	7.76 ± 8.254	7.83 ± 8.621	6.82 ± 7.592	7.47 ± 8.163
Median (min – max)	5.80 (0.1 – 54.4)	4.30 (0.5 – 39.8)	3.60 (0.5 – 43.4)	4.75 (0.1 – 54.4)
PsA type, n (%)				
Asymmetrical oligoarthritis	49 (30.8)	43 (26.4)	42 (25.9)	134 (27.7)
Symmetric polyarthritis	101 (63.5)	109 (66.9)	101 (62.3)	311 (64.3)
Predominant DIP joint involvement	4 (2.5)	7 (4.3)	7 (4.3)	18 (3.7)
Predominant spondylitis	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (3.1)	8 (1.7)
Arthritis mutilans	3 (1.9)	2 (1.2)	7 (4.3)	12 (2.5)
Missing	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
History of psoriasis (diagnosis)				
Yes	157 (98.7)	163 (100)	159 (98.1)	479 (99.0)
No	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
Missing	1 (0.6)	0	2 (1.2)	3 (0.6)
Duration of psoriasis (years since diagnosis)				
n	157	163	159	479
Mean ± SD	17.84 ± 13.938	17.85 ± 14.072	18.66 ± 14.468	18.12 ± 14.137
Median (min – max)	14.20 (0.0 – 62.0)	13.90 (0.4 – 56.7)	13.90 (0.5 – 58.4)	13.90 (0.0 – 62.0)

Table 4: ベースラインの疾患特性（FAS）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo N = 159	APR 20 BID N = 163	APR 30 BID N = 162	Total N = 484
Psoriasis history, n (%)[a]				
Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	3 (1.9)	2 (1.2)	4 (2.5)	9 (1.9)
Palmoplantar psoriasis	19 (11.9)	17 (10.4)	16 (9.9)	52 (10.7)
Plaque-type psoriasis	114 (71.7)	111 (68.1)	106 (65.4)	331 (68.4)
Nail psoriasis	101 (63.5)	93 (57.1)	113 (69.8)	307 (63.4)
Scalp psoriasis	120 (75.5)	128 (78.5)	119 (73.5)	367 (75.8)
Psoriasis BSA involvement, %				
n	149	153	148	450
Mean ± SD	7.24 ± 14.629	6.58 ± 12.011	6.97 ± 14.380	6.93 ± 13.680
Median (min – max)	2.00 (0.0 – 85.0)	2.00 (0.0 – 90.0)	2.00 (0.0 – 85.0)	2.00 (0.0 – 90.0)
Extent of psoriasis, n (%)				
< 3% BSA involvement	85 (53.5)	83 (50.9)	85 (52.5)	253 (52.3)
≥ 3% BSA involvement	74 (46.5)	80 (49.1)	77 (47.5)	231 (47.7)
Baseline PASI score				
n	72	80	72	224
Mean ± SD	8.59 ± 9.957	7.36 ± 6.517	7.75 ± 7.283	7.88 ± 7.985
Median (min – max)	5.40 (0.0 – 68.4)	5.20 (0.6 – 36.8)	5.15 (0.3 – 30.3)	5.20 (0.0 – 68.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DIP = distal interphalangeal joint; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.
[a] Primary terms captured in the case report form.
Note: Baseline data available for all subjects unless otherwise noted.
Source：PSA-003 治験総括報告書 Table 11

26.2.4. 有効性の結果

26.2.4.1. 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、Week 16 の ACR20 反応率はプラセボ群 18.9%、APR 20 BID 群 37.4%、APR 30 BID 群 32.1%で、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群の治療効果は同程度であった。ベースライン時の DMARD の使用の有無で調整したプラセボ群との差は APR 20 BID 群で 18.7%（p = 0.0002）、APR 30 BID 群で 13.4%（p = 0.0060）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）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 = 159	APR 20 BID N = 163	APR 30 BID N = 162
Number (%) of ACR20 Responders at Week 16	30 (18.9)	61 (37.4)	52 (32.1)
Treatment comparison (apremilast - placebo)			
Adjusted % difference in proportions (95% CI)[a]	-	18.7 (9.1, 28.2)	13.4 (4.0, 22.7)
2-sided p-value[b]	-	**0.0002**	**0.0060**

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation.

[a] Adjusted difference is the weighted average of the treatment differences across the 2 strata of baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use with the Cochran-Mantel-Haenszel (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-003 治験総括報告書 Table 22

26.2.4.2.　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。変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群−0.053、APR 20 BID 群−0.157、APR 30 BID 群−0.193 で、用量反応性が認められ、プラセボ群との差は APR 20 BID 群−0.104（p = 0.0320）、APR 30 BID 群−0.140（p = 0.0042）であった。アプレミラスト群での変化量（最小二乗平均値）は、臨床的に意義のある最小変化（MCID）の推定値である−0.131 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かつ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	153	1.147	1.078	-0.053 (0.0358)	-0.125 (-1.63 – 1.25)	-	-
APR 20 BID	159	1.128	0.961	-0.157 (0.0351)	-0.125 (-1.25 – 0.75)	-0.104	**0.0320**
APR 30 BID	154	1.222	0.995	-0.193 (0.0354)	-0.125 (-1.50 – 0.88)	-0.140	**0.0042**

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

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value at or prior to Week 16 are included.

[b] LS mean (SE) and p-value based on an analysis of covariance (ANCOVA) model for the change from baseline at Week 16, with treatment group and baseline disease-modifying antirheumatic drug (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-003 治験総括報告書 Table 24

26.2.4.3.　その他の副次評価項目

26.2.4.3.1.　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。

Week 24 の ACR20 反応率は APR 20 BID 群（31.3%）及び APR 30 BID 群（24.7%）でプラセボ群（15.7%）より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0009 及び p = 0.0394）、Week 24 でも反応は持続していた。Week 16 に ACR50 を達成した被験者の割合は APR 20 BID 群（14.7%）でプラセボ群（5.0%）より有意（nominal）に高かったが（nominal p = 0.0034）、APR 30 BID 群（10.5%）では有意差は認められなかった。ACR70 を達成した被験者の割合は、Week 16 及び 24 のいずれでもアプレミラスト群とプラセボ群で有意差は認められなかった。また、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに、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、APR 30 BID 群では統計学的に有意な減少（p = 0.0191）が Week 24 でも持続して（ベースラインからの変化量［最小二乗平均値］は、プラセボ群で−0.085、APR 20 BID 群で−0.165、APR 30 BID 群で−0.206）おり、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 の変化量（最小二乗平均値）は MCID 推定値である−0.13 を超えており、Week 16 及び 24 に MCID 推定値である−0.13 又は−0.30 を達成した被験者の割合は、プラセボ群より APR 20 BID 群では数値的に高く、APR 30 BID 群では有意（nominal）に高かった。

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（33.3%）より APR 20 BID 群（47.9%）で有意（nominal）に（nominal p = 0.0071）、APR 30 BID 群（48.1%）で統計学的に有意に高く（p = 0.0065）、APR 20 BID 群では Week 24 でも反応が持続していた（プラセボ群 24.5%、APR 20 BID 群 39.9%［nominal p = 0.0026］、APR 30 BID 群 32.1%）。

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）でも、アプレミラストにより PsA の重症度が低くなることが示された。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］）の被験者の割合は、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-003 治験総括報告書 Table 50 及び Table 48）。

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、Week 16 では APR 20 BID 群（53.4%）及び APR 30 BID 群（48.8%）でプラセボ群（31.4%）より有意（nominal）に高く（それぞれ nominal p = 0.0001 及び nominal p = 0.0014）、Week 24 でも反応が持続していた（プラセボ群 21.4%、APR 20 BID 群 41.7%［nominal p= 0.0001］、APR 30 BID 群 33.3%［nominal p = 0.0142］）。

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアでは、APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められ、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 のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群 0.81、APR 20 BID 群 2.17、APR 30 BID 群 2.91（p = 0.0237）で、PCS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群 1.96、APR 20 BID 群 3.22、APR 30 BID 群 3.70（nominal p = 0.0335）であった。APR 30 BID 群では、身体機能ドメインスコア及び PCS スコアの改善は Week 16 で MCID 推定値である 2.5 を超えており、Week 24 でもおおむね持続していた。

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た。また、指炎を合併していた被験者では、指炎重症度スコアは Week 16 及び 24 のいずれでも APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きくベースラインから減少した。ただし、本試験では、腱付着部症又は指炎を合併していた被験者が少なく、腱付着部症や指炎への効果を示すには検出力がなかった。

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、PASI-75 反応率で Week 16 及び 24 のいずれでも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 2.7%、APR 20 BID 群 18.8%（nominal p = 0.0014）、APR 30 BID 群 22.1%（nominal p = 0.0002）で、アプレミラスト群では Week 24 でも効果を持続していた（プラセボ群 4.1%、APR 20 BID 群 25.0%［nominal p = 0.0002］、APR 30 BID 群 27.3%［nominal p = 0.0001］）。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）での結果であり、ベースラインの 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ことがある。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 反応率について、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、アプレミラスト群の治療効果はプラセボ群より良好であった。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た（男性で女性より良好）。また、過去に使用した低分子又は生物学的 DMARD の数又は種類にかかわらず、同様にアプレミラストの単独投与又は低分子 DMARD との併用投与のいずれでも、アプレミラスト群の治療効果はプラセボ群より良好であった（PSA-003 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 = 159 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 163		APR 30 BID N = 162	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b]
1. HAQ-DI change from baseline at Week 16	-0.053 (0.0358)	-0.157 (0.0351)	**0.0320**	-0.193 (0.0354)	**0.0042**
2. ACR20 response at Week 24	25 (15.7)	51 (31.3)	**0.0009**	40 (24.7)	**0.0394**
3. HAQ-DI change from baseline at Week 24	-0.085 (0.0377)	-0.165 (0.0370)	0.1179	-0.206 (0.0372)	**0.0191**
4. SF-36v2 physical function change from baseline at Week 16	0.81 (0.678)	2.17 (0.664)	0.1388	2.91 (0.671)	**0.0237**
5. Modified PsARC response at Week 16	53 (33.3)	78 (47.9)	*0.0071*	78 (48.1)	**0.0065**
6. Subject's assessment of pain change from baseline at Week 16	-7.0 (1.93)	-12.5 (1.89)	*0.0347*	-11.9 (1.90)	0.0648
7. MASES change from baseline at Week 16[d]	-1.0 (0.29)	-0.9 (0.28)	0.8874	-1.4 (0.29)	0.3496
8. Dactylitis change from baseline at Week 16[e]	-1.1 (0.28)	-0.8 (0.26)	0.3759	-1.3 (0.26)	0.5438
9. CDAI change from baseline at Week 16	-3.30 (0.871)	-7.75 (0.851)	*0.0002*	-6.81 (0.869)	*0.0035*
10. DAS28(CRP) changes from baseline at Week 16	-0.27 (0.082)	-0.74 (0.080)	*< 0.0001*	-0.67 (0.080)	*0.0004*
11. FACIT-Fatigue change from baseline at Week 16	0.63 (0.724)	0.91 (0.712)	0.7803	2.75 (0.715)	*0.0318*
12. SF-36v2 physical function change from baseline at Week 24	1.44 (0.688)	2.97 (0.673)	0.0997	3.30 (0.679)	*0.0473*
13. Modified PsARC response at Week 24	39 (24.5)	65 (39.9)	*0.0026*	52 (32.1)	0.1195
14. Subject's assessment of pain change from baseline at Week 24	-8.0 (1.90)	-11.5 (1.86)	0.1762	-9.7 (1.88)	0.5067
15. MASES change from baseline at Week 24[c]	-0.9 (0.29)	-0.9 (0.28)	0.9727	-1.3 (0.29)	0.2719
16. Dactylitis change from baseline at Week 24[d]	-1.1 (0.27)	-0.9 (0.25)	0.6777	-1.4 (0.26)	0.3705
17. CDAI change from baseline at Week 24	-3.21 (0.884)	-7.71 (0.864)	*0.0002*	-6.35 (0.878)	*0.0097*
18. DAS28(CRP) changes from baseline at Week 24	-0.27 (0.084)	-0.73 (0.082)	*0.0001*	-0.65 (0.083)	*0.0011*
19. FACIT-Fatigue change from baseline at Week 24	0.52 (0.721)	0.68 (0.710)	0.8704	2.65 (0.713)	*0.0303*
20. MASES improvement ≥ 20% at Week 16[c]	55 (52.9)	58 (54.2)	0.8462	57 (56.4)	0.6022
21. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 16[d]	39 (59.1)	48 (62.3)	0.6881	45 (61.6)	0.7337
22. Good or moderate EULAR response at Week 16	50 (31.4)	87 (53.4)	*0.0001*	79 (48.8)	*0.0014*
23. MASES improvement ≥ 20% at Week 24[c]	53 (51.0)	61 (57.0)	0.3756	58 (57.4)	0.3376
24. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 24[d]	41 (62.1)	53 (68.8)	0.3941	50 (68.5)	0.3959
25. Good or moderate EULAR response at Week 24	34 (21.4)	68 (41.7)	*0.0001*	54 (33.3)	*0.0142*
26. ACR50 response at Week 16	8 (5.0)	24 (14.7)	*0.0034*	17 (10.5)	0.0589
27. ACR70 response at Week 16	1 (0.6)	6 (3.7)	0.0570	2 (1.2)	0.5620

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 = 159 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 163		APR 30 BID N = 162	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b]
28. ACR50 response at Week 24	14 (8.8)	23 (14.1)	0.1323	19 (11.7)	0.3629
29. ACR70 response at Week 24	5 (3.1)	9 (5.5)	0.2929	4 (2.5)	0.7273
30. MASES = 0 at Week 16[c]	24 (23.1)	31 (29.0)	0.3305	21 (20.8)	0.7023
31. Dactylitis score = 0 at Week 16[d]	27 (40.9)	34 (44.2)	0.6965	34 (46.6)	0.4811
32. MASES = 0 at Week 24[c]	25 (24.0)	32 (29.9)	0.3395	23 (22.8)	0.8424
33. Dactylitis score = 0 at Week 24[d]	26 (39.4)	32 (41.6)	0.7970	30 (41.1)	0.8221

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein as acute phase reactant; 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.

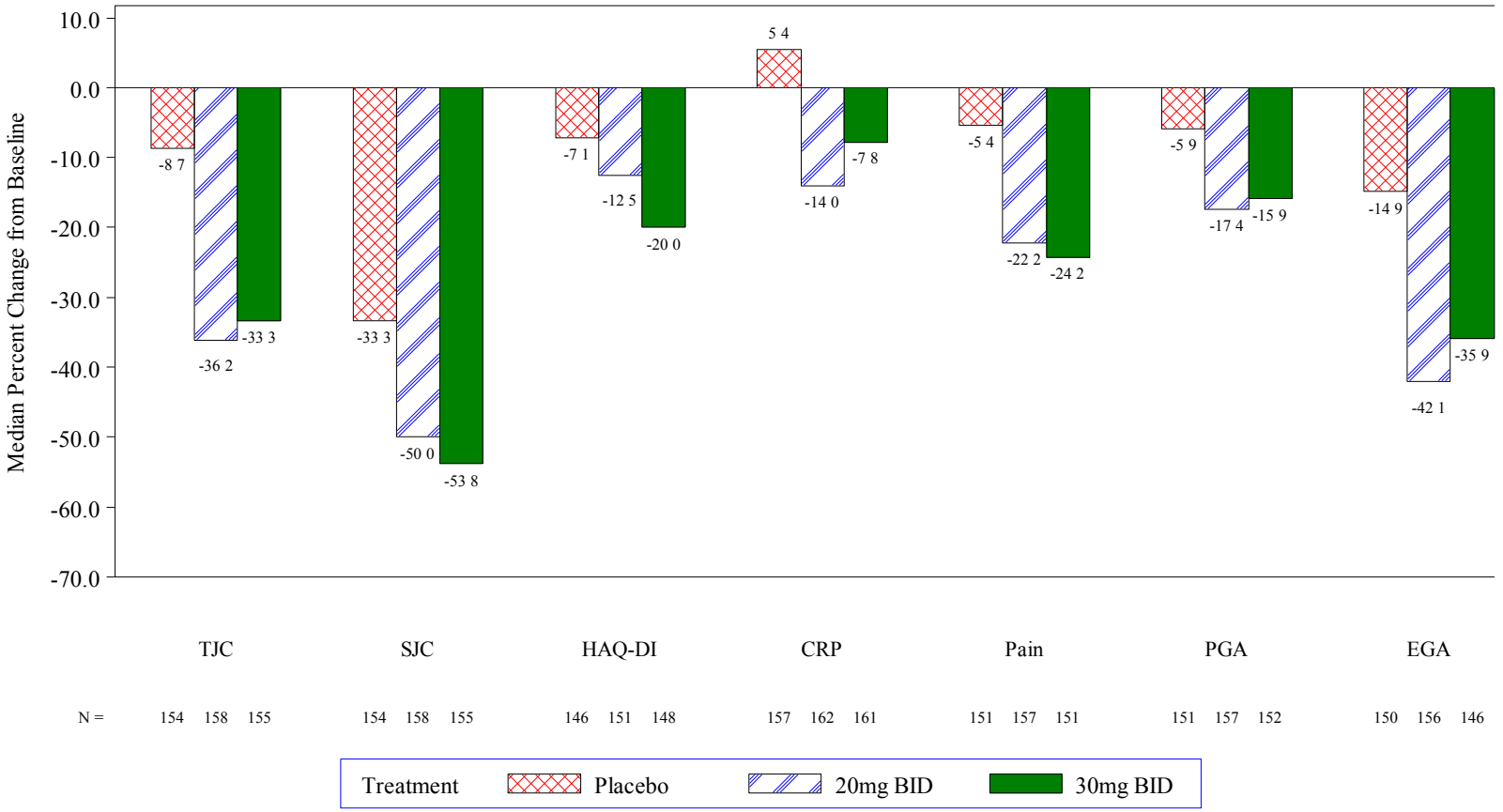
[b] For categorical endpoints, 2-sided p-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for baseline DMARD use. For continuous endpoints, p-value is from an analysis of covariance model with treatment group and baseline disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use as factors and the baseline 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 number 2 for the APR 20 BID treatment group and secondary endpoint number 5 for the APR 30 BID treatment group.

[c] MASES evaluated only in subjects with pre-existing enthesopathy (N = 104 placebo, 107 APR 20 BID, 101 APR 30 BID).

[d] Dactylitis score evaluated only in subjects with pre-existing dactylitis (N = 66 placebo, 77 APR 20 BID, 73 APR 30 BID).

Source：PSA-003 治験総括報告書 Table 25

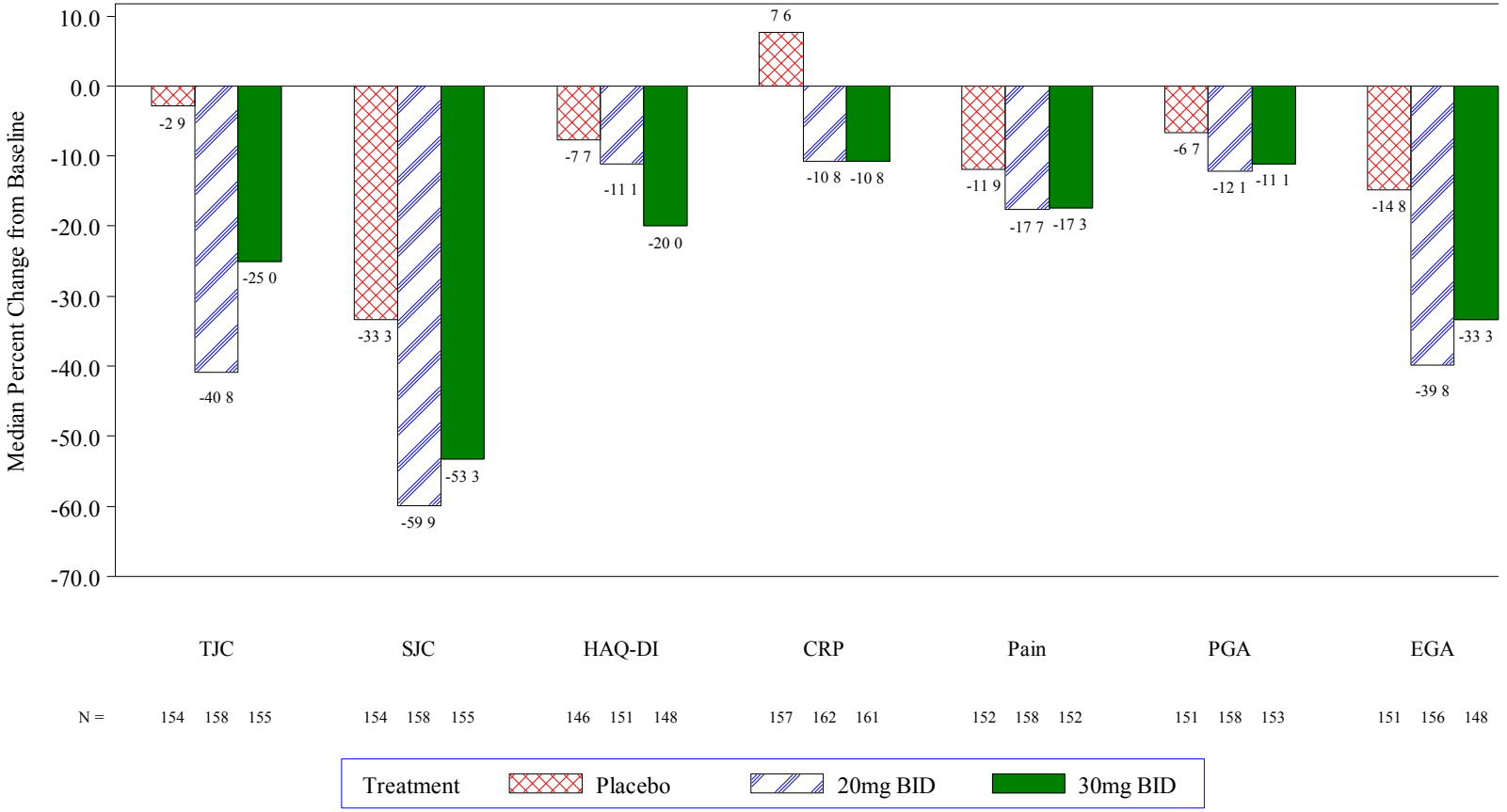
Figure 6: Week 16 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率（中央値）（FAS、LOCF）



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-003 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, and 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-003 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, and Table 14.2.25.1.

26.2.4.3.2. Week 52 の有効性

AAR 集団での 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が持続することが示された。

試験を継続した被験者での Week 52 に ACR20 反応率（観察されたデータを用いた解析）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様であった（それぞれ 52.9%［64/121 名］及び 52.6%［61/116 名］）。

HAQ-DI で評価した身体機能の改善は Week 52 まで持続していた。試験を継続した被験者での Week 52 の HAQ-DI スコアの改善は、プラセボ対照期に APR 20 BID 群であった被験者（n = 125）と APR 30 BID 群であった被験者（n = 117）で同様で（ベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ−0.192 及び−0.330）、ベースラインからの減少（平均値）は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID の−0.13 を超えており、APR 30 BID 群では−0.30 も超えていた。

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 まで改善がおおむね持続していた。

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]	61/150 (40.7)	69/144 (47.9)	73/128 (57.0)	64/121 (52.9)	52/145 (35.9)	60/138 (43.5)	61/121 (50.4)	61/116 (52.6)
ACR50 response[a]	24/152 (15.8)	26/145 (17.9)	43/127 (33.9)	32/120 (26.7)	17/146 (11.6)	25/140 (17.9)	28/122 (23.0)	22/118 (18.6)
ACR70 response[a]	6/152 (3.9)	9/144 (6.3)	10/128 (7.8)	12/123 (9.8)	2/149 (1.3)	5/141 (3.5)	9/124 (7.3)	8/118 (6.8)
HAQ-DI mean change from baseline	-0.180 ± 0.4313	-0.241 ± 0.4812	-0.241 ± 0.5338	-0.192 ± 0.5729	-0.225 ± 0.4956	-0.202 ± 0.5370	-0.250 ± 0.5159	-0.330 ± 0.5089
HAQ-DI improvement ≥ 0.13	69/153(45.1)	74/145 (51.0)	65/130 (50.0)	60/125 (48.0)	72/147 (49.0)	69/141 (48.9)	69/123 (56.1)	68/117 (58.1)
HAQ-DI improvement ≥ 0.3	52/153 (34.0)	62/145 (42.8)	53/130 (40.8)	46/125 (36.8)	58/147 (39.5)	56/141 (39.7)	52/123 (42.3)	55/117 (47.0)
TJC mean change from baseline	-6.5 ± 10.80	-7.6 ± 11.09	-9.4 ± 11.30	-8.4 ± 12.13	-5.1 ± 10.21	-8.3 ± 11.29	-10.8 ± 10.87	-11.9 ± 13.07
SJC mean change from baseline	-4.7 ± 6.93	-6.1 ± 7.31	-7.4 ± 7.34	-7.2 ± 7.69	-4.4 ± 6.12	-5.7 ± 6.63	-6.7 ± 6.47	-7.1 ± 7.70
Subject's assessment of pain mean change from baseline	-13.5 ± 24.57	-13.9 ± 28.02	-16.6 ± 26.24	-13.5 ± 27.78	-12.3 ± 28.88	-10.4 ± 27.54	-13.7 ± 27.40	-12.9 ± 26.54
PGA mean change from baseline	-10.7 ± 26.54	-12.2 ± 27.04	-14.4 ± 28.39	-11.3 ± 28.30	-10.2 ± 29.57	-9.7 ± 27.25	-10.8 ± 29.59	-12.4 ± 26.71
EGA mean change from baseline	-19.1 ± 24.76	-25.3 ± 23.85	-30.5 ± 20.96	-30.7 ± 21.68	-18.9 ± 24.08	-24.3 ± 21.91	-31.8 ± 20.63	-33.5 ± 21.42
CRP change from baseline	-0.169 ± 2.1757	-0.233 ± 2.1048	-0.313 ± 2.1998	-0.067 ± 2.4225	-0.142 ± 1.7908	-0.209 ± 1.0086	-0.186 ± 1.0745	-0.035 ± 1.2095

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
Quality of Life								
SF-36v2 PF domain score change from baseline	2.50 ± 7.836	4.24 ± 8.314	N/A	4.05 ± 8.752	3.59 ± 8.655	4.01 ± 8.502	N/A	4.97 ± 9.656
SF-36v2 PF domain score improvement ≥ 2.5	70/153 (45.8)	76/145 (52.4)	N/A	64/124 (51.6)	77/146 (52.7)	66/141 (46.8)	N/A	62/115 (53.9)
SF-36v2 PCS change from baseline	3.50 ± 6.697	5.04 ± 7.907	N/A	5.05 ± 7.955	4.60 ± 7.685	5.16 ± 7.846	N/A	6.35 ± 8.668
SF-36v2 PCS score improvement ≥ 2.5	90/152 (59.2)	93/145 (64.1)	N/A	82/124 (66.1)	86/146 (58.9)	84/141 (59.6)	N/A	80/115 (69.6)
FACIT-Fatigue change from baseline	1.42 ± 8.516	2.45 ± 9.752	N/A	2.45 ± 9.481	3.57 ± 10.769	2.94 ± 10.001	N/A	4.38 ± 9.847
FACIT-Fatigue score improvement ≥ 3.56	50/151(33.1)	57/144(39.6)	N/A	51/123(41.5)	68/147(46.3)	59/140(42.1)	N/A	52/115(45.2)
Other Indices of Disease Activity								
PASI-75	15/72 (20.8)	23/68 (33.8)	N/A	16/59 (27.1)	17/66 (25.8)	21/67 (31.3)	N/A	22/56 (39.3)
PASI-50	27/72 (37.5)	36/68 (52.9)	N/A	29/59 (49.2)	33/66 (50.0)	35/67 (52.2)	N/A	33/56 (58.9)
PASI change from baseline	-2.49 ± 4.931	-2.83 ± 8.070	N/A	-2.71 ± 6.054	-2.95 ± 6.250	-3.00 ± 6.833	N/A	-3.31 ± 6.891
PsARC response	79/149(53.0)	90/142(63.4)	93/125(74.4)	89/123(72.4)	78/141 (55.3)	85/136 (62.5)	87/117 (74.4)	85/114 (74.6)
CDAI change from baseline	-8.35 ± 10.605	-10.58 ± 10.322	-12.77 ± 10.383	-12.03 ± 10.492	-7.70 ± 11.424	-10.68 ± 9.941	-13.7 ± 10.169	-14.38 ± 11.531
DAS28(CRP) change from baseline	-0.80 ± 0.985	-0.95 ± 0.971	-1.23 ± 0.990	-1.11 ± 1.059	-0.75 ± 1.067	-0.98 ± 0.960	-1.29 ± 0.965	-1.30 ± 1.033

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
EULAR Good/Moderate Response	89/150(59.3)	94/144(65.3)	96/127(75.6)	85/125(68.0)	79/145 (54.5)	84/139 (60.4)	95/120 (79.2)	79/117 (67.5)
MASES change from baseline	-1.0 ± 3.11	-1.5 ± 2.86	N/A	-1.7 ± 3.12	-1.6 ± 2.91	-1.9 ± 2.68	N/A	-2.1 ± 2.82
MASES ≥ 20% improvement	57/101 (56.4)	65/94 (69.1)	N/A	56/80 (70.0)	57/93 (61.3)	64/92 (69.6)	N/A	54/78 (69.2)
MASES score of zero	31/101 (30.7)	33/94 (35.1)	N/A	32/80 (40.0)	21/93 (22.6)	27/92 (29.3)	N/A	29/78 (37.2)
Dactylitis severity score change from baseline	-1.0 ± 2.65	-1.5 ± 1.88	N/A	-1.8 ± 1.9	-1.4 ± 1.90	-1.5 ± 1.92	N/A	-1.8 ± 2.06
Dactylitis severity score ≥ 1-point improvement	48/72 (66.7)	53/68 (77.9)	N/A	46/57 (80.7)	45/69 (65.2)	55/68 (80.9)	N/A	51/60 (85.0)
Dactylitis severity score of zero	33/72 (45.8)	32/68 (47.1)	N/A	33/57 (57.9)	30/69 (43.5)	39/68 (57.4)	N/A	39/60 (65.0)

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response; APR = apremilast; BID = twice daily; 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; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; 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 (eg, an ACR50 response could be ruled out based on available data, whereas an ACR 20 response status could not be confirmed due to the extent of missing data).

Source: PSA-003 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, and Table 14.2.61.3.

26.2.5.　安全性の結果

26.2.5.1.　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 週であったが、プラセボ群では約半数（55.3%）が早期離脱して約 18 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 39.26 週で、投与群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 = 159**	**APR 20 BID[b] N = 163**	**APR 30 BID[b] N = 162**
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	18.15 ± 5.128	22.01 ± 5.894	21.88 ± 5.902
Median (min – max)	16.10 (0.1 – 25.6)	24.00 (0.3 – 25.9)	24.00 (0.4 – 27.0)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	2 (1.3)	9 (5.5)	7 (4.3)
≥ 4 to < 8 weeks	7 (4.4)	5 (3.1)	3 (1.9)
≥ 8 to < 12 weeks	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (3.7)
≥ 12 to < 16 weeks	17 (10.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
≥ 16 to < 20 weeks	75 (47.2)	2 (1.2)	3 (1.9)
≥ 20 to ≤ 24 weeks	48 (30.2)	99 (60.7)	101 (62.3)
> 24 weeks[c]	9 (5.7)	46 (28.2)	41 (25.3)
Total subject years of exposure	46.8	46.9	46.5

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

[a] Includes data from Weeks 0 to 24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0 to 16 for subjects who did enter EE.

[b] Includes data from Weeks 0 to 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-003 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 = 234	APR 30 BID[a] N = 234	Total APR[a] N = 468
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	39.77 ± 15.270	38.76 ± 15.218	39.26 ± 15.236
Median (min – max)	50.95 (0.3 – 53.9)	41.75 (0.4 – 53.4)	50.20 (0.3 – 53.9)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	9 (3.8)	9 (3.8)	18 (3.8)
≥ 4 to < 8 weeks	8 (3.4)	4 (1.7)	12 (2.6)
≥ 8 to < 12 weeks	3 (1.3)	6 (2.6)	9 (1.9)
≥ 12 to < 16 weeks	3 (1.3)	5 (2.1)	8 (1.7)
≥ 16 to < 20 weeks	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
≥ 20 to < 24 weeks	7 (3.0)	4 (1.7)	11 (2.4)
≥ 24 to < 28 weeks	18 (7.7)	23 (9.8)	41 (8.8)
≥ 28 to < 32 weeks	17 (7.3)	22 (9.4)	39 (8.3)
≥ 32 to < 36 weeks	14 (6.0)	21 (9.0)	35 (7.5)
≥ 36 to < 40 weeks	21 (9.0)	16 (6.8)	37 (7.9)
≥ 40 to < 44 weeks	5 (2.1)	5 (2.1)	10 (2.1)
≥ 44 to < 48 weeks	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
≥ 48 to ≤ 52 weeks	99 (42.3)	81 (34.6)	180 (38.5)
> 52 weeks[b]	25 (10.7)	32 (13.7)	57 (12.2)
Total subject years of exposure	178.3	173.8	352.1

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-003 治験総括報告書 Table 65

26.2.5.2. 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。プラセボ対照期間の有害事象の発現割合は APR 20 BID 群（65.0%）及び APR 30 BID 群（59.3%）でプラセボ群（45.3%）より高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 1.9%、APR 20 BID 群 3.1%、7.4%であった。有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度の発現割合は低かった。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り（プラセボ群 1.9%、APR 20 BID 群 3.7%、APR 30 BID 群 2.5%）、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（最長 52 週間投与）では、全有害事象の発現割合、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か又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。アプレミラスト投与期間に死亡はなかった。

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 = 159 Subj-yrs = 55.3	APR 20 BID[b] N = 163 Subj-yrs = 68.7	APR 30 BID[b] N = 162 Subj-yrs = 67.9	APR Total[b] N = 325 Subj-yrs = 136.7
TEAE	72 (45.3)	106 (65.0)	96 (59.3)	202 (62.2)
Drug-related[c] TEAE	28 (17.6)	53 (32.5)	57 (35.2)	110 (33.8)
Severe TEAE	5 (3.1)	3 (1.8)	11 (6.8)	14 (4.3)
Serious TEAE (SAE)	3 (1.9)	6 (3.7)	4 (2.5)	10 (3.1)
Drug-related[c] SAE	0	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
TEAE leading to drug interruption	11 (6.9)	16 (9.8)	31 (19.1)	47 (14.5)
TEAE leading to drug withdrawal	3 (1.9)	5 (3.1)	12 (7.4)	17 (5.2)
TEAE leading to death	0	0	0	0

APR = apremilast; Subj-yrs=Subject-years; BID = twice daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Includes data from Weeks 0 to 24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0 to 16 for subjects who did enter EE.
[b] Includes data from Weeks 0 to 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-003 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 = 234 Subj-yrs = 178.3		APR 30 BID[a] N = 234 Subj-yrs = 173.8		Total APR[a] N = 468 Subj-yrs = 352.1	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
TEAE	159 (67.9)	186.8	163 (69.7)	191.3	322 (68.8)	189.0
TEAE with a suspected relationship to IP[c]	77 (32.9)	56.4	73 (31.2)	54.4	150 (32.1)	55.4
Severe TEAE	13 (5.6)	7.5	21 (9.0)	12.7	34 (7.3)	10.0
Serious TEAE (SAE)	11 (4.7)	6.3	12 (5.1)	7.1	23 (4.9)	6.7
Serious TEAE with a suspected relationship to IP[c]	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.6	5 (1.1)	1.4
TEAE leading to interruption of IP	24 (10.3)	14.4	49 (20.9)	32.6	73 (15.6)	23.1
TEAE leading to discontinuation of IP	12 (5.1)	6.7	19 (8.1)	11.0	31 (6.6)	8.8
Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IP = investigational product (blinded apremilast); SAE = serious adverse event; subj-yrs = subject-years; 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-003 治験総括報告書 Table 80

26.2.5.3.　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）事象は、下痢（プラセボ群 5.0%、APR 20 BID 群 11.0%、APR 30 BID 群 14.8%、以下同順）、悪心（1.9%、9.2%、16.0%）、頭痛（4.4%、5.5%、11.7%）及び上気道感染（3.8%、8.6%、6.8%）であった。下痢、悪心及び頭痛

は薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられ、下痢及び悪心は投与開始後 1 週間に発現割合が高い傾向が認められ、約 2/3 は 1 ヵ月以内に消失した。プラセボ対照期間の有害事象の多くは軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。高度の有害事象のうち 2 名以上に発現した事象は悪心（APR 30 BID 群 2 名）及び嘔吐（APR 30 BID 群 2 名）であり、その他の高度の事象は APR 30 BID 群の 1 名に発現した頭痛 1 件のみであった。上気道感染で高度のものはなかった。

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 11.1%、APR 30 BID 群 13.7%、以下同順）、悪心（8.5%、13.7%）、上気道感染（11.1%、9.4%）、頭痛（5.6%、9.8%）、鼻咽頭炎（6.8%、4.3%）、高血圧（4.3%、5.6%）で、多くは軽度又は中等度であった。

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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	72 (45.3)	182.1	106 (65.0)	278.5	96 (59.3)	251.4	202 (62.2)	264.9
感染症および寄生虫症	30 (18.9)	61.4	45 (27.6)	76.0	41 (25.3)	72.1	86 (26.5)	74.1
上気道感染	6 (3.8)	11.1	14 (8.6)	21.5	11 (6.8)	16.9	25 (7.7)	19.2
鼻咽頭炎	6 (3.8)	11.1	8 (4.9)	11.9	8 (4.9)	12.3	16 (4.9)	12.1
気管支炎	0 (0.0)	0.0	5 (3.1)	7.4	6 (3.7)	9.0	11 (3.4)	8.2
副鼻腔炎	4 (2.5)	7.4	4 (2.5)	5.9	3 (1.9)	4.5	7 (2.2)	5.2
インフルエンザ	0 (0.0)	0.0	4 (2.5)	5.9	3 (1.9)	4.5	7 (2.2)	5.2
尿路感染	2 (1.3)	3.7	3 (1.8)	4.4	1 (0.6)	1.5	4 (1.2)	2.9
咽頭炎	2 (1.3)	3.6	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.2
気道感染	2 (1.3)	3.7	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	1 (0.6)	1.5	3 (0.9)	2.2
毛包炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
胃腸炎	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
鼻炎	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
中耳炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
蜂巣炎	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
せつ	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
肺炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
肛門膿瘍	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
感染性湿疹	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
大葉性肺炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
ライム病	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
癜風	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
腟感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
気管支肺炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
膀胱炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
帯状疱疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
喉頭炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
扁桃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
ウイルス感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
四肢膿瘍	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
麦粒腫	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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)	0.0	0 (0.0)	0.0
術後創感染	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
歯感染	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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）	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
大腸腺腫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
血液およびリンパ系障害	3 (1.9)	5.5	3 (1.8)	4.4	0 (0.0)	0.0	3 (0.9)	2.2
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
白血球減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
貧血	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
好酸球増加症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
リンパ球増加症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
好中球減少症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
免疫系障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
過敏症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
内分泌障害	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
甲状腺腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
代謝および栄養障害	6 (3.8)	11.1	12 (7.4)	18.2	3 (1.9)	4.5	15 (4.6)	11.3
高脂血症	2 (1.3)	3.6	2 (1.2)	2.9	3 (1.9)	4.5	5 (1.5)	3.7
食欲減退	0 (0.0)	0.0	5 (3.1)	7.4	0 (0.0)	0.0	5 (1.5)	3.7
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
高コレステロール血症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
低カルシウム血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
糖尿病	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
高カルシウム血症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
高血糖	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
精神障害	5 (3.1)	9.3	7 (4.3)	10.3	3 (1.9)	4.5	10 (3.1)	7.4
不眠症	0 (0.0)	0.0	3 (1.8)	4.4	1 (0.6)	1.5	4 (1.2)	2.9
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
うつ病	2 (1.3)	3.6	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
不安	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
急性ストレス反応	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
激越	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
離脱症候群	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
緊張	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
リビドー減退	2 (1.3)	3.7	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
気分動揺	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
神経過敏	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
神経系障害	10 (6.3)	18.9	18 (11.0)	28.5	30 (18.5)	49.3	48 (14.8)	38.7
頭痛	7 (4.4)	13.1	9 (5.5)	13.8	19 (11.7)	29.7	28 (8.6)	21.7
浮動性めまい	2 (1.3)	3.6	4 (2.5)	5.9	4 (2.5)	5.9	8 (2.5)	5.9
感覚鈍麻	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
片頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
錯感覚	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
緊張性頭痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
手根管症候群	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
肋間神経痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
坐骨神経痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
振戦	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
神経圧迫	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
神経痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
失神寸前の状態	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
三叉神経痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
眼障害	2 (1.3)	3.6	3 (1.8)	4.4	1 (0.6)	1.5	4 (1.2)	2.9
眼痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
霧視	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
白内障	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
角膜びらん	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
眼出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
眼部腫脹	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
網膜剥離	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
眼乾燥	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
虹彩毛様体炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.4	0 (0.0)	0.0	3 (0.9)	2.2
回転性めまい	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
耳痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
心臓障害	1 (0.6)	1.8	10 (6.1)	15.1	5 (3.1)	7.4	15 (4.6)	11.3
心房細動	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
動悸	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
心筋虚血	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
徐脈	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
期外収縮	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
高血圧性心疾患	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
狭心症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
心不全	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
冠動脈疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
洞性徐脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
上室性期外収縮	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血管障害	7 (4.4)	13.0	4 (2.5)	5.9	6 (3.7)	9.0	10 (3.1)	7.4
高血圧	7 (4.4)	13.0	4 (2.5)	5.9	5 (3.1)	7.5	9 (2.8)	6.7
低血圧	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.1)	9.3	13 (8.0)	19.8	5 (3.1)	7.4	18 (5.5)	13.5
咳嗽	0 (0.0)	0.0	4 (2.5)	5.9	3 (1.9)	4.4	7 (2.2)	5.2
鼻閉	0 (0.0)	0.0	3 (1.8)	4.4	1 (0.6)	1.5	4 (1.2)	2.9
呼吸困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
鼻出血	2 (1.3)	3.7	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
副鼻腔うっ血	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
喘息	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肺気腫	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
胃腸障害	17 (10.7)	33.1	44 (27.0)	81.3	55 (34.0)	107.8	99 (30.5)	94.2
下痢	8 (5.0)	15.0	18 (11.0)	28.6	24 (14.8)	39.6	42 (12.9)	34.0
悪心	3 (1.9)	5.5	15 (9.2)	23.4	26 (16.0)	43.6	41 (12.6)	33.2
嘔吐	2 (1.3)	3.6	5 (3.1)	7.4	6 (3.7)	9.0	11 (3.4)	8.2
消化不良	1 (0.6)	1.8	4 (2.5)	5.9	5 (3.1)	7.5	9 (2.8)	6.7
上腹部痛	0 (0.0)	0.0	4 (2.5)	5.9	5 (3.1)	7.5	9 (2.8)	6.7
腹痛	1 (0.6)	1.8	4 (2.5)	5.9	2 (1.2)	3.0	6 (1.8)	4.4
鼓腸	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	2 (1.2)	3.0	4 (1.2)	3.0
腹部不快感	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	1 (0.6)	1.5	3 (0.9)	2.2
痔核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
腹部膨満	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
胃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5

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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
便秘	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
下腹部痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
口内乾燥	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
血便排泄	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
歯周炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
逆流性食道炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
口内炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
単径ヘルニア	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
舌痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
臍ヘルニア	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
肝胆道系障害	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
肝嚢胞	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
肝障害	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	3.7	8 (4.9)	11.9	8 (4.9)	12.2	16 (4.9)	12.1
発疹	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	4 (2.5)	6.0	6 (1.8)	4.5
そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
乾癬	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
多汗症	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
冷汗	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
皮膚炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
湿疹	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
過角化	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
顔面感覚鈍麻	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	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	12 (7.5)	22.4	14 (8.6)	21.4	12 (7.4)	18.3	26 (8.0)	19.8
背部痛	0 (0.0)	0.0	5 (3.1)	7.4	3 (1.9)	4.4	8 (2.5)	5.9
関節痛	3 (1.9)	5.5	2 (1.2)	2.9	1 (0.6)	1.5	3 (0.9)	2.2
筋肉痛	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	1 (0.6)	1.5	3 (0.9)	2.2
腱炎	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	1 (0.6)	1.5	3 (0.9)	2.2
骨痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
頚部痛	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
滑液包炎	2 (1.3)	3.6	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
筋骨格痛	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
椎間板突出	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
デュプイトラン拘縮	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
椎間板障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
骨炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
変形性関節症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
骨膜炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
筋痙縮	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
関節腫脹	2 (1.3)	3.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
関節炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
滑膜炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腱鞘炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腎および尿路障害	2 (1.3)	3.6	2 (1.2)	2.9	2 (1.2)	3.0	4 (1.2)	3.0
血尿	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
頻尿	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
排尿困難	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
腎結石症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
尿路出血	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腎仙痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
生殖系および乳房障害	4 (2.5)	7.3	2 (1.2)	2.9	2 (1.2)	3.0	4 (1.2)	3.0
性器出血	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
機能性子宮出血	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
不正子宮出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房障害	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
乳房腫瘤	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
子宮出血	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
外陰部障害	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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	4 (2.5)	7.4	11 (6.7)	16.8	5 (3.1)	7.5	16 (4.9)	12.1
疲労	0 (0.0)	0.0	5 (3.1)	7.5	1 (0.6)	1.5	6 (1.8)	4.5
末梢性浮腫	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.4	0 (0.0)	0.0	3 (0.9)	2.2
易刺激性	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
無力症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
嚢胞破裂	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
空腹	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
発熱	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
非心臓性胸痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
乾燥症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
臨床検査	5 (3.1)	9.2	9 (5.5)	13.5	7 (4.3)	10.8	16 (4.9)	12.1
体重減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	2 (1.2)	3.0	3 (0.9)	2.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
肝酵素上昇	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
心電図異常	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
心拍数増加	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
体重増加	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
細菌検査陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血中リン減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血中リン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血中尿酸増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
心雑音	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
リンパ球数減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
単球数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
好中球数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
QRS 軸異常	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血中アルブミン増加	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
血中コレステロール増加	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
血圧上昇	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
C-反応性蛋白増加	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
傷害、中毒および処置合併症	8 (5.0)	14.7	7 (4.3)	10.4	6 (3.7)	9.0	13 (4.0)	9.7
転倒	0 (0.0)	0.0	3 (1.8)	4.4	0 (0.0)	0.0	3 (0.9)	2.2
足骨折	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
挫傷	2 (1.3)	3.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
偶発的過量投与	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
関節捻挫	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
眼の熱傷	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
靭帯捻挫	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
腱損傷	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
関節脱臼	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
処置による疼痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
滑膜断裂	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
四肢損傷	2 (1.3)	3.6	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
足関節部骨折	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
歯牙破折	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
社会環境	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
閉経	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7

Subj-yrs=Subject-years; 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. 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-003 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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	159 (67.9)	186.8	163 (69.7)	191.3	322 (68.8)	189.0
感染症および寄生虫症	79 (33.8)	58.1	74 (31.6)	54.2	153 (32.7)	56.1
上気道感染	26 (11.1)	15.8	22 (9.4)	13.6	48 (10.3)	14.7
鼻咽頭炎	16 (6.8)	9.4	10 (4.3)	6.0	26 (5.6)	7.7
気管支炎	6 (2.6)	3.4	11 (4.7)	6.5	17 (3.6)	5.0
副鼻腔炎	9 (3.8)	5.2	7 (3.0)	4.1	16 (3.4)	4.6
尿路感染	6 (2.6)	3.4	6 (2.6)	3.5	12 (2.6)	3.5
インフルエンザ	7 (3.0)	4.0	4 (1.7)	2.3	11 (2.4)	3.2
咽頭炎	1 (0.4)	0.6	6 (2.6)	3.5	7 (1.5)	2.0
鼻炎	3 (1.3)	1.7	2 (0.9)	1.2	5 (1.1)	1.4
ウイルス感染	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.6	5 (1.1)	1.4
胃腸炎	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.7	4 (0.9)	1.1
中耳炎	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.7	4 (0.9)	1.1
ウイルス性上気道感染	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
膀胱炎	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
ヘリコバクター感染	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
気道感染	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
蜂巣炎	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
喉頭炎	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
肺炎	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
歯感染	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
毛包炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
せつ	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
気管支肺炎	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
皮膚真菌感染	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6

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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
肛門膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ボレリア感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
感染性湿疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
大葉性肺炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ライム病	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
リンパ管炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
外耳炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
癜風	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
膣膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
膣感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ダニ皮膚炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
細菌尿	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
子宮頚管炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
慢性扁桃炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
感染性結膜炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
帯状疱疹	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
爪囲炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚カンジダ	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
扁桃炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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）	3 (1.3)	1.7	4 (1.7)	2.3	7 (1.5)	2.0
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6

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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
大腸腺腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
前立腺腺腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
基底細胞癌	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
T 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血液およびリンパ系障害	11 (4.7)	6.3	9 (3.8)	5.3	20 (4.3)	5.8
リンパ球減少症	4 (1.7)	2.3	3 (1.3)	1.7	7 (1.5)	2.0
貧血	2 (0.9)	1.1	3 (1.3)	1.7	5 (1.1)	1.4
白血球減少症	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
リンパ節症	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
鉄欠乏性貧血	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
リンパ節痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
単球増加症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
好中球減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血小板減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
白血球増加症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
免疫系障害	3 (1.3)	1.7	3 (1.3)	1.7	6 (1.3)	1.7
季節性アレルギー	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
過敏症	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
食物アレルギー	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
内分泌障害	3 (1.3)	1.7	2 (0.9)	1.2	5 (1.1)	1.4
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
甲状腺腫	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
代謝および栄養障害	22 (9.4)	13.3	8 (3.4)	4.7	30 (6.4)	9.0
食欲減退	7 (3.0)	4.0	0 (0.0)	0.0	7 (1.5)	2.0
高脂血症	2 (0.9)	1.1	4 (1.7)	2.3	6 (1.3)	1.7
高コレステロール血症	4 (1.7)	2.3	2 (0.9)	1.2	6 (1.3)	1.7
高トリグリセリド血症	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
2 型糖尿病	3 (1.3)	1.7	0 (0.0)	0.0	3 (0.6)	0.9
ビタミン D 欠乏	3 (1.3)	1.7	0 (0.0)	0.0	3 (0.6)	0.9
低カルシウム血症	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
低カリウム血症	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
高尿酸血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
鉄欠乏	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
精神障害	17 (7.3)	9.9	11 (4.7)	6.5	28 (6.0)	8.2
不眠症	4 (1.7)	2.3	4 (1.7)	2.3	8 (1.7)	2.3
不安	3 (1.3)	1.7	3 (1.3)	1.7	6 (1.3)	1.7
うつ病	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
落ち着きのなさ	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
急性ストレス反応	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
激越	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
抑うつ気分	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
リビドー減退	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
離脱症候群	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
怒り	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
嫌悪	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
初期不眠症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
パニック発作	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
うつ病型統合失調感情障害	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
睡眠障害	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
緊張	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
神経系障害	32 (13.7)	19.7	46 (19.7)	30.2	78 (16.7)	24.8
頭痛	13 (5.6)	7.6	23 (9.8)	14.1	36 (7.7)	10.8
浮動性めまい	5 (2.1)	2.8	4 (1.7)	2.3	9 (1.9)	2.6
錯感覚	2 (0.9)	1.1	3 (1.3)	1.7	5 (1.1)	1.4
片頭痛	2 (0.9)	1.1	2 (0.9)	1.2	4 (0.9)	1.1
坐骨神経痛	2 (0.9)	1.1	2 (0.9)	1.2	4 (0.9)	1.1
緊張性頭痛	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	1.7	3 (0.6)	0.9
頚腕症候群	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
感覚鈍麻	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
手根管症候群	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
振戦	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
神経圧迫	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
健忘	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
肋間神経痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
頚髄神経根炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
尺骨神経炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
片側頭痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
神経痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
梨状筋症候群	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
失神寸前の状態	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
神経根障害	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
失神	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
眼障害	9 (3.8)	5.2	7 (3.0)	4.1	16 (3.4)	4.6
虹彩毛様体炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
結膜出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
結膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
眼痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
近視	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
霧視	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
硝子体出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
白内障	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
角膜びらん	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
糖尿病網膜症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
眼乾燥	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
眼出血	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
眼部腫脹	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
虹彩炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
流涙増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
網膜剥離	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	6 (2.6)	3.4	1 (0.4)	0.6	7 (1.5)	2.0
回転性めまい	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
耳痛	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
聴力低下	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
耳鳴	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
心臓障害	13 (5.6)	7.6	8 (3.4)	4.7	21 (4.5)	6.2
心房細動	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
動悸	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
上室性期外収縮	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
狭心症	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
徐脈	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
心筋虚血	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
洞性徐脈	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
不整脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
期外収縮	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
高血圧性心疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
心筋炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
心不全	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
冠動脈疾患	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
頻脈	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血管障害	12 (5.1)	6.9	17 (7.3)	10.2	29 (6.2)	8.6
高血圧	10 (4.3)	5.8	13 (5.6)	7.8	23 (4.9)	6.8
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
低血圧	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
表在性静脈炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
四肢動脈血栓症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
鎖骨下動脈狭窄	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (9.4)	13.1	13 (5.6)	7.7	35 (7.5)	10.4
咳嗽	7 (3.0)	4.0	6 (2.6)	3.5	13 (2.8)	3.7
鼻閉	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.6	5 (1.1)	1.4
口腔咽頭痛	4 (1.7)	2.3	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	1.1
呼吸困難	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
労作性呼吸困難	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
鼻出血	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
喘息	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
鼻乾燥	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
湿性咳嗽	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
上気道咳症候群	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
咽喉乾燥	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
鼻漏	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
胃腸障害	66 (28.2)	46.5	75 (32.1)	56.6	141 (30.1)	51.4
下痢	26 (11.1)	16.0	32 (13.7)	20.5	58 (12.4)	18.2
悪心	20 (8.5)	12.0	32 (13.7)	20.5	52 (11.1)	16.1
嘔吐	7 (3.0)	4.0	10 (4.3)	5.8	17 (3.6)	4.9
上腹部痛	8 (3.4)	4.6	7 (3.0)	4.1	15 (3.2)	4.3
消化不良	5 (2.1)	2.9	9 (3.8)	5.3	14 (3.0)	4.1
腹痛	6 (2.6)	3.4	3 (1.3)	1.7	9 (1.9)	2.6
痔核	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.7	4 (0.9)	1.1
鼓腸	2 (0.9)	1.1	2 (0.9)	1.2	4 (0.9)	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）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
胃炎	2 (0.9)	1.1	2 (0.9)	1.2	4 (0.9)	1.1
腹部不快感	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
腹部膨満	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
便秘	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
口内乾燥	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
口内炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
下腹部痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胃潰瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胃十二指腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血便排泄	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
耳下腺腫大	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
歯周炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
逆流性食道炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
歯痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胃ポリープ	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
食道炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
直腸出血	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
肝胆道系障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胆管拡張	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
肝嚢胞	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
皮膚および皮下組織障害	17 (7.3)	9.9	15 (6.4)	9.0	32 (6.8)	9.5
発疹	2 (0.9)	1.1	5 (2.1)	2.9	7 (1.5)	2.0
乾癬	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.7	4 (0.9)	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）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
多汗症	4 (1.7)	2.2	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	1.1
そう痒症	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
皮膚炎	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
湿疹	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
接触性皮膚炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
冷汗	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
光線過敏性反応	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ざ瘡	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
脱毛症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
過角化	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
顔面感覚鈍麻	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
爪床の炎症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
全身性そう痒症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格系および結合組織障害	34 (14.5)	20.6	22 (9.4)	13.4	56 (12.0)	17.0
背部痛	11 (4.7)	6.3	4 (1.7)	2.3	15 (3.2)	4.3
関節痛	6 (2.6)	3.4	4 (1.7)	2.3	10 (2.1)	2.9
筋痙縮	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.6	5 (1.1)	1.4
筋肉痛	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
滑液包炎	4 (1.7)	2.3	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	1.1
乾癬性関節症	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
腱炎	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
骨痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
変形性関節症	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
椎間板突出	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
頚部痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6

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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
筋骨格痛	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
デュプイトラン拘縮	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
外骨腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
足変形	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
椎間板障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
関節摩擦音	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
骨炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
骨膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
顎関節症候群	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
肋軟骨炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
筋膜疼痛症候群	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
シェーグレン症候群	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
腱痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
弾発指	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
腎および尿路障害	11 (4.7)	6.3	8 (3.4)	4.7	19 (4.1)	5.5
血尿	3 (1.3)	1.7	3 (1.3)	1.7	6 (1.3)	1.7
腎結石症	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
腎嚢胞	3 (1.3)	1.7	0 (0.0)	0.0	3 (0.6)	0.9
尿管結石	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
腎仙痛	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
白血球尿	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
頻尿	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
蛋白尿	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
膀胱結石	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
排尿困難	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3)		Apremilast 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Apremilast Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
慢性腎不全	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
生殖系および乳房障害	3 (1.3)	1.7	3 (1.3)	1.7	6 (1.3)	1.7
性器出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
機能性子宮出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
腟分泌物	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
月経過多	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
不正子宮出血	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
卵巣嚢胞	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (7.3)	10.1	11 (4.7)	6.4	28 (6.0)	8.3
疲労	6 (2.6)	3.5	4 (1.7)	2.3	10 (2.1)	2.9
末梢性浮腫	4 (1.7)	2.3	2 (0.9)	1.2	6 (1.3)	1.7
発熱	4 (1.7)	2.3	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	1.1
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
易刺激性	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
無力症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
嚢胞破裂	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胸痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
空腹	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
倦怠感	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
疼痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
臨床検査	20 (8.5)	11.8	23 (9.8)	14.2	43 (9.2)	13.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	1.7	2 (0.9)	1.2	5 (1.1)	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	1.7	2 (0.9)	1.2	5 (1.1)	1.4
体重減少	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.7	4 (0.9)	1.1
肝酵素上昇	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	1.7	3 (0.6)	0.9

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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
体重増加	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
心電図 QT 延長	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血圧低下	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血中尿素増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
尿中血陽性	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
心電図 QT 短縮	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
心電図異常	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
心拍数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血小板数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
ビタミン D 減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
細菌検査陽性	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中リン減少	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中リン増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血圧上昇	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中ナトリウム増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中テストステロン増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血中尿酸増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
心雑音	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
リンパ球数減少	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
平均動脈圧低下	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
単球数増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
好中球数増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
QRS 軸異常	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
白血球数増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
傷害、中毒および処置合併症	17 (7.3)	9.9	15 (6.4)	9.0	32 (6.8)	9.5
転倒	4 (1.7)	2.3	2 (0.9)	1.2	6 (1.3)	1.7
四肢損傷	3 (1.3)	1.7	2 (0.9)	1.2	5 (1.1)	1.4
足骨折	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
挫傷	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
関節捻挫	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	1.2	2 (0.4)	0.6
偶発的過量投与	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
半月板障害	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
歯牙破折	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
裂傷	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
足関節部骨折	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
角膜擦過傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
擦過傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
眼の熱傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
関節損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
靭帯捻挫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
筋断裂	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
肉離れ	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
交通事故	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
腱損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
節足動物咬傷	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
椎骨脱臼	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
頭部損傷	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
関節脱臼	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
処置による疼痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
滑膜断裂	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
熱傷	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
社会環境	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
閉経	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3

Subj-yrs=Subject-years; BID = twice daily

Note: 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). 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-003 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.2

26.2.5.4. 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は薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられ（プラセボ群 17.6%、APR 20 BID 群 32.5%、APR 30 BID 群 35.2%、以下同順）、事象別では下痢（3.1%、9.2%、11.7%）、悪心（1.3%、7.4%、13.6%）、上腹部痛（0%、1.8%、3.1%）及び頭痛（3.1%、5.5%、8.0%）で認められた。

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 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、下痢及び悪心の発現割合が高かった。次に発現割合が高かった有害事象は頭痛であった。これらの事象の発現割合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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	28 (17.6)	57.1	53 (32.5)	98.9	57 (35.2)	112.4	110 (33.8)	105.5
感染症および寄生虫症	9 (5.7)	16.8	10 (6.1)	14.9	7 (4.3)	10.6	17 (5.2)	12.8
上気道感染	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.4	1 (0.6)	1.5	4 (1.2)	2.9
鼻咽頭炎	3 (1.9)	5.5	0 (0.0)	0.0	3 (1.9)	4.5	3 (0.9)	2.2
副鼻腔炎	2 (1.3)	3.6	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
気管支炎	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
胃腸炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
咽頭炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
毛包炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
肺炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
尿路感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
気道感染	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
蜂巣炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
膀胱炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
中耳炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
ウイルス感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
せつ	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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)	0.0	0 (0.0)	0.0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
白血球減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
貧血	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象発現割合（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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
内分泌障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1.8	4 (2.5)	5.9	0 (0.0)	0.0	4 (1.2)	2.9
食欲減退	0 (0.0)	0.0	4 (2.5)	5.9	0 (0.0)	0.0	4 (1.2)	2.9
高脂血症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
精神障害	3 (1.9)	5.5	2 (1.2)	2.9	1 (0.6)	1.5	3 (0.9)	2.2
不眠症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
急性ストレス反応	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
激越	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
うつ病	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
不安	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
リビドー減退	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
気分動揺	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
神経過敏	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
神経系障害	5 (3.1)	9.3	12 (7.4)	18.5	17 (10.5)	26.4	29 (8.9)	22.4
頭痛	5 (3.1)	9.3	9 (5.5)	13.8	13 (8.0)	20.0	22 (6.8)	16.9
浮動性めまい	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	2 (1.2)	3.0	4 (1.2)	2.9
片頭痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
錯感覚	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
緊張性頭痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
失神寸前の状態	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
耳および迷路障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
耳痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
心臓障害	0 (0.0)	0.0	3 (1.8)	4.4	1 (0.6)	1.5	4 (1.2)	2.9
動悸	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
洞性徐脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
血管障害	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
高血圧	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0.0	4 (2.5)	5.9	0 (0.0)	0.0	4 (1.2)	2.9
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
鼻出血	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
鼻閉	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
胃腸障害	11 (6.9)	21.0	35 (21.5)	60.9	43 (26.5)	79.3	78 (24.0)	69.8
悪心	2 (1.3)	3.7	12 (7.4)	18.5	22 (13.6)	36.2	34 (10.5)	27.0
下痢	5 (3.1)	9.3	15 (9.2)	23.3	19 (11.7)	30.5	34 (10.5)	26.9
上腹部痛	0 (0.0)	0.0	3 (1.8)	4.4	5 (3.1)	7.5	8 (2.5)	6.0

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象発現割合（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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
嘔吐	2 (1.3)	3.6	5 (3.1)	7.4	3 (1.9)	4.4	8 (2.5)	5.9
消化不良	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	4 (2.5)	6.0	6 (1.8)	4.5
腹痛	1 (0.6)	1.8	4 (2.5)	5.9	1 (0.6)	1.5	5 (1.5)	3.7
鼓腸	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	2 (1.2)	3.0	4 (1.2)	3.0
腹部膨満	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
胃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
腹部不快感	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
下腹部痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
逆流性食道炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
便秘	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
舌痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (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	4 (2.5)	5.9	4 (2.5)	6.0	8 (2.5)	5.9
発疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	3 (1.9)	4.5	4 (1.2)	3.0
そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
多汗症	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	0 (0.0)	0.0	2 (0.6)	1.5
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	3.6	1 (0.6)	1.5	3 (1.9)	4.5	4 (1.2)	3.0
筋肉痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.6)	1.5	2 (0.6)	1.5
関節痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
骨痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
骨膜炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
筋骨格痛	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腱鞘炎	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象発現割合（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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	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	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
排尿困難	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1.8	8 (4.9)	12.2	3 (1.9)	4.5	11 (3.4)	8.3
疲労	0 (0.0)	0.0	4 (2.5)	6.0	1 (0.6)	1.5	5 (1.5)	3.7
無力症	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
易刺激性	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
空腹	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
末梢性浮腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
発熱	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
臨床検査	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.9	3 (1.9)	4.5	5 (1.5)	3.7
体重減少	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	3.0	2 (0.6)	1.5
心拍数増加	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	1 (0.3)	0.7
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	1.5	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)	0.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	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	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象発現割合（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=159, Subj-yrs=55.3)		Apremilast					
			20 mg BID (N=163, Subj-yrs=68.7)		30 mg BID (N=162, Subj-yrs=67.9)		Subtotal (N=325, Subj-yrs=136.7)	
	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	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
挫傷	1 (0.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Subj-yrs=Subject-years; 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-003 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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	77 (32.9)	56.4	73 (31.2)	54.4	150 (32.1)	55.4
感染症および寄生虫症	17 (7.3)	10.0	11 (4.7)	6.6	28 (6.0)	8.3
上気道感染	5 (2.1)	2.8	3 (1.3)	1.7	8 (1.7)	2.3
副鼻腔炎	3 (1.3)	1.7	2 (0.9)	1.2	5 (1.1)	1.4
鼻咽頭炎	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.8	4 (0.9)	1.1
気管支炎	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
ウイルス感染	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
咽頭炎	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	1.7	3 (0.6)	0.9
肺炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
毛包炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胃腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
尿路感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
蜂巣炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
膀胱炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
中耳炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
気道感染	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚カンジダ	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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）	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
T 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
血液およびリンパ系障害	4 (1.7)	2.3	2 (0.9)	1.2	6 (1.3)	1.7
リンパ球減少症	3 (1.3)	1.7	1 (0.4)	0.6	4 (0.9)	1.1
白血球減少症	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
単球増加症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
好中球減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
内分泌障害	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
代謝および栄養障害	4 (1.7)	2.3	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	1.1
食欲減退	4 (1.7)	2.3	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	1.1
精神障害	4 (1.7)	2.2	2 (0.9)	1.2	6 (1.3)	1.7
不眠症	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
急性ストレス反応	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
激越	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
怒り	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
不安	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
嫌悪	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
うつ病	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
神経系障害	13 (5.6)	7.7	21 (9.0)	12.7	34 (7.3)	10.1
頭痛	10 (4.3)	5.9	15 (6.4)	8.9	25 (5.3)	7.4
浮動性めまい	2 (0.9)	1.1	2 (0.9)	1.2	4 (0.9)	1.1
片頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
錯感覚	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
緊張性頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
振戦	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
失神寸前の状態	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
耳痛	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
心臓障害	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.6	5 (1.1)	1.4
動悸	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
洞性徐脈	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
頻脈	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
血管障害	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
高血圧	1 (0.4)	0.6	2 (0.9)	1.2	3 (0.6)	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7)	2.3	2 (0.9)	1.2	6 (1.3)	1.7
労作性呼吸困難	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
鼻乾燥	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
湿性咳嗽	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
鼻出血	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
鼻閉	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
胃腸障害	47 (20.1)	30.9	52 (22.2)	36.1	99 (21.2)	33.4
下痢	21 (9.0)	12.6	24 (10.3)	14.8	45 (9.6)	13.7
悪心	16 (6.8)	9.4	26 (11.1)	16.3	42 (9.0)	12.8
消化不良	4 (1.7)	2.3	6 (2.6)	3.5	10 (2.1)	2.9

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象発現割合（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=234, Subj-yrs=178.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=468, Subj-yrs=352.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
上腹部痛	5 (2.1)	2.8	5 (2.1)	2.9	10 (2.1)	2.9
嘔吐	5 (2.1)	2.9	5 (2.1)	2.9	10 (2.1)	2.9
腹痛	6 (2.6)	3.4	1 (0.4)	0.6	7 (1.5)	2.0
鼓腸	2 (0.9)	1.1	2 (0.9)	1.2	4 (0.9)	1.1
腹部膨満	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
便秘	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
胃炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
腹部不快感	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
下腹部痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
口内乾燥	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
逆流性食道炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚および皮下組織障害	6 (2.6)	3.4	6 (2.6)	3.5	12 (2.6)	3.5
発疹	1 (0.4)	0.6	3 (1.3)	1.8	4 (0.9)	1.1
そう痒症	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
多汗症	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
光線過敏性反応	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
乾癬	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
脱毛症	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
接触性皮膚炎	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.3)	1.7	3 (1.3)	1.7	6 (1.3)	1.7
関節痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
筋肉痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
骨痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
骨膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
筋痙縮	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
腎および尿路障害	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
排尿困難	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.8)	5.2	3 (1.3)	1.7	12 (2.6)	3.5
疲労	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.6	5 (1.1)	1.4
発熱	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
無力症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
易刺激性	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
空腹	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
倦怠感	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
末梢性浮腫	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
臨床検査	7 (3.0)	4.0	9 (3.8)	5.3	16 (3.4)	4.6
体重減少	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	1.7	3 (0.6)	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1.1	1 (0.4)	0.6	3 (0.6)	0.9
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1.1	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血中尿素増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
心拍数増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
肝酵素上昇	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	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=234, Subj-yrs=178.3)		30 mg BID (N=234, Subj-yrs=173.8)		Total (N=468, Subj-yrs=352.1)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
平均動脈圧低下	1 (0.4)	0.6	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.3
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
擦過傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3

Note: Subj-yrs=Subject-years; 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-003 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2

26.2.5.5.　死亡

Week 52 のデータカットオフ時点までに、死亡は認められなかった。

26.2.5.6.　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アプレミラスト群でプラセボ群よりわずかに高かった（プラセボ群 1.9%、APR 20 BID 群 3.7%、APR 30 BID 群 2.5%）。いずれの重篤な有害事象も 1 名のみに発現した。

アプレミラスト投与期間での発現割合は APR 20 BID 群（4.7%）と APR 30 BID 群（5.1%）で同程度であった。2 名以上に発現した事象はうつ病、高血圧及び乾癬性関節症（いずれも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の各 1 名）で、その他は 1 名のみに発現した。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

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）

基本語 [a]	Number (%) of Subjects			
	Placebo[b] N = 159	APR 20 BID[c] N = 163	APR 30 BID[c] N = 162	APR Total[c] N = 325
Any SAE	3 (1.9)	6 (3.7)	4 (2.5)	10 (3.1)
頭痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高血圧	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高血圧性心疾患	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
椎間板障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
機能性子宮出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
緊張性頭痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腱損傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
不安	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
うつ病	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
下痢	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
多汗症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
心筋虚血	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
卵巣嚢胞	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
動悸	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.6)	0	0	0
四肢損傷	1 (0.6)	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; SAE = serious adverse event.

[a] Preferred terms are coded using 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 to 24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0 to 16 for subjects who did enter EE.

[c] Includes data from Weeks 0 to 24 for all subjects randomized to APR 20 BID or APR 30 BID, irrespective of EE.

Note: Number of subjects with > 1 SAE does not equal number of events as a subject may have had more than 1 SAE.

Source：PSA-003 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 Subjects as Treated 集団）

基本語[b]	APR 20 BID[a] N = 234 Subj-yrs=178.3		APR 30 BID[a] N = 234 Subj-yrs=173.8		Total APR[a] N = 468 Subj-yrs=352.1	
	n (%)	EAIR[c]	n (%)	EAIR[c]	n (%)	EAIR[c]
Any SAE	11 (4.7)	6.3	12 (5.1)	7.1	23 (4.9)	6.7
うつ病	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
高血圧	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
乾癬性関節症	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.6	2 (0.4)	0.6
足関節部骨折	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
喘息	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
甲状腺の良性新生物	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
尿管結石	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
足変形	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
頭痛	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
高血圧性心疾患	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
椎間板障害	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
機能性子宮出血	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
前立腺腺腫	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
腱損傷	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
緊張性頭痛	0	0	1 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.3
不安	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
四肢動脈血栓症	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
基底細胞癌	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
挫傷	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
下痢	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
椎骨脱臼	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
胃炎	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
頭部損傷	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
多汗症	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
椎間板突出	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
心筋虚血	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
卵巣嚢胞	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
動悸	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
発熱	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
T 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
回転性めまい	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; subj-yrs = subject years.

[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 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-003 治験総括報告書 Table 93

26.2.5.7. 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 1.9%［3/159 名］、APR 20 BID 群 3.1%［5/163 名］、APR 30 BID 群 7.4%［12/162 名］、以下同順）。発現割合が高かった事象は悪心（0%［0/159 名］、1.2%［2/163 名］、3.1%［5/162 名］）、下痢（0%［0/159 名］、0.6%［1/163 名］、2.5%［4/162 名］）及び頭痛（0.6%［1/159 名］、0%［0/163 名］、2.5%［4/162 名］）であった。

アプレミラスト投与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プラセボ対照期間と同様に APR 30 BID 群（8.1%［19/234 名］）で APR 20 BID 群（5.1%［12/234 名］）より高かった。発現割合が高かった事象は悪心（APR 20 BID 群 0.9%［2/234 名］、APR 30 BID 群 2.6%［6/234 名］、以下同順）、下痢（0.9%［2/234 名］、1.7%［4/234 名］）、嘔吐（0.0%［0/234 名］、2.1%［5/234 名］）及び頭痛（0.0%［0/234 名］、1.7%［4/234 名］）で、ほとんどは各群で 1 名のみに発現した。

26.2.5.8. 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（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、血管炎とした。

感染関連事象は Week 52 までに重篤又は高度のものはなく、発現割合はプラセボ対照期間ではアプレミラスト群でプラセボ群より高かったが、いずれの試験期間でも明らかな用量反応性は認められなかった。ヘルペス感染はプラセボ対照期間に 2 名（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 1 名）、アプレミラスト投与期間に 1 名（APR 30 BID 群）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る被験者で試験期間中の新たな結核の発現又は再発はなかった。

潜在的な MACE と判定された心臓障害は試験期間中に認められなかった。

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。

自殺、自殺企図及び自殺念慮は認められなかったが、プラセボ対照期間にうつ病の既往歴がある 1 名（APR 30 BID 群）が、治験薬以外の薬剤（ジアゼパム、レボメプロマジン、カノコソウ及びクロナゼパム）を服用した後にうつ病が悪化して入院した。

胃腸関連事象は 2.7.6.26.2.5.3 項及び 2.7.6.26.2.5.4 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。

26.2.5.9. 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 の基準に合致する肝酵素の上昇は認められなかった。

規定した血液学的検査の結果から、骨髄抑制の所見は認められなかった。

26.2.5.10. バイタルサイン

バイタルサインは、プラセボ対照期間では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、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。

体重は、プラセボ対照期間では平均体重がプラセボ群では終了時にベースラインから増加し（+0.63 kg）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では減少した（それぞれ−0.96 kg 及び−0.84 kg）。

体重が減少した被験者の割合はアプレミラスト群でプラセボ群より高かったが、ほとんどはベースライン値から 0%～5%の減少であり、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。体重が減少した被験者はプラセボ群 36.3%、APR 20 BID 群 52.8%、APR 30 BID 群 52.5%で、用量反応性は認められなかった。また、ベースライン値からの減少が 5%超 10%以下であったのはそれぞれプラセボ群 3.2%、APR 20 BID 群 12.4%、APR 30 BID 群 11.9%で、10%を超えたのは 5 名（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 3 名、APR 30 BID 群 1 名）であった。

アプレミラスト投与期間（52 週間）終了時の体重の変化率（平均値）は APR 20 BID 群−1.35%、APR 30 BID 群−1.31%で、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、体重減少が 5%超 10%以下の範囲であったのはアプレミラスト群全体で 12.4%（APR 20 BID 群 11.7%、APR 30 BID 群 13.0%）で 20%を超えて体重が減少した被験者は認められなかった。また、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。

26.2.5.11. 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検査を実施した被験者の多くでは、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

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 以下であり、用量反応性は認められなかった。また、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）に延長した被験者はわずかで、1 名（65 歳男性）で試験期間中に QTcB が 500 msec 超に延長した。当該被験者の QTcB は Week 24 に 509 msec であったが、ベースライン値も 509 msec であり、Week 52 には 408 msec であった。

26.3. 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が活動性 PsA 患者に有効な治療法であり、安全性プロファイルは許容できることが示され、PsA 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ほかの低分子 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 回投与のいずれのレジメンでもプラセボより統計学的に有意に改善し、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、主要評価項目である ACR20 反応率は APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であったが、その他の有効性の評価項目は APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より良好な効果が一貫して認められた。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 20 mg の 1 日 2 回投与と 30 mg の 1 日 2 回投与で安全性プロファイルは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。臨床効果は 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 の 1 日 2 回投与が 20 mg の 1 日 2 回投与より良好であった。