27. 第 3 相試験【CC-10004-PSA-004】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.10】（評価資料）

27.1. 試験の概要

乾癬の皮膚病変を有する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-004】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSA-004】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 and a qualifying psoriasis lesion	
治験実施施設（実施国）： 78 施設（オーストラリア、カナダ、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、韓国、スペイン、スイス、英国及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 9 月 30 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2013 年 3 月 5 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 　－ 乾癬の皮膚病変 　－ 疲労 　－ 疾患活動性 ・ 活動性 PsA 患者にアプレミラストの 2 用量を最長 5 年間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は第 3 相並行群間試験であり、2 用量の実薬群を含み、プラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）及び長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 投与期で構成され、全試験期間は 5 年間であった。 24 週間のプラセボ対照期に、約 495 名をアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又は外観上同一のプラセボ投与のいずれかに 1：1：1 で割り付けた。投与開始後 1 週間はアプレミラストを 1 日あたり 10 mg ずつ漸増投与した。すべての被験者に外観上同一のブリスターカードを使用して盲検性を維持した。	

Week 16（主要評価の時点）に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかった被験者は、早期離脱して盲検下で実薬を投与された。プラセボ群で早期離脱の基準に合致した被験者には、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（PBO/20 EE 群）又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（PBO/30 EE 群）のいずれかに 1：1 で盲検下で再割付し、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。実薬群で早期離脱の基準に合致した被験者には、プラセボ対照期に割り付けられた用量と同量のアプレミラストの投与を盲検下で継続した（APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群）。早期離脱した被験者すべてに Week 16 に外観上同一のブリスターカードを交付した。
Week 24 に、プラセボ群で早期離脱しなかったすべての被験者をアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（PBO/20 XO 群）又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（PBO/30 XO 群）のいずれかに 1：1 で盲検下で再割付し、実薬投与開始後 1 週間は漸増投与した。Week 24 にアプレミラストを投与されていた被験者（すなわち、プラセボ対照期にアプレミラスト群に割り付けられた被験者又は Week 16 に早期離脱した被験者）には、盲検下で同じ投与を継続した。すべての被験者に外観上同一のブリスターカードを Week 24 に交付した。
PsA の徴候及び症状（modified American College of Rheumatology［ACR］スコアのベースラインから 20%以上の減少［ACR20］）及び身体機能（Health Assessment Questionnaire-Disability Index［HAQ-DI］）の改善に対する有効性を、Week 16、24、40 及び 52 に評価した。治験実施施設及び被験者への盲検性を維持するため、1 年後に Week 52 のデータベースを固定しすべての最終解析が完了して最終結果が公表されるまでは、各被験者の割付内容を治験担当医師に開示せず、開示した場合はその時点で非盲検の治験薬を提供することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：495 名
解析時：505 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. 2 cm 以上の局面型乾癬の病変を一つ以上有する者。
8. 外来で治療を受けている者。
9. 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（経口又は非経口 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。
10. 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。
11. 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。
12. 試験期間中に、乾癬治療の基礎療法として弱い副腎皮質ホルモン外用剤を規定の用法・用量の範囲で顔面、腋窩部及び鼠径部に使用することは可とする。頭皮乾癬を有する場合は頭皮の病変にコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、医薬品以外の皮膚軟化剤（例：Eucerin®クリーム）は体幹部の病変に限り使用を可とする。ただし、これらの治療の来院前 24 時間以内の併用は禁止する。

13. 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%
14. 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。
15. 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、必須とはしない。
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、実薬投与期にアプレミラスト 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
- 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 に PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）
- 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
- ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での、Week 24 に PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）
- 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

- ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 52 に PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）
- 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】
- 軸性の関節症を合併し、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

【統計解析計画書で事前に追加した評価項目】
- Week 16、24、40 及び 52 の各 ACR コンポーネントスコア（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、CRP）のベースラインからの変化量
- Week 16、24、40 及び 52 に HAQ-DI スコアが 0.13 又は 0.30 点以上減少した被験者の割合
- Week 16、24 及び 52 の SF-36v2 のサマリースコア及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量
- Week 16、24 及び 52 に SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び身体的側面のサマリー（PCS）スコアが 2.5 点以上改善した被験者の割合
- Week 16、24、40 及び 52 の CDAI スコアのベースラインからの変化量のカテゴリー解析
- Week 16、24、40 及び 52 の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量のカテゴリー解析

【Post hoc 解析の評価項目】
- Week 16、24、40 及び 52 に被験者による疼痛評価スコアが 10 点以上減少した被験者の割合
- Week 16、24 及び 52 に FACIT-Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合
- ベースラインの乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者での Week 16、24 及び 52 に PASI-50 を達成した被験者の割合

【健康関連 QOL の評価項目】
- Week 16、24 及び 52 の 25-item Work Limitations Questionnaire（WLQ-25）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16、24 及び 52 の European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16、24 及び 52 の Medical Outcomes Study（MOS）Sleep スコアのベースラインからの変化量
- 投与 2、3、4 及び 5 年後の WLQ-25、MOS Sleep 及び EQ-5D スコアの変化量

2.　安全性

安全性は、有害事象、胸部 X 線検査、バイタルサイン（身長及び体重を含む）、身体所見、臨床検査、妊娠検査及び 12 誘導心電図により評価した。

統計手法：

1.　解析対象集団

有効性：

最大の解析対象集団（FAS）は、治験実施計画書に従ってランダム割付されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群で解析した。

治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、ACR の評価が可能で、ACR の評価結果に大きな影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群で解析した。

Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized（AAR）集団は、試験期間中のいずれかの時点でアプレミラストに割付又は再割付されたすべての被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］にアプレミラスト群に割り付けられた被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ 24 週間のプラセボ投与を完了して Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）と定義した。実際に投与されたアプレミラストの用量にかかわらず、割付又は再割付された投与群で解析した。

安全性：

安全性解析対象集団は、ランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬の群で解析した。

Apremilast Subjects as Treated 集団は、試験期間中のいずれかの時点でアプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］にアプレミラスト群に割り付けられた被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ 24 週間のプラセボ投与を完了して Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）と定義した。割付又は再割付された投与群ではなく、実際に投与されたアプレミラストの用量群で解析した。

2.　有効性

プラセボ対照期間の有効性の解析では FAS を主要な解析対象集団とした。また、主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）及び主な副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）では、PP 集団を用いた補助的な解析を実施した。

アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）の有効性の解析では AAR 集団を用いた。

主要評価項目並びに Week 16 及び 24 の副次評価項目に関する解析では、投与群（プラセボ群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群）別に結果を示した。群間差は、アプレミラストの各用量とプラセボの間のみ（アプレミラスト –プラセボとして算出）で評価した。

Week 16 に早期離脱した場合は、再割付で実薬を 1 回以上投与された被験者の Week 16 以降の実薬初回投与日より後のデータは、有効性の解析の Week 24 までのプラセボ対照期間には含めなかった。このとき、Week 24 の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法で補完した。

LOCF 法で欠測値（時点での取扱いルールを適用した後に欠測である場合）を補完する場合は、当該時点より前で投与後の最終の観察値を用いた（規定、規定外又は中止時の来院時データを用い、追跡評価時のデータは用いないこととした）。

主要評価項目並びに Week 16 及び 24 の副次評価項目では、アプレミラストの各用量とプラセボとの間で統計学的検定を実施した。比較検定の実施あたりの第一種の過誤率（Experiment-wise Type error rate）を有意水準 0.05 に制御するため、最初に主要評価項目について統計学的検定を実施し、その後 Week 16 及び 24 の副次評価項目を「評価項目」の項に記載した順に実施した。また、各評価項目の対比較（APR 30 BID 群とプラセボ群、APR 20 BID 群とプラセボ群の比較）には Hochberg 法を用いた。

主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）では、2 つの対比較でいずれも両側 p 値が≤ 0.050 である場合は、両方の検定結果が統計学的に有意と判断してアプレミラストの 2 用量がともに有効であるとした。2 つの対比較のうち一方で両側 p 値が > 0.050 であった場合ももう一方で両側 p 値が≤ 0.025 である場合、≤ 0.025 の検定結果を統計学的に有意と判断して当該用量は有効であるとした。その他の場合ではアプレミラストの 2 用量はいずれも有効ではないとした。

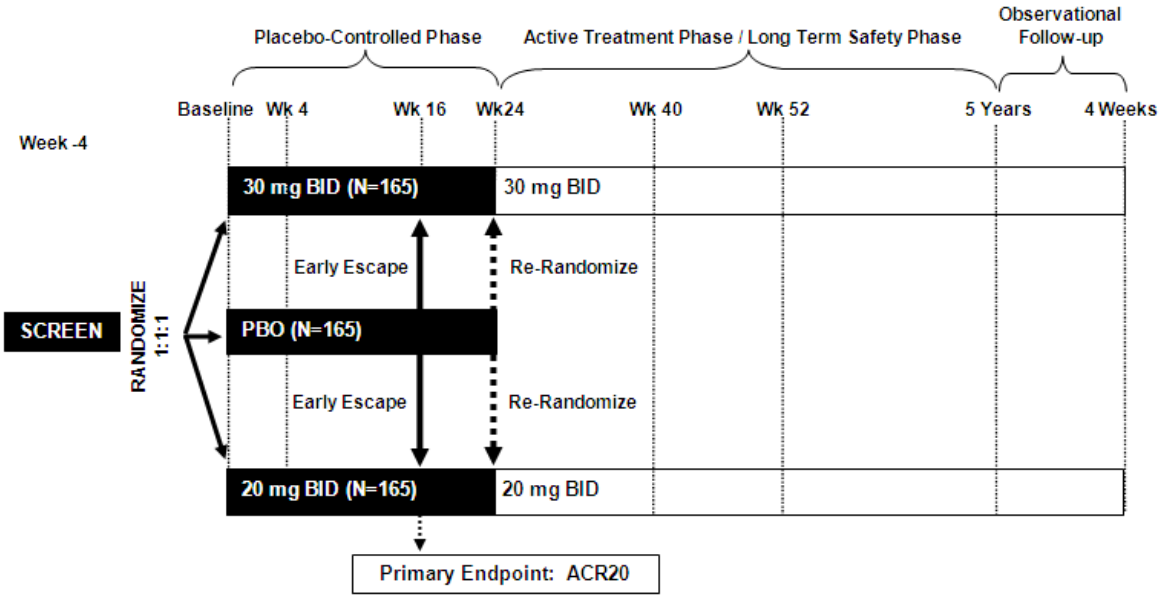
最初の副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）は、主要評価項目の検定結果に応じて対比較を実施した。ACR20 反応率の検定がアプレミラストの 2 用量でともに統計学的に有意であった場合は、HAQ-DI スコアの 2 つの対比較に Hochberg 法を用いて ACR20 反応率と同様に有意水準 0.050 で実施する。ACR20 反応率の検定で統計学的に有意であったのがアプレミラストの 1 用量のみだった場合は、当該用量とプラセボ間でのみ有意水準を 0.025 として HAQ-DI スコアの対比較を実施する。ACR20 反応率の検定結果が 2 用量とも統計学的に有意でなかった場合は、HAQ-DI スコア及びその他の Week 16 及び 24 の副次評価項目については正式な統計学的検定を実施しないこととした。
HAQ-DI スコア以外の Week 16 及び 24 の副次評価項目も、正式な統計学的検定を上述の方法と同様に順番に実施した。
多重性の調整により計画した統計学的検定が正式に実施されなかった場合は、正式な仮説検定としてではないが、評価項目と治療効果との関連の強さの指標として nominal の両側 p 値（多重性調整なし）を算出し、その他の有効性の解析でも nominal の両側 p 値を算出した。

3.　安全性
安全性では、プラセボ対照期間の解析には安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析には Apremilast Subjects as Treated 集団を用いた。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間に発現した有害事象をそれぞれ一覧表に示し、有害事象を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度及び治験薬との関連性別に要約した。死亡又は投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を一覧表に示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象も一覧表にした。同一の事象を 2 回以上発現した被験者は、最も重い重症度で 1 回のみカウントした。
臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、正常範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。
バイタルサイン及び体重は、測定時点ごとに要約統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を示し、正常範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。

治験総括報告書作成日：
2014 年 3 月 5 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



ACR = American College of Rheumatology; BID = twice daily; PBO = placebo; wk = week.
Source：PSA-004 治験総括報告書 Figure 1

27.2. 試験成績の詳細

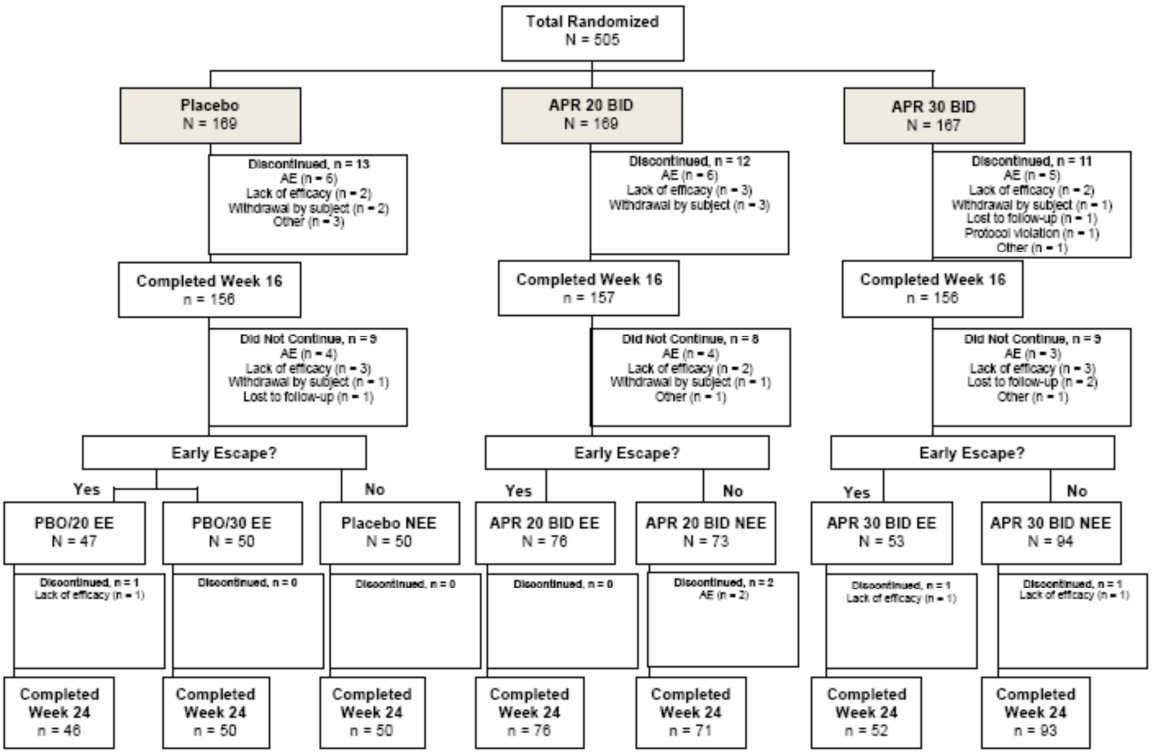
27.2.1. 被験者の内訳

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 612 名のうち 505 名がランダム割付され（プラセボ群 169 名、APR 20 BID 群 169 名、APR 30 BID 群 167 名、以下同順）、そのうち、469 名（92.9%）が Week 16（主要評価項目の評価時点）を完了した。Week 16 を完了した被験者の割合はすべての投与群で同程度であり（92.3%、92.9%、93.4%）、Week 16 までの中止理由で多かったのは有害事象（3.6%、3.6%、3.0%）、効果不十分（1.2%、1.8%、1.2%）及び被験者の意思（1.2%、1.8%、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、用量が高いほど低かった（57.4%、45.0%、31.7%）。ランダム割付された 505 名のうち 438 名（86.7%）がプラセボ対照期（Week 0～24）を完了し（86.4%、87.0%、86.8%）、Week 24 までの中止理由で多かったのは有害事象（5.9%、7.1%、4.8%）、効果不十分（3.6%、3.0%、4.2%）及び被験者の意思（1.8%、2.4%、0.6%）であった。

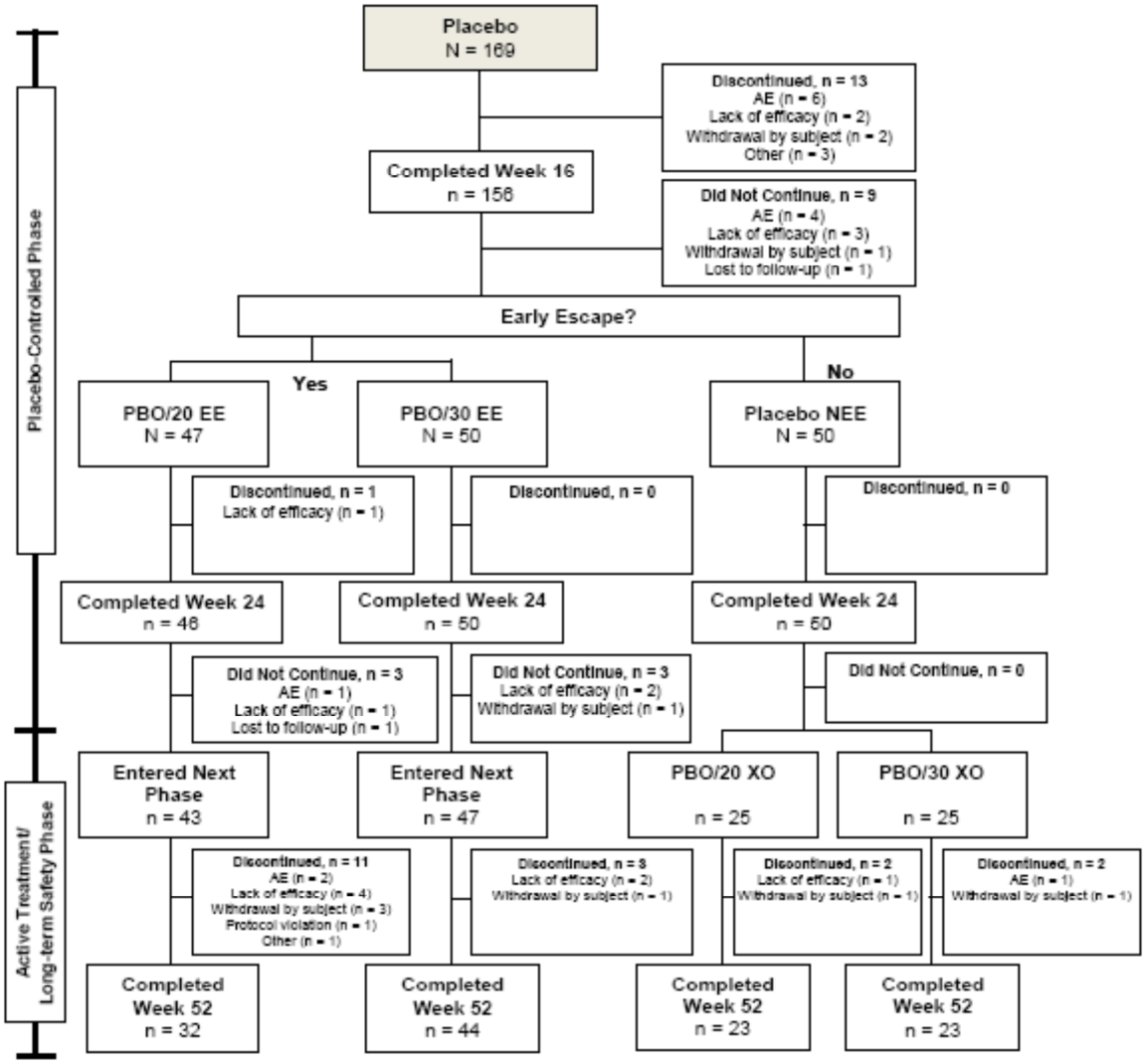
プラセボ対照期を完了した 438 名のうち 417 名（95.2%）が実薬投与／長期安全性評価期に組み入れられ、そのうち 368 名（88.2%）が Week 52 を完了した。

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）



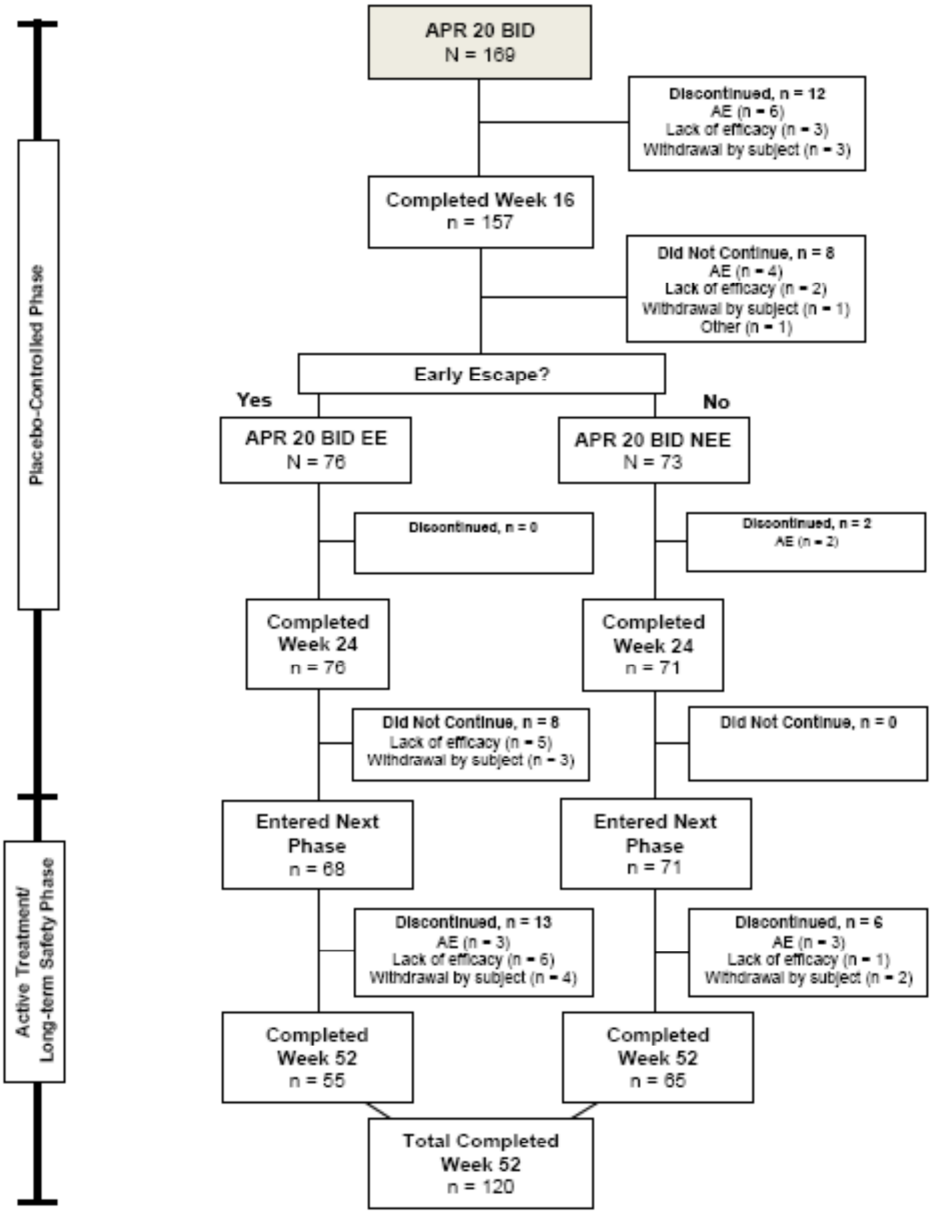
AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (for placebo subjects, re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape; PBO = placebo.
Source：PSA-004 治験総括報告書 Figure 3

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）



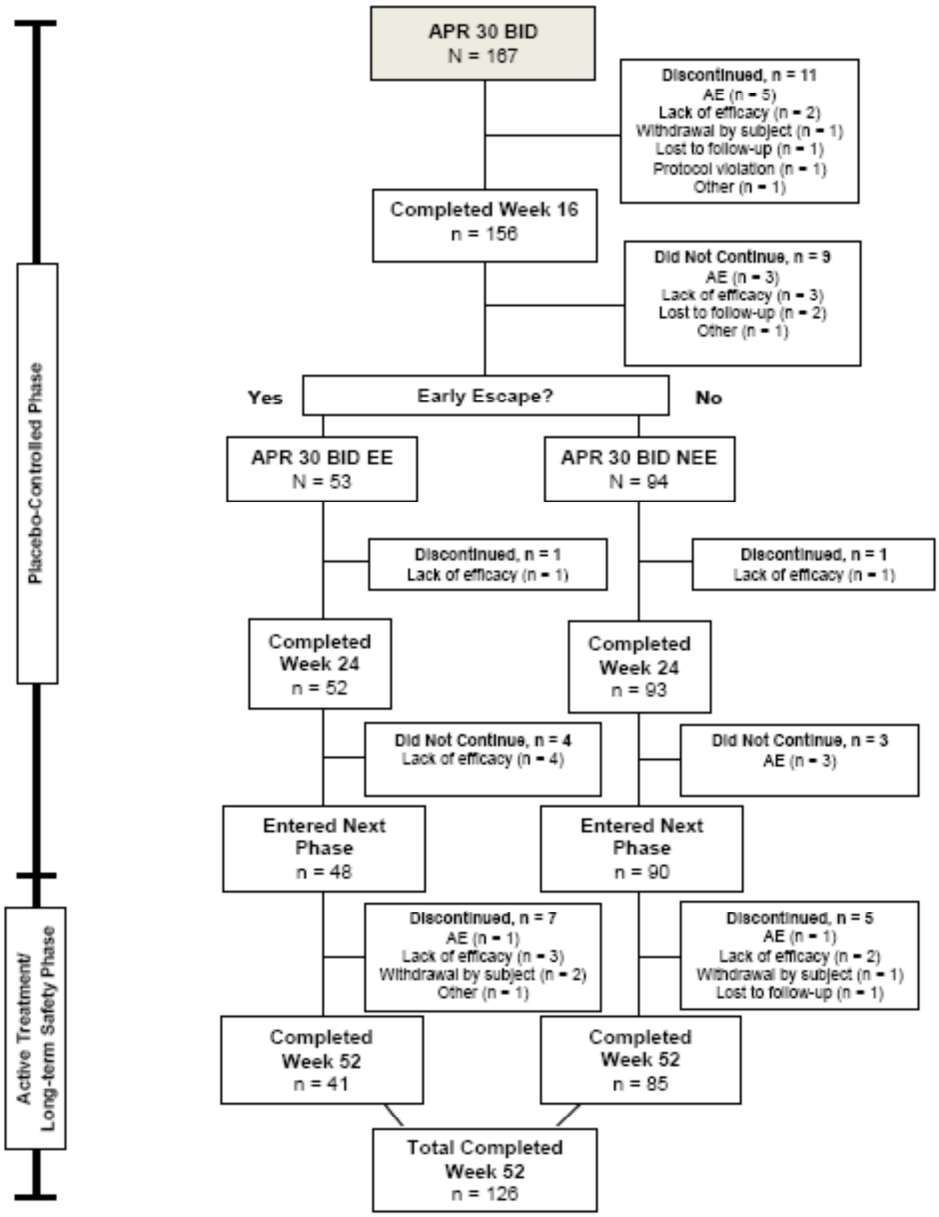
AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); NEE = no early escape; PBO = placebo; XO = crossover (re-randomized to apremilast at Week 24).
Source：PSA-004 治験総括報告書 Figure 4

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-004 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-004 治験総括報告書 Figure 6

27.2.2.　解析対象集団

有効性の解析対象集団を Table 2 に示す。有効性の解析では、プラセボ対照期間（Week 0～24）の解析対象集団である FAS は 505 名（プラセボ群 169 名、APR 20 BID 群 169 名、APR 30 BID 群 167 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 483 名（PBO/20 EE 群 47 名、PBO/20 XO 群 25 名、PBO/30 EE 群 50 名、PBO/30 XO 群 25 名、APR 20 BID 群 169 名、APR 30 BID 群 167 名）であった。

安全性では、安全性解析対象集団は 505 名（プラセボ群 168 名、APR 20 BID 群 170 名、APR 30 BID 群 167 名）、Apremilast Subjects as Treated 集団は 483 名（APR 20 BID 群 241 名、APR 30 BID 群 242 名）であった。

Table 2:　有効性の解析対象集団

Data Set	Treatment Group			Total
	PBO	APR 20 BID	APR 30 BID	
FAS	169	169	167	505
PP Population	164	163	159	486
AAR Population	PBO/APR 20 BID EE: 47 PBO/APR 20 BID XO: 25 PBO/APR 30 BID EE: 50 PBO/APR 30 BID XO: 25	Total randomized[a]: 169 APR 20 BID EE: 76 APR 20 BID NEE: 73	Total randomized: 167 APR 30 BID EE: 53 APR 30 BID NEE: 95	483

AAR = apremilast subjects as randomized/re-randomized; APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape (re-randomized to apremilast at Week 16); FAS = full analysis set; 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-004 治験総括報告書 Table 9

27.2.3.　　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。

人種は白人が 95.4%を占めており、性別は 53.3%が女性で、年齢（平均値）は 49.7 歳、体重（平均値）は 84.86 kg（体格指数［BMI］（平均値）は 29.60 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 7.33（5.10）（平均値［中央値］、以下同様）年、乾癬病変の BSA が 7.46%（3.00%）であった。また、圧痛関節数が 20.0（15.0）、腫脹関節数が 11.4（9.0）、CRP が 1.037（0.422）mg/dL、DAS28（CRP）が 4.57（4.53）であった（PSA-004 治験総括報告書 Table 12, Table 13）。

被験者の 71.9%は低分子 DMARD 単剤で、27.9%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-004 治験総括報告書 Table 14）。また、被験者の 60.6%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 14.5%が副腎皮質ホルモン、70.7%が NSAIDs であった（PSA-004 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	PBO N = 169	APR 20 BID N = 169	APR 30 BID N = 167	Total N = 505
Age (years)				
Mean ± SD	49.5 ± 11.64	49.6 ± 12.10	49.9 ± 11.38	49.7 ± 11.69
Median (min – max)	50.0 (18 – 77)	51.0 (20 – 77)	50.0 (20 - 76)	50.0 (18 – 77)
Age Group, n (%)				
18 to < 65 years	155 (91.7)	152 (89.9)	152 (91.0)	459 (90.9)
18 to < 40 years	36 (21.3)	35 (20.7)	30 (18.0)	101 (20.0)
40 to < 65 years	119 (70.4)	117 (69.2)	122 (73.1)	358 (70.9)
≥ 65 years	14 (8.3)	17 (10.1)	15 (9.0)	46 (9.1)
65 to < 75 years	11 (6.5)	15 (8.9)	14 (8.4)	40 (7.9)
75 to < 85 years	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (1.2)
≥ 85 years	0	0	0	0

Table 3: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）（つづき）

Demographic Characteristic	PBO N = 169	APR 20 BID N = 169	APR 30 BID N = 167	Total N = 505
Sex, n (%)				
Male	78 (46.2)	79 (46.7)	79 (47.3)	236 (46.7)
Female	91 (53.8)	90 (53.3)	88 (52.7)	269 (53.3)
Race, n (%)				
White	158 (93.5)	161 (95.3)	163 (97.6)	482 (95.4)
Black or African American	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
Asian	7 (4.1)	6 (3.6)	2 (1.2)	15 (3.0)
Native Hawaiian/Pacific Islanders	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Other	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (1.0)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	9 (5.3)	9 (5.3)	9 (5.4)	27 (5.3)
Not Hispanic or Latino	160 (94.7)	160 (94.7)	158 (94.6)	478 (94.7)
Geographic Region, n (%)				
North America	48 (28.4)	58 (34.3)	58 (34.7)	164 (32.5)
Europe	75 (44.4)	79 (46.7)	78 (46.7)	232 (45.9)
Rest of world[a]	46 (27.2)	32 (18.9)	31 (18.6)	109 (21.6)
Weight (kg)				
Mean ± SD	84.45 ± 20.040	86.39 ± 20.137	83.72 ± 20.146	84.86 ± 20.099
Median (min – max)	80.60 (48.6 – 141.0)	85.00 (47.5 – 163.0)	82.40 (45.0 – 180.2)	82.60 (45.0 – 180.2)
Weight category, n (%)				
< 70 kg	40 (23.7)	33 (19.5)	40 (24.0)	113 (22.4)
70 to < 85 kg	56 (33.1)	50 (29.6)	58 (34.7)	164 (32.5)
85 to < 100 kg	39 (23.1)	49 (29.0)	37 (22.2)	125 (24.8)
≥ 100 kg	34 (20.1)	37 (21.9)	32 (19.2)	103 (20.4)
Height (cm)				
Mean ± SD	169.02 ± 9.966	169.26 ± 9.979	169.23 ± 9.541	169.17 ± 9.812
Median (min – max)	168.00 (148.0 – 202.0)	169.00 (145.0 – 198.1)	170.00 (144.0 –195.0)	169.00 (144.0 – 202.0)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)				
Mean ± SD	29.50 ± 6.433	30.09 ± 6.250	29.20 ± 6.352	29.60 ± 6.343
Median (min – max)	28.20 (19.0 – 56.2)	29.40 (17.2 – 50.6)	28.70 (16.6 – 49.7)	28.70 (16.6 – 56.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = full analysis set; PBO = placebo; SD = standard deviation.
[a] Rest of world includes: Australia, Republic of Korea, and the Russian Federation.
Source：PSA-004 治験総括報告書 Table 10

Table 4:　ベースラインの疾患特性（FAS）

Demographic Characteristic	PBO N = 169	APR 20 BID N = 169	APR 30 BID N = 167	Total N = 505
Duration of PsA (years)				
Mean ± SD	6.78 ± 6.463	7.74 ± 7.690	7.48 ± 7.646	7.33 ± 7.284
Median (min – max)	4.80 (0.5 – 28.5)	5.20 (0.2 – 41.3)	5.3 (0.4 – 57.3)	5.10 (0.2 – 57.3)
PsA type, n (%)				
Asymmetrical oligoarthritis	44 (26.0)	43 (25.4)	49 (29.3)	136 (26.9)
Symmetric polyarthritis	93 (55.0)	104 (61.5)	98 (58.7)	295 (58.4)
Predominant DIP involvement	16 (9.5)	10 (5.9)	10 (6.0)	36 (7.1)
Predominant spondylitis	3 (1.8)	8 (4.7)	6 (3.6)	17 (3.4)
Arthritis mutilans	13 (7.7)	4 (2.4)	4 (2.4)	21 (4.2)
History of psoriasis (diagnosis)				
Yes	169 (100.0)	169 (100.0)	167 (100.0)	505 (100.0)
No	0	0	0	0
Duration of psoriasis (years since diagnosis)				
n	169	169	167	505
Mean ± SD	17.79 ± 13.270	18.26 ± 14.358	17.08 ± 12.136	17.71 ± 13.272
Median (min – max)	15.30 (0.5 – 58.6)	15.40 (0.2 – 64.8)	14.80 (0.0 – 57.3)	15.30 (0 – 64.8)
Psoriasis history (n%)[a]				
Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	4 (2.4)	2 (1.2)	3 (1.8)	9 (1.8)
Palmoplantar psoriasis	19 (11.2)	21 (12.4)	13 (7.8)	53 (10.5)
Plaque-type psoriasis	138 (81.7)	136 (80.5)	145 (86.8)	419 (83.0)
Nail psoriasis	111 (65.7)	116 (68.6)	121 (72.5)	348 (68.9)
Scalp psoriasis	138 (81.7)	142 (84.0)	135 (80.8)	415 (82.2)
Psoriasis BSA involvement, %				
n	157	156	152	465
Mean ± SD	8.28 ± 15.905	6.96 ± 10.632	7.11 ± 11.034	7.46 ± 12.759
Median (min – max)	3.00 (0.1 – 90.0)	3.00 (0.1 – 60.0)	3.00 (0 – 60.0)	3.00 (0 – 90.0)
Extent of psoriasis, n (%)				
< 3% BSA involvement	75 (44.4)	76 (45.0)	75 (44.9)	226 (44.8)
≥ 3% BSA involvement	94 (55.6)	93 (55.0)	92 (55.1)	279 (55.2)
Baseline PASI score				
n	86	87	89	262
Mean ± SD	7.64 ± 7.157	7.57 ± 5.173	7.86 ± 6.337	7.69 ± 6.249
Median (min – max)	5.10 (0.4 – 35.0)	5.70 (0.5 – 23.4)	5.80 (0.3 – 25.8)	5.50 (0.3 – 35.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DIP = distal interphalangeal joint; FAS = full analysis set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Activity and Severity Index; PBO = placebo; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.

a Primary terms captured on the case report form.

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

Source：PSA-004 治験総括報告書 Table 11

27.2.4.　有効性の結果

27.2.4.1.　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 18.3%、APR 20 BID 群 28.4%、APR 30 BID 群 40.7%で、用量反応性が認められた。ベースライン時の DMARD の使用の有無で調整したとき、プラセボ群との差は APR 20 BID 群 9.8%（p = 0.0295）、APR 30 BID 群 22.3%（p < 0.0001）であった。

異なる解析対象集団（FAS 及び PP 集団）や種々の欠測値の補完方法（例：NRI、LOCF）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 = 169	APR 20 BID N = 169	APR 30 BID N = 167
Number (%) of ACR20 responders at Week 16[a]	31 (18.3)	48 (28.4)	68 (40.7)
Treatment comparison (apremilast - placebo)			
Adjusted % difference in proportions (95% CI)[a]	-	9.8 (1.1, 18.6)	22.3 (13.0, 31.6)
2-sided p-value[b]	-	**0.0295**	**< 0.0001**

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation.

a Adjusted difference is the weighted average of the treatment differences across the 2 strata of baseline DMARD use with the CMH weights. The 2-sided 95% CI is based on a normal approximation to the weighted average.

b Two-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-004 治験総括報告書 Table 22

27.2.4.2.　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−0.065、APR 20 BID 群−0.131、APR 30 BID 群−0.192 で、用量反応性が認められた。プラセボ群との差は APR 30 BID 群では−0.127（p = 0.0073）と統計学的に有意であったが、APR 20 BID 群では−0.066（p = 0.1619）と統計学的に有意ではなかった。また、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−0.13 を超えていた。以上のように、アプレミラストにより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）

Visit Treatment Group	N[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change from Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16							
Placebo	163	1.160	1.091	-0.065 (0.0335)	0.000 (-1.50 – 1.13)	-	-
APR 20 BID	163	1.134	1.005	-0.131 (0.0337)	-0.125 (-1.75 – 1.13)	-0.066	0.1619
APR 30 BID	160	1.160	0.965	-0.192 (0.0339)	-0.125 (-1.63 – 1.25)	-0.127	**0.0073**

ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; SE = standard error.

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

b LS mean (SE) and p-value based on an ANCOVA model for the change from baseline at Week 16, with treatment group and baseline DMARD use as factors, and the baseline value as a covariate. P values in bold are considered statistically significant.

Note: For subjects who discontinued from the study prior to Week 16, the last available postbaseline value observed prior to discontinuation was carried forward to Week 16.

Source：PSA-004 治験総括報告書 Table 24

27.2.4.3.　その他の副次評価項目

27.2.4.3.1.　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（26.6%）及び APR 30 BID 群（31.1%）でプラセボ群（15.4%）より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0110 及び p = 0.0007）、Week 16 でみられた効果は Week 24 でも持続していた。Week 24 に ACR50 を達成した被験者の割合は APR 30 BID 群（16.2%）ではプラセボ群（7.7%）より有意（nominal）に高かったが（nominal p = 0.0180）、APR 20 BID 群（13.6%）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%超の減少）が認められ、ACR コンポーネントのほとんどで APR 30 BID 群でのベースラインからの改善の値が高く、用量反応性が認められた（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 = 0.0050）が Week 24 でも持続しており（ベースラインからの変化量［最小二乗平均値］がプラセボ群−0.053、APR 20 BID 群−0.137、APR 30 BID 群で−0.192）、身体機能が改善したことが示された。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 を超えていた。また、Week 16 及び 24 に MCID の推定値である−0.13 又は−0.3 を達成した被験者の割合は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に高かった。

その他の副次評価項目の大部分でも、活動性 PsA 患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が得られた。

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（27.2%）より APR 20 BID 群（37.9%）では有意（nominal）に（nominal p = 0.0372）、APR 30 BID 群（52.7%）では統計学的に有意に高く（p < 0.0001）、アプレミラスト群での効果は Week 24 でもおおむね持続していた（プラセボ群 23.1%、APR 20 BID 群 32.0%、APR 30 BID 群 44.3%［nominal p < 0.0001］）。

DAS28（CRP）及び CDAI（いずれも複合的、客観的及び主観的な疾患活動性の評価）では、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）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低下し、用量反応性が認められた。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-004 治験総括報告書 Table 50 及び Table 48）。

Week 16 に EULAR の基準で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合は、APR 20 BID 群（40.2%）及び APR 30 BID 群（51.5%）でプラセボ群（29.0%）より有意（nominal）に高く（それぞれ nominal $p = 0.0309$ 及び nominal $p < 0.0001$）、Week 24 でも効果が持続していた（プラセボ群 20.1%、APR 20 BID 群 32.0%［nominal $p = 0.0123$］、APR 30 BID 群 42.5%［nominal $p < 0.0001$］）。

SF-36v2 の身体機能ドメインスコアでは、Week 16 で 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したことが示された。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 1.14、APR 20 BID 群 2.29、APR 30 BID 群 3.47（$p = 0.0053$）で、APR 30 BID 群では MCID 推定値の 2.5 を超えており、Week 24 でも持続していた。同様に、Week 16 の SF-36v2 の 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 1.26、APR 20 BID 群 3.23（nominal $p = 0.0100$）、APR 30 BID 群 3.37（nominal $p = 0.0060$）で、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID 推定値の 2.5 を超えており、Week 24 でも持続していた。

腱付着部症を合併していた被験者で腱付着部炎を MASES により評価したところ、Week 16 及び 24 に、APR 30 BID 群でプラセボ群より数値的に大きく改善した。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 20 BID 群及び 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、Week 24 の APR 30 BID 群では有意（nominal）であった。ただし、本試験では腱付着部症や指炎を合併していた被験者が少なく、腱付着部症又は指炎に対する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 7.9%、APR 20 BID 群 20.9%（nominal $p = 0.0134$）、APR 30 BID 群 22.2%（$p = 0.0062$）で、アプレミラスト群では Week 24 でもおおむね効果を持続していた（プラセボ群 11.2%、APR 20 BID 群 22.0%、APR 30 BID 群 25.6%［nominal $p = 0.0099$］）。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、PASI スコアが低い若しくは 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 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 Week 16 の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）が、Week 24 では認められなかった。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-004 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）

Major Secondary Endpoints[a]	PBO N = 169 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 169		APR 30 BID N = 167	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]
1. HAQ-DI change from Baseline at Week 16	-0.065 (0.0335)	-0.131 (0.0337)	0.1619	-0.192 (0.0339)	**0.0073**
2. ACR20 response at Week 24	26 (15.4)	45 (26.6)	*0.0110*	52 (31.1)	**0.0007**
3. HAQ-DI change from Baseline at Week 24	-0.053 (0.0350)	-0.137 (0.0351)	0.0860	-0.192 (0.0353)	**0.0050**
4. SF-36 v2 physical function change from Baseline at Week 16	1.14 (0.589)	2.29 (0.592)	0.1658	3.47 (0.594)	**0.0053**
5. Modified PsARC response at Week 16	46 (27.2)	64 (37.9)	*0.0372*	88 (52.7)	**< 0.0001**
6. PASI-75 Response at Week 16	7 (7.9)	19 (20.9)	*0.0134*	20 (22.2)	**0.0062**
7. Subject's assessment of pain change from Baseline at Week 16	-4.9 (1.79)	-8.6 (1.80)	0.1482	-12.7 (1.81)	**0.0021**
8. MASES change from Baseline at Week 16[d]	-0.7 (0.27)	-0.7 (0.29)	0.8231	-1.0 (0.27)	0.5349
9. Dactylitis change from Baseline at Week 16[e]	-1.3 (0.34)	-1.7 (0.33)	0.3641	-2.1 (0.32)	0.0720
10. CDAI change from Baseline at Week 16	-2.76 (0.869)	-4.61 (0.886)	0.1325	-7.70 (0.881)	*0.0001*
11. DAS28(CRP) changes from Baseline at Week 16	-0.28 (0.084)	-0.54 (0.085)	*0.0237*	-0.74 (0.085)	*0.0001*
12. FACIT-Fatigue change from Baseline at Week 16	1.18 (0.640)	1.86 (0.643)	0.4505	3.72 (0.641)	*0.0049*
13. SF-36 v2 physical function change from Baseline at Week 24	1.03 (0.581)	2.71 (0.582)	*0.0404*	3.37 (0.585)	*0.0043*
14. Modified PsARC response at Week 24	39 (23.1)	54 (32.0)	0.0661	74 (44.3)	*< 0.0001*
15. PASI-75 Response at Week 24	10 (11.2)	20 (22.0)	0.0515	23 (25.6)	*0.0099*
16. Subject's assessment of pain change from Baseline at Week 24	-4.4 (1.75)	-8.2 (1.76)	0.1218	-10.9 (1.77)	*0.0080*
17. MASES change from Baseline at Week 24[d]	-0.7 (0.29)	-1.0 (0.31)	0.5012	-1.7 (-0.5)	0.2761
18. Dactylitis change from Baseline at Week 24[e]	-1.3 (0.35)	-1.7 (0.34)	0.4413	-2.3 (0.32)	*0.0399*
19. CDAI change from Baseline at Week 24	-2.53 (0.889)	-5.18 (0.900)	*0.0349*	-7.81 (0.895)	*< 0.0001*
20. DAS28(CRP) changes from Baseline at Week 24	-0.27 (0.087)	-0.57 (0.088)	*0.0147*	-0.75 (0.087)	*0.0001*
21. FACIT-Fatigue change from Baseline at Week 24	0.83 (0.652)	2.01 (0.651)	0.1936	3.27 (0.654)	*0.0078*
22. MASES improvement ≥ 20% at Week 16[d]	58 (53.2)	47 (48.5)	0.5808	61 (54.5)	0.7585
23. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 16[e]	42 (59.2)	47 (66.2)	0.3610	57 (71.3)	0.1303
24. Good or moderate EULAR response at Week 16	49 (29.0)	68 (40.2)	*0.0309*	86 (51.5)	*< 0.0001*
25. MASES improvement ≥ 20% at Week 24[d]	56 (51.4)	50 (51.5)	0.8876	*61 (54.5)*	0.5731
26. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 24[e]	43 (60.6)	48 (67.6)	0.3695	59 (73.8)	0.1172
27. Good or moderate EULAR response at Week 24	34 (20.1)	54 (32.0)	*0.0123*	71 (42.5)	*< 0.0001*
28. ACR50 response at Week 16	14 (8.3)	21 (12.4)	0.2052	25 (15.0)	0.0520
29. ACR70 response at Week 16	4 (2.4)	8 (4.7)	0.2527	6 (3.6)	0.5154
30. ACR50 response at Week 24	13 (7.7)	23 (13.6)	0.0807	27 (16.2)	*0.0180*

Table 7: Week 16 及び 24 の副次評価項目の結果（FAS）（つづき）

Major Secondary Endpoints[a]	PBO N = 169 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 169		APR 30 BID N = 167	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]
31. ACR70 response at Week 24	6 (3.6)	7 (4.1)	0.7870	9 (5.4)	0.4230
32. MASES = 0 at Week 16[d]	27 (24.8)	19 (19.6)	0.3547	23 (20.5)	0.4707
33. Dactylitis score = 0 at Week 16[e]	25 (35.2)	29 (40.8)	0.4370	33 (41.3)	0.4175
34. MASES = 0 at Week 24[d]	31 (28.4)	20 (20.6)	0.2032	31 (27.7)	0.9463
35. Dactylitis score = 0 at Week 24[e]	26 (36.6)	32 (45.1)	0.2520	37 (46.3)	0.2321

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70% response; ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DAS28(CRP) = Disease Activity Score (28 Joint); DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug; EULAR = European League Against Rheumatism; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS = Full Analysis Set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NRI = nonresponder imputation; PASI-75 = 74% reduction in Psoriasis Activity and Severity Index; PBO = placebo; 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 the 4 strata of baseline DMARD use by involvement of >= 3% BSA with psoriasis at baseline. For continuous endpoints, p-value is from an ANCOVA model with treatment group and baseline DMARD use, and involvement of >= 3% BSA with psoriasis at baseline as factors and the baseline value as a covariate. For continuous endpoints, p-value is from an ANCOVA model with treatment group and baseline DMARD use as factors and the baseline value as a covariate.

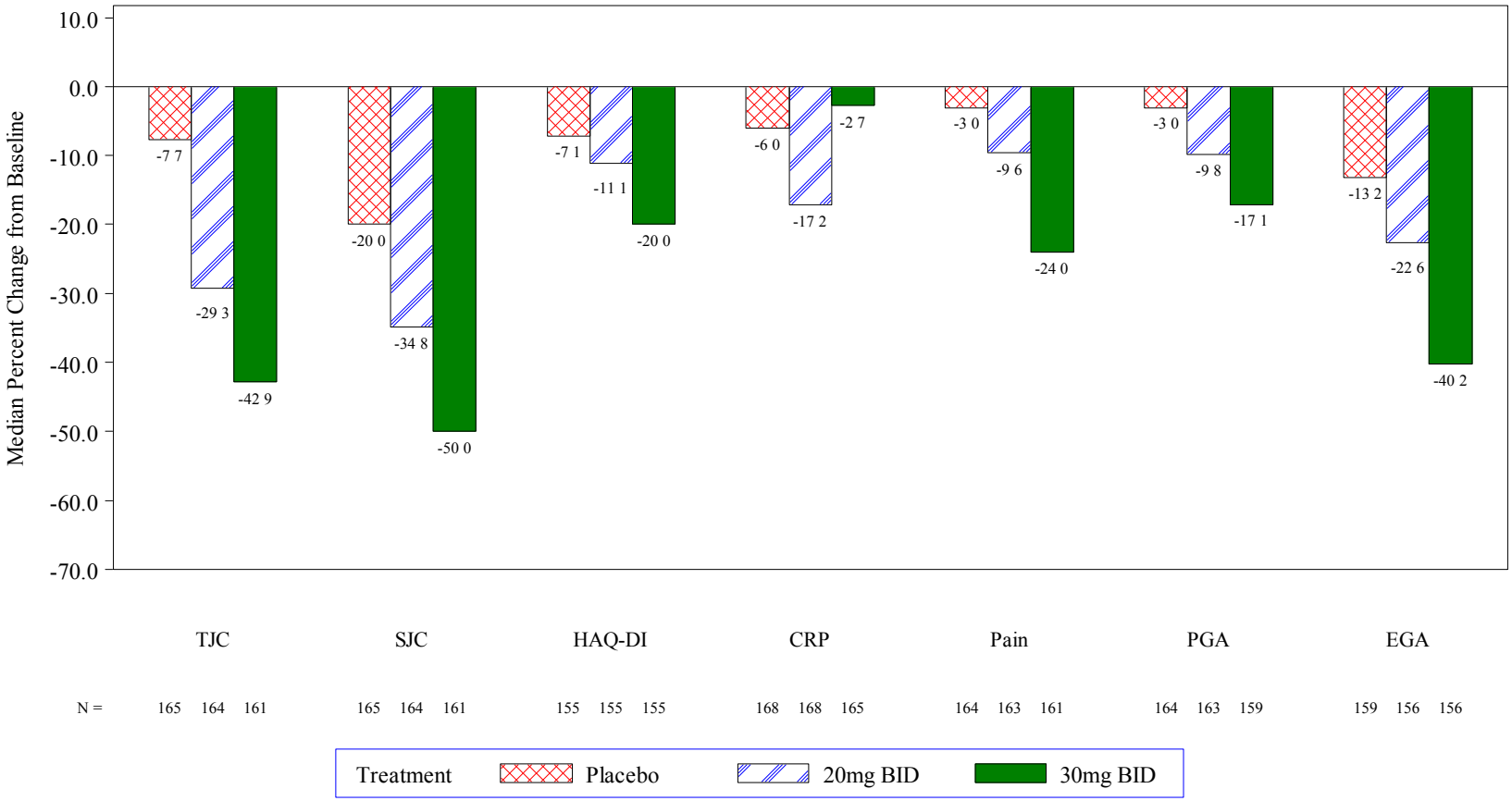
[c] P values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing hierarchical was stopped after secondary endpoint #7 (rules described in Section 11.4.2.5) for APR 30 BID group.

[d] MASES evaluated only subjects with pre-existing enthesopathy. (N = 109 placebo, 97 APR 20 BID, 112 APR 30 BID)

[e] Dactylitis score evaluated only in subjects in pre-existing dactylitis (N = 71 placebo, 71 APR 20 BID, 80 APR 30 BID)

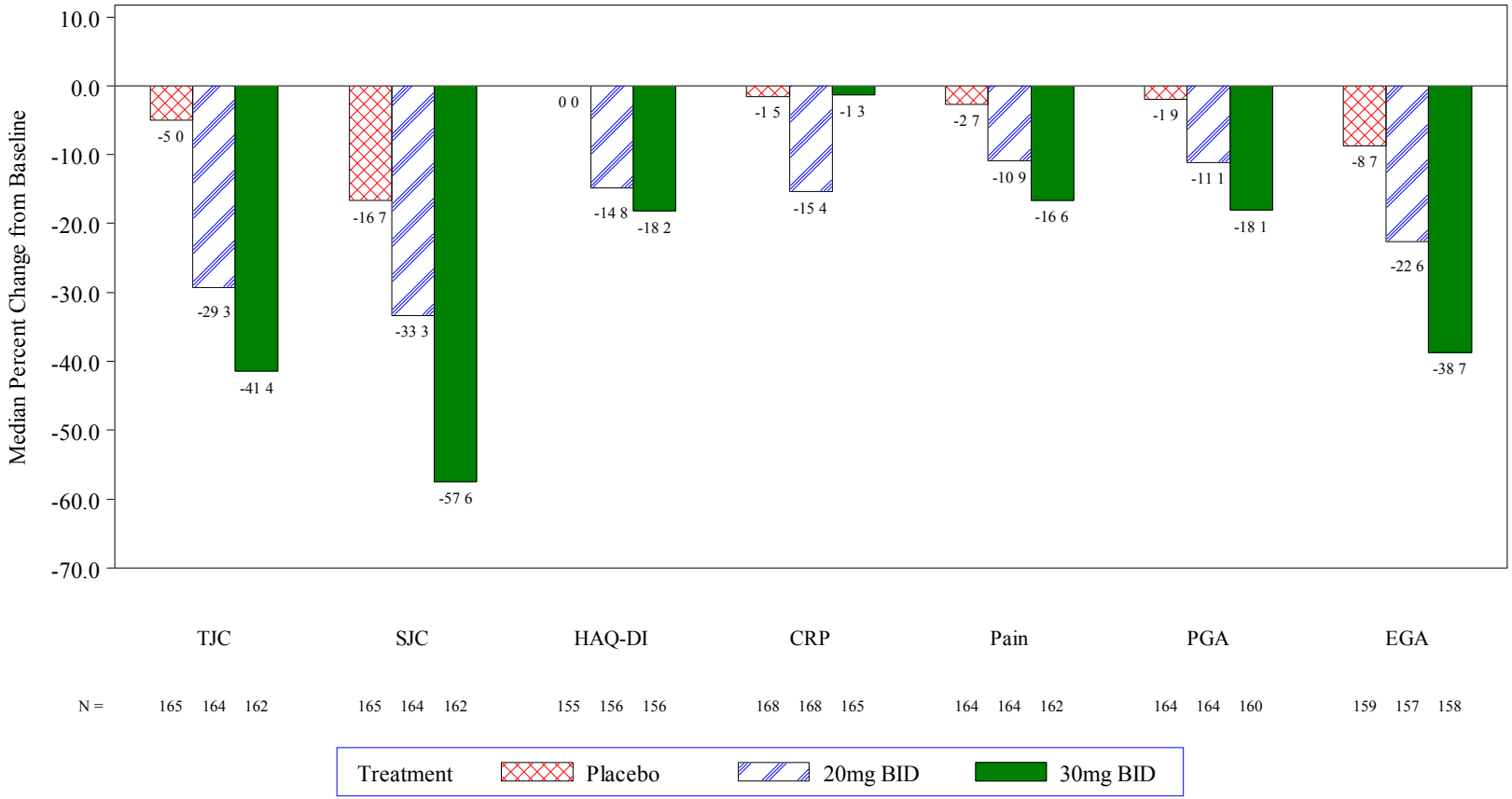
Source：PSA-004 治験総括報告書 Table 25

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 (Subject) Global Assessment of Disease Activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.
Source: PSA-004 治験総括報告書 Table 14.2.20.1, Table 14.2.21.1, Table 14.2.22.1, Table 14.2.23.1, Table 14.2.24.1, Table 14.2.25.1.1, and Table 14.2.26.1.

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 (Subject) Global Assessment of Disease Activity; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.
Source: PSOR-004 治験総括報告書 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, Table 14.2.25.1.1, and Table 14.2.26.1

27.2.4.3.2. Week 52 の有効性

FAS 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 の ACR20 反応率（観察されたデータを用いた解析）は、プラセボ対照期に APR 20 BID 群に割り付けられた被験者と APR 30 BID 群であった被験者で同様であった（それぞれ 56.0%［65/116 名］及び 63.0%［80/127 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 = 122）と APR 30 BID 群であった被験者（n = 127）で同様であり（ベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ−0.332 及び−0.350）、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 及び−0.3 と同じ若しくは超えていた。

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、試験を継続した被験者では Week 52 まで改善がおおむね持続していた。

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（FAS）

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]	48/161 (29.8)	63/146 (43.2)	60/124 (48.4)	65/116 (56.0)	69/154 (44.8)	63/145 (43.4)	82/131 (62.6)	80/127 (63.0)
ACR50 response[a]	21/159 (13.2)	28/145 (19.3)	33/125 (26.4)	30/119 (25.2)	26/154 (16.9)	33/146 (22.6)	35/131 (26.7)	38/126 (30.2)
ACR70 response[a]	8/162 (4.9)	9/145 (6.2)	11/126 (8.7)	11/120 (9.2)	6/154 (3.9)	9/145 (6.2)	15/131 (11.5)	13/125 (10.4)
HAQ-DI mean change from BL	-0.130 ± 0.4476	-0.217 ± 0.4714	-0.290 ± 0.5088	-0.332 ± 0.5048	-0.207 ± 0.4512	-0.265 ± 0.4759	-0.326 ± 0.5047	-0.350 ± 0.5052
HAQ-DI improvement ≥ 0.13	69/161 (42.9)	75/146 (51.4)	63/126 (50.0)	75/122 (61.5)	72/153 (47.1)	79/147 (53.7)	77/132 (58.3)	74/127 (58.3)
HAQ-DI improvement ≥ 0.3	53/161 (32.9)	54/146 (37.0)	55/126 (43.7)	55/122 (45.1)	55/153 (35.9)	56/147 (38.1)	63/132 (47.7)	66/127 (52.0)
TJC change from BL	-4.0 ± 10.34	-7.9 ± 11.27	-11.0 ± 14.35	-11.0 ± 14.08	-6.7 ± 10.22	-8.2 ± 10.66	-11.3 ± 11.33	-10.7 ± 11.52
SJC change from BL	-2.3 ± 8.64	-5.3 ± 8.00	-7.5 ± 9.10	-7.5 ± 9.47	-3.6 ± 8.21	-5.8 ± 7.58	-7.9 ± 7.65	-7.8 ± 7.76
Subject's assessment of pain change from BL	-8.5 ± 25.92	-11.8 ± 26.92	-14.6 ± 27.57	-14.9± 24.86	-13.3 ± 24.34	-14.7 ± 23.84	-20.6 ± 27.04	-18.7 ± 27.01
PGA change from BL	-5.5 ± 30.34	-9.6 ± 27.16	-13.0 ± 27.85	-11.4 ± 27.35	-10.1 ± 27.83	-11.9 ± 26.66	-18.3 ± 25.60	-17.9 ± 29.14
EGA change from BL	-14.1 ± 24.03	-24.9 ± 23.03	-31.4 ± 22.56	-30.4 ± 22.90	-20.9 ± 21.81	-27.1 ± 21.28	-32.7 ± 21.79	-31.5 ± 21.00
CRP change from BL	-0.230 ± 1.2478	0.216 ± 1.2966	-0.268 ± 1.2295	-0.232 ± 1.5632	-0.193 ± 1.7103	-0.307 ± 1.3741	-0.370 ± 1.6929	-0.328 ± 1.6769

Table 8: Week 52 の副次評価項目及び探索的評価項目の結果（FAS）（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 BL	2.28 ± 8.463	4.46 ± 8.009	NC	5.68 ± 8.467	3.71 ± 7.608	4.87 ± 7.566	NC	5.87 ± 8.008
SF-36v2 PF domain score improvement ≥ 2.5	65/160 (40.6)	80/144 (55.6)	NC	74/121 (61.2)	68/153 (44.4)	83/147 (56.5)	NC	74/127 (58.3)
SF-36v2 PCS change from BL	3.28 ± 7.666	4.97 ± 7.058	NC	6.29 ± 7.528	3.70 ± 6.793	5.13 ± 6.799	NC	5.91 ± 6.748
SF-36v2 PCS score improvement ≥ 2.5	85/160 (53.1)	92/144 (63.9)	NC	88/121 (72.7)	90/153 (58.8)	99/146 (67.8)	NC	86/126 (68.3)
FACIT-Fatigue change from BL	1.87 ± 8.266	3.44 ± 8.549	NC	4.78 ± 8.526	4.10 ± 8.364	4.76 ± 8.223	NC	6.20 ± 8.679
FACIT-Fatigue score improvement ≥ 3.56	67/158 (42.4)	66/144 (45.8)	NC	64/121 (52.9)	74/153 (48.4)	79/147 (53.7)	NC	73/127 (57.5)
Other Indices of Disease Activity								
PASI-75[b]	19/84 (22.6)	21/75 (28.0)	NC	18/63 (28.6)	19/78 (24.4)	23/74 (31.1)	NC	25/64 (39.1)
PASI-50	31/84 (36.9)	33/75 (44.0)	NC	31/63 (49.2)	37/78 (47.4)	36/74 (48.6)	NC	35/64 (54.7)
PASI change from BL	-1.69 ± 5.418	-2.48 ± 5.160	NC	-3.25 ± 5.455	-2.34 ± 5.853	-2.76 ± 5.079	NC	-3.49 ± 5.273
PsARC response	65/152 (42.8)	91/140 (65.0)	85/119 (71.4)	83/116 (71.6)	89/150 (59.3)	94/144 (65.3)	105/128 (82.2)	98/124 (79.0)
CDAI change from BL	-4.96 ± 12.649	-9.74 ± 10.832	-13.65 ± 12.340	-12.86 ± 12.654	-8.20 ± 11.009	-10.62 ± 10.520	-14.25 ± 10.601	-14.14 ± 11.354

Table 8: Week 52 の副次評価項目及び探索的評価項目の結果（FAS）（つづき）

Endpoint	n/m (%) of Subjects *OR* Mean Change from Baseline ± SD							
	APR 20 BID				APR 30 BID			
	Week 16	Week 24	Week 40	Week 52	Week 16	Week 24	Week 40	Week 52
Other Indices of Disease Activity (cont'd)								
DAS28(CRP) change from BL	-0.58 ± 1.158	-0.97 ± 1.043	-1.27 ± 1.170	-1.21 ± 1.063	-0.80 ± 1.096	-0.99 ± 1.071	-1.37 ± 1.142	-1.41 ± 1.204
EULAR Good/Moderate Response	70/158 (44.3)	84/143 (58.7)	85/126 (67.5)	84/121 (69.4)	87/154 (56.5)	89/145 (61.4)	94/131 (71.8)	95/127 (74.8)
MASES change from BL	-0.7 ± 2.92	-1.1 ± 3.02	N.C.	-2.2 ± 2.98	-0.9 ± 3.00	-1.5 ± 3.26	N.C.	-1.9 ± 2.99
MASES ≥ 20% improvement	47/92 (51.1)	50/83 (60.2)	N.C.	51/66 (77.3)	57/102 (55.9)	59/97 (60.8)	N.C.	62/87 (71.3)
MASES score of zero	19/92 (20.7)	23/83 (27.7)	N.C.	22/66 (33.3)	21/102 (20.6)	34/97 (35.1)	N.C.	32/87 (36.8)
Dactylitis severity score change from BL	-1.7 ± 2.82	-2.1 ± 3.50	N.C.	-2.9 ± 3.67	-2.3 ± 3.95	-2.9 ± 4.08	N.C.	-3.6 ± 4.30
Dactylitis severity score ≥ 1-point improvement	46/69 (66.7)	50/65 (76.9)	N.C.	46/52 (88.5)	56/73 (76.7)	57/71 (80.3)	N.C.	56/61 (91.8)
Dactylitis severity score of zero	26/69 (42.0)	33/65 (50.8)	N.C.	39/52 (75.0)	33/73 (45.2)	39/71 (54.9)	N.C.	42/61 (68.9)

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response; APR = apremilast; BID = twice daily; BL = baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; DAS28(CRP) = 28-joint Disease Activity Score using CRP as acute phase reactant; EGA = evaluator's (physician's) global assessment of disease activity; EULAR = European League Against Rheumatism; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; m = number of subjects with sufficient data for definitive determination of response status at each time point; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; n = number of responders; NC = not collected; 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; SF-36v2 = 36-item Short Form Health Survey, version 2; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

[a] n/m = number of subjects with at least 1 occurrence of the abnormality/number of subjects with a baseline value and at least one post-baseline value for criteria requiring baseline or number of subjects with at least 1 post-baseline value for criteria not requiring baseline. 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 ACR20 response status could not be confirmed due to the extent of missing data).

[b] Controlled for multiplicity.

Source: PSA-004 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 14.2.55.3, 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 及び Table 14.2.61.3.

27.2.5.　安全性の結果

27.2.5.1.　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、プラセボ群では半数以上（57.4%）が早期離脱して約 17 週であった。アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）でのアプレミラストの平均投与期間は Apremilast Subjects as Treated 集団全体で約 40 週であり、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 = 168	APR 20 BID[b] N = 170	APR 30 BID[b] N = 167
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	17.36 ± 5.463	22.15 ± 5.283	21.98 ± 6.104
Median (min – max)	16.00 (0.1 – 27.1)	24.00 (0.4 – 27.0)	24.00 (0.1 – 27.3)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	5 (3.0)	4 (2.4)	9 (5.4)
≥ 4 to < 8 weeks	6 (3.6)	4 (2.4)	6 (3.6)
≥ 8 to < 12 weeks	5 (3.0)	5 (2.9)	0
≥ 12 to < 16 weeks	43 (25.6)	8 (4.7)	3 (1.8)
≥ 16 to < 20 weeks	60 (35.7)	2 (1.2)	4 (2.4)
≥ 20 to ≤ 24 weeks	32 (19.0)	99 (58.2)	95 (56.9)
> 24 weeks[c]	17 (10.1)	48 (28.2)	50 (29.9)

APR = apremilast; BID = twice daily; min = minimum; max = maximum; SD = standard deviation.
a Includes data from Weeks 0-24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0-16 for subjects who did enter EE.
b Includes data from Weeks 0-24 for all subjects randomized to APR 20 BID or APR 30 BID, irrespective of EE.
c The Week 24 visit could be scheduled within ± 7 days of reaching 24 weeks of exposure; therefore, subjects could have had > 24 weeks of exposure at the time of their Week 24 visit.
Note: Treatment duration was defined as the number of weeks from the day of the first dose to the day of the last dose of study drug.
Source：PSA-004 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 = 241	APR 30 BID[a] N = 242	Total APR[a] N = 483
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	38.20 ± 15.758	40.02 ± 15.083	39.11 ± 15.435
Median (min – max)	40.90 (0.1-55.1)	50.90 (0.1 – 54.9)	49.60 (0.1 – 55.1)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	6 (2.5)	10 (4.1)	16 (3.3)
≥ 4 to < 8 weeks	7 (2.9)	8 (3.3)	15 (3.1)
≥ 8 to < 12 weeks	7 (2.9)	0	7 (1.4)
≥ 12 to < 16 weeks	12 (5.0)	4 (1.7)	16 (3.3)
≥ 16 to < 20 weeks	5 (2.1)	5 (2.1)	10 (2.1)
≥ 20 to < 24 weeks	4 (1.7)	6 (2.5)	10 (2.1)
≥ 24 to < 28 weeks	24 (10.0)	13 (5.4)	37 (7.7)
≥ 28 to < 32 weeks	18 (7.5)	19 (7.9)	37 (7.7)
≥ 32 to < 36 weeks	10 (4.1)	18 (7.4)	28 (5.8)
≥ 36 to < 40 weeks	24 (10.0)	28 (11.6)	52 (10.8)
≥ 40 to < 44 weeks	4 (1.7)	3 (1.2)	7 (1.4)
≥ 44 to < 48 weeks	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
≥ 48 to ≤ 52 weeks	84 (34.9)	80 (33.1)	164 (34.0)
> 52 weeks[b]	35 (14.5)	47 (19.4)	82 (17.0)

APR = apremilast; BID = twice daily; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
a Includes subjects who were initially randomized to placebo and entered early escape at Week 16 or who were re-randomized to apremilast starting at 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-004 治験総括報告書 Table 65

27.2.5.2. 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プラセボ群が 49.4%で、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群では同程度（それぞれ 58.8%及び 62.3%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 6.0%、APR 20 BID 群 7.6%、APR 30 BID 群 7.2%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く、明らかな薬剤投与との関連性は認められなかった（プラセボ群 4.8%、APR 20 BID 群 2.9%、APR 30 BID 群 6.0%、以下同順）。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群でアプレミラスト群より高く（5.4%、1.8%、3.6%）、死亡は認められなかった。

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認められず、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		
	Placeboa N = 168	APR 20 BIDb N = 170	APR 30 BIDb N = 167
TEAE	83 (49.4)	100 (58.8)	104 (62.3)
Drug-relatedc TEAE	33 (19.6)	50 (29.4)	62 (37.1)
Severe TEAE	8 (4.8)	5 (2.9)	10 (6.0)
Serious TEAE (SAE)	9 (5.4)	3 (1.8)	6 (3.6)
Drug-related[c] SAE	2 (1.2)	0	0
TEAE leading to drug interruption	4 (2.4)	20 (11.8)	16 (9.6)
TEAE leading to drug withdrawal	10 (6.0)	13 (7.6)	12 (7.2)
TEAE leading to death	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; 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-004 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 BIDa N = 241 Subj-yrs = 176.4		APR 30 BIDa N = 242 Subj-yrs = 185.6		Total APRa N = 483 Subj-yrs = 362.0	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
TEAE	160 (66.4)	185.5	165 (68.2)	203.4	325 (67.3)	194.2
TEAE with a suspected relationship to IP[c]	80 (33.2)	59.8	85 (35.1)	65.8	165 (34.2)	62.7
Severe TEAE	12 (5.0)	6.9	14 (5.8)	7.8	26 (5.4)	7.4
Serious TEAE	13 (5.4)	7.4	10 (4.1)	5.5	23 (4.8)	6.5
Drug-related serious TEAE[c]	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
TEAE leading to interruption of IP	32 (13.3)	19.8	26 (10.7)	15.0	58 (12.0)	17.3
TEAE leading to withdrawal of IP	22 (9.1)	12.6	14 (5.8)	7.6	36 (7.5)	10.0
Fatal TEAE	0	0.0	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-004 治験総括報告書 Table 80

27.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 13（プラセボ対照期間）及び Table 14（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間で発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）有害事象は、下痢（プラセボ群 1.8%、APR 20 BID 群 15.3%、APR 30 BID 群 15.6%、以下同順）、悪心（5.4%、11.2%、13.8%）、頭痛（4.8%、9.4%、12.0%）及び上気道感染（1.8%、6.5%、7.2%）であった。下痢、悪心及び上気道感染はアプレミラスト群でプラセボ群より高かったが、明らかな用量反応性は認められなかった。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 1～2 週間以内で高

かった。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あった。下痢及び悪心は主に軽度か中等度で重篤な事象はなく、APR 20 BID 群の 1 名に高度の悪心及び高度の下痢が発現して治験薬の投与を中止し、APR 20 BID 群の別の 1 名に高度の悪心が発現したものの治験薬の投与は中止しなかった。頭痛のほとんど、上気道感染のすべては軽度か中等度で、高度の頭痛がプラセボ群及び APR 30 BID 群の各 1 名に発現したがいずれも治験薬の投与は中止せず、高度の上気道感染は発現しなかった。

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 13.3%、APR 30 BID 群 13.6%、以下同順）、悪心（10.0%、14.9%）、頭痛（10.8%、10.7%）、上気道感染（8.7%、8.3%）、鼻咽頭炎（5.0%、4.1%）、嘔吐（3.3%、5.0%）であった。多くは軽度又は中等度で、高度又は重篤な下痢、悪心及び上気道感染はプラセボ対照期間以降で新たな発現はなく、高度の頭痛が 1 名（APR 20 BID 群）に新たに発現した。有害事象の消失までの期間は下痢の多くで 1 ヵ月以内、悪心でおおむね 2～3 週間以内、頭痛でおおむね 1～2 週間以内であった。

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	83 (49.4)	218.8	100 (58.8)	245.0	104 (62.3)	293.6	204 (60.5)	267.6
感染症および寄生虫症	28 (16.7)	55.4	41 (24.1)	65.3	40 (24.0)	67.1	81 (24.0)	66.2
上気道感染	3 (1.8)	5.4	11 (6.5)	15.7	12 (7.2)	17.8	23 (6.8)	16.7
鼻咽頭炎	2 (1.2)	3.6	7 (4.1)	9.9	4 (2.4)	5.8	11 (3.3)	7.8
副鼻腔炎	3 (1.8)	5.4	4 (2.4)	5.6	4 (2.4)	5.8	8 (2.4)	5.7
尿路感染	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	5 (3.0)	7.2	7 (2.1)	5.0
ウイルス性気道感染	3 (1.8)	5.4	3 (1.8)	4.2	4 (2.4)	5.8	7 (2.1)	5.0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	2 (1.2)	2.8	4 (2.4)	5.8	6 (1.8)	4.3
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)	3.6	2 (1.2)	2.8	2 (1.2)	2.9	4 (1.2)	2.8
気管支炎	2 (1.2)	3.6	3 (1.8)	4.2	1 (0.6)	1.4	4 (1.2)	2.8
歯膿瘍	0	0.0	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
胃腸炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
肺炎	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
咽頭炎	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
急性副鼻腔炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
憩室炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
インフルエンザ	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
下気道感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ウイルス感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
せつ	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
麦粒腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
大葉性肺炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
真菌性口腔咽頭炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
皮膚細菌感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
扁桃炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
膀胱炎	3 (1.8)	5.5	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
口腔ヘルペス	2 (1.2)	3.6	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
急性扁桃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
慢性副鼻腔炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
エンテロウイルス感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
毛包炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
帯状疱疹	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
膿痂疹	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
限局性感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
膿疱性皮疹	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
気管炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
ブドウ球菌皮膚感染	2 (1.2)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢膿瘍	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌尿	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
モートン神経腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
乳房の良性新生物	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳癌	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
アクロコルドン	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ボーエン病	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	2 (1.2)	2.9	5 (1.5)	3.5
リンパ節症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
白血球減少症	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
貧血	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
免疫系障害	2 (1.2)	3.6	0	0.0	3 (1.8)	4.3	3 (0.9)	2.1
季節性アレルギー	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
食物アレルギー	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
過敏症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	5 (3.0)	9.1	8 (4.7)	11.5	4 (2.4)	5.8	12 (3.6)	8.7
食欲減退	0	0.0	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.4	4 (1.2)	2.8
高コレステロール血症	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
高脂血症	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
2 型糖尿病	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
高血糖	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
高カルシウム血症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
低カリウム血症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	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
コントロール不良の糖尿病	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	6 (3.6)	11.0	5 (2.9)	7.0	7 (4.2)	10.2	12 (3.6)	8.6
うつ病	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
不眠症	4 (2.4)	7.3	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
不安	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
神経過敏	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
異常な夢	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
パニック発作	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
自殺念慮	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
神経系障害	13 (7.7)	24.5	21 (12.4)	32.1	25 (15.0)	39.3	46 (13.6)	35.6
頭痛	8 (4.8)	14.8	16 (9.4)	24.0	20 (12.0)	30.8	36 (10.7)	27.4
浮動性めまい	3 (1.8)	5.4	3 (1.8)	4.2	4 (2.4)	5.7	7 (2.1)	5.0
味覚異常	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
片頭痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
坐骨神経痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
味覚減退	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
嗅覚減退	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頭蓋内動脈瘤	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
錯感覚	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
神経根痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
下肢静止不能症候群	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
失神	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
手根管症候群	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚腕症候群	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋間神経痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傾眠	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	3 (1.8)	5.4	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
眼瞼痙攣	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
白内障	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
眼瞼浮腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
緑内障	0	0.0	1 (0.6)	1.4	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
虹彩炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
近視	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ膜炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
耳不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
耳垢栓塞	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
回転性めまい	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	3 (1.8)	5.4	0	0.0	6 (3.6)	8.7	6 (1.8)	4.3
頻脈	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
動悸	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心房細動	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
第一度房室ブロック	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
右脚ブロック	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
左房拡張	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
左室肥大	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
僧帽弁閉鎖不全症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
三尖弁閉鎖不全症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
高血圧性心筋症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発作性頻脈	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	7 (4.2)	12.9	4 (2.4)	5.6	8 (4.8)	11.7	12 (3.6)	8.6
高血圧	5 (3.0)	9.1	2 (1.2)	2.8	4 (2.4)	5.8	6 (1.8)	4.2

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
ほてり	0	0.0	0	0.0	3 (1.8)	4.3	3 (0.9)	2.1
低血圧	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
血腫	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
大動脈硬化症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (5.4)	16.5	12 (7.1)	17.4	15 (9.0)	22.5	27 (8.0)	19.9
咳嗽	0	0.0	4 (2.4)	5.6	5 (3.0)	7.2	9 (2.7)	6.4
口腔咽頭痛	2 (1.2)	3.6	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
鼻出血	0	0.0	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
鼻漏	2 (1.2)	3.6	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
胸水	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
縦隔嚢胞	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
湿性咳嗽	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肺線維症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
気道うっ血	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
副鼻腔障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肺うっ血	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
いびき	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
痰貯留	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
咽喉刺激感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
上気道うっ血	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
喘鳴	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
慢性気管支炎	2 (1.2)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
胃腸障害	21 (12.5)	39.9	44 (25.9)	76.9	58 (34.7)	116.2	102 (30.3)	95.2
下痢	3 (1.8)	5.4	26 (15.3)	40.8	26 (15.6)	42.6	52 (15.4)	41.7
悪心	9 (5.4)	16.4	19 (11.2)	29.0	23 (13.8)	36.7	42 (12.5)	32.7
嘔吐	1 (0.6)	1.8	5 (2.9)	7.1	8 (4.8)	11.8	13 (3.9)	9.4
排便回数増加	0	0.0	2 (1.2)	2.8	7 (4.2)	10.4	9 (2.7)	6.5
腹痛	3 (1.8)	5.4	5 (2.9)	7.1	4 (2.4)	5.8	9 (2.7)	6.4
上腹部痛	0	0.0	5 (2.9)	7.1	3 (1.8)	4.3	8 (2.4)	5.7
消化不良	1 (0.6)	1.8	4 (2.4)	5.6	2 (1.2)	2.9	6 (1.8)	4.2
胃食道逆流性疾患	0	0.0	4 (2.4)	5.6	2 (1.2)	2.9	6 (1.8)	4.3
腹部膨満	2 (1.2)	3.6	4 (2.4)	5.6	1 (0.6)	1.4	5 (1.5)	3.5
鼓腸	0	0.0	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
下腹部痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
心窩部不快感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
大腸炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
便意切迫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
十二指腸炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
鼠径ヘルニア	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
口腔内不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
口の錯感覚	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
消化性潰瘍	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
歯周炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
口内乾燥	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
結腸ポリープ	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
嚥下障害	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血便排泄	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
痔核	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
裂孔ヘルニア	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
急性膵炎	2 (1.2)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌叢異常症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
胆石症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
慢性胆嚢炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肝嚢胞	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚および皮下組織障害	12 (7.1)	22.5	13 (7.6)	18.9	8 (4.8)	11.7	21 (6.2)	15.3
乾癬	3 (1.8)	5.4	4 (2.4)	5.6	2 (1.2)	2.9	6 (1.8)	4.3
脱毛症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.3	4 (1.2)	2.8
発疹	1 (0.6)	1.8	4 (2.4)	5.6	0	0.0	4 (1.2)	2.8
寝汗	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
そう痒症	2 (1.2)	3.6	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
接触性皮膚炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
爪破損	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
そう痒性皮疹	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
裂毛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
全身性そう痒症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚色素脱失	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
ざ瘡	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管浮腫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ばら色粃糠疹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	15 (8.9)	27.9	13 (7.6)	18.9	15 (9.0)	22.0	28 (8.3)	20.4
関節痛	3 (1.8)	5.4	2 (1.2)	2.8	4 (2.4)	5.8	6 (1.8)	4.3
乾癬性関節症	2 (1.2)	3.6	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
筋痙縮	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
筋力低下	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
筋骨格痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
変形性関節症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
四肢痛	3 (1.8)	5.4	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頚部痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
尾骨痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
線維筋痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋骨格系胸痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋骨格硬直	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
腱痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
背部痛	3 (1.8)	5.4	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腋窩腫瘤	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
滑液包炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
骨減少症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
骨粗鬆症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
変形性脊椎症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腱障害	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腱炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
弾発指	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
関節腫脹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
足底筋膜炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
血尿	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
排尿困難	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頻尿	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
蛋白尿	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	3 (1.8)	5.4	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
月経障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
腟出血	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
月経遅延	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
不規則月経	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.4)	16.7	9 (5.3)	13.0	14 (8.4)	20.8	23 (6.8)	16.8
疲労	2 (1.2)	3.6	3 (1.8)	4.2	8 (4.8)	11.6	11 (3.3)	7.9
末梢性浮腫	4 (2.4)	7.2	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
無力症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
非心臓性胸痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
疼痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
悪寒	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
石灰沈着症	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
発熱	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
胸痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	3 (1.8)	5.4	10 (5.9)	14.4	11 (6.6)	16.4	21 (6.2)	15.3
体重減少	2 (1.2)	3.6	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
血中コレステロール増加	0	0.0	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
血圧上昇	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
体重増加	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
収縮期血圧上昇	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
体温上昇	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心電図 QT 延長	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肝酵素上昇	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
低比重リポ蛋白増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
トランスアミナーゼ上昇	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心拍数増加	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	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	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血中テストステロン減少	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血中尿酸増加	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
肝機能検査異常	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.2)	13.0	7 (4.1)	9.9	8 (4.8)	11.7	15 (4.5)	10.8
偶発的過量投与	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
転倒	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
挫傷	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
節足動物咬傷	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
裂傷	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
肉離れ	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
手骨折	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
関節脱臼	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
四肢圧挫損傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
腱損傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
歯牙破折	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
むち打ち損傷	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
動物咬傷	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
手首関節骨折	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
足関節部骨折	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節捻挫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 13: 有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
筋断裂	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経損傷	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋骨骨折	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
交通事故	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脛骨骨折	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

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-004 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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	160 (66.4)	185.5	165 (68.2)	203.4	325 (67.3)	194.2
感染症および寄生虫症	77 (32.0)	55.0	71 (29.3)	47.7	148 (30.6)	51.2
上気道感染	21 (8.7)	12.5	20 (8.3)	11.4	41 (8.5)	11.9
鼻咽頭炎	12 (5.0)	7.0	10 (4.1)	5.5	22 (4.6)	6.2
副鼻腔炎	7 (2.9)	4.1	9 (3.7)	5.0	16 (3.3)	4.5
尿路感染	8 (3.3)	4.6	8 (3.3)	4.4	16 (3.3)	4.5
気管支炎	6 (2.5)	3.5	6 (2.5)	3.3	12 (2.5)	3.4
ウイルス性気道感染	3 (1.2)	1.7	6 (2.5)	3.3	9 (1.9)	2.5
ウイルス性胃腸炎	5 (2.1)	2.9	4 (1.7)	2.2	9 (1.9)	2.5
咽頭炎	6 (2.5)	3.4	2 (0.8)	1.1	8 (1.7)	2.2
胃腸炎	2 (0.8)	1.1	5 (2.1)	2.7	7 (1.4)	1.9
ウイルス性上気道感染	4 (1.7)	2.3	3 (1.2)	1.6	7 (1.4)	2.0
インフルエンザ	2 (0.8)	1.1	4 (1.7)	2.2	6 (1.2)	1.7
肺炎	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
歯膿瘍	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
憩室炎	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
帯状疱疹	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
気道感染	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
鼻炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
扁桃炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
急性扁桃炎	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
膀胱炎	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
気管炎	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
肛門膿瘍	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
耳感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
遊走性紅斑	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
せつ	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ノロウイルス性胃腸炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
消化管感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ウイルス性消化管感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ヘリコバクター性胃炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ヘリコバクター感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
麦粒腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
大葉性肺炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
下気道感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
真菌性口腔咽頭炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
外耳炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
皮膚細菌感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ウイルス感染	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
真菌性肛門感染	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肛門性器疣贅	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
クロストリジウム感染	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
エンテロウイルス感染	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
毛包炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
膿痂疹	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
限局性感染	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
精巣炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
中耳炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
細菌性肺炎	1 (0.4)	0.6	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
膿疱性皮疹	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
癜風	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
歯感染	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
細菌性上気道感染	1 (0.4)	0.6	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）	5 (2.1)	2.9	7 (2.9)	3.8	12 (2.5)	3.3
基底細胞癌	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
脂肪腫	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
線維腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
メラノサイト性母斑	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
良性髄膜腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
モートン神経腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
アクロコルドン	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
乳房の良性新生物	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
乳癌	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
良性副甲状腺腫瘍	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血液およびリンパ系障害	9 (3.7)	5.2	3 (1.2)	1.6	12 (2.5)	3.4
リンパ節症	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
貧血	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
白血球減少症	3 (1.2)	1.7	0	0.0	3 (0.6)	0.8
リンパ球減少症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
免疫系障害	1 (0.4)	0.6	4 (1.7)	2.2	5 (1.0)	1.4
季節性アレルギー	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
食物アレルギー	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
内分泌障害	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
原発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
代謝および栄養障害	17 (7.1)	10.2	13 (5.4)	7.3	30 (6.2)	8.7
食欲減退	2 (0.8)	1.1	6 (2.5)	3.3	8 (1.7)	2.2
高コレステロール血症	6 (2.5)	3.5	0	0.0	6 (1.2)	1.7
2 型糖尿病	3 (1.2)	1.7	2 (0.8)	1.1	5 (1.0)	1.4
高カルシウム血症	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
ビタミン D 欠乏	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
高脂血症	3 (1.2)	1.7	0	0.0	3 (0.6)	0.8
脂質異常症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
高血糖	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
鉄欠乏	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
痛風	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
低カリウム血症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肥満	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
精神障害	7 (2.9)	4.0	14 (5.8)	7.8	21 (4.3)	6.0
不眠症	1 (0.4)	0.6	7 (2.9)	3.8	8 (1.7)	2.2
うつ病	3 (1.2)	1.7	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.7
不安	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
抑うつ気分	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
表出性言語障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
神経過敏	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
異常な夢	1 (0.4)	0.6	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
パニック発作	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
自殺念慮	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
神経系障害	31 (12.9)	19.6	35 (14.5)	21.1	66 (13.7)	20.4
頭痛	26 (10.8)	16.1	26 (10.7)	15.2	52 (10.8)	15.6
浮動性めまい	5 (2.1)	2.9	9 (3.7)	4.9	14 (2.9)	3.9
片頭痛	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
味覚異常	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
坐骨神経痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
聴神経炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
感覚鈍麻	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
味覚減退	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
嗅覚減退	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
肋間神経痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
頭蓋内動脈瘤	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
前兆を伴う片頭痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
平衡障害	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
錯感覚	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
神経根痛	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
失神	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
振戦	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
眼障害	3 (1.2)	1.7	5 (2.1)	2.7	8 (1.7)	2.2
結膜炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
眼瞼痙攣	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
白内障	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
眼瞼浮腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
霧視	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
緑内障	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
強膜充血	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
耳不快感	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
耳垢栓塞	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
耳鳴	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
心臓障害	4 (1.7)	2.3	8 (3.3)	4.4	12 (2.5)	3.4
頻脈	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
心房細動	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
洞性徐脈	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
第一度房室ブロック	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
右脚ブロック	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
左房拡張	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
左室肥大	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
僧帽弁閉鎖不全症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
動悸	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
洞性頻脈	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
三尖弁閉鎖不全症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心筋虚血	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血管障害	15 (6.2)	8.8	12 (5.0)	6.7	27 (5.6)	7.7
高血圧	8 (3.3)	4.6	8 (3.3)	4.4	16 (3.3)	4.5
ほてり	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
低血圧	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
本態性高血圧症	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
四肢動脈血栓症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血腫	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
静脈不全	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (9.5)	13.8	24 (9.9)	13.7	47 (9.7)	13.8
咳嗽	5 (2.1)	2.9	7 (2.9)	3.8	12 (2.5)	3.4
口腔咽頭痛	5 (2.1)	2.9	4 (1.7)	2.2	9 (1.9)	2.5
鼻出血	4 (1.7)	2.3	3 (1.2)	1.6	7 (1.4)	2.0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
鼻漏	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
喘息	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
胸水	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
気管支刺激	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
呼吸困難	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
縦隔嚢胞	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
湿性咳嗽	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
肺線維症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
気道うっ血	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
副鼻腔障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
慢性気管支炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
喀血	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
鼻乾燥	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肺うっ血	1 (0.4)	0.6	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
肺腫瘤	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
いびき	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
痰貯留	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
咽喉刺激感	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
上気道うっ血	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
喘鳴	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
胃腸障害	66 (27.4)	47.7	85 (35.1)	65.0	151 (31.3)	56.1
下痢	32 (13.3)	20.3	33 (13.6)	20.1	65 (13.5)	20.2
悪心	24 (10.0)	14.8	36 (14.9)	21.9	60 (12.4)	18.4
嘔吐	8 (3.3)	4.7	12 (5.0)	6.7	20 (4.1)	5.7
上腹部痛	9 (3.7)	5.2	5 (2.1)	2.7	14 (2.9)	3.9
排便回数増加	2 (0.8)	1.1	9 (3.7)	5.1	11 (2.3)	3.1
腹痛	5 (2.1)	2.9	6 (2.5)	3.3	11 (2.3)	3.1
胃食道逆流性疾患	7 (2.9)	4.0	2 (0.8)	1.1	9 (1.9)	2.5
消化不良	4 (1.7)	2.3	4 (1.7)	2.2	8 (1.7)	2.2
胃炎	0	0.0	6 (2.5)	3.3	6 (1.2)	1.7
腹部膨満	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
鼠径ヘルニア	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
過敏性腸症候群	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
腹部不快感	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
鼓腸	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
痔核	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
大腸炎	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
便意切迫	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
下腹部痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
便秘	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
口内乾燥	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
十二指腸炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
心窩部不快感	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
歯痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
結腸ポリープ	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
裂孔ヘルニア	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
アフタ性口内炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
潰瘍性大腸炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
便失禁	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胃ポリープ	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胃腸出血	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
口腔内不快感	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
口の錯感覚	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
消化性潰瘍	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
歯周炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
脂肪便	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
腹部圧痛	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
裂肛	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
歯不快感	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
憩室	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
嚥下障害	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血便排泄	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
口唇乾燥	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
噴出性嘔吐	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肝胆道系障害	3 (1.2)	1.7	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.7
胆石症	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
肝嚢胞	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
慢性胆嚢炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
脂肪肝	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚および皮下組織障害	18 (7.5)	10.7	17 (7.0)	9.5	35 (7.2)	10.1
発疹	6 (2.5)	3.4	2 (0.8)	1.1	8 (1.7)	2.2
乾癬	5 (2.1)	2.9	2 (0.8)	1.1	7 (1.4)	1.9
脱毛症	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
そう痒症	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
湿疹	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
寝汗	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
皮膚病変	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
ざ瘡	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
接触性皮膚炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
爪破損	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
斑状丘疹状皮疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
そう痒性皮疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
皮膚色素過剰	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
裂毛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
間擦疹	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
全身性そう痒症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚色素脱失	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格系および結合組織障害	30 (12.4)	18.4	43 (17.8)	25.3	73 (15.1)	21.9
関節痛	4 (1.7)	2.3	11 (4.5)	6.1	15 (3.1)	4.2
背部痛	3 (1.2)	1.7	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.7

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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
筋骨格硬直	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
筋肉痛	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
筋骨格痛	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
変形性関節症	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
乾癬性関節症	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
骨痛	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
四肢痛	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
滑液嚢腫	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
滑液包炎	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
関節腫脹	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
筋痙縮	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
筋力低下	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
腱痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
関節炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節石灰化	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
骨腫脹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
尾骨痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
外骨腫	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
線維筋痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
鼡径部痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
椎間板突出	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
筋膜疼痛症候群	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
頚部痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
足底筋膜炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
腋窩腫瘤	1 (0.4)	0.6	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
軟骨炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
骨軟骨炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
骨端症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
骨減少症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
骨粗鬆症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
関節周囲炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
変形性脊椎症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腱障害	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腱炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
弾発指	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腎および尿路障害	2 (0.8)	1.1	7 (2.9)	3.8	9 (1.9)	2.5
血尿	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
排尿困難	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
腎仙痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
腎嚢胞	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
出血性膀胱炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
頻尿	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
生殖系および乳房障害	3 (1.2)	1.7	7 (2.9)	3.9	10 (2.1)	2.8
腟出血	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
乳房嚢胞	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳房圧痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
勃起不全	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
生殖器痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
月経障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
子宮嚢胞	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
子宮出血	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳房痛	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
月経困難症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
月経過多	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
月経遅延	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
不規則月経	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
動静脈奇形	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (5.8)	8.3	20 (8.3)	11.3	34 (7.0)	9.9
疲労	4 (1.7)	2.3	10 (4.1)	5.5	14 (2.9)	3.9
末梢性浮腫	3 (1.2)	1.7	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.7
無力症	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
悪寒	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
医療機器不具合	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
インフルエンザ様疾患	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
疼痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
石灰沈着症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
早期満腹	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
倦怠感	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腫瘤	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
発熱	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
臨床検査	28 (11.6)	17.2	23 (9.5)	13.5	51 (10.6)	15.3
体重減少	3 (1.2)	1.7	3 (1.2)	1.6	6 (1.2)	1.7

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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血圧上昇	4 (1.7)	2.3	2 (0.8)	1.1	6 (1.2)	1.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	2.9	1 (0.4)	0.5	6 (1.2)	1.7
肝酵素上昇	1 (0.4)	0.6	4 (1.7)	2.2	5 (1.0)	1.4
血中コレステロール増加	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
体重増加	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
ビタミン D 減少	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
血中トリグリセリド増加	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
C-反応性蛋白増加	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
肝機能検査異常	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
血中カルシウム減少	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
収縮期血圧上昇	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
体温上昇	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心電図 QT 延長	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
リンパ節触知	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
子宮頚部スミア異常	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
トランスアミナーゼ上昇	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血中カリウム増加	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血圧低下	1 (0.4)	0.6	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	1 (0.2)	0.3
血中テストステロン減少	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
血中尿酸増加	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
尿中血陽性	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
心拍数増加	1 (0.4)	0.6	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=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	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	12 (5.0)	7.1	20 (8.3)	11.2	32 (6.6)	9.2
転倒	0	0.0	5 (2.1)	2.7	5 (1.0)	1.4
挫傷	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
偶発的過量投与	3 (1.2)	1.7	1 (0.4)	0.5	4 (0.8)	1.1
関節捻挫	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
歯牙破折	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
足関節部骨折	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
節足動物咬傷	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
裂傷	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
四肢損傷	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
肉離れ	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
性器損傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
手骨折	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
頭部損傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
人による咬傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
関節脱臼	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
四肢圧挫損傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
外傷後疼痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
交通事故	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
脊椎圧迫骨折	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
腱損傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
熱傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 14: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
むち打ち損傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
創傷	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
動物咬傷	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
滑膜断裂	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
手首関節骨折	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3

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-004 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.2

27.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 15（プラセボ対照期間）及び Table 16（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間での発現割合には、薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた（プラセボ群 19.6%、APR 20 BID 群 29.4%、APR 30 BID 群 37.1%、以下同順）。発現割合が高かった（いずれかの群で 2%以上）治験薬との関連性が否定できない有害事象の多くは胃腸障害で、下痢は薬剤投与と関連性がみられ（0.6%、11.2%、12.6%）、悪心（4.2%、8.2%、11.4%）、頭痛（3.6%、6.5%、9.0%）、排便回数増加（0%、1.2%、4.2%）及び嘔吐（0.6%、1.8%、2.4%）では薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられた。

プラセボ対照期間と同様に、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事象は頭痛であった。下痢及び悪心には用量反応性がみられたが、頭痛には用量反応性は認められなかった。

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	33 (19.6)	65.9	50 (29.4)	86.9	62 (37.1)	125.0	112 (33.2)	104.5
感染症および寄生虫症	7 (4.2)	12.8	8 (4.7)	11.3	10 (6.0)	14.7	18 (5.3)	12.9
上気道感染	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	2 (1.2)	2.9	5 (1.5)	3.5
鼻咽頭炎	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
憩室炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
ウイルス性気道感染	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
気管支炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
せつ	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肺炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
急性副鼻腔炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
慢性副鼻腔炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
膀胱炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
毛包炎	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
副鼻腔炎	2 (1.2)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌皮膚感染	2 (1.2)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ボーエン病	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	1.8	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の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血液およびリンパ系障害	0	0.0	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
白血球減少症	0	0.0	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
貧血	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
代謝および栄養障害	2 (1.2)	3.6	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.4	5 (1.5)	3.6
食欲減退	0	0.0	1 (0.6)	1.4	3 (1.8)	4.4	4 (1.2)	2.8
高コレステロール血症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
2 型糖尿病	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
高脂血症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	2 (1.2)	2.8	3 (1.8)	4.3	5 (1.5)	3.5
うつ病	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
不眠症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
神経過敏	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
不安	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
神経系障害	7 (4.2)	12.9	14 (8.2)	20.6	16 (9.6)	24.2	30 (8.9)	22.4
頭痛	6 (3.6)	11.0	11 (6.5)	16.0	15 (9.0)	22.6	26 (7.7)	19.3
浮動性めまい	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	3 (1.8)	4.3	6 (1.8)	4.2
片頭痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
味覚異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
味覚減退	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
嗅覚減退	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
傾眠	1 (0.6)	1.8	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の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	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	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
耳不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
回転性めまい	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2 (1.2)	3.6	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
第一度房室ブロック	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
動悸	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発作性頻脈	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	2 (1.2)	2.8	4 (2.4)	5.8	6 (1.8)	4.3
ほてり	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
高血圧	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
低血圧	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8)	5.4	0	0.0	4 (2.4)	5.8	4 (1.2)	2.8
咳嗽	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
鼻出血	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
副鼻腔障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
慢性気管支炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	14 (8.3)	26.1	29 (17.1)	46.4	47 (28.1)	87.5	76 (22.6)	65.4
下痢	1 (0.6)	1.8	19 (11.2)	28.7	21 (12.6)	33.2	40 (11.9)	30.9
悪心	7 (4.2)	12.8	14 (8.2)	20.7	19 (11.4)	29.5	33 (9.8)	25.0
排便回数増加	0	0.0	2 (1.2)	2.8	7 (4.2)	10.4	9 (2.7)	6.5
腹痛	3 (1.8)	5.4	3 (1.8)	4.2	4 (2.4)	5.8	7 (2.1)	5.0

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
嘔吐	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	4 (2.4)	5.8	7 (2.1)	5.0
腹部膨満	1 (0.6)	1.8	4 (2.4)	5.6	1 (0.6)	1.4	5 (1.5)	3.5
鼓腸	0	0.0	1 (0.6)	1.4	2 (1.2)	2.9	3 (0.9)	2.1
上腹部痛	0	0.0	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
消化不良	0	0.0	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
胃食道逆流性疾患	0	0.0	2 (1.2)	2.8	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.1
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
過敏性腸症候群	0	0.0	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
心窩部不快感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
下腹部痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
大腸炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
便意切迫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
口の錯感覚	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
口内乾燥	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
裂孔ヘルニア	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
口唇炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
急性膵炎	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	6 (3.6)	10.9	5 (2.9)	7.1	2 (1.2)	2.9	7 (2.1)	5.0
発疹	1 (0.6)	1.8	2 (1.2)	2.8	0	0.0	2 (0.6)	1.4
脱毛症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
そう痒性皮疹	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
全身性そう痒症	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
寝汗	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚色素脱失	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
ざ瘡	1 (0.6)	1.8	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の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血管浮腫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1.8	3 (1.8)	4.2	3 (1.8)	4.3	6 (1.8)	4.3
筋力低下	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
関節痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
腱痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
腋窩腫瘤	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
筋痙縮	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
四肢痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.4
排尿困難	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頻尿	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
月経遅延	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房痛	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
不規則月経	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.8)	5.5	3 (1.8)	4.2	6 (3.6)	8.7	9 (2.7)	6.4
疲労	1 (0.6)	1.8	1 (0.6)	1.4	4 (2.4)	5.8	5 (1.5)	3.5
無力症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
疼痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=168, Subj-yrs=55.9)		Apremilast					
			20 mg BID (N=170, Subj-yrs=72.2)		30 mg BID (N=167, Subj-yrs=70.3)		Subtotal (N=337, Subj-yrs=142.5)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
発熱	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
胸痛	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	2 (1.2)	3.6	1 (0.6)	1.4	6 (3.6)	8.7	7 (2.1)	5.0
体重減少	1 (0.6)	1.8	0	0.0	2 (1.2)	2.9	2 (0.6)	1.4
血中コレステロール増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血圧上昇	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心電図 QT 延長	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
低比重リポ蛋白増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肝機能検査異常	0	0.0	1 (0.6)	1.4	0	0.0	1 (0.3)	0.7
心拍数増加	1 (0.6)	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

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-004 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=483, Subj-yrs=362.0) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	80 (33.2)	59.8	85 (35.1)	65.8	165 (34.2)	62.7
感染症および寄生虫症	18 (7.5)	10.6	17 (7.0)	9.6	35 (7.2)	10.1
鼻咽頭炎	2 (0.8)	1.1	5 (2.1)	2.7	7 (1.4)	1.9
上気道感染	4 (1.7)	2.3	3 (1.2)	1.6	7 (1.4)	1.9
肺炎	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
副鼻腔炎	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
ウイルス性上気道感染	2 (0.8)	1.1	2 (0.8)	1.1	4 (0.8)	1.1
インフルエンザ	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
気管支炎	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
尿路感染	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
憩室炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
帯状疱疹	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
せつ	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
ヘリコバクター性胃炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
外耳炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
膀胱炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
毛包炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
細菌性肺炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
気道感染	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
癜風	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
扁桃炎	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
基底細胞癌	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血液およびリンパ系障害	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
白血球減少症	3 (1.2)	1.7	0	0.0	3 (0.6)	0.8
貧血	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
代謝および栄養障害	4 (1.7)	2.3	5 (2.1)	2.8	9 (1.9)	2.5
食欲減退	2 (0.8)	1.1	5 (2.1)	2.8	7 (1.4)	2.0
高コレステロール血症	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
2 型糖尿病	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
精神障害	2 (0.8)	1.1	5 (2.1)	2.7	7 (1.4)	2.0
不眠症	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
うつ病	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
神経過敏	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
不安	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
神経系障害	20 (8.3)	12.1	20 (8.3)	11.4	40 (8.3)	11.8
頭痛	17 (7.1)	10.2	17 (7.0)	9.6	34 (7.0)	9.9
浮動性めまい	4 (1.7)	2.3	4 (1.7)	2.2	8 (1.7)	2.2
片頭痛	1 (0.4)	0.6	3 (1.2)	1.6	4 (0.8)	1.1
味覚異常	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
感覚鈍麻	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
味覚減退	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=483, Subj-yrs=362.0) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
嗅覚減退	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
眼障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
結膜炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
耳不快感	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心臓障害	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
第一度房室ブロック	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
洞性頻脈	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血管障害	5 (2.1)	2.9	5 (2.1)	2.7	10 (2.1)	2.8
高血圧	3 (1.2)	1.7	2 (0.8)	1.1	5 (1.0)	1.4
ほてり	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
低血圧	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
本態性高血圧症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	5 (2.1)	2.7	5 (1.0)	1.4
咳嗽	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
口腔咽頭痛	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
鼻出血	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
副鼻腔障害	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
胃腸障害	36 (14.9)	23.3	58 (24.0)	39.7	94 (19.5)	31.3
下痢	22 (9.1)	13.5	26 (10.7)	15.3	48 (9.9)	14.4
悪心	15 (6.2)	8.9	26 (10.7)	15.3	41 (8.5)	12.2

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
排便回数増加	2 (0.8)	1.1	8 (3.3)	4.5	10 (2.1)	2.8
腹痛	3 (1.2)	1.7	5 (2.1)	2.8	8 (1.7)	2.2
嘔吐	3 (1.2)	1.7	5 (2.1)	2.7	8 (1.7)	2.2
上腹部痛	4 (1.7)	2.3	3 (1.2)	1.6	7 (1.4)	2.0
腹部膨満	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
胃食道逆流性疾患	4 (1.7)	2.3	1 (0.4)	0.5	5 (1.0)	1.4
胃炎	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
鼓腸	1 (0.4)	0.6	2 (0.8)	1.1	3 (0.6)	0.8
消化不良	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
腹部不快感	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
便意切迫	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
過敏性腸症候群	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
心窩部不快感	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
下腹部痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
アフタ性口内炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
大腸炎	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
口の錯感覚	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
脂肪便	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
口内乾燥	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
口唇乾燥	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
噴出性嘔吐	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肝胆道系障害	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
胆石症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
皮膚および皮下組織障害	6 (2.5)	3.4	5 (2.1)	2.7	11 (2.3)	3.1
発疹	3 (1.2)	1.7	0	0.0	3 (0.6)	0.8
脱毛症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
そう痒症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
そう痒性皮疹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
皮膚色素過剰	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
皮膚病変	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
寝汗	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
全身性そう痒症	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
皮膚色素脱失	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.1)	2.9	4 (1.7)	2.2	9 (1.9)	2.5
関節痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
筋力低下	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
腱痛	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
骨腫脹	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
腋窩腫瘤	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
筋痙縮	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
腎および尿路障害	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
排尿困難	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
頻尿	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
勃起不全	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乳房痛	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
月経遅延	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
不規則月経	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)	1.7	8 (3.3)	4.4	11 (2.3)	3.1
疲労	1 (0.4)	0.6	5 (2.1)	2.7	6 (1.2)	1.7
無力症	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
医療機器不具合	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
疼痛	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
早期満腹	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
倦怠感	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
発熱	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
臨床検査	9 (3.7)	5.2	11 (4.5)	6.2	20 (4.1)	5.7
体重減少	2 (0.8)	1.1	3 (1.2)	1.6	5 (1.0)	1.4
低比重リポ蛋白増加	0	0.0	3 (1.2)	1.6	3 (0.6)	0.8
血中コレステロール増加	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
肝酵素上昇	0	0.0	2 (0.8)	1.1	2 (0.4)	0.6
血圧上昇	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0.6	1 (0.4)	0.5	2 (0.4)	0.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6

Table 16: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～52）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=241, Subj-yrs=176.4)		30 mg BID (N=242, Subj-yrs=185.6)		Total (N=483, Subj-yrs=362.0)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
C-反応性蛋白増加	2 (0.8)	1.1	0	0.0	2 (0.4)	0.6
心電図 QT 延長	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
リンパ節触知	0	0.0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
血圧低下	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3
肝機能検査異常	1 (0.4)	0.6	0	0.0	1 (0.2)	0.3

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). 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-004 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2

27.2.5.5.　死亡

Week 52 のデータカットオフ時点で死亡は認められなかった。

27.2.5.6.　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 17（プラセボ対照期間）及び Table 18（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同程度であり（プラセボ群 5.4%、APR 20 BID 群 1.8%、APR 30 BID 群 3.6%）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では、いずれかの群で 2 名以上に発現した事象はなかった。

アプレミラスト投与期間での発現割合は APR 20 BID 群（5.4%）と APR 30 BID 群（4.1%）で同程度であり、プラセボ対照期にアプレミラスト群に割り付けられた被験者で Week 24～52 に新たに重篤な有害事象が発現したのはわずかであった（APR 20 BID 群 4 名、APR 30 BID 群 3 名）。いずれかの群で複数名に発現したのは乾癬性関節症（APR 20 BID 群の 2 名）のみであった。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

Table 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 = 168	APR 20 BID[c] N = 170	APR 30 BID[c] N = 167	APR Total[c] N = 337
Any SAE	9 (5.4)	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
血管浮腫	1 (0.6)	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.6)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
乳癌	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胆石症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
挫傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
大葉性肺炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
急性膵炎	2 (1.2)	0	0	0
乾癬性関節症	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.6)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0	0	0
むち打ち損傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

APR = apremilast; BID = twice daily; EE = early escape; SAE = serious adverse event.
a Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0 .
b Includes data from Weeks 0-24 for subjects who did not enter early escape (EE) at Week 16, and data from Weeks 0-16 for subjects who did enter EE.
c Includes data from Weeks 0-24 for all subjects randomized to APR 20 BID or APR 30 BID, irrespective of EE.
Note: Number of subjects with at least one SAE does not equal the number of events, as a subject may have had more than one SAE.
Source：PSA-004 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 [a]	APR 20 BID[a] N = 241 Subj-yrs = 176.4		APR 30 BID[a] N = 242 Subj-yrs = 185.6		Total APR[a] N = 483 Subj-yrs = 362.0	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[c]	n (%)	EAIR[c]
Any serious TEAE	13 (5.4)	7.4	10 (4.1)	5.5	23 (4.8)	6.5
肛門膿瘍	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
大葉性肺炎	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
肺炎	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
細菌性肺炎	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
尿路感染	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
乳癌	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
脂肪腫	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
良性副甲状腺腫瘍	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
自殺念慮	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心房細動	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
心筋虚血	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
上腹部痛	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
結腸ポリープ	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
胆石症	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
乾癬性関節症	2 (0.8)	1.1	1 (0.4)	0.5	3 (0.6)	0.8
滑液包炎	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
椎間板突出	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
変形性関節症	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
動静脈奇形	1 (0.4)	0.6	0	0	1 (0.2)	0.3
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
挫傷	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
むち打ち損傷	0	0	1 (0.4)	0.5	1 (0.2)	0.3
足関節部骨折	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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Includes all apremilast exposure data, regardless of when the apremilast exposure started (at Week 0, 16, or 24).

b Preferred terms are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0, and listed in order of decreasing frequency in the Total APR treatment group. A subject with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in the preferred term category.

c EAIR per 100 subject-years = 100 x (number of subjects reporting the event/subject-years of exposure [up to the first event start date for each subject reporting the event]).

Source：PSA-004 治験総括報告書 Table 93

27.2.5.7.　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が、プラセボ群とアプレミラスト群の差は小さかった（プラセボ群 6.0%［10/168 名］、APR 20 BID 群 7.6%［13/170 名］、APR 30 BID 群 7.2%［12/167 名］、以下同順）。治験薬の投与中止に至った有害事象で多かったのは、悪心（0.6%［1/168 名］、1.8%［3/170 名］、

3.0%［5/167 名］）及び下痢（0%［0/168 名］、2.4%［4/170 名］、1.8%［3/167 名］）であった（PSA-004 治験総括報告書 Table 96）。

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 20 BID 群（9.1%［22/241 名］）で APR 30 BID 群（5.8%［14/242 名］）より高かった（PSA-004 治験総括報告書 Table 97）。

27.2.5.8.　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、重篤な事象がプラセボ対照期間に 1 名（APR 30 BID 群）、アプレミラスト投与期間に新たに 2 名（APR 20 BID 群、APR 30 BID 群で各 1 名）の計 3 名に発現した。発現割合に薬剤投与との関連性及び用量反応性がみられず、いずれの事象も抗生物質による標準的治療の後に消失した。ヘルペス感染（帯状疱疹及び口腔ヘルペス）は、プラセボ対照期間に 4 名（プラセボ群 2 名、APR 20 BID 群 2 名）、アプレミラスト投与期間に新たに 3 名（APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 1 名）の計 7 名に発現した。本試験では、潜在性結核に対する検査（例：ツベルクリン皮膚反応又は Quantiferon）は実施しなかったが、結核関連の既往歴があって試験期間中に結核が新たに発現又は再発した被験者はいなかった。

悪性腫瘍全体及び個々の悪性腫瘍の発現割合にアプレミラスト投与との関連性は認められず、MACE は発現しなかった。

双極性障害及びうつ病の既往を有する APR 20 BID 群の 1 名が、プラセボ対照期間に自殺を企図した。アプレミラスト投与期間では自殺念慮及び自殺行為は認められなかった。

胃腸関連事象については、2.7.6.27.2.5.3 項及び 2.7.6.27.2.5.4 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。

27.2.5.9.　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。顕著な異常値を示した被験者は少なく、基準範囲外への変動はいずれも 1 回のみで、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。また、規定した血液学的検査では骨髄抑制の所見は認められなかった。

27.2.5.10.　バイタルサイン

プラセボ対照期間では、バイタルサインに顕著な異常を示した被験者は少なく、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終了時にベースラインより減少しており、変化量（平均値）はプラセボ群で−0.21 kg、APR 20 BID 群で−1.26 kg、APR 30 BID 群で−1.20 kg であった。多くの被験者でベースライン値の±5%以内に維持されており、体重が 5%超減少した被験者の割合はプラセボ群 3.6%、APR 20 BID 群 8.9%、APR 30 BID 群 11.7%で、10%超減少した被験者は少なかった（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 3 名、APR 30 BID 群 3 名）。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。

アプレミラスト投与期間（52 週間）でも終了時に体重は減少しており、変化量（平均値）は APR 20 BID 群で−1.23 kg、APR 30 BID 群で−1.19 kg であった。多くの被験者でベースライン値の±5%以内で維持されており、減少が 5%超 10%以下であったのは APR 20 BID 群 14.3%、APR 30 BID

群 16.0%で、10%を超えた被験者は少なかった（APR 20 BID 群 9 名［3.8%］、APR 30 BID 群 10 名［4.2%］）。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。

27.2.5.11. 心電図

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

QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量は、Bazett 法又は Fridericia 法のいずれの補正方法でも多くの被験者で 0 msec 超 30 msec 以下で、用量反応性は認められなかった。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あった。

27.3. 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他の低分子 DMARD と併用投与したとき、活動性 PsA の徴候及び症状は、アプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与のいずれ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治療効果はおおむね APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より大きかった。また、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 1 日 2 回投与と 30 mg 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 回投与で 20 mg の 1 日 2 回投与より良好であった。

28. 第 3 相試験【CC-10004-PSA-005】（外国）【添付資料番号：5.3.5.1.11】（評価資料）

28.1. 試験の概要

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による治療歴がない活動性乾癬性関節炎（PsA）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-005】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【CC-10004-PSA-005】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 who have not been previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs	
治験実施施設（実施国）： 99 施設（オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、エストニア、フランス、ハンガリー、イタリア、リトアニア、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、英国及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 12 月 9 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2013 年 7 月 30 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を最長 52 週間投与したときの以下の項目を評価する。 　－ 安全性及び忍容性 　－ 有効性 　－ 身体機能 　－ 疲労 　－ 疾患活動性 ・ 活動性 PsA 患者にアプレミラストの 2 用量を最長 5 年間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は第 3 相並行群間試験であり、2 用量の実薬群を含み、プラセボ対照期（24 週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短 28 週間、ランダム化、二重盲検）及び長期安全性評価期（最長 4 年間、非盲検）の 3 投与期で構成され、全試験期間は 5 年間であった。 24 週間のプラセボ対照期に約 495 名をアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（APR 20 BID 群）、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（APR 30 BID 群）又は外観上同一のプラセボ投与のいずれかに 1：1：1 で割り付けた。投与開始後 1 週間はアプレミラストを 1 日あたり 10 mg ずつ漸増投与した。すべ	

ての被験者に外観上同一のブリスターカードを使用して盲検性を維持した。
Week 16（主要評価の時点）に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかった被験者は、早期離脱して盲検下で実薬を投与した。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。APR 20 BID 群又は APR 30 BID 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（それぞれ APR 20 BID EE 群又は APR 30 BID EE 群とした）。盲検性を維持するため、早期離脱の有無にかかわらず、すべての被験者に外観上同一のブリスターカードを Week 16 に交付した。
Week 24 では、プラセボ群で Week16 に早期離脱しなかった被験者すべてをアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（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、Week 52 まで投与した（実薬投与開始後 1 週間は漸増投与）。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を公表するまでは、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（アプレミラスト）を提供して、Week 52 の終了時の用量で投与することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：495 名
解析時：527 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. 3 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. 腫脹関節数が 3 以上かつ圧痛関節数が 3 以上である者。
7. 過去に DMARD（低分子又は生物学的製剤）による治療を受けたことがない者。
8. 外来で治療を受けている者。
9. 経口副腎皮質ホルモンを使用している場合、スクリーニングの 1 ヵ月間以上前から用量が prednisone 10 mg/日相当量以下で一定である者。
10. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は麻薬性鎮痛薬を使用している場合、スクリーニングの 2 週間以上前から試験期間中の Week 24 まで用量を一定にできる者。
11. 試験期間中に、乾癬治療の基礎療法として弱い副腎皮質ホルモン外用剤を規定の用法・用量の範囲で顔面、腋窩部及び鼠径部に使用することは可とする。頭皮乾癬を有する場合は、頭皮の病変にコールタールシャンプー又はサリチル酸を含む頭皮ケア剤を使用することは可とする。また、医薬品以外の皮膚軟化剤（例：Eucerin®クリーム）は体幹部の病変に限り使用を可とする。ただし、これらの治療の来院前 24 時間以内は、これらの治療の併用は禁止する。
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. 血清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. 血清総ビリルビン≤2 mg/dL（≤34 µmol/L）
f. ヘモグロビン≥9 g/dL（≥5.6 mmol/L）
g. ヘモグロビン A1c（HbA1c）≤9.0%

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）を使用することに同意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尿による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で避妊することに同意しなければならない。
    a. 1 種類の効果の高い避妊法（ホルモン剤［経口、注射、埋め込み、経皮吸収型貼付剤、膣リング］、子宮内避妊器具、卵管結紮術、パートナーの精管切除術）。
    b. 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. 血清 AST（SGOT）又は ALT（SGPT）が ULN の 1.5 倍を超え、かつ血清総ビリルビンが 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。側面像の撮影は強く推奨するが、必須とはしない。
12. 薬物乱用をしている者、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前 4 週以内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、ピメクロリムス、アントラリン等とするが、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）を有する者又は既往を有する者。
21. 過去に DMARD（低分子又は生物学的製剤）による治療を受けた者。
22. 割付前 4 週以内に全身療法（選択基準で規定されていない副腎皮質ホルモン、経口レチノイド、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。
23. 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。
24. 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。
25. 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。
26. 過去にアルキル化剤（シクロホスファミド、クロラムジル等）又は全身リンパ節照射による治療を受けた者。
27. アプレミラストの投与歴を有する者。
28. 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 24 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（主な副次評価項目）
- 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】
- ベースライン時に乾癬病変の体表面積（BSA）が 3%以上の被験者での Week 16、24 及び 52 の PASI-75 反応率
- 軸性の関節症を合併し、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

【統計解析計画書で事前に追加した評価項目】
・ 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
・ HAQ-DI スコアが 0.13 以上又は 0.30 点以上減少した被験者の割合
・ 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
・ 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
・ 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
・ 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
・ DAS28（CRP）のベースラインからの変化量のカテゴリー解析
・ FACIT- Fatigue スコアが 3.56 点以上改善した被験者の割合

【Post hoc 解析の評価項目】
・ 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 Medical Outcomes Study（MOS）Sleep 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
・ 投与 2、3、4 又は 5 年後の WLQ-25、MOS Sleep 及び EQ-5D スコアの変化量

2.　安全性
安全性は、有害事象、胸部 X 線検査、バイタルサイン（身長及び体重を含む）、身体所見、臨床検査、妊娠検査及び 12 誘導心電図により評価した。

統計手法：
1.　解析対象集団
有効性：
最大の解析対象集団（FAS）は、治験実施計画書に従ってランダム割付されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群で解析した。
治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、ACR の評価が可能で、ACR の評価結果に大きな影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群で解析した。
Apremilast Subjects as Initially Randomized/Re-randomized（AAR）集団は、試験期間中のいずれかの時点でアプレミラストに割付又は再割付されたすべての被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］にアプレミラスト群に割り付けられた被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ 24 週間のプラセボ投与を完了して Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）と定義した。実際に投与されたアプレミラストの用量にかかわらず、割付又は再割付された投与群で解析した。

安全性：
安全性解析対象集団は、ランダム割付され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬の群で解析した。
Apremilast Subjects as Treated 集団は、試験期間中のいずれかの時点でアプレミラストを 1 回以上投与さ

れたすべての被験者（すなわち、プラセボ対照期［Week 0］にアプレミラスト群に割り付けられた被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ Week 16 に早期離脱してアプレミラストに再割付された被験者、プラセボ対照期にプラセボ群に割り付けられ 24 週間のプラセボ投与を完了して Week 24 にアプレミラストに再割付された被験者）と定義した。割付又は再割付された投与群ではなく、実際に投与されたアプレミラストの用量群で解析した。

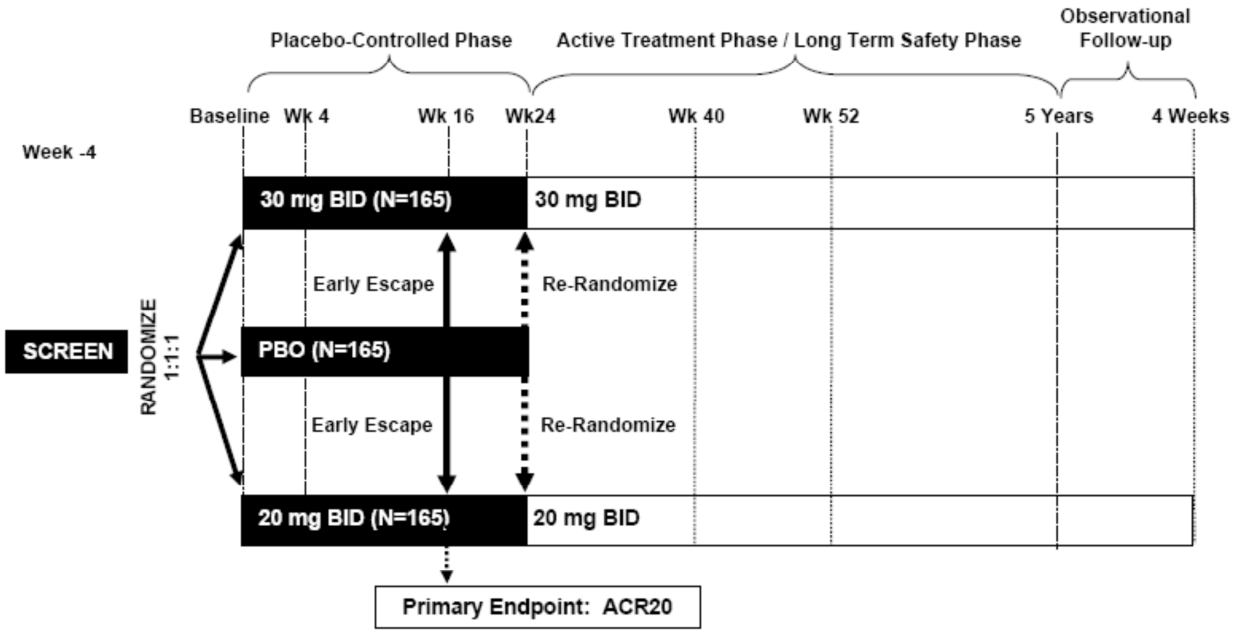
2. 有効性
プラセボ対照期間の有効性の解析では FAS を主要な解析対象集団とした。また、主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）及び主な副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）では、PP 集団を用いた補助的な解析を実施した。
アプレミラスト投与期間（最長 52 週間）の有効性の解析では AAR 集団を用いた。
主要評価項目並びに Week 16 及び 24 の副次評価項目に関する解析では、投与群（プラセボ群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群）別に結果を示した。群間差は、アプレミラストの各用量とプラセボの間のみ（アプレミラスト –プラセボとして算出）で評価した。
Week 16 に早期離脱した場合は、再割付で実薬を 1 回以上投与された被験者の Week 16 以降の実薬初回投与日より後のデータは、有効性の解析の Week 24 までのプラセボ対照期間には含めなかった。このとき、Week 24 の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法で補完した。
LOCF 法で欠測値（時点での取扱いルールを適用した後に欠測である場合）を補完する場合は、当該時点より前で投与後の最終の観察値を用いた（規定、規定外又は中止時の来院時データを用い、追跡評価時のデータは用いないこととした）。
主要評価項目並びに Week 16 及び 24 の副次評価項目では、アプレミラストの各用量とプラセボとの間で統計学的検定を実施した。比較検定の実施あたりの第一種の過誤率（Experiment-wise Type error rate）を有意水準 0.05 に制御するため、最初に主要評価項目について統計学的検定を実施し、その後 Week 16 及び 24 の副次評価項目を「評価項目」の項に記載した順に実施した。また、各評価項目の対比較（APR 30 BID 群とプラセボ群、APR 20 BID 群とプラセボ群の比較）には Hochberg 法を用いた。
主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）では、2 つの対比較でいずれも両側 p 値が≤ 0.050 である場合は、両方の検定結果が統計学的に有意と判断してアプレミラストの 2 用量がともに有効であるとした。2 つの対比較のうち一方が両側 p 値が > 0.050 でもう一方で両側 p 値が≤ 0.025 である場合、≤ 0.025 の検定結果を統計学的に有意と判断して当該用量は有効であるとした。その他の場合ではアプレミラストの 2 用量はいずれも有効ではないとした。
最初の副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）は、主要評価項目の検定結果に応じて対比較を実施した。ACR20 反応率の検定がアプレミラストの 2 用量でともに統計学的に有意であった場合は、HAQ-DI スコアの 2 つの対比較に Hochberg 法を用いて ACR20 反応率と同様に有意水準 0.050 で実施する。ACR20 反応率の検定で統計学的に有意であったのがアプレミラストの 1 用量のみだった場合は、当該用量とプラセボ間でのみ有意水準を 0.025 として HAQ-DI スコアの対比較を実施する。ACR20 反応率の検定結果が 2 用量とも統計学的に有意でなかった場合は、HAQ-DI スコア及びその他の Week 16 及び 24 の副次評価項目については正式な統計学的検定を実施しないこととした。
HAQ-DI スコア以外の Week 16 及び 24 の副次評価項目も、正式な統計学的検定を上述の方法と同様に順番に実施した。
多重性の調整により計画した統計学的検定が正式に実施されなかった場合は、正式な仮説検定としてではないが、評価項目と治療効果との関連の強さの指標として nominal の両側 p 値（多重性調整なし）を算出し、その他の有効性の解析でも nominal の両側 p 値を算出した。

3. 安全性
安全性では、プラセボ対照期間の解析には安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析には Apremilast Subjects as Treated 集団を用いた。
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。曝露期間の違いを考慮するため、必要に応じて 100 人年ごとの曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。プラセボ対照期間及びアプレミラスト投与期間に発現した有害事象をそれぞれ一覧表に示し、有害事象を器官別大分類（SOC）、基

本語（PT）、重症度及び治験薬との関連性別に要約した。死亡又は投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を一覧表に示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象も一覧表にした。同一の事象を 2 回以上発現した被験者は、最も重い重症度で 1 回のみカウントした。 臨床検査値は測定時点ごとに要約統計量を示し、正常範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。 バイタルサイン及び体重は、測定時点ごとに要約統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を示し、正常範囲に基づいて低値、正常値及び高値の被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と考えられる変動が認められた被験者数もあわせて示した。
治験総括報告書作成日： 2013 年 12 月 13 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



ACR20 = modified American College of Rheumatology 20% response; BID = twice daily, PBO = placebo; Wk = week.
Note: Subjects who prematurely discontinued immediately entered the 4-week posttreatment observational follow-up period.
Source：PSA-005 治験総括報告書 Figure 1

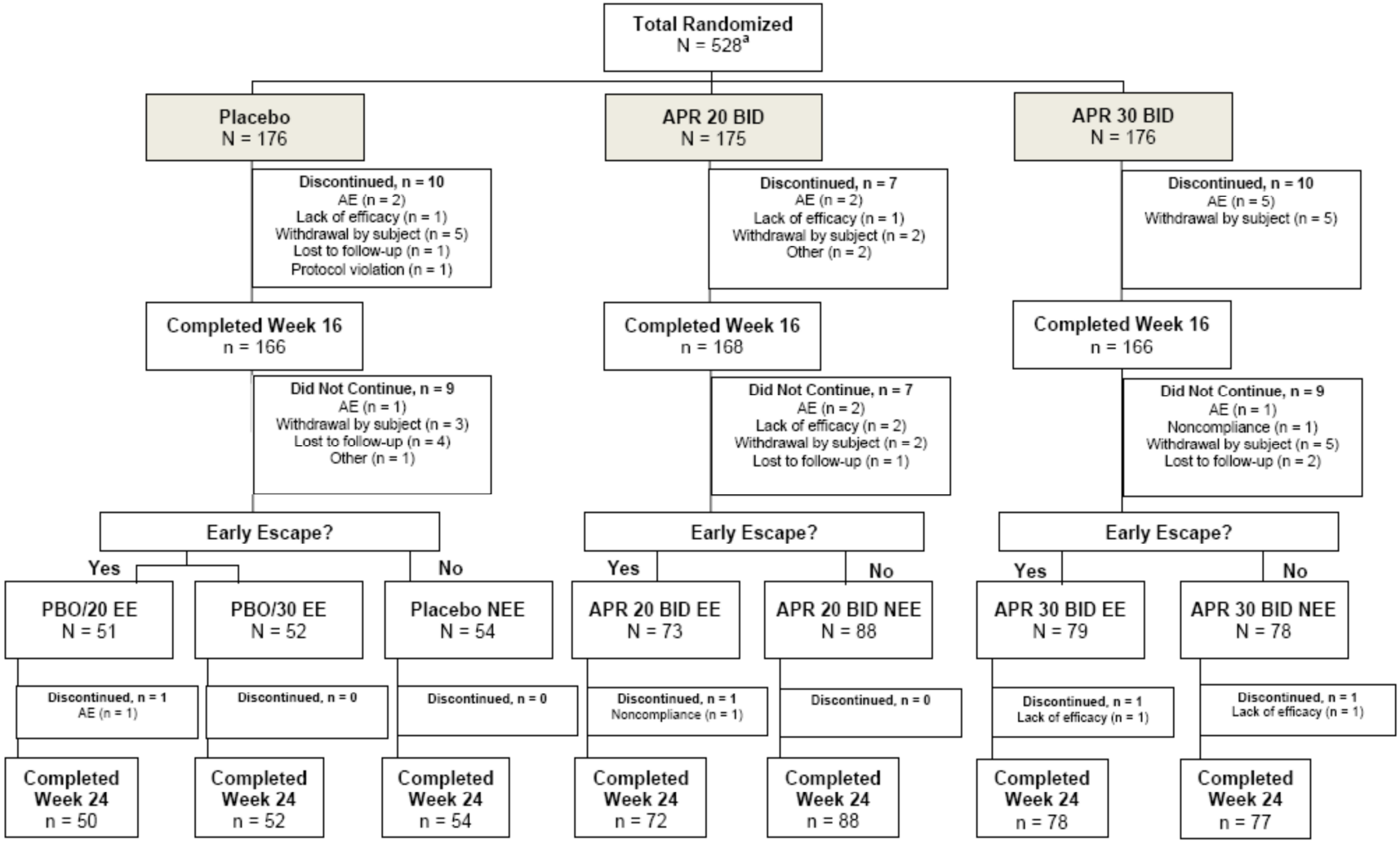
28.2. 試験成績の詳細

28.2.1. 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 に示す。スクリーニングされた 658 名のうち 528 名がランダム割付され、そのうち 527 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 176 名、以下同順）が治験薬を投与された。そのうち 500 名（94.9%）が Week 16（主要評価項目の評価時点）を完了し、その割合はすべての投与群で同程度であった（94.3%、96.0%、94.3%）。Week 16 までの中止理由で多かったのは被験者の意思（2.8%、1.1%、2.8%）及び

有害事象（1.1%、1.1%、2.8%）であった。Week 16 に早期離脱した被験者の割合はアプレミラスト群で低かったが、用量反応性は認められなかった（58.5%、41.7%、44.9%）。また、治験薬を投与された 527 名のうち 471 名（89.4%）がプラセボ対照期（Week 0～24）を完了し（88.6%、91.4%、88.1%）、Week 24 までの中止理由で多かったのは被験者の意思（4.5%、2.3%、5.7%）及び有害事象（2.3%、2.3%、3.4%）であった。

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; NEE = no early escape; PBO/20 EE = placebo-treated subjects re-randomized to apremilast 20 mg BID at EE; PBO/30 EE = placebo-treated subjects re-randomized to apremilast 30 mg BID at EE

[a] One subject was randomized in error and was not included in the Full Analysis Set.

Source：PSA-005 治験総括報告書 Figure 3

28.2.2. 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）の解析対象である FAS は 527 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 176 名）となった。ランダム化された 528 名のうち、誤って割り付けられ、治験薬（アプレミラスト又はプラセボ）を 1 回も投与されなかった 1 名は FAS から除外した。

安全性では、安全性解析対象集団は 526 名（プラセボ群 176 名、APR 20 BID 群 175 名、APR 30 BID 群 175 名）、Apremilast Subjects as Treated 集団は 452 名（アプレミラスト 20 mg 又は 30 mg を 1 日 2 回投与：各 226 名）となった。

Table 2: 有効性の解析対象集団

Data Set	Treatment Group			Total
	Placebo	APR 20 BID	APR 30 BID	
Full Analysis Set	176	175	176	527
Per-Protocol Population	166	168	167	501

APR = apremilast; BID = twice daily
Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 8

28.2.3. 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。

被験者の 98.7%は白人で、52.6%が女性であった。年齢は 49.4 歳（51.0 歳）（平均値［中央値］、以下同様）、体重は 84.19 kg（81.75 kg）、体格指数（BMI）は 29.41 kg/m^2（28.60 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 3.41（1.10）（平均値［中央値］、以下同様）年、乾癬病変の BSA が 8.03%（3.00%）であった。また、圧痛関節数が 20.1（16.0）、腫脹関節数が 11.2（9.0）、CRP が 0.937（0.399）mg/dL、DAS28（CRP）が 4.59（4.62）であった（PSA-005 治験総括報告書 Table 11、Table 12）。また、被験者の 73.1%がベースライン時に NSAIDs、7.2%が経口プレドニゾン（又は同等の薬剤）を投与されていた（PSA-005 治験総括報告書 Table 13）。

Table 3: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）

Demographic Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Age (years)				
Mean ± SD	50.5 ± 11.58	49.2 ± 12.00	48.4 ± 12.52	49.4 ± 12.05
Median (min – max)	52.0 (22 – 77)	50.0 (18 – 74)	51.0 (19 – 74)	51.0 (18 – 77)
Age Group, n (%)				
< 65 years	157 (89.2)	159 (90.9)	161 (91.5)	477 (90.5)
18 to < 40 years	30 (17.0)	33 (18.9)	46 (26.1)	109 (20.7)
40 to < 65 years	127 (72.2)	126 (72.0)	115 (65.3)	368 (69.8)
≥ 65 years	19 (10.8)	16 (9.1)	15 (8.5)	50 (9.5)
65 to < 75 years	16 (9.1)	16 (9.1)	15 (8.5)	47 (8.9)
75 to < 85 years	3 (1.7)	0	0	3 (0.6)
≥ 85 years	0	0	0	0

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 = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Sex, n (%)				
Male	90 (51.1)	80 (45.7)	80 (45.5)	250 (47.4)
Female	86 (48.9)	95 (54.3)	96 (54.5)	277 (52.6)
Race, n (%)				
White	174 (98.9)	174 (99.4)	172 (97.7)	520 (98.7)
Asian	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.6)
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Other	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	6 (3.4)	6 (3.4)	7 (4.0)	19 (3.6)
Not Hispanic or Latino	170 (96.6)	169 (96.6)	169 (96.0)	508 (96.4)
Geographic Region, n (%)				
North America	51 (29.0)	51 (29.1)	53 (30.1)	155 (29.4)
Europe	83 (47.2)	73 (41.7)	82 (46.6)	238 (45.2)
Rest of world[a]	42 (23.9)	51 (29.1)	41 (23.3)	134 (25.4)
Weight (kg)				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	82.35 ± 18.244	84.49 ± 22.091	85.74 ± 20.604	84.19 ± 20.380
Median (min – max)	81.20 (44.0 – 147.6)	80.90 (40.8 -177.7)	83.60 (50.0 – 150.0)	81.75 (40.8 – 177.7)
Weight category, n (%)				
< 70 kg	42 (23.9)	41 (23.4)	46 (26.1)	129 (24.5)
70 to < 85 kg	54 (30.7)	63 (36.0)	46 (26.1)	163 (30.9)
85 to < 100 kg	52 (29.5)	40 (22.9)	40 (22.7)	132 (25.0)
≥ 100 kg	28 (15.9)	31 (17.7)	43 (24.4)	102 (19.4)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Height (cm)				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	169.04 ± 10.065	168.27 ± 9.737	169.71 ± 9.958	169.01 ± 9.920
Median (min – max)	168.00 (147.5 – 197.5)	169.00 (134.6 – 200.7)	168.00 (147.3 – 193.0)	168.00 (134.6 – 200.7)
BMI, kg/m^2				
n	176	175	175	526
Mean ± SD	28.73 ± 5.591	29.81 ± 7.188	29.70 ± 6.437	29.41 ± 6.443
Median (min – max)	28.45 (17.6 – 48.7)	28.50 (16.8 – 54.3)	29.00 (16.9 – 54.4)	28.60 (16.8 – 54.4)
BMI category, n (%)				
< 25 kg/m^2	46 (26.1)	49 (28.0)	43 (24.4)	138 (26.2)
25 to < 30 kg/m^2	62 (35.2)	54 (30.9)	63 (35.8)	179 (34.0)
30 to < 35 kg/m^2	49 (27.8)	37 (21.1)	38 (21.6)	124 (23.5)
35 to < 40 kg/m^2	13 (7.4)	16 (9.1)	18 (10.2)	47 (8.9)
≥ 40 kg/m^2	6 (3.4)	19 (10.9)	13 (7.4)	38 (7.2)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)

APR = apremilast; BID = twice daily; BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.

[a] Rest of world countries included Australia, New Zealand, and Russian Federation.

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 9

Table 4: ベースラインの疾患特性（FAS）

Disease Characteristic	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176	Total N = 527
Duration of PsA (years since diagnosis)				
Mean ± SD	3.42 ± 5.103	3.19 ± 4.706	3.62 ± 5.041	3.41 ± 4.947
Median (min – max)	1.00 (0.2 – 31.4)	1.50 (0.0 – 30.5)	1.25 (0.2 – 26.5)	1.10 (0.0 – 31.4)
PsA type, n (%)				
Symmetric polyarthritis	115 (65.3)	103 (58.9)	105 (59.7)	323 (61.3)
Asymmetrical oligoarthritis	50 (28.4)	55 (31.4)	53 (30.1)	158 (30.0)
Predominant DIP involvement	8 (4.5)	15 (8.6)	12 (6.8)	35 (6.6)
Arthritis mutilans	2 (1.1)	0	2 (1.1)	4 (0.8)
Predominant spondylitis	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	7 (1.3)
History of psoriasis (diagnosis)[a]				
Yes	176 (100.0)	175 (100.0)	176 (100.0)	527 (100.0)
No	0	0	0	0
Duration of psoriasis (years since diagnosis)				
n	175	176	175	527
Mean ± SD	16.75 ± 13.671	15.30 ± 12.698	15.40 ± 13.334	15.82 ± 13.233
Median (min – max)	11.90 (0.1 – 48.0)	11.60 (0.1 – 49.9)	13.10 (0.2 – 51.8)	11.90 (0.1 – 51.8)
Psoriasis history, n (%)[a]				
Guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis	5 (2.8)	2 (1.1)	0	7 (1.3)
Palmoplantar psoriasis	15 (8.5)	19 (10.9)	20 (11.4)	54 (10.2)
Plaque-type psoriasis	145 (82.4)	140 (80.0)	142 (80.7)	427 (81.0)
Scalp psoriasis	136 (77.3)	144 (82.3)	137 (77.8)	417 (79.1)
Nail psoriasis	131 (74.4)	119 (68.0)	125 (71.0)	375 (71.2)
Psoriasis BSA involvement, %				
n	173	171	172	516
Mean ± SD	7.61 ± 12.810	9.30 ± 15.869	7.19 ± 10.207	8.03 ± 13.167
Median (min – max)	3.00 (0.0 – 84.0)	3.00 (0.0 – 90.0)	3.25 (0.0 – 70.0)	3.00 (0.0 – 90.0)
Extent of psoriasis, n (%)				
< 3% BSA involvement	83 (47.2)	71 (40.6)	67 (38.1)	221 (41.9)
≥ 3% BSA involvement	93 (52.8)	104 (59.4)	109 (61.9)	306 (58.1)
Baseline PASI score[b]				
n	93	104	107	304
Mean ± SD	6.56 ± 6.144	8.30 ± 7.948	6.64 ± 5.105	7.19 ± 6.535
Median (min – max)	4.50 (0.3 – 40.7)	5.80 (0.1 – 47.8)	5.10 (0.7 – 28.5)	5.05 (0.1 – 47.8)

APR = apremilast; BID = twice daily; BSA = body surface area; DIP = distal interphalangeal joint; FAS = Full Analysis Set; min – max = minimum to maximum; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsA = psoriatic arthritis; SD = standard deviation.

[a] Primary terms captured on the case report form.

[b] For subjects with baseline BSA ≥ 3%.

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

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 10

28.2.4.　有効性の結果

28.2.4.1.　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 の徴候及び症状は軽減することが示された。Week 16 の ACR20 反応率はプラセボ群 15.9%、APR 20 BID 群 28.0%、APR 30 BID 群 30.7%で、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群の治療効果は同程度で、プラセボ群との差は APR 20 BID 群 12.1%（p = 0.0062）、APR 30 BID 群 14.8%（p = 0.0010）であった。

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

Table 5:　Week 16 の ACR20 反応率（FAS、NRI）

Endpoint	Placebo N = 176	APR 20 BID N = 175	APR 30 BID N = 176
Number (%) of modified ACR20 Responders at Week 16	28 (15.9)	49 (28.0)	54 (30.7)
Treatment comparison (apremilast – placebo)			
Difference in proportions (95% CI)[a]	–	12.1 (3.5, 20.7)	14.8 (6.1, 23.5)
2-sided p-value[b]	–	**0.0062**	**0.0010**

ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; NRI = nonresponder imputation.

[a] Two-sided 95% CI of the proportion difference was based on the normal approximation to the binomial distribution.

[b] Two-sided p-value is based on the chi-square test. P-values in bold are considered statistically significant.

Note: Subjects who discontinued early before 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-005 治験総括報告書 Table 18

28.2.4.2.　主な副次評価項目

FAS での Week 16（LOCF）の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を Table 6 に示す。Week 16 の HAQ-DI スコアの結果から、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。HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群 0.012、APR 20 BID 群−0.156、APR 30 BID 群−0.205 で、用量反応性が認められ、プラセボ群との差は APR 20 BID 群−0.168（p = 0.0008）及び APR 30 BID 群−0.217（p < 0.0001）であった。変化量（最小二乗平均値）は APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに臨床的に意義のある最小変化（MCID）の推定値である−0.13 を超えていた。

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）

Visit Treatment Group	n[a]	Baseline Mean	Visit Mean	Change From Baseline		Treatment Comparison	
				LS Mean (SE)[b]	Median (Min – Max)	LS Mean Difference[b]	P-value[b]
Week 16							
Placebo	167	1.020	1.048	0.012 (0.0350)	0.000 (-1.63 – 2.00)	–	–
APR 20 BID	168	1.129	0.959	-0.156 (0.0349)	-0.125 (-1.75 – 1.25)	-0.168	**0.0008**
APR 30 BID	167	1.083	0.876	-0.205 (0.0350)	-0.125 (-1.63 – 1.75)	-0.217	**<0.0001**

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

[a] Subjects with a baseline value and at least 1 postbaseline value at or before Week 16 are included. A decrease in the score indicates improvement.

[b] Based on ANCOVA for the change from baseline at Week 16, with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate. P values in bold are considered statistically significant.

Note: For subjects who discontinued from the study before Week 16, the last available postbaseline value observed before discontinuation was carried forward to Week 16.

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 20

28.2.4.3.　その他の副次評価項目

28.2.4.3.1.　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（29.1%）及び APR 30 BID 群（24.4%）でプラセボ群（13.1%）より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0002 及び p = 0.0063）、Week 24 でも効果が持続していた。Week 16 に ACR50 及び ACR70 を達成した被験者の割合（それぞれ ACR50 反応率及び ACR70 反応率）がアプレミラスト群でプラセボ群より有意（nominal）に高かったことから（nominal p < 0.05）、アプレミラストにより活動性 PsA の徴候及び症状が軽減することが示された。Week 24 の ACR50 反応率はアプレミラスト群でプラセボ群より数値的にやや高く、ACR70 反応率はプラセボ群とアプレミラスト群で同程度であった。APR 30 BID 群では、複数の ACR コンポーネントスコア（圧痛関節数、腫脹関節数、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による疾患活動性の全般評価）で臨床的に意義のある改善（20%超減少）が認められた（Figure 3 及び Figure 4）。

HAQ-DI スコアは Week 24 でもアプレミラスト群の方がプラセボ群より統計学的に有意に改善していた（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：プラセボ群 0.012、APR 20 BID 群−0.156［p = 0.0014］、APR 30 BID 群−0.207［p < 0.0001］）。変化量（最小二乗平均値）は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID の推定値である−0.13 を超えており、APR 30 BID 群では別の MCID 推定値である−0.30 の 95%信頼区間の上限値に近かった。また、HAQ-DI スコアの MCID（ベースラインから 0.13 又は 0.30 点以上改善）を達成した被験者の割合は、Week 16 及び 24 のいずれも APR 20 BID 群と APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

その他の大部分の副次評価項目でも、活動性 PsA を有する被験者で徴候及び症状の軽減、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が得られた。

Modified PsARC で反応を示した被験者の割合は、Week 16 では APR 20 BID 群（38.9%）及び APR 30 BID 群（45.5%）でプラセボ群（24.4%）より統計学的に有意に高く（それぞれ p = 0.0037 及び p < 0.0001）、アプレミラスト群の効果は Week 24 でも持続していた（プラセボ群 17.0%、APR 20 BID 群 36.6%［nominal p < 0.0001］、APR 30 BID 群 35.2%［nominal p = 0.0001］）。

DAS28（CRP）及び CDAI（複合的、客観的及び主観的な疾患活動性の評価）は、アプレミラスト投与により 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

群よりベースラインから大きく低下し、これに応じて寛解（DAS28［CRP］＜2.6）又は疾患活動性が低い若しくは寛解（CDAI≤10）の割合は、Week 16 及び 24 のいずれも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。このことから、主観的尺度（患者による疾患活動性の全般評価）及び客観的尺度（圧痛関節数、腫脹関節数及び CRP）で評価した疾患活動性が、全般的に改善することが示された（PSA-005 治験総括報告書 Table 43 及び Table 41）。

Week 16 に EULAR の基準で良好又は中等度の反応を示した被験者の割合も APR 20 BID 群（41.1%）及び APR 30 BID 群（44.3%）でプラセボ群（25.0%）より有意（nominal）に高く（それぞれ nominal p = 0.0013 及び nominal p = 0.0001）、Week 24 でも持続していた（プラセボ群 17.0%、APR 20 BID 群 34.9%［nominal p = 0.0001］、APR 30 BID 群 28.4%［nominal p = 0.0110］）。

SF-36v2 の身体機能ドメインスコア及び PCS スコアでは、Week 16 及び 24 ともに統計学的に有意で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 の身体機能ドメインスコアは、APR 20 BID 群（2.39）及び APR 30 BID 群（3.19）でプラセボ群（0.01）より統計学的に有意にベースラインから改善（増加）し（それぞれ p = 0.0043、p = 0.0002）、Week 16 の PCS スコアも同様に APR 20 BID 群（3.15）及び APR 30 BID 群（4.20）でプラセボ群（0.93）より有意（nominal）に改善した（それぞれ nominal p = 0.0034、nominal p < 0.0001）。身体機能ドメインスコアの改善は Week 16 及び 24 いずれも APR 30 BID 群では MCID の推定値である 2.5 を超えており、PCS スコアでも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ともに MCID 推定値である 2.5 を超えていた。身体機能ドメインスコアが 2.5 点以上改善した被験者の割合は Week 16 及び 24 のいずれも APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）に高く、PCS スコアが 2.5 点以上改善した被験者の割合は APR 20 BID 群では Week 16 に、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 のいずれもプラセボ群より有意（nominal）に高かった。

FACIT-Fatigue スコアは、Week 16 では APR 30 BID 群でプラセボ群より有意（nominal）にベースラインから改善（増加）し（nominal p = 0.0045）、Week 24 でも持続していた。APR 20 BID 群では有意な差はなかった。

腱付着部症を合併していた被験者で腱付着部炎を MASES によって評価した結果、APR 30 BID 群では腱付着部炎に対するアプレミラストの治療効果が認められた。MASES は、Week 16 では APR 30 BID 群でプラセボ群より統計学的に有意に大きくベースラインから改善（減少）し、Week 24 では有意（nominal）であった。また、MASES が 20%を超えて改善した被験者の割合及び MASES が 0 点になった被験者の割合は、APR 30 BID 群では Week 16 及び 24 いずれもプラセボ群より有意に高く、APR 20 BID 群ではいずれもプラセボ群と有意な差は認められなかった。

指炎を合併していた被験者では指炎に対するアプレミラストの治療効果が認められた。指炎重症度スコアは、APR 20 BID 群では Week 16 及び 24 に、APR 30 BID 群では Week 16 にプラセボ群より有意（nominal）にベースラインから改善した。

PsA の重要な特徴である乾癬病変はアプレミラスト投与により有意に改善した。乾癬病変の BSA が 3%以上の被験者では、Week 16 及び 24 の PASI-75 反応率でアプレミラストの効果が示され、用量反応性が認められた。PASI-75 反応率は、Week 16 ではプラセボ群 10.8%、APR 20 BID 群 17.3%、APR 30 BID 群 26.6%（nominal p = 0.0044）、Week 24 では APR 20 BID 群（23.1%［nominal p = 0.0392］）及び APR 30 BID 群（25.7%［nominal p = 0.0129］）でプラセボ群（11.8%）より有意（nominal）に高かった。これらはベースラインの PASI スコアが低い集団（中央値は 6 未満）での結果であり、ベースライン時に PASI スコアが低い又は BSA が小さい場合は 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アプレミラストの治療効果を示す意義ある結果であった。

ARC20 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、罹病期間及びベースラインの CRP 等の因子により部分集団解析を行った。いずれの部分集団でも Week 16 及び 24 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。なお、Week 16 及び 24 の APR 30 BID 群で、男性の治療効果が明らかに女性より良好であった。また、北米地域では他の地域と比べると明らかな効果が認められなかったが、これは、北米地域の被験者はより高齢で BMI が高く、CPR 値が低くて PsA の罹病期間が短く、また飲酒量が多くて喫煙率が高いという人口統計学的データ及び疾患特性の差異が要因である可能性が考えられた（PSA-005 治験総括報告書 Figure 9～12）。

Table 7: Week 16 及び 24 の副次評価項目の結果（FAS）

Secondary Endpoints[a]	Placebo N = 176 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 175		APR 30 BID N = 176	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]
1. HAQ-DI change from baseline at Week 16	0.012 (0.0350)	-0.156 (0.0349)	**0.0008**	-0.205 (0.0350)	**<0.0001**
2. Modified ACR20 response at Week 24	23 (13.1)	51 (29.1)	**0.0002**	43 (24.4)	**0.0063**
3. HAQ-DI change from baseline at Week 24	0.012 (0.0370)	-0.156 (0.0368)	**0.0014**	-0.207 (0.0369)	**<0.0001**
4. SF-36v2 physical function change from baseline at Week 16	0.01 (0.588)	2.39 (0.586)	**0.0043**	3.19 (0.590)	**0.0002**
5. Modified PsARC response at Week 16	43 (24.4)	68 (38.9)	**0.0037**	80 (45.5)	**<0.0001**
6. Subject's assessment of pain change from baseline at Week 16	-2.6 (1.81)	-7.7 (1.79)	**0.0485**	-10.5 (1.80)	**0.0022**
7. MASES change from baseline at Week 16 [d]	-0.5 (0.24)	-0.5 (0.24)	0.7969	-1.5 (0.25)	**0.0038**
8. Dactylitis change from baseline at Week 16 [e]	-1.0 (0.25)	-1.9 (0.25)	*0.0112*	-1.7 (0.26)	*0.0476*
9. CDAI change from baseline at Week 16	-1.98 (0.770)	-6.89 (0.763)	*<0.0001*	-7.63 (0.768)	*<0.0001*
10. DAS28(CRP) changes from baseline at Week 16	-0.15 (0.076)	-0.61 (0.076)	*<0.0001*	-0.68 (0.075)	*<0.0001*
11. FACIT-Fatigue change from baseline at Week 16	0.07 (0.631)	1.19 (0.629)	0.2105	2.62 (0.633)	*0.0045*
12. SF-36v2 physical function change from baseline at Week 24	0.16 (0.609)	2.13 (0.605)	*0.0224*	3.88 (0.611)	*<0.0001*
13. Modified PsARC response at Week 24	30 (17.0)	64 (36.6)	*<0.0001*	62 (35.2)	*0.0001*
14. Subject's assessment of pain change from baseline at Week 24	-3.8 (1.83)	-9.4 (1.82)	*0.0319*	-9.6 (1.83)	*0.0271*
15. MASES change from baseline at Week 24[d]	-0.6 (0.25)	-0.9 (0.25)	0.4189	-1.5 (0.26)	*0.0114*
16. Dactylitis change from baseline at Week 24[e]	-1.0 (0.26)	-2.0 (0.26)	*0.0074*	-1.7 (0.27)	0.0911
17. CDAI change from baseline at Week 24	-2.23 (0.807)	-7.30 (0.803)	*<0.0001*	-7.36 (0.810)	*<0.0001*
18. DAS28(CRP) changes from baseline at Week 24	-0.22 (0.084)	-0.69 (0.084)	*<0.0001*	-0.68 (0.084)	*0.0001*
19. FACIT-Fatigue change from baseline at Week 24	0.25 (0.652)	1.37 (0.648)	0.2222	2.58 (0.655)	*0.0120*
20. MASES improvement ≥ 20% at Week 16[d]	53 (46.1)	57 (48.7)	0.6882	70 (63.1)	*0.0104*
21. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 16[e]	54 (60.0)	59 (66.3)	0.3830	52 (61.9)	0.7969
22. Good or moderate EULAR response at Week 16	44 (25.0)	72 (41.1)	*0.0013*	78 (44.3)	*0.0001*
23. MASES improvement ≥ 20% at Week 24[d]	56 (48.7)	64 (54.7)	0.3601	74 (66.7)	*0.0063*
24. Dactylitis improvement ≥ 1 point at Week 24[e]	52 (57.8)	62 (69.7)	0.0983	53 (63.1)	0.4737
25. Good or moderate EULAR response at Week 24	30 (17.0)	61 (34.9)	*0.0001*	50 (28.4)	*0.0110*
26. Modified ACR50 response at Week 16	8 (4.5)	20 (11.4)	*0.0173*	20 (11.4)	*0.0181*
27. Modified ACR70 response at Week 16	2 (1.1)	7 (4.0)	0.0897	7 (4.0)	0.0913
28. Modified ACR50 response at Week 24	11 (6.3)	28 (16.0)	*0.0037*	22 (12.5)	*0.0443*
29. Modified ACR70 response at Week 24	7 (4.0)	7 (4.0)	0.9913	8 (4.5)	0.7919

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 = 176 n (%) or LS mean (SE)	APR 20 BID N = 175		APR 30 BID N = 176	
		n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]	n (%) or LS mean (SE)	P-value[b,c]
30. MASES = 0 at Week 16[d]	22 (19.1)	25 (21.4)	0.6717	41 (36.9)	*0.0028*
31. Dactylitis score = 0 at Week 16[e]	30 (33.3)	38 (42.7)	0.1969	34 (40.5)	0.3289
32. MASES = 0 at Week 24[d]	26 (22.6)	34 (29.1)	0.2619	42 (37.8)	*0.0126*
33. Dactylitis score = 0 at Week 24[e]	32 (35.6)	41 (46.1)	0.1525	34 (40.5)	0.5038

ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% response; ANCOVA = analysis of covariance; APR = apremilast; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CRP = C-reactive protein; DAS28(CRP) = Disease Activity Score (28-joint) 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 the chi-square test. For continuous endpoints, p-value is from an ANCOVA model with treatment group as a factor and the baseline value as a covariate.

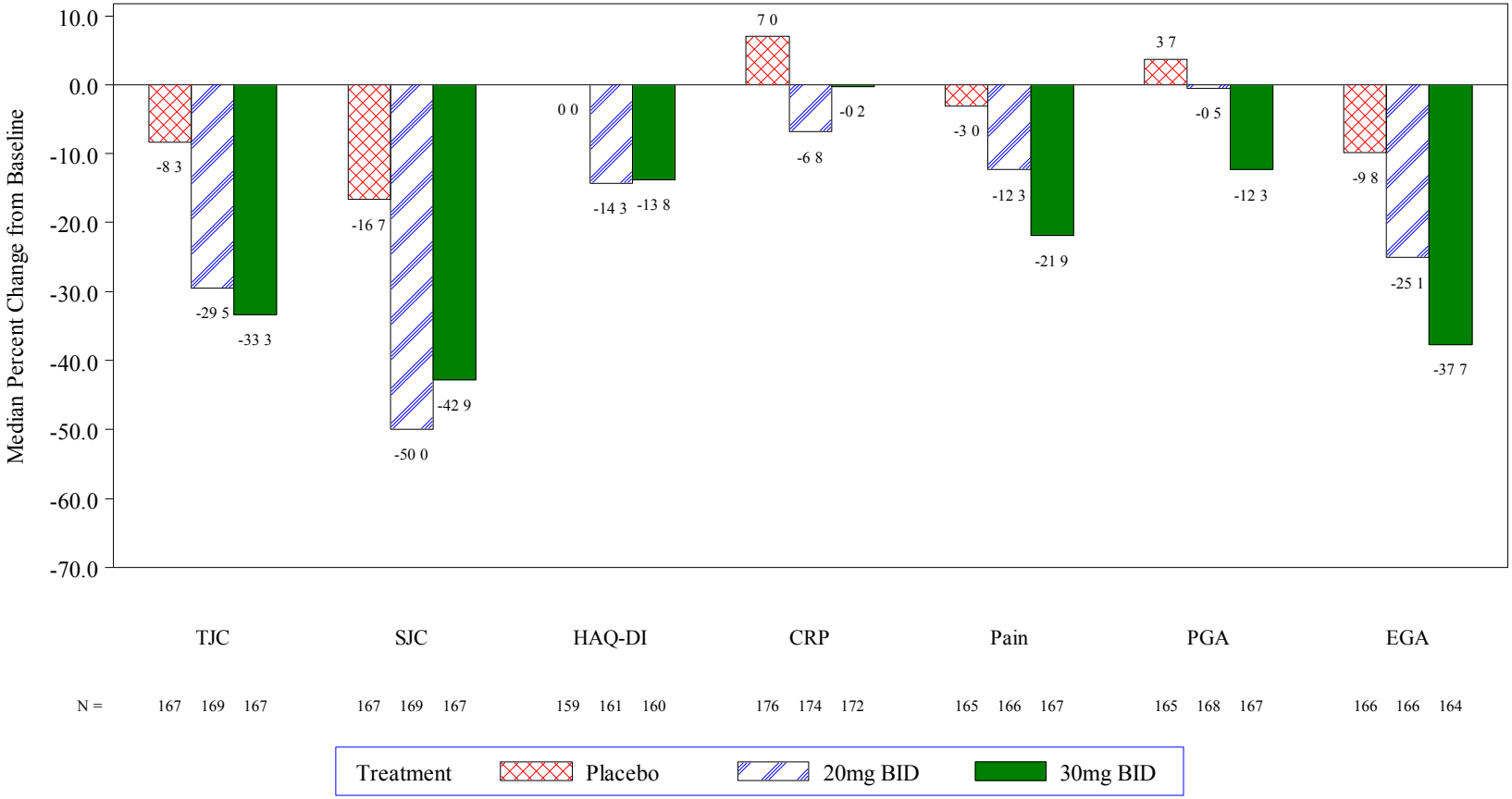
[c] P-values in bold are considered statistically significant. P-values in italics are ≤ 0.050 and considered nominally significant, as hierarchical testing was stopped after secondary endpoint 6 for the APR 20 BID treatment group and after endpoint 7 for the APR 30 BID treatment group (rules described in Section 11.4.2.5).

[d] MASES evaluated only subjects with pre-existing enthesopathy (N = 115, 117, and 111 for placebo, APR 20 BID, and APR 30 BID, respectively).

[e] Dactylitis score evaluated only in subjects in pre-existing dactylitis (N = 90, 89, and 84 for placebo, APR 20 BID, and APR 30 BID, respectively).

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 21

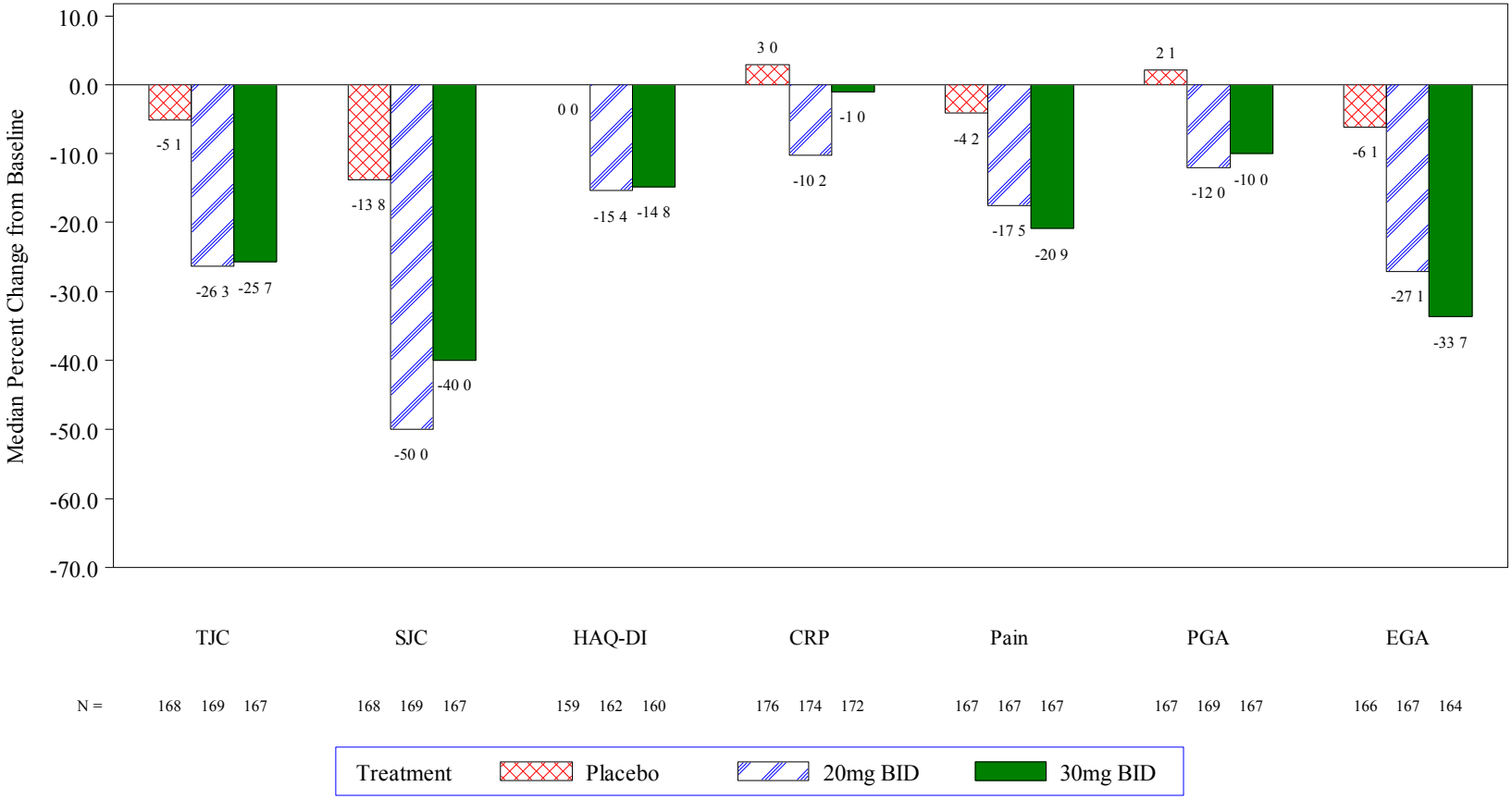
Figure 3:　Week 16 の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化率（中央値）（FAS、LOCF）



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-005 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, Table 14.2.20.1, Table 14.2.21.1, Table 14.2.22.1, Table 14.2.23.1, Table 14.2.24.1.1, Table 14.2.25.1, and Figure 14.2.1.8a.

Figure 4: 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-005 治験総括報告書 Table 14.2.19.1, Table 14.2.20.1, Table 14.2.21.1, Table 14.2.22.1, Table 14.2.23.1, Table 14.2.24.1.1, Table 14.2.25.1, and Figure 14.2.1.8b.

28.2.5.　安全性の結果

28.2.5.1.　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 8（プラセボ対照期間）及び Table 9（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での治験薬の平均投与期間は、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群ではそれぞれ 22.7 週及び 22.1 週であったが、プラセボ群では約半数（58.5%）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（24 週間）でのアプレミラストの平均投与期間は Apremilast Subjects as Treated 集団全体で約 19.1 週であった。

Table 8:　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 = 176	APR 20 BID[b] N = 175	APR 30 BID[b] N = 175
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	17.65 ± 5.217	22.68 ± 4.690	22.11 ± 5.602
Median (min – max)	16.10 (0.4 – 26.7)	24.00 (0.1 – 26.1)	24.00 (0.7 – 27.4)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (3.4)
≥ 4 to < 8 weeks	9 (5.1)	6 (3.4)	6 (3.4)
≥ 8 to < 12 weeks	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
≥ 12 to < 16 weeks	38 (21.6)	4 (2.3)	6 (3.4)
≥ 16 to < 20 weeks	69 (39.2)	3 (1.7)	3 (1.7)
≥ 20 to ≤ 24 weeks	30 (17.0)	101 (57.7)	103 (58.9)
> 24 weeks	23 (13.1)	58 (33.1)	50 (28.6)

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.

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 investigational product (apremilast or placebo).

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 55

Table 9: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Exposure	APR 20 BID[a] N = 226	APR 30 BID[a] N = 226	Total APR[a] N = 452
Duration of exposure (weeks)			
Mean ± SD	19.30 ± 7.525	18.87 ± 7.796	19.08 ± 7.656
Median (min – max)	23.90 (0.1 – 26.1)	23.90 (0.7 – 27.4)	23.90 (0.1 – 27.4)
Duration of exposure category, n (%)			
< 4 weeks	3 (1.3)	8 (3.5)	11 (2.4)
≥ 4 to < 8 weeks	29 (12.8)	28 (12.4)	57 (12.6)
≥ 8 to < 12 weeks	28 (12.4)	28 (12.4)	56 (12.4)
≥ 12 to < 16 weeks	4 (1.8)	6 (2.7)	10 (2.2)
≥ 16 to < 20 weeks	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
≥ 20 to ≤ 24 weeks	101 (44.7)	103 (45.6)	204 (45.1)
>24 weeks	58 (25.7)	50 (22.1)	108 (23.9)

APR = apremilast; BID = twice daily; min – max = minimum to maximum; SD = standard deviation.
[a] Includes subjects who entered early escape from the placebo group at Week 16.
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 investigational product (apremilast).
Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 56

28.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 10（プラセボ対照期間）及び Table 11（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での有害事象の発現割合はプラセボ群 41.5%、APR 20 BID 群 49.7%、APR 30 BID 群 56.6%（以下同順）で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 2.3%、2.3%、3.4%であった。有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度や重篤な事象の発現割合は低く、用量反応性は認められなかった（高度：3.4%、2.3%及び 1.1%、重篤：2.8%、1.7%及び 0.6%）。また、プラセボ対照期間に死亡は認められなかった。アプレミラスト投与期間（24 週間投与）では、有害事象のパターンはプラセボ対照期間で認められた有害事象と一致していた。アプレミラスト投与期間に死亡は認められなかった。

Table 10: 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 = 176 Subj-yrs = 59.5	APR 20 BID[b] N = 175 Subj-yrs = 76.1	APR 30 BID[b] N = 175 Subj-yrs = 74.1	APR Total[b] N = 350 Subj-yrs = 150.2
TEAE	73 (41.5)	87 (49.7)	99 (56.6)	186 (53.1)
Drug-related[c] TEAE	25 (14.2)	40 (22.9)	58 (33.1)	98 (28.0)
Severe TEAE	6 (3.4)	4 (2.3)	2 (1.1)	6 (1.7)
Serious TEAE (SAE)	5 (2.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
Drug-related[c] SAE	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
TEAE leading to drug interruption	8 (4.5)	11 (6.3)	9 (5.1)	20 (5.7)
TEAE leading to drug withdrawal	4 (2.3)	4 (2.3)	6 (3.4)	10 (2.9)
TEAE leading to death	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; SAE = serious adverse event; Subj-yrs = subject-years; 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 entered EE at Week 16.

[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.

Note: A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 57, Table14.3.1.1.1.1.

Table 11: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Apremilast					
	20 mg BID (N = 226, Subj-yrs = 83.6)		30 mg BID (N = 226, Subj-yrs = 81.7)		Total (N = 452, Subj-yrs = 165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	102 (45.1)	183.1	112 (49.6)	226.9	214 (47.3)	203.7
Any drug-related TEAE	48 (21.2)	69.3	65 (28.8)	104.9	113 (25.0)	86.1
Any severe TEAE	6 (2.7)	7.2	4 (1.8)	4.9	10 (2.2)	6.1
Any serious TEAE	4 (1.8)	4.8	2 (0.9)	2.5	6 (1.3)	3.6
Any serious drug-related TEAE	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
Any TEAE leading to drug interruption	12 (5.3)	14.9	10 (4.4)	12.6	22 (4.9)	13.8
Any TEAE leading to drug withdrawal	7 (3.1)	8.4	9 (4.0)	11.0	16 (3.5)	9.7
Any TEAE leading to death	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Note: TEAE = Treatment-emergent adverse event. Includes all apremilast-exposure data, regardless of when the apremilast exposure started (at Week 0 or after early escape at Week 16). A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product 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 category.

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

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

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2

28.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 12（プラセボ対照期間）及び Table 13（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間で発現割合が高かった（いずれかの群で 5%以上）有害事象は、悪心（プラセボ群 2.3%、APR 20 BID 群 9.1%、APR 30 BID 群 16.0%、以下同順）、下痢（1.7%、6.9%、12.0%）及び頭痛（2.3%、3.4%、8.6%）で、これらの事象の発現割合はアプレミラスト群でプラセボ群より高く、用量反応性がみられた。これらの事象は投与開始後 1 週間以内の発現割合が高く、おおむね 15 日以内に消失した。また、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、高度の有害事象はいずれの群でも 1 名のみに発現し、高度の悪心、下痢及び頭痛は発現しなかった。

アプレミラスト投与期間で報告された有害事象もプラセボ対照期間に報告された有害事象と同様であった。

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	73 (41.5)	166.7	87 (49.7)	175.7	99 (56.6)	231.3	186 (53.1)	201.5
感染症および寄生虫症	26 (14.8)	47.2	38 (21.7)	55.7	28 (16.0)	41.2	66 (18.9)	48.5
上気道感染	4 (2.3)	6.8	6 (3.4)	8.0	7 (4.0)	9.7	13 (3.7)	8.8
副鼻腔炎	1 (0.6)	1.7	6 (3.4)	8.0	4 (2.3)	5.4	10 (2.9)	6.7
鼻咽頭炎	3 (1.7)	5.0	3 (1.7)	4.0	3 (1.7)	4.1	6 (1.7)	4.0
気管支炎	2 (1.1)	3.4	3 (1.7)	4.0	2 (1.1)	2.7	5 (1.4)	3.3
尿路感染	1 (0.6)	1.7	2 (1.1)	2.6	2 (1.1)	2.7	4 (1.1)	2.7
気道感染	0	0.0	3 (1.7)	4.0	1 (0.6)	1.4	4 (1.1)	2.7
咽頭炎	1 (0.6)	1.7	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
歯膿瘍	0	0.0	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
インフルエンザ	2 (1.1)	3.4	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
歯感染	1 (0.6)	1.7	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
耳感染	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
下気道感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
鼻炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1.7	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
肛門膿瘍	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
毛包炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
外耳炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
中耳炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
急性腎盂腎炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
外陰腟真菌感染	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ボレリア感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
慢性扁桃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
膀胱炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
感染性腸炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
眼感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
陰部ヘルペス	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
帯状疱疹	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
感染性皮膚潰瘍	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
限局性感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
伝染性軟属腫	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
レンサ球菌性咽頭炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
膿疱性皮疹	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
卵管卵巣炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
扁桃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
ウイルス感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
細菌尿	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性壊疽	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性性器感染	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿管炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1.7	2 (1.1)	2.6	2 (1.1)	2.7	4 (1.1)	2.7
良性新生物	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
前立腺腺腫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
乳頭腫	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
子宮平滑筋腫	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
基底細胞癌	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
メラノサイト性母斑	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
好中球減少症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
リンパ球減少症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血小板減少症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
免疫系障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
季節性アレルギー	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
代謝および栄養障害	3 (1.7)	5.1	8 (4.6)	10.8	3 (1.7)	4.1	11 (3.1)	7.5
食欲減退	0	0.0	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
高脂血症	2 (1.1)	3.4	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
糖尿病	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
高カルシウム血症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
ビタミン B12 欠乏	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
脂質異常症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
痛風	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
高トリグリセリド血症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
高尿酸血症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
低カリウム血症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
高コレステロール血症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	5 (2.8)	8.5	5 (2.9)	6.7	3 (1.7)	4.1	8 (2.3)	5.4
うつ病	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
不眠症	3 (1.7)	5.1	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
錯乱状態	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
抑うつ気分	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
初期不眠症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
失見当識	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	10 (5.7)	17.5	11 (6.3)	15.2	24 (13.7)	36.2	35 (10.0)	25.2
頭痛	4 (2.3)	6.9	6 (3.4)	8.1	15 (8.6)	21.7	21 (6.0)	14.7
浮動性めまい	2 (1.1)	3.4	2 (1.1)	2.7	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
錯感覚	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
感覚鈍麻	1 (0.6)	1.7	2 (1.1)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	1.3
味覚異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頭部不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
嗜眠	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
片頭痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
神経根障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
下肢静止不能症候群	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
振戦	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
坐骨神経痛	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
てんかん	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
高血圧性脳症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
神経圧迫	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
緊張性頭痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
注意力障害	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傾眠	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	2 (1.1)	3.4	2 (1.1)	2.6	3 (1.7)	4.1	5 (1.4)	3.3
眼乾燥	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
緑内障	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
虹彩毛様体炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
眼瞼紅斑	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
視力低下	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
眼刺激	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧性網膜症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1.7	0	0.0	3 (1.7)	4.1	3 (0.9)	2.0
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
耳痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
片耳難聴	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2 (1.1)	3.4	6 (3.4)	8.1	3 (1.7)	4.1	9 (2.6)	6.1
頻脈	0	0.0	3 (1.7)	4.0	1 (0.6)	1.4	4 (1.1)	2.7
動悸	0	0.0	2 (1.1)	2.7	0	0.0	2 (0.6)	1.3
心房細動	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
発作性頻脈	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心室性期外収縮	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
狭心症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
右脚ブロック	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
血管障害	3 (1.7)	5.1	6 (3.4)	8.1	5 (2.9)	6.9	11 (3.1)	7.5
高血圧	1 (0.6)	1.7	4 (2.3)	5.3	4 (2.3)	5.5	8 (2.3)	5.4
起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
高血圧クリーゼ	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
低血圧	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
ほてり	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
静脈瘤破裂	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.3)	6.8	9 (5.1)	12.2	8 (4.6)	10.9	17 (4.9)	11.6
咳嗽	2 (1.1)	3.4	6 (3.4)	8.0	4 (2.3)	5.5	10 (2.9)	6.8
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
呼吸困難	0	0.0	2 (1.1)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	1.3
慢性気管支炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
血管運動性鼻炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
湿性咳嗽	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
慢性閉塞性肺疾患	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
声帯の炎症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
喘鳴	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
喀血	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	13 (7.4)	23.2	35 (20.0)	55.4	52 (29.7)	92.6	87 (24.9)	72.9
悪心	4 (2.3)	6.9	16 (9.1)	22.9	28 (16.0)	43.0	44 (12.6)	32.6
下痢	3 (1.7)	5.1	12 (6.9)	16.8	21 (12.0)	31.5	33 (9.4)	23.9
上腹部痛	0	0.0	3 (1.7)	4.0	5 (2.9)	6.9	8 (2.3)	5.4
消化不良	2 (1.1)	3.4	8 (4.6)	10.9	0	0.0	8 (2.3)	5.4
嘔吐	1 (0.6)	1.7	5 (2.9)	6.7	2 (1.1)	2.7	7 (2.0)	4.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
腹部不快感	0	0.0	2 (1.1)	2.6	3 (1.7)	4.1	5 (1.4)	3.4
胃食道逆流性疾患	0	0.0	2 (1.1)	2.6	3 (1.7)	4.1	5 (1.4)	3.3
腹痛	0	0.0	0	0.0	3 (1.7)	4.1	3 (0.9)	2.0
腹部膨満	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
排便回数増加	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
便秘	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.3	2 (0.6)	1.3
肛門そう痒症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
おくび	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
胃炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
歯周炎	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
大腸炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
十二指腸潰瘍	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
びらん性胃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
口腔浮腫	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
逆流性食道炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
口内乾燥	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
唾液管閉塞	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
胆石症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚および皮下組織障害	13 (7.4)	22.9	5 (2.9)	6.7	7 (4.0)	9.6	12 (3.4)	8.2
乾癬	6 (3.4)	10.2	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
脱毛症	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
そう痒症	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
毛質異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
紅色汗疹	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
発疹	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
顔面感覚鈍麻	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
多汗症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
皮膚病変	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
紅斑性皮疹	2 (1.1)	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	2 (1.1)	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経皮膚炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
寝汗	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
爪破損	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
光線性皮膚症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.8)	8.5	12 (6.9)	16.2	12 (6.9)	16.8	24 (6.9)	16.5
背部痛	0	0.0	2 (1.1)	2.6	3 (1.7)	4.1	5 (1.4)	3.3
四肢痛	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
筋痙縮	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
腱炎	0	0.0	2 (1.1)	2.7	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
関節痛	0	0.0	3 (1.7)	4.0	0	0.0	3 (0.9)	2.0
顎痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
鼡径部痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.3	2 (0.6)	1.3
筋骨格痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.3	2 (0.6)	1.3
骨減少症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頚部痛	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
椎間板突出	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腰部脊柱管狭窄症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
筋肉痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
肋軟骨炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾癬性関節症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
腎結石症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
生殖系および乳房障害	3 (1.7)	5.1	3 (1.7)	4.0	1 (0.6)	1.4	4 (1.1)	2.7
陰嚢痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
月経過多	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
月経困難症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
不正子宮出血	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
骨盤痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
乳房石灰化	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮内膜増殖症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1 (0.6)	1.7	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	3 (1.7)	5.1	6 (3.4)	8.0	6 (3.4)	8.3	12 (3.4)	8.1
疲労	1 (0.6)	1.7	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
無力症	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
発熱	1 (0.6)	1.7	2 (1.1)	2.6	0	0.0	2 (0.6)	1.3
悪寒	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
医療機器接続不具合	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
倦怠感	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
インフルエンザ様疾患	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
潰瘍性出血	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
末梢性浮腫	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	6 (3.4)	10.3	5 (2.9)	6.7	6 (3.4)	8.3	11 (3.1)	7.5
血中トリグリセリド増加	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
血圧上昇	2 (1.1)	3.4	3 (1.7)	4.0	0	0.0	3 (0.9)	2.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	3.4	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心電図 QT 延長	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
体重減少	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中コレステロール増加	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
耐糖能低下	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	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)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	11 (6.3)	19.0	9 (5.1)	12.1	10 (5.7)	14.0	19 (5.4)	13.0
偶発的過量投与	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	3 (1.7)	4.1	4 (1.1)	2.7
肉離れ	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
挫傷	0	0.0	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
四肢損傷	2 (1.1)	3.4	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
上顆炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7

Table 12: 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=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
関節捻挫	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
半月板障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
手骨折	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
裂傷	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
アルコール中毒	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
動物咬傷	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
関節脱臼	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
多発性外傷	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
交通事故	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
子宮損傷	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
節足動物咬傷	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
転倒	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
瘢痕ヘルニア	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋損傷	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋断裂	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
橈骨骨折	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0

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-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.1

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	102 (45.1)	183.1	112 (49.6)	226.9	214 (47.3)	203.7
感染症および寄生虫症	42 (18.6)	55.6	31 (13.7)	41.1	73 (16.2)	48.4
上気道感染	7 (3.1)	8.5	9 (4.0)	11.3	16 (3.5)	9.9
副鼻腔炎	6 (2.7)	7.3	4 (1.8)	4.9	10 (2.2)	6.1
鼻咽頭炎	4 (1.8)	4.8	3 (1.3)	3.7	7 (1.5)	4.3
気管支炎	3 (1.3)	3.6	2 (0.9)	2.5	5 (1.1)	3.0
尿路感染	2 (0.9)	2.4	2 (0.9)	2.5	4 (0.9)	2.4
気道感染	3 (1.3)	3.6	1 (0.4)	1.2	4 (0.9)	2.4
インフルエンザ	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
下気道感染	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
咽頭炎	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
歯膿瘍	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
耳感染	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
歯感染	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
鼻炎	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
肛門膿瘍	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
毛包炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
外耳炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
中耳炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
ボレリア感染	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
慢性扁桃炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
膀胱炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
感染性腸炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼感染	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
陰部ヘルペス	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
帯状疱疹	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
感染性皮膚潰瘍	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
限局性感染	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
伝染性軟属腫	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
膿疱性皮疹	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
直腸膿瘍	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
卵管卵巣炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
扁桃炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
ウイルス感染	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)	2.4	2 (0.9)	2.5	4 (0.9)	2.4
良性新生物	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
前立腺腺腫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
乳頭腫	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
好中球減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
リンパ球減少症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血小板減少症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		Apremilast 30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Apremilast Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
免疫系障害	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
季節性アレルギー	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
代謝および栄養障害	8 (3.5)	9.8	4 (1.8)	4.9	12 (2.7)	7.4
食欲減退	2 (0.9)	2.4	2 (0.9)	2.5	4 (0.9)	2.4
糖尿病	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
高脂血症	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
高カルシウム血症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
脂質異常症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
痛風	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高尿酸血症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
低カリウム血症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
精神障害	6 (2.7)	7.3	3 (1.3)	3.7	9 (2.0)	5.5
うつ病	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
不眠症	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
錯乱状態	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
抑うつ気分	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
初期不眠症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
睡眠障害	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
神経系障害	13 (5.8)	16.3	27 (11.9)	36.6	40 (8.8)	26.1
頭痛	7 (3.1)	8.6	16 (7.1)	20.9	23 (5.1)	14.6
浮動性めまい	3 (1.3)	3.6	1 (0.4)	1.2	4 (0.9)	2.4
感覚鈍麻	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
錯感覚	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
振戦	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
健忘	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
味覚異常	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
頭部不快感	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
嗜眠	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
片頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
神経根障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
てんかん	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
高血圧性脳症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
神経圧迫	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
坐骨神経痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
緊張性頭痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼障害	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
眼乾燥	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
緑内障	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
眼瞼紅斑	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
視力低下	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
耳および迷路障害	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	3.7	3 (0.7)	1.8
回転性めまい	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
耳痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=452, Subj-yrs=165.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
心臓障害	6 (2.7)	7.3	5 (2.2)	6.2	11 (2.4)	6.8
頻脈	3 (1.3)	3.6	1 (0.4)	1.2	4 (0.9)	2.4
動悸	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
心房細動	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
発作性頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
心室性期外収縮	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血管障害	6 (2.7)	7.3	6 (2.7)	7.5	12 (2.7)	7.4
高血圧	4 (1.8)	4.9	4 (1.8)	5.0	8 (1.8)	4.9
潮紅	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
起立性低血圧	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
低血圧	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (4.9)	13.6	8 (3.5)	9.9	19 (4.2)	11.7
咳嗽	6 (2.7)	7.3	4 (1.8)	5.0	10 (2.2)	6.1
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.4	2 (0.4)	1.2
呼吸困難	2 (0.9)	2.4	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
喘鳴	2 (0.9)	2.4	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
慢性気管支炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
血管運動性鼻炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
湿性咳嗽	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
低音性連続性ラ音	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
扁桃障害	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
声帯の炎症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
胃腸障害	44 (19.5)	63.0	56 (24.8)	88.4	100 (22.1)	75.1
悪心	17 (7.5)	22.0	30 (13.3)	41.4	47 (10.4)	31.4
下痢	17 (7.5)	21.6	22 (9.7)	29.6	39 (8.6)	25.5
嘔吐	5 (2.2)	6.1	4 (1.8)	4.9	9 (2.0)	5.5
上腹部痛	3 (1.3)	3.6	5 (2.2)	6.2	8 (1.8)	4.9
消化不良	8 (3.5)	9.9	0 (0.0)	0.0	8 (1.8)	4.9
腹部不快感	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
腹痛	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	3.7	3 (0.7)	1.8
腹部膨満	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
排便回数増加	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
便秘	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
歯周炎	2 (0.9)	2.4	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
肛門そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
おくび	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
胃炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
痔核	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
大腸炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
十二指腸潰瘍	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
びらん性胃炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃食道括約筋機能不全	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
胃酸過多	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
口腔浮腫	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
逆流性食道炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		Apremilast 30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Apremilast Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
肝胆道系障害	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
胆嚢炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
胆石症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
皮膚および皮下組織障害	5 (2.2)	6.1	7 (3.1)	8.7	12 (2.7)	7.4
乾癬	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
脱毛症	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
そう痒症	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
毛質異常	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
紅色汗疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
発疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
多汗症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
顔面感覚鈍麻	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
皮膚病変	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	13 (5.8)	16.0	12 (5.3)	15.1	25 (5.5)	15.6
背部痛	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
関節痛	4 (1.8)	4.8	0 (0.0)	0.0	4 (0.9)	2.4
筋痙縮	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
四肢痛	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
腱炎	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
顎痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
単径部痛	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
筋骨格痛	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
骨減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
椎間板突出	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋肉痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		Apremilast 30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Apremilast Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
頚部痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
腎および尿路障害	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
腎結石症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
生殖系および乳房障害	3 (1.3)	3.6	1 (0.4)	1.2	4 (0.9)	2.4
陰嚢痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
月経困難症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
月経過多	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
不正子宮出血	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
骨盤痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.5)	9.7	7 (3.1)	8.7	15 (3.3)	9.2
疲労	4 (1.8)	4.8	2 (0.9)	2.5	6 (1.3)	3.6
無力症	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
発熱	2 (0.9)	2.4	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
悪寒	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
医療機器接続不具合	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
倦怠感	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
潰瘍性出血	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
臨床検査	6 (2.7)	7.3	7 (3.1)	8.8	13 (2.9)	8.0
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
血圧上昇	3 (1.3)	3.6	0 (0.0)	0.0	3 (0.7)	1.8
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast 20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs	 Total (N=452, Subj-yrs=165.3) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs
体重減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血中コレステロール増加	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
耐糖能低下	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
傷害、中毒および処置合併症	12 (5.3)	14.7	10 (4.4)	12.6	22 (4.9)	13.7
偶発的過量投与	1 (0.4)	1.2	3 (1.3)	3.7	4 (0.9)	2.4
肉離れ	2 (0.9)	2.4	2 (0.9)	2.5	4 (0.9)	2.4
挫傷	2 (0.9)	2.4	1 (0.4)	1.2	3 (0.7)	1.8
半月板障害	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
上顆炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
関節捻挫	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
四肢損傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
アルコール中毒	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
動物咬傷	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
擦過傷	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
手骨折	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 13: 有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
関節脱臼	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
裂傷	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
多発性外傷	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
交通事故	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
子宮損傷	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

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 or after early escape at Week 16). A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product 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-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.2

28.2.5.4. 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 14（プラセボ対照期間）及び Table 15（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での発現割合はプラセボ群 14.2%、APR 20 BID 群 22.9%、APR 30 BID 群 33.1%（以下同順）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は悪心（1.7%、8.0%、12.6%）、下痢（1.1%、5.7%、11.4%）及び頭痛（1.7%、2.3%、5.1%）であった。アプレミラスト投与期間で高かった（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はプラセボ対照期間と同様であった。

Table 14: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	25 (14.2)	46.6	40 (22.9)	64.1	58 (33.1)	105.7	98 (28.0)	83.6
感染症および寄生虫症	3 (1.7)	5.1	7 (4.0)	9.4	4 (2.3)	5.4	11 (3.1)	7.4
気道感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
上気道感染	1 (0.6)	1.7	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
急性腎盂腎炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
気管支炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
帯状疱疹	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
感染性皮膚潰瘍	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
伝染性軟属腫	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
膿疱性皮疹	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
尿路感染	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
鼻咽頭炎	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.6)	1.4	2 (0.6)	1.3
好中球減少症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
リンパ球減少症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血小板減少症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
代謝および栄養障害	0	0.0	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
食欲減退	0	0.0	2 (1.1)	2.6	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
精神障害	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不眠症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 14: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
神経系障害	6 (3.4)	10.4	5 (2.9)	6.7	13 (7.4)	18.6	18 (5.1)	12.5
頭痛	3 (1.7)	5.1	4 (2.3)	5.4	9 (5.1)	12.6	13 (3.7)	8.9
味覚異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
頭部不快感	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
片頭痛	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.3	1 (0.3)	0.7
錯感覚	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
浮動性めまい	2 (1.1)	3.4	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
緊張性頭痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
傾眠	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
眼乾燥	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
虹彩毛様体炎	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
心臓障害	0	0.0	2 (1.1)	2.7	1 (0.6)	1.4	3 (0.9)	2.0
頻脈	0	0.0	2 (1.1)	2.7	0	0.0	2 (0.6)	1.3
発作性頻脈	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血管障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
高血圧	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
胃腸障害	10 (5.7)	17.6	28 (16.0)	42.8	42 (24.0)	71.5	70 (20.0)	56.4
悪心	3 (1.7)	5.1	14 (8.0)	19.9	22 (12.6)	33.0	36 (10.3)	26.3
下痢	2 (1.1)	3.4	10 (5.7)	13.9	20 (11.4)	29.8	30 (8.6)	21.6
上腹部痛	0	0.0	2 (1.1)	2.6	3 (1.7)	4.1	5 (1.4)	3.4

Table 14: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
消化不良	2 (1.1)	3.4	5 (2.9)	6.7	0	0.0	5 (1.4)	3.4
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	3 (1.7)	4.1	3 (0.9)	2.0
排便回数増加	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	1 (0.6)	1.3	2 (1.1)	2.7	3 (0.9)	2.0
嘔吐	1 (0.6)	1.7	3 (1.7)	4.0	0	0.0	3 (0.9)	2.0
腹部膨満	1 (0.6)	1.7	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
腹痛	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
肛門そう痒症	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
おくび	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
歯周炎	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
びらん性胃炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
逆流性食道炎	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
口内乾燥	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4 (2.3)	6.8	1 (0.6)	1.3	3 (1.7)	4.1	4 (1.1)	2.7
乾癬	3 (1.7)	5.1	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
そう痒症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
毛質異常	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
多汗症	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
そう痒性皮疹	2 (1.1)	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
筋肉痛	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1.7	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
月経過多	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7

Table 14: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（プラセボ対照期間：Week 0～24）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Placebo (N=176, Subj-yrs=59.5)		Apremilast					
			20 mg BID (N=175, Subj-yrs=76.1)		30 mg BID (N=175, Subj-yrs=74.1)		Subtotal (N=350, Subj-yrs=150.2)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
勃起不全	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1.7	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
無力症	0	0.0	0	0.0	2 (1.1)	2.7	2 (0.6)	1.3
疲労	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	3 (1.7)	5.1	1 (0.6)	1.3	3 (1.7)	4.1	4 (1.1)	2.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	3.4	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
体重減少	0	0.0	0	0.0	1 (0.6)	1.4	1 (0.3)	0.7
血中コレステロール増加	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	1 (0.3)	0.7
血中トリグリセリド増加	0	0.0	1 (0.6)	1.3	0	0.0	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)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
偶発的過量投与	1 (0.6)	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0

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-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	48 (21.2)	69.3	65 (28.8)	104.9	113 (25.0)	86.1
感染症および寄生虫症	9 (4.0)	10.9	5 (2.2)	6.2	14 (3.1)	8.6
上気道感染	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.4	2 (0.4)	1.2
気道感染	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
副鼻腔炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
気管支炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
帯状疱疹	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
感染性皮膚潰瘍	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
伝染性軟属腫	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
鼻咽頭炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
膿疱性皮疹	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
直腸膿瘍	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
尿路感染	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
好中球減少症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
リンパ球減少症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血小板減少症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
代謝および栄養障害	2 (0.9)	2.4	2 (0.9)	2.5	4 (0.9)	2.4
食欲減退	2 (0.9)	2.4	2 (0.9)	2.5	4 (0.9)	2.4

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
神経系障害	6 (2.7)	7.3	13 (5.8)	16.8	19 (4.2)	11.9
頭痛	5 (2.2)	6.1	9 (4.0)	11.4	14 (3.1)	8.7
味覚異常	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
頭部不快感	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
片頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
錯感覚	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
浮動性めまい	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
緊張性頭痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
眼障害	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
眼乾燥	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
虹彩毛様体炎	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
耳および迷路障害	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
回転性めまい	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
心臓障害	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
頻脈	2 (0.9)	2.4	0 (0.0)	0.0	2 (0.4)	1.2
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
動悸	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
発作性頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
血管障害	1 (0.4)	1.2	3 (1.3)	3.7	4 (0.9)	2.4
高血圧	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
潮紅	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
胃腸障害	33 (14.6)	45.6	46 (20.4)	69.7	79 (17.5)	57.1
悪心	15 (6.6)	19.3	24 (10.6)	32.4	39 (8.6)	25.7
下痢	14 (6.2)	17.7	21 (9.3)	28.1	35 (7.7)	22.8
上腹部痛	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
嘔吐	3 (1.3)	3.6	2 (0.9)	2.5	5 (1.1)	3.1
消化不良	5 (2.2)	6.1	0 (0.0)	0.0	5 (1.1)	3.1
腹部不快感	0 (0.0)	0.0	3 (1.3)	3.7	3 (0.7)	1.8
排便回数増加	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1.2	2 (0.9)	2.5	3 (0.7)	1.8
腹部膨満	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
腹痛	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
肛門そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
おくび	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
びらん性胃炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
歯周炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
逆流性食道炎	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	1.2	3 (1.3)	3.7	4 (0.9)	2.4
毛質異常	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
そう痒症	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
乾癬	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
多汗症	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
筋肉痛	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 15: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
月経過多	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1.2	3 (1.3)	3.7	4 (0.9)	2.4
無力症	0 (0.0)	0.0	2 (0.9)	2.5	2 (0.4)	1.2
疲労	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
臨床検査	2 (0.9)	2.4	3 (1.3)	3.7	5 (1.1)	3.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
体重減少	0 (0.0)	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血中コレステロール増加	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.2)	0.6

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 or after early escape at Week 16). 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-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2

28.2.5.5. 死亡

24 週カットオフまでに死亡は認められなかった。

28.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 16（プラセボ対照期間）及び Table 17（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間の発現割合はプラセボ群（2.8%）で APR 20 BID 群（1.7%）及び APR 30 BID 群（0.6%）よりわずかに高かった。用量反応性は認められなかった。複数名に発現した重篤な有害事象はなかった。アプレミラスト投与期間（24 週間）での発現割合は APR 20 BID 群で 1.8%、APR 30 BID 群で 0.9%であった。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

Table 16: 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 = 176	APR 20 BID[c] N = 175	APR 30 BID[c] N = 175	APR Total[c] N = 350
Any SAE	5 (2.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
慢性扁桃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
乳頭腫	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
錯乱状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
てんかん	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
関節痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
多発性外傷	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
交通事故	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
糖尿病性壊疽	1 (0.6)	0	0	0
喀血	1 (0.6)	0	0	0
乾癬性関節症	1 (0.6)	0	0	0
子宮内膜増殖症	1 (0.6)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.6)	0	0	0

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

[a] Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 14.0, and are listed in decreasing order of frequency based on the APR total column. A subject with multiple occurrences of an SAE was 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 entered EE at Week 16.

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

Source：PSA-005 治験総括報告書 Table 69

Table 17: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs
Any TEAE	4 (1.8)	4.8	2 (0.9)	2.5	6 (1.3)	3.6
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1.2	1 (0.4)	1.2	2 (0.4)	1.2
急性腎盂腎炎	0	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
慢性扁桃炎	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
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)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
乳頭腫	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
精神障害	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
錯乱状態	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
神経系障害	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
てんかん	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
坐骨神経痛	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
肝胆道系障害	0	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
胆嚢炎	0	0.0	1 (0.4)	1.2	1 (0.2)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
関節痛	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
背部痛	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
臨床検査	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6

Table 17: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～24）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	Apremilast					
	20 mg BID (N=226, Subj-yrs=83.6)		30 mg BID (N=226, Subj-yrs=81.7)		Total (N=452, Subj-yrs=165.3)	
	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 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
多発性外傷	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6
交通事故	1 (0.4)	1.2	0	0.0	1 (0.2)	0.6

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 or after early escape at Week 16). A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product 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-005 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1.2

28.2.5.7.　治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ群、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群で同程度であり（プラセボ群 2.3%［4/176 名］、APR 20 BID 群 2.3%［4/175 名］、APR 30 BID 群 3.4%［6/175 名］、以下同順）、APR 20 BID 群又は APR 30 BID 群で 2 名以上に発現したのは頭痛（0%、0.6%［1/175 名］、1.7%［3/175 名］）、下痢（0%、1.1%［2/175 名］、1.1%［2/175 名］）及び悪心（0%、1.1%［2/175 名］、1.1%［2/175 名］）であった。

アプレミラスト投与期間でも、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ対照期間と同様の傾向が認められた。

28.2.5.8.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（作用機序、考えられるクラスエフェクト、PsA の既知の合併症及びその他の要因に基づく）は、感染関連事象（結核を含む）、主要な心血管イベント（MACE）、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為、胃腸関連事象、血管炎とした。
重篤な感染関連事象は、プラセボ対照期間では 3 名（プラセボ群、APR 20 BID 群、APR 30 BID 群で各 1 名）に発現した。本試験では登録時に潜在性結核の検査を実施しなかったが、結核関連の既往歴があって試験期間中に結核が新たに発現又は再発した被験者はいなかった。
プラセボ対照期間では MACE、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為、血管炎は発現しなかった。
胃腸関連事象については、2.7.6.28.2.5.3 項及び 2.7.6.28.2.5.4 項に記載した。

28.2.5.9.　臨床検査

プラセボ対照期間では、血液学的及び血液生化学検査の推移はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。顕著な異常値が認められた被験者は少なく、いずれも一過性の変動であり、すべての投与群で認められた。血液学的及び血液生化学的検査で治験薬の投与と関連すると考えられる臨床的に意義のある変動は認められなかった。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。アプレミラスト投与期間での臨床検査値でもプラセボ対照期間と同様の傾向であった。

28.2.5.10. バイタルサイン

収縮期血圧又は拡張期血圧に顕著な異常が認められた被験者の割合は、プラセボ対照期間では APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群でプラセボ群より高く、最も発現割合が高かった顕著な異常は収縮期血圧の軽度の上昇（10 mmHg 超 15 mmHg 未満）及び拡張期血圧の軽度の上昇（5 mmHg 超 10 mmHg 未満）であった。アプレミラスト投与期間でもプラセボ対照期間と同様の傾向であった。

体重は、平均値がプラセボ群ではプラセボ対照期間の終了時にベースラインから増加し（+0.21 kg）、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群では減少した（それぞれ−0.55 kg 及び−1.11 kg）。多くの被験者ではベースライン値の±5%以内に維持されていた。体重がベースライン値の 10%超減少した被験者は少なく（APR 20 BID 群 4 名及び APR 30 BID 群 2 名）、20%超減少した被験者は認められなかった。アプレミラスト投与期間でもプラセボ対照期間と同様の傾向であった。

28.2.5.11. 心電図

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

28.3. 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、DMARD による治療歴がない活動性 PsA 患者に有効な治療法で、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。アプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与のいずれのレジメンでも活動性 PsA の徴候及び症状はプラセボより統計学的に有意に改善し、身体機能では統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が認められた。主要評価項目である ACR20 反応率ではアプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与のいずれも同様の効果が認められたが、他の評価項目では一貫して 30 mg の 1 日 2 回投与の方が 20 mg の 1 日 2 回投与より効果が認められた。

本試験は継続中であるが、24 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のもであり、アプレミラストの忍容性はおおむね良好であった。

プラセボ対照期間での臨床効果はおおむね 30 mg の 1 日 2 回投与の方がプラセボより一貫して大きく、かつ安全性及び忍容性プロファイルは 20 mg の 1 日 2 回投与と同様であり、ベネフィット・リスクのプロファイルは 30 mg の 1 日 2 回投与で 20 mg の 1 日 2 回投与より良好であった。

29. 第 2 相試験【CC-10004-PSOR-001】（外国）【添付資料番号：5.3.5.2.1】（参考資料）

29.1. 試験の概要

重症の局面型乾癬患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-PSOR-001】の概要

治験の標題： Open-label, single-arm pilot study to evaluate the pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of CC-10004 in subjects with severe plaque type psoriasis	
治験実施施設（実施国）： 3 施設（米国）	
治験期間： 開始日：2005 年 1 月 11 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2005 年 10 月 17 日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 ・ 重症の局面型乾癬患者にアプレミラスト 20 mg を 1 日 1 回（起床後の絶食下）、29 日間経口投与したときの薬力学的効果を、上皮の厚さの減少によって評価する。 【副次目的】 ・ 重症の局面型乾癬患者にアプレミラストを経口投与したときの治療期及び追跡調査期での安全性を評価する。 ・ 重症の局面型乾癬患者にアプレミラストを 29 日間経口投与したときの有効性を探索的に評価する。 ・ 乾癬性関節炎を有する患者集団にアプレミラストを 29 日間経口投与したときの有効性を探索的に評価する。 ・ アプレミラストの薬力学的効果を、ex vivo での全血のリポ多糖（LPS）刺激による腫瘍壊死因子（TNF）-α アッセイによって評価する。 ・ 皮膚生検でのアプレミラストの薬力学的効果を、免疫化学法及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）で確認した炎症マーカーによって評価する。 ・ T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞のサブセットに対するアプレミラストの薬力学的効果を、フローサイトメトリーによって探索的に評価する。 ・ 重症の局面型乾癬患者で、定常状態でのアプレミラストの薬物動態を示し、アプレミラストと薬力学的活性の間の薬物動態／薬力学関係を探索的に評価する。	
治験方法： 本試験は、多施設共同、非盲検、単群の試験で、重症の局面型乾癬を有し光線療法／全身療法の治療適応がある患者を対象とした。アプレミラスト 20 mg を 1 日 1 回、起床後の絶食下で 29 日間経口投与した。 治験薬投与開始 4～28 日前にスクリーニングを実施し、組入れ基準に合致した被験者は 29 日間の治療期を開始した。その後、安全性及び有効性（薬力学的及び臨床的）を評価するため、Day 8、15、22 及び 29 に来院した。また、一部の被験者では定常状態でのアプレミラスト濃度を測定するため、Day 29 の投与 0、0.5、1、2、3、4、8、12、16 及び 24（Day 30）時間後に採血した。入院できない施設では、Day 29 の投与 0、0.5、1、2、3、4、8 及び 24（Day 30）時間後に採血した。治験薬投与終了後の乾癬の再発及び急性増悪の頻度、並びに全般的安全性を確認するため、最終投与の 2 及び 4 週後に 2 回来院し、追跡調査を実施した。	

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 21 名（評価可能被験者数として 17 名）
登録時：19 名
解析時：19 名

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時、18 歳以上 65 歳以下の者。
3. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
4. 6 ヵ月以上、重症の局面型乾癬に罹患しており、かつ乾癬病変の体表面積（BSA）が 15%以上の者。
5. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000 /mm^3 かつ < 20,000 /mm^3
   b. 血小板数 ≥ 100,000 /μL
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL
   d. 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
   e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）≤ 1.5 × 正常値上限
6. 直径 2.5 cm 以上の局面型乾癬を 1 つ以上有する者（皮膚生検のため）。
7. 光線療法又は全身療法が適応となる者。全身療法歴の有無にかかわらず、乾癬のコントロールのために全身療法（例：紫外線 A 波［UVA］、紫外線 B 波［UVB］、ソラレン-長波長紫外線療法［PUVA］、シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス及びアザチオプリンによる治療）が必要であると治験担当医師が判断した場合とする。
8. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時（Visit 1）の尿による妊娠検査の結果が陰性である者。性的に活動的である妊娠可能な女性の場合、試験期間中は次の適切な避妊法のうち 2 つを使用することに同意した者：卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きバリア避妊法又はパートナーの精管切除術。妊娠可能な女性の場合、4 週ごとに妊娠検査を行うことに同意した者。
9. 男性（精管切除術を行った者も含む）の場合、妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う際には、治療期間中及び最終投与後 4 週間はバリア避妊法（ラテックス製のコンドーム）を使用することに同意した者。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 同意書に署名できないほどの重篤な疾患、臨床検査値異常又は精神疾患を有する者。
2. 妊娠中又は授乳中の者。
3. 許容できないリスクに曝されるか試験データの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。
4. 乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬に罹患している者。
5. チトクローム P450（CYP）3A4 又は CYP2A6 で代謝される薬剤を投与する必要がある者、若しくはこれらの薬剤を治験薬投与開始前 14 日以内に投与された者。
6. 治験薬投与開始前 14 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はグレープフルーツ含有製品を摂取した者。
7. 治験薬投与開始前 14 日以内に局所療法（ステロイドの局所投与、ビタミン A 又は D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus 又は anthralin）を受けた者。ただし、医薬品以外の皮膚軟化剤及びコールタールシャンプーは使用可とする。
8. 治験薬投与開始前 28 日以内に乾癬治療のために全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、

メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン）を受けた者。
9. 治験薬投与開始前 28 日以内に光線療法（UVA、UVB、PUVA）を受けた者。
10. 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内にアダリムマブ又はインフリキシマブを投与された者。
11. 治験薬投与開始前 56 日以内にエタネルセプトを投与された者。
12. 治験薬投与開始前 56 日以内に efalizumab を投与された者。
13. 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に alefacept を投与された者。
14. 他の治験薬を治験薬投与開始前 30 日以内又は当該薬剤の半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に投与された者。
15. 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、免疫機能不全又はその他の重大な疾患の既往がある者。
16. 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。
17. スクリーニング時の臨床検査でヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎又は C 型肝炎が陽性の者。
18. 過去 3 年以内に活動性結核の既往を有する者。
19. スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に胸部 X 線検査で臨床的に重大な異常が認められた者。
20. ツベルクリン反応検査陽性の既往がある者、又はスクリーニング時のツベルクリン反応検査が陽性の者。
21. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する者（皮膚の基底細胞癌又は 3 つ未満の扁平上皮癌を除く）。
22. スクリーニング時に、乾癬に対する治験薬の効果の評価を妨げるような皮膚状態（乾癬を除く）を有する者。

投与期間：

29 日間

評価項目：

1. 薬力学

・ 皮膚生検
  – 免疫組織化学法：上皮の厚さ、上皮及び真皮中の cluster of differentiation antigen（CD）83、CD11c 及び全 T 細胞の数（定量）、ケラチン 16（K16）（定性）、intercellular adhesion molecule-1（ICAM-1）、ヒト白血球型抗原-DR（HLA-DR）、フィラグリン
  – RT-PCR による乾癬関連の炎症マーカーの確認：TNF-α、encoding p40 subunit of human IL12、interleukin（IL）-10、interferon gamma、interferon gamma-inducible protein-10、IL-2、IL-8、inducible nitric oxide synthase（iNOS）、encoding p19 subunit of human IL23、K16、CD83、heparin affin regulatory peptide
・ 血液
  – Ex vivo で全血を LPS 刺激したときの TNF-α 濃度
  – フローサイトメトリーによる、メモリーCD4 陽性 T 細胞の phenotype（CD4+/45RO+）、メモリーCD8 陽性 T 細胞の phenotype（CD8+/45RO+）、ヒト B リンパ球 CD19（CD19+）及び NK 細胞の phenotype（CD16/56+）の分析

2. 有効性

・ Psoriasis Area and Severity Index（PASI）
・ 医師による静的全般評価（sPGA）
・ 乾癬病変の BSA

3. 薬物動態

・ 定常状態での血漿中濃度から推定した薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、時間 0 から投与後 24 時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{24}）、みかけの消失速度定数、経口クリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（Vz/F）及び消失半減期（$t_{1/2,z}$）

4.　安全性
・　有害事象
・　臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査［白血球絶対数、フィブリノゲン、赤血球沈降速度、C-反応性タンパク及び抗核抗体を含む］）
・　身体所見
・　バイタルサイン
・　12 誘導心電図検査
・　T リンパ球総数（CD3+）、ヘルパーT リンパ球 CD4（CD4+）、サプレッサーT リンパ球 CD8（CD8+）
・　胸部 X 線検査
・　ツベルクリン反応検査
・　追跡調査期の乾癬の再発又は急性増悪の評価

5.　探索的項目
・　病変の撮影
・　乾癬性関節炎を有する被験者での modified American College of Rheumatology（ACR）スコアのベースラインから 20%以上の減少（ACR20）

統計手法：

1.　解析対象集団

安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

Modified intent-to-treat（MITT）集団は以下の基準をすべて満たす被験者と定義し、主要解析に用いた。

・　重症の局面型乾癬を 6 ヵ月以上罹患しており、BSA が 15%以上で直径 2.5 cm 以上の局面型乾癬を 1 つ以上有し（皮膚生検のため）、光線療法／全身療法の治療適応がある被験者。
・　治験薬を 1 回以上投与された被験者。
・　ベースライン及び Day 29 に上皮の厚さを測定するための評価可能な皮膚生検を有する被験者。

Intent-to-treat（ITT）集団は本試験に登録されたすべての被験者と定義し、副次評価項目の解析に用いた。

2.　被験者数設定根拠

帰無仮説「上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少する被験者の割合の真の値は 20%以下」と対立仮説「上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少する被験者の割合の真の値は 50%以上」を検定するため、1 段階デザイン（exact single-stage design）に基づき、評価可能被験者として 17 名を目標被験者数とした。帰無仮説が真である場合に帰無仮説を棄却する確率が 0.05 未満、対立仮説が真である場合に対立仮説を棄却する確率が 0.20 未満となるように被験者数及び対応する条件を決定した。評価可能被験者 17 名のうち 7 名以上で反応が得られれば、アプレミラストの試験を更に実施するための強いエビデンスになると考えた。脱落率を 20%と仮定すると 17 名が評価可能となるために必要な被験者は 21 名で、この場合に有害事象が少なくとも 1 名に発現する確率は、真の発現割合が 5%以上の有害事象では 0.66 以上、10%以上では 0.89 となった。なお、この仮説検定モデルは主に適切な被験者数を推定するために用いた。最終的には、上皮の厚さが 20%以上減少した被験者の割合及びその信頼区間を、その他の有効性評価項目の結果及び安全性プロファイルとともに評価した。

3.　評価項目

【主要評価項目】
・　最終来院日/Day 29 の上皮の厚さのベースラインからの 20%減少

【副次評価項目】
・　最終来院日/Day 29 の PASI のベースラインからの変化量
・　最終来院日/Day 29 の sPGA
・　安全性（有害事象の種類、発現割合、重症度及びアプレミラストとの関連性）。身体所見、臨床

検査値異常、心電図の変化を治験担当医師が医学的に重要と判断した場合は有害事象とした。
- アプレミラストの全身曝露（AUC 及び C_{max}）
- 薬力学的評価（皮膚生検及び血液）
  - Ex vivo で全血を LPS 刺激したときの TNF-α 濃度
  - 皮膚生検での測定及び RT-PCR による乾癬関連の炎症マーカーの確認
  - フローサイトメトリーによるリンパ球サブタイプの分析

【探索的評価項目】
- 最終来院日/Day 29 の画像による評価
- 乾癬性関節炎を有する被験者での最終来院日/Day 29 の ACR20

4. 解析方法

【主要評価項目】
上皮の厚さの減少は、Visit 6/Day 29 に上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少した被験者の割合で評価した。上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少した被験者数及びその割合、並びに Fisher の直接確率検定により算出した 95%信頼区間を評価時点ごとに示した。また、上皮の厚さのベースラインからの変化率の要約統計量を評価時点ごとに示し、対応のある t 検定（両側）により p 値を算出した。

【薬力学的評価項目】
皮膚生検及び血液検体を用いた薬力学的評価項目は要約統計量を示した。TNF-α 濃度は TNF-α 産生の抑制率を算出した。

【有効性の評価項目】
有効性の評価項目である PASI 及び sPGA の要約統計量を評価時点ごとに示した。PASI スコアがベースラインから 50%及び 75%以上減少した（それぞれ PASI-50 及び PASI-75）被験者数及びその割合、並びに 95%信頼区間を評価時点ごとに示した。sPGA のスコア別のシフトテーブルを評価時点ごとに示した。また、BSA の重症度別（軽症［0%以上 10%未満］、中等症［10%以上 15%未満］及び重症［15%以上］）のシフトテーブルを示した。

【薬物動態及び薬物動態／薬力学関係】
薬物動態パラメータは WinNonlin® software を用いてノンコンパートメント法により推定した。
アプレミラストの曝露と ex vivo での全血のリポ多糖刺激による TNF-α 産生の抑制率との間の薬物動態／薬力学関係を図（Day 29 の投与 2 時間後の TNF-α 濃度及び TNF-α 産生の抑制率とアプレミラストの C_{max} 及び AUC_{24} の散布図）を用いて探索した。

【安全性】
有害事象は MedDRA Version 5.1 を用いてコーディングした。有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、追跡調査期での乾癬の再発及び急性増悪を一覧表及び要約表で示した。全有害事象を発現割合、重症度（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI CTCAE］Version 3.0）及び治験薬との関連性別に集計した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を一覧表で示した。

治験総括報告書作成日：
2006 年 8 月 10 日

29.2. 試験成績の詳細

29.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与された被験者は 19 名で、そのうち 2 名（10.5%）が治療期を中止し、中止理由は 1 名が同意撤回、他の 1 名が被験者の自己都合であった。18 名が追跡調査期に移行し、そのうち 1 名は重篤な有害事象（複数の刺創）のため追跡調査期を中止した。

Table 2: 被験者の内訳及び解析対象集団

Disposition/Reason	CC-10004 20 mg QD
Treatment phase	
Analysis populations	
Safety[a]	19 (100%)
Intent-to-treat (ITT)[b]	19 (100%)
Modified intent-to-treat (MITT)[c]	15 (78.9%)
Completed treatment phase	17 (89.5%)
Did not complete treatment phase	2 (10.5%)
Primary reason for discontinuation	
Subject withdrew consent	1 (5.3%)
Other[d]	1 (5.3%)
Follow-up phase	
Entered follow-up phase	18 (100%)
Completed follow-up phase	17 (94.4%)
Did not complete follow-up phase	1 (5.6%)
Primary reason for discontinuation	
Other[e]	1 (5.6%)

BSA = body surface area; QD = once daily; SAE = serious adverse event.
Percentages based on ITT population.
[a] Safety population = all subjects who took at least 1 dose of study medication.
[b] ITT population = all subjects who were enrolled in the study.
[c] MITT population = subjects who (1) had a history of severe plaque-type psoriasis for at least 6 months with at least 15% affected total BSA, had a psoriatic plaque ≥ 2.5 cm in diameter (for biopsy), and was a candidate for photo/systemic therapy; (2) took at least 1 dose of study medication; and (3) had evaluable biopsies for measuring epidermal thickness at baseline and Day 29.
[d] Other = Subject 0020020 had an unscheduled vacation.
[e] Other = Subject 0020022 was hospitalization for multiple stab wounds (SAE).
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 2

29.2.2. 解析対象集団

本試験の解析対象集団を Table 2 に示す。主要解析（上皮の厚さの減少）は MITT 集団（15 名）、その他の薬力学的解析は安全性解析対象集団（19 名）、予備的な有効性解析は ITT 集団（19 名）を対象とした。

29.2.3. 被験者背景

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性を Table 3 に、疾患特性を Table 4 に示す。被験者の多くは男性（84.2%）で、白人（63.2%）、年齢は 22.0～59.0 歳（平均 40.8 歳）であった。乾癬の罹病期間は 18.5 年（平均値）、PASI スコアは 18.6 点、BSA（治験担当医師による評価）は 30.5%で、乾癬性関節炎の既往歴があったのは 2 名（10.5%）であった。また、sPGA スコアは被験者の多くで 3 点であった。

Table 3: ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	**CC-10004 20 mg QD (N=19)**
Age (years)	
Mean ± SD	40.8 ± 10.94
Range	22.0 – 59.0
Sex	
Male	16 (84.2%)
Female	3 (15.8%)
Race	
White	12 (63.2%)
Black	1 (5.3%)
Hispanic	4 (21.1%)
Asian/Pacific Islander	1 (5.3%)
Other	1 (5.3%)
Height (inches)	
Mean ± SD	68.4 ± 3.93
Range	60.0 – 74.0
Weight (pounds)	
Mean ± SD	202.2 ± 50.77
Range	99.0 – 290.0

QD = once daily; SD = standard deviation.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 4

Table 4:　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Parameter	CC-10004 20 mg QD (N=19)
PASI score	
Mean ± SD	18.6 ± 6.23
Range	10.0 – 31.2
Physician's assessment of psoriasis BSA	
Mean ± SD	30.5 ± 14.23
Range	15.0 – 62.5
Psoriasis history (years)	
Mean ± SD	18.5 ± 8.55
Range	9.0 – 37.0
Psoriatic arthritis history	
Yes	2 (10.5%)
No	17 (89.5%)
sPGA scores	
0	0
1	0
2	2 (10.5%)
3	12 (63.2%)
4	5 (26.3%)
5	0
Photography Average Overall Lesions Scale[a]	
0	0
1	0
2	1 (5.3%)
3	5 (26.3%)
4	1 (5.3%)
5	0

BSA = body surface area; QD = once daily; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment; SD = standard deviation.
[a] Participation in the photography assessment was voluntary, and only 7 subjects enrolled in this study elected to participate.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 5

29.2.4.　薬力学及び予備的有効性の結果

29.2.4.1.　主要評価項目（上皮の厚さの減少）

MITT 集団で上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少した被験者数及び割合を Table 5 に示す。評価可能な皮膚生検が得られた 15 名のうち 8 名（53.3%、95%信頼区間：26.6～78.7）で、Day 29 に上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少し、事前に規定した薬力学反応の定義を満たした。

Table 5:　上皮の厚さがベースラインから 20%以上減少した被験者数及び割合（MITT 集団）

Visit	CC-10004 20 mg QD (N=15)		
	n	Percentage	95% Confidence Interval[a]
Day 15	10	66.7%	[38.4, 88.2]
Day 29	8	53.3%	[26.6, 78.7]

MITT = modified intent to treat; QD = once daily.
[a] Confidence interval calculated using Fisher's exact test.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 7

MITT 集団での乾癬病変の上皮の厚さのベースラインからの変化率を Table 6 に示す。Day 29 の上皮の厚さのベースラインからの減少率（平均値）は、20.5%（p = 0.015）であった。

Table 6: 乾癬病変の上皮の厚さのベースラインからの変化率（MITT 集団）

Visit	CC-10004 20 mg QD (N=15)		
	Epidermal Thickness (µm)	Percent Change from Baseline	P-value[a]
Baseline			
Mean ± SD	275.1 ± 78.52		
Range	196.0 – 483.0		
Day 15			
Mean ± SD	206.7 ± 69.25	−23.2 ± 27.84	0.006
Range	86.0 – 339.0	−58.0 – 54.1	
Day 29			
Mean ± SD	209.0 ± 62.24	−20.5 ± 28.65	0.015
Range	91.0 – 310.0	−59.0 – 40.9	

MITT = modified intent to treat; QD = once daily; SD = standard deviation.
[a] P-value calculated using 2-sided paired t-test.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 8

29.2.4.2. 副次評価項目

29.2.4.2.1. その他の薬力学的評価項目

MITT 集団での Day 29 の上皮及び真皮中の T 細胞数のベースラインからの変化率を Table 7 に示す。Day 29 の上皮及び真皮中の全 T 細胞数のベースラインからの減少率（平均値）は、それぞれ 18.6%及び 23.4%で、上皮及び真皮中の CD83 及び CD11c 細胞も同様にベースラインから減少したが、ほとんどのパラメータで統計学的に有意な変化ではなかった。

Table 7:　Day 29 の上皮及び真皮中の T 細胞数のベースラインからの変化率（MITT 集団）

Parameter	CC-10004 20 mg QD (N=15)			
	Baseline	Day 29	% Change from Baseline	P-value[a]
Epidermal quantitative total T cells				
Mean ± SD	55.4 ± 22.05	43.0 ± 32.31	−18.6 ± 80.52	0.386
Range	20.0 – 86.0	0 – 112.0	−100.0 – 235.7	
Dermal quantitative total T cells				
Mean ± SD	133.5 ± 62.65	99.4 ± 59.19	−23.4 ± 37.86	0.031
Range	42.0 – 271.0	3.0 – 207.0	−96.7 – 30.2	
Epidermal CD11c cells				
Mean ± SD	70.7 ± 30.71	48.3 ± 43.37	−22.6 ± 81.89	0.303
Range	21.0 – 142.0	6.0 – 170.0	−92.6 – 247.6	
Dermal CD11c cells				
Mean ± SD	133.3 ± 35.82	103.7 ± 39.00	−19.8 ± 30.49	0.025
Range	70.0 – 182.0	50.0 – 177.0	−59.0 – 65.7	
Epidermal CD83 cells				
Mean ± SD	7.4 ± 6.66	4.3 ± 4.85	−24.9 ± 76.20	0.226
Range	2.0 – 22.0	0.0 – 18.0	−100.0 – 133.3	
Dermal CD83 cells				
Mean ± SD	7.9 ± 3.56	6.3 ± 5.71	−13.6 ± 62.63	0.415
Range	2.0 – 13.0	0.0 – 19.0	−100.0 – 111.1	

QD = once daily; SD = standard deviation.
Subjects with both a baseline and postbaseline assessment were used in the calculation of percent change from baseline.
[a] P-value calculated using 2-sided paired t-test.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 9

MITT の 15 名全員でベースラインの乾癬病変の皮膚生検で炎症マーカー（K16［定性］、ICAM-1、HLA-DR 及びフィラグリン）が陽性で、数名では Day 29 に消失していた。消失した炎症マーカーは、ICAM-1 及びフィラグリンが各 3 名、HLA-DR が 2 名、K16（定性）が 1 名であった。

ほとんどの乾癬関連の炎症マーカー（iNOS 及び K16+等）の mRNA 発現量（平均値）は、Day 29 でベースラインに比べて減少した（iNOS では $p < 0.0001$）。

Ex vivo での全血の LPS 刺激による TNF-α 産生量（平均値）はアプレミラスト初回投与の 2 時間後で投与前より減少しており（$p = 0.002$）、アプレミラストにより TNF-α 産生が統計学的に有意に抑制されることが示された。Day 29 の投与 2 時間後でも投与前より減少したが、統計学的に有意ではなかった。この理由として、Day 29 では投与前から既に TNF-α 産生が抑制されていたためである可能性が高いと考えられた。

T 細胞サブタイプ（CD19+、CD3+、CD4+、CD8+及び RO±/RA±）のベースラインからの変化率（平均値）は小さく、一貫した経時的傾向はみられなかった。ただし、15 名中 12 名では CD16/56+が Day 29 でベースラインより減少した。

29.2.4.2.2.　有効性の評価項目

PASI では、ITT の 19 名のうち 14 名（73.7%）で乾癬症状が Day 29 でベースラインより改善し、Day 29 のデータがある 17 名のうち 3 名（17.6%）は PASI-50 を達成した。

sPGA は、Day 29 の評価がある 17 名のうち 9 名（52.9%）で Day 29 の sPGA スコアがベースラインより 1 点以上改善した。

乾癬病変の BSA は、Day 29 の評価がある 17 名のうち 10 名（58.8%）で Day 29 の BSA がベースラインより減少した。

29.2.5. 薬物動態の結果

29.2.5.1. 薬物動態と薬物動態／薬力学の関係

重症の局面型乾癬症患者での定常状態（Day 29）のアプレミラストの曝露は、C_{max}（平均値）が 207.07 ng/mL、AUC_{24}（平均値）が 1799 ng·h/mL であった。t_{max}（中央値）は 2 時間、$t_{1/2,z}$（平均値）は 8.2 時間、CL/F（平均値）は 10.4 L/h、Vz/F（平均値）は 128 L であった。

曝露量-反応解析のために利用可能な薬物動態及び薬力学の両データを有していた 6 名では、LPS 刺激による TNF-α 産生の抑制率とアプレミラスト曝露量に有意な相関関係は認められなかった。被験者が少ないため結果の解釈には限界があった。

29.2.6. 安全性の結果

29.2.6.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 8 に示す。19 名すべてが治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象となった。治験薬の投与期間の平均値（27.9 日）及び平均 1 日投与量の平均値（19.1 mg）は、本試験での予定曝露量に非常に近かった。

Table 8: 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	CC-10004 20 mg QD (N=19)
Duration (days)[a]	
n	19
Mean ± SD	27.9 ± 4.82
Range	8.0 – 29.0
Average daily dose (mg)	
n	19
Mean ± SD	19.1 ± 3.32
Range	5.5 – 20.0

QD = once daily; SD = standard deviation.
[a] Duration (days) = (date of last dose − date of first dose) + 1.
Subject 0030041 withdrew from the study after 8 days of study medication.
Subject 0020020 did not complete the last study treatment visit due to vacation, but took 29 days of study medication. Thus, exposure duration for this subject was set at 29 days.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 15

29.2.6.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。有害事象は 14 名（73.7%）に発現した。高度の有害事象（咽頭炎）は 1 名に発現したが、治験薬との関連性は否定された。試験期間中に死亡は認められず、治療期に重篤な有害事象は認められなかった。1 名で治験薬の投与を中止した 25 日後に重篤な有害事象（非事故性損傷）が発現したが、治験薬との関連性は否定された。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category[a]	CC-10004 20 mg QD (N=19)
Subjects with at least 1 AE	14 (73.7%)
Subjects with at least 1 AE with suspected relationship to study drug[b]	7 (36.8%)
Subjects with at least 1 severe AE[b]	1 (5.3%)
Subjects with at least 1 severe AE with suspected relationship to study drug[b]	0
Subject deaths	0
Subjects with at least 1 serious adverse event (SAE)[c]	1 (5.3%)
Subjects with at least 1 SAE with suspected relationship to study drug[b]	0
Subjects who discontinued due to 1 or more AE	0

AE = adverse event; QD = once daily.
[a] A subject with multiple occurrences of an AE was counted only once in the AE category.
[b] As judged by the investigator.
[c] SAEs were collected during the treatment period and for 30 days after the last dose of study drug.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 16

29.2.6.3.　有害事象

安全性解析対象集団での有害事象の発現割合を Table 10 に示す。多かった有害事象は頭痛（5 名）及び悪心（3 名）であった。ほとんどの有害事象は軽度で、治験薬との関連性が否定された。高度の有害事象（咽頭炎）が 1 名に発現したが、治験薬との関連性は否定された。

Table 10: 有害事象の発現割合（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	CC-10004 20 mg QD (N=19)
Subjects with at least one AE	14 (73.7%)
神経系障害	8 (42.1%)
頭痛	5 (26.3%)
浮動性めまい	2 (10.5%)
感覚減退	1 (5.3%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (5.3%)
胃腸障害	6 (31.6%)
悪心	3 (15.8%)
下痢 NOS	2 (10.5%)
消化不良	1 (5.3%)
嘔吐 NOS	1 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (26.3%)
関節痛	2 (10.5%)
背部痛	1 (5.3%)
関節運動範囲減少	1 (5.3%)
頚部痛	1 (5.3%)
足部痛	1 (5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (21.1%)
鼻閉	2 (10.5%)
咽頭炎	2 (10.5%)
鼻漏	2 (10.5%)
咳嗽	1 (5.3%)
鼻咽頭炎	1 (5.3%)

Table 10: 有害事象の発現割合（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語	CC-10004 20 mg QD (N=19)
後鼻漏	1 (5.3%)
湿性咳嗽	1 (5.3%)
扁桃障害	1 (5.3%)
感染症および寄生虫症	3 (15.8%)
単純ヘルペス	1 (5.3%)
インフルエンザ	1 (5.3%)
上気道感染 NOS	1 (5.3%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (15.8%)
腓骨骨折	1 (5.3%)
非事故性損傷	1 (5.3%)
処置後痛	1 (5.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (10.5%)
リンパ節症	2 (10.5%)
全身障害および投与局所様態	2 (10.5%)
疲労	1 (5.3%)
発熱	1 (5.3%)
臨床検査	1 (5.3%)
リパーゼ増加	1 (5.3%)
代謝および栄養障害	1 (5.3%)
食欲減退 NOS	1 (5.3%)
血管障害	1 (5.3%)
潮紅	1 (5.3%)

AE = adverse event; NOS = not otherwise specified; QD = once daily.
A subject with multiple occurrences of AEs in an AE category (e.g., System Organ Class) was counted only once in that category.
Source：PSOR-001 治験総括報告書 Table 17

29.2.6.4. 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で多かったのは、悪心（3 名）及び浮動性めまい（2 名）であった。

29.2.6.5. 死亡

治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日以内に死亡は認められなかった。

29.2.6.6. 重篤な有害事象

治験薬の投与を中止した 25 日後に重篤な有害事象（非事故性損傷［報告用語：複数の刺創］）が 1 名に発現したが、治験担当医師により治験薬との関連性は否定された。

29.2.6.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

29.2.6.8. 臨床検査

臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値）は小さく（おおむね 10%以下）、一貫した経時的傾向はみられなかった。

アルブミン、白血球数、好中球数及び赤血球沈降速度が、ベースライン時に基準値内で治療期（29 日間）の投与後に異常値に変動した被験者はいなかった。C-反応性タンパク及びフィブリノゲンが、ベースライン時に基準値内で投与後に異常高値となった被験者がそれぞれ 3 名及び 1 名であったが、これらの変動は乾癬によるものと考えられた。

1 名で Day 8 にリパーゼ増加が認められ、臨床的に重要な変化として有害事象と判断された。当該被験者のリパーゼ値は Day 10 に正常値となり、その後は投与終了（Day 29）まで正常値を維持していた。このリパーゼ増加は軽度で、アプレミラストとの関連性は否定された。その他の臨床検査値に、臨床的に重要と判断された変動はなかった。

29.2.6.9. バイタルサイン及び心電図

試験期間中に、バイタルサイン又は心電図所見で臨床的に重要な変動は認められなかった。

29.2.6.10. 抗核抗体

抗核抗体がスクリーニング時に陰性で Day 29 に弱陽性（抗体価 40 倍）となった被験者が 2 名であったが、治験担当医師により追跡調査不要と判断された。

29.2.6.11. 乾癬の再発又は急性増悪

追跡調査期（28 日間）に移行した 18 名に乾癬の急性増悪は認められなかった。7 名（38.9%）に再発が認められ乾癬に対する薬剤投与が必要となった。

29.3. 全体の結論

本試験（第 2 相試験）の主要評価項目では、評価可能な皮膚生検が得られた 15 名のうち 8 名（53.3%、95%信頼区間：26.6～78.7）で上皮の厚さが 20%以上減少し、治験実施計画書で規定した薬力学反応の定義を満たした。この結果から、アプレミラストの投与により、重症の局面型乾癬症患者で好ましい治療効果が得られると考えられた。また、その他の薬力学データ及び予備的な有効性の結果は主要評価項目で得られた結論を支持するものであった。

重症の局面型乾癬症患者へのアプレミラスト 20 mg の 1 日 1 回、最長 29 日間投与の忍容性が確認された。

30. 第 2 相試験【CC-10004-PSOR-004】（外国）【添付資料番号：5.3.5.2.2】（参考資料）

30.1. 試験の概要

難治性局面型乾癬患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-PSOR-004】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-PSOR-004】の概要

治験の標題： A phase 2, open-label, multicenter study to evaluate the safety, pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy of CC-10004 in subjects with recalcitrant plaque-type psoriasis	
治験実施施設（実施国）： 4 施設（米国）	
治験期間： 開始日：2007 年 8 月 20 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2009 年 5 月 12 日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 治療期（Week 0～12）： · 難治性局面型乾癬患者にアプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回で 84 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 継続投与期（Week 12～24）： · 難治性局面型乾癬患者にアプレミラスト 20 mg を継続するか又はアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回で 84 日間（12 週間）経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 【副次目的】 治療期（Week 0～12）： · 難治性局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬力学的効果を、以下の項目を用いて評価する。 – フローサイトメトリー法を用いた末梢血 T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞サブセット – 乾癬の皮膚生検での表皮の厚さ並びに免疫組織化学及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）による炎症マーカー · 難治性局面型乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態の特性を明らかにする。 · 難治性局面型乾癬患者にアプレミラストを 84 日間投与したときの有効性を評価する。 · 難治性局面型乾癬患者での生活の質（QOL）に対するアプレミラストの効果を確認する。 継続投与期（Week 12～24）： · 難治性局面型乾癬患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態の特性を明らかにする。 · 難治性局面型乾癬患者にアプレミラストを 24 週間投与したときの有効性を評価する。 · 難治性局面型乾癬患者での QOL に対するアプレミラストの効果を確認する。	
治験方法： 本試験は、第 2 相、非盲検、多施設共同試験であり、難治性局面型乾癬患者を対象に、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学、薬物動態及び有効性を評価した。本試験は 4 期で構成され、その内訳はスクリーニング期、治療期（84 日間）、継続投与期（84 日間）、観察追跡期（28 日間）であった。ただし、12 週間の継続投与期は治験実施計画書の改訂により追加されたため、改訂前に試験を完了していた被験者は継続投与期へ移行することはできなかった。	

スクリーニングは治験薬の投与開始前 35 日以内に実施し（スクリーニング期）、試験関連の手順又は評価を行う前にすべての被験者が同意書に署名した。
適格と判定された被験者は治療期に移行し、Day 1 にアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回経口投与を開始した。このレジメンで忍容性が認められなかった被験者には、治験担当医師の医学的判断で 20 mg の 1 日 1 回投与に減量可能とした。安全性、忍容性及び効果の発現時期を評価するため、被験者は Day 15 までは 1 週ごと、その後は 2 週ごとに来院した。すべての治験実施施設で、正常な皮膚（Day 1 のみ）及び乾癬のある皮膚（Day 1、29 及び 85）の皮膚生検を行った。アプレミラストの薬物動態測定用の血液検体を Day 1、8、15、29、43、57、71 及び 85 に採取した。なお、皮膚生検及び薬物動態測定は任意とした。
治療期を終了した被験者は 12 週間の継続投与期に移行可能とした。治療期に反応例と判断された被験者（Psoriasis Area and Severity Index［PASI］スコアのベースラインから 75%以上の減少（PASI-75）を達成した被験者）は、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与（20 mg BID）を継続し、治療期に非反応例と判断された被験者（PASI-75 を達成しなかった被験者）はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与（30 mg BID）に増量可能とし、増量して忍容性が認められなかった場合は治験担当医師の判断で 20 mg の 1 日 2 回投与に減量可能とした。治療期に 20 mg の 1 日 1 回投与に減量し、PASI-75 を達成しなかった被験者は、継続投与期では 20 mg の 1 日 2 回投与に増量するか、20 mg の 1 日 1 回投与を継続した。明らかに治験薬との関連性がある有害事象が発現した被験者は、発現時期にかかわらず、治験担当医師の判断で 20 mg の 1 日 1 回投与に減量可能とした。アプレミラストの薬物動態測定用の血液検体を Day 169 に採取したが、薬物動態測定への参加は任意とした。
すべての被験者（治療期に中止した被験者を含む）は 28 日間の観察追跡期に移行し、安全性を評価し、治験薬投与終了後の乾癬及び乾癬性関節炎の自他覚症状の悪化（再発／急性増悪）を観察した。観察追跡期では、他の乾癬治療による影響がない状態で再発や急性増悪を観察できるようにするため、再発／急性増悪するまでは他の乾癬治療を禁止した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 20 名
解析時：
治療期：30 名
継続投与期：11 名（20 mg BID 群 4 名、30 mg BID 群 7 名）
観察追跡期：22 名

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時、18 歳以上の男性又は女性（民族又は人種は問わない）。
3. スクリーニング前に少なくとも 6 ヵ月間、局面型乾癬と診断されている者。
4. 以下の臨床的基準のうち、1 つ以上に合致する者。
   a. 標準的な全身療法に反応を示さなかったと治験担当医師が判断した者（病歴に基づき判断）。標準的な全身療法（acitretin、シクロスポリン、メトトレキサート、生物学的製剤、紫外線 A 波［UVA］、ナローバンド紫外線 B 波［NB-UVB］、ソラレン-長波長紫外線療法［PUVA］等）を 1 つ以上適切に受けたが、効果不十分な場合とした。
   b. 乾癬に対する標準的な全身療法又は生物学的製剤による治療に不耐容か、又はこれらの治療が禁忌の者。
5. スクリーニング時に医師による静的全般評価（sPGA）スコアが 3 点以上で、かつ乾癬病変の体表面積（BSA）が 10%以上の者。
6. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000 /μL（≥ 3.0×10^9 /L）かつ < 20,000 /μL（< 20×10^9 /L）
   b. 血小板数 > 100,000 /μL（> 100×10^9 /L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナー

ゼ）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）≤2.0 × 正常値上限
7. 来院スケジュール及び治験実施計画書の規定に従うことができる者。
8. 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時の尿による妊娠検査の結果が陰性である者。また、試験期間中は次の適切な避妊法のうち 2 種類の方法で避妊することに同意した者：経口、注射又は埋め込みによるホルモン避妊法、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きバリア避妊法又はパートナーの精管切除術等。妊娠可能な女性の場合、治験薬投与期間中は 4 週ごとに妊娠検査を行うことに同意した者。
9. 男性（精管切除術を行った者も含む）の場合、妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う際には、治験薬投与期間中及び最終投与後 84 日間はバリア避妊法（ラテックス製のコンドーム）を使用することに同意した者。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 治験担当医師が臨床的に重大と判断した心疾患、内分泌疾患、肺疾患、神経疾患、精神疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、免疫疾患又はその他の重大な疾患の既往を有する者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか又は試験のデータの解釈に影響を及ぼす状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. 妊娠中又は授乳中の女性。
4. スクリーニング前 3 年以内に Mycobacterium tuberculosis（亜種を含む）の活動性感染の既往を有する者。感染がスクリーニングの 3 年より前で治療が奏効した場合は組入れ可能とした。
5. 治療不十分な M. tuberculosis の不顕性感染の既往を有する者（精製ツベルクリン皮膚検査が陽性）。
6. スクリーニング時の胸部 X 線で臨床的に重大な異常が認められる者。
7. スクリーニング前 30 日以内に、乾癬の急性増悪（乾癬の突然の悪化がみられた場合、若しくは乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬と診断された場合と定義）が認められた者。
8. ベースライン前 28 日以内に乾癬に対する全身療法（シクロスポリン、副腎皮質ホルモン、メトトレキサート、経口レチノイド、ミコフェノール酸モフェチル、thioguanine、ヒドロキシカルバミド、シロリムス、タクロリムス、アザチオプリン等）を受けた者。
9. ベースライン前 14 日以内に局所療法（副腎皮質ホルモンの局所投与、ビタミン A 及び D アナログ製剤の局所投与、タクロリムス、pimecrolimus 又は anthralin 等）を受けた者。ただし、Class VI 又は VII の副腎皮質ホルモンを製造業者が提示する使用方法に従って掌、顔面、頭皮、腋窩部、足底及び鼠径部に投与することは可とするが、来院前 24 時間以内の投与は禁止する。また、医薬品以外の皮膚保湿剤（例：Eucerin®）及びコールタールシャンプーを使用することは可とする。
10. ベースライン前 28 日以内に光線療法（UVA、NB-UVB、PUVA）を受けた者。
11. ベースライン前 56 日以内にアダリムマブ、エタネルセプト、efalizumab 又はインフリキシマブを投与された者。
12. ベースライン前 180 日以内に alefacept を投与された者。
13. 他の治験薬をベースライン前 30 日以内又は当該薬物の半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に投与された者。
14. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常が認められた者。
15. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス検査が陽性の者、若しくは B 型肝炎又は C 型肝炎の検査で活動性感染が確認された者。
16. 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する者（治療された皮膚の基底細胞癌及び 3 つ未満の治療された皮膚の扁平上皮細胞癌を除く）。
17. スクリーニング時に乾癬に対するアプレミラストの効果の評価を妨げるような皮膚状態を有する者。

投与期間：
治療期：84 日間（12 週間）

継続投与期：84 日間（12 週間）
アプレミラストの投与期間（治療期 + 継続投与期）は最長 24 週

評価項目：

1. 安全性及び忍容性
- 有害事象
- 身体所見
- バイタルサイン
- 臨床検査
- 外部心臓専門医による 12 誘導心電図の中央判読
- 乾癬及び乾癬性関節炎の急性増悪の評価

2. 薬物動態
- 血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 血漿中トラフ濃度（C_{min}）
- 最高血漿中濃度到達時間
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 経口投与時の終末相のみかけの分布容積（Vz/F）
- 累積係数（R）
- 平均滞留時間（MRT）

3. 薬力学
- Day 85 の末梢血 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞サブセットのベースラインからの変化率
- Day 85 の乾癬の皮膚生検による表皮の厚さ及び炎症マーカーのベースラインからの変化率

4. 有効性
- Day 85 の sPGA の Day 1（ベースライン）からの変化（0～5 点の 6 段階で 1 点以上減少）
- Day 85 の PASI スコアの Day 1 からの変化率
- Day 85 の PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）
- Day 85 PASI スコアのベースラインから 50%以上の減少（PASI-50）を達成した被験者の割合（PASI-50 反応率）
- 治療期での各被験者の PASI スコアの Day 1 からの最大変化率
- Day 85 の乾癬病変の BSA の Day 1 からの変化率
- 治療期に臨床的に意義のある反応（PASI-50）が認められるまでの時間
- 治療期に PASI-75 を達成するまでの時間
- 観察追跡期に乾癬が再発するまでの時間（治療期／継続投与期に PASI-50 以上を達成した被験者で PASI スコアの最大の改善［減少率］の 50%が消失するまでの時間）
- Day 85 の sPGA
- 乾癬性関節炎を有する被験者で、Day 85 の modified American College of Rheumatology（ACR）スコアのベースラインから 20%以上の減少（ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）
- 観察追跡期に乾癬性関節炎が再発するまでの時間（治療期／継続投与期に ACR20 を達成した被験者で ACR スコアの最大の改善［減少率］の 50%が消失するまでの時間）
- QOL：Day 169（最終投与時）／中止時での Dermatology Life Quality Index（DLQI）及び Medical Outcome Study Short Form 36-item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の Day 1 からの変化量

統計手法：

1. 解析対象集団

安全性解析対象集団は、本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。すべての解析で安全性解析対象集団を用いた。

2. 安全性

有害事象は MedDRA Version 10.0 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図所見を要約した。有害事象は発現割合、重症度（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI CTCAE］Version 3.0）及び治験薬との関連性別に要約した。乾癬及び乾癬性関節炎の急性増悪は被験者別に一覧で示した。臨床的に重要な身体所見の異常は有害事象とした。

3. 薬力学

皮膚生検を以下の方法で分析した。

- 組織学的な評価として、皮膚生検の切片を HE 染色した後、凍結切片をケラチン 16（K16）、CD3、CD11c、intercellular adhesion molecule 1（ICAM-1）、Langerin、CD56、Foxp3 及びヒト白血球型抗原（HLA）-DR に対する抗体で染色して、評価した。この分析により、皮膚病変での表皮細胞の増殖／分化、T 細胞及び樹状細胞（DC）サブセットによる皮膚浸潤、制御性 T 細胞の発現及び炎症制御分子の発現等を評価した。
- 種々の炎症性分子の mRNA 発現量をリアルタイム RT-PCR を用いて測定した（発現量はハウスキーピング遺伝子の human acidic ribosomal protein［HARP］で標準化した）。

4. 有効性

アプレミラストの治療効果は、被験者の 20%以上で、Day 85（治療期終了時）に sPGA スコアがベースラインから 1 点以上減少（臨床反応）した場合と定義した。被験者ごとに治療期での投与開始後の最終来院時の臨床反応を算出し、試験を中止した場合は last observation carried forward（LOCF）法を用いて算出した。臨床反応を一覧で示し、臨床反応が認められた被験者の割合の両側 95%信頼区間を算出した。

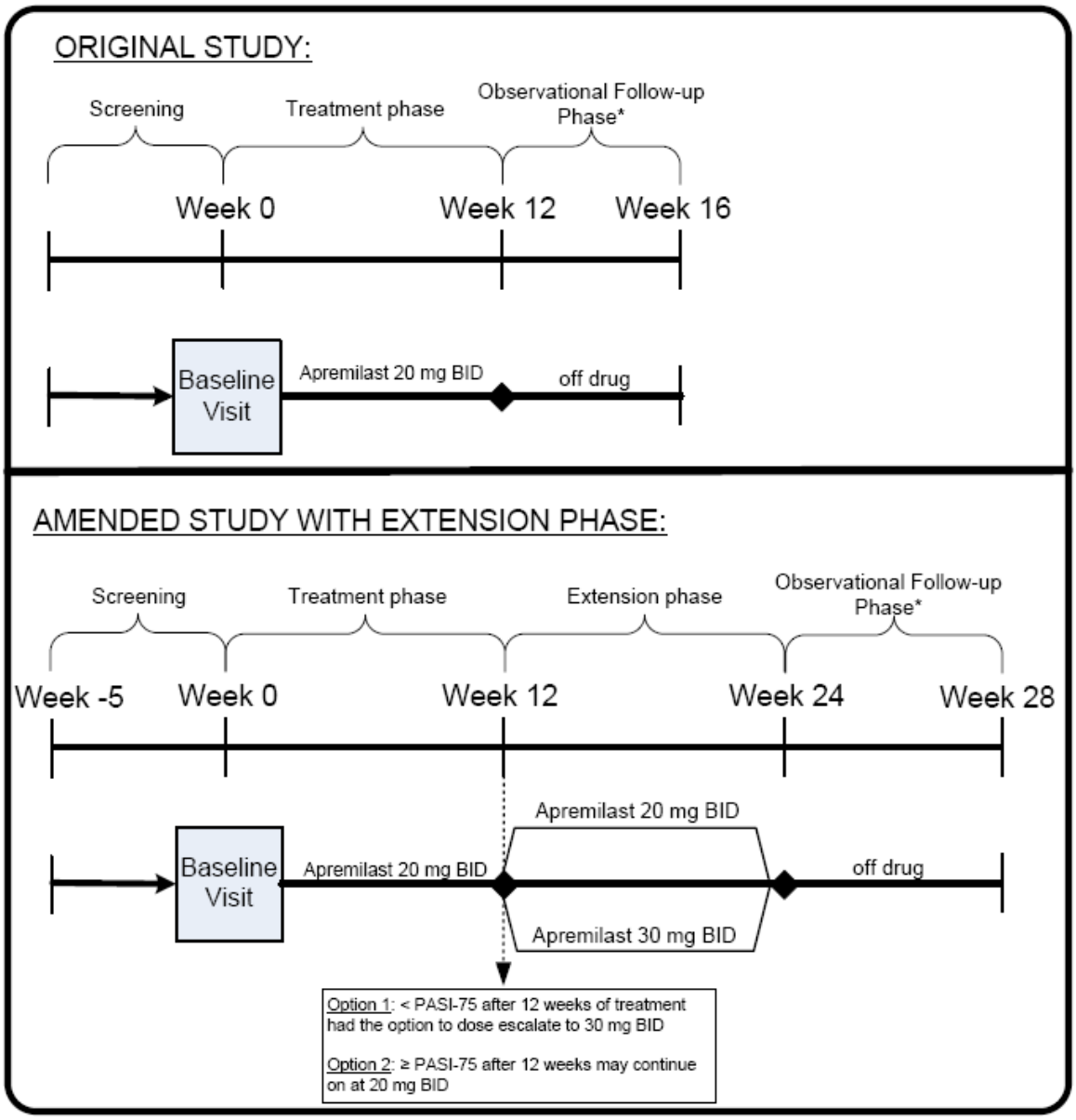
治療期終了時の PASI-50（PASI スコアがベースラインから 50%以上減少）、PASI-75（PASI スコアがベースラインから 75%以上減少）及び PASI-90（PASI スコアがベースラインから 90%以上減少）を達成した被験者の割合並びにその 95%信頼区間を算出した。乾癬が再発した被験者の割合を要約した。乾癬性関節炎を有する被験者では、Day 85 に ACR20（Day 1 との比較）を達成した被験者の割合を要約した。イベント発生までの時間（time-to-event）の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

治験総括報告書作成日：

2012 年 12 月 14 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



Source：PSOR-004 治験総括報告書 Figure 1

30.2. 試験成績の詳細

30.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。登録された 31 名のうち 1 名は初回来院前に同意撤回したため、治験薬を投与されなかった。治療期では、30 名がアプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与されて 19 名が完了し、治療期の中止理由は有害事象（4 名）、効果不十分（3 名）及びその他（4 名）であった。

治験実施計画書の改訂により継続投与期を追加したが、改訂前に 12 週間の試験を完了していた一部の被験者は継続投与期への移行の対象外となった。継続投与期に移行したのは 11 名で、うち 4 名は

アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与を継続し、7 名は 30 mg の 1 日 2 回投与に増量した。試験期間中にアプレミラストを減量した被験者はいなかった。継続投与期を完了した被験者は 11 名中 8 名で、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与で 4 名中 4 名（100%）、30 mg の 1 日 2 回投与で 7 名中 4 名（57.4%）であった。継続投与期の中止理由は同意撤回（2 名）及び死亡（1 名）であった。

治療期又は継続投与期から観察追跡期に移行したのは 22 名で、全員が観察追跡期を完了した。

Table 2:　被験者の内訳及び解析対象集団

Disposition/Reason	**All Subjects[a]**
Treatment Phase[b]	
Enrolled	31
Safety population[c]	30 (100%)
Completed Treatment Phase	19 (63.3%)
Did not complete Treatment Phase	11 (36.7%)
Primary reason for discontinuation	
Safety and tolerability	4 (13.3%)
≥Grade 2 AEs[d]	0
Other AEs[e]	2 (6.7%)
Intolerability to study medication	2 (6.7%)
Lack of therapeutic effects	3 (10.0%)
Other	4 (13.3%)
Withdrew consent	2 (6.7%)
Subject lost to follow-up	1 (3.3%)
Protocol violation	1 (3.3%)
Extension Phase[f]	
Entered	11
Completed Extension Phase	8 (72.7%)
Did not complete Extension Phase	3 (27.3%)
Primary reason for discontinuation	
Adverse events	0
Lack of therapeutic effects	0
Other	3 (27.3%)
Withdrew consent	2 (18.2%)
Death	1 (9.1%)
Observational Follow-up Phase[e]	
Entered[g]	22
Completed Observational Follow-up Phase	22 (100%)

AE = adverse event; BID = twice daily; NCI CTCAE (V3.0) = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0.

[a] 30 of the 31 subjects enrolled in the study received Apremilast 20 mg BID during the Treatment Phase. Seven subjects were dose escalated to 30 mg BID when they entered the Extension Phase.

[b] Percentages in the Treatment Phase based on safety population.

[c] Safety population = all subjects who took at least 1 dose of study medication.

[d] Adverse events included in the NCI CTCAE (V 3.0).

[e] Adverse events not included in the NCI CTCAE (V 3.0).

[f] Percentages in the Extension Phase and Observational Phase based on number of subjects enrolled in that phase.

[g] Subjects could enter the Observational Follow-up Phase at any time during the study, either after prematurely discontinuing for any reason or after completing that phase of the study.

Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 3

30.2.2.　解析対象集団

安全性解析対象集団は 30 名であった（Table 2）。

30.2.3. 被験者背景

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性を Table 3 に、難治性局面型乾癬の前治療を Table 4 に、疾患特性を Table 5 に示す。

性別では男性が多く（63.3%）、人種別では白人（90.0%）が多かった。年齢は平均 46.3 歳（範囲：20～66 歳）であった。体格指数（BMI）に基づく肥満度は、普通～過体重（18.5 ≤ BMI < 30）が 50.0%（15/30 名）、肥満（30 ≤ BMI < 35）が 16.7%（5/30 名）、病的肥満（BMI ≥ 35）が 33.3%（10/30 名）であった。

難治性局面型乾癬は、前治療の全身療法について不成功又は不耐容、若しくは乾癬の治療薬が禁忌である疾患と診断されている場合と定義した。30 名すべてが 1 つ以上の基準に合致しており、内訳は前治療で不成功が 28 名、前治療に不耐容が 3 名、乾癬治療の禁忌疾患の合併が 1 名であった。不成功であった主な前治療はエタネルセプト（16 名、53.3%）及びメトトレキサート（10 名、33.3%）で、前治療に不耐容であった 3 名に投与されていた薬剤はいずれもメトトレキサートであった。被験者の過半数（17/30 名、56.7%）が複数の全身療法に不成功又は不耐容であった。

ベースラインの PASI スコアは 17.0（6.77）（平均値［標準偏差］）、乾癬病変の BSA は 22.4%（13.85%）で、約半数（53.3%）でベースラインの sPGA スコアが 3 点であった。滴状乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の既往を有する被験者はおらず、8 名が乾癬性関節炎を有していた。喫煙者は 6 名（20.0%）であった。

Table 3:　ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment Phase	Extension Phase	
	Apremilast 20 mg BID (N=30)	Apremilast 20 mg BID (N=4)	Apremilast 30 mg BID (N=7)
Age (years)			
n	30	4	7
Mean ± SD	46.3 ± 11.43	39.0 ± 18.71	51.6 ± 7.89
Range	20 – 66	25 – 66	42 – 65
Age category, n (%)			
18 – < 30 years	3 (10.0)	2 (50.0)	0
30 – < 65 years	25 (83.3)	1 (25.0)	6 (85.7)
≥ 65 years	2 (6.7)	1 (25.0)	1 (14.3)
Sex, n (%)			
Male	19 (63.3)	2 (50.0)	2 (28.6)
Female	11 (36.7)	2 (50.0)	5 (71.4)
Race, n (%)			
White	27 (90.0)	4 (100.0)	7 (100.0)
Hispanic	3 (10.0)	0	0
Height (cm)			
Mean ± SD	171.3 ± 8.67	172.1 ± 7.28	166.9 ± 13.58
Range	152.0 – 185.4	162.6 – 177.8	152.0 – 184.0
Weight (kg)			
Mean ± SD	92.0 ± 26.41	83.1 ± 31.87	104.8 ± 37.70
Range	54.5 – 181.6	60.0 – 127.9	68.0 – 181.6
BMI			
Mean ± SD	31.4 ± 8.53	28.0 ± 10.01	37.4 ± 10.75
Range	19.0 – 54.3	19.0 – 40.5	25.0 – 54.3
BMI category, n (%)			
Underweight (< 18.5)	0	0	0
Normal to overweight (18.5 – < 30)	15 (50.0)	2 (50.0)	2 (28.6)
Obese (30 – < 35)	5 (16.7)	1 (25.0)	1 (14.3)
Morbidly obese (≥ 35)	10 (33.3)	1 (25.0)	4 (57.1)

BID = twice daily; BMI = body mass index; SD = standard deviation.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 4

Table 4:　難治性局面型乾癬の前治療（安全性解析対象集団）

Documentation Type **Therapy**	**All Subjects** **(N=30)** **n (%)**
Failed prior systemic psoriasis therapy	
Etanercept	16 (53.3)
Methotrexate	10 (33.3)
Acitretin	4 (13.3)
Efalizumab	4 (13.3)
Infliximab	4 (13.3)
Adalimumab	3 (10.0)
UVB	3 (10.0)
Cyclosporine	2 (6.7)
Anti-IL-12	2 (6.7)
Prednisone	2 (6.7)
Corticosteroid, Injectable	1 (3.3)
Dexamethasone	1 (3.3)
Investigational biologic	1 (3.3)
Light therapy	1 (3.3)
PUVA	1 (3.3)
Tegison	1 (3.3)
UV phototherapy	1 (3.3)
Intolerant to Prior Psoriasis Therapy	
Methotrexate	3 (10.0)
Contraindicated Diagnosis	
IDDM	1 (3.3)

IDDM = insulin-dependent diabetes mellitus: IL-12 = interleukin 12; PUVA = psoralen plus UVA photochemotherapy; UV = ultraviolet light.
Note: Subjects could report multiple reasons for recalcitrant plaque diagnosis.
Percentages derived based on number of subjects in the safety population.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 5

Table 5:　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment Phase	Extension Phase	
	Apremilast 20 mg BID (N=30)	Apremilast 20 mg BID (N=4)	Apremilast 30 mg BID (N=7)
PASI score			
n	30	4	7
Mean ± SD	17.0 ± 6.77	14.9 ± 2.93	17.9 ± 4.50
Range	7.4 – 38.2	12.8 – 19.2	13.0 – 24.2
BSA (%)			
n	30	4	7
Mean ± SD	22.4 ± 13.85	17.8 ± 5.25	21.7 ± 9.69
Range	10.0 – 61.0	13.0 – 25.0	12.0 – 35.0
sPGA scores			
Clear, except for residual discoloration	0	0	0
1	0	0	0
2	1 (3.3%)	0	0
3	16 (53.3%)	4 (100.0%)	2 (28.6%)
4	12 (40.0%)	0	4 (57.1%)
5	1 (3.3%)	0	1 (14.3%)
Psoriatic arthritis history (years)			
n	8	0	3
Mean ± SD	5.3 ± 7.52	N/A	3.1 ± 2.41
Range	0.1 – 23.0	N/A	0.9 – 5.7
Subjects who currently smoke			
n (%)	6 (20.0%)	1 (25.0%)	3 (42.9%)

BID = twice daily; BSA = body surface area; N/A = not applicable; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment; SD = standard deviation.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 6

30.2.4.　有効性の結果

30.2.4.1.　医師による静的全般評価（sPGA）

Week 12（LOCF）に sPGA スコアが 1 点以上減少した被験者の割合を Table 6 に示す。治療期では、アプレミラストを投与された 30 名のうち 20 名（66.7%、95%信頼区間：47.2%～82.7%）で、Week 12 又は最終評価時に sPGA スコアがベースラインから 1 点以上減少（改善）し、事前に規定した治療効果の基準（1 点以上減少した被験者の割合が 20%以上）を満たした。sPGA スコア平均値では、ベースラインから 1 点以上の減少は Week 4 から認められた。

Table 6:Week 12 に sPGA スコアが 1 点以上減少した被験者の割合（安全性解析対象集団、LOCF）

sPGA Reduction of ≥1 Point	Apremilast 20 mg BID (N=30) n (%)
Yes [95% CI]	20 (66.7%) [47.2, 82.7]
No	9 (30.0%)
Missing	1 (3.3%)

BID = twice daily; CI = confidence interval; sPGA = static Physician Global Assessment.
The sPGA is a 6-point scale ranging from 0 (clear, except for residual discoloration) to 5 (majority of plaques have severe thickness, erythema, and scale).
Confidence interval = 95% exact 2-sided binomial CI for percentage of subjects with sPGA reduction of ≥1 point.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 8

継続投与期では、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与を継続した 4 名すべてで Week 12 に sPGA スコアが 1 点以上減少し、Week 24 でも改善が持続し、効果が持続したことが示唆された。アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に増量した 7 名のうち 6 名では、Week 12 に sPGA スコアが 1 点以上減少し、このうち 2 名では Week 24 でも改善が持続し、4 名では Week 24 の評価がなかった。他の 1 名では Week 12 及び 24 ともに改善が認められなかった。

30.2.4.2.　その他の評価項目

治療期では、Week 12 に PASI-75 を達成した被験者は 9 名、PASI-90 を達成した被験者は 4 名であった。継続投与期に 20 mg の 1 日 2 回投与を継続した（Week 12 に PASI-75 を達成）4 名すべてで Week 24 でも PASI-75 が持続し、効果が持続したことが示唆された。規定どおりに Week 12 に 30 mg の 1 日 2 回投与に増量した 7 名は Week 12 には PASI-75 を達成しなかったが、Week 12～24 ではうち 3 名で改善（1 名では PASI スコアの最大減少率が 74.4%）が持続して認められ、2 名でわずかな改善（わずかな減少［5%未満］）が認められ、2 名で悪化（わずかな増加［72 点中 1 点未満］）が認められた。

本試験では、難治性乾癬を有し、前治療の全身療法（1 つ以上）が不成功又は不耐容の患者（組入れ基準）で、被験者の多くが前治療として複数の全身療法（複数の生物学的製剤による治療を含む）を受けて不成功であった患者を対象とした。PASI-75 を達成した 9 名と達成しなかったそれ以外の被験者との間で前治療の違いはないと考えられた。生物学的製剤による治療歴があった 18 名のうち 11 名では、試験期間中に PASI スコアが改善した（PASI-50 が 6 名、PASI-75 が 1 名、PASI-90 が 4 名）。

本試験で治療期に PASI-75 を達成した被験者の割合（30%）は、シクロスポリン又は生物学的製剤による治療不成功例を除外した CC-10004-PSOR-003 試験の結果（24.4%）と同様であったことは、重要である。また、本試験ではベースラインの PASI スコアが低かった（平均値 17.0、中央値 14.5［範囲：7.4～38.2］）ため、多くの被験者で PASI-75 を達成することが困難であった。

乾癬患者の約 20%が乾癬性関節炎を合併していると考えられていることから、本試験では ACR スコアを評価した。組入れ時に乾癬性関節炎を有していた 8 名のうち 2 名（25.0%）で治療期に ACR スコアの 20%改善（ACR20）を達成した。これら 8 名のうち継続投与期に移行した 3 名すべてがアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に増量し、3 名のうち 1 名（33.3%）が継続投与期に ACR20 を達成した。

患者報告アウトカムにより、アプレミラストは QOL に良好な影響を及ぼすことが示唆された。DLQI の平均値及び中央値が Week 12 及び 24 ともにベースラインより減少していたことから、アプレミラストの投与により QOL に対する皮膚疾患の影響が軽減（改善）したことが示された。また、ベースラインの DLQI スコアが 5 点以上で、かつ投与開始後に評価があった被験者の 72.2%で、DLQI スコアがベースラインから 5 点以上減少しており、乾癬の皮膚病変で臨床的に意義のある改善が認められた。一方、一般的な QOL 評価尺度である SF-36v2 ではほとんど変化が認められなかった。

30.2.5.　薬力学的評価

方法

患部を対象とした薬力学的評価のため、同意の得られた 20 名から、ベースライン、Day 29 及び Day 85 に皮膚生検を採取した。これらの生検試料の病理学的検査を行うと共に RT-PCR 法による mRNA 発現解析（遺伝子発現解析）を行った。病理学的検査として、表皮の厚さ測定に加えて、keratin 16（K16）、CD3、CD11c、ICAM-1、Langerin、CD56、Foxp3 及び HLA-DR に対する抗体を用いた免疫染色（IHC）を評価した。また、遺伝子発現解析は、CXCL9、human defensin beta 4

（DEFB4）、IFN-γ、IL-10、IL-17a、IL-22、IL-8、K16、MX-1、IL-12/23 p40、IL-23p19、iNOS 及び TNF を評価した。

表皮の厚さに関しては Wilcoxon の符号付き順位検定で判定を行い、IHC では予め定められた基準に従って判定した。

結果と考察

病理学的検査では、Week 4（Day 29）で、表皮の厚さはベースラインに比べて中央値で 23%（p = 0.080）減少し、Week 12（Day 85）で、中央値で 34.3%（p = 0.083）減少していた（Table 7）。

また、IHC の評価では、Day 29 で、アプレミラストを投与された 9 名の皮膚の過形成又はケラチノサイトの過剰増殖のマーカーである K16 が減少し、Day 85 で 10 名の K16 染色が減少していた。ヒト皮膚の骨髄性樹状細胞（DC）の指標となる CD11c については、Day 29 及び Day 85 で有意（それぞれ、p ≤ 0.002 及び p ≤ 0.018）に減少していた。T 細胞の指標である CD3 は、Day 29 に表皮において有意（p = 0.018）に減少し、Day 85 に真皮において有意（p = 0.013）に減少した。NK 及び NK T 細胞の指標である CD56 は、Day 29 に表皮において有意（p = 0.006）に減少した（Table 7）。細胞浸潤の減少は、治療効果を示した被験者（PASI-75）の方が、治療効果が得られなかった被験者（< PASI-75）よりも顕著であった。

一方、遺伝子発現解析では、活性化リンパ細胞の指標である ICAM-1 及び HLA-DR の遺伝子発現が、疾患の改善と共に減少した。種々の炎症性遺伝子発現のベースラインからの変化率は、アプレミラスト投与により抑制されるパターンを示し、種々のメディエーターの変化と一致していた。Day 29 で、iNOS（p = 0.029）、IL-12/IL-23p40（p = 0.025）、DEFB4（p = 0.029）、K16（p = 0.034）、IL-8（p = 0.004）、MX-1（p = 0.008）、IL-17A（p = 0.021）及び IL-10（p = 0.043）遺伝子発現の有意な減少が認められた。Day 85 で、K16 の遺伝子発現が 78.6%減少し（p = 0.015）、乾癬の改善と一致していた。同時に、iNOS（p = 0.008）、IL-22（p = 0.031）、IL-12/IL-23p40（p = 0.039）、DEFB4（p = 0.014）、IL-23p19（p = 0.018）、IL-8（p = 0.018）、MX-1（p < 0.001）及び IL-17A（p = 0.031）遺伝子発現の有意な減少が認められた。一方、Day 29 及び Day 85 においては、TNF-α mRNA 発現量には、統計的に有意な減少は認められなかった（Table 8）。

解析結果から、アプレミラストの投与により乾癬病変での前炎症性メディエーターのシグナルが減少することが支持された。炎症性マーカーの減少は、治療効果を示した被験者の方が、治療効果が得られなかった被験者よりも顕著であった。抗炎症性サイトカインである IL-10 の遺伝子発現は全体的には減少していたが、治療効果を示した被験者では増加しており、治療効果を示さなかった被験者では減少していた。遺伝子発現の変化、特に IL-23p19、IL-17A 及び IL-22 の減少から、アプレミラスト 20 mg BID 治療で難治性乾癬患者の皮膚病変部位に、IL-23/Th17 及び Th22 の反応性が低下していることが示唆された。また、MX-1 値が減少したことから、アプレミラストの直接又は間接的な作用によりインターフェロン値が減少した可能性も考えられた。既知の生物学的知見から推測されるように、K16 遺伝子発現の減少の程度は表皮の厚さの減少よりも大きく、また、乾癬病変では炎症性樹状細胞（DC）が顕著に減少することが示された。乾癬の CD11c 陽性 DC は TIP-DC（TNF-α/iNOS 産生樹状細胞）とも呼ばれ、TNF はこの DC サブセットによる iNOS 及び p40 の合成を制御する主要な分子と考えられた。アプレミラストの投与により CD11c 陽性 DC の総数が減少し、特にこの細胞セットによる乾癬表皮の病的浸潤が減少した。iNOS 及び p40 遺伝子発現が減少し、Th17 及び Th22 の T 細胞経路が阻害されたことは、乾癬病変で TNF の生物活性が減少したことと一致すると考えられた。

Table 7: 皮膚生検試料の組織学的検査値のベースラインからの変化率%

Marker	Location	Day 29		Day 85	
		Median % Change	P Value	Median % Change	P Value
CD11c	Dermis	-45.8	0.001	-54.6	0.018
	Epidermis	-73.1	0.002	-88.6	0.001
CD3	Dermis	-24.5	0.395	-62.0	0.013
	Epidermis	-35.0	0.018	-47.4	0.074
CD56	Dermis	-27.6	0.246	-12.5	0.632
	Epidermis	-75.6	0.006	-73.3	0.242
Langerin	Dermis	-50.0	0.910	-57.9	0.329
	Epidermis	9.5	0.116	17.1	0.130
Thickness	Epidermis	-22.9	0.080	-34.3	0.083

Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 13

Table 8: 皮膚生検試料での遺伝子発現のベースラインからの変化率%（中央値及び p-値）

Gene (all were normalized to hARP)	Day 29		Day 85	
	% Change	p Value	% Change	p Value
iNOS	-61.0	0.029	-100	0.008
IL-22	-74.4	0.969	-100	0.031
IL-12/IL-23p40	-100	0.025	-86.7	0.039
DEFB4	-55.4	0.029	-82.3	0.014
K16	-62.0	0.034	-78.6	0.015
IL-23p19	-53.4	0.229	-68.3	0.018
IL-8	-76.4	0.004	-66.5	0.018
MX1	-51.1	0.008	-52.6	<0.001
IL-17A	-72.5	0.021	-49.4	0.031
TNF-α	-13.0	0.644	-42.7	0.217
IFN-γ	-38.2	0.252	-37.6	0.539
CXCL9	-30.7	0.220	-36.4	0.339
IL-10	-49.1	0.043	-26.5	0.169
IL-2	3.3	0.958	-25.0	0.898
CD83	-12.4	0.599	14.2	0.622

Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 14

30.2.6. 安全性の結果

30.2.6.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 9 に示す。本試験に組み入れられた 31 名のうち 30 名が治験薬を 1 回以上投与された。投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、治療期では 69.8 ± 26.38 日、継続投与期では 20 mg の 1 日 2 回投与を継続した 4 名で 85.0 ± 1.41 日、30 mg の 1 日 2 回投与に増量した 7 名で 71.9 ± 24.31 日であった。

治療期では 30 名すべてがアプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回投与され、規定どおり、継続投与期へ移行時に 7 名が 30 mg の 1 日 2 回投与へ増量した。試験期間中に減量した被験者はいなかった。

Table 9:　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Apremilast 20 mg BID (N=23)	Apremilast 30 mg BID (N=7)	All Subjects (N=30)
Duration (days)[a]			
N	23	7	30
Mean ± SD	79.9 ± 49.78	156.4 ± 23.59	97.8 ± 55.48
Range	1.0 – 171.0	109.0 – 170.0	1.0 – 171.0
Distribution of study duration[b]			
< 8 days	1 (4.3%)	0	1 (3.3%)
8 to < 15 days	1 (4.3%)	0	1 (3.3%)
15 to < 29 days	2 (8.7%)	0	2 (6.7%)
29 to < 43 days	1 (4.3%)	0	1 (3.3%)
43 to < 57 days	1 (4.3%)	0	1 (3.3%)
57 to < 71 days	2 (8.7%)	0	2 (6.7%)
71 to < 85 days	5 (21.7%)	0	5 (16.7%)
85 to < 99 days	6 (26.1%)	0	6 (20.0%)
99 to < 113 days	0	1 (14.3%)	1 (3.3%)
113 to < 127 days	0	0	0
127 to < 141 days	0	1 (14.3%)	1 (3.3%)
141 to < 155 days	0	0	0
155 to < 169 days	2 (8.7%)	1 (14.3%)	3 (10.0%)
169 to < 183 days	2 (8.7%)	4 (57.1%)	6 (20.0%)
≥ 183 days	0	0	0
Average daily dose (capsules/day)[c]			
N	22	7	29
Mean ± SD	2.0 ± 0.08	2.8 ± 0.27	2.2 ± 0.39
Median	2.0	2.9	2.0
Range	1.8 – 2.2	2.4 – 3.0	1.8 – 3.0

BID = twice daily; SD = standard deviation.
[a] Duration = last date of medication to first date of medication + 1.
[b] Days are measured post-baseline. Therefore 99 to < 133 means exposure for 99 to < 113 study days, not necessarily at that particular dose.
[c] Average daily dose = Number of capsules taken/ number of days on study drug [Note: Subject 0030008 number of capsules taken was missing]. Last visit date from study drug record used for calculation whenever the last dose date was missing.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 15

30.2.6.2.　有害事象の概要

治療期及び継続投与期での有害事象の発現状況の概要を Table 10 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度で、高度（Grade 3 以上）の有害事象は、治療期では 3 名に 4 件、継続投与期では 2 名（各群 1 名）に発現した。

継続投与期に 30 mg BID 群の 1 名が死亡した。死因として潜在的な不整脈、心筋梗塞及び高血圧性心疾患が疑われ、これらは重篤な有害事象と判断された。これらの事象以外に重篤な有害事象は認められなかった。

4 名が有害事象により治験薬の投与を治療期に中止し、治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは、効果不十分による事象や胃腸関連の事象であり、十分に管理可能で、特に治療を必要とせずに回復した。

Table 10: 治療期及び継続投与期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category[a]	Treatment Phase	Extension Phase	
	Apremilast 20 mg BID (N=30) n (%)	Apremilast 20 mg BID[b] (N=4) n (%)	Apremilast 30 mg BID[c] (N=7) n (%)
Subjects with at least one AE	25 (83.3)	4 (100.0)	5 (71.4)
Subjects with at least one AE with a suspected relationship to study drug[d]	13 (43.3)	0	2 (28.6)
Subjects with at least one severe AE[e]	3 (10.0)	1 (25.0)	1 (14.3)
Subjects with at least one severe AE with a suspected relationship to study drug[d,e]	1 (3.3)	0	0
Subjects with at least one SAE	0	0	1 (14.3)
Subjects with at least one SAE with a suspected relationship to study drug	0	0	0
Subjects who discontinued study drug due to AE	4 (13.3)	0	0
Subjects who discontinued due to AE with a suspected relationship to study drug	2 (6.7)	0	0

AE = adverse event; BID = twice daily; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 3.0); SAE = serious adverse event.

[a] A subject with multiple occurrences of an AE counted only once in the AE category.

[b] Subjects on 20 mg BID had up to 24 weeks exposure (Treatment Phase + Extension Phase).

[c] Subjects on 30 mg BID were treated with 20 mg BID for the first 12 weeks of the study (Treatment Phase) and were dose-escalated during the second half of the study (Extension Phase) after failing to achieve PASI-75 during the first 12 weeks.

[d] As assessed by the investigator.

[e] NCI CTCAE (V 3.0) toxicity Grade 3 or higher.

Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 16

30.2.6.3.　有害事象

治療期及び継続投与期に 2 名以上に認められた有害事象の発現割合をそれぞれ Table 11 及び Table 12 に示す。治療期に多かった有害事象は、下痢（23.3%）、悪心（20.0%）及び頭痛（20.0%）であった。Grade 3 の有害事象が 3 名に 4 件発現し、内訳はそう痒症及び身体妄想が 1 名、C-反応性蛋白増加が 1 名、低カリウム血症が 1 名で、そう痒症は治験薬との関連性が否定されなかった。Grade 4 又は 5 の有害事象は発現しなかった。

継続投与期に 2 名以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（20 mg BID 群及び 30 mg BID 群で各 1 名）、四肢痛（30 mg BID 群 2 名）、鼻出血（30 mg BID 群 2 名）であった。四肢痛を発現した被験者はいずれも、乾癬性関節炎を有していた。Grade 3 の有害事象が 1 名に 2 件（20 mg BID 群、インフルエンザ様疾患及び角膜擦過傷）、Grade 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）が 1 名に 3 件（30 mg BID 群）発現したが、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。Grade 4 の有害事象は発現しなかった。

試験期間中に日和見感染は認められなかった。抗生剤による治療を要する感染症が 6 名に発現したが、いずれも静脈内投与による治療の必要はなく、治療後に予測できない転帰に至った被験者もいなかった。

Table 11: 治療期に 2 名以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Apremilast 20 mg BID (N=30) n (%)
胃腸障害	
下痢	7 (23.3)
悪心	6 (20.0)
消化不良	2 (6.7)
全身障害および投与局所様態	
疲労	5 (16.7)
嚢胞	2 (6.7)
神経系障害	
頭痛	6 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	2 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
副鼻腔うっ血	2 (6.7)

AE = adverse event; BID = twice daily.
A subject with multiple occurrences of an AE counted only once in the AE category.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 19

Table 12: 継続投与期に 2 名以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Apremilast 20 mg BID (N=4) n (%)	Apremilast 30 mg BID (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	0	2 (28.6)	2 (18.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻出血	0	2 (28.6)	2 (18.2)

AE = adverse event; BID = twice daily.
A subject with multiple occurrences of an AE counted only once in the AE category.
Subjects on 20 mg BID had up to 24 weeks exposure (Treatment Phase + Extension Phase).
Subjects on 30 mg BID were treated with 20 mg BID for the first 12 weeks of the study (Treatment Phase) and were dose-escalated during the second half of the study (Extension Phase) after failing to achieve PASI-75 during the first 12 weeks.
Source：PSOR-004 治験総括報告書 Table 21

30.2.6.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治療期に、治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現した被験者は 13 名（43.3%）であった。最高 Grade 別では、Grade 1 が 8 名（26.7%）、Grade 2 が 4 名（13.3%）、Grade 3 が 1 名（3.3%）であり、多く認められた有害事象は頭痛（Grade 1 及び 2、6 名［20.0%］）、下痢（Grade 1 及び 2、5 名［16.7%］）、悪心（Grade 1、3 名［10.0%］）であった。

継続投与期には、20 mg BID 群では発現せず、30 mg BID 群では 2 名（28.6%）に 7 件発現し（頭痛、鼻出血、気道うっ血及び上気道感染が 1 名、片頭痛、鼓腸及び気管支炎が 1 名）、いずれの事象も Grade 2 以下であった。

30.2.6.5. 死亡

継続投与期に 48 歳の白人男性 1 名（30 mg BID 群）が Day 140 に死亡しているのが発見された。死因として潜在的な不整脈、心筋梗塞又は高血圧性心疾患が疑われた（いずれの事象も治験薬との関連性は否定）。体重が約 180 kg と推定され、不整脈に対するアブレーション治療歴があり、複数の心血管系危険因子があった。剖検の結果は入手できなかった。

30.2.6.6. 重篤な有害事象

死亡した 1 名に発現した 3 件の重篤な有害事象（潜在的な不整脈、心筋梗塞及び高血圧性心疾患）を除き、試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

30.2.6.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期に 4 名（13.3%）が有害事象により治験薬の投与を中止し、当該有害事象は、身体妄想（1 名）、頭痛、悪心及び下痢（1 名）、疲労、鼓腸及び排便回数増加（1 名）、乾癬性関節症（投与期間中に悪化）（1 名）であった。身体妄想（Grade 3）以外の事象が Grade 2 以下で、身体妄想及び乾癬性関節症以外の事象は治験薬との関連性が否定されなかった。継続投与期には、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

30.2.6.8. 臨床検査

臨床検査パラメータから、詳細な監視又は治療を要する特定の臓器に関連した毒性又は傾向は認められなかった。

30.2.6.9. バイタルサイン

治療期及び継続投与期にバイタルサインの異常は認められなかった。

30.2.6.10. 乾癬及び乾癬性関節炎の急性増悪

有害事象として、乾癬性関節炎の急性増悪が 2 件、乾癬の急性増悪が 1 件報告された。乾癬性関節炎の急性増悪はいずれも治験薬との関連性が否定され、乾癬の急性増悪は否定されなかった。急性増悪 3 件のうち 2 件（乾癬 1 件、乾癬性関節炎 1 件）は Grade 3 であり、重篤な有害事象はなかった。1 名が乾癬性関節炎の急性増悪のため治験薬の投与を中止した。

30.3. 全体の結論

本試験の被験者の病歴プロファイルは乾癬患者で典型的なものであった。40%に高血圧の既往があり、10%に糖尿病（型を問わない）の既往があった。肥満の既往があったのは 10%のみであったが、BMI では肥満（30 ≤ BMI < 35）が 16.7%（5/30 名）、病的肥満（BMI ≥ 35）が 33%（10/30 名）で

あった。このような合併症があったものの、アプレミラストは、いずれの投与期及び用量（20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与）でも良好な忍容性を示した。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、多く認められた有害事象（下痢、悪心及び頭痛）はこれまでに実施したアプレミラストの臨床試験の結果と同様であった。また、胃腸関連の有害事象はホスホジエステラーゼ 4 阻害薬でよくみられるものである。合併症の増悪はほとんど認められず、試験期間中に日和見感染は認められなかった。抗生剤による治療を要する感染症が 6 名に発現したが、いずれも静脈内投与による治療の必要はなかった。

本試験ではアプレミラストの忍容性は良好であった。薬力学的解析の結果、乾癬に対するアプレミラストの生物学的活性が示された。また、Week 12 に sPGA スコアがベースラインから 1 点以上減少（改善）した被験者の割合は 66.7%であり、規定した治療効果の基準（Week 12 に sPGA スコアがベースラインから 1 点以上改善した被験者の割合が 20%以上）を満たした。さらに、患者報告アウトカムによりアプレミラストが QOL に良好な影響を及ぼすことが示唆された。本試験の限界として、対照群を設定しない非盲検試験で評価にバイアスが入ったこと、被験者（30 名）が少なかったこと、治験実施計画書の改訂により継続投与期を追加したため一部の被験者に Week 12 以降も投与を継続する機会が与えられず、継続投与期に移行した被験者に潜在的な選択バイアスが入ったこと、4 名が不耐容（胃腸障害）又は同意撤回のため早期（Week 4 以前）に試験を中止したことが考えられる。

31. 第 2 相試験【CC-10004-RA-002】（外国）【添付資料番号：5.3.5.4.1】（参考資料）

31.1. 試験の概要

活動性関節リウマチ患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-RA-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-RA-002】の概要

治験の標題： A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, to compare the efficacy and safety of two doses of apremilast (CC-10004) in subjects with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate	
治験実施施設（実施国）： 42 施設（チェコ共和国、ポーランド及び米国）	
治験期間： 開始日：2010 年 12 月 27 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 8 月 27 日（最後の被験者の観察終了日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 · アプレミラストの 2 用量（20 又は 30 mg）を 1 日 2 回、16 週間投与したときの関節リウマチの自他覚症状の軽減に対する有効性を、プラセボを対照として評価する。 【副次目的】 · 活動性関節リウマチの患者にアプレミラストの 2 用量を最長 24 週間投与したときの以下の項目を、プラセボを対照として評価する。 　– 安全性及び忍容性 　– 身体機能（Week 16 に評価した自他覚症状の指標は、Week 24 にも評価する） · 活動性関節リウマチの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 　– 自他覚症状 　– 身体機能 · 活動性関節リウマチの患者にアプレミラストの 2 用量を最長 2 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。 【関節の構造的損傷に関する目的】 · アプレミラストの 2 用量を 16 週間投与したときの、磁気共鳴映像法（MRI）により評価した関節の構造的損傷の抑制に対する有効性を、一部の被験者でプラセボを対照として評価する。 · アプレミラストの 2 用量を最長 52 週間投与したときの、X 線検査により評価した関節の構造的損傷の抑制に対する有効性を、プラセボを対照として評価する。 · アプレミラストを最長 2 年間投与したときの、X 線検査により評価した関節の構造的損傷の抑制に対する長期有効性を評価する。 【健康関連の生活の質（QOL）に関する目的】 · アプレミラストの 2 用量を最長 24 週間投与したときの健康関連の QOL 評価に対する有効性を、プラセボを対照として評価する。 · アプレミラストの 2 用量を最長 2 年間投与したときの健康関連の QOL 評価に対する有効性を評価する。	

【探索的目的】
- アプレミラストの 2 用量を投与したときに初めて反応が認められるまでの時間に対する効果を、プラセボを対照として評価する。
- アプレミラストを最長 2 年間投与したときの、各投与群で腫脹関節数及び圧痛関節数が 0 となった被験者数を評価する。

【薬物動態／薬力学的目的】
- 活動性関節リウマチの患者にアプレミラストの 2 用量を投与したときの薬物動態を、一部の被験者で評価する。
- アプレミラストの 2 用量を最長 36 週間投与したときの薬力学／バイオマーカーの影響を、一部の被験者で評価する。

【薬理遺伝学的目的】
- 活動性関節リウマチの患者にアプレミラストの 2 用量を投与したときの臨床反応に関連する薬理遺伝学的マーカーを、プラセボを対照として比較する。

治験方法：

本試験は、2 用量の実薬群を含む、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、メトトレキサート（MTX）で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者に、基礎療法として一定用量の MTX を投与し、更にアプレミラスト又はプラセボを投与した。

被験者を、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（各群 70 名）でランダムに割り付け、24 週間投与した。

Week 16 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、盲検下で実薬を投与した。つまり、プラセボ群の被験者はアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与へ盲検下で切り替え、実薬群で早期離脱の基準に合致した被験者は最初に割り付けられたアプレミラストの用量を盲検下で継続した。

Week 24 に、プラセボ群で早期離脱しなかった被験者はすべてアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与へ盲検下で切り替え、盲検下でアプレミラストを投与されていた被験者は同用量の投与を盲検下で継続した。

Week 52 に、希望すれば 1 年間の二重盲検、実薬投与の維持投与期に移行可能とした。Week 52 から 1 年間の維持投与期を通して（投与期間は計 2 年間）割り付けられた投与を継続したが、アプレミラストの至適用量が最終的に決定された（20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与）場合は、その用量へ切り替えることとした。

関節リウマチの自他覚症状（American College of Rheumatology［ACR］20、ACR50 及び ACR70）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、52 及び Year 2 に評価することとした（試験を早期中止したため Year 2 は実施せず）。

関節破壊の評価のための X 線検査を Week 0、24、52 及び Year 2 にすべての被験者で実施することとし（Year 2 は実施せず）、関節の構造的損傷の抑制を評価するための MRI を Week 0 及び 16 に一部の被験者（各群約 30 名）で実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：210 名
解析時：237 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. 本試験に関連するすべての評価又は手順を実施する前に、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. 来院スケジュール又は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. 割付前に 4 ヵ月以上自他覚症状があり、関節リウマチと診断（1987 年米国リウマチ学会基準）されている者。
5. 外来で治療を受けている者。
6. 現在 MTX 治療を行っているにもかかわらず、以下に定義する活動性の疾患を有する者。
   a. 割付時（Visit 2）に腫脹関節数が 6 以上（66 関節のうち）かつ
   b. 割付時（Visit 2）に圧痛関節数が 6 以上（68 関節のうち）
7. 以下の 4 つの臨床検査値の要件のうち、少なくとも 1 つに該当する者。
   a. 高感度 C-反応性タンパク（CRP）≥ 10 mg/L
   b. 赤血球沈降速度（最初の 1 時間）> 28 mm
   c. リウマトイド因子陽性
   d. 抗環状シトルリン化ペプチド抗体が陽性
8. MRI による評価を受ける患者では、以下のいずれかの腫脹関節を含む、関節リウマチの関節病変を有する者。
   a. 同じ手で 2 箇所以上の中手指節関節に腫脹がある
   b. 同じ手で 1 箇所以上の中手指節関節と手関節に腫脹がある
9. 割付前の少なくとも 4 ヵ月間 MTX を使用しており、割付前の少なくとも 4 週間は 7.5～25 mg/週の一定用量（経口又は非経口）で使用している者。MTX は試験期間中の Week 52 までは一定用量で継続した。5 mg/週以上の葉酸塩（葉酸）を経口で補給するか、その代わりに 10 mg/週以下のロイコボリンを経口投与することも可能とした。
10. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び鎮痛薬の使用は可能であるが、割付の 7 日以上前から Week 52 まで一定用量で使用した。
11. 経口副腎皮質ホルモンを使用している場合、割付の 28 日以上前から Week 52 まで prednisone 10 mg/日相当量以下の一定用量とできる者。
12. スクリーニング時に以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. 白血球数 ≥ 3000 /mm^3（≥ 3.0 × 10^9 /L）かつ < 14,000 /mm^3（< 14 × 10^9 /L）
   b. 血小板数 ≥ 100,000 /μL（≥ 100 × 10^9 /L）
   c. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）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）≤ 2 × 正常値上限（ULN）。最初の検査で ALT 又は AST が > 2 × ULN の場合は、スクリーニング期間中に再検査を 1 回実施可能とした。
   e. 総ビリルビン ≤ 2 mg/dL（≤ 34 μmol/L）。最初の検査で > 2 mg/dL の場合は、スクリーニング期間中に再検査を 1 回実施可能とした。
   f. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL（≥ 5.6 mmol/L）
   g. ヘモグロビン A1c（HbA1c）≤ 9.0%
   h. B 型肝炎表面抗原が陰性
   i. C 型肝炎ウイルス抗体が陰性
13. 男性（精管切除術を行った者も含む）の場合、受胎の可能性がある行為を行う際には、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 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、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用コンドーム）を使用する者。
14. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性である者。また、受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び投与終了後少なくとも 28 日間は、次のいずれかの方法により避妊する者（割付時点までに避妊が有効になっていること）。
   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部キャップ、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部キャップ、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. 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。
2. 関節リウマチ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）又は関節リウマチに伴う重大な全身性病変（例：血管炎、肺線維症又はフェルティ症候群）を有する者。関節リウマチに伴うシェーグレン症候群は許容した。
3. ACR Classification of Functional Status in Rheumatoid Arthritis の定義で、Functional Class IV である者。
4. 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患（例：痛風、反応性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、ライム病）を有する者又はその既往を有する者。
5. MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）（生物学的製剤を含む）による治療を受けている者。過去に DMARD を使用した場合は、割付前に十分ウォッシュアウトした場合のみ許容した。
6. 腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療が効果不十分であった者。治療費又は安全性の問題（皮下注射に伴う不快感等）のため抗 TNF 療法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本試験に参加可能とした。
7. 他の治験薬をスクリーニング前 4 週以内又は当該薬剤の半減期の 5 倍の期間内（4 週より長い場合）に投与された者。
8. 細胞除去療法（治験薬を含む、例：CAMPATH®、抗 CD4、CD5、CD3、CD19 及び CD20 抗体）を受けたことがある者。
9. 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。
10. 割付前 6 週以内に副腎皮質ホルモンを関節内又は非経口投与された者。
11. 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ことがある者。
12. 妊娠中又は授乳中の女性。
13. 重篤でコントロール不能の心血管系疾患、神経疾患、肺疾患（高度又は極めて高度の慢性閉塞性肺疾患等）、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患（HbA1c > 9.0%であるコントロール不能の糖尿病等）又は消化管疾患を合併している者。
14. 急性増悪の際に経口又は非経口副腎皮質ホルモンによる治療が一般的なコントロール不能の病態（例：喘息、乾癬又は炎症性腸疾患）である者。
15. 細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア又は他の感染症（結核、非定型抗酸菌症、B 及び C 型肝炎、帯状疱疹等。爪真菌症は除く）が現在活動性である者又は再発の既往を有する者、若しくはスクリーニング前 4 週以内に入院や抗生物質の静脈内又は経口投与による治療を要する重大な感染エピソードがあった者。
16. ヒト免疫不全ウイルス陽性、又は先天性若しく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。
17. 悪性腫瘍（固形癌及び血液悪性腫瘍等）の既往を有する者（切除され、完治した皮膚の基底細胞癌を除く）。
18. スクリーニング前 6 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用の既往を有する者。
19. 試験への参加を妨げるような重大な内科的疾患、臨床検査値異常又は精神疾患を有する者。
20. 本試験への参加により許容できないリスクに曝される可能性がある状態（臨床検査異常等を含む）にある者。

21. 有効性評価（疼痛及び関節の評価等）に顕著な影響を及ぼすと治験担当医師が判断した状態（例：線維筋痛症）にある者。

また、以下の基準に抵触する者は MRI による評価の対象から除外した。
22. MRI 検査日の血流に影響を及ぼす薬剤（例：硝酸塩薬、カルシウム拮抗薬、麦角含有薬）を投与される又は試験期間中に投与が必要となることが予想される者、及び MRI 検査日の検査実施前にこれらの薬剤の投与を休止できないと治験担当医師が判断した者。MRI 検査終了後、臨床的に必要な場合及び予定されている場合は、薬剤の投与を継続可能とした。降圧薬及び片頭痛薬を除外するかどうかは、治験依頼者と協議した後に決定した。
23. MRI 検査を受けられない者（ペースメーカー、除細動器、その他の埋込み型デバイス［前方椎体間ケージ、動脈瘤クリップ又は椎弓根スクリュー等］、その他の体内に含まれる金属［例：金属色素を含む入墨、又は金属工などが金属研磨した際に眼中に入った金属］、高度の閉所恐怖症、画像検査施設のガイドラインに従ったその他の MRI に対する禁忌がある場合等）。
24. ガドリニウムに対するアレルギー又は副作用のある者。
25. 推定糸球体濾過率（Modification of Diet in Renal Disease formula）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の者。

投与期間：

プラセボ対照期にはアプレミラスト 20、30 mg の 1 日 2 回又はプラセボを 24 週間投与し、その後の実薬投与期にはすべての被験者にアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回投与した。治験薬投与期間は最長で計 2 年間とした。

Week 16 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、盲検下で実薬を投与した。プラセボ群の被験者は、アプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与へ盲検下で切り替え、実薬群で早期離脱の基準に合致した被験者は、最初に割り付けられた用量を盲検下で継続した。

Week 24 までのデータを検討するため 2012 年 5 月 24 日にデータモニタリング委員会を開催し、MTX を併用投与している関節リウマチの被験者に対して、本試験で検討したアプレミラストの用量は明らかに有効性が不十分である（主要評価項目［Week 16 の ACR20］が未達成）ことから、本試験の中止を勧告した。治験依頼者はデータを確認して勧告に同意し、2012 年 7 月 5 日に試験を中止した。

評価項目：

1.　有効性

【主要評価項目】

有効性の主要評価項目は Week 16 の modified American College of Rheumatology（ACR）スコアのベースラインから 20%以上の減少（ACR20）であった。

【副次評価項目】

副次評価項目は、以下の時点に加えて Year 2 にも評価する予定であったが、試験を早期中止したため Year 2 には実施しなかった。

- Week 16、24 及び 52 の HAQ-DI スコア（身体機能）のベースラインからの変化量
- Week 16、24 及び 52 に ACR20 を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）
- Week 16、24 及び 52 に ACR50 を達成した被験者の割合（ACR50 反応率）
- Week 16、24 及び 52 に ACR70 を達成した被験者の割合（ACR70 反応率）
- Week 16、24 及び 52 の Medical Outcome Study Short Form 36-Item 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、24 及び 52 の Clinical Disease Activity Index（CDAI）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16、24 及び 52 に CDAI スコアで低疾患活動性又は寛解（10 点以下）を達成した被験者の割合
- Week 16、24 及び 52 の Disease Activity Score（DAS28）のベースラインからの変化量
- Week 16、24 及び 52 の ACR component ごとのベースラインからの変化率
- Week 16、24 及び 52 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 16、24 及び 52 に HAQ-DI がベースラインから 0.22 点以上改善した被験者の割合

- Week 16、24 及び 52 に FACIT-Fatigue スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
- Week 16、24 及び 52 の European League Against Rheumatism（EULAR）の基準で反応を示した被験者の割合

2. 関節の構造的損傷の評価項目
- 一部の被験者での、Week 16 の rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging scoring（RAMRIS）の総スコア、RAMRIS のコンポーネントスコア及び joint space narrowing スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 及び 52 の X 線検査での van der Heijde Modified Total Sharp Score（vdH-TSS）及びそのコンポーネントスコアのベースラインからの変化量

3. 探索的評価項目
- 初回投与後 16 週間で ACR20、50 及び 70 を達成するまでの時間
- 腫脹関節数が 0 になった被験者、圧痛関節数が 0 になった被験者、又は腫脹関節数及び圧痛関節数ともに 0 になった被験者の割合

4. 薬物動態及び薬力学
- Week 12 の薬物動態（投与前及び投与 8 時間後まで採血）によるアプレミラストの全身曝露（20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与）
  - 血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）
  - 最高血漿中濃度（C_{max}）
  - 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- Week 4、16 及び 24 に採取した検体から算出した母集団薬物動態パラメータ、薬物クリアランス及び分布容積によるアプレミラストの全身曝露（20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与）
- 一部の被験者での、Week 4、16 及び 24 の炎症誘発性タンパク質の血漿中濃度のベースラインからの変化量

5. 薬理遺伝学

活動性関節リウマチ患者での臨床反応（Week 16 の ACR20 と定義）に関連する薬理遺伝学マーカーを、アプレミラスト（20 及び 30 mg の 1 日 2 回投与）とプラセボで比較する。

6. 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、臨床検査値、妊娠検査、12 誘導心電図、推定糸球体濾過率により評価した。なお、推定糸球体濾過率は、MRI を評価した被験者を対象に、ガドリニウムの投与前に適切な腎機能があるか確認するために評価した。

統計方法：

1. 解析対象集団

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、割り付けられた投与群で解析した。

治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダム割付されて治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、ACR が投与開始後に 1 回以上評価され、Week 24 までに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、割り付けられた投与群で解析した。

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、実際に投与された治験薬に応じた投与群で解析した。

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と定義した（最初［Week 0］にアプレミラスト 20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与に割り付けられた被験者、最初にプラセボ群で Week 16 に早期離脱してアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与に切り替えた被験者、最初にプラセボ群で 24 週間のプラセボ投与を完了した後、規定に従って Week 24 にアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与に切り替えた被験者）。実際に投与されたアプレミラストの用量に応じた投与群で解析した。

2.　人口統計学的特性
年齢、体重、身長等の連続変数の人口統計学的及びベースライン特性については要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値及び最大値）を示し、性別、人種等のカテゴリー変数については頻度を示し、既往歴についても頻度を示した。また、個々の被験者の一覧も示した。

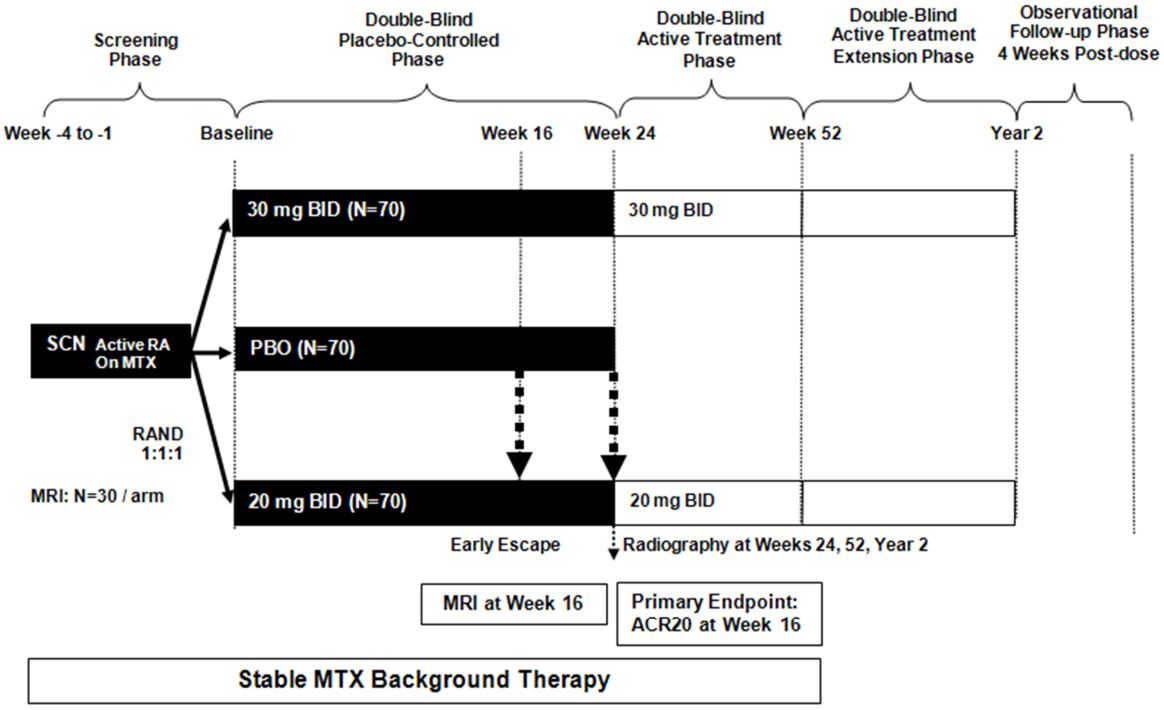
3.　有効性
有効性の主要評価項目は FAS を対象に解析し、結果の頑健性を確認するため PP 集団を用いた解析も実施した。
有効性の主要評価項目は、プラセボ対照期（二重盲検）の Week 16（Visit 5）での ACR20 とした。
ランダム割付された被験者で Week 16 の ACR20 反応率は、両側 χ^2 検定を用いてアプレミラスト（20 又は 30 mg の 1 日 2 回投与）とプラセボを比較した。プラセボ対照期（二重盲検）の Week 16 より前に試験を中止した被験者は、Week 16 では非反応例とみなした。有意性検定は閉手順を用いて実施した。つまり、投与群間の全体の検定で有意水準 0.05 で統計学的に有意である場合にのみ、対比較（両側有意水準 0.05）を実施することとし、この手順により全体の両側有意水準を 0.05 に維持した。
副次評価項目は逐次的に評価し、主要評価項目及び当該項目の前までの副次評価項目が統計学的に有意であった場合のみ、当該項目でも統計学的に有意と判断した。各パラメータの有意性検定は閉手順を用いて実施した。つまり、投与群間の全体の検定が両側有意水準 0.05 で統計学的に有意である場合にのみ、対比較（APR 20 BID 群とプラセボ群、APR 30 BID 群とプラセボ群の比較、両側有意水準 0.05）を実施し、対比較のうちの 1 つが両側有意水準 0.05 で統計学的に有意ではなかった場合は、その後のすべての副次評価項目について統計学的に有意であった用量群のみをプラセボ群と有意水準 0.025 で比較した。
カテゴリカルデータ（ACR50、ACR70、EULAR 反応、DAS28 の寛解［DAS28 < 2.6］、CDAI 反応［CDAI ≤ 10］、FACIT-Fatigue 反応［FACIT-Fatigue スコアが 4 点以上改善］又は HAQ-DI スコアの 0.22 点以上の改善を示した被験者数）については、頻度表を示した。実薬群とプラセボ群の比較には χ^2 検定を用いた。Week 24 の解析では、早期離脱の基準に合致した被験者は非反応例として集計した。
連続データの評価項目（HAQ-DI、FACIT-Fatigue、SF-36v2 ドメインスコア、CDAI 及び DAS28）については、各時点（ベースライン、各評価時点）の要約統計量、ベースラインと各評価時点の両方の値がある被験者ではベースラインからの変化量（及び変化率）を示した。Week 24 の解析では、Week 16 に早期離脱の基準に合致した場合は Week 16 の評価を用いた。投与群間の比較には共分散分析を用い、モデルには因子として投与を、共変量としてベースライン値を含めた。
関節の構造的損傷の評価項目は、主要評価項目が統計学的に有意であった場合のみ検定した。本試験は第 2 相試験で群間差を検出するために十分な検出力を有するデザインではなかったことから、これらの評価項目では多重性を調整しなかった。
上述のとおりに多重性を調整した結果、計画していた統計学的検定が正式に実施されなかった場合は、正式な仮説検定ではなく、nominal の p 値（多重性を調整せず）を算出して評価項目と治療効果との関連の強さの指標とした。その他の有効性の解析（主要評価項目の補助的解析又は感度分析、Week 24 の副次評価項目の解析等）でも nominal の p 値を算出した。
24 週より後の時点の有効性の評価項目（例：ACR20、CDAI、HAQ-DI）は、ランダム割付時に割り付けられた投与群別に要約した。被験者ごとに、ベースライン（Day 1）からの変化量を算出した。連続変数は要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値）を、離散変数は被験者数及び頻度を示した。各投与群の両側 95%信頼区間を示した。

4.　安全性
プラセボ対照期間の解析では安全性解析対象集団、アプレミラスト投与期間の解析では 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。プラセボ対照期（二重盲検）、実薬投与期（二重盲検）、維持投与期（二重盲検）及び観察追跡期に発現した有害事象をそれぞれ一覧表に示した。有害事象を器官別大分類、基本語、重症度、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も一覧表に示した。被験者ごとの解析では、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、基準範囲に基づいて低値、基準値及び高値を示した被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と判断された変動が認められた被験者数もあわせて示した。 バイタルサイン（体重を含む）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、基準範囲に基づいて低値、基準値及び高値を示した被験者数を投与前後のシフトテーブルで示し、臨床的に重要と判断された変動が認められた被験者数もあわせて示した。
治験総括報告書作成日： 2013 年 8 月 14 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



ACR 20 = American College of Rheumatology 20; BID = twice daily; MRI = magnetic resonance imaging; MTX = methotrexate; PBO = placebo; RA = rheumatoid arthritis; RAND = randomization; SCN = screening.
Source：RA-002 治験総括報告書 Figure 1

31.2. 試験成績の詳細

31.2.1. 被験者の内訳

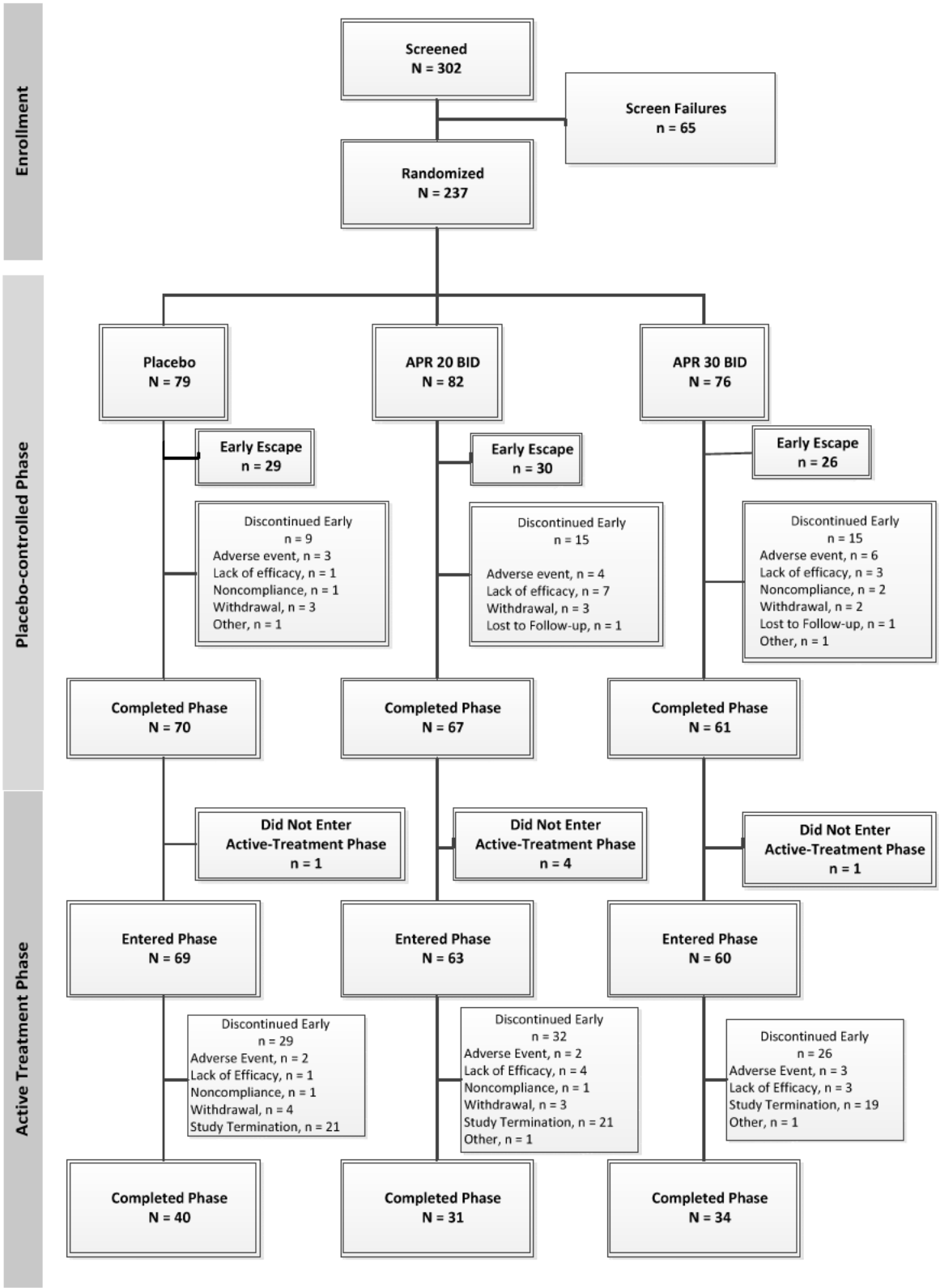
被験者の内訳を Figure 2 に示す。スクリーニングされた 302 名のうち 237 名がランダム割付され、そのうち 198 名（83.5%）がプラセボ対照期（Week 24 の来院日）を完了した（プラセボ群 88.6%、APR 20 BID 群 81.7%、APR 30 BID 群 80.3%）。プラセボ群では約 1/3（36.7%）が Week 16 に早期離脱（アプレミラスト投与に移行）し、早期離脱の割合は APR 20 BID 群（36.6%）及び APR 30 BID 群（34.2%）でも同程度であった。

プラセボ対照期を完了した 198 名のうち 192 名が次の期（実薬投与期）に移行し、試験中止理由で多かったのは有害事象（プラセボ群 3.8%、アプレミラスト群 6.3%、以下同順）、効果不十分

（1.3%、6.3%）、被験者の意思（3.8%、3.2%）であった。中止割合はプラセボ群（11.4%）でアプレミラスト群（APR 20 BID 群 18.3%、APR 30 BID 群 19.7%）より低かった。

実薬投与期に移行した 192 名のうち約半数（105 名、54.7%）が Week 52 を完了し、その後、維持投与期に 73 名（38%）が移行して 32 名（16.7%）は移行しなかった。Week 52 を完了しなかった 87 名（45.3%）の主な中止理由は治験依頼者による試験終了（61 名、31.8%）で、その他の Week 24～52 の中止理由は効果不十分（8 名、4.2%）、有害事象又は被験者の意思（各 7 名、3.6%）等であった。

Figure 2: 被験者の内訳（すべての被験者）



Source： RA-002 治験総括報告書 Figure 3

31.2.2. 解析対象集団

ランダム割付された 237 名すべてが FAS 及び安全性解析対象集団の対象となった。

31.2.3. 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 2 に、疾患特性を Table 3 に示す。

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれており、関節リウマチ患者を対象とした他の臨床試験と同様であった。多くは女性（76.8%）及び白人（95.4%）で、年齢は 57 歳（中央値）、体格指数（BMI）は 28.00 kg/m^2（中央値）であった。

ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれており、関節リウマチと診断されてからの期間は 6.30 年（中央値）、関節リウマチの症状が発現してからの期間は 7.90 年（中央値）であった。関節リウマチと診断されてからの期間はプラセボ群（11.98 ± 12.104 年［平均値 ± 標準偏差、以下同様］）で APR 20 BID 群（8.46 ± 6.856 年）及び APR 30 BID 群（7.76 ± 7.833 年）より長かったが、範囲はプラセボ群（0.4～59.6 年）で APR 20 BID 群（0.7～37.6 年）及び APR 30 BID 群（0.3～34.8 年）より広かった。ベースライン時の MTX 用量の中央値は 15.00 mg/週であり、全被験者の 33.8%は過去に生物学的 DMARD を投与されていた。

Table 2: ベースラインの人口統計学的特性（FAS）

Demographic Characteristic	Placebo N = 79	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 76	Total N = 237
Age, years				
Mean ± SD	56.5 ± 12.45	58.6 ± 11.84	52.6 ± 11.87	56.0 ± 12.26
Median (min – max)	57.0 (25 – 82)	60.5 (21 – 82)	54.0 (23 – 78)	57.0 (21 – 82)
Sex, n (%)				
Male	17 (21.5)	17 (20.7)	21 (27.6)	55 (23.2)
Female	62 (78.5)	65 (79.3)	55 (72.4)	182 (76.8)
Race, n (%)				
Asian	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (0.8)
Black	2 (2.5)	1 (1.2)	5 (6.6)	8 (3.4)
Native Hawaiian/Pacific Islanders	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
White	75 (94.9)	81 (98.8)	70 (92.1)	226 (95.4)
Country, n (%)				
Czech Republic	12 (15.2)	13 (15.9)	16 (21.1)	41 (17.3)
Poland	27 (34.2)	25 (30.5)	26 (34.2)	78 (32.9)
United States	40 (50.6)	44 (53.7)	34 (44.7)	118 (49.8)
Body Mass Index, kg/m^{2a}				
Mean ± SD	28.42 ± 6.172	29.46 ± 6.238	28.29 ± 5.787	28.74 ± 6.072
Median (min – max)	28.10 (17.2 – 46.5)	28.65 (19.1 – 48.4)	27.55 (18.4 – 42.7)	28.00 (17.2 – 48.4)

APR = apremilast; BID = twice daily; kg/m^2 = kilogram per meter squared; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

[a] Body mass index is based on the last weight measurement taken prior to the first dose of investigational product and the height measurement taken at Screening.

Source： RA-002 治験総括報告書 Table 10

Table 3: ベースラインの疾患特性（FAS）

Baseline Disease Characteristic	Placebo N = 79	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 76	Total N = 237
Time Since Diagnosis of RA, years				
Mean ± SD	11.98 ± 12.104	8.46 ± 6.856	7.76 ± 7.833	9.41 ± 9.351
Median (min – max)	7.70 (0.4 – 59.6)	6.20 (0.7 – 37.6)	5.05 (0.3 – 34.8)	6.30 (0.3 – 59.6)
Duration of RA Symptoms, years				
Mean ± SD	13.14 ± 11.900	10.12 ± 8.535	9.01 ± 8.033	10.77 ± 9.764
Median (min – max)	9.90 (0.9 – 59.9)	7.95 (0.8 – 55.8)	5.90 (0.5 – 36.8)	7.90 (0.5 – 59.9)
Baseline MTX Dose, mg/week				
Mean ± SD	16.46 ± 4.469	16.74 ± 4.854	16.81 ± 4.483	16.67 ± 4.593
Median (min – max)	15.00 (7.5 – 25.0)	15.00 (7.5 – 25.0)	15.00 (7.5 – 25.0)	15.00 (7.5 – 25.0)
Prior Failure of Small-molecule DMARDs (excluding MTX), n (%)				
Yes	27 (34.2)	23 (28.0)	20 (26.3)	70 (29.5)
No	52 (65.8)	59 (72.0)	56 (73.7)	167 (70.5)
Prior Use of Biologic DMARDs, n (%)				
Yes	25 (31.6)	26 (31.7)	29 (38.2)	80 (33.8)
Prior Use (But Not Failure) of Biologic DMARDs	22 (27.8)	25 (30.5)	28 (36.8)	75 (31.6)
Prior Failure of Biologic DMARDs	3 (3.8)	1 (1.2)	1 (1.3)	5 (2.1)
No	54 (68.4)	56 (68.3)	47 (61.8)	157 (66.2)
Baseline Oral Corticosteroid Dose, mg/day [a]				
N	37	33	37	107
Mean ± SD	5.71 ± 2.486	6.63 ± 2.470	6.41 ± 2.242	6.23 ± 2.409
Median (min – max)	5.00 (1.0 – 10.0)	5.00 (2.5 – 10.0)	5.00 (2.5 – 10.0)	5.00 (1.0 – 10.0)
Baseline Use of NSAIDs, n (%)				
Yes	61 (77.2)	62 (75.6)	53 (69.7)	176 (74.3)
No	18 (22.8)	20 (24.4)	23 (30.3)	61 (25.7)
Rheumatoid Factor Category, n (%)				
Normal	16 (20.3)	11 (13.4)	14 (18.4)	41 (17.3)
High	63 (79.7)	71 (86.6)	62 (81.6)	196 (82.7)
Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Category, n (%)				
Normal	17 (21.5)	17 (20.7)	15 (19.7)	49 (20.7)
High	62 (78.5)	63 (76.8)	61 (80.3)	186 (78.5)
Missing	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)
Tender Joint Count				
Mean ± SD	23.7 ± 13.40	24.6 ± 16.30	23.8 ± 14.71	24.1 ± 14.82
Median (min – max)	21.0 (7 – 61)	19.0 (6 – 68)	18.0 (7 – 66)	19.0 (6 – 68)
Swollen Joint Count				
Mean ± SD	15.6 ± 8.96	14.8 ± 9.56	14.7 ± 8.69	15.0 ± 9.06
Median (min – max)	13.0 (6 – 41)	11.0 (6 – 48)	11.5 (6 – 51)	12.0 (6 – 51)

Table 3: ベースラインの疾患特性（FAS）（つづき）

Baseline Disease Characteristic	Placebo N = 79	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 76	Total N = 237
HAQ-DI Score				
N	79	81	76	236
Mean ± SD	1.400 ± 0.6039	1.431 ± 0.5470	1.479 ± 0.5222	1.436 ± 0.5576
Median (min – max)	1.375 (0.13 – 2.63)	1.375 (0.13 – 2.75)	1.500 (0.00 – 2.75)	1.375 (0.00 – 2.75)
C-Reactive Protein, mg/dL				
Mean ± SD	1.0585 ± 1.29624	0.9898 ± 1.34098	1.4982 ± 2.07586	1.1757 ± 1.60999
Median (min – max)	0.5940 (0.015 – 6.305)	0.4405 (0.026 – 8.199)	0.6650 (0.026 – 9.776)	0.5630 (0.015 – 9.776)
Erythrocyte Sedimentation Rate, mm/h				
Mean ± SD	37.2 ± 19.61	28.5 ± 17.25	34.1 ± 16.13	33.2 ± 18.04
Median (min – max)	32.0 (2 – 112)	28.0 (0 – 94)	32.0 (10 – 80)	31.0 (0 – 112)
DAS28 (Using CRP)				
N	79	81	76	236
Mean ± SD	5.51 ± 0.994	5.35 ± 0.859	5.41 ± 0.921	5.42 ± 0.924
Median (min – max)	5.47 (3.5 – 7.3)	5.26 (3.8 – 7.4)	5.33 (3.6 – 7.6)	5.30 (3.5 – 7.6)
DAS28 (Using ESR)				
N	79	81	76	236
Mean ± SD	6.26 ± 1.018	5.89 ± 0.993	6.08 ± 0.901	6.08 ± 0.980
Median (min – max)	6.16 (3.4 – 8.5)	5.81 (3.1 – 7.8)	6.09 (4.1 – 8.1)	6.07 (3.1 – 8.5)

APR = apremilast; BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; DAS28 = disease activity score; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; max = maximum; min = minimum; MTX = methotrexate; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; RA = rheumatoid arthritis; SD = standard deviation.

[a] Prednisone or the equivalent.

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 11

31.2.4. 有効性の結果

31.2.4.1. 主要評価項目（Week 16 の ACR20 反応率）

Week 16 の ACR20 反応率を Table 4 に示す。いずれのアプレミラスト群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な関節リウマチの自他覚症状の軽減を示すことができなかった。

Week 16 の ACR20 反応率はプラセボ群で 35.4%、APR 20 BID 群で 28.0%、APR 30 BID 群で 34.2%であり、プラセボ群との差は APR 20 BID 群で−7.4%（p = 0.3134）、APR 30 BID 群で−1.2%（p = 0.8721）であった。

Table 4:　Week 16 の ACR20 反応率（プラセボ対照期）（FAS）

Endpoint	Placebo N = 79	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 76
Number (%) of ACR 20 Responders at Week 16	28 (35.4)	23 (28.0)	26 (34.2)
Treatment Comparison (Apremilast − Placebo)			
Difference in Proportions (%)		−7.4	−1.2
2-sided 95% CI for Difference (%)[a]		(−21.7, 7.0)	(−16.2, 13.8)
2-sided p-value[b]		0.3134	0.8721
Overall 2-sided p-value[c]	0.5616		

ACR 20 = American College of Rheumatology 20% response; APR = apremilast; BID = twice daily; CI = confidence interval.
[a] The 2-sided 95% CI is based on a normal approximation.
[b] The p-values are based on the pairwise chi-square tests of active treatment vs placebo.
[c] The overall p-value is based on a 2-sided Chi-square test for equal proportion among the 3 treatment groups.
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.
Source：RA-002 治験総括報告書 Table 12

31.2.4.2.　副次評価項目

主要評価項目で統計学的に有意な差がなかったことから、主な副次評価項目で統計学的な有意性を示すことができなかった。

Week 24 の ACR20 反応率はプラセボ群で 24.1%、APR 20 BID 群で 19.5%、APR 30 BID 群で 27.6%であった。

Week 16 の ACR50 反応率及び Week 16 又は 24 の ACR70 反応率をアプレミラスト群とプラセボ群で比較したとき、治療反応性や用量反応性は認められなかった。

Week 24 の ACR50 反応率はプラセボ群で 6.3%、APR 20 BID 群で 4.9%、APR 30 BID 群で 15.8%であった。

APR 30 BID 群の数名の被験者では臨床的ベネフィットが得られた可能性が示された。HAQ-DI のベースラインからの変化量（平均値）は、Week 16 ではプラセボ群−0.106、APR 20 BID 群−0.114、APR 30 BID 群−0.209 で、Week 24 ではプラセボ群−0.069、APR 20 BID 群−0.080、APR 30 BID 群で−0.227 であった。

Week 52 に評価した副次評価項目では経時的な傾向や投与群による傾向は認められなかった。

Week 16 の MRI パラメータのベースラインからの変化量をアプレミラスト群とプラセボ群で比較したとき、意義のある差は認められなかった。

関節リウマチによる関節の構造的損傷を放射線学的に評価したところ、アプレミラスト又はプラセボを投与された被験者のほとんどで、Week 24 及び 52 でも安定した状態が持続していた。また、すべての評価項目で、APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であった。

31.2.5.　安全性の結果

31.2.5.1.　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 5（プラセボ対照期間）及び Table 6（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投与期間の中央値は、いずれの投与群でも約 24 週（Week 16 に早期離脱した被験者では 8 週）であった。

アプレミラスト投与期間での治験薬の投与期間の平均値は、Apremilast Subjects as Treated 集団全体で 38.85 週であった。APR 20 BID 群の投与期間の平均値（36.68 週）は、APR 30 BID 群（43.22 週）より短かったが、その主な理由は、プラセボ群から APR 20 BID 群に移行した被験者（Week 16 の早期離脱又は Week 24 のクロスオーバー）が加わったためと考えられる。

Table 5:　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 N = 79	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 76	APR Total N = 158	Placebo/ APR 20 BID N = 29
Duration, weeks[a]					
Mean ± SD	19.59 ± 5.462	20.96 ± 6.968	20.94 ± 6.704	20.95 ± 6.821	8.00 ± 0.386
Median (min – max)	23.70 (3.7 – 25.1)	24.00 (0.7 – 27.9)	24.00 (0.4 – 25.1)	24.00 (0.4 – 27.9)	8.00 (7.0 – 9.4)
Duration Category, n (%)[a]					
< 4 Weeks	1 (1.3)	6 (7.3)	4 (5.3)	10 (6.3)	0
≥ 4 to < 8 Weeks	3 (3.8)	2 (2.4)	3 (3.9)	5 (3.2)	4 (13.8)
≥ 8 to < 12 Weeks	1 (1.3)	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)	25 (86.2)
≥ 12 to < 16 Weeks	7 (8.9)	4 (4.9)	6 (7.9)	10 (6.3)	0
≥ 16 to < 20 Weeks	25 (31.6)	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0
≥ 20 to < 24 Weeks	27 (34.2)	49 (59.8)	42 (55.3)	91 (57.6)	0
> 24 Weeks	15 (19.0)	18 (22.0)	19 (25.0)	37 (23.4)	0
Missing	0	0	0	0	0

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

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

Note: The placebo group includes data through Week 16 for placebo-treated subjects who escaped early and up to Week 24 for placebo-treated subjects who did not escape early. The 20 mg BID and 30 mg BID groups include data up to Week 24 for subjects who were initially randomized to receive apremilast. The placebo/20 mg BID group includes data from Week 16 up to Week 24 for placebo-treated subjects who escaped early.

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 15

Table 6: 治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間：Week 0～試験終了時）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

Exposure	APR 20 BID N = 153	APR 30 BID N = 76	APR Total N = 229
Duration, weeks			
Mean ± SD	36.68 (17.561)	43.22 (19.828)	38.85 (18.559)
Median (min – max)	36.90 (0.7, 78.1)	48.90 (0.4, 78.9)	43.90 (0.4, 78.9)
Duration Category, n (%)[a]			
< 4 Weeks	6 (3.9)	4 (5.3)	10 (4.4)
≥ 4 to < 8 Weeks	4 (2.6)	3 (3.9)	7 (3.1)
≥ 8 to < 12 Weeks	6 (3.9)	1 (1.3)	7 (3.1)
≥ 12 to < 16 Weeks	5 (3.3)	6 (7.9)	11 (4.8)
≥ 16 to < 20 Weeks	2 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.3)
≥ 20 to < 24 Weeks	15 (9.8)	1 (1.3)	16 (7.0)
≥ 24 to < 28 Weeks	12 (7.8)	0	12 (5.2)
≥ 28 to < 32 Weeks	10 (6.5)	0	10 (4.4)
≥ 32 to < 36 Weeks	11 (7.2)	3 (3.9)	14 (6.1)
≥ 36 to < 40 Weeks	12 (7.8)	2 (2.6)	14 (6.1)
≥ 40 to < 44 Weeks	9 (5.9)	2 (2.6)	11 (4.8)
≥ 44 to < 48 Weeks	16 (10.5)	9 (11.8)	25 (10.9)
≥ 48 to ≤ 52 Weeks	18 (11.8)	19 (25.0)	37 (16.2)
> 52 Weeks	27 (17.6)	25 (32.9)	52 (22.7)

APR = apremilast; BID = twice daily; min = minimum; max = maximum; SD = standard deviation.
[a] Treatment duration is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of apremilast and the date of the last dose of apremilast in the period, inclusive.
Note: Includes all apremilast-exposure data, regardless of when the apremilast exposure started (at Week 0, 16, or 24).
Source：RA-002 治験総括報告書 Table 16

31.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 7（プラセボ対照期間）及び Table 8（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間では、プラセボ群及びアプレミラスト群の被験者の多くで有害事象が 1 件以上発現し、発現割合はアプレミラスト群でプラセボ群より高かった（プラセボ群 51.9%、APR 20 BID 群 67.1%、APR 30 BID 群 60.5%）。重症度は主に軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は APR 20 BID 群で APR 30 BID 群及びプラセボ群より高く、試験期間中に死亡はなかった。

アプレミラスト投与期間での有害事象の曝露量で調整した発現率（EAIR）は、APR 20 BID 群と APR 30 BID 群で同程度であった（それぞれ 173.9/100 人年及び 176.5/100 人年）。治験薬との関連性が否定できない有害事象、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は、APR 30 BID 群で APR 20 BID 群より高かった。一方、重篤な有害事象の EAIR は APR 20 BID 群で APR 30 BID 群より高かった。アプレミラスト投与期間に死亡はなかった。

Table 7: 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）

	Number (%) of Subjects							
	Placebo N = 79 Subj-yrs = 29.7		APR 20 BID N = 82 Subj-yrs = 32.9		APR 30 BID N = 76 Subj-yrs = 30.5		APR Total N = 158 Subj-yrs = 63.4	
Subjects with:	**n (%)**	**EAIR[a]**	**n (%)**	**EAIR[a]**	**n (%)**	**EAIR[a]**	**n (%)**	**EAIR[a]**
Any TEAE	41 (51.9)	216.0	55 (67.1)	323.2	46 (60.5)	273.5	101 (63.9)	298.5
Any Drug-related TEAE[b]	14 (17.7)	53.9	27 (32.9)	105.5	27 (35.5)	122.7	54 (34.2)	113.4
Any Severe TEAE	3 (3.8)	10.3	2 (2.4)	6.1	6 (7.9)	20.5	8 (5.1)	12.9
Any Serious TEAE	1 (1.3)	3.4	6 (7.3)	18.9	4 (5.3)	13.3	10 (6.3)	16.2
Any Serious Drug-related TEAE	0	0	0	0	1 (1.3)	3.3	1 (0.6)	1.6
Any TEAE Leading to Drug Interruption	5 (6.3)	17.8	7 (8.5)	22.8	11 (14.5)	40.9	18 (11.4)	31.2
Any TEAE Leading to Drug Withdrawal	3 (3.8)	10.1	7 (8.5)	21.6	8 (10.5)	26.7	15 (9.5)	24.0
Any TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0

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

[a] EAIR is presented as EAIR per 100 subject-years and is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years of exposure (up to the first event start date for subjects reporting the event).

[b] Missing relationship to study drug is counted as "suspected."

Note: 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 category.

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 17

Table 8: 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～試験終了時）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID N = 153; Subj-yrs = 107.5		APR 30 BID N = 76; Subj-yrs = 63.0		Total APR N = 229; Subj-yrs = 170.5	
Subjects with at Least One:	**n (%)**	**EAIR[a]**	**n (%)**	**EAIR[a]**	**n (%)**	**EAIR[a]**
TEAE	96 (62.7)	173.9	53 (69.7)	176.5	149 (65.1)	174.8
TEAE with a Suspected Relationship to IP (apremilast or placebo)	36 (23.5)	40.5	27 (35.5)	61.2	63 (27.5)	47.4
Severe TEAE	6 (3.9)	5.6	10 (13.2)	16.8	16 (7.0)	9.6
Serious TEAE	16 (10.5)	15.6	7 (9.2)	11.4	23 (10.0)	14.0
TEAE Leading to Interruption of IP (apremilast or placebo)	14 (9.2)	13.8	14 (18.4)	25.7	28 (12.2)	18.0
TEAE Leading to Discontinuation of IP (apremilast or placebo)	12 (7.8)	11.2	12 (15.8)	19.3	24 (10.5)	14.2
Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IP = investigational product (apremilast or placebo); subj-yrs = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] EAIR is presented as EAIR per 100 subject-years and is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years of exposure (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 26

31.2.5.3.　有害事象

アプレミラスト群で 3 名以上に認められた有害事象の発現割合を 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。

プラセボ対照期間にアプレミラスト群で発現割合が高かった有害事象は、悪心、頭痛、下痢、鼻咽頭炎、上腹部痛及び上気道感染であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、高度の事象が発現した被験者はいずれの投与群でも少なかった。高度の頭痛が 2 名（プラセボ群及び APR 30 BID 群の各 1 名）に発現したが、その他に 2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象は、悪心、頭痛、下痢、鼻咽頭炎及び上気道感染で、悪心、頭痛及び上気道感染の EAIR は用量依存的に高くなり、下痢及び鼻咽頭炎では用量依存性は認められなかった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であったが、高度の有害事象の EAIR は用量依存的に高くなった。高度の血圧上昇が 2 名（APR 20 BID 群及び APR 30 BID 群の各 1 名）に発現したが、その他に 2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった。

Table 9:　アプレミラスト群で 3 名以上に発現した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 N = 79	APR 20 BID N = 82	APR 30 BID N = 76	APR Total N = 158
Any TEAE	**41 (51.9)**	**55 (67.1)**	**46 (60.5)**	**101 (63.9)**
悪心	6 (7.6)	7 (8.5)	10 (13.2)	17 (10.8)
頭痛	1 (1.3)	9 (11.0)	7 (9.2)	16 (10.1)
下痢	2 (2.5)	7 (8.5)	6 (7.9)	13 (8.2)
鼻咽頭炎	4 (5.1)	6 (7.3)	3 (3.9)	9 (5.7)
上腹部痛	3 (3.8)	3 (3.7)	5 (6.6)	8 (5.1)
上気道感染	2 (2.5)	3 (3.7)	5 (6.6)	8 (5.1)
食欲減退	0	2 (2.4)	4 (5.3)	6 (3.8)
浮動性めまい	2 (2.5)	3 (3.7)	3 (3.9)	6 (3.8)
気管支炎	0	4 (4.9)	2 (2.6)	6 (3.8)
嘔吐	1 (1.3)	1 (1.2)	3 (3.9)	4 (2.5)
転倒	2 (2.5)	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)
疲労	0	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)
不眠症	0	4 (4.9)	0	4 (2.5)
不安	0	1 (1.2)	2 (2.6)	3 (1.9)
蜂巣炎	0	1 (1.2)	2 (2.6)	3 (1.9)
咽頭炎	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.9)
心房細動	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.9)
筋痙縮	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.9)
発熱	0	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.9)

APR = apremilast; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 14.0) and listed in order of decreasing frequency in the APR Total group. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term category.
Source：RA-002 治験総括報告書 Table 19

Table 10: アプレミラスト群で 3 名以上に発現した有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～試験終了時）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

	APR 20 BID N = 153; Subj-yrs = 107.5		APR 30 BID N = 76; Subj-yrs = 63.0		Total APR N = 229; Subj-yrs = 170.5	
基本語[a]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
Any TEAE	96 (62.7)	173.9	53 (69.7)	176.5	149 (65.1)	174.8
悪心	13 (8.5)	12.6	10 (13.2)	17.8	23 (10.0)	14.4
頭痛	12 (7.8)	11.9	8 (10.5)	14.1	20 (8.7)	12.7
下痢	14 (9.2)	13.8	6 (7.9)	10.2	20 (8.7)	12.4
鼻咽頭炎	11 (7.2)	10.7	6 (7.9)	10	17 (7.4)	10.5
上気道感染	9 (5.9)	8.6	7 (9.2)	11.7	16 (7.0)	9.8
高血圧	9 (5.9)	8.6	1 (1.3)	1.6	10 (4.4)	6
気管支炎	7 (4.6)	6.8	2 (2.6)	3.2	9 (3.9)	5.5
上腹部痛	3 (2.0)	2.8	5 (6.6)	8.3	8 (3.5)	4.8
嘔吐	3 (2.0)	2.8	5 (6.6)	8.4	8 (3.5)	4.8
食欲減退	4 (2.6)	3.8	4 (5.3)	6.6	8 (3.5)	4.8
不安	4 (2.6)	3.8	3 (3.9)	4.9	7 (3.1)	4.2
浮動性めまい	3 (2.0)	2.9	3 (3.9)	5	6 (2.6)	3.6
腹痛	4 (2.6)	3.7	2 (2.6)	3.2	6 (2.6)	3.5
咳嗽	4 (2.6)	3.8	2 (2.6)	3.2	6 (2.6)	3.6
不眠症	6 (3.9)	5.8	0	0	6 (2.6)	3.6
胆石症	3 (2.0)	2.8	2 (2.6)	3.2	5 (2.2)	3
転倒	4 (2.6)	3.8	1 (1.3)	1.6	5 (2.2)	3
発熱	4 (2.6)	3.8	1 (1.3)	1.6	5 (2.2)	3
末梢性浮腫	5 (3.3)	4.7	0	0	5 (2.2)	3
喘息	2 (1.3)	1.9	2 (2.6)	3.2	4 (1.7)	2.4
血圧上昇	2 (1.3)	1.9	2 (2.6)	3.2	4 (1.7)	2.4
紅斑	2 (1.3)	1.9	2 (2.6)	3.2	4 (1.7)	2.4
尿路感染	2 (1.3)	1.9	2 (2.6)	3.2	4 (1.7)	2.4
貧血	3 (2.0)	2.8	1 (1.3)	1.6	4 (1.7)	2.4
疲労	3 (2.0)	2.8	1 (1.3)	1.6	4 (1.7)	2.4
咽頭炎	3 (2.0)	2.8	1 (1.3)	1.6	4 (1.7)	2.4
回転性めまい	3 (2.0)	2.8	1 (1.3)	1.6	4 (1.7)	2.4
坐骨神経痛	4 (2.6)	3.8	0	0	4 (1.7)	2.4
腹部不快感	1 (0.7)	0.9	2 (2.6)	3.2	3 (1.3)	1.8
蜂巣炎	1 (0.7)	0.9	2 (2.6)	3.3	3 (1.3)	1.8
便秘	1 (0.7)	0.9	2 (2.6)	3.2	3 (1.3)	1.8
そう痒症	1 (0.7)	0.9	2 (2.6)	3.2	3 (1.3)	1.8
心房細動	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
挫傷	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
消化不良	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
労作性呼吸困難	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
帯状疱疹	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
筋痙縮	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
口腔咽頭痛	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8

Table 10: アプレミラスト群で 3 名以上に発現した有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間：Week 0～試験終了時）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

基本語[a]	APR 20 BID N = 153; Subj-yrs = 107.5		APR 30 BID N = 76; Subj-yrs = 63.0		Total APR N = 229; Subj-yrs = 170.5	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
胃炎	3 (2.0)	2.8	0	0	3 (1.3)	1.8
変形性関節症	3 (2.0)	2.8	0	0	3 (1.3)	1.8

AE = adverse event; APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; subj-yrs = subject-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA Version 14.0, and are presented in order of decreasing frequency overall, then alphabetically. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the preferred term category.

[b] EAIR is presented as EAIR per 100 subject-years and is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years of exposure (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 28

31.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

プラセボ対照期間での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、アプレミラスト群ではプラセボ群の約 2 倍で（プラセボ群 17.7%、APR 20 BID 群 32.9%、APR 30 BID 群 35.5%、以下同順）、悪心（6.3%、7.3%、11.8%）、上腹部痛（2.5%、3.7%、6.6%）及び食欲減退（0%、2.4%、5.3%）では用量依存性が認められた。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった（2%超）治験薬との関連性が否定できない有害事象の多くは、プラセボ対照期間と同様に胃腸障害であった。発現割合が高かった悪心及び下痢では EAIR も高く、続いて頭痛、上腹部痛及び食欲減退が高かった。悪心、頭痛、上腹部痛及び食欲減退の EAIR は用量依存的に高くなり、下痢では用量依存的な増加は認められなかった。

31.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

31.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 11（プラセボ対照期間）及び Table 12（アプレミラスト投与期間）に示す。

プラセボ対照期間では重篤な有害事象が数名の被験者に発現し、発現割合はアプレミラスト群でプラセボ群より高く、また APR 20 BID 群で APR 30 BID 群より高かったが、個々の事象で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の EAIR は、APR 20 BID 群（15.6/100 人年）で APR 30 BID 群（11.4/100 人年）より高かった。虫垂炎、一過性脳虚血発作及び胆石症が各 2 名に発現したが、その他に 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

Table 11: 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）

器官別大分類 基本語[a]	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 79	**APR 20 BID N = 82**	**APR 30 BID N = 76**	**APR Total N = 158**
Subjects With Any SAE	1 (1.3)	6 (7.3)	4 (5.3)	10 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.3)
蜂巣炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
ブドウ球菌性膿瘍	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
虫垂炎	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
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	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.3)
肺新生物	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
基底細胞癌	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
糖尿病	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
精神障害	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
双極性障害	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
自殺念慮	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
神経系障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
心臓障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
心房細動	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
急性呼吸不全	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0	0	0
肋軟骨炎	1 (1.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
脳振盪	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)

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

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 14.0). A subject is counted only once in any preferred term, system organ class, or overall category.

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 35

Table 12: 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～試験終了時）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

器官別大分類 基本語[a]	APR 20 BID N = 153; Subj-yrs = 107.5		APR 30 BID N = 76; Subj-yrs = 63.0		Total APR N = 229; Subj-yrs = 170.5	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
Subjects With Any SAE	16 (10.5)	15.6	7 (9.2)	11.4	23 (10.0)	14.0
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	1.9	3 (3.9)	4.9	5 (2.2)	3
虫垂炎	1 (0.7)	0.9	1 (1.3)	1.6	2 (0.9)	1.2
蜂巣炎	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
蓄膿	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
ブドウ球菌性膿瘍	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
帯状疱疹	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
ウイルス性髄膜炎	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	1.9	1 (1.3)	1.6	3 (1.3)	1.8
肺新生物	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
基底細胞癌	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
進行した悪性中皮腫	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
血管障害	1 (0.7)	0.9	1 (1.3)	1.6	2 (0.9)	1.2
リウマチ性血管炎	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
静脈瘤	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
胃腸障害	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
腹膜炎	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
関節リウマチ	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
精神障害	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
双極性障害	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
自殺念慮	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
急性呼吸不全	0	0	1 (1.3)	1.6	1 (0.4)	0.6
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)	3.8	0	0	4 (1.7)	2.4
足関節部骨折	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
脳振盪	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
恥骨骨折	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
手首関節骨折	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
心臓障害	3 (2.0)	2.8	0	0	3 (1.3)	1.8
心房細動	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
うっ血性心不全	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
上室性頻脈	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
神経系障害	3 (2.0)	2.8	0	0	3 (1.3)	1.8
一過性脳虚血発作	2 (1.3)	1.9	0	0	2 (0.9)	1.2

Table 12: 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～試験終了時）（Apremilast Subjects as Treated 集団）（つづき）

器官別大分類 基本語[a]	APR 20 BID N = 153; Subj-yrs = 107.5		APR 30 BID N = 76; Subj-yrs = 63.0		Total APR N = 229; Subj-yrs = 170.5	
	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]	n (%)	EAIR[b]
意識消失	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
肝胆道系障害	2 (1.3)	1.9	0	0	2 (0.9)	1.2
胆石症	2 (1.3)	1.9	0	0	2 (0.9)	1.2
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
白血球増加症	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
異物反応	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
糖尿病	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
腎および尿路障害	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6
急性腎不全	1 (0.7)	0.9	0	0	1 (0.4)	0.6

APR = apremilast; BID = twice daily; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; subj-yrs = subject years.

[a] SOCs and PTs are coded using MedDRA (v 14.0) and listed in decreasing order of frequency in the APR 30 BID treatment group. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in each SOC and PT category.

[b] EAIR is presented as EAIR per 100 subject-years and is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years of exposure (up to the first event start date for subjects reporting the event).

Source：RA-002 治験総括報告書 Table 36

31.2.5.7.　治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期間での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、治療及び用量依存的に高くなった。アプレミラスト群で 2 名以上に発現したのは、悪心（プラセボ群 0 名、APR 20 BID 群 3 名［3.7%］、APR 30 BID 群 3 名［3.9%］、以下同順）、上腹部痛（0 名、2 名［2.4%］、2 名［2.6%］）、食欲減退（0 名、1 名［1.2%］、1 名［1.3%］）及び下痢（0 名、1 名［1.2%］、1 名［1.3%］）で、その他の事象は 1 名のみに発現した。

アプレミラスト投与期間での治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は、APR 30 BID 群（19.3/100 人年）で APR 20 BID 群（11.2/100 人年）より高かった。両群ともに 2 名以上に発現したのは悪心及び上腹部痛であった。

31.2.5.8.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（作用機序、考えられるクラスエフェクト、関節リウマチの既知の合併症及びその他の要因に基づく）を第 3 相試験の開始時に規定し、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。

胃腸関連事象の発現割合はアプレミラスト群でプラセボ群より高く、用量依存的に高くなった。おおむね軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象は比較的少なかった。

感染関連事象、悪性腫瘍、MACE 及び精神関連事象（うつ病、自殺企図、自殺念慮）の発現割合に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

悪性腫瘍はプラセボ対照期間では 3 名（APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 1 名）、アプレミラスト投与期間では新たに 2 名（いずれも APR 20 BID 群）に発現した。

結核及び全身性の日和見感染は認められず、帯状疱疹は 4 名（プラセボ群 1 名、APR 20 BID 群 2 名、APR 30 BID 群 1 名）に発現した。

31.2.5.9. 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査では、ベースラインからの変化量（中央値）は基準範囲に比べて小さく、用量との関連は認められなかった。

31.2.5.10. バイタルサイン

プラセボ対照期間ではバイタルサインの顕著な異常は少なく、最もよくみられたのは拡張期血圧又は収縮期血圧の上昇で、プラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。

アプレミラスト投与期間でもプラセボ対照期間と同様の結果であった。

31.2.5.11. 心電図

ベースライン及び試験終了時に心電図を測定した被験者の多くで、ベースラインから試験終了時までに心電図の評価に変化は認められなかった。

プラセボ対照期間では心電図に顕著な異常が認められた被験者は少なかった。QTcB 値が 500 msec を超えた被験者が 2 名いたが、いずれもプラセボ群であった。

31.3. 全体の結論

1 つ以上の DMARD による前治療が不成功であった関節リウマチ患者を対象に、MTX の併用下でアプレミラスト 20 又は 30 mg を 1 日 2 回、16 週間以上投与したとき、自他覚症状の軽減に対して、統計学的に有意なアプレミラストの効果を示すことはできなかった。

この疾患でのアプレミラストの安全性プロファイルは許容可能であり、他のリウマチ性疾患及び皮膚疾患を有する被験者を対象とした初期の試験の結果と同様であった。

32. 第 2 相試験【CC-10004-BCT-001】（外国）【添付資料番号：5.3.5.4.2】（参考資料）

32.1. 試験の概要

ベーチェット病患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-BCT-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-BCT-001】の概要

治験の標題： A phase 2, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study followed by an active-treatment extension to evaluate the efficacy and safety of apremilast (CC-10004) in the treatment of behçet disease	
治験実施施設（実施国）： 6 施設（米国及びトルコ）	
治験期間： 開始日：2009 年 10 月 23 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 5 月 8 日（最後の被験者の観察終了日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 ・ 口腔潰瘍に対するアプレミラスト（84 日間投与）の有効性を評価する。 【副次目的】 プラセボ対照期： · アプレミラストの安全性を評価する。 · 性器潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。 · 口腔及び性器潰瘍に対するアプレミラストの経時的な有効性を評価する。 · 患者報告アウトカム（PRO）に対するアプレミラストの効果を評価する。 · 疾患活動性に対するアプレミラストの効果を評価する。 継続投与期及び観察追跡期： · 継続投与期及び観察追跡期でのアプレミラストの安全性を評価する。 · 継続投与期での口腔及び性器潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。 · 継続投与期での PRO に対するアプレミラストの効果を評価する。 · 継続投与期での疾患活動性に対するアプレミラストの効果を評価する。 · アプレミラスト投与中止後の反応の持続性を評価する。 【探索的目的】 · ベーチェット病の皮膚病変に対するアプレミラストの効果を評価する。 · ベーチェット病による関節炎に対するアプレミラストの効果を評価する。 · ブドウ膜炎に対するアプレミラストの効果を評価する。	
治験方法： 本試験は第 2 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験で、ベーチェット病患者を対象とした。試験は 4 期で構成され、その内訳はスクリーニング（割付前）期（3 ヵ月間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、12 週間）及び観察追跡期（4 週間）であった。 1. スクリーニング（割付前）期（Day −90～1） 治験薬投与開始日（Day 1）の前 90 日以内にスクリーニングを行った。	

2.　プラセボ対照期（Day 1～85）
適格と判定された被験者をアプレミラスト又はプラセボに 1：1 の比でランダムに割り付けた。ベーチェット病の発現割合及び重症度は男性と女性で異なることから、群間での不均衡を最小限にするため性別による層別割付を行った。
アプレミラストの消化管に対する忍容性を最適化し、潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）を軽減するため、最初の 1 週間はアプレミラストを漸増投与した。アプレミラスト群では、Day 1 及び 2 はアプレミラスト 10 mg、Day 3 及び 4 はアプレミラスト 20 mg、Day 5～7 はアプレミラスト 30 mg、その後 Day 84 までアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回経口投与した。プラセボ群は外観上同一のプラセボを 1 日 2 回 Day 1～84 まで経口投与した。
漸増投与の終了後（Day 8 以降）は、治験薬に対する忍容性が不良であった場合は、治験担当医師が治験依頼者と協議してアプレミラスト 20 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与に減量してよいこととした。試験期間中（すべての期を含む）に 1 回のみ減量可能とした。

3.　継続投与期（Day 85～169）
プラセボ対照期にプラセボを投与された被験者（プラセボを減量された被験者を含む）は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に切り替え、プラセボ対照期と同じ方法で漸増投与した。プラセボ対照期にアプレミラストに割り付けられた被験者は、プラセボ対照期完了時と同じ用量（30 mg を 1 日 2 回又は 20 mg を 1 日 2 回）でアプレミラストの投与を継続した。プラセボ対照期での盲検性を維持するため、継続投与期も盲検下で治験薬を投与した。

4.　観察追跡期（Day 169～197）
有害事象及び治験薬の投与終了後の疾患の悪化を観察するため、治験薬最終投与の 28 日後まで（治験薬の投与を中止した場合も含む［理由は問わず］）を追跡した。

当初、約 156 名を割り付ける計画であった。治験実施計画書では、登録被験者の約 70%が Day 85 を完了するか試験を中止した時点で有効性の中間解析を実施する予定であった。被験者の登録が進まなかったため、目標被験者数の約 50%が割り付けられた時点で登録期間を 6 ヵ月延長した。登録期間の延長により約 70%（111 名）の被験者を割り付けることができた。111 名は、治験実施計画書で規定した仮説を用いて群間差を 80%の検出力で検出するために十分な被験者数であった。したがって、有効性の中間解析は実施しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 156 名（プラセボ群 78 名、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与群［APR 30 BID 群］78 名）
解析時：
プラセボ対照期：111 名（プラセボ群 56 名、APR 30 BID 群 55 名）
継続投与期：95 名（プラセボ/APR 30 BID 群 45 名、APR 30 BID/APR 30 BID 群 50 名）
観察追跡期：108 名（プラセボ/APR 30 BID 群 54 名、APR 30 BID/APR 30 BID 群 54 名）

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時、18 歳以上である者。
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. 妊娠可能な女性では、スクリーニング時及びベースライン時（Day 1）に尿による妊娠検査の結果が陰性である者。また、受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次の 2 つの方法により避妊する者：1 種類の効果の高い避妊法（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）及びその他の 1 種類の方法（ラテックス製のコンドーム、ペッサリー、子宮頸部キャップ、避妊用スポンジ等）。1 種類の効果の高い避妊法を用いることができない場合は、2 種類のバリア避妊法を使用する者（ラテックス製のコンドーム + 次の避妊法のいずれか 1 種類：避妊用スポンジ、殺精子剤付きペッサリー又は殺精子剤付き子宮頸部キャップ）。

5. 男性（精管切除術を行った者も含む）の場合、受胎の可能性がある行為を行う際には、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製のコンドーム）を使用する者。
6. 診断時にベーチェット病の国際研究グループの基準に合致した者。
7. 以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   a. ヘモグロビン > 9 g/dL
   b. 白血球数 ≥ 3,000 /μL（≥ 3.0×10^9 /L）かつ ≤ 14,000 /mm^3（≤ 14×10^9 /L）
   c. 血小板数 ≥ 100,000 /μL（≥ 100×10^9 /L）
   d. 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL（≤ 132.6 μmol/L）
   e. 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
   f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ < 1.5 × 正常値上限
8. スクリーニング前の 28 日間に活動性潰瘍（口腔又は性器）があった者（治療の有無は問わず）。
9. 割付時（ベースライン、Day 1）に 2 つ以上の口腔潰瘍を有する者。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験から除外した。
1. 自由意思による同意ができない者。
2. 妊娠中又は授乳中の者。
3. 本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか又は本試験のデータの解釈に影響を及ぼす可能性のある状態（臨床検査異常等を含む）にある者。
4. 全身性の真菌感染症を有する者。
5. スクリーニング前 3 年以内に抗酸菌による活動性感染（菌種は問わず、Mycobacterium tuberculosis を含む）の既往を有する者。スクリーニングの 3 年より前に M. tuberculosis に感染していた患者は、割付の 3 年前までに治療が成功したことを書面で確認できた場合のみ登録可とした。
6. 再発性細菌感染（入院又は抗生物質の静脈内投与を必要とする重大な感染が過去 2 年以内に 3 回以上）の既往を有する者。
7. 精製ツベルクリン（PPD）皮膚検査で M. tuberculosis の感染が確認された者。PPD 皮膚検査が陽性の者は除外した。QuantiFERON®検査を PPD 皮膚検査の代わりに実施した場合は、QuantiFERON® 検査が陰性の場合のみ登録可とした。
8. 以下により確認された、治療不十分な *M. tuberculosis* の感染の既往を有する者。
   a *M. tuberculosis* 感染の治療が不十分であったことを示す医療記録
   b *M. tuberculosis* 感染の治療が不十分であった旨の自己申告
9. スクリーニング時の胸部 X 線検査で臨床的に重大な異常が認められる者。割付前 3 ヵ月以内に実施された胸部 X 線検査は使用できることとする。
10. 他の治験薬を割付前 4 週以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に投与された者。
11. 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。
12. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往を有する者。
13. 先天性又は後天性の免疫不全を有する者（例：分類不能型免疫不全症）。
14. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性の者。
15. スクリーニング時に C 型肝炎ウイルス抗体陽性の者。
16. 悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者（スクリーニングの 3 年より前に完治した皮膚の基底細胞癌を除く）。
17. 主要臓器（眼、中枢神経、肺、血管又は胃腸等）にベーチェット病の活動性病変を有する者。過去に主要臓器に病変を有していた者は、病変の発現がスクリーニングの 1 年以上前であり、かつ活動性でない場合には登録可とした。免疫抑制療法を必要としないベーチェット病による軽症の炎症性眼疾患を有する者は登録可とした。関節炎を有する者も登録可とした。
18. 免疫調節療法又は副腎皮質ホルモンの局所投与を受けている者。ただし、以下のウォッシュアウト

期間後であれば登録可とした。
a. アザチオプリン、コルヒチン及びミコフェノール酸モフェチル：割付前 10 日間
b. 副腎皮質ホルモンの局所投与：割付前 2 週間
c. 非生物学的免疫抑制剤（prednisone 10 mg/日相当を超える用量での副腎皮質ホルモンの全身投与、少なくとも 4 週間は一定用量でない prednisone 10 mg/日相当未満の用量での副腎皮質ホルモンの全身投与、シクロスポリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、サリドマイド又は dapsone）：割付前 4 週間
d. ヒドロキシクロロキン、アダリムマブ、インフリキシマブ及びエタネルセプト：割付前 12 週間
e. リツキシマブ：割付前 12 ヵ月間

19. 試験期間中の低用量の副腎皮質ホルモン（prednisone 10 mg/日相当以下）の全身投与は、割付前の少なくとも 4 週間、一定用量であった場合は可とする。
20. 眼に副腎皮質ホルモンを使用している者。

投与期間：

プラセボ対照期：84 日間（12 週間）
継続投与期：84 日間（12 週間）
APR 30 BID 群のアプレミラストの投与期間は最長 24 週間（プラセボ対照期＋継続投与期）であった。

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目：プラセボ対照期】
- Day 85 の口腔潰瘍数

【副次評価項目：プラセボ対照期】
- Day 1～85 の潰瘍の反応（口腔潰瘍が消失した［完全奏効］被験者又は口腔潰瘍数が 50%以上減少した［部分奏効］被験者の割合）
- Day 85 の Visual Analog Scale（VAS）により測定した口腔潰瘍の疼痛のベースラインからの変化量
- 口腔潰瘍数、性器潰瘍数、又は口腔＋性器潰瘍数の Day 1～85 の潰瘍-時間曲線下面積（AUC_{85}）
- 口腔潰瘍数、性器潰瘍数、又は口腔＋性器潰瘍数の Day 1～85 の合計
- Day 85 の性器潰瘍数
- Day 85 の VAS により測定した性器潰瘍の疼痛のベースラインからの変化量
- Day 85 の Behçet's Disease Current Activity Form（BDCAF）スコアのベースラインからの変化量

【副次評価項目：継続投与期及び観察追跡期】
- 口腔潰瘍数
- VAS により測定した口腔潰瘍の疼痛のベースラインからの変化量
- 性器潰瘍数
- VAS により測定した性器潰瘍の疼痛のベースラインからの変化量
- BDCAF スコアにより測定した疾患活動性のベースラインからの変化量
- 観察追跡期（28 日間）終了時の口腔及び性器潰瘍の数及びそれらによる疼痛、並びに BDCAF スコアの Day 169 との比較

【PRO：プラセボ対照期】
- Day 85 の Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコアのベースラインからの変化量
- Day 85 の Behçet's Disease Multidimensional Health Assessment Questionnaire（BD MDHAQ、別名：Behçet's Syndrome Activity Score）スコアのベースラインからの変化量
- Day 85 の Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の 8 つのドメインスコア及び 2 つのサマリースコア（身体的側面及び精神的側面）のベースラインからの変化量

【PRO：継続投与期及び観察追跡期】
- BD QOL スコアのベースラインからの変化量
- BD MDHAQ スコアのベースラインからの変化量
- SF-36v2 の 8 つのドメインスコア及び 2 つのサマリースコア（身体的側面及び精神的側面）のベースラインからの変化量

【探索的評価】
- 医師による全般評価（PGA）に基づくベーチェット病の皮膚病変の反応
- 腫脹関節数及び圧痛関節数の変化率（それぞれ 66 及び 68 関節を評価）

2. 安全性
- 有害事象
- ブドウ膜炎が新たに発現したか既存のブドウ膜炎が悪化した（免疫抑制療法を開始した場合と定義）被験者数
- 新たにベーチェット病の症状（Day 1 には認められなかった症状）が発現した被験者数
- 試験期間中の急性増悪
- 臨床検査値（免疫／炎症測定を含む）
- バイタルサイン及び体重
- 心電図所見

統計手法：
次の 2 つの解析期間を定義した：1) プラセボ対照期間（プラセボ対照期のすべてのデータを含めた［投与群別：実薬及びプラセボ］）、2) アプレミラスト投与期間（アプレミラストを投与された被験者のすべてのデータを含めた［アプレミラストの開始時期は問わず］）。

1. 解析対象集団
Intent-to-treat（ITT）集団は、ランダムに割り付けられ、かつ口腔潰瘍が 1 回以上評価されたすべての被験者と定義し、すべての有効性解析の主要な解析対象集団とした。
治験実施計画書に適合した（PP）集団は、ランダムに割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与され、口腔潰瘍の評価がベースライン及び投与後に 1 回以上あり、有効性の主要評価項目の結果に大きな影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書違反がない被験者と定義した。
安全性解析対象集団は、ランダムに割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義し、プラセボ対照期間の安全性解析に用いた。
Apremilast Subjects as Treated 集団は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与に割り付けられたか又は切り替えられ、アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義し、アプレミラスト投与期間の安全性解析に用いた。

2. 解析方法
有効性及び安全性の変数は、投与群／投与順序別に要約した（特に明記しない場合）。プラセボ対照期間での投与群はプラセボ群及び APR 30 BID 群で、アプレミラスト投与期間のデータは投与順序別に示した（プラセボ/APR 30 BID 群［プラセボから実薬に切り替えられた被験者］、
APR 30 BID/APR 30 BID 群［試験期間を通して実薬を投与された被験者］）。
連続変数の要約には要約統計量（欠測値のない被験者数［n］、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）を用いた。カテゴリー変数の要約には、頻度分布（被験者数及びその割合）を用いた。

3. 有効性
【主要評価項目】
Day 85 の口腔潰瘍数は、パラメトリック法の共分散分析を用いてプラセボ群と実薬群を比較し（有意水準は両側 0.05）、

本モデルには、治療、性別とともに、共変量としてベースライン時の口腔潰瘍の数を含めた。試験を中止した被験者は、last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。感度分析として PP 集団及び Day 85 を完了した被験者集団を用いた解析を行った。

【副次評価項目】
Day 85 の完全奏効（口腔潰瘍が消失）被験者数及び部分奏効（口腔潰瘍数が 50%以上減少、潰瘍が消失した被験者を含む）被験者数を示した。潰瘍の反応（口腔潰瘍数が 50%以上減少）が認められた被験者の割合は、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較した（有意水準：両側 0.05）。本検定は性別により調整し、LOCF 法を用いて補完した。感度分析として ITT 集団を対象に nonresponder imputation（NRI）を用いた解析を行い、NRI では Day 85 の口腔潰瘍の評価がない被験者を非反応例として扱った。もう 1 つの感度分析として PP 集団を対象に LOCF 法を用いた解析を行った。
口腔潰瘍数の AUC_{85} 及び 1 日平均の AUC_{85}、Day 1～85 の平均口腔潰瘍数、性器潰瘍数、口腔＋性器潰瘍数、口腔潰瘍の疼痛 VAS、BDCAF を用いたスコア（Behçet's Disease Activity Index スコア、被験者及び治験担当医師による評価スコア）は、要約統計量で示した。
Day 85／中止時の口腔＋性器潰瘍数は、上述の共分散分析を用いて群間比較した（LOCF 法により補完）。性器潰瘍は、該当する被験者数が少なかったため共分散分析による解析は実施せず、ベースライン時に性器潰瘍を有していた被験者で Day 85 及び Day 169 に性器潰瘍が消失した被験者の割合を示した（LOCF 法により補完）。

【PRO】
BD MDHAQ、BD QOL 合計スコア、SF-36v2 の国民標準値に基づいた尺度スコア及びサマリースコアを要約統計量で示した。Day 85 の PRO 評価は、共分散分析を用いて群間比較した。

【探索的評価項目】
ベーチェット病の各皮膚病変の PGA は、ベースラインと投与後のシフトテーブルを示した。腫脹関節数及び圧痛関節数の変化率を要約統計量で示した。

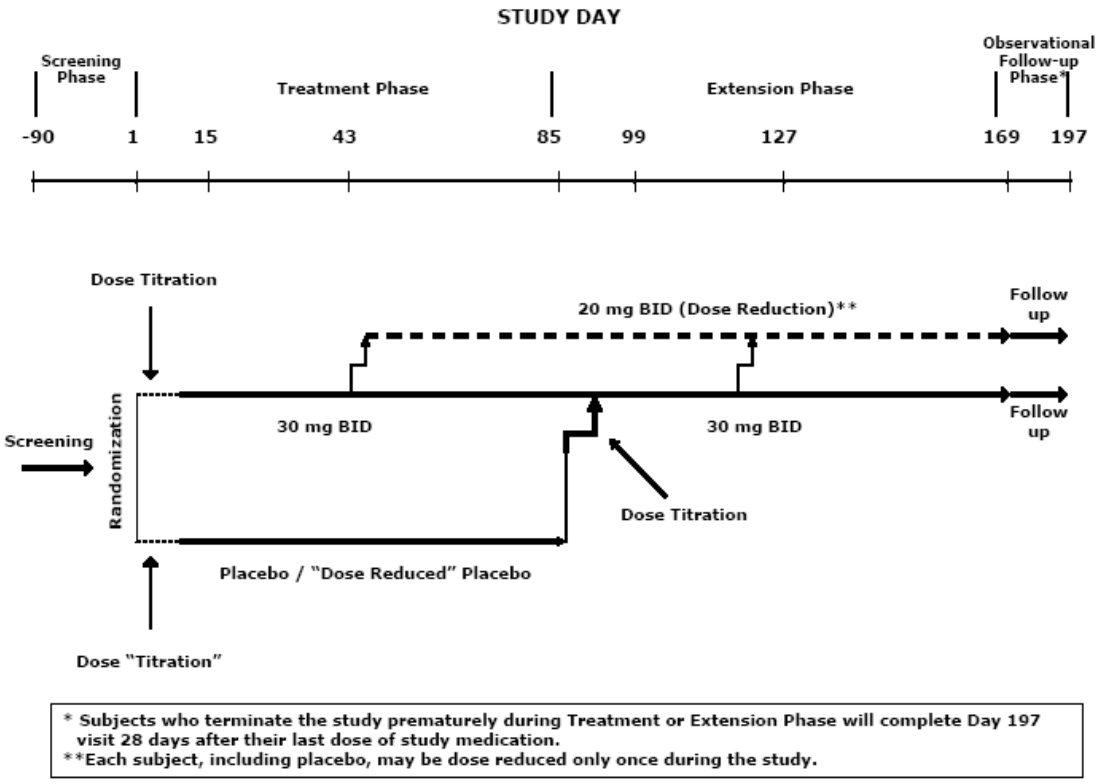
【Ad hoc 解析】
Ad hoc 解析として追加で主要評価項目の感度分析を行い、主な副次評価項目について nominal の p 値を示した。

4.　安全性
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は要約した。有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。有害事象、異常（臨床検査値、バイタルサイン及び心電図）、疾患の急性増悪及びブドウ膜炎の新たな発現又は悪化は、発現割合を示した。有害事象は、重症度（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI CTCAE］Version 3.0）（Grade 1［軽度］、Grade 2［中等度］、Grade 3［高度］、Grade 4［生命を脅かす］、Grade 5［死亡］）及び治験薬との関連性（疑われる［suspected］、疑われない［not suspected］）別に示した。バイタルサイン、体重、臨床検査値（連続測定値）及び心電図は、要約統計量（ベースラインからの変化量等）で示した。

治験総括報告書作成日：
2012 年 12 月 21 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



Note: Dose reduction was permitted after the dose-titration period (ie, starting at Day 8).
Source：BCT-001 治験総括報告書 Figure 1

32.2. 試験成績の詳細

32.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。スクリーニングされた 238 名のうち、111 名がランダムに割り付けされ（プラセボ群 56 名、APR 30 BID 群 55 名）、このうち 95 名（85.6%）がプラセボ対照期を完了した。プラセボ対照期を完了した被験者の割合は、APR 30 BID 群（90.9%）でプラセボ群（80.4%）に比べて高かった。最も多くみられたプラセボ対照期の中止理由は、有害事象（プラセボ群 8.9%、APR 30 BID 群 7.3%）であった。効果不十分により中止した被験者の割合は、プラセボ群（5.4%）で APR 30 BID 群（0%）に比べて高かった。

プラセボ対照期を完了した 95 名すべてが継続投与期に移行し、継続投与期に中止したのは 4 名（3.6%）（プラセボ/APR 30 BID 群 1 名［1.8%］、APR 30 BID/APR 30 BID 群 3 名［5.5%］）であった。

割り付けられた 111 名のうち 108 名（97.3%）がプラセボ対照期又は継続投与期の終了後に観察追跡期に移行し（プラセボ群 54 名［96.4%］、APR 30 BID 群 54 名［98.2%］）、全員が観察追跡期を完了した。

Table 2: 被験者の内訳（ランダム割付された被験者）

	Placebo/ APR 30 BID (N=56) n (%)	APR 30 BID (N=55) n (%)	Total (N=111) n (%)
Treatment Phase (Day 1 to Day 85)			
Entered Treatment Phase	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Completed Treatment Phase	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
Discontinued study during the Treatment Phase	11 (19.6)	5 (9.1)	16 (14.4)
Reason for discontinuation			
Adverse event	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
Lack of therapeutic effect	3 (5.4)	0	3 (2.7)
Withdrew consent	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Protocol violation	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Other reason	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Extension Phase (Day 86 to Day 169)			
Entered Extension Phase	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
Completed Extension Phase	44 (78.6)	47 (85.5)	91 (82.0)
Discontinued study during the Extension Phase	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
Observational Follow-up Phase			
Entered Observational Follow-up Phase	54 (96.4)	54 (98.2)	108 (97.3)
Completed Observational Follow-up Phase	54 (96.4)	54 (98.2)	108 (97.3)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily.

Note: Subjects randomized to placebo during the Treatment Phase switched to apremilast APR 30 BID during the Extension Phase (Placebo/APR 30 BID). Subjects randomized to apremilast APR 30 BID during the Treatment Phase continued to receive apremilast during the Extension Phase (APR 30 BID/APR 30 BID). Those who did not reduce dosage continued to receive apremilast APR 30 BID, while subjects who dose reduced to apremilast 20 mg BID continued to receive the reduced dosage during the Extension Phase. Although on a reduced dosage, these subjects are counted in the APR 30 BID/APR 30 BID group.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 4

32.2.2. 解析対象集団

解析対象集団を Table 3 に示す。

Table 3:　解析対象集団

Analysis Population	Placebo/APR 30 BID (N=56) n (%)	APR 30 BID/ APR 30 BID (N=55) n (%)	Total (N=111) n (%)
Intent-to-treat population[a]	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Per-protocol population[b]	48 (85.7)	52 (94.5)	100 (90.1)
Safety population[c]	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Apremilast subjects as treated[d]	45 (80.4)	55 (100)	100 (90.1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily.

[a] The intent-to-treat (ITT) population was defined as all randomized subjects with at least one oral ulcer evaluation (including the baseline evaluation).

[b] The per-protocol (PP) population was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study drug, had a baseline and at least 1 posttreatment oral ulcer evaluation, and had no major protocol violations that could substantially affect the results of the primary efficacy endpoint.

[c] The safety population was defined as all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.

[d] The apremilast subjects as treated population included all subjects who were randomized (at the randomization visit) or switched (at the Day 85 visit) to apremilast APR 30 BID, and received at least one dose of apremilast after the initial randomization or switch to APR 30 BID.

Note: Placebo/APR 30 BID indicates that placebo was given in the placebo-controlled Treatment Phase and APR 30 BID was given in the Extension Phase; APR 30 BID/APR 30 BID indicates that APR 30 BID was given in each phase.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 6

32.2.3.　　被験者背景

ITT 集団での人口統計学的特性を Table 4 に、疾患特性を Table 5 に示す。被験者の多くは女性（69.4%）及び白人（97.3%）であった。年齢の中央値は 34 歳（範囲：18～64 歳）で、体格指数（BMI）は 65 名（58.6%）が 25 以上であった。人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡がとれていた。

ベーチェット病の臨床的疾患特性（罹病期間を含む）は両投与群でおおむね同様であった。ベーチェット病の平均罹病期間は全体で 5.33 年、プラセボ群で 5.72 年、APR 30 BID 群で 4.92 年であり、全員がベースライン時に口腔潰瘍を有していた。ベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）を有する被験者の割合は、試験全体（111 名）で性器潰瘍が 98 名（88.3%）、口腔又は性器潰瘍以外の皮膚病変が 106 名（95.5%）、関節痛が 71 名（64.0%）、関節炎が 35 名（31.5%）、悪心、嘔吐又は腹痛が 4 名（3.6%）、下痢又は出血が 3 名（2.7%）、ブドウ膜炎が 18 名（16.2%）、網膜血管炎が 2 名（1.8%）、中枢神経病変が 2 名（1.8%）、主要血管病変が 1 名（0.9%）、その他が 10 名（9.0%）であった。ブドウ膜炎の既往はプラセボ群で 12 名（21.4%）、APR 30 BID 群で 6 名（10.9%）に認められたが、ブドウ膜炎を有していた被験者はいずれの群でもいなかった。その他のベーチェット病の症状は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

Table 4:　ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Demographic Characteristic	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)	Total (N=111)
Age (years)			
n	56	55	111
Mean (SD)	34.7 (10.97)	34.3 (9.11)	34.5 (10.05)
Median (min, max)	34.0 (18, 64)	34.0 (19, 59)	34.0 (18, 64)
Age category 1 (years), n (%)			
< 65	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Age category 2 (years), n (%)			
< 40	37 (66.1)	40 (72.7)	77 (69.4)
40 – < 65	19 (33.9)	15 (27.3)	34 (30.6)

Table 4: ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）（つづき）

Demographic Characteristic	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)	Total (N=111)
Sex, n (%)			
Male	18 (32.1)	16 (29.1)	34 (30.6)
Female	38 (67.9)	39 (70.9)	77 (69.4)
Race, n (%)			
White	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
Black or African American	0	2 (3.6)	2 (1.8)
Other	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Not Hispanic or Latino	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
Region, n (%)			
Turkey	53 (94.6)	50 (90.9)	103 (92.8)
United States	3 (5.4)	5 (9.1)	8 (7.2)
Weight (kg)			
n	56	55	111
Mean (SD)	68.71 (12.517)	67.28 (12.167)	68.00 (12.310)
Median (min, max)	67.25 (45.0, 99.0)	68.00 (44.0, 95.0)	68.00 (44.0, 99.0)
Weight category (kg), n (%)			
< 70	32 (57.1)	33 (60.0)	65 (58.6)
70 – < 85	18 (32.1)	18 (32.7)	36 (32.4)
85 – < 100	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)
≥ 100	0	0	0
Height (cm)			
n	56	55	111
Mean (SD)	161.7 (8.00)	160.9 (8.46)	161.3 (8.21)
Median (min, max)	160.0 (142, 179)	160.0 (144, 183)	160.0 (142, 183)
BMI (kg/m²)[a]			
n	56	55	111
Mean (SD)	26.32 (4.739)	26.01 (4.487)	26.17 (4.598)
Median (min, max)	25.40 (18.1, 38.8)	25.30 (19.0, 41.2)	25.40 (18.1, 41.2)
BMI category (kg/m²), n (%)[a]			
< 25	21 (37.5)	25 (45.5)	46 (41.4)
25 – < 30	21 (37.5)	21 (38.2)	42 (37.8)
30 – < 35	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
35 – < 40	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
≥ 40	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Tobacco use, n (%)[b]			
Current user	7 (12.5)	12 (21.8)	19 (17.1)
Past user	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
Non-user	39 (69.6)	36 (65.5)	75 (67.6)

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

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

[b] Subjects who had both current and past tobacco use were counted in the current user category only.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 7

Table 5: ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

Disease Characteristic	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)	Total (N=111)
Duration of Behçet's disease (years)			
n	56	55	111
Mean (SD)	5.72 (6.084)	4.92 (3.982)	5.33 (5.143)
Median (min, max)	2.97 (0.0, 29.6)	4.44 (0.0, 16.4)	3.90 (0.0, 29.6)
Organ systems involved[a] (n %)			
History of Genital Ulcer			
No	8 (14.3)	5 (9.1)	13 (11.7)
Yes	48 (85.7)	50 (90.9)	98 (88.3)
Currently active?			
Yes	25 (44.6)	18 (32.7)	43 (38.7)
No	20 (35.7)	29 (52.7)	49 (44.1)
Missing	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
History of Skin lesions (excluding oral/genital ulcers)			
No	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
Yes	53 (94.6)	53 (96.4)	106 (95.5)
Currently active?			
Yes	50 (89.3)	49 (89.1)	99 (89.2)
No	2 (3.6)	4 (7.3)	6 (5.4)
Missing	1 (1.8)	0	1 (0.9)
History of Joint involvement			
Arthralgia			
No	19 (33.9)	21 (38.2)	40 (36.0)
Yes	37 (66.1)	34 (61.8)	71 (64.0)
Currently active?			
Yes	32 (57.1)	27 (49.1)	59 (53.2)
No	5 (8.9)	6 (10.9)	11 (9.9)
Missing	0	1 (1.8)	1 (0.9)
History of Arthritis			
No	40 (71.4)	36 (65.5)	76 (68.5)
Yes	16 (28.6)	19 (34.5)	35 (31.5)
Currently active?			
Yes	11 (19.6)	11 (20.0)	22 (19.8)
No	5 (8.9)	7 (12.7)	12 (10.8)
Missing	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Gastrointestinal involvement			
History of Nausea/vomiting/abdominal pain			
No	54 (96.4)	53 (96.4)	107 (96.4)
Yes	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Currently active?			
Yes	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
No	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Missing	0	0	0
History of Diarrhea/bleeding			
No	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
Yes	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Currently active?			
Yes	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
No	0	0	0

Table 5: ベースラインの疾患特性（ITT 集団）（つづき）

Disease Characteristic	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)	Total (N=111)
Missing	0	0	0
Eye involvement			
History of Anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in vitreous			
No	44 (78.6)	49 (89.1)	93 (83.8)
Yes	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
Currently active?			
Yes	0	0	0
No	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
Missing	0	0	0
Required immunosuppressives?			
Yes	7 (12.5)	2 (3.6)	9 (8.1)
No	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
Missing	0	0	0
History of Retinal vasculitis observed by ophthalmologist			
No	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
Yes	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Currently active?			
Yes	0	0	0
No	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Missing	0	0	0
Required immunosuppressives?			
Yes	0	1 (1.8)	1 (0.9)
No	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Missing	0	0	0
History of Central nervous system involvement			
No	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
Yes	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Currently active?			
Yes	0	0	0
No	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Missing	0	0	0
History of Major vessel involvement			
No	56 (100)	54 (98.2)	110 (99.1)
Yes	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Currently active?			
Yes	0	0	0
No	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Missing	0	0	0
History of Other			
No	48 (85.7)	53 (96.4)	101 (91.0)
Yes	8 (14.3)	2 (3.6)	10 (9.0)
Currently active?			
Yes	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (6.3)
No	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
Missing	0	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BD = Behçet's Disease; BID = twice daily; CRF = case report form, ITT = intent to treat; min, max = minimum, maximum; SD = standard deviation.

[a] Derived from the CRF BD history page completed at screening. May differ from disease condition recorded at baseline.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 8

32.2.4.　有効性の結果

32.2.4.1.　主要評価項目（Day 85 の口腔潰瘍数）

Day 85 の口腔潰瘍数の解析結果を Table 6 に示す。主要解析（ITT 集団、LOCF）の結果、Day 85 の口腔潰瘍数は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なかった。ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値は APR 30 BID 群で 2.7、プラセボ群で 2.9 であった。Day 85 の口腔潰瘍数の最小二乗平均値は APR 30 BID 群で 0.4、プラセボ群で 2.0 であり、群間差は−1.6（95%信頼区間：−2.4～−0.9、$p < 0.0001$）であった。また、計画された感度分析のいずれでも、Day 85 の口腔潰瘍数は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なかった。

Table 6:　Day 85 の口腔潰瘍数の解析結果：主要解析及び計画された感度分析

	Placebo	APR 30 BID
ITT Population; LOCF		
n[a]	56	55
Baseline mean (SD)	2.9 (1.12)	2.7 (0.84)
Day 85 mean (SD)	2.1 (2.58)	0.5 (1.03)
Analysis[b]		
LS mean (SE)	2.0 (0.28)	0.4 (0.28)
2-sided 95% CI for LS mean	(1.5, 2.6)	(0.0, 1.0)
Difference [apremilast – placebo] in LS means (2-sided 95% CI)	-	−1.6 (−2.4, −0.9)
2-sided p-value	-	< 0.0001
PP Population; LOCF (sensitivity analysis)		
n[a]	48	52
Baseline mean (SD)	3.0 (1.16)	2.7 (0.83)
Day 85 mean (SD)	2.2 (2.67)	0.4 (0.72)
Analysis[b]		
LS mean (SE)	2.1 (0.29)	0.3 (0.29)
2-sided 95% CI for LS mean	(1.5, 2.7)	(0.0, 0.8)
Difference [apremilast – placebo] in LS means (2-sided 95% CI)	-	−1.8 (−2.6, −1.0)
2-sided p-value	-	< 0.0001
Day 85 Completers (sensitivity analysis)[c]		
n[a]	45	49
Baseline mean (SD)	3.0 (1.14)	2.7 (0.86)
Day 85 mean (SD)	2.1 (2.80)	0.5 (1.08)
Analysis[b]		
LS mean (SE)	2.1 (0.33)	0.5 (0.32)
2-sided 95% CI for LS mean	(1.4, 2.7)	(0.0, 1.1)
Difference [apremilast – placebo] in LS means (2-sided 95% CI)	-	−1.6 (−2.5, −0.8)
2-sided p-value	-	0.0004

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; ANCOVA = analysis of covariance; BID = twice daily; CI = confidence interval; ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PP = per protocol; SD = standard deviation; SE = standard error of the mean

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

[b] Based on an ANCOVA model for the number of ulcers at Day 85, with treatment group and gender as factors and the baseline ulcer number as a covariate. The lower limit of 95% CI of LS-mean was displayed as (0.0) if the estimate was negative from the model.

[c] Subjects with a baseline value and Day 85 assessment were included.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 11

32.2.4.2.　副次評価項目

副次評価項目及び PRO に関する評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持するものであった。Day 85 に口腔潰瘍で完全奏効（潰瘍が消失）又は部分奏効（潰瘍数の 50%以上の減少［消失を含む］）した被験者の割合は、APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて有意に高く（$p < 0.0001$）、感度分析（ITT 集団で NRI 及び PP 集団で LOCF）でも同様の結果であった。

口腔潰瘍数の AUC_{85}、1 日平均の AUC_{85}、及び Day 1～85 の平均口腔潰瘍数は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて低く、プラセボ群の半分未満であった。Ad hoc 解析の結果、AUC_{85} は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて有意に低かった（nominal $p < 0.0001$）。

口腔潰瘍数は APR 30 BID 群では速やかに減少し、投与開始後の最初の評価時点である Day 15 に最大減少量に達し、投与期間中は最長で 6 ヵ月間減少が持続した。プラセボ群では、プラセボ対照期の口腔潰瘍数の平均値は一貫して APR 30 BID 群より高かった。継続投与期にプラセボからアプレミラストに切り替えられた被験者でも、最初からアプレミラストを投与された被験者と同様に、口腔潰瘍数は減少し、継続投与期終了時にアプレミラストの投与を終了した後はいずれの投与群でも増加した。

口腔潰瘍の疼痛 VAS スコアは、APR 30 BID 群、プラセボ群ともに口腔潰瘍数と同様の経時的変化を示した。Day 85 のベースラインからの減少量（疼痛の減少）は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて 2 倍超大きく、口腔潰瘍の疼痛は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて有意に改善した（nominal $p < 0.0001$）。APR 30 BID 群では、口腔潰瘍の疼痛 VAS スコアの平均値は速やかに減少し、投与開始後の最初の評価時点である Day 15 にほぼ最大減少量に達し、投与期間中は最長で 6 ヵ月間減少が持続した。継続投与期にプラセボからアプレミラストに切り替えられた被験者でも、最初からアプレミラストを投与された被験者と同様に、口腔潰瘍の疼痛 VAS スコアの平均値は減少し、継続投与期の終了時にアプレミラストの投与を終了した後はいずれの投与群でも急激に増加した。

口腔潰瘍数及び疼痛 VAS スコアに対するプラセボとアプレミラストの効果の差の推移は、男性と女性で同様であった。

ベースライン時に性器潰瘍を有していた被験者が少なかったため（APR 30 BID 群 10 名、プラセボ群 6 名）統計学的な比較は行わなかったが、性器潰瘍の完全奏効（Day 85 に性器潰瘍が消失）が認められた被験者は、APR 30 BID 群ではベースライン時に病変を有していた 10 名すべて（100%）に対しプラセボ群では 3 名（50.0%）であった。一方、Day 85 に性器潰瘍数がベースラインから増加した被験者は、プラセボ群では 6 名であったが APR 30 BID 群では 1 名のみであった。なお、APR 30 BID 群の 1 名は、ベースライン時に性器潰瘍はなく、投与開始後に新たに 1 つ発現した。

BDCAF を用いたスコアは、いずれのコンポーネントスコア（被験者による疾患活動性の評価スコア、治験担当医師による疾患活動性の全般評価スコア及び Behçet's Disease Current Activity Index スコア）でも、アプレミラスト投与により同様の反応が認められ、疾患活動性が改善したことが示された。Day 85 のベースラインからの減少量（改善）の平均値は、APR 30 BID 群でプラセボ群より大きかった。APR 30 BID 群で継続投与期に移行した被験者では、Day 169（継続投与期の終了時）にもスコアの平均値の減少が持続していた。継続投与期にプラセボからアプレミラストに切り替えられた被験者では、Day 169（継続投与期の終了時）の減少量の平均値は APR 30 BID 群と同様であった。Day 197 の各コンポーネントスコアの平均値は、いずれの投与群でも Day 169（投与終了時）より増加し、Behçet's Current Disease Activity Index スコアのベースラインからの変化量は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に大きく（nominal $p = 0.0007$）、疾患活動性は APR 30 BID 群でプラセボ群より有意に改善したことが示された。

健康関連 QOL の評価項目である BD QOL（$p = 0.0397$）、BD MDHAQ（$p < 0.0001$）、SF-36v2 の身体的側面のサマリースコア（$p = 0.0011$）の結果から（いずれもバリデーション済みの指標）、QOL 及び身体機能が APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善したことが示された。

SF-36v2 は身体機能全般を評価するための標準的な尺度であり、臨床的に意義のある改善に関する基準が確立されている。この基準によると、本試験で認められた身体機能に対するアプレミラストの治療効果は臨床的に意義があることが示された。QOL のすべての評価項目で、APR 30 BID 群では継続投与期でも改善が持続しており、プラセボからアプレミラストに切り替えられた被験者でも最初からアプレミラストを投与された被験者と同様の改善が認められた。

ベーチェット病の皮膚病変の PGA では、ざ瘡様病変及び毛嚢炎の重症度（病変なし、軽度、中等度又は高度）、新規の結節性病変の有無を治験担当医師が判定した。多くの被験者では、試験期間中にざ瘡様病変及び新規の結節性病変は認められず、最も多くみられた皮膚病変の型は毛嚢炎であった。Day 85 に皮膚病変（ざ瘡様病変、毛嚢炎又は新規の結節性病変）を有していた被験者は、プラセボ群の毛嚢炎を除き、いずれの投与群でもベースラインに比べて少なかった。PGA の評価では、明らかな群間差は認められなかった。

圧痛関節及び腫脹関節をベースライン時に有していた被験者は APR 30 BID 群でそれぞれ 12 名及び 6 名、プラセボ群で 5 名及び 1 名と少なかったため、経時的変化の意義のある評価はできなかったが、Day 85（LOCF）に APR 30 BID 群（圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化率の平均値：それぞれ−97.92%及び−94.44%）でプラセボ群（−46.59%及び 200.00%）より大きな改善が認められたと考えられた。

32.2.5. 安全性の結果

32.2.5.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 7（プラセボ対照期間）及び Table 8（アプレミラスト投与期間）に示す。プラセボ対照期間での治験薬の平均投与期間はプラセボ群で 10.65 週、APR 30 BID 群で 11.43 週で、10 週未満の被験者はプラセボ群 11 名（19.6%）、APR 30 BID 群 4 名（7.3%）であった。
APR 30 BID 群では 2 名が減量し、1 名が休薬したが、プラセボ群では減量又は休薬は認められなかった。

アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの平均投与期間はプラセボ/APR 30 BID 群で 12.10 週、APR 30 BID/APR 30 BID 群で 22.00 週であった。APR 30 BID/APR 30 BID 群の多く（85.5%）がアプレミラストを 22 週以上 26 週未満投与され、プラセボ/APR 30 BID 群ではすべての被験者がアプレミラストを 10 週以上 14 週未満投与された。APR 30 BID/APR 30 BID 群では 2 名が減量し、1 名が休薬したが、プラセボ/APR 30 BID 群では減量又は休薬は認められなかった。

Table 7:　治験薬の曝露状況（プラセボ対照期間）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)
Duration (weeks)		
n	56	55
Mean (SD)	10.65 (2.942)	11.43 (2.226)
Median (min, max)	12.00 (2.3, 13.0)	12.00 (1.0, 13.0)
Duration category (weeks), n (%)		
< 2	0	2 (3.6)
≥ 2 to < 6	8 (14.3)	0
≥ 6 to < 10	3 (5.4)	2 (3.6)
≥ 10 to < 14	45 (80.4)	51 (92.7)
Dose modification, n (%)		
Dose reduction	0	2 (3.6)
Dose interruption	0	1 (1.8)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; SD = standard deviation; min, max = minimum, maximum.
Note: Treatment duration = time interval (in weeks) between the date of the first dose of study drug and the date of the last dose of study drug in the period inclusive.
Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 28

Table 8:　治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo / APR 30 BID (N=45)	APR 30 BID / APR 30 BID (N=55)	Total (N=100)
Duration (weeks)			
n	45	55	100
Mean (SD)	12.10 (0.239)	22.00 (5.794)	17.55 (6.542)
Median (min, max)	12.14 (11.1, 12.6)	24.14 (1.0, 25.1)	12.43 (1.0, 25.1)
Duration category (weeks), n (%)			
< 2	0	2 (3.6)	2 (2.0)
≥ 2 to < 10	0	2 (3.6)	2 (2.0)
≥ 10 to < 14	45 (100)	2 (3.6)	47 (47.0)
≥ 14 to < 22	0	2 (3.6)	2 (2.0)
≥ 22 to < 26	0	47 (85.5)	47 (47.0)
Dose modification, n (%)			
Dose reduction	0	2 (3.6)	2 (2.0)
Dose interruption	0	1 (1.8)	1 (1.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; SD = standard deviation; min, max = minimum, maximum.
Notes: Placebo/APR 30 BID indicates that placebo was given in the placebo-controlled Treatment Phase and APR 30 BID was given in the Extension Phase; APR 30 BID/APR 30 BID indicates that APR 30 BID was given in each phase.
Treatment duration = time interval (in weeks) between the date of the first dose of study drug and the date of the last dose of study drug in the period inclusive.
Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 29

32.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を 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。有害事象の発現割合は、プラセボ対照期間ではプラセボ群で 89.3%、APR 30 BID 群で 89.1%と投与群間で同様であり、アプレミラスト投与期間では 89.0%であった。

死亡は認められず、重篤な有害事象が 9 名（プラセボ投与中に 3 名、アプレミラスト投与中に 6 名）に発現した。有害事象により治験薬の投与を中止したのは 13 名（プラセボ投与中に 5 名、アプレミラスト投与中に 8 名）であった。

Table 9:　有害事象の発現状況の概要（プラセボ対照期間）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=56) n (%)	APR 30 BID (N=55) n (%)
Any TEAE	50 (89.3)	49 (89.1)
Any drug-related TEAE[a]	24 (42.9)	30 (54.5)
Any severe TEAE[b]	5 (8.9)	5 (9.1)
Any serious TEAE	3 (5.4)	2 (3.6)
Any serious drug-related TEAE[a]	1 (1.8)	0
Any TEAE leading to drug interruption	0	1 (1.8)
Any TEAE leading to drug withdrawal	5 (8.9)	4 (7.3)
Any TEAE leading to death	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] As assessed by the investigator.
[b] Includes Grade 3 and 4.
Note: Each subject was counted only once for each applicable category.
Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 30

Table 10: 有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

	Placebo / APR 30 BID (N=45) n (%)	APR 30 BID / APR 30 BID (N=55) n (%)	Total (N=100) n (%)
Any TEAE	39 (86.7)	50 (90.9)	89 (89.0)
Any drug-related TEAE[a]	20 (44.4)	33 (60.0)	53 (53.0)
Any severe TEAE[b]	1 (2.2)	11 (20.0)	12 (12.0)
Any serious TEAE	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
Any serious drug-related TEAE[a]	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Any TEAE leading to drug interruption	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Any TEAE leading to drug withdrawal	1 (2.2)	7 (12.7)	8 (8.0)
Any TEAE leading to death	0	0	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; BID = twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] As assessed by the investigator.
[b] Includes Grade 3 and 4.
Notes: Placebo/APR 30 BID indicates that placebo was given in the placebo-controlled Treatment Phase and APR 30 BID was given in the Extension Phase; APR 30 BID/APR 30 BID indicates that APR 30 BID was given in each phase.
Each subject was counted only once for each applicable category.
Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 37

32.2.5.3.　有害事象

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象の発現割合を Table 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。

プラセボ対照期間に APR 30 BID 群で多くみられた有害事象は、頭痛、悪心、ベーチェット症候群及び下痢であった。胃腸関連の有害事象（悪心、下痢及び嘔吐等）の発現割合は APR 30 BID 群でプラセボ群に比べて高く、これはアプレミラストの安全性プロファイルと同様であった。有害事象の多くは Grade 1 又は 2（軽度又は中等度）で、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は両投与群とも 10%未満（プラセボ群 8.9%、APR 30 BID 群 9.1%）であった。最も多くみられた Grade 3 の有害事象はベーチェット症候群（プラセボ群 3 名［5.4%］、APR 30 BID 群 2 名［3.6%］）であり、すべて治験薬との関連性は否定された。Grade 4 の有害事象は APR 30 BID 群の 1 名（両麻痺、重篤な有

害事象）のみに発現し、治験薬との関連性は否定された。有害事象の発現割合に性別による影響は認められなかった。

アプレミラスト投与期間に多くみられた有害事象は、頭痛、ベーチェット症候群、悪心及び下痢であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 12.0%で、最も多くみられた Grade 3 の有害事象はベーチェット症候群（8 名［8.0%］）であり、すべて治験薬との関連性は否定された。Grade 4 の有害事象は APR 30 BID 群の 1 名（両麻痺、重篤な有害事象）のみに発現し、治験薬との関連性は否定された。

Table 11: いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象の発現割合（プラセボ対照期間）（安全性解析対象集団）

基本語 [a]	Placebo (N=56) n (%)	APR 30 BID (N=55) n (%)
頭痛	25 (44.6)	26 (47.3)
悪心	10 (17.9)	22 (40.0)
ベーチェット症候群 [b]	27 (48.2)	12 (21.8)
下痢	2 (3.6)	12 (21.8)
嘔吐	1 (1.8)	9 (16.4)
腹痛	7 (12.5)	8 (14.5)
四肢痛	5 (8.9)	6 (10.9)
無力症	2 (3.6)	5 (9.1)
食欲減退	1 (1.8)	5 (9.1)
感覚鈍麻	1 (1.8)	4 (7.3)
消化不良	0	4 (7.3)
上腹部痛	3 (5.4)	3 (5.5)
関節痛	3 (5.4)	3 (5.5)
インフルエンザ	1 (1.8)	3 (5.5)
浮動性めまい	1 (1.8)	3 (5.5)
背部痛	0	3 (5.5)
筋肉痛	0	3 (5.5)
口腔ヘルペス	4 (7.1)	2 (3.6)
上気道感染	4 (7.1)	2 (3.6)
鉄欠乏性貧血	3 (5.4)	2 (3.6)
発熱	3 (5.4)	1 (1.8)
尿路感染	3 (5.4)	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 14.0) and listed in order of decreasing frequency in the APR 30 BID group, then the Placebo group. Each subject was counted only once for each specific preferred term.

[b] The investigator's verbatim term for all AEs coded to the MedDRA preferred term "Behcet's syndrome" was Behçet's flare.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 32

Table 12: いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

基本語 [a]	Placebo / APR 30 BID (N=45) n (%)	APR 30 BID / APR 30 BID (N=55) n (%)	Total (N=100) n (%)
頭痛	11 (24.4)	30 (54.5)	41 (41.0)
ベーチェット症候群 [b]	17 (37.8)	20 (36.4)	37 (37.0)
悪心	13 (28.9)	23 (41.8)	36 (36.0)
下痢	3 (6.7)	17 (30.9)	20 (20.0)
インフルエンザ	4 (8.9)	9 (16.4)	13 (13.0)
四肢痛	5 (11.1)	8 (14.5)	13 (13.0)
嘔吐	2 (4.4)	10 (18.2)	12 (12.0)
腹痛	1 (2.2)	10 (18.2)	11 (11.0)
関節痛	4 (8.9)	7 (12.7)	11 (11.0)
消化不良	4 (8.9)	5 (9.1)	9 (9.0)
無力症	1 (2.2)	6 (10.9)	7 (7.0)
上気道感染	0	6 (10.9)	6 (6.0)
咳嗽	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
鉄欠乏性貧血	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
線維筋痛	2 (4.4)	4 (7.3)	6 (6.0)
上腹部痛	0	5 (9.1)	5 (5.0)
食欲減退	0	5 (9.1)	5 (5.0)
不眠症	1 (2.2)	4 (7.3)	5 (5.0)
筋肉痛	1 (2.2)	4 (7.3)	5 (5.0)
うつ病	3 (6.7)	2 (3.6)	5 (5.0)
背部痛	2 (4.4)	3 (5.5)	5 (5.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 14.0) and listed in order of decreasing frequency overall, then in the APR 30 BID/APR 30 BID group. Each subject was counted only once for each specific preferred term.

[b] The investigator's verbatim term for all AEs coded to the MedDRA preferred term "Behcet's syndrome" was Behçet's flare.

Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 39

32.2.5.4. 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で多かったのは、プラセボ対照期間では悪心（プラセボ群 14.3%、APR 30 BID 群 30.9%、以下同順）及び頭痛（23.2%、29.1%）で、アプレミラスト投与期間では悪心（30.0%）及び頭痛（26.0%）であった。

32.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

32.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な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はプラセボ群で 3 名、APR 30 BID 群で 2 名に発現し、その内訳は、プラセボ群ではベーチェット症候群が 2 名、発熱が 1 名、APR 30 BID 群では両麻痺が 1 名、裂肛を伴う痔核の

悪化が 1 名（痔核の既往あり）であった。プラセボ群の発熱は、治験薬との関連性が否定されなかったが、APR 30 BID 群ではいずれの事象も治験薬との関連性が否定された。Grade 4 の重篤な有害事象は APR 30 BID 群で 1 件（両麻痺、医師記載用語：両下肢麻痺）発現し、治験薬との関連性は否定され、6 日以内に消失した。

アプレミラスト投与期間ではプラセボ/APR 30 BID 群で 1 名、APR 30 BID/APR 30 BID 群で 5 名に発現した。ベーチェット症候群はプラセボ/APR 30 BID 群の 1 名及び APR 30 BID/APR 30 BID 群の 2 名に発現し、それ以外の事象は各 1 名に発現した。APR 30 BID/APR 30 BID 群のインフルエンザは治験薬との関連性が否定されず、治験薬の投与中止に至り、3 日以内に消失した。

Table 13: 重篤な有害事象の発現割合（プラセボ対照期間）（安全性解析対象集団）

基本語 [a]	Placebo (N=56) n (%)	APR 30 BID (N=55) n (%)
Any serious TEAE	3 (5.4)	2 (3.6)
ベーチェット症候群 [b]	2 (3.6)	0
両麻痺	0	1 (1.8)
裂肛 [c]	0	1 (1.8)
痔核 [c]	0	1 (1.8)
発熱	1 (1.8)	0

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 14.0). Each subject was counted only once for each specific preferred term.
[b] The investigator's verbatim term for all AEs coded to the MedDRA preferred term "Behcet's syndrome" was Behçet's flare.
[c] A single subject (0051060) with a history of hemorrhoids had SAEs of anal fissure and hemorrhoids.
Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 43

Table 14: 重篤な有害事象の発現割合（アプレミラスト投与期間）（Apremilast Subjects as Treated 集団）

基本語 [a]	Placebo / APR 30 BID (N=45) n (%)	APR 30 BID / APR 30 BID (N=55) n (%)	Total (N=100) n (%)
Any serious TEAE	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
ベーチェット症候群 [b]	1 (2.2)	2 (3.6)	3 (3.0)
インフルエンザ	0	1 (1.8)	1 (1.0)
両麻痺	0	1 (1.8)	1 (1.0)
裂肛 [c]	0	1 (1.8)	1 (1.0)
痔核 [c]	0	1 (1.8)	1 (1.0)

APR 30 BID = apremilast 30 mg BID; AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 14.0). Each subject was counted only once for each specific preferred term.
[b] The investigator's verbatim term for all AEs coded to the MedDRA preferred term "Behcet's syndrome" was Behçet's flare.
[c] A single subject (0051060) with a history of hemorrhoids had SAEs of anal fissure and hemorrhoids.
Note: Placebo/APR 30 BID indicates that placebo was given in the placebo-controlled Treatment Phase and APR 30 BID was given in the Extension Phase; APR 30 BID/APR 30 BID indicates that APR 30 BID was given in each phase.
Source：BCT-001 治験総括報告書 Table 44

32.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至ったのは、プラセボ対照期間ではプラセボ群 5 名、APR 30 BID 群 4 名で、内訳はベーチェット症候群がプラセボ群の 5 名に、悪心が APR 30 BID 群の 2 名に発現し、それ以外の事象は各 1 名に発現した。

アプレミラスト投与期間ではプラセボ/APR 30 BID 群で 1 名、APR 30 BID/APR 30 BID 群で 7 名が有害事象により治験薬の投与を中止した。内訳は、ベーチェット症候群がプラセボ/APR 30 BID 群の 1 名及び APR 30 BID/APR 30 BID 群の 1 名に、下痢及び悪心が APR 30 BID/APR 30 BID 群の各 2 名に発現し、それ以外の事象は各 1 名に発現した。

32.2.5.8. 疾患の急性増悪及びブドウ膜炎

ブドウ膜炎が新たに発現したか既存のブドウ膜炎が悪化した被験者は少なく、プラセボ対照期間でプラセボ群の 3 名（5.4%）（APR 30 BID 群では発現なし）、アプレミラスト投与期間で 3 名（3.0%）であった。ベーチェット病の急性増悪は、プラセボ対照期間ではプラセボ群（27 名、48.2%）で APR 30 BID 群（12 名、21.8%）より多く認められ、アプレミラスト投与期間では 34 名（34.0%）に認められた。

32.2.5.9. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、アプレミラスト（ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬）の作用機序に基づき、6 事象（胃腸関連事象、感染関連事象、主要な心血管イベント（MACE）［心臓死、心筋梗塞及び脳卒中］、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為［自殺企図を含む］、血管炎）とした。

主要な心血管イベント、悪性腫瘍、自殺及び全身性血管炎は認められなかった。

胃腸障害は、アプレミラスト投与期間では器官別大分類（SOC）別で最も多くみられた有害事象であり、このうち悪心及び下痢の発現割合が高かった。プラセボ対照期間では、SOC の「胃腸障害」全体及び各事象（主に悪心、下痢及び嘔吐）の発現割合は APR 30 BID 群でプラセボ群より高かった。胃腸関連事象のほとんどは治験薬との関連性が否定されなかったが、多くは Grade 1 又は 2 であった。治験薬との関連性が否定できない重篤な胃腸関連事象は認められず、治験薬の投与中止に至った胃腸関連事象は少なかった。

感染関連事象の発現割合は、プラセボ対照期間では APR 30 BID 群とプラセボ群で同様であった。重篤な感染関連事象はアプレミラストを投与されていた被験者に 1 件（インフルエンザ）のみ発現し、治験薬との関連性は否定されなかった。治験薬の休薬又は投与中止に至った感染関連事象はなかった。

32.2.5.10. 臨床検査

臨床検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、臨床検査値の異常はほとんど認められなかった。

32.2.5.11. バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、5%を超える体重の増加又は減少はプラセボ対照期間ではほとんど認められなかったが、アプレミラスト投与期間では被験者の 15%で 5%を超える体重減少が認められた。

32.2.5.12. 心電図

心電図のベースラインからの変化量の平均値及び中央値はおおむね小さかった。

32.3. 全体の結論

本試験の結果から、ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、口腔及び性器潰瘍数が効果的に減少し、潰瘍の疼痛が軽減し、身体機能及び QOL が改善することが示された。ベーチェット病患者に対してアプレミラストを投与したとき、既知の安全性プロファイルと同様のプロファイルを示した。

33. 第 2 相試験【CC-10004-ASTH-001】（外国）【添付資料番号：5.3.5.4.3】（参考資料）

33.1. 試験の概要

軽症喘息患者を対象に外国で実施した第 2 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-ASTH-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-ASTH-001】の概要

治験の標題： A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-comparison, parallel-group, exercise challenge study of CC-10004 in subjects with mild asthma	
治験実施施設（実施国）： 4 施設（英国、ドイツ及び南アフリカ共和国）	
治験期間： 開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 2 相
治験目的： 【主要目的】 軽症喘息患者にアプレミラストの 2 用量（20 mg を 1 日 1 回又は 20 mg を 1 日 2 回）を 29 日間経口投与したときの有効性を、運動負荷試験後の 1 秒量（FEV_1）の低下率の改善（減少）によりプラセボを対照として評価する。 【副次目的】 · 軽症喘息患者にアプレミラストの 2 用量を 29 日間経口投与したときの安全性を評価する。 · 軽症喘息患者にアプレミラストの 2 用量を 29 日間経口投与したときの薬物動態を評価する。 · 軽症喘息患者でのアプレミラストの薬力学的効果を、ex vivo での全血のリポ多糖（LPS）刺激による腫瘍壊死因子（TNF）-α アッセイ、遺伝子発現解析及び呼気中一酸化窒素（NO）濃度測定により評価する。 · 軽症喘息患者でのアプレミラストと FEV_1 低下率、TNF-α 濃度、遺伝子発現及び呼気中 NO 濃度との薬物動態／薬力学関係を探索する。	
治験方法： 本試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、運動負荷試験であり、軽症喘息患者にアプレミラストの 2 用量を 29 日間投与し、プラセボと比較した。本試験は以下の 2 期で構成された。 1. スクリーニング（割付前）期：28 日間 スクリーニング手順は治験薬投与開始前 4～28 日に実施し、スクリーニング時及びベースライン時に運動負荷試験を実施した。 2. 治療期：29 日間 適格と判定された被験者は、Visit 2 に治療期（アプレミラスト又はプラセボ投与）を開始し、3 群（アプレミラスト 20 mg 1 日 1 回［20 mg QD 群］、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回［20 mg BID 群］又はプラセボ）のいずれかにランダムに割り付けられた。朝（午前 7～9 時）の投与は起床後の空腹時、夕方の投与は朝の投与の 12 時間後（± 30 分）で、かつ夕食後 1 時間を超えた時点とした。喘息症状の治療のため、必要に応じてサルブタモール定量噴霧式吸入器を 4～6 時間ごとに 2 吸入（100 μg/吸入）することは可とした。有効性及び安全性の評価のため治療期に 7 日ごとに来院した。1 施設の 15 名（各群 5 名）では、アプレミラスト濃度測定のため Visit 2～6 の規定した時点に血液及び尿検体を採取し、15 名のうちの 8 名では、Visit 6 の規定の時点にアプレミラスト、CC-10007（*R*-エナンチオマー）及び代	

謝物 M7 の評価のため追加で血液及び尿検体を採取した。また、薬力学評価のため、Visit 2、4 及び 6 に 2 施設の被験者から血液検体を採取した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 72 名（各群 24 名）
解析時：73 名（20 mg QD 群 26 名、20 mg BID 群 23 名、プラセボ群 24 名）

診断及び主な組入れ基準：
【選択基準】
以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 同意取得時、18 歳以上 45 歳以下の男性。
3. 運動誘発性喘息の既往を有する者。
4. スクリーニング時に、治験実施計画書で標準化された運動負荷試験で FEV_1 が 18%～45%低下した者。
5. 軽症で安定した喘息を有する者。すなわち、過去 12 ヵ月間以上、FEV_1 が予測値の 70%以上である者。喘息は、可逆的な気道閉塞の既往に関連する発作性の気道閉塞の症状（例：喘鳴、息切れ、胸部圧迫感及び咳嗽）と定義した。
6. 体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者。
7. 1 年以上禁煙しており、過去の喫煙が 10 箱／年以下である者。
8. 妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製のコンドーム）を使用することに同意した者。
9. 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。

【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. 同意書への署名ができないような、重篤な疾患、臨床検査値異常又は精神疾患を有する者。
2. 本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか又は本試験のデータの解釈に影響を及ぼす可能性のある状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
3. コントロール不良の高血圧、心不整脈、虚血性心疾患、心不全、末梢血管疾患又は大動脈瘤等の心血管疾患の既往を有する者。
4. スクリーニング前 6 週以内に、副腎皮質ホルモンの吸入又は全身投与による治療を要する喘息の悪化又は増悪が認められた者、若しくは胸部感染症が認められた者。
5. スクリーニング前 28 日以内に、アレルギー又は喘息に対する治療のため、定期的（過去 28 日間で 10 日以上）に次の薬剤の吸入、局所又は全身投与を受けた者：抗ヒスタミン薬、長時間作用型 β2 刺激薬、副腎皮質ホルモン（吸入又は局所）、テオフィリン含有製剤、クロモグリク酸ナトリウム、nedocromil sodium 又はロイコトリエン受容体拮抗薬。
6. アルコール又は薬物の乱用の既往を有する者。
7. 季節性の吸入性アレルゲンに対する呼吸器アレルギーの既往を有する者。既往の確認のため、スクリーニング時（Visit 1）に治験担当医師の判断によりプリックテストを実施してもよい。
8. スクリーニング前 2 週以内にコリンエステラーゼ阻害剤を使用した者。
9. β アドレナリン遮断薬（例：プロプラノロール）の投与歴があるか又は現在投与されている者。
10. スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬又は治療を受けた者。
11. 過去 3 年以内に活動性結核の既往を有する者。
12. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常を有する者。
13. スクリーニング前 3 ヵ月以内に副腎皮質ホルモン又は astemizole を全身投与された者。
14. 薬物動態の検体を採取される被験者については、検体採取日前 30 日以内の血液又は血漿の提供又は検体採取日前 15 日以内の成分献血をしていない者。また、治験薬初回投与日前 12 ヵ月以内に、1500 mL を超えて献血していない者。

投与期間：
29 日間

評価項目：

1.　有効性

【主要評価項目】

· Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率

【副次評価項目】

· Day 1 及び Day 15 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率
· 運動負荷試験後に回復するまでの時間（FEV_1 が運動負荷前ベースライン値の 5%以内に戻るまでの時間）
· FEV_1、努力肺活量（FVC）の 25%～75%での努力呼気流量（FEF）（FEF 25-75%）及び FVC の運動負荷前ベースライン値からの最大変化量の絶対値
· 運動負荷後 30 分間の FEV_1 の時間平均と運動負荷前ベースライン値の比（［$AUC_{FEV1\ 0\text{-}30\ min}$／30 分］／運動負荷前ベースライン値）
· Day 1、Day 15 及び Day 29 の治験薬投与 1、2 及び 3 時間後の安静時肺機能（午前の FEV_1、FEF 25-75%及び FVC）の治験薬投与前からの変化量の絶対値

2.　安全性

· 有害事象
· 臨床検査値（尿検査、血液生化学的検査及び血液学的検査［白血球絶対数及び抗核抗体を含む］）
· 身体所見
· バイタルサイン
· 12 誘導心電図
· 治験担当医師によるアトピー性皮膚炎の全般評価（スクリーニング時にアトピー性皮膚炎を有する被験者）

3.　薬力学

· Day 1 及び Day 29 の ex vivo で全血をリポ多糖（LPS）刺激したときの TNF-α 濃度
· Day 1 及び Day 29 の全血中の炎症性メディエーターの遺伝子発現（mRNA）解析
· Day 1、Day 15 及び Day 29（午前）にオンライン法により測定した安静時呼気中 NO 濃度の変化量の絶対値

4.　薬物動態

· 濃度時間曲線下面積（AUC）
· 最高血漿中濃度（C_{max}）
· 消失半減期（$t_{1/2}$）
· 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
· 経口クリアランス（CL/F）
· 分布容積（Vd）
· 相対的蓄積率（RA）
· 定常状態でのアプレミラスト（*S*-エナンチオマー）、CC-10007（*R*-エナンチオマー）及び M7（in vitro で特定されたアプレミラストの活性代謝物）

統計手法：

1.　解析対象集団

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

2.　解析方法

データは要約統計量で示した。カテゴリー変数は頻度及び割合で示し、連続変数は平均値、ベースラインからの変化量の平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲で示した。

【有効性】
有効性の主要評価項目は Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率で、以下のとおり算出した。
最大低下率（%） = 運動負荷前 FEV_1 − 最小 FEV_1（運動負荷後）／運動負荷前 FEV_1 × 100

主要な群間比較は、1）20 mg BID 群とプラセボ群の比較、2）20 mg QD 群とプラセボ群の比較であり、有意水準 0.025 で検定した。Day 29 の FEV_1 の最大低下率（%）のベースラインからの変化率について、ベースライン時の FEV_1 の最大低下率（%）を共変量とした共分散分析により実薬群とプラセボ群を比較した。対比較では有意水準を 0.025 とした。

【安全性】
有害事象は MedDRA Version 5.1 を用いてコーディングした。有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、治験担当医師によるアトピー性皮膚炎の全般評価及び 12 誘導心電図を要約表及び一覧表で示した。全有害事象を、発現割合、重症度及び治験薬との関連性別に集計した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ一覧表で示した。

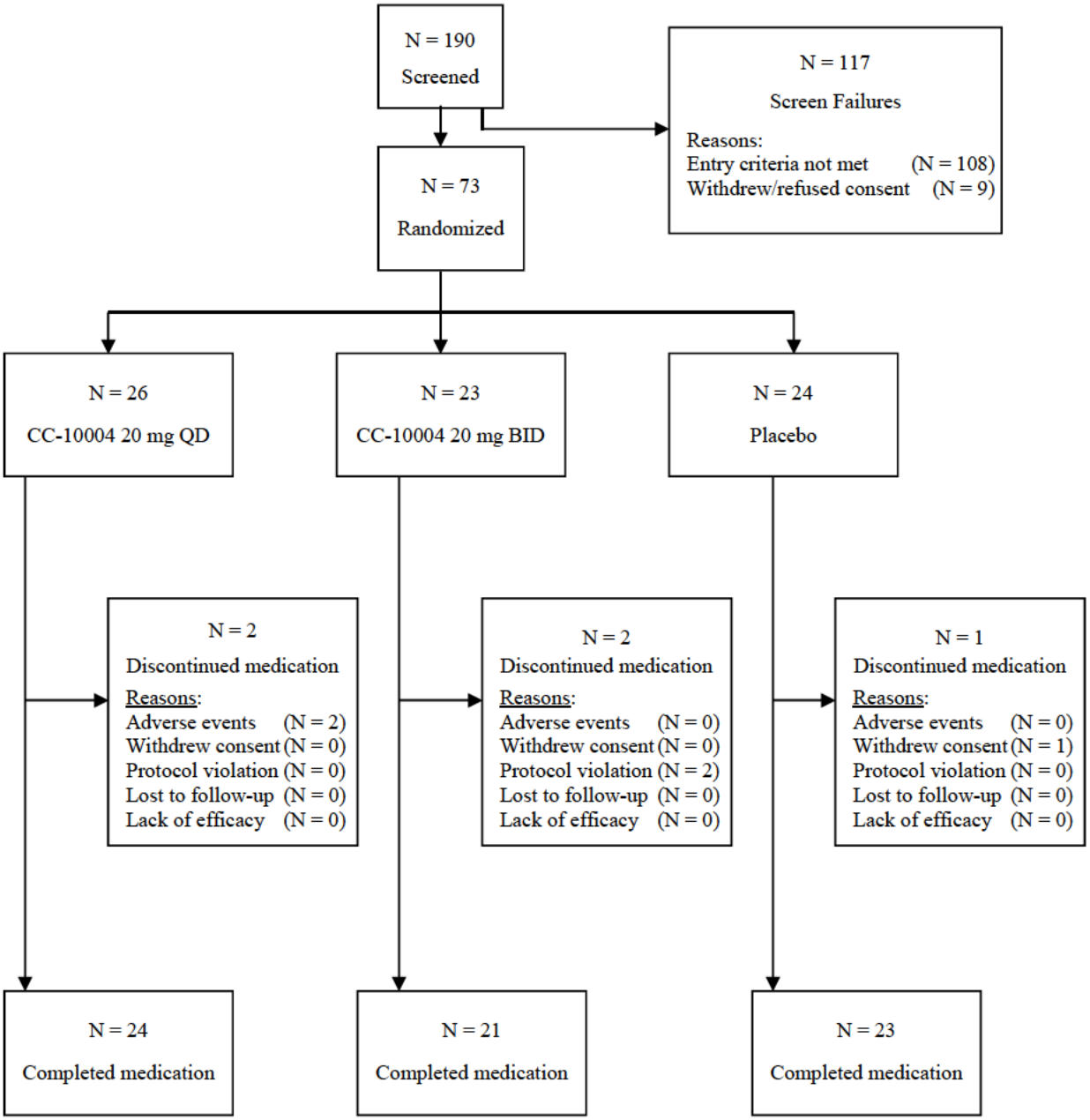
治験総括報告書作成日：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

33.2. 試験成績の詳細

33.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 1 に示す。73 名が本試験に登録され、ランダムに割り付けられた（20 mg QD 群 26 名、20 mg BID 群 23 名、プラセボ群 24 名）。73 名のうち 5 名が治験薬の投与を中止し、中止理由は有害事象（2 名）、治験実施計画書違反（2 名）、同意撤回（1 名）であった。

Figure 1: 被験者の内訳



Source：ASTH-001 治験総括報告書 Figure 1

33.2.2. 解析対象集団

登録されランダム割付された 73 名すべてが安全性解析対象集団及び ITT 集団となった。薬物動態用の検体を採取した 15 名のうちアプレミラストを投与された 9 名（20 mg QD 群 5 名、20 mg BID 群 4 名）を薬物動態解析対象集団とし、薬物動態／薬力学解析対象集団は薬物動態用の検体を採取した 15 名すべてであった。

33.2.3.　被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を Table 2 に、疾患特性を Table 3 に示す。被験者の多く（93.2%）は白人で、年齢は 18～45 歳（平均値：29.1 歳）であった。人口統計学的特性は 3 群で同様であり、ベースラインでの安静時（午前）の肺活量測定検査パラメータも 3 群で同様であった。

Table 2:　ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

Category	CC-10004 20 mg QD (N = 26)	CC-10004 20 mg BID (N = 23)	Placebo (N = 24)	All Subjects (N = 73)
Age (years)				
Mean ± SD	30.0 ± 8.79	29.1 ± 8.48	28.1 ± 7.15	29.1 ± 8.11
Min – Max	18.0 – 45.0	18.0 – 42.0	18.0 – 45.0	18.0 – 45.0
Sex [n (%)]				
Male	26 (100.0%)	23 (100.0%)	24 (100.0%)	73 (100.0%)
Race [n (%)]				
White	24 (92.3%)	22 (95.7%)	22 (91.7%)	68 (93.2%)
Black	0	1 (4.3%)	1 (4.2%)	2 (2.7%)
Asian/Pacific Islander	1 (3.8%)	0	0	1 (1.4%)
Other	1 (3.8%)	0	1 (4.2%)	2 (2.7%)
Height (inches)				
Mean ± SD	70.7 ± 2.86	71.1 ± 2.14	70.0 ± 2.11	70.6 ± 2.42
Min – Max	66.5 – 77.6	66.9 – 74.6	64.8 – 74.0	64.8 – 77.6
Weight (lb)				
Mean ± SD	189.5 ± 32.48	184.6 ± 30.52	177.9 ± 23.99	184.1 ± 29.29
Min – Max	151.9 – 291.0	137.8 – 243.2	136.5 – 226.2	136.5 – 291.0

BID = twice daily; ITT = intent to treat; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects with evaluation; N = total number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.
Source：ASTH-001 治験総括報告書 Table 5

Table 3: ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

Category	CC-10004 20 mg QD (N = 26)	CC-10004 20 mg BID (N = 23)	Placebo (N = 24)	All Subjects (N = 73)
AM Resting Spirometry				
FEV_1 (L)				
n	26	23	23	72
Mean ± SD	3.9 ± 0.57	3.9 ± 0.75	3.9 ± 0.67	3.9 ± 0.66
Min – Max	2.6 – 5.0	2.8 – 5.4	2.8 – 5.2	2.6 – 5.4
FEF 25-75% (L/sec)				
n	26	23	23	72
Mean ± SD	3.0 ± 1.21	2.8 ± 1.28	3.0 ± 1.34	2.9 ± 1.26
Min – Max	1.8 – 7.5	0.8 – 5.3	1.3 – 5.9	0.8 – 7.5
FVC (L)				
n	26	23	23	72
Mean ± SD	5.4 ± 0.67	5.5 ± 0.71	5.4 ± 0.69	5.4 ± 0.68
Min – Max	3.5 – 6.8	4.4 – 7.0	4.0 – 6.5	3.5 – 7.0
FEV_1 % predicted				
n	26	23	24	73
Mean ± SD	92.2 ± 10.27	93.0 ± 14.51	95.6 ± 14.18	93.6 ± 12.94
Min – Max	74.0 – 116.0	71.0 – 119.0	62.0 – 116.0	62.0 – 119.0
Exhaled Nitric Oxide[a] (ppb)				
n	25	21	20	66
Mean ± SD	85.6 ± 97.24	68.5 ± 52.69	67.3 ± 48.58	74.6 ± 71.49
Min – Max	10.0 – 471.7	21.9 – 201.8	11.1 – 207.4	10.0 – 471.7
Global Assessment of Atopic Dermatitis [n (%)][b]				
(0) Clear	19 (73.1%)	17 (73.9%)	19 (79.2%)	55 (75.3%)
(1) Almost clear	1 (3.8%)	1 (4.3%)	0	2 (2.7%)
(2) Mild	0	0	0	0
(3) Moderate	1 (3.8%)	0	1 (4.2%)	2 (2.7%)
(4) Severe	0	0	0	0
(5) Very severe	0	1 (4.3%)	0	1 (1.4%)
Missing[c]	5 (19.2%)	4 (17.4%)	4 (16.7%)	13 (17.8%)

BID = twice daily; FEF 25-75% = forced expiratory flow 25-75%; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; ITT = intent to treat; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects with evaluation; N = total number of subjects; ppb = parts per billion; QD = once daily; SD = standard deviation.

[a] At Site 004 (FARMVOS-PAREXEL), the machine used to perform nitric oxide measurements was broken during part of the study. Thus, some subjects had missing exhaled nitric oxide data.

[b] Values represent assessments performed at screening.

[c] Only subjects who were diagnosed with atopic dermatitis at screening were to be assessed at subsequent visits. Missing values represent subjects who had an assessment of Clear (0) at screening and per protocol were not assessed again at baseline.

Source：ASTH-001 治験総括報告書 Table 6

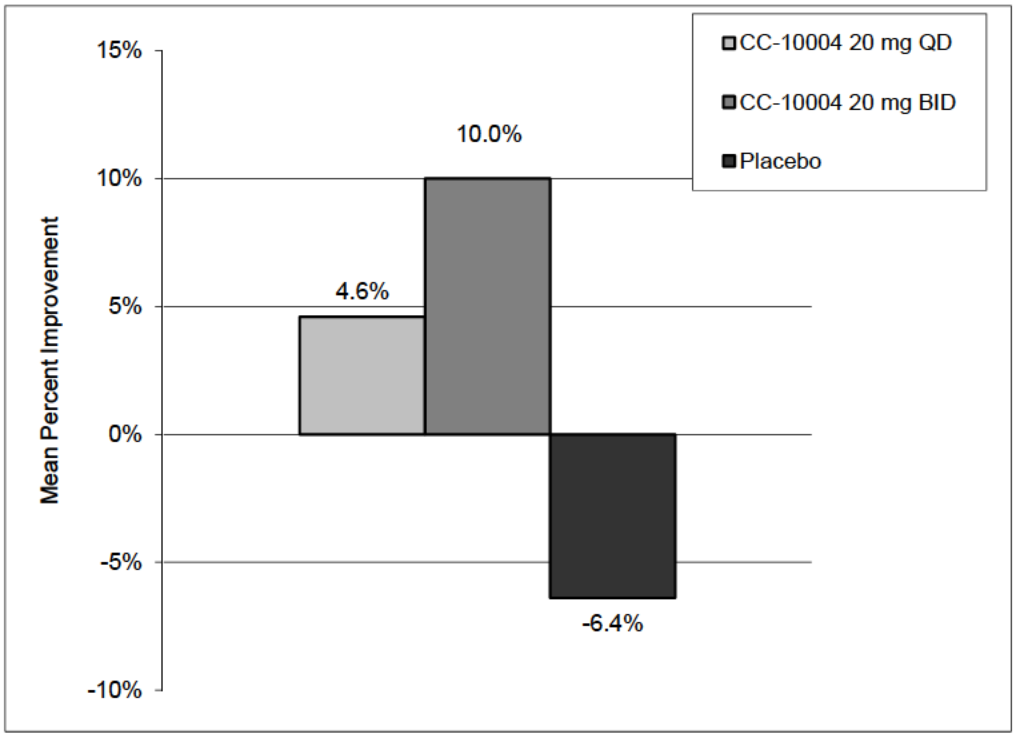
33.2.4.　有効性の結果

33.2.4.1.　主要評価項目（Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率）

Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率のベースラインからの改善率を Figure 2 に示す。Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率（平均値）は、20 mg QD 群及び 20 mg BID 群ではベースラインよりわずかに改善したが（それぞれ約 5%及び 10%）、プラセボ群では悪化した。ただし、プラセボ群との比較では 20 mg QD 群、20 mg BID 群のいずれも統計学的に有意な差ではなかった。

いずれのアプレミラスト用量群でも、世界保健機関（WHO）が推奨している喘息治療薬としての効果基準（最大低下率の改善が 50%を超えた被験者の割合が 60%を超える）を満たしておらず、最大低下率の改善が 50%以上であった被験者は、20 mg QD 群で 4 名（15.4%）、20 mg BID 群で 2 名（8.7%）であった。

Figure 2:　Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率のベースラインからの改善率（ITT 集団）



BID = twice daily; ITT = intent to treat; QD = once daily.
% FI = ([pre-exercise FEV_1 − lowest postexercise FEV_1]/[pre-exercise FEV_1]) x 100.
Percent improvement based on change from baseline adjusting for %FI at pre-randomization visit.
Source：ASTH-001 治験総括報告書 Figure 2

33.2.4.2.　副次評価項目（有効性及び薬力学）

以下の副次評価項目では、軽症喘息患者に対するアプレミラストの薬力学的効果が支持された。

- 呼気中 NO のベースラインからの減少率（平均値）は、アプレミラスト投与群でプラセボ群に比べて数値的に大きかった。アプレミラストの用量依存性は認められなかった。
- Ex vivo での全血の LPS 刺激による TNF-α の産生は、アプレミラスト投与群では阻害されたが、プラセボ群では明らかに刺激された。アプレミラストの用量依存性は認められ

なかった。薬物動態／薬力学モデリングの試験で認められた LPS 刺激による TNF-α 産生の阻害とアプレミラスト曝露の正の相関が、本試験でも確認された。

- レスキュー薬の使用頻度は 20 mg BID 群、20 mg QD 群、プラセボ群の順に高くなり、用量効果があることが示唆された。

その他、以下の副次評価項目では臨床的に意義のある群間差は認められなかった。

- 回復までの時間
- 運動負荷後の肺機能パラメータ（FEV_1、FEF 25-75%及び FVC）の運動負荷前からの最大変化量の絶対値
- 安静時（午前）の肺機能パラメータの変化量（治験薬投与前ベースラインから来院時までの変化及び各来院時の治験薬投与前から投与 1、2 又は 3 時間後までの変化）。

33.2.5. 薬物動態／薬力学の結果

軽症喘息患者にアプレミラストを 1 日用量 20 mg（20 mg を 1 日 1 回）又は 40 mg（20 mg を 1 日 2 回）で投与したとき、アプレミラストは速やかに吸収され、C_{max} へは Day 1 の初回投与及び Day 29 の最終投与（反復投与終了時）のいずれも 1.5～3.0 時間後（t_{max} の中央値）に到達した。アプレミラストの $t_{1/2}$ の平均値は約 4～5 時間であり、いずれの用量群、投与日、単回投与後及び反復投与後でも同様であった。また、アプレミラストの尿中排泄率はいずれの投与日でも低く、投与間隔での尿中未変化体排泄率は 4%未満であった。アプレミラスト 20 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、アプレミラストの蓄積は認められなかったが、アプレミラスト 20 mg を 1 日 2 回（1 日用量 40 mg）投与したとき、約 1.8 倍の蓄積が認められた。定常状態でのアプレミラストの薬物動態パラメータである $AUC_{ss,24}$ 及び $C_{ss,min}$ の平均値は、20 mg BID 群で 20 mg QD 群に比べてそれぞれ約 2.6 倍及び 13 倍大きかった。

薬物動態解析対象集団の 9 名では、投与 2 時間後のアプレミラストの全身曝露量と LPS 刺激による TNF-α 産生（阻害率）の間に Day 1 では有意な相関が認められたが、Day 29 では明らかな相関は認められなかった。アプレミラストの全身曝露量と薬力学評価項目（運動負荷後 FEV_1 の最大低下率及び呼気中 NO［ベースラインとの差］）の間に明らかな関連は認められなかった。

また、ヒトではアプレミラストから CC-10007 に変換されず、アプレミラストの経口投与後に CC-10055（M7）がヒト血漿及び尿中の両方から検出された。

33.2.6. 安全性の結果

33.2.6.1. 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 4 に示す。治験薬を 1 回以上投与された 73 名のうち 68 名が 29 日間の治療期を完了した。投与日数の平均値は各群で同様で（20 mg QD 群 28.2 日、20 mg BID 群 27.7 日、プラセボ群 28.5 日）、アプレミラスト投与群での 1 日投与量の平均値は、各群の予定 1 日投与量に極めて近かった。

Table 4:　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	CC-10004 20 mg QD (N = 26)	CC-10004 20 mg BID (N = 23)	Placebo (N = 24)	All Subjects (N = 73)
Duration (days)[a]				
n	26	23	24	73
Mean ± SD	28.2 ± 3.53	27.7 ± 5.41	28.5 ± 3.09	28.1 ± 4.05
Min – Max	12.0 – 31.0	3.0 – 29.0	14.0 – 30.0	3.0 – 31.0
Daily dose (mg)				
n	26	23		
Mean ± SD	19.2 ± 2.69	38.7 ± 1.26	NA	NA
Min – Max	6.7 – 20.0	34.5 – 40.7	NA	NA

BID = twice daily; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; NA = not applicable; QD = once daily; SD = standard deviation.
[a] Duration = date of last dose minus date of first dose + 1.
Source：ASTH-001 治験総括報告書 Table 13

33.2.6.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 5 に示す。有害事象は 52 名（71.2%）に発現し、発現割合に臨床的に意義のある群間差は認められなかった（20 mg QD 群 76.9%、20 mg BID 群 60.9%、プラセボ群 75.0%）。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、アプレミラスト投与群（20 mg QD 群 57.7%、20 mg BID 群 43.5%）でプラセボ群（16.7%）より高かったが、アプレミラストの用量依存性は認められなかった。試験期間中及び最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 名に 4 件発現し（そのうち 1 件は治験薬投与開始前に発現）、2 名（2.7%）が有害事象のため治験薬の投与を中止した。

Table 5:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	CC-10004 20 mg QD (N = 26) n (%)	CC-10004 20 mg BID (N = 23) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)	All Subjects (N = 73) n (%)
Subjects with ≥ 1 AE	20 (76.9%)	14 (60.9%)	18 (75.0%)	52 (71.2%)
Subjects with ≥ 1 AE related to study drug	15 (57.7%)	10 (43.5%)	4 (16.7%)	29 (39.7%)
Subjects with ≥ 1 severe AE	2 (7.7%)	0	1 (4.2%)	3 (4.1%)
Subjects with ≥ 1 severe AE related to study drug	0	0	0	0
Subject deaths	0	0	0	0
Subjects with ≥ 1 serious AE[a]	1 (3.8%)	1 (4.3%)	0	2 (2.7%)
Subjects with ≥ 1 serious AE related to study drug[a]	0	0	0	0
Subjects discontinued due to ≥ 1 AE	2 (7.7%)	0	0	2 (2.7%)
Subjects discontinued due to ≥ 1 AE related to study drug	0	0	0	0

AE = adverse event; BID = twice daily; N = total number of subjects; n = number of subjects evaluated; QD = once daily.
A subject with multiple occurrences of an AE was counted only once in the AE category.
Adverse events judged by the investigator as having a suspected causal relationship to study drug were categorized as related to study drug.
[a] Only subjects with SAEs occurring during the study or within 30 days of discontinuing study drug were counted.
Source：ASTH-001 治験総括報告書 Table 14

33.2.6.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 6 に示す。全体で多くみられた有害事象は、頭痛（22 名、30.1%）、悪心（17 名、23.3%）、鼻咽頭炎（8 名、11.0%）及び軟便（5 名、6.8%）であった。これらの事象のうち、頭痛、悪心及び軟便の発現割合はアプレミラスト投与群でプラセボ群に比べて高かったが、頭痛及び悪心の発現割合に用量依存性は認められなかった。

ほとんどの有害事象は軽度であった。高度の有害事象は 3 名に 5 件発現し、内訳は 20 mg QD 群が 2 名（血管迷走神経性発作が 1 名、コンパートメント症候群及び血腫 NOS が 1 名）、プラセボ群が 1 名（攻撃性及びうつ病）であり、いずれも治験薬との関連性が否定された。

Table 6: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	CC-10004 20mg QD (N = 26) n (%)	CC-10004 20mg BID (N = 23) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)	Overall (N = 73) n (%)
Subjects with at least one adverse event	20 (76.9)	14 (60.9)	18 (75.0)	52 (71.2)
胃腸障害	12 (46.2)	9 (39.1)	7 (29.2)	28 (38.4)
悪心	8 (30.8)	7 (30.4)	2 (8.3)	17 (23.3)
軟便	2 (7.7)	3 (13.0)	0	5 (6.8)
上腹部痛	1 (3.8)	0	2 (8.3)	3 (4.1)
嘔吐 NOS	0	0	2 (8.3)	2 (2.7)
腹痛 NOS	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
下痢 NOS	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
鼓腸	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
痔核	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
舌潰瘍	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
歯痛	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
神経系障害	11 (42.3)	9 (39.1)	4 (16.7)	24 (32.9)
頭痛	11 (42.3)	8 (34.8)	3 (12.5)	22 (30.1)
浮動性めまい	1 (3.8)	0	1 (4.2)	2 (2.7)
振戦	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
血管迷走神経性発作	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (23.1)	6 (26.1)	8 (33.3)	20 (27.4)
鼻咽頭炎	3 (11.5)	2 (8.7)	3 (12.5)	8 (11.0)
咳嗽	1 (3.8)	1 (4.3)	1 (4.2)	3 (4.1)
咽頭炎	0	1 (4.3)	2 (8.3)	3 (4.1)
喘息増悪	0	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (2.7)
喘鳴音	2 (7.7)	0	0	2 (2.7)
気管支炎 NOS	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
咽喉乾燥	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
呼吸困難 NOS	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
鼻出血	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
湿性咳嗽	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
アレルギー性鼻炎 NOS	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
鼻炎 NOS	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
鼻漏	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)

Table 6:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語 [a]	CC-10004 20mg QD (N = 26) n (%)	CC-10004 20mg BID (N = 23) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)	Overall (N = 73) n (%)
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	3 (13.0)	2 (8.3)	6 (8.2)
インフルエンザ	0	2 (8.7)	0	2 (2.7)
下気道感染 NOS	1 (3.8)	0	1 (4.2)	2 (2.7)
耳の感染症 NOS	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
単純ヘルペス	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
副鼻腔炎 NOS	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.7)	0	3 (12.5)	5 (6.8)
四肢損傷 NOS	2 (7.7)	0	1 (4.2)	3 (4.1)
剥離 NOS	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
関節捻挫	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7)	2 (8.7)	1 (4.2)	5 (6.8)
背部痛	1 (3.8)	2 (8.7)	0	3 (4.1)
四肢痛	1 (3.8)	1 (4.3)	0	2 (2.7)
コンパートメント症候群	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
筋痛	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
末梢腫脹	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (11.5)	0	1 (4.2)	4 (5.5)
発疹 NOS	1 (3.8)	0	1 (4.2)	2 (2.7)
アトピー性皮膚炎	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
全身障害および投与局所様態	0	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (2.7)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
倦怠感	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (3.8)	1 (4.3)	0	2 (2.7)
尿意切迫	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
腎結石症	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
血管障害	1 (3.8)	0	1 (4.2)	2 (2.7)
血腫 NOS	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
血栓性静脈炎	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
脱水	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
精神障害	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
攻撃性	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)
うつ病	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)

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

Source：ASTH-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2

33.2.6.4.　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で全体で多かった事象は、悪心（14 名、19.2%）、頭痛（11 名、15.1%）及び軟便（5 名、6.8%）であった。これらの発現割合はアプレミラスト投与群でプ

ラセボ群に比べて高かったが、悪心では明らかな用量依存性は認められなかった（20 mg QD 群 30.8%、20 mg BID 群 21.7%、以下同順）。頭痛の発現割合は、20 mg QD 群に比べて 20 mg BID 群でわずかに高く（19.2%、21.7%）、軟便では用量依存性が示唆された（7.7%、13.0%）。

33.2.6.5.　死亡

試験期間中及び最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

33.2.6.6.　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を Table 7 に示す。重篤な有害事象は 3 名に 4 件発現し、内訳は 20 mg BID 群が 2 名（腎結石症及び母指切断）、20 mg QD 群が 1 名（コンパートメント症候群及び血腫 NOS）であった。母指切断は治験薬初回投与の 4 日前に発現した。コンパートメント症候群及び血腫 NOS が発現した被験者は、これらの有害事象のため治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定された。

Table 7:　重篤な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	CC-10004 20mg QD (N = 26) n (%)	CC-10004 20mg BID (N = 23) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)	Overall (N = 73) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event	1 (3.8)	2 (8.7)	0	3 (4.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
母指の外傷性切断 [b]	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
コンパートメント症候群	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
腎結石症	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
血管障害	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)
血腫 NOS	1 (3.8)	0	0	1 (1.4)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 5.1). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency for the Overall column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.
[b] Subject 0040052 experienced this SAE prior to receiving study medication.
Source：ASTH-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.6

33.2.6.7.　治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象のため治験薬の投与を中止した 2 名はいずれも 20 mg QD 群であった。1 名は 2 件の重篤な有害事象（コンパートメント症候群及び血腫 NOS）、他の 1 名は非重篤の有害事象（胸部感染）で、いずれも治験薬との関連性が否定された。

33.2.6.8.　臨床検査

Day 29 の白血球数の平均値は、20 mg QD 群及び 20 mg BID 群ではスクリーニング時からわずかに減少（-0.1×10^9 /L）し、プラセボ群ではスクリーニング時からわずかに増加（$+0.3 \times 10^9$ /L）したが、これらの変化は臨床的に重要なものではなかった。

全体として、臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値は小さく（おおむね 10%以下）、プラセボと比較したときアプレミラストの影響は認められなかった。臨床検査値の変化はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

33.2.6.9. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

33.2.6.10. 心電図

心電図所見に臨床的に重要な変化は認められず、臨床的に重要な心室性不整脈やトルサード・ド・ポアンも認められなかった。心拍数、PR 間隔及び QRS 時間でわずかな変化が認められたが重要な変化ではなく、いずれも潜在的副作用に関連するものではなかった。投与期間中に QTc 延長は認められず（450 msec を超える QTc 値はなかった）、60 msec を超える QT 及び QTc の変化は認められなかった。

33.3. 全体の結論

本試験（第 2 相薬力学試験）の結果から、検討された用量（20 mg を 1 日 1 回及び 20 mg を 1 日 2 回）でアプレミラストの治療効果が得られる可能性が示唆された。有効性の主要評価項目である Day 29 の運動負荷後 FEV_1 の最大低下率（平均値）では、アプレミラスト投与群でプラセボ群に比べてベースラインからの改善が認められたが、20 mg QD 群と 20 mg BID 群のいずれもプラセボ群と有意な差ではなかった。薬力学のいくつかの副次評価項目の結果は有効性の主要評価項目の結果を支持するもので、呼気中 NO のベースラインからの減少率（平均値）はアプレミラスト投与群でプラセボ群に比べて大きかった。また、薬物動態／薬力学モデリングの試験で認められた LPS 刺激による TNF-α 産生の阻害とアプレミラスト曝露の正の相関が、本試験でも確認された。

本試験では、アプレミラスト 20 mg の 1 日 1 回投与及び 20 mg の 1 日 2 回投与は安全であった。用量制限性の有害事象は認められず、特に用量制限性の悪心は認められなかった。嘔吐は発現しなかった。

以上、本試験の結果から、軽症喘息患者にアプレミラスト 20 mg/日（20 mg を 1 日 1 回）又は 40 mg/日（20 mg を 1 日 2 回）を投与したとき治療効果が得られる可能性が示唆されたものの、臨床的に意義があると考えられる予防には至らなかった。本試験のデータから、より高用量でアプレミラストの有効性及び安全性を評価することが妥当であると示唆される。

TABLE OF CONTENTS

34. 死亡及び重篤な有害事象の詳細 2
34.1. CC-10004-CP-019 試験 2
34.1.1. 死亡 2
34.1.2. 重篤な有害事象 2
34.2. CC-10004-CP-029 試験 2
34.2.1. 死亡 2
34.2.2. 重篤な有害事象 3
34.3. CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験 4
34.3.1. 死亡 4
34.3.2. 重篤な有害事象 5
34.4. CC-10004-PSOR-008 試験 16
34.4.1. 死亡 16
34.4.2. 重篤な有害事象 17
34.5. CC-10004-PSOR-009 試験 46
34.5.1. 死亡 46
34.5.2. 重篤な有害事象 47
34.6. CC-10004-PSOR-011 試験 64
34.6.1. 死亡 64
34.6.2. 重篤な有害事象 66
34.7. CC-10004-PSA-002 試験 82
34.7.1. 死亡 82
34.7.2. 重篤な有害事象 83
34.8. CC-10004-PSA-003 試験 109
34.8.1. 死亡 109
34.8.2. 重篤な有害事象 110
34.9. CC-10004-PSA-004 試験 130
34.9.1. 死亡 130
34.9.2. 重篤な有害事象 130
34.10. CC-10004-PSA-005 試験 151
34.10.1. 死亡 151
34.10.2. 重篤な有害事象 151

34. 死亡及び重篤な有害事象の詳細

34.1. CC-10004-CP-019 試験

34.1.1. 死亡

該当被験者なし

34.1.2. 重篤な有害事象

1001002

施設番号	1001	
被験者番号	1001002	
治療群	アプレミラスト 30 mg	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	慢性閉塞性肺疾患	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

64 歳白人女性被験者は、重度腎障害を有する被験者群で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本剤 30 mg を投与した。被験者の治療期間は 1 日であった。既往歴は、PAP スミア異常（良性）、虫垂炎、虫垂切除、両側性卵管結紮、胆嚢炎、胆嚢切除、結腸穿孔、うっ血性心不全、冠動脈形成、冠動脈ステント装着、感染性大腸炎、結腸部分切除、子宮部分摘出、末梢弁膜障害、永久的結腸瘻造設、コデインアレルギー、不安であった。併存疾患は、慢性閉塞性肺疾患（COPD、4 年前より）、うつ病（16 年前より）、2 型糖尿病、体液貯留（13 年前より）、高コレステロール血症（8 年前より）、高血圧（14 年前より）、不眠症（2 年前より）、時折の上肢の斑状出血（1 年前より）、時折の胸やけ（2 年前）、変形性関節症（左肩、手指、膝、7 年前より）、骨粗鬆症（17 年前より）、閉経（24 年前より）、老眼（13 年前より）、腎機能不全（4 年前より）及び側湾症（30 年前より）であった。併用薬は、amaryl glimeperide（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）、アムロジピン（20[redacted]年より）、カルシトリオール（20[redacted]年より）、ceftin（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、citalopram（20[redacted]年より）、クロニジン（20[redacted]年より）、フロセミド（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）、ヒドララジン（20[redacted]年より）、ラベタロール（20[redacted]年より）、リシノプリル（20[redacted]年より）、medrol dosepack（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ミノキシジル（20[redacted]年[redacted]月より）renal soft gel（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）、炭酸水素ナトリウム（20[redacted]年[redacted]月より）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者は労作時に悪化する息切れを発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院した。本剤 30 mg の最終投与日（単回投与）は重篤な有害事象発現時の 11 日前であった。被験者は既往歴として COPD を有していた。被験者が COPD の悪化のため入院した際、診察時に息切れを発現しており、酸素飽和度は 88%であった。被験者は COPD と診断され、抗生物質を静脈内投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に COPD は回復した。

治験担当医師は、COPD は本剤との関連の可能性はないと判断した。

34.2. CC-10004-CP-029 試験

34.2.1. 死亡

該当被験者なし

34.2.2. 重篤な有害事象

0011009

施設番号	001CO	
被験者番号	0011009	
治療群	アプレミラスト 30 mg	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心筋梗塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

58 歳白人男性被験者は、20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日に重篤な有害事象の心筋梗塞を発現した。被験者は軽度の腎機能障害を有する被験者群として本試験に登録され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本剤 30 mg を単回投与した。被験者は試験を完了し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの電話確認によるフォローアップでは、体調不良や懸念事項等の報告はなかった。

既往歴は、軽度の腎機能障害、併存疾患である高血圧（20[redacted]年より）、高脂血症（20[redacted]年より）、臨床的に重要とは思われないが喫煙歴（19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）であった。また臨床的に重要ではないが、診察所見として扁桃腺異常が認められた。

前治療は以下のとおり：monascus purpureus（紅麹）600 mg 1 日 1 回経口、ビタミン B12 1000 µg 1 日 1 回経口、ユビデカレノン（コエンザイム Q10）200 mg 1 日 1 回経口、アスコルビン酸（ビタミン C）1000 mg 1 日 1 回経口、コレカルシフェロール 1000 IU 1 日 1 回経口、魚油 1200 mg 1 日 1 回経口、ニコチン酸 500 mg 1 日 1 回経口、トコフェロール（ビタミン E）400 IU 1 日 1 回経口、リシノプリル／ヒドロクロロチアジド 20 mg/12.5 mg 1 日 1 回経口、アセチルサリチル酸剤 325 mg 就寝時 1 日 1 回経口、シンバスタチン 80 mg 就寝時 1 日 1 回経口及び varenicline tartrate（Chantix®）1 mg 1 日 1 回経口であった。実施医療機関で治験参加中であった 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間、被験者は以下の併用薬を投与した：魚油 1200 mg 1 日 1 回経口（高脂血症）、ニコチン酸 500mg 1 日 1 回経口投与（高脂血症）、アセチルサリチル酸 325 mg 就寝時 1 日 1 回経口（アスピリン、心筋梗塞の予防）、シンバスタチン 80 mg 就寝時 1 日 1 回経口（高脂血症）、varenicline tartrate（Chantix®）1mg 1 日 1 回経口（禁煙療法）、リシノプリル／ヒドロクロロチアジド 20 mg/12.5 mg 1 日 1 回経口（高血圧）。実施医療機関を退院後、被験者は以下の薬剤の投与を再開した：リシノプリル／ヒドロクロロチアジド 20 mg/12.5 mg 1 日 1 回経口、ユビデカレノン 200 mg 1 日 1 回経口、monascus purpureus 800 mg 1 日 1 回経口、ビタミン B12 1000 µg 1 日 1 回経口、アスコルビン酸 2000 mg 1 日 1 回経口、コレカルシフェロール 1000 IU 1 日 1 回経口であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者は心窩部不快感及び悪心を発現したが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に回復した。実施医療機関に入院中及び試験実施中は、12 誘導心電図は正常で、臨床上重要と思われる臨床検査値及びバイタルサインの異常はなく（総クレアチニンキナーゼも正常であった）、概して特筆すべき所見は認められなかった。

試験終了後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は胸部絞扼感、悪心、頭部ふらふら感、筋肉のピリピリ感を経験したため来院し、直ちに緊急処置室に運ばれた。

緊急処置室において、被験者は臨床的に有意な心電図異常を認め、胸部 X 線では関連する異常は認められず、初期のトロポニン値は 0.11（単位及び基準値範囲は報告されず）、白血球数は 14.8（単位及び基準値範囲は報告されず）であった。被験者の症状は治療薬の処置により回復し、心電図結果も改善した。5 時間後の被験者のトロポニン値は 27.8 であった。

被験者は本剤投与後の有害事象である中等度の心筋梗塞を発症し、重篤な有害事象と判断されたが、本剤との関連性はないと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の夕方、被験者は重篤な有害事象の治療のため入院し、処置中に見つかった複数の血管障害の治療のため、心カテーテルにより左前下行枝に薬剤溶出ステントを装着した。重篤な有害事象の治療のため、入院中に以下の併用薬が投与された：酸素 2 L、アセチルサリチル酸剤（アスピリン）325 mg 就寝時 1 日 1 回経口、クロピドグレル二硫酸塩 300 mg 1 回投与、エノキサパリンナトリウム 70 mg 皮下投与 1 回、酒石酸メトプロロール 25 mg 経口投与 2 回、ニトログリセリン 1 インチ局所（経皮）投与 4 回、ニトログリセリン 0.4 mg 頓用、モルヒネ 2 mg 静注 1 回、ヘパリン 10,000 単位静注 1 回、1% リドカイン入炭酸水素ナトリウム 20 mL 皮下投与 1 回、オンダンセトロン（ゾフラン®）4 mg 静注頓用、フェンタニル 250 µg 静注、プロメタジン（ペネルガン®）6.25 mg 静注頓用、ロラゼパム 1 mg 経口頓用、ヘパリンナトリウム入り塩化ナトリウム 1000 mL 静注 2 回、iopamidol 300 mL 静注 1 回、ニトログリセリン入りデキストロース 250 mL 静注 1 回、ミダゾラム塩酸塩 2 mg 静注 1 回、アトロピン 1 mg 静注 1 回、エピネフリン 1 mg 静注 1 回、アデノシン 6 mg 静注 1 回、アトルバスタチンカルシウム 80 mg 1 日 1 回経口、カルベジロール 3.125 mg 1 日 2 回経口、クロピドグレル二硫酸塩 75 mg 1 日 1 回経口、リシノプリル 2.5 mg 1 日 1 回経口、塩化カリウム 40 mEq 経口 1 回、エノキサパリンナトリウム 70 mg 1 日 2 回皮下投与、及びワルファリンナトリウム 5 mg 1 日 1 回経口であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に被験者は退院したが、循環器専門医のフォローアップ来院を必要とした。

34.3. CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験

34.3.1. 死亡

0421019

施設番号	042	
被験者番号	0421019	
治療群	プラセボ	
報告の理由	死亡	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	突然死	2009 年 7 月 5 日－2009 年 7 月 5 日

63 歳の男性被験者は、Day 84 に死亡した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を 2009 年 4 月 13 日から 2009 年 7 月 5 日まで、合計 84 日間受けた。

既往歴は、35 箱／年の喫煙（1989 年に喫煙をやめた）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（2009 年）、左水疱切除（1970 年）、肺炎（1963 年）、片頭痛（1989 年）、二束疾患（二束ブロック）の前段階、重大な徐脈及びアルコール摂取（1～14 杯／週）であった。併用薬は、スマトリプタン及びヒドロキシジンであった。

ベースラインの心電図所見では、左脚前枝ヘミブロック及び第一度房室ブロックが認められ、試験期間中は変化しなかった。被験者に症状はみられなかった。2009 年 4 月 2 日の心電図検査の結果は、第一度房室ブロック及び左脚前枝ヘミブロックであった。2009 年 4 月 13 日の心電図検査の結果は、徐脈、左脚前枝ヘミブロック、心拍数 47、QRS 94.0、QT 414.0 及び QTc 368.0 であった。2009 年 6 月 9 日の心電図検査の結果は、洞性徐脈、第一度房室ブロック、左脚前枝ヘミブロック、心拍数 49、QRS 94.0、QT 404.0、QTcB 365.0 及び QTcF 378.0 であった。2009 年 6 月 9 日の臨床検査では、ヘマトクリットが 55%であった。B 型肝炎検査及び C 型肝炎検査は陰性であった。臨床検査の所見は特に問題はなく、また、試験中のすべての来院時に、何らかの苦痛を示唆するような臨床的に重要な所見はなかった（乾癬以外）。

2009 年 7 月 5 日（day 84）、被験者は自宅の車庫の床の上で、無反応な状態で妻に発見された。オートバイのエンジンがかかった状態であった。被験者の妻の報告では、被験者は「まだ暖かく、顔色は異常なピンク色」であった。ガレージのメインのドアは閉まっていたが、わきのドアは開いていた。救急隊を呼び、蘇生を試みたが、効果はなかった。被験者の妻によると、被験者は楽天的で、具合が悪い様子はなく、家庭にはストレスの原因となるものはなく、明らかな自殺念慮もなかった。警察の調査では、疑わしい所見はなかったとのことであった。剖検が実施され、検死官から被験者の妻への口頭での予備的な報告では、「疑わしい所見はなく、本事象は偶発的死亡とされた」とのことであった。文書による報告書は、その時点では入手できなかった。毒性試験は、まだ保留中であった。被験者は、本報告時点以降に火葬された。治験担当医師は、被験者の死亡は心血管系の事象によるものである可能性が高いと考えた。検死報告書は、入手できなかった。2009 年 7 月 13 日に盲検解除したところ、被験者はプラセボを投与されていた。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。被験者はプラセボの投与を受けており、本事象は心血管系の事象によるものである可能性が高かった。

34.3.2. 重篤な有害事象

0021006

施設番号	002	
被験者番号	0021006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	喘息	2009 年 10 月 10 日－2009 年 10 月 15 日

51 歳の白人女性被験者は、Day 339（治験薬投与終了から 3 日後）に喘息の悪化を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2008 年 11 月 6 日から 2009 年 10 月 7 日まで、合計 336 日間受けた。

既往歴は、季節性の喘息（1975 年より）、修復した肩回旋筋腱板損傷、慢性の頚部痛、頚椎固定、子宮摘出及びプソイドエフェドリンに対する薬物アレルギーであった。併用薬は、アセトアミノフェン、モンテルカスト、オメプラゾール及び Qvar 吸入器であった。

2009 年 10 月 10 日（Day 339）、被験者はグレード 3 の喘息の悪化により入院した。過去に救急治療室の受診及び入院の報告はなかった。2 週間前から、インフルエンザ様症状を伴う息切れの悪化を訴えていた。入院時の酸素飽和度は 98%であった。2009 年 10 月 11 日に実施した胸部の肺血管造影では、特別な所見はなかった。入院中、被験者は、以下の薬剤の投与を受けた：レボフロキサシン 500 mg／日静脈内投与（2009 年 10 月 11 日～2009 年 10 月 14 日）、その後、レボフロキサシン 500 mg／日経口投与（2009 年 10 月 14 日～2009 年 10 月 16 日）、メチルプレドニゾロン dose pack／日経口投与（2009 年 10 月 11 日～2009 年 10 月 16 日、モンテルカスト 10 mg／日経口投与（2009 年 10 月 11 日）、ベクロメタゾン 80 µg 2 回噴霧吸入（2009 年 10 月 11 日）、ヒドロコルチゾン 1 g／日静脈内投与（2009 年 10 月 11 日）、オメプラゾール及びアルプラゾラム。2009 年 10 月 15 日（Day 344）、被験者は退院し、本事象は回復した。

治験担当医師は、喘息の悪化をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である喘息によるものとした。

0031037

施設番号	003	
被験者番号	0031037	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	狭心症	2010 年 9 月 11 日－2010 年 9 月 12 日
なし	不安	2010 年 9 月 21 日－2010 年 9 月 24 日

53 歳の白人男性被験者は、Day 531 に心臓性胸痛及び Day 541 に不安を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 7 月 22 日から 2010 年 12 月 17 日まで、合計 514 日間受けた。

既往歴は、日光性角化症（2009 年）、つきあい程度の飲酒、喘鳴及び喫煙（1 箱／日を 20 年）。心筋梗塞及び冠動脈疾患に関する重要な家族歴があった（父）。併用薬は、lovastatin、アスピリン／徐放性ジピリダモール、アスピリン及びオメプラゾールであった。

2010 年 9 月 11 日（Day 531／実薬投与 417 日目）、被験者は胸痛及び左腕のしびれ感を発現し、救急治療室を受診し、入院した。治験薬は、同日休薬した。診断的胸部 X 線検査及び心電図検査（ECG）では、正常洞調律を示した。臨床検査の結果、心筋酵素（陰性）、トリグリセリド 189 mg/dL、コレステロール 156 mg/dL、HDL 33 mg/dL 及び LDL 85 mg/dL であった。心臓疾患予防のためアスピリン 81 mg／日及び胃酸逆流に対してオメプラゾール 20 mg／日頓用による治療を受け、入院から 24 時間後に退院した。2010 年 9 月 12 日に胸痛は完全に回復した。治験薬は 2010 年 9 月 3 日に再開した。

2010 年 9 月 17 日（Day 537／実薬投与 423 日目）、被験者は 2 度目の重篤な有害事象を発現した。労作時に胸痛があり、痛みが左腕に広がっていく状態と、併せて、息切れ及び顔面のしびれ感が認められ、救急治療室を受診した。被験者は入院し、その後詳細な検査を行うため他院へ移された。運動中の心臓カテーテル検査／負荷心エコー図／心臓核医学負荷検査が実施され、重大でない冠動脈疾患が明らかになった。これらの検査中に、心拍数依存性の左脚ブロックが発現した。被験者は入院から 5 日後に退院した。

2010 年 9 月 21 日（Day 541／実薬投与 427 日目）に、被験者は不安により救急治療室を受診した。白血球数、ヘマトクリット、血小板数、心筋酵素（2 回）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の臨床検査結果はすべて基準値範囲内であり、トロポニンは特に問題となる値ではなかった。頭部 CT では、軽度の上顎洞炎の所見の他に、出血、正中線偏位（shift）又は他の急性異常所見は認められなかった。同日、心臓学専門医に相談の結果、胸部不快感の訴えがあるため、心エコー図を確認することとなった。心電図は、軸及び間隔は正常であり、正常な洞調律を示した。両側の頚動脈超音波検査では、左内頚動脈に 60%の狭窄、左頚動脈球部に 56%の狭窄及び右頚動脈球部に 36%の狭窄が認められた。心臓核医学負荷検査の結果、心尖部に軽度の虚血の可能性が認められたが、重大な病変があるとは考えにくく、正常範囲内であるかもしれないと考えられた；負荷時に腔のわずかな拡張があり（診断報告書では確認できなかった）、左脚ブロックによるものと思われる心室中隔のトレーサー取込みの減少が認められた。被験者は、ストレスの軽減と喫煙の中止を指示された。薬剤は処方されなかった。脳卒中は除外され、不安と確定診断された。不安は 2010 年 9 月 24 日に回復した。治験薬は、入院中及びその後の症状発現中も、休薬しなかった。2011 年 3 月 4 日、治験担当医師は、心電図検査でみられた脚ブロックは、重篤な有害事象としないことを確認した。

治験担当医師は、狭心症及び不安をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、不安、胃酸逆流及び喫煙が、胸痛の原因である可能性が高いとした。

0061003

施設番号	006	
被験者番号	0061003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	前立腺癌	2009 年 7 月 2 日－2009 年 8 月 11 日

53 歳の白人男性被験者は、Day 148 に前立腺癌（grade 3）と診断された。

本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 5 月 28 日から 2009 年 7 月 22 日まで、合計 56 日間受けた。

被験者は、既往歴に、2006 年から前立腺特異性抗原（PSA）値の異常があった。検査結果は以下のとおりであった：2006 年 3 月 1.729 ng/mL（0.100～4.000 ng/mL）；2007 年 4 月 2.224 ng/mL、2007 年 7 月 2.921 ng/mL、2008 年 9 月 2.426 ng/mL、2009 年 3 月 3.558 ng/mL 及び 2009 年 6 月 11 日 4.503 ng/mL。

その他の既往歴は、高コレステロール血症（2006 年）、高血圧（2007 年）、筋肉痛（1976 年）、右肩損傷（2009 年）、勃起不全（2004 年）及び消化障害（1977 年）であった。前立腺癌の家族歴はない。併用薬は、シンバスタチン、リシノプリル、イブプロフェン及びアセトアミノフェン／hydrocodone であった。

経直腸的超音波検査（日付不明）で前立腺腫大が認められた。2009 年 7 月 2 日（Day 148／実薬投与 36 日目）の生検により、前立腺腺癌が明らかになった。2009 年 8 月 4 日、治験薬投与開始 69 日後に、被験者は前立腺摘除を受け、手術に問題はなかった。術後、疼痛に対してオキシコドン及びケトロラク、蠕動に対してメトクロプラミド、及びシプロフロキサシンの投与を受けた。病理学検査の結果、前立腺の両側は Gleason 3+3 = 6 であり、小さい限局性の左側尖部の断端以外の断端はすべて陰性；神経浸潤を認めた。2009 年 8 月 10 日、膀胱造影の結果、膀胱又は前立腺床からの溢出はみられなかった。被験者は最小限の鎮痛剤を服用し、また、排便可能であった。2009 年 8 月 11 日（Day 76）に前立腺癌は回復し、化学療法又は放射線療法は不要であった。治験薬は、2009 年 8 月 11 日に中止した。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

0181003

施設番号	018	
被験者番号	0181003	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	血管芽腫	2010 年 3 月 4 日－2010 年 3 月 5 日

40 歳の白人男性被験者は、Day 395 に血管芽腫と診断された。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与 を 2009 年 2 月 3 日から 2010 年 1 月 31 日まで、合計 363 日間受けた。

既往歴は、慢性頭痛（1998 年）及び頚部痛に対するカイロプラクティックによる脊柱矯正（2010 年 2 月 12 日～2010 年 2 月 26 日）であった。併存疾患は、頚部痛（2010 年）及び浮動性めまい（2010

年）であった。併用薬は、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ラベプラゾール、echinacea（一般薬）、アセトアミノフェン／デキストロメトルファン／doxylamine succinate、アセトアミノフェン／デキストロメトルファン／フェニレフリン及びプソイドエフェドリンであった。被験者は、2010 年 3 月 1 日の本試験の最終来院時に、前回来院時以来の浮動性めまい（2010 年 2 月 20 日に発現）を報告した。同日、被験者来院後、治験担当医師は被験者の妻から電話で、被験者が疲労と食欲減退を訴えていたとの報告を受けた。2010 年 3 月 3 日、被験者は嘔吐をし始め、かかりつけ医を受診した。臨床検査値に問題はなかった。2010 年 3 月 4 日（Day 395／実薬投与終了後）、頭部 CT の結果、脳底部に腫瘍が認められた。同日、被験者は神経科の集中治療室に入院した。2010 年 3 月 5 日、頭部 MRI の結果、脳内で腫脹の原因となる嚢胞に囲まれた腫瘍及び液体の滞留が認められた（被験者の妻による報告）。2010 年 3 月 5 日、腫瘍摘出及び嚢胞から液体を排出させるための手術を受けた。病理学検査の結果、血管芽腫（NCI CTC grade 4）が明らかになった。2010 年 3 月 9 日、被験者は良好な状態で退院した。転帰は、後遺症はあるが回復となった。

被験者は、2010 年 1 月 31 日に治験薬投与を完了していた。

治験担当医師は、血管芽腫をアプレミラストとの関連性はないと判断した。しかしながら、治験担当医師は「薬剤と関連性があるかもしれないのか、又は他の要因と関連性があるかもしれないのか、現時点では情報が不十分である」とした。

0301011

施設番号	030	
被験者番号	0301011	
治療群	アプレミラスト 10 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	筋肉内出血	2009 年 12 月 26 日－2010 年 1 月 13 日

60 歳の白人男性被験者は、Day 347 に筋肉内出血を発現した。本被験者は、アプレミラスト 10 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 1 月 14 日から 2009 年 12 月 30 日まで、合計 351 日間受けた。

既往歴は、僧帽弁逆流及び僧帽弁置換（2004 年）、及びうつ病であった。併用薬は、citalopram hydrobromide、トラゾドン及びワルファリンであった。

2009 年 12 月 26 日（Day 347／実薬投与 347 日目）、被験者は左肩に強い痛みと斑状出血を発現した。肩に外傷の既往はなかった。2009 年 12 月 27 日、被験者は救急治療室を受診した。CT では筋肉内の血腫が認められ、臨床検査では国際標準化比（INR）が 6.7 に増加し、異常値を示した。被験者は新鮮凍結血漿（FFP）1 単位の輸血を受けた。輸血後、INR は 2.8 に減少した。加えて、ビタミン K 及び zoplicone の投与を受けた。2009 年 12 月 28 日、疼痛に対してアセトアミノフェンの投与を受けた。なお、被験者は、INR 検査を受けること、また、粗悪な食生活と時々のアルコール摂取について、指示に従わなかった。

治験薬の投与に変更はなかった。本事象は、2010 年 1 月 13 日にあざが残存するが回復した。同日が被験者の最終来院日であった。治験担当医師は、筋肉内出血をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併用薬のワルファリンの合併症によるものとした。

0351003

施設番号	035	
被験者番号	0351003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	前立腺癌	2009 年 1 月 16 日－2009 年 4 月 16 日

58 歳の白人男性被験者は、Day 58 に前立腺癌と診断された。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2008 年 11 月 20 日から 2009 年 2 月 13 日まで、合計 86 日間受けた。

既往歴は、前立腺特異性抗原（PSA）値の上昇（2008 年）、消化性潰瘍疾患及び乾癬性関節炎であった。併用薬は、アセトアミノフェン及び Polytar AF であった。

2008 年 10 月、治験薬投与開始前に、PSA 値の上昇がみられており、PSA 値は 4.54、総 PSA に対する遊離 PSA の割合は 13%であった。

2008 年 11 月 19 日、泌尿器科医により生検を勧められた。2009 年 1 月 16 日（Day 58／実薬投与 58 日目）、経直腸的前立腺超音波検査及び骨盤部超音波検査を実施し、良性様の 25 g の前立腺が認められ、顕著な過形成がみられた。膀胱及び骨盤は外観上正常であった。

同日、10 ヵ所の系統的生検を実施した。前立腺のコア針生検の結果、Gleason's grade 7 及び 8 のグレードの高い前立腺癌が明らかになった。被験者は、前立腺腺癌と診断された（NCI-CTC Grade 3）。骨スキャンでは、転移性疾患の徴候は認められなかった。

治験薬は、前立腺腺癌のため 2011 年 2 月 13 日（Day 86）に中止した。

2009 年 4 月 16 日、治験薬投与開始 148 日後、被験者は前立腺摘除のため入院した。癌は局所的に存在することがわかり、化学療法又は放射線療法の必要はなかった。しかしながら、被験者は導尿カテーテルの閉塞の治療のため 2009 年 4 月 20 日及び 2009 年 4 月 27 日に地元の病院に戻り、カテーテルの交換と灌注を行った。尿路痙攣治療薬として phenazopyridine が 2009 年 4 月 27 日に 7 日間処方された。手術後、2 種の PSA 検査値はいずれも正常範囲内であった。前立腺癌（腺癌）は回復した。

治験担当医師は、前立腺癌をアプレミラストとの関連性はないと判断した。

0351012

施設番号	035	
被験者番号	0351012	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心筋梗塞	2009 年 5 月 5 日－2009 年 5 月 6 日

60 歳のアメリカ先住民男性被験者は、Day 51 に心筋梗塞を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 3 月 16 日から 2009 年 5 月 13 日まで、合計 59 日間受けた。

既往歴は、肥満（体重 280 ポンド、1999 年）、高脂血症（2005 年、しかし 2009 年 3 月まで薬物治療を行っていない）、多量の喫煙（2～3 箱／日を 35 年間）、主要な関節のほとんどに重度の関節炎、両脚の人工膝関節全置換（2008 年 3 月）、頚部及び脊椎の手術（詳細不明）、アルコール摂取、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（2008 年 8 月）及び関節炎による座りがちの生活であった。心疾患の

家族歴はない。併用薬は、arthrotec、ブデソニド／ホルモテロール、oxycocet 及びロスバスタチンであった。

Week 8 の来院の約 2 週間前に、被験者は胸部絞扼感、右腕痛及び蒼白（持続時間は不明）を発現したが、報告しなかった。Day 58 に、Week 8 の試験来院時の心電図検査で、最近の心筋梗塞が認められた。来院時には何も症状がなかったが、被験者に問診したところ、来院前の症状が明らかになった。Day 73、被験者は心臓専門医を受診した。心臓専門医は、以下の身体所見を報告した：喘鳴、280 ポンドの体重、腹部の肥満、血圧 138/80 mmHg 及び心拍数は 80 bpm で正常。同日実施された心電図検査では、90 bpm の洞調律を示し、PR 間隔は 0.16 秒で、陳旧性の下後壁梗塞パターン及び側壁 T 波異常を示した。治療計画は、メトプロロールの処方、かかりつけ医への定期的な受診、メトプロロールの用量調整及びペリンドプリル 4 mg／日の追加とした。経口アスピリン 81 mg／日及び nitro spray の処方せんが出されたが、被験者が調剤を受けなかった。Day 93、心エコー図では 4.1 cm の大動脈基部拡張、弁変性の所見及び冠動脈疾患と一致する局所壁運動異常が認められた。心臓専門医から報告された心臓核医学検査（nuclear perfusion scan）の結果、陳旧性の前壁梗塞及び軽度の梗塞周囲の虚血が確認され、駆出率は 38%と中等度の減少がみられた。心臓専門医の報告に基づく管理計画（進行中）は、長期の喫煙などの危険因子の修正、抗血小板薬、β 遮断薬、ACE 阻害薬及びスタチン系薬剤の使用であった。心筋梗塞の回復日は 2009 年 5 月 6 日（Day 52）と報告された。

治験薬は、2009 年 5 月 13 日（Day 59）に中止した.

治験担当医師は、心筋梗塞をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、心筋梗塞は乾癬及び高脂血症を含む既知の併存疾患によるものとした。

0351016

施設番号	035	
被験者番号	0351016	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	蜂巣炎	2009 年 4 月 18 日－継続中

40 歳の白人男性被験者は、Day 6 に右足の蜂巣炎を発現した。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 4 月 13 日から 2009 年 4 月 22 日まで、合計 10 日間受けた。

既往歴は、2 型糖尿病（1986 年より）、両足裏の乾癬（2006 年 9 月）、血尿（2009 年 3 月）、蛋白尿（2009 年 3 月）及び高血圧（2009 年 2 月）であった。併存疾患は足の潰瘍であり、治験薬投与開始前 1 ヵ月間に認められた。併用薬は、メトホルミン（2009 年 2 月）、グリベンクラミド（2009 年 2 月）及びフシジン酸ナトリウム軟膏（2009 年 4 月 7 日）であった。

スクリーニング時の臨床検査値は、治験薬投与開始前 12 日及び 14 日でそれぞれ、白血球数増加 12.85 及び 13.77（基準値範囲：3.80～10.70）$\times 10^3/\mu L$、好中球数増加 8.48 及び 8.11（基準値範囲：1.96～7.23）$\times 10^3/\mu L$、好酸球数増加 0.64 及び 1.47（基準値範囲：0.00～0.57）$\times 10^3/\mu L$ がみられた。被験者の足の潰瘍は継続中であった。これらの臨床検査値は、治験薬の初回投与時には正常となっていた。

2009 年 4 月 18 日（Day 6／実薬投与 6 日目）、被験者の右足に不快感と発赤の増加がみられた。右足には、第 5 中足骨頭部の側部に足底の潰瘍の徴候がみられ、皮下に達し（tracking subcutaneous）、排膿を伴っていた。中足骨頭部に圧痛はなく、つま先を動かすことができた。被験者は、右足の糖尿病性足感染のため入院した。後に、膿瘍及び蜂巣炎と診断された。

セフトリアキソンの静脈内投与を開始した。発熱が消失し、被験者の状態は改善したが、感染部位の排膿は継続した。2009 年 4 月 18 日の臨床検査値は、白血球数 18.2×10^9/L（基準値範囲：4～11）及び好中球絶対数 12.0 ×10^9/L（基準値範囲：2.0～7.5）、血糖（随時）18.1 mmol/L（基準値範囲：3.9～7.0）、クレアチニン 121 mmol/L（基準値範囲：56～112)、クロール 98 mmol/L（基準値範囲：99～108）及び血液培養陰性であった。2009 年 4 月 27 日の骨スキャンでは骨髄炎の可能性があり、血流画像では右足（遠位及び側部）第 5 中足指節関節への活性増加がみられた。被験者は、考えられる中足骨頭部及び足指の切除法の評価について、外科医への相談を予定していた。被験者は未回復であり、右足の蜂巣炎は継続中であった。これ以上の情報は得られていない。

治験薬は、2009 年 4 月 22 日、Day 10 に中止した。

治験担当医師は、蜂巣炎をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、併存疾患、特に乾癬罹患部位の皮膚感染が本事象の原因である可能性が最も高いとした。

0381014

施設番号	038	
被験者番号	0381014	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	膵炎	2009 年 6 月 21 日－2009 年 6 月 26 日

40 歳の白人男性被験者は、Day 82 に膵炎を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与を 2009 年 4 月 1 日から 2009 年 6 月 21 日まで、合計 82 日間受けた。

既往歴は、胃食道逆流性疾患（GERD）、下痢、高血圧、高体重（136 kg）及びブドウ糖不耐性であった。併用薬は、ラミプリル、オメプラゾール、ヒドロクロロチアジド及び desocort ローションであった。

2009 年 6 月 21 日（Day 192／実薬投与 82 日目）に、被験者は腹痛を発現し、2009 年 6 月 23 日に背部に広がる心窩部の重度の鈍痛及び悪心（嘔吐なし）により入院した。入院時の臨床検査値は以下のとおりであった（基準値範囲及び単位は提供されず）：リパーゼ 1,909 U/L、アミラーゼ及び総ビリルビンは基準値範囲内、肝機能検査値（LFTs）は正常、トリグリセリド 2.6 mmol/L、カルシウム 2.38 mg/dL、アルブミン 38、MCV 80.3 μm³、ヘモグロビン 17.4 g/dL、WBC 17.8/ μL、血小板数 313/mm^3 及びクレアチニン 98 mg/dL。その結果、被験者は grade 2 の膵炎と診断された。2009 年 6 月 26 日の腹部超音波検査の結果、脂肪肝が認められたが、明らかな胆石は認められなかった。入院中、胃腸科専門医に相談したところ、胆石性膵炎と診断された。この診断は、被験者が報告していた試験期間中過去 6 ヵ月間の軽度の胆道仙痛と一致した。被験者は、輸液の静脈内投与、ジメンヒドリナート、プロクロルペラジン及びモルヒネの投与を受け、被験者の状態は改善し始めた。3 日後の 2009 年 6 月 26 日、膵炎は回復したと判断され、被験者は退院した。退院時の薬物治療は、ラミプリル 10 mg、オメプラゾール 20 mg 及びヒドロクロロチアジド 50 mg であり、これらはすべて投与中の薬剤であった。被験者は、糖尿病の起こりうるリスクについて、かかりつけ医のもとでフォローアップするように指示された。また、GERD の評価のための胃内視鏡検査、下痢の既往に対する結腸内視鏡検査及び胆嚢切除の検討が予定された。

アプレミラスト（オープンラベル）の最終投与日は 2009 年 6 月 21 日であった。

治験担当医師は、膵炎をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、特発性などの他の原因を示した。

0381026

施設番号	038	
被験者番号	0381026	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	半月板障害	2009 年 11 月 13 日－2010 年 3 月 31 日
なし	脛骨骨折	2009 年 11 月 13 日－2010 年 3 月 31 日
なし	コンパートメント症候群	2009 年 11 月 13 日－2009 年 11 月 26 日

41 歳の白人男性被験者は、Day 288 に、骨折による左外側半月板障害、脛骨骨折及びコンパートメント症候群を発現した。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 1 月 30 日から 2009 年 11 月 26 日まで、合計 301 日間受けた。

既往症の情報は提供されなかった。併用薬は、パントプラゾール、フルチカゾンプロピオン酸、エソメプラゾール及びニコチン吸入器であった。

2009 年 11 月 13 日（Day 288／実薬投与 288 日目）、被験者はけんかにより左外側顆骨プラトー骨折、左半月板断裂及び前方コンパートメント症候群となり、入院した。左膝の X 線検査（2009 年 11 月 14 日）により、外側プラトーの重大な骨折が確認された。骨折線はプラトーから骨幹部近位端領域まで達していた。大腿骨外側顆部が骨折部位の方へ曲がっていた。2009 年 11 月 14 日に、骨折を固定するため、ピン及びプレートを要する外科的修復が施行された。治療薬として、ミダゾラム、オキシコドン／アセトアミノフェン、センナ、チンザパリン、セレコキシブ、デキサメタゾン、フェンタニル、セファゾリン、ジメンヒドリナート, ヒドロモルフォン及びプロポフォールが投与された。2009 年 11 月 19 日に、被験者は Zimmer splint（固定用品）を付けて退院した。治験薬は 2009 年 11 月 26 日に中止した。

治験担当医師は、前方コンパートメント症候群の転帰を、2009 年 11 月 26 日に回復と報告した。2010 年 5 月 26 日に、被験者は治験担当医師に電話で、左顆骨プラトー骨折及び左半月板断裂がともに 2010 年 5 月 31 日に回復したと報告した。被験者は、整形外科医の診察を受けており、その整形外科医から通常の活動に復帰するよう指示され、これ以上の整形外科的フォローアップは必要ないとされた。

治験担当医師は、脛骨骨折、半月板断裂及びコンパートメント症候群をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

0401004

施設番号	040	
被験者番号	0401004	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬	2009 年 2 月 3 日－2009 年 2 月 17 日

22 歳の白人男性被験者は、Day 44 に乾癬の再燃を発現した。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2008 年 12 月 22 日から 2009 年 2 月 3 日まで、合計 44 日間受けた。

既往歴は、上気道感染の頻発（2002 年）、感冒（2002 年）及び境界域高血圧（2006 年 4 月）であった。併存疾患は、ウイルス感染（2009 年 12 月 29 日*から 2009 年 2 月 10 日*原文どおり）。併用薬は、トラマドール／アセトアミノフェン、イブプロフェン及び paracetamol（アセトアミノフェン）であった。

2009 年 2 月 3 日（Day 44／実薬投与 44 日目）、被験者は乾癬性紅皮症が再燃した。乾癬病変の体表面積（BSA）は 86%、軽度の発熱（38.6°C）、悪寒及び不快感による歩行不能が認められた。臨床検査値異常は、白血球数増加 13.4（基準値範囲：3.80～10.70）×10^3/μL、好中球絶対数増加 11.4, 87%（基準値範囲：1.96～7.23）×10^3/μL 及び CD4 減少 32.1/L（基準値範囲：33%～58%*原文通り）が認められた。身体所見では、皮膚、上気道及び中枢神経系の感染症の徴候は認められなかった。被験者は、悪心及び胃の不調を繰り返し、ウイルス性が疑われた。白血球数増加は、乾癬の炎症状態が原因である可能性が考えられた。

被験者は、その徴候及び症状にもかかわらず、入院を拒否した。しかしながら、治験担当医師によると、本事象は医学的に重要な事象であり、重篤とされた。スクリーニング来院時は、乾癬病変の BSA 61%及び PASI スコア 33.8 であった。ベースライン時は、PASI スコアは 35.9 と安定していた一方、BSA は 77%に増加した。治験担当医師によると、被験者は、6 週間の試験参加期間に乾癬が徐々に悪化し、PASI スコアは 36.2 と安定していたが、BSA は 81%に増加した。試験の最終来院日、Day 44 に、BSA は 86%に増加し、PASI スコアも 43.9 に増加した。治験担当医師は、再燃と評価した。

治験薬は 2009 年 2 月 3 日（Day 44）に中止した。2009 年 2 月 4 日、再燃の治療薬として、週 1 回のメトトレキサート 15 mg 筋肉内投与が処方された。2009 年 2 月 17 日（Day 57）に、乾癬性紅皮症の再燃は回復した。

治験担当医師は、乾癬の再燃をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、被験者がプラセボを投与されていたため、本事象は治験実施計画書の手順に起因すると考えた。治験担当医師は、また、上気道のウイルス感染が再燃の原因となった可能性もわずかにあるとした。

0401014

施設番号	040	
被験者番号	0401014	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	筋骨格系胸痛	2009 年 12 月 19 日－2009 年 12 月 19 日

58 歳の白人男性被験者は、Day 306 に筋骨格系胸痛を発現した。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2009 年 2 月 17 日から 2010 年 1 月 19 日まで、合計 337 日間受けた。

既往歴は、高血圧（1994 年）及び徐脈であり、2009 年 2 月 3 日の脈拍数は 50、報告されている中での最低値は 40（2009 年 4 月）であった。併用薬は、高血圧に対してナドロール 40 mg／日経口（1996 年 6 月 1 日～2009 年 4 月 20 日）、その後、徐脈のため 20 mg／日経口に減量（2009 年 4 月 21 日）、アレルギーに対して xylometazoline hydrochloride 1 回噴霧 1 日 2 回吸入を頓用（1999 年 1 月）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 2 回噴霧 1 日 2 回吸入（2002 年 1 月）、皮膚感染に対してセファレキシン 500 mg 1 日 4 回経口（2009 年 2 月 25 日～3 月 11 日）及び環境アレルギーに対して tussinex pennkinetic 5 mL 1 日 4 回経口（2009 年 4 月 6 日～4 月 12 日）であった。

2009 年 12 月 19 日（Day 306／実薬投与 306 日目）、被験者は雪かき中、胸痛の症状を発現した。胸痛は、胸骨の中央部に局在した。放散痛、息切れ、発汗、悪心及び嘔吐はみられなかった。疼痛は

約 5 分間続き、雪かきをやめると治まった。これは重要な医学的事象であると考えられた。本試験のモニターによると、狭心症の初期症状である可能性があった。被験者は入院の必要はなく、薬物治療も受けなかった。2009 年 12 月 22 日の試験来院時に、被験者にさらなる胸痛症状はなく、心電図検査では正常な洞性徐脈で安静時心拍数は 47 であり、本被験者では正常であると判断された。心音は正常であり、胸部の聴診は明瞭であった。臨床検査の結果に問題はなかった。被験者は、かかりつけ医のもとでのフォローアップを勧められた。また、負荷試験の結果、心電図に心筋虚血の徴候は認められなかった。治験担当医師によると、胸痛は心臓性ではなく、筋肉によるものであるとのことであった。2009 年 12 月 19 日、胸痛は回復したと判断された。治験薬は、本事象発現中の休薬はなかった。

治験担当医師は、筋骨格痛をアプレミラストとの関連性はなく、筋肉性のものであると判断した。

0401023

施設番号	040	
被験者番号	0401023	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	精巣上体炎	2010 年 8 月 13 日－2010 年 8 月 18 日
なし	高血圧	2011 年 3 月 9 日－2011 年 3 月 10 日
なし	頭痛	2011 年 3 月 9 日－2011 年 3 月 10 日

50 歳の白人男性被験者は、Day 494 に精巣上体炎と診断され、Day 701 に高血圧及び頭痛と診断された。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与 を 2009 年 7 月 28 日から 2010 年 12 月 14 日まで、合計 505 日間受けた。

既往歴は、コントロールされていない高血圧、喫煙、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、開腹及びストーマ（閉鎖施行）を伴う憩室炎、及び喘息であった。併用薬は、ラミプリル、ジメンヒドリナート、paracetamol（アセトアミノフェン）、acetylsalicylic acid（アスピリン）、メトプロロール及びペリンドプリルであった。

2010 年 8 月 13 日（Day 494／実薬投与 382 日目）、被験者は突然、鼡径部痛を発現した。明らかな腫脹や変色はみられなかった。2010 年 8 月 14 日、腹部及び骨盤部の CT では、急性所見はみられず、小さい非閉塞性の両側性腎結石が認められた。

翌日の 2010 年 8 月 15 日、被験者は急性の右精巣圧痛を発現した。被験者は、泌尿器症状、血尿及び外傷を否定した。痛みは、右鼡径部へ放散し、睾丸に達した。同日、右睾丸に圧痛が認められたが、腫脹や精巣上体圧痛はみられず、精巣捻転の徴候はみられなかった。体温は 37.2°C、脈拍は 100/分であった。泌尿器科専門医へ相談した結果、本事象は、血管性又は感染性ではないと考えられた（日付不明）。腎機能は正常であった。2010 年 8 月 16 日、骨盤部の超音波検査ではヘルニアの徴候はなく、陰嚢の超音波検査では、精巣上体尾部がやや不均一であった。尿検査の結果、血液は陰性、培養も陰性であった。血液学的検査及び腎機能検査の結果に問題はなかった。被験者は、右側精巣上体炎の可能性があると診断され、シプロフロキサシン 400 mg を 12 時間ごとに静脈内投与（2010 年 8 月 15 日～18 日）、及び、疼痛に対してミダゾラムをフェンタニルとともに静脈内投与された。これらの薬物治療に反応せず、モルヒネの静脈内投与が処方された。この入院中に、被験者に高血圧が認められた。被験者は、入院前からメトプロロールを服用しており、高血圧に対してペリンドプリル 8 mg／日の服用を開始した。被験者は、血圧及び症状が改善し、2010 年 8 月 18

日に退院した。退院時、感染に対して経口シプロフロキサシン及び疼痛に対してオキシコドンとアセトアミノフェンを投与中であった。治験薬は、変更なく継続した。

治験担当医師は、精巣上体炎をアプレミラストとの関連性はあるかもしれないと判断した。

2011 年 3 月 8 日（Day 700）に、被験者は試験のフォローアップで来院し、歯痛を訴えた。血圧は 135/99、脈拍は 64/分であった。被験者の基礎的な血圧が、ヒドロクロロチアジド及びラミプリル（2009 年 12 月～2010 年 8 月 16 日）で十分にコントロールされておらず、被験者のかかりつけ医によってペリンドプリルに変更されていた。被験者がかかりつけ医を受診した時点で、血圧は 110/80～140/99 mmHg の範囲であり、症状及び局所神経所見はなかった。

2011 年 3 月 8 日（Day 700）に、被験者は全身の脱力を伴う頭痛と悪心及び血圧上昇 200/120 mmHg を訴え、救急治療室を受診した。被験者は、コントロールされていない高血圧（grade 3）及び頭痛（grade 3）により観察のため入院した。2011 年 3 月 9 日の頭部 CT 及び心エコーの結果に問題はなかった。上腹部の超音波検査の結果は不明であった。頭痛に対してモルヒネ及びロラゼパム、血圧に対してメトプロロール及びヒドロクロロチアジドが処方された。2011 年 3 月 10 日に、血圧は 130/80 mmHg に安定し、退院時は 140/90 mmHg であった。頭痛はモルヒネで消失し、メトクロプラミドによる胃排出刺激は効果がみられ、退院時には症状は消失した。コントロールされていない高血圧及び頭痛は 2011 年 3 月 10 日に回復したと判断された。治験薬は継続した。

治験担当医師は、高血圧及び頭痛をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

0431003

施設番号	043	
被験者番号	0431003	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腎結石症	2009 年 2 月 24 日－2009 年 2 月 25 日* *原文では 15 Feb 2009

44 歳の白人女性被験者は、Day 107 に腎結石症を発現した。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2008 年 11 月 10 日から 2009 年 10 月 13 日まで、合計 338 日間受けた。

既往歴は、腎結石、腎仙痛、1 型糖尿病（2005 年）、高血圧（2005 年）、片頭痛（2002 年）、脂肪肝（1995 年）、体の痛み（2006 年）、緊張性頭痛（2006 年）及び足部痛（2008 年）であった。併用薬は、メトホルミン、ラミプリル、butalbital、インスリン リスプロ、ナプロキセン、cyclobenzaprine、アミトリプチリン及びプレガバリンであった。

2009 年 2 月 24 日（Day 107／実薬投与 107 日目）、被験者は、仕事中の午前 4 時に突然、左側の側腹部痛を発現した。痛みは、左下腹部及び鼠径部に広がった。約 2 時間後、被験者は 1 回嘔吐し、レッチングが始まった。被験者は帰宅し、アセトアミノフェンを服用したが痛みは続いた。2 月 25 日、被験者は、過換気が起き、苦しい状態で、救急治療室を受診した。被験者の粘膜は乾燥していた。脈拍は 86 bpm、血圧は 136/85 mmHg であり、すべて基準値範囲内であった。左下腹部、鼠径部及び心窩部は、柔らかいが圧痛がみられた。尿検査では、血尿が陽性（2+）であった。腹部及び骨盤部の CT では、左下部尿管に 4 mm の結石（膀胱から約 2.0 cm の位置）が認められ、軽度から中等度の水腎症及び腎周囲の索状の濃度上昇（perinephric stranding）を伴っていた。腎結石は描出されなかった。腎実質の厚さは保持され、正常な厚さであった。治療薬として、生理食塩水の静脈内投与、ケトロラク、モルヒネ、メトクロプラミド及びオキシコドンを投与された。2 月 25 日、痛みは

治まり、生理食塩水の静脈内投与は中止された。事象は回復したと判断され、被験者は安定した状態で退院した。

治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は、腎結石症をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

34.4. CC-10004-PSOR-008 試験

34.4.1. 死亡

PSOR-008-0251014

施設番号	025	
被験者番号	PSOR-008-0251014	
治療群	プラセボ	
報告の理由	死亡	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	自殺既遂	2011 年 8 月 14 日－2011 年 8 月 14 日

28 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 55 に自殺した。本被験者は、プラセボの投与を 2011 年 6 月 21 日から 2011 年 7 月 19 日まで、合計 29 日間受けた。本被験者はアプレミラストの投与を受けていなかった。

既往歴は、自殺企図（カミソリを飲み込み、食道と胃からカミソリの刃を取り出すこととなった）（2001 年）、双極性障害（1997 年より）、うつ病（2000 年より）、不眠症（2002 年より）、アルコール乱用［5 杯／週＋毎週末の夜にウオッカを 1 パイント（約 500 mL）］、喘息、胃酸逆流、近視、薬物アレルギー（ペニシリン）及び季節性アレルギーであった。被験者の乾癬（1995 年 6 月に診断）は、頭部及び体幹に加え上下肢に病変があった；頭皮は重度であり、体幹は中等度であった。乾癬が被験者の社会的／個人的生活に与えた影響は示されなかった。被験者の精神状態は、試験登録時及び完了した 2 回の試験来院時［2011 年 7 月 7 日（Week 2）及び 2011 年 7 月 19 日（Week 4）］の評価では、安定しており、直近の双極性障害治療薬の調整（2 年前）以来変化なしとされた。被験者の家族歴は複雑であり（被験者は祖母と暮らしており、母親とは不仲である；被験者には 5 歳の子供がおり、その子供は別の祖父母と暮らしている）、肥満が基礎にあった［2011 年 6 月 16 日（スクリーニング）の BMI は 35.2 kg/m^2］。また、被験者は虐待関係にあった可能性があった。併存疾患は、間欠的な腟出血（2011 年 7 月 13 日）であった。併用薬は、トラゾドン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ランソプラゾール、塩酸デュロキセチン、ラモトリギン、サルブタモール及びセチリジン塩酸塩／塩酸プソイドエフェドリンであった。

2011 年 8 月 14 日（Day 55／プラセボ最終投与 26 日後）に、被験者は銃を用いて自殺した。剖検が実施されたかどうかは不明であった。死亡証明書及び剖検に関する追加情報を請求した。

治験担当医師は、自殺をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-4031002

施設番号	403	
被験者番号	PSOR-008-4031002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	死亡	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	心不全	2011 年 11 月 21 日－2011 年 11 月 21 日

30 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 111 に心不全と一致する肺うっ血及び両側の浮腫を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 3 日から 2011 年 11 月 14 日まで、合計 104 日間受けた。

既往歴は、うつ病（2001 年より）、肥満［2001 年より；2011 年 7 月 21 日（スクリーニング）の BMI は 35.1 kg/m^2］及びアルコール摂取（1～14 杯／週）であった。2011 年 7 月 21 日（スクリーニング）の心電図検査は正常であり、正常洞調律を示した；2011 年 8 月 3 日（ベースライン）の心電図検査は異常であり、左軸偏位、late R wave transition を伴う R 波上昇不良、及び正常洞調律を示した。2011 年 8 月 3 日（ベースライン）の血圧及び脈拍は、それぞれ 120/80 mmHg 及び 78 bpm であった。最後の試験来院時［2011 年 10 月 26 日（Day 85）］の血圧及び脈拍は、それぞれ 110/75 mmHg 及び 68 bpm であった。併用薬は、エスシタロプラムシュウ酸塩であった。

2011 年 11 月 21 日（Day 111／実薬の最終投与 7 日後）、被験者がベッドで死亡しているのを同居人が発見した。ブリスターカードを確認したところ、被験者は、死亡する前 1 週間、2011 年 11 月 15 日から 2011 年 11 月 21 日まで、治験薬を服用していなかった。死亡の原因は不明であった。肥満により睡眠時無呼吸が起きたといった仮説や、朝の頭痛があったが、除外された。他に、原因を示唆するような症状は報告されなかった。被験者の最終試験来院日である 2011 年 10 月 26 日には、被験者は体調が良く、元気であった。自傷行為の証拠や、皮膚に注射痕はなかった。以前実施した胸部 X 線検査（2011 年 7 月 21 日）、心電図検査（2011 年 7 月 21 日及び 2011 年 8 月 3 日）及び臨床検査（2011 年 7 月 21 日、2011 年 8 月 3 日、2011 年 9 月 9 日、2011 年 10 月 14 日及び 2011 年 10 月 26 日）では、潜在的な異常は認められなかった。剖検では、急性心不全と一致するびまん性の肺うっ血及び両側の浮腫以外に異常は認められず、急性心不全が死因として報告された。心血管系は正常であった。剖検所見の要約は以下のとおりであった：1. 病的肥満、2. 内臓は初期の腐敗変化が認められた、3. 肺はうっ血し、浮腫が生じていた、4. 子宮類線維症。毒性学の報告は陰性であり、毒性学的分析を行った薬物については、それらの過量投与による死亡ではないと確認された（毒性学的分析に含まれない薬物に関連する物質乱用は除外できなかった）。

治験担当医師は、心不全と一致する肺うっ血及び両側の浮腫をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

34.4.2. 重篤な有害事象

PSOR-008-0021011

施設番号	002	
被験者番号	PSOR-008-0021011	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	起立性低血圧	2011 年 9 月 24 日－2011 年 9 月 27 日

51 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 60 に起立性低血圧を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 7 月 27 日から 2011 年 11 月 2 日まで、合計 99 日間受けた。

既往歴は、高血圧（2007 年より）、冠動脈疾患（2007 年より）、不整脈（詳細不明）（2007 年より）、高コレステロール血症（2007 年より）、うつ病、線維筋痛、過敏性腸症候群、背部痛、関節痛、緊張性頭痛（時々）、副鼻腔炎（間欠的）、眼乾燥及び複合アレルギー（ペニシリン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、アンピシリン、アジスロマイシン、塩酸セルトラリン、クリンダマイシン及び接着テープ）であった。2011 年 7 月 20 日（スクリーニング）及び 2011 年 7 月 27 日（ベースライン）の血圧は、それぞれ 104/76 mmHg 及び 110/78 mmHg であった。

2011 年 9 月 21 日（Day 57；重篤な有害事象発現前の試験来院時）の血圧は 96/62 mmHg であった。併用薬は、acetylsalicylic acid（アスピリン）、エナラプリルマレイン酸塩（2.5 mg／日）、metoprolol succinate（50 mg／日）、ヒドロクロロチアジド（12.5 mg／日）、トラマドール、paracetamol（アセトアミノフェン）、グアイフェネシン、アミトリプチリン、塩酸デュロキセチン、ロスバスタチンカルシウム、cyclobenzaprine、dicycloverine（ジサイクロミン）、マグネシウム、saline nasal spray 及び rhinaris eye drops であった。

2011 年 9 月 24 日（Day 60／実薬投与 60 日目）に、被験者は、蕁麻疹が発現し、救急治療室を受診した。本事象に対する治療は行われなかった。治験薬の投与に変更はなかった。蕁麻疹の病因については示されなかった。また、本事象発現前に新たな薬物治療が開始されたとの報告はなく、アレルギーを起こす可能性のあるものに曝露したとの被験者からの報告もなかった。被験者は帰宅し、蕁麻疹は同日回復したと報告された（時刻は報告されず）。しかしながら、発疹は 2011 年 11 月 1 日まで断続的に続いていた可能性がある（明確なデータはなし）。2011 年 9 月 24 日の夜、被験者は低血圧及び複数の失神症状により転倒し、右足首を捻挫し、救急治療室を再び受診した。被験者が起立性低血圧を発現したとき、蕁麻疹が継続中であったかどうかは不明である。起立性低血圧の治療として、薬剤の用量調整を行った（metoprolol の 1 日用量を 50 mg から 25 mg に減量した）。本事象発現中及び入院中の血圧測定値は提供されなかった。本事象の後［2011 年 10 月 19 日（Visit 6）］の血圧は、130/85 mmHg であった。治験薬は、起立性低血圧のため、2011 年 9 月 25 日に一時休薬した。起立性低血圧による転倒は、2011 年 9 月 25 日に回復した。2011 年 9 月 26 日の骨盤／腰部、脊椎及び右脚の X 線検査では、骨折又は脱臼は認められず、脊椎骨折又は亜脱臼も認められなかった。2011 年 9 月 26 日の頭部 CT では、出血、圧排効果（mass effect）、腫瘤病変又は脳卒中の徴候は認められなかった。2011 年 9 月 26 日の頚動脈ドップラー超音波では、狭窄は認められなかった。心筋梗塞の可能性に対する精密な臨床検査の結果は陰性であった。2011 年 9 月 26 日の心エコーでは、駆出率は 67%であった。また、実施日不明の心エコーでは、左房拡大が疑われ、正常洞調律を示した。2011 年 9 月 25 日に、1 回、血糖値が高かった（156；単位及び基準値範囲は提供されず）。2011 年 9 月 27 日に、被験者は、起立性低血圧が回復し、退院した。

退院時の主要な最終診断は、失神症状を引き起こす起立性低血圧、右外側側副靭帯の肉離れを伴う右下肢損傷、及び腫脹及び数カ所の挫傷を伴う右足首の捻挫であった。2011 年 10 月 1 日に治験薬を再開した。右足首の捻挫は 2011 年 10 月 15 日に回復した。

治験担当医師は、起立性低血圧をアプレミラストとの関連性はないと判断し、本事象は高血圧治療薬の用量調整が必要な状態であったことが原因とした。治験担当医師は、「発疹」と起立性低血圧との間に関連性はないと判断した。

2011 年 11 月 1 日（Day 98／実薬投与 98 日目）、プラセボ対照投与期に、被験者は発疹を発現した（接触性皮膚炎）。治験薬は、本事象のため 2011 年 11 月 2 日に中止した。2011 年 11 月 2 日以降、発疹は増加し続けた。発疹は 2011 年 11 月 15 日に、治療なく回復した。

PSOR-008-0051001

施設番号	005	
被験者番号	PSOR-008-0051001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	不安定狭心症	2011 年 9 月 27 日－2011 年 10 月 3 日

50 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 204 に不安定狭心症を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 3 月 8 日から 2011 年 9 月 27 日まで、合計 204 日間受けた。

関連のある既往歴は報告されていなかった。本事象発現時、被験者は「境界域高血圧」の既往歴があるとされたが、この状態となった時期は明確ではなく、試験への登録前から存在したのか、試験期間中に発現したのかは不明である。2011 年 2 月 24 日（スクリーニング）の被験者の BMI は 28.8 kg/m^2 であった。2011 年 2 月 24 日（スクリーニング）の心電図検査では、正常洞調律を示した。2011 年 2 月 24 日（スクリーニング）の臨床検査では、脂質が高値を示した：コレステロール 5.85 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）、トリグリセリド 3.34 mmol/L（基準値範囲：0～1.69）、低比重リポ蛋白（LDL）3.29 mmol/L（基準値範囲：0～2.58）、高比重リポ蛋白（HDL）1.04 mmol/L（基準値範囲：>0）。被験者の血圧は、2011 年 3 月 8 日（ベースライン）に 130/89 mmHg であり、不安定狭心症の事象発現前の試験来院日である 2011 年 9 月 20 日（Day 197）では 138/88 mmHg であった。併用薬についての報告はなかった。

2011 年 9 月 27 日（Day 204／実薬投与 204 日目）に、被験者は数日間、軽度の労作でアンギナが認められ、2011 年 9 月 28 日に入院となった。治験薬は、不安定狭心症のため、2011 年 9 月 27 日に中止した。2011 年 9 月 28 日の心電図検査では、洞性徐脈が認められたが、その他は正常であった。併存した事象は（すべて 2011 年 9 月 28 日に発現）、高血圧（入院時の血圧は 139/96 mmHg、治療の選択肢を相談している間に 167/115 mmHg に上昇）、冠動脈疾患（CAD）、冠動脈前下行枝狭窄及び左肺底の無気肺であった。入院時の臨床検査値は以下のとおりであった：ヘモグロビン 18.4、ヘマトクリット 54、尿素窒素（BUN）19、カルシウム 1.08、クロール 104、重炭酸塩 24、クレアチニン 1.1、グルコース 112、カリウム 3.7、ナトリウム 138（単位及び基準値範囲は提供されず）。2011 年 9 月 28 日に心カテーテル検査を実施した結果、二枝血管、左冠動脈主幹／左前下行枝の冠動脈疾患が認められ、駆出率は 60%と推定された。2011 年 9 月 29 日、冠動脈バイパス移植（CABG×2）が施行された。2011 年 9 月 30 日の経胸壁心エコーでは、左室肥大が認められ異常を示したが、収縮機能は保持されている可能性が高いと考えられた。なお、技術的な問題として、被験者の体型により超音波ビームの通過が不十分であった。2011 年 9 月 30 日の心電図検査では、右脚ブロックを伴う正常洞調律を示した。2011 年 9 月 30 日に高脂血症が認められた。2011 年 9 月 30 日の臨床検査値は以下のとおりであった：トロポニン-I <0.05 mg/mL、ヘマトクリット 46.0%、ヘモグロビン 15.8 g/dL、血小板数 263×10^3/mm^3、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）63 U/L、白血球数（WBC）10.2×10^3/mm^3、甲状腺刺激ホルモン（TSH）5.91 μIU/mL、総コレステロール 198 mg/dL、トリグリセリド 194 mg/dL、HDL 42 mg/dL、LDL 117 mg/dL（基準値範囲は提供されず）。2011 年 10 月 2 日の血液学的検査値は、ヘマトクリット 30.7%、ヘモグロビン 10.9 g/dL、血小板数 137×10^3/mm^3 及び白血球数 12.1×10^3/mm^3 であった。2011 年 9 月 30 日の X 線検査では、左肺底の無気肺が認められ、胃に顕著なガス性の膨張がみられた。2011 年 10 月 1 日の X 線検査では、気胸は認められず、左肺底にごく軽度の無気肺が認められた。治療薬として、以下の薬剤を投与された：不安定狭心症に対してアスピリン；冠動脈狭窄に対してクロピドグレル、glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）及び hydrocodone／paracetamol（アセトアミノフェン）；高脂血症に対してアトルバスタチン及びシンバスタチン；高血圧に対してメトプロロール；甲状腺機能低下症に対してレボチロ

キシン。2011 年 10 月 3 日、被験者は、不安定狭心症、冠動脈狭窄及び冠動脈疾患が回復し、退院した。高血圧は 2011 年 11 月 1 日に回復し、血圧は 125/90 mmHg であった。2011 年 11 月 1 日の心電図検査（Early Termination Visit）では、右脚ブロック及び正常洞調律を示した。高脂血症、甲状腺機能低下症（2011 年 10 月 3 日発現）及び無気肺は、早期中止時に継続中であった。

治験担当医師は、不安定狭心症をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-0051014

施設番号	005	
被験者番号	PSOR-008-0051014	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	急性心筋梗塞	2012 年 5 月 3 日－2012 年 5 月 5 日
なし	冠動脈疾患	2012 年 5 月 3 日－2012 年 5 月 5 日

44 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 359 に急性下壁心筋梗塞（MI）及び冠動脈疾患（CAD）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 5 月 11 日から受けた。

既往歴は、心筋梗塞（2001 年）、経皮的冠インターベンション（2001 年）、右冠動脈ステント、冠動脈疾患（2001 年より）、慢性的なタバコ乱用（2～3 箱／日、1983 年より継続中）、高血圧（2011 年より）、脂質異常症（2011 年より）、揚げ物や高脂肪の食事、肥満［2011 年 4 月 27 日（スクリーニング）の BMI は 37.0 kg/m^2］、複数の薬物アレルギー、乾性咳嗽、歯並びが悪い、治療不遵守及び両下肢の浮腫であった。家族歴は、第一度近親者（詳細不明）に冠疾患が認められていた。2011 年 5 月 11 日（ベースライン）の血圧は 138/90 mmHg、脈拍は 73 bpm であった。心電図検査では、2011 年 4 月 27 日（スクリーニング）及び 2011 年 5 月 11 日（ベースライン）に洞性不整脈が認められ、ベースラインでは加えて非特異的 T 波異常の所見が認められた。2011 年 4 月 27 日（スクリーニング）の臨床検査では、脂質が高値を示した：コレステロール 5.62 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）、トリグリセリド 4.86 mmol/L（基準値範囲：0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）0.78 mmol/L（基準値範囲：>0）、低比重リポ蛋白（LDL）2.82 mmol/L（基準値範囲：0～2.58）。脂質の高値は、本試験中、治験実施計画書で規定したすべての評価時点で認められ、コレステロール及びトリグリセリドの最高値は、2011 年 12 月 20 日（Day 224）の値で、それぞれ 7.69 mmol/L 及び 17.44 mmol/L であった。本試験中、高血圧が有害事象として報告され［2011 年 5 月 19 日（Day 9）から 2011 年 6 月 25 日（Day 46）まで］、リシノプリル投与後に回復した。高血圧治療薬としてリシノプリル 10 mg／日が 2011 年 5 月 19 日から 2011 年 6 月 19 日まで投与された。しかしながら、心筋梗塞及び冠動脈疾患が発現した時点では、併用薬の報告はなかった。

2012 年 5 月 3 日（Day 359／実薬投与 359 日目）、被験者は、急性下壁心筋梗塞を伴うステント血栓症で来院した。同日の早い時間から、胸骨下胸痛／圧迫感がみられ、それは、上はあご、下は腕まで広がった。痛みは、最初は軽度であったが、徐々に悪化した。被験者は、急性下壁心筋梗塞、及び冠動脈疾患の悪化により入院した。最初の心電図検査では、対側誘導の ST 低下がみられ、ST 上昇型の急性下壁心筋梗塞と一致した。2012 年 5 月 3 日、被験者は診断的冠動脈造影のため、緊急転院した。冠動脈造影後に、経皮的冠インターベンション／ステント留置及び経皮的血行再建術が実施可能な施設であった。2012 年 5 月 3 日、他院へ到着時のバイタルサインは、血圧 160/101 mmHg、脈拍 85 bpm であった。2012 年 5 月 3 日、緊急でカテーテル法が施行され、続いて、右冠動脈遠位部の経皮的冠インターベンションが施行された（血栓除去及び薬剤溶出ステント留置）。カテーテ

ル法実施時点で、左前下行枝に重大な残存疾患が存在していた。左室収縮機能が局所的な運動低下を示し、下壁中央部の運動低下がみられた。2012 年 5 月 3 日の血管造影の結果、急性下壁心筋梗塞及び冠動脈狭窄（右冠動脈遠位部の 99%閉塞及び左回旋枝血管中間部の 95%狭窄）が認められ、駆出率は 45%～50%であった。右冠動脈遠位部の経皮的冠インターベンションは成功した。左回旋枝に対しては段階的、選択的な治療に戻すこととなった。2012 年 5 月 4 日の心エコーでは、左室腔がやや拡張しており、下壁及び後下外側壁に軽度から中等度の運動低下がみられ、駆出率は 45%～50%であった。臨床検査値は以下のとおりであった：2012 年 5 月 4 日：トロポニン T 0.300 ng/mL（基準値範囲：0.00～0.029）、クレアチンキナーゼ（CK）MB 14.8 ng/mL 及び 16.7 ng/mL（基準値範囲：0.0～5.0）、CK 176 IU/L（基準値範囲：38～174）、グルコース 141 mg/dL（基準値範囲：70～99)及びトリグリセリド 502 mg/dL（基準値範囲：35～160）。2012 年 5 月 5 日：トロポニン T 0.118 ng/mL、CK MB 5.3 ng/mL、グルコース 120 mg/dL。急性下壁心筋梗塞の治療薬として、アスピリン、カルベジロール、リシノプリル及びプラスグレルが投与された。2012 年 5 月 5 日、被験者は、急性心筋梗塞及び冠動脈疾患の悪化が回復し、退院して自宅へ戻った。治験薬は、急性下壁心筋梗塞及び冠動脈疾患の悪化のため、2012 年 5 月 6 日に一時休薬し、2012 年 5 月 8 日に再開した。

治験担当医師は、急性下壁心筋梗塞及び冠動脈疾患の悪化をアプレミラストとの関連性はないと判断し、本事象は被験者の高血圧、脂質異常症及びタバコ乱用の既往歴によるものとした。

PSOR-008-0051015

施設番号	005	
被験者番号	PSOR-008-0051015	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	変形性関節症	2011 年 11 月 14 日－2011 年 11 月 14 日

58 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 189 に左股関節の変性関節疾患を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与 を 2011 年 9 月 2 日から 2012 年 2 月 16 日まで、合計 168 日間受けた。

既往歴は、変形性関節症（1982 年より）、骨粗鬆症（1982 年より）、肥満［2011 年 4 月より；2011 年 4 月 28 日（スクリーニング）の BMI は 44.6 kg/m^2］、血中アルカリホスファターゼ増加（2011 年 4 月より）、閉経後（2002 年より）、子宮摘出（1983 年）、甲状腺機能低下症（2006 年より）、高コレステロール血症、高血圧、間欠性の片頭痛及び複数の薬物アレルギー（ペニシリン、スルホンアミド系薬剤及びオキシコドン）であった。併用薬は、cyclobenzaprine hydrochloride、ジクロフェナク、hydrocodone／アセトアミノフェン、アルプラゾラム、塩酸ロピニロール、レボチロキシンナトリウム及びリシノプリルであった。

2011 年 11 月 14 日（Day 189／実薬投与 74 日目）に、被験者は変性関節疾患による左股関節の人工股関節置換のため入院した。2011 年 11 月 14 日に左股関節形成が施行された。この手術は、予定されたものであり、待機的手術であった。治験薬に関して、変更はなかった。血栓予防のためリバーロキサバンの投与を 2011 年 11 月 14 日に開始した。他の治療薬は報告されなかった。2011 年 11 月 14 日に左股関節の変性関節疾患は回復した。

治験担当医師は、左股関節の変性関節をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象の最も可能性が高い原因は、他の原因（予定された手術）であるとした。

PSOR-008-0051018

施設番号	005	
被験者番号	PSOR-008-0051018	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	膵嚢胞	2012 年 1 月 11 日－2012 年 1 月 14 日

35 歳の白人女性被験者は、観察追跡期間の Day 218 に良性の膵嚢胞を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 6 月 8 日から 2011 年 12 月 1 日まで、合計 177 日間受けた。

既往歴は、うつ病（2011 年 5 月より）、不安（2010 年より）、高血圧、慢性腰痛（2010 年より）、腹圧性尿失禁（2011 年より）、脂漏、肥満［2011 年より、2011 年 5 月 20 日（スクリーニング）の BMI は 36.3 kg/m^2］、アルコール摂取（2 回／週、1～14 杯／週）、マリファナ使用（1992 年より「たまに」）、喫煙（喫煙歴 20 年、一箱未満／日）、性機能不全（2011 年より）、及び食物及び薬物アレルギー（卵、ペニシリン、コデイン、アモキシシリン）であった。慢性膵炎及び腹部手術の既往はなかった。家族歴は、膵癌（父）、子宮頚部及び卵巣癌（母）及び糖尿病（父）であった。併用薬（使用中又は最近終了）は、リシノプリル、オキシコドン／アセトアミノフェン、ドキセピン（2011 年 5 月 3 日～2011 年 11 月 17 日）、ジアゼパム、ロラゼパム、ヒドロキシジン、塩酸セルトラリン及びプロメタジンであった。試験期間中、間欠的な軟便［2～3 回／日、2011 年 6 月 10 日（Day 3）～2011 年 8 月 1 日（Day 55）］が認められたが、処置なく消失した。

2011 年 11 月 17 日（Day 163／実薬投与 163 日目）にうつ病の悪化が認められ、2012 年 1 月 19 日（試験の最終来院日）時点で、継続中であった。治療薬として、うつ病に対して塩酸セルトラリン、不安に対してロラゼパムが投与され、塩酸ドキセピンは中止した。治験薬は、本事象のため中止した。

2012 年 1 月 10 日（Day 217／治験薬最終投与 40 日後）、被験者は、右側腹部痛の悪化（痛みは 2 日前から）、悪心、嘔吐及び下痢（1 回）のため、救急治療室を受診した。2012 年 1 月 10 日の腹部／骨盤部の造影剤を用いない CT では、所見なしであった。2012 年 1 月 10 日の腹部／骨盤部の造影剤を使用した CT では、膵臓の中央部に 15 mm×11 mm の腫瘤が認められたが、膵管異常は伴わず、膵臓周囲の炎症性変化もみられなかった。また、第九肋骨の骨折も認められ、わずかに転位がみられたが、被験者は外傷を否定した。2012 年 1 月 10 日の造影剤を使用した胸部 CT／肺血管造影では、膵臓中央部に腫瘤が認められ、肺塞栓症は認められなかった。2012 年 1 月 10 日に実施した他の診断的検査について、心電図検査の結果は 46 bpm の洞性徐脈、R 波上昇不良が認められ、急性の ST 又は T 波異常は認められなかった。また、心臓マーカーは正常、肝機能検査は正常、リパーゼは正常であった。血尿が認められた。膵炎の治療として、鎮痛剤（ケトロラク及びヒドロモルフォン）、静注用ロラゼパム及びドキシサイクリンが投与された。2012 年 1 月 10 日に、膵腫瘤と診断され、被験者は帰宅した（被験者の希望）。オキシコドン／アセトアミノフェンが処方され、医師によるフォローアップの指示を受けた。2012 年*1 月 12 日に、被験者は外来受診した（*原文では 12 Jan 2013 と記載されていますが、誤記と思われます）。ジアゼパムの投与量が増量され、被験者は翌週に再診となった。しかしながら、疼痛が悪化し、被験者は 2012 年 1 月 13 日（Day 220／治験薬最終投与 43 日後）に右側腹部痛の悪化のため、再度救急治療室を受診し、入院した。2012 年 1 月 13 日に再度、造影剤を使用した腹部／骨盤部 CT 検査を実施し、以前の所見を確認した（膵体部の腫瘤 1.4 cm×1.2 cm×1.5 cm、膵管拡張なし、膵周囲に索状の濃度上昇（stranding）及び遊離液体なし、第九肋骨後方に転位骨折はないが胸膜に小さい血腫あり）。他の診断的検査としては、2012 年 1 月 13 日に血管造影、2012 年 1 月 13 日に臨床検査（わずかに白血球増加症が認められた）及び 2012 年 1 月 14 日に胸部 X 線検査がそれぞれ実施された。最終診断は、良性の膵嚢胞であった。強膜、便及

び皮膚に色素変化はみられなかった、被験者は、意図しない体重減少を報告した［体重は、2011 年 5 月 20 日（スクリーニング）の 102.2 kg が 2011 年 12 月 13 日（Week 52*）に 88.5 kg となり、7 ヵ月間に 13.7 kg 減少した］（*早期試験中止時の規定来院）。内分泌障害の既往歴はなかった。治療薬として、膵腫瘤に対してファモチジン、ヒドロモルフォン、オンダンセトロン及びブドウ糖／塩化ナトリウム／塩化カリウム溶液；背部痛に対してイブプロフェン、アセトアミノフェン／オキシコドン、ケトロラク及びリドカインが投与された。2012 年 1 月 14 日に良性の膵嚢胞は回復し、被験者は退院し帰宅した。肋骨骨折は未回復であった。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-0101014

施設番号	010	
被験者番号	PSOR-008-0101014	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	直腸癌	2012 年 3 月 13 日－継続中

55 歳の白人男性被験者は、Day 288（アプレミラスト最終投与 34 日後）に直腸癌（腺癌）を発現した。本事象発現時、被験者は本試験参加終了後であった。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 9 月 20 日から 2012 年 2 月 8 日まで、合計 142 日間受けた。

既往歴は、肥満［2011 年 5 月 3 日（スクリーニング）の BMI は 39.9 kg/m^2］、座りがちの生活、季節性アレルギー（1980 年より）及びラテックスアレルギー（2011 年）であった。重要な家族歴は、被験者の父の詳細不明の悪性腫瘍であった。被験者に、悪性腫瘍、大気汚染物質／有毒化学物質への環境曝露、放射線治療、化学療法前治療、抗腫瘍薬治療、コロニー刺激因子又は赤血球生成薬による前治療、腺腫性ポリポーシス又はリンチ症候群、又は消化管の炎症性疾患の既往歴はなかった。被験者の食事は標準的で、たまに赤身の肉、若干の果物と野菜を、少量の精製した炭水化物とともに摂取していた。併用薬は報告されなかった。乾癬に対する前治療は、メトトレキサート（1989 年～1991 年）、エトレチナート（1993 年～1996 年）、シクロスポリン（1996 年～1998 年）、acitretin（1996 年～1998 年）、トリアムシノロン（1996 年～2011 年）及びウステキヌマブ（2006 年 3 月～2010 年 12 月）であった。加えて、2000 年に alefacept（又はプラセボ）及び 2004 年に「AS210」（又はプラセボ）の臨床試験に参加した。乾癬以外の症状に対する試験開始前の薬物治療は報告されていなかった。

2011 年 6 月 1 日（Day 2）、被験者は下痢を発現し、1～2 回／日の軟便が認められた。被験者は、食欲不振又は体重減少などの他の症状をいずれも否定した。体重は、試験期間中維持された：2011 年 5 月 5 日（スクリーニング）122.6 kg、2012 年 2 月 21 日（Day 267）120.3 kg。2012 年 2 月 8 日（Day 254）、左下腹部痛及び血便排泄が認められた。治験薬は、2012 年 2 月 8 日に、下痢、左下腹部痛及び血便排泄のため中止した。いずれも重篤でない事象であった。2012 年 3 月 4 日（Day 279／実薬の最終投与 25 日後）、被験者は救急治療室を受診し、続いて、臨床病期 T4bNxM0 の直腸癌（腺癌）と診断された。2012 年 3 月 4 日の腹部及び骨盤部の CT の結果、直腸 S 状結腸領域に大きな腫瘤が認められた。直腸 S 状結腸の腫瘤の病理検査の結果、浸潤性の上皮内腺癌で、潰瘍性であり、管状絨毛腺腫由来であった。2012 年 3 月 13 日（Day 288／実薬の最終投与 34 日後）に、下部消化管出血のため、結腸内視鏡検査が実施された。2012 年 3 月 18 日に下痢が回復した。2012 年 3 月 22 日に、予定した切除のため入院した。2012 年 3 月 22 日の試験開腹では、グレープフルーツ大と

思われる非常に大きな腫瘍が認められた。腫瘍は骨盤に広がっており、切除不能と考えられた。2012 年 3 月 22 日に実施された他の診断的検査は、内視鏡検査、膀胱鏡検査、腎臓超音波検査、腹部超音波検査、逆行性腎盂造影（左）及び透視検査であった。2012 年 3 月 22 日に、閉塞を軽減するため、係蹄式横行結腸瘻造設が施行された。2012 年 3 月 23 日、結腸癌のため、胸部 CT が実施された；腎機能不全のため、後腹膜の超音波検査が実施された；尿道ステントが挿入された。2012 年 3 月 23 日に血便排泄及び左下腹部痛が回復した。2012 年 3 月 27 日に被験者は退院した。直腸癌の治療として、オキシコドンの投与及びオキサリプラチンと 5-フルオロウラシルの併用化学療法（FOLFOX）による術前補助療法が実施された。放射線療法が計画された。直腸腺癌の転帰は、未回復であった。最終報告時には、被験者は 4 回の化学療法を完了しており、4 回の治療が残っていた。放射線療法と癌の手術に関する情報は提供されなかった。

治験担当医師は、直腸癌（腺癌）をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSOR-008-0111006

施設番号	-	
被験者番号	PSOR-008-0111006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乳癌	2012 年 1 月 23 日－2012 年 3 月 9 日

48 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 179 に左乳癌（乳管型）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 7 月 29 日から 2012 年 2 月 14 日まで、合計 201 日間受けた。

既往歴は、高血圧及び乾癬性関節炎であった。悪性腫瘍、乳腺嚢胞、ホルモン失調、経口避妊薬の使用、放射線又は環境曝露、化学療法の前治療、及びたばこ使用の既往歴はなかった。被験者は出産未経験者で、閉経期又は閉経周辺期ではなかった。乳癌の家族歴はなかった。併用薬は、アムロジピン及びラミプリルであった。乾癬に対する前治療薬は、ヒドロコルチゾン（1996 年～2010 年）及び calcipotriene（2010 年）であった。乾癬以外の疾患に対する前治療薬の報告はなかった。

2012 年 1 月 23 日（Day 179／実薬投与 179 日目）に、左乳房にこぶを触知し（被験者が気づいた日付は提供されず）、超音波検査を受けたところ、充実性、低エコー、不均質、浸潤性及び辺縁が不規則で不明瞭な腫瘤が、左乳房の外側下部に認められた。同日の両側マンモグラフィーの結果、細くとがった小結節が認められた。その直径は 10 mm であり、左乳房の下四分の一の接合点に内部の微細石灰化を伴い、悪性の可能性があった。腋窩腺は外観上正常であった。2012 年 2 月 2 日に、超音波ガイド下乳房生検が実施され、左乳房の高分化型の浸潤性乳管癌、I 期（T1N0M0）と診断された。腫瘍専門医によると、予後因子は、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性及び HER-2 陽性であった。その後、被験者は本試験を中止した（追跡不能であった）；治験薬の最終投与日は 2012 年 2 月 14 日であった（本事象に対する治験薬の処置はなかった）。2012 年 3 月 9 日に外科的処置として乳房腫瘤摘除及び腋窩切開を施行された。腫瘍のサイズは 1.2 cm×1 cm で、腋窩リンパ節に転移は認められなかった。被験者は、2012 年 3 月 9 日に本事象が回復したとの報告を受けた。シクロホスファミドとドキソルビシンによる化学療法、続いて放射線療法とホルモン療法が予定された。予定された化学療法が開始されたかどうかは不明であった。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-0141001

施設番号	014	
被験者番号	PSOR-008-0141001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腎結石症	2012 年 6 月 23 日－継続中

34 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期の Day 276 に 5 mm の腎結石（ステントを要する）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 9 月 22 日から 2012 年 6 月 21 日まで、合計 274 日間受けた。

既往歴は、腎結石症（2010 年 3 月より）、頚部痛、徐脈、不眠症、季節性アレルギー及び薬物アレルギー（アンピシリン）であった。併用薬は、イブプロフェンであった。試験期間中に、左下腹部痛が 3 回発現した（2011 年 9 月、2011 年 10 月及び 2012 年 2 月）（いつも、悪心、嘔吐、下痢、腹部膨満感及び鼓腸の増加などの他の胃腸症状を伴う）。また、左側腹部痛［2012 年 3 月 9 日（Day 170）］も発現したが、薬物治療なく、同日消失した。2012 年 6 月 23 日（Day 276／治験薬最終投与 2 日後）に、被験者は入院し、5 mm の腎結石と診断された（症状が始まった日付及び症状の詳細は報告されなかった）。外科的処置を必要とし、2012 年 6 月 23 日に尿管ステントを留置した。2012 年 6 月 23 日に、石を破砕するため、超音波（衝撃波砕石）を使用した。治験薬は、5 mm の腎結石（ステントを要する）のため中止した。腎結石及び随伴する疼痛又は悪心の治療薬として、以下の薬剤が投与された：シプロフロキサシン、ケトロラク、オキシコドン、タムスロシン、ドキサゾシン、オンダンセトロン、ヒドロモルフォン、イブプロフェン及びナロキソン。2012 年 6 月 24 日に、被験者は退院した。ステントは、2012 年 6 月 26 日に除去された。しかしながら、疼痛が再発した。被験者は、2012 年 6 月 26 日に再入院し、翌日（2012 年 6 月 27 日）に、新たなステントを挿入した。被験者は、2012 年 6 月 29 日まで入院し、2012 年 7 月 6 日にステントが除去された。腎結石（ステントを要する）は回復中；腎結石による疼痛は継続中（未回復）であった。

治験担当医師は、腎結石（ステントを要する）をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の腎結石の既往歴によるものとした。

PSOR-008-0151007

施設番号	015	
被験者番号	PSOR-008-0151007	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	尿路感染	2012 年 3 月 6 日－2012 年 3 月 21 日

35 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 195 に尿路感染を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 25 日から 2012 年 3 月 6 日まで、合計 195 日間受けた。

既往歴は、乾癬性関節炎、季節性アレルギー、猫アレルギー、不安発作（時々）、アルコール摂取（1～14 杯／週）及び洞性徐脈（臨床的に重大でない）であった。2011 年 8 月 25 日（ベースライン）に、白血球数低値（2.85×10^9/L；基準値範囲：3.5～11.1）が認められたが、2011 年 9 月 9 日（Day 16）に処置なく回復した。しかし、リンパ球数は、2011 年 11 月 11 日（Day 79）までのすべての試験来

院時で基準値範囲を下回った。併用薬は、ミネラルを含む総合ビタミン剤、及び塩酸セルトラリンであった。

2012 年 3 月 6 日（Day 195／実薬投与 195 日目）に、血尿、軟便（2 回）及び排尿時の灼熱感及び疼痛が認められた。軟便は、同日、処置なく消失した。血尿は 2012 年 3 月 7 日に消失した。2012 年 3 月 9 日に、被験者は、左下腹部及び鼠径部の痛み、排尿困難、及び 2 日間の軟便を伴う発熱で救急治療室を受診した。被験者は、尿路感染と診断された。被験者は、2012 年 3 月 9 日に、精密検査のため入院した。2012 年 3 月 10 日の腹部及び骨盤部の CT（造影剤あり）では、急性の異常はみられなかった。被験者は、反復性感染の既往歴はなかった。2012 年 3 月 10 日の便検査では、便潜血陽性であった。2012 年 3 月 11 日の臨床検査では白血球減少症が認められた：白血球数 $2.9\times10^3/\mu L$；基準値範囲：3.4～10.4。試験来院日のリンパ球数は、2012 年 1 月 16 日から試験完了まで、基準値範囲を下回った。治験薬は、尿路感染及び併発した重篤でない有害事象である血尿及び軟便のため、2012 年 3 月 6 日に一時休薬し、次いで、2012 年 3 月 6 日に有効性の欠如のため中止した。被験者は、2012 年 3 月 11 日に退院した。尿路感染の治療薬として、シプロフロキサシンが投与された（2012 年 3 月 12 日から 2012 年 3 月 22 日）。2012 年 3 月 21 日に、尿路感染が回復した。重篤でない有害事象の白血球減少症は、2012 年 3 月 21 日の試験中止時点で継続中であった。

治験担当医師は、尿路感染をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSOR-008-0181012

施設番号	018	
被験者番号	PSOR-008-0181012	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	憩室炎	2012 年 4 月 17 日－2012 年 4 月 21 日

50 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期の Day 295 に憩室炎の再燃を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 6 月 28 日から 2012 年 5 月 5 日まで、合計 313 日間受けた。

既往歴は、憩室炎（2011 年 4 月より）、胸やけ（1992 年より）、腰痛及び腰の椎間板破裂であった。併存疾患は、左膝の関節炎であった。試験期間中に、腹部圧痛及び憩室炎の増悪を発現したが［2011 年 10 月 14 日（Day 109）から 2011 年 10 月 20 日（Day 115）］、薬物治療なく回復した。併用薬は、総合ビタミン剤、Bioflex（栄養補助食品）、魚油、ヒドロコルチゾン及びイブプロフェンであった。

2012 年 4 月 17 日（Day 295／実薬投与 295 日目）に、被験者は憩室炎が再燃し、入院した。2012 年 4 月 18 日より、憩室炎の再燃による断続的な悪心が認められた。治験薬は、憩室炎の再燃及び悪心のため、2012 年 4 月 16 日に一時休薬した。治療薬として、憩室炎の再燃に対してヒドロモルフォン塩酸塩、レボフロキサシン及びメトロニダゾール、悪心に対してオンダンセトロン塩酸塩が投与された。2012 年 4 月 21 日に、被験者は、憩室炎の再燃及び悪心が回復し、退院した。2012 年 5 月 2 日に治験薬を再開した。3 日後（2012 年 5 月 5 日）に、被験者は同意を撤回し、治験薬は中止した。

治験担当医師は、憩室炎の再燃をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である憩室炎によるものとした。

PSOR-008-0261006

施設番号	026	
被験者番号	PSOR-008-0261006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	一過性脳虚血発作	2011 年 6 月 20 日－2011 年 6 月 27 日

67 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 81 に一過性脳虚血発作（TIA）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 4 月 1 日から 2011 年 6 月 20 日まで、合計 81 日間受けた。

既往歴は、現喫煙者（10 本／日、1996 年より）、高血圧（2010 年より）、甲状腺機能低下症（1982 年より）、肥満［2000 年より；2011 年 3 月 11 日（スクリーニング）の BMI は 34.7 kg/m^2］、乾癬性関節炎（1988 年より）及び閉経後（1985 年より）であった。2011 年 4 月 1 日（ベースライン）の血圧及び脈拍は、それぞれ 152/88 mmHg 及び 68 bpm であった。2011 年 3 月 11 日（スクリーニング）のコレステロール値及び低比重リポ蛋白（LDL）は高値であった：コレステロール 5.57 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）；LDL 3.70 mmol/L（基準値範囲：0～2.58）、トリグリセリド 1.21 mmol/L（基準値範囲：0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）1.32 mmol/L（基準値範囲 > 0）であった。併用薬は、レボチロキシンナトリウム、リシノプリル、総合ビタミン剤及びビタミン D であった。また、本事象発現前に予防的抗凝固薬の投与を受けていた。

2011 年 6 月 20 日（Day 81／実薬投与 81 日目）、被験者は、会話異常がみられることに娘が気づき、救急治療室に連れて来られた。一過性の左顔面麻痺がみられたため、定型の臨床検査が実施された。続いて、被験者は軽度の一過性脳虚血発作のため入院した。治験薬は、一過性脳虚血発作のため 2011 年 6 月 20 日に中止した。一過性脳虚血発作の病因は特定されず、血塊は認められなかった。2011 年 6 月 20 日の頭部及び頚部の CT 血管造影（造影剤あり）の結果、大動脈弓及び大血管起始部に軽度のアテローム性の変化が認められたが、血行動態に影響する狭窄は認められなかった。加えて、左内頚動脈の起始部に 10%～20%の狭窄と右内頚動脈に 10%未満の狭窄が認められた。その他、血行動態に重大な影響を及ぼす狭窄、動脈瘤、解離又は頭部及び頚部の血管奇形はみられなかった。同日実施された頭部 CT（造影剤なし）は正常であった。2011 年 6 月 20 日の心電図検査では、非特異的 T 波異常及び臨床的に重要でない QT 延長（QTcB = 531 msec）を伴う正常洞調律を示した。2011 年 6 月 21 日の脳 MRI（造影剤なし）では、両側に多発性の急性梗塞が認められた。最も大きな梗塞は頭頂葉皮質に存在し、塞栓症が示唆された。しかしながら、治験担当医師は、本事象を一過性脳虚血発作と判断した。2011 年 6 月 21 日の経胸壁心エコーでは、大きな心内シャントの徴候はみられなかった；しかしながら、画質不良のため、小さな心内シャントは排除できなかった。一過性脳虚血発作の治療薬として、アスピリン及びエノキサパリンが投与された。被験者は、2011 年 6 月 21 日に退院した。2011 年 6 月 27 日に、被験者はかかりつけ医を受診し、本事象は回復したと判断された。

治験担当医師は、一過性脳虚血発作をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSOR-008-0481003

施設番号	048	
被験者番号	PSOR-008-0481003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	小球性貧血	2011 年 5 月 9 日－2011 年 5 月 11 日
なし	急性心筋梗塞	2011 年 5 月 9 日－2011 年 5 月 19 日

80 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 48 に小球性貧血及び前側壁急性心筋梗塞を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 3 月 23 日から 2011 年 5 月 9 日まで、合計 48 日間受けた。

既往歴は、悪性貧血（2005 年より）、汎血球減少症（2010 年）、僧帽弁の梗塞（mitral infarction）（2006 年）、冠動脈疾患（2005 年より）、狭窄を伴わない軽度の大動脈硬化症（2009 年より）、軽度～中等度の大動脈閉鎖不全（2009 年より）、高血圧（1996 年より）、2 型糖尿病（2009 年より）、大脳動脈のアテローム性動脈硬化症（2002 年より）、不整脈（1951 年より）、軽度の僧帽弁逆流（2009 年より）、失神（2006 年より）、甲状腺機能低下症（2005 年より）、慢性腎臓病（2011 年 2 月より）、慢性腎機能不全（2010 年より）、記憶障害、認知症、不眠症、感音難聴、末梢性ニューロパチー、季節性アレルギー、薬物アレルギー（アスピリン、リドカイン、ペニシリン）、両足の神経障害性疼痛、黄斑変性、良性黒子、脂漏性角化症、非腫瘍性の母斑及び手と膝の関節痛であった。2011 年 3 月 23 日（ベースライン）の血液学的検査の結果は以下のとおりであった：ヘモグロビン 101.0 kg/m^3（基準値範囲：132～170）；ヘマトクリット 0.333（基準値範囲：0.4～0.54)；赤血球数 3.80×10^{12}/L（基準値範囲：4.2～5.8)。この重篤な有害事象発現までの、治験実施計画書で規定された評価時点では、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数は、基準値範囲を下回っていた。2011 年 3 月 14 日のスクリーニングの心電図検査では、正常洞調律を示し、異常はあるが臨床的に重要ではないと評価された（特に、「電圧のみによる左室肥大」及び単源性の心室性期外収縮に基づく）。2008 年 10 月の心電図検査では、左室のサイズ及び収縮機能は正常で、僧帽弁逆流の痕跡、重大な狭窄のない大動脈硬化症、軽度の大動脈閉鎖不全及び軽度の右心系の圧上昇が認められていた。併用薬は、クロルフェニラミンマレイン酸塩、クロピドグレル、ガバペンチン、グリピジド、ヒドララジン、ヒトインスリン、レボチロキシン、メトプロロール、総合ビタミン剤、シアノコバラミン、ノルトリプチリン塩酸塩、ドネペジル、coal tar shampoo、ケトチフェン点眼薬及び capsicum annuum（トウガラシ）であった。

2011 年 4 月（日付は特定されず）に、被験者は、疲労、全身脱力、浮動性めまい及び労作性呼吸困難を発現した。2011 年 5 月（日付は特定されないが、2011 年 5 月 9 日より前）に、黒色便が認められた。2011 年 5 月 9 日（Day 48／実薬投与 48 日目）、被験者は小球性貧血の治療のため入院した。2011 年 5 月 9 日の臨床検査の結果、ヘモグロビンは 7.7 及び 7.1 g/dL（基準値範囲：13～18）、ヘマトクリット 22.1%（基準値範囲：40～52）、赤血球数 3.20（基準値範囲：4.4～5.9）、鉄 17 µg/dL 及びトランスフェリン 345 mg/dL であった。入院時、被験者は心窩部不快感を訴えた。また、被験者は、息切れの増悪を伴う 2～3 週間の労作性呼吸困難、全身脱力及び疲労を訴えた；労作時胸痛はなかったが、4～6 週間の枕 2 つ分の起坐呼吸を訴えた。うっ血性心不全、胸痛（心臓性）、glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）による頭痛、消化不良、高脂血症及び肘前窩の疼痛も、2011 年 5 月 9 日に発現したと報告された。2011 年 5 月 9 日の心電図検査では、前外側の誘導で ST 低下を示した。トロポニンの上昇がみられた（4.62 ng/mL）。2011 年 5 月 9 日の低比重リポ蛋白（LDL）は 130 mg/dL であった［基準値範囲：<100 mg/dL； 2011 年 3 月 14 日（スクリーニング）の LDL は 107 mg/dL と報告されていた］。2011 年 5 月 9 日に、黒色便、労作性呼吸困難、胸痛（心臓性）及び肘前窩の疼痛が回復した。2011 年 5 月 10 日の心電図検査では、心基部下壁の無運動、推定駆出

率 50%、血栓又は疣贅を伴わない大動脈硬化症、わずかな僧帽弁逆流、軽度の大動脈弁閉鎖不全、軽度の僧帽弁逆流を示し、シャントは認められなかった。2011 年 5 月 10 日に脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の上昇がみられた（765 pg/mL；基準値範囲：0～100）。2011 年 5 月 10 日の胸部 X 線検査では、前回の検査と比較して、心臓のサイズが増加しており、新たに肺水腫を伴っていた。2011 年 5 月 10 日の頚動脈ドップラー検査では、左内頚動脈に約 70%の狭窄を示し、右内頚動脈の狭窄は 50%以下であった。両側の順行性の頚椎動脈血流が確認された。入院中、テレメトリーモニタリングが毎日実施された。被験者は前側壁急性心筋梗塞と診断され、鉄欠乏性貧血が原因である可能性が高かった。2011 年 5 月 9 日に濃厚赤血球を 3 単位投与され、その後ヘモグロビンが 10.2 g/dL に増加した；入院中、ヘモグロビンはこの水準で安定した。2011 年 5 月 9 日に、輸血による軽度の間質浮腫を発現した。2011 年 5 月 10 日に、glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）による頭痛、疲労、全身脱力及び浮動性めまいが回復した。2011 年 5 月 11 日に、小球性貧血が回復した；2011 年 6 月 6 日（試験の最終来院）のヘモグロビンは 115 kg/m^3 であった。2011 年 5 月 11 日に、軽度の間質浮腫も回復した。胃腸出血が疑われたが、確認されなかった；2011 年 5 月 11 日の腹部連続 X 線検査は陰性、2011 年 5 月 12 日及び 2011 年 5 月 14 日の便検査では便潜血陰性であった。被験者にはメレナや直腸出血の既往はないが、上述のとおり、2011 年 5 月始めに黒色便の事象が報告され、2011 年 5 月 9 日に消失した。治験薬は、以下の事象のため 2011 年 5 月 9 日に中止した：小球性貧血（重篤）、前側壁急性心筋梗塞（重篤）、消化不良、疲労、全身脱力、浮動性めまい、肘前窩の疼痛、濃厚赤血球 3 単位輸血による軽度の間質浮腫、glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）投与後の短期の頭痛（継続期間は不明）、胸痛（心臓性）、うっ血性心不全、黒色便及び労作性呼吸困難。

被験者は以下の処置又は薬剤投与を受けた：前側壁急性心筋梗塞に対して酸素吸入；うっ血性心不全及び高血圧に対してフロセミド；高血圧に対してメトプロロールの増量及びリシノプリル；胸痛に対して一硝酸イソソルビド及び glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）；消化不良に対してオメプラゾール、パントプラゾール及び制酸薬（アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone）；高脂血症に対してシンバスタチン；経静脈療法として生理食塩水洗浄；頭痛に対して paracetamol（アセトアミノフェン）；深部静脈血栓症予防に血栓塞栓症用ストッキング；通常のケアとして incentive spirometry。フロセミドとリシノプリルの投与により排尿が多量となり、体重が約 9 ポンド減少した［2011 年 3 月 14 日（スクリーニング）の体重は 77.2 kg、2011 年 6 月 6 日の体重は 74.9 kg］。入院中、トロポニン値（ng/mL）は 4.72 から 4.36、3.53、続いて 2.53 と、減少傾向であった。心電図検査の結果も同様に、緩やかに改善を示している様子であり、胸痛の再発はみられなかった。うっ血性心不全は 2011 年 5 月 13 日に回復し、消化不良は 2011 年 5 月 14 日に回復した。2011 年 5 月 14 日に、被験者は、精査のため転院した。2011 年 5 月 18 日に実施した persantine／Cardiolite を用いた心臓核医学検査（nuclear perfusion study）の結果、血流欠損はみられず、心筋虚血又は梗塞の徴候もなく、壁運動は全体的に正異の境界線上であり、左室駆出率は 50%であった。2011 年 5 月 18 日に三段脈心室性期外収縮が認められた。入院中、その他の重大な事象はみられなかった。2011 年 5 月 19 日に、被験者は、前側壁急性心筋梗塞及び三段脈心室性期外収縮が回復し、安定した状態で退院、帰宅した。右内頚動脈の狭窄、左内頚動脈の狭窄、心臓サイズの拡大及び高脂血症は 2011 年 6 月 6 日の試験中止時点で継続中であった。

治験担当医師は、小球性貧血をアプレミラストとの関連性が疑われると判断し、急性心筋梗塞をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に急性心筋梗塞の病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-1021006

施設番号	102	
被験者番号	PSOR-008-1021006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腟出血	2011 年 8 月 8 日－2011 年 8 月 11 日

38 歳の白人女性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 250 に腟出血を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2010 年 12 月 2 日から 2011 年 9 月 1 日まで、合計 274 日間受けた。

既往歴は、多嚢胞性卵巣症候群（1987 年より）、卵巣嚢胞切除（1987 年）、肺塞栓症（2008 年）、肺塞栓症に続発する高血圧（2008 年）、肥満［1985 年より；2010 年 11 月 16 日（スクリーニング）の BMI は 43.8 kg/m^2］、腎結石（2008 年）、環境アレルギー、うつ病、高脂血症、頭痛、椎間板ヘルニア及び右膝の変形性関節症であった。併存疾患は、不規則月経［2011 年 2 月 9 日（Day 70）より；2010 年 11 月 16 日（スクリーニング）には、不規則な月経周期はみられていない］及び鉄欠乏［2011 年 3 月 4 日より（Day 93）］であった。鉄欠乏に対してグルコン酸第一鉄が投与された。併用薬は、ワルファリン（2008 年より）、ノルエチステロン（プロゲステロン製剤の経口避妊薬）、ferrous gluconate、パロキセチン塩酸塩、paracetamol（アセトアミノフェン）及びタクロリムスであった。

2011 年 7 月 16 日（Day 227／実薬投与 227 日目）、被験者は左卵巣嚢胞を発現し、治療薬として paracetamol（アセトアミノフェン）／コデインが投与された。本事象は 2011 年 7 月 22 日（Day 233）に消失した。診断的検査として、2011 年 7 月 16 日に下腹部の CT 検査、及び 2011 年 7 月 22 日に腹部超音波検査を実施した（結果は提供されず）。被験者は、2011 年 7 月 25 日から軽度の腟出血を訴えた。2011 年 8 月 8 日（Day 250／実薬投与 250 日目）、被験者は腟出血で入院した（被験者によると「多量」とのことであったが、病院の報告は得られなかった）。左卵巣嚢胞は、2011 年 8 月 8 日を発現日とした重篤でない有害事象として再び報告された。入院中は、診断的検査は実施されなかった。2011 年 9 月 26 日の腹部超音波検査により、卵巣嚢胞の存在が確認された。治験薬の投与に変更はなかった。腟出血に対する治療はなかった；輸血又は血小板輸血の必要はなかった。2011 年 8 月 10 日に、被験者は確定診断なく退院した。翌日、腟出血は消失したと判断された。左卵巣嚢胞は 2011 年 9 月 26 日に回復したと報告された。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-1031014

施設番号	103	
被験者番号	PSOR-008-1031014	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	蕁麻疹	2010 年 12 月 27 日－2011 年 1 月 6 日

34 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 63 に、Zyban（ブプロピオン塩酸塩）に対する薬物反応の結果、蕁麻疹を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2010 年 10 月 26 日から 2011 年 1 月 18 日まで、合計 85 日間受けた。

既往歴は、間欠性の片頭痛及び乾癬性関節炎であった。併用薬は、ブプロピオン塩酸塩であり、禁煙のため 2010 年 12 月 13 日に使用開始した。

2010 年 12 月 22 日（Day 58）に、被験者は、Zyban（ブプロピオン塩酸塩）に対する薬物反応の結果、蕁麻疹を発現した。ブプロピオン塩酸塩は 2010 年 12 月 22 日に中止し、治療薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩の投与が開始された。薬物反応が悪化し、2010 年 12 月 27 日（Day 63／実薬投与 63 日目）に、びまん性で左右対称の皮膚剥脱性の発疹のため救急治療室を受診し、ブプロピオン塩酸塩に対する薬物反応による蕁麻疹で入院した。発疹は、斑状皮疹ではなく、丘疹性皮疹であった。明らかな粘膜病変は認められなかった。スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑又は血管炎の徴候は認められなかった。咳嗽以外に全身性の症状はなかった；単純ヘルペス又はマイコプラズマ感染の明らかな徴候も認められなかった。2010 年 12 月 28 日の臨床検査の結果は、白血球数 23.0×10^9/L（基準値範囲：4～11）、好中球数 16.79×10^9/L（基準値範囲：2.0～7.5）及び好酸球数 0.92×10^9/L（基準値範囲：0.04～0.40）であった。2010 年 12 月 29 日は、白血球数 26.0×10^9/L、好中球数 19.5×10^9/L、好酸球数 0.26×10^9/L であった（基準値範囲は同じ）。2010 年 10 月 26 日のベースライン値は、白血球数 12.07×10^9/L（基準値範囲：3.5～11.1）、好中球数 8.76×10^9/L（基準値範囲：1.8～7）及び好酸球数 0.41×10^9/L（基準値範囲：0～0.5)であった。治験薬は、蕁麻疹のため、2010 年 12 月 28 日に一時休薬した。薬物反応の治療薬として、メチルプレドニゾロン、prednisone、paracetamol（アセトアミノフェン）、イブプロフェン、ラニチジンが投与された。ステロイド系薬剤の投与開始後、発疹は大きく改善した。被験者は 2010 年 12 月 29 日に退院し、本事象は 2011 年 1 月 6 日に回復した。2010 年 12 月 29 日に治験薬を再開した。

治験担当医師は、蕁麻疹をアプレミラストとの関連性はないと判断した。ブプロピオン塩酸塩の併用投与が本事象の原因として最も強く疑われた。

PSOR-008-1031015

施設番号	103	
被験者番号	PSOR-008-1031015	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心筋梗塞	2011 年 5 月 30 日－2011 年 5 月 30 日

68 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 216 に心筋梗塞（部位不明）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2010 年 10 月 27 日から受けた。

既往歴は、冠動脈疾患（1996 年より）、高血圧（1996 年より）、狭心症（1996 年より）、第一度房室ブロック（1996 年より）、高脂血症（1996 年より）、血管形成（1997 年）、黄斑変性、酒さ及び乾癬性関節炎であった。2010 年 10 月 4 日（スクリーニング）の BMI は 30.5 kg/m^2 であった。2010 年 10 月 27 日（ベースライン）の血圧は 122/72 mmHg；脈拍は 60 bpm であった。この重篤な有害事象発現前、試験中の治験実施計画書で規定された評価時点では、収縮期血圧は以下の 2 回を除いて 130 mmHg 以下が維持されていた：2011 年 2 月 15 日（Day 112）150/78 mmHg 及び 2011 年 4 月 14 日（Day 170）142/72 mmHg。2010 年 10 月 4 日（スクリーニング）及び 2010 年 10 月 27 日（ベースライン）の心電図検査では、第一度房室ブロック及び洞性徐脈を示した。加えて、スクリーニング時では洞性不整脈の所見がみられた。試験中の来院のうち 1 回、QTcF 延長が認められた［2010 年 12 月 21 日（Day 56）；QTcF 439 msec、QTcB 448 msec］。2010 年 10 月 14 日（スクリーニング）の脂質の値は基準値範囲内であり、コレステロール、トリグリセリド及び低比重リポ蛋白（LDL）の値は、試験中、治験実施計画書で規定されたすべての評価時点で、基準値範囲内が維持されていた。併用薬は、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム、ジルチアゼム塩酸塩、ラミプ

リル、Vitalux（ビタミン C／ビタミン E／β カロチン、亜鉛／銅／ルテイン／ゼアキサンチンを含むビタミン／ミネラルサプリメント）、アマニ油及びイブプロフェンであった。

2011 年 5 月 30 日（Day 216／実薬投与 216 日目）、被験者は胸部に灼熱感を発現し、同時に息切れが認められた。被験者は救急治療室に歩いて行き、2011 年 5 月 31 日に入院した。トロポニン I が 2011 年 5 月 30 日の 0.06 µg/L から 2011 年 5 月 31 日に 0.08 µg/L へ増加し（基準値範囲：0.00～0.03）、心筋梗塞が示唆された。2011 年 5 月 30 日のクレアチンキナーゼは、49 U/L（基準値範囲：32～294）であった。2011 年 6 月 1 日の血管造影では、回旋動脈に 95～100%の閉塞が認められ、ステント装着による治療を受けた。2011 年 6 月 1 日に、バルーン血管形成術及びステント装着が施行された。治療薬として、高血圧に対してメトプロロール酒石酸塩（ジルチアゼム塩酸塩は中止）；冠動脈疾患に対して glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）、エノキサパリン及び clopidogrel bisulfate（クロピドグレル二硫酸塩）；血管造影の前処置としてリドカイン；血管形成の前処置としてヘパリンが投与された。治験薬の投与に変更はなかった。2011 年 5 月 30 日に心筋梗塞が回復し、被験者は 2011 年 6 月 2 日に退院した。退院時は、軽度の徐脈はあるが安定した状態であり、かかりつけ医によりフォローアップする予定とした。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は冠動脈疾患によるものとした。

PSOR-008-1081006

施設番号	108	
被験者番号	PSOR-008-1081006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腎結石症	2011 年 6 月 17 日－2011 年 6 月 19 日
なし	尿路感染	2011 年 6 月 23 日－2011 年 6 月 26 日

45 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 116 に腎結石症（右腎）の悪化及び Day 122 に尿路感染を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 2 月 22 日から 2011 年 10 月 10 日まで、合計 231 日間受けた。

2005 年より腎結石であった。追加の併用薬は、ヒドロキシジンであった。

2011 年 6 月 14 日（Day 113）に、被験者は腎結石症（左腎）の悪化を発現し、左側の腎結石を外科的に摘出した。治療薬として、タムスロシン、メトクロプラミド及びヒドロモルフォンが投与された。2011 年 6 月 17 日（Day 116／実薬投与 116 日目）、被験者は、腎結石症（右腎）の悪化により入院した。治療薬として、左腎の疼痛に対して paracetamol（アセトアミノフェン）／コデインが投与され、タムスロシン及びヒドロモルフォンが継続された。2011 年 6 月 19 日に、腎結石症（右腎）の悪化が回復し（腎結石は排出された）、退院した。4 日後の 2011 年 6 月 23 日（Day 122／実薬投与 122 日目）に、被験者は、発熱、及び手術を受けた体の左側の疼痛を発現した。2011 年 6 月 23 日に再入院し、尿路感染と診断され、ヒドロモルフォン（2011 年 6 月 14 日から投与中）が投与された。2011 年 6 月 26 日に、尿路感染が回復し、退院した。治験薬は、腎結石症（左腎）の悪化、腎結石症（右腎）の悪化、及び尿路感染のため、2011 年 6 月 13 日から 2011 年 6 月 27 日まで一時休薬した；2011 年 6 月 28 日に治験薬を再開した。2011 年 7 月 5 日に腎結石症（左腎）の悪化（重篤でない事象）が回復した。

治験担当医師は、これらの事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。治験担当医師は、腎結石症（右腎）の悪化は被験者の併存疾患（腎結石）によるものとし、尿路感染は術後感染によるものとした。

PSOR-008-1081020

施設番号	108	
被験者番号	PSOR-008-1081020	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	肺炎	2011 年 9 月 1 日－2011 年 10 月 24 日

41 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 30 に肺炎を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 3 日から 2011 年 9 月 16 日まで、合計 45 日間受けた。

既往歴は、乾癬性関節炎、2 型糖尿病、高コレステロール血症、心房細動、腹部ヘルニア、胃逆流、てんかん、甲状腺機能低下症、鉄欠乏性貧血、皮膚真菌感染、うつ病、不安、薬物アレルギー（ペニシリン）及び肥満［2011 年 7 月 6 日（スクリーニング）の BMI は 39.3 kg/m^2］であった。2011 年 7 月 6 日（スクリーニング）及び 2011 年 8 月 3 日（ベースライン）の心電図検査では、不整脈が認められた。反復性感染の既往歴はなかった。併用薬は、divalproex sodium、クロバザム、ロスバスタチン、テルビナフィン、citalopram、ナプロキセン、insulin human isophane、インスリン アスパルト、ランソプラゾール及びレボチロキシンであった。

2011 年 9 月 1 日頃（Day 30／実薬投与 30 日目；推定発現日）、市中感染性肺炎の事象が報告された。2011 年 9 月 16 日の胸部 X 線検査で、下葉の肺炎が確認された。培養は実施されなかった。好中球減少症の基礎疾患はなかった。治験薬は、2011 年 9 月 16 日の肺炎のため中止した。被験者は、2011 年 9 月 17 日から 2011 年 9 月 22 日まで入院し、肺炎治療薬として以下の薬剤の投与を受けた：balminil、シプロフロキサシン、サルブタモール、サルブタモール／イプラトロピウム、クリンダマイシン、paracetamol（アセトアミノフェン）／コデイン及びプレドニゾロン。加えて、間欠性の心房細動に対してビソプロロール、心疾患予防のためアスピリン、及び高血圧に対してヒドロクロロチアジドが投与された。高血圧（2011 年 9 月 17 日発現）は、軽度であり、本事象が発現している間の血圧値は提供されなかった；治験実施計画書で規定した評価時点の血圧値はすべて正常範囲内であった。フォローアップの胸部 X 線検査が 2011 年 9 月 18 日及び 2011 年 9 月 20 日に実施された。2011 年 10 月 24 日に肺炎が回復した。高血圧は、2011 年 10 月 13 日の試験中止時点で継続中であった。

治験担当医師は、肺炎をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSOR-008-1111005

施設番号	111	
被験者番号	PSOR-008-1111005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	非心臓性胸痛	2012 年 1 月 9 日－2012 年 1 月 24 日

52 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（プラセボ投与）の Day 245 に非心臓性胸痛を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 5 月 10 日から 2011 年 12 月 20 日まで合計 225 日間受け、続いてプラセボの投与を 2011 年 12 月 20 日から 2011 年 1 月 16 日まで合計 28 日間受け、次にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 1 月 18 日から受けた。

既往歴は、慢性のストレス（2011 年より）、高血圧（2005 年より）、胃酸逆流（2005 年より）及び不眠症であった。併存疾患は、状況誘発不安［2011 年 9 月 27 日（Day 141）より、本事象に対する治療なし］であった。併用薬は、ラミプリル、エソメプラゾールマグネシウム及びクロナゼパムであった。

2012 年 1 月 9 日（Day 245／アプレミラスト最終投与 20 日後）に、被験者は非心臓性胸痛（左胸部に「しびれ感と鋭い痛み」）を発現し、重要な医学的事象と評価された。胸痛はストレスの多い状況で発現し、悪心、発汗又は呼吸困難は伴わなかった。2012 年 1 月 17 日に実施した診断的検査の結果、心電図検査（正常洞調律）及びトロポニン T 値（<0.01 µg/L）では心筋梗塞は否定された。胃食道逆流性疾患（GERD）は、原因とは考えられないと判断された。本事象の治療薬として新たな薬剤の投与はなかった。治験薬は、2012 年 1 月 16 日に一時休薬し、2012 年 1 月 18 日に再開した。2012 年 1 月 24 日に実施したトレッドミルによる心臓負荷試験が実施され、梗塞パターンの徴候はみられなかった；負荷試験の結果は、虚血を示唆するものではなく、機能的能力は極めて良好で、長期の心臓の予後は良好であることを示した。被験者の疼痛は非定型で、筋骨格性又は神経障害性である可能性がより高いと考えられた。負荷試験では、metabolic equivalent tasks（METs）13.4 を完了；機能分類は I 度；目標心拍数に達した。非心臓性胸痛は 2012 年 1 月 24 日に回復した。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である状況誘発不安によるものとした。

PSOR-008-1141004

施設番号	114	
被験者番号	PSOR-008-1141004	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腹痛	2011 年 2 月 15 日－2011 年 2 月 16 日
なし	発熱	2011 年 2 月 15 日－2011 年 2 月 16 日

50 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 43 に腹痛及び発熱を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 1 月 4 日から受けた。

既往歴は、胆石（2000 年）、高コレステロール血症、肥満［2010 年 12 月 3 日（スクリーニング）の BMI は 41.7 kg/m^2］、タバコ使用（期間及び 1 日あたりの箱数は提供されず）、良性下垂体腫瘍、リンパ球性下垂体炎、頭痛（下垂体腫瘍が原因であると疑われる）及びアルコール摂取（1～14 杯／週）であった。白血球数及び好中球数は、2010 年 12 月 3 日（スクリーニング）及び 2011 年 1 月 4 日（ベースライン）、及び本事象発現前の 2 回の来院時［2011 年 1 月 18 日（Day 15）及び 2011 年 2 月 1 日（Day 29）］では基準値範囲内であった。報告された併用薬はなかった。

2011 年 2 月 15 日（Day 43／実薬投与 43 日目）に、被験者は、発熱（38.2°C）及び腹痛により、救急車で来院した。これらの事象は、医学的に重要と判断された。白血球数は高値であった（検査値は提供されず）。白血球数及び好中球数は、2010 年 12 月 3 日（スクリーニング）及び 2011 年 1 月 4 日（ベースライン）、本事象発現前の 2 回の来院時［2011 年 1 月 18 日（Day 15）及び 2011 年 2 月 1 日（Day 29）］及び本事象発現 2 週間後［2011 年 3 月 1 日（Day 57）］では基準値範囲内であっ

た。被験者は、病院に到着から 7 時間後に帰宅した；痛みは高度ではなく、発熱は消失した。被験者は、翌朝（2011 年 2 月 16 日）に再来院し、右上腹部痛に対する腹部超音波検査を受けた結果、「すべて正常」（詳細は提供されなかった）であった。治験薬の投与に変更はなかった；本事象に対する治療はなかった。被験者は、この痛みはトウガラシを食べたためと考えた。2011 年 2 月 16 日に腹痛及び発熱が回復した。

治験担当医師は、腹痛及び発熱をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、発熱はウイルス性疾患による可能性が高いとした。

PSOR-008-2021015

施設番号	202	
被験者番号	PSOR-008-2021015	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	うつ病	2012 年 1 月 2 日－2012 年 2 月 1 日

55 歳の白人女性被験者は、Day 167（治験薬服薬不遵守による治験薬投与中止から 25 日後）にうつ病代償不全を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 7 月 20 日から 2011 年 12 月 8 日まで、合計 142 日間受けた。

既往歴は、うつ病（1996 年より）、甲状腺機能低下症（1976 年より）、閉経後（2002 年より）、心筋梗塞、胃形成（2003 年～2006 年）、アルコール摂取（1～14 杯／週）及び肥満［1972 年より；2011 年 7 月 6 日（スクリーニング）の BMI は 36.7 kg/m^2］であった。併用薬は、うつ病に対してアリピプラゾール（2011 年 8 月 3 日まで 5 mg／日、以降 10 mg／日に増量）、レボチロキシンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム及び clopidogrel bisulfate（クロピドグレル二硫酸塩）であった。試験中、被験者の薬歴としては、うつ病治療薬の調整が頻回であり、本事象発現前の直近の調整は、2011 年 12 月のクロミプラミンの中止であった。うつ病に対する前治療は、クロミプラミン（2009～2011 年 12 月）、citalopram hydrobromide （2011 年 8 月 4 日～2011 年 8 月 15 日）及び塩酸デュロキセチン（2009 年～2011 年 8 月 14 日）であった。試験中（2011 年 9 月 19 日）に、被験者は胃形成を受けた。

2012 年 1 月 2 日（Day 167／アプレミラスト最終投与 25 日後）、被験者はうつ病代償不全で入院した。2012 年 1 月 3 日から不眠症も認められた。治療薬として、うつ病に対してフルボキサミンマレイン酸塩、ベンラファキシン塩酸塩及びロラゼパム、不眠症に対してアリメマジン酒石酸塩が投与された。治験薬に対する処置については、該当せず；治験薬服薬不遵守により、2011 年 12 月 8 日にアプレミラストの投与を中止していた。2012 年 2 月 1 日にうつ病代償不全が完全に回復し、2012 年 2 月 15 日に不眠症が回復した。

治験担当医師は、うつ病代償不全をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患であるうつ病によるものとした。

PSOR-008-2021019

施設番号	202	
被験者番号	PSOR-008-2021019	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	皮膚有棘細胞癌	2012 年 1 月 10 日－2012 年 3 月 22 日

69 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 142 に左手の皮膚有棘細胞癌を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 22 日から 2012 年 4 月 2 日まで、合計 225 日間受けた。

既往歴は、乾癬（2003 年より）、乾癬性関節炎（2004 年より）、骨粗鬆症、及び閉経後（1992 年より）であった。悪性疾患、化学療法、環境曝露又はタバコ使用／アルコール摂取の既往歴はなかった。併用薬は、strontium ranelate、calcium D3、プロゲステロン及びエストラジオールであった。乾癬に対する前治療薬は、メトトレキサート（2006 年～2011 年 6 月 2 日）であった。紫外線療法の前治療の報告はなかった。乾癬以外の疾患に対する前治療薬の報告はなかった。

2012 年 1 月 10 日（Day 142／実薬投与 142 日目）に、左手の皮膚生検が施行され、有棘細胞癌と診断され、医学的に重要な事象として報告された。2012 年 3 月 22 日に皮膚病変（左手の甲）の検査が予定なく実施され、成熟、浸潤性、高分化型の類表皮癌が認められた。同日、病変の完全切除が施行され、2012 年 3 月 22 日に有棘細胞癌は後遺症なく消失したと判断された。治験薬は、本事象のため 2012 年 4 月 16 日に中止した；アプレミラストの最終投与日は 2012 年 4 月 2 日であった。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-2021025

施設番号	202	
被験者番号	PSOR-008-2021025	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	肥満	2012 年 3 月 30 日－2012 年 4 月 8 日

47 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 194 に胃形成に至る肥満を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2012 年 1 月 12 日から受けた。

既往歴は、肥満（1980 年より）、胃形成（2005 年）甲状腺機能低下症（2002 年）及び 2 型糖尿病（2011 年 8 月 19 日より）であった。2011 年 8 月 19 日（スクリーニング）の BMI は 57.2 kg/m^2；体重 150 kg、身長 162 cm であった。被験者の体重は、Visit 7（2012 年 1 月 12 日）に 152 kg へ増加していた。併存疾患は、呼吸不全であった。併用薬は、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール、メトホルミン、レボチロキシンナトリウム、モンテルカストナトリウム及びベクロメタゾン／ホルモテロールであった。

2012 年 3 月 30 日（Day 191／実薬投与 79 日目）に、胃形成に至る肥満が報告された。2012 年 4 月 2 日、被験者は入院し、胃形成を受けた。治験薬は、入院及び手術のため、2012 年 4 月 1 日に一時休薬した。治療薬として、paracetamol（アセトアミノフェン）、トラマドール塩酸塩、phloroglucinol

hydrate／trimethylphloroglucinol；胃形成後の腹痛に対して、オメプラゾール；呼吸不全に対して、エノキサパリンナトリウムが投与された。胃形成に至る肥満は、2012 年 4 月 8 日に消失したと判断された。胃形成後の腹痛は、重篤でない有害事象（2012 年 4 月 8 日発現）として報告され、2012 年 4 月 15 日に消失した。2012 年 4 月 16 日に治験薬を再開した。本事象後の被験者の体重は、2012 年 5 月 3 日及び 2012 年 9 月 20 日にそれぞれ 123 kg 及び 117 kg であった。

治験担当医師は、胃形成に至る肥満をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存する肥満によるものとした。

PSOR-008-3011001

施設番号	301	
被験者番号	PSOR-008-3011001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	脳振盪	2011 年 8 月 6 日－2011 年 8 月 11 日

20 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 68 に軽度の頭部脳振盪を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 5 月 31 日から 2012 年 1 月 12 日まで合計 227 日間受け、続いてプラセボの投与を 2012 年 1 月 12 日から 2012 年 1 月 26 日まで合計 15 日間受け、次にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2012 年 1 月 26 日から受けた。

既往歴は、アルコール摂取（1～14 杯／週）及び先天性単腎（左）であった。併用薬の報告はなかった。

2011 年 8 月 6 日（Day 68／実薬投与 68 日目）に、被験者は、休日に事故に遭い、軽度の頭部脳振盪を発現した。被験者は、誤って木の梁に衝突し、すぐに 5 分間意識が消失した；転倒しなかったが、失神した。被験者は、救急車で来院した。2011 年 8 月 6 日の頭蓋の CT 及び X 線検査の結果は正常であった。軽度の脳振盪に対する治療薬として、イブプロフェンが投与された。治験薬の投与に変更はなかった。2011 年 8 月 11 日に、被験者は、軽度の頭部脳振盪が回復し、退院した（同日、イブプロフェンは中止した）。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-3011009

施設番号	301	
被験者番号	PSOR-008-3011009	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心拍数増加	2011 年 9 月 27 日－2011 年 9 月 28 日

54 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 83 に原因不明の脈拍数高値を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 7 月 7 日から 2012 年 6 月 27 日まで、合計 357 日間受けた。

既往歴は、乾癬性関節炎及びアルコール摂取（1～14 杯／週）であった。2011 年 6 月 30 日（スクリーニング）の BMI は 37.8 kg/m^2 であった。2011 年 7 月 7 日（ベースライン）の心拍数は 85 bpm；2011 年 6 月 30 日（スクリーニング）の心拍数は 64 bpm であった。本事象発現前の試験来院日［2011 年 7 月 21 日（Day 15）、2011 年 8 月 4 日（Day 29）及び 2011 年 8 月 29 日（Day 54）］の心拍数測定値は、52～64 bpm であった。併存疾患は、こむら返り（2011 年 8 月から 1 週間に 1 回発現し、1 回 1 分間続く）であった。併用薬の報告はなかった。試験中、間欠性の緊張性頭痛（2011 年 7 月及び 2011 年 8 月）が認められ、2011 年 8 月 29 日まで paracetamol（アセトアミノフェン）を服用した。

2011 年 9 月 27 日（Day 83／実薬投与 83 日目）に、被験者は脈拍数高値のため来院し、入院となった。同日の来院前、時間が足りないため朝食を抜いており、午後 12 時 30 分までに脱力、浮動性めまい及び嘔吐を発現し、不安、多汗及び冷感を伴っていた。病院での身体的診察の結果、体温及び血圧は正常であったが、脈拍は 100 bpm を超えていた。被験者は 24 時間の観察が行われた。本事象継続中、他に測定した心拍数は以下のとおりであった：89 bpm（2011 年 9 月 27 日）及び 60 bpm（2011 年 9 月 28 日）。本事象に対する治療はなかった。治験薬の投与に変更はなかった。2011 年 9 月 28 日に、被験者は、脈拍数高値が回復し、臨床所見なく退院した。本事象後の試験来院日［2011 年 9 月 30 日（Day 86）及び 2011 年 10 月 27 日（Day 113）］の心拍数測定値は、それぞれ 75 bpm 及び 63 bpm であった。

治験担当医師は、脈拍数高値をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者が朝食をとらず日中空腹であったことによるものとした。

PSOR-008-3011010

施設番号	301	
被験者番号	PSOR-008-3011010	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	多発性外傷	2011 年 10 月 5 日－2011 年 10 月 14 日
なし	交通事故	2011 年 10 月 5 日－2011 年 10 月 5 日

21 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期に自動車事故に遭い、多発外傷を負った。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 7 月 7 日から受けた。

既往歴は、扁桃腺に病変を伴う慢性の感冒及びアルコール摂取（1～14 杯／週）であった。併存疾患は、慢性胃炎であった。併用薬は、エチニルエストラジオール／ジエノゲスト、パントプラゾール及び coal tar shampoo であった。

2011 年 10 月 5 日（Day 91／実薬投与 91 日目）に、被験者は自動車事故に遭い、複数の肋骨及び胸骨の骨折、及び頭部外傷を負った。事故は夜 12 時直前に発生し、被験者は 2011 年 10 月 6 日に、高度の多発外傷で集中治療室に運ばれた。救急治療室を経て入院した時点で、被験者は意識及び応答があり、血行は安定し、Glasgow Coma Scale は 15 であった。2011 年 10 月 6 日の身体的診察及び胸部 X 線検査では、肺挫傷、右肺上葉の肺血腫、胸骨骨折（胸骨柄）及び頭部に 2 ヵ所の裂傷（6 cm 及び 12 cm）が認められた。被験者は、詳細なモニタリング及び持続的気道陽圧療法を行うため、入院した。治験薬は、自動車事故及び多発外傷のため、2011 年 10 月 5 日の朝の服薬を最後に一時休薬した。

治療薬は以下のとおりであった：肺炎予防として、セフトリアキソンナトリウム；血栓症予防として、エノキサパリンナトリウム；便秘予防として、ポリエチレングリコール／炭酸水素ナトリウム

／塩化ナトリウム／塩化カリウム；多発外傷／疼痛に対して、metamizole sodium、オキシコドン／ナロキソン、piritramide、デキサメタゾン及びイブプロフェン；不眠症に対して、temazepam；cephalgy*（*cephalgia、cephalalgia：「頭痛」の可能性あり）に対して、paracetamol（アセトアミノフェン）。合併症はなく、理学療法的モビライゼーションを受けた。2011 年 10 月 10 日の胸部 X 線検査では、肺挫傷に関して改善が認められた。2011 年 10 月 10 日に治験薬を再開した。2011 年 10 月 14 日に、被験者は、自動車事故による多発外傷の重篤な有害事象が回復し、体調良好で退院した。2011 年 10 月 15 日から、多発外傷の詳細不明の後遺症（重篤でない事象）が続き、2011 年 11 月 10 日に消失した。

治験担当医師は、自動車事故及び多発外傷をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、多発外傷は自動車事故によるものとした。

PSOR-008-3011019

施設番号	301	
被験者番号	PSOR-008-3011019	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	鼠径ヘルニア	2011 年 11 月 9 日－2011 年 11 月 22 日
なし	末梢動脈閉塞性疾患	2011 年 11 月 9 日－2011 年 11 月 22 日

59 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 36 に左鼠径部ヘルニアの悪化及び末梢動脈閉塞性疾患の悪化を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 10 月 5 日から受けた。

既往歴は、左鼠径部ヘルニア（2011 年 7 月より）、鼠径部感染（2009 年）、末梢動脈閉塞性疾患（2002 年より）、喫煙（25 pack years）、高コレステロール血症（2002 年より）、動脈性高血圧（2002 年より）、冠動脈性心疾患（2008 年より）、心筋梗塞（2008 年）、肥満［2011 年 9 月 23 日（スクリーニング）の BMI は 30.5 kg/m^2］、2 重ステント装着（2008 年）、大腿膝窩静脈バイパス手術（2009 年）、大腿部及び左膝窩動脈の経皮的血管形成、大腿部分岐部の血栓除去及びパッチ形成術（2011 年）、腎臓下大動脈－両側大腿動脈 Y プロテーゼ移植（2003 年）、瘢痕、敗血症を伴う下肢の丹毒（2009 年）及び、左脚の続発性リンパ浮腫（2004 年より）であった。2010 年 1 月の冠動脈造影では、回旋動脈にわずかなステント内再狭窄（30%）及び右冠動脈に軽度から中等度のステント内再狭窄が認められた；インターベンションを必要とする狭窄は認められなかった。併用薬は、エゼチミブ、シンバスタチン、フェノフィブラート、ジルチアゼム、リシノプリル水和物、オメプラゾール、clopidogrel bisulfate（クロピドグレル二硫酸塩）及びアスピリンであった。

2011 年 11 月 9 日（Day 36／実薬投与 36 日目）に、被験者は、末梢動脈閉塞性疾患の悪化により心臓に関する術前リスク評価のため入院した。治験薬は、末梢動脈閉塞性疾患の悪化及び左鼠径部ヘルニアの悪化のため、2011 年 11 月 6 日より一時休薬した。2011 年 11 月 9 日のカルテによると、被験者は、中等度の運動（2 階分超の階段）時の胸中部の鈍痛を伴う呼吸困難［New York Heart association（NYHA）II～III］を報告し、また、安静時又はわずかな労作では症状がないと報告した。日常生活への制限は軽微であり、中等度の予備能を有していた［3～4 Metabolic Equivalents of Task（METs）］。経胸壁心エコー（2011 年 11 月 9 日）の結果は以下のとおりであった：左半月弁の可動性が不十分であり、わずかに大動脈弁の狭窄が認められた；駆出率は 62.6%；左室のサイズは正常；左室のポンプ機能は正常；左室の壁運動性は正常；肺動脈性肺高血圧症の徴候なし；心嚢液貯留なし。2011 年 11 月 9 日の心電図検査では、正常洞調律（80 bpm）、下壁誘導で Q 波最大、V3/4 誘導での R/S conversion、再分極異常なし；QTc は 441 msec であった。2011 年 11 月 10 日に、被験

者は胸部 X 線検査（術前の標準）の後、左大腿動脈の血栓内膜摘除（末梢動脈閉塞性疾患のため）及び左鼠径ヘルニアの手術を受けた。術後の合併症又は感染症はなかった。入院中、被験者は、血栓内膜摘除の手術に対してパントプラゾール、心臓疾患の予防としてエノキサパリンナトリウム、及び冠動脈性心疾患に対してメトプロロールの投与を受けた。2011 年 11 月 22 日に心エコーが実施された（結果は提供されず）。2011 年 11 月 22 日に、被験者は、左鼠径部ヘルニアの悪化及び末梢動脈閉塞性疾患の悪化が回復した；退院し、退院時、メトプロロールの投与は継続中であった；治験薬が再開された。

治験担当医師は、これらの事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師によると、本事象の原因は、併存疾患（末梢動脈閉塞性疾患及び左鼠径部ヘルニア）である可能性が最も高かった。左鼠径部ヘルニアの悪化は、末梢動脈閉塞性疾患が原因である可能性が最も高いと考えられた。

PSOR-008-3041002

施設番号	304	
被験者番号	PSOR-008-3041002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	慢性閉塞性肺疾患	2011 年 5 月 12 日－2011 年 5 月 18 日

62 歳の白人女性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 3 に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 5 月 10 日から受けた。

既往歴は、COPD（2008 年より）、動脈性高血圧症（2007 年より）、左脚ブロック（2011 年 4 月より）、糖尿病（2007 年より）、甲状腺機能低下症（2008 年より）、両手の関節症、腰椎の関節症及び憩室であった。併用薬は、テオフィリン、チオトロピウム臭化物、ブデソニド、フェノテロール臭化水素酸塩、ホルモテロールフマル酸塩、メトホルミン、グリベンクラミド、ラミプリル及びレボチロキシンナトリウムであった。

2011 年 5 月 12 日（Day 3／実薬投与 3 日目）に、被験者は COPD の増悪のため入院した。入院時の身体的診察では、血圧 120/80 mmHg、脈拍数 85 bpm、体温 36.6°C 及び呼吸数 16/min であった。被験者は意識があり、状況に適応している様子で、「全身状態は穏やか」であった。肺の診察時、喘鳴及びブーンという音（buzzing sounds）が認められた。酸素（2 L/min）投与中の血液ガス分析の結果、軽度の低酸素血症が認められた：酸素分圧（pO_2）66.8 mmHg、二酸化炭素分圧（pCO_2）39.6 mmHg、pH 7.40、過剰塩基 0.3 mmol/L 及び酸素飽和度（SaO_2）94.0%。2011 年 5 月 12 日のプレチスモグラフィーでは、中等度の末梢性閉塞の悪化が認められた；末梢循環の制限及び中等度の過膨張も認められた。呼吸ポンプの能力は正常であった。2011 年 5 月 12 日の胸部 X 線検査では、肺気腫が認められた。2011 年 5 月 12 日の心電図検査では、洞調律、顕著な左軸偏位、左脚前枝ヘミブロック、V2 から V5 誘導での陰性 T 波（T-negativization）を示した。2011 年 5 月 12 日の心エコーでは、正常所見を示した。ドブタミンを使用した負荷心エコーは陰性であった。嚥下に問題があるため、2011 年 5 月 12 日に胃内視鏡検査が実施された結果、潰瘍はなく、逆流性食道炎を伴う小さい滑脱型裂孔ヘルニア（axial hiatus hernia）が認められた。治療薬として、プレドニゾロンが投与された。治験薬の投与に変更はなかった。2011 年 5 月 18 日に、被験者は、COPD の増悪が回復し、全身状態良好で退院した。

治験担当医師は、COPD をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-3041010

施設番号	304	
被験者番号	PSOR-008-3041010	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	嵌入爪	2012 年 4 月 17 日－2012 年 4 月 19 日

30 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 343 に嵌入爪が再発した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 5 月 11 日から受けた。

既往歴は、乾癬性関節炎（1998 年より）、アスペルガー障害、うつ病及びチリダニアレルギーであった。併用薬は、ポビドン／ヨウ素軟膏であった。

2011 年 9 月 12 日（Day 125）に母趾の嵌入爪を発現し、2011 年 11 月 7 日に外来手術（楔状切除）を受けた。楔状切除後に母趾の肉芽が認められた。2012 年 1 月 9 日（Day 244）に、嵌入爪が再発した（以前の事象と同じ足指に発現）。2012 年 4 月 17 日（Day 343／実薬投与 343 日目）に、被験者は「嵌入爪の再発」で入院した。2012 年 4 月 17 日に、局所麻酔により、爪の側部及び中央部の部分的摘出及びフェノールを用いた爪母の化学的アブレーションが施行された。ポビドン／ヨウ素軟膏による創部処置を受けた。治験薬の投与に変更はなかった。創部治癒は良好であった。2012 年 4 月 19 日に、被験者は、嵌入爪の再発及び併発した母趾の肉芽が回復し、退院した。

治験担当医師は、嵌入爪の再発をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-008-3041012

施設番号	304	
被験者番号	PSOR-008-3041012	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	慢性閉塞性肺疾患	2012 年 2 月 6 日－2012 年 2 月 14 日

63 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 252 に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の悪化を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 9 月 21 日から受けた。

既往歴は、COPD（2007 年より）、バセドウ病（すなわちグレーブス病、2009 年より）、心房細動（2009 年より）、2 型糖尿病（2010 年より）、動脈性高血圧症（2003 年より）、肥満［2002 年より；2011 年 5 月 15 日（スクリーニング）の BMI は 35.4 kg/m^2］、乾癬性関節炎、高尿酸血症、血尿、薬物不耐性（イブプロフェン及びアスピリン）及び近視であった。試験中、2011 年 9 月 23 日から 2011 年 11 月 20 日まで食欲減退が認められた。併存疾患は、体重減少（2011 年 9 月より）及び甲状腺機能亢進症（2012 年 1 月 13 日より、治療薬としてチアマゾール投与開始）。併用薬は、チオトロピウム臭化物、ホルモテロールフマル酸、ラミプリル、メトホルミン、ジルチアゼム、phenprocoumon、ジギトキシン、チアマゾール及びカルシポトリオール／ベタメタゾンであった。

2012 年 2 月 6 日（Day 252／実薬投与 139 日目）に、被験者は COPD の増悪のため入院した。入院中、胃内視鏡検査が実施され、びらん性胃炎が認められた（2012 年 2 月 8 日発現）。治療薬として、COPD に対して prednisone、ceftriazone sodium（セフトリアキソンナトリウム）、イプラトロピウム

臭化物及びサルブタモール；高血圧に対してメトプロロール；甲状腺機能亢進症に対して carbimazole；胃炎に対してパントプラゾールナトリウム及びオメプラゾールが投与された。呼吸訓練が実施された。治験薬の投与に変更はなかった。2012 年 2 月 14 日に、COPD の増悪が完全に回復した。

治験担当医師は、COPD の増悪をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である COPD によるものとした。

PSOR-008-3041017

施設番号	304	
被験者番号	PSOR-008-3041017	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／プラセボ／アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	眼部化学熱傷	2012 年 5 月 7 日－2012 年 5 月 24 日

20 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（プラセボ投与）の Day 237 に右眼の化学熱傷を負った。本被験者は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 9 月 14 日から 2012 年 4 月 24 日まで合計 224 日間受け、続いてプラセボの投与を 2012 年 4 月 25 日から 2012 年 9 月 12 日まで合計 141 日間受け、次にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2012 年 9 月 13 日から受けた。

既往歴及び併用薬の報告はなかった。

2012 年 5 月 7 日（Day 237／アプレミラスト最終投与 13 日後）に、被験者は、人的ミスにより、右眼にコンタクトレンズ用液による化学熱傷を負った。治験薬は、本事象のため、2012 年 5 月 8 日に一時休薬した。2012 年 5 月 8 日、被験者は眼科医を受診し、入院した。治療薬として、コンタクト用液で傷ついた眼に対して、ジクロフェナクナトリウム及びアスコルビン酸、右眼の化学熱傷に対して、デキサメタゾン／neomycin（フラジオマイシン）／ポリミキシン B（点眼薬及び軟膏）の投与を受けた。2012 年 5 月 9 日に治験薬を再開した。2012 年 5 月 24 日に、右眼の化学熱傷が回復した。

治験担当医師は、右眼の化学熱傷をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は人的ミスによるものとした。

PSOR-008-4011009

施設番号	401	
被験者番号	PSOR-008-4011009	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	肩回旋筋腱板症候群	2011 年 9 月 28 日－2011 年 9 月 28 日

50 歳のアジア系男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 120 に右肩の肩回旋筋腱板損傷を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 9 月 21 日から受けた。

既往歴は、変形性関節症（2005 年より）、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー及び薬物アレルギー（ペニシリン）であった。併用薬は、炭酸カルシウム、魚油及びセチリジン塩酸塩であった。

2011 年 8 月 27 日（Day 88；プラセボ投与中）に、被験者は仕事中に重い荷物を押している時に滑って転び、右肩を負傷した。このため、ジクロフェナクナトリウムの使用を開始した。2011 年 9 月 8 日に、肩の障害の程度を診断するため MRI が実施された。結果は以下のとおりであった：棘上筋完全断裂が認められ、関節窩への起始部の大きな引き込みを伴う（with significant proximal retraction to the glenoid margin）；筋萎縮なし；肩甲下筋の中央部から上部の大きな全層断裂；上腕二頭筋付着部及び上腕二頭筋長頭断裂；大きな上方肩関節唇損傷； 重大な肩鎖関節の変形性関節症及び中等度の肩峰下腱付着部症。

2011 年 9 月 28 日（Day 120／実薬投与 8 日目）に、被験者は入院し、関節鏡検査を受けた。また、右肩の肩回旋筋腱板損傷治療薬として、オキシコドン塩酸塩、paracetamol（アセトアミノフェン）及びセレコキシブが投与された。治験薬は、本事象のため、1 日間（2011 年 9 月 28 日）一時休薬し、2011 年 9 月 29 日に再開した。手術が成功し、2011 年 9 月 28 日に、重篤な有害事象である右肩の肩回旋筋腱板損傷が回復した。2011 年 10 月 7 日に、術後経過を評価するため、MRI が実施された。本事象は、重篤でない事象として継続し、2011 年 12 月 15 日に右肩の肩回旋筋腱板損傷が完全に回復した。

治験担当医師は、右肩の肩回旋筋腱板損傷をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は仕事中の右肩受傷によるものとした。

PSOR-008-4011016

施設番号	401	
被験者番号	PSOR-008-4011016	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	冠動脈疾患	2012 年 2 月 23 日－2012 年 4 月 17 日

57 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 184 に三枝及び左主幹部疾患を伴う冠動脈疾患（CAD）の増悪が認められた。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 24 日から 2012 年 3 月 8 日まで、合計 198 日間受けた。

既往歴は、冠動脈疾患（2000 年より）、冠動脈バイパス移植（2000 年）、高血圧（1968 年より）、2 型糖尿病（1991 年より）、肥満［2011 年より；2011 年 7 月 27 日（スクリーニング）の BMI は 41.0 kg/m^2］、乾癬性関節炎及び腰痛であった。2011 年 8 月 24 日（ベースライン）の心電図検査では、異常であるが臨床的に意義はないと評価され、正常洞調律、心拍数 64 bpm、単源性心房性期外収縮及び非特異的 T 波異常を示した。2011 年 8 月 24 日（ベースライン）の血圧は、155/92 mmHg であった。2011 年 7 月 27 日（スクリーニング）の脂質の検査値は高値であった：コレステロール 6.14 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）、トリグリセリド 2.57 mmol/L（基準値範囲：0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）1.15 mmol/L（基準値範囲：> 0）及び低比重リポ蛋白（LDL）3.82 mmol/L（基準値範囲：0～2.58）。併用薬は、メトホルミン塩酸塩、グリクラジド、ピオグリタゾン塩酸塩、オルメサルタン メドキソミル、ロスバスタチンカルシウム及びエゼチミブであった。

2011 年 12 月 10 日（Day 109）に、被験者は、冠動脈疾患の増悪及び浮動性めまいを発現した。高血圧治療としてアムロジピン／バルサルタンが投与され、次にアムロジピン／オルメサルタンが投与された。浮動性めまいは 2011 年 12 月 11 日に消失した。2011 年 12 月 17 日（Day 116）に、浮動性めまい及び動悸を発現し、薬物治療なく 2012 年 1 月 28 日に消失した。2012 年 1 月、浮動性めまい及び動悸のため、心臓専門医による精査を受けた。2012 年 2 月 23 日（Day 184／実薬投与 184 日目）に、冠動脈の状態を評価するため冠血管造影が施行され、重篤な（医学的に重要な）冠動脈疾患の

増悪と診断された。重大な三枝及び左主幹部疾患も認められた。治療として、高血圧治療薬が調整された：オルメサルタンからオルメサルタン／ヒドロクロロチアジドに変更された。治験薬は、冠動脈疾患の増悪のため 2012 年 3 月 8 日に中止した。2012 年 3 月 9 日（早期中止時、Visit 17）の心電図検査では、洞調律、心拍数 65 bpm 及び単源性心房性期外収縮；血圧は 118/62 mmHg を示し、総合的な診断の結果正常（及びベースラインと比較して改善）であった。被験者は、2012 年 3 月 12 日から 2012 年 3 月 19 日まで入院した。2012 年 3 月 13 日に冠動脈バイパス移植が成功し、2012 年 4 月 17 日に冠動脈疾患の増悪が完全に回復した。

治験担当医師は、三枝及び左主幹部疾患を伴う冠動脈疾患の増悪をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である冠動脈疾患によるものとした。

PSOR-008-4051002

施設番号	405	
被験者番号	PSOR-008-4051002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	網膜剥離	2011 年 10 月 19 日－2011 年 11 月 1 日

63 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 182 に右眼の網膜剥離を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 8 月 4 日から受けた。

既往歴は、右眼の白内障（2008 年）、左眼の白内障（2009 年）、高コレステロール血症、末梢性浮腫、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、憩室、ビタミン D 欠乏、静脈瘤、肥満［2011 年 4 月 14 日（スクリーニング）の BMI は 36.0 kg/m^2］、多発性日光角化症、及び脂漏性角化症であった。併存疾患は、臀部の感染性癰であった。併用薬は、セファレキシン、ロスバスタチンカルシウム、フロセミド、レボチロキシンナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、エルゴカルシフェロール、paraffin lotion、glycerol wash、ヒドロコルチゾンクリーム及びヒドロコルチゾン軟膏であった。

2011 年 10 月 19 日（Day 182／実薬投与 77 日目）に、被験者は、高度の右眼の網膜剥離のため入院した。2011 年 10 月 20 日に右眼網膜剥離の手術治療が施行された。治験薬投与に変更はなかった。術後治療として、paracetamol（アセトアミノフェン）／コデイン、プレドニゾロン酢酸エステル／フェニレフリン塩酸塩、クロラムフェニコール及びホマトロピンが投与された。2011 年 11 月 1 日、右眼網膜剥離は、日常生活動作に制限なく、完全に回復した。重篤でない事象である網膜剥離手術による右眼の瘢痕は継続中であった。

治験担当医師は、右眼網膜剥離をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師によると、本事象は散発性の事象であり、原因は特発性であるとした。

PSOR-008-4051008

施設番号	405	
被験者番号	PSOR-008-4051008	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腎結石症	2012 年 3 月 27 日－2012 年 4 月 11 日

57 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 322 に腎結石を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 5 月 11 日から 2011 年 12 月 21 日まで合計 225 日間受け、続いてプラセボの投与を 2011 年 12 月 22 日から 2012 年 1 月 5 日まで合計 15 日間受け、次に無作為化再割付投与期にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2012 年 1 月 6 日から受けた。

既往歴は、無症候性の血尿（2011 年 4 月より）、不安、変形性関節症、右股関節の状態低下及び左人工股関節置換であった。腎結石の家族歴はなかった。併用薬は、ジアゼパム、ゾルピデム酒石酸塩及び sorbolene cream であった。

2012 年 3 月 27 日（Day 322）に、被験者は腹痛を発現し、深夜に来院した。2012 年 3 月 28 日に、腎結石及び左尿管破壊と診断され、入院した。治験薬は、腎結石のため 2012 年 3 月 28 日に一時休薬し、2012 年 3 月 31 日に再開した。2012 年 3 月 29 日の左側の逆行性腎盂造影では、その他の障害又は造影剤溢流はみられなかった。膀胱鏡検査では、grade 3 の前立腺肥大及び尿管口の炎症が認められた。左の尿管にステントが挿入された。2012 年 4 月 5 日に、排尿困難の原因となる軽度の狭窄があったため、全身麻酔下でステントが抜去された；感染は認められなかった。2012 年 3 月 28 日から 2012 年 4 月 5 日までの期間に、尿管ステントに対して以下の治療薬が投与された：モルヒネ、セファレキシン、paracetamol（アセトアミノフェン）、タムスロシン、ブチルスコポラミン、メトクロプラミド、paracetamol（アセトアミノフェン）／コデイン、グラニセトロン、parecoxib、フェンタニル、ミダゾラム及びプロポフォール。2012 年 4 月 11 日に、本事象が完全に回復した。

治験担当医師は、腎結石をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は水分摂取量が少ないことに起因すると考えた。

PSOR-008-5011001

施設番号	501	
被験者番号	PSOR-008-5011001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	冠動脈疾患	2012 年 4 月 23 日－2012 年 4 月 24 日

38 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 301 に冠動脈疾患（CAD）を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 10 月 10 日から受けた。

既往歴は、2 型糖尿病（2007 年より）、未治療の高血圧（2007 年より）、Fridericia 法補正 QT 間隔（QTcF）延長（2011 年 6 月 27 日より）、肥満［1973 年より；2011 年 6 月 6 日（スクリーニング）の BMI は 46.3 kg/m^2］、脂質異常症（2011 年 6 月 6 日より）、蛋白尿（2011 年 6 月 6 日より）及び閉塞性睡眠時無呼吸であった。2011 年 6 月 6 日（スクリーニング）の脂質の検査値は高値であっ

た：コレステロール 5.98 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）、トリグリセリド 3.71 mmol/L（基準値範囲：0～1.69）、低比重リポ蛋白（LDL）3.84 mmol/L（基準値範囲：0～2.58)。糖化ヘモグロビン（HbA1c）は、スクリーニング時及び試験期間を通じて高値であった：スクリーニング時は 8.1%（基準値範囲：4.7～6.4）、試験期間中は 8.0%8.5%の範囲（重篤な事象発現前）。2012 年 4 月 3 日（Day 279）の臨床検査では、HbA1c 8.4%（基準値範囲：4～6）、血糖 2.06（基準値範囲：0.6～1）、糖尿 0.73 g/L（基準値範囲：0～0.5）及び微量アルブミン尿 275 mg/L （基準値範囲：0～0.5）であった。2011 年 6 月 6 日（スクリーニング）の心電図検査は正常と評価され、心拍数 92 bpm で正常洞調律を示した。しかしながら、2011 年 7 月 27 日（ベースライン）の心電図検査は異常であり、QTcF 延長が認められた：心拍数 84 bpm、QTcF 438 msec。2011 年 10 月 10 日及び 2012 年 2 月 13 日の心電図検査で、洞性頻脈が認められた（心拍数はそれぞれ 101 bpm 及び 105 bpm）。2011 年 7 月 27 日（ベースライン）の血圧は 140/90 mmHg；重篤な事象発現前の試験来院時の収縮期血圧は 125～160 mmHg、拡張期血圧は 80～95 mmHg の範囲であった。併存疾患は、心臓性胸痛（2012 年 2 月 2 日より）、高血圧（2012 年 4 月 3 日より）及び間欠性の緊張性頭痛（2011 年 10 月 12 日より）であった。併用薬は、メトホルミン、paracetamol（アセトアミノフェン）、シアノコバラミン及び硫酸鉄、及び 2012 年 4 月 3 日（Day 281）より開始した薬剤：アスピリン、nebivolol、アトルバスタチン及びペリンドプリルエルブミンであった。

2012 年 4 月 23 日（Day 301／実薬投与 197 日目）に、被験者は、前胸部痛のため来院し、冠動脈造影のため入院した。2012 年 4 月 24 日の冠動脈造影では「中等度」の冠動脈疾患（詳細は提供されず）を示した。治験薬の投与に変更はなかった。2012 年 4 月 24 日に、冠動脈疾患が回復した。2012 年 4 月 26 日に、併発した心臓性胸痛が回復した。高血圧は継続中である。

治験担当医師は、冠動脈疾患をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他の病因として、併存疾患（肥満、高血圧及び糖尿病）が挙げられた。

34.5. CC-10004-PSOR-009 試験

34.5.1. 死亡

PSOR-009-1191012

施設番号	119	
被験者番号	PSOR-009-1191012	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／プラセボ	
報告の理由	死亡	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	頭蓋内出血	2012 年 3 月 17 日－2012 年 3 月 18 日

51 歳の白人女性被験者は、Day 353 に致命的な頭蓋内出血を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 3 月 31 日から 2011 年 11 月 9 日まで合計 224 日間受け、続いて無作為化再割付投与期にプラセボの投与を 2011 年 11 月 11 日から受けた（2011 年 11 月 10 日のプラセボは投与されなかった）。実薬投与に戻っていなかった。治験薬（プラセボ）の最終投与日は不明であった；確認されている最後の治験薬（プラセボ）投与は、2012 年 3 月 1 日の医療機関での服薬であった。

既往歴は、うつ病、双極 I 型障害及び閉経であった。他の重要な併存疾患及び動脈瘤の既往はなかった。2011 年 3 月 31 日（ベースライン）の心電図検査では、洞性徐脈を示した。2011 年 3 月 31

日（ベースライン）の血圧は 128/68 mmHg、脈拍は 62 bpm であった。併用薬は、リチウム及びベンラファキシンであった。

2012 年 3 月 16 日（Day 352／アプレミラスト最終投与 127 日後）、被験者は、就寝前に頭痛を訴えた。被験者の良好な状態が最後に確認されたのは 2012 年 3 月 17 日（Day 353）の午前 1 時頃であった。そして、午前 5 時頃に床の上で無反応の状態で発見された。被験者は病院に搬送され、造影剤を使用しない頭部 CT 検査を実施した。結果は以下のとおりであった：大脳左半球に、大脳基底核領域を中心とする大きな頭蓋内血腫があり、脳室内伸展及び小さな両側性のくも膜下成分がみられた；1.7 cm の midline shift（正中偏位）及び左鉤回ヘルニア及び小脳扁桃ヘルニアの徴候；第 3 及び第 4 脳室が血腫で満たされた。神経外科医は画像を検討し、緩和医療を勧めた。2012 年 3 月 17 日の神経学的検査では、被験者は四肢への侵害刺激に対して無反応であり、Glasgow coma scale は 3 であった。瞳孔は、約 3 mm で、左右差なし、対光反射あり。2012 年 3 月 17 日の臨床検査値及び検討結果は（基準値範囲及び一部の単位は提供されず）、白血球数 20.5×10^9/L、ヘモグロビン 13.4×10^9/L、血小板数 260、INR 1.1、クレアチニン 58；一連の血液生化学検査は基準値範囲内であった。2012 年 3 月 17 日の心電図検査では、洞調律を示し、QTc は 494 msec であった。2012 年 3 月 17 日の胸部 X 線検査では、肺の異常は認められなかった。2012 年 3 月 18 日に、被験者は脳死と判定された。剖検は行われなかった。

治験担当医師は、頭蓋内出血を治験薬との関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

34.5.2. 重篤な有害事象

PSOR-009-0361008

施設番号	036	
被験者番号	PSOR-009-0361008	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	狭心症	2012 年 2 月 9 日－2012 年 2 月 14 日

53 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 197 に心臓性胸痛を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 7 月 28 日から受けた。

既往歴は、胸部絞扼感（2010 年 9 月～2010 年 10 月）、PR 短縮を伴う洞調律（2010 年 9 月より）、右脚ブロック T 波異常（2010 年 9 月より）、前側壁心筋梗塞の可能性（2010 年 9 月より）、高脂血症（2009 年より）、甲状腺機能低下症（2010 年 3 月より）、パニック発作（1990 年より）、不安（1990 年より）、うつ病、貧血、食道潰瘍、胃食道逆流性疾患、バレット食道、顔面ざ瘡、季節性アレルギー及び副鼻腔感染であった。アルコール、タバコ及び不正薬剤の使用歴はなかった。心血管疾患の家族歴はなかった。被験者の報告によると、今回の症状が発現する約 2 年前に、同様の胸痛症状で入院していた（日付は提供されず）；その時点で実施した心エコー及び核医学負荷試験の結果は正常とのことであった。2011 年 7 月 6 日（スクリーニング）の血圧は 130/85 mmHg、脈拍は 80 bpm であった。2011 年 7 月 6 日（スクリーニング）及び 2011 年 7 月 27 日（ベースライン）の心電図検査では、正常洞調律で右脚ブロックが認められた；補正 QT 間隔（QTc）は上記検査日でそれぞれ 466 及び 496 msec であった。2011 年 7 月 6 日（スクリーニング）の脂質検査値は高値であった：コレステロール 7.67 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）、低比重リポ蛋白（LDL）4.64 mmol/L（基準値範囲：0～2.58）、高比重リポ蛋白（HDL）1.63 mmol/L（基準値範囲：>1.04）、トリグリセリド 4.73 mmol/L（0～1.69）。併用薬は、アルプラゾラム、レボチロキシン、シンバスタチン、

ロラタジン／プソイドエフェドリン、スピロノラクトン及びデスベンラファキシンコハク酸であった。

2012 年 2 月 8 日（Day 196）に、被験者は活力喪失感を感じ始めた。2012 年 2 月 9 日（Day 197／実薬投与 197 日目）に、被験者は突然「軽い」左側胸痛を発現した。これは不安によるものではないかと思い、2012 年 2 月 8 日にアルプラゾラムを服用したが軽減しなかった。治験薬は、本事象のため、2012 年 2 月 9 日に一時休薬した。約 2 時間後、被験者はひどく発汗し始め、胸部絞扼感が認められたが、悪心又は嘔吐はなかった。2012 年 2 月 9 日の深夜に緊急治療センターを受診した。ニトログリセリンが投与され、胸痛症状は完全に消失した。その後、精査と管理のため、救急治療室へ移された。2012 年 2 月 9 日の救急治療室の心電図検査では、ST-T 変化を伴う右脚ブロックが認められた。トロポニン I は正常であった（0.01；基準値範囲：<0.05、単位は提供されず）。2012 年 2 月 9 日の他の臨床検査値は以下のとおりであった（単位の大部分は提供されず）：D-ダイマー 0.67 mg/L（基準値範囲：<50）、カリウム 3.5（基準値範囲：3.6～5.0）、クレアチンキナーゼ（CK）43（基準値範囲：26～140）、CK-MB 0.7（基準値範囲：0.6～6.3）及びクレアチニン 0.8（基準値範囲：0.5～1.2）。血液学的検査の結果、小球性貧血が認められ、食道潰瘍による胃腸出血が原因の鉄欠乏によるものと考えられた。検査結果は以下のとおりであった（単位は提供されず）：ヘモグロビン 10.8（基準値範囲：12.0～16.0）、ヘマトクリット 35.5（基準値範囲：37.0～47.0）、血小板数 262（基準値範囲：150～450）、平均赤血球容積（MCV）66.9（基準値範囲：81.0～99.0）、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）20.3（基準値範囲：27.0～31.0）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）30.4（基準値範囲：32.0～37.0）。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は<5（基準値範囲：<100；単位は提供されず）であった。2012 年 2 月 10 日に、被験者は、精査及び治療のため入院した。発熱はなく、血圧は 107/70 mmHg、心拍数 90 bpm、呼吸数 20、酸素飽和度は室温で 98%であった。2012 年 2 月 10 日のトロポニン I は正常であり、<0.01 及び 0.05（基準値範囲：<0.05；単位は提供されず）であった。2012 年 2 月 10 日の他の臨床検査値は以下のとおりであった（単位は提供されず）：総 CK 36（基準値範囲：26～140）、CK-MB 0.7（基準値範囲：0.6～6.3）、コレステロール 186（基準値範囲：<200）、LDL 96（基準値範囲：<130）、HDL 50（基準値範囲：29～86）、トリグリセリド 201（基準値範囲：0～200）及び鉄 22（基準値範囲：40～150）。甲状腺刺激ホルモン（TSH）は正常範囲内であった（2.08；基準値範囲：0.34～5.80；単位は提供されず）。2012 年 2 月 10 日の核医学負荷試験の結果は異常であり、前壁の心筋虚血の徴候が認められた。左室収縮機能は正常だが、前壁に、重症度が中等度の、軽度の可逆的な血流欠損が認められた。2012 年 2 月 10 日の Cardiolite 使用運動負荷試験／心電図検査では、虚血と診断されず、良好な運動能力を示した；検査は目標心拍数に達して終了したが、通常の疲労であり、胸痛は再発しなかった。2012 年 2 月 10 日の胸部 CT 血管造影（造影剤あり）では、裂孔ヘルニアが認められたが、肺浸潤物の形跡はみられなかった；肺塞栓症については、最適な検査ではなかったため、除外できなかった。心臓専門医に相談の結果、心カテーテルが推奨され、2012 年 2 月 10 日に実施した。その結果、血管内腔が不整であったが、重大な冠動脈疾患はなく、左室機能は正常であった。アスピリン、鉄補給食品及びパントプラゾールの投与が開始された。2012 年 2 月 11 日に治験薬を再開したが、2012 年 2 月 13 日に、心臓性胸痛のため、再び一時休薬した。2012 年 2 月 14 日に、被験者は、心臓性胸痛が回復し、退院した。治験薬は、入院中は断続的及び 2012 年 2 月 16 日に服用したが、完全に再開したのは 2012 年 2 月 21 日であった；治験薬再開後に、さらなる胸痛は報告されなかった。

治験担当医師は、心臓性胸痛をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である不安によるものとした。

PSOR-009-0371011

施設番号	037	
被験者番号	PSOR-009-0371011	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	子宮癌	2011 年 11 月 21 日－継続中

41 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 158 に I 期の子宮癌を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 10 月 7 日から 2011 年 11 月 8 日まで、合計 33 日間受けた。

既往歴は、月経過多（2008 年より）、子宮頚管拡張および子宮内掻爬（2008 年）、膣卵管アブレーション及び結紮（2009 年）、肥満［1991 年より；2011 年 6 月 2 日（スクリーニング）の BMI は 40.8 mg/m^2］、胃酸逆流、高血圧、睡眠時無呼吸、うつ病（無治療）、2 型糖尿病及び鼻中隔湾曲であった。化学療法又は放射線療法の前治療はなかった。初潮は 12 歳、妊娠 1 回、出産 1 回（日付は提供されず）、以前の生検なし、経口避妊薬を 2006 年から 2008 年まで服用した。被験者は、常に月経が重いため、子宮癌の初発徴候に気づかなかった。子宮頚部癌の家族歴があった（母方のおば）。併用薬は、トラネキサム酸（月経過多のため）、メトホルミン、リシノプリル、オメプラゾール及びメドロキシプロゲステロン酢酸エステルであった。乾癬に対する前治療は報告されていなかった。

2011 年 11 月 14 日（Day 151）に、被験者は、月経過多のため、子宮、卵管及び卵巣の切除を含む部分的子宮摘出のため入院した。予定された手術であった。2011 年 11 月 21 日（Day 158／実薬の最終投与 13 日後）、病理解析の結果、I 期の子宮癌が認められ、被験者は翌日、治験担当医師に知らせた。治験薬は、本事象のため中止した（最終投与日は 2011 年 11 月 8 日）。病理報告の結果、子宮頚部切除のため 2 度目の外科手術が予定された（この手術が行われたかどうか、また、いつ行われたかについて報告されなかった）。薬物治療は行われなかったと報告された。本事象は継続中と判断された。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の長期の婦人科疾患の既往歴によるものとした。

PSOR-009-0391001

施設番号	039	
被験者番号	PSOR-009-0391001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	嚥下障害	2012 年 1 月 15 日－2012 年 1 月 16 日

54 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 110（頚部椎間板切除及び脊椎固定から 3 日後）に術後嚥下障害を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 9 月 28 日から 2012 年 1 月 18 日まで、合計 113 日間受けた。

既往歴は、背部痛（2009 年より）、間欠的な頚背部痛を伴う頚椎椎間板破裂（2010 年 11 月より）、L3 椎間板破裂（2010 年 11 月、2011 年 1 月に治療）、術後肺塞栓症（2011 年 1 月～2 月）、胃食道逆流性疾患（1999 年より）、睡眠時無呼吸（1996 年より）、鼻中隔手術及び鼻甲介切除（1996

年）、裂孔ヘルニア（1996 年）、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧、関節痛、うつ病、季節性アレルギー及び薬物アレルギー（アトルバスタチン及びキナプリル）であった。併用薬（以前及び最近中止した）は、ジクロフェナク（頚背部痛の悪化のため 2011 年 10 月 31 日～2012 年 1 月 5 日）、シンバスタチン、リシノプリル／ヒドロクロロチアジド、フルオキセチン、オメプラゾール、メトホルミン、複合ビタミン剤、イブプロフェン及び Nivea 局所クリームであった。試験中、2011 年 9 月 30 日より、右腕から親指へ広がるしびれ感を伴う疼痛を発現した。2011 年 10 月 27 日（Day 30）に、被験者ははしごから落下し、頚背部痛の悪化が認められた。X 線検査（2011 年 10 月 31 日）では、C5-C6 の頚椎症及び腰椎症が認められ、MRI（2011 年 12 月 17 日）では、多様な段階の椎間板膨隆、椎間板骨棘及び突出を伴う中等度の頚椎症が認められた。2011 年 12 月 21 日に、右 C5-C6 に経椎間孔硬膜外注射を受けた。

2012 年 1 月 12 日（Day 107）に、選択的な前頚部椎間板切除、骨棘切除、及び C5-C6 椎間板破裂及び頚椎症性神経根症に対する頚椎（C5 及び C6）固定が施行された。術後痛に対して、paracetamol（アセトアミノフェン）／hydrocodone の投与が開始され、被験者は 2012 年 1 月 13 日に退院した。2012 年 1 月 15 日（Day 110／実薬投与 110 日目）に、被験者は、嚥下困難及び呼吸困難が認められ、再入院した。嚥下困難は徐々に悪化したが、胸痛、悪心及び嘔吐は認められなかった。手術部位の血腫と診断された。被験者によると、嚥下障害の原因は血腫とのことであったが、それは診療録で確認できなかった。治療薬として、嚥下障害に対してメチルプレドニゾロン及び術後の炎症に対して静注用デキサメタゾンが投与された。治験薬は、手術（頚椎症性神経根症のため）の前の 2012 年 1 月 11 日に一時休薬し、2012 年 1 月 13 日に再開した；しかしながら、嚥下障害及び手術部位の血腫のため、治験薬は 2012 年 1 月 15 日に再び休薬した。2012 年 1 月 17 日に治験薬を再開したが、2012 年 1 月 18 日に治験実施計画書違反（ステロイド治療）により中止した。2012 年 1 月 16 日に、被験者は、嚥下障害が回復し、退院した。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は、治験薬と関連性のない合併症を伴う選択的手術によるものとした。

PSOR-009-0421011

施設番号	042	
被験者番号	PSOR-009-0421011	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	大動脈狭窄	2012 年 1 月 20 日－2012 年 2 月 16 日
なし	血小板減少症	2012 年 2 月 16 日－2012 年 2 月 20 日
なし	急性腎不全	2012 年 2 月 16 日－2012 年 2 月 25 日
なし	出血性貧血	2012 年 2 月 17 日－2012 年 2 月 17 日
なし	胸水	2012 年 2 月 18 日－2012 年 2 月 22 日

66 歳の白人男性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 149 に大動脈狭窄の悪化、Day 176 に血小板減少症及び急性腎不全、Day 177 に急性失血性貧血及び Day 178 に右胸水を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 25 日から 2012 年 1 月 10 日まで、合計 139 日間受けた。

既往歴は、大動脈狭窄（1995 年より）、息切れ（2010 年より）、高コレステロール血症（2011 年 8 月より）、左脚ブロック（2011 年 8 月より）、以前のタバコ乱用（日付不明）、心雑音（2010 年より）、軽度の慢性腎機能不全（2011 年 8 月より）、血小板数減少（2011 年 8 月より）、好酸球数増

加（2011 年 8 月より）、2 型糖尿病（2011 年 8 月より）、出生時からの視力不足（法的盲）、間欠的な片頭痛及び臍ヘルニアであった。最近中止した薬物治療は、グアイフェネシン（2012 年 1 月 8 日～2012 年 1 月 10 日）及びプラバスタチン（2011 年 9 月 26 日～2012 年 1 月 15 日）であった。2011 年 12 月 15 日（Day 113／実薬投与 113 日目）に、被験者は息切れの悪化及び心臓性胸痛を発現した。治験薬は、確定診断されるまで一時休薬としたが、その後、息切れの悪化及び心臓性胸痛のため中止とした（最終投与日は 2012 年 1 月 10 日）。2012 年 1 月 20 日（Day 149／実薬の最終投与 10 日後）の心エコーでは、駆出率 30%～35%、高度の大動脈狭窄を伴う大動脈弁石灰化、及び軽度～中等度の大動脈弁逆流症が認められた。2012 年 1 月 20 日の心カテーテルでは、軽度の冠動脈疾患が認められた。2012 年 2 月 16 日に、被験者は入院し、大動脈弁置換の手術を受けた。治療として、術後痛に対してオキシコドンの投与及び酸素療法が行われた。2012 年 2 月 16 日の術後の心エコーでは、心臓弁の機能が良好で、左室機能の改善が認められた（駆出率 50%）、右室収縮機能は正常、大動脈弁逆流症は認められなかった。大動脈狭窄の悪化、息切れの悪化、及び心臓性胸痛は 2012 年 2 月 16 日に消失したと判断された。しかしながら、2012 年 2 月 16 日（Day 176）に、被験者は術後の「急性腎不全」を発現し（退院サマリーには、急性腎疾患を伴う慢性腎疾患と記載）、クレアチニン値は最高値の 1.7 mg/dL に達した。また、2012 年 2 月 16 日には、血小板減少症（血小板数 101×10^9/L）も認められた；入院中の臨床検査値を下表に示す。2012 年 2 月 17 日（Day 177）に、急性失血性貧血が発現し（失血の原因は特定されず）、濃厚赤血球輸血を受けた（単位数は報告されず）；本事象は同日消失した。2012 年 2 月 19 日のヘパリン起因性血小板減少（HIT）IGG パネルは陰性であった。2012 年 2 月 20 日に血小板減少症は消失した。2012 年 2 月 18 日（Day 178）に右胸水（胸部 X 線で確認）を発現した。2012 年 2 月 22 日に胸腔穿刺が成功し（450 mL の液体が除去された）、胸水は消失したと判断された。入院中に、尿閉も発現し（2012 年 2 月 19 日）、タムスロシン投与及びフォーリー・カテーテル挿入による治療を受けた。また、精神状態の変化及び低血圧が発現し（2012 年 2 月 24 日）、鎮痛剤を paracetamol（アセトアミノフェン）／hydrocodone に変更した後に消失した。2012 年 2 月 25 日に、被験者は、急性腎不全が回復し、退院してリハビリテーション施設へ移った。退院時の治療薬は、術後痛に対して paracetamol（アセトアミノフェン）／hydrocodone、冠動脈疾患に対してアスピリン、2 型糖尿病に対してシタグリプチンリン酸塩、高コレステロール血症に対してアトルバスタチン、心臓病の予防としてメトプロロール及び尿閉に対してタムスロシンであった。疼痛の状態／大動脈弁置換後は、2012 年 4 月 1 日に消失した；尿閉及び冠動脈疾患は継続中であった。

治験担当医師は、大動脈狭窄の悪化をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である大動脈狭窄によるものとした。治験担当医師は、術後の事象である血小板減少症、急性腎不全、急性失血性貧血、及び右胸水をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、これらの事象は術後合併症によるものとした。

日付	25-Aug-2011[a]	10-Feb-2012[b]	16-Feb-2012[b]	17-Feb-2012[b]	18-Feb-2012[b]	19-Feb-2012[b]	20-Feb-2012[b]	21-Feb-2012[b]	23-Feb-2012[b]	24-Feb-2012[b]
Study Day	1	170	176	177	178	179	180	181	183	184
WBC ($\times10^3/mm^3$)	7.49	6.3	17.9	12.0	--	9.8	8.1	--	9.6	--
ANC ($\times10^3/mm^3$)	3.84	--	--	--	--	7.9	--	--	7.6	--
血小板数 ($\times10^3/mm^3$)	125	144	101	75	--	42	92	--	154	--
RBC ($\times10^6/mm^3$)	4.29	3.70	2.59	2.24	--	2.93	2.79	--	2.80	--
ヘモグロビン (g/dL)	146.0	13.1	9.1	8.0	--	10.2	9.9	--	10.0	--
INR	--	1.17	--	--	--	--	--	1.33	--	--
PT (seconds)	--	15.6	--	--	--	--	--	17.3	--	--
BUN (mg/dL)	5.7	17	--	16	23	39	29	--	18	16
クレアチニン(mg/dL)	118	1.38	1.7	1.52	1.77	1.60	1.36	--	1.65	1.27

a 基準値範囲：WBC 3.5-11.1×10^9/L; ANC 1.8-7×10^9/L; 血小板数 150-400×10^9/L, RBC 4.2-5.8×10^{12}/L, ヘモグロビン 132-170 kg/m^3, BUN 3.2-8.6 mmol/L; クレアチニン 59-104 μmol/L

b 基準値範囲：WBC 3.4-10.8; ANC 2.2-4.8; 血小板数 150-440; RBC 4.30-6.10; ヘモグロビン 14.0-18.0; INR 0.84-1.15; PT 11.7-15.0; BUN 9-20; クレアチニン 0.64-1.29

ANC: 好中球絶対数; BUN: 血中尿素窒素; INR: 国際標準化比; PT: プロトロンビン時間; RBC: 赤血球数; WBC: 白血球数

PSOR-009-0431013

施設番号	043	
被験者番号	PSOR-009-0431013	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	冠動脈閉塞	2012 年 6 月 7 日－2012 年 6 月 8 日

37 歳の白人女性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 316 に冠動脈閉塞（右冠動脈の 70%～80%閉塞）を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 11 月 17 日から受けた。

既往歴は、冠動脈疾患（CAD）（2008 年 6 月より）、下壁心筋梗塞及び右冠動脈ステント挿入（2008 年 6 月）、経皮的冠インターベンション（2008 年）、心カテーテルで確認された右冠動脈の 100%閉塞（2008 年）、高血圧（2008 年 6 月より）、高コレステロール血症（2008 年 6 月より）、肥満［2011 年 7 月より；2011 年 7 月 14 日（スクリーニング）の BMI は 39.4 kg/m2］、不安、睡眠時無呼吸、近視、右手の腱炎、右手首の手根管症候群、ハチ刺し傷アレルギー及びセレコキシブに対するアレルギーであった。被験者は非喫煙者であった；冠動脈疾患の家族歴があった（父）。2011 年 7 月 28 日（ベースライン）の心電図検査では、正常洞調律で、R 波上昇不良を示した。試験中（プラセボ投与中）に、重篤な有害事象として、非心臓性胸痛が 2011 年 10 月 20 日（Day 85）から 2012 年 10 月 21 日（Day 86）に認められた。このため、被験者は入院し、glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）及びモルヒネの投与を受けた。2011 年 10 月 21 日の心電図検査では、洞調律で、外見上、ST 部分が虚血を示した；冠動脈造影、心カテーテル及び左主幹動脈及び左冠動脈前下行枝の超音波検査では、中等度の非閉塞性冠動脈疾患、中等度～高度の左前下行枝中央部疾患、駆出率 65%が認められた。併発事象は、不安定狭心症（2011 年 10 月 21 日より）であり、治療薬として一硝酸イソソルビドが投与された。併用薬（継続中及び最近中止）は、glyceryl trinitrate（ニトログリセリン）（頓用）、アスピリン、メトプロロール、プラバスタチン、アルプラゾラム、ジフェンヒドラミン（ハチに刺されたとき必要時）、クエチアピンフマル酸塩、タペンタドール塩酸塩（2012 年 2 月 15 日～2012 年 5 月 24 日）、オキシコドン、プロメタジン及び魚油であった。

2012 年 6 月 7 日（Day 316／実薬投与 204 日目）に、被験者は、遷延性の胸痛が認められ、入院した。2012 年 6 月 7 日に、冠動脈疾患のため心カテーテルが実施され、右冠動脈が 70%～80%閉塞と診断された。第一鈍縁枝の完全閉塞も認められた。2012 年 6 月 8 日、右冠動脈に薬剤溶出ステントが装着された（2008 年 6 月に同処置を受けた）。心臓病予防として clopidogrel bisulfate（クロピドグレル二硫酸塩）が投与され、高コレステロール血症治療薬としてアトルバスタチンの投与が開始された（プラバスタチンは中止）。本事象による治験薬投与の変更はなかった。被験者は、2012 年 6 月 8 日に本事象が回復し、2012 年 6 月 9 日に退院した。

治験担当医師は、心臓右側の閉塞をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存する心疾患によるものとした。

PSOR-009-0451028

施設番号	045	
被験者番号	PSOR-009-0451028	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	出血性十二指腸潰瘍	2012 年 3 月 23 日－2012 年 4 月 4 日

69 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 136 に十二指腸潰瘍による上部消化管出血を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 11 月 9 日から 2012 年 3 月 22 日まで、合計 135 日間受けた。

既往歴は、高血圧、側弯症、閉経後、体重減少及び慢性咳嗽であった。アルコールの消費量は、アルコール飲料を週に 1～14 杯と報告された。併存疾患は、尿路感染（2012 年 3 月より）であった。消化管出血、胃炎、消化性潰瘍及び憩室炎の既往はなかった。入院前の約 6 ヵ月間、被験者は喀出を伴わない慢性咳嗽が認められ、喀血はなかった。また、この 1 年で 25 ポンドの体重減少がみられた。試験中、十二指腸潰瘍出血の前に 2 回（2011 年 11 月及び 2012 年 2 月）の悪心が認められたが、併用薬は投与されなかった。併用薬は、心血管系疾患予防のためアスピリン（2006 年 12 月 21 日より）、アムロジピン／ベナゼプリル、及び尿路感染に対して詳細不明の抗生剤（日付は提供されず）であった。

2012 年 3 月 23 日（Day 136／実薬の最終投与 1 日後）に、被験者は、直腸出血を訴えて救急治療室を受診し、2012 年 3 月 24 日に十二指腸潰瘍による上部消化管出血で入院した。被験者は、嘔吐はなく、黒色便及び血便もなかったと報告した。治験薬は、本事象のため中止した（最終投与日は 2012 年 3 月 22 日）。この診断がどのようになされたかは不明であった；上部消化管内視鏡検査による検討の報告はなかった。2012 年 3 月 24 日の腹部 X 線検査では、閉塞はみられず、遊離ガスはなく、非特異的な腸管ガス像が認められた；便検査の結果、便潜血陽性であったが、クロストリジウム・ディフィシレ毒素は陰性であった。2012 年 3 月 24 日の心電図検査では、心拍数 111 bpm の洞性頻脈を示した。2012 年 3 月 24 日の血小板数は 289×10^9/L であり、2012 年 2 月 10 日（ベースライン*）の 467×10^9/L と比べて減少した。下表に、本事象の発現前、継続中及び回復後の血液学的検査結果を示す。2012 年 3 月 24 日に実施した関連するその他の臨床検査結果は以下のとおりであった：プロトロンビン時間（PT）12.4 sec（基準値範囲は提供されず）、国際標準化比（INR）1.1（基準値範囲：<1.3）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）27.0 sec（基準値範囲：22～35）、アラニントランスアミナーゼ（ALT）137 U/L（基準値範囲：20～55）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）125 U/L（基準値範囲：15～37）。2012 年 3 月 25 日の胸部 X 線検査では、左肺底の無気肺を伴う慢性閉塞性肺疾患が認められた。肝機能検査値の増加がみられたため、2012 年 3 月 25 日に腹部超音波検査が実施された。その結果、正常と評価され、肝胆道系は正常であった。治療薬

として、スクラルファート及び鉄補給食品が投与された；血小板輸血は不要であった。2012 年 3 月 31 日に、被験者は退院し（下表に血液学的検査結果を示す）、2012 年 4 月 4 日に、十二指腸潰瘍による上部消化管出血が、詳細不明の後遺症はあるが回復した。

治験担当医師は、十二指腸潰瘍による上部消化管出血をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

日付	25-Aug-2011[a]	10-Feb-2012[a]	24-Mar-2012[b]	31-Mar-2012[b]	10-Apr-2012[b]
Study Day	-14	1*	137	144	154
WBC ($\times 10^9$/L)	8.95	8.06	13.9	5.5	7.48
血小板数 ($\times 10^9$/L)	430	467	289	582	703
RBC ($\times 10^{12}$/L)	4.72	4.86	4.14	3.08	4.31
ヘモグロビン (g/dL)	14.0	14.4	11.9	9.3	12.6
ヘマトクリット (%)	44.3	46.0	37.5	29.0	41.0

a 基準値範囲：WBC 3.5-11.1; 血小板数 150-400; RBC 3.8-5.4; ヘモグロビン 11.5-15.5; ヘマトクリット 35-47
b 基準値範囲：WBC 4.5-11.0; 血小板数 150-500; RBC 4.2-5.4; ヘモグロビン 12.0-16.0; ヘマトクリット 37-47
RBC: 赤血球数; WBC: 白血球数
*2012 年 2 月 10 日が「ベースライン」又は Day1 と記載されているが、投与開始は 2011 年 11 月 9 日と記載されている。

PSOR-009-0501007

施設番号	050	
被験者番号	PSOR-009-0501007	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬性関節症	2011 年 5 月 30 日－2011 年 8 月 15 日

59 歳の黒人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 96 に乾癬性関節炎の再燃が認められた。本被験者は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 2 月 24 日から 2011 年 10 月 6 日まで合計 225 日間受け、続いて無作為化再割付投与期にプラセボの投与を 2011 年 10 月 7 日から 2012 年 2 月 23 日まで受け、次にアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2012 年 2 月 24 日から受けた

既往歴は、乾癬性関節炎（非対称の少関節炎、2005 年より）、乾癬（2005 年より）、高血圧及び高脂血症であった。併用薬は、アムロジピン、メトプロロール、ヒドロクロロチアジド及びシンバスタチンであった。

2011 年 5 月 30 日（Day 96／実薬投与 96 日目）に、被験者は、2011 年 5 月 19 日からの体の痛み、頚部硬直、手の皮膚の落屑及び右手の腫脹を訴えて、救急治療室を受診した。被験者は、乾癬性関節炎の再燃で入院した（観察のため、一晩入院した）。この診断がどのようになされたか不明であった。2011 年 5 月 30 日に実施された診断的検査は、心電図検査及び胸部 X 線検査であり、いずれも正常範囲内であると報告された。病院の医療記録は利用不可能であった；しかし、被験者の報告によると、入院中に処置はなく、投薬もなかったとのことであった。治験薬の投与に変更はなかった。2011 年 5 月 31 日に被験者は退院し、2011 年 8 月 15 日に乾癬性関節炎の再燃が回復した。2011 年 2 月 11 日（スクリーニング）の乾癬の活動性評価では、Psoriasis Area Severity Index（PASI）スコア 23.6、乾癬病変の体表面積（BSA）46%、及び医師による静的全般評価（sPGA）4 であった。これらの測定値は、本事象発現前の試験来院時［2011 年 5 月 19 日（Day 85）］及び本事象継続中［2011 年 6 月 16 日（Day 113）及び 2011 年 7 月 14 日（Day 141）］に、悪化を示さなかった。下表に、本事象の発現前、継続中及び回復時の乾癬の活動性評価を示す。

日付	11-Feb-2011	24-Feb-2011	19-May-2011	16-Jun-2011	14-Jul-2011	16-Aug-2011
Study Day	-12	1	85	113	141	174
PASI スコア	23.6	23.7	20.2	16.9	14.4	4.6
BSA (%)	46	43	27	20	15	8
sPGA	4	4	3	3	3	2
Pruritus VAS	---	79	45	84	48	31
DLQI	---	26	---	20	---	8

BSA: body surface area (BSA) DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; sPGA: Static Physician Global Assessment; VAS: visual analogue scale.

治験担当医師は、乾癬性関節炎の再燃をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の基礎疾患である乾癬によるものとした。

PSOR-009-0511010

施設番号	051	
被験者番号	PSOR-009-0511010	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	くも膜下出血	2012 年 5 月 2 日－2012 年 5 月 8 日

59 歳の白人女性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 272 にくも膜下出血を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 5 日から 2012 年 5 月 2 日まで、合計 272 日間受けた。

既往歴は、高血圧（1996 年より）、高脂血症（2010 年より）、乾癬性関節炎、うつ病及び閉経後であった。2011 年 7 月 29 日（スクリーニング）の脂質の検査値は高値であった：コレステロール 7.51 mmol/L（基準値範囲：0～5.17）、高比重リポ蛋白 0.85 mmol/L（基準値範囲：>1.04)、低比重リポ蛋白 5.54 mmol/L（基準値範囲：0～2.58)、及びトリグリセリド 2.44 mmol/L（基準値範囲：0～1.69 mmol/L）。併用薬は、オルメサルタン　メドキソミル、アルプラゾラム、アトルバスタチン及び citalopram であった。

2012 年 5 月 2 日（Day 272／実薬投与 272 日目）に、被験者は高度の頭痛により入院した。「誰かに野球のバットで頭を殴られたような」痛みが突然発現した。被験者は、治験実施施設の職員に電話し、脳の CT 及び MRI（2012 年 5 月 2 日に実施、入院中）の結果、くも膜下出血（高度）と診断されたことを知らせた。神経学的検査及び画像検査の結果の詳細は、請求したが未入手であった。治験薬は、本事象のため 2012 年 5 月 2 日に中止した。2012 年 5 月 8 日に、被験者は、本事象が回復し、退院した。退院時にイミプラミンが 2012 年 5 月 2 日から 2012 年 5 月 18 日まで処方され、フォローアップのため神経科医を受診するよう指示された。病院の退院記録は、利用不可能であった。

治験担当医師は、くも膜下出血をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSOR-009-0571003

施設番号	057	
被験者番号	PSOR-009-0571003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	一過性脳虚血発作	2012 年 4 月 13 日－2012 年 4 月 13 日

48 歳の黒人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 236 に一過性脳虚血発作（TIA）を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 12 月 12 日から 2012 年 5 月 20 日まで、合計 161 日間受けた。

既往歴は、動脈硬化症（1997 年より）、心筋梗塞（1997 年）、経皮的冠動脈形成（1997 年）、冠動脈ステント装着（1997 年）及び洞性徐脈（2011 年 8 月より）であった。2011 年 8 月 22 日（ベースライン）の血圧は 112/73 mmHg、脈拍は 52 bpm であった。バイタルサインの変動は、試験期間を通してわずかであった；一過性脳虚血発作の発現前の最後の来院時である 2012 年 4 月 5 日（Week 32）の血圧は、130/107 mmHg であった。2011 年 8 月 8 日（スクリーニング）及び 2011 年 8 月 22 日の心電図検査では、陳旧性心筋梗塞及び洞性徐脈のため、異常を示した。試験中、2012 年 4 月 5 日（Week 32 の試験来院時）の心電図検査では、加えて QTcF 延長が認められた（平均 QTcF = 415 msec）。併用薬は、トリアムシノロン局所クリーム及びクロベタゾールプロピオン酸エステルスプレーであった。

2012 年 4 月 13 日（Day 236／実薬投与 124 日目）に、被験者は、靴ひもを結ぼうと前屈みになっていたとき、右側の脱力、浮動性めまい及び不明瞭発語を発現した。これらの症状は一過性脳虚血発作と考えられ、被験者は同日入院した。2012 年 4 月 13 日の脳 CT は正常であった。被験者の症状は、アスピリンで対処し、同日消失した。2012 年 4 月 16 日の心カテーテルでは、左室駆出率（LVEF）35%～40%、左冠動脈前下行枝にびまん性の病変が認められ、左冠動脈回旋枝は正常であった。2012 年 4 月 16 日の頚動脈ドップラー超音波検査では、右側及び左側の内頚動脈に狭窄が認められた。2012 年 4 月 14 日の臨床検査値は以下のとおりであった：トロポニン I 0.314（基準値範囲：0.0～0.045；単位は提供されず）及びトロポニン T <0.05（基準値範囲：0.05～0.20；単位は提供されず）。本事象発現時（2012 年 4 月 13 日）の血圧は、119/71 mmHg であった。入院中、治療薬として、一過性脳虚血発作／心臓病予防に対してアスピリン、及び心臓病予防としてシンバスタチン、リシノプリル及びアムロジピンが投与された；加えて、paracetamol（アセトアミノフェン）及び hydrocodone/paracetamol（アセトアミノフェン）が詳細不明の疼痛に対して投与された。被験者は、2012 年 4 月 13 日に一過性脳虚血発作が回復し、2012 年 4 月 17 日に退院した。退院時に、神経学的異常は認められなかった。治験薬は、本事象のため、2012 年 4 月 14 日～2012 年 4 月 15 日に一時休薬した；2012 年 4 月 17 日に治験薬を再開した（詳細不明の他の理由により、再開が 1 日遅れた）。本事象回復後の 3 回の試験来院時（2012 年 4 月 23 日、2012 年 4 月 30 日及び 2012 年 5 月 22 日）の血圧は、それぞれ 139/75 mmHg、104/63 mmHg 及び 127/86 mmHg であった。

治験担当医師は、一過性脳虚血発作をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患（特定されず）によるものとした。

PSOR-009-2201021

施設番号	220	
被験者番号	PSOR-009-2201021	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	椎間板突出	2012 年 8 月 29 日－2012 年 8 月 30 日

42 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 289 に腰椎の椎間板ヘルニアを発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 11 月 15 日から受けた。

既往歴は、椎間板ヘルニア（2006 年～2011 年 4 月）、腰痛症（2011 年 4 月より）、肘及び手首痛（2008 年より）、肝臓血管腫（良性）及びアレルギー（馬の毛及び家塵）であった。試験中、被験者は腰痛症を発現し、治療薬としてケトプロフェンが投与された（2012 年 2 月～2012 年 4 月 2 日及び 2012 年 6 月に再投与）。併存疾患は、頚部痛（2012 年 5 月より）及び坐骨神経痛（2012 年 6 月より）であった。併用薬は、paracetamol（アセトアミノフェン）／トラマドール、コデイン／paracetamol（アセトアミノフェン）、paracetamol（アセトアミノフェン）／カフェイン／アヘン、ケトプロフェン及びオメプラゾールであった。

2012 年 8 月 29 日（Day 289／実薬投与 289 日目）に、被験者は腰椎の椎間板ヘルニアが再発し、2012 年 8 月 30 日に腰椎の椎間板ヘルニアの切除を受けた。治験薬の投与に変更はなかった。2012 年 8 月 30 日に、本事象が回復した。被験者は、2012 年 11 月に、椎間板ヘルニアの手術後の理学療法を 3 週間受けた。

治験担当医師は、腰椎の椎間板ヘルニアをアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患（椎間板ヘルニアの既往）によるものとした。

PSOR-009-2211002

施設番号	221	
被験者番号	PSOR-009-2211002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	痛風	2012 年 1 月 18 日－2012 年 1 月 27 日

46 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 65 に関節滲出液を伴う痛風発作（gout crisis）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 11 月 15 日から受けた。

既往歴は、アルコール症（1982 年より）、高尿酸血症（2011 年 10 月より）、高トリグリセリド血症（2007 より）、高コレステロール血症（2011 年 10 月より）、動脈性高血圧（2010 より）、喫煙中（期間及び量は提供されず）、喫煙者の細気管支炎（smoker's bronchiolitis）、慢性閉塞性肺疾患、第一度房室ブロックを伴う洞調律、頻脈、求心性左室肥大、1 日 4 回の慢性下痢、脂肪肝、膝関節症、下肢静脈不全（2011 年 7 月より）、貧血、蛋白尿及び血尿であった。2011 年 10 月 24 日（スクリーニング）の BMI は 32.1 kg/m2 であった。アルコール摂取は、>14 杯／週と報告された。2011 年 10 月 25 日（スクリーニング）及び 2011 年 11 月 15 日（ベースライン）の血圧は、それぞれ 164/101 mmHg 及び 144/84 mmHg であった。併用薬（継続中及び最近中止）は、アムロジピン／ペリンドプリル、オメプラゾール、ヒドロクロロチアジド（2011 年 11 月 21 日～2012 年 1 月 9 日）、ケトプロフェン、paracetamol（アセトアミノフェン）、スピラマイシン（2012 年 1 月 3 日～2012 年

1 月 8 日）、biclotymol（2012 年 1 月 3 日～2012 年 1 月 8 日）、アモキシシリン（2012 年 1 月 3 日～2012 年 1 月 8 日）及びニカルジピンであった。併存疾患は、炎症による貧血（inflammatory anemia）の悪化（前立腺炎による）（2012 年 10 月 15 日より*）であった。2012 年 1 月 18 日（Day 65／実薬投与 65 日目）、被験者は、右膝に中等度の関節滲出液が認められ、入院した。また、右足関節に疼痛が認められた（痛風による）。右膝の滑液の分析では、炎症性の滑液中に尿酸結晶が確認された。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2012 年 1 月 18 日の臨床検査値は以下のとおりであった：尿酸 596 µmol/L（基準値範囲：202～414）、尿素 3.7 mmol/L（基準値範囲は提供されず）、C-反応性タンパク 264.1 mg/L（基準値範囲：<5.0）及びリウマチ因子<10 IU/mL（基準値範囲は提供されず）。2012 年 1 月 18 日の膝の X 線画像では、放射線学的に慢性の足根骨炎が認められ、痛風の診断が確定した。その他、クレアチニンクリアランス 103 mL/min［基準値範囲は提供されず、MDRD（Modification of Diet in Renal Disease）式により算出］、各トランスアミナーゼは基準値範囲内（測定値は提供されず）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は基準値上限の 6 倍の高値（測定値は提供されず）が認められた。2012 年 1 月 27 日に、コルヒチン／ジサイクロミンの投与が開始され、迅速に回復した。加えて、痛風及び関連する疼痛に対する治療薬として、cortivazol（関節内注射）、ナプロキセン、nefopam hydrochloride、paracetamol（アセトアミノフェン）／トラマドール及び paracetamol（アセトアミノフェン）が投与された。2012 年 1 月 27 日に、被験者は、関節滲出液を伴う痛風発作（gout crisis）が回復し、退院した。足根骨痛は、さらに 8 日間続いた（2012 年 2 月 3 日に消失）。コルヒチン／ジサイクロミン及びフェブキソスタット（痛風予防、2012 年 2 月 13 日開始）の投与は継続中であった。

治験担当医師は、関節滲出液を伴う痛風発作（gout crisis）をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者のアルコール症によるものとした。

*2012 年 10 月 15 日は当該事象発現日以降の日付となっているが、原文どおり。

PSOR-009-3201012

施設番号	320	
被験者番号	PSOR-009-3201012	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	乾癬	2012 年 3 月 19 日－2012 年 3 月 28 日

36 歳の白人男性被験者は、観察追跡期間の Day 201 に乾癬の悪化（新規の炎症病変）を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 9 月 1 日から 2012 年 3 月 15 日まで、合計 197 日間受けた。治験薬は、有効性の欠如により、本事象発現前に中止していた。

既往歴は、乾癬（2003 年より）、高トリグリセリド血症、2 型糖尿病、社会恐怖症、動脈性高血圧症、肥満、左心肥大及び不眠症であった。2011 年 8 月 16 日（スクリーニング）の被験者の乾癬は高度であった［Psoriasis Area Severity Index（PASI）スコア 20.5、乾癬病変の体表面積（BSA）26、医師による静的全般評価（sPGA）4］。試験中、いずれの試験来院時も、乾癬の再燃は認められなかった。2012 年 3 月 15 日（早期中止時来院）の乾癬評価は、PASI スコア 20.1、BSA 23.5 及び sPGA 4 であった。併用薬は、ヒドロクロロチアジド／リシノプリル、プロメタジン及びメトホルミンであった。乾癬に対する前治療は以下のとおりであった：コルチコステロイド／カルシポトリオール／ソラレン-長波長紫外線療法（PUVA）による局所療法（2004 年～2010 年）は反応が良好であったが速やかに再発、フマル酸エステル／プラセボの臨床試験に参加（2010 年 11 月～2011 年 5 月）、フマル酸エステル（2011 年 5 月～2011 年 6 月）は結果として消化管障害を発現、及びコルチコステロイド／カルシポトリオールによる局所療法（2011 年 8 月）。

2012 年 3 月 19 日（Day 201／治験薬最終投与 4 日後）に、被験者は、乾癬の高度の悪化に対し集中的な局所療法を行うため、入院した。2012 年 3 月 19 日から 2012 年 3 月 28 日まで、紫外線 B（UVB）療法、局所クロベタゾール及びメチルプレドニゾロンによる治療が行われた。被験者は、入院治療によく反応して、皮膚症状が著明に改善し、新たな症状の発現はなかった。2012 年 3 月 28 日に、本事象が回復した（退院日は提供されず）。2012 年 3 月 30 日に、乾癬治療として、新たにウステキヌマブの全身療法を開始した。

治験担当医師は、乾癬の悪化をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSOR-009-3231010

施設番号	323	
被験者番号	PSOR-009-3231010	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	閉塞隅角緑内障	2012 年 5 月 15 日－2012 年 5 月 20 日

61 歳の白人女性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 272 に狭隅角緑内障（narrow-angle glaucoma）を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 12 月 7 日から受けた。

既往歴は、高血圧（2001 年より）、高コレステロール血症、尿失禁、エストロゲン欠乏症及び閉経後であった。併用薬は、四硝酸ペンタエリスリトール、シンバスタチン、メトプロロール、アスピリン、エストラジオール吉草酸エステル及びコハク酸ソリフェナシン（2006 年より）であった。

2012 年 5 月 15 日（Day 272／実薬投与 161 日目）に、被験者は、中等度の狭隅角緑内障の診断的精密検査のため、入院した。眼圧プロファイルを評価するため、夜間に眼圧測定を行う検査であった。

入院時の検査では、眼圧の上昇が認められた：12～21 mmHg（右眼）、13～18 mmHg（左眼）。眼底に異常は認められなかった；しかし、視野欠損が認められ、右眼が Aulhorn 分類 stage 3、左眼が Aulhorn 分類 stage 2（stage 0～6 の尺度、stage 6 が最も高度）と評価された。狭隅角緑内障治療として、トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩及び dexa-gentamicin（点眼薬及び眼軟膏）の投与が開始された。眼圧のピークの再発に対し、2012 年 5 月 18 日に局所麻酔下で右眼の白内障手術が実施された（水晶体乳化し、眼内レンズ挿入）。手術後、右眼の眼圧は 10 mmHg であった。左眼の白内障手術が近日中に予定された。2012 年 5 月 20 日に、被験者は、狭隅角緑内障が回復し、退院した。治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は、狭隅角緑内障をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-009-3241009

施設番号	324	
被験者番号	PSOR-009-3241009	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	虫垂炎	2012 年 2 月 28 日－2012 年 3 月 5 日

25 歳の白人男性被験者は、無作為化再割付投与期（実薬投与）の Day 280 に虫垂炎を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 5 月 25 日から受けた。

既往歴の報告はなかった。併用薬の報告はなかった。

2012 年 2 月 28 日（Day 280／実薬投与 280 日目）に、被験者は、嘔吐を伴う高度の腹痛を訴えて入院し、虫垂炎と診断された。2012 年 2 月 28 日、急性虫垂炎の疑いで、虫垂切除を受けた；手術中に蜂窩織炎性虫垂炎と確認された。手術中にエノキサパリンが投与された。入院中のその他の治療薬は、トラマドール、metamizole sodium（スルピリン水和物）、メトクロプラミド、ブドウ糖及び電解質液注入であった。治験薬は、本事象のため、2012 年 2 月 28 日*～2012 年 3 月 3 日に一時休薬した。手術後、被験者の全身状態は改善した。2012 年 3 月 5 日に、被験者は、虫垂炎が完全に回復し、退院した。

治験担当医師は、虫垂炎をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に病因に関する見解は示されなかった。

PSOR-009-3241011

施設番号	324	
被験者番号	PSOR-009-3241011	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	自殺企図	2011 年 12 月 11 日－2011 年 12 月 22 日

66 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 109 に自殺を試みた。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 8 月 25 日から 2011 年 12 月 19 日まで、合計 117 日間受けた。

既往歴は、睡眠時無呼吸、高血圧、高コレステロール血症及び難聴であった。うつ病及び自殺念慮の既往歴はなかった。アルコール摂取はなかった。併用薬は、カンデサルタン／ヒドロクロロチアジドであった。

2011 年 12 月 11 日（Day 109／実薬投与 109 日目）、被験者は、妻及び隣人との衝突が原因で、ゾピクロン 7.5 mg 錠を 10 錠服用し、生命を脅かす自殺を試みた。被験者の妻が救急医に電話し、被験者は病院に連れて行かれた。治験薬は、2011 年 12 月 11 日に一時休薬し、2011 年 12 月 13 日に再開した。2011 年 12 月 14 日に、被験者は精神科病棟に移された。治療薬として、うつ病に対して agomelatine 及びロラゼパムが 2011 年 12 月 15 日から 2011 年 12 月 19 日まで投与され、椎骨の疼痛に対してイブプロフェンが投与された。治験薬は、自殺企図のため、2011 年 12 月 19 日に中止した。2011 年 12 月 21 日に、被験者は退院した。退院時に、さらなる精神カウンセリングを受けるための施設を紹介された。2011 年 12 月 22 日に、本事象は消失したと判断された。併発事象であるうつ病エピソード（2011 年 12 月 11 日発現）は回復中であった。

治験担当医師は、自殺未遂をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、妻及び隣人との衝突が本事象の原因として最も可能性が高いと述べた。

PSOR-009-3241012

施設番号	324	
被験者番号	PSOR-009-3241012	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	統合失調症	2012 年 2 月 2 日－2012 年 2 月 20 日

70 歳の白人女性被験者は、継続投与期（実薬投与）の Day 129 に統合失調症の増悪を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 9 月 27 日から 2012 年 4 月 4 日まで、合計 191 日間受けた。

既往歴は、統合失調症（2007 年より）、うつ病（2007 年より）、高血圧、第一度房室ブロック及び閉経後であった。併用薬は、クエチアピンフマル酸塩（うつ病治療）、及びヒドロクロロチアジド／テルミサルタン；併用薬として、統合失調症の治療薬は報告されなかった。

2012 年 2 月 2 日（Day 129／実薬投与 129 日目）に、被験者は統合失調症の代償不全のため入院した。統合失調症の代償不全は、入院の数日前から続いていた。2012 年 2 月 2 日に救急治療室で、被験者は時間及び場所に関する見当識を失い、また、被験者自身及び周囲の人に対して攻撃的であり、監視のため入院となった。検査の結果、意識低下、時間及び場所に関する失見当識、落ち着きのなさ、攻撃性が認められ、混乱した精神状態及び突然の運動がみられた。2012 年 2 月 2 日に、潜在性甲状腺機能亢進症が認められた（既往歴として、開始時期不明で報告された；試験登録時点でこの症状が存在していたかどうかは不明）；甲状腺機能亢進症に対する治療はなかった。入院時の血圧は、130/95 mmHg であった。入院時の心電図検査では、過興奮（overexcited）の水平型洞調律、洞性頻脈（心拍数 130/bpm）、V2 で R 波上昇、V3/V4 に移行帯（RS change-over V3/V4）、V6 に S 波、左脚前枝ヘミブロックの徴候及び閉塞による脱分極阻害を伴う不完全右脚ブロックを示した。精神科医の診察の後、以前より行っている抗精神病療法が少し変更された：クエチアピンフマル酸塩は中止；統合失調症に対してオランザピン及びロラゼパムの投与が開始された。その後数日間、被験者は改善し、より穏やかに、より従順になってきた。2012 年 2 月 5 日から 6 日にかけての夜間、被験者は、病院内で転倒した；2012 年 2 月 6 日の胸部 X 線検査では、骨損傷及び肺浸潤物は除外された。2012 年 2 月 6 日に、転倒から回復した；治療の必要はなかった。2012 年 2 月 8 日に、被験者は他の病院の精神科に転院した；リスペリドンは中止したと報告された；リスペリドンの投与開始時期についての情報は提供されなかった。入院時、被験者は完全に状況に適応し、形式的思考は整っていたが、状況的思考については、部分的に架空の宗教的内容や宗教の再解釈がみられた。自己又は他人を危険にさらすような徴候及び症状はみられなかった。ロラゼパムはゆっくり減量され、2012 年 2 月 8 日に中止した；オランザピンは継続された。被験者は改善し続け、妄想はみられなかった。入院中、2012 年 2 月 8 日に尿路感染と診断され、スルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された。治療的ストレステストを 2012 年 2 月 19 日に実施し、被験者の忍容性は良好であった（結果の詳細は提供されなかった）。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2012 年 2 月 20 日に、被験者は統合失調症の増悪及び尿路感染が回復し、オランザピンの投与を継続して精神科病院から退院した。甲状腺機能亢進症は、治療なく消失した。

治験担当医師は、統合失調症の増悪をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の統合失調症及びうつ病の既往によるものとした。

PSOR-009-3501003

施設番号	350	
被験者番号	PSOR-009-3501003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	人格障害	2011 年 11 月 24 日－2011 年 12 月 12 日
なし	乾癬	2011 年 11 月 24 日－2011 年 12 月 12 日
なし	腹痛	2011 年 11 月 26 日－2011 年 12 月 5 日

47 歳の白人男性被験者は、プラセボ対照投与期の Day 2 に、以前から存在する乾癬の増悪を伴う乾癬の再燃、及び以前から存在する乾癬の増悪への対処不能を発現し、Day 4 に腹痛を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 11 月 23 日に合計 1 日間受けた。

既往歴は、乾癬（1991 年より）及び乾癬性関節炎（2001 年より）であった。併用薬の報告はなかった。精神障害の既往はなかった。アルコールの摂取はなかった。乾癬に対する前治療は、クロベタゾールプロピオン酸エステルを 1994 年から 2011 年 8 月まで、カルシポトリオール／ベタメタゾン軟膏を 2001 年 11 月 28 日から 2011 年 10 月 24 日まで、及びメトトレキサート＋葉酸を 2001 年から 2011 年 10 月 24 日まで（悪心のため中止）であった。2011 年 11 月 9 日（スクリーニング）の乾癬の活動性測定では、Psoriasis Area Severity Index（PASI）スコア 7.7、乾癬病変の体表面積（BSA）6%及び医師による静的全般評価（sPGA）3 であった。2011 年 11 月 23 日（ベースライン）の測定では悪化が見られた：PASI スコア 14.7、BSA 21%及び sPGA 3 であった。2011 年 11 月 23 日（ベースライン）に、被験者は、皮膚科専門医を受診し、乾癬の悪化に対処できないため、入院を要望した。症状は、そう痒及び美容上の不快であり、乾癬の増悪に関連するものであった。被験者は、乾癬性局面が徐々に増加することに抗しがたいと感じていた。治験担当医師によると、2011 年 10 月 24 日にメトトレキサートを中止して以来、徐々に悪化していたため、本事象は再燃とは定義できなかった。しかしながら、被験者が本試験への参加希望を固めたため、ランダム化となった。

2011 年 11 月 24 日（Day 2／実薬の最終投与 1 日後）に、担当の皮膚科専門医の手配により、被験者は乾癬の増悪のため入院した。乾癬の増悪の詳細としては、落屑及び紅斑を伴う局面がみられ、嚢胞はみられなかった。治験薬は、乾癬の増悪及びこの増悪への対処不能のため中止した（最終投与日は 2011 年 11 月 23 日）。乾癬に対して、ヒドロコルチゾン酪酸エステル及びベタメタゾン／カルシポトリオールによる局所療法が 2011 年 11 月 24 日に開始された。2011 年 11 月 25 日の臨床検査結果では（基準値範囲は提供されず）、アルカリホスファターゼが「わずかに」増加（129 U/L）、アルブミンが「わずかに」増加（46 g/L）及び白血球数が「わずかに」増加（9.6×10^9/L）がみられた；これらの事象に対する治療はなかった。2011 年 11 月 26 日（Day 4）に、被験者は重篤な（医学的に重要）腹痛を発現した。2011 年 11 月 29 日の腹部超音波検査では正常であった。2011 年 11 月 29 日の血液検査では、肝炎は認められなかった；被験者は、胃内視鏡検査を拒否した。腹痛に対して、2011 年 11 月 26 日にパントプラゾールの投与が開始され、2011 年 12 月 5 日に腹痛が回復した。2011 年 12 月 6 日に白血球増加が消失したと判断された。2011 年 12 月 7 日に、乾癬に対してメトトレキサートの週 1 回投与を開始した（以前、経口投与時に悪心が認められたことから、これを避けるため皮下投与とした）。2011 年 12 月 12 日に、乾癬の増悪及びこの増悪への対処不能、及びアルカリホスファターゼ増加が回復した；被験者は退院した。退院時の治療は、乾癬に対してモメタゾンフランカルボン酸エステルの新規投与及びヒドロコルチゾン酪酸エステル、ベタメタゾン／カルシポトリオール、及びメトトレキサート週 1 回皮下投与の継続投与であった。アルブミン増加は継続中であった。

治験担当医師は、以前から存在する乾癬の増悪及びこの増悪への対処不能、及び腹痛をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、乾癬の増悪及びこの増悪への対処不能は被験

者の基礎疾患（乾癬）及び対処不能によるものとした。治験担当医師は、腹痛は過度のコーヒー摂取、過度の喫煙及び栄養摂取不良によるものとした。

PSOR-009-8221003

施設番号	822	
被験者番号	PSOR-009-8221003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／プラセボ	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	パーキンソン病	2012 年 7 月 25 日－継続中

61 歳の白人男性被験者は、観察追跡期間の Day 247 にパーキンソン病と診断された。本被験者は、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与を 2011 年 11 月 22 日から 2012 年 7 月 2 日まで合計 224 日間受け、続いて無作為化再割付投与期にプラセボの投与を 2012 年 7 月 3 日から 2012 年 7 月 16 日まで受けた。

関連する既往歴はなかった。併用薬の報告はなかった。神経疾患及び精神障害はなく、除草剤や農薬への曝露、工業プラントへの近接、パーキンソン病の家族歴のような危険因子もなかった。以前に、神経学的検査や MRI 検査を受けたことはなかった。併発事象は、体重減少であった（2012 年 7 月 3 日より）。

2012 年 7 月 3 日（Day 225／実薬の最終投与 1 日後）に、被験者は体重減少を発現した。2011 年 11 月 16 日（スクリーニング）の体重は 96 kg、BMI は 31.3 kg/m^2 であったが、2012 年 7 月 3 日には、体重が>10 kg 減少した（体重 85.5 kg）。2012 年 7 月 17 日に、本事象は悪化したと判断された（Day 239；体重 85 kg）。治験薬は、本事象のため中止した（最終投与日は 2012 年 7 月 16 日）。本事象に対する薬物治療はなく、体重減少は 2012 年 8 月 28 日に回復した（これ以上の体重測定値は提供されず）。2012 年 7 月 17 日（Day 239／実薬の最終投与 15 日後）、被験者は、試験来院時に、動きが遅くなった状態で来院した。以前に徴候及び症状の報告はなかった。運動緩慢がみられたため、2012 年 7 月 25 日（Day 247／実薬の最終投与 23 日後）に神経学的検査が実施され、高度の障害を引き起こす特発性のパーキンソン病と診断された。所見は、固縮、運動低下／運動緩慢、及び左半球優位（dominant expression of left hemisphere）であった。パーキンソン病治療として、セレギリン塩酸塩及びロチゴチンの投与が開始された。最後の試験来院（2012 年 8 月 28 日）の時点で、本事象は回復していなかった。

治験担当医師は、パーキンソン病をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師によると、パーキンソン病は特発性であった。

34.6. CC-10004-PSOR-011 試験

34.6.1. 死亡

CC-10004-PSOR-011-1451004

施設番号	145	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1451004	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	死亡	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	転移性肺癌	2014 年 10 月 16 日－2014 年 12 月 12 日

52 歳日本人男性被験者は、2014 年 4 月 3 日から 2014 年 10 月 16 日までの合計 197 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

被験者は 34 年間のタバコ使用者であり、スクリーニング時に週 1－14 杯の飲酒者であった。

併用薬は、乾癬のための白色ワセリン毎日又は 1 日 2 回（局所）及びプレドニゾロン 0.5% 1 日 2 回（局所）であった（いずれも、2014 年 3 月 27 日～12 月 12 日）。

2014 年 10 月 16 日（Day 197／実薬投与 Day 197）、被験者は 2014 年 9 月初旬に開始した咳嗽、そして左側の前胸部及び背部の不快感を訴えた。同日、胸部 X 線が実施され、左肺上葉に腫瘤を認めた。胸部のコンピュータ断層撮影（CT スキャン）も実施され、左肺上葉に約 132 x 90 mm 大の腫瘤が確認され、腫瘤の内側は大動脈弓、側方は胸膜と広範に接触していた。また、（a）転移を示唆する右肺上葉の約 15 mm の結節、（b）複数の上縦隔リンパ節の腫大、（c）右心横隔膜角に約 34 mm 大の腫瘤、（d）右心室の前側に 9 mm 大の結節、（e）左側胸水も認められた。被験者は重篤で高度の肺癌の疑いと診断され、翌日（2014 年 10 月 17 日、Day 198／実薬投与 Day 198）に呼吸器内科を受診した。治験薬は 2014 年 10 月 16 日に最終投与された。

2014 年 10 月 23 日（Day 204）、気管支鏡検査が実施され、気管支粘膜の生検検体は病理組織検査に提出され、気管支洗浄液は細菌検査に提出された。気管支壁組織の病理組織検査で悪性疾患は認められず、気管支洗浄検査は黄色ブドウ球菌、パラインフルエンザ菌、α 溶血性レンサ球菌、非病原性ナイセリア属が陽性、真菌及び結核菌は陰性であった。

2014 年 11 月 6 日（Day 218）、胸部から上腹部の造影 CT スキャンが実施され、以下が確認された（1）肋骨骨折を伴う左肺上葉の広範な肺癌（T4N3M1ab）及び（2）膵臓転移及び膵周囲リンパ節への転移。鑑別診断として、同時性膵癌が検討された。CT スキャンでは左肺上葉の腫瘤は以前の CT スキャンから腫大しており、頭尾垂直径は 21 cm であった。腫瘍壊死又は粘膜産生は高度で、腫瘤の内側は波動性であった。縦隔、左肺動脈、下肺静脈への直接浸潤が確認された。右肺上葉の小結節は対側肺転移と考えられた。左側胸水も前回のスキャンと比較して増加しており、悪性胸水が示唆された。部分的に胸膜肥厚が観察された。リンパ節への転移は、縦隔、同側鎖骨上窩、対側肺門に拡大していた。右側心横隔膜角の脂肪組織への転移が認められ、遠隔転移が疑われた。膵頭部に高度に壊死性の腫瘤が認められた。

肝の形態学的所見は、慢性肝障害であったが、肝転移を示唆する腫瘤は認められなかった。副腎、腎臓、脾臓、又は膵体及び膵尾には、有意な変化は認められなかった。胃腸管に病変らしき部位は観察されていない。腹水又は大動脈周囲から骨盤部のリンパ節への転移はみられなかった。脊柱管周囲あるいは体重負荷部位に高度の溶骨性又は造骨性パターンを伴う腫瘤は認められなかったが、骨髄は斑状で異型遺伝子性であったため、骨スキャンが指示された。治験担当医師は、重篤な有害事象の用語を肺癌の疑いから対側肺及びリンパ節転移を伴う転移性肺癌に修正した。

被験者は、経皮的肺生検を受けるため、翌日（2014 年 11 月 7 日、Day 219）病院に入院し、生検により、明白な核異型を示す大細胞の増殖が確認されたが、血管新生又は角質化は認められず、大細胞癌のパターンであった。間質に多数の好中球があり、CSF 産生腫瘍の可能性が考えられた。

2014 年 11 月 13 日（Day 225）、頭部核磁気共鳴画像（MRI）が実施され、右小脳半球、両側前頭葉に造影されていると考えられる数個（6）の腫瘤病変が認められ、周囲の脳実質に浮腫性変化が認められた。くも膜下及び硬膜下領域には顕著な出血又は血腫はなく、脳実質に萎縮又は非対称はみられなかった。MRI の診断は多発性の脳転移であった。

2014 年 11 月 17 日（Day 229）、カルボプラチン（CBDCA）（500 mg 毎日、静脈内）及びペメトレキセドナトリウム水和物（PEM）（800 mg 毎日、静脈内）の化学療法の第 1 サイクルを開始した。

また、デキストロメトルファン臭化水素酸塩 15 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 10 月 31 日～12 月 12 日）、ロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 10 月 31 日～11 月 6 日）、テプレノン 50 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 10 月 31 日～12 月 12 日）、セフトリアキソン 2 g 毎日（静脈内、2014 年 11 月 7 日～10 日）、サリパラコデイン 20 mg/33 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 11 月 10 日～12 月 12 日）、ナプロキセン 100 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 11 月 7 日～29 日）、コデイン 2 g 1 日 3 回（経口、2014 年 11 月 7 日～9 日）、スルバシリン 3 g 1 日 2 回（静脈内、2014 年 11 月 11 日～14 日）、シアノコバラミン 1000 µg 毎日（皮下、2014 年 11 月 14 日）、グラニセトロン 3 mg 毎日（静脈内、2014 年 11 月 17 日）、デキサメタゾン 16.5 mg 毎日（静脈内、2014 年 11 月 17 日）、デキサメタゾン 6.6 mg 毎日（静脈内、2014 年 11 月 18 日～25 日）、グリセリン 200 mL 毎日（静脈内、2014 年 11 月 17 日）、グリセリン 200 mL 1 日 2 回（静脈内、2014 年 11 月 18 日～25 日）、パンビタン 1 g 毎日（経口、2014 年 11 月 14 日～12 月 12 日）、酸化マグネシウム 250 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 11 月 17 日～12 月 12 日）、ナプロキセン 200 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 11 月 30 日～12 月 12 日）、デキサメタゾン 2 mg 1 日 2 回（経口、2014 年 11 月 26 日～12 月 2 日）、デキサメタゾン 1.5 mg 1 日 2 回（経口、2014 年 12 月 3 日～12 日）、デキサメタゾン 3.3 mg 毎日（静脈内、2014 年 12 月 12 日）、エソメプラゾール 20 mg 毎日（経口、2014 年 11 月 26 日～12 月 12 日）、ペンタゾシン 25 mg（必要時、経口、2014 年 11 月 30 日～12 月 12 日）、ラクテック®500 mL 1 日 2 回（静脈内、2014 年 12 月 12 日）、モルヒネ 10 mg 毎日（静脈内、2014 年 12 月 12 日）も処方された。

さらに以下の診断検査が実施された：（a）骨シンチグラフィ（ラジオアイソトープスキャン）（2014 年 11 月 25 日、Day 237）により、右大腿骨骨幹部に結節状から紐状の取込みを認めたが、明白な骨転移は認められなかった。（b）ALK 蛍光原位置ハイブリダイゼーション（FISH）試験（2015 年 11 月 25 日）の結果は陰性であった。（c）上皮増殖因子受容体（EGFR）遺伝子変異解析（2014 年 11 月 26 日、Day 238）の結果も陰性であった。

2014 年 12 月 5 日（Day 247）、日常生活動作（ADL）の低下又は化学療法完了後に日常生活動作の顕著な減少は認められなかったため、被験者は退院した。被験者は、化学療法の第 2 サイクルのため、2014 年 12 月 12 日（Day 254）に来院予定であった。

2014 年 12 月 12 日に第 2 サイクルのため入院した時、被験者の SpO^2 は 85%で、低酸素状態が認められ、5 L/分で酸素投与を開始した。胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施され、左肺の腫瘤は更に拡大し、腫瘤のため縦隔は右側に顕著に偏位していることが確認された。左第二肋間及び胸壁への浸潤が観察された。右肺上葉の結節は縮小しており、腫大した縦隔リンパ節に変化はみられなかった。右肋骨横隔膜角の結節は縮小しており左横隔膜の結節は拡大していた。膵臓の腫瘤は、以前のスキャンと比較して拡大していた。被験者の全身状態は改善しておらず、血圧上昇（130/100 mmHg）、頻脈（心拍数 130 bpm）、発熱（体温 38.1°C）が認められた。そのため、モルヒネ塩酸塩水和物 10 mg の静脈内点滴を開始した。依然として SpO^2 が 93%と低酸素性であったため、リザーバーマスクによる酸素投与を 10 L/分に増量された。これらの治療的介入にもかかわらず、被験者の状態は悪化し続け、入院の約 3 時間後、意識レベルの低下が認められ（日本式昏睡尺度 III）

及び SpO^2 測定値は 92%のままであった。デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 3.3 mg の静脈内点滴を開始し、リザーバーマスクからの酸素投与は 15 L/分に増量された。被験者の状態はさらに悪化し、SpO^2 測定値は 80%に低下し、入院の約 5.5 時間後、被験者は死亡した。剖検は実施されていない。

治験薬は 2014 年 10 月 17 日（Day 198／実薬投与 Day 198）に永久的に中止され、被験者は 2014 年 11 月 13 日（Day 225）に試験を中止した。2014 年 12 月 12 日（Day 254）、被験者は、対側肺転移、リンパ節転移、脳転移を伴う転移性肺癌のため死亡した。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
血中ブドウ糖増加	2014 年 5 月 1 日	2014 年 10 月 17 日	あり	なし
肝機能異常	2014 年 11 月 10 日	2014 年 12 月 12 日	なし	なし

治験担当医師は、転移性肺癌は治験薬との関連性が疑われると判断した。

34.6.2. 重篤な有害事象

CC-10004-PSOR-011-1041005

施設番号	104	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1041005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	歯周炎	2015 年 2 月 3 日－2015 年 2 月 4 日

52 歳日本人男性被験者は、2014 年 3 月 7 日より 2015 年 7 月 3 日までの合計 484 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、薬物過敏症（1963 年より）、高尿酸血症（2000 年より）、背部痛（2013 年より）、関節痛（2014 年より）、高脂血症（2014 年より）であった。

併用薬は、高尿酸血症のためのフェブキソスタット 20 mg 毎日（経口、2013 年日付不明～2014 年 11 月 30 日）及びロキソプロフェン 60 mg（必要時、経口、2013 年日付不明～継続中）、胃炎予防のためのレバミピド 100 mg（必要時、経口、2013 年日付不明～継続中）、腰痛のためのチザニジン 1 mg（必要時、経口、2013 年日付不明～継続中）、乾癬のための白色ワセリン（1 日 2 回、局所、2014 年 2 月 20 日～継続中）であった。

2015 年 1 月 26 日（Day 326／実薬投与 Day 326）、被験者は軽度の慢性歯周炎（歯周炎）を経験し、特に治療は行われなかった。同日、被験者は様々な検査を受け、血液検査、心電図、胸部 X 線は全て正常と判断されたが、歯科用 X 線写真で異常が認められた。歯周炎は 2015 年 2 月 2 日（Day 333／実薬投与 Day 333）に後遺症ありで回復した。

2015 年 2 月 3 日（Day 334／実薬投与 Day 334）、被験者は麻酔下で智歯の抜歯を受けるため入院した。治験担当医師は、事象は高度の歯周炎であると報告した。被験者は 2015 年 2 月 4 日（Day 335／実薬投与 Day 335）に退院し、2015 年 2 月 12 日（Day 343／実薬投与 Day 343）に抜糸を受けた。歯周炎のため、レボフロキサシン 500 mg 毎日（経口、2015 年 2 月 3 日～5 日）、ミダゾラム 4 mg 毎日（静脈内、2015 年 2 月 3 日）、ブプレノルフィン 0.1 mg 毎日（静脈内、2015 年 2 月 3 日）、キ

シレステシン A® 20/0.0125 mg/mL 毎日（歯肉下、2015 年 2 月 3 日）、ラクテック®500 L 毎日（静脈内、2015 年 2 月 3 日）が処方された。

歯周炎は 2015 年 2 月 4 日（Day 335／実薬投与 Day 335）に回復した。患者は試験を継続中で、治験薬投与について措置は講じられていない。

試験中、他の有害事象はみられなかった。

治験担当医師は、歯周炎は治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1041013

施設番号	104	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1041013	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	冠動脈狭窄	2014 年 9 月 2 日– 2014 年 9 月 18 日

73 歳日本人男性被験者は、2014 年 7 月 3 日から 2015 年 10 月 17 日までの合計 472 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧（2006 年より）、糖尿病（2006 年より）、高脂血症（2006 年より）、閉塞性動脈硬化症（2013 年より）、右外腸骨動脈への動脈ステント挿入（2013 年 5 月 13 日）、便秘（2013 年より）で、スクリーニング時の BMI は 26.7 であった。さらに、患者は 53 年間の喫煙歴及び、週に 1～14 杯の飲酒を報告した。

併用薬は、糖尿病のためのグリメピリド 1 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～2014 年 11 月 7 日、2015 年 4 月 25 日～継続中）、グリメピリド 0.5 mg 毎日（経口、2014 年 11 月 8 日～2015 年 4 月 24 日）、ピオグリタゾン 15 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～継続中）、ミグリトール 50 mg 1 日 2 回（経口、2010 年 11 月 5 日～継続中）、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回（経口、2013 年 4 月 5 日～2014 年 11 月 7 日、2015 年 1 月 9 日～継続中）、メトホルミン 250 mg 1 日 2 回（経口、2006 年 7 月 1 日～継続中）、閉塞性動脈硬化症のためのアスピリン 100 mg 毎日（経口、2013 年 5 月 13 日～継続中）及びクロピドグレル 75 mg 毎日（経口、2013 年 5 月 13 日～2015 年 2 月 24 日）、高脂血症のためのロスバスタチン 5 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～継続中）、高血圧のためのヒドロクロロチアジド 12.5 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～継続中）、カンデサルタン 8 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～継続中）、ニフェジピン 20 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～2014 年 11 月 6 日）、ドキサゾシン 0.5 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～継続中）、胃炎予防のためのランソプラゾール 15 mg 毎日（経口、2006 年 7 月～継続中）、便秘のためのセンノシド 24 mg 毎日（経口、2013 年 4 月 17 日～継続中）、乾癬のための白色ワセリン（1 日 2 回、局所、2014 年 6 月 19 日～継続中）、閉塞性動脈硬化症の定期的検査のためのイオパミドール 100 mL 毎日（静脈内）、塩化ナトリウム 100 mL 毎日（静脈内）、ラクテック®500 mL 毎日（静脈内、2014 年 7 月 10 日）であった。2014 年 7 月 10 日（Day 8／実薬投与 Day 8）、冠動脈狭窄の検査により、心電図（ECG）、脈波曲線、コンピュータ断層撮影で異常を認めた。

2014 年 9 月 2 日（Day 62／実薬投与 Day 62）、被験者は重篤な冠動脈狭窄を経験し、2014 年 9 月 8 日に入院した。2014 年 9 月 9 日（Day 69／実薬投与 Day 69）、多発性血管狭窄のため、経皮的冠インターベンションが実施された。また、レボフロキサシン 500 mg 毎日（経口、2014 年 9 月 9 日～10 日）、リドカイン 18 mg 毎日（局所）、ソルマルト 2500 mL 毎日（静脈内）、イオパミドール 15 mL 毎日（静脈内）、硝酸イソソルビド 2.5 mg 毎日（動脈内）、ヘパリン 5000 IU 毎日（静脈内）、ニトログリセリン 0.6 mg 毎日（舌下）、1%リドカイン 10 mL 毎日（局所）、ニトロプルシ

ドナトリウム 0.18 mg 毎日（動脈内）、生理食塩水 30 mL 毎日（動脈内）（全て 2014 年 9 月 9 日）が投与された。2014 年 9 月 10 日、被験者は退院した。2014 年 9 月 18 日（Day 78／実薬投与 Day 78）、心電図、胸部 X 線、血液検査は正常と考えられ、事象は回復したと判断された。

事象の回復後、冠動脈狭窄のためニトログリセリン 0.3 mg 毎日（舌下、2014 年 10 月 21 日）及びロラゼパム 0.5 mg 毎日（経口、2014 年 10 月 21 日）、そして高血圧のためニフェジピン 20 mg 毎日（経口、2015 年 1 月 9 日～継続中）が処方された。

治験薬投与について措置は講じられておらず、被験者は試験参加を継続中である。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	**発現日**	**終了日**	**関連性**	**治療薬**
白内障	2015 年 6 月 3 日	継続中	なし	ピレノキシン 0.005% 1 日 4 回、両眼
接触性皮膚炎	2015 年 6 月 25 日	2015 年 7 月 25 日	なし	ジフロラゾン酢酸エステル 0.05% 1 日 2 回、TO オロパタジン塩酸塩 5 mg 1 日 2 回、経口

治験担当医師は、冠動脈狭窄は治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1051005

施設番号	105	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1051005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	肺炎	2015 年 5 月 19 日– 2015 年 6 月 10 日
あり	うっ血性心不全	2015 年 5 月 19 日– 2015 年 6 月 10 日

59 歳日本人男性被験者は、2014 年 5 月 28 日から 2015 年 5 月 22 日までの合計 360 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧（2004 年より）、肩関節炎（2004 年より）、腰痛症（2004 年より）、虫垂炎（2004 年）、痔核（2010 年より）、高脂血症（2011 年より）高尿酸血症（2011 年より）、足関節炎（2013 年より）、狭心症（2013 年 11 月より）、尋常性疣贅（顔面、2014 年 2 月 12 日より）であった。

併用薬は、高血圧のためのニフェジピン 20 mg 1 日 2 回（経口、2004 年～継続中）、バルサルタン 80 mg 毎日（経口、2004 年～継続中）、カルベジロール 10 mg 毎日（経口、2004 年～2015 年 5 月 10 日）、肩関節炎、腰痛症、足関節炎のためのフルルビプロフェン 40 mg（必要時、局所、2004 年～継続中）、ジクロフェナクナトリウム 1%（必要時、局所、2014 年 10 月 4 日～継続中）、高尿酸血症のためのアロプリノール 100 mg 毎日（経口、2011 年～継続中）、高脂血症のためのアトルバスタチンカルシウム水和物 5 mg 毎日（経口、2011 年～継続中）、痔核のための posterisan forte 0.163/2.5%（必要時、局所、2010 年～継続中）、乾癬由来のそう痒症のためのレボセチリジン塩酸塩 5 mg（必要時、経口、2014 年 6 月 25 日～継続中）、インフルエンザ予防のためのインフルエンザ HA ワクチン 0.5 mL 毎日（皮下、2014 年 12 月 16 日）、乾癬の全身治療薬としてベタメタゾン／カルシポトリオール 643/52.2 ug/g 毎日（局所、2015 年 3 月 4 日～継続中）であった。

2015 年 5 月 19 日（Day 357／実薬投与 Day 357）、被験者は高度の肺炎を経験し、入院した。検査において、不整脈が認められ、被験者は高度のうっ血性心不全と診断された。2015 年 5 月 19 日、うっ血性心不全のための経胸壁心エコー、心電図（ECG）、心臓鏡検査、肺炎のための動脈血酸素飽和度測定、胸部 X 線、胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャン、うっ血性心不全及び両側性肺炎のための臨床検査が実施された。同日、肩関節炎のためのトリガーポイント注射が行われた。肺炎の治療のため、モンテルカストナトリウム 10 mg OD 錠（経口、2015 年 5 月 19 日～2015 年 6 月 10 日）、L-カルボシステイン 250 mg 1 日 3 回（経口、2015 年 5 月～2015 年 6 月）、カフコデ N 20/2.5/5/3/100/60 mg 1 日 3 回（経口、2015 年 5 月～2015 年 6 月）、リン酸コデイン 40 mg 毎日（経口、2015 年 5 月～2015 年 6 月）、酸素吸入（2015 年 5 月）、レボフロキサシン水和物 500 mg OD 錠（経口、2015 年 5 月）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 ug INH（必要時、2015 年 5 月～2015 年 6 月）、メロペネム水和物（用量/頻度不明、静脈内、2015 年 5 月）が処方された。うっ血性心不全の治療のため、グルコン酸カリウム 4/937 meq/mg 毎日（経口、2015 年 5 月 19 日～2015 年 6 月 10 日）、フロセミド 20 mg 毎日（経口、2015 年 5 月 19 日～2015 年 6 月 10 日）、ベラパミル塩酸塩 10 mg 1 日 2 回（経口、2015 年 5 月 19 日～2015 年 6 月 10 日）、カルベジロール 10 mg 毎日（経口、2015 年 5 月 19 日～2015 年 6 月 10 日）が処方された。2015 年 5 月、被験者はピルシカイニド塩酸塩 50 mg の 1 日 3 回を経口投与、ジソピラミドリン酸塩、ベラパミル、フロセミド、ヘパリンナトリウム、メチルプレドニゾロンナトリウムの静脈内投与を受けた（用量／頻度不明）。2015 年 5 月から 2015 年 6 月には、被験者は不眠症予防のためのゾピクロン 10 mg（必要時、経口）、肩関節炎のためのジブカイン塩酸塩／サリチル酸ナトリウム／臭化カルシウム（IM、用量／頻度不明）、肩関節炎による眼精疲労のためのシアノコバラミン 0.02%（必要時、両眼）が処方された。

肺炎及びうっ血心不全は両方とも 2015 年 6 月 10 日（Day 379）に回復し、被験者は同日退院した。2015 年 6 月 10 日にうっ血性心不全予防のためグルコン酸カリウム 4/937 meq/mg 毎日（経口）、フロセミド 20 mg 毎日（経口）、ベラパミル塩酸塩 40 mg 1 日 2 回（経口）、カルベジロール 10 mg 毎日（経口）が処方された。肺炎による咳嗽予防のためモンテルカストナトリウム 10 mg 毎日（経口）も処方された。さらに、2015 年 6 月 10 日に ECG 測定及び心臓鏡検査（うっ血性心不全）、胸部 X 線撮影及び胸部 CT スキャン（肺炎）、臨床検査（うっ血性心不全及び肺炎）、トリガーポイント注射（肩関節炎）が行われた。

治験薬は 2015 年 5 月 22 日（Day 360）に永久的に中止された。被験者は 2015 年 6 月 13 日に試験を中止し、観察追跡期に入り、2015 年 7 月 11 日（Day 410）に観察追跡期が終了した。

試験中、他の有害事象は認められなかった。

治験担当医師は、肺炎及びうっ血性心不全の重篤な有害事象は治験薬との関連性が疑われると判断した。

CC-10004-PSOR-011-1111001

施設番号	111	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1111001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	椎間板突出	2014 年 5 月 28 日－2014 年 7 月 14 日

68 歳日本人男性被験者は、2013 年 9 月 26 日から 2014 年 5 月 27 日までの合計 244 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、皮膚乳頭腫（2012 年 8 月 23 日～継続中）及び胃炎（2013 年 5 月 13 日～継続中）であった。

併用薬は、乾癬のためのオロパタジン 5 mg 1 日 2 回（経口、2014 年 5 月 29 日～継続中）、白色ワセリン（必要時、局所、2014 年 6 月 10 日～継続中）、ジフルプレドナート 0.05%（必要時、局所、2014 年 6 月 10 日～継続中）であった。

2014 年 5 月 28 日（Day 245）、被験者は右鼡径部のしびれ感及び麻痺のため入院し、高度の腰椎椎間板ヘルニア（椎間板突出）が確認された。同日実施された核磁気画像（MRI）検査では異常が認められた。治療のため、2014 年 5 月 29 日（Day 246）に顕微鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術（椎間板手術）が実施された。また、乳酸リンゲル液 500 mL 毎日（静脈内、2014 年 5 月 28 日）、糖電解質維持輸液 500 mL 毎日（静脈内、2014 年 5 月 28 日～29 日）、リドカイン 1%（頻度不明、静脈内）、ノルアドレナリン 1 mg（頻度不明、静脈内）、アドレナリン 1 mg（頻度不明、静脈内）、フルルビプロフェン 40 mg（必要時、局所）（全て 2014 年 5 月 29 日）、ヘパリン 10 mL（7 回、静脈内、2014 年 5 月 31 日～6 月 3 日）、セファゾリン 1 g（6 回、静脈内、2014 年 5 月 31 日～6 月 4 日）、ロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 5 月 29 日～6 月 1 日及び 2014 年 6 月 3 日～11 日）、ロキソプロフェン 60 mg（必要時、経口、2014 年 6 月 2 日）、ピコスルファートナトリウム 0.75%毎日（経口、2014 年 5 月 30 日）、レバミピド 100 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 5 月 29 日～6 月 1 日）、レバミピド 100 mg（必要時、経口、2014 年 6 月 2 日）、レバミピド 100 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 6 月 3 日～11 日）も処方された。

治験薬は 2014 年 5 月 27 日（Day 244／実薬投与 Day 244）に永久的に中止され、被験者は事象のため、2014 年 5 月 28 日（Day 245／実薬投与 Day 245）に試験を中止した。被験者は 2014 年 7 月に退院し、リハビリテーション療法を継続した（リハビリテーション療法の詳細は不明である）。重篤な有害事象は、2014 年 7 月 14 日（Day 292）に回復した。

2014 年 7 月 15 日（Day 293）、椎間板突出は依然として確認され、重症度は軽度で重篤ではなく、Week-40 のデータロック（2015 年 6 月 17 日）時に継続中であった。

治験担当医師は、重篤な有害事象および有害事象の椎間板突出はいずれも治験薬と関連しないと判断した。

2014 年 5 月 29 日（Day 246）、被験者は術後有害事象として中等度の対麻痺（一過性と報告）を経験した。治療のためリハビリテーションが行われた（日付不明）。治療及び事象の対麻痺は Week-40 のデータロック（2015 年 6 月 17 日）時に継続中であり、治験担当医師は、治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1141003

施設番号	114	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1141003	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胆石症	2013 年 11 月 18 日－2013 年 11 月 22 日

35 歳日本人男性被験者は、2013 年 10 月 19 日から 2015 年 2 月 7 日まで合計 477 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、胆石症（2008 年より）及び高脂血症（2009 年より）であった。

併用薬は、乾癬のための白色ワセリン 1 日 2 回（局所、2013 年 11 月 18 日～2014 年 7 月 25 日）、プレドニゾロン 0.5%（必要時、局所、2013 年 10 月 26 日～11 月 15 日）、ベタメタゾン 0.05% 1 日 2 回（局所、2013 年 7 月 19 日～10 月 4 日）であった。

2013 年 10 月 24 日（Day 6／実薬投与 Day 6）、被験者は、中等度で重篤でない胆嚢結石の増悪（胆石症）を経験した。胆石症のため 2013 年 10 月 26 日（Day 8／実薬投与 Day 8）に地域の検査施設で血液検査が実施され、白血球数 11600/μL、C-反応性タンパク 0.96 mg/dL と判明した（基準値範囲は不明）。ウルソデオキシコール酸 100 mg 1 日 3 回（経口）、セフジトレンピボキシル 100 mg 1 日 3 回（経口）、フロプロピオン 80 mg 1 日 3 回（経口）、スコポラミン 10 mg（必要時、経口）が処方された（全て 2013 年 10 月 24 日～11 月 18 日）が処方された。事象は 2013 年 11 月 17 日に回復した。

2013 年 11 月 18 日（Day 31／実薬投与 Day 31）、被験者は重篤な有害事象（SAE）の胆石症（高度と報告された）を経験し、同日入院した。治療のため、2013 年 11 月 19 日（Day 32/実薬投与 Day 32）に腹腔鏡下胆嚢切除が実施された。また、セファゾリン 1 g 1 日 2 回（注射、2013 年 11 月 19 日）、ベリチーム 312.5/75/62.5/37.5 mg 1 日 3 回（経口、2013 年 11 月 20 日～22 日）、ビオスリー 10.0/10.0/2.0 mg 1 日 3 回（経口、2013 年 11 月 20 日～22 日）が処方された。患者は 2013 年 11 月 22 日（Day 35／実薬投与 Day 35）に退院し、事象も同日回復した。

治験薬投与について措置は講じられていない。被験者は試験を継続中で、2015 年 3 月 7 日（Day 505）に試験参加を完了した。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
蕁麻疹	2014 年 4 月 19 日	2014 年 7 月 25 日	なし	オロパタジン 5 mg 1 日 2 回、経口 フェキソフェナジン 60 mg（必要時）、経口

治験担当医師は、胆石症は治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1281005

施設番号	128	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1281005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	眼圧上昇（右眼）	2014 年 6 月 4 日－2014 年 6 月 9 日
なし	眼圧上昇（左眼）	2014 年 11 月 30 日－2014 年 12 月 12 日

76 歳日本人女性被験者は、2014 年 1 月 31 日より 2015 年 5 月 15 日までの合計 470 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、閉経状態（1988 年より）、糖尿病（2007 年より）、アレルギー性鼻炎（2007 年より）、高コレステロール血症（2011 年より）、胃炎（2011 年より）、緑内障（右眼、左眼、2012 年より）、眼乾燥（2012 年より）、線維柱帯切除（右眼、2013 年 6 月 18 日）、高血圧（2013 年 12 月 19 日より）であった。

併用薬は、胃炎のためのファモチジン 20 mg 毎日（経口、2011 年 4 月 11 日～継続中）、緑内障のためのビマトプロスト 0.03%毎日（両眼）、ブリンゾラミド 1.0% 1 日 2 回（両眼）、チモロール 0.68% 1 日 2 回（両眼）、ブリモニジン 0.1% 1 日 2 回（両眼）（2012 年 7 月 27 日～継続中）、眼乾燥のためのヒアルロン酸ナトリウム 0.1%（必要時、両眼、2012 年 7 月 27 日～2013 年 3 月 31 日）、糖尿病のためのグリメピリド 1 mg 1 日 2 回（経口、2007 年～継続中）、ボグリボース 0.3 mg 1 日 2 回（経口、2007 年～継続中）、メトホルミン 250 mg 1 日 3 回（経口、2013 年 4 月 1 日～継続中）、高コレステロール血症のためのロスバスタチン 2.5 mg 毎日（経口、2011 年 10 月 19 日～2014 年 11 月 13 日）、乾癬のための白色ワセリン 1 日 2 回（局所、2014 年 1 月 17 日～6 月 30 日）、アレルギー性鼻炎のためのエピナスチン 20 mg 毎日（2014 年 1 月 6 日～3 月 28 日）であった。

2014 年 6 月 4 日 （Day 125／実薬投与 Day 125）、被験者は、重篤で中等度の右眼の眼圧上昇（20 mm/Hg、基準値範囲 10-21 mmHg）を経験し、右眼の線維柱帯切除のため入院し、同日手術が行われた。また、レボフロキサシン 1.5% 1 日 4 回（右眼、2014 年 6 月 1 日～7 月 8 日）及びデキサメタゾン 0.1% 1 日 4 回（右眼、2014 年 6 月 5 日～7 月 8 日）も処方された。2014 年 6 月 9 日（Day 130／実薬投与 Day 130）、右眼の眼圧は 13 mm/Hg と記録され（基準値範囲 10～21 mmHg）、患者は退院し、事象は回復したと判断された。

治験薬投与について措置は講じられておらず、被験者は試験参加を継続中である。

2014 年 11 月 30 日（Day 304／実薬投与 Day 304）、被験者は、重篤で中等度の左眼の眼圧上昇（22 mm/Hg、基準値範囲 10～21 mmHg）を経験し、左眼の線維柱帯切除のため入院し、2014 年 12 月 1 日（Day 305／実薬投与 Day 305）に手術が行われた。また、線維柱帯切除による不眠の予防のためにエチゾラム 0.75 毎日（経口、2014 年 12 月 1 日）、感染予防のためセフメノキシム 0.5% 1 日 4 回（左眼、2014 年 11 月 28 日～30 日）、レボフロキサシン 1.5% 1 日 4 回（左眼、2014 年 11 月 28 日～30 日、2014 年 12 月 2 日～2015 年 3 月 6 日）、レボフロキサシン 1.5% 1 日 2 回（左眼、2015 年 3 月 7 日～継続中）、感染予防のためセフジニル 100 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 12 月 1 日～4 日）、線維柱帯切除後の抗炎症のためデキサメタゾン 0.1% 1 日 4 回（左眼、2014 年 12 月 2 日～16 日）、線維柱帯切除の術後鎮痛のためアセトアミノフェン 400 mg 毎日（経口、2014 年 12 月 1 日）、眼圧低下のためマンニトール 300 mL 毎日（静脈内、2014 年 12 月 1 日～2 日）が処方された。

2014 年 12 月 12 日（Day 316／実薬投与 Day 316）に左眼の眼圧は 7 mm/Hg と報告され（基準値範囲 10～21 mmHg）、事象は回復し、被験者は退院した。治験薬投与について措置は講じられておらず、被験者は試験参加を継続中である。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
高血圧	2014 年 2 月 6 日	2014 年 8 月 31 日	なし	アムロジピン 5 mg 毎日、経口 アムロジピン 5 mg 1 日 2 回、経口
副鼻腔炎	2015 年 1 月 21 日	2015 年 2 月 11 日	あり	セフカペン 100 mg 1 日 3 回、経口 カルボシステイン 250 mg 1 日 3 回、経口 リゾチーム 90 mg 1 日 3 回、経口 Shin’isehaito 1 包 1 日 3 回、経口
アレルギー性結膜炎	2015 年 3 月 7 日	2015 年 5 月 29 日	なし	オロパタジン 0.1% 1 日 3 回、両眼

治験担当医師は、眼圧上昇の両事象は治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1311008

施設番号	131	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1311008	
治療群	プラセボ／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	糖尿病	2015 年 6 月 30 日－2015 年 7 月 28 日

53 歳日本人男性被験者は、2014 年 6 月 25 日から 2014 年 10 月 14 日までの合計 112 日間、プラセボを投与され、2014 年 10 月 15 日（Day 113）から 2015 年 10 月 11 日までの合計 362 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、糖尿病（2014 年 5 月 28 日より）であった。

併用薬は、乾癬のためのプレドニゾロン 0.5% 毎日（局所、2014 年 6 月 25 日～継続中）、糖尿病のためのボグリボース 0.3 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 6 月 25 日～2015 年 6 月 29 日）、メトホルミン 250 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 6 月 25 日～2015 年 6 月 29 日）、そう痒症のためのフェキソフェナジン 60 mg 1 日 2 回（経口、2014 年 9 月 17 日～継続中）、乾癬のための白色ワセリン（必要時、局所、2014 年 11 月 12 日～継続中）であった。

2015 年 6 月 26 日（Day 367／実薬投与 Day 255）、被験者は肩痛のため整形外科を訪れた。血液検査の結果、重症度が高度の糖尿病増悪が認められ、2015 年 6 月 30 日（Day 371／実薬投与 Day 259）に入院した。被験者の血中ブドウ糖値（正常範囲：70～109 mg/dL）は 2014 年 5 月 28 日（Day －28）のスクリーニングの来院時では 198 mg/dL、2014 年 6 月 25 日（Day 113*／実薬投与 Day 1*原文どおり）のベースライン評価来院では 278 mg/dL であり、同日にボグリボース及びメトホルミンの投与が開始された。2015 年 4 月 22 日（Day 302／実薬投与 Day 190）、被験者の血中ブドウ糖値は 346 mg/dL、2015 年 6 月 24 日（Day 365／実薬投与 Day 253）には 357 mg/dL であった。2015 年 6 月 29 日（Day 370／実薬投与 Day 258）、ボグリボース及びメトホルミンの投与が中止され、2015 年 6 月 30 日に被験者はインスリンリスプロ 3-5 IU 1 日 3 回（皮下投与）、インスリングラルギン 7 IU 毎日（皮下投与）を開始した。入院中、糖尿病増悪、脂質異常、肝機能異常の測定のため血液検査が複数回行われたが、結果は提供されなかった。2015 年 7 月 29 日（Day 400／実薬投与 Day 289）の採血で、血中ブドウ糖値は 130 mg/dL で、肝機能及び脂質は正常であった。

2015 年 7 月 1 日（Day 372／実薬投与 Day 260）、治験担当医師は被験者から過去数ヵ月間ストレス状態にあり、飲酒していた旨の報告を受けた。さらに、被験者は、食生活が乱れており糖尿病の治療を遵守していなかったことも報告した。

2015 年 7 月 28 日（Day 399／実薬投与 Day 288）、食事療法、治療薬（インスリンリスプロ及びインスリングラルギン）の自己注射、血糖値測定の指導を受けて退院した。治験担当医師は被験者が退院したため、事象は回復したと判断した。

治験薬投与について措置は講じられず、被験者は試験を継続し、完了した。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
腰痛症	2015 年 2 月 4 日	継続中	なし	インドメタシン 70 mg 必要時、局所
肩関節周囲炎（右）	2015 年 6 月 17 日	継続中	なし	ロキソプロフェンナトリウム 60 mg 1 日 2 回、経口 精製ヒアルロン酸ナトリウム 25 mg 毎日、IR
脂質異常	2015 年 6 月 24 日	2015 年 7 月 29 日	なし	なし
肝機能異常	2015 年 6 月 24 日	2015 年 7 月 29 日	なし	なし

被験者は 2015 年 10 月 14 日（Day 477／実薬投与 Day 365）に治験薬による治療を終え、4 週間の観察追跡期に入った。2015 年 11 月 11 日（Day 505）、被験者は試験を完了した。

治験担当医師は、糖尿病の増悪は治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1391002

施設番号	139	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1391002	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胆管結石	2015 年 4 月 26 日－2015 年 4 月 28 日
なし	胆石症	2015 年 4 月 26 日－2015 年 4 月 28 日
なし	胆石症	2015 年 6 月 9 日－2015 年 6 月 13 日

48 歳日本人男性被験者は、2014 年 4 月 7 日から 2015 年 7 月 27 日までの合計 477 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は関節周囲炎（2014 年 1 月 28 日より）であった。

併用薬は、関節周囲炎のためのロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（経口）及びクロルフェネシン 250 mg 1 日 3 回（経口）（いずれも 2014 年 1 月 28 日～継続中）、胃粘膜保護のためのレバミピド 100 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 1 月 28 日～継続中）、乾癬のためのマキサカルシトール 25 ug/gram（必要時、局所、2012 年 8 月 9 日～2014 年 3 月 15 日）、プレドニゾロン 0.3%（必要時、局所、2012 年 8 月 9 日～2014 年 3 月 16 日）、白色ワセリン毎日（局所、2014 年 3 月 14 日～継続中）、オロパタジン 5 mg 1 日 2 回（経口、2015 年 4 月 27 日～28 日）であった。

2015 年 4 月 25 日（Day 384／実薬投与 Day 384）、被験者は胸部及び背部痛を伴う、重篤ではない総胆管結石（胆管結石）及び胆嚢結石症（胆石症）（いずれも中等度）を経験した。同日実施された血液検査で、ビリルビン上昇 6.5 mg/dL が認められた（基準値範囲不明）。2014 年 3 月 14 日のスクリーニング時から 2015 年 4 月 6 日の Week-52 までビリルビンは基準値範囲内であった。被験者は 2015 年 4 月 26 日 （Day 385／実薬投与 Day 385）に病院に紹介され、核磁気共鳴画像（MRI）及びコンピュータ断層撮影（CT スキャン）で異常が確認された。被験者は高度で重篤な総胆管結石症及び胆嚢結石症と診断され、入院した。2015 年 4 月 27 日（Day 386／実薬投与 Day 386）、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影、内視鏡的総胆管括約筋切開及びバルーン拡張術が実施され、結石の一部は断片化された。

2015 年 4 月 28 日（Day 387／実薬投与 Day 387）、MRI が実施され、異常が認められたが（報告未入手）、臨床的に問題はないと判断された。同日実施された血液検査の結果は正常であったが（報告未入手）、患者は退院した。両方の重篤な有害事象は 2015 年 4 月 28 日に回復した（重篤ではな

くなった）と判断された。治験薬投与について措置は講じられていない。被験者は 2015 年 5 月 8 日（Day 397／実薬投与 Day 397）に胆嚢切除のため再度入院する予定であったが、仕事の都合で手術を延期した。

胆管結石及び胆石症は中等度の有害事象として継続しており、胆管結石は 2015 年 4 月 29 日（Day 388／実薬投与 Day 388）から 2015 年 6 月 29 日（Day 449／実薬投与 Day 449）まで、胆石症は 2015 年 4 月 29 日から 2015 年 6 月 8 日（Day 428／実薬投与 Day 428）まで継続した。治療は行われておらず、治験薬投与について措置は講じられていない。

2015 年 6 月 9 日（Day 429／実薬投与 Day 429）、患者は大学病院に入院し、2015 年 6 月 10 日（Day 430／実薬投与 Day 430）に腹腔鏡下胆嚢切除術が施行され、胆嚢は切除された。2015 年 6 月 13 日（Day 433／実薬投与 Day 433）、MRI 及び臨床検査が実施され、患者は臨床的に異常ないと確認され、退院した。同日、重篤な胆石症は回復した（重篤ではない）と判断された。軽度の胆石症を 2015 年 6 月 14 日（Day 434／実薬投与 Day 434）から 2015 年 6 月 29 日（Day 449／実薬投与 Day 449）まで経験した。治療は行われておらず、治験薬投与について措置は講じられていない。患者は 2015 年 8 月 21 日に試験参加を完了した。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
白血球数増加	2015 年 4 月 6 日	継続中	あり	なし

治験担当医師は、胆管結石及び胆石症は治験薬と関連しないと判断した。

CC-10004-PSOR-011-1452005

施設番号	145	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1452005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	脳出血	2014 年 8 月 18 日－2015 年 1 月 26 日

66 歳日本人男性被験者は、2014 年 5 月 29 日から 2014 年 8 月 18 日の合計 82 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、椎間板突出（1998 年～2000 年）、末梢性浮腫（2010 年より）、アルコール性肝疾患（2010 年より）、高血圧（2012 年より）、白癬感染（2013 年 8 月 26 日より）であった。被験者には 47 年間の喫煙歴があり、スクリーニング時（2015 年 5 月 22 日）に週 1-14 杯の飲酒を報告した。

併用薬は、乾癬のためのプレドニゾロン 0.5% 1 日 2 回（局所、2014 年 5 月 1 日～2014 年 8 月 17 日）、白色ワセリン毎日 1 回（局所、2014 年 5 月 1 日～2014 年 8 月 17 日）、白色ワセリン 1 日 2 回（局所、2014 年 8 月 28 日～継続中）、モメタゾン 0.1%毎日又は 1 日 2 回（局所、2014 年 8 月 28 日～継続中）、マキサカルシトール 0.0025%毎日（局所、2014 年 8 月 28 日～継続中）、そして白癬のためテルビナフィン 1%毎日（局所、2013 年 10 月 28 日～2014 年 6 月 25 日）、ケトコナゾール 2%毎日（局所、2014 年 6 月 26 日～8 月 17 日）、ルリコナゾール 1%毎日（局所）であった。

2014 年 8 月 18 日（Day 82／実薬投与 Day 82）、被験者は高度と報告された高血圧性脳内出血（脳出血）を経験し、入院した。被験者は暑い日に庭仕事で立っている時に体の左側が動かなくなったが、転倒あるいは頭部外傷はなかった。炎天下で働いていたことにより脱水状態になっていた可能

性がある。被験者には、手術、放射線療法、輸血、出血、抗凝固療法／NSAID、頭部外傷の既往はなかった。治験担当医師は、被験者の高血圧のコントロールは良好ではなく、事象発現前に併用薬の高血圧治療薬を服用していなかったと報告した。スクリーニング期間（2014 年 5 月 22 日）及びベースライン期間（2014 年 5 月 29 日）の血圧はそれぞれ、176/97 mmHg 及び 178/89 mmHg であった。

病院到着時、患者の意識レベルは日本昏睡尺度（JCS）で I-0 であり（基準値範囲不明）、左側口角の挙上不能、左側の上下肢の挙上不能、左上肢の感覚消失がみられた。被験者は 197/85 mmHg の血圧上昇のため入院し、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで脳室内に破裂した右視床出血を認めた。さらに、心電図（ECG）にて散発性の心室性期外収縮（VPC）が確認され、QT/QTc 386/440 であった。2014 年 5 月 29 日（Day 1／実薬投与 Day 1）のベースライン心電図では心室性期外収縮及び T 波平低化を認め、QT/QTc 401/410 であった。

高血圧のため、ペリンドプリル 2 mg 毎日（経鼻胃、2014 年 8 月 19 日～21 日）、ペリンドプリル 4 mg 毎日（経鼻胃、2014 年 8 月 22 日～継続中）、トリクロルメチアジド 2 mg 毎日（経鼻胃、2014 年 8 月 19 日～21 日）、トリクロルメチアジド 4 mg 毎日（経鼻胃、2014 年 8 月 22 日～継続中）が処方され、頭蓋内圧上昇のためニカルジピン 24 mg（必要時、静脈内、2014 年 8 月 18 日～21 日、2014 年 8 月 24 日～26 日）及びグリセリン 200 mL 1 日 2 回（静脈内、2014 年 8 月 18 日 31 日）が処方された。また、栄養補給としてソルデム 3a 500 mL 1 日 2 回（静脈内、2014 年 8 月 19 日）、ソルデム 3a 500 mL 毎日（静脈内、2014 年 8 月 18 日、2014 年 8 月 20 日～9 月 2 日）、Neurobion （ビタミン B 合剤）1 バイアル毎日（静脈内、2014 年 8 月 18 日～19 日）、ラコール 200 mL 1 日 3 回（経鼻胃）、胃腸管症状予防としてランソプラゾール 15 mg 毎日（経鼻胃、2014 年 8 月 18 日～継続中）及びビフィズス菌 2 g 1 日 3 回（経鼻胃、2014 年 8 月 29 日～継続中）、脂質異常症予防としてアトルバスタチン 10 mg 毎日（経鼻胃、2014 年 8 月 18 日～継続中）が処方された。また、2014 年 8 月 18 日及び 2015 年 8 月 27 日に胸部 X 線が実施され、2014 年 8 月 27 日から 2014 年 12 月 25 日の間に様々な血液検査が実施された。

2014 年 8 月 19 日から 2014 年 8 月 22 日の間に触覚の改善及び感覚麻痺の傾向が見られた。2014 年 8 月 22 日（Day 86）に実施された CT スキャンにおいては右視床の血腫の大きさに顕著な変化はみられなかった。2014 年 8 月 26 日（Day 90）の CT スキャンで 2014 年 8 月 22 日と比較して、濃度低下及びわずかな縮小がみられ、脳室内出血は同様であった。周囲の浮腫を示唆する低濃度領域には有意な変化はなく、両側大脳白質に散在した低濃度領域にも有意な変化はなかった。脳実質に新規の異常濃度領域は検出されなかった。

治験薬は 2014 年 8 月 18 日（Day 82／実薬投与 Day 82）に永久的に中止され、被験者はリハビリテーション病院に転院になった 2014 年 9 月 3 日（Day 98）に試験を中止した。2014 年 8 月 25 日の早期終了来院時の血圧は 174/84 mmHg、2014 年 9 月 2 日は 167/97 で、中止日の血圧値は得られていない。

脳出血は 2015 年 1 月 26 日（Day 243）に後遺症ありで回復し、被験者は同日退院した（回復日の血圧値、血液検査結果、CT スキャン結果は得られていない）。左片麻痺は持続しており、追加事象の注意力障害及び記憶障害と同様、独立の事象と考えられた（以下の表参照）。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
血中コレステロール減少	2014 年 6 月 24 日	継続中	あり	なし
期外収縮	2014 年 8 月 18 日	2014 年 8 月 25 日	なし	なし
緊張性頭痛	2014 年 8 月 22 日	継続中	なし	アセトアミノフェン 400 mg 必要時、経鼻胃 ロキソプロフェン 100 mg 必要時、局所
不眠症	2014 年 8 月 22 日	継続中	なし	ラメルテオン 4 mg 毎日、経鼻胃
発熱	2014 年 8 月 27 日	2014 年 9 月 2 日	なし	ピペラシリン/タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回、静脈内
発疹	2014 年 8 月 28 日	継続中	なし	アズレン 0.033% 1 日 2 回/1 日 3 回、局所
片麻痺	2015 年 1 月 26 日	継続中	なし	なし
注意力障害	2015 年 1 月 26 日	継続中	なし	なし
記憶障害	2015 年 1 月 26 日	継続中	なし	なし

治験担当医師は、脳出血は治験薬との関連性が疑われると判断した。

CC-10004-PSOR-011-1481001

施設番号	148	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1481001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	結腸癌	2014 年 12 月 19 日－継続中
あり	転移性結腸癌	2014 年 12 月 19 日－継続中
なし	気胸	2015 年 1 月 15 日－2015 年 2 月 11 日

66 歳日本人男性被験者は、2014 年 3 月 19 日から 2014 年 12 月 22 日までの合計 279 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（2004 年より）及び肺嚢胞（COPD の結果、発現した）（2011 年より）であった。被験者は喫煙歴（42 年間）及び飲酒（週 1-14 杯）も報告した。

併用薬は、乾癬のための白色ワセリン（必要時、局所、2014 年 2 月 10 日～2015 年 3 月 4 日）、プレドニゾロン 0.5% 1 日 2 回（局所、2014 年 11 月 26 日～2015 年 1 月 14 日）、ヘパリン類似物質 0.3% 1 日 2 回（局所、2015 年 1 月 9 日～14 日）であった。

2014 年 9 月 3 日（Day 169／実薬投与 Day 169）、被験者は約 2 週間前に開始した食欲喪失が続いていると報告した。体重はベースライン（2014 年 3 月 19 日）の 61.0 kg から visit-10/week-24 （2014 年 9 月 3 日）57.1 kg に変化し、経過観察及びフォローアップが開始された。

2014 年 10 月 1 日（Day 197／実薬投与 Day 197）、患者は治験担当医師に食欲喪失が持続していると報告し、黒色便及び便秘（発現日 2015 年 8 月 20 日）も訴え、酸化マグネシウム 660 mg 1 日 3 回（経口）（2014 年 10 月 1 日～11 月 10 日）及び 330 mg（必要時、経口、2014 年 11 月 11 日～12 月 25 日）が処方された。2014 年 10 月 1 日の血液検査でヘモグロビン低下 7.3 g/dL（基準値範囲 11.5～15.0 g/dL）が認められ、被験者は消化器内科に紹介された。診察により、2014 年 9 月 1 日に発現し

た中等度の胃潰瘍と診断され、ラベプラゾール 10 mg 毎日（経口）、アルギン酸ナトリウム 20 mL 1 日 3 回（経口）、鉄 100 mg 1 日 2 回（経口）が処方された。

2014 年 10 月 6 日（Day 202／実薬投与 Day 202）の血液検査で、CEA は 1.6 ng/mL、CA 19/9 は 4.4 U/mL であった（基準値範囲不明）。2014 年 10 月 7 日（Day 203／実薬投与 Day 203）、胃潰瘍のため、上部消化管内視鏡検査が実施され（異常あり）、胃潰瘍が確認された。

2014 年 10 月 16 日（Day 212／実薬投与 Day 212）、被験者は、糞便は黄色であったと報告した。2014 年 10 月 22 日（Day 218／実薬投与 Day 218）、被験者は治験担当医師に食欲喪失及び便秘が回復したと報告した。予防的フォローアップとして、糞便潜血検査が指示された。2014 年 11 月 12 日（Day 239／実薬投与 Day 239）、潜血検査（3 検体）は全て陽性であった。2014 年 12 月 19 日（Day 276／実薬投与 Day 276）に実施された大腸内視鏡検査で、上行結腸癌及び S 状結腸癌が認められた。病理学検査により、上行結腸（1-3）と S 状結腸（4-6）の病理学は、1、3、4、5 は腺癌（tub2）、2、6 は癌（-）であった。

上行結腸の腺癌及びリンパ節転移のある S 状結腸癌は、2014 年 12 月 19 日（Day 276／実薬投与 Day 276）に診断され、2 件の重篤な有害事象として報告された。

治験薬は 2014 年 12 月 22 日（Day 279／実薬投与 Day 279）に永久的に中止され、治験担当医師は 2014 年 12 月 24 日（Day 281／実薬投与 Day 281）にこれらの事象のため、被験者を試験中止させた。

2014 年 12 月 24 日（Day 281）、病理学結果から、上行結腸及び S 状結腸の悪性疾患（腺癌）が確認された。2014 年 12 月 24 日のフォローアップ血液検査で、CEA は 2.1 ng/mL、CA19/9 は 4.9 U/mL（基準値範囲不明）であった。腹部超音波で転移は陰性であったが、2015 年 1 月 9 日（Day 297）の CT において、腸管膜に散在性のリンパ節を認め、大きさは 10 mm 以下であった。転移性疾患は除外できなかった。

2015 年 1 月 14 日（Day 302）、被験者は症状又は全身状態に変化はないと報告した。2015 年 1 月 15 日（Day 303）、結腸癌の予定手術前に被験者は高度の右側緊張性気胸のため入院し、胸腹部の単純 X 線で確認された。2015 年 2 月 2 日（Day 321）に気胸のため右肺嚢胞切除術が行われた。病理組織学的検査から、腫瘍性病変は陰性であった。気胸手術のため、予定されていた上行結腸癌及び S 状結腸癌の手術は 2015 年 3 月 9 日に延期された。2015 年 2 月 11 日（Day 330）、気胸手術後の臨床経過は次第に安定し、被験者は退院した。右緊張性気胸の転帰は、2015 年 2 月 11 日に回復とされた。

2015 年 3 月 4 日（Day 351）、被験者は上行結腸癌及び S 状結腸癌の切除のため入院し、2015 年 3 月 9 日（Day 356）、被験者は結腸悪性疾患の腹腔鏡下切除術を受けた。上行結腸、S 状結腸、リンパ節、腹水の病理学的検査が実施された。2015 年 3 月 18 日（Day 365）に病理学的検査で S 状結腸の領域リンパ節の転移性癌であることが確認された。上行結腸の領域リンパ節には転移性疾患はみられなかった。

また追加の処置として、2015 年 3 月 4 日（Day 351）に心エコー検査、結腸癌切除のための入院日の 2015 年 3 月 5 日（Day 352）にバリウム二重造影注腸（異常あり）、2014 年 3 月 9 日（Day 356）に腹腔鏡下結腸癌切除に関連した胸部 X 線（異常あり）及び血液製剤輸血（赤十字アルブミン 25%、静脈内）が実施された。さらに、2015 年 3 月 10 日から 4 月 13 日の間（Days 357～391）には術後連続血液検査及び胸部 X 線が実施された。2015 年 4 月 14 日（Day 392）、被験者は術後経過が安定しており、病院より退院した。2015 年 5 月 22 日（Day 430）に実施された腹部造影 CT スキャンでは、再発性結腸癌又は転移は認められなかった。

2015 年 6 月 11 日（Day 450）、被験者は、テガフール／ウラシル、ホリナートカルシウム、アズレン、メトクロプラミドによる化学療法を開始した（用量／頻度／経路不明）。2015 年 8 月 25 日（Day 525）現在、治験担当医師は結腸癌及び転移性結腸癌は回復中と考えられると報告した。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
帯状疱疹	2014 年 8 月 20 日	2014 年 11 月 26 日	あり	メコバラミン 500 ug/g 1 日 3 回、経口 プレガバリン 25 mg 1 日 3 回、経口
過形成性胆嚢症	2014 年 12 月 24 日	継続中	なし	なし
胆管嚢胞	2014 年 12 月 24 日	継続中	なし	なし
胆石症	2014 年 12 月 24 日	継続中	なし	なし
腎嚢胞	2014 年 12 月 24 日	継続中	なし	なし

治験担当医師は、気胸は治験薬と関連しないと判断した。

治験担当医師は転移性結腸癌（リンパ節転移を伴う S 状結腸癌；腺癌）及び結腸癌（上行結腸癌；腺癌）は治験薬との関連性が疑われると判断した。

CC-10004-PSOR-011-1521006

施設番号	152	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1521006	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	細菌性関節炎	2014 年 8 月 1 日－2014 年 9 月 11 日

46 歳日本人男性被験者は、2014 年 7 月 25 日から 2014 年 8 月 1 日までの合計 8 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は高血圧（2003 年より）、右下肢の蜂巣炎（2014 年 6 月 9 日より）、高尿酸血症（2014 年 6 月 24 日より）、貧血（2014 年 6 月 24 日より）であった。

併用薬は、貧血のためのクエン酸第一鉄 50 mg 1 日 2 回（経口、2014 年 7 月 4 日～18 日）、胃炎予防のためのテプレノン 50 mg 1 日 2 回（経口、2014 年 7 月 4 日～18 日）、高血圧のためのアゼルニジピン 16 mg 毎日（経口）及びビソプロロール 2.5 mg 毎日（経口）（いずれも 2014 年 7 月 26 日～28 日）であった。

2014 年 7 月 25 日、再発性で最近の既往歴（2014 年 6 月 9 日より）でも報告された右下肢の蜂巣炎のため、セファレキシン 500 mg 1 日 3 回（経口）を開始した。投与は 2014 年 7 月 31 日まで継続された。

2014 年 6 月 24 日のスクリーニング検査及び 2014 年 7 月 25 日（Day 1／実薬投与 Day 1）のベースライン検査で尿酸増加を認め、それぞれ 12.8 mg/dL と 10.8 mg/dL であった（基準値範囲 2.5～7.0 mg/dL）。スクリーニング期間の白血球数は 9100/μL に上昇していたが（基準値範囲 3300～9000/μL）、ベースライン期間には 8000/μL と正常であった。ベースライン期間（2014 年 7 月 25 日）の CRP は 0.500 mg/dL 以上であった（基準値範囲不明）。

2014 年 8 月 1 日（Day 8／実薬投与 Day 8）、被験者は右膝の疼痛及び腫脹を訴えたため、病院を受診し、重篤で高度の化膿性関節炎（細菌性関節炎）と診断された。同日実施された右膝関節の吸引検査により、細菌陰性で、尿酸一ナトリウム結晶が認められた。同日実施された臨床検査で、白血球数（WBC）11700 μL（基準値範囲 4000～9700）、C-反応性タンパク（CRP）27.61 mg/dL（基準値範囲 0.3～不明）、尿酸 9.7 mg/dL（基準値範囲 2.5～7.0 mg/dL）の上昇が報告された。

最初にレボフロキサシン 750 mg 毎日（経口、2014 年 8 月 1 日～3 日）及びアセトアミノフェン 400 mg 1 日 3 回（経口、2014 年 8 月 1 日～3 日）が処方された。

被験者は 2014 年 8 月 4 日（Day 11）に入院した。滑液培養で増殖はなく、静脈内セファゾリン 2 g 1 日 3 回（2014 年 8 月 4 日～15 日）が処方された。

2014 年 8 月 6 日（Day 13）、被験者は右肘関節痛を訴え、ロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（経口）及びエソメプラゾール 20 mg 毎日（経口）が処方された（両剤とも 2014 年 8 月 6 日～継続中）。その後、右肘関節痛は乾癬の随伴症状であり、有害事象ではないと判断された。

被験者は 2014 年 8 月 16 日（Day 23）に退院し、2014 年 9 月 11 日（Day 49）に事象は回復し、右膝の腫脹は沈静化し、報告によると CRP はほぼ正常値となった（0.63 mg/dL、基準値範囲 0.3 mg/dL～不明）。

事象のため、治験薬は 2014 年 8 月 1 日（Day 8／実薬投与 Day 8）に永久的に中止され、被験者は 2014 年 8 月 4 日（Day 11）に試験を中止した。

被験者は以下の有害事象を試験中に発現した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
口内炎	2014 年 8 月 11 日	2014 年 8 月 15 日	なし	トリアムシノロン 0.1% 必要時、口腔内 Gualenic acid 4% 必要時、口腔内 リドカイン 4% 必要時、口腔内

治験担当医師は、細菌性関節炎は治験薬との関連性が疑われると判断した。

CC-10004-PSOR-011-1531004

施設番号	153	
被験者番号	CC-10004-PSOR-011-1531004	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回／アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腎梗塞	2015 年 6 月 30 日－2015 年 7 月 15 日

62 歳日本人男性被験者は、2014 年 3 月 10 日から 2015 年 6 月 26 日までの合計 474 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧（2014 年 2 月 24 日より）、交通事故（2004 年）による膝下部切断（右）であった。

併用薬は、乾癬のための白色ワセリン（必要時、局所、2014 年 2 月 24 日～継続中）、タカルシトール軟膏 20 ug/g 毎日（局所、2014 年 12 月 12 日～2015 年 6 月 15 日）、ベタメタゾン／カルシポトリオール 52.2/0.643 ug/mg 毎日（局所、2014 年 12 月 12 日～2015 年 6 月 15 日）、乾癬によるそう痒症のためのベポタスチン 10 mg OD 錠（必要時、経口、2014 年 9 月 19 日～継続中）であった。

2015 年 6 月 26 日（Day 474／実薬投与 Day 474）の試験来院の際、心電図（ECG）にて心房細動が確認された。2015 年 7 月 27 日*（Day 475*原文どおり）、被験者は内科、続いて循環器科へ紹介された。心房細動の治療のためピルシカイニドカプセル 100 mg 毎日（経口、2015 年 6 月 27 日～2015

年 6 月 30 日）が処方された。2015 年 7 月 1 日（Day 479）、心房細動のため心電図 2 回、心エコー検査、心臓カテーテルが実施された。

2015 年 6 月 30 日（Day 478）、被験者は右側腹痛を経験し、重篤な有害事象として高度の腎梗塞と診断されて入院した。同日、中等度の脾臓梗塞も診断されたが、非重篤であった。2015 年 7 月 1 日、腎梗塞のために造影 CT スキャン（左心房に血栓が認められた）、胸部／腹部超音波検査、臨床検査、X 線撮影が実施された。腎梗塞の治療としてヘパリンナトリウム 5000 単位 5 mL（必要時、空腸内、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 11 日）、フェンタニル 0.5 mg（必要時、空腸内、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 6 日）、ジアゼパム 10 mg 毎日（空腸内、2015 年 7 月 10 日）、ニトログリセリン 5 mg（必要時、空腸内、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 15 日）、ロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（経口、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 3 日）、スリンダク 100 mg 1 日 2 回（経口、2015 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 7 日）、ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%（必要時、用量不明、経口、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 15 日）、インドメタシン 70 mg（必要時、局所、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 15 日）、パラセタモール 200 mg（必要時、経口、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 15 日）、ニフェジピン CR 錠 40 mg 毎日（経口、2015 年 7 月 8 日～継続中）、カンデサルタン 8 mg 毎日（経口、2015 年 7 月 2 日～継続中）、ビソプロロール 2.5 mg 毎日（経口、2015 年 7 月 2 日～継続中）、アムロジピン OD 錠 5 mg 毎日（経口、2015 年 7 月 2 日～2015 年 7 月 7 日）、モルヒネ塩酸塩 10 mg 毎日（空腸内、2015 年 7 月 1 日）、酸素吸入（用量不明、必要時、2015 年 7 月）が処方された。

胃潰瘍の予防のため、レバミピド 100 mg 1 日 3 回（経口、2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 7 日）、エソメプラゾール 20 mg 毎日（経口、2015 年 7 月 2 日～継続中）が処方された。2015 年 7 月 10 日（Day 488）、経食道心エコーを実施したが血栓は認められなかった。

2015 年 7 月 15 日（Day 493）、腎梗塞は中等度に下がり、被験者は退院した。

被験者は試験参加中に下記の有害事象も経験した。

有害事象	発現日	終了日	関連性	治療薬
高血圧増悪	2014 年 3 月 20 日	2015 年 7 月 27 日	なし	アムロジピン 5 mg 毎日、経口 カンデサルタン 4 mg 毎日、経口 カンデサルタン 8 mg 毎日、経口 ビソプロロール 1.25 mg 毎日、経口 ビソプロロール 2.5 mg 毎日、経口
高トリグリセリド血症	2014 年 7 月 25 日	継続中	なし	なし
左室肥大	2014 年 3 月 20 日	継続中	なし	心エコー
体重減少	2014 年 12 月 12 日	2015 年 3 月 6 日	なし	なし
Pressure onycholysis	2014 年 12 月 20 日	2015 年 2 月 6 日	なし	抜爪
腰痛症	2015 年 3 月 20 日	継続中	なし	なし
左膝関節痛	2015 年 3 月 20 日	継続中	なし	ロキソニンテープ 100 mg 必要時、局所

被験者は 2015 年 6 月 26 日（Day 474）に治療を終え、4 週間の観察追跡期に入り、2015 年 7 月 27 日（Day 505）に完了した。

治験担当医師は、重篤な有害事象の腎梗塞は治験薬と関連しないと判断した。

34.7. CC-10004-PSA-002 試験

34.7.1. 死亡

PSA-002-9051004

施設番号	905	
被験者番号	PSA-002-9051004	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	死亡	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	多臓器不全	2011 年 12 月 10 日～2011 年 12 月 10 日
なし	ビタミン B12 欠乏性貧血	2011 年 8 月 19 日～2011 年 12 月 10 日

52 歳白人女性被験者は、Day 73 に致命的な多臓器不全、B12 貧血を発現した。被験者は 2011 年 9 月 29 日から 2011 年 12 月 10 日まで、合計 73 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は肥満（1999 年より、スクリーニング期間の 2011 年 8 月 9 日に身長 160 cm に対し体重 143 kg で BMI 55.9 kg/m^2）、慢性の胃炎及び十二指腸炎、塩化カルシウムに対するアレルギー反応（詳細不明）、乾癬、閉経後（2008 年 12 月より）である。ベースライン期間の 2011 年 9 月 29 日の血圧及び脈拍はそれぞれ、130／80 mmHg と 100 bpm で、スクリーニング期間の 2011 年 8 月 9 日とベースライン期間の 2011 年 9 月 29 日の心電図検査で洞性頻脈と確認された（平均心拍数は 104 と 101 bpm）。併用薬は、メトトレキサート、nimesulide、葉酸である。

2011 年 8 月 19 日（Day -41／治験薬初回投与の前）、被験者は B12 欠乏による貧血と診断され、硫酸鉄が処方された。プレスクリーニング期間である 2011 年 8 月 9 日にヘモグロビン 83.0 kg/m^3（基準値 115～155）、ヘマトクリット 0.270（基準値 0.35～0.47）、赤血球 2.32×10^{12}/L（基準値 3.8～5.4）の低値が認められた。同日の生化学検査異常は、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇 878 U/L（基準値 110～250）と C-反応性タンパク（CRP）上昇 14.40 g/m^3（基準値 0～4.99）であり、それ以外に顕著な臨床検査値異常は報告されていない。B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス抗体陰性であった。スクリーニング期間の 2011 年 9 月 6 日とベースライン期間の 2011 年 9 月 29 日に血液学検査は基準値範囲内であった。2011 年 9 月 30 日（Day 2／実薬投与 Day 2）、被験者は軽度の脱力及び悪心を訴えたが、治療は行われていない。2011 年 10 月 26 日（Day 28）の試験来院で、バイタルサインは基準値範囲内（血圧 120／80 mmHg、脈拍 74 bpm）で、臨床検査値異常は LDH 増加（742 U/L）及び CRP 増加（65.94 g/m^3）であった。最終試験来院日（2011 年 11 月 16 日）に血液学結果はほぼ基準値範囲内で（赤血球は 3.64×10^{12}/L と低値）、生化学検査は実施されなかった。

2011 年 12 月 10 日（Day 73／実薬投与 Day 73）、被験者は他院で死亡した。治験担当医師は、死因は B12 欠乏性貧血だろうと推定した。剖検は実施されたが、家族の希望で結果は公表されていない。しかしながら、死亡診断書に高度の B12 欠乏性貧血から多臓器不全に至ったことが記載されており、直接の死因は多臓器不全と示唆された。致命的な転帰に至る事象の経過や、被験者の最終来院日である 2012 年 11 月 16 日の後の検査値は得られていない。これ以上の情報は期待できない。治験薬の最終投与日は 2011 年 12 月 10 日である。

治験担当医師は、B12 貧血は本剤との関連性はないと判断し、メトトレキサートが葉酸欠乏を誘発することから併用薬のメトトレキサートが原因と判断した。治験担当医師は、多臓器不全は本剤との関連性はないと判断し、他の病因は報告されていない。

34.7.2. 重篤な有害事象

PSA-002-0031001

施設番号	003	
被験者番号	PSA-002-0031001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	変形性関節症	2011 年 7 月 19 日－2011 年 10 月 29 日

66 歳白人女性被験者は、Day 324 に左膝の変形性関節症を発現した。2010 年 8 月 30 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与した。

既往歴は、左膝（2003 年より）、両手の第一指の手根中手関節（2002 年 9 月より）、頚部（2006 年より）の変形性関節症、左膝関節滲出液（2003 年 7 月～2006 年 10 月）及び、その治療として左膝関節吸引（2003 年 9 月及び 2006 年 10 月）、骨減少症（2002 年より）、慢性頚部痛、腰椎椎間板変性症、頚部椎間板ヘルニア（2006 年）、頚部椎間板置換（2006 年 1 月）、乾癬性関節炎（2002 年より）、乾癬（2008 年より）、メニエール病（左耳）、冠動脈疾患、レイノー症候群、高脂血症、高血圧、洞性徐脈、胃食道逆流性疾患、脱毛症、不眠症、疲労、貧血、後頭神経痛、不安、HLA-B27 陽性（2008 年 10 月より）、子宮摘出（2000 年）、季節性アレルギー、多くの薬物に対するアレルギー（コデイン、モルヒネ、propoxyphene、hydrocodone、ペチジン、ジアゼパム）である。試験登録前に、乾癬性関節炎／変形性関節症による左膝関節滲出液のため、2003 年から酢酸メチルプレドニゾロンの関節内注射を数回実施しており、最終投与は 2010 年 6 月に実施された。試験中、2011 年 6 月 24 日（Day 299）に左膝関節滲出液を発現し、2011 年 6 月 27 日に酢酸メチルプレドニゾロンの関節内注射が行われ、同日、左膝関節滲出液は回復した。当該事象に併発した症状は、下肢の浮腫（2011 年 7 月 12 日より）であり、そのためフロセミドが処方された。併用薬（継続中又は最近中止したもの）は、セレコキシブ、メトトレキサート、葉酸、ガバペンチン、アレンドロン酸（2010 年 6 月 7 日～2011 年 7 月 15 日）、ニフェジピン、metoprolol succinate、フロセミド、塩化カリウム、エソメプラゾール、ロラタジン／プソイドエフェドリンであった。

2011 年 7 月 19 日（Day 324／実薬投与 Day 324）に被験者は転倒し、左膝の変形性関節症の悪化及び、左膝痛を伴う両膝関節滲出液を発現した。2 日後（2011 年 7 月 21 日）に膝関節滲出液のため酢酸メチルプレドニゾロンの関節内投与が行われたが、左膝痛は継続し、車椅子使用を要した。被験者は整形外科医を受診し、人工膝関節置換術を勧められた。2011 年 10 月 26 日（Day 423）、左膝の X 線で、外側区画の骨と骨の接触（bone-on-bone in lateral compartment）、外反膝、膝蓋大腿関節関節症と診断された。2011 年 10 月 26 日に入院し、左膝の人工膝関節全置換術を施行した。併発症はなく、3 日後の 2011 年 10 月 29 日に退院し、左膝の変形性関節症の悪化及び両膝関節滲出液は回復したと判断された。術後疼痛のため、2011 年 12 月までトラマドールを継続投与した。治験薬は、左膝の変形性関節症の悪化のため 2011 年 10 月 24 日に中断され、2011 年 10 月 29 日に再開された。

治験担当医師は左膝の変形性関節症の悪化は本剤との関連性はないと判断した。また、左膝の人工膝関節置換の必要性は、変形性関節症によるものと判断した。

PSA-002-0041004

施設番号	004
被験者番号	PSA-002-0041004
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回
報告理由	重篤な有害事象

治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	冠動脈疾患	2011 年 4 月 15 日－2011 年 4 月 26 日

56 歳白人女性被験者は、Day 303 に冠動脈疾患の悪化を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2010 年 12 月 9 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、肥満（2010 年 4 月より、スクリーニング期間である 2010 年 6 月 4 日の BMI は 31.2 kg/m^2）、狭心症（2007 年より）、経皮的冠動脈形成及び複数のステント装着（2005 年と 2010 年に合計 4 本）が行われた冠動脈疾患（2007 年 5 月より）、頚動脈狭窄（2008 年 11 月より）、高脂血症（2007 年 5 月より）、弁膜性心疾患、軽度の僧帽弁逆流、長期間の喫煙者（30 年間、1 日 1 箱）、喘息（2000 年より）、慢性気管支炎（罹患時期不明）、閉塞性睡眠時無呼吸（罹患時期不明）、ラ音様いびき（罹患時期不明）、日中の疲労及び眠気、胃食道逆流性疾患、胃潰瘍、憩室症、内痔核、バレット食道、食道炎、胃炎、裂孔ヘルニア、大うつ病、不眠症、性同一性障害及び両乳房切除及び子宮摘出、注意欠陥障害、外傷後ストレス障害、ニコチン嗜癖、乾癬（2001 年より）、乾癬性関節炎（2001 年より）、腰椎椎間関節等の変形性関節症、骨減少症、椎間板変性疾患（頚椎、胸椎、腰椎）、脊柱管狭窄症、両膝軟骨軟化症、頚椎症、左舟状月状骨間靭帯損傷、左足ニューロパチー、頭痛、夜間頻尿、季節性アレルギー、眼乾燥、複数の薬物アレルギー（パロキセチン、セルトラリン、モルヒネ）、甲状腺左葉良性嚢胞性変化であった。併用薬は、hydrocodone / paracetamol、オキシコドン、チザニジン、クロピドグレル、ロスバスタチン、エゼチミブ、citalopram、bupropion hydrochloride、サルブタモール、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾン／サルメテロール、testosterone cipionate、temazepam、ラベプラゾール、ニトログリセリンであった。

被験者は、2011 年 4 月 15 日（Day 303／実薬投与 Day 128）に疲労の増加のため診療所を受診した。それ以外に、胸やけ及び胃酸逆流の増加、顕著な労作性息切れ、胸部不快感（週に 1～2 回発現する、前胸部から時に顎まで広がる灼熱感又は疼痛）もみられた。被験者は、これらの症状はストレスが原因と考えていた。被験者は、冠動脈疾患の悪化のため入院した。2011 年 4 月 21 日の血管造影実施時、リドカイン（尿径部麻酔のため）及び、フェンタニルとミダゾラム（意識下鎮静法のため）を使用した。血管造影にて、左室機能は正常、駆出率は 65%で、以前から挿入されている近位左前下行枝（LAD）ステントは広く開存しており、ステントを挿入された LAD から分岐した対角枝は入口部に 50%狭窄があり、以前挿入された遠位回旋枝ステントは広く開存しており、近位及び中間部右冠状動脈には 30%～40%の壁不整がみられたが、近位右後壁枝には 70%～75%の狭窄が認められた。2011 年 4 月 26 日に右後壁枝の経皮的冠動脈形成を施行し、VeriFLEX の金属ステントを挿入した。入院中、経皮的冠動脈形成時の意識下鎮静法のためフェンタニル及びミダゾラム、呼吸管理のため酸素、冠動脈疾患の悪化のためヘパリン、クロピドグレル、ファモチジン、静脈内塩化ナトリウム、ヘパリン／塩化ナトリウムが投与された。本剤について措置は講じられていない。2011 年 4 月 26 日に冠動脈疾患の悪化は回復し、翌日に被験者は退院した。

治験担当医師は、冠動脈疾患の悪化は本剤との関連性はないと判断した。その他の病因は報告されていない。

PSA-002-0061003

施設番号	006	
被験者番号	PSA-002-0061003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	痙攣	2011 年 12 月 8 日－2011 年 12 月 8 日

37 歳白人男性被験者は、Day 311 に発作を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 5 月 23 日から 2012 年 2 月 5 日まで、合計 259 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は 1 回の強直性間代性痙攣発作（1990 年）であり、発症時に神経科医により、補助的な検査（詳細不明）及びコンピュータ断層撮影（結果は正常）が行われ、治療薬は処方されなかった。その他の既往歴は、慢性背部痛、骨減少症、乾癬、複数の薬物アレルギー（シプロキサシン及びメトトレキサート）であり、娯楽薬の使用歴はなかった。スクリーニング期間中の 2011 年 1 月 18 日の心電図は、正常洞調律で、不完全右脚ブロックと診断されたが、治験担当医師により臨床的に有意ではないと判断された。併発症は下痢（2011 年 5 月 30 日より）であり、併用薬は、hydrocodone、ナプロキセン、インドメタシン、オメプラゾールであった。

2011 年 12 月 8 日（Day 311／実薬投与 Day 200）の朝、仕事中に 2 分間の強直性間代性痙攣発作を発現し、左側の咬舌をきたしたため、救急治療室に搬送された。救急治療室に到着時、軽度の発作後状態から改善傾向であった。風邪又はインフルエンザの症状はなく、明らかな毒性化学物質の曝露もなく、一酸化炭素曝露の可能性もなかった。診察で異常所見はなく、血圧は 156／84 mmHg、室内空気でパルスオキシメトリは 98%であった。神経学的評価は異常なく、頭部コンピュータ断層撮影スキャンで、急性頭蓋内出血、脳圧排効果、正中線偏位は認められなかった。全血球数を含む臨床検査は、軽度の血中ブドウ糖増加（112 mg/dL、基準値 70-99）を除き、基準値範囲内であった。心電図の実施の有無については報告されていない。被験者は入院していないが、当該事象は重大な医学的事象と判断された。治験薬について措置は講じられていない。さらに発作活性は確認されず、発作は同日に回復したと考えられた。発作発現以降、中背部及び下背部痛があり、報告によると hydrocodone / paracetamol が処方された。発作及び背部痛の精密検査及び治療のため、かかりつけ医のフォローアップを受けるよう指示された。2011 年 12 月 15 日より、発作予防のためレバチラセタムを処方され、2012 年 1 月 31 日にトピラマートに変更された。

治験担当医師は発作について、本剤との関連なく、既往歴の発作に関連すると判断した。

PSA-002-0191001

施設番号	019	
被験者番号	PSA-002-0191001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	急性心筋梗塞	2010 年 10 月 9 日－2010 年 10 月 12 日

46 歳白人男性被験者は、Day 39 に小規模な急性非 ST 部分上昇型心筋梗塞と診断された。被験者は 2010 年 9 月 1 日から 2010 年 10 月 9 日まで、合計 39 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴には、高コレステロール血症（2008 年 4 月より）及び長期間の喫煙歴（20 年以上）があり、冠動脈疾患の家族歴があった（母は心臓バイパス手術を受けており、父は心臓発作を経験していた）。その他の既往歴は、乾癬性関節炎（2006 年より）、乾癬、変形性関節症、うつ病、肩の腱炎、慢性背部痛、結核菌皮膚テスト陽性（2008 年 4 月～2009 年 5 月）及びその治療としてイソニアジド投与（2008 年 10 月 31 日～2009 年 5 月）、帯状疱疹、喘息、便秘、胃食道逆流性疾患、椎間板変性疾患、胸やけであった。2010 年 8 月 31 日（ベースライン）の心電図は、正常洞調律で、R 波増高不良がみられたが、正常と考えられた。2010 年 8 月 9 日（スクリーニング期間）と 2010 年 8 月 31 日（ベースライン）の血圧はそれぞれ、106／72 mmHg 及び 125／81 mmHg で、試験期間中（2010 年 9 月 29 日、第 3 回試験来院日）の血圧は 119／75 mmHg であった。併発症は、高コレステロール血症の増悪（2010 年 8 月 31 日より）で、併用薬（継続中又は最近中止したもの）は、メトトレキ

サート、hydrocodone / paracetamol、prednisone（2009 年 7 月～2010 年）、メロキシカム、シンバスタチン、アシクロビル、チオトロピウム、サルブタモール、オメプラゾール、docusate sodium、phenazopyridine（2010 年 9 月 28 日～2010 年 9 月 30 日）、葉酸であった。

治験薬の初回投与から約 30 日後に胸骨下胸痛を断続的に発現したが、症状は身体的な活動あるいは休息に関連していなかった。症状は徐々に悪化した。その後、息切れ及び発汗以外に、両腕や頚部まで広がる心臓全体の重感及び圧迫感症状と表現された、不安定狭心症症状のため、2010 年 10 月 9 日（Day 39／実薬投与 Day 39）に救急車で救急治療室に搬送された。その後、小規模な急性非 ST 部分上昇型心筋梗塞と診断された。慢性閉塞性肺疾患も発現した（2010 年 10 月 9 日）。心電図で、正常洞調律及び不完全右脚ブロックが確認された。救急治療室で、バイオマーカーは陰性であった。2010 年 10 月 9 日及び 10 日に実施された胸部 X 線において、活動性の肺疾患は認められていない。2010 年 10 月 10 日に B 型ナトリウム利尿ペプチドは 151（基準値≤100）、間隔をあけて 3 回のトロポニン値は 0.26、0.41、0.09 であった（基準値≤0.49 ng/mL）。心電図で、正常洞調律、不完全右脚ブロック、非特異的 ST 部分変化、V1-V2 誘導での R 波増高不良、V1-V3 の T 波異常、前壁虚血の可能性、第 1 誘導及び aVL 誘導での T 波異常が報告された。2010 年 10 月 11 日の心エコー検査で左室サイズは正常、駆出率（EF）は約 52%で、左室収縮機能は正常と示唆され、わずかな僧帽弁／三尖弁逆流が報告された。2010 年 10 月 12 日の心カテーテル検査で左室拡張終期圧上昇、前壁及び左室心尖の運動低下（EF は 40%）を認め、軽度の左室収縮機能障害が示唆され、右冠動脈、左冠動脈主幹部、回旋枝は正常であった。冠動脈疾患については、左前下行枝の近位部に造影染度不均一（haziness）を伴う約 60%～65%の狭窄が報告された。これらの所見から、選択的片側冠動脈血管造影を行うため、同日、被験者は他院に搬送され、経皮的冠動脈形成を行い、左前下行枝中間部に薬剤溶出ステントが留置された。心筋梗塞及び慢性閉塞性肺疾患は 2010 年 10 月 12 日（Day 42）に回復したと考えられ、被験者は退院した。2010 年 10 月 12 日に高血圧が発現したと報告され（事象期間中の血圧測定値は報告されていない）、早期終了来院日の 2010 年 10 月 18 日の血圧は 136／82 mmHg であった。翌日（2010 年 10 月 13 日）、経胸壁超音波心エコーで左室機能は正常と報告された。入院中、心筋梗塞のためヘパリン及びモルヒネが処方された。退院時、心臓病予防のためアスピリン、心筋梗塞のためアテノロール及びニトログリセリン、乾癬性関節炎のため prednisone 及びセレコキシブ、禁煙のためニコチンパッチ、抗凝固療法のためクロピドグレル硫酸塩、適応症不明でイプラトロピウム臭化物、高血圧のためリシノプリルが処方された。冠動脈疾患及び高血圧は継続中と考えられた。

被験者が同意を撤回したため、治験薬投与は変更されず、治験薬投与についての措置は該当せずと判断された。本剤最終投与日は 2010 年 10 月 9 日であった。

治験担当医師は小規模の急性非 ST 部分上昇型心筋梗塞について、本剤との関連性はないと判断し、事象はタバコ乱用（20 年以上の喫煙）、高コレステロール血症などの冠動脈疾患の基礎的なリスク因子に加え、明らかに冠動脈疾患の家族歴によるものであると判断した。

PSA-002-0191002

施設番号	019	
被験者番号	PSA-002-0191002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乳癌	2010 年 11 月 5 日－2011 年 2 月

58 歳白人女性被験者は、Day 58 に乳癌（右乳房浸潤性乳管癌）を発現した。被験者は 2010 年 9 月 9 日から 2010 年 11 月 8 日まで、合計 61 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、低エストロゲン症（2007 年より）、4 回の帝王切開、子宮類線維症による子宮摘出（2001 年）、高血圧、うつ病、高コレステロール血症、胃食道逆流性疾患、便秘、複数の薬物アレルギー（サルファ剤、プソイドエフェドリン、セレコキシブ）で、癌の家族歴があった（父は膵癌で死亡しており、母には乳癌、母方の祖母には子宮癌、兄又は弟には結腸癌があった）。併発症は、塩酸プロメタジンにより治療中の悪心（2010 年 9 月 16 日～2010 年 10 月 6 日）であり、併用薬は、エストラジオール（2007 年 10 月より）、メトトレキサート（2010 年 5 月より）、アテノロール、リシノプリル、ヒドロクロロチアジド、propoxyphene napsylate / acetaminophen、トラマドール、メロキシカム、docusate sodium、センナ、オメプラゾール、ロバスタチン、アミトリプチリン、葉酸、ロクジョウ（鹿茸）、グルコサミン／コンドロイチン、マルチビタミン剤であった。乾癬性関節炎の前治療は prednisone（2007 年 3 月～2008 年 10 月、2009 年 12 月～2010 年 5 月）であり、その他の適応での投薬歴については報告されていない。

マンモグラフィーによる定期的スクリーニング（実施日不明）で腫瘤を認め、その後、2010 年 11 月 5 日（Day 58／実薬投与 Day 58）に右乳房の乳癌と診断された。同日実施した右乳房の頭側及び尾側の生検で、高分化型浸潤性乳管癌と確認され、腺管上皮内癌（非浸潤性乳管癌）、微細石灰化、リンパ管及び神経周囲への浸潤は認められなかった。組織病理スコアは、Nottingham グレード 1、グレード E、ER 陽性（スコア 98）、PR 陽性（スコア 36）、Ki-67 37%、HER2／NEU 陰性、DCIS 陰性であった。エストラジオールは中止するよう指示された。この事象の発現に伴い、治験薬投与の変更はなされていないが、有効性の欠除により、治験薬は 2010 年 11 月 8 日に永久的に中止された。2010 年 12 月 6 日の両乳房の核磁気共鳴画像により、右乳房の悪性度はカテゴリー5 で、リンパ節症あるいは、同時性又は異時性の病変を示唆するその他の所見はなく、右乳房内に第 2 の腫瘤は確認されず、左乳房には良性リンパ節と一致する腫瘤が 2 つ認められた。被験者は入院し（2010 年 12 月 23 日～2010 年 12 月 24 日）、2010 年 12 月 23 日に右乳房切除術及びセンチネルリンパ節生検を実施した。乳房切除術の病理で、残存癌は認められず、右腋窩の第 1 センチネルリンパ節は転移陰性、腋窩第 2 リンパ節も転移陰性で、それ以外の右腋窩の成分は脂肪組織であった。その後、2010 年 12 月 24 日にアナストロゾール 1 mg 1 日 1 回の予防的経口投与を開始し、放射線療法又は化学療法は実施されなかった。2011 年 2 月（正確な日付不明）に事象は回復したと判断され、被験者は癌の無い状態と考えられ、アナストロゾールは継続された。

治験担当医師は、事象を本剤との関連性はないと判断した。その他の病因は報告されていない。

PSA-002-0191005

施設番号	019	
被験者番号	PSA-002-0191005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	洞不全症候群	2011 年 7 月 27 日－2011 年 8 月 19 日

56 歳白人女性被験者は、Day 220 に頻脈徐脈症候群を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 4 月 11 日から 2011 年 9 月 11 日まで、合計 154 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、心拍数減少（1990 年より）、高血圧（1995 年より）、僧帽弁逸脱（1995 年）、甲状腺機能低下症（1994 年より）、乾癬、貧血、喘息、脱毛症、胃食道逆流性疾患、ビタミン D 欠乏、両足のピリピリ感及びしびれ感、頭痛、片頭痛、頚椎椎間板疾患、筋攣縮（頚部、肩、胸部）、尿道テープ手術を行った尿失禁、不眠症、齲歯及び歯牙破折、季節性アレルギーであった。2010 年 12 月 20 日（ベースライン）の脈拍及び血圧はそれぞれ、52 bpm と 130/60 mmHg であり、心電図で洞

性徐脈（平均心拍数 42 bpm）及び R 波増高不良を認めた。試験来院日の脈拍は 48 bpm（2011 年 7 月 6 日）から 60 bpm（2011 年 4 月 11 日及び 2011 年 6 月 6 日）の範囲で、スクリーニング期間の 2010 年 12 月 6 日の BMI は 44.4 kg/m^2 であった。併発症はうつ病（2011 年 2 月より）及び尿失禁の悪化（2011 年 3 月より）であり、併用薬は、ゾルピデム酒石酸塩、メトトレキサート、葉酸、硫酸鉄、カルシウム、ビタミン D、シアノコバラミン、フェキソナジン塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、fosinopril sodium、レボチロキシンナトリウム、セルトラリン、オメプラゾール、スクラルファート、オキシブチニン塩酸塩、paracetamol / butalbital / caffeine、cyclobenzaprine hydrochloride であった。

2011 年 7 月 27 日（Day 220／実薬投与 Day 108）に頻脈徐脈症候群と診断された（症状及び／又は診断検査の報告なし）。2 日後、基礎疾患の高血圧の悪化を発現し（血圧測定値の報告なし）、ヒドロクロロチアジドは増量された。2010 年 7 月 31 日にメトトレキサートは中止された（中止理由は不明）。2011 年 8 月 10 日に心拍数減少及び徐脈頻脈症候群の病歴のため、ペースメーカーが挿入された。高血圧のため、ヒドロクロロチアジド／リシノプリル及びリシノプリルも処方された。2011 年 8 月 17 日に心拍数増加のため救急治療室に入院した（心拍数の報告なし）。入院中の 2011 年 8 月 19 日、ペースメーカーの規則性の確認及びペースメーカーによる滲出液の除去のため、それぞれ心電図及び心エコーを実施し、結果は正常範囲内であった。頻脈徐脈症候群は 2011 年 8 月 19 日に回復したと考えられ、被験者は退院した。治験薬について措置は講じられていない。担当心臓病医は、心房細動の予防のため metoprolol succinate を処方し、投与は継続中である。高血圧の悪化は回復した。有効性の欠除により、治験薬は 2011 年 9 月 11 日に中止された。早期終了来院日である 2011 年 9 月 12 日の血圧及び脈拍はそれぞれ、109／46 mmHg と 63 bpm であった。

治験担当医師は、頻脈徐脈症候群を本剤との関連性はないと判断し、基礎疾患の心拍数減少が原因と判断した。

PSA-002-0191008

施設番号	019	
被験者番号	PSA-002-0191008	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	深部静脈血栓症	2011 年 6 月 4 日－2011 年 6 月 7 日
なし	低血圧	2011 年 6 月 4 日－2011 年 6 月 4 日

49 歳白人男性被験者は、Day 13 に右下肢深部静脈血栓症及び低血圧を発現した。被験者は 2011 年 5 月 23 日から 2011 年 6 月 4 日まで、合計 13 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高トリグリセリド血症（2009 年 7 月より）、高血圧（2011 年 3 月より）、ビタミン D 欠乏、非持続性心室性頻脈、右脚ブロック、不整脈、甲状腺機能低下症、肥満（1980 年より、スクリーニング期間の 2011 年 5 月 4 日の体重及び BMI はそれぞれ、127.1 kg 及び 38.0 kg/m^2）、乾癬性関節炎（2009 年より）、乾癬であった。スクリーニング期間中である 2011 年 5 月 4 日、血圧は 140/89 mmHg で、心電図により、右脚ブロック、単源性の心房期外収縮、非特異的 T 波異常が認められた。併用薬は、オルメサルタンメドキソミル、サラゾスルファピリジン、メロキシカム、ビタミン D、psyllium hydrophilic mucilloid であった。乾癬性関節炎の治療のため、インドメタシン（2010 年 3 月 25 日～2010 年 12 月 15 日）、アザチオプリン（2009 年 8 月 29 日～2010 年 8 月 24 日）、エタネルセプト（2010 年 9 月 10 日～2011 年 2 月 25 日）が処方されていた。

2011 年 6 月 4 日（Day 13／実薬投与 Day 13）、被験者は芝刈り中に浮動性めまいを発現し、救急治療室に搬送された。救急治療室でさらに、右下肢の腫脹及び、右下肢と足関節の中程度の範囲の紅

斑、圧痛、温感が認められた。酸素投与を開始し、脱水のため静脈内補液（生理食塩水）を開始した。2011 年 6 月 4 日にレボフロキサシン 750 mg 静脈内投与も処方された（適応症は深部静脈血栓症と報告された）。被験者は急性浮動性めまい、急性歩行困難、洞性頻脈を伴う顕著な体位性低血圧を発現した。2011 年 6 月 4 日の救急治療室での血圧及び心拍数は 98／53 mmHg 及び 101 bpm（臥位）と 84／42 mmHg 及び 142（座位）であった。カリウムは 4.6 mEq/L であった（基準値不明）。肺塞栓の疑い又は敗血症状態のいずれかが原因と考えられる低血圧のため、入院した。2011 年 6 月 4 日の心電図で急性病変なく、頻脈、右脚ブロックを認め、ST 部分及び T 波は正常で、前回の心電図（日付不明）から変化なかった。臨床検査において、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）136 U/L（基準値 0～200）、CPK-MB 1.5 ng/mL（0.0～7.0）、D ダイマー 6.82 mg/L（基準値不明）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）25.1 秒（基準値 25.0～35.0）、プロトロンビン時間（PT）10.3 秒（基準値 9.0 -11.5）、INR 1.0（基準値 2.0～3.0）、トロポニン I 0.04 ng/mL（基準値 0.00～0.04）、白血球 8.9×10^3/μL（基準値 4.0～12.0）、赤血球 3.76×10^6/μL（基準値 3.50～5.55）、ヘモグロビン 12.8 g/dL（12.6～16.5）、血小板 215、C-反応性タンパク 12.1 mg/dL（基準値 0.0～1.0）、カリウム 4.1 mEq/L（3.5～4.9）であった。ポータブル胸部 X 線検査で急性疾患は認められなかった。下肢超音波で、右浅大腿静脈、右大腿深静脈、右膝窩静脈の急性深部静脈血栓症と診断された。2011 年 6 月 4 日の右下肢の複合ドップラースキャンにおいて、右足首から大腿中央部に広がる広汎性の深部静脈血栓症が認められ、右下肢深部静脈血栓症と確認された。その後、呼吸困難発現後に胸部及び肺動脈の造影コンピュータ断層血管撮影を実施し、結果は限定的であったが肺塞栓症の所見は得られていない。心拡大が示唆されたが、急性肺病変又は肝の脂肪変化は認められなかった。2011 年 6 月 4 日に実施された核医学肺換気血流スキャンの結果から、肺塞栓症の可能性は低かった。深部静脈血栓症のためエノキサパリン、ワルファリン及びフォンダパリヌクス、悪心のため静脈内オンダンセトロン、蜂巣炎のため経口レボフロキサシン及びクリンダマイシン、疼痛のため hydrocodone / paracetamol、乾癬性関節炎のためメロキシカムが処方された。低血圧は 2011 年 6 月 4 日に後遺症（下肢腫脹）ありで回復し、深部静脈血栓症は 2011 年 6 月 7 日にエノキサパリン及びワルファリン継続中に回復したと判断された。被験者の退院日は報告されていない。

重篤な低血圧及び深部静脈血栓症、そして重篤でない脱水、蜂巣炎、悪心、下肢腫脹（いずれも発現日は 2011 年 6 月 4 日）により、治験薬は 2011 年 6 月 4 日に永久的に中止された。脱水は発現日と同日の 2011 年 6 月 4 日に治療により回復した。蜂巣炎は、治療を行ったが 2011 年 6 月 4 日から継続中、悪心は発現日と同日の 2011 年 6 月 4 日に治療により回復した。

治験担当医師は、深部静脈血栓症及び低血圧を本剤との関連性はないと判断し、両事象とも、おそらく仕事に関連した脱水が原因と判断した。

PSA-002-0241001

施設番号	024	
被験者番号	PSA-002-0241001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	虫垂炎	2011 年 7 月 15 日－2011 年 7 月 23 日

34 歳白人女性被験者は Day 283 に急性虫垂炎を発現した。被験者は 2010 年 10 月 6 日から、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬、高血圧、末梢性浮腫、息切れ、睡眠時無呼吸、喘息、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、肥満（BMI は 45.5 kg/m^2）、ビタミン D 欠乏、うつ病、不安、下肢痙攣、睡眠障害、片頭痛、疲労、胸部脊椎症、両手の痛み、コデイン不耐性、近視、子宮摘出、両側卵管卵巣摘除

（2000 年）で、併用薬は、ラニチジン、オメプラゾール、ジクロフェナク、hydrocodone / paracetamol、フロセミド、塩化カリウム、fluoxetine、トラゾドン、そして、下肢静止不能症候群のためのホメオパシー製剤であった。

2011 年 7 月 15 日（Day 283／実薬投与 Day 283）に右下腹部痛を発現し、2011 年 7 月 23 日に重症化した。2011 年 7 月 23 日に救急治療室を受診し、腹部／骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより急性虫垂炎と診断された。白血球は $12.2\times10^3/\mu L$（基準値 $4\sim11\times10^3/\mu L$）、好中球絶対数（ANC）は $10.83\times10^3/\mu L$（基準値 $2\sim7.3\times10^3/\mu L$）であった。同日、全身麻酔下の腹腔鏡下虫垂切除のため入院した。急性虫垂炎のため、ブピバカイン、エピネフリン、オンダンセトロン、hydromorphone hydrochloride も処方された。治験薬について措置は講じられていない。虫垂炎は 2011 年 7 月 23 日に回復したと判断され、翌日（2011 年 7 月 24 日）、術後疼痛のため hydrocodone / paracetamol を 6 日間処方され、退院した。

治験担当医師は虫垂炎を本剤との関連性はないと判断した。その他の病因は報告されていない。

PSA-002-0251006

施設番号	025	
被験者番号	PSA-002-0251006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	悪心	2011 年 6 月 21 日－2011 年 6 月 30 日
あり	嘔吐	2011 年 6 月 21 日－2011 年 6 月 30 日

45 歳ヒスパニック系男性被験者は、Day 5 に悪心及び嘔吐を発現した。被験者は 2011 年 6 月 17 日から 2011 年 6 月 25 日まで、合計 9 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧、心臓発作（2004 年）、ステント装着、高コレステロール血症、冠動脈疾患、不安、糖尿病（分類の報告なし）、非心臓性胸痛、病的肥満（スクリーニング期間の 2011 年 5 月 23 日の体重及び BMI はそれぞれ 122.5 kg 及び 40.0 kg/m^2）、乾癬、近視、モルヒネアレルギーであった。試験期間中、治験薬投与前に空嘔吐を発現した（2011 年 6 月 11 日～2011 年 7 月 2 日）。併用薬は、ロスバスタチンカルシウム、アルプラゾラム、エスシタロプラムシュウ酸塩、クロピドグレル硫酸塩、paracetamol / hydrocodone、ベタメタゾン、メトホルミン塩酸塩、カルベジロール、アスピリンであった。

2011 年 6 月 21 日（Day 5／実薬投与 Day 5）に悪心及び嘔吐を発現し、2011 年 6 月 23 日に便秘が始まった。2011 年 6 月 22 日から 2011 年 6 月 25 日にかけて治験薬の投与忘れがあった（理由は不明）。2011 年 6 月 25 日に治験薬は永久的に中止された（被験者による中止、原因は有害事象ではない）。治験薬最終投与の 2 日後の 2011 年 6 月 27 日、被験者は悪心及び嘔吐により経口で何も摂取できなくなったため、救急治療室に入院し、オンダンセトロンを処方された。同日、非心臓性胸痛の悪化を発現したが、同日中に治療なしで回復した。2011 年 6 月 30 日、以前のステント装着の評価を行うため、血管造影を行い、結果は正常であった。2011 年 6 月 30 日、重篤な悪心及び嘔吐は回復したと判断され、被験者は退院した。2011 年 7 月 2 日に腹痛及び悪心を発現し、腹痛は翌日、治療薬なしで回復し、悪心はオンダンセトロンの静脈内投与により同日中に回復した。翌日、被験者は便秘及び鼓腸の検査のため他院を受診し、腹部コンピュータ断層撮影（CT）は異常なく、オンダンセトロンが処方され、同日、帰宅した。2011 年 7 月 7 日に不眠症、悪心、嘔吐以外に非心臓性胸痛の悪化、動悸、頻脈を発現し、被験者は観察のため 24 時間以内の入院をした。同日、ヘリコバクター抗体検査陽性であり、治療薬の処方はなく事象は継続中である。2011 年 7 月 7 日から 2011 年 7 月 8

日の間に処方された治療薬は以下の通りである：悪心／嘔吐のためのメトクロプラミド、塩化カリウム、静脈内オンダンセトロン、静脈内生理食塩水、非心臓性胸痛及び動悸のための硫酸モルヒネ、不眠症のためのゾルピデム酒石酸塩及び temazepam、不安／動悸のためのジアゼパム、息切れの予防のためのサルブタモール、便秘のための酸化マグネシウム、胃食道逆流性疾患予防のための制酸薬及び pantoprazole。2011 年 7 月 7 日に動悸及び頻脈は回復し、2011 年 7 月 8 日に悪心、嘔吐、便秘、非心臓性胸痛、不眠症は回復した。

治験担当医師は悪心及び嘔吐は本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-002-0381009

施設番号	038	
被験者番号	PSA-002-0381009	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	自殺企図	2011 年 10 月 8 日～2011 年 10 月 11 日

35 歳白人女性被験者は、Day 11 に処方薬の過量投与により自殺企図した。被験者は 2011 年 9 月 28 日から 2011 年 12 月 3 日まで、合計 67 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬（1994 年より）、乾癬性関節炎（2008 年より）、片頭痛、坐骨神経痛、腱炎、2 型糖尿病、肥満（2008 年より、スクリーニング期間の 2011 年 9 月 14 日の BMI は 36.5 kg/m^2）、背部痛、薬物アレルギー（レボフロキサシン、ketorolac、サルファ剤）で、併発症は 2011 年 10 月 6 日に発現した不安及び不眠症であり、それぞれ、アルプラゾラムとフルラゼパムによる治療を要していた。その他の併用薬（継続中又は最近中止したもの）は、paracetamol / butalbital/ caffeine（2011 年 8 月～2011 年 10 月 6 日）、carisoprodol、メトホルミンであった。

2011 年 10 月 8 日（Day 11／実薬投与 Day 11）、被験者と 10 代の息子は口論となり、息子が家から飛び出した。被験者は非常に動揺し、carisoprodol 350 mg 錠を 6～8 錠、アルプラゾラム 2 mg 錠を 6～8 錠、フルラゼパム 30 mg 錠を 3 錠服用したが、治験薬については処方量を超えて服用していない。救急車で救急治療室に搬送された時、被験者は緩慢であったが、意識があるように見えた。被験者は、救急治療室の医師に自殺を図ったことを述べ、その後、精神科病棟に入院となった。事象の治療薬の処方はなく、事象は 2011 年 10 月 11 日に回復したと判断された。同日、被験者は自分自身、あるいは他者に対して危険性がないと判断され、退院した。

事象発現に伴い、治験薬投与は変更されていない。しかしながら、事象発現に対する試験依頼者の指示で、治験薬は 2011 年 12 月 3 日に投与中止された。

治験担当医師は、自殺企図は本剤との関連性はないと判断し、状況因性の情動障害が原因であると考えた。

PSA-002-1171007

施設番号	117	
被験者番号	PSA-002-1171007	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心筋梗塞	2011 年 3 月 25 日～2011 年 3 月 29 日

68 歳白人女性被験者は Day 199 に心筋梗塞を発現した。被験者は 2010 年 9 月 8 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧（1990 年より）、変形性関節症、慢性両側性肩滑液包炎、乾癬性関節炎（1995 年より）、乾癬、複数の薬物不耐性による胃腸不快感（ペチジン、コデイン、オピオイド類）、子宮摘出・片側卵巣摘除（1977 年）を伴う多嚢胞性卵巣（1977 年）であった。被験者は、以前は喫煙者（1998 年～2004 年）であり、受動喫煙に曝露している。スクリーニング期間である 2010 年 8 月 24 日の血圧及び脈拍はそれぞれ 140／80 mmHg と 68 bpm であり、ベースライン期間である 2010 年 9 月 8 日は 120／80 mmHg と 80 bpm であった。併用薬は、イルベサルタン／ヒドロクロロチアジド、

セレコキシブ、アミトリプチリン、ラベプラゾール、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン E であった。

被験者は 2011 年 3 月 25 日（Day 199／実薬投与 Day 199）に姉（又は妹）の葬儀に参列中、発汗、霧視、息切れ、頭部ふらふら感の症状を発現し、これらの症状は持続、あるいは悪化した。頚部及び肩の疼痛もみられた。被験者は病院に搬送され、入院時に心電図で軽度びまん性の ST 部分上昇が確認され、トロポニンは 2.7 µg/L（基準値 0.0～0.1）、クレアチンキナーゼ（CK）は正常であった（結果未入手）。最初の印象は、小規模の非 ST 部分上昇型心筋梗塞（NSTEMI）を発現したか、基礎疾患としてストレス心筋症があったかのいずれかであった。翌朝の 2011 年 3 月 26 日の心電図において、洞調律で、前側壁及び下壁の小さい Q 波（small Q-waves）を認めた。再度心電図検査が実施され（日付不明）、前壁中隔誘導で非常に軽度でわずかな ST 部分上昇を認めた。同日、心臓病科による診察が行われた。被験者に苦痛はなく、血圧は 99／73 mmHg、安静時心拍数は 70 bpm で、聴診で、右肺底部で呼吸音低下が認められた。心筋梗塞と診断され、入院での冠動脈造影が行われた。2011 年 3 月 28 日、心臓カテーテルで軽度のびまん性冠動脈疾患が判明したが、心電図異常又はトロポニン増加を説明しうる程度の、血行動態に影響のある冠動脈疾患の所見はなかった。左室機能は変化なく、前壁及び心尖に軽度の左室壁運動異常を認めた（ストレス心筋症の回復は疑わしい）。治験薬について措置は講じられていない。事象発現中、心筋梗塞／心臓病予防又は心筋梗塞後症状予防のため、アスピリン、エノキサパリンナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、イブプロフェン、アトルバスタチン、ロラゼパム、oxazepam、塩化カリウムが処方された。セレコキシブ、ラベプラゾール、イルベサルタン／ヒドロクロロチアジドは中止された。高血圧／心筋梗塞後症状予防のためメトプロロール及びペリンドプリル、心臓カテーテルのためフェンタニル及びリドカイン、docusate sodium（軟下剤）、エソメプラゾールマグネシウム（胃食道症状予防）が処方された。45 日間の入院後、高血圧のためペリンドプリル及びビソプロロール、心臓病予防のためアスピリンを処方され、退院した。2011 年 3 月 29 日に心筋梗塞は回復した。

治験担当医師は、心筋梗塞は本剤との関連性はないと判断し、冠動脈疾患及びストレス心筋症が原因と判断した。

PSA-002-1221004

施設番号	122	
被験者番号	PSA-002-1221004	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	良性前立腺肥大症	2011 年 3 月 3 日～2011 年 3 月 3 日

63 歳白人男性被験者は、Day 121 に良性前立腺肥大症の悪化を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 2 月 23 日から 2011 年 6 月 29 日まで、合計 127 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、良性前立腺肥大症（2004 年より）、高血圧、高コレステロール血症、乾癬、パジェット病、変形性指関節症、下肢静脈瘤、時々の鼻炎、睡眠時無呼吸であり、併用薬（継続中又は最近中止したもの）は、alfuzosin（2009 年 10 月～2011 年 3 月 3 日）、セレコキシブ、アムロジピン、アトルバスタチン、アスピリンであった。

2011 年 3 月 3 日（Day 121／実薬投与 Day 9）、良性前立腺肥大症の悪化により、待機的経尿道的前立腺摘除のため入院した。手術は、プラセボ投与中の 2011 年 1 月より予定されていた。手術（麻酔法式不明）は順調で、併発症はみられなかった。事象は同日の 2011 年 3 月 3 日に回復したと判断さ

れた。治験薬は 2011 年 3 月 3 日に一時的に中断され、2011 年 3 月 4 日に再開された。その後、2011 年 4 月 12 日に尿路感染を発現し、シプロキサシンを処方され、2011 年 4 月 18 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、良性前立腺肥大症の悪化は本剤との関連性はないと判断し、併発症の良性前立腺肥大症が原因と判断した。

PSA-002-1231001

施設番号	123	
被験者番号	PSA-002-1231001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	うっ血性心不全	2011 年 1 月 17 日～2011 年 1 月 19 日

44 歳白人女性被験者は、治験薬の最終投与日の 6 日後の 2011 年 1 月 17 日にうっ血性心不全を発現した。被験者は 2011 年 1 月 4 日から 2011 年 1 月 11 日まで、合計 8 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、心拡大（2010 年 11 月 30 日より）、時々の呼吸困難（2010 年 8 月より）、境界型 2 型糖尿病（罹患時期不明）、うつ病、乾癬、時々の下痢、不眠症、耳感染、肥満（2004 年より、スクリーニング期間である 2010 年 11 月 30 日の BMI は 59.5 mg/m^2）、右手根管症候群であり、有意な家族歴は、心臓弁膜疾患、冠動脈疾患、骨癌、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、喘息、乾癬であった。ベースライン期間の 2011 年 1 月 4 日の血圧及び脈拍はそれぞれ、140／90 mmHg と 80 bpm であった。2010 年 11 月 30 日の心電図で QT 心拍補正間隔延長が認められ、平均 QTcF は 453 msec、平均 QTcB は 481 msec、平均心拍数は 85 bpm であった。ベースライン期間である 2011 年 1 月 4 日の心電図で洞性頻脈が認められた（平均心拍数は 103 bpm）。併用薬（継続中又は最近中止したもの）は、アセトアミノフェン／アスピリン／カフェイン、セレコキシブ、メトトレキサート、コールタール、エスシタロプラムシュウ酸塩、サルブタモール、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル、シプロキサシン／デキサメタゾン、エリスロマイシン（2010 年 11 月 29 日～2010 年 12 月 3 日）、クラリスロマイシン、ベクロメタゾン（2010 年 12 月 28 日～2011 年 1 月 3 日）であった。

治験薬初回投与前の 2010 年 11 月下旬、被験者は耳感染を発現し、咳嗽を伴う呼吸器症状及びグラム陽性菌感染、関節痛の増加を伴う息切れの増加、びまん性の筋肉痛が継続した。症状は 2010 年 12 月下旬まで継続した。2010 年 12 月にクラリスロマイシン及び吸入剤（ベクロメタゾン）を投与したが効果は無かった。2011 年 1 月 4 日（Day 1／実薬投与 Day 1）、腹部膨満感、体液貯留、下痢、多少の心窩部苦悩、持続する全身倦怠、手指、下肢、つま先の腫脹の増加などの症状を発現した。体液貯留のため、治験薬は 2011 年 1 月 11 日（Day 8）に永久的に中止された。体液貯留は、特に治療を行わなかったが、2011 年 2 月 28 日に回復した。

治験薬中止後も、被験者は気分が悪く、食欲減退が続いた。咳嗽は緑褐色の痰を伴うようになり、薄赤色の喀血もみられた。軽度の起坐呼吸があったが、発作性夜間呼吸困難はなかった。2011 年 1 月 17 日（Day 14／実薬の最終投与の 6 日後）、被験者は救急治療室に来室し、入院した。同日、白血球は 12.1×10^9/L（基準値 4.0～11.0）で、主に好中球が 8×10^9/L（基準値 1.8～7.7）と上昇していた。喀痰検査でインフルエンザ、RS ウイルス、アデノウイルスは陰性であった。鼻腔、肛門周囲、直腸スワブ検査で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陰性であった。夜間パルスオキシメトリで 176 回の酸素飽和度低下を認め、平均酸素飽和度は 89%に低下し、最低酸素飽和度は 67%であった。感染性の病因で呼吸困難を発症していると推測されたが、閉塞性睡眠時無呼吸の有意なリスク

があると判断された。2011 年 1 月 18 日の胸部コンピュータ断層撮影（CT）により、有意なびまん性の心拡大、中等度の肝腫大、両肺の複数の末梢領域にスリガラス陰影を認め、無気肺の病巣がいくつか確認された。また、胸部 X 線では両側性に斑状の空気陰影が確認された。CT 及び胸部 X 線所見から、治験担当医師は、睡眠時無呼吸及び肥満に関連した心筋症によるうっ血性心不全と診断した。レボフロキサシンが投与されて被験者の状態は改善し、サルブタモール及びフルチカゾン吸入剤も投与された。入院中、心筋症のためアムロジピン、拡張型心筋症／うっ血性心不全のため静脈内フロセミド、適応症不明で paracetamol も処方された。被験者は外来での精密検査を継続可能と判断され、うっ血性心不全とグラム陽性球菌感染（重篤でない有害事象）のため、2 週間コースのレボフロキサシンを継続する予定であった。うっ血性心不全は、退院日の 2011 年 1 月 19 日に回復したと判断された。退院時、心筋症／うっ血性心不全のため経口フロセミドを開始し、アムロジピンは継続した。拡張型心筋症は継続中である。

治験担当医師は、うっ血性心不全は本剤との関連性はないと判断し、併発症（心筋症）が原因であると判断した。

PSA-002-2041001

施設番号	204	
被験者番号	PSA-002-2041001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	手根管症候群	2011 年 9 月 5 日～2011 年 9 月 12 日

33 歳白人男性被験者は、Day 109 に手根管症候群と診断され、Day 169 に手術を受けた。被験者は 2011 年 3 月 21 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬、左前十字靭帯損傷及び再建（2004 年）で、併用薬はアセトアミノフェン、メロキシカム、コールタールシャンプー、魚油、グルコサミンであった。

2011 年 7 月 7 日（Day 109）に手根管症候群と診断され、事象による疼痛のため、2011 年 8 月 9 日にメチルプレドニゾロン酢酸エステル注射が処方された。2011 年 9 月 5 日（Day 169／実薬投与 Day 169）、被験者は入院し、待機的直視下手根管開放術が行われ、併発症はみられなかった。麻酔のためのプロポフォール、フェンタニル及びミダゾラム、ロピバカイン塩酸塩及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウム／ベタメタゾン酢酸エステルの術中点滴、術後悪心のためのトロピセトロン塩酸塩、術後疼痛のためのコデイン／アセトアミノフェン及びオキシコドンが処方された。手術部位は縫合され、2011 年 9 月 5 日に退院した。抜糸のため来院した 2011 年 9 月 12 日に事象は回復したと判断された。この事象の発現に伴う、治験薬投与の変更はなされていない。

治験担当医師は、手根管症候群は本剤との関連なく、基礎疾患が原因であると判断した。

PSA-002-2341005

施設番号	234	
被験者番号	PSA-002-2341005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	クロストリジウム感染	2012 年 3 月 14 日～2012 年 4 月 2 日

太平洋諸島系の 35 歳男性被験者は、Day 170 にクロストリジウム・ディフィシレ感染と診断された。被験者は 2011 年 9 月 27 日から 2012 年 3 月 20 日まで、合計 176 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

関連する胃腸管系の既往歴はなく、過去 6 箇月以内に渡航歴はなく、最近の抗生剤使用もなかった。既往歴は乾癬で、併用薬は、メトトレキサート、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、局所コールタール合剤、葉酸、diphenoxylate / atropine（2011 年 9 月 30 日より、下痢のため）であった。

2011 年 9 月 30 日（Day 4／実薬投与 Day 4）に下痢を発現し、持続していたが、diphenoxylate / atropine が投与されていた。”数”週間の間、下痢は断続的になり、通常血液学及び生化学パネルに加えて、便顕微鏡検査及び便培養による検査が行われたが（日付不明）、結果は得られていない。しかしながら、2012 年 3 月 14 日（Day 170／実薬投与 Day 170）に下痢は悪化した。2012 年 3 月 19 日に嘔吐（3 回）もあり、腹部疝痛も経験した。被験者は 2012 年 3 月 20 日にかかりつけ医を受診したが、下痢のため一晩中眠れなかった。翌日の 2012 年 3 月 21 日、被験者は救急治療室を受診し、クロストリジウム・ディフィシレ毒素便培養陽性（A+／-B）と確認されて、クロストリジウム・ディフィシレ感染と診断され、入院した。治験薬は、2012 年 3 月 20 日（Day 176）にクロストリジウム・ディフィシレ感染のため永久的に中止された。数週間前に発現した下痢もクロストリジウム・ディフィシレによるものであった可能性が高いと考えられたが、クロストリジウム・ディフィシレ感染について確定診断はなされていない。2012 年 3 月 21 日のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 77 U/L（基準値< 45）、C-反応性タンパク（CRP）は 20 mg/L（基準値 0～5）であった。同日、胸腹部 X 線が実施され、クロストリジウム感染によると考えられる、左側大腸炎の可能性が示唆された。クロストリジウム・ディフィシレ感染のためメトロニダゾールが処方された。クロストリジウム・ディフィシレ感染は、2012 年 4 月 2 日に回復したと判断された。2012 年 4 月 2 日にメトロニダゾールのサイクル投与を完了し、被験者の排便状態は正常化した。

治験担当医師は、事象は本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-002-2361002

施設番号	236	
被験者番号	PSA-002-2361002	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心房細動	2012 年 6 月 8 日～2012 年 6 月 11 日
あり	肺炎	2012 年 7 月 26 日～2012 年 8 月 10 日
あり	胸水	2012 年 7 月 26 日～2012 年 8 月 10 日

59 歳白人男性被験者は、Day 297 に心房細動の悪化、Day 345 に両側性肺炎及び胸水を発現した。プラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 12 月 14 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、心房細動（2009 年より）、心臓の動悸（2009 年より）、高血圧（2009 年より）、高コレステロール血症（2002 年より）、乾癬、逆流性胃炎、メニエール病で、被験者は元喫煙者であった（量及び喫煙期間は報告なし）。スクリーニング期間である 2011 年 8 月 3 日、BMI は 36.0 kg/m^2 で、心電図により、心室内伝導遅延、洞性徐脈（平均心拍数は 56 bpm）、非特異的 T 波異常を確認した。同日の血圧及び脈拍はそれぞれ、148／96 mmHg と 59 bpm、ベースライン期間の 2011 年 8 月 17 日には 162／96 mmHg と 75 bpm であった。併発症には群発頭痛（2012 年 5 月 29 日）が報告された。併用薬は、アスピリン、メトプロロール、シラザプリル、アトルバスタチン、アミトリプチ

リン、葉酸、オメプラゾール、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、メトトレキサート、アセトアミノフェン／コデイン、クロミプラミン塩酸塩であった。

試験期間中の 2011 年 10 月 9 日（Day 54）に発作性心房細動を発現したが、治療せずに同日に回復した。治験薬について措置は講じられておらず、投与は継続中である。2011 年 12 月 16 日、運動負荷試験を実施したが、息切れ及び極度の浮動性めまいのため 7 分後に中止した。2012 年 6 月 7 日（Day 296／実薬投与 Day 177）に動悸、息切れ、嗜眠を発現し、翌日の 2012 年 6 月 8 日（Day 297／実薬投与 Day 178）に心房細動のため入院した。連続心電図検査で、持続性の心房細動と、V4 及び V5 誘導で ST 部分下降がいくらか報告されたが、虚血性変化は認められなかった。連続トロポニン検査では異常なく、クレアチンキナーゼは 65 U/L であった（基準値 60～220）。胸部 X 線検査で活動性疾患は認められていない。治験薬について措置は講じられていない。心房細動のため、アミオダロン、ジルチアゼム塩酸塩、ジゴキシン、メトプロロール（増加用量）、ワルファリンが処方された。2012 年 6 月 11 日、心房細動の悪化は後遺症（詳細不明）ありで回復し、被験者は退院した。

治験担当医師は、心房細動の悪化は本剤との関連性はないと判断し、被験者の 2009 年からの心房細動の既往が原因であると判断した。

2012 年 6 月から 7 月に顔面痛を伴う複視を発症した。2012 年 7 月 5 日の核磁気共鳴画像では海綿静脈洞又は眼窩尖に病変を認めなかった。

その後、重篤な肺炎及び胸水を発現した。これらの事象発現時の併用薬（継続中又は最近中止したもの）は、アスピリン、メトプロロール、ワルファリン、シラザプリル、アトルバスタチン、アミトリプチリン、葉酸、オメプラゾール、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、メトトレキサート、アセトアミノフェン／コデイン（2012 年 5 月 29 日～2012 年 7 月 12 日、群発頭痛のため）、カルバマゼピン、クロミプラミン塩酸塩であった。2012 年 7 月 25 日（Day 344）、被験者は湿性咳嗽、吸気時の右肩痛、背部痛、体温上昇を発現した。2012 年 7 月 26 日（Day 345／実薬投与 Day 226）、被験者は体温上昇のため（39.5°C）かかりつけ医を受診し、虚脱状態となり、病院に搬送された。到着時、血圧 107／63 mmHg、心拍数 87 bpm、呼吸数 20／分、酸素飽和度 94%、C-反応性タンパク（CRP）167 mg/L（基準値 0～5）、白血球 19×10^9/L（基準値 4～11）、好中球 5.72×10^9/L（基準値 1.9～7.5）で、心電図は正常であった。2012 年 7 月 26 日の胸部 X 線において、右側胸水を伴う右肺中葉の肺炎及び、左下葉のおそらく後内側の肺炎を認めたが、上肺野はクリアであった。尿検査ではレジオネラ・ニューモフィラ血清型 1 及び肺炎球菌は陰性であった。入院中、肺炎のためイブプロフェン、アセトアミノフェン、ドンペリドン、セフロキシム、ドキシサイクリン、オキシコドン、アモキシシリン／クラブラン酸が処方された。治験薬について措置は講じられていない。治療開始から 3 日後、CRP は 88 mg/L に低下した。2012 年 8 月 10 日、両側性肺炎及び胸水は回復し、被験者は経口薬（詳細不明）を処方され、退院した。次の試験来院日（2012 年 8 月 15 日）の好中球、白血球、CRP は基準値範囲内であった。

治験担当医師は、両側性肺炎及び胸水について本剤との関連性が疑われると判断し、胸水については両側性肺炎も原因であると判断した。

PSA-002-3541005

施設番号	354	
被験者番号	PSA-002-3541005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	食欲減退	2012 年 2 月 20 日～2012 年 3 月 1 日

65 歳白人女性被験者は、Day 201 に食欲不振を発現した。プラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 11 月 24 日から 2012 年 5 月 23 日まで、182 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧、乾癬、骨粗鬆症、外科的修復（1997 年）を行われた十二指腸潰瘍であった。スクリーニング期間の 2011 年 7 月 25 日の被験者の体重は 46.0 kg で、BMI は 17.1 kg/m^2 であった。試験期間中、体重は来院日の 2012 年 1 月 19 日に 42.0 kg に減少するまで、46.0 kg で維持されていた。併発症は、狭心症（2011 年 11 月 29 日より）及び貧血（2011 年 12 月 8 日より。2011 年 11 月 24 日の赤血球減少を除き、スクリーニング期間の 2011 年 7 月 25 日、ベースライン期間の 2011 年 8 月 4 日、全試験来院日のヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球は基準値範囲内であった）であった。併用薬は、レフルノミド、metamizole sodium、アレンドロン酸、コレカルシフェロール、カルシウム、nebivolol、一硝酸イソソルビド、アスピリン、ニトログリセリン、ペリンドプリル、インダパミド、カプトプリル、シアノコバラミンであった。

2011 年 11 月 19 日（Day 108、プラセボ期間中）、被験者は食欲減退を発現したが、治療は行われず、事象は継続していた（が、軽快していた）。2011 年 11 月 24 日（Day 113／実薬投与 Day 1）に体重は 46.0 kg で、ヘモグロビン 116.0 kg/m^3（基準値 115～155）、ヘマトクリット 0.391（基準値 0.35～0.47）、赤血球 3.47×10^{12}/L（基準値 3.8～5.4）であった。2012 年 2 月 20 日（Day 201／実薬投与 Day 89）に食欲不振のため入院した。被験者にうつ病はなかったと報告された。翌日の臨床検査結果は以下の通り：赤血球 3.27×10^{12}/L、ヘモグロビン 97 g/L、ヘマトクリット 0.31、C-反応性タンパク（CRP）24.9 mg/L（基準値不明）。貧血と診断されたが、事象発現時のその他のストレス又は原因となる状況因子の有無は不明である。精神医学的評価は行われていない。心臓病学的検査（日付不明）で高血圧及び心室性期外収縮と診断され、心エコー検査（日付不明）において、心筋梗塞グレード 1（発症時期不明）及び三尖弁逸脱が確認された。それ以外に検査が行われ（日付不明）、腹部超音波検査で軽度の肝腫大、胃内視鏡検査で胃食道逆流性疾患（グレード 1）をそれぞれ認め、甲状腺検査は異常なかった。治験薬について措置は講じられておらず、食欲不振のため治療薬は処方されていない。被験者の全身状態は改善しており、2012 年 3 月 1 日に食欲不振は回復したと判断された。回復時の被験者の体重は 42 kg であった。

治験担当医師は、食欲不振は本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-002-3581006

施設番号	358	
被験者番号	PSA-002-3581006	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胆石症	2011 年 11 月 23 日～2011 年 11 月 26 日

69 歳白人女性被験者は、Day 86 に胆石の悪化と診断された。被験者は 2011 年 8 月 30 日から 2012 年 1 月 25 日まで、合計 149 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、先在していた胆石（2001 年）、高コレステロール血症、2 型糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、狭心症、滑膜炎、乾癬、外反母趾、休止期脱毛、酒さ、爪白癬、頚椎及び腰椎椎間板症であった。スクリーニング期間である 2011 年 8 月 2 日の BMI は 36.7 kg/m^2 であった。被験者は飲酒せず、2009 年より糖尿病食を実践していた。併用薬は、etoricoxib、メトトレキサート、ロサルタン、一硝酸イソソルビド、アスピリン、アトルバスタチン、葉酸であった。

2011 年 11 月 23 日（Day 86／実薬投与 Day 86）に基礎疾患の胆石の悪化のため、被験者は入院した。翌日（2011 年 11 月 24 日）、胆石の悪化のため、前投薬を受け、腹腔鏡下胆嚢切除術を受けた。術後には併発症なく被験者は回復し、事象は 2011 年 11 月 26 日に回復したと判断され、同日、退院した。入院中、鎮痛のためトラマドール、高血圧のためインダパミド、イルベサルタン、アムロジピン、プラゾシン、そして、血栓塞栓症予防のためエノキサパリンが処方された。エノキサパリンは 2011 年 12 月 7 日まで投与継続された。事象の発現に伴い、治験薬に変更はなされていない。

治験担当医師は胆石の悪化は本剤との関連性はないと判断し、先在していた胆石の悪化が原因であると判断した。

PSA-002-3871005

施設番号	387	
被験者番号	PSA-002-3871005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胆石症	2012 年 3 月 29 日～2012 年 4 月 26 日
なし	胆管炎	2012 年 4 月 10 日～2012 年 4 月 26 日

62 歳白人女性被験者は、Day 223 に胆管結石、Day 235 に胆管炎を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 2 月 7 日から 2012 年 5 月 9 日まで、合計 93 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、胆嚢切除（1978 年）、腎結石症（日付不明）、高コレステロール血症（2005 年より）、股関節の変形性関節症、乾癬、良性甲状腺結節（2005 年～2010 年）であり、スクリーニング期間である 2011 年 8 月 5 日の BMI は 30.9 kg/m^2 であった。被験者は飲酒せず、併発症は、治療なしで回復した高血圧であった（2012 年 3 月 29 日～2012 年 4 月 26 日）。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、ケトプロフェンであった。

2012 年 3 月 14 日（Day 208）、被験者は胆管結石を発現した（症状は不明）。この事象のための治療薬は処方されていない。2012 年 3 月 29 日（Day 223／実薬投与 Day 52）、被験者は予定されていた内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）のため入院したが、このとき急性症状はなかった。2012 年 3 月 29 日に診断的 ERCP を施行し、前投薬としてペチジン塩酸塩及びミダゾラムが処方された。2012 年 4 月 2 日に ERCP 及び胆石除去を実施し、2 つの結石が摘出されたが、胆管の中間部にある 3 cm 大の結石は 2 回の試行により摘出できなかった。肝内胆管内の結石の部位に 2 本のステントを留置した。患者の全身状態は良好で、2012 年 4 月 3 日に退院した。その後、2012 年 4 月 10 日（Day 235／実薬投与 Day 64）に腹痛の増悪及び悪寒を伴う発熱のため入院した。入院時、C-反応性タンパク（CRP）159.6 mg/L（高値）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGTP）52 U/L（高値）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）22 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）17 U/L、アルカリホスファターゼ（Alk phos）94 U/L、血清アミラーゼ 52 U/L（基準値不明）であり、胆管炎と診断された。2012 年 4 月 10 日の腹部超音波検査で、肝内胆汁うっ滞を認め、総胆管は胆汁性沈着物があり、15 mm まで拡張していた。2012 年 4 月 10 日の腹部 X 線で肝の肋下縁

からの突出を認めたが、胆管の突出部にガス又は石灰化沈着物は認められなかった。胆管炎のため、輸液及び抗生剤投与（詳細不明）を開始した。2012 年 4 月 13 日、ERCP を施行し、3 つの結石の除去に成功し、経鼻的胆管ドレナージを留置し、12 日間洗浄を行った。臨床検査値及び臨床状態の改善がみられた。2012 年 4 月 25 日の臨床検査で、CRP 3.3 mg/L、GGTP 165 U/L（高値）、ALT 41 U/L、AST 39 U/L（高値）、アルカリホスファターゼ 141 U/L、血清アミラーゼ 81 U/L であった（基準値不明）。2012 年 4 月 26 日、胆管結石及び胆管炎は回復し、被験者は退院した。治験薬は、胆管結石及び胆管炎のため 2012 年 3 月 31 日に中断され、2012 年 4 月 26 日に再開された。

治験担当医師は、胆管結石および胆管炎は本剤との関連性はないと判断し、胆管結石は併発症の胆石症が原因であり、胆管炎は胆石症及び胆管結石後状態が原因であると判断した。

PSA-002-3881007

施設番号	388	
被験者番号	PSA-002-3881007	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	肺炎	2011 年 12 月 12 日～2011 年 12 月 19 日

57 歳白人女性被験者は、Day 131 に肺炎と診断された。被験者は 2011 年 8 月 4 日から、本剤 30 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

既往歴は結核及び乾癬であり、併用薬はジクロフェナクであった。

2011 年 12 月 5 日（Day 124／実薬投与 Day 124）に発熱、咳嗽、頭痛を発現した。2 日後、被験者は家庭医を受診し、2011 年 12 月 9 日から経口アモキシシリン／クラブラン酸が処方された。その後、2011 年 12 月 12 日（Day 131／実薬投与 Day 131）に同様の症状に加えて嘔吐が発現したため、救急治療室を受診した。頭部コンピュータ断層撮影（CT）で病理学的兆候を認めず、胸部 X 線で右肺の肺門の上極領域に斑状の陰影を認めたが、それ以外の肺野で実質性陰影を認めず、心臓陰影は正常範囲内であった。被験者は右側肺炎と診断され、同日入院し、増加用量でアモキシシリン／クラブラン酸の静脈内投与が開始された。肺炎のため、アセトアミノフェン及び非ステロイド性抗炎症薬（詳細不明）も処方された。治験薬は、2011 年 12 月 8 日に肺炎のため一時的に中止された。2011 年 12 月 12 日、白血球 $4.58\times10^3/\mu L$（基準値不明）及び C-反応性タンパク（CRP）114.30 mg/L（基準値不明）であった。入院中、クォンティフェロン TB 検査の結果は陰性、尿中に白血球及び赤血球は認められず、尿培養で細菌増殖なく、喀痰培養で細菌を認めなかった（200 視野中に 0）。入院中、甲状腺機能低下症も診断され、レボチロキシンナトリウムが処方された。2011 年 12 月 19 日、被験者は CRP5.10 mg/L で退院し、アモキシシリン／クラブラン酸の静脈内投与は中止され、レボフロキサシンの経口投与を開始した。被験者がレボフロキサシン投与サイクルを完了した 2011 年 12 月 22 日に事象は回復したと判断され、治験薬は投与再開された。2012 年 1 月 4 日のフォローアップ胸部 X 線は正常であった。

治験担当医師は、肺炎は本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-002-3881017

施設番号	388	
被験者番号	PSA-002-3881017	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	関節炎	2012 年 5 月 10 日～2012 年 5 月 14 日

38 歳白人男性被験者は Day 254 に続発性膝関節炎を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 12 月 20 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、2011 年 1 月からの乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎）で、併用薬は、メトトレキサート及び葉酸であった。

2012 年 5 月 10 日（Day 254／実薬投与 Day 143）、右膝の中等度疼痛及び運動性低下を発現し、右膝の関節鏡検査のため入院した。翌日（2012 年 5 月 11 日）、右膝の関節鏡検査を施行し、骨壊死を伴う大腿骨中心内側（CMF）及び脛骨中心内側（CMT）の広範な軟骨欠損、滑膜前側ひだの前内側区画までの穿通、顆間中間物挿入術を行った外側半月板後角の損傷、APF（定義不明）の第 III／IV 期軟骨軟化症が認められた。そのため、外側半月板後角の遊離断片及び内側区画の滑膜は摘出され、CMF 及び CMT の軟骨小腔では forage method が実施された。術後の経過は異常なく、乾癬性関節炎の悪化のため、エノキサパリンナトリウム、グルコサミン／コンドロイチン硫酸、ロルノキシカムが処方された。被験者は、手術を受けた右下肢の負担を軽くして歩くように指示された。治験薬について措置は講じられていない。退院日の 2012 年 5 月 14 日に事象は回復したと判断された。

治験担当医師は、続発性膝関節炎は本剤との関連性はないと判断し、被験者の基礎疾患（乾癬性関節炎）が原因であると判断した。

PSA-002-3901001

施設番号	390	
被験者番号	PSA-002-3901001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬	2011 年 12 月 12 日～2012 年 1 月 17 日

49 歳白人女性被験者は、Day 243 に乾癬の悪化を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 10 月 3 日から 2012 年 1 月 11 日まで、合計 101 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬性局面（1984 年より）、乾癬性関節炎（非対称性の少関節炎、2005 年より）、高血圧であり、併発症は、睡眠障害／眠気及び不機嫌であった。併用薬は、メトトレキサート、ramipril、インダパミドであった。

2011 年 12 月 12 日（Day 243／実薬投与 Day 71）、乾癬による皮膚病変の悪化を発現した。その後、2012 年 1 月 12 日に被験者は入院し、皮膚病変の悪化のためクロベタゾールプロピオン酸エステル及びタカルシトールが局所投与された。皮膚病変の臨床的改善が認められ、事象は 2012 年 1 月 17 日に回復したと判断された。本事象発現に伴い、治験薬について措置は講じられていないが、被験者は有効性欠除のため治験薬投与を中止し、最終投与日は 2012 年 1 月 11 日であった。

治験担当医師は、乾癬の悪化は本剤との関連性はないと判断し、基礎疾患の乾癬性関節炎が原因と判断した。

PSA-002-3911001

施設番号	391	
被験者番号	PSA-002-3911001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心房細動	2012 年 1 月 3 日～2012 年 1 月 12 日

77 歳白人男性被験者は、Day 110 に心房細動の新規発現と診断された。被験者は 2011 年 9 月 16 日から 2012 年 1 月 19 日まで、合計 126 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

関連する既往歴は、冠動脈疾患（1980 年より）、虚血性心疾患（2007 年より）、貧血（2011 年より）であり、それ以外の既往歴は、乾癬、胃潰瘍、良性結腸ポリープ、良性結節性甲状腺腫、良性前立腺肥大、痔核であった。スクリーニング期間である 2011 年 8 月 26 日の心電図で、左軸偏位を伴う正常洞調律、心室内伝導遅延、QTcF 延長（437 msec、心拍数 71 bpm）、早期再分極が確認された。ベースライン期間の 2011 年 9 月 16 日の心電図では、左軸偏位を伴う洞性徐脈（心拍数 58 bpm）が確認された。併用薬は、一硝酸イソソルビド、メトプロロール酒石酸塩、トリメタジジン塩酸塩、サラゾスルファピリジン、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、オメプラゾール、アスパラギン酸、葉酸、vinpocetine、トリメブチン、timonacic であった。

2012 年 1 月 3 日（Day 110／実薬投与 Day 110）、被験者は神経過敏の症状を発現し、軽度の心房細動と診断され、入院した。CK-MB は 28.0 U/L で（基準値 0～24）、心電図で心房細動を認めたが、それ以外に有意な所見は得られなかった。心房細動のため acenocoumarol、虚血性心疾患のため用量変更したトリメタジジンが処方された。治療により、心拍数は減少した（心拍数は未報告）。肺炎も発現し（2012 年 1 月 3 日～2012 年 1 月 12 日）、アモキシシリン／クラブラン酸カリウムが処方された。良性前立腺肥大のため、タムスロシンも処方された。心房細動は、2012 年 1 月 12 日（Day 119）に回復したと判断された。Acenocoumarol 及びトリメタジジンは退院後も継続された。事象の発現に伴い、治験薬投与に変更はなされていないが、被験者は 2012 年 1 月 24 日に試験参加の同意を撤回し、治験薬の最終投与日は 2012 年 1 月 19 日であった。2012 年 1 月 24 日の早期終了来院時に実施した心電図の結果は心房細動と一致した。

治験担当医師は、心房細動について本剤との関連なく、被験者の既往歴の冠動脈疾患及び神経過敏が原因であると判断した。

PSA-002-6941002

施設番号	694	
被験者番号	PSA-002-6941002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	高血圧クリーゼ	2011 年 10 月 18 日～2011 年 10 月 19 日

74 歳白人女性被験者は、Day 190 に高血圧クリーゼを発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 8 月 1 日から 2011 年 10 月 16 日まで、合計 77 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、動脈高血圧（2007 年より）、高コレステロール血症（2011 年 3 月より）、右脚ブロック（2008 年より）、気管支喘息、慢性気管支炎、肺結核（左肺に遺残病変あり、1950 年～1952 年、イソニアジド処方）、胃炎、乾癬、骨粗鬆症であった。スクリーニング期間の 2011 年 3 月 29 日及びベースライン期間の 2011 年 4 月 11 日の血圧はそれぞれ、140／80 mmHg と 110／70 mmHg であった。スクリーニング期間の 2011 年 3 月 29 日及びベースライン期間の 2011 年 4 月 11 日の心電図で、左脚前枝ブロック、洞性徐脈（平均心拍数は 59 bpm と 62 bpm）、右脚ブロックが認められた。併発症は、頻尿（2011 年 5 月 10 日より）及び正色素性貧血（2011 年 9 月 27 日より）であった。事象発現時の併用薬は、オメプラゾール、レフルノミド、ホルモテロールであった。2009 年より投与されていた降圧薬（カンデサルタン）は、軽度の低血圧のため、2011 年 5 月 25 日（Day 45）に中止され、その後、血圧は正常に回復した。

2011 年 10 月 18 日の早朝（Day 190／実薬最終投与の 2 日後）、被験者は胸骨後痛及び呼吸困難の突然発症を経験し、救急病棟を受診し、血圧上昇が確認された（200／150 mmHg）。急性冠動脈症候群の疑いで入院した。ニトログリセリン、ヘパリン、aspirin / glycine、モルヒネが処方された。高血圧クリーゼのため、治験薬は永久的に中止され、最終投与日は 2011 年 10 月 16 日であった。入院時のバイタルサインは、安静時血圧は 158／80 mmHg から 139／69 mmHg の範囲で、脈拍 73 bpm、通常空気での酸素飽和度 95%であった。診察でそれ以外に有意所見は認められなかった。2011 年 10 月 18 日の臨床検査で、クレアチンキナーゼ（CK）88 U/L（基準値 24～170 U/L）、トロポニン陰性（測定値未入手）、血清ブドウ糖 116 mg/dL（基準値 55～115）、尿素 30 mg/dL（基準値 10～50）、カリウム 3.86 mmol/L（基準値 3.50～5.10）、ナトリウム 142 mmol/L、アルカリホスファターゼ 60 U/L であった。急性冠動脈症候群の可能性は除外され、高血圧クリーゼと診断された。血圧が下がった後、外来病棟にいる間は痛みはなかった。心電図検査で、頻度正常の洞調律（70 bpm）、uLT（定義不明）、PQ 時間正常、R 波増高は正常、対応する ST 部分変化を伴う完全右脚ブロック、左脚前枝ブロックが認められた。冠血管硬化症が疑われ、2011 年 10 月 19 日に運動負荷心電図検査が実施されたが、狭心症又は呼吸困難を伴わない四肢の疲労のため 1.5 分で中止された。心拍数は 72 bpm から 134 bpm に増加、血圧は 142／82 mmHg から 228／93 mmHg に上昇した。所見は安静時心電図と同様で、持続性の洞調律、二束ブロック像（完全右脚ブロック、左脚前枝ブロック）、前終末部 T 波陰性化、不整脈なしであった。運動負荷による冠動脈虚血の兆候はなかったが、心臓負荷検査が実施されていないため、冠動脈虚血の可能性を除外することはできない。同日（2011 年 10 月 19 日）の心エコーで、高血圧性心筋症は陰性で、肺が重なっているため再現性は低かったが、左心房は境界線上で正常、その他の心腔のサイズは正常、左室全体の収縮機能は通常通りで有意な局所収縮障害は認められず、壁厚は境界線上で正常（12 mm）、左室の拡張期弛緩障害の可能性があり、心嚢液貯留は認められず（右心室の前側に心臓周囲脂肪）、平らでわずかな僧帽弁尖及び大動脈の肥厚、軽度の大動脈弁、僧帽弁、閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全を認め、収縮期肺動脈圧は約 25 mmHg であった。2011 年 10 月 19 日の両側鼡径部血管のドップラー超音波で、両側総大腿動脈の領域で軽度から中等度のプラーク形成を伴う動脈硬化性の血管壁変化（左＞右）を認めたが、血流波形は三相性で正常、鼡径動脈領域では通常の血流速度であったことから、両鼡径部経由での経大腿動脈穿刺は可能であると確認された。入院中、被験者が数ヶ月前に負荷に関連した左胸部疼痛を経験したと述べたことから、2011 年 10 月 2 日に冠動脈造影が実施され、直ちに介入を要さない低グレードの冠動脈一枝疾患（右冠動脈［RCA］近位部の 50%～60%狭窄、これ以上の高いグレードの狭窄はなかった）が認められた。そのため、2011 年 10 月 20 日から、高血圧のため nebivolol 及び ramipril、冠血管硬化症のため pentaerithrityl tetranitrate 及びアスピリン、高コレステロール血症のためシンバスタチンの投与を開始した。2012 年 10 月 22 日、pentaerithrityl tetranitrate 及び ramipril をそれぞれ、molsidomine 及びカンデサルタンに変更した。高血圧クリーゼは 2011 年 10 月 19 日に回復

したと判断され、被験者は 2011 年 10 月 21 日に退院した。早期終了来院の 2011 年 11 月 2 日の血圧は 140／60 mmHg、フォローアップ観察期間の 2011 年 11 月 29 日には 100／50 mmHg であった。冠血管硬化症は持続中である。

治験担当医師は、高血圧クリーゼについて本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-002-6971005

施設番号	697	
被験者番号	PSA-002-6971005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	うつ病	2012 年 1 月 25 日～2012 年 3 月 7 日

44 歳白人女性被験者は、Day 125 にうつ病の増悪と診断された。被験者は 2011 年 9 月 23 日から、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

関連する既往歴はうつ病（1990 年より）であり、それ以外の既往歴は、高血圧、慢性単生緑内障、乾癬、多発性の腱付着部症（poly insert tendonopathy）であった。併用薬は、デュロキセチン塩酸塩（1990 年より）、メトトレキサート、オキシコドン／ナロキソン、pantoprazole sodium sesquihydrate、葉酸であった。

2012 年 1 月 25 日（Day 125／実薬投与 Day 125）、被験者はうつ病の増悪で入院し、併用されていたデュロキセチン塩酸塩に加え、アミトリプチリンが処方された。その後、2012 年 2 月 24 日にデュロキセチン塩酸塩の用量を 60 mg 1 日 1 回から 30 mg 1 日 2 回に変更し、アミトリプチリンは継続された。事象は 2012 年 3 月 7 日に回復したと判断された。事象の発現に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。

治験担当医師は、うつ病の増悪は本剤との関連なく、既往歴のうつ病が原因と判断した。

PSA-002-7931005

施設番号	793	
被験者番号	PSA-002-7931005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	急性心筋梗塞	2012 年 2 月 22 日～2012 年 2 月 28 日

38 歳白人男性被験者は、Day 231 に急性心筋梗塞を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 12 月 22 日から 2012 年 2 月 21 日まで、合計 62 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高トリグリセリド血症／高コレステロール血症（2010 年 11 月より）、元喫煙者（過去 10 年間）、乾癬、複数のアレルギー（ペニシリン、ニッケル、コバルト）、メトトレキサート及びレフルノミドに帯する薬物不耐性（肝毒性）であった。有意な家族歴は、致命的な心筋梗塞（父、57 歳時）であった。ベースライン期間の 2011 年 6 月 7 日の血圧及び脈拍は 123／88 mmHg と 98 bpm であった。スクリーニング期間の 2011 年 6 月 7 日の BMI は 28.7 kg/m^2 であった。スクリーニング期間（2011 年 6 月 7 日）とベースライン期間（2011 年 7 月 7 日）の心電図では正常洞調律で

あった。ベースライン期間（2011 年 7 月 7 日）の脂質レベルはほぼ基準値範囲内で、コレステロール 4.56 mmol/L（基準値 0～5.17）、トリグリセリド 1.04 mmol/L（基準値 0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）1.31 mmol/L（基準値>1.04）、低比重リポ蛋白（LDL）2.78 mmol（0～2.58 mmol/L）であった。併用薬は、レフルノミド、ナプロキセン、prednisone、オメプラゾール、フェノフィブラート、カルシポトリオール／ベタメタゾンであった。

2012 年 2 月 22 日（Day 231／実薬の最終投与の 1 日後）、胸部中央に非放散性の押しつぶされるような胸痛があり、救急治療室に来室した。入院時、バイタルサインは基準値範囲内であった（130/70 mmHg、90 bpm）。入院時心電図において、下外側心外膜下損傷と一致するパターンが得られ、洞調律（90 bpm）、Q 波及び ST 部分上昇、PR 間隔 152 msec、QRS 時間 184 msec、QTc 間隔 405 msec、電気軸は 50 度であった。心エコー検査で右心室及び右心房は右室流出路の部位で拡張しており、この部分及び側壁の尖部及び中央部に肉柱過形成があり、心嚢液貯留は認められなかった。コレステロール 139.0、トリグリセリド 80.0、心筋酵素マーカーはクレアチンキナーゼ（CK）723、CK-MB 82.1、トロポニン I 16.742、最大トロポニン I 57、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）前駆体 253.0（単位及び基準値は不明）であった。被験者は生命を脅かすと判断された急性心筋梗塞のため、集中治療室に入院した。急性心筋梗塞のため、治験薬投与は永久的に中止され、最終投与日は 2012 年 2 月 21 日であった。入院中、悪心及び嘔吐を発現し、メトクロプラミド塩酸塩が処方された。冠動脈造影を行いながら緊急心カテーテル術を施行し、右冠動脈近位の血栓性閉塞が確認された。2012 年 2 月 22 日に血栓吸引術を施行し、冠動脈ステントを留置した。左前下行枝中間部に高度の巣状病変（80%）が確認され、2 回目の経皮的冠インターベンションが実施され、併発症はみられなかった。総合的な診断は 2 時間の ST 部分上昇型急性心筋梗塞（Killip 分類 class I）で、有意な二枝冠動脈疾患、第一鈍縁枝病変（80%）、負荷エコー検査で異常なし、左室及び右室機能は異常なく、下中隔壁運動低下が認められた。事象は退院日の 2012 年 2 月 28 日に回復したと判断された。被験者は胃の保護のための pantoprazole 及び急性心筋梗塞後の予防のためアスピリン、クロピドグレル、ビソプロロール、ramipril、アトルバスタチンを処方され、退院した。さらに、減塩、低動物脂肪食が指示された。

治験担当医師は、急性心筋梗塞は本剤との関連なく、併用薬のナプロキセン、既往歴の高トリグリセリド血症、喫煙歴が原因であると判断した。

PSA-002-9051005

施設番号	905	
被験者番号	PSA-002-9051005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	慢性胆嚢炎	2012 年 3 月 11 日～2012 年 3 月 26 日

41 歳白人女性被験者は、Day 166 に黄疸、胆石症、慢性結石性胆嚢炎、大十二指腸乳頭の狭窄と診断された。被験者は 2011 年 9 月 28 日から、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、脂肪肝（2011 年 3 月 30 日より）、動脈高血圧（ステージ 1）、耐糖能障害、乾癬、椎骨変形性関節症及び左の変形性股関節症である。スクリーニング期間の 2011 年 8 月 29 日の BMI は 30.7 kg/m^2 であった。併用薬は、レフルノミド、リシノプリル、オメプラゾールである。

2012 年 3 月 6 日（Day 161）、被験者は右上腹部痛を発現し、その後 2012 年 3 月 8 日に黄疸が発症した。2012 年 3 月 11 日（Day 166／実薬投与 Day 166）に高度の黄疸のため入院した。総ビリルビンは 25.4 μmol/L（基準値 3.6～20）に上昇した。2012 年 3 月 11 日に胆嚢超音波検査で、高度の胆

石症及び高度の慢性結石性胆嚢炎と診断された。翌日、アルカリホスファターゼ 649 U/L（基準値 64～301）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）62.3 U/L（基準値 14～42）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）334.8 U/L（基準値 5～37）、ブドウ糖 5.5 mmol/L（基準値不明）、白血球 5.8×10^9/L（基準値不明）であった。2012 年 3 月 14 日、逆行性胆嚢膵管造影により大十二指腸乳頭の狭窄と診断された。その後、2012 年 3 月 19 日に胆嚢切除を施行した。入院中、胆石症のためアトロピン硫酸塩、胆嚢炎のためセファゾリン、セフトリアキソンナトリウム、アンピシリン／スルバクタムが処方された。入院中、塩化カリウム、ketorolac、drotaverine hydrochloride、エソメプラゾール、硝酸イソソルビド、オクトレオチド、パパベリン、アセトアミノフェン、phenazepam、platyphylline、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ドロペリドールも処方された。黄疸、胆石症、慢性結石性胆嚢炎、大十二指腸乳頭の狭窄は 2012 年 3 月 26 日に回復したと判断され、事象発現に伴い治験薬に対して措置は講じられていない。

治験担当医師は、黄疸、胆石症、慢性結石性胆嚢炎、大十二指腸乳頭の狭窄について、本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は、結石症は被験者の耐糖能障害が原因であると判断した。その他の事象について、病因は報告されていない。

PSA-002-9561001

施設番号	956	
被験者番号	PSA-002-9561001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	関節炎	2011 年 6 月 28 日～2011 年 8 月 8 日

58 歳白人女性被験者は、Day 125 に右膝の関節炎の重症度上昇と診断された。被験者は 2011 年 2 月 24 日から、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

関連する既往歴は、乾癬性関節炎 （非対称性少関節炎、2010 年より）、両側性変形性膝関節症（1998 年［左膝］と 1999 年［右膝］に関節鏡検査を実施）、椎間板脱出のための腰椎固定（1993 年）である。その他の既往歴は、乾癬、うつ病、体重減少（息子の死亡による）、不眠症、複数のアレルギー（ヨウ素、絆創膏及び弾性接着剤、安息香チンキ）、過敏性腸症候群、甲状腺機能低下症、片頭痛、頭痛であった。併用薬は、レボチロキシンナトリウム、ゾピクロン、アセトアミノフェン／アスピリン／カフェイン、アスピリン、インドメタシンであった。

治験薬の初回投与以前の 2011 年 2 月 3 日、右膝に変形性関節症による疼痛があった。2011 年 3 月 1 日（Day 6／実薬投与 Day 6）、右膝の関節炎の重症度上昇を発現したが、治療なしで 2011 年 4 月 14 日に回復した。2 ヵ月後の 2011 年 6 月 28 日（Day 125／実薬投与 Day 125）、変形性関節症のための右膝人工膝関節全置換のため入院し、同日、施行した。2011 年 6 月 29 日、C-反応性タンパク（CRP）は 94.2 mg/L（基準値<5.0）であった。入院中、モルヒネ滴定、parecoxib sodium、セファゾリンナトリウム、ゲンタマイシン、モルヒネ／パパベリン／コデイン、ダルテパリンナトリウムが処方された。グラニセトロン塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、ゾルピデム酒石酸塩も投与された。2011 年 7 月 2 日に被験者は退院し、退院後一定期間、ダルテパリンナトリウム、アセトアミノフェン、トラマドール、レスキュー混合薬（panado syrup 及び mucaine）、paracetamol / propoxyphene / diphenhydramine、クロキサシリンは継続された。その後、アルプラゾラム（2011 年 7 月 3 日～2011 年 7 月 4 日）、ジクロフェナク座薬（2011 年 7 月 4 日）、ラクツロース（2011 年 7 月 4 日）、pantoprazole sodium sesquihydrate（2011 年 7 月 6 日～2011 年 8 月 7 日）、ダビガトラン（2011 年 7 月 6 日～2011 年 8 月 7 日）が処方された。2011 年 7 月 25 日、右人工膝関節全置換術後の右膝に化膿性関節炎を発現し、モキシフロキサシン塩酸塩、etoricoxib、*Lactobacillus sporogenes*（有胞子性乳酸菌）

を処方された。治験薬は、2011 年 7 月 29 日に一時的に中断され、2011 年 7 月 31 日に再開された。右膝の化膿性関節炎は 2011 年 8 月 4 日に回復した。右膝の関節炎の重症度上昇は 2011 年 8 月 8 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、右膝の関節炎の重症度上昇は本剤との関連なく、被験者の先在疾患の変形性関節症が原因であると判断した。

PSA-002-9571009

施設番号	957	
被験者番号	PSA-002-9571009	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	急性胆嚢炎	2011 年 3 月 12 日～2011 年 3 月 17 日

54 歳白人女性被験者は、Day 5 に急性胆嚢炎と診断された。被験者は 2011 年 3 月 8 日から 2012 年 3 月 4 日まで、合計 363 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

関連する既往歴は肥満（2010 年 6 月より、スクリーニング期間である 2011 年 2 月 11 日 BMI は 31.5 kg/m^2）及び肝腫大（2005 年～2006 年）であり、その他の既往歴は、高血圧、乾癬、アルコール摂取（週に 1～14 杯）、結腸良性ポリープであった。併用薬は、hydrochlorothiazide / losartan、アムロジピン、メロキシカムであった。

2011 年 3 月 12 日の夜（Day 5／実薬投与 Day 5）、被験者は急性の右側腹痛及び腰痛を発現し、救急治療室を受診し、入院となった。不明日の腹部超音波検査で、結石を伴わない胆嚢の萎縮を認めた。白血球は 13.7×10^9/L（基準値 4～11）と上昇しており、C-反応性タンパク（CRP）14.6 g/L（基準値<7.5）、アルブミン 34 g/L（基準値 37～52）で、それ以外の肝機能検査、電解質、尿素、アミラーゼ、リパーゼは正常であった。外科医は、急性胆嚢炎と確定診断した。静脈内輸液を開始し、48 時間経口摂取なしとした。急性胆嚢炎の治療として、アモキシシリン／クラブラン酸、ertapenem sodium、トラマドール塩酸塩が処方された。悪心の予防のため、オンダンセトロン、そして便秘予防のためポリエチレングリコール緩下薬も処方された。2011 年 3 月 14 日に Ertapenem sodium は中止され、翌日から急性胆嚢炎のためシプロキサシンを処方した。治験薬は、急性胆嚢炎の発現により 2011 年 3 月 14 日に一時的に中止された。急性胆嚢炎は 2011 年 3 月 17 日に回復したと判断され、被験者は「体調良好」で退院した。2011 年 3 月 18 日に治験薬投与を再開した。

治験担当医師は、急性胆嚢炎は本剤との関連性はないと判断し、この年齢の女性に一般的に発症している併発症が原因であると判断した。

PSA-002-9581001

施設番号	958	
被験者番号	PSA-002-9581001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胃腸炎	2011 年 12 月 11 日～2011 年 12 月 20 日

47 歳アジア人女性被験者は、Day 277 に胃腸炎を発現した。被験者は 2011 年 3 月 10 日から、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、逆流性食道炎（2010 年 5 月より）、糖尿病、高血圧、乾癬で、併用薬は、メトトレキサート、葉酸、サラゾスルファピリジン、メロキシカム、ビソプロロール／ヒドロクロロチアジド、メトホルミン塩酸塩、アスピリンであった。

2011 年 12 月 8 日（Day 274）、被験者は軽度の腹痛及び嘔吐を経験した。胃腸炎のため、翌日からシクリジン塩酸塩、hyoscine butylbromide、ロペラミド塩酸塩が処方された。症状は 2011 年 12 月 11 日（Day 277／実薬投与 Day 277）までに中等度に増悪した。その後、被験者は 2011 年 12 月 13 日に胃腸炎のため入院した。血液検査又は培養検査結果などの関連する臨床検査データは得られていない。入院中の治療薬についても不明で、シクリジン塩酸塩、hyoscine butylbromide、ロペラミド塩酸塩は継続された。治験薬投与について措置は講じられていない。事象は 2011 年 12 月 20 日に回復したと判断され、同日、治療薬の投与は中止された。

治験担当医師は、胃腸炎は本剤との関連性はないと判断した。その他の病因は報告されていない。

PSA-002-9581017

施設番号	958	
被験者番号	PSA-002-9581017	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	関節脱臼	2012 年 8 月 14 日～2012 年 8 月 14 日

54 歳の混血人種女性被験者は、Day 330 に左肘の脱臼を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 3 月 12 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、頚椎症（2005 年より）、骨減少症（2006 年より）、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、2001 年より）、乾癬、高血圧、うつ病、喘息、子宮摘出（2008 年）であった。併用薬は、prednisone、メトトレキサート、葉酸、セレコキシブ、アセトアミノフェン／コデイン／ジフェンヒドラミン／カフェイン、カルシウム D3、カルシウム／ビタミン D、インダパミド／ペリンドプリル、アムロジピンベシル酸塩、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、エストラジオールであった。

2012 年 8 月 14 日（Day 330／実薬投与 Day 156）、被験者はバスタブから出るときに転倒し、左肘を脱臼した。被験者は入院し、疼痛管理のためモルヒネを処方された。事象発現に伴い、治験薬投与について措置は講じられていない。左肘の脱臼は 2012 年 8 月 14 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、左肘の脱臼は本剤との関連なく、偶発的な転倒が原因であると判断した。

PSA-002-9591001

施設番号	959	
被験者番号	PSA-002-9591001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	子宮付属器嚢胞	2011 年 8 月 5 日～2011 年 8 月 23 日
なし	子宮内膜症	2011 年 8 月 17 日～2011 年 8 月 23 日

（多人種の祖先をもつ）40 歳女性被験者は、Day 159 に右付属器嚢胞、Day 171 に広範な癒着を伴う高度のステージ IV 子宮内膜症と診断された。被験者は 2011 年 2 月 28 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

月経過多による不規則月経周期の長期既往（2009 年 9 月より）があり、月経は約 13 歳で開始していた（1983 年）。その他の既往歴は、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、乾癬、消化不良、貧血であった。併用薬は、避妊のための gestodene / ethinylestradiol、ビソプロロールフマル酸塩、アムロジピン、シンバスタチン、メトホルミン、prednisone、etoricoxib、サラゾスルファピリジン、メトトレキサート、methylprednisolone aceponate、フマル酸第一鉄／ビタミン B12／ビタミン C／葉酸、葉酸、オメプラゾールであった。

被験者は 2011 年 8 月 5 日（Day 159／実薬投与 Day 159）の早朝に腹部疝痛を発現し、救急治療室に搬送され、入院した。超音波により右付属器嚢胞と診断された（超音波検査の実施日は不明）。入院中、右付属器嚢胞による疼痛のため hyoscine butylbromide 及びモルヒネ、悪心のためオンダンセトロン塩酸塩及びエソメプラゾールが処方された。2011 年 8 月 7 日、被験者は退院した。gestodene / ethinylestradiol は 2011 年 8 月 15 日に中止された。被験者は 2011 年 8 月 17 日に待機的腹腔鏡下手術を受ける予定であった。腹腔鏡所見は、嚢胞（7～8 cm）と広範な癒着を伴う高度の子宮内膜症（ステージ IV）であった。2011 年 8 月 17 日（Day 171／実薬投与 Day 171）、癒着剥離及び右卵巣嚢腫摘出術は施行され、リドカイン、プロポフォール、ベクロニウム、グリコピロニウム臭化物、ネオスチグミン、ミダゾラムが処方された。創傷感染予防のためのヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びセファゾリン、術後疼痛のためのアセトアミノフェン、ペチジン、parecoxib sodium も処方された。入院中、被験者は悪心及び頭痛も発現し、それぞれグラニセトロンとアセトアミノフェン／トラマドールが処方された。術後、両肺底部の無気肺及び下痢を合併したが、治療薬なしに回復した。術後経過に喀血も伴ったが、困難な麻酔挿管が原因であった。臍周囲感染も発現し、ムピロシンが処方された。2011 年 8 月 23 日、右付属器嚢胞が後遺症ありで回復したと考えられ、被験者は退院した。同日、その他の事象は回復したと判断された。2012 年 7 月 31 日に入手した追加情報により、「疼痛の検査から、超音波で付属器嚢胞が確認された。患者は開腹術を受け、それにより嚢胞は子宮内膜症関連嚢胞と判明し、外科的に切除された。そのため、嚢胞（子宮内膜症であった）は切除され、回復した」と報告された。

重篤な右付属器嚢胞、子宮内膜症、そして非重篤な悪心、術後痛、頭痛、両肺底部の無気肺、臍周囲感染、下痢の発現に伴い、治験薬投与は 2011 年 8 月 16 日に中断され、2011 年 9 月 6 日に再開された。

治験担当医師は右付属器嚢胞と広範な癒着を伴うステージ IV 子宮内膜症は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は、広範な癒着を伴う高度のステージ IV 子宮内膜症はホルモン失調が原因と判断し、右付属器嚢胞の病因については報告されていない。

34.8. CC-10004-PSA-003 試験

34.8.1. 死亡

該当被験者なし

34.8.2. 重篤な有害事象

PSA-003-0521004

施設番号	052	
被験者番号	PSA-003-0521004	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心筋虚血	2011 年 9 月 29 日～2011 年 10 月 5 日
なし	基底細胞癌	2012 年 6 月 29 日～2012 年 8 月 14 日

58 歳白人女性被験者は、Day 7 に心虚血、Day 281 に腹部のひだの基底細胞癌を発現した。被験者は 2010 年 9 月 23 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴として、4 ヶ月間にわたり間欠的に疼痛及び胸骨後灼熱感があり、最初は胃酸消化障害と診断された。その他の既往歴は、子宮頚部癌（1982 年～1983 年）、高血圧（2007 年より）、肥満（1967 年より、スクリーニング期間の 2011 年 8 月 29 日の BMI は 42.3 kg/m2）、ブドウ糖不耐性（2010 年 10 月より）、高脂血症（2009 年 9 月より）、下肢浮腫（2009 年 6 月より）、元喫煙者（11.5 年前に禁煙）、甲状腺機能低下症（1967 年より）、乾癬、滑液嚢腫、複数の薬物アレルギー（エトドラク、セレコキシブ、レボフロキサシン）であった。（体重、高血圧、境界域高脂血症、過去の喫煙歴以外に）境界型糖尿病（開始日不明）も心リスクファクターであると報告された。スクリーニング期間である 2011 年 8 月 29 日の血圧は 174/73 mmHg であり、ベースライン期間である 2011 年 9 月 23 日の心電図（ECG）では非特異的 T 波異常があり、心拍数は 62 bpm であった。ベースライン期間の 2011 年 9 月 23 日に脂質レベルは上昇し、コレステロール 6.35 mmol/L（基準値 0～5.17）、トリグリセリド 1.79 mmol/L（基準値 0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）1.48 mmol/L（基準値>1.04）、低比重リポ蛋白（LDL）4.04 mmol/L（基準値 0～2.58）であった。併用薬は、レボチロキシンナトリウム、アテノロール、メチルプレドニゾロン、トリアムテレン／ヒドロクロロチアジド、葉酸、メトトレキサート、オメプラゾール、塩化カリウム、paracetamol／hydrocodone である。

2011 年 9 月 29 日（Day 7／実薬投与 Day 7）、被験者は、4 ヵ月前に開始し、胸骨後灼熱感と報告された、背部及び左腕まで広がる胸痛のため、心臓病専門医を受診した。2011 年 9 月 29 日の心電図において、前壁誘導で T 波異常を認め、心筋虚血が示唆された。心臓病専門医は、胸痛は虚血性と考えた。2011 年 9 月 29 日、狭心症の治療のため舌下ニトログリセリン（頓用）、そして心臓病予防のためアスピリンを開始した。2011 年 10 月 3 日に被験者は入院した。2011 年 10 月 4 日に心エコー検査及びタリウムスキャンを実施し、以前の非貫壁性前壁心尖部梗塞の所見が確認されたが、著しい可逆性も認められ、心筋生存能が示唆された。2011 年 10 月 4 日の心カテーテル及び血管内超音波検査で、左前下行枝の冠動脈疾患が判明し、薬剤溶出ステントが留置された。2011 年 10 月 4 日、心虚血のため、eptifibatide、ヘパリン、プラスグレルは単回投与され、治験薬は一時的に中止された。狭心症は 2011 年 10 月 4 日に回復したと考えられた。新たに、2011 年 10 月 5 日から冠動脈疾患のためクロピドグレル硫酸塩、高脂血症のためロスバスタチンカルシウム、高血圧のためリシノプリル及びアテノロールの増加用量を開始した。トリアムテレン／ヒドロクロロチアジド、オメプラゾール、塩化カリウムは投与中止された。2011 年 10 月 5 日に心虚血は回復し（退院の日付は不明）、重篤でない冠動脈疾患は持続していた。2011 年 10 月 5 日に治験薬は再開された。その後、被験者は徐脈を発現し（2011 年 10 月 19 日[Day 27]の心拍数は 44 bpm）、徐脈は継続していたが、軽快していた。

治験担当医師は、心虚血は本剤との関連性はないと判断し、被験者の冠動脈疾患が原因と判断した。

その後、被験者は別の重篤な有害事象を経験した。2012 年 3 月の不明日、被験者はかかりつけ医を受診し、2012 年 3 月 19 日に真菌感染と診断され、治療のためテルビナフィンが処方された。感染は持続し、被験者は皮膚科医に紹介され、2012 年 6 月 29 日（Day 281／実薬投与 Day 281）にその皮膚科医により、腹部のひだの皮膚癌と診断された。この事象は重大な医学的な事象と考えられた。被験者には子宮頚部癌の既往（1982 年 10 月～1983 年 8 月）があった。本事象発現時の併用薬は、クロピドグレル硫酸塩、ロスバスタチンカルシウム、アスピリン、ニトログリセリン、リシノプリル、アテノロール、塩化カリウム、アレンドロン酸ナトリウム、レボチロキシンナトリウム、メチルプレドニゾロン、葉酸、メトトレキサート、paracetamol／hydrocodone であった。腹部真菌感染のため、2012 年 6 月 29 日に局所 monobenzone の局所投与を開始し、テルビナフィンは中止された。下腹部の正中のすぐ右側のパンヌスひだの検査で 2 cm 大のもろい結節を認めた。薄片生検で基底細胞癌（結節性、浸潤性）と判明した。病理報告書によると、鱗状の痂皮を伴う中心部に大きいびらんと報告された。真皮は多数の基底細胞癌の結節で満たされており、結節は薄片生検の深部及び外側の辺縁まで広がっており、中等度の線維化を伴う、周辺柵状化を伴う非定型的な基底類似細胞及び間質性腫瘍の間隙による暗青色の巣状と考えられた。結節の多くは小さい嚢胞性の空間を含んでおり、それ以外の結節は全て鋭角状で、周辺に密な線維化が認められた。治験薬は、腹部のひだの基底細胞癌のため、2012 年 7 月 8 日に一時的に中止され、2012 年 7 月 13 日に再開された。2012 年 8 月 14 日、病変部は原発巣切除及び複合体修復術により摘出され、手術時に併発症はみられなかった。病変は 2 cm x 3 cm 大のもろい結節性のプラークと確認された。2012 年 8 月 16 日付の病理報告により、下腹部から切除された病変は基底細胞癌（浸潤性）で、切除断端は陰性であった。2012 年 8 月 14 日に基底細胞癌は回復した。

治験担当医師は、基底細胞癌は本剤との関連性はないと判断し、その他の病因は報告されていない。

PSA-003-0641003

施設番号	064	
被験者番号	PSA-003-0641003	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	うつ病	2011 年 1 月 25 日～2011 年 1 月 28 日
あり	不安	2011 年 1 月 25 日～2011 年 1 月 28 日
あり	動悸	2011 年 1 月 25 日～2011 年 1 月 28 日
あり	多汗症	2011 年 1 月 25 日～2011 年 1 月 28 日

48 歳白人女性被験者は、Day 1 に医学的に重大なうつ病の悪化、不安の悪化、動悸、発汗を発現した。被験者は 2011 年 1 月 25 日から 2011 年 1 月 26 日まで、合計 2 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、不安（2009 年 6 月より）、うつ病（2005 年より）、骨減少症、乾癬、胃食道逆流性疾患、環境アレルギー、アルコール摂取（週に 1～14 杯）であり、併用薬は、メトトレキサート、葉酸、paracetamol／hydrocodone、prednisone であった。うつ病及び不安の既往が報告されていたにもかかわらず、これらの既往に対する過去あるいは現在の投薬が報告されていない。

2011 年 1 月 25 日（Day 1／実薬投与 Day 1）の朝、被験者は治験薬の初回用量を服用し、同日、重篤な（医学的に重大な）うつ病の増悪、不安の増悪、動悸、発汗を発現した。これらの事象は、治験担当医師により軽度と判断された。被験者は診療所に連絡し、2011 年 1 月 25 日午後の用量を服用 1 時間後に、非常に抑うつ的、不安となり、動悸、発汗を発現し、何も理由なく泣いてしまうようになったと報告した。2011 年 1 月 26 日、朝の服薬をし、有害症状は持続した。治験薬はうつ病

の増悪、不安の増悪、動悸、発汗のため、永久的に中止された。被験者は試験の参加を中止し、試験終了時来院日に来院しなかった。被験者は電話で、2011 年 1 月 28 日の朝までに全ての症状は回復し、ベースラインの状態まで全快したと述べ、これらの事象の治療として投薬の報告はなかった。

治験担当医師は、うつ病の増悪、不安の増悪、動悸、発汗は、本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-003-0651002

施設番号	065	
被験者番号	PSA-003-0651002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	甲状腺の良性新生物	2012 年 11 月 6 日～2012 年 11 月 6 日

48 歳白人男性被験者は、Day 330 に甲状腺左葉の良性甲状腺結節のため入院した。被験者は 2011 年 12 月 13 日から、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、胃食道逆流性疾患、頻脈性不整脈、背部痛、関節痛、乾癬であり、甲状腺癌の家族歴があった。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、オメプラゾール、メトプロロール酒石酸塩、fluoxetine hydrochloride であった。

2012 年 8 月 15 日（Day 247）、左腕疼痛のため、被験者は頚動脈超音波を受けた（後日、頚髄神経根炎と診断された）。2012 年 8 月 28 日（Day 260／実薬投与 Day 260）、被験者は、超音波検査で甲状腺の左葉に結節が確認されたと説明された。強力な甲状腺癌の家族歴から、被験者は甲状腺全摘除を選択した。この事象のため、治験薬は 2012 年 10 月 17 日に一時的に中止された。2012 年 11 月 6 日（Day 330／実薬投与 Day 330）、被験者は入院し、待機的甲状腺全摘除を受けた。良性で孤立性の結節に癌の所見は認められなかった。手術病理により、悪性陰性の過形成性結節を伴う良性の腺腫瘍増殖と判断された。術後の併発症は認められなかった。術前感染予防としてセファゾリン、甲状腺補充療法としてレボチロキシンナトリウムが処方された。栄養補給として、15 日間、カルシウムも処方された（2012 年 11 月 6 日と 2012 年 11 月 7 日のカルシウムレベルはそれぞれ、7.7 mg/dL と 8.2 mg/dL であった[基準値 8.5～10.4]）。良性甲状腺結節は 2012 年 11 月 6 日に後遺症（詳細不明）ありで回復し、レボチロキシンナトリウムを処方され、退院した。重篤でない甲状腺機能低下症は継続中である。治験薬は 2012 年 11 月 14 日に再開された。

治験担当医師は、甲状腺左葉の良性甲状腺結節は本剤との関連性はないと判断し、甲状腺癌の強力な家族歴に関連すると判断した。

PSA-003-1541006

施設番号	154	
被験者番号	PSA-003-1541006	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	高血圧	2011 年 7 月 1 日～2011 年 7 月 8 日
あり	頭痛	2011 年 7 月 14 日～2011 年 7 月 22 日

53 歳白人女性被験者は、Day 3 に高度の高血圧エピソード、Day 16 に医学的に重大な頭痛を発現した。被験者は 2011 年 6 月 29 日から 2011 年 7 月 20 日まで、合計 22 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は間欠性片頭痛（1970 年より）、高血圧（2009 年 2 月～2009 年 10 月）、季節性アレルギー、乾癬、腱炎、視力低下であった。スクリーニング期間である 2011 年 6 月 7 日の BMI は 35.6 kg/m^2 であった。スクリーニング来院日の 2011 年 6 月 7 日及びベースライン来院日の 2011 年 6 月 29 日（Day 1）の血圧はそれぞれ、142/81 mmHg と 147/97 mmHg であった。報告によると、治験薬開始前の被験者の血圧は 160/90 mmHg と高かった。治験薬開始前に、降圧剤は処方されていなかった。最初の事象発現時の併用薬は、メトトレキサート、アセトアミノフェン、ジクロフェナク／ミソプロストール、葉酸である。

2011 年 6 月 29 日（Day 1）、再発性の高血圧が報告された。2011 年 7 月 1 日（Day 3／実薬投与 Day 3）、最初に非定型性の片頭痛と考えられた症状を発現し、重篤（医学的に重大）と報告された。頭痛は低グレードの頭痛として発症したが、2011 年 7 月 4 日には、左側のしびれ感、悪心、嘔吐、血圧上昇（186/102 mmHg）を伴う高度の頭痛のため、被験者は救急治療室を受診した。2011 年 7 月 5 日の頭部コンピュータ断層撮影（CT）（非造影）で、腫瘤、出血、又は浮腫領域は認められなかった。救急治療室で、悪心及び嘔吐のためメトクロプラミドは処方されたが、降圧剤は処方されなかった。頭痛は、2011 年 7 月 5 日に徐々に改善し、その後 2011 年 7 月 6 日に再度悪化した。左側しびれ感は 2011 年 7 月 5 日に回復した。2011 年 7 月 6 日、被験者の希望で治験薬投与を中断した。その後、2011 年 7 月 12 日に被験者は診療所に来院し、治験担当医師は、事象が血圧上昇による高度の高血圧エピソードであると再評価した。2012 年 7 月 12 日、被験者の血圧は 135/85 mmHg から 150/85 mmHg の範囲であった。2011 年 7 月 13 日、高血圧の治療薬として、ヒドロクロロチアジド 1 日 25 mg が処方された。治験担当医師は、ジクロフェナク／ミソプロストールが事象に関与した可能性があるとして、投与を中止し、代わりにナプロキセンを処方した。被験者は本事象のため入院しておらず、高度の高血圧エピソードは、2011 年 7 月 8 日に回復したと判断された。被験者は、2011 年 7 月 14 日に治験薬を再開した。重篤でない再発性の高血圧は回復していないと判断された。

治験担当医師は、高度の高血圧エピソードは本剤との関連性はないと判断し、高血圧の既往が原因であると判断した。

その後、治験薬を再開した 2011 年 7 月 14 日に別の重篤事象を発現した。2011 年 7 月 14 日（Day 16／実薬投与 Day 16）、被験者は頭痛を発現し、頭痛は日毎に増悪した。治験担当医師は、頭痛症状は、医学的に注目すべき事象で重篤（医学的に重大）と考えた。被験者からの情報によると、血圧上昇、神経症状、片頭痛の前兆はなかった。被験者が事象を電話で報告し、来院していないため、治験担当医師は、本事象のために診断検査を実施していない。被験者は、頭痛のためさらにアセトアミノフェンを服用した。治験担当医師は、頭痛は被験者の高血圧に続発したと判断した。被験者がフォローアップ検査のため来院していないため、本事象に関して血圧値は得られていない。被験者の高血圧は、2011 年 7 月 13 日からヒドロクロロチアジドによりコントロールされていると考えられたが、被験者が試験終了時の来院日に来院していないため、フォローアップ情報が得られておらず、服薬コンプライアンスは不明である。治験薬は、2011 年 7 月 20 日に頭痛のため永久的に中止された。被験者からの電話によると、頭痛は、治験薬の最終投与の 2 日後の 2011 年 7 月 22 日に回復した。

治験担当医師は、頭痛は本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-003-1541011

施設番号	154	
被験者番号	PSA-003-1541011	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	深部静脈血栓症	2012 年 7 月 12 日～2012 年 8 月 29 日

46 歳白人男性被験者は、Day 214 に左下肢の深部静脈血栓症（DVT）を発現した。被験者は、プラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 4 月 4 日から 2012 年 7 月 18 日まで、合計 106 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧（2010 年 2 月より）、レイノー現象（2000 年より）、間欠性の左下肢浮腫（1983 年より）、自動車事故による左下肢骨折（2008 年）、不安、不眠症、胃食道逆流性疾患、間欠性の腹部疝痛、間欠性の白血球減少症、糖尿、慢性疼痛症候群、慢性 prednisone 依存、視力低下、乾癬、骨粗鬆症であった。血栓塞栓症、凝固障害、心障害、中枢神経系障害、出血障害の既往は報告されていない。スクリーニング期間である 2011 年 11 月 14 日の BMI は 31.6 kg/m^2 であった。スクリーニング期間である 2011 年 11 月 14 日とベースライン期間である 2011 年 12 月 12 日の血圧値はそれぞれ、122/90 mmHg と 131/86 mmHg であった。併用薬は、prednisone、cyclobenzaprine、オキシコドン、オキシコドン塩酸塩、プレガバリン、アテノロール、ラベプラゾール、ゾピクロン、ロラゼパム、folinic acid、葉酸、ビタミン D、フルオシノロンアセトニドであった。

2012 年 7 月 12 日（Day 214／実薬投与 Day 100）、被験者は左下肢の疼痛及び腫脹を発現し、2012 年 7 月 18 日に入院した。治験薬は、左下肢深部静脈血栓症のため 2012 年 7 月 18 日に中止された。2012 年 7 月 18 日に実施された腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、左下肢総腸骨静脈から下大静脈の血栓、そして、左外腸骨静脈及び左総大腿静脈の血栓が確認された。血液培養で感染は陰性であった。2012 年 7 月 19 日、下大静脈フィルターが留置され、組織プラスミノーゲン活性化因子（TPA）による静脈血栓溶解が実施された。2012 年 7 月 20 日と 2012 年 7 月 21 日の画像診断でも浅大腿静脈、左腸骨静脈全体に閉塞性血栓が依然として認められ、左腸骨静脈の静脈造影で有意な血餅の溶解は認められなかった。深部静脈血栓症の治療として、ヘパリン、ワルファリン、ダルテパリンナトリウム、アルテプラーゼ、ピペラシリン／タゾバクタム、クリンダマイシン、バンコマイシン、アセトアミノフェン、hydromorphone、リスペリドン、tinzaparin が処方され（継続中）、便秘予防として docusate sodium、健康維持のため塩化カリウムも処方された。2012 年 7 月 23 日に腹部超音波が実施されたが、結果は未入手である。被験者は、ワルファリンと tinzaparin の処方を継続され、2012 年 7 月 26 日に退院した。深部静脈血栓症は 2012 年 8 月 29 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、深部静脈血栓症は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師によると、2008 年の自動車事故による左下肢骨折及び、乾癬性関節炎のための体を動かさない生活も、深部静脈血栓症のリスク因子であると考えられた。

PSA-003-3261009

施設番号	326	
被験者番号	PSA-003-3261009	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	椎間板突出	2012 年 7 月 30 日～2012 年 8 月 8 日
なし	椎間板突出	2012 年 8 月 28 日～2012 年 9 月 12 日

59 歳白人女性被験者は、Day 271 に第 4 第 5 腰椎間（L4-L5）の椎間板ヘルニアのため入院し、その後手術を受け、Day 300 から第 4 第 5 腰椎間（L4-L5）の椎間板ヘルニアの術後リハビリテーションを受けた。被験者は 2011 年 11 月 3 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、第 5 腰椎（L5）根症候群（2008 年 6 月より）、骨粗鬆症（2009 年 9 月より）、乾癬性関節炎（非対称の少関節炎、2008 年 4 月より）、股関節形成（2009 年 9 月）、足関節部（2004 年）及び上腕骨（2001 年）の骨折、脂質異常症、うつ病、先天性重複腎、尿路感染の易感染性、乾癬であった。試験中、被験者は 2011 年 11 月 22 日（Day 20）に転倒し、その結果、左肩関節脱臼を発現し、2011 年 11 月に上腕頭の整復及び関節の安定化、2011 年 12 月に物理療法及びギブスでの固定を要した。併用薬（継続中または最近中止したもの）は、アレンドロン酸、カルシウム、コレカルシフェロール、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、メトトレキサート（2009 年 5 月 4 日～2011 年 7 月 25 日）、エスシタロプラム、アトルバスタチン、葉酸、ビタミン C／ルチンであった。

2012 年 7 月 25 日（Day 266／実薬投与 Day 266）、被験者は第 4 第 5 腰椎間（L4-L5）の椎間板ヘルニアを発現した。2012 年 7 月 30 日、被験者は手術のため入院した（第 4 第 5 腰椎［L4-L5］の神経根圧迫）。2012 年 8 月 1 日、治験薬は事象のため一時的に中止され、被験者は同日、非待機的な椎間板切除術を受けた。治験薬は 2012 年 8 月 5 日に再開された。2012 年 8 月から、ペチジン塩酸塩及び metamizole による術後鎮痛療法、術後の軟部組織の治癒のため escin、不眠症のため ゾルピデム酒石酸塩が処方された。2012 年 8 月 8 日、椎間板ヘルニアは後遺症あり（機能的能力の限界）で回復し、被験者は退院した。機能的能力の限界は、このタイプの手術では一般的と考えられる。事象は、重篤でない事象として持続し、その期間に被験者は尿路感染を発現し、ノルフロキサシンが処方された。2012 年 8 月 28 日（Day 300／実薬投与 Day 300）、被験者は、背部手術の術後リハビリテーションのため、リハビリテーション施設に入院した。術後リハビリテーション療法中に治験薬は変更なく継続され、新規の治療薬は処方されていない。2012 年 9 月 12 日、術後リハビリテーションは完了したと判断され、被験者はリハビリテーション施設から退院し、escin のみが術後治療薬として継続されていた。重篤でない第 4 第 5 腰椎（L4-L5）の椎間板ヘルニアは回復していると考えられた。

治験担当医師は、第 4 第 5 腰椎（L4-L5）の椎間板ヘルニア及び術後リハビリテーションは本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は、第 4 第 5 腰椎（L4-L5）の椎間板ヘルニアは変性が原因で、術後リハビリテーションの原因は第 4 第 5 腰椎（L4-L5）の椎間板ヘルニアが原因であると判断した。

PSA-003-3261014

施設番号	326	
被験者番号	PSA-003-3261014	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	回転性めまい	2012 年 4 月 5 日～2012 年 5 月 3 日
なし	椎骨脱臼	2012 年 9 月 7 日～継続中
なし	挫傷	2012 年 9 月 7 日～継続中
なし	頭部損傷	2012 年 9 月 7 日～継続中

75 歳白人女性被験者は、Day 122 に回転性めまい、Day 277 に（転倒の結果の）脊椎捻挫、腰椎挫傷、頭部外傷を発現した。被験者は 2011 年 12 月 6 日から 2012 年 11 月 4 日まで、合計 335 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、2 型糖尿病（1981 年より）、本態性振戦（2006 年より）、冠動脈疾患（2008 年より）、動脈高血圧（2006 年より）、慢性閉塞性肺疾患（2007 年より）、右肩回旋筋腱板損傷、両側性変形性膝関節症、低色素性貧血（2011 年 9 月より）、高尿酸血症、乾癬、裂孔ヘルニアであった。アルコール摂取の報告はなかった。スクリーニング期間である 2011 年 11 月 8 日及びベースライン期間の 2011 年 12 月 6 日の心電図（ECG）で正常洞調律と確認された。スクリーニング期間とベースライン期間の血中ブドウ糖は基準値範囲内であったが、2012 年 1 月 5 日（Day 31）と 2012 年 4 月 2 日（Day 119）の試験来院日に上昇が認められた（それぞれ、9.3 mmol/L と 10.8 mmol/L［基準値 3.9～7.8］）。併用薬は、ペリンドプリル、ジルチアゼム、インダパミド、チアプロフェン酸、インスリンヒト、プリミドン、オメプラゾール、アスピリン、serine-iron complex、ブデソニド、アロプリノールであった。

2012 年 4 月 5 日（Day 122／実薬投与 Day 122）、被験者は回転性めまいによる転倒のため、入院した。2012 年 4 月 5 日、診断検査として、頭蓋、頚椎、膝、胸部 X 線が実施された。転倒により重大な損傷を来していなかった。2012 年 4 月 6 日の精密検査で、急性虚血の兆候はなく、正常洞調律で、腹部超音波検査で異常を認めず、血中ブドウ糖レベルは 7.3 mmol/L 及び 5.1 mmol/L と基準値範囲内であった（基準値 3.9～7.8）。その他の臨床検査で著明な所見なし。回転性めまいのためアンブロキソールを処方、インスリンを 14 IU 1 日 2 回から 12 IU1 日 2 回に減量、メトホルミンを追加、降圧剤（インダパミド及びペリンドプリル）を減量した。2012 年 5 月 3 日に回転性めまい予防のためピラセタムが追加された。治験担当医師によると、病院の退院報告書に血圧異常についての記載は無かった。2012 年 5 月 3 日、回転性めまいは回復し、被験者は退院した。事象発現に伴い、治験薬は変更されていない。

治験担当医師は、回転性めまいは本剤との関連性はないと判断し、事象は被験者の年齢と関連すると判断した。

その後、被験者は別の重篤な事象を発現した。2012 年 9 月 7 日（Day 277／実薬投与 Day 277）、被験者は転倒による頚椎捻挫、腰椎挫傷、頭部外傷のため入院した。これらの事象発現時に投与中の併用薬は、ピラセタム、メトホルミン、プロプラノロール、コレカルシフェロール、ペリンドプリル、ジルチアゼム、インダパミド、チアプロフェン酸、インスリンヒト、プリミドン、オメプラゾール、アスピリン、ブデソニド、アロプリノールであった。転倒の状況に関しては全く情報が報告されていない。最新の報告では、被験者はいまだに老人病棟に入院中で、事象は回復している。これらの事象発現に伴い、治験薬に対して措置は講じられていない。

治験担当医師は、頚椎捻挫、腰椎挫傷、頭部外傷は本剤との関連性はないと判断し、これらの事象は転倒が原因であると判断した。

PSA-003-3711001

施設番号	371	
被験者番号	PSA-003-3711001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	高血圧	2012 年 3 月 10 日～2012 年 3 月 14 日

54 歳白人女性被験者は、Day 284 に高血圧を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 9 月 21 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、パニック症候群（2003 年より）、椎間板ヘルニア（2011 年 4 月より）、2 型糖尿病（2008 年 9 月より）、うつ病（2001 年より）、乾癬（1970 年より）、乾癬性関節炎（2001 年より）、チアプロフェン酸に対する薬物過敏症であった。スクリーニング期間である 2011 年 5 月 4 日の血圧は 145/80 mmHg、ベースライン期間の 2011 年 6 月 1 日は 140/90 mmHg であった。スクリーニング期間の 2011 年 5 月 4 日の BMI は 31.6 kg/m^2 であった。被験者は、スクリーニング期間中、スクリーニング期間の 2011 年 5 月 4 日からベースライン期間の 2011 年 6 月 1 日に 2 型糖尿病の悪化を経験した。また、試験期間中（プラセボ投与中）、2011 年 8 月 15 日（Day 76）から 2011 年 8 月 26 日（Day 87）に重篤な椎間板ヘルニアの悪化を経験した。併用薬（継続中または最近中止したもの）は、メトホルミン、グリメピリド、aceclofenac、アスピリン（2012 年 2 月 27 日～2012 年 3 月 3 日）、アスコルビン酸（2012 年 2 月 27 日～2012 年 3 月 3 日）、パロキセチンであった。

2012 年 3 月 10 日（Day 284／実薬投与 Day 172）に浮動性めまい、頚部痛、両足の足底の灼熱感、及び数日間続いた頭痛のため、家庭医を受診した。被験者は夜眠れなかった。診察中、血圧が 230/120 mmHg に上昇し、被験者は救急治療室に搬送され、ramipril、イルベサルタン、ヒドロクロロチアジド、nebivolol が処方された。血圧は正常化し、帰宅した。自宅で血圧上昇が再発し、症状が持続したため、被験者は入院したが、当直医は症状を改善することができなかった。入院時、被験者は頚部領域の頭痛、悪心を訴えたが、胸部痛あるいは呼吸困難はなく、意識消失はなかった。被験者の症状は、同日及び過去数日間にみられたものと類似していた。2012 年 3 月 11 日の血圧は 130/80 mmHg で、2012 年 3 月 12 日は 130/80 mmHg、170/80 mmHg、145/80 mmHg であった。2012 年 3 月 12 日の心エコー検査で、軽度の拡張機能異常を認めたが、局所壁運動異常又は血栓は認められなかった。眼科医による検査で、両側性の高血圧性血管障害（ステージ 1）と確認された。2012 年 3 月 12 日の頭蓋コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは頭蓋内出血は認められず、頚動脈サイホン部は石灰化しており、動脈硬化症と推測された。2012 年 3 月 13 日、X 線で心サイズは正常で、両肺に新規の実質性病変は認められなかった。2012 年 3 月 13 日の超音波において、肝は中等度に腫大しており、堅く、光沢があり、均質構造であった。事象発現に伴い、治験薬について変更はなされていない。高血圧のためヒドロクロロチアジド、マンニトール、フロセミド、胃食道逆流性疾患予防として pantoprazole、乾癬性関節炎のためトラマドール、うつ病のためデュロキセチン及びアルプラゾラムが処方された。血圧は正常化し、持続的に安定しており、頭痛は回復し、被験者は 2012 年 3 月 14 日に退院した。重篤でない高血圧は持続していた。2012 年 5 月 30 日の 52 週試験診察時に血圧は 115/60 mmHg であった。

治験担当医師は、高血圧は本剤との関連性はないと判断し、事象は被験者の家族の問題が原因と判断した。

PSA-003-3711003

施設番号	371	
被験者番号	PSA-003-3711003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	足関節部骨折	2012 年 7 月 10 日～2012 年 8 月 27 日

55 歳白人女性被験者は、Day 315 に足関節部骨折を発現した。被験者は 2011 年 8 月 31 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、骨粗鬆症（2010 年 6 月より）、貧血、高血圧、乾癬、閉経後（2005 年より）であった。併用薬は、アレンドロン酸、コレカルシフェロール、カルシウム、ペリンドプリル、アムロジピン、プレドニゾロン、葉酸、メトトレキサート、pantoprazole、ジクロフェナク、アスコルビン酸、ferric oxide polymaltose、ビソプロロール（不整脈のため、2012 年 7 月 6 日より）であった。

2012 年 7 月 10 日（Day 315／実薬投与 Day 315）、被験者は自宅で転倒し、2012 年 7 月 11 日に足関節部骨折のため入院した。転倒の前に浮動性めまい又は脱力はみられず、意識消失もなかった。2012 年 7 月 10 日に X 線で脱臼を伴わない足関節部骨折と診断された。血栓予防のため、2012 年 7 月 10 日から 2012 年 8 月 31 日まで nadroparin calcium が処方された。2012 年 7 月 11 日、被験者は骨折の内固定を受け、ギブス包帯を装着された。2012 年 7 月 11 日の X 線で骨の位置は良好で、軸方向の位置も正常であった。入院期間中、被験者は無熱で、併発症は確認されなかった。被験者は 2012 年 7 月 13 日に退院した。治験薬は、足関節部の骨折のため、2012 年 7 月 14 日に一時的に中止され、2012 年 7 月 25 日に再開された。足関節部骨折は 2012 年 8 月 27 日に回復した。ギブスは 2012 年 8 月 31 日に外され、nadroparin calcium は中止された。

治験担当医師は、足関節部骨折と本剤との関連性はないと判断し、事象は不慮の転倒が原因と判断した。

PSA-003-3711004

施設番号	371	
被験者番号	PSA-003-3711004	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	足変形	2012 年 9 月 5 日～2012 年 9 月 6 日

45 歳白人女性被験者は、Day 315 にハンマー趾の外科的矯正のため入院した。被験者は 2011 年 10 月 27 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は肥満（スクリーニング期間である 2011 年 9 月 29 日の BMI は 36.4 kg/m^2）、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、1980 年より）、乾癬である。併用薬はメトトレキサート、サラゾスルファピリジン、ジクロフェナク、葉酸であった。

2012 年 9 月 5 日（Day 315／実薬投与 Day 315）、被験者は入院し、同日、右足のハンマー趾（第 2、第 3、第 4 足趾）の外科的矯正（骨切り術、Hohmann 法）が施行された。治験担当医師によると、被験者は治験薬開始前にハンマー趾を発現していたが、スクリーニング時には医学的に重大と考えられておらず、試験登録後に手術が予定された。治験薬について措置は講じられていない。2012 年

9 月 5 日に術後痛のため metamizole sodium が処方された。ハンマー趾は 2012 年 9 月 6 日に回復したと考えられた。

治験担当医師は、ハンマー趾は本剤との関連性はないと判断し、事象は乾癬性関節炎が原因と判断した。

PSA-003-4471003

施設番号	447	
被験者番号	PSA-003-4471003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬性関節症	2012 年 4 月 18 日～2012 年 4 月 26 日

56 歳白人女性被験者は、Day 253 に乾癬性関節炎の悪化を発現した。被験者は 2011 年 8 月 10 日から 2012 年 4 月 18 日まで、合計 253 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、2010 年 7 月より）、乾癬、動脈高血圧、尋常性白斑、十二指腸潰瘍、炭水化物不耐症、高コレステロール血症であった。C-反応性タンパク（CRP）は、スクリーニング期間である 2011 年 7 月 19 日及びベースライン期間である 2011 年 8 月 9 日に上昇しており、それぞれ 17.41 g/mm^3 と 17.50 g/mm^2 であった（基準値 0～4.99）。試験期間中に被験者はインフルエンザを発現した（2012 年 2 月 7 日～2012 年 2 月 23 日、セフポドキシム、levofloxacin hemihydrate、プソイドエフェドリン／ロラタジンが処方された）。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、メチルプレドニゾロン、etoricoxib、ramipril、オメプラゾール、ロスバスタチンであった。

2012 年 4 月 18 日（Day 253／実薬投与 Day 253）に乾癬性関節炎の悪化を発現し、この事象のため治験薬は永久的に中止された。3 日後の 2012 年 4 月 21 日（Day 256）、被験者は乾癬性関節炎の悪化のため入院した。38°C の発熱、高度のこわばり感、右肩、右手首、両膝の腫脹を発症した。被験者は休息時に疼痛があり、夜間には全ての末梢関節にひどい痛みがあると訴えた。2012 年 4 月 21 日、血沈検査は 110 mm／時で、C-反応性タンパクは 86.77 mg/L と上昇していた（基準値未入手）。2012 年 4 月 21 日から 2012 年 4 月 26 日まで、乾癬性関節炎の治療として、メロキシカムの筋肉内投与及びメチルプレドニゾロンの静脈内投与が処方された。2012 年 4 月 26 日、中等度の疼痛及びこわばり感はあったが、腫脹又は発熱はなく、被験者は退院した。乾癬性関節炎の悪化は回復したと考えられた。

治験担当医師は、乾癬性関節炎の悪化は本剤との関連性はないと判断し、2012 年 2 月に罹患したインフルエンザが原因と判断した。

PSA-003-4471011

施設番号	447	
被験者番号	PSA-003-4471011	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	機能性子宮出血	2012 年 1 月 21 日～2012 年 1 月 30 日
なし	喘息	2012 年 6 月 21 日～2012 年 6 月 25 日

40 歳白人女性被験者は、Day 38 に機能性子宮出血、Day 190 に気管支喘息発作を発現した。被験者は 2011 年 12 月 15 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、不正子宮出血（2001 年より）、気管支喘息（1989 年より）、高血圧、肥満（1991 年より、スクリーニング期間である 2011 年 11 月 24 日の BMI は 52.8 kg/m^2）、糖尿病、脂質異常症、乾癬、胃食道逆流性疾患であった。併用薬は、バルサルタン、moxonidine、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、モンテルカスト、エソメプラゾールマグネシウム、ドンペリドン、メトホルミン塩酸塩、メロキシカムであった。

2012 年 1 月 21 日（Day 38／実薬投与 Day 38）、被験者は機能性子宮出血のため入院した。同日、機能性子宮出血のため非待機的子宮全摘を施行した。術後の疼痛及び出血のため、投薬が行われた。機能性子宮出血のため etamsilate（2012 年 1 月 24 日～2012 年 1 月 30 日）、アミカシン、セフトリアキソン、メトロニダゾール（2012 年 1 月 21 日～2012 年 1 月 30 日）、術後抗生物質予防としてリンコマイシン（2012 年 2 月 1 日～2012 年 2 月 6 日）、鉄欠乏予防として ferrous gluconate／manganese gluconate／cupric gluconate （2012 年 1 月 21 日～2012 年 2 月 22 日）、血栓塞栓症予防としてヘパリンナトリウム（2012 年 1 月 21 日～2012 年 1 月 30 日）、疼痛のためジクロフェナクカリウム（日付不明）、出血のため“Sercinon”（日付不明）がそれぞれ処方された。組織学検査で、子宮内膜の腺筋腫症ポリープと診断された。この事象のため、治験薬は 2012 年 1 月 25 日に一時的に中止された。2012 年 1 月 30 日、機能性子宮出血は回復したと判断され、被験者は退院した。2012 年 2 月 25 日に治験薬は再開された。

治験担当医師は、機能性子宮出血は本剤との関連性はないと判断し、子宮内膜ポリープがおそらくこの事象の原因であると判断した。

その後、被験者は他の重篤な有害事象を発現した。2012 年 6 月 21 日（Day 190／実薬投与 Day 190）、被験者は気管支喘息発作のため入院した。併用薬は試験開始時から変更なく、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及びモンテルカストなどであった。治験担当医師によると、被験者の気管支喘息は、モンテルカストナトリウム及びブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩により、良好にコントロールされていた。2011 年 11 月 24 日に実施した試験のベースライン胸部 X 線の結果は「正常」で、2011 年 6 月 21 日の胸部 X 線も「正常」であった。2012 年 6 月 21 日の検査で、肺活量測定 2.8（72%）、努力呼気量 1.81（69%）であった。喘息発作の治療として、2012 年 6 月 21 日から 2012 年 6 月 25 日までメチルプレドニゾロンが処方された。事象発現に伴い、治験薬について措置は講じられていない。2012 年 6 月 25 日、喘息発作は回復したと判断され、被験者は安定状態で退院した。

治験担当医師は、喘息は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は、事象は併発症の気管支喘息が原因と判断し、感染が事象の引き金になったかもしれないとも示唆した。

PSA-003-6651001

施設番号	665	
被験者番号	PSA-003-6651001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	前立腺腺腫	2012 年 12 月 6 日～2013 年 1 月 29 日

63 歳男性被験者（人種不明）は、Day 387 に前立腺腺腫により、前立腺摘除を受けるため入院した。プラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 5 月 3 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、前立腺腺腫（2004 年より）、高血圧、乾癬であった。併用薬は、alfuzosin、葉酸、イルベサルタン／ヒドロクロロチアジドであった。乾癬性関節炎のために以前はレフルノミド（2006 年）が処方されており、乾癬性関節炎以外の症状に対する過去の処方は不明である。

2012 年 12 月 6 日（Day 387／実薬投与 Day 218）、被験者は内視鏡的前立腺摘除（非待機的と記載）を受けるため入院し、同日手術は施行された。治験薬は、前立腺腺腫のため 2012 年 11 月 29 日に一時的に中止された。事象のため投薬は処方されていない。治験薬は 2012 年 12 月 14 日に再開された。前立腺腺腫は 2013 年 1 月 29 日に回復した。先在していた前立腺腺腫の悪化が事象に影響したかについての追加情報や、生検報告書などの診断検査結果を請求中である。

治験担当医師は、前立腺腺腫は本剤との関連性はないと判断し、その他の病因は報告されていない。

PSA-003-7111001

施設番号	711	
被験者番号	PSA-003-7111001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	T 細胞性リンパ腫	2012 年 1 月 26 日～継続中
あり	発熱	2012 年 1 月 26 日～2012 年 2 月 24 日

30 歳白人男性被験者は、Day 140 に原因不明の発熱を発現し、その後、T 細胞性リンパ腫が発熱の原因の可能性があると考えられた。プラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 12 月 29 日から 2012 年 2 月 3 日、合計 37 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬（2004 年より）、乾癬性関節炎（2005 年より）、左膝の外傷（2010 年 5 月より）であった。試験参加中に 2 回、左膝の腫脹を発現したが（2011 年 11 月 6 日、2011 年 12 月 20 日）、治療を行わずに回復した。スクリーニング期間である 2011 年 8 月 18 日及びベースライン期間である 2011 年 9 月 7 日の臨床検査結果は異常所見なく、C-反応性タンパク（CRP）が 6.40 g/m^3（スクリーニング期間）及び 6.15 g/m^3（ベースライン期間）であった（基準値 0～4.99）以外は、血液学検査及び生化学検査は基準値範囲内であった。併用薬は、メトトレキサート（2010 年 12 月 21 日～2012 年 2 月 8 日）及び葉酸であった。乾癬性関節炎のため、以前にサラゾスルファピリジン（2005 年～2006 年）及びメトトレキサート（2005 年～2006 年）が処方されており、乾癬性関節炎及び乾癬以外の症状のための過去の処方は不明である。

2012 年 1 月 26 日（Day 140／実薬投与 Day 29）、被験者は原因不明の発熱及び疲労を発現した。発熱は最高 39.5°C であり、疲労と発熱以外に被験者から症状の報告はなかった。2012 年 2 月 7 日の全血球数及び臨床検査で、白血球 5.4×10^9/L（基準値 4.3～10.3）、赤血球 5.5×10^{12}/L（基準値 4.5～5.9）、ヘモグロビン 16.6 g/dL（基準値 14.0～18.0）、ヘマトクリット 45.4%（基準値 41～53）、血小板 152×10^9/L（基準値 150～350）、好酸球 6.8% （基準値 1～4）、好中球、単球、好塩基球、リンパ球は基準値範囲内で、CRP は 45 mg/L であった（基準値<6.0）。治験薬は、原因不明の発熱及び T 細胞性リンパ腫の疑いのため、2012 年 2 月 3 日に永久的に中止された。併用薬は継続中である。

2012 年 2 月 8 日（Day 153）、被験者は 7 日間の発熱のため入院した。入院時診断は、肝障害（組織学的脂肪性肝炎、慢性炎症性反応、顆粒形成）及び脾腫を伴う原因不明の発熱であった。2012 年 2 月 8 日の検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）770 IU/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）240 IU/L、γ グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）115 IU/L、CRP 64 mg/L、乳酸脱水素酵素（LDH）500 IU/L で、白血球、赤血球、血小板、網状赤血球は基準値範囲

内であった。鑑別診断として、免疫抑制療法に関連した日和見感染又は、基礎疾患であるリンパ腫疾患等の血液学的疾患（単クローン性の T リンパ球集団の兆候及び症状）が検討された。被験者は、左膝関節の孤立性の腫脹を経験した。細菌性関節炎及び心内膜炎の可能性が除外された。感染の兆候又は症状は観察されていない（発熱以外）。静脈内ピペラシリン／タゾバクタム及び経口ロキシスロマイシンが処方された。

2012 年 2 月 1 日に実施された末梢血スミア試験で、グンプレヒト影が確認され、末梢血の成熟細胞及び主にリンパ球ー単球系の反応性変化から好中球減少症へと進行したと判断された。2012 年 2 月 8 日、心電図で正常洞調律と確認された。2012 年 2 月 8 日にメトトレキサート及び葉酸を投与中止された。2012 年 2 月 9 日の腹部超音波検査で脾腫及び肝腫大を認めた。被験者は進行性の肝疾患及び乳酸脱水素酵素増加と診断された。画像診断により、顕著な脾腫（17 x 17 x 16 cm）を認めたが、他の臓器に変化なく、リンパ節腫大は認められていない。その他、2012 年 2 月 9 日に心エコー検査、2012 年 2 月 10 日に上部頚椎、腰椎、手及び足の X 線、2012 年 2 月 14 日に腹部超音波検査が実施されたが、結果は報告されていない。2012 年 2 月 15 日の胸腹部のコンピュータ断層撮影（CT）で、脾臓及び肝臓の腫大を伴い膵臓に異常を認め、大動脈周囲に境界線上のリンパ節腫大を数個認めた。2012 年 2 月 21 日に腸骨稜の生検を行い、年齢から考慮して妥当な骨髄細胞増多及び左方移動した巨核球形成、成熟した顆粒球形成、赤血球形成のわずかな過形成と確認された。これらの変化はおそらく、反応性炎症により引き起こされた。2012 年 2 月 22 日に実施した肝穿刺により、肝全体の約 70%～80%に肝実質の脂肪変性が確認された。中等度の炎症を伴うかなりの脂肪性肝炎が観察された。組織学的評価の結果は脂肪性肝炎と一致した。入院中（日付不明）に実施された臨床検査は、ウイルス肝炎及び HIV（いずれも陰性）、サイトメガロウィルス PCR（陽性）、pp65（陰性）、トキソプラズマ症 IgG（陽性）、IgM（陰性）、マイコプラズマ抗体（陽性）、血液培養（病原体陰性）である。

2012 年 2 月 24 日、被験者の状態は安定しており、血液病医師のフォローを受ける予定で退院し、発熱は回復したと判断された。2012 年 3 月 2 日に骨髄の分子遺伝学的検査を実施したが、結果は未入手である。2012 年 4 月 3 日、被験者は血液病医師を再度受診し、全身状態は非常に良好であった。2012 年 5 月 14 日、臨床所見に基づき肝生検が実施され、CD57 T 細胞は認められず、肝又は骨髄のクローン T 細胞集団は確認できなかったものの、T 細胞大顆粒リンパ球性（LGL）白血病の可能性が考えられた。肝において明らかに類洞内 T 細胞増殖とみられる所見はなかった。T 細胞性リンパ腫が疑われていたが、確定診断又はそのサブタイプを決定するには十分な結果が得られていない。T 細胞性リンパ腫の診断は、治療担当医による退院時診断に記載されていたが、診断は確定されておらず、初期のリンパ腫疾患である可能性は否定できていない。2012 年 5 月 11 日に食道十二指腸内視鏡検査が実施され、結果は未入手である。

2012 年 6 月 5 日、被験者は、乾癬性関節炎に関連すると考えられる、持続性の左膝関節炎及び左膝関節の腫脹を発現した。被験者は、2 月から乾癬性関節炎のための治療薬の処方を受けていない（治験薬なし、メトトレキサートなし）。乾癬性関節炎の追加治療及び、肝生検の再検査を実施する予定である。

2012 年 9 月 27 日に被験者の状態に関する最新情報を受領し、T 細胞性リンパ腫の可能性は完全には否定されてはいないが、本事象が T 細胞性リンパ腫である可能性は非常に低いと報告された。被験者の状態は良好で、2012 年 2 月 24 日から無熱であることが確認された。2012 年 9 月 27 日現在、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）、生物学的、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、又は経口グルココルチコイド療法は処方されていない。被験者は、T 細胞性リンパ腫が疑われる事象から回復してはいないと判断された。

治験担当医師は、原因不明の発熱及び T 細胞性リンパ腫の疑いは本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-003-7121002

施設番号	712	
被験者番号	PSA-003-7121002	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	胃炎	2012 年 1 月 22 日～2012 年 1 月 25 日

31 歳白人男性被験者は、Day 138 に幽門洞から胃体部の胃炎を発現した。被験者は 2011 年 9 月 7 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、メトトレキサート療法に関連する悪心（2010 年より）及び乾癬であった。被験者には喫煙歴はなく、アルコール摂取は少なかった（週 1-14 杯）。併発症は、メトトレキサートに関連した悪心の悪化（2011 年 9 月 13 日より）及び回転性めまい（2011 年 12 月 28 日より）であり、治療薬は処方されていない。併用薬は、メトトレキサート及び葉酸であった。

2012 年 1 月 22 日、被験者は、2012 年 1 月 21 日（Day 137）からの腹痛及び 2012 年 1 月 22 日からの胃腸出血（被験者の報告による）のため、治験施設を予定外で来院後、診療所を受診した。2012 年 1 月 22 日（Day 138／実薬投与 Day 138）、被験者は軽度の胃腸出血のため入院した。2012 年 1 月 25 日、胃炎のため pantoprazole 投与を開始し、胃炎のため、治験薬を一時的に中止した。2012 年 1 月 26 日に食道十二指腸内視鏡検査が実施されたが、胃腸出血の所見は確認されなかった。2012 年 1 月 26 日に病理学的検査を実施し、高度の慢性活動性（活動度グレード 2）の幽門洞及び胃体部の胃炎（ヘリコバクター型、病原体確認済み）と確認され、悪性腫瘍のエビデンスはなかった。被験者は、2012 年 1 月 27 日に退院した。2012 年 1 月 30 日、結腸内視鏡検査で胃腸出血は確認されていない。胃腸出血は被験者から報告されているものの、実施した診断検査において臨床的な所見が確認されていないことがはっきりした。胃腸出血は除外も確定もされていない。ヘリコバクター・ピロリ感染の治療のため、2012 年 2 月 3 日にアモキシシリン及びクラリスロマイシンの経口投与を開始し、2012 年 2 月 10 日に投与を完了した。2012 年 2 月 8 日に幽門洞及び胃体部の胃炎は回復し、治験薬は再開された。経口 pantoprazole は継続中である。リチャレンジ（再投与）の結果は陰性であった。ヘリコバクター・ピロリ感染は、2012 年 3 月 13 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、胃炎は本剤との関連性が疑われ、ヘリコバクター・ピロリ及びストレスも危険因子であると判断した。

PSA-003-8481001

施設番号	848	
被験者番号	PSA-003-8481001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	四肢動脈血栓症	2012 年 4 月 14 日～2012 年 4 月 19 日

64 歳白人女性被験者は、Day 341 に左下肢の動脈血栓症を発現した。被験者は 2011 年 5 月 10 日から 2012 年 4 月 14 日まで、合計 341 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、動脈高血圧（2001 年より）、乾癬性関節炎（2010 年より）、乾癬であった。被験者には血栓塞栓症の既往はなく、過去に凝固障害、心障害、神経系障害、出血障害（1995 年に子宮摘出を実施された際の機能性子宮出血を除く）もなかった。被験者は肥満で（スクリーニング期間である

2011 年 5 月 2 日の BMI は 30.2 kg/m^2）、座業者で、予防的抗凝固療法は行われていなかった。スクリーニング期間である 2011 年 5 月 2 日及びベースライン期間である 2011 年 5 月 9 日の血圧はそれぞれ、182/91 mmHg と 175/102 mmHg であった。スクリーニング期間である 2011 年 5 月 2 日の心電図（ECG）において、QTcF 延長（平均 QTcF 456 msec）、左室肥大（LVH）、洞性不整脈、洞性徐脈（平均心拍数 59 bpm）と診断された。ベースライン期間の 2011 年 5 月 9 日に脂質レベルは上昇し、コレステロール 5.25 mmol/L（基準値 0～5.17）、トリグリセリド 2.74 mmol/L（基準値 0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）1.33（基準値> 1.04）、低比重リポ蛋白（LDL）2.67（基準値 0～2.58）であった。併発症は、2011 年 12 月 2 日（Day 207）からの肋軟骨炎である。併用薬（継続中または最近中止したもの）は、メロキシカム（2011 年 4 月 11 日～2012 年 4 月 6 日）、イルベサルタン、アテノロール、アセトアミノフェン、オメプラゾール、イブプロフェンである。

2012 年 4 月 14 日（Day 341／実薬投与 Day 341）、左下肢に触れると冷感があり、被験者は入院した。それ以外の症状は報告されなかった。左下肢のデュープレックス超音波検査で、総大腿動脈の分岐部に血栓が確認された。不明日に心電図で、心房粗動及び心室拍動数不規則（126 bpm）が確認され、経食道心エコー検査で、右心房に血栓を認め、胸部 X 線で胸水を伴わない中等度の心拡大を認めた。2012 年 4 月 14 日の D ダイマーは 1050 ng/mL であった（基準値 0～500）。2012 年 4 月 14 日、左下肢動脈血栓症のため、治験薬は永久的に中止された。同日、血栓除去が行われ、血栓のため、静脈内ヘパリン投与が開始された。動脈血栓症のため、2012 年 4 月 14 日に piritramide の筋肉内単回投与も行われた。2012 年 4 月 17 日にヘパリンは経口ワルファリン及び皮下エノキサパリンに切り替えられた（エノキサパリンは 2012 年 4 月 20 日まで継続）。心房細動／粗動の発見の結果、心血管系予防のため、シンバスタチン及びアスピリンは開始された。その他の投薬は、高血圧の悪化のためのアムロジピン及び胃腸症状の予防のための pantoprazole（オメプラゾールから変更）であった。2012 年 4 月 19 日、左下肢動脈血栓症及び心房細動は回復し、被験者は退院した。高血圧の悪化（発現日 2012 年 4 月 18 日）及び肋軟骨炎（発現日 2011 年 12 月 2 日）は、2012 年 5 月 7 日（早期終了来院日）現在、継続中と考えられ、同日の血圧は 128／66 bpm であった。

治験担当医師は、左下肢動脈血栓症は本剤との関連性はないと判断し、新たに診断された心房細動が事象の原因である可能性が高いと判断した。疼痛の増悪は不整脈を引き起こしたと考えられる。

PSA-003-8751014

施設番号	875	
被験者番号	PSA-003-8751014	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	うつ病	2012 年 3 月 5 日～2012 年 4 月 3 日

56 歳白人女性被験者は、Day 126 にうつ病の増悪を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボの投与を受けた後、2012 年 2 月 21 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、うつ病（1990 年より）、（現在の）喫煙者、乾癬、慢性胃炎である。その他の既往は、以前の薬物及びアルコール依存である。関連する社会的経歴は、介護を要する父との生活であり、被験者にとって身体的に苦痛のある状況と報告された。併用薬は、レボメプロマジン、venlafaxine、メトトレキサート、葉酸、ジクロフェナク、オメプラゾールであった。

2012 年 3 月 5 日（Day 126／実薬投与 Day 14）、被験者は平衡障害又はトランキライザーの過量投与により自宅で転倒し、救急車で病院に搬送され、うつ病の増悪で精神病病棟に入院した。入院時の診察で、血圧低下（90-100/80 mmHg）があり、被験者は質問への回答が非常に遅く、会話中に

眠ってしまうため、会話が困難であった。尿検査でベンゾジアゼピン陽性であった。被験者は後から精神科医に、2012 年 3 月 5 日の事象発現前に父親のジアゼピンを 30 滴、レボメプロマジン（5 mg）、valeriana（5 錠）、クロナゼパム（2 mg 錠 1 錠）を服用したことを認めたが、それ以外の薬物を服用したかについては不明であった。被験者は人、時間、場所、状況について認識していたが、抑うつ的で感情的に不安定と考えられた。有害事象発現に伴い、治験薬について措置は講じられていない。頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを行ったが（日時不明）、有意所見はなかった。翌日、血圧は 120/80 mmHg に改善した。被験者は 2012 年 3 月 7 日に退院し、2012 年 3 月 8 日にコンサルテーションのため精神病病院に転院となった。うつ病の増悪の治療として、2012 年 3 月 7 日にレボメプロマジンが中止され、2012 年 3 月 8 日にクエチアピンを開始し、venlafaxine は継続された。2012 年 4 月 3 日、うつ病の増悪は回復し、被験者は外来でうつ病のフォローアップ治療を継続することとし、精神病病院から退院した。うつ病のため、2012 年 5 月 7 日から 2012 年 5 月 18 日まで作業療法が行われた。

治験担当医師は、うつ病の増悪は本剤との関連性はないと判断し、被験者の現在及び過去のうつ病の既往が原因と判断した。

PSA-003-8751021

施設番号	875	
被験者番号	PSA-003-8751021	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	椎間板障害	2011 年 11 月 12 日～2012 年 3 月 2 日
なし	緊張性頭痛	2012 年 2 月 13 日～2012 年 3 月 2 日
なし	高血圧性心疾患	2012 年 2 月 21 日～2012 年 3 月 2 日

53 歳白人女性被験者は、Day 9 に神経根障害を伴う椎間板障害、Day 102 に間欠性の緊張性頭痛、Day 110 に高血圧性心疾患を発現した。被験者は 2011 年 11 月 4 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、脊椎関節症（2008 年 2 月より）、不整脈（2007 年 11 月より）、血圧上昇及び高血圧による諸症状（スクリーニング期間の 2011 年 10 月 5 日より）、高血圧性心疾患（スクリーニング期間の 2011 年 10 月 5 日より）、静脈瘤（スクリーニング期間の 2011 年 10 月 5 日より）、肥満（スクリーニング期間の 2011 年 10 月 5 日の BMI は 42.8 kg/m^2）、高コレステロール血症（スクリーニング期間の 2011 年 10 月 5 日より）、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、2001 年より）、乾癬、うつ病、胃食道逆流性疾患、膀胱炎（スクリーニング期間の 2011 年 10 月 5 日～2011 年 11 月 2 日）であった。スクリーニング期間である 2011 年 10 月 5 日及びベースライン期間である 2011 年 11 月 2 日の血圧はそれぞれ、142/78 mmHg と 142/100 mmHg であった。ベースライン期間である 2011 年 11 月 2 日の心電図で洞性徐脈が確認された（平均心拍数 59 bpm）。

神経根障害を伴う椎間板障害の発現時点での併用薬は、メロキシカム、トリメタジジン、オメプラゾール、venlafaxine である。緊張性頭痛及び高血圧性心疾患の発現時は、それ以外に flupentixol が併用されていた。被験者は高血圧性心疾患と診断されており、スクリーニング期間である 2011 年 10 月 5 日に高血圧による症状が記録されているが、降圧剤は処方されていない。

2011 年 11 月 12 日（Day 9／実薬投与 Day 9）、被験者は神経根障害を伴う椎間板障害のため入院した。主要愁訴は下肢及び臀部の高度疼痛であった。本事象の最初の治療薬は、単回投与のジクロフェナク（2011 年 12 月 8 日）及びイブプロフェン（2011 年 12 月 8 日～2012 年 1 月 4 日）で、その後

2 日間、ナブメトンが投与された。2012 年 1 月初旬には疼痛は右下肢まで進行していた。神経根障害のため、ロルノキシカムが処方された（2012 年 1 月 13 日～2012 年 2 月 5 日）。疼痛は間欠性であったが、疼痛が収まっても下肢の脱力及びしびれ感は継続した。2012 年 1 月 23 日から悪心が認められ、治療薬は処方されていない。その後、2012 年 2 月 6 日に神経根障害を伴う椎間板障害のためメロキシカムは 1 日 2 回投与に増量され、うつ病のため flupentixol が開始された。2012 年 2 月 12 日から 2012 年 2 月 13 日まで、被験者は末梢性の浮動性めまいを発現し、2012 年 2 月 13 日に静脈内メトクロプラミド及び塩化ナトリウムが処方された。2012 年 2 月 13 日、末梢性の浮動性めまいのため頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施された（結果は未入手）。2012 年 2 月 13 日（Day 102／実薬投与 Day 102）、被験者は間欠性の緊張性頭痛を発現した。2012 年 2 月 20 日（Day 109／実薬投与 Day 109）の試験来院時に血圧は 145/100 mmHg であった。翌日の 2012 年 2 月 21 日（Day 110／実薬投与 Day 110）、被験者は、持続していた間欠性の緊張性頭痛及び先在していた高血圧症状の精密検査のため、新たに入院した。また、神経根障害はいまだに持続しており、被験者は右つま先で立つことはできなかった。2012 年 2 月 21 日に実施された、C-反応性タンパク（CRP）及び全血球数を含む診断・臨床検査の結果は正常であった。2012 年 2 月 21 日から nebivolol が処方されたが、血圧上昇に効果があると考えられ、血圧は 155/105 mmHg から 130/90 mmHg に低下した（日付不明）。神経根障害のため、ビタミン B 複合体及びアミトリプチリンが処方された（2012 年 2 月 21 日～継続中）。入院中、様々な検査が実施された。2012 年 2 月 21 日に心電図検査で洞調律（心拍数 70）及び半垂直心を認め、2012 年 2 月 22 日に心エコー検査で軽度の大動脈弁線維化、軽度の僧帽弁逆流、軽度の左室肥大を認めた。2012 年 2 月 23 日の 24 時間血圧モニタリングで平均血圧は 149/84 mmHg、最大値は 179/120 mmHg で、2012 年 2 月 27 日の脊椎 CT で、正常腰椎前弯、わずかな第 4 腰椎（L4）前方すべり症、第 4 第 5 腰椎（L4／L5）椎間板腔狭窄、第 1 第 2 腰椎（L1／2）及び第 2 第 3 腰椎（L2／3）椎間板正常、第 3 第 4 腰椎（L3／4）のびまん性椎間板膨隆、第 4 第 5 腰椎（L4／5）のびまん性の椎間板膨隆及び椎間関節肥厚による脊柱管狭窄、第 5 腰椎仙骨間（L5／S1）のびまん性椎間板膨隆があったが、脊柱管狭窄なしで、第 1 仙骨（S1）運動神経根の病変から後遺症を伴う急性神経根障害と診断された。物理療法が行われた。緊張性頭痛のための治療薬は処方されていない。事象発現に伴い、治験薬に措置は講じられていない。2012 年 3 月 2 日、被験者は退院したが、重篤でない高血圧性心疾患、神経根障害を伴う椎間板障害、間欠性の緊張性頭痛は持続していた。退院後の試験来院時の血圧測定値は以下の通りである：155/100 mmHg（2012 年 4 月 17 日）、164/98 mmHg（2012 年 5 月 15 日）、153/87 mmHg（2012 年 8 月 8 日）、162/98 mmHg（2012 年 10 月 31 日）。

治験担当医師は、高血圧性心疾患、間欠性の緊張性頭痛、神経根障害を伴う椎間板障害は本剤との関連性はないと判断した。また、椎間板障害の原因は併発症の脊椎関節症と判断した。間欠性の緊張性頭痛及び高血圧性心疾患については、他の原因は報告されていない。

PSA-003-8801004

施設番号	880	
被験者番号	PSA-003-8801004	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	腱損傷	2011 年 11 月 16 日～2011 年 11 月 17 日

47 歳白人女性被験者は、Day 134 に右第 3 指の伸筋腱損傷のための手術のため入院した。被験者は 2011 年 7 月 6 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、頚椎の変形性関節症、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、2008 年より）、動脈高血圧、喘息、痔核、乾癬、甲状腺腫、両眼の老視、表層性胃粘膜びらんを伴う慢性萎縮性胃炎、慢性十二指腸潰瘍、裂肛、憩室、良性卵巣嚢胞、良性肝嚢胞、無症候性高尿酸血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、急性両側性上顎洞炎であった。併用薬は、nebivolol、アジスロマイシン、トラマドール、イブプロフェン、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、オメプラゾール、アテノロールであった。

2011 年 10 月 10 日（Day 97／実薬投与 Day 97）、被験者は掃除中に右第 3 指（指先及び関節領域）をひどく負傷した。最初は外来で治療が行われ、2011 年 10 月 10 日の X 線で骨折の可能性は除外された。同日、指の添え木及びギブス包帯が装着された。2011 年 11 月 4 日にギブスの下に軽度の紅斑を認め、ギブスが外され、経口セファドロキシルが処方された。しかし、この治療は有効ではなく、被験者は 2011 年 11 月 16 日（Day 134／実薬投与 Day 134）に入院した。事象発現に伴い、2011 年 11 月 16 日に治験薬は一時的に中止された。入院日に手術が行われ、関節を固定するため、右第 3 指に短い金属性のピンが留置された。2011 年 11 月 16 日、セファゾリン及び、フェンタニルとトラマドールによる支持的疼痛管理、そして食塩液、ゾピクロン、リドカイン、プロポフォール、ミダゾラムが処方された。ピンの除去手術は 2 ヵ月以内に実施する予定である。2011 年 11 月 17 日、被験者は退院し、治験薬は再開された。2012 年 1 月 6 日、被験者はピンの除去手術を受け、手術中にリドカインが使用され、関節の運動性低下から、腱損傷は後遺症ありで回復したと判断された。

治験担当医師は、右第 3 指の伸筋腱損傷は本剤との関連性はないと判断し、事象は偶発的な損傷が原因であると判断した。

PSA-003-8801005

施設番号	880	
被験者番号	PSA-003-8801005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	卵巣嚢胞	2011 年 8 月 3 日～2012 年 1 月 23 日

63 歳白人女性被験者は、Day 22 に良性の右側卵巣嚢胞を発現した。被験者は 2011 年 7 月 13 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、生理学的閉経（2004 年より）、頭痛、両眼の老人性（変性）白内障、全身性変性関節疾患／変形性関節症、うつ病、乾癬、乾癬性関節炎（2000 年より）、両足の先天性扁平足であった。併用薬は、メトトレキサート（2003 年より）、セレコキシブ、デュロキセチン塩酸塩、アセトアミノフェンである。

2011 年 8 月 3 日（Day 22／実薬投与 Day 22）、事前に愁訴はなかったが、定期的来院日のため被験者は婦人科医を受診した。腟内診で異常を認めず、腟内超音波が実施され（実施理由は不明）、3 x 2.5 cm 大の軽度の右卵巣嚢胞が確認された。炎症又は悪性の兆候は認められなかった。待期的手術として、2012 年 1 月 23 日に右卵巣嚢腫摘出術及び右卵管摘除が予定された。2012 年 1 月 22 日（Day 194／実薬投与 Day 194）、被験者は入院し、2012 年 1 月 23 日に腹腔鏡下手術で右卵巣摘除、右卵管摘除、右卵巣嚢腫摘出術、右付属器切除術を施行した。食塩液、前投与薬／麻酔／鎮静薬（マクロゴール、ジアゼパム、ミダゾラム、プロポフォール、ゾピクロン、レミフェンタニル、アトロピン、atracurium、スキサメトニウム塩化物、ネオスチグミンメチル硫酸塩、リドカイン）、そしてケトプロフェン及びアセトアミノフェンによる支持的疼痛管理が処方された。手術後、生検が複数回実施されたが、炎症又は悪性変化は確認されなかった。最終的な病理学的診断は良性の右卵

巣嚢胞であった。2012 年 1 月 23 日、良性の右卵巣嚢胞は回復し、被験者は退院した。治験薬は、良性の右卵巣嚢胞のため 2012 年 1 月 22 日に一時的に中止され、2012 年 1 月 24 日に再開された。

治験担当医師は、良性の右卵巣嚢胞は本剤との関連性はないと判断し、詳細不明の併発症が原因であると判断した。

PSA-003-8801014

施設番号	880	
被験者番号	PSA-003-8801014	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	尿管結石	2012 年 8 月 20 日～2012 年 8 月 22 日

61 歳白人男性被験者は、Day 245 に左側の尿管結石を発現した。被験者は 2011 年 12 月 20 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、腎結石症（1998 年より、1998 年に砕石を 2 回、2003 年に詳細不明の手術を実施）、動脈高血圧、乾癬であった。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、テルミサルタン、アスピリン／酸化マグネシウムであった。試験中、被験者は背部左側に 3 回の疼痛を経験し（2012 年 5 月 22 日、2012 年 5 月 23 日、2012 年 5 月 25 日）、それぞれの症状は同日中に回復し、3 回目の疼痛にはイブプロフェンが処方された。

2012 年 6 月 7 日（Day 171）、左側の疼痛のため、腹部超音波検査が実施され、腎結石症と診断された。2012 年 6 月 22 日に尿中血を経験したが、治療薬の処方はなく、翌日には回復した。被験者は 2012 年 6 月 22 日（Day 186）に砕石を受け、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、ペチジン塩酸塩を処方された。2012 年 7 月 20 日の経静脈的尿路造影（イオヘキソールを使用）で、左尿管及び腎臓の結石を認めたが、閉塞は見られなかった。2011 年 8 月 20 日（Day 245／実薬投与 Day 245）、被験者は、左側の閉塞を伴わない尿管結石のため、予定された尿管鏡検査を実施するため入院した。事象のため、治験薬は 2012 年 8 月 21 日に一時的に中止された。2012 年 8 月 20 日の血液学検査、C-反応性タンパク（CRP）、クレアチニン、糸球体濾過（GFR）の結果は基準値範囲内で、尿検査正常であった。2012 年 8 月 21 日に尿管鏡検査が実施された。左尿管から 2 つの結石が除去され、尿管ステントが挿入された。処置は気管内麻酔にて実施され、手術中に、ミダゾラム、ケトプロフェン、セファゾリンナトリウム、プロポフォール、フェンタニルクエン酸塩、アトロピン、フェニレフリン、リドカイン、ネオスチグミンメチル硫酸塩、スキサメトニウム、atracurium、食塩液が処方された。さらに、ケトプロフェン、ノルフロキサシン、アセトアミノフェンも処方された。2012 年 8 月 22 日、被験者は、全身状態良好で自宅へ退院し、治験薬は再開され、重篤な事象は、後遺症ありで回復したと判断された。尿管結石のため、2012 年 8 月 28 日から 2012 年 9 月 2 日まで、ジクロフェナクと drotaverine hydrochloride を処方された。2012 年 9 月 7 日、尿管ステントは抜去された。2012 年 9 月 21 日に実施した経静脈的尿路造影（イオヘキソールを使用）の結果は正常で、重篤ではない事象は回復したと判断された。

治験担当医師は、尿管結石は本剤との関連性はないと判断し、以前に診断された腎結石症が原因と判断した。

PSA-003-9791006

施設番号	979	
被験者番号	PSA-003-9791006	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬性関節症	2012 年 8 月 14 日～2012 年 9 月 6 日

57 歳白人女性被験者は、Day 288 に乾癬性関節炎の悪化を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 2 月 21 日から 2012 年 8 月 6 日まで、合計 168 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬性関節炎（非対称の少関節炎、1984 年より）、乾癬、アレルギー性鼻炎、胸やけであった。C-反応性タンパク（CRP）は、スクリーニング期間である 2011 年 10 月 17 日とベースライン期間である 2011 年 11 月 1 日に上昇していた：26.26 g/mm^3 と 32.01 g/mm^3（基準値 0～4.99）。併用薬は、メトトレキサート、セレコキシブ、アミトリプチリン、オキサトミド、Nasomixin 点鼻薬、オメプラゾールであった。以前の乾癬性関節炎の治療薬は、2006 年に処方されたレフルノミドで、治療失敗により 2 ヵ月後に中止された。

2012 年 8 月 14 日（Day 288／実薬投与開始から Day 176 で、最終投与の 8 日後）、被験者は、乾癬性関節炎の悪化のため入院した。2012 年 8 月 14 日にフェリチンは 189 ng/mL に上昇していた（基準値 10～120）。2012 年 8 月 16 日、ヘモグロビン 10.4 g/dL（12.1～16.3）及び赤血球 3.71×10^{12}/L（基準値 4.13～5.67）で貧血が確認され、好中球絶対数（ANC）8.01×10^9/L（基準値 2～7.5）で好中球増加症も認められ、白血球及び血小板は基準値範囲内であった。有効性の欠除により、2012 年 8 月 6 日に治験薬は永久的に中止された。乾癬性関節炎の疼痛の悪化のため、2012 年 8 月 14 日から 2012 年 8 月 17 日までメチルプレドニゾロン、モルヒネ、ロルノキシカム、アルプラゾラム、トラマドール塩酸塩が処方され、メトトレキサート及びセレコキシブは継続中である。不眠症のための temazepam 及び胃の保護のためのエソメプラゾールも処方された。2012 年 9 月 6 日に乾癬性関節炎の悪化は回復したが、被験者の退院日は不明である。2012 年 8 月 7 日（早期終了来院日）及び 2012 年 9 月 5 日（フォローアップ観察期間）の CRP 値はそれぞれ、11.83 g/m^3 と 12.05 g/m^3 であった。

治験担当医師は乾癬性関節炎の悪化は本剤との関連なく、基礎疾患が原因と判断した。

PSA-003-9791009

施設番号	979	
被験者番号	PSA-003-9791009	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	下痢	2012 年 3 月 5 日～2012 年 3 月 16 日

48 歳白人女性被験者は、Day 82 に下痢の悪化を発現した。被験者は 2011 年 12 月 15 日から 2012 年 3 月 5 日まで、合計 82 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬及び閉経後症状であった。2010 年 12 月 6 日にサラゾスルファピリジンを投与開始以来、被験者は軟便を経験していた。併用薬は、サラゾスルファピリジン（2010 年 12 月 6 日）、メトトレキサート、葉酸、chloroquine sulfate、アセトアミノフェン、トラマドール、etoricoxib であった。閉経後症状のため、2011 年 12 月 24 日にエストラジオールの経腟投与も処方された。

2011 年 12 月 16 日（Day 2／実薬投与 Day 2）、被験者は間欠性の下痢を経験した。これは 2010 年 12 月 6 日にサラゾスルファピリジンを投与開始以来認められていたが、治験薬開始後に悪化した。治験薬とサラゾスルファピリジンは継続された。2012 年 3 月 5 日（Day 82／実薬投与 Day 82）、下痢の悪化が認められた。下痢の悪化のため、2012 年 3 月 5 日に治験薬は一時的に投与中止され（その後同意の撤回のため、永久的に中止された）、サラゾスルファピリジンも永久的に中止された（それぞれの最終投与日は 2012 年 3 月 5 日）。2012 年 3 月 6 日（Day 83／実薬の最終投与の 1 日後）、下痢の検査及び下痢の悪化による体重減少のため、被験者は入院した。入院時の体重は報告されていないが、ベースライン期間の 2011 年 12 月 15 日及び試験終了時来院日の 2012 年 3 月 22 日の被験者の体重はそれぞれ、58.4 kg と 55.6 kg であった。血液検査、胃内視鏡検査、結腸内視鏡検査が実施され、下痢は、治験薬及びサラゾスルファピリジンを含む処方薬によると考えられた。2012 年 3 月 6 日の臨床検査において、白血球 7.93×10^9/L（基準値 3.92～9.88）、ヘモグロビン 13 g/dL（基準値 12.1～16.3）、血小板 227×10^9/L（基準値 150～450）、好中球 4.8×10^9/L（基準値 2.0～7.5）、血沈検査（ESR）3 mm／時間（基準値 1～20）、C-反応性タンパク（CRP）< 2 mg/L（基準値 < 5）であった。2012 年 3 月 7 日、食道十二指腸内視鏡検査で、慢性活動性胃炎の兆候が認められ、薬剤誘発性の可能性があると考えられた。結腸内視鏡検査で、小さい痔核が確認された。2012 年 3 月 7 日に結腸及び直腸の生検が実施され、S 状結腸から小さいポリープが切除され（ポリープ切除）、ポリープの組織学検査で管状腺腫を認めたが、それ以外の異常は認めなかった。ヘリコバクター・ピロリ IgG は陰性であった。2012 年 3 月 8 日、下痢及び胃炎のためエソメプラゾールが処方された。また、2012 年 3 月 8 日から 2012 年 3 月 15 日まで不眠症のためアミトリプチリンも処方された。被験者は退院した（退院日不明）。2012 年 3 月 16 日に下痢の悪化は回復した。

治験担当医師は、下痢は本剤との関連性が疑われると判断した。治験担当医師は、併用薬のサラゾスルファピリジンも原因の可能性があるとし、本被験者の共被疑薬と判断した。

34.9. CC-10004-PSA-004 試験

34.9.1. 死亡

該当被験者なし

34.9.2. 重篤な有害事象

PSA-004-0801002

施設番号	080	
被験者番号	PSA-004-0801002	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乳癌	2011 年 3 月 2 日～継続中

58 歳白人女性被験者は、Day 78 に右乳房の浸潤性低分化型乳管癌と診断された。被験者は 2010 年 12 月 15 日から 2011 年 2 月 27 日まで、合計 75 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、過去の喫煙歴（詳細不明）、慢性咳嗽（2010 年 6 月～2010 年 8 月）、高血圧、高脂血症、季節性アレルギー、うつ病、甲状腺機能低下症、セレコキシブに対するアレルギー、両手母指の変形性関節症、胃食道逆流性疾患、強膜炎、閉経（2007 年より）、乾癬、両膝痛（右膝痛は関節鏡検査により 2000 年に回復、左膝痛は継続中）である。被験者は、2 回妊娠し、二児を出産しており、初産は 21 歳であった。本事象の発現以前に、ホルモン補充療法又は避妊薬の使用はなかった。乳房

障害又は悪性腫瘍の既往、あるいは前癌性病変もなく、母方には既知の悪性腫瘍の家族歴はなかった。被験者が最後にマンモグラフィーによる乳房撮影をしたのは 2009 年 12 月で、結果は未入手である。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、シンバスタチン、フェキソフェナジン、fluoxetine、レボチロキシン、リシノプリル／ヒドロクロロチアジド、コールタール・シャンプー0.5%、イブプロフェン、hydrocodone／paracetamol であった。乾癬性関節炎の治療のため、以前は prednisone（2000 年 3 月～2000 年 4 月）が処方されており、乾癬性関節炎以外の症状に対する前治療は処方されていない。

2011 年 1 月 16 日（Day 33／実薬投与 Day 33）、被験者は慢性咳嗽の増悪を発現した。2011 年 2 月 7 日に造影胸部コンピュータ断層撮影（CT）が実施され、2010 年 7 月 29 日の胸部 CT と比較して、肺浸潤又は急性心肺疾患は認められなかったが、右乳房の下内側 4 分の 1 に 14 mm 大の非対称性の陰影が認められ、フォローアップ乳房撮影が推奨された。2011 年 2 月 18 日、両側デジタル乳房撮影が実施され、同日、さらに超音波検査が行われ、低エコー性の腫瘤の疑いが確認された。超音波検査（2011 年 2 月 18 日）において腫瘤は約 1.4 x 0.9 cm 大で、BI-RADS の画像診断でカテゴリー5 の悪性腫瘍と判定され、超音波ガイド下生検が推奨された。2011 年 3 月 9 日、治験薬は事象のため永久的に中止され、治験薬の最終投与日は 2011 年 2 月 27 日であった。

2011 年 3 月 2 日（Day 78／治験薬最終投与の 3 日後）、右乳房の生検が実施され、右乳房の浸潤性低分化型乳管癌と確定診断された。微細石灰化はなく、脈管侵襲陰性で、5 つの検体のうち 5 つともに癌が確認された。組織学的所見は以下の通り：浸潤性乳管癌、組織学的グレード及び組織学的スコアは腺腔分化度 3、核異型度 3、分裂カウント 3 で総合計スコア 9、低分化型、微細石灰化（陰性）、脈管侵襲（陰性）、生検での癌の広がり（広範に 5 つの検体のうち 5 つで確認）、上皮内癌（陰性）、巣状壊死あり。組織学的特徴から、トリプルネガティブ（ER-、PR-、HER2-）であることが多い基底細胞癌様の浸潤性乳管癌に類似していると考えられる。

2011 年 3 月 15 日、転移性病変の有無を確認するための腹部及び骨盤部の造影コンピュータ断層撮影（CT）により、右乳房下側に悪性腫瘍と疑われる軟組織病変が確認された。腹部及び骨盤部には転移性病変は認められなかった。2011 年 3 月 29 日、全身麻酔で右乳房腫瘤摘除、術中超音波、センチネルリンパ節生検、化学療法のための中心静脈アクセス用にポルタカスの留置を施行した。右乳房腫瘤摘除の病理所見は、ER 陰性、PR 陰性、HER-2／neu 陰性の浸潤性乳管癌、低分化型で Nottingham スコア 9／9（組織形成スコア 3、核異型度スコア 3、分裂像の数 3）、浸潤成分の大きさ 1.1 x 0.8 cm、単一病巣の腫瘍で皮膚浸潤なしで、乳頭又は骨格筋の検体は採取していなかった。病理所見から、早期の進行性乳癌と示された。被験者は、2011 年 4 月 11 日から Mammosite 乳房部分照射を開始しており、2011 年 5 月 5 日からアントラサイクリン及びタキサンベースの補助化学療法（タキソテール、アドリアマイシン、CYTOXAN など）が開始される予定であると報告した。2011 年 5 月 23 日の試験中止時点で事象は継続中（未回復）と考えられた。

治験担当医師は、乳癌は本剤との関連性はないと判断し、その他の病因は報告されていない。

PSA-004-0861003

施設番号	086	
被験者番号	PSA-004-0861003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	頭蓋内動脈瘤	2011 年 7 月 6 日～2011 年 10 月 14 日

61 歳白人女性被験者は、Day 155 に再発性の右中大脳動脈の動脈瘤を発現した。被験者は 2011 年 2 月 2 日から 2011 年 7 月 29 日まで、合計 178 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

関連する既往歴は、2004 年 5 月 21 日の非破裂性の右中大脳動脈動脈瘤であった。この事象の治療のため、血管内コイル塞栓術が実施され、治療の転帰は良好であった。その他の既往歴は乾癬性関節炎及び乾癬であった。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、オメプラゾール、hydrocodone であった。

2011 年 7 月 6 日（Day 155／実薬投与 Day 155）、被験者はフォローアップの動脈造影診断のため担当医師を受診した。動脈造影により、動脈瘤の基部に血管再開通を伴う 3 x 5 cm 大のコイル合併症が確認された。本事象は生命を脅かすと判断された。医師は 2011 年 7 月 6 日に血管内治療を試みたが、成功しなかった。再発性の動脈瘤にコイルを挿入する試みが何回も行われたが、M2 区の下方枝の閉塞の可能性により治療は成功しなかった。被験者は、診断及び手術のため、血管外科医に紹介された。

2011 年 10 月 14 日、右側プテリオン開頭術が実施され、右中大脳動脈の動脈瘤のクリッピング及びインドシアニングリーン（ICG）血管造影が施行された。同日、脳コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、急性頭蓋内病変（急性出血、水頭症又はヘルニア形成）は認められず、間欠期右プテリオン開頭術及び右中大脳動脈の分岐部の外科的クリッピング、並びに関連する術後変化が確認された。2011 年 10 月 14 日、再発性の右中大脳動脈の動脈瘤は回復し、被験者は退院した。2011 年 10 月 16 日に術後診察が実施され、神経学的に異常なく、術後頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンは正常と確認された。2011 年 10 月 17 日に血管造影診断が行われ、右中大脳動脈分岐部の動脈瘤の間欠期クリッピングで動脈瘤の残存がなく、誤って残された装置はなかった。診断検査のため、リドカインが処方された。治験薬は、再発性の右中大脳動脈の動脈瘤のため、2011 年 7 月 29 日に永久的に中止された。

治験担当医師は、再発性の右中大脳動脈の動脈瘤は本剤との関連性はないと判断し、事象は既往歴の動脈瘤（2004 年）が原因と判断した。

PSA-004-1031011

施設番号	103	
被験者番号	PSA-004-1031011	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	自殺念慮	2012 年 1 月 15 日～2012 年 1 月 16 日

34 歳白人男性被験者は、Day 40 に自殺念慮を発現した。被験者は 2011 年 12 月 7 日から 2012 年 1 月 16 日まで、合計 41 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

関連する既往歴は、うつ病、双極 2 型障害（躁病なし）、乾癬（1994 年より）、乾癬性関節炎（1994 年より）、高血圧であった。被験者は、うつ病と双極性障害が診断されたのは 1994 年で、乾癬の診断と同時期であったと報告したが、うつ病と双極性障害の診断を確認する記録は得られていない。被験者には自殺念慮の既往があり、被験者は後から、顔面及び頭皮の乾癬の再燃と同時期に現れたうつ病エピソードの発症期間に自殺念慮があったことを認めた。被験者は双極性障害又は他の精神疾患のため薬剤の処方を受けていない。被験者は週に 1～14 杯の飲酒を報告し、不正薬剤の使用を否定した。併用薬は報告されていない。

事象発現前の 3 回の試験診察時（2011 年 11 月 9 日［スクリーニング期間］、2012 年 12 月 7 日［ベースライン期間］、2012 年 1 月 4 日［week 4］）に被験者の精神状態に変化はみられなかった。

2012 年 1 月 4 日（Day 29／実薬投与 Day 29）、被験者は乾癬が改善していないと思うと訴えたが、試験の継続に同意した。被験者は、プラセボを投与されている可能性があり、その場合は、次回の Week 16 診察時に実薬を投与されることを再確認した。被験者の気分はまだ良好だった。

2012 年 1 月 15 日（Day 40／実薬投与 Day 40）、被験者は高度の自殺念慮を発現した。被験者は、E メールで試験について医師に連絡し、乾癬が悪化しており、その結果ますます抑うつ的になっていると伝えた。また、E メールにおいて、自殺するつもりはないとし、翌日に医師と話をすることに同意した。2012 年 1 月 16 日、治験担当医師は被験者と電話で話をした後、被験者は試験継続に適しておらず、精神科治療を要していると判断した。自殺念慮のため、治験薬は永久的に中止された。被験者は自分の理解を言葉で表し、自殺企図の意思を否定し、毎日自殺念慮があるわけではないと述べた。被験者は、自分の社会的及び個人的な生活に乾癬が非常に悪い影響を与えていると報告し、頭部及び顔面に乾癬が再燃しているときには人前に出ることができないと感じていると述べた。現在の自殺念慮に対し何が処方されているかは不明である。被験者は、危機的な状態の患者のための 365 日 24 時間利用可能な精神健康問題に関する無料診療所のリスト及び、自殺ホットラインの電話番号を渡された。自殺念慮は 2012 年 1 月 16 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、自殺念慮は本剤との関連性はないと判断し、事象は併発症のうつ病及び双極性障害が原因と判断した。

PSA-004-2171002

施設番号	217	
被験者番号	PSA-004-2171002	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	非心臓性胸痛	2012 年 7 月 4 日～2012 年 7 月 5 日

70 歳白人女性被験者は、Day 322 に非心臓性胸痛を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2011 年 12 月 7 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、高血圧（1994 年より）、うつ病と不安（1971 年より）、外傷後ストレス障害（1991 年より）、胃食道逆流（2006 年より）、脂質異常症（1998 年より）、間質性肺疾患（2008 年 8 月より）、耐糖能障害（2003 年より）、乾癬、アルコール摂取（週 14 杯以上）、両眼の眼乾燥であった。スクリーニング期間である 2011 年 7 月 27 日の BMI は 37.0 kg/m^2 であった。今回の事象発現前（日時不明）に、短い期間の非定型胸痛を経験したが、心電図又は心酵素での急性冠動脈症候群の所見は伴わなかった。スクリーニング期間である 2011 年 7 月 27 日及びベースライン期間である 2011 年 8 月 17 日の心電図において、左軸偏位、非特異的 T 波異常、正常洞調律を認め、2011 年 8 月 17 日には、遅い R 波移行帯を伴う R 波増高不良も認めた。事象発現前の試験診察時にも心電図異常は観察されているが、ベースラインから変化なく、臨床的に有意ではないと判断された。併発症にビタミン D 減少もあった（2012 年 4 月より）。併用薬は、lercanidipine、アテノロール、pantoprazole、ジアゼパム、クエチアピン、fluoxetine、シンバスタチン、carbomer 人工涙液、coal tar シャンプー、ナイスタチン／トリアムシノロン局所軟膏、ビタミン D であった。

2012 年 7 月 4 日（Day 322／実薬投与 Day 211）、被験者は救急車で搬送され、高度の非心臓性胸痛のため入院した。2012 年 7 月 4 日から 2012 年 7 月 5 日に実施された診断検査及び臨床検査の血液検査、心電図 6 時間トロポニン血液検査（< 29 ng/L）において、好中球 34.20%（基準値 1.80%～7.50%）を除き、異常所見はなかった。2012 年 7 月 4 日の胸部 X 線で軽度の心拡大及びバックグラウンドの間質性肺疾患を認め、胸水、気胸、明白な肺水腫はいずれも認められなかった。2012 年 7

月 4 日、病院において血管拡張のためニトログリセリン、心筋梗塞の予防のためアスピリン、胸痛のため酸素、疼痛緩和のためアセトアミノフェンが処方された。事象発現に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。2012 年 7 月 5 日、被験者は回復し、退院した。

治験担当医師は、非心臓性胸痛は本剤との関連性はないと判断し、何かはわからないが、他の原因があると考えた。

PSA-004-2231012

施設番号	223	
被験者番号	PSA-004-2231012	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	上腹部痛	2012 年 1 月 4 日～2012 年 1 月 5 日

60 歳女性地中海人種の被験者は、Day 198 に高度の上腹部痛を発現した。被験者は 2011 年 6 月 21 日から 2012 年 1 月 4 日まで、合計 198 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、高血圧（1991 年より）、不眠症、脂肪肝（2008 年より）、乾癬、左肩腱炎、頚部痛、左側の肩回旋筋腱板症候群であった。治験担当医師は、被験者には肥満又は喫煙／飲酒などの本事象に関するリスク因子はないと報告した。併発症は、腹部膨満感及び消化障害（2011 年 6 月 21 日 [Day 1]より）、逆流性胃炎（2011 年 11 月より）であった。試験中、被験者は下痢（2011 年 6 月～2011 年 7 月）、ふくらはぎの皮疹（2011 年 6 月～2011 年 9 月）、排便回数増加（2011 年 7 月）も発現した。併用薬は、アセトアミノフェン、ペリンドプリル／インダパミド、lercanidipine、ロラゼパムであった。

2011 年 12 月 24 日から、被験者は心窩部不快感の悪化のため、治験薬を 1 日 2 回から朝の 1 日 1 回に減量した。最初、この用量低下は不快感に効果があるように感じられた。2012 年 1 月 4 日（Day 198／実薬投与 Day 198）、被験者は高度の心窩部痛を訴え、救急治療室に搬送された。事象発現直前に投薬又は食事の変更はなかった。被験者は、血液検査及び腹部超音波検査が実施され（日付不明）、結果は「正常であった」と報告した。事象発現に伴い、治験薬は 2012 年 1 月 4 日に永久的に中止された。2012 年 1 月 5 日、被験者は事象から全快し、到着後 12 時間で救急治療室から帰宅した。帰宅時投薬には pantoprazole と記載されていた。被験者は入院しなかったが、事象は医学的に重大と判断された。高度の心窩部痛の治療薬として、2012 年 1 月 5 日から 2012 年 1 月 8 日まで制酸薬（aluminum hydroxide／magnesium hydroxide／calcium carbonate／sodium bicarbonate／alginic acid）が処方された。

治験担当医師は、高度の心窩部痛は本剤との関連性が疑われると判断した。

PSA-004-2561001

施設番号	256	
被験者番号	PSA-004-2561001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	細菌性肺炎	2012 年 5 月 7 日～2012 年 5 月 29 日
あり	肺炎	2012 年 7 月 25 日～2012 年 8 月 6 日
なし	尿路感染	2012 年 8 月 2 日～2012 年 8 月 10 日

43 歳アジア人女性被験者は、Day 134 に細菌性肺炎、Day 213 に肺炎、Day 221 に尿路感染を発現した。被験者は、プラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 4 月 17 日から 2012 年 7 月 24 日まで、合計 99 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、糖尿病（2008 年より）、乾癬、間欠性の悪心である。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン、レバミピド、ナブメトン、アセトアミノフェン／トラマドール、メトホルミン塩酸塩、グリクラジド、カルシポトリオール／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル局所軟膏であった。

被験者は 2012 年 5 月 7 日（Day 134／実薬投与 Day 21）に咳嗽、痰、発熱を経験し始め、2012 年 5 月 13 日（Day 140）に救急治療室に来室し、入院した。入院日に治験薬、メトトレキサート、サラゾスルファピリジンの投与は一時中断された。2012 年 5 月 13 日に実施した胸部コンピュータ断層撮影（CT）では、右肺中葉及び下葉に多数のびまん性の硬化を認め、細菌性肺炎が示唆された。2012 年 5 月 13 日に静脈内レボフロキサシンを投与開始した。さらに、肺炎の治療のため Cough S 咳止めシロップ、リン酸コデイン、クロルフェニラミン、そして下痢のためスメクタイトが処方された。2012 年 5 月 13 日に好中球絶対数は 5.09×10^{12}/L（基準値 2～7）であった。2012 年 5 月 19 日に経口レボフロキサシンを開始した（2012 年 5 月 19 日～2012 年 5 月 27 日）。2012 年 5 月 29 日、被験者は本事象から回復した（2012 年 5 月 20 日の胸部 X 線正常で確認）。好中球絶対数は、2012 年 5 月 29 日に 11.34×10^{12}/L、2012 年 6 月 4 日に 2.62×10^{12}/L であった。メトトレキサートは事象発現中に 1 回投与され（2012 年 5 月 19 日）、その後 2012 年 6 月 4 日に再開された。サラゾスルファピリジンは 2012 年 5 月 19 日に投与され、その後中止された（サラゾスルファピリジンは 2012 年 6 月 11 日に再開される予定だったが、再開されず、最終投与日は 2012 年 5 月 19 日である）。その後、被験者は 2012 年 6 月 8 日から 2012 年 6 月 17 日まで排尿困難及び発熱を伴う尿路感染を発現し、シプロキサシン及びレバミピドが処方された。事象は、2012 年 6 月 26 日に治験薬が再開される前に回復したと確認された。

治験担当医師は、細菌性肺炎は本剤との関連性が疑われると判断した。治験担当医師は、メトトレキサート及びサラゾスルファピリジンも本事象の共被疑薬であり、肺炎は、治験薬、メトトレキサート又はサラゾスルファピリジンによる免疫抑制状態が原因の可能性があると述べ、このため、これらの 3 薬は全て、事象と関連する可能性があると判断された。

その後、被験者は他の重篤な有害事象を発現した。2012 年 7 月 18 日（Day 206）、被験者は発熱、痰、咳嗽を発現した。2012 年 7 月 25 日（Day 213／実薬の最終投与の 1 日後）、被験者は診療所を受診し、肺炎が疑われた。併用薬は、サラゾスルファピリジンが中止され、ケトプロフェンが追加された以外、前述と同様である。2012 年 7 月 27 日の胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、両肺におそらく肺炎の再発を確認した。気管支周囲に多巣性のスリガラス陰影を認めたが、右肺上葉、左肺上葉後区、両肺下葉に硬化は認められず、縦隔及び両肺門領域に多数の小さなリンパ節が確認された。2012 年 7 月 25 日、被験者は肺炎のため入院した。同日、血液検査で、血沈検査（ESR）は 76 mm／時、C-反応性タンパク（CRP）は 64.53 mg/L（基準値未入手）であった。治

験薬は真菌感染（左殿部／肛門周囲領域、発現日 2012 年 7 月 25 日）のため一時的に中止されたが、肺炎及び尿路感染のため、永久的に中止された（最終投与日は 2012 年 7 月 24 日）。メトトレキサートは 2012 年 7 月 26 日に永久的に中止された。肺炎の治療のため、アセトアミノフェン、静脈内レボフロキサシン、Cough S シロップが処方された。併発した真菌感染（左殿部／肛門周囲領域）のため、2012 年 7 月 25 日から 2012 年 7 月 31 日までメチルプレドニゾロン、シクロピロクスオラミン、ジフルコルトロン吉草酸エステルも処方され、2012 年 7 月 31 日に真菌感染は回復した。2012 年 8 月 2 日（Day 221）に排尿困難を発症し、尿培養で大腸菌の増殖（>100,000 CFU/mL）を認め、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）陽性であった。2012 年 8 月 2 日（Day 221／実薬の最終投与の 9 日後）、被験者は尿路感染と診断され、それにより入院期間は延長された。抗生物質療法は 2012 年 8 月 3 日に静脈内 ertapenem sodium に変更され、2012 年 8 月 10 日まで継続された。被験者は 2012 年 8 月 6 日に肺炎から回復した（胸部コンピュータ断層撮影［CT］スキャンで確認）。2012 年 8 月 7 日、フォローアップ尿培養で増殖を認めなかった。咳嗽、痰、排尿困難の臨床症状は回復した。白血球及び好中球は 2012 年 8 月 8 日に最大となり、白血球 11.02×10^9/L（基準値 4～10.8）、好中球 8.27×10^9/L（基準値 2～7）であった。尿路感染は 2012 年 8 月 10 日に回復したと判断された。2012 年 8 月 11 日に被験者は退院した。2012 年 8 月 1 日及び 2012 年 8 月 6 日の胸部 X 線は正常であった。2012 年 8 月 27 日の白血球及び好中球数は基準値範囲内であった。

治験担当医師は、肺炎は本剤との関連性が疑われると判断し、尿路感染は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は再発性の肺炎は、治験薬及びメトトレキサートが原因の可能性があると判断したが、試験登録前に 1 年間、メトトレキサート及びサラゾスルファピリジンのみを投与中に肺炎を発現しなかったことから、治験薬の関与がより疑われると考えた。治験担当医師は、尿路感染については、併発症の肺炎及び長期入院が交絡因子であると評価した。

PSA-004-3001004

施設番号	300	
被験者番号	PSA-004-3001004	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	滑液包炎	2012 年 9 月 17 日～2012 年 9 月 21 日

48 歳白人男性被験者は、Day 278 に右腕／肩の滑液包炎を発現した。被験者は 2011 年 12 月 15 日から 2012 年 12 月 12 日まで、合計 364 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、慢性気管支炎、乾癬、背部痛、そして両腕、両側腹、両膝の疼痛であった。併用薬は、ピロキシカムであった。

2012 年 5 月 29 日（Day 167）、被験者は転倒し、右腕／肩に外傷を負った。2012 年 6 月 27 日に核磁気共鳴画像（MRI）検査で肩回旋筋腱板断裂を確認した。2012 年 9 月 17 日（Day 278／実薬投与 Day 278）、被験者は右肩の関節鏡手術のため入院し、翌日手術が施行された。治験薬は 2012 年 9 月 17 日にこの事象のため一時的に中止された。手術は全身麻酔で実施された。肩峰下滑液包は炎症のため肥厚化していたが、肩回旋筋腱板の表面に異常は認められなかった。被験者は滑液包炎と診断された。疼痛のため、トラマドール塩酸塩、metamizole、食塩液が処方された。術後期間に併発症はなかった。2012 年 9 月 21 日、右腕の滑液包炎は回復し、被験者は退院し、治験薬は再開された。被験者は右肩の集中的リハビリテーションを継続するよう指示され、頓用の鎮痛剤が処方された。

治験担当医師は、滑液包炎は本剤との関連性はないと判断し、事象は外傷（転倒による損傷）が原因と判断した。

PSA-004-3011005

施設番号	301	
被験者番号	PSA-004-3011005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	足関節部骨折	2012 年 8 月 13 日～2012 年 8 月 15 日

55 歳白人女性被験者は、プラセボ投与中の Day 41 に右足関節部を脱臼骨折し、Day 265 に骨接合材の摘出のために入院した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 5 月 9 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は両側膝関節炎、貧血、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、高血圧、乾癬、消化性潰瘍、肥満（スクリーニング期間である 2011 年 10 月 26 日の BMI は 37.1 kg/m^2）、閉経（2005 年より）、トリメトプリム／スルファメトキサゾールのアレルギーであった。併用薬は、nebivolol hydrochloride、ペリンドプリル/アムロジピン、メトホルミン、チオクト酸、ガバペンチン、pantoprazole、セレコキシブ、メトトレキサート、葉酸、ピリドキシンであった。

2012 年 1 月 2 日（Day 41、プラセボ投与期間中）、被験者は氷の上で転倒し、右足関節部の脱臼骨折のため入院した。2012 年 1 月 2 日の足首 X 線検査で右足首の外果及び内果の骨折が確認された。被験者は脊髄麻酔で骨接合術を受け、手術時に併発症はなかった。骨折は内固定され、R drain が挿入された。ダルテパリンナトリウム、ペチジン塩酸塩、インスリンヒトが処方された。R drain は 2012 年 1 月 3 日に抜去され、被験者は 2012 年 1 月 5 日に退院した。2012 年 3 月 5 日（Day 104、プラセボ期間中）、被験者はスクリューの摘出のため再入院し、同日処置を受け、併発症はみられなかった。疼痛のための metamizole sodium 及び術中のグルコース注入が処方され、ダルテパリンは nadroparin に変更された。2012 年 3 月 7 日に脱臼骨折は回復した。

2012 年 8 月 13 日（Day 265／実薬投与 Day 97）、被験者は骨接合材（副子及びその他の内固定装置）の摘出のため再入院した。処置は 2012 年 8 月 14 日に実施され、併発症はみられなかった。事象発現に伴い、治験薬投与について措置は講じられていない。鎮痛剤及び手術創の治療薬が処方された。2012 年 8 月 15 日、被験者は術後回復し、退院した。

治験担当医師は、骨接合材の摘出のための入院は本剤との関連性はないと判断し、本事象は被験者が氷の上で転倒したことによる外傷が原因であると判断した。

PSA-004-4241007

施設番号	424	
被験者番号	PSA-004-4241007	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心筋虚血	2012 年 2 月 13 日～2012 年 2 月 16 日
なし	動静脈奇形	2012 年 6 月 18 日～2012 年 6 月 21 日

57 歳白人女性被験者は、Day 132 に虚血性心疾患、Day 258 に左肺の動静脈奇形を発現した。プラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 1 月 25 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、高コレステロール血症（2010 年 7 月より）、椎骨脳底動脈不全（2010 年 7 月より）、C4／C5 部分の椎間板症（2010 年 7 月より）、乾癬、閉経（2004 年より）であった。ベースライン期間である 2011 年 10 月 5 日の血圧（及び脈拍はそれぞれ）、154／87 mmHg であった。スクリーニング期間である 2011 年 9 月 15 日及びベースライン期間である 2011 年 10 月 5 日の心電図により、正常洞調律が確認された。試験中、被験者は上気道感染を発現し（2011 年 12 月 24 日～2012 年 1 月 3 日）、ブロムヘキシン、ルチン／アスコルビン酸が処方された。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、アトルバスタチン、アスピリン、vinpocetine、オメプラゾールであった。

2012 年 2 月 13 日（Day 132／実薬投与 Day 20）、被験者は胸痛のため入院し、虚血性心疾患と診断された。入院時の心電図は正常で、洞調律 80 bpm、トロポニン T < 3（単位及び基準値不明）であった。虚血性心疾患の発現に伴い、治験薬投与について変更はなされていない。入院中（日付不明）、胸部 X 線（2012 年 2 月）で慢性気管支炎、肺門に密で小さい石灰化を認め、心拡大はなかった。運動負荷試験が実施され（Bruce 法）、最大エネルギー消費量は 10.1 代謝当量（MET）、安静時心拍数は 91 bpm で最大 126 bpm まで上昇し、1 分間の休息で 99 bpm に低下した。最大血圧は 130/70 mmHg であった。試験の第 2 パートで、被験者は休息時の胸骨後方の疼痛、及び胸部まで広がる左上腹部痛を報告した。検査の結果、虚血性心疾患と判断された。また、脳循環機能不全とも診断された。入院中の虚血性心疾患の治療薬は、ダルテパリン、ニトログリセリン、メトプロロール、アルプラゾラムであった。2012 年 2 月 16 日、被験者は退院したが、依然として虚血性心疾患の治療薬を要していたことから、事象は後遺症ありで回復したと判断された。退院時処方は、メトプロロール、クロピドグレル、トランドラプリルである。重篤ではない虚血性心疾患は継続中である。

治験担当医師は、虚血性心疾患は本剤との関連性はないと判断し、本事象は診断されていなかった併発症が原因と判断した。

その後、被験者は別の重篤な有害事象を発現した。2012 年 6 月 18 日（Day 258／実薬投与 Day 146）、被験者は胸部左側の非心臓性胸痛の検査のため入院した。本事象発現時の併用薬は、メトトレキサート、葉酸、アトルバスタチン、アスピリン、vinpocetine、オメプラゾール、メトプロロール、クロピドグレル、トランドラプリル、fluoxetine、ニトログリセリンであった。2012 年 6 月 18 日の心電図により、正常洞調律で心拍数 68 bpm、心室再分極正常と確認された。疼痛が膵臓から広がっていると考えられたため、腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施され、左肺の動静脈奇形（「蛇行状で太い血管、動脈造影時に陰影」と記載）、肝の左葉及び腹部の実質性臓器に複数の嚢胞、膵臓はサイズ正常で実質は均質であった。治験担当医師によると、左肺の動静脈奇形は偶発的所見である。入院中、アスピリン及びジクロフェナクが処方された。2012 年 6 月 21 日、被験者は退院し、事象は回復したと判断された。事象発現に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。

治験担当医師は、動静脈奇形は本剤との関連性はないと判断し、その他の病因は報告されていない。

PSA-004-4241016

施設番号	424	
被験者番号	PSA-004-4241016	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬性関節症	2012 年 7 月 3 日～2012 年 7 月 16 日

38 歳白人女性被験者は、Day 233 に乾癬性関節炎の増悪を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 3 月 8 日から 2012 年 7 月 11 日まで、合計 126 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、1996 年より）、骨減少症（2008 年より）、左側人工股関節（2007 年より）、左膝及び右膝の滑膜切除（2005 年）、乾癬であった。C-反応性タンパク（CRP、基準値 0～4.99）は、ベースライン期間である 2011 年 11 月 14 日に上昇し（41.79 g/m^3）、試験中は常に上昇しており、入院前の 2012 年 5 月 29 日（Day 198）の試験来院時に 95.29 g/m^3 であった。併用薬は、メトトレキサート、ジクロフェナク、pantoprazole、葉酸、ehinylestradiol/norgestimate であった。以前の乾癬性関節炎の治療薬はインフリキシマブ（2006 年～2007 年、被験者が保険契約を喪失したため中止）、金（金チオリンゴ酸ナトリウム、1999 年～2003 年、治療の失敗のため中止）、シクロスポリン（2003 年～2005 年、治療の失敗のため中止）であった。

2012 年 7 月 3 日（Day 233／実薬投与 Day 118）、被験者は関節の疼痛及び浮腫、CRP 及び血沈検査（ESR）の上昇（結果未入手）のため入院した。被験者は、乾癬性関節炎の増悪と診断された。上気道感染もあり（発現日 2012 年 7 月 3 日）、経口抗生物質（ambazone 及びシプロキサシン）が処方された。入院時の全身診察で、屈曲拘縮、肘関節の運動制限、肩関節、手首、足首の疼痛、頚椎の運動制限及び疼痛が確認された。2012 年 7 月 4 日の臨床検査（基準値未入手）で、白血球 9.4×10^9/L、赤血球 4.23×10^{12}/L、ヘモグロビン 9.6 g/dL、ヘマトクリット 31.3%、血小板数 649×10^9/L、好中球 4.8×10^9/L、尿検査で赤血球 50/μL が確認された。両肘の穿刺術を実施し、両肘のメチルプレドニゾロンとリドカインの関節内注射を行い、症状の改善が認められた。事象発現に伴い、治験薬は 2012 年 7 月 11 日に永久的に中止された。2012 年 7 月 12 日、乾癬性関節炎のため、レフルノミド及びトラマドール／アセトアミノフェンが処方された。2012 年 7 月 16 日、メトトレキサートの週 1 回投与の用量を 20 mg から 10 mg に減量した。2012 年 7 月 16 日、被験者は乾癬性関節炎の増悪から回復し、退院した。

治験担当医師は、乾癬性関節炎の増悪は本剤との関連性はないと判断し、基礎疾患の乾癬性関節炎が原因と判断した。

PSA-004-4241018

施設番号	424	
被験者番号	PSA-004-4241018	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬性関節症	2012 年 2 月 2 日～2012 年 2 月 15 日

62 歳白人女性被験者は、Day 73 に乾癬性関節炎の増悪を発現した。被験者は 2011 年 11 月 22 日から 2012 年 2 月 1 日まで、合計 72 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、1985 年より）、甲状腺機能低下症、不眠症、眼乾燥、消化性潰瘍疾患、小児期（1959 年）からの乾癬であった。C-反応性タンパク（CRP、基準値 0～4.99）は、ベースライン期間の 2011 年 11 月 14 日に 21.65 g/m^3、2012 年 12 月 19 日（入院前の試験来院日）に 31.97 g/m^3 であった。併用薬は、レボチロキシン、セチリジン、エストラジオール／ノルエチステロン、ヒドロキシジン、nimesulide、オメプラゾール、ナファゾリン硝酸塩、ビタミン B 群、オメガ 3 魚油、ヒアルロン酸ナトリウム、dexpanthenol である。以前の乾癬性関節炎の治療薬は、ゴリムマブ（2006 年 7 月～2011 年 5 月日、臨床試験終了のため中止）及びメトトレキサート（2003 年 6 月～2006 年 1 月、治療の失敗のため中止）であった。

2011 年 10 月に試験登録以来、乾癬性関節炎の顕著な改善は認められず、治験薬は 2012 年 2 月 1 日に有効性の欠除のため永久的に中止された。

2012 年 2 月 2 日（Day 73／実薬の最終投与 1 日後）、被験者は関節痛及び炎症の増悪、そして皮膚病変の増悪のために入院し、高度の乾癬性関節炎の増悪と診断された。診察で両膝、両足首、両足及び右手の小関節の疼痛、膝、右手首、右手小関節の軽度腫脹が認められた。2012 年 2 月 2 日、左膝の関節穿刺を実施し、20 mL の関節液が排出され、メチルプレドニゾロンの関節内投与を行い、改善がみられた。2012 年 2 月 2 日の臨床検査で、血沈検査（ESR）52 mm／時（基準値 3～15 mm／時）、C-反応性タンパク（CRP）51.5 mg/L（基準値 0.2～5.0）、赤血球 4.14×10^6/μL（基準値 4.20～5.40）、ヘモグロビン 11.6 g/dL（基準値 12.0～16.0）、ヘマトクリット 33.5%（基準値 37.0～50.0）、血小板数 478×10^3/μL（基準値 140～440）、白血球 8.2×10^3/μL（基準値 4～10）であった。2012 年 2 月 2 日、疾患の活動性が高かったため、アダリムマブを投与開始し、乾癬性関節炎のためケトプロフェン、メトトレキサート、葉酸も開始した。入院中、以下の治療が処方された（日付不明）：tetrazepam、リドカイン、ゾルピデム、リハビリテーション療法及び運動療法、寒冷療法、経皮的神経電気刺激法（TENS）。2012 年 2 月 15 日、事象は回復し、被験者の臨床状態は改善し、退院した。

治験担当医師は、乾癬性関節炎の増悪は本剤との関連性はないと判断し、基礎疾患の乾癬性関節炎が原因と判断した。

PSA-004-4241019

施設番号	424	
被験者番号	PSA-004-4241019	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	乾癬性関節症	2012 年 1 月 3 日～2012 年 3 月 10 日

56 歳白人男性被験者は、Day 48 に乾癬性関節炎の増悪を発現した。被験者は 2011 年 11 月 17 日から 2012 年 1 月 6 日まで、合計 51 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、乾癬性関節炎（主に脊椎炎、1999 年より）、乾癬、毎年発現する腎疝痛（1990 年より）である。スクリーニング期間である 2011 年 10 月 27 日の BMI は 28.6 kg/m^2 であった。C-反応性タンパク（CRP、基準値 0～4.99）はベースライン期間である 2011 年 11 月 17 日に 7.72 g/m^3、入院前の試験来院日である 2011 年 12 月 13 日には 17.91 g/m^3 であった。併用薬は、アセトアミノフェン／トラマドールであった。以前の乾癬性関節炎の治療薬は、メトトレキサート（2004 年～2006 年、治療の失敗のため中止）及びゴリムマブ（2006 年 8 月～2011 年 6 月、臨床試験の終了により中止）であった。ゴリムマブの中止以来、乾癬性関節炎の顕著な悪化が観察された。

2012 年 1 月 3 日（Day 48／実薬投与 Day 48）、複数の関節の浮腫及び圧痛を伴う、高度の乾癬性関節炎及び乾癬の増悪のため、被験者は入院した。膝窩嚢腫のため膝の浸出液もみられた。膝の治療のため、ベーカー嚢腫穿刺を施行して 100 mL の関節液が排出され、メチルプレドニゾロン 80 mg 及びリドカイン 2%の局所関節内投与を行い、限局性の改善が観察された。入院時に高血圧が認められ、退院時に ramipril を開始した。入院中、空腹時血中ブドウ糖不良（血清ブドウ糖 125.1 mg/dL）も発現した。2012 年 1 月に実施された診断／臨床検査（基準値不明）で、血沈検査（ESR）64 mm／時、CRP 54 mg/L、尿検査は赤血球陽性（10/μL）であった。入院中、疼痛緩和のためジクロフェナク及びアセトアミノフェン、胃保護のためオメプラゾールが処方された。治験薬は、2012 年 1 月 6 日に乾癬性関節炎の増悪のため永久的に中止された。被験者の臨床状態は改善し、2012 年 1 月 10 日に退院した。疾患が非常に活動性であったことから、アダリムマブ療法が適切と判断され、2012 年 2 月 1 日に投与開始された。さらに、メトトレキサート及び葉酸の投与も開始された。2012 年 3 月 10 日、被験者は乾癬性関節炎の増悪から回復した。

治験担当医師は、乾癬性関節炎の増悪は本剤との関連性はないと判断し、基礎疾患が原因であると判断した。

PSA-004-4261015

施設番号	426	
被験者番号	PSA-004-4261015	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	結腸ポリープ	2012 年 11 月 26 日～2012 年 11 月 28 日

59 歳白人女性被験者は、Day 328 に結腸良性ポリープを発現した。被験者は 2012 年 1 月 4 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、過敏性腸症候群（2007 年より）、子宮平滑筋腫（1999 年）、胆石症（2008 年）、高コレステロール血症、高血圧、乾癬、そう痒症、アルコール摂取（週 1～14 杯）であった。スクリーニング期間である 2011 年 12 月 20 日の体重及び BMI はそれぞれ、78 kg 及び 29.4 kg/m^2 であった。併発症には 2012 年 7 月 19 日からの体重減少があった（試験来院日の 2012 年 6 月 21 日の体重は 76 kg で、次の体重の記録は試験来院日の 2013 年 1 月 3 日の 69 kg であった）。併用薬は、メロキシカム、ロサルタン、mebeverine、フェキソフェナジンである。

2012 年 11 月 26 日（Day 328／実薬投与 Day 328）、被験者は体重減少の検討のため入院した。2012 年 11 月 27 日に結腸内視鏡検査を実施し、結腸にポリープが 3 つ確認された。2012 年 11 月 27 日に 3 つのポリープのジアテルミー・ループ切除を実施した。ポリープの組織病理学検査で「良性変化、腺性の組織」と確認された。事象発現に伴い、治験薬投与について措置は講じられていない。胃保護のため pantoprazole を開始した。2012 年 11 月 28 日に結腸良性ポリープは回復した。

治験担当医師は、結腸ポリープは本剤との関連性はないと判断し、被験者の併発症（過敏性腸症候群及び他の不明な原因）が事象の原因と判断した。

PSA-004-4271021

施設番号	427	
被験者番号	PSA-004-4271021	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胆石症	2012 年 2 月 21 日～2012 年 2 月 21 日

48 歳白人女性被験者は、Day 125 に胆嚢結石症の悪化を発現した。被験者は 2011 年 10 月 20 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、胆嚢結石症（2010 年 4 月より）、子宮筋腫（2010 年 4 月より）、右側良性卵巣嚢胞及びその治療として右側卵管卵巣摘除（2010 年 4 月）、左側良性卵巣嚢胞（2007 年より）、乾癬、右下肢静脈瘤、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎であった。併用薬は、メトトレキサート、葉酸、ジクロフェナクであった。

被験者は食後に腹痛及び不快感を訴え、「以前に仙痛の発作があった」とも述べた（日付不明、治験薬開始前から疼痛があったかは不明）。腹痛の検討のため 2011 年 12 月 1 日に腹部超音波検査を

実施し、12 mm x 7 mm 大の胆嚢結石が確認された。その他の超音波所見は、肝は正常で拡大なく、エコー源性正常で、限局性の変化は認めなかった。胆管の拡張はなく、膵臓及び脾臓の組織は正常であった。2012 年 1 月 20 日（Day 93／実薬投与 Day 93）、被験者は再度、右上腹部痛を経験した。2012 年 1 月 31 日の胃内視鏡検査及び結腸内視鏡検査は正常であった。胆嚢結石症の悪化のため、また 2010 年 4 月からの胆嚢結石症も考慮し、2012 年 2 月に待機的胆嚢切除が予定された。被験者は 2012 年 1 月 20 日（Day 93）から右上腹部痛を経験していた。2012 年 2 月 21 日（Day 125／実薬投与 Day 125）、被験者は予定された胆嚢切除のため入院し、同日手術が実施された。治験薬は 2012 年 2 月 21 日に胆嚢結石症の悪化のため一時的に中止され、翌日再開された。エノキサパリン及びアモキシシリン／クラブラン酸は予防的に処方された。術後経過に問題はなかった。被験者は 2012 年 2 月 21 日に回復し、全身状態良好で、2012 年 2 月 22 日に退院した。

治験担当医師は、胆嚢切除は本剤との関連性はないと判断し、胆嚢結石症が原因と判断した。

PSA-004-4701001

施設番号	470	
被験者番号	PSA-004-4701001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	良性副甲状腺腫瘍	2012 年 7 月 9 日～2012 年 7 月 10 日

56 歳白人女性被験者は、Day 320 に右上副甲状腺腺腫（良性）の外科的治療のため入院した。被験者は 2011 年 8 月 25 日から、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、慢性甲状腺炎（2011 年 6 月より）、動脈高血圧、虚血性心筋症、頚部脊椎関節症、椎骨脳底動脈不全、神経症、不安 うつ病障害、一過性の脳卒中（2006 年 9 月）、左乳房の線維嚢胞性乳腺疾患（2002 年）、左乳房切除（2002 年）、閉経（2000 年）、肥満（スクリーニング期間である 2011 年 8 月 2 日の BMI は 32.4 kg/m^2）、乾癬である。被験者はヨウ素ラジオアイソトープによる照射療法は受けていない。被験者の血中カルシウムレベルは、スクリーニング期間である 2011 年 8 月 2 日とベースライン期間である 2011 年 8 月 25 日にそれぞれ、2.38 mmol/L、2.34 mmol/L と基準値範囲内であったが（基準値 2.10～2.55）、試験中に上昇し、2011 年 9 月 22 日の試験来院時に 2.73 mmol/L、重篤な事象発現前の試験来院時には 3.11 から 3.39 mmol/L の範囲であった。併用薬は、レボチロキシンである。

被験者は 2012 年 3 月 27 日（Day 216）に高カルシウム血症を発現し、カルシウムレベルは 13.2 mg/dL（基準値 8.4～10.2）であった。2012 年 4 月 27 日、副甲状腺ホルモンレベルは 560.8 pg/mL（基準値 16.0～68.3）、ビタミン D は 7.5 ng/mL（基準値 30～100）であった。2012 年 5 月 17 日（Day 267）、被験者は、原発性副甲状腺機能亢進症及びビタミン D 欠乏と診断され、ビタミン D が処方され、ビタミン D は 2012 年 6 月 8 日に中止された。2012 年 6 月 6 日のカルシウムレベルは 12.07 mg/dL であった（基準値 8.4～10.2）。2012 年 6 月 14 日に高解像度超音波検査で右副甲状腺腺腫が確認され、副甲状腺機能亢進症はその最初の徴候と報告された。2012 年 7 月 9 日（Day 320／実薬投与 Day 320）、被験者は、待機的副甲状腺摘出術のため入院した。治験薬は、事象のため 2012 年 7 月 9 日に一時的に中止された。2012 年 7 月 10 日に右副甲状腺摘出が実施された。2012 年 9 月 4 日の組織学的検査による最終診断は、主細胞型の右上副甲状腺腺腫であった。不明日にコンピュータ断層撮影（CT）スキャン、デジタルサブトラクション血管造影、核磁気共鳴画像検査、タリウムスキャンが実施された（結果未入手）。2012 年 7 月 10 日に被験者は副甲状腺腺腫から回復した。2012 年 7 月 11 日に治験薬は再開された。2012 年 7 月 12 日、ビタミン D 及びカルシウム欠乏症のため、カルシウム／ビタミン D が処方された。2012 年 7 月 12 日、カルシウムレベルは

9.10 mg/dL（基準値 8.6～10.2）、副甲状腺ホルモンは 26.79 pg/mL（基準値 15～66）であった。2012 年 8 月 21 日の試験来院日にカルシウムレベルは 2.31 mmol/L であった（基準値 2.1～2.55）。

治験担当医師は、副甲状腺腺腫は本剤との関連性はないと判断し、併発症が原因と判断した。

PSA-004-6781001

施設番号	678	
被験者番号	PSA-004-6781001	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	椎間板突出	2012 年 9 月 1 日～継続中

45 歳白人男性被験者は、Day 306 に椎間板ヘルニアを伴う腰椎坐骨神経痛を発現した。被験者は 2011 年 11 月 1 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、過去の複数の骨折（両腕、肩、手首）、両足首捻挫、乾癬性関節炎（非対称の少関節炎、2009 年より）、トリグリセリド高値、乾癬であった。併用薬は、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、etoricoxib、prednisone、葉酸である。

被験者は試験中、2012 年 6 月上旬に重い荷物を背負った後から背部痛を経験した。疼痛は 3 日間の床上安静及び鎮痛薬で改善したが、この時、被験者の慢性乾癬性関節炎は急性期であった。2012 年 6 月から 2012 年 9 月の間に、仕事中に発作性の疼痛を数回発現した。2012 年 9 月 1 日（Day 306／実薬投与 Day 306）、明らかな原因なしに腰椎領域に高度の緊張感を突然発症し、腰痛症が示唆された。数週間後、疼痛は広がり、被験者は夜眠れなかった。疼痛に急性乾癬性症状は併発していなかった。事象発現に伴い、治験薬投与について措置は講じられていない。腰椎坐骨神経痛の治療のため、2012 年 9 月に tetrazepam、ケトプロフェン、筋肉内ジクロフェナク、ジアゼパムが処方された。2012 年 10 月 1 日（Day 336）の脊椎コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、左後外側ヘルニア及び左椎間孔ヘルニアを伴う、S1 神経根に接触した L5-S1 の椎間板疾患が確認された。被験者は 2012 年 10 月 8 日（Day 343）に入院した。入院中、腰椎 X 線で L4-L5 及び L5-S1 の椎間板疾患、椎間関節の関節症を認めたが、脊椎関節症の所見はなく、股関節障害はなく、仙腸骨関節は正常であった。2012 年 10 月 9 日と 2012 年 10 月 11 日に 2 回、メチルプレドニゾロンの注射が投与された。入院中、2012 年 10 月 8 日にビタミン D 欠乏を発現した。2012 年 10 月から腰椎坐骨神経痛のためコデイン／アセトアミノフェンが処方され、ビタミン D 欠乏のためコレカルシフェロールも処方された。被験者は 2012 年 10 月 12 日に退院したが、2013 年 1 月 31 日現在、椎間板ヘルニアを伴う腰椎坐骨神経痛は継続中（未回復）であった

治験担当医師は、椎間板ヘルニアを伴う腰椎坐骨神経痛は本剤との関連性はないと判断し、被験者の既往歴の乾癬性関節炎が原因と判断した。

PSA-004-7271003

施設番号	727	
被験者番号	PSA-004-7271003	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	小細胞肺癌、病期不明	2012 年 4 月～継続中

61 歳白人女性被験者は、治験薬最終投与の 1.5 ヵ月以上後の 2012 年 4 月に転移性小細胞肺癌第 4 期と診断された。被験者は 2011 年 11 月 23 日から 2012 年 2 月 15 日まで、合計 85 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、喫煙（1996 年より、一日約 30 本のタバコ）、動脈高血圧、甲状腺機能低下症、乾癬、ペニシリンアレルギーであった。スクリーニング期間の 2011 年 11 月 9 日の胸部 X 線は正常と判断された。被験者には、肺底部の喘鳴（日付不明）を除き、既知の肺疾患は先在していなかった。以前に、左胸の触知可能な腫瘤として良性過形成が認められ（日付不明）、乳房撮影で、病的所見は認められなかった。過去に化学療法又は放射線療法は行われていない。被験者には、喫煙以外に職業的又は環境からの発癌物質曝露はなかった。併用薬は、バルサルタン、アスピリン、メトトレキサート（2009 年より）、葉酸、腹痛のための pantoprazole（2012 年の不明日）である。さらに、レボチロキシンナトリウムは 2011 年 11 月 21 日に投与中止された。乾癬性関節炎の過去の治療薬は報告されていない。

被験者は 2012 年 1 月に（レボチロキシンナトリウムの中止後からの）疲労及び体重減少を訴え始め、2012 年 3 月 15 日の骨シンチグラフィー及び 2012 年 3 月 27 日の胃内視鏡検査等の診断検査が実施された。2012 年 1 月の胸部 X 線において明確な所見は得られなかったが、膵臓の腫瘍が疑われた。

2012 年 2 月 15 日（Day 85／実薬投与 Day 85）、2012 年 2 月に発現した腹痛（日付は不明）が pantoprazole の処方後も持続していたため、治験薬は永久的に中止された。2012 年 4 月 4 日（Day 134／治験薬の最終投与の 50 日後）、被験者は入院し、同日実施したコンピュータ断層撮影（CT）（撮影部位不明）で、M16（脳）を伴う縦隔及び上腹部領域の広範な「リンパ腫」の第 4 期進行疾患が確認された。被験者は脳転移を含む広範な疾患と診断された。2012 年 4 月 5 日、組織学診断で、神経内分泌分化を伴う小細胞癌が確認され、肺癌と一致した。2012 年 4 月不明日、検査の最終判断が行われ、被験者は広範な縦隔及び上腹部の（容積の大きい）「リンパ腫」及び大脳／小脳の転移を伴う小細胞肺癌第 4 期（cTx cN3 M1 脳）と診断された。被験者が 2012 年 1 月から経験していた疲労及び体重減少は、小細胞肺癌の症状と判断された。

治験担当医師は、小細胞肺癌は本剤との関連性が疑われると判断した。

被験者が試験を中止した後、以下の情報を受領した（被験者の早期終了来院日は 2012 年 4 月 3 日）。

2012 年 4 月 18 日、被験者は肺癌の治療のためカルボプラチンによる化学療法を開始し、2012 年 4 月 23 日に化学療法にエトポシドが追加された。

2012 年 4 月 23 日、被験者は右側肺炎（黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌）及び尿路感染（大腸菌）と診断された。2012 年 4 月、被験者は腫瘍悪液質、疼痛症候群、腫瘍関連低ナトリウム血症、腫瘍誘発性栄養障害、バレット食道、左乳房の多数の石灰化した脂肪壊死を伴う脂肪腫も発現し、甲状腺には自律性領域もあったが、コールド結節も認めた。被験者は大量の鼻汁、労作時呼吸困難、肩周辺の疼痛、毛髪脱落、口内乾燥も報告した。腫瘍疼痛のためモルヒネ、肩周辺の疼痛のため metamizole、悪心及び嘔吐のためメトクロプラミド、呼吸困難のためホルモテロール及びチオトロピウム臭化物、消化管予防のためオメプラゾール、便秘のため緩下薬、栄養補助剤が処方された。2012 年 5 月 19 日、被験者は退院した。最終報告時点でも事象は継続していた。

PSA-004-7731003

施設番号	773	
被験者番号	PSA-004-7731003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	挫傷	2012 年 4 月 15 日～2012 年 6 月 18 日
なし	むち打ち損傷	2012 年 4 月 15 日～2012 年 6 月 18 日

52 歳白人女性被験者は、Day 149 にバスの事故により腰仙部の挫傷及びむち打ち損傷による頚椎捻挫を経験した。被験者は 2011 年 11 月 19 日より本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、甲状腺機能低下症、症状の再発を伴う大うつ病、頚椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板ヘルニア、線維筋痛、便秘、良性甲状腺結節、自己免疫性甲状腺炎、喘息、肥満（スクリーニング期間である 2011 年 11 月 4 日の BMI は 31.2 kg/m^2）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脊椎症、不眠症、大動脈弁閉鎖不全、再発性尿路感染、左腕及び左下肢の外傷後瘢痕であった。併用薬は、モンテルカスト、ホルモテロール／ブデソニド、レボチロキシン、oxcarbazepine、fluoxetine、クロナゼパム、プロメタジン、タペンタドール、ドロスピレノン／エストラジオール、オメガ-3 魚油、アセトアミノフェンであった。

2012 年 4 月 15 日（Day 149／実薬投与 Day 149）、被験者は乗っていたバスが急停止した時に転倒し、負傷したため入院した。入院理由は軽度の腰仙部挫傷及び頚椎捻挫である。2012 年 4 月 15 日の腰椎及び仙椎の X 線で骨折は認められなかったが、脊椎症を認め、頚部カラーを装着された。治験薬はこれらの事象のため、2012 年 4 月 15 日から 2012 年 4 月 20 日まで、一時的に中止された。2012 年 4 月 20 日に左膝痛及び左肩痛を発現した。治験薬は 2012 年 4 月 21 日に再開された。2012 年 5 月 8 日、左膝痛及び左肩痛のため、左膝及び左肩の超音波検査が実施され、腱炎及び滑液包炎、左大腿四頭筋腱の腱付着部症の炎症相、左大腿脛骨外側の活動性滑膜炎及び同側の鵞足腱炎、左側肩峰下三角筋下滑液包炎、棘上筋の石灰沈着性の腱付着部症及び石灰沈着性炎症性の肩回旋筋腱板腱炎が確認された。2012 年 6 月 17 日には頚部カラーは不要となっていた。2012 年 6 月 18 日、背部挫傷及び頚椎捻挫、左膝痛及び左肩痛は回復した。

治験担当医師は、腰仙部挫傷及び、むち打ち損傷による頚椎捻挫は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は、これらの事象の原因は、バスの事故での負傷が原因と判断した。

PSA-004-8061007

施設番号	806	
被験者番号	PSA-004-8061007	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	肛門膿瘍	2012 年 1 月 25 日～2012 年 1 月 26 日

43 歳白人女性被験者は、Day 183 に肛門周囲膿瘍のため入院した。被験者は 2011 年 7 月 27 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、内痔核（2011 年 6 月より）、乾癬、多嚢胞性卵巣、男性型多毛症、慢性真珠腫性耳炎であった。併用薬は、メトトレキサート（2009 年 1 月より）、葉酸、prednisone（2011 年 4 月より）、オメプラゾールであった。

2012 年 1 月 19 日（Day 177／実薬投与 Day 177）、被験者は、軽度の肛門直腸感染（肛門周囲膿瘍）と診断された疼痛性の殿間腫瘤の治療を開始した。肛門直腸感染のため処方された治療薬の効果が見られなかったことから、被験者は 2012 年 1 月 25 日（Day 183／実薬投与 Day 183）に入院した。事象発現に伴い、治験薬投与は変更されていない。2012 年 1 月 25 日、被験者の白血球は 15.5×10^9/L で、好中球百分率は 89%（基準値不明）、胸部 X 線は正常であった。2012 年 1 月 26 日に全身麻酔で膿瘍の排出を行い、直腸瘻は認められなかった。アモキシシリン、クラブラン酸、metamizole が処方された。2012 年 1 月 26 日、被験者は退院し、2012 年 2 月 4 日に肛門周囲膿瘍は回復した。

治験担当医師は、肛門周囲膿瘍は本剤との関連性はないと判断し、既往歴の痔核疾患が原因と判断した。

PSA-004-9381002

施設番号	938	
被験者番号	PSA-004-9381002	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	四肢動脈血栓症	2012 年 9 月 23 日～2012 年 10 月 15 日

38 歳白人女性被験者は、Day 287 に左上肢の急性動脈血栓症を発現した。被験者は 2011 年 12 月 12 日から 2012 年 9 月 22 日まで、合計 286 日間、本剤 20 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、喫煙（詳細不明）、動脈高血圧（2010 年より）、頻脈（2006 年より）、僧帽弁及び三尖弁の逸脱（2011 年 9 月より）、乾癬性関節炎（対称性多発性関節炎、2009 年 5 月より）、乾癬、原発性不妊症であった。スクリーニング期間である 2011 年 11 月 22 日の BMI は 30.5 kg/m^2 であった。被験者には過去に、血栓塞栓症、凝固・出血障害、ニューロパチー、血友病の既往はなかったが、リスク因子として、喫煙歴、高コレステロール血症、試験参加前の関節内注射（最終投与が 2011 年 9 月）が報告された。脂質レベルは、ベースライン期間の 2011 年 12 月 12 日に上昇した：コレステロール 5.35 mmol/L（基準値 0～5.17）、トリグリセリド 1.88 mmol/L（基準値 0～1.69）、高比重リポ蛋白（HDL）1.22（基準値> 1.04）、低比重リポ蛋白（LDL）3.28 mmol/L（基準値 0～2.58）。併用薬は、ビソプロロール、nimesulide、インダパミド、メトトレキサート、葉酸で、さらに腰痛のため 2012 年 9 月 18 日にトリアムシノロンアセトニド／リドカインの骨髄内注射も行われた。

2012 年 9 月 22 日（Day 286／実薬投与 Day 286）、被験者は左手指に疼痛を経験し、疼痛は徐々に増悪し、青色変化も伴った。2012 年 9 月 23 日（Day 287／実薬投与 Day 287）、被験者は左上肢の急性動脈血栓症の疑いがあり入院した。治験薬は、2012 年 9 月 23 日に事象のため永久的に中止された。2012 年 9 月 23 日、左側上腕、尺骨、橈骨動脈の血栓症及び左上肢の急性動脈虚血ステージ 2a の治療のため、上腕、尺骨、橈骨動脈の待機的血栓除去が行われた。入院中の治療薬は、ケトプロフェン、エノキサパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム、ヘパリン、pentoxifylline／drotaverine、アルプロスタジル、トラマドール、deproteinized calf serum extract、phenazepam、アスピリンで、胃症状予防のためオメプラゾールも処方された。本事象の併発疾患は、2012 年 9 月 18 日[Day 282]より発現した貧血で、2012 年 10 月 2 日から 2012 年 10 月 5 日に高度化し、2012 年 10 月 4 日には輸血を要した。2012 年 10 月 15 日、被験者は左上肢の急性動脈血栓症から回復し、血栓予防のため sulodexide が処方され、退院した。

治験担当医師は、左上肢の急性動脈血栓症は本剤との関連性はないと判断し、共被疑薬（トリアムシノロンアセトニド／リドカイン骨髄内注射）が原因と判断した。治験担当医師は、高血圧も事象に寄与したと判断した。

PSA-004-9381005

施設番号	938	
被験者番号	PSA-004-9381005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	大葉性肺炎	2012 年 3 月 5 日～2012 年 3 月 27 日

40 歳白人女性被験者は、Day 70 に大葉性肺炎を発現した。被験者は 2011 年 12 月 27 日から本剤 30 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、子宮筋腫、良性卵巣嚢胞（両側）、乳腺症、心筋ジストロフィー、僧帽弁線維化、先天性心疾患、乾癬、良性胆嚢ポリープ、十二指腸の瘢痕性変形、貧血であった。スクリーニング期間である 2011 年 12 月 27 日の胸部 X 線は正常と判断された。併用薬は、メトトレキサート、ジクロフェナク、葉酸、オメプラゾール、マルチビタミン剤／鉄であった。

2012 年 3 月 2 日（Day 67／実薬 Day 67）、被験者は咳嗽及び発熱を発現し、急性ウイルス性呼吸疾患と診断され、2012 年 3 月 2 日から 2012 年 3 月 5 日までアモキシシリン／クラブラン酸が処方された。2012 年 3 月 5 日（Day 70／実薬投与 Day 70）、被験者は複数の肺区域に広がる中等度の下部大葉性肺炎のため入院した。治験担当医師は、被験者がウイルス性呼吸器感染に罹患した息子と接触していたことから、肺炎は感染性と判断した。2012 年 3 月 5 日、胸部 X 線で左肺下葉に肺炎の症状を認めた。2012 年 3 月 6 日の呼吸運動記録で「肺活量のゆるやかな低下及び気管支通過性の妨害」を認めた。事象発現に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。肺炎の治療薬は、セフトリアキソン及びアミカシン（2012 年 3 月 5 日～2012 年 3 月 11 日）、アンブロキソール（2012 年 3 月 5 日～2012 年 3 月 19 日）、シプロキサシン（2012 年 3 月 17 日～2012 年 3 月 23 日）であった。貧血予防のため、硫酸鉄／アスコルビン酸及びビタミン B 群も処方された。2012 年 3 月 26 日のフォローアップ胸部 X 線で、両肺に変化なく、左肺の胸膜変化を認めた。2012 年 3 月 26 日の検査で、血沈検査（ESR）36 mm／時間、ヘモグロビン 103 g/L、白血球 6.4×10^9/L であった（基準値未入手）。2012 年 3 月 27 日、事象は後遺症ありで（詳細不明）回復した。

治験担当医師は、大葉性肺炎は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は併発症が事象の原因の可能性が最も高いと判断した。

PSA-004-9391005

施設番号	939	
被験者番号	PSA-004-9391005	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	心房細動	2012 年 1 月 7 日～2012 年 1 月 17 日
なし	心房細動	2012 年 5 月 10 日～2012 年 5 月 17 日
なし	心房細動	2012 年 6 月 10 日～2012 年 6 月 15 日
なし	心房細動	2012 年 6 月 18 日～2012 年 6 月 22 日
なし	心房細動	2012 年 6 月 23 日～2012 年 6 月 26 日

54 歳白人女性被験者は、Day 60、Day 184、Day 215、Day 223、Day 228 に増悪する発作性心房細動を発現した。被験者は、2011 年 11 月 9 日から 2012 年 10 月 14 日まで、合計 341 日間、本剤 30 mg 1 日 2 回を投与された。

既往歴は、発作性心房細動（2006 年より）、肺静脈及び左心房の不整脈源性領域のラジオ波焼灼療法（2008 年）、動脈高血圧（1976 年より）、狭心症（2006 年より）、心筋ジストロフィー（2006 年より）、肥満（2008 年より、スクリーニング期間である 2011 年 10 月 17 日の BMI は 34.7 kg/m^2）、糖尿病（2003 年より）、びまん性の結節性甲状腺腫（2006 年より）、慢性膵炎、良性組織球腫（2010 年）、子宮筋腫、乾癬性関節炎（破壊性関節炎、2006 年より）、乾癬であった。試験参加以前に、心房細動が 2007 年に 5 回、2008 年に 3 回、2009 年に 5 回、2010 年に数回（回数不明、記録消失）、2011 年に 5 回記録されている。スクリーニング期間である 2011 年 10 月 17 日とベースライン期間である 2011 年 11 月 9 日の心電図で、第一度房室ブロックと正常洞調律が確認され、2011 年 11 月 9 日にはさらに心室性期外収縮が観察された。2011 年 11 月 9 日の血圧及び心拍数はそれぞれ、120／80 mmHg と 64 bpm であった。治験担当医師は、試験診察時の被験者の血圧値は 110～132／70～87 mmHg の範囲で正常であったと述べたが、被験者によると、時々、150～160／90～95 mmHg の上昇があった。内分泌専門医によると、被験者は甲状腺機能正常性であったが、甲状腺ホルモン値のデータは得られていない。併用薬は、アムロジピン、ビソプロロール、ジクロフェナク、ドキサゾシン、インダパミド、lappaconitine hydrobromide、メトホルミン、シンバスタチン、バルサルタン、ワルファリンであった。

2012 年 1 月 7 日（Day 60／実薬投与 Day 60）、被験者は再発性の発作性心房細動のため入院した。心エコー検査（実施日不明）で左室後壁の虚血及び頻脈性不整脈（心拍数 120 bpm）を認めた。治療のため、静脈内アミオダロンが処方され、バルサルタンとアムロジピンは減量され、ワルファリンは増量された。急性ウイルス性呼吸器感染のため、ナファゾリンも処方された。発作性心房細動の悪化に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。事象発現期間中に治験薬は中断なく継続された。2012 年 1 月 17 日、被験者は事象から回復した。

治験担当医師は、事象は本剤との関連性はないと判断し、既往歴の狭心症、心筋ジストロフィー、動脈高血圧が原因であると判断した。

その後、被験者は別の重篤な有害事象を発現した。2012 年 5 月 10 日（Day 184／実薬投与 Day 184）、被験者は発作性心房細動の悪化のため入院した。併用薬は、アムロジピン、ビソプロロール、ジクロフェナク、ドキサゾシン、インダパミド、lappaconitine hydrobromide、メトホルミン、シンバスタチン、バルサルタン、ワルファリンであった。血液学検査及び生化学検査は基準値範囲内であった。2012 年 5 月 10 日、さらに臨床検査が実施され、カリウム 4.6 mmol/L（基準値 3.5～5）、ナトリウム 146 mmol/L（基準値 136～146）、カルシウム 1.18 mmol/L（基準値 1.15～1.29）であった。2012 年 5 月（日付不明）に実施された INR は 1.44 であった（基準値 0.8～1.1）。心エコー検査で左室肥大、左心房の拡張、僧帽弁石灰化、2 回の僧帽弁逆流、肺高血圧症、大動脈上行部の中等度拡張を認めた。静脈内アミオダロン、経口アミオダロン、ワルファリンが処方され、シンバスタチンはアトルバスタチンに変更され、バルサルタンは増量された。事象発現に伴い、治験薬投与について変更はなされていない。2012 年 5 月 17 日、被験者は事象から回復した。

治験担当医師は、発作性心房細動の悪化は本剤との関連性はないと判断し、既往歴の狭心症、心筋ジストロフィー、動脈高血圧が原因であると判断した。

被験者は、Day 215、Day 223、Day 228 にさらに 3 回の発作性心房細動の悪化を経験した。事象の併発疾患は尿酸値上昇で、そのためアロプリノールが処方され、コルヒチンも投与された。これらの事象発現時の併用薬（継続中または最近中止したもの）は、アロプリノール、アムロジピン、アトルバスタチン、ビソプロロール（2006 年～2012 年 6 月 17 日）、コルヒチン（2012 年 5 月 30 日～2012 年 5 月 31 日）、ジクロフェナク、ドキサゾシン（2008 年～2012 年 6 月 9 日）、インダパミド、

lappaconitine hydrobromide（2008 年～2012 年 6 月 17 日）、メトホルミン、バルサルタン（2006 年～2012 年 6 月 9 日）、ワルファリンであった。

2012 年 6 月 10 日（Day 215／実薬投与 Day 215）、被験者は発作性心房細動の悪化のため入院した。静脈内アミオダロン、ロサルタンが処方され、ワルファリンは増量され、ドキサゾシン、lappaconitine hydrobromide、バルサルタンは中止された。2012 年 6 月 10 日、臨床検査で、カリウム 4.1 mmol/L（基準値 3.5～5）、ナトリウム 143 mmol/L（基準値 136～146）、カルシウム 1.16 mmol/L（基準値 1.15～1.29）、INR 1.45（基準値 0.8～1.1）、プロトロンビン 64.8%（基準値 70～120%）であった。事象は 2012 年 6 月 15 日に回復した。

2012 年 6 月 18 日（Day 223／実薬投与 Day 223）、被験者は発作性心房細動の悪化のため入院した。静脈内アミオダロン及び経口アミオダロンが処方された。2012 年 6 月 19 日の臨床検査で、カリウム 3.9 mmol/L（基準値 3.5～5）、ナトリウム 141 mmol/L（基準値 136～146）、カルシウム 1.11 mmol/L（基準値 1.15～1.29）、INR 1.20、プロトロンビン 84.5%、白血球 6.4×10^9/L（基準値 4～9）、赤血球 4.21×10^{12}/L（基準値 3.9～4.7）、血小板 200×10^9/L（基準値 180～320）、好中球 61%であった。2012 年 6 月 22 日に事象は回復し、被験者は退院した。

退院翌日の 2012 年 6 月 23 日（Day 228／実薬投与 Day 228）、被験者は発作性心房細動の悪化のため再度入院し、静脈内アミオダロンが処方され、経口アミオダロンは継続された。2012 年 6 月 25 日の臨床検査で、カリウム 4.3 mmol/L（基準値 3.5～5）、ナトリウム 139 mmol/L（基準値 136～146）、白血球 6.2×10^9/L（基準値 4～9）、赤血球 4.37×10^{12}/L（基準値 3.9～4.7）、血小板 222×10^9/L（基準値 180～320）、好中球 63%であった。2012 年 6 月 25 日、心電図検査で、第一度房室ブロックを伴う洞調律、2 回の心室期外収縮、心拍数 75 bpm、水平心が確認された。事象は 2012 年 6 月 26 日に回復した。2012 年 6 月 27 日、治療薬にオメガ-3 が追加された。経口ワルファリン及びアミオダロンは発作性心房細動の治療のため継続された。

後から発現した 3 件の発作性心房細動の悪化に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。しかしながら、試験依頼者は当該被験者で多数発現した重篤な有害事象から、治験薬を 2012 年 10 月 14 日に永久的に中止することを決定した。

治験担当医師は、2012 年 6 月に発現した発作性心房細動の悪化は本剤との関連性はないと判断した。治験担当医師は心臓病医による結論を報告した（2012 年 6 月の発作性心房細動の頻度上昇は、高血圧の治療薬の変更及び血圧コントロールの悪化による）。

PSA-004-9391006

施設番号	939	
被験者番号	PSA-004-9391006	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	変形性関節症	2012 年 9 月 12 日～2012 年 10 月 1 日

56 歳白人女性被験者は、Day 309 に変形性関節症の悪化を発現した。被験者はプラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 2 月 29 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、多発性骨関節症（2009 年より）、変形性膝関節症（2010 年より）、乾癬性関節炎（破壊性関節炎、2006 年より）、乾癬、肥満（2011 年より、スクリーニング期間である 2011 年 10 月 13 日の BMI は 36.7 kg/m^2 である）、閉経（2005 年より）、動脈高血圧、狭心症、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、梗塞後心臓硬化症、慢性胆嚢炎、胆石症、慢性腎盂腎炎、右腎嚢胞、慢性胃炎、左肺の皮様嚢腫（tetradermoid cyst）、遠視であった。併用薬は、nimesulide、サラゾスルファピ

リジン、バルサルタン、インダパミド、フロセミド、ベタキソロール、硝酸イソソルビド、アトルバスタチンであった。

試験中、2012 年 7 月 10 日に実施した右膝の核磁気共鳴画像（MRI）検査において、右膝関節の関節症、内側半月後角の変性変化及び断裂、内側側副靭帯と接続された前十字靭帯の断裂、膝蓋靭帯の部分的損傷、ベーカー嚢腫、滑膜炎、膝蓋下脂肪体（Goff fatty pad）のインピンジメント症候群を認めた。

2012 年 9 月 12 日（Day 309／実薬投与 Day 197）、被験者は多発性変形性関節症の悪化のため入院した。最終診断は、内反変形を伴う両側性変形性膝関節症（ステージ III）、大腿骨顆部の局所性骨粗鬆症であった。被験者は、変形性関節症の悪化のため、2012 年 9 月 17 日に Depuy 社の後方安定型人工膝関節を使用した右膝の人工膝関節置換術を受けた。事象の発現に伴い、治験薬投与に変更はなされていない。血栓症予防のためダルテパリンナトリウム及びワルファリン、術後感染予防のためアンピシリンナトリウム及びスルバクタムナトリウムが処方され、対症療法及び物理療法が実施された。術後 1 ヶ月間、加圧弾性ストッキングを使用した。2012 年 10 月 1 日、変形性関節症の悪化は後遺症あり（右膝人工関節）で回復し、被験者は退院した。被験者は、居住地において外来治療を受ける予定である。物理療法（筋力強化、手術を行った関節の可動域訓練）、マッサージを受け、1.5 ヵ月間は松葉杖で歩くよう指示された。

治験担当医師は、変形性関節症の悪化は本剤との関連性はないと判断し、併発症の多発性変形性関節症が事象の原因である可能性が最も高いと判断した。

PSA-004-9391013

施設番号	939	
被験者番号	PSA-004-9391013	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	脂肪腫	2012 年 9 月 25 日～2012 年 9 月 28 日

63 歳白人女性被験者は、Day 288 に胃の粘膜下層の脂肪腫の外科的治療のため入院した。被験者は、プラセボ対照期にプラセボを投与後、2012 年 5 月 29 日から本剤 20 mg 1 日 2 回を投与開始した。

既往歴は、十二指腸ポリープ（良性、2009 年より）、慢性胃炎（2009 年 5 月より）、慢性胆嚢炎（2011 年 10 月より）、慢性膵炎（2011 年 10 月より）、肝嚢胞（非悪性、2011 年 6 月より）、虚血性心疾患、乾癬、アレルギー性鼻炎、間欠性の鼻出血であった。被験者には、悪性疾患の既往歴又は家族歴はなく、化学療法歴又は放射線療法歴はなく、侵襲性の化学薬品の曝露歴なく、アルコール乱用又は喫煙歴はなかった。併用薬はジクロフェナクであった。

2012 年 6 月 27 日（Day 198／実薬投与 Day 31）、被験者は胃の粘膜下層に脂肪腫を発現し、裂孔ヘルニア及び表在性の十二指腸炎も発現した。これらの症状の時期及び特性、又は診断方法についての情報は得られていない。2012 年 9 月 18 日の胸部 X 線間接撮影の結果は正常であった。2012 年 9 月 25 日（Day 288／実薬投与 Day 120）、被験者は脂肪腫切除のため入院した。2012 年 9 月 26 日、食道十二指腸内視鏡検査で、十二指腸球部の粘膜下構造（脂肪腫）を確認した。粘膜下腫瘤は 2012 年 9 月 26 日に食道十二指腸内視鏡検査により切除された。いくつかの断片が組織学的検査に送られ、腫瘍増殖がないことが確認された。オメプラゾール、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、simeticone、リドカインが処方された。事象発現に伴い治験薬投与に変更はなされていない。2012 年 9 月 28 日、被験者は脂肪腫から回復した。裂孔ヘルニア及び十二指腸炎は継続中で、転帰は未回復である。

治験担当医師は、胃の粘膜下層の脂肪腫は本剤との関連性はないと判断し、被験者の併発症（慢性十二指腸炎又は良性十二指腸ポリープ）が事象の原因である可能性が最も高いと判断した。

34.10. CC-10004-PSA-005 試験

34.10.1. 死亡

該当被験者なし

34.10.2. 重篤な有害事象

PSA-005-0385018

施設番号	038	
被験者番号	PSA-005-0385018	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2011 年 12 月 28 日－2012 年 4 月 27 日
あり	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2011 年 12 月 28 日－2012 年 6 月 1 日

39 歳の白人男性被験者は、Day 108 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 12 月 28 日から 2012 年 1 月 5 日まで、合計 9 日間受けた。

既往歴は、アルコール摂取（1～14 杯／週）、2 型糖尿病（2008 年より）、高脂血症（2008 年より）及び胃酸逆流（2006 年より）であった。2011 年 8 月 25 日（スクリーニング）及び 2011 年 9 月 12 日（ベースライン）の AST はそれぞれ 28 U/L 及び 35 U/L（基準値範囲：0～37）、ALT はそれぞれ 36 U/L 及び 51 U/L（基準値範囲：0～47）であった。併存疾患は、最近の上気道ウイルス感染（2011 年 12 月 21 日～2011 年 12 月 27 日）が認められており、治療薬として、ビタミン C／paracetamol（アセトアミノフェン）／デキストロメトルファン／doxylamine／プソイドエフェドリン及び paracetamol（アセトアミノフェン）／デキストロメトルファン／プソイドエフェドリンを 2011 年 12 月 21 日から 2011 年 12 月 26 日まで投与された。加えて、被験者によると、乾癬性関節炎の疼痛に対し、処方されていない hydrocodone／paracetamol（アセトアミノフェン）を使用したとのことであった。

2011 年 12 月 28 日（Day 108／実薬投与 1 日目）、肝機能検査値の上昇が認められ、医学的に重要であり重篤（肝不全の重大なリスクのため、重要な医学的事象）と判断された：AST 644 U/L（基準値範囲：0～37 U/L）及び ALT 579 U/L（基準値範囲：0～47 U/L）。治験実施施設は、この検査結果を 2011 年 12 月 30 日に入手し、被験者に検査のため救急治療室に行くよう勧めた。2011 年 12 月 30 日の検査結果は、AST 676 U/L（基準値範囲：15～37 U/L）；ALT 766 U/L（基準値範囲：15～65 U/L）；総ビリルビン 0.30 µmol/L（基準値範囲：0.0～1.0 µmol/L）であった。肝機能検査値上昇に伴う臨床症状は認められなかった。治験担当医師によると、肝性脳症、INR 増加（結果は提供されず）又は出血などの肝不全の徴候はみられなかった。救急治療室では、他の診断的検査は実施しなかった。被験者は、2011 年 12 月 30 日に救急治療室から退院した。そして、プライマリーケアの医師のもとでフォローアップし、さらに検査を行うよう勧められた。AST 増加及び ALT 増加の事象

により、被験者はこの時点で治験薬を中止するよう勧められたが、治験担当者の助言に従わず、治験薬の服用を継続した（最終投与日は 2012 年 1 月 5 日）。被験者は指示に従わず、フォローアップのためプライマリーケアの医師を訪問しなかった。2012 年 3 月 9 日から、AST 増加及び ALT 増加の事象は、重症度が改善したと考えられた。治験担当医師により、肝損傷の最終診断が確定した。AST 増加及び ALT 増加の事象は、それぞれ 2012 年 4 月 27 日及び 2012 年 6 月 1 日に回復した。

試験期間中の関連する臨床検査値を以下の表に示す。なお、表に示した検査値は、治験実施計画書で規定された時点で測定されたものである。

検査日	25-Aug-2011	02-Sep-2011	12-Sep-2011	10-Oct-2011	28-Dec-2011	05-Jan-2012	10-Feb-2012	09-Mar-2012	27-Apr-2012	01-Jun-2012
	Day -18	Day -10	Day 1	Day 29	Day 108	Day 116	Day 152	Day 180	Day 229	Day 264
ALT (U/L)	36	44	51	44	579	279	374	151	116	72
AST (U/L)	28	45	35	38	644	113	182	141	50	60
ビリルビン (μmol/L)	3	9	3	5	14	5	3	19	3	3
アルカリホスファターゼ (U/L)	85	82	82	84	94	100	92	96	82	92

基準値範囲：ALT 0-47；AST 0-37；ビリルビン 0-19；アルカリホスファターゼ 40-135

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。多量のアルコール摂取及び hydrocodone／paracetamol（アセトアミノフェン）は、本事象を引き起こした要因であった可能性がある。治験担当医師は、被験者の肝機能検査値は治験薬投与中に正常化していたと報告した（上記の表に示したとおり、2011 年 12 月 28 日から 2012 年 1 月 4 日までは被験者が治験薬を服用していたが、AST と ALT の改善がみられている）。

PSA-005-2015005

施設番号	201	
被験者番号	PSA-005-2015005	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	てんかん	2012 年 8 月 4 日－2012 年 8 月 7 日
なし	錯乱状態	2012 年 8 月 11 日－2012 年 8 月 29 日
なし	関節痛	2012 年 12 月 27 日－2013 年 1 月 10 日
なし	背部痛	2012 年 12 月 27 日－2013 年 1 月 10 日
なし	坐骨神経痛	2012 年 12 月 27 日－2013 年 1 月 10 日

55 歳の白人女性被験者は、Day 19 にてんかん発作、Day 26 に精神錯乱を発現し、Day 164 に慢性左股関節痛の増加、慢性背部痛の増加及び基礎的疾患である坐骨神経痛の悪化を発現した。本被験者は、2012 年 7 月 17 日にアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

既往歴は、複雑部分発作に分類されるてんかん（2009 年より）で、ブレイクスルー発作の経験あり（時期は提供されず）、変形性関節症（2011 年より）、坐骨神経痛（2010 年より）、左股関節の慢性疼痛（2009 年より）、慢性背部痛（2000 年より）、乾癬性関節炎（2011 年 1 月より、主に遠位指節間関節）、高血圧、うつ病及びアルコール摂取（20 杯／週）であった。加えて、双極性感情障害、セリアック病、仙腸関節炎、統合失調症、脊椎固定、一過性脳虚血発作及び内側側頭葉／海馬萎縮の既往があった（時期は提供されず）。併用薬は、バルプロ酸ナトリウム（2009 年より）、アムロジピン、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド、ベンラファキシン塩酸塩、paracetamol（アセトアミノフェン）及び paracetamol（アセトアミノフェン）／コデインリン酸塩であった。

2012 年 8 月 4 日（Day 19／実薬投与 19 日目）、被験者は、錯乱及び言葉による指示への無反応を発現し、救急車で救急治療室に搬送された。この症状の発現前に、初期症状又は倦怠感はみられなかった。被験者はてんかん発作（複雑部分発作）により入院した。なお、複雑部分発作は、確定診断できなかった。治験薬は、てんかん発作のため、2012 年 8 月 4 日に一時休薬した。2012 年 8 月 4 日のバルプロ酸の血中濃度は、850 µmol/L（基準値範囲：300～700）であった。精密検査の結果、肝酵素は基準値範囲内であり、クレアチニン、糸球体濾過率（GFR）、尿素、カルシウム及びマグネシウムについては意義のある所見は認められなかった。てんかんの治療薬として、クロナゼパムを 2012 年 8 月 4 日から、レベチラセタムを 2012 年 8 月 7 日からそれぞれ開始した。また、変形性関節症の治療薬としてオキシコドン塩酸塩を 2012 年 8 月 4 日から開始し、不眠症の治療薬として temazepam を 2012 年 8 月 7 日から開始した。さらに、2012 年 8 月 7 日より、バルプロ酸ナトリウムの投与量を 1000 mg 1 日 2 回から 1500 mg 1 日 2 回に増量した。誤嚥性肺炎予防のため、アモキシシリン／クラブラン酸が投与された。入院中、痙攣発作は起きなかった。2012 年 8 月 7 日に被験者は退院した。2012 年 8 月 7 日に治験薬を再開した。

治験担当医師は、てんかん発作の事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。また、治験担当医師は、本事象を被験者の併存疾患であるてんかんによるものとした。治験担当医師によると、てんかん発作が発現した原因は明らかではないが、睡眠不足が疑われた（最近の睡眠時間は、24 時間のうち 1～2 時間との報告があった）。

2012 年 8 月 11 日（Day 26／実薬投与 26 日目）、被験者は床に倒れ、夫に伴われて、傾眠状態で来院した。被験者は、精神錯乱のため入院した。本事象が発現した時点の併用薬は、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、クロナゼパム、アムロジピン、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド、ベンラファキシン塩酸塩、paracetamol（アセトアミノフェン）、paracetamol（アセトアミノフェン）／コデインリン酸塩、オキシコドン塩酸塩、temazepam 及びアモキシシリン／クラブラン酸であった。治験薬は、一時休薬した（最終投与日は 2012 年 8 月 8 日）。治療薬として、塩化カリウム（カリウム欠乏に対して 2012 年 8 月 11 日より開始）、ガバペンチン（てんかんに対して 2012 年 8 月 21 日から 2012 年 8 月 24 日まで投与）、セレコキシブ（乾癬性関節症に対して 2012 年 8 月 13 日より開始）及び ispaghula husk（便秘に対して 2012 年 8 月 26 日より開始）が投与された。2012 年 8 月 13 日に実施した脳のコンピュータ断層撮影（CT）の結果、出血、梗塞又は腫瘍の徴候は認められなかった。また、頭蓋穹隆部の骨折又は脳実質外出血の徴候も見られなかった。2012 年 8 月 14 日に治験薬を再開した。2012 年 8 月 29 日に精神錯乱が回復した。2012 年 9 月 3 日よりレベチラセタムの 1 日投与量を 125 mg に減量し、2012 年 9 月 29 日に投与を中止した。神経学的フォローアップを 2012 年 10 月 5 日に予定した。

治験担当医師は、精神錯乱の事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師によると、精神錯乱は痙攣発作によるものと考えられ、疼痛及び睡眠不足も重要とした。

2012 年 12 月 27 日（Day 164／実薬投与 164 日目）、被験者は、慢性左股関節痛の増加及び慢性背部痛の増加を伴う、基礎的疾患である坐骨神経痛の悪化により入院した。

本事象が発現した時点の併用薬は、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、アムロジピン、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド、ベンラファキシン塩酸塩、paracetamol（アセトアミノフェン）、paracetamol（アセトアミノフェン）／コデインリン酸塩、オキシコドン塩酸塩、temazepam、塩化カリウム、セレコキシブ及び ispaghula husk であった。炎症マーカーは正常であった。慢性左股関節痛の治療薬として、オキシコドン／ナロキソンを 2012 年 12 月 27 日から 2013 年 1 月 10 日まで投与した。また、てんかんの治療薬としてガバペンチンを開始した。2013 年 1 月 3 日に、左股関節、仙腸関節及び腰仙域の磁気共鳴画像（MRI）検査が実施された。結果は提供されなかった。治験薬の投与に変更はなかった。2013 年 1 月 3 日、疼痛管理のため、ベタメタゾン、リドカイン及びブピバカインを左 L5 神経根に CT ガイド下で注入したところ、忍容性は良好で、4 時間後には歩行に改善がみられた。慢性左股関節痛の増加及び慢性背部痛の増加及び基礎的疾患である坐骨神経痛の悪化は、2013 年 1 月 10 日に回復したと判断された。

治験担当医師は、慢性左股関節痛の増加、慢性背部痛の増加及び基礎的疾患である坐骨神経痛の悪化の事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師によると、被験者の基礎的疾患である坐骨神経痛が本事象の原因として最も可能性が高い。

PSA-005-3895003

施設番号	389	
被験者番号	PSA-005-3895003	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
あり	急性腎盂腎炎	2012 年 8 月 4 日－2012 年 8 月 11 日

39 歳白人女性被験者は、Day 107 に急性腎盂腎炎を発現した。本被験者は、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2012 年 4 月 20 日から 2012 年 8 月 4 日まで、合計 107 日間受けた。

既往歴は、左下腿の静脈瘤、視覚障害、緑内障、両側性の虹彩炎及び乾癬であった。2012 年 4 月 20 日（ベースライン）の C-反応性タンパク（CRP）及び白血球数（WBC）は、それぞれ 0.65 g/mm^3（基準値範囲：0～4.99）及び 8.40×10^9/L（基準値範囲：3.5～11.1）であった。併用薬は、メチルプレドニゾロン（2011 年 12 月 12 日より）、エチニルエストラジオール／ドロスピレノン、*Ruscus aculeatus* extract／hesperidin methyl chalcone／アスコルビン酸、ブリンゾラミド及びラタノプロストであった。

2012 年 8 月 4 日（Day 107／実薬投与 107 日目）、被験者は腹痛、排尿困難、排尿困難及び 40℃の発熱を発現し、救急治療室を受診した。2012 年 8 月 4 日に実施した尿培養の結果、大腸菌が検出され、急性腎盂腎炎と診断された。2012 年 8 月（正確な日にちは提供されず）の臨床検査の結果は、CRP 165.6 mg/L 及び WBC 19.0×10^9/L（基準値範囲は提供されず）であった。治験薬は、2012 年 8 月 4 日に急性腎盂腎炎のため中止した。急性腎盂腎炎の治療薬として、シプロフロキサシン（2012 年 8 月 4 日）が投与され、その後、アモキシシリン／クラブラン酸に切り替えられた（2012 年 8 月 5 日から 2012 年 8 月 18 日）。高熱は 2012 年 8 月 7 日まで続いた。2012 年 8 月 8 日の尿培養では、細菌は検出されなかった。2012 年 8 月 11 日、急性腎盂腎炎は回復し、被験者は退院した。被験者から、2012 年 8 月 13 日より周期的な腹痛があるとの報告があったが、その時点で本治験は継続中（被験者の本試験中止日は 2012 年 9 月 10 日）であった。被験者の早期中止日である 2012 年 9 月 10 日の CRP 及び WBC は、それぞれ 0.78 g/mm^3 及び 7.43×10^9/L であった。

治験担当医師は、急性腎盂腎炎をアプレミラストとの関連性が疑われると判断した。

PSA-005-4275004

施設番号	427	
被験者番号	PSA-005-4275004	
治療群	アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	胆嚢炎	2012 年 3 月 6 日－2012 年 3 月 9 日

36 歳の白人女性被験者は、Day 131 に胆嚢炎を発現した。本被験者は、プラセボ対照投与期にプラセボの投与を受け、続いてアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回の投与を 2012 年 2 月 14 日に開始した。

既往歴は、臍ヘルニア及び乾癬であった。併用薬は、ジクロフェナク及びオメプラゾールであった。

2012 年 3 月 6 日（Day 131／実薬投与 22 日目）、被験者は腹痛を発現し、胆石症を原因とする慢性胆嚢炎の悪化と診断され、入院した。腹部超音波検査の結果、胆嚢は壁が薄く腫大し（95 mm）、大きさが 20 mm 以下の沈着物が数個認められた；胆管の拡張は認められなかった；肝臓、膵臓、腎臓、脾臓及び腹部大動脈に異常はみられなかった。2012 年 3 月 7 日に腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行された。合併症は発現しなかった。本事象による治験薬投与の変更はなかった。2012 年 3 月 9 日に胆嚢炎は回復した。

治験担当医師は、胆嚢炎をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、本事象は被験者の併存疾患である既知の胆石症によるものとした。

PSA-005-8755007

施設番号	875	
被験者番号	PSA-005-8755007	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	多発性外傷	2012 年 10 月 21 日－2012 年 11 月 5 日
なし	交通事故	2012 年 10 月 21 日－2012 年 10 月 21 日

49 歳の白人女性被験者は、Day 100 に自動車事故により多発性外傷を負った。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2012 年 7 月 14 日から 2012 年 10 月 20 日まで、合計 99 日間受けた。

既往歴は、アルコール摂取（1～14 杯／週）、外性器の外傷（2010 年 10 月）、胸部の外傷（気胸）（2010 年 12 月から 2011 年 1 月）、緊張性頭痛、不安障害、うつ病、便秘、アレルギー性鼻炎、左手の手根管症候群、筋膜疼痛、頚髄神経根障害及び乾癬であった。アルコール乱用が疑われた。2012 年 6 月 11 日、治験薬投与開始前（Day -3）の血小板数及びリンパ球数は低値であった：血小板数 90×10^9/L（基準値範囲：150～400）、リンパ球数 1.17×10^9/L（基準値範囲：1.2～4）。治験薬投与中（2012 年 8 月 8 日～2012 年 9 月 6 日）に、被験者は血小板減少症及びリンパ球減少症を発現した。併用薬は、ジクロフェナク、ブロマゼパム、アルプラゾラム、ロラタジン及び局所保湿剤であった。

2012 年 10 月 21 日（Day 100／実薬投与 100 日目）、被験者は自動車事故に遭い（被験者は運転していなかった）、多発性外傷を負った。脳挫傷、左眼周囲の血腫、鼻出血を伴う鼻骨骨折、腰椎骨折（L1－L3）、肋骨の多発骨折、胸郭挫傷、気胸、腹部器官の挫傷、小腸腸間膜断裂、横行結腸破裂及び肝臓破裂が認められた。治験担当医師は、本事象を、生命を脅かす事象と判断した。同日、被験者は、集中治療室に入院した。血中アルコール濃度は高値であった（3.75‰）。加えて、頻脈及

び過呼吸がみられ、動脈圧は低下した。2012 年 10 月 21 日のコンピュータ断層撮影（CT）の結果、鼻骨骨折、左側気胸、腹腔内に少量の遊離ガス及び貯留液、肋骨骨折（第十一及び第十二肋骨の後部、及び第五～第十一肋骨の内側）及び脊柱の多発外傷が認められた。2012 年 10 月 21 日、胆嚢切除、及び結腸瘻造設及び肛門側断端閉鎖を伴う大腸切除が施行された。2012 年 10 月 21 日に transpedicular screw を用いた Th12～L2 椎骨後方固定を伴う椎骨 L1 の椎弓切除も施行された。治験薬は、多発性外傷のため中止した（最終投与日は 2012 年 10 月 20 日）。被験者は、約 0.5 L の血液を失っており、赤血球浮遊液を輸血した（貧血及び重大な状態であったため）。リンパ球減少症及び血小板減少症も認められた。2012 年 10 月 26 日の CT の結果は提供されなかった。2012 年 10 月 29 日に抜管となった。2012 年 10 月 30 日の臨床検査の結果、白血球数（WBC）5.25×10^9/L（基準値範囲：3.5～8.8）、赤血球数 2.52×10^{12}/L（基準値範囲：3.9～5.2）、ヘモグロビン量 82 g/dL（基準値範囲：117～153）及び血小板数 225×10^9/L（基準値範囲：145～390）であった。2012 年 11 月 5 日に脊椎（腰部）の X 線検査が実施された；結果は提供されず。入院中、被験者は多発性骨折治療のため以下の薬剤の静脈内投与又は経口投与を受けた：新鮮凍結血漿、赤血球、リンゲル液、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、modified fluid gelatin（代用血漿）、ブドウ糖、インスリン、hetastarch、フェンタニル、ペチジン、オメプラゾール、エノキサパリン、ビタミン B1、ビタミン B6、メトロニダゾール、アセチルシステイン、セフロキシム、ケトプロフェン、paracetamol（アセトアミノフェン）、フロセミド、ノルエピネフリン、ミダゾラム、プロポフォール、トラマドール、塩酸メトクロプラミド、トラセミド、ハロペリドール、ゾピクロン、イプラトロピウム臭化物、ピペクロニウム、ケタミン、フェニレフリン塩酸塩、atracurium、succinylcholine（スキサメトニウム塩化物水和物）、セフォキシチン及びメトロニダゾール。加えて、ニコチン嗜癖に対してニコチンの投与を受けた。2012 年 11 月 5 日に、被験者の多発性外傷は改善し、後遺症を伴い回復した；2013 年 1 月 23 日の最終報告時点で、多発性外傷後の重篤でない継続中（未回復）の事象に対して治療継続中であった。2012 年 11 月 21 日及び 2012 年 11 月 30 日の胸部 X 線検査は異常であり、臨床的に重大な多発性外傷を示した。

治験担当医師は、自動車事故及びその結果生じた多発性外傷をアプレミラストとの関連性はないと判断した。他に説明はなかった。

PSA-005-9145001

施設番号	914	
被験者番号	PSA-005-9145001	
治療群	アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回	
報告の理由	重篤な有害事象	
治験薬との関連性	MedDRA 基本語	発現日－終了日
なし	慢性扁桃炎	2012 年 3 月 29 日－2012 年 3 月 30 日
なし	乳頭腫	2012 年 3 月 29 日－2012 年 3 月 29 日

44 歳の白人女性被験者は、Day 109 に慢性扁桃炎の悪化及び右側扁桃腺の乳頭腫を発現した。本被験者は、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回の投与を 2011 年 12 月 12 日から 2012 年 5 月 28 日まで、合計 169 日間受けた。

既往歴は、慢性扁桃炎（1990 年より）、慢性腎盂腎炎（1998 年より）、慢性胃十二指腸炎、甲状腺腫、高血圧、脂質異常症、変形性脊椎症、乾癬及び扁平足であった。喫煙、アルコール摂取又はヒト乳頭腫ウイルス（HPV）感染などの危険因子はみられなかった。併存疾患は、逆流性食道炎及びびらん性胃炎（Day 40 より）であった。併用薬は、メロキシカム、ペリンドプリル、アムロジピン、アトルバスタチン、オメプラゾール及び酢酸シプロテロン／エチニルエストラジオールであった。2012 年 2 月（正確な日にちは提供されず）、被験者は扁桃炎悪化の最初の症状を発現した。2012 年

3 月 29 日（Day 109）、被験者は扁桃炎の悪化及び予定された選択的な扁桃摘出を行うため入院した。この間に、右側扁桃腺に乳頭腫が発見された。扁桃炎治療薬は、手術中の気管内麻酔、及び 0.9%塩化ナトリウム溶液、5%ブドウ糖溶液及びジクロフェナクであった。治験薬は、慢性扁桃炎の悪化及び右側扁桃腺の乳頭腫のため、2012 年 3 月 29 日に一時休薬した。扁桃腺の組織病理学的所見として、表面に扁平上皮乳頭腫を伴う扁平上皮で覆われたリンパ組織が認められた。2012 年 3 月 29 日に右側扁桃腺の乳頭腫は回復した。2012 年 3 月 30 日、被験者は慢性扁桃炎の悪化が回復し、退院した。2012 年 3 月 30 日に治験薬を再開した。

治験担当医師は、本事象をアプレミラストとの関連性はないと判断した。治験担当医師は、慢性扁桃炎は併存疾患である扁桃炎によるものとした。扁桃腺の乳頭腫について、別の病因は示されなかった。