1. 背景及び概観

今回の効能追加に係る製造販売承認事項一変更承認申請に際し、アプレミラストの新たな生物薬剤学特性は実施していない。

TABLE OF CONTENTS

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 4
2.1. ベーチェット病患者での薬物動態 4
2.1.1. 活動性ベーチェット病を有する患者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期及びその後の実薬継続投与期による第 3 相試験（CC-10004-BCT-002 試験） 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 6
3.1. 薬力学的作用 8

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 2
Table 2: ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの投与 16 週時点での薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） 5
Table 3: ベーチェット病、尋常性乾癬、関節症性乾癬の患者にアプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態でのアプレミラストの薬物動態パラメータ 7

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ANCOVA	Analysis of covariance 共分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{12h}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 12 hours 時間 0 から投与 12 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to last quantifiable hour 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積
AUC_τ	Area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval 投与間隔 τ での血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{W12}	Area under the curve for the number of oral ulcers from baseline through Week 12 ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積
BD	Behçet's Disease ベーチェット病
BID	Twice daily 1 日 2 回
CL/F	Apparent total body clearance みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration 最高濃度
CV	Coefficient of variation 変動係数
h	Hour 時間
IL	Interleukin インターロイキン
INF-γ	Interferon gamma インターフェロン-γ
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last observation carried forward
NCA	Non-compartmental analysis ノンコンパートメント解析
PD	Pharmacodynamics 薬力学的作用
PDE4	Phosphodiesterase type 4 ホスホジエステラーゼ 4
$t_{1/2}$	Terminal half-life 終末相半減期
T_{max}	Time to maximum concentration 終末相半減期
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha 腫瘍壊死因子-α
Vz/F	Apparent volume of distribution みかけの分布容積

1. 背景及び概観

アプレミラストは、国内で既に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。当該効能又は効果での用法及び用量は「通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 1 回 30mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する」である。

1 日目	**2 日目**		**3 日目**		**4 日目**		**5 日目**		**6 日目以降**	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）では、「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」の効能又は効果を追加する。当該効能又は効果に対するアプレミラストで予定されている用法及び用量は、国内で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の用法及び用量と同じである。

「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」を効能又は効果とする一変申請にあたり、2.7.2 項ではベーチェット病患者を対象にアプレミラストの薬物動態を評価した CC-10004-BCT-002（BCT-002）試験の結果を示すとともに、これらのデータを既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に提出した尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者での薬物動態と比較した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ベーチェット病患者での薬物動態

2.1.1. 活動性ベーチェット病を有する患者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期及びその後の実薬継続投与期による第 3 相試験（CC-10004-BCT-002 試験）

BCT-002 試験は、活動性ベーチェット病患者を対象とした国内外で実施中の国際共同第 3 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比較試験である。主要目的は活動性ベーチェット病での口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価することであり、探索的目的として活動性ベーチェット病患者でのアプレミラストの薬物動態を検討した。

本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、207 名がアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（アプレミラスト群）又はプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 でランダムに割り付けられ、治験薬が 12 週間投与された。プラセボ対照期（12 週間）を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 52 週間投与された。

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価するため、薬物動態評価用の血液検体を投与 16 週時点（継続投与期）のアプレミラスト投与開始前、投与 1、2、3、5、8、12 時間後に採取した。評価可能な薬物動態データは 14 名（日本人 7 名、外国人 7 名）から得られ、当該 14 名を薬物動態解析対象集団とした。薬物動態はノンコンパートメント法で解析した。アプレミラストの血漿中濃度及び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}］、濃度時間曲線下面積［AUC］、全身クリアランス［CL/F］、みかけの分布容積［Vz/F］、消失半減期［$t_{1/2}$］）に対して要約統計量を算出した。

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの投与 16 週時点での薬物動態パラメータの結果を Table 2 に示す。

血漿中アプレミラスト濃度は、全体として投与後速やかに上昇し、約 1～2 時間後（T_{max} の中央値）に C_{max} に到達した後、減少した。

薬物動態解析対象集団全体（14 名）で、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC_{12h} の幾何平均は 2545 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均は 377.6 ng/mL であった。$t_{1/2}$ の幾何平均は 5.84 時間、CL/F の幾何平均は 11.8 L/h であった。

日本人及び外国人別では、AUC_{12h} の幾何平均は日本人 2076 ng･h/mL、外国人 3120 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均は日本人 374.2 ng/mL、外国人 380.9 ng/mL であった。日本人では外国人と比べて AUC（AUC_{12h} 及び AUC_t）が約 33%低かったが、C_{max} は同様であった。定常状態の AUC_{12h} 及び C_{max} の患者間変動（幾何 CV%）は約 30%～50%であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は日本人約 4 時間、外国人約 8 時間で、CL/F の幾何平均は日本人 14.45 L/h、外国人 9.6 L/h であり、外国人と比べて日本人でアプレミラストの消失は速かった。

Table 2: ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの投与 16 週時点での薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

幾何平均（幾何 CV%）	全体 N = 14 n (%)	日本人 N = 7 n (%)	外国人 N = 7 n (%)
AUC_t（ng•h/mL）	2534 (44.9)	2071 (49.5)	3100 (29.6)
AUC_{12h}（ng•h/mL）	2545 (45.2)	2076 (49.5)	3120 (30.0)
C_{max}（ng/mL）	377.6 (28.4)	374.2 (31.3)	380.9 (27.9)
t_{max}（hr） [a]	1.88 (1.00, 3.00)	1.08 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 3.00)
$t_{1/2}$（hr）	5.84 (59.9)	4.23 (26.9)	8.07 (64.8)
CL/F（L/h）	11.8 (45.2)	14.45 (49.5)	9.6 (30.0)
V_z/F（L）	99.4 (51.8)	88.3 (46.1)	112.0 (58.0)

[a] 中央値（範囲）

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.26.2.

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を国際共同第 3 相 BCT-002 試験で評価した。本項では、当該 BCT-002 試験の薬物動態データを、尋常性乾癬又は関節症性乾癬の患者を対象とした以下の 4 試験での薬物動態データと比較した。なお、尋常性乾癬又は関節症性乾癬の患者を対象とした 4 試験のデータ（ポピュレーション薬物動態の最終モデルから推定された値を含む）は、本邦で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に既に提出済みである。

- CC-10004-PSA-002-PK（PSA-002-PK）試験：関節症性乾癬患者を対象として 2 用量のアプレミラストの有効性及び安全性を評価する第 3 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比較試験
- CC-10004-PSOR-005-PK（PSOR-005-PK）試験：中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価する第 2 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照用量設定試験
- CC-10004-PSOR-008-PK（PSOR-008-PK）試験：中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
- CC-10004-PSOR-011-PK（PSOR-011-PK）試験：日本人の中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価する第 2 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

ベーチェット病患者対象の BCT-002 試験、尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者対象の上記 4 試験で、アプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回反復投与されたときの定常状態での薬物動態パラメータ（ポピュレーション薬物動態の最終モデルから推定された値を含む）を Table 3 に示す。

BCT-002 試験のベーチェット病患者 14 名での $t_{1/2}$ の幾何平均は 5.84 時間、CL/F の幾何平均は 11.8 L/h であり、1-コンパートメントポピュレーション薬物動態解析モデルから推定された試験（PSOR-011-PK）での $t_{1/2}$（7.96 時間）及び CL/F（9.96 L/h）の幾何平均と類似した。

日本人と白人の中等症～重症の尋常性乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態は既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に確認されている。BCT-002 試験のベーチェット病の日本人患者での AUC_τ の幾何平均（2076 ng•h/mL）は、外国人患者（3120 ng•h/mL）と比べてわずかに低かったが、PSOR-011-PK 試験の尋常性乾癬の日本人患者のノンコンパートメント解析での AUC_τ の幾何平均（2397 ng•h/mL）と同様であった。BCT-002 試験のベーチェット病の日本人患者での C_{max} の幾何平均（374.2 ng/mL）は、外国人患者（380 ng/mL）と同様であり、さらに PSOR-011-PK 試験の尋常性乾癬の日本人患者のノンコンパートメント解析での C_{max} の幾何平均（374 ng•h/mL）とも同様であった。また、BCT-002 試験のベーチェット病の外国人患者での AUC_τ の幾何平均（3120 ng•h/mL）は、ポピュレーション薬物動態解析モデルから推定された PSOR-005-PK 試験（3280 ng•h/mL）、PSOR-008-PK 試験（3418 ng•h/mL）、PSA-002-PK 試験（3720 ng•h/mL）での AUC_τ の幾何平均と同様であった。さらに、これらの試験での AUC_τ の患者間変動（幾何 CV%）は 30.0%～49.6%の範囲であり、試験間で AUC_τ が重なっていることが示された。その他、C_{max} 及び T_{max} も対象疾患や民族を問わず同様であった。これらのことから、日本人及び外国人のベーチェット病患者での薬物動態は日本人及び白人の中等症～重症の尋常性乾癬患者の薬物動態と同様であった。

なお、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に、ポピュレーション薬物動態解析モデルを用いた共変量解析（PSOR-011-PK）を実施しており、その解析の中で、病態、民族（日本人）、性別、年齢が CL/F に影響を及ぼす可能性が示唆されたが、モデル構築やシミュレーションの結果から、これらの共変量はアプレミラストの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。さらに、日本人と白人との間で、尋常性乾癬に対するアプレミラストの有効性と曝露量との用量反応解析を実施した結果、両民族間で曝露量に違いがあるものの、有効性は同様であることが示された。また、BCT-002 試験のベーチェット病患者での有効性及び安全性も日本人と外国人で同様であったことから、日本人及び外国人のベーチェット病患者での AUC の違いに臨床的意義はないと考えられる。

また、ポピュレーション薬物動態解析で、アプレミラストの薬物動態パラメータは尋常性乾癬（PSOR-011-PK）と関節症性乾癬（PSA-002-PK）の患者で同様であったことから、炎症性疾患がアプレミラストの薬物動態に及ぼす影響は同様であると考えられた。

以上のことから、ベーチェット病患者でのアプレミラストの薬物動態は、既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に評価されたアプレミラストの薬物動態と同様であると考えられた。

Table 3: ベーチェット病、尋常性乾癬、関節症性乾癬の患者にアプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態でのアプレミラストの薬物動態パラメータ

試験	n	患者集団	解析方法	薬物動態パラメータ 幾何平均値（幾何 CV%）				
				$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng•h/mL)	$T_{max,ss}$[a] (h)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
BCT-002	14	ベーチェット病／全体	NCA	377.6 (28.4)	2545 (45.2)	1.88 (1.00, 3.00)	11.8 (45.2)	5.84 (59.9)
BCT-002	7	ベーチェット病／外国人	NCA	380.9 (27.9)	3120 (30.0)	2.00 (1.00, 3.00)	9.6 (30.0)	8.07 (64.8)
BCT-002	7	ベーチェット病／日本人	NCA	374.2 (31.3)	2076 (49.5)	1.08 (1.00, 2.00)	14.45 (49.5)	4.23 (26.9)
PSA-002-PK	61	関節症性乾癬	PopPK	423 (42.6)	3720 (49.6)	1.92 (1.70, 2.16)	8.07 (36.5)	8.88 (25.4)
PSOR-005-PK	21	尋常性乾癬	PopPK	367 (36.9)	3280 (40.3)	1.79 (0.915, 3.38)	9.15 (40.3)	9.75 (19.0)
PSOR-008-PK	166	尋常性乾癬	PopPK	382 (33.3)	3418 (38.6)	1.83 (1.51, 3.22)	8.78 (38.6)	9.68 (22.5)
PSOR-011-PK	52	尋常性乾癬／日本人	PopPK	334 (25.8)	2666 (30.1)	1.75 (1.35, 3.59)	11.3 (30.1)	6.55 (16.0)
PSOR-011-PK	20	尋常性乾癬／日本人	NCA	374 (32.0)	2397 (39.5)	2.00 (0.98, 4.00)	12.9 (34.1)	4.06 (23.6)

$AUC_{\tau,ss}$ = 時間 0 から定常状態に達した後の一投与間隔（τ）の濃度時間曲線下面積（τ = 12 時間）; $C_{max,ss}$ = 定常状態での最高濃度; CV = 変動係数; NCA = ノンコンパートメント解析; PopPK = ポピュレーション薬物動態解析; $T_{max,ss}$ = 定常状態での最高濃度到達時間

[a] 中央値（範囲）

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.26.2, CC-10004-PSA-002-PK 治験総括報告書 Table 12 (Appendix A), CC-10004-PSOR-011-PK 治験総括報告書 Table 5 (Appendix A), Table 13 (Appendix B)

3.1. 薬力学的作用

BCT-002 試験では、ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの炎症性バイオマーカー（IL-6、IL-8、IL-17A、IL-23、TNF-α、IFN-γ）及び白血球サブセット（総 T 細胞、Th17 細胞、制御性 T 細胞）のベースラインからの変化を評価した。炎症性バイオマーカー評価用の血液検体はベースライン、投与 4、12 週目に、白血球サブセット評価用の血液検体はベースライン及び投与 12 週目に採取された。炎症性バイオマーカーは免疫アッセイ、白血球サブセットは定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイで測定した。投与 12 週時点の炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットのベースラインからの変化量に対する群間比較には順位付け共分散分析を用いた。また、各群での投与 12 週時点の炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットと臨床反応の相関性は単変量回帰分析で検討した。さらに、炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットと臨床反応の相関性に対する治療群との関係を別の回帰分析で評価した。

評価可能な炎症性バイオマーカーデータは 116 名（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 62 名）、白血球サブセットデータは 96 名（プラセボ群 43 名、アプレミラスト群 53 名）から得られ、これらの患者をそれぞれの解析対象集団とした（国内 11 施設、海外 26 施設）。炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットの解析対象集団での患者背景、疾患特性、有効性の主要評価項目（口腔潰瘍数の AUC_{w12}）の結果は ITT 集団全体（207 名）と同様であり、臨床的に重要な違いは認められなかった。

治療を因子、ベースライン値を共変量とした順位付け共分散分析を実施した結果、ベースラインからの変化で有意な群間差が認められた炎症性バイオマーカー／白血球サブセットは IFN-γ であった。IFN-γの投与 12 週時点でのベースラインからの変化率%の平均値（LOCF 法）はアプレミラスト群で 107.38%、プラセボ群で 78.81%であり、アプレミラスト群で有意に高かった（$p = 0.0077$）が、ベースラインからの変化量%の中央値はプラセボ群（7.88%）と比べてアプレミラスト群（−19.17%）で低かった。このようなベースラインからの変化量%の平均値と中央値との違いはアプレミラスト群で外れ値が認められたためである（ベースラインからの変化量の最大値がプラセボ群と比べてアプレミラスト群で非常に高かった）。また、プラセボ群でのベースラインからの変化量%の平均値±標準誤差はアプレミラスト群の平均値±標準誤差の幅の中に含まれた。TNF-α 及び IL-17A の投与 12 週時点でのベースラインからの変化率%の平均値は、アプレミラスト群（TNF-α：2.90%、IL-17A：2.37%）の方がプラセボ群（TNF-α：7.07%、IL-17A：21.10%）と比較して低い傾向が認められた。

また、炎症性バイオマーカーと臨床反応（口腔潰瘍の AUC_{W12}）に対する単変量回帰モデルによる分析の結果、有意な正の相関性が認められたのはアプレミラスト群の TNF-α（回帰係数= 0.90, $p = 0.0140$）及び IL-8（回帰係数= 0.04, $p = 0.0333$）であった。なお、IL-8 では多くの検体（69.8%）で血漿中濃度が定量限界未満であったため、その解釈には注意が必要である。また、白血球サブセットと臨床反応（口腔潰瘍の AUC_{W12}）に対する単変量回帰モデルによる分析の結果、有意な正の相関性が認められたのはプラセボ群の制御性 T 細胞（回帰係数= 0.94, $p = 0.0182$）であった。一方、アプレミラスト群では Th17 細胞で有意な負の相関性が認められた（回帰係数= −0.79, $p = 0.0392$）。さらに、治療群を因子とした回帰モデルでは、炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットのうち、制御性 T 細胞のみで治療群に対する統計学的に有意な交互作用が認められた（$p = 0.0069$）。

以上、炎症性バイオマーカー（116 名）及び白血球サブセット（96 名）の解析対象集団での患者背景、疾患特性、有効性の主要評価項目の結果は ITT 集団全体と同様であり、いずれの群でも血漿中のサイトカインに明確で重要な変化は認められなかったが、投与 12 週時点（LOCF 法）での TNF-α 及び IL-17A の血漿中濃度はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で低い傾向が認められた。TNF-α の血漿中濃度がアプレミラスト群で低い傾向であったことは、血中 TNF-α 濃度と臨床反応（口腔潰瘍の AUC_{W12}）との間で統計学的に有意な正の相関性が認められたことに一致するものであった。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 9
1. 背景及び概観 10
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1. 国際共同第 3 相試験（BCT-002 試験）［評価資料］ 12
2.1.1. 試験計画の概略 12
2.1.2. 対象患者 13
2.1.3. 有効性に関する目的 14
2.1.4. 有効性の評価項目 14
2.1.4.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで） 14
2.1.4.2. 継続投与期（投与 12～64 週） 16
2.1.5. 有効性の評価項目の定義 16
2.1.5.1. ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC） 16
2.1.5.2. 口腔潰瘍数 17
2.1.5.3. 口腔潰瘍及び外陰部潰瘍の疼痛を評価する視覚的評価スケール（VAS） 17
2.1.5.4. ベーチェット病活動性尺度（BSAS） 17
2.1.5.5. ベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム） 17
2.1.5.6. Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコア 17
2.1.5.7. 皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA） 17
2.1.5.8. 外陰部潰瘍数 18
2.1.5.9. 末梢関節数の評価 18
2.1.5.10. SF-36v2 18
2.1.5.11. ベーチェット病の症状 19
2.1.6. 有効性の解析手法 19
2.1.6.1. 評価対象期間及び解析対象集団 19
2.1.6.2. 脱落や欠測値の取り扱い 20
2.1.6.3. 統計解析手法 21
2.1.7. 患者の内訳 23
2.1.7.1. プラセボ対照期（投与 0～12 週）及び継続投与期（投与 12～64 週） 23
2.1.7.2. 全試験期間（投与 0～68 週） 25
2.1.8. 患者背景 26
2.1.9. ベースラインの疾患特性 28

2.1.9.1. ベーチェット病の既往 28
2.1.9.2. ベースライン時のベーチェット病の活動性 30
2.1.9.3. ベーチェット病に対する前治療薬 32
2.1.10. 有効性の結果 33
2.1.10.1. 有効性評価項目の提示 35
2.1.10.2. 口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少 35
2.1.10.3. ベーチェット病の活動性 60
2.1.10.4. QOL 評価 64
2.1.10.5. ベーチェット病の症状 68
2.2. 海外第 2 相試験（BCT-001 試験）［評価資料］ 87
2.2.1. 試験計画の概略 87
2.2.2. 対象患者 88
2.2.3. 有効性に関する目的 89
2.2.4. 有効性の評価項目 89
2.2.5. 有効性の評価項目の定義 90
2.2.6. 統計解析の概要 91
2.2.6.1. 評価対象期間及び解析対象集団 91
2.2.7. 統計解析手法 91
2.2.7.1. 主要評価項目 91
2.2.7.2. 副次評価項目 91
2.2.8. 患者の内訳 93
2.2.9. 患者背景 94
2.2.10. ベースラインの疾患特性 95
2.2.10.1. ベーチェット病の症状の既往 95
2.2.10.2. ベーチェット病に対する前治療薬 98
2.2.11. 有効性の結果 98
2.2.11.1. 口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少 98
2.2.11.2. ベーチェット病の活動性 103
2.2.11.3. QOL 106
2.2.11.4. ベーチェット病の症状 109
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 114
3.1. 試験デザイン 114

3.2. 対象患者 115
3.2.1. 患者の内訳 115
3.2.2. 患者背景 116
3.3. 全有効性試験の結果の比較検討 118
3.4. 部分集団における結果の比較 119
3.4.1. BCT-002 試験での主要評価項目（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析 119
3.4.2. BCT-001 試験での主要評価項目（投与 12 週時点の口腔潰瘍数）に対するサブグループ解析 121
3.4.3. BCT-001 試験での口腔潰瘍の完全寛解割合に対するサブグループ解析 121
4. 推奨される用法及び用量に関する臨床情報の解析 123
4.1. 臨床試験で検討した用法及び用量の設定根拠 123
4.1.1. BCT-001 試験 123
4.1.2. BCT-002 試験 123
4.2. 当該申請で推奨される用法及び用量の設定根拠 123
4.2.1. 臨床的有効性 123
4.2.2. 臨床薬理 124
4.3. 推奨される用法及び用量 124
5. 効果の持続性、耐薬性 125

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 9
Table 2: アプレミラストの有効性評価に関する臨床データパッケージ 11
Table 3: 主な選択・除外基準［BCT-002 試験］ 13
Table 4: 皮膚病変に対する PGA スコアのスケール 18
Table 5: 患者の内訳（プラセボ対照期及び継続投与期）（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 24
Table 6: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 27
Table 7: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 29
Table 8: ベースライン時のベーチェット病の活動性（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 31
Table 9: ベーチェット病に対する前治療薬（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 33
Table 10: 有効性の多重検定の評価順位とその結果の概要［BCT-002 試験］ 33
Table 11: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{w12}）（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 36

Table 12: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）の感度分析［BCT-002 試験］ 36
Table 13: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］ 37
Table 14: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の経時的推移（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 38
Table 15 : 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］ 38
Table 16: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 40
Table 17: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］ 41
Table 18: 投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの経時的推移（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］ 42
Table 19: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 45
Table 20: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 46
Table 21: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; NRI）［BCT-002 試験］ 46
Table 22: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 48
Table 23: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 48
Table 24: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 49
Table 25: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 51
Table 26: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 53
Table 27: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 53
Table 28: 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 54
Table 29: 投与 12 週時点での患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 54
Table 30: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 55
Table 31: 投与 12 週時点での BSAS 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 61
Table 32: 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアの評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 62
Table 33: 投与 12 週時点での BD QOL 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 65

Table 34: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 66
Table 35: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 68
Table 36: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 69
Table 37: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験及び BCT-001 試験の併合解析］ 70
Table 38: 各評価時点で外陰部潰瘍が認められなかった患者の割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 70
Table 39: 投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 71
Table 40: 投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 72
Table 41: 投与 12 週時点での皮膚病変に対する PGA 評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 76
Table 42: 投与 12 週時点での圧痛関節数（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 78
Table 43: 投与 12 週時点での腫脹関節数（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 79
Table 44: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 81
Table 45: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; LOCF）［BCT-002 試験］ 81
Table 46: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 82
Table 47: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 82
Table 48: 主な選択・除外基準［BCT-001 試験］ 88
Table 49: 患者の内訳（ランダム割付患者）［BCT-001 試験］ 94
Table 50: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 94
Table 51: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 96
Table 52: ベーチェット病に対する前治療薬（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 98
Table 53: 投与 12 週時点での口腔潰瘍数：主解析及び感度分析［BCT-001 試験］ 99
Table 54: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 100
Table 55: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 101
Table 56: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 102

Table 57: 投与 12 及び 24 週時点での BSAS のベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 104
Table 58: ベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 105
Table 59: BD QOL スコアのベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 107
Table 60: SF-36v2 の身体機能スコア及び身体的側面サマリースコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 108
Table 61: ベースライン時及び投与 12 週時点での患者 1 人あたりの外陰部潰瘍数（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 110
Table 62: ベーチェット病に関連した皮膚病変に対する PGA 評価の概要（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 111
Table 63: 投与 12 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変のベースラインからの変化（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 111
Table 64: 投与 24 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変のベースラインからの変化（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 112
Table 65: 投与 12 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 112
Table 66: 投与 24 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 113
Table 67: 第 3 相 BCT-002 試験及び第 2 相 BCT-001 試験の主な試験デザイン 114
Table 68: BCT-002 試験及び BCT-001 試験でのプラセボ対照期（投与 12 週時点まで）の患者の内訳（ランダム割付患者） 116
Table 69: BCT-002 試験及び BCT-001 試験でのプラセボ対照期の人口統計学的特性（ランダム割付患者） 117
Table 70: BCT-002 試験及び BCT-001 試験での有効性の結果の比較 118
Table 71: 性別による口腔潰瘍数に対するサブグループ解析（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 121

LIST OF FIGURES

Figure 1: BCT-002 試験のデザインの概要 13
Figure 2: 患者の内訳（全試験期間）（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 26
Figure 3: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 39
Figure 4: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］ 39
Figure 5: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; Tipping Point）［BCT-002 試験］ 42

Figure 6: 投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］ 43

Figure 7: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数（最小二乗平均）と口腔潰瘍疼痛 VAS スコア（最小二乗平均）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 44

Figure 8: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; Tipping Point）［BCT-002 試験］ 45

Figure 9: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 47

Figure 10: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 47

Figure 11: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団; Tipping Point）［BCT-002 試験］ 50

Figure 12: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 52

Figure 13: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 52

Figure 14: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 56

Figure 15: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 56

Figure 16: VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 57

Figure 17: VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 58

Figure 18: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 59

Figure 19: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 59

Figure 20: 外陰部潰瘍の完全寛解割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 73

Figure 21: 外陰部潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 74

Figure 22: VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 75

Figure 23: 皮膚病変の PGA スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 77

Figure 24: 皮膚病変の PGA スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 77

Figure 25: 圧痛関節数のベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 80

Figure 26: 皮膚病変の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 83

Figure 27:皮膚病変の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 84

Figure 28: 関節炎の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 85

Figure 29: 関節炎の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 85

Figure 30: BCT-001 試験のデザインの概要 88

Figure 31: 口腔潰瘍数（平均値）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 100

Figure 32: VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（平均値）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 102

Figure 33: 口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 120

Figure 34: 投与 85 日時点の口腔潰瘍の完全寛解割合に対するサブグループ解析（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］ 122

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
AUC	Area under the curve 時間曲線下面積
AUC_{W12}	Area under the curve from baseline to Week 12 投与 12 週時点までの時間曲線下面積
BD	Behçet's disease ベーチェット病
BDCAF	Behçet's Disease Current Activity Form ベーチェット病活動性フォーム
BDCAI	Behçet's Disease Current Activity Index ベーチェット病活動性
BMI	Body mass index 体格指数
BSAS	Behçet's Syndrome Activity Score ベーチェット病活動性尺度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
ISG	International Study Group
ITT	Intent to treat
LOCF	Last observation carried forward
MCID	Minimum clinically important difference 臨床的に重要な変化
MI	Multiple imputation 多重代入
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures
NRI	Non-responder imputation
PGA	Physician's Global Assessment 医師による全般評価
pMI	Placebo multiple imputation プラセボ多重代入
QOL	Quality of life
SAP	Statistical Analysis Plan 統計解析計画書
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SF-36v2	Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, version 2
VAS	Visual analog scale 視覚的評価スケール

1. 背景及び概観

アプレミラストは、国内で 2016 年 12 月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。当該効能又は効果での用法及び用量は「通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する」である。

1 日目	2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）では、「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」の効能又は効果を追加する。また、当該効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は、国内で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の用法及び用量と同じである。

ベーチェット病患者を対象に申請者が実施したアプレミラストの臨床試験は、国内外で実施した国際共同第 3 相 CC-10004-BCT-002 試験（BCT-002 試験）及び海外第 2 相 CC-10004-BCT-001 試験（BCT-001 試験）の 2 試験である。したがって、本一変申請では当該 2 試験を有効性評価対象試験としてアプレミラストの有効性を評価する。

BCT-002 試験は、International Study Group（ISG）基準（International Study Group for Behçet's Disease, 1990）に基づいてベーチェット病と診断され、スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、かつ（1）その 14 日以上後のランダム割付日に 2 個以上の口腔潰瘍を有する、又は（2）その 1～42 日後のランダム割付日に 3 個以上の口腔潰瘍を有する患者を対象とした国際共同第 3 相試験であり、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザインを用いて、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（アプレミラスト群）又はプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 でランダムに割付けられ、治験薬が 12 週間投与された。プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 52 週間投与された。本試験では、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日でデータカットオフした投与 28 週時点（プラセボ対照期を含む）までの有効性を解析し、その後、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了した後に最終解析を行った。本試験での有効性はこれらの解析データを用いて評価した。

BCT-001 試験は、ベースライン時に 2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした海外第 2 相試験であり、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザインを用いて、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、スクリーニング期（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）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（アプレミラスト群）又はプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 でランダムに割付けられ、治験薬が 12 週間投与された。プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 12 週間投与された。2012 年 5 月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了しており、本試験での有効性は最終解析データを用いて評価した。

アプレミラストの有効性評価に関する臨床データパッケージを Table 2 に示す。また、BCT-002 試験の試験計画の概略を 2.7.3-2.1.1 項に、試験結果の要約を 2.7.3-2.1.10 項に示し、BCT-001 試験の試験計画の概略を 2.7.3-2.2.1 項に、試験結果の要約を 2.7.3-2.2.11 項に示す。

Table 2: アプレミラストの有効性評価に関する臨床データパッケージ

項目	BCT-002 試験（完了）	BCT-001 試験（完了）
試験デザイン	国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン（プラセボ対照期＋継続投与期）	海外第 2 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン（プラセボ対照期＋継続投与期）
対象患者	スクリーニング前の 12 ヵ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症し、International Study Group（ISG）基準に基づいてベーチェット病と診断され、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有さず、ランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する成人患者（日本人を含む）	スクリーニング前の 28 日間に活動性の潰瘍性疾患（口腔／外陰部）を有し、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有さず、ランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する成人患者
実施地域：施設数	欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア）、アジア（日本、韓国）、米国、その他の地域（レバノン、イスラエル、トルコ）：53 施設	米国及びトルコ：6 施設
ランダム割付比	プラセボ群：アプレミラスト群＝1：1	プラセボ群：アプレミラスト群＝1：1
治験薬の用法及び用量	経口投与 アプレミラスト投与開始後 1 週間は用量漸増 プラセボ対照期 アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 継続投与期 アプレミラスト群、プラセボ群ともにアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 52 週間投与	経口投与 アプレミラスト投与開始後 1 週間は用量漸増 プラセボ対照期 アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 継続投与期 アプレミラスト群、プラセボ群ともにアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与
投与期間	64 週間 プラセボ対照期：12 週間 継続投与期：52 週間	24 週間 プラセボ対照期：12 週間 継続投与期：12 週間
有効性解析対象集団	プラセボ対照期：計 207 名（日本人 39 名） 継続投与期：計 178 名（日本人 33 名）	プラセボ対照期：計 111 名 継続投与期：計 95 名
有効性の主要評価項目	ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）	投与 85 日（12 週）時点での口腔潰瘍数
試験状況	試験完了	試験完了
添付資料番号	5.3.5.1.1-1（中間報告、データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 5.3.5.1.1-2（最終報告）	5.3.5.1.2

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 国際共同第 3 相試験（BCT-002 試験）［評価資料］

2.1.1. 試験計画の概略

BCT-002 試験は、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした国際共同第 3 相試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用いてアプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成され、治験薬の投与期間は計 64 週間である。

BCT-002 試験のデザインの概要を Figure 1 に示す。

スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、以下のアプレミラスト群又はプラセボ群に 1：1 でランダムに割付けられ、治験薬が 12 週間投与された。また、ランダム化の際には、性別、ぶどう膜炎の既往の有無、及び地域（日本、日本以外）で層別割付した。

- アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与

なお、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）の軽減及び忍容性最適化のため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1 日目は 10 mg 午前 1 回、2 日目は 10 mg 午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg 午前 1 回及び 20 mg 午後 1 回、4 日目は 20 mg 午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg 午前 1 回及び 30 mg 午後 1 回、6 日目以降は 30 mg を 1 日 2 回投与（プラセボ群では外観の同じプラセボを同じ用量漸増形式で投与）した。

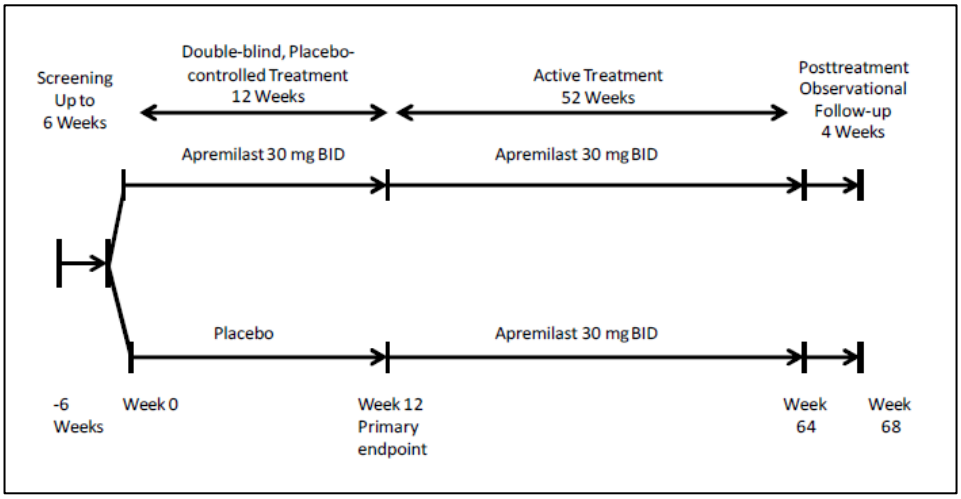
プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 52 週間投与された。

治験薬の投与を終了した患者（何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む）はすべて追跡調査期に移行し、治験薬最終投与 28 日後まで追跡調査した。

本試験では、まず、割付けられたすべての患者がプラセボ対照期（投与 12 週時点まで）の評価を終了（完了又は中止）した時点で、プラセボ対照期での有効性、安全性を評価した。その後、継続投与期に移行して投与 28 週時点（プラセボ対照期を含む）までの有効性を評価し、さらに最後の患者の最終観察が終了した後に最終評価した。

なお、併用治療の規定として、有効性評価への影響を考慮して、プラセボ対照期はベーチェット病に対する治療（全身及び局所）は不可とした。また、プラセボ対照期終了後の継続投与期では、口腔潰瘍の部分寛解や完全寛解に到達しない患者に対して colchicine や副腎皮質ステロイド（外用）は使用可とした。ベーチェット病による眼疾患又は他の眼疾患に対しては、プラセボ投与期、継続投与期のいずれでも副腎皮質ステロイド点眼剤の使用は可とした。経口／局所鎮痛薬（lidocaine gel）と chlorhexidine も使用可能（口腔潰瘍又は外陰部潰瘍の疼痛の評価を妨げないよう評価来院前 24 時間のみ使用不可）とした。

Figure 1: BCT-002 試験のデザインの概要



2.1.2. 対象患者

BCT-002 試験の対象患者は、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者とし、その定義は ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、かつ（1）その 14 日以上後のランダム割付日に 2 個以上の口腔潰瘍を有する、又は（2）その 1～42 日後のランダム割付日に 3 個以上の口腔潰瘍を有する患者とした。また、ベーチェット病に対して生物学的製剤以外の治療歴があり、口腔潰瘍治療に全身療法が適応と考えられる患者であることを必須とした。

なお、当該対象患者の設定に際しては、[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：#[redacted]）の結果、PMDA から「[redacted]試験の[redacted]の[redacted]の[redacted]は[redacted]、[redacted]が[redacted]を[redacted]、[redacted]が含まれた可能性があると考えられることから、[redacted]試験で、[redacted]の[redacted]を[redacted]又は[redacted]等、[redacted]計画した上で、[redacted]に基づき、本剤の有効性を評価することを検討すること」との助言を受けている。

BCT-002 試験の主な選択・除外基準を Table 3 に示す。

Table 3: 主な選択・除外基準［BCT-002 試験］

主な選択基準	年齢 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）
	International Study Group（ISG）の基準を満たすベーチェット病と診断
	スクリーニング時に現存する口腔潰瘍を含み、割付前の 12 ヵ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症
	スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、さらに以下の要件を満たすこと。 • ランダム割付日がスクリーニング日の 14 日以上後である場合はランダム割付時点で口腔潰瘍が 2 個以上 又は • ランダム割付日がスクリーニング後の 1～42 日の間で、ランダム割付時点で口腔潰瘍が 3 個以上
	外用副腎皮質ステロイド、全身療法など、生物学的製剤以外のベーチェット病治療薬を 1 つ以上使用した前治療歴があること。
	口腔潰瘍の治療として全身療法が適応であること（全身療法が適応である患者とは、皮膚粘膜潰瘍の疾患の重症度、疾患部位の範囲に基づき局所療法では不十分である、あるいは口腔潰瘍を局所療法では十分に治療できないと治験担当医師が判断した患者のことを指す）。

主な除外基準	ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変（肺病変［例：肺動脈瘤］、血管病変［例：血栓性静脈炎］、胃腸病変［例：胃腸管に沿った潰瘍］、中枢神経系病変［例：髄膜脳炎］）及び免疫抑制治療を要する眼病変（例：ぶどう膜炎）が認められる者。ただし、 • 主要臓器の活動性病変の発症がスクリーニング来院の 1 年以上前であり、かつ治験組入れ時点で症状が発症していない場合は登録可。 • 全身免疫抑制療法を必要としない軽度のベーチェット病関連の眼病変を有する患者は登録可。 • ベーチェット病に関連する関節炎、ベーチェット病に伴う皮膚症状を有する患者も登録可。
	ベーチェット病の口腔潰瘍に対して過去に生物学的製剤を使用したことがある（ただし、過去に生物学的製剤をベーチェット病の他の徴候を含むその他の適応症に対して使用した患者は登録可）。
	以下の期間に免疫調節薬（経口及び外用の副腎皮質ステロイド以外）が投与された者 • colchicine の場合、ランダム割付前 7 日以内 • azathioprine 及び mycophenolate mofetil の場合、ランダム割付前 10 日以内 • cyclosporine、methotrexate 、cyclophosphamide、thalidomide 及び dapsone の場合、ランダム割付前 4 週（28 日）以内 ［注］経口及び外用の副腎皮質ステロイドは適切に漸減し、ランダム割付日の前日までに投与を中止すること。 • 以下を含む生物学的製剤（この限りではない）が投与された場合、投与からランダム割付までの期間が当該製剤の終末半減期の 5 倍以内 – etanercept の場合、ランダム割付前 4 週以内 – infliximab の場合、ランダム割付前 8 週以内 – adalimumab、golimumab、certolizumab、abatacept 及び tocilizumab の場合、ランダム割付前 10 週以内 – secukinumab の場合、ランダム割付前 6 ヵ月以内
	ランダム割付前 6 週（42 日）以内に関節内又は非経口の副腎皮質ステロイドが投与されたことがある。

2.1.3. 有効性に関する目的

本試験の有効性に関する目的を以下に示す。

- 主要目的
  - 活動性ベーチェット病での口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。
- 副次目的
  - 活動性ベーチェット病に対するアプレミラストの有効性を評価する。
  - 活動性ベーチェット病での患者報告アウトカムに対するアプレミラストの有効性を評価する。
- 探索的目的
  - 活動性ベーチェット病での疾患活動性に対するアプレミラストの影響を評価する。

2.1.4. 有効性の評価項目

2.1.4.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

BCT-002 試験での有効性の主要評価項目は、「ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）」である。

ベーチェット病の主症状である口腔潰瘍は、寛解と再燃を繰り返し、かつ個々の患者の状態によってその経過は様々であることから、治験薬投与期間中の口腔潰瘍数の減少とその推移を包括的に評価できる項目として、口腔潰瘍数の AUC_{W12} を主要評価項目に設定した。

また、副次評価項目として、以下の項目を評価した。なお、副次評価項目の検定は第一種の過誤率を制御するために以下の順で階層的に実施した。

1. 投与 12 週時点での視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
2. 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性尺度（BSAS）のベースラインからの変化
3. 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム［BDCAF］）のベースラインからの変化（ベーチェット病活動性［BDCAI］スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコア）
4. プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が 6 週以上持続した患者の割合
5. プラセボ対照期での口腔潰瘍消失（完全寛解）までの期間
6. 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（口腔潰瘍がない状態の患者の割合）
7. 投与 12 週時点での Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコアのベースラインからの変化
8. ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象とした投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（外陰部潰瘍がない状態の患者の割合）
9. プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合
10. プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間
11. プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数
12. ベースライン時にベーチェット病に伴う皮膚病変を有する患者を対象とした投与 12 週時点での皮膚病変（痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑）に対する医師による全般評価（PGA）の合計スコアのベースラインからの変化
13. ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象とした投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化

また、探索的評価項目として以下の項目を評価した。

- ベースラインから投与 12 週時点までの口腔＋外陰部の潰瘍数の AUC
- 来院時期別でのぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管、消化管、及び中枢神経系のベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合
- ベースライン時にベーチェット病に伴う圧痛関節又は腫脹関節を有する患者を対象とした投与 12 週時点での圧痛関節数又は腫脹関節数のベースラインからの変化
- ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象としたプラセボ対照期での外陰部潰瘍の完全寛解までの期間
- プラセボ対照期で外陰部潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合
- プラセボ対照期で外陰部潰瘍の完全寛解後に再発した外陰部潰瘍数
- プラセボ対照期での外陰部潰瘍の完全寛解後の再発までの期間
- プラセボ対照期での患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（口腔潰瘍が消失した患者［完全寛解］又は口腔潰瘍数がベースライン時から 50%以上減少した患者［部分寛解］の割合）
- 投与 12 週時点での Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の身体機能スコア（国民標準値に基づいたスコアリング）（physical functioning scale score［norm-based］）及び身体的側面サマリースコア（国民標準値に基づいたスコアリング）（physical component summary score［norm-based］）のベースラインからの変化

さらに、上記の評価項目に加え、以下の項目も評価した。

- 主要評価項目の感度分析として、プラセボ多重代入（pMI）法によるベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC
- 投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化の経時的推移
- 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の経時的推移

2.1.4.2. 継続投与期（投与 12～64 週）

継続投与期に移行した患者全員を有効性の解析対象とし、プラセボ対照期で割付けられた治療群別に以下の項目を評価した。

- 口腔潰瘍が消失した患者（完全寛解）又は口腔潰瘍数が 50%以上減少した患者（部分寛解）の割合
- ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象とした外陰部潰瘍の完全寛解割合（外陰部潰瘍がない状態の患者の割合）
- 口腔潰瘍数
- 外陰部潰瘍数
- VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象とした VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- ベースライン時にベーチェット病に伴う皮膚病変を有する患者を対象とした皮膚病変（痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑）に対する PGA の合計スコアのベースラインからの変化
- 来院時期別でのぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管、消化管、及び中枢神経系のベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合
- ベースライン時にベーチェット病に伴う圧痛関節又は腫脹関節を有する患者を対象とした圧痛関節数又は腫脹関節数のベースラインからの変化

2.1.5. 有効性の評価項目の定義

2.1.5.1. ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）

投与開始日、投与 1、2、4、6、8、10、12 週時点の口腔潰瘍数を測定し、線形台形法で各測定時点間の AUC を算出し、この合計を AUC_{W12} とした。

2.1.5.2. 口腔潰瘍数

投与開始日、投与 1、2、4、6、8、10、12、16、28、40、52、64 週時点の口腔潰瘍数を測定した。

2.1.5.3. 口腔潰瘍及び外陰部潰瘍の疼痛を評価する視覚的評価スケール（VAS）

口腔潰瘍及び外陰部潰瘍の疼痛の程度は VAS（100 mm）を用いて評価した。この VAS による評価は、安全かつバリデートされた携帯型デバイスを使用して行われた。前週に発現した疼痛の重症度を患者自身が 0 mm から 100 mm（100 mm が最大の疼痛）のスケールで評価した。

2.1.5.4. ベーチェット病活動性尺度（BSAS）

BSAS は口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変、消化管、中枢神経系、血管、眼病変を評価する計 10 個の質問で構成され（Forbess, 2008）、0 から 100（100 が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価した。

2.1.5.5. ベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）

ベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）は、患者の日常的なモニタリングや臨床研究を目的として国際ベーチェット病学会（ISBD）のために開発された（Lawton, 2004）。治験責任医師が患者にアンケートを実施し（安全かつバリデート済みの携帯型デバイス上で治験責任医師がフォームに入力）、過去 4 週間の疾患症状を 12 ポイントスケールで評価する。BDCAF は、バリデートされた評価手法であり、ベーチェット病による皮膚粘膜や関節の症状、全身症状、皮膚粘膜以外の症状に対しても信頼性が高い。口腔や外陰部だけではなく、ベーチェット病の皮膚病変、関節炎、消化管、眼、神経、血管といった全身症状を評価する。

BDCAF を用いたベーチェット病の活動性評価は、ベーチェット病活動性（BDCAI）スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアの 3 つの評価スコアで構成される。BDCAI は 0 から 12（12 が最も疾患活動性が高い）、患者による疾患活動性の評価及び医師による疾患活動性の全般評価はいずれも 1 から 7（7 が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価した。

2.1.5.6. Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコア

QOL は、患者の生活に対するベーチェット病の影響を評価するために開発された BD QOL 質問票（Gilworth, 2004）を用いて評価した。この質問票は、30 項目で構成されており、ベーチェット病が及ぼす日常での活動の制限や、これらの制限に対する患者の情緒反応を測定する。患者は安全かつバリデート済みの携帯型デバイスを用いて回答を入力する。

BD QOL は 0（QOL に対する疾患の悪影響なし）から 30（QOL に対する疾患の悪影響が最大）のスケールで評価した。

2.1.5.7. 皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）

ベーチェット病の症状を専門医の判定に基づき総合的に評価するため、皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）を実施した。ベーチェット病による皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）の

PGA は、痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑の重症度（症状なし、軽度、中等度、重度）に対し、0 から 3（3 が最も重症度が高い）のスケールで治験責任医師が判定し、その合計スコア（範囲：0 から 9）で評価した（Table 4）。

Table 4: 皮膚病変に対する PGA スコアのスケール

スコア	重症度	説明
0	症状なし	病変なし
1	軽度	全身に 1～10 の病変 [a] を有する
2	中等度	全身に 11～20 の病変 [a] を有する
3	重度	全身に 20 を超える病変 [a] を有する

[a] 痤瘡様病変では丘疹、膿疱、嚢胞。毛嚢炎では無傷／破裂病変。結節性紅斑では結節。
注：痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑の重症度（症状なし、軽度、中等度、重度）に対し、0 から 3（3 が最も重症度が高い）のスケールで PGA 判定し、その合計スコア（範囲：0 から 9）で評価した。

2.1.5.8. 外陰部潰瘍数

投与開始日、投与 1、2、4、6、8、10、12、16、28、40、52、64 週時点の外陰部潰瘍数を測定した。女性では膣潰瘍も測定した。

2.1.5.9. 末梢関節数の評価

非荷重測定法を用い、44 関節の腫脹関節及び圧痛関節を評価した（Sieper, 2009）。試験中の一貫性を維持するため、治験実施施設ごとに同一の評価担当者が各来院時の評価を行った。

2.1.5.10. SF-36v2

SF-36 は、全般的な健康状態に関する 36 項目からなる自己入力型健康調査票であり、臨床試験や健康調査で汎用されており、有効性がバリデートされている（Ware, 1992）。安全かつバリデート済みの携帯型デバイス上で患者が入力する。この健康調査票は、身体機能（physical function, PF）、役割の身体的制限（role limitations–physical, RP）、活力（vitality, VT）、一般的な健康認識（general health perceptions, GH）、身体の痛み（bodily pain, BP）、社会的機能（social function, SF)、役割の精神的制限（role limitations–emotional, RE）、及びメンタルヘルス（mental health, MH）の 8 つの尺度が 0 から 100（100 が最も機能が良好）のスケールで評価され、これによって 2 つの全体的サマリースコア（身体的側面サマリースコア及び精神的側面サマリースコア）が算出される。身体的側面サマリースコア及び精神的側面サマリースコアは、平均値が 50、標準偏差が 10 となるよう変換する。SF-36 で評価された項目は、年齢、疾患、又は投与群に対する特異性はないため、疾患の相対的負荷や、治療薬の相対的ベネフィットを比較できる。本試験では、SF-36v2 を使用した。

身体的側面サマリースコア及び精神的側面サマリースコアはベースラインから 2.5 点増加（改善）した場合に臨床的に重要な変化（MCID）と判断した（Revicki, 2008; Revicki, 2008a; Strand, 2012a）。

2.1.5.11. ベーチェット病の症状

各評価来院時に以下のベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化を評価した。

- 皮膚病変（結節性紅斑、皮下血栓性静脈炎、丘疹膿疱性病変、偽性毛嚢炎、痤瘡様結節、パテルギーテストが陽性、皮膚過敏症）
- 眼病変（前部ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、後部ぶどう膜炎、脈絡網膜炎、レチノ血管炎、脈絡網膜炎又はレチノ血管炎の既往歴）
- 変形や強直がない関節炎
- 回盲部潰瘍を伴う消化管病変
- 精巣上体炎
- 血管病変
- 中枢神経系の症状

ベーチェット病の症状の眼病変に関する眼科検査はスクリーニング時、投与 12 及び 64 週時点、試験中止時点で行った。

2.1.6. 有効性の解析手法

BCT-002 試験での有効性の解析方法の概要を以下に示す。BCT-002 試験では、本試験の統計解析計画書（SAP）に基づき有効性の解析を行った。盲検解除後、口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病患者の治療としてのアプレミラストの臨床的有効性に対する追加解析を概括有効性評価の SAP に規定した（2.7.3-2.1.6.3.3 項）。

2.1.6.1. 評価対象期間及び解析対象集団

有効性は、以下のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間の 2 つの期間を対象に評価した。

- プラセボ対照期：治験薬投与開始後 12 週間
- アプレミラスト投与期間：プラセボ対照期又はその後の継続投与期でアプレミラストが投与された期間

有効性の解析対象集団として以下の 2 つを定義し、ITT 集団を有効性の主解析対象集団とした。

- Intent-to-treat（ITT）集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
- Per protocol 集団：ITT 集団のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期に治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者集団

2.1.6.2. 脱落や欠測値の取り扱い

主要評価項目の解析での欠測値の取り扱い

主要評価項目の口腔潰瘍数の AUC_{W12} では、投与 12 週時点までの各評価時点での口腔潰瘍数の欠測値に対し多重代入（MI）法で補完した。また、最後に観測された値で補完する last observation carried forward（LOCF）法も用いた。追跡調査期で得られたデータ以外に投与後の口腔潰瘍の評価が行われていない場合にはベースライン値で補完した。評価期間中の来院日や測定時点の 2 時点間で口腔潰瘍数の欠測値がある場合には、1 つ前の測定時点と 1 つ後の測定時点での口腔潰瘍数に基づき AUC を算出した。

副次評価項目の解析での欠測値の取り扱い

二値の評価項目では、有効性を評価する上でデータが十分でない患者を non-responder として取り扱う non-responder imputation（NRI）法を用いた。また、感度分析として実測値及び LOCF 法でも評価した。

連続変数の評価項目に対する主解析では LOCF 法を用いて欠測値を補完したが、実測値でも解析を行った。口腔潰瘍疼痛の VAS 評価の感度分析として、治療群、評価日、評価日別の治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした mixed-effects model for repeated measures（MMRM）を行った。

口腔潰瘍及び外陰部潰瘍の消失（完全寛解）までの期間は、投与後のデータが無い場合、プラセボ対照期の 1 日目のデータを用いた。投与後のデータがあり、プラセボ対照期に完全寛解しなかった場合、プラセボ対照期の最終評価日のデータを用いた。

口腔潰瘍及び外陰部潰瘍の再発までの期間は、プラセボ対照期で完全寛解した後に再発しなかった場合、最終評価日のデータを用いた。完全寛解した後に評価が行われなかった場合、完全寛解が認められた日のデータを用いた。

その他の欠測値の取り扱い方法

主要評価項目の口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対しては、pMI 法での感度分析を行った。この方法は、アプレミラスト群の患者がアプレミラストの投与を中止した後はプラセボ群の患者と同様の傾向を示すと仮定したものである。

また、以下に示す主要な副次評価項目に対しては、tipping point 法による感度分析も実施した。この方法は、二値の評価項目では、欠測値に対してすべての有効／無効のデータの組み合わせを代入し、連続変数の評価項目では、アプレミラスト群に対してのみ、予め定めた方法で調整し制約を与えた値での MI 法を行い、有意水準が 0.05 を超えるまで繰り返す方法である。

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合
- プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が 6 週以上持続した患者の割合
- 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

2.1.6.3. 統計解析手法

2.1.6.3.1. 主要評価項目の解析

主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対しては、パラメトリック共分散分析を用いて、プラセボ群とアプレミラスト群を比較した（有意水準は両側 0.05）。本モデルでは AUC を反応変数、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした。口腔潰瘍数の欠測値に対しては MI 法を用いて補完した。主解析は ITT 集団及び PP 集団で行った。

2.1.6.3.2. 副次評価項目及び探索的評価項目の解析

副次評価項目及び探索的評価項目は主要評価項目と同様に示した。疼痛に対する VAS 評価のような連続変数では要約統計量（評価患者数、平均値、中央値、標準偏差、四分位数、最小値、最大値など）を算出した。12 週時点で評価する項目に対しては、主要評価項目と同様の共分散分析モデルを用いてプラセボ群とアプレミラスト群を比較した。

口腔潰瘍が奏効した患者の割合のようなカテゴリー変数では、患者数とその割合（%）を算出し、SAP で規定した層別因子で Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行い、群間比較した（有意水準：両側 0.05）。なお、投与 12 週時点より前に中止した患者や 12 週時点のデータがない患者は non-responder として取り扱った。

2.1.6.3.3. 追加解析

BCT-002 試験での追加解析の方法の概要を以下に示す。詳細は概括有効性評価の SAP に示す。

Tipping Point 法

プラセボ群と比較したアプレミラスト群での有効性を詳細に検討するため、以下の項目に対して tipping point 法で追加解析を行った。

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（口腔潰瘍がない状態の患者の割合）
- プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が 6 週以上持続した患者の割合
- 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

二値の評価項目では、欠測値に対し、プラセボ群及びアプレミラスト群の患者でのアプレミラストの反応性（奏効／非奏効）のすべての可能性を考慮した組み合わせの解析を行った。反応性の各パターンに対し、統計学的な有意差をカイ二乗検定で検定した。検定結果はアプレミラスト群を x 軸、プラセボ群を y 軸の長方形の中にプロットした。「有意差あり」と「有意差なし」の結果の分離を示す領域が tipping point の境界である。連続変数の評価項目で用いる tipping point 法はコントロールされた MI 法で、アプレミラスト群のみにシフトパラメータを用いる特別なケースである（プラセボ群には行わない）。

口腔潰瘍の AUC_{W12} に対する pMI 法

アプレミラスト群の患者がアプレミラストの投与を中止した後はプラセボ群の患者と同様の傾向を示すと仮定し、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の欠測値を pMI 法で補完した。口腔潰瘍数の欠測

値を補完して口腔潰瘍の AUC_{W12} を算出し、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した。

Mixed Model With Repeated Measurement（MMRM）解析

投与 12 週時点までの口腔潰瘍疼痛の VAS のベースラインからの変化量に対し、MMRM を用い、治療群、評価日、評価日別の治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量として解析した。

各測定時点での口腔潰瘍数に対する負の二項分布モデル

負の二項分布モデルを用いて各測定時点での口腔潰瘍数の群間差を比較した。投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の MI 法で補完したデータセットと同じデータセットを用い、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした負の二項分布モデルを用いて各評価来院日での口腔潰瘍数を解析した。

二値の評価項目に対する MI 法

SAP に基づき、投与 12 週時点までの評価来院日の口腔潰瘍数の欠測値を MI 法で補完し、主要評価項目である AUC_{W12} の解析を行った。この MI 法で補完されたデータセットを用いて以下の二値の評価項目を評価した。

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（口腔潰瘍がない状態の患者の割合）
- プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が 6 週以上持続した患者の割合

これらのデータセットに対し性別及び地域を層別因子とした CMH 検定を行った。

ベーチェット病の疾患活動性の評価項目に対する MI 法

治験実施計画書に基づき、以下に示すベーチェット病の活動性の評価項目をベースライン時及び投与 12 週時点で評価した。投与 12 週時点の欠測値は MI 法で補完した。

投与 12 週時点のベースライン時からの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した。

ベーチェット病の活動性の評価項目を以下に示す。

- 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化
  - BDCAI スコア
  - 患者による疾患活動性の評価スコア
  - 医師による疾患活動性の全般評価スコア
- 投与 12 週時点での BD QOL スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点での BSAS のベースラインからの変化

2.1.6.3.4. サブグループ解析

主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対し、ベースラインの患者背景（年齢、性別、人種）、ベースラインの疾患特性（colchicine 使用歴、ベーチェット病の罹病期間）、地域（日本、欧州、北米）による以下のサブグループ解析を行い、臨床的反応性及び治療効果の頑健性を評価した。

サブグループ間での治療効果の一貫性を、主解析の上述した方法で評価した。フォレストプロットも提示した。

- 性別（男性／女性）
- 人種（白人／白人以外）
- 年齢（40 歳未満／40 歳以上、65 歳未満／65 歳以上）
- 地域（日本／その他、欧州／北米／アジア／その他の地域）
- ベースライン時の体重（50 kg 未満／50 kg 以上 60 kg 未満／60 kg 以上 70 kg 未満／70 kg 以上 85 kg 未満／85 kg 以上）
- ベースライン時の BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）
- 飲酒（あり／なし）
- 喫煙（現在喫煙中／喫煙歴あり／喫煙歴なし）
- 罹病期間（2 年以下／2 年超 6 年以下／6 年超 10 年以下／10 年超）
- ベースラインの口腔潰瘍数（2 個以上 5 個以下／5 個超 10 個以下／10 個超）
- colchicine 使用歴（あり／なし）
- 副腎皮質ステロイド使用歴（あり／なし）

2.1.6.3.5. 継続投与期の有効性評価

連続変数の評価項目では、試験各期の評価日で治療群別に要約統計量（評価患者数、平均値、中央値、標準偏差、四分位数、最小値、最大値など）を算出した。カテゴリー変数では、患者数とその割合（%）を算出した。

2.1.7. 患者の内訳

2.1.7.1. プラセボ対照期（投与 0～12 週）及び継続投与期（投与 12～64 週）

プラセボ対照期及び継続投与期での患者の内訳を Table 5 に示す。

本試験では、計 207 名がプラセボ対照期に 1：1 でランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名であった。日本人は 39 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 207 名を ITT 集団とした。また、ITT 集団のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期に治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者 195 名を Per protocol 集団とした。

ランダム割付けされた 207 名中、プラセボ対照期を完了した患者は 179 名（86.5%）で、その内訳はプラセボ群 83 名（80.6%）、アプレミラスト群 96 名（92.3%）であった。プラセボ群 20 名（19.4%）、アプレミラスト群 8 名（7.7%）はプラセボ対照期を中止しており、主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 5 名［4.9%］、アプレミラスト群 4 名［3.8%］）、「効果不十分」（プラセボ群 8 名［7.8%］、アプレミラスト群 0 名［0.0%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［3.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）であった。

プラセボ対照期を完了した 179 名中、「同意撤回」の 1 名（アプレミラスト群）を除く 178 名が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。178 名中 143 名（80.3%）が継続投与期を完了した（プラセボ群 68/83 名［81.9%］、アプレミラスト群 75/95 名［78.9%］）。

継続投与期を中止した患者の割合はプラセボ群（18.1%、15/83 名）とアプレミラスト群（21.1%、20/95 名）で同様であった。主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 7 名［8.4%］、アプレミラスト群 7 名［7.4%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［4.8%］、アプレミラスト群 9 名［9.5%］）、「効果不十分」（プラセボ群 2 名［2.4%］、アプレミラスト群 2 名［2.1%］）であった。

Table 5: 患者の内訳（プラセボ対照期及び継続投与期）（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)
プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）						
ランダム割付患者	**N = 103**	**N = 104**	**N = 207**	**N = 20**	**N = 19**	**N = 39**
プラセボ対照期を完了した患者	83 (80.6)	96 (92.3)	179 (86.5)	16 (80.0)	17 (89.5)	33 (84.6)
継続投与期に移行した患者 [a]	83 (80.6)	95 (91.3)	178 (86.0)	16 (80.0)	17 (89.5)	33 (84.6)
継続投与期に移行しなかった患者 [b]	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
継続投与期に移行しなかった理由						
同意撤回	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プラセボ対照期を中止した患者	20 (19.4)	8 (7.7)	28 (13.5)	4 (20.0)	2 (10.5)	6 (15.4)
中止理由						
有害事象	4 (3.9)[c]	3 (2.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	8 (7.8)	0 (0.0)	8 (3.9)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
服薬不遵守	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	5 (4.9)	4 (3.8)	9 (4.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
追跡不能	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期に移行した患者 [d]	10 (9.7)	3 (2.9)	13 (6.3)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
追跡調査期を完了した患者	10 (9.7)	3 (2.9)	13 (6.3)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.3)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)
継続投与期（投与 12～64 週）						
継続投与期に移行した患者	**N = 83**	**N = 95**	**N = 178**	**N = 16**	**N = 17**	**N = 33**
継続投与期を完了した患者	68 (81.9)	75 (78.9)	143 (80.3)	14 (87.5)	12 (70.6)	26 (78.8)
継続投与期を中止した患者	15 (18.1)	20 (21.1)	35 (19.7)	2 (12.5)	5 (29.4)	7 (21.2)
中止理由						
有害事象	4 (4.8)	9 (9.5)	13 (7.3)	0 (0.0)	4 (23.5)	4 (12.1)
効果不十分	2 (2.4)	2 (2.1)	4 (2.2)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.0)
同意撤回	7 (8.4)	7 (7.4)	14 (7.9)	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (6.1)
追跡不能	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期に移行した患者 [e]	72 (86.7)	82 (86.3)	154 (86.5)	16 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)
追跡調査期を完了した患者	72 (86.7)	82 (86.3)	154 (86.5)	16 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)

[a] 投与 12 週時点の来院時に治験薬が投与された患者を含む。
[b] 投与 12 週時点の来院時に治験薬が投与されなかった患者を含む。
[c] 継続投与期に移行した 1 名では、プラセボ対照期に発現した有害事象により治験薬を投与中止した。
[d] プラセボ対照期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
[e] 継続投与期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
注：プラセボ対照期にプラセボ群であった患者には継続投与期でアプレミラストが投与され、アプレミラスト群であった患者にはアプレミラストが継続投与された。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 2.1.2.1.1, Table 2.1.2.2.1.

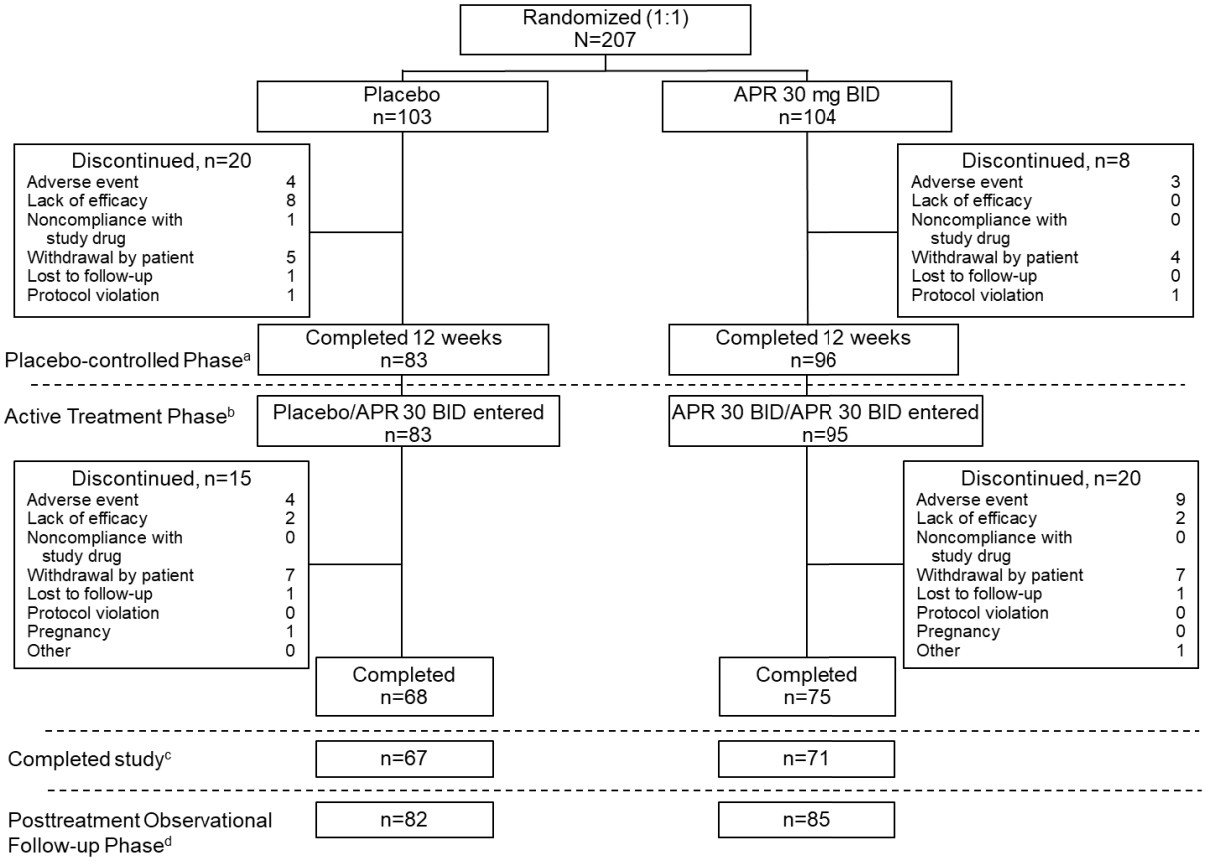
2.1.7.2. 全試験期間（投与 0～68 週）

全試験期間での患者の内訳を Figure 2 に示す。

ランダム割付けされた 207 名中、プラセボ対照期及び継続投与期を完了した患者は、プラセボ群 68/103 名（66.0%）、アプレミラスト群 75/104 名（72.1%）であった。試験を中止した患者の割合はプラセボ群（35.0%、36/103 名）とアプレミラスト群（31.7%、33/104 名）で同様であった。主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 13 名［12.6%］、アプレミラスト群 14 名［13.5%］）、「有害事象」（プラセボ群 7 名［6.8%］、アプレミラスト群 12 名［11.5%］）、「効果不十分」（プラセボ群 10 名［9.7%］、アプレミラスト群 2 名［1.9%］）、「追跡不能」（プラセボ群 3 名［2.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）であった。

全試験期間（プラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期）を完了した患者は、プラセボ群 67/103 名（65.0%）、アプレミラスト群 71/104 名（68.3%）であった。追跡調査期を完了した患者の割合はプラセボ群（79.6%、82/103 名）とアプレミラスト群（81.7%、85/104 名）で同様であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.3）。

Figure 2: 患者の内訳（全試験期間）（ITT 集団）［BCT-002 試験］



APR 30 BID = アプレミラスト群
[a] プラセボ投与期は投与 0～12 週であった。
[b] 継続投与期は投与 12～64 週であった。
[c] Completed study に該当する患者はプラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期を完了した患者とした。
[d] プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.1, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3.

2.1.8. 患者背景

ITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 6 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた。ITT 集団全体（207 名）での年齢の平均値は 40.0 歳、体重の平均値は 68.19 kg であり、性別では女性が多かった（61.4%）。白人が患者全体の多数（66.2%）を占め、アジア人は 30.0%で、日本人は 18.8%であった。主な患者の地域は、その他（レバノン、イスラエル、トルコ：33.3%）、アジア（日本、韓国：29.5%）であり、次いで欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア：25.1%）、北米（米国：12.1%）であり、ベーチェット病の患者分布と同様であった（Cho, 2012）。

日本人患者の患者背景の分布では、ITT 集団と比べて、体重及び BMI の平均値が低かったことを除き、顕著な違いは認められなかった。

Table 6: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］

人口統計学的特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
年齢（歳）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	40.6 (12.66)	39.4 (12.12)	40.0 (12.37)	44.7 (13.51)	44.3 (10.75)	44.5 (12.08)
	中央値（最小値, 最大値）	40.0 (19, 72)	37.0 (20, 67)	40.0 (19, 72)	42.0 (24, 72)	44.0 (26, 66)	44.0 (24, 72)
年齢分布1、n(%)	< 65 歳	99 (96.1)	101 (97.1)	200 (96.6)	18 (90.0)	18 (94.7)	36 (92.3)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
年齢分布2、n(%)	< 40 歳	45 (43.7)	58 (55.8)	103 (49.8)	8 (40.0)	6 (31.6)	14 (35.9)
	40～< 65 歳	54 (52.4)	43 (41.3)	97 (46.9)	10 (50.0)	12 (63.2)	22 (56.4)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
性別、n(%)	男性	40 (38.8)	40 (38.5)	80 (38.6)	7 (35.0)	6 (31.6)	13 (33.3)
	女性	63 (61.2)	64 (61.5)	127 (61.4)	13 (65.0)	13 (68.4)	26 (66.7)
人種、n(%)	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	30 (29.1)	32 (30.8)	62 (30.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島系住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白人	68 (66.0)	69 (66.3)	137 (66.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未収集／未報告	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	100 (97.1)	102 (98.1)	202 (97.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
地域分布1、n(%)	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	その他	83 (80.6)	85 (81.7)	168 (81.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
地域分布2、n(%)	欧州	27 (26.2)	25 (24.0)	52 (25.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	フランス	13 (12.6)	9 (8.7)	22 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ドイツ	5 (4.9)	2 (1.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ギリシャ	4 (3.9)	7 (6.7)	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イタリア	5 (4.9)	7 (6.7)	12 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	北米	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	米国	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア	29 (28.2)	32 (30.8)	61 (29.5)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	韓国	9 (8.7)	13 (12.5)	22 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	36 (35.0)	33 (31.7)	69 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イスラエル	6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	レバノン	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	トルコ	28 (27.2)	26 (25.0)	54 (26.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	69.98 (16.446)	66.41 (16.032)	68.19 (16.298)	57.04 (9.489)	56.90 (9.718)	56.97 (9.474)
	中央値（最小値, 最大値）	68.00 (39.6, 120.0)	63.25 (40.0, 117.8)	65.00 (39.6, 120.0)	56.15 (39.6, 76.0)	61.00 (41.1, 72.2)	57.00 (39.6, 76.0)
体重分布、n(%)	< 50 kg	10 (9.7)	14 (13.5)	24 (11.6)	5 (25.0)	6 (31.6)	11 (28.2)
	50～< 60 kg	19 (18.4)	23 (22.1)	42 (20.3)	8 (40.0)	3 (15.8)	11 (28.2)
	60～< 70 kg	26 (25.2)	28 (26.9)	54 (26.1)	5 (25.0)	8 (42.1)	13 (33.3)
	70～< 85 kg	29 (28.2)	29 (27.9)	58 (28.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	≥ 85 kg	19 (18.4)	10 (9.6)	29 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

人口統計学的特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
身長（cm）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	165.34 (9.656)	165.39 (10.714)	165.37 (10.177)	161.71 (8.700)	161.20 (7.520)	161.46 (8.044)
	中央値（最小値, 最大値）	166.00 (145.0, 188.0)	165.00 (144.7, 201.0)	165.00 (144.7, 201.0)	160.55 (147.4, 179.0)	161.40 (150.0, 174.9)	161.40 (147.4, 179.0)
BMI (kg/m²) [a]	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	25.59 (5.794)	24.11 (4.498)	24.84 (5.224)	21.73 (2.578)	21.80 (2.841)	21.76 (2.674)
	中央値（最小値, 最大値）	23.94 (17.0, 45.0)	23.63 (16.7, 40.6)	23.72 (16.7, 45.0)	21.72 (17.0, 27.3)	21.28 (17.5, 26.8)	21.49 (17.0, 27.3)
BMI 分布、n (%)	< 18.5 kg/m²	3 (2.9)	7 (6.7)	10 (4.8)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	18.5～< 25 kg/m²	51 (49.5)	60 (57.7)	111 (53.6)	16 (80.0)	14 (73.7)	30 (76.9)
	25～< 30 kg/m²	29 (28.2)	29 (27.9)	58 (28.0)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
	≥ 30 kg/m²	20 (19.4)	8 (7.7)	28 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
飲酒、n（%）	飲酒歴あり	31 (30.1)	35 (33.7)	66 (31.9)	13 (65.0)	13 (68.4)	26 (66.7)
	飲酒歴なし	72 (69.9)	69 (66.3)	141 (68.1)	7 (35.0)	6 (31.6)	13 (33.3)
喫煙、n (%) [b]	現在喫煙中	12 (11.7)	20 (19.2)	32 (15.5)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
	喫煙歴あり	22 (21.4)	16 (15.4)	38 (18.4)	6 (30.0)	7 (36.8)	13 (33.3)
	喫煙歴なし	69 (67.0)	68 (65.4)	137 (66.2)	11 (55.0)	11 (57.9)	22 (56.4)

BMI = 体格指数; SD = 標準偏差

[a] BMI は、治験薬の初回投与直前の体重、及びスクリーニング時の身長に基づき算出した。

[b] 喫煙歴があり、現在も喫煙中の患者は、「現在喫煙中」のみに示した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.3, Table 14.1.5.1, Table 2.1.5.1.1.

2.1.9. ベースラインの疾患特性

2.1.9.1. ベーチェット病の既往

ベーチェット病の疾患特性を Table 7 に示す。ベーチェット病の症状の既往歴及び治験薬投与前の症状の有無が患者から報告された。全体的にベーチェット病の疾患特性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた。ITT 集団全体のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 6.84 年であった。全員がベースライン時に症状のある再発性の口腔潰瘍を有していた。その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、皮膚病変 204 名（98.6%）、外陰部潰瘍 187 名（90.3%）、筋骨格系病変 150 名（72.5%）、眼病変 36 名（17.4%）、中枢神経病変 20 名（9.7%）、消化管病変 19 名（9.2%）であった。

日本人患者では、ITT 集団と比べて顕著な違いは認められなかった。

Table 7: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］

ベーチェット病の疾患特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
ベーチェット病の罹病期間（年）							
n		102	103	205	20	19	39
平均値（SD）		6.94 (7.966)	6.74 (7.397)	6.84 (7.667)	3.81 (3.621)	5.92 (5.187)	4.83 (4.521)
中央値（最小値, 最大値）		4.27 (0.12, 44.82)	4.10 (0.02, 39.02)	4.27 (0.02, 44.82)	3.11 (0.18, 13.92)	4.36 (0.11, 18.69)	3.81 (0.11, 18.69)
病変部位別の病歴、n（%）							
再発性のアフタ性口腔潰瘍		103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
現在の症状	あり	103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
外陰部潰瘍		91 (88.3)	96 (92.3)	187 (90.3)	19 (95.0)	17 (89.5)	36 (92.3)
現在の症状	あり	18 (19.8)	18 (18.8)	36 (19.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	3 (8.3)
皮膚病変		102 (99.0)	102 (98.1)	204 (98.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
痤瘡様病変（Acne-Like Lesions）		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
痤瘡様病変（Acneiform Lesions /Acne-Like Lesions）		42 (40.8)	50 (48.1)	92 (44.4)	9 (45.0)	13 (68.4)	22 (56.4)
現在の症状	あり	25 (59.5)	35 (70.0)	60 (65.2)	6 (66.7)	9 (69.2)	15 (68.2)
結節性紅斑		40 (38.8)	41 (39.4)	81 (39.1)	9 (45.0)	12 (63.2)	21 (53.8)
現在の症状	あり	16 (40.0)	15 (36.6)	31 (38.3)	3 (33.3)	4 (33.3)	7 (33.3)
毛嚢炎		0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0	2 (100.0)	2 (100.0)	NA	NA	NA
毛嚢炎／偽性毛嚢炎		67 (65.0)	63 (60.6)	130 (62.8)	16 (80.0)	18 (94.7)	34 (87.2)
現在の症状	あり	33 (49.3)	26 (41.3)	59 (45.4)	7 (43.8)	10 (55.6)	17 (50.0)
丘疹膿疱性病変		32 (31.1)	36 (34.6)	68 (32.9)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
現在の症状	あり	17 (53.1)	10 (27.8)	27 (39.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (50.0)
パテルギーテスト（陽性）		19 (18.4)	23 (22.1)	42 (20.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
現在の症状	あり	3 (15.8)	6 (26.1)	9 (21.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血栓性静脈炎		4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	1 (5.0)	2 (10.5)	3 (7.7)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		2 (1.9)	4 (3.8)	6 (2.9)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
筋骨格系病変		80 (77.7)	70 (67.3)	150 (72.5)	16 (80.0)	16 (84.2)	32 (82.1)
関節痛		72 (69.9)	65 (62.5)	137 (66.2)	15 (75.0)	16 (84.2)	31 (79.5)
現在の症状	あり	50 (69.4)	41 (63.1)	91 (66.4)	12 (80.0)	8 (50.0)	20 (64.5)
強直を伴う関節炎		2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	NA	NA	NA
強直を伴わない関節炎		27 (26.2)	18 (17.3)	45 (21.7)	3 (15.0)	2 (10.5)	5 (12.8)
現在の症状	あり	9 (33.3)	8 (44.4)	17 (37.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (20.0)
線維筋痛		4 (3.9)	4 (3.8)	8 (3.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)
筋肉痛		7 (6.8)	9 (8.7)	16 (7.7)	3 (15.0)	4 (21.1)	7 (17.9)
現在の症状	あり	5 (71.4)	4 (44.4)	9 (56.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
その他		2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	NA	NA	NA

ベーチェット病の疾患特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
消化管病変		11 (10.7)	8 (7.7)	19 (9.2)	3 (15.0)	2 (10.5)	5 (12.8)
腹痛		8 (7.8)	5 (4.8)	13 (6.3)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
現在の症状	あり	4 (50.0)	3 (60.0)	7 (53.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血（消化管）		1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
下痢		5 (4.9)	6 (5.8)	11 (5.3)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
現在の症状	あり	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回盲部潰瘍		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	2 (5.1)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心		4 (3.9)	5 (4.8)	9 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	2 (50.0)	2 (40.0)	4 (44.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐		2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	1 (50.0)	0	1 (50.0)	NA	NA	NA
眼病変		19 (18.4)	17 (16.3)	36 (17.4)	4 (20.0)	3 (15.8)	7 (17.9)
前部ぶどう膜炎／虹彩毛様体炎		10 (9.7)	10 (9.6)	20 (9.7)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後部ぶどう膜炎		4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
中枢神経病変		8 (7.8)	12 (11.5)	20 (9.7)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
ベーチェット病による頭痛		6 (5.8)	10 (9.6)	16 (7.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
現在の症状	あり	5 (83.3)	5 (50.0)	10 (62.5)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
脳卒中様症状（錯乱、脱力、浮動性めまい）		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血管病変		1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
動脈瘤		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)

NA = 該当なし; SD = 標準偏差
注：スクリーニング時及びランダム割付け時に収集された病歴を示す。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1, Table 2.1.6.1.1.1.

2.1.9.2. ベースライン時のベーチェット病の活動性

ベースライン時のベーチェット病の活動性を Table 8 に示す。全体的にベースライン時のベーチェット病の活動性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた。

すべての患者がベースライン時に口腔潰瘍を有し、ベースライン時の口腔潰瘍数は平均値 4.1 個であり、ほとんどの患者（87.0%）での口腔潰瘍数は 2～5 個であった。VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は 61.0 mm で、中等度の疼痛であった。207 名中 34 名（16.4%）がベースライン時に外陰部潰瘍を有しており、外陰部潰瘍数の平均値は 2.8 個、外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値は 64.2 mm

で中等度の疼痛であった。ベーチェット病の活動性と BD QOL では、中等度の活動性（BDCAI スコアの平均値：3.7、BSAS スコアの平均値：43.52、BD QOL スコア平均値：10.73）であった。

ベースライン時のその他のベーチェット病の症状として、皮膚病変（56.5%）、圧痛関節（45.4%）、腫脹関節（15.5%）が認められた。治験責任医師によるベーチェット病の症状の評価が患者報告によるベースライン時の疾患特性（Table 7）と異なるケースも認められた。ベーチェット病による皮膚症状の PGA 評価でのベーチェット病の活動性は非常に低く、スコア平均値は 0 から 9 のスケールで 1.9 であった。圧痛関節や腫脹関節を有する患者では、圧痛関節数及び腫脹関節数の平均値はそれぞれ 6.24 及び 4.44 であり軽度～中等度の症状であった。

ベースライン時の眼科検査で、ベーチェット病による活動性のぶどう膜炎を有する患者は認められなかった。

日本人患者では、ITT 集団と比べて顕著な違いは認められなかった。

Table 8: ベースライン時のベーチェット病の活動性（ITT 集団）［BCT-002 試験］

ベーチェット病の活動性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
口腔潰瘍数	n	103	104	207	20	19	39
	平均値(SD)	3.9 (2.70)	4.2 (3.65)	4.1 (3.21)	3.7 (2.00)	3.8 (1.23)	3.7 (1.65)
	中央値(最小値, 最大値)	3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)	3.0 (2, 10)
口腔潰瘍数の分布、n(%)	≥ 2, ≤ 5	89 (86.4)	91 (87.5)	180 (87.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	35 (89.7)
	> 5, ≤ 10	11 (10.7)	10 (9.6)	21 (10.1)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	> 10	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔潰瘍疼痛 VAS	n	102	103	205	20	19	39
	平均値(SD)	60.8 (26.92)	61.2 (27.55)	61.0 (27.17)	61.7 (26.77)	54.3 (30.20)	58.1 (28.36)
	中央値(最小値, 最大値)	64.5 (1, 100)	67.0 (0, 100)	66.0 (0, 100)	66.5 (5, 100)	69.0 (9, 91)	67.0 (5, 100)
外陰部潰瘍数	n	17	17	34	2	1	3
	平均値(SD)	2.6 (2.00)	2.9 (2.91)	2.8 (2.46)	6.5 (0.71)	2.0 (NA)	5.0 (2.65)
	中央値(最小値, 最大値)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 13)	2.0 (1, 13)	6.5 (6, 7)	2.0 (2, 2)	6.0 (2, 7)
外陰部潰瘍疼痛 VAS	n	24	22	46	3	1	4
	平均値(SD)	64.0 (27.60)	64.4 (27.74)	64.2 (27.36)	79.3 (17.93)	42.0 (NA)	70.0 (23.72)
	中央値(最小値, 最大値)	65.5 (2, 100)	72.0 (6, 97)	68.5 (2, 100)	70.0 (68, 100)	42.0 (42, 42)	69.0 (42, 100)
BDCAI スコア	n	102	104	206	20	19	39
	平均値(SD)	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	3.7 (1.62)	3.6 (1.14)	3.3 (1.53)	3.5 (1.33)
	中央値(最小値, 最大値)	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 5)	3.0 (1, 6)	4.0 (1, 6)
BD QOL	n	103	104	207	20	19	39
	平均値(SD)	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	10.73 (8.197)	6.65 (5.254)	5.68 (6.566)	6.18 (5.871)
	中央値(最小値, 最大値)	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	10.00 (0.0, 29.0)	5.00 (0.0, 16.0)	4.00 (0.0, 25.0)	5.00 (0.0, 25.0)
BSAS	n	103	104	207	20	19	39
	平均値(SD)	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	43.52 (16.523)	38.63 (17.949)	37.87 (17.779)	38.26 (17.634)
	中央値(最小値, 最大値)	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	42.00 (8.0, 90.0)	37.00 (9.0, 68.0)	37.00 (8.0, 77.0)	37.00 (8.0, 77.0)
皮膚病変 PGA の合計スコア	n	59	58	117	12	12	24
	平均値(SD)	1.8 (0.95)	2.0 (0.94)	1.9 (0.95)	1.5 (0.67)	2.1 (0.79)	1.8 (0.78)
	中央値(最小値, 最大値)	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 6)	1.0 (1, 3)	2.0 (1, 3)	2.0 (1, 3)

ベーチェット病の活動性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
圧痛関節数	n	50	44	94	11	7	18
	平均値(SD)	5.96 (7.952)	6.55 (8.459)	6.24 (8.154)	4.27 (4.819)	6.43 (10.502)	5.11 (7.332)
	中央値(最小値, 最大値)	3.00 (1.0, 38.1)	4.00 (1.0, 44.0)	3.00 (1.0, 44.0)	2.00 (1.0, 17.0)	2.00 (1.0, 30.0)	2.00 (1.0, 30.0)
腫脹関節数	n	15	17	32	3	2	5
	平均値(SD)	5.67 (7.098)	3.35 (3.061)	4.44 (5.382)	3.67 (3.786)	1.50 (0.707)	2.80 (2.950)
	中央値(最小値, 最大値)	2.00 (1.0, 24.0)	3.00 (1.0, 14.0)	2.00 (1.0, 24.0)	2.00 (1.0, 8.0)	1.50 (1.0, 2.0)	2.00 (1.0, 8.0)
眼科検査に基づくベーチェット病によるぶどう膜炎、n（%）	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	101 (98.1)	103 (99.0)	204 (98.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	欠測	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BDCAI = ベーチェット病活動性; BD QOL = ベーチェット病関連 QOL; BSAS = ベーチェット病活動性尺度; NA = 該当なし; PGA = 医師による全般評価; SD = 標準偏差; VAS = 視覚的評価スケール
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1, Table 2.1.6.1.1.1.

2.1.9.3. ベーチェット病に対する前治療薬

ITT 集団でのベーチェット病に対する前治療薬の投与状況を Table 9 に示す。なお、ベーチェット病に対する前治療薬としてはスクリーニング前 30 日以内に投与されたすべての薬剤（生薬サプリメント等の非処方箋医薬品を含む全身又は局所用の薬剤）の投与状況を収集した。ただし、生物学的製剤では過去の投与時期を問わずすべて収集した。なお、免疫調節薬の治療歴を有する患者では、治験実施計画書に規定された時期に投与が中止されていた場合は対象とした。

ITT 集団全体で、スクリーニング前 30 日以内に投与されたベーチェット病に対する治療薬は 2 群間で同様であり、ベーチェット病の治療パラダイムと一致していた。ベーチェット病に対する前治療薬として最も多く使用されていたのは colchicine（109 名、52.7%）であり、経口副腎皮質ステロイドは 32 名（15.5%）、外用副腎皮質ステロイドは 29 名（14.0%）、免疫抑制剤は 28 名（13.5%）であった。また、生物学的製剤（口腔潰瘍以外のベーチェット病の症状に対して使用）の治療歴を有する患者は 5 名（2.4%）であった。

日本人集団では、外用副腎皮質ステロイドの使用が ITT 集団と比較して多かった。また、colchicine の治療歴を有する患者は日本人集団と ITT 集団で同様であった。

Table 9: ベーチェット病に対する前治療薬（ITT 集団）［BCT-002 試験］

薬剤 [a]	全体集団 n（%） プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	日本人集団 n（%） プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
colchicine	57 (55.3)	52 (50.0)	109 (52.7)	11 (55.0)	7 (36.8)	18 (46.2)
非ステロイド性抗炎症薬	42 (40.8)	27 (26.0)	69 (33.3)	9 (45.0)	6 (31.6)	15 (38.5)
解熱鎮痛薬	21 (20.4)	16 (15.4)	37 (17.9)	4 (20.0)	2 (10.5)	6 (15.4)
経口副腎皮質ステロイド	15 (14.6)	17 (16.3)	32 (15.5)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
外用副腎皮質ステロイド	16 (15.5)	13 (12.5)	29 (14.0)	11 (55.0)	7 (36.8)	18 (46.2)
免疫抑制剤	14 (13.6)	14 (13.5)	28 (13.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
生物学的製剤 [b]	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] スクリーニング前 30 日以内に投与された薬剤。ただし、生物学的製剤はその投与時期を問わない。
[b] 使用時期を問わない。口腔潰瘍以外のベーチェット病の症状に対する生物学的製剤の治療歴は登録可とした。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1, Table 2.1.6.1.1.1.

2.1.10. 有効性の結果

口腔潰瘍及び口腔潰瘍疼痛の臨床的な改善は、複数の有効性の評価項目を用いて評価した。ベーチェット病の疾患活動性は、皮膚、関節、消化管、眼、中枢神経系、心血管系が関与するベーチェット病の症状を考慮したバリデート済みの方法で評価した。BD QOL では患者の全体的な健康状態を評価し、SF-36 では全体的な身体機能を評価した。

BCT-002 試験の有効性評価では、多重比較に伴う第一種の過誤率を制御するために SAP で定めた順に階層的に検定を行った。主要評価項目及び副次評価項目の評価順位とその結果の概要を Table 10 に示す。

主要評価項目を含む多重検定の評価順位の上から 8 番目（主要評価項目及び副次評価項目の最初の 7 つ）までは、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。以降の階層検定は中止し、残りの評価項目では名目上の（nominal）p 値を用いて表示した。

本項全体で、「統計学的に有意」とは、SAP に規定したとおり、多重性を考慮した階層検定での治療群の差による有意水準が 0.050 以下を示す。有意水準が 0.050 以下であっても、階層検定が中止された場合や、評価項目が階層検定に含まれていなかった場合には、多重性が考慮されていない治療群の差の名目上の（nominal）p 値を「有意」と示すことがある。この点を明確にするため本項で示す表中では統計学的に有意な p 値を太字で示す。

Table 10: 有効性の多重検定の評価順位とその結果の概要［BCT-002 試験］

順位	評価項目	全体集団 プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]	日本人集団 プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]
1	ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）	最小二乗平均 222.14	最小二乗平均 129.54	-92.60	**< 0.0001**	最小二乗平均 253.32	最小二乗平均 115.86	-137.47	0.0168
2	投与 12 週時点での視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -15.9	最小二乗平均 -40.7	-24.8	**< 0.0001**	最小二乗平均 -13.3	最小二乗平均 -30.3	-17.0	0.1273

順位	評価項目	全体集団				日本人集団			
		プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]	プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]
3	投与 12 週時点でのベーチェット病活動性尺度（BSAS）のベースラインからの変化	最小二乗平均 -5.41	最小二乗平均 -17.35	-11.94	**< 0.0001**	最小二乗平均 0.49	最小二乗平均 -10.45	-10.94	0.0316
4	投与 12 週時点でのベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化								
	ベーチェット病活動性（BDCAI）スコア	最小二乗平均 -0.4	最小二乗平均 -0.9	-0.5	**0.0335**	最小二乗平均 0.0	最小二乗平均 -0.8	-0.8	0.1507
	患者による疾患活動性の評価スコア	最小二乗平均 -0.7	最小二乗平均 -1.7	-1.0	**< 0.0001**	最小二乗平均 -0.2	最小二乗平均 -1.4	-1.2	0.0210
	医師による疾患活動性の全般評価スコア	最小二乗平均 -0.7	最小二乗平均 -1.6	-0.9	**< 0.0001**	最小二乗平均 -0.3	最小二乗平均 -1.5	-1.2	0.0248
5	プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合	4.9%	29.8%	25.1%	**< 0.0001**	0.0%	47.4%	47.4%	0.0006
6	口腔潰瘍消失（完全寛解）までの期間	中央値（週） 8.1	中央値（週） 2.1	HR = 2.400	**< 0.0001**	中央値（週） NA	中央値（週） 2.1	HR = 3.042	0.0081
7	投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合	22.3%	52.9%	30.6%	**< 0.0001**	25.0%	57.9%	32.8%	0.0426
8	投与 12 週時点での Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -0.5	最小二乗平均 -3.5	-3.0	**0.0003**	最小二乗平均 0.64	最小二乗平均 -1.17	-1.81	0.1549
9	投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合	41.2% [b]	70.6% [b]	28.4%	0.1100	0.0% [b]	100.0% [b]	NA	0.3333
10	プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合	13.2%	31.3%	17.5%	0.0204	14.3%	50.0%	34.4%	0.1448
11	プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間	中央値（週） 2.3	中央値（週） 4.6	HR = 0.611	0.0112	中央値（週） 5.1	中央値（週） NA	HR = 0.540	0.2497
12	プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数	最小二乗平均 1.5[c]	最小二乗平均 1.1[c]	-0.4	0.0683	最小二乗平均 1.3[c]	最小二乗平均 0.9[c]	-0.3	0.5291
13	投与 12 週時点での皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）の合計スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -0.8[b]	最小二乗平均 -0.9[b]	-0.1	0.5944	最小二乗平均 -0.5[b]	最小二乗平均 -0.7[b]	-0.3	0.5125
14	投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -24.5[b]	最小二乗平均 -30[b]	-5.5	0.6182	最小二乗平均 NA[b]	最小二乗平均 NA[b]	NA	NA

NA = 該当なし; HR = ハザード比

[a] 太字の p 値はプラセボ群とアプレミラスト群での統計学的に有意な群間差を示す。

[b] ベースライン値を有する患者で評価した。

[c] 投与 12 週時点前に完全寛解した患者で評価した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.7.2, Table 14.2.8.1, Table 14.2.9.1, Table 14.2.10.1, Table 14.2.11.1, Table 14.2.12.1, Table 14.2.13.1, Table 14.2.2.1.1, Table 2.2.3.1.1.1, Table 2.2.4.1.1, Table 2.2.5.1.1, Table 2.2.6.1.1, Table 2.2.7.1.1, Table 2.2.7.2.1, Table 2.2.8.1.1, Table 2.2.9.1.1, Table 2.2.10.1.1, Table 2.2.11.1.1, Table 2.2.12.1.1, Table 2.2.13.1.1, Table 2.2.2.1.1.1.

2.1.10.1. 有効性評価項目の提示

本項以降にプラセボ対照期（投与 12 週時点まで）、継続投与期（投与 12～64 週）での各有効性評価項目の結果の詳細を提示するが、提示の順は階層検定の順番ではなく、臨床的に関連する評価項目順に示す。

2.1.10.2. 口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少

口腔潰瘍は、ベーチェット病の多くの患者で認められ、持続する症状であり、寛解と再発を繰り返すことから、プラセボ対照期の口腔潰瘍数の時間下面積（AUC）は、口腔潰瘍数の経時的な推移（12 週間で 8 回の測定）を評価できる点で評価項目として適切であると考えられた。また、口腔潰瘍数の減少が患者にとって臨床的に意味があることを確認するため、各測定時点で口腔潰瘍の疼痛に対する患者による評価も行われた。医師と患者の両者による評価が行われることから、口腔潰瘍数と口腔潰瘍の疼痛を各測定時点で評価することは臨床的に意味があると考えられた。

2.1.10.2.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

2.1.10.2.1.1. 主要評価項目：ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 11 に示す。主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} は達成された。

ITT 集団で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果（口腔潰瘍数の欠測値は MI 法で補完）、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 222.14（190.80～253.47）、アプレミラスト群で 129.54（98.09～160.99）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に小さかった（$p < 0.0001$）。アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して AUC が 42%減少した。最小二乗平均の 2 群間の差（95%信頼区間）は−92.60（−130.59, −54.60）であった（$p < 0.0001$）。口腔潰瘍の 1 日平均数の最小二乗平均はプラセボ群 2.64 個、アプレミラスト群 1.54 個で、その差は 1.10 個であった。

Table 11: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{w12}）（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］

		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104
ベースライン時の口腔潰瘍数			
n		103	104
平均値（SD）		3.9 (2.70)	4.2 (3.65)
中央値（最小値, 最大値）		3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)
AUC_{w12}			
n		103	104
平均値（SE）		208.39 (16.974)	122.04 (15.114)
両側 95% CI		(174.70, 242.08)	(92.05, 152.03)
共分散分析 [a]			
最小二乗平均（SE）		222.14 (15.886)	129.54 (15.943)
最小二乗平均の両側 95% CI		(190.80, 253.47)	(98.09, 160.99)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）			
最小二乗平均の差（両側 95% CI）		-92.60 (-130.59, -54.60)	
両側 p 値		**< 0.0001**	
口腔潰瘍の 1 日平均数	最小二乗平均（SE） [a]	2.64 (0.189)	1.54 (0.190)

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.

主解析の結果は、治験実施計画書違反、口腔潰瘍数の欠測値の補完法、未評価といった要因が、主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に及ぼす影響を評価するために行った複数の感度分析によって支持された（Table 12）。いずれの感度分析でも、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて口腔潰瘍数の AUC_{W12} が統計学的に有意に低かった。

Table 12: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{w12}）の感度分析［BCT-002 試験］

解析対象集団	欠測値の取扱い	AUC_{w12} の最小二乗平均（SE）		最小二乗平均の群間差（95%信頼区間）	p 値
		プラセボ群	アプレミラスト群		
PP	MI	214.76 (15.672)	130.30 (15.242)	-84.46 (-121.48, -47.45)	< 0.0001
ITT	LOCF	240.17 (16.619)	136.05 (16.686)	-104.12 (-143.99, -64.26)	< 0.0001
PP	LOCF	230.57 (16.254)	131.52 (16.429)	-99.05 (-138.44, -59.66)	< 0.0001
投与 12 週時点の評価を実施した ITT	実測値	207.26 (17.345)	123.59 (16.448)	-83.67 (-123.88, -43.46)	< 0.0001
規定来院時の未評価がなかった ITT	実測値	212.02 (18.586)	123.90 (17.494)	-88.13 (-132.44, -43.82)	0.0001
規定来院時の未評価が 2 回以下の ITT	MI	208.30 (17.003)	123.01 (16.301)	-85.29 (-124.60, -45.98)	< 0.0001
ITT	pMI	219.95 (15.663)	131.96 (15.628)	-88.00 (-125.29, -50.71)	< 0.0001

LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; pMI = placebo multiple imputation; SE = 標準誤差

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.4.2, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.2.

2.1.10.2.1.1.1. 日本人集団でのベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）

日本人集団での投与 12 週時点まで（プラセボ対照期）の口腔潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 13 に示す。

日本人集団で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 253.32（174.94～331.71）で、アプレミラスト群で 115.86（33.39～198.32）であり、アプレミラスト群で小さかった。

Table 13: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］

		プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
ベースライン時の口腔潰瘍数			
n		20	19
平均値（SD）		3.7 (2.00)	3.8 (1.23)
中央値（最小値, 最大値）		3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)
AUC_{w12}			
n		20	19
平均値（SE）		248.60 (48.440)	117.84 (46.785)
両側 95% CI		(146.29, 350.92)	(18.59, 217.09)
共分散分析 [a]			
最小二乗平均（SE）		253.32 (38.483)	115.86 (40.440)
最小二乗平均の両側 95% CI		(174.94, 331.71)	(33.39, 198.32)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）			
最小二乗平均の差（両側 95% CI）		-137.47 (-248.40, -26.54)	
両側 p 値		0.0168	
口腔潰瘍の 1 日平均数	最小二乗平均（SE） [a]	3.02 (0.458)	1.38 (0.481)

AUC_{w12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.1.1.1.1.

2.1.10.2.1.2. 口腔潰瘍数の経時的推移

アプレミラスト群では、プラセボ群と比較して口腔潰瘍数（最小二乗平均）で有意な改善が認められた。投与開始後 1 週間でこの改善効果は認められ、投与 12 週時点までの各評価時点でも維持された（いずれの評価時点でも nominal $p \leq 0.0015$）（Table 14, Figure 3）。

また、日本人集団のアプレミラスト群でも、ITT 集団全体と同様に、口腔潰瘍数はプラセボ対照期のアプレミラスト投与 1 週後から減少し、その後はプラセボ対照期の終了時点（投与 12 週時点）まで効果が維持された。一方、プラセボ群ではプラセボ対照期の終了時点までアプレミラスト群よりも高値であった（Table 15, Figure 4）。

Table 14: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の経時的推移（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］

来院日	治療群	n	平均値（SE）	解析 [a]			
				最小二乗平均（SE）	最小二乗平均の両側 95% CI	群間差	
						相対リスク [b]（両側 95% CI）	両側 p 値
ベースライン	プラセボ群	103	3.9 (2.70)	―	―	―	―
	アプレミラスト群	104	4.2 (3.65)	―	―	―	―
投与 1 週	プラセボ群	103	2.89 (0.265)	2.78 (0.281)	(2.23, 3.34)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.89 (0.223)	1.79 (0.203)	(1.38, 2.19)	0.64 (0.49, 0.83)	0.0010
投与 2 週	プラセボ群	103	2.82 (0.263)	2.66 (0.282)	(2.10, 3.21)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.41 (0.190)	1.31 (0.164)	(0.98, 1.63)	0.49 (0.37, 0.65)	< 0.0001
投与 4 週	プラセボ群	103	2.31 (0.263)	2.46 (0.324)	(1.82, 3.10)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.26 (0.193)	1.28 (0.191)	(0.90, 1.66)	0.52 (0.37, 0.73)	0.0002
投与 6 週	プラセボ群	103	2.58 (0.331)	2.43 (0.332)	(1.77, 3.09)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.55 (0.239)	1.40 (0.210)	(0.98, 1.81)	0.57 (0.41, 0.81)	0.0015
投与 8 週	プラセボ群	103	2.31 (0.246)	2.49 (0.350)	(1.80, 3.18)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.27 (0.231)	1.28 (0.198)	(0.89, 1.67)	0.52 (0.36, 0.74)	0.0003
投与 10 週	プラセボ群	103	2.00 (0.212)	2.10 (0.303)	(1.50, 2.69)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.01 (0.197)	1.01 (0.168)	(0.68, 1.34)	0.48 (0.33, 0.71)	0.0003
投与 12 週	プラセボ群	103	2.13 (0.231)	2.04 (0.283)	(1.48, 2.60)	―	―
	アプレミラスト群	104	1.19 (0.201)	1.06 (0.163)	(0.74, 1.39)	0.52 (0.37, 0.74)	0.0003

CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差

[a] 口腔潰瘍数に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした負の二項分布モデルに基づく。

[b] 相対リスクは平均比

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.4.1.

Table 15 :投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］

来院日	治療群	n	平均値（SE）	解析 [a]			
				最小二乗平均（SE）	最小二乗平均の両側 95% CI	群間差	
						相対リスク [b]（両側 95% CI）	両側 p 値
ベースライン	プラセボ群	20	3.7 (2.00)	―	―	―	―
	アプレミラスト群	19	3.8 (1.23)	―	―	―	―
投与 1 週	プラセボ群	20	3.50 (0.690)	3.32 (0.628)	(2.04, 4.60)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.49 (0.444)	1.49 (0.366)	(0.74, 2.23)	0.45 (0.24, 0.83)	0.0124
投与 2 週	プラセボ群	20	3.35 (0.742)	2.92 (0.605)	(1.69, 4.16)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.11 (0.392)	1.10 (0.318)	(0.45, 1.75)	0.37 (0.18, 0.76)	0.0081
投与 4 週	プラセボ群	20	3.21 (0.766)	2.66 (0.599)	(1.44, 3.88)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.33 (0.530)	1.21 (0.345)	(0.50, 1.91)	0.45 (0.22, 0.93)	0.0311
投与 6 週	プラセボ群	20	2.60 (0.590)	2.22 (0.581)	(1.03, 3.40)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.33 (0.714)	1.14 (0.375)	(0.38, 1.91)	0.52 (0.22, 1.19)	0.1152
投与 8 週	プラセボ群	20	2.78 (0.691)	2.41 (0.703)	(0.98, 3.85)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.47 (0.867)	1.17 (0.419)	(0.31, 2.02)	0.48 (0.19, 1.21)	0.1152
投与 10 週	プラセボ群	20	2.83 (0.577)	2.55 (0.679)	(1.16, 3.93)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.12 (0.665)	0.96 (0.329)	(0.28, 1.63)	0.37 (0.16, 0.90)	0.0300
投与 12 週	プラセボ群	20	2.23 (0.568)	1.82 (0.547)	(0.70, 2.94)	―	―
	アプレミラスト群	19	1.37 (0.555)	1.19 (0.397)	(0.38, 2.00)	0.66 (0.27, 1.58)	0.3340

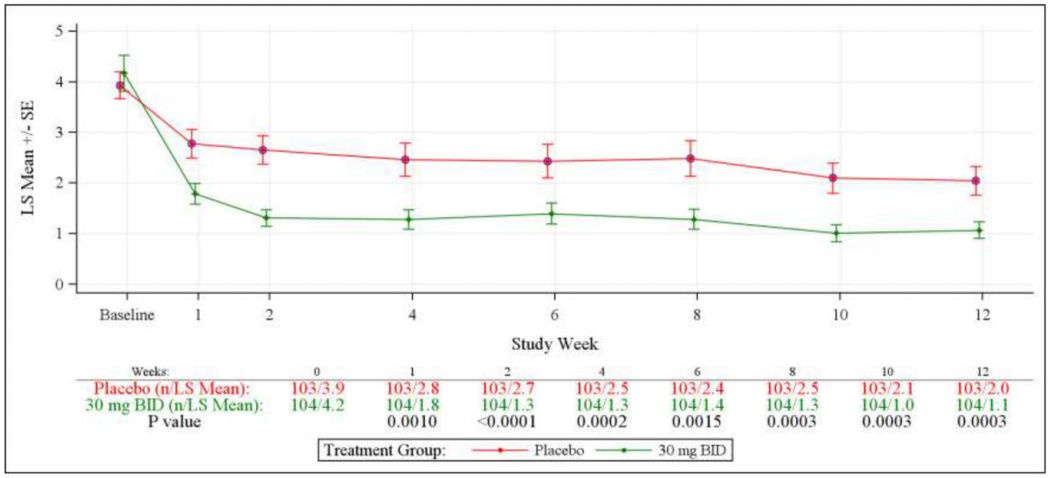
CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差

[a] 口腔潰瘍数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした負の二項分布モデルに基づく。

[b] 相対リスクは平均比

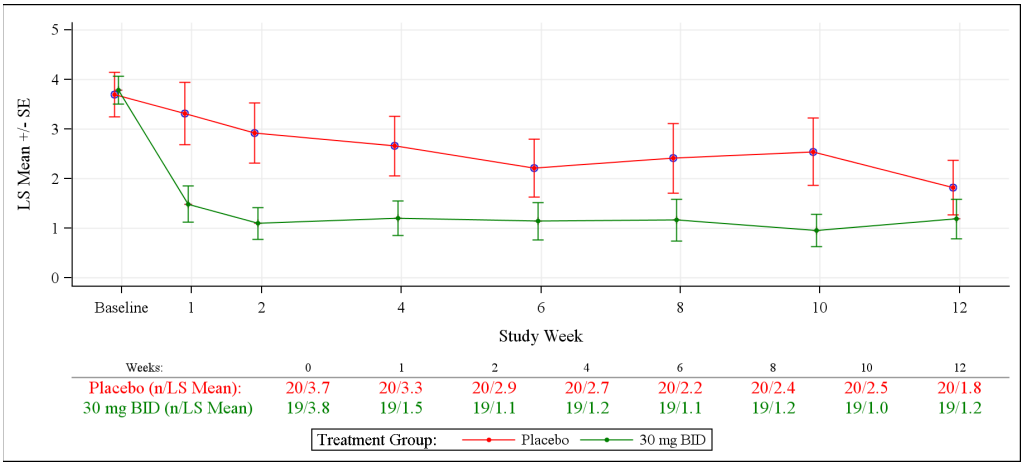
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.4.1.1.

Figure 3: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.6.

Figure 4: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.1.1.1.1.

2.1.10.2.1.3. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

投与 12 週時点の口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 16（LOCF 法）及び Table 17（MMRM）に示す。

ITT 集団全体で、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 60.8 mm、アプレミラスト群で 61.2 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 43.9 mm、アプレミラスト群で 19.2 mm であった。投与 12 週時点の口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースライン時からの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−15.9 mm、アプレミラスト群で−40.7 mm であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群での変化量は統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、2.5 倍を超える改善効果が認められた。臨床的に重要な改善効果はベースラインからの変化量が 10 mm 以上とされており（Dworkin, 2008）、アプレミラスト群ではその約 4 倍の改善効果が認められた。また、投与 12 週時点の VAS スコアの中央値はプラセボ群で 41.5 mm、アプレミラスト群で 4.0 mm であった。

MMRM での感度分析の結果は、LOCF 法で得られた結果と同様であり、投与 12 週時点の患者評価による VAS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−18.7 mm、アプレミラスト群で−42.7 mm であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で変化量が有意に大きかった（nominal $p < 0.0001$）。

また、tipping point 法による投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの変化量の感度分析を行い、統計学的な有意差が認められなくなる（p 値が 0.05 を超える）までアプレミラスト群の患者で補完された欠測値に対しシフトパラメータを用いて解析した。tipping point はシフトパラメータ 144.7 で得られた。VAS スコアは 0 から 100 の範囲であり、この 144.7 はあり得ない数値であることから、当該評価項目でのアプレミラストによる明確な治療効果の頑健性が確認された（Figure 5）。

日本人集団では、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 61.7 mm、アプレミラスト群で 54.3 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 45.0 mm、アプレミラスト群で 24.9 mm であった。測定時点間の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−13.3 mm、アプレミラスト群で−30.3 mm であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。MMRM での感度分析の結果でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 16:投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
n[a]	102	103	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	60.8 (26.92)	61.2 (27.55)	61.7 (26.77)	54.3 (30.20)
中央値（最小値, 最大値）	64.5 (1, 100)	67.0 (0, 100)	66.5 (5, 100)	69.0 (9, 91)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	43.9 (31.99)	19.2 (27.04)	45.0 (32.06)	24.9 (36.97)
中央値（最小値, 最大値）	41.5 (0, 100)	4.0 (0, 96)	49.0 (0, 94)	3.0 (0, 96)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-16.9 (34.80)	-42.0 (36.01)	-16.7 (36.27)	-29.3 (38.74)
中央値（最小値, 最大値）	-14.5 (-90, 78)	-45.0 (-100, 47)	-12.5 (-87, 51)	-15.0 (-82, 39)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-15.9 (3.31)	-40.7 (3.34)	-13.3 (7.74)	-30.3 (8.04)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-22.4, -9.4)	(-47.3, -34.1)	(-29.0, 2.4)	(-46.6, -14.0)
最小二乗平均の 2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-24.8 (-32.8, -16.8)		-17.0 (-39.1, 5.1)	
両側 p 値	**< 0.0001**		0.1273	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1, Table 2.2.3.1.1.1.

Table 17: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
n[a]	101	102	20	18
ベースライン時				
平均値（SD）	61.2 (26.77)	61.0 (27.63)	61.7 (26.77)	52.9 (30.50)
中央値（最小値, 最大値）	66.0 (1, 100)	66.5 (0, 100)	66.5 (5, 100)	56.0 (9, 91)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
n[a]	81	95	16	17
最小二乗平均（SE）[b]	-18.7 (3.28)	-42.7 (3.12)	-14.6 (8.03)	-32.6 (8.06)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-25.1, -12.2)	(-48.9, -36.6)	(-30.9, 1.7)	(-49.0, -16.2)
最小二乗平均の 2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-24.1 (-32.4, -15.7)		-18.1 (-41.0, 4.8)	
両側 p 値	< 0.0001		0.1180	

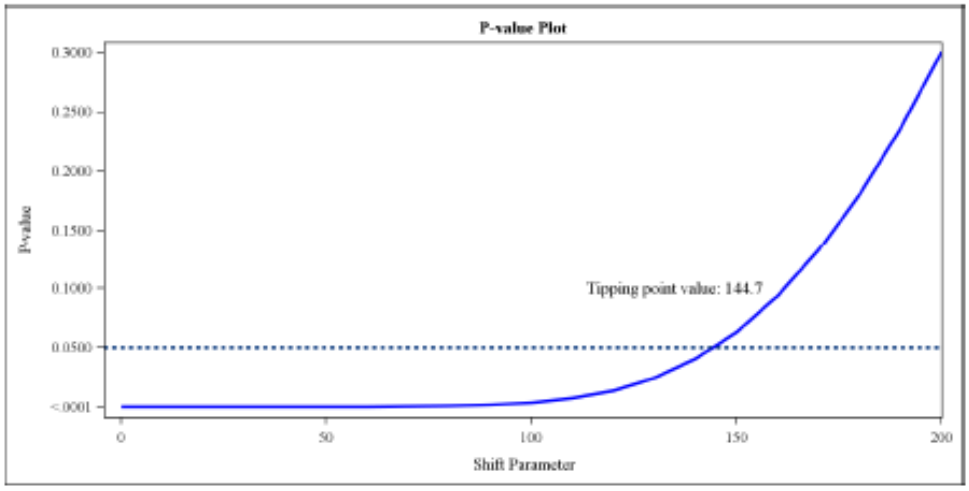
CI = 信頼区間; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、評価日、評価日別の治療群の相互作用、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、評価日、評価日別の治療群の相互作用、性別を因子）とし、ベースライン時のスコアを共変量とした MMRM モデルに基づく。治療群全体で均質であるとする無構造化共分散行列を用いた。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.2, Table 2.2.3.1.2.1, Table 2.2.3.2.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.3.

Figure 5: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; Tipping Point）［BCT-002 試験］



VAS = 視覚的評価スケール
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.4.

口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化の経時的推移

アプレミラスト群では、プラセボ群と比較して、アプレミラストの投与 1 週後に口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの有意な改善効果が認められ、その効果は投与 12 週時点まで維持された（Table 18, Figure 6）。

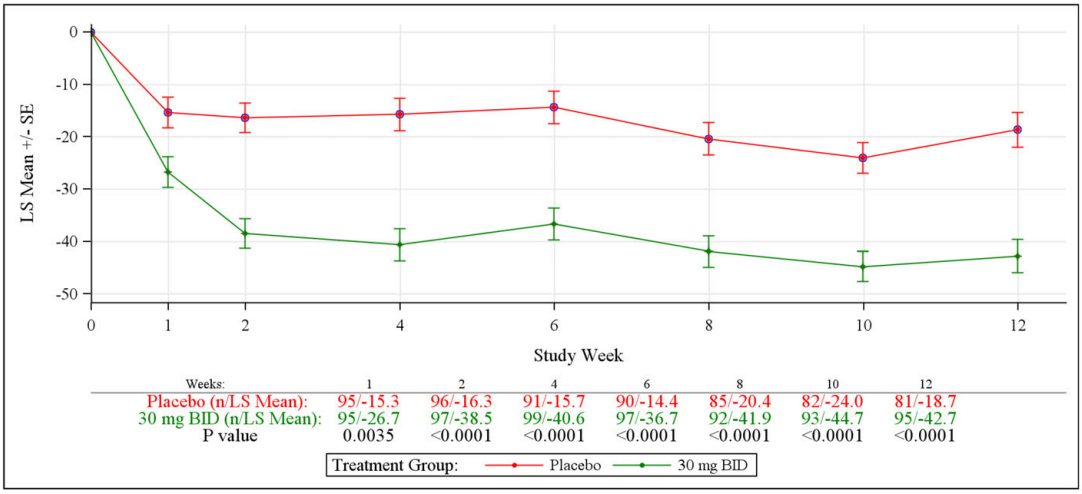
Table 18:投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの経時的推移（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］

来院日	治療群	n[b]	平均値（SD）[c]	解析[a]			
				最小二乗平均（SE）	最小二乗平均の両側 95% CI	群間差	
						最小二乗平均の差	両側 p 値
ベースライン	プラセボ群	101	61.2 (26.77)	—	—	—	—
	アプレミラスト群	102	61.0 (27.63)	—	—	—	—
投与 1 週	プラセボ群	95	46.4 (29.05)	-15.3 (2.94)	(-21.1, -9.5)	—	—
	アプレミラスト群	95	34.2 (29.33)	-26.7 (2.97)	(-32.6, -20.9)	-11.4	0.0035
投与 2 週	プラセボ群	96	45.1 (28.81)	-16.3 (2.83)	(-21.9, -10.7)	—	—
	アプレミラスト群	97	22.3 (24.40)	-38.5 (2.84)	(-44.1, -32.8)	-22.1	< 0.0001
投与 4 週	プラセボ群	91	44.6 (30.43)	-15.7 (3.09)	(-21.8, -9.6)	—	—
	アプレミラスト群	99	20.5 (25.16)	-40.6 (3.03)	(-46.6, -34.6)	-24.9	< 0.0001
投与 6 週	プラセボ群	90	45.6 (29.93)	-14.4 (3.10)	(-20.5, -8.3)	—	—
	アプレミラスト群	97	24.0 (27.98)	-36.7 (3.03)	(-42.7, -30.7)	-22.3	< 0.0001
投与 8 週	プラセボ群	85	39.4 (31.74)	-20.4 (3.10)	(-26.5, -14.3)	—	—
	アプレミラスト群	92	19.0 (24.67)	-41.9 (3.02)	(-47.9, -35.9)	-21.5	< 0.0001

来院日	治療群	n[b]	平均値（SD）[c]	解析[a]			
				最小二乗平均（SE）	最小二乗平均の両側 95% CI	群間差	
						最小二乗平均の差	両側 p 値
投与 10 週	プラセボ群	82	35.0 (27.84)	-24.0 (2.95)	(-29.8, -18.2)	—	—
	アプレミラスト群	93	15.8 (24.37)	-44.7 (2.84)	(-50.3, -39.1)	-20.7	< 0.0001
投与 12 週	プラセボ群	81	40.4 (31.63)	-18.7 (3.28)	(-25.1, -12.2)	—	—
	アプレミラスト群	95	17.8 (25.89)	-42.7 (3.12)	(-48.9, -36.6)	-24.1	< 0.0001

[a] ベースライン時からの変化量は MMRM で解析した。
[b] ベースライン時の n は、ベースライン値に加えて、投与 12 週時点又はそれまでの投与後データを有する患者数。各測定時点の n は、ベースライン値に加えて、各測定時点のデータを有する患者数を示す。
[c] 各評価時点の平均値は実測値
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.2, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.3.

Figure 6: 投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］



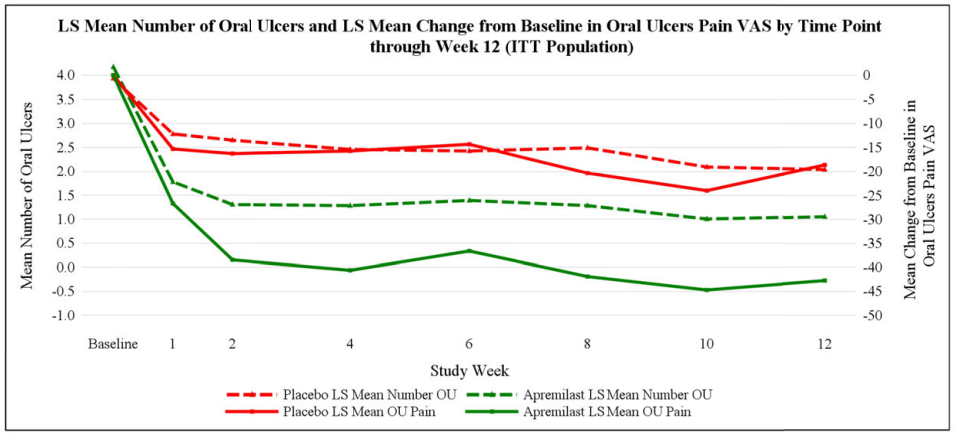
30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.5.

2.1.10.2.1.4. 口腔潰瘍数と口腔潰瘍疼痛 VAS スコアとの相関性

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数と口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの経時的推移を Figure 7 に示す。

アプレミラスト群では、プラセボ群と比べて投与 12 週時点まで口腔潰瘍数（最小二乗平均）の有意な減少に伴って、口腔潰瘍疼痛 VAS スコアでの臨床的に意味のある減少がすべての評価時点で認められ、その推移は一致した。

Figure 7: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数（最小二乗平均）と口腔潰瘍疼痛 VAS スコア（最小二乗平均）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-002 試験］



OU = 口腔潰瘍; LS mean = 最小二乗平均; VAS = 視覚的評価スケール
注：口腔潰瘍数の欠測値は MI 法で補完した。口腔潰瘍数の最小二乗平均は、口腔潰瘍数に対し、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした負の二項分布モデルで算出した。口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、治療群、評価日、評価日別の治療群の相互作用、性別、地域を因子とし、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量に対する反復測定の混合効果モデルで算出した。
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.1.

2.1.10.2.1.5. 口腔潰瘍の完全寛解

投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団を対象に、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合を Table 19 に示す。

ITT 集団全体では、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群で 22.3%（23/103 名）、アプレミラスト群で 52.9%（55/104 名）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

この結果は MI 法での感度分析でも支持され、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 27.57%、アプレミラスト群 56.00%であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

口腔潰瘍が完全寛解した患者での患者背景、ベースライン時の疾患特性、ベーチェット病の症状の既往歴などは全般的にプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった（5.3.5.3.1 項 SCE Table 1.1, Table 1.3）。

また、早期中止例による欠測値に対し、系統的に様々な可能性を考慮して tipping point 法での感度分析を行った（Figure 8）。投与 12 週時点で口腔潰瘍の完全寛解のデータを有さない患者がプラセボ群で 21 名、アプレミラスト群で 7 名に認められた。欠測値に対し、すべてのパターンを考慮するため、治療群の差をカイ二乗検定で解析した。

Figure 8 では、「*」は「統計学的な有意差あり」を示し（$p \leq 0.05$）、「O」は「統計学的な有意差なし」を示す（$p > 0.05$）。プラセボ群で口腔潰瘍の欠測値がある 21 名中 18 名が奏効し、かつアプレミラスト群で欠測値がある 7 名全員が奏効しなかったと仮定したとき、統計学的な有意差が認められなくなったが、このようなケースはあり得ないと考えられた。したがって、tipping point 法での感度分析の結果から、当該評価項目でのアプレミラストによる明確な治療効果の頑健性が確認された。

日本人集団では、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 25.0%（5/20 名）、アプレミラスト群 57.9%（11/19 名）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 19: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
NRI				
完全寛解、n（%）[a]	23 (22.3)	55 (52.9)	5 (25.0)	11 (57.9)
未調整の群間差	30.6		32.9	
調整群間差（両側95% CI）[b]	30.6 (18.1, 43.1)		32.8 (3.7, 61.9)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0426	
MI				
完全寛解、n（%）[a]	28.40 (27.57)	58.24 (56.00)	NA	NA
未調整の群間差	28.4		NA	
調整群間差（両側 95% CI）[b]	28.5 (15.1, 41.9)		NA	
両側 p 値 [c]	< 0.0001		NA	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation

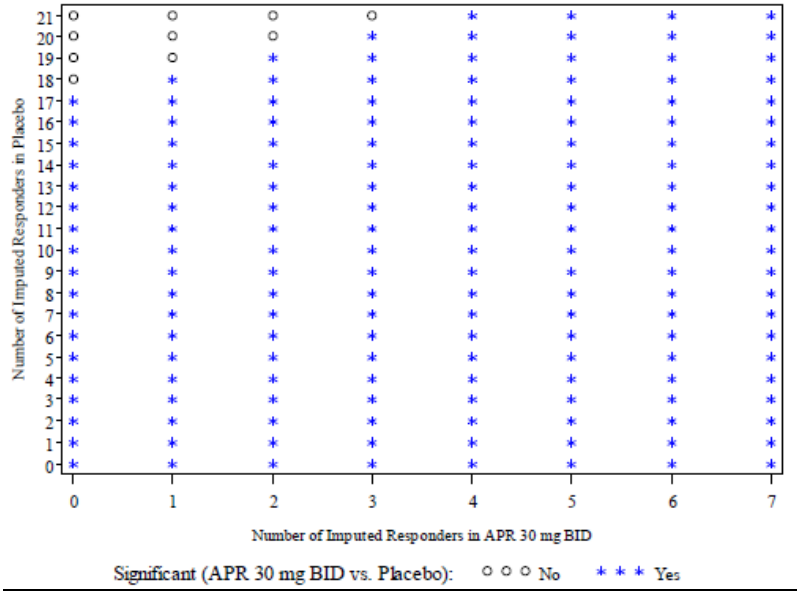
[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全消失していた患者。

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 2.2.2.1.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.7.

Figure 8: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; Tipping Point）［BCT-002 試験］



APR 30 mg BID = アプレミラスト群

Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.2.

口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移

口腔潰瘍の完全寛解割合はプラセボ群と比較してアプレミラスト群で高く、95%信頼区間は重ならなかった（Table 20）。また、アプレミラスト群では、アプレミラストの投与 1 週間後に口腔潰瘍の完全寛解が認められ、その効果は投与 12 週時点までのすべての評価時点で維持された。LOCF 法でも同様の結果が認められた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3）。

また、日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（Table 21）。

Table 20: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	プラセボ群 N = 103		アプレミラスト群 N = 104	
評価時点	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**
投与 1 週	12 (11.7)	(6.2, 19.5)	38 (36.5)	(27.3, 46.6)
投与 2 週	16 (15.5)	(9.1, 24.0)	47 (45.2)	(35.4, 55.3)
投与 4 週	24 (23.3)	(15.5, 32.7)	51 (49.0)	(39.1, 59.0)
投与 6 週	24 (23.3)	(15.5, 32.7)	44 (42.3)	(32.7, 52.4)
投与 8 週	27 (26.2)	(18.0, 35.8)	51 (49.0)	(39.1, 59.0)
投与 10 週	26 (25.2)	(17.2, 34.8)	62 (59.6)	(49.5, 69.1)
投与 12 週	23 (22.3)	(14.7, 31.6)	55 (52.9)	(42.8, 62.8)

NRI = non-responder imputation
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3.

Table 21: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; NRI）［BCT-002 試験］

	プラセボ群 N = 20		アプレミラスト群 N = 19	
評価時点	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**
投与 1 週	2 (10.0)	(1.2, 31.7)	8 (42.1)	(20.3, 66.5)
投与 2 週	4 (20.0)	(5.7, 43.7)	9 (47.4)	(24.4, 71.1)
投与 4 週	3 (15.0)	(3.2, 37.9)	9 (47.4)	(24.4, 71.1)
投与 6 週	3 (15.0)	(3.2, 37.9)	11 (57.9)	(33.5, 79.7)
投与 8 週	3 (15.0)	(3.2, 37.9)	11 (57.9)	(33.5, 79.7)
投与 10 週	2 (10.0)	(1.2, 31.7)	12 (63.2)	(38.4, 83.7)
投与 12 週	5 (25.0)	(8.7, 49.1)	11 (57.9)	(33.5, 79.7)

NRI = non-responder imputation
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.3.1.

2.1.10.2.1.6. 口腔潰瘍の完全寛解までの期間

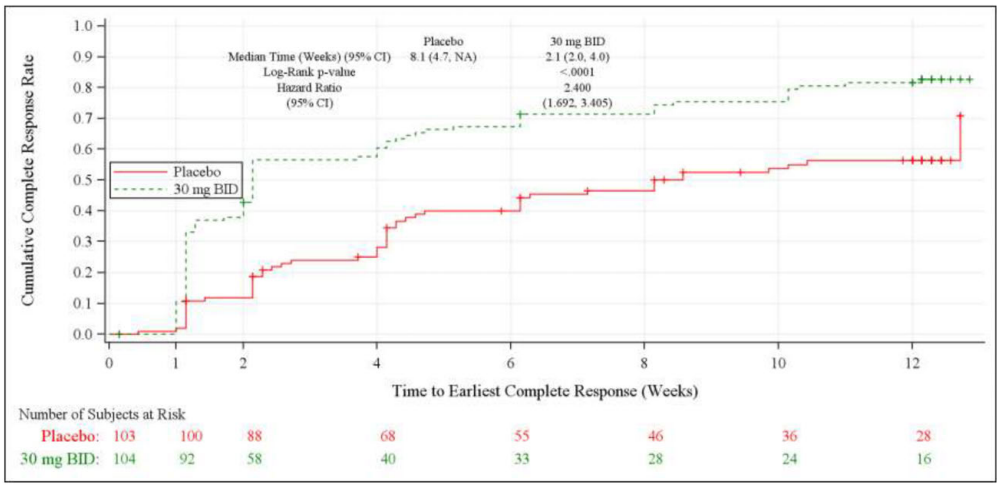
ITT 集団での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 9 に示す。また、口腔潰瘍の完全寛解までの期間（治験薬の投与開始日から完全寛解までの期間）を Table 22 に示す。

ITT 集団全体での完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 法による中央値は、プラセボ群 8.1 週、アプレミラスト群 2.1 週であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に短く、ハザード比（95%信頼区間）は 2.4（1.692～3.405）であった（log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

アプレミラスト群では、投与後 2 週以内に、Kaplan-Meier 法による累積完全寛解割合がプラセボ群と比較して高くなり（プラセボ群 11.8%、アプレミラスト群 42.7%）、投与 10～12 週後もその効果が維持された（プラセボ群 56.3%、アプレミラスト群 81.6%）。

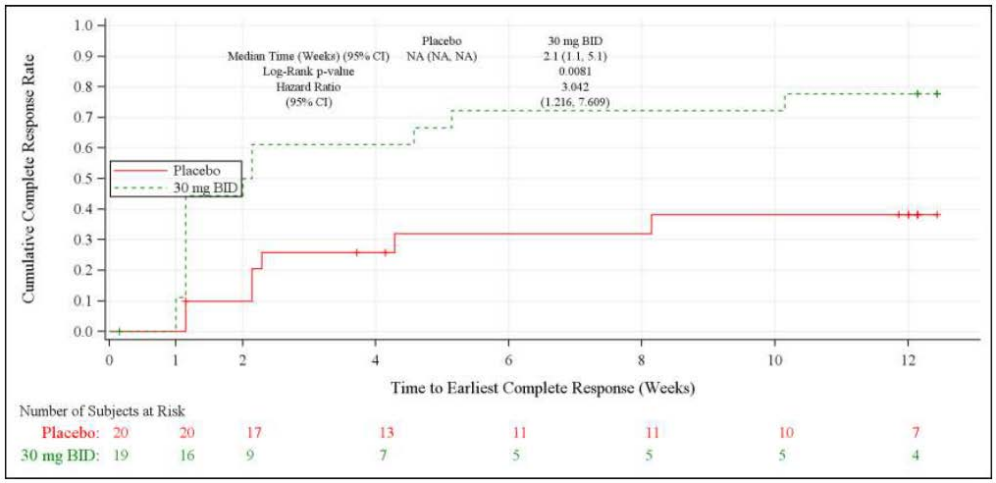
日本人集団での完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 法による中央値（95%信頼区間）は、アプレミラスト群で 2.1 週（1.1～5.1 週）であったが、プラセボ群では完全寛解した患者が 50%に至らなかったため算出されなかった（Figure 10, Table 23）。

Figure 9: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.9.

Figure 10:プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.9.1.

Table 22: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団）［BCT-002 試験］

完全寛解までの期間（週）	プラセボ群 N = 103			アプレミラスト群 N = 104		
	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	103	12	11.8	104	44	42.7
> 2～≤ 4	88	16	28.2	58	18	60.5
> 4～≤ 6	68	11	39.9	40	7	67.4
> 6～≤ 8	55	6	46.5	33	4	71.4
> 8～≤ 10	46	6	53.8	28	4	75.5
> 10～≤ 12	36	2	56.3	24	6	81.6
> 12	28	1	70.9	16	1	82.7

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.5.1.

Table 23: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］

完全寛解までの期間（週）	プラセボ群 N = 20			アプレミラスト群 N = 19		
	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	20	2	10.0	19	9	50.0
> 2～≤ 4	17	3	25.9	9	2	61.1
> 4～≤ 6	13	1	32.1	7	2	72.2
> 6～≤ 8	11	0	32.1	5	0	72.2
> 8～≤ 10	11	1	38.2	5	0	72.2
> 10～≤ 12	10	0	38.2	5	1	77.8
> 12	7	0	38.2	4	0	77.8

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.5.1.1.

2.1.10.2.1.7. 完全寛解の持続性（投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合）

ITT 集団で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合を Table 24 に示す。

ITT 集団全体で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合は、プラセボ群で 4.9%（5/103 名）、アプレミラスト群で 29.8%（31/104 名）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高く、完全寛解の持続性が認められた（CMH 検定、$p < 0.0001$）。この結果は MI 法での感度分析でも支持された（プラセボ群 6.56%、アプレミラスト群 31.8%、nominal $p < 0.0001$）。

また、プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合に対し、tipping point 法による感度分析を行った（Figure 11）。

Figure 11 では、「*」は「統計学的な有意差あり」を示し（$p \leq 0.05$）、「O」は「統計学的な有意差なし」を示す（$p > 0.05$）。プラセボ群で口腔潰瘍の欠測値がある 21 名中 14 名が奏効し、かつアプレミラスト群で口腔潰瘍の欠測値がある 7 名全員が奏効しなかったと仮定したとき、統計学的な有意差が認められなくなったが、このようなケースはあり得ないと考えられた。したがって、

tipping point 法での感度分析の結果から当該評価項目でのアプレミラストによる明確な治療効果の頑健性が確認された。

日本人集団では、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合は、プラセボ群で 0%（0/20 名）、アプレミラスト群で 47.4%（9/19 名）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 24: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
主解析 [a]				
投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が消失）し、かつ 6 週以上持続した患者、n（%）	5 (4.9)	31 (29.8)	0 (0.0)	9 (47.4)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	25.0		47.4	
調整群間差（両側95% CI）（%）[b]	25.1 (15.5, 34.6)		47.4 (25.0, 69.9)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0006	
MI				
投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が消失）し、かつ 6 週以上持続した患者、n（%）	6.56 (6.37)	31.80 (30.58)	NA	NA
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	24.2		NA	
調整群間差（両側 95% CI）（%）[b]	24.3 (14.1, 34.6)		NA	
両側 p 値 [c]	< 0.0001		NA	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; NA = 該当なし

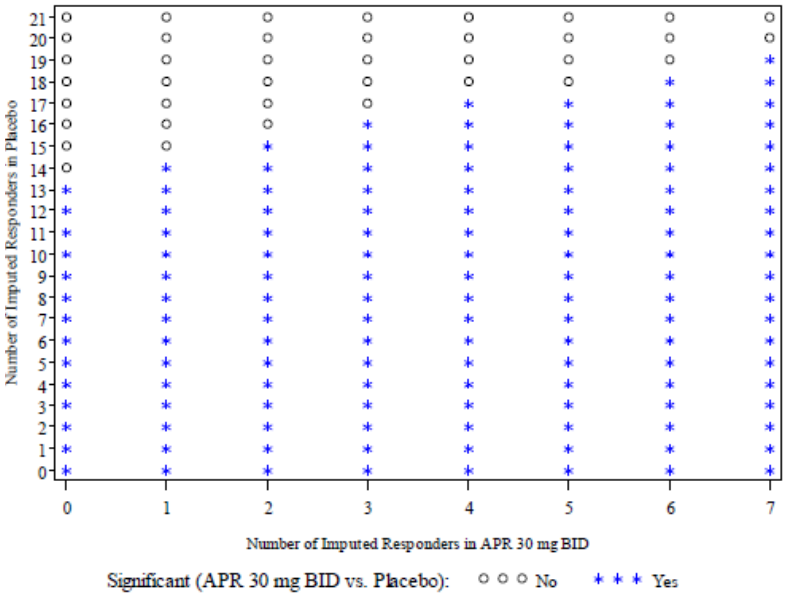
[a] 途中の欠測値は直前の実測値で補完

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.4.1, Table 2.2.4.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.8.

Figure 11:プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団; Tipping Point）［BCT-002 試験］



APR 30 mg BID = アプレミラスト群
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.3.

2.1.10.2.1.8. 口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合

ITT 集団でのプラセボ対照期で、口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合を Table 25 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であり、その後プラセボ対照期に再発しなかった患者の割合はプラセボ群（13.2%［7 名］）と比べて、アプレミラスト群（31.3%［26 名］）で有意に高かった（nominal p = 0.0204）。

日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であり、その後プラセボ対照期に再発しなかった患者の割合はプラセボ群で 14.3%（1 名）、アプレミラスト群で 50.0%（7 名）であった。

Table 25: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
投与 12 週時点前に完全寛解した患者、n（%）[a]	53 (51.5)	83 (79.8)	7 (35.0)	14 (73.7)
プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者、n（%）	7 (13.2)	26 (31.3)	1 (14.3)	7 (50.0)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	18.1		35.7	
調整群間差（両側95% CI）[b]	17.5 (4.2, 30.7)		34.4 (-3.3, 72.0)	
両側 p 値 [c]	0.0204		0.1448	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

[a] 投与 12 週時点までに口腔潰瘍が完全消失した患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.6.1, Table 2.2.6.1.1.

2.1.10.2.1.9. 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間

ITT 集団での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（初回の完全寛解から口腔潰瘍再発までの期間）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 12 に示す。また、完全寛解後の再発までの期間を Table 26 に示す。

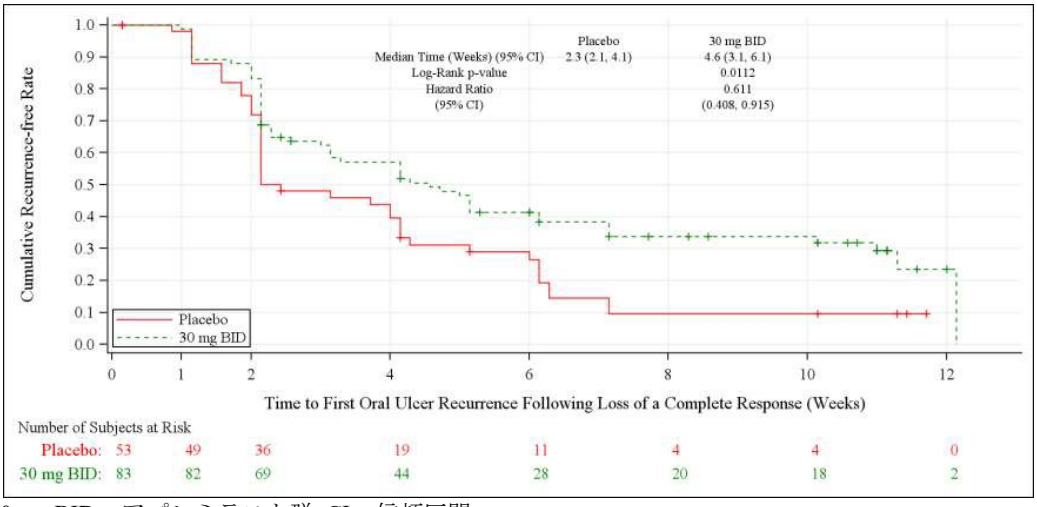
ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であった。これらの患者での再発までの期間の中央値はプラセボ群（2.3 週）と比べて、アプレミラスト群（4.6 週）で有意に長く、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して完全寛解の効果が持続することが示された（ハザード比 0.611、nominal p = 0.0112）。

口腔潰瘍の完全寛解後に再発した患者の患者背景及びベースライン時の疾患特性はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった（5.3.5.3.1 項 SCE Table 1.2, Table 1.4）。したがって、口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間で認められた群間差は患者特性ではなく、治療効果によるものであると考えられた。

また、投与 12 週時点までの 2 週間間隔のいずれの評価時点でもアプレミラスト群ではプラセボ群と比較して口腔潰瘍の累積再発率が低かった。

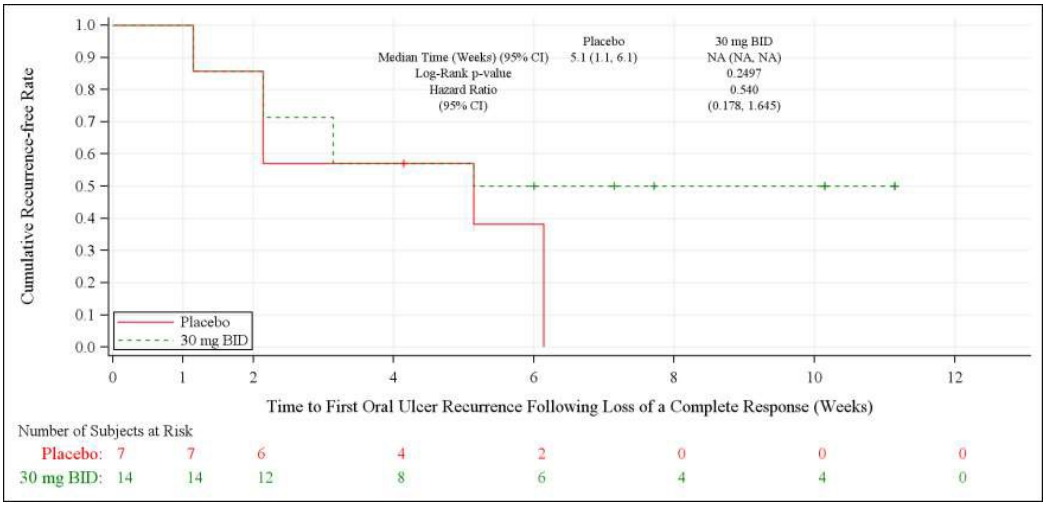
日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であった。これらの患者での再発までの期間（初回の完全寛解の起点から口腔潰瘍再発までの期間）の中央値はプラセボ群で 5.1 週、アプレミラスト群では NA であった（Figure 13, Table 27）。

Figure 12: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.10.

Figure 13: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.10.1.

Table 26: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団）［BCT-002 試験］

口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（週）	プラセボ群 N = 53			アプレミラスト群 N = 83		
	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	53	14	28.0	83	14	16.9
> 2～≤ 4	36	16	60.3	69	21	42.8
> 4～≤ 6	19	6	73.5	44	12	58.7
> 6～≤ 8	11	7	90.4	28	5	66.2
> 8～≤ 10	4	0	90.4	20	0	66.2
> 10～≤ 12	4	0	90.4	18	3	76.5
> 12	0	0	90.4	2	2	100.0

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.

Table 27: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］

口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（週）	プラセボ群 N = 7			アプレミラスト群 N = 14		
	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	7	1	14.3	14	2	14.3
> 2～≤ 4	6	2	42.9	12	4	42.9
> 4～≤ 6	4	1	61.9	8	1	50.0
> 6～≤ 8	2	2	100.0	6	0	50.0
> 8～≤ 10	0	0	100.0	4	0	50.0
> 10～≤ 12	0	0	100.0	4	0	50.0
> 12	0	0	100.0	0	0	50.0

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.7.1.1.

2.1.10.2.1.10. 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数

ITT 集団で、口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数を Table 28 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であった。これらの患者での再発時の口腔潰瘍数に対して治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群（1.5）と比べてアプレミラスト群（1.1）で低かった（p = 0.0683）。

口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の患者背景及びベースライン時の疾患特性は再発した患者と同様であった（5.3.5.3.1 項 SCE Table 1.2, Table 1.4）。

日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であった。これらの患者での再発時の口腔潰瘍数に対して治療群、性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 1.3、アプレミラスト群で 0.9 であった。

Table 28: 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 53	アプレミラスト群 N = 83	プラセボ群 N = 7	アプレミラスト群 N = 14
再発時の口腔潰瘍数				
n	53	83	7	14
平均値（SD）	1.6 (1.33)	1.2 (1.24)	1.3 (0.95)	0.9 (1.03)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 6)	1.0 (0, 3)	0.5 (0, 3)
最小二乗平均（SE）[a]	1.5 (0.21)	1.1 (0.18)	1.3 (0.41)	0.9 (0.30)
最小二乗平均の両側 95% CI [a]	(1.1, 1.9)	(0.7, 1.4)	(0.4, 2.2)	(0.3, 1.6)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）[a]	-0.4 (-0.9, 0.0)		-0.3 (-1.4, 0.8)	
両側 p 値 [a]	0.0683		0.5291	

CI = 信頼区間; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 再発後の口腔潰瘍数に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.7.2, Table 2.2.7.2.1.

2.1.10.2.1.11. 患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数

ITT 集団の投与 12 週時点での口腔潰瘍の累積数の解析結果を Table 29 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点での口腔潰瘍の累積数に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群（23.79）と比べてアプレミラスト群（14.78）で有意に低かった（nominal $p < 0.0001$）。

日本人集団では、投与 12 週時点での口腔潰瘍の累積数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 26.06、アプレミラスト群で 14.41 であった。

Table 29:投与 12 週時点での患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
n	103	104	20	19
ベースライン時の口腔潰瘍数				
平均値（SD）	3.9 (2.70)	4.2 (3.65)	3.7 (2.00)	3.8 (1.23)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)
投与 12 週時点の口腔潰瘍の累積数 [a]				
平均値（SD）	22.3 (18.23)	14.1 (15.41)	25.4 (20.89)	14.4 (18.50)
中央値（最小値, 最大値）	17.0 (2, 100)	9.0 (2, 90)	18.0 (7, 82)	7.0 (3, 76)
最小二乗平均（SE）	23.79 (1.389)	14.78 (1.395)	26.06 (3.291)	14.41 (3.414)
最小二乗平均の両側 95% CI [b]	(21.05, 26.53)	(12.03, 17.53)	(19.38, 32.74)	(7.48, 21.34)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）[b]	-9.01 (-12.34, -5.68)		-11.65 (-20.99, -2.30)	
両側 p 値 [b]	< 0.0001		0.0160	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの予定された来院日での欠測値は LOCF 法で補完した。

[b] 投与 12 週時点までの予定された全来院日での患者 1 人あたりの口腔潰瘍の累積数に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.21.1, Table 2.2.21.1.1.

2.1.10.2.1.12. 口腔潰瘍に対する臨床的奏効

ITT 集団の投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効を Table 30 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点で臨床的奏効（潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少［完全消失を含む］）を示した患者の割合はプラセボ群（47.6%［49/103 名］）と比べてアプレミラスト群（76.0%［79/104 名］）で有意に高かった（nominal $p < 0.0001$）。

日本人集団では、投与 12 週時点で臨床的奏効を示した患者の割合はプラセボ群 50.0%（10/20 名）、アプレミラスト群 63.2%（12/19 名）であった。

Table 30: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
臨床的奏効、n（%）[a]	49 (47.6)	79 (76.0)	10 (50.0)	12 (63.2)
未調整の群間差	28.4		13.2	
調整群間差（両側 95% CI）[b]	28.2 (15.7, 40.7)		12.6 (-17.9, 43.2)	
両側 p 値[c]	< 0.0001		0.4335	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少（完全消失を含む）していた患者。

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.2.1, Table 2.2.2.2.1.1.

2.1.10.2.2. 継続投与期（投与 12～64 週）

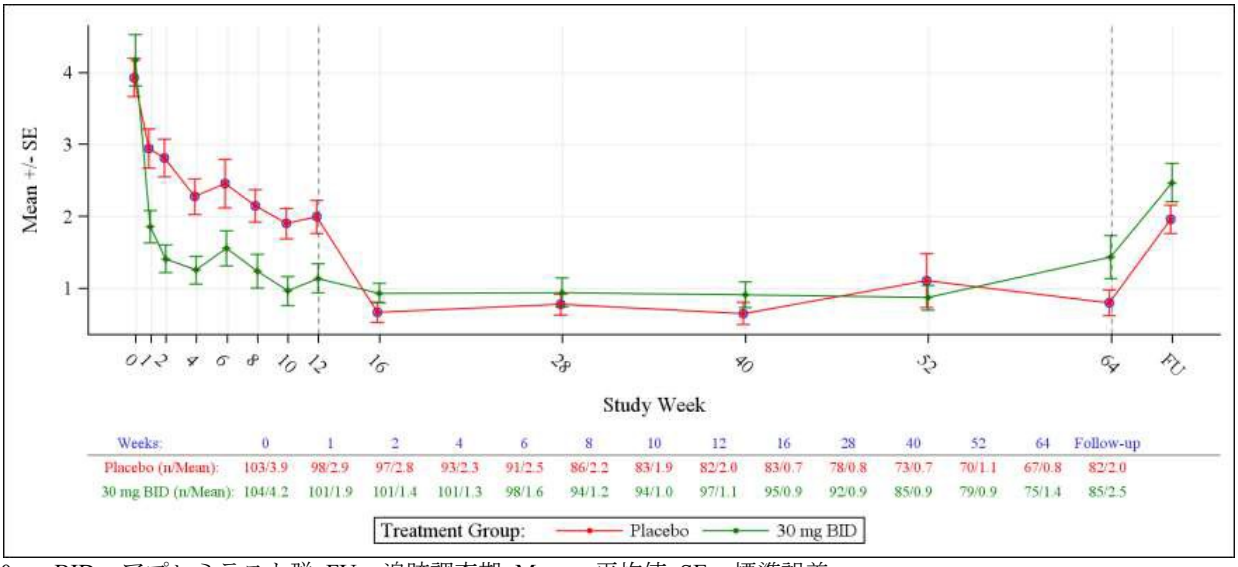
2.1.10.2.2.1. 口腔潰瘍数の推移

ITT 集団全体での口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 14 に、日本人集団での口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 15 に示す。治験薬投与 12 週時点（プラセボ対照期の終了時点）以降は、プラセボ群の患者にもアプレミラストが投与された。

ITT 集団全体のアプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍数（平均値）の改善効果は投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群での口腔潰瘍数（平均値）は、投与 12 週以降のアプレミラスト投与開始後から減少し、投与 64 週時点までアプレミラスト群と同様に改善が維持された。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

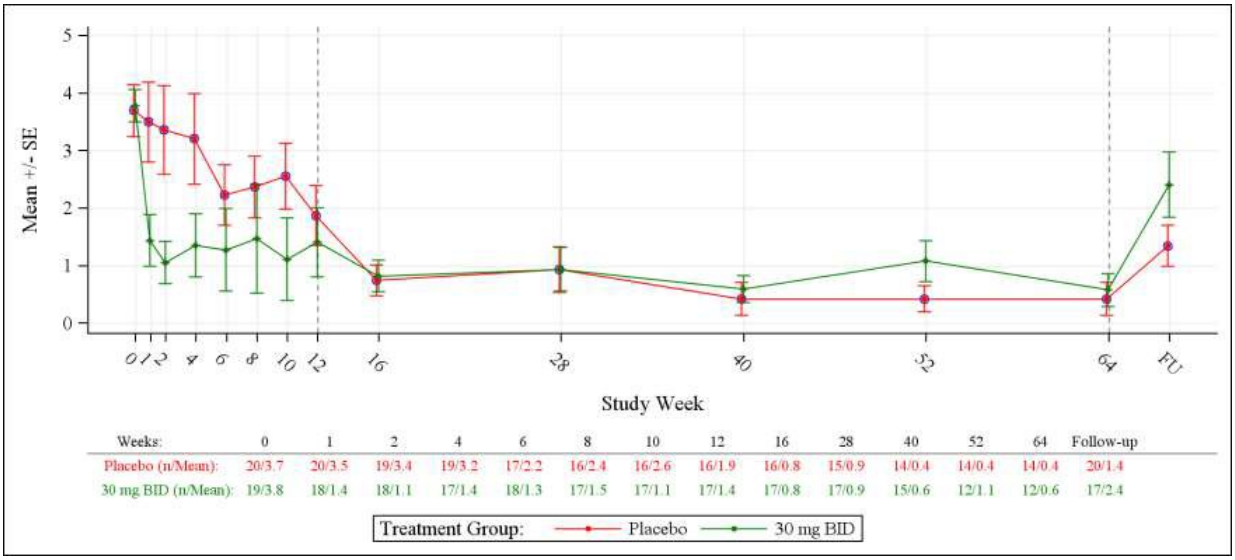
アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍数（平均値）の増加（悪化）が認められた。また、追跡調査期の対象には、プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び治験薬の投与を中止した患者のいずれもが含まれるため、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者のみを対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.4.2）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.4.1）。

Figure 14: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.

Figure 15: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.1.1.1.

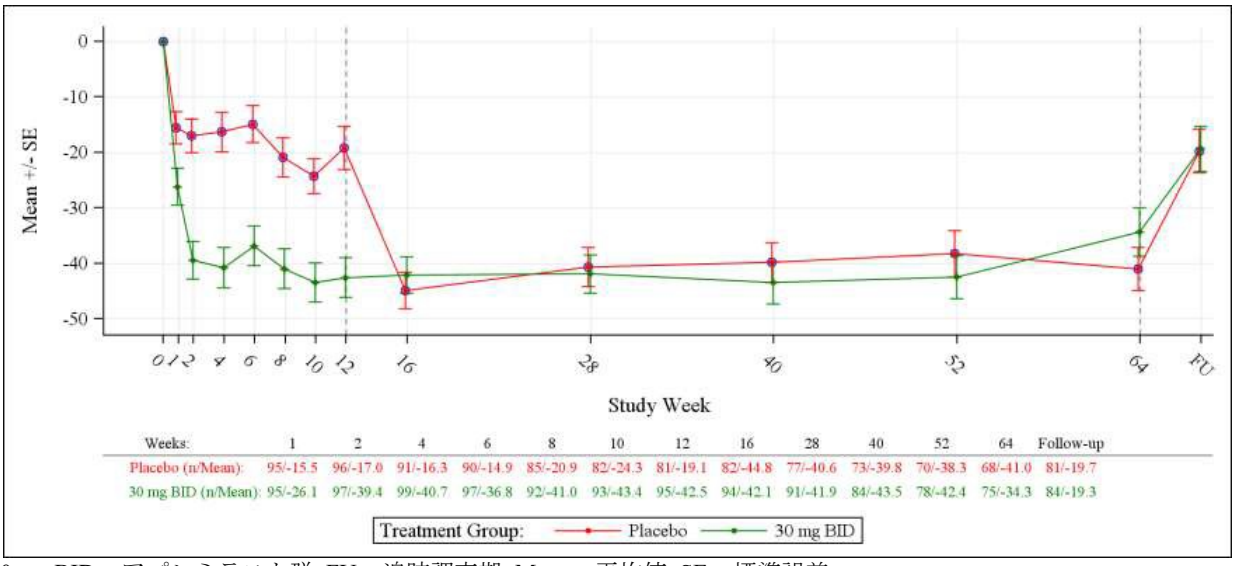
2.1.10.2.2.2. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

ITT 集団全体での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移を Figure 16 に、日本人集団での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移を Figure 17 に示す。

アプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの改善効果は投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群での口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、投与 12 週以降のアプレミラスト投与開始後から減少し、投与 64 週時点までアプレミラスト群と同様に改善が維持された。日本人集団でも ITT 集団全体と全般的に同様の結果が得られた。

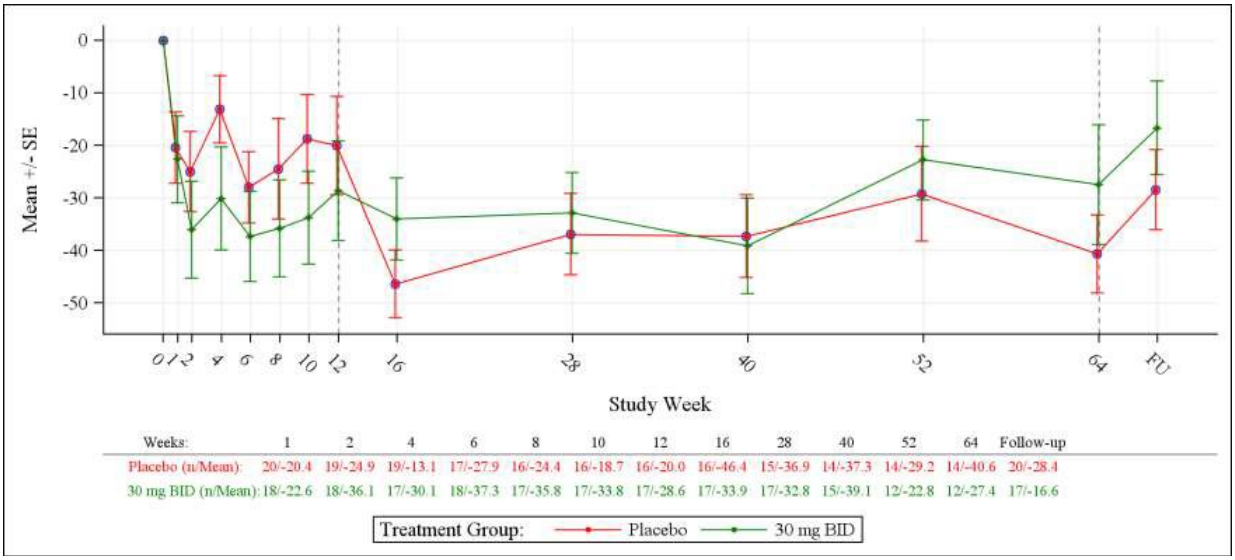
アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの増加（悪化）が認められた。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.2.1）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.3.2.1）。

Figure 16:VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.3.

Figure 17:VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



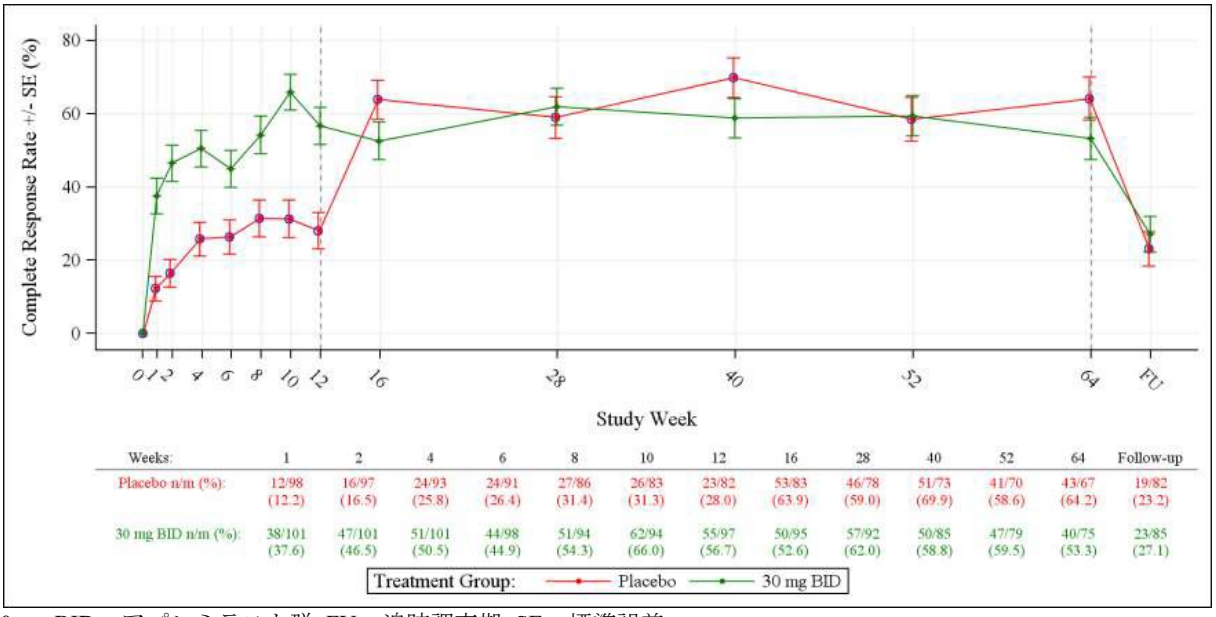
30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.3.1.

2.1.10.2.2.3. 口腔潰瘍の完全寛解

ITT 集団全体での口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合の経時的推移を Figure 18 に、日本人集団での口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合の経時的推移を Figure 19 に示す。アプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合は全般的に投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群での完全寛解割合は、投与 12 週以降のアプレミラスト投与開始後から増加し、アプレミラスト群と同様の効果が維持された。日本人集団でも ITT 集団全体と全般的に同様の結果が得られた。

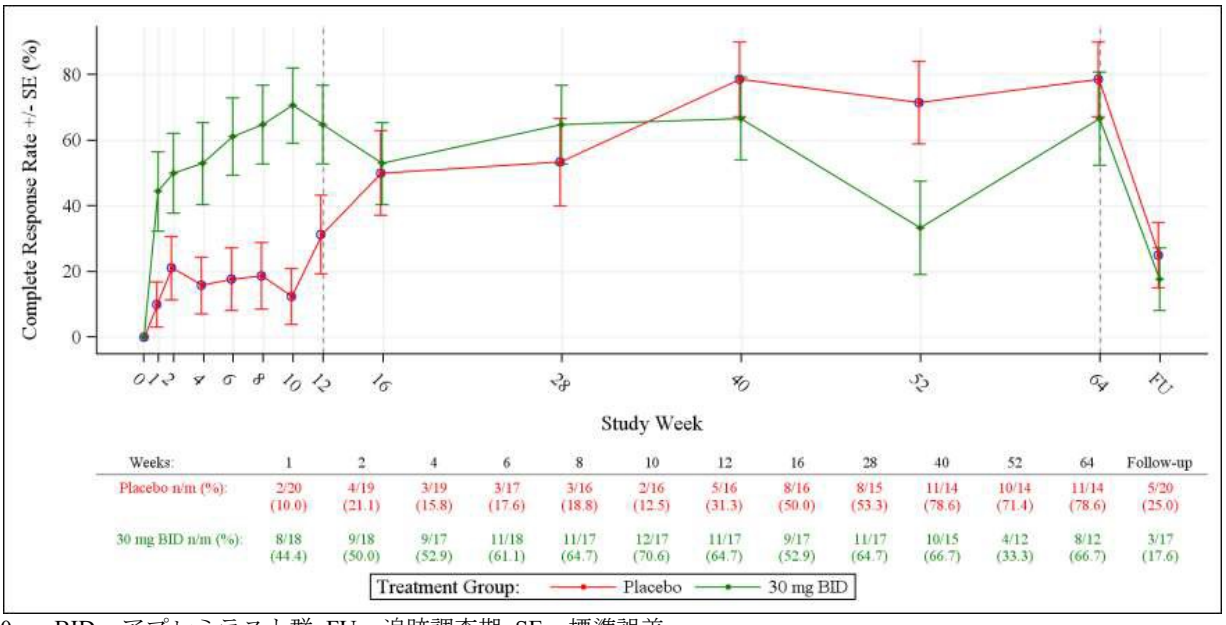
アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍の完全寛解割合は減少した。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.3.1）。

Figure 18: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1.

Figure 19: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.2.1.1.

2.1.10.2.2.4. 口腔潰瘍の臨床的奏効

アプレミラスト群では、投与 12 週時点の口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合は投与 64 週時点まで維持された。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合は、投与 64 週時点までアプレミラスト群と同様であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table14.2.2.2.2）。

アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合は減少した。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.2.3）。

2.1.10.3. ベーチェット病の活動性

2.1.10.3.1. ベーチェット病活動性尺度（BSAS）のベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の BSAS の評価の結果を Table 31 に示す。

ITT 集団全体で、BSAS スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 44.30、アプレミラスト群で 42.75 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 36.90、アプレミラスト群で 24.13 であった。測定時点間の BSAS スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−5.41、アプレミラスト群で−17.35 であり、プラセボ群と比べてアプレミラスト群での変化量は統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、アプレミラスト群でのベーチェット病活動性の低下（改善）はプラセボ群の約 3 倍を超えていた。

MI 法での感度分析でも同様の結果が得られ、BSAS スコア変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−8.78、アプレミラスト群で−19.78 であり、プラセボ群と比べてアプレミラスト群での変化量は有意に大きかった（nominal $p < 0.0001$）（5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.6）。

日本人集団では、BSAS スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 38.63、アプレミラスト群で 37.87 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 37.68、アプレミラスト群で 25.89 であった。測定時点間の BSAS スコアの変化量に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 0.49、アプレミラスト群で−10.45 であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での BSAS スコアの低下（改善）は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での BSAS スコアは、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の低下（改善）が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.12.2）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.12.2.1）。

Table 31: 投与 12 週時点での BSAS 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
LOCF				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時の BSAS スコア				
平均値（SD）	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	38.63 (17.949)	37.87 (17.779)
中央値 （最小値, 最大値）	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	37.00 (9.0, 68.0)	37.00 (8.0, 77.0)
投与 12 週時点の BSAS スコア				
平均値（SD）	36.90 (18.642)	24.13 (16.272)	37.68 (21.488)	25.89 (19.542)
中央値 （最小値, 最大値）	35.50 (1.0, 86.0)	22.00 (0.0, 81.5)	37.75 (3.0, 77.0)	23.00 (0.0, 60.5)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-7.40 (19.236)	-18.63 (16.093)	-0.95 (12.550)	-11.97 (18.926)
中央値 （最小値, 最大値）	-3.00 (-61.0, 35.5)	-18.75 (-53.5, 33.0)	-1.75 (-30.5, 29.5)	-12.50 (-53.5, 16.0)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-5.41 (1.776)	-17.35 (1.796)	0.49 (3.500)	-10.45 (3.625)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-8.91, -1.91)	(-20.89, -13.81)	(-6.62, 7.59)	(-17.81, -3.09)
最小二乗平均の差 （アプレミラスト群－プラセボ群） （両側 95% CI）	-11.94 (-16.20, -7.67)		-10.94 (-20.85, -1.02)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0316	
MI				
n[a]	103	104	NA	NA
ベースライン時の BSAS スコア				
平均値（SD）	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	NA	NA
中央値 （最小値, 最大値）	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	NA	NA
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-8.78 (1.969)	-19.78 (1.838)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-12.68, -4.88)	(-23.40, -16.15)	NA	NA
最小二乗平均の差 （アプレミラスト群－プラセボ群） （両側 95% CI）	-10.99 (-15.57, -6.42)		NA	
両側 p 値	< 0.0001		NA	

BSAS = ベーチェット病活動性尺度; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BSAS の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.12.1, Table 2.2.12.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.6.

2.1.10.3.2. ベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点のベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性評価の結果を Table 32 に示す。BDCAF を用いたベーチェット病の活動性評価は、BDCAI スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアの 3 つの評価スコアで構成される。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点での BDCAF を用いた 3 つの評価スコアのベースラインからの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、BDCAI スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.4、アプレミラスト群で−0.9（$p = 0.0335$）、患者による疾患活動性の評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.7、アプレミラスト群で−1.7（$p < 0.0001$）、医師による疾患活動性の全般評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.7、アプレミラスト群で−1.6（$p < 0.0001$）であり、いずれの評価スコアでもアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。MI 法でも同様の結果が得られ、BDCAF の 3 つの評価スコアで、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められた。

日本人集団では、投与 12 週時点での BDCAF を用いた 3 つの評価スコアのベースラインからの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、BDCAI スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で 0.0、アプレミラスト群で−0.8、患者による疾患活動性の評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.2、アプレミラスト群で−1.4、医師による疾患活動性の全般評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.3、アプレミラスト群で−1.5 であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での BDCAF の 3 つの評価スコアの改善は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での BDCAF の 3 つの評価スコアは、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.10.2）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.10.2.1）。

Table 32: 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアの評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
BDCAI スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	3.6 (1.14)	3.3 (1.53)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	4.0 (1, 5)	3.0 (1, 6)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.1 (1.91)	2.6 (1.86)	3.5 (1.76)	2.5 (1.93)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (0, 9)	2.0 (0, 9)	3.5 (1, 6)	3.0 (0, 7)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.5 (2.03)	-1.1 (1.83)	-0.1 (1.29)	-0.8 (1.87)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (-9, 4)	-1.0 (-5, 3)	0.0 (-3, 2)	-1.0 (-5, 2)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.4 (0.20)	-0.9 (0.20)	0.0 (0.37)	-0.8 (0.38)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-0.8, -0.0)	(-1.3, -0.5)	(-0.7, 0.7)	(-1.5, 0.0)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.5 (-1.0, -0.0)		-0.8 (-1.8, 0.3)	
両側 p 値 [c]	**0.0335**		0.1507	
BDCAI スコア（MI）				
n[a]	102	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	NA	NA
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.6 (0.20)	-1.1 (0.20)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.2)	(-1.5, -0.7)	NA	NA
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.5 (-1.0, -0.0)		NA	
両側 p 値	0.0367		NA	
患者による疾患活動性の評価スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	4.8 (1.33)	4.7 (1.39)	4.4 (1.64)	4.4 (1.42)
中央値（最小値, 最大値）	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	5.0 (2, 7)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	4.0 (1.65)	3.0 (1.55)	4.1 (1.67)	2.8 (1.87)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 7)	3.0 (1, 7)	4.5 (1, 7)	2.0 (1, 6)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.7 (1.74)	-1.7 (1.92)	-0.4 (1.63)	-1.6 (1.84)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-5, 5)	-2.0 (-6, 3)	0.0 (-4, 2)	-2.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.7 (0.18)	-1.7 (0.18)	-0.2 (0.36)	-1.4 (0.37)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.3)	(-2.0, -1.3)	(-1.0, 0.5)	(-2.2, -0.7)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-1.0 (-1.4, -0.6)		-1.2 (-2.2, -0.2)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0210	
患者による疾患活動性の評価スコア（MI）				
n[a]	102	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	4.8 (1.33)	4.7 (1.39)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	NA	NA
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-1.2 (0.18)	-1.8 (0.18)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.5, -0.8)	(-2.1, -1.4)	NA	NA
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.6 (-1.0, -0.2)		NA	
両側 p 値	0.0077		NA	
医師による疾患活動性の全般評価スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	4.5 (1.12)	4.5 (1.21)	4.4 (1.14)	4.6 (1.39)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (2, 7)	4.0 (1, 7)	4.0 (2, 7)	4.0 (2, 7)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.7 (1.54)	2.7 (1.49)	4.1 (1.43)	2.9 (2.13)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (0, 7)	2.0 (1, 7)	4.5 (2, 6)	2.0 (1, 7)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.8 (1.70)	-1.8 (1.56)	-0.4 (1.66)	-1.7 (1.77)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-4, 3)	-2.0 (-6, 2)	-0.5 (-3, 3)	-2.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.7 (0.17)	-1.6 (0.17)	-0.3 (0.37)	-1.5 (0.39)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.4)	(-2.0, -1.3)	(-1.0, 0.5)	(-2.3, -0.7)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.9 (-1.3, -0.5)		-1.2 (-2.3, -0.2)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0248	
医師による疾患活動性の全般評価スコア（MI）				
n[a]	102	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	4.5 (1.12)	4.5 (1.21)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (2, 7)	4.0 (1, 7)	NA	NA
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-1.1 (0.17)	-1.7 (0.16)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.4, -0.7)	(-2.0, -1.4)	NA	NA
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.7 (-1.0, -0.3)		NA	
両側 p 値	0.0006		NA	

BDCAI = ベーチェット病活動性; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からのスコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.10.1, Table 2.2.10.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.4.

2.1.10.4. QOL 評価

2.1.10.4.1. BD QOL スコアのベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の BD QOL 評価の結果を Table 33 に示す。

ITT 集団全体で、BD QOL スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 11.24、アプレミラスト群で 10.22 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 10.51、アプレミラスト群で 6.84 であった。測定時点間の BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の BD QOL スコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−0.5、アプレミラスト群で−3.5 であり、アプレミラスト群での BD QOL はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し（p = 0.0003）、アプレミラスト群での BD QOL の改善効果はプラセボ群の 7 倍であった。

MI 法での感度分析でも同様の結果が得られ、BD QOL スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（−1.2）と比べてアプレミラスト群（−4.3）で有意に大きかった（nominal p = 0.0008）。

日本人集団では、BD QOL スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 6.65、アプレミラスト群で 5.68 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 7.10、アプレミラスト群で 4.42 であった。測定時点間の BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時の BD QOL スコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 0.64、アプレミラスト群で−1.17 であった。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での BD QOL の改善効果は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での BD QOL は、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.11.2）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.11.2.1）。

Table 33: 投与 12 週時点での BD QOL 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
LOCF				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	6.65 (5.254)	5.68 (6.566)
中央値（最小値, 最大値）	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	5.00 (0.0, 16.0)	4.00 (0.0, 25.0)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	10.51 (8.966)	6.84 (7.152)	7.10 (7.283)	4.42 (5.511)
中央値（最小値, 最大値）	9.00 (0.0, 30.0)	4.00 (0.0, 28.0)	4.00 (0.0, 21.0)	3.00 (0.0, 21.0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.73 (5.981)	-3.38 (6.377)	0.45 (4.651)	-1.26 (2.725)
中央値（最小値, 最大値）	-1.00 (-18.0, 29.0)	-1.50 (-25.0, 14.0)	-0.50 (-6.0, 15.0)	0.00 (-9.0, 3.0)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.5 (0.66)	-3.5 (0.67)	0.64 (0.891)	-1.17 (0.919)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.8, 0.8)	(-4.8, -2.2)	(-1.17, 2.44)	(-3.04, 0.69)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	-3.0 (-4.5, -1.4)		-1.81 (-4.33, 0.72)	
両側 p 値 [c]	**0.0003**		0.1549	
MI				
n[a]	103	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	NA	NA
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-1.2 (0.78)	-4.3 (0.77)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-2.7, 0.3)	(-5.8, -2.8)	NA	NA
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	-3.1 (-4.9, -1.3)		NA	
両側 p 値	0.0008		NA	

CI = 信頼区間; BD QOL = ベーチェット病関連 QOL; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.11.1, Table 2.2.11.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.5.

2.1.10.4.2. SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア

ITT 集団での投与 12 週時点の SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア評価を Table 34 に示す。

投与 12 週時点での身体的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（0.88）と比べてアプレミラスト群（3.07）で有意に大きく（nominal p = 0.0204）、投与 12 週時点で身体的側面サマリースコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群（41.7%）と比較してアプレミラスト群（51.0%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.1.2）。

投与 12 週時点での精神的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（−0.72）と比べてアプレミラスト群（4.62）で有意に大きく（nominal p < 0.0001）、投与 12 週時点で精神的側面サマリースコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群（35.0%）と比較してアプレミラスト群（58.7%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.1.2）。

日本人集団では、SF-36v2 の身体的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で −1.54、アプレミラスト群で 0.65、精神的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で 0.32、アプレミラスト群で 0.93 であった。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での身体的及び精神的側面サマリースコアの改善効果は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群では、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、身体的側面サマリースコアはアプレミラスト群と同様の改善が認められたが、精神的側面サマリースコアは改善が認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.1.1）。日本人集団では、投与 64 週時点での SF-36v2 の身体的側面サマリースコアの平均値はプラセボ群で 46.83、アプレミラスト群で 49.13、精神的側面サマリースコアの平均値はプラセボ群で 50.78、アプレミラスト群で 50.33 であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.22.1.1.1）。

Table 34: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
身体的側面サマリースコア				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	39.82 (10.064)	41.34 (9.381)	43.23 (9.064)	44.18 (8.144)
中央値 （最小値, 最大値）	39.84 (19.7, 58.8)	42.20 (16.3, 59.0)	42.08 (25.2, 54.2)	45.12 (24.3, 57.4)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	41.51 (9.679)	44.75 (8.831)	42.38 (9.547)	45.52 (8.787)
中央値 （最小値, 最大値）	41.05 (20.3, 61.2)	45.36 (15.2, 58.2)	42.09 (25.5, 58.3)	47.30 (23.7, 57.3)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	1.69 (7.784)	3.40 (7.192)	-0.85 (5.798)	1.34 (5.317)
中央値 （最小値, 最大値）	0.39 (-15.1, 32.8)	2.67 (-14.4, 22.3)	-0.11 (-12.5, 8.2)	0.68 (-10.2, 14.4)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	0.88 (0.768)	3.07 (0.781)	-1.54 (1.192)	0.65 (1.235)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-0.64, 2.39)	(1.53, 4.61)	(-3.96, 0.88)	(-1.86, 3.15)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI)	2.19 (0.34, 4.04)		2.18 (-1.20, 5.57)	
両側 p 値	0.0204		0.1987	
精神的側面サマリースコア				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	42.28 (11.767)	41.25 (12.724)	46.72 (8.947)	49.73 (9.474)
中央値 （最小値, 最大値）	42.12 (19.1, 62.1)	42.38 (9.5, 61.7)	47.98 (31.1, 61.4)	49.41 (25.6, 61.1)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	41.56 (12.707)	46.09 (12.343)	47.18 (10.930)	50.72 (10.428)
中央値 （最小値, 最大値）	42.71 (16.6, 62.1)	49.25 (9.5, 65.0)	50.02 (21.6, 62.1)	53.95 (19.1, 60.9)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.72 (9.076)	4.85 (7.891)	0.47 (7.221)	0.99 (4.121)
中央値 （最小値, 最大値）	0.00 (-31.2, 23.5)	3.56 (-13.3, 28.0)	1.14 (-15.3, 16.5)	0.60 (-6.5, 11.5)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.72 (0.940)	4.62 (0.939)	0.32 (1.408)	0.93 (1.448)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-2.58, 1.13)	(2.77, 6.47)	(-2.54, 3.17)	(-2.00, 3.87)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI)	5.34 (3.12, 7.57)		0.62 (-3.38, 4.62)	
両側 p 値	<0.0001		0.7553	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, version 2

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.3.1, Table 14.2.22.3.3, Table 2.2.22. 3.1.1, Table 2.2.22.3.3.1.

2.1.10.4.3. SF-36v2 の身体機能スコア

ITT 集団での投与 12 週時点の SF-36v2 の身体機能スコア評価を Table 35 に示す。

ITT 集団全体で、SF-36v2 の身体機能スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で 0.04、アプレミラスト群で 2.90（nominal p = 0.0060）であり、アプレミラスト群で有意な改善が認められた。身体機能スコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群（29.1%）と比較してアプレミラスト群（39.4%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.2.2）。

アプレミラスト群では、身体機能スコア以外のいずれの SF-36v2 スコア項目（役割の身体的制限、活力、一般的な健康認識、身体の痛み、社会的機能、役割の精神的制限、及びメンタルヘルス）でも 2.5 点以上（MCID）の改善効果が認められた患者の割合はプラセボ群と比べて高かった（身体機能スコア以外の各 SF-36v2 スコア項目での群間差：> 13%）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.2.2）。

日本人集団では、SF-36v2 の身体機能スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−2.28、アプレミラスト群で 1.04 であった。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコアの改善は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での SF-36v2 の身体機能スコアは、12 週時点で

アプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.2.1）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.22.2.1.1）。

Table 35: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
身体機能スコア				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	42.57 (12.178)	43.43 (11.664)	49.14 (8.075)	47.84 (11.424)
中央値 （最小値, 最大値）	44.41 (14.9, 57.0)	46.51 (14.9, 57.0)	50.72 (27.6, 57.0)	50.72 (14.9, 57.0)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	43.06 (11.386)	46.53 (10.522)	46.93 (9.402)	49.06 (10.536)
中央値 （最小値, 最大値）	46.51 (19.2, 57.0)	48.61 (14.9, 57.0)	48.61 (23.4, 57.0)	50.72 (14.9, 57.0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	0.49 (8.812)	3.10 (7.742)	-2.21 (3.891)	1.22 (3.733)
中央値 （最小値, 最大値）	0.00 (-14.7, 33.7)	0.00 (-12.6, 25.3)	-2.10 (-10.5, 6.3)	0.00 (-4.2, 10.5)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	0.04 (0.852)	2.90 (0.863)	-2.28 (0.884)	1.04 (0.920)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.64, 1.72)	(1.20, 4.61)	(-4.07, -0.48)	(-0.83, 2.90)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI)	2.86 (0.83, 4.89)		3.31 (0.80, 5.83)	
両側 p 値	0.0060		0.0113	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, version 2

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.3.2, Table 2.2.22.3.2.1.

2.1.10.5. ベーチェット病の症状

2.1.10.5.1. 外陰部潰瘍

第 3 相 BCT-002 試験は外陰部潰瘍を厳密に評価できるデザインではなかった。ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者は少なく、患者全体の約 16%（34/207 名、各群 17 名）であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。

2.1.10.5.1.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

2.1.10.5.1.1.1. 外陰部潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団のベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合を Table 36 に示す。

ITT 集団全体で、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 17 名、アプレミラスト群 17 名と少なかった。投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合は、NRI 法（投与 12 週時点前に中止した患者、又は投与 12 週時点のデータがない患者は投与 12 週時点で非奏効とした）ではプラセボ群 41.2%（7 名）、アプレミラスト群 70.6%（12 名）であった（p = 0.1100）。LOCF 法ではプラセボ群とアプレミラスト群で同様の完全寛解割合であったが（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.2）、これはプラセボ群（8 名）では投与 12 週時点までに中止した患者数がアプレミラスト群（1 名）と比べて多かったことが原因として考えられる（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.5）。

日本人集団では、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 2 名、アプレミラスト群 1 名であり、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 0.0%（0 名）、アプレミラスト群 100.0%（1 名）であった。

Table 36: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 17	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 2	アプレミラスト群 N = 1
完全寛解、n（%）[a]	7 (41.2)	12 (70.6)	0 (0.0)	1 (100.0)
未調整の群間差	29.4		100.0	
調整群間差（両側95% CI）[b]	28.4 (-3.6, 60.4)		NA (100.0, 100.0)*	
両側 p 値 [c]	0.1100		0.3333*	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別の 2 つの層に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。CMH 加重した群間差が算出されない場合の正規近似に基づく両側 95% CI を「*」と示す。

[c] 性別で調整した CMH 検定に基づく。Fisher 正確検定による両側 p 値を「*」と示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.1, Table 2.2.8.1.1.

外陰部潰瘍に対するアプレミラストの改善効果の明らかな傾向をさらに検討するため、2 つの追加解析を行った。1 つ目の解析では、BCT-002 試験及び BCT-001 試験の併合データを用いて投与 12 週時点の外陰部潰瘍の完全寛解割合を評価した。いずれの試験でも、ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者が少なかったことから、併合データによって意味のある評価を行うことができると考えられた。

併合解析の結果、この 2 試験の ITT 集団全体で、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群（39.1%［9/23 名］）と比べてアプレミラスト群（77.8%［21/27 名］）で有意に高かった（nominal p = 0.0108; NRI）（Table 37）。

Table 37: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験及び BCT-001 試験の併合解析］

	プラセボ群 N = 23	アプレミラスト群 N = 27
完全寛解、n（%）[a]	9 (39.1)	21 (77.8)
未調整の群間差	38.6	
調整群間差（両側95% CI）[b]	37.3 (12.0, 62.6)	
両側 p 値 [c]	0.0108	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び試験を統合した 4 つの層に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び試験で調整した CMH 検定に基づく。

注：投与 12 週時点のデータがない患者は非奏効と判断した。

Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.11.

2 つ目の解析では、BCT-002 試験で、ITT 集団のベースライン時の外陰部潰瘍の有無を問わず、各評価時点で外陰部潰瘍が認められなかった患者の割合を評価した。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が認められなかった患者の割合はプラセボ群（71.3%）と比べてアプレミラスト群（88.5%）で有意に高かった（nominal p = 0.0020; NRI）（Table 38）。

Table 38: 各評価時点で外陰部潰瘍が認められなかった患者の割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	患者数（%）		未調整の群間差（%）	調整群間差（%）[a]	両側 p 値 [b]
	プラセボ群 N = 101	アプレミラスト群 N = 104			
ベースライン	80 (79.2)	81 (77.9)	-1.3	NA	NA
投与1週	74 (73.3)	90 (86.5)	13.3	13.2	0.0037
投与2週	77 (76.2)	90 (86.5)	10.3	10.1	0.0460
投与4週	78 (77.2)	91 (87.5)	10.3	9.8	0.0486
投与6週	78 (77.2)	90 (86.5)	9.3	8.5	0.0961
投与8週	78 (77.2)	88 (84.6)	7.4	7.2	0.1752
投与10週	73 (72.3)	88 (84.6)	12.3	12.0	0.0283
投与12週	72 (71.3)	92 (88.5)	17.2	16.9	0.0020

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation

[a] 調整群間差：層別因子である性別およびベースライン時の外陰部潰瘍の有無を統合した 4 つの層に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。

[b] 性別及びベースライン時の外陰部潰瘍の有無で調整した CMH 検定に基づく。

注：各評価時点のデータがない患者は非奏効と判断した。

Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.10.

ベースライン時に外陰部潰瘍が認められなかった患者のうち、投与 12 週時点で新たな外陰部潰瘍が認められた患者はプラセボ群（7 名）と比較してアプレミラスト群（1 名）で少なかった。この結果からもアプレミラスト群での外陰部潰瘍に対する改善効果が支持された（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.5）。

2.1.10.5.1.1.2. 外陰部潰瘍数の推移

ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者での外陰部潰瘍数の平均値はプラセボ群 2.6、アプレミラスト群 2.9 であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.4.1）。外陰部潰瘍数（平均値）は投与 12 週時点までにプラセボ群とアプレミラスト群のいずれでも低下し、投与 12 週時点での外陰部潰瘍数（平均値）で明らかな群間差は認められなかった。LOCF 法でも同様の結果が得られた。

ベースライン時に外陰部潰瘍を有していなかった患者では、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で投与 12 週時点まで一貫して外陰部潰瘍数は少なかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.2, Figure 14.2.4.1.2）。

2.1.10.5.1.1.3. 視覚的評価スケール（VAS）による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化

ITT 集団でベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 39 に示す。

ITT 集団全体で、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 17 名、アプレミラスト群 17 名であった。これらの患者での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値はベースライン時のプラセボ群で 62.5 mm、アプレミラスト群で 66.9 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 23.1 mm、アプレミラスト群で 15.9 mm であった。測定時点間の VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−24.5 mm、アプレミラスト群で−30.0 mm であり（p = 0.6182）、外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化量に明らかな群間差は認められなかった。なお、ベースラインに外陰部潰瘍を有していた 34 名のうち投与 12 週時点で試験継続中であった患者はアプレミラスト群（16 名）よりもプラセボ群（9 名）で少なかった。

日本人集団では、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 2 名、アプレミラスト群 1 名であった。これらの患者での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値はベースライン時のプラセボ群で 84.0 mm、アプレミラスト群で 42.0 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 97.0 mm、アプレミラスト群で 0.0 mm であった。

Table 39: 投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 17	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 2	アプレミラスト群 N = 1
n[a]	17	17	2	1
ベースライン時				
平均値（SD）	62.5 (33.79)	66.9 (24.77)	84.0 (22.63)	42.0 (NA)
中央値（最小値, 最大値）	68.0 (0, 100)	75.0 (6, 97)	84.0 (68, 100)	42.0 (42, 42)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	23.1 (40.61)	15.9 (28.79)	97.0 (2.83)	0.0 (NA)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (0, 99)	0.0 (0, 98)	97.0 (95, 99)	0.0 (0, 0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-39.5 (41.10)	-51.0 (29.79)	13.0 (19.80)	-42.0 (NA)
中央値（最小値, 最大値）	-34.0 (-100, 27)	-52.0 (-89, 8)	13.0 (-1, 27)	-42.0 (-42, -42)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	-24.5 (10.75)	-30.0 (11.22)	NA (NA)	NA (NA)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-46.5, -2.5)	(-52.9, -7.0)	(NA, NA)	(NA, NA)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 17	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 2	アプレミラスト群 N = 1
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI)	-5.5 (-27.6, 16.7)		NA (NA, NA)	
両側 p 値	0.6182		NA	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.9.1, Table 2.2.9.1.1.

2.1.10.5.1.1.4. 口腔＋外陰部潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 40 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群（272.32）と比べてアプレミラスト群（162.77）で有意に低く（nominal $p < 0.0001$）、アプレミラスト群での口腔＋外陰部潰瘍の AUC_{W12} に対する改善効果はプラセボ群の 1.5 倍を超えていた。

日本人集団では、投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群 304.58、アプレミラスト群 156.50 であった。

Table 40: 投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
ベースライン時の口腔＋外陰部潰瘍数				
n	103	104	20	19
平均値（SD）	4.4 (2.95)	4.6 (3.97)	4.4 (2.54)	3.9 (1.49)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 10)	3.0 (2, 8)
AUC_{w12}				
n	103	104	20	19
平均値（SD）	249.18 (217.132)	149.42 (187.403)	320.78 (276.172)	134.50 (217.450)
中央値（最小値, 最大値）	189.00 (3.0, 1032.5)	89.25 (5.7, 883.5)	190.64 (59.3, 913.5)	53.64 (10.5, 883.5)
共分散分析 [a]				
最小二乗平均（SE）	272.32 (17.658)	162.77 (17.723)	304.58 (42.256)	156.50 (43.683)
最小二乗平均の両側 95% CI	(237.50, 307.14)	(127.83, 197.72)	(218.80, 390.37)	(67.82, 245.18)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI)	-109.55 (-151.89, -67.21)		-148.08 (-268.15, -28.01)	
両側 p 値	< 0.0001		0.0171	

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔+外陰部潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔+外陰部潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与後 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.20.1, Table 2.2.20.1.1.

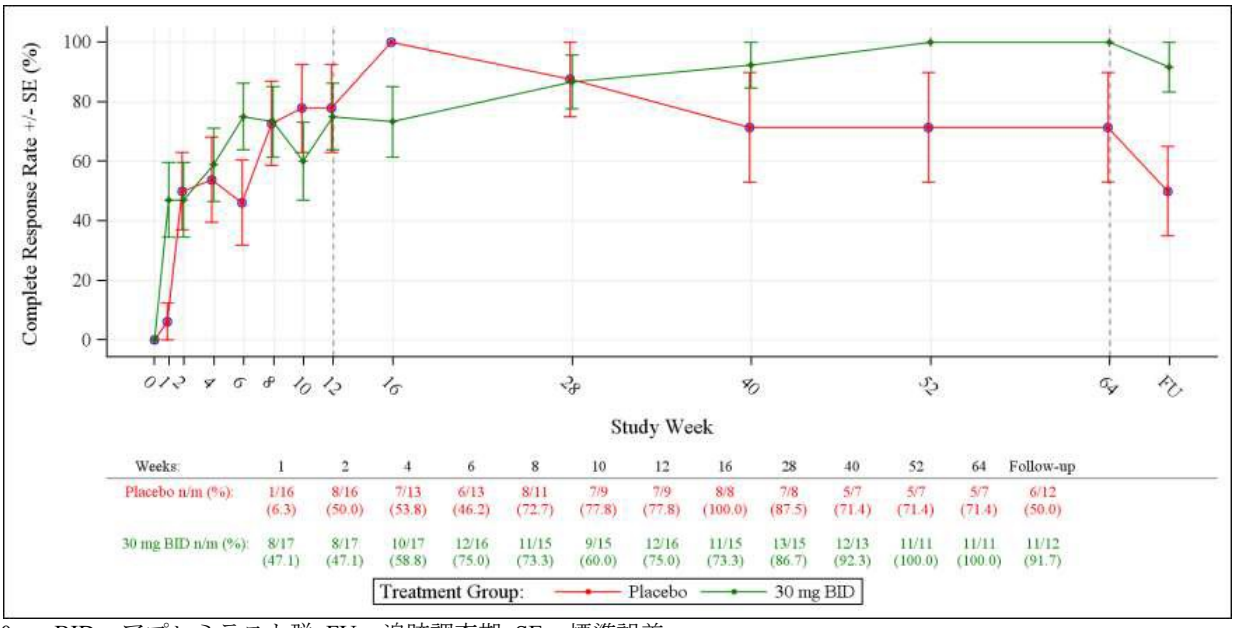
2.1.10.5.1.2. 継続投与期（投与 12～64 週）

2.1.10.5.1.2.1. 外陰部潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団全体でベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、外陰部潰瘍が完全寛解した患者の割合の経時的推移を Figure 20 に示す。

アプレミラスト群ではプラセボ対照期のアプレミラスト投与開始直後から外陰部潰瘍の完全寛解割合は増加し、その後は投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群での完全寛解割合は、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善効果が認められた。いずれの群でも患者数は、評価したすべての時点で少なく、解析手法の違いによって投与群間及び群内で完全寛解割合に大きな違いが認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.3）。

Figure 20:外陰部潰瘍の完全寛解割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



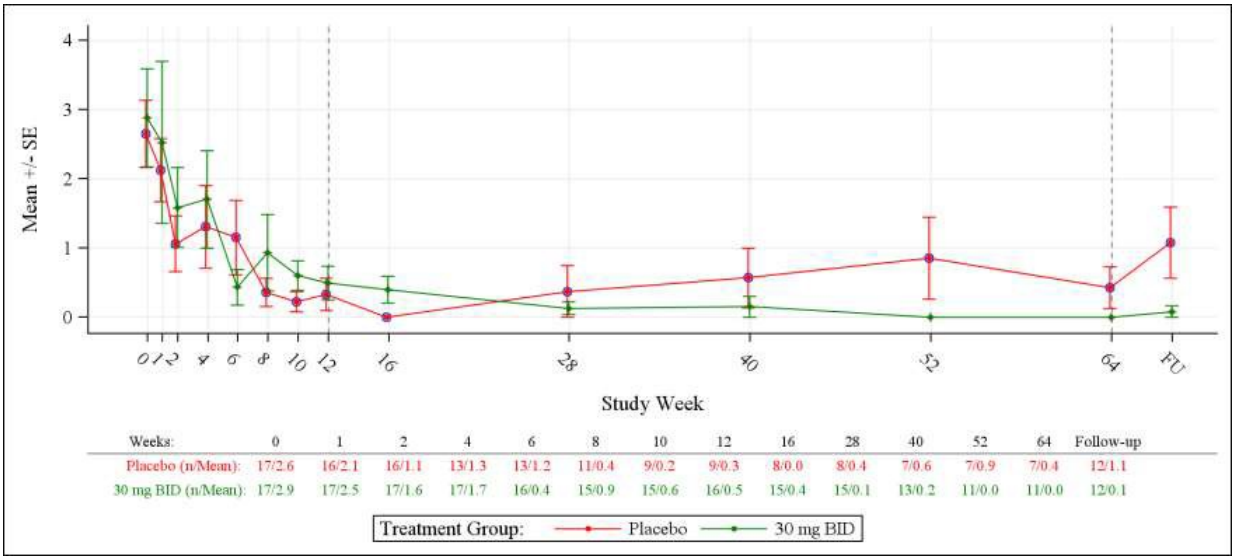
30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.4.2.

2.1.10.5.1.2.2. 外陰部潰瘍数の推移

ITT 集団全体でベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、外陰部潰瘍数の経時的推移を Figure 21 に示す。

アプレミラスト群及び投与 12 週時点からアプレミラストが投与されたプラセボ群では外陰部潰瘍数は投与 64 週時点まで低値で推移した。なお、長期にわたって外陰部潰瘍数が評価された患者数はいずれの群でも少なかった（投与 64 週時点でプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 11 名）。

Figure 21:外陰部潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



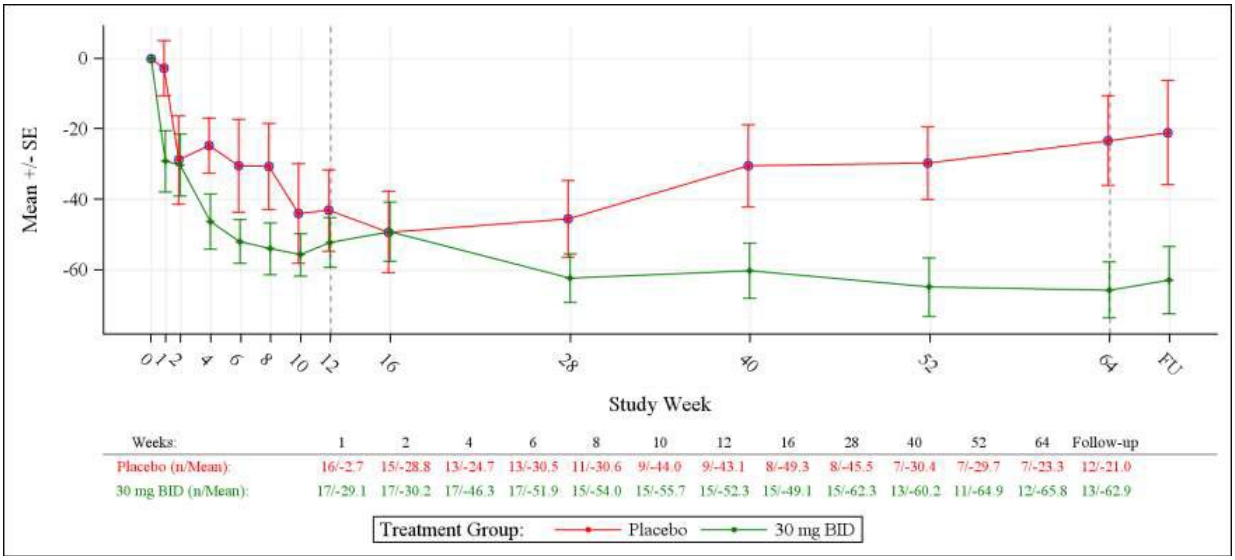
30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.4.1.1.

2.1.10.5.1.2.3. 視覚的評価スケール（VAS）による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化

ITT 集団全体でベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移を Figure 22 に示す。

アプレミラスト群ではプラセボ対照期のアプレミラスト投与開始直後（投与 1 週後）からプラセボ群と比べて外陰部潰瘍疼痛が改善し、その後は投与 64 週時点まで効果が維持された。一方、プラセボ群での外陰部潰瘍疼痛 VAS スコア（平均変化量）は 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降も明らかな改善はみられなかった。なお、いずれの群でも外陰部潰瘍疼痛 VAS スコアが評価された患者数は投与期間が延びるにつれて減少し、特に投与 12 週時点より後（プラセボ群 8 名以下、アプレミラスト群 15 名以下）で少なかった。

Figure 22:VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.5.1.

2.1.10.5.2. 皮膚病変

ベースライン時のベーチェット病関連の皮膚病変の静的 PGA（sPGA）の平均スコアは 1.9（スコア範囲 0～9）であり、ベースライン時の皮膚病変の活動性は非常に低かった。PGA スケールは感度が低く、10 を超える病変の変化がない場合には、皮膚の重症度スコアの変化を検出できない。スコア 1 の患者は全身に 1～10 病変を有するが、例えば 10 病変が 2 病変となっても重症度はスコア 1「軽度」のままである（Table 4）。

2.1.10.5.2.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ITT 集団のベースライン時に皮膚病変を有していた患者を対象に、投与 12 週時点での皮膚病変に対する医師の全般評価（PGA）の解析結果を Table 41 に示す。

ITT 集団全体で、ベースライン時に皮膚病変を有していた患者は計 117 名（プラセボ群 59 名、アプレミラスト群 58 名）であった。これらの患者でのベースライン時の PGA スコアの平均値はプラセボ群で 1.8、アプレミラスト群で 2.0 であり、いずれの群でもベースライン時の皮膚病変の重症度は低かった。また、投与 12 週時点の PGA スコアの平均値はプラセボ群で 1.0、アプレミラスト群で 0.9 であった。測定時点間の PGA スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−0.8、アプレミラスト群で−0.9 であった（p = 0.5944）。

日本人集団では、ベースライン時に皮膚病変を有していた患者はプラセボ群 12 名、アプレミラスト群 12 名であった。これらの患者での PGA スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 1.5、アプレミラスト群で 2.1 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 1.3、アプレミラスト群で 1.1 であった。測定時点間の PGA スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量と

した共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−0.5、アプレミラスト群で−0.7であった。

Table 41: 投与 12 週時点での皮膚病変に対する PGA 評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 59	アプレミラスト群 N = 58	プラセボ群 N = 12	アプレミラスト群 N = 12
n[a]	59	58	12	12
ベースライン時				
平均値（SD）	1.8 (0.95)	2.0 (0.94)	1.5 (0.67)	2.1 (0.79)
中央値（最小値, 最大値）	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 4)	1.0 (1, 3)	2.0 (1, 3)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	1.0 (1.04)	0.9 (0.92)	1.3 (1.22)	1.1 (0.79)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 2)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.7 (1.36)	-1.1 (1.18)	-0.3 (1.22)	-1.0 (1.04)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-6, 2)	-1.0 (-4, 2)	0.0 (-2, 2)	-1.0 (-3, 0)
最小二乗平均（SE）[b]	-0.8 (0.14)	-0.9 (0.14)	-0.5 (0.29)	-0.7 (0.30)
最小二乗平均の両側 95% CI[b]	(-1.0, -0.5)	(-1.1, -0.6)	(-1.1, 0.2)	(-1.4, -0.1)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）[b]	-0.1 (-0.4, 0.3)		-0.3 (-1.2, 0.6)	
両側 p 値[b]	0.5944		0.5125	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; PGA = 医師による全般評価; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの PGA スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：PGA スコアは痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑の重症度を 0、1、2、3 で評価したスコア値の合計。スコアは高いほど重症度が高く、ベースラインからの減少は改善を示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.13.1, Table 2.2.13.1.1.

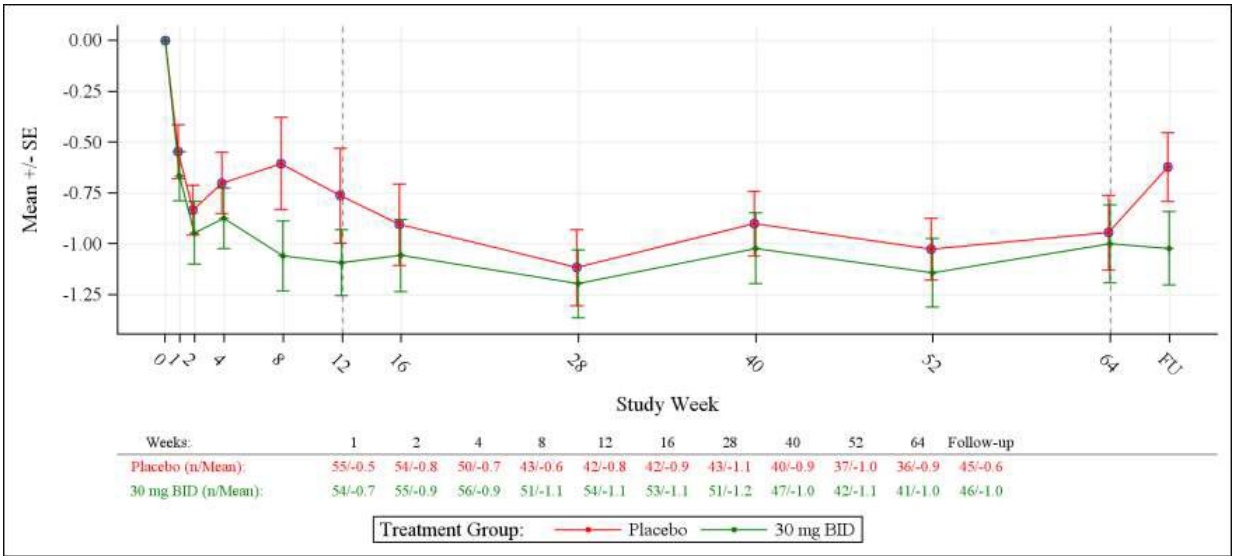
2.1.10.5.2.2. 継続投与期（投与 12～64 週）

ITT 集団でベースライン時に皮膚病変を有していた患者を対象に、皮膚病変の PGA スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移を Figure 23 に示す。

アプレミラスト群ではプラセボ対照期のアプレミラスト投与開始直後から皮膚病変の PGA スコアのベースラインからの平均変化量で示された改善効果は小さかったものの、その効果は投与 64 週時点まで維持された（実測値）。一方、プラセボ群での PGA スコアは 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降にアプレミラスト群と同様の改善が認められた。

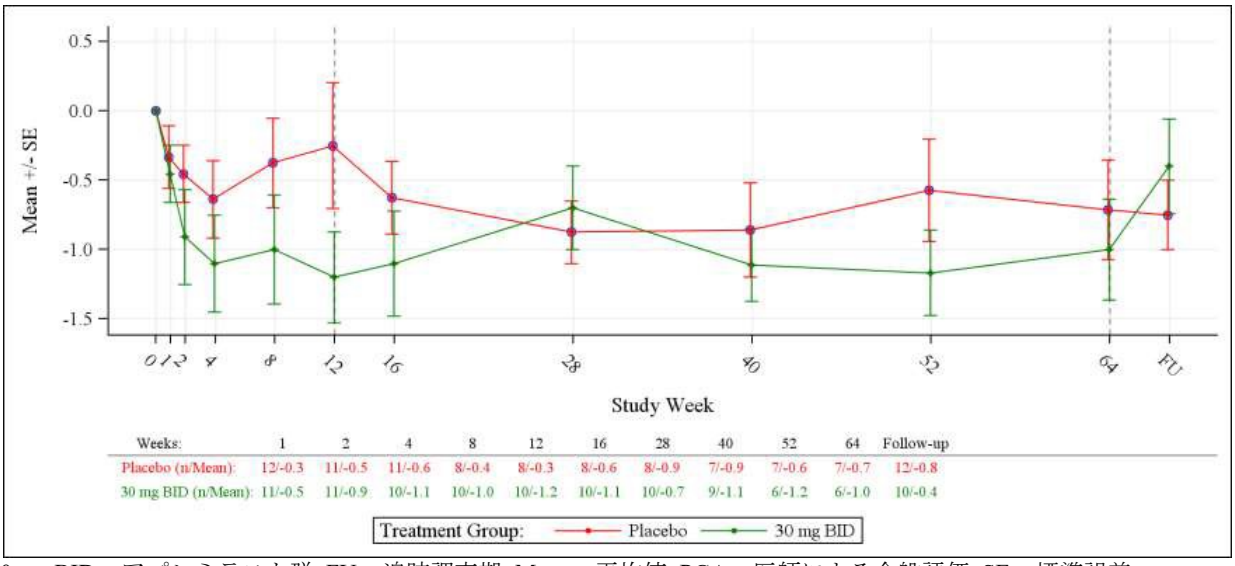
日本人集団でも同様の結果が得られた（Figure 24）。

Figure 23:皮膚病変の PGA スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; PGA = 医師による全般評価; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.6.

Figure 24:皮膚病変の PGA スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; PGA = 医師による全般評価; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.6.1.

2.1.10.5.3. 圧痛関節数及び腫脹関節数

2.1.10.5.3.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ITT 集団のベースライン時にベーチェット病に伴う圧痛関節又は腫脹関節を有していた患者を対象に、投与 12 週時点でのこれらの関節数の解析結果をそれぞれ Table 42 及び Table 43 に示す。

ITT 集団全体で、圧痛関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 50 名、アプレミラスト群で 44 名であり、これらの患者での圧痛関節数の投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（−2.7）と比べてアプレミラスト群（−4.4）で大きかった。また、腫脹関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 15 名、アプレミラスト群で 17 名と少なかった。これらの患者での腫脹関節数の投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−2.9、アプレミラスト群で−3.1 であり、明らかな違いは認められなかった。

日本人集団では、圧痛関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 11 名、アプレミラスト群で 7 名であり、これらの患者での圧痛関節数の投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−2.4、アプレミラスト群で−3.7 であった。また、腫脹関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 3 名、アプレミラスト群で 2 名であり、これらの患者での腫脹関節数の投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−2.3、アプレミラスト群で−3.0 であった。

Table 42: 投与 12 週時点での圧痛関節数（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 50	アプレミラスト群 N = 44	プラセボ群 N = 11	アプレミラスト群 N = 7
n[a]	50	44	11	7
ベースライン時				
平均値（SD）	6.0 (7.95)	6.5 (8.46)	4.3 (4.82)	6.4 (10.50)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (1, 38)	4.0 (1, 44)	2.0 (1, 17)	2.0 (1, 30)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.9 (7.02)	2.5 (4.57)	2.4 (3.61)	1.0 (1.15)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 28)	1.0 (0, 24)	1.0 (0, 11)	1.0 (0, 3)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-2.1 (7.59)	-4.1 (8.20)	-1.9 (5.94)	-5.4 (10.97)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-28, 22)	-2.0 (-40, 8)	0.0 (-17, 6)	-1.0 (-30, 1)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-2.7 (0.91)	-4.4 (0.98)	-2.4 (0.92)	-3.7 (1.15)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-4.5, -0.9)	(-6.3, -2.4)	(-4.4, -0.5)	(-6.1, -1.2)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-1.7 (-4.0, 0.6)		-1.2 (-4.3, 1.8)	
両側 p 値	0.1457		0.4027	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの圧痛関節数の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.15.1, Table 2.2.15.1.1.

Table 43: 投与 12 週時点での腫脹関節数（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 15	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 3	アプレミラスト群 N = 2
n[a]	15	17	3	2
ベースライン時				
平均値（SD）	5.7 (7.10)	3.4 (3.06)	3.7 (3.79)	1.5 (0.71)
中央値（最小値, 最大値）	2.0 (1, 24)	3.0 (1, 14)	2.0 (1, 8)	1.5 (1, 2)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	2.4 (4.22)	1.8 (2.73)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 8)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-3.3 (6.92)	-1.6 (2.43)	-3.3 (4.16)	-1.5 (0.71)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-24, 5)	-2.0 (-8, 3)	-2.0 (-8, 0)	-1.5 (-2, -1)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-2.9 (1.01)	-3.1 (1.04)	-2.3 (0.49)	-3.0 (0.52)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-5.0, -0.8)	(-5.2, -1.0)	(-8.6, 4.0)	(-9.6, 3.6)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.2 (-2.7, 2.4)		-0.7 (-11.2, 9.8)	
両側 p 値	0.8955		0.5584	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの腫脹関節数の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

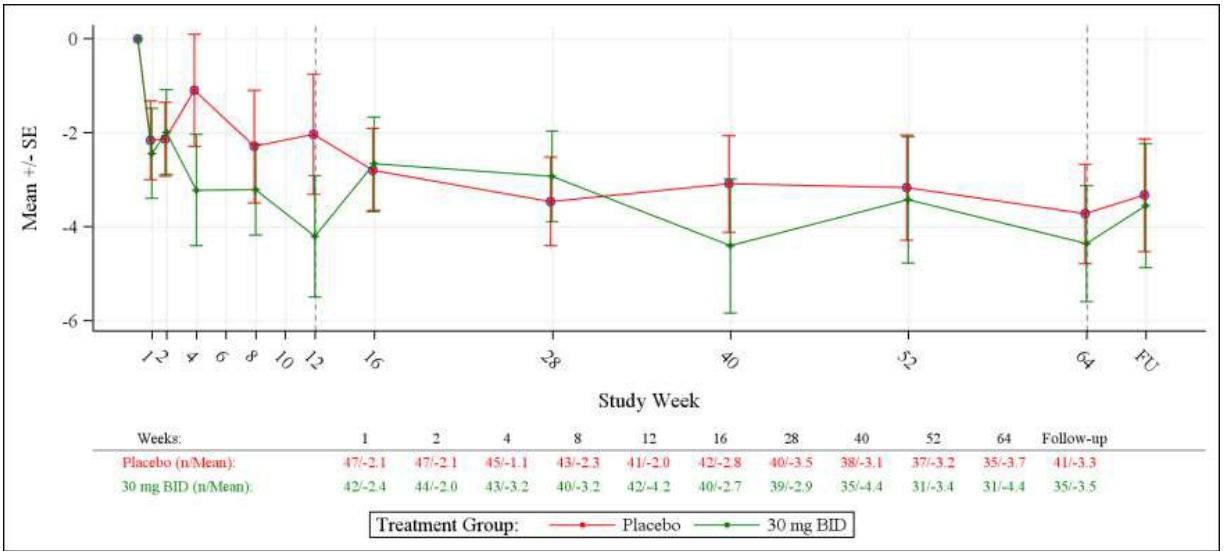
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.16.1, Table 2.2.16.1.1.

2.1.10.5.3.2. 継続投与期（投与 12～64 週）

アプレミラスト群では、圧痛関節数のベースラインからの平均変化量で軽微な改善が認められ、投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群では、投与 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降に、軽微な改善が認められ、アプレミラスト群と同様に維持された（Figure 25、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.15.2.1）。日本人集団では、投与 12 週以降に大きな変化は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.15.2.1.1）。

腫脹関節数では、アプレミラスト群、プラセボ群のいずれでも明らかな変化は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.16.2.1）。なお、長期にわたって腫脹関節数が評価された患者数はいずれの群でも少なかった（投与 64 週時点でプラセボ群 11 名、アプレミラスト群 13 名）。日本人集団でも同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.16.2.1.1）。

Figure 25:圧痛関節数のベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.8.1.

2.1.10.5.4. ぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管、消化管、及び中枢神経系のベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合

ベーチェット病の症状の情報は、重篤な有害事象に該当する場合を除き、安全性情報としてではなく、有効性の結果として収集した。各評価時点でのベーチェット病の症状（皮膚病変、関節炎、消化管、ぶどう膜炎、中枢神経系、及び血管）の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合をベースライン時の活動性と比較した。「悪化」はベースライン値からの悪化、又は既往歴のうちベースライン時に認められなかった症状の再発と定義した。

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ITT 集団全体で、投与 12 週時点までのすべての評価時点で、ベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で低かった（Table 44）。

プラセボ対照期では、ベーチェット病の症状としてのぶどう膜炎の新たな発現、再発又は悪化がプラセボ群で 4 名に 5 件認められた（1 名では新たにぶどう膜炎が発現し、プラセボ対照期で悪化が認められた）。このうち 1 名は投与 6～7 週時点の規定外来院時にぶどう膜炎の再発が認められた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.6）。アプレミラスト群ではぶどう膜炎は認められなかった。

日本人集団でも投与 12 週時点でベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はプラセボ群（25.0%、5/20 名）と比べてアプレミラスト群（10.5%、2/19 名）で低かった（Table 45）。

Table 44: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	患者数（%）						
	投与 1 週	**投与 2 週**	**投与 4 週**	**投与 6 週**	**投与 8 週**	**投与 10 週**	**投与 12 週**
プラセボ群（N = 103）	**n = 98**	**n = 102**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	35 (35.7)	33 (32.4)	38 (36.9)	33 (32.0)	28 (27.2)	31 (30.1)	36 (35.0)
皮膚病変	23 (23.5)	23 (22.5)	27 (26.2)	25 (24.3)	23 (22.3)	23 (22.3)	27 (26.2)
関節炎	9 (9.2)	9 (8.8)	7 (6.8)	8 (7.8)	10 (9.7)	8 (7.8)	9 (8.7)
消化管症状	6 (6.1)	3 (2.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (4.9)	6 (5.8)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	4 (3.9)	4 (3.9)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 104）	**n = 102**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	21 (20.6)	29 (27.9)	27 (26.0)	24 (23.1)	25 (24.0)	21 (20.2)	28 (26.9)
皮膚病変	13 (12.7)	19 (18.3)	20 (19.2)	17 (16.3)	18 (17.3)	16 (15.4)	20 (19.2)
関節炎	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (3.8)
消化管症状	7 (6.9)	12 (11.5)	7 (6.7)	6 (5.8)	8 (7.7)	6 (5.8)	7 (6.7)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.14.2.

Table 45: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; LOCF）［BCT-002 試験］

	患者数（%）						
	投与 1 週	**投与 2 週**	**投与 4 週**	**投与 6 週**	**投与 8 週**	**投与 10 週**	**投与 12 週**
プラセボ群（N = 20）	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	6 (30.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (25.0)
皮膚病変	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
関節炎	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
消化管症状	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 19）	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
皮膚病変	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.14.2.1.

継続投与期（投与 12～64 週）

アプレミラスト群（プラセボ対照期から継続してアプレミラストが投与された）では、ベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は投与 64 週時点まで全般的に維持された（Table 46）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群では、投与 64 週時点までベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合が投与 12 週時点と比べて全般的に減少した。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（Table 47）。投与 64 週時点までの継続投与期では、アプレミラスト群でぶどう膜炎の新たな発現、再発又は悪化は認められなかったが、プラセボ群では 1 名に前部ぶどう膜炎（虹彩毛様体炎）が認められた（Table 46、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.6.1）。当該患者の眼科検査では異常所見は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Section 11.4.1.3.3.3）。

Table 46: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］

	患者数（%）				
	投与 16 週	投与 28 週	投与 40 週	投与 52 週	投与 64 週
プラセボ群（N = 103）	**n = 83**	**n = 78**	**n = 73**	**n = 70**	**n = 68**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	21 (25.3)	22 (28.2)	16 (21.9)	12 (17.1)	17 (25.0)
皮膚病変	11 (13.3)	17 (21.8)	14 (19.2)	9 (12.9)	13 (19.1)
関節炎	3 (3.6)	2 (2.6)	3 (4.1)	5 (7.1)	3 (4.4)
消化管症状	10 (12.0)	5 (6.4)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.5)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 104）	**n = 95**	**n = 92**	**n = 85**	**n = 80**	**n = 76**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	20 (21.1)	12 (13.0)	19 (22.4)	19 (23.8)	23 (30.3)
皮膚病変	14 (14.7)	8 (8.7)	14 (16.5)	17 (21.3)	19 (25.0)
関節炎	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	4 (5.3)
消化管症状	4 (4.2)	6 (6.5)	5 (5.9)	2 (2.5)	1 (1.3)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ群の患者には投与 12 週時点以降はアプレミラストが投与された。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.14.2.

Table 47: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］

	患者数（%）				
	投与 16 週	投与 28 週	投与 40 週	投与 52 週	投与 64 週
プラセボ群（N = 20）	**n = 16**	**n = 15**	**n = 14**	**n = 14**	**n = 14**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	3 (18.8)	3 (20.0)	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	4 (28.6)
関節炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	2 (12.5)	2 (13.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	患者数（%）				
	投与 16 週	投与 28 週	投与 40 週	投与 52 週	投与 64 週
アプレミラスト群（N = 19）	**n = 17**	**n = 17**	**n = 15**	**n = 12**	**n = 12**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
皮膚病変	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ群の患者には投与 12 週時点以降はアプレミラストが投与された。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.14.2.1.

2.1.10.5.4.1. 皮膚病変の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の推移

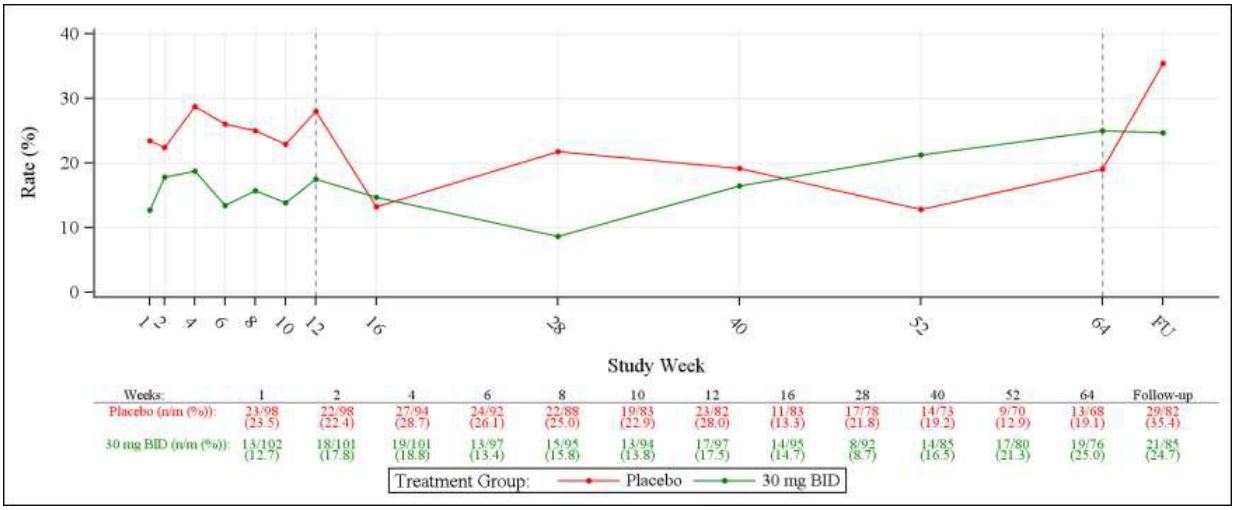
プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

皮膚病変の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合は探索的評価項目として評価した。試験継続中の患者の投与 12 週時点までの各評価時点で、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で皮膚病変の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は低かった。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

継続投与期（投与 12～64 週）

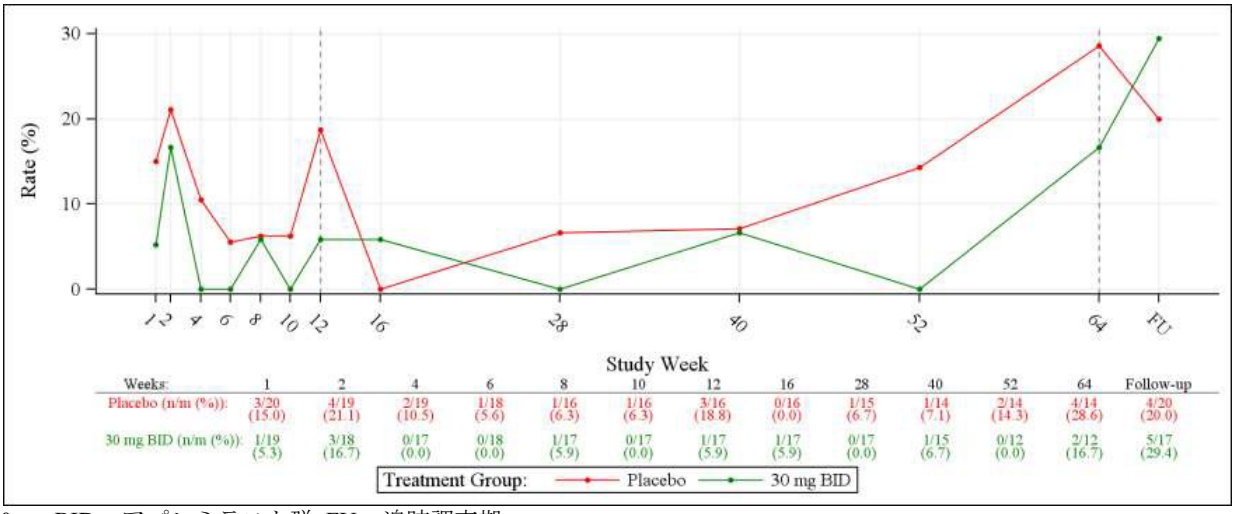
投与 12～64 週での皮膚病変の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はアプレミラスト群、プラセボ群いずれでも、一定の傾向は認められなかった（Figure 26）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（Figure 27）。

Figure 26:皮膚病変の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.7.1.

Figure 27:皮膚病変の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.7.1.1.

2.1.10.5.4.2. 関節炎の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合

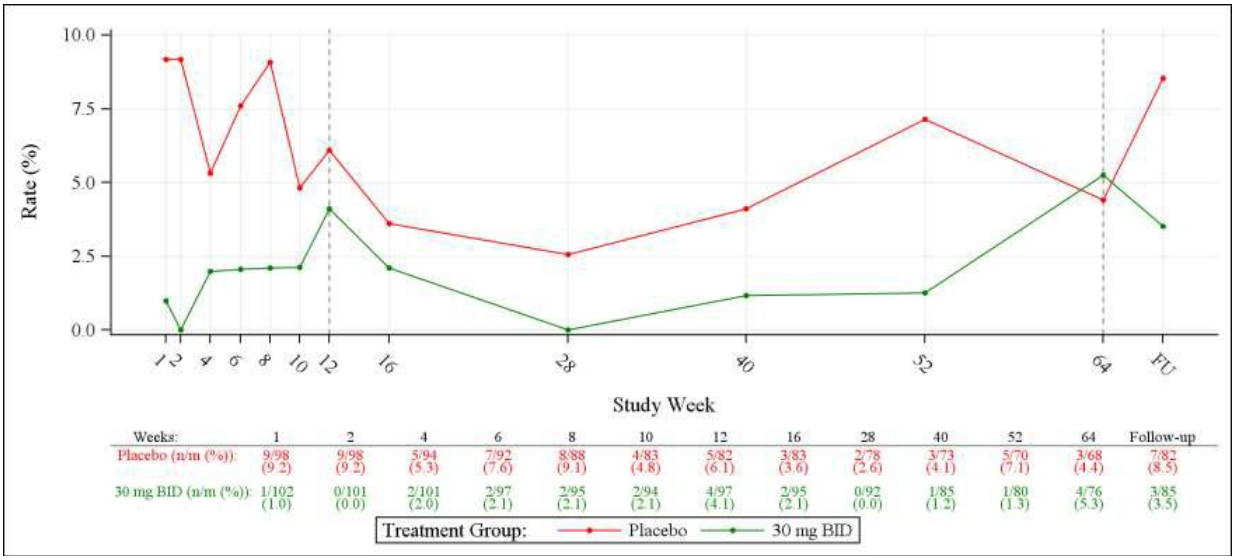
プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

関節炎の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は、投与 12 週時点までの各評価時点で、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で低かった（試験継続中患者の実測値）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

継続投与期（投与 12～64 週）

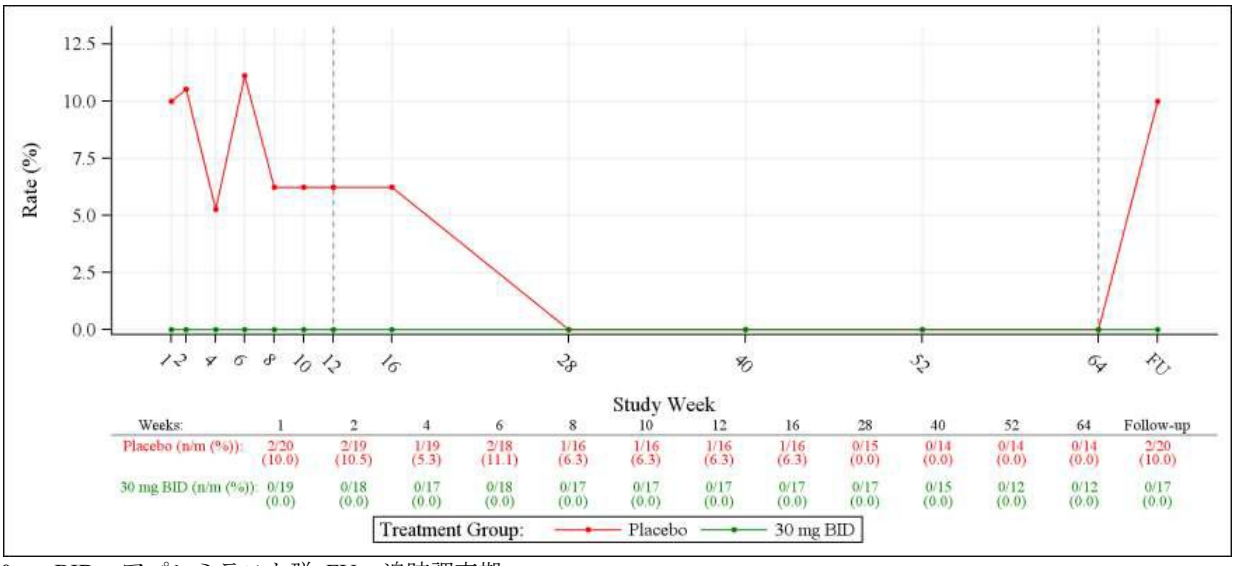
プラセボ対照期でアプレミラストが投与されたアプレミラスト群では、各評価時点で関節炎の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は投与 64 週時点で若干増加したが、全般的に低値で推移した。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群では、関節炎の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は減少し、投与 64 週時点まで全般的に維持された（Figure 28）。日本人集団の結果、アプレミラスト群では投与 64 週時点まで、プラセボ群では投与 28 週から投与 64 週時点まで、低値で推移した（Figure 29）。

Figure 28:関節炎の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.7.2.

Figure 29:関節炎の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.7.2.1.

2.1.10.5.5. 眼科所見

ベースライン時の眼科検査の結果はプラセボ群とアプレミラスト群でいずれも正常であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。

ベースライン時に活動性の前部又は後部のぶどう膜炎を有する患者はいなかった。

眼科検査の結果、アプレミラスト投与集団ではぶどう膜炎は認められなかった。プラセボ群では、治験薬投与後にぶどう膜炎が以下の 2 名に発現した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.8）。

- 後部ぶどう膜炎の既往歴を有する患者が効果不十分により試験中止となった。試験中止時（投与 26 日目）に眼科検査を行ったところ、全ぶどう膜炎が確認された。ステロイド点眼薬及び低用量の全身用副腎皮質ステロイド薬で治療を行った。3 日後に規定外来院での眼科検査でも全ぶどう膜炎が認められた。その翌週及び経過観察時の眼科検査では全ぶどう膜炎は認められなかった。
- 前部ぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎の既往歴を有する患者が投与 15 日目の規定外来院での眼科検査を受けた際、前部虹彩炎、虹彩毛様体炎、前部毛様体炎が認められた。ステロイド点眼薬で治療を行った。投与 50 日目の規定外来院での眼科検査ではぶどう膜炎は認められなかった。投与 12 週（85 日）時点の眼科検査では、前部虹彩炎、虹彩毛様体炎、前部毛様体炎が認められたが、当該時点では治療は行わなかった。患者は試験を完了したが、最終的な眼科検査は行われなかった。

2.2. 海外第 2 相試験（BCT-001 試験）［評価資料］

2.2.1. 試験計画の概略

BCT-001 試験は、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした海外第 2 相試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用いてアプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、スクリーニング期（割付前 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）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。

BCT-001 試験のデザインの概要を Figure 30 に示す。

スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、以下のアプレミラスト群又はプラセボ群に 1：1 でランダムに割付けられ、治験薬が 12 週間投与された。また、ランダム化の際には、性別で層別割付した。

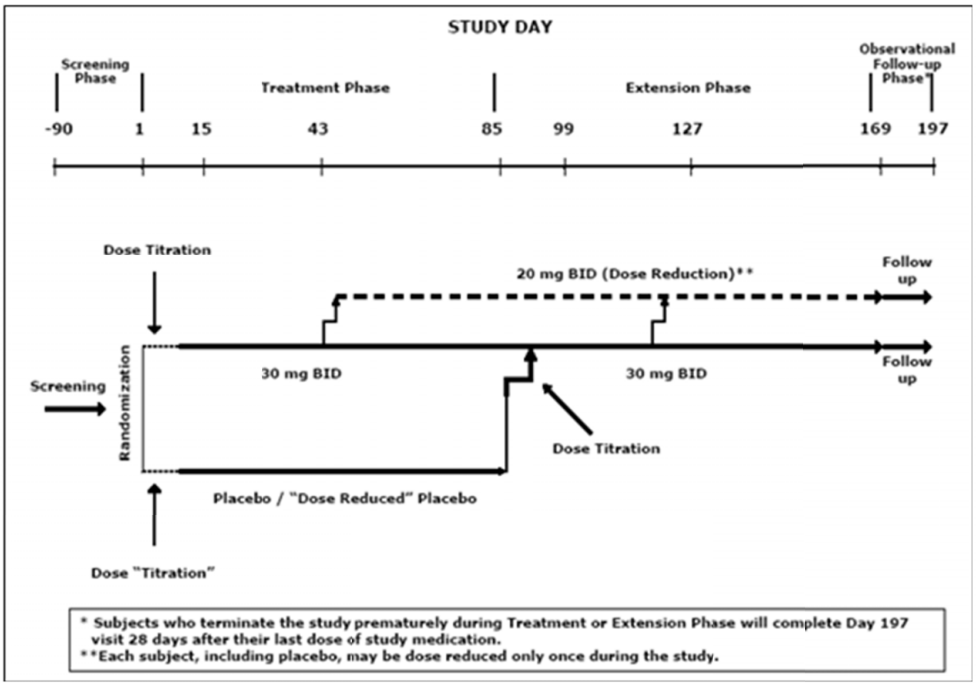
- アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与

なお、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）の軽減及び忍容性最適化のため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1～2 日目は 10 mg、3～4 日目は 20 mg、5～7 日目は 30 mg、その後は投与 12 週時点まで 30 mg のアプレミラスト（又はプラセボ）をそれぞれ 1 日 2 回投与した。用量漸増後（8 日目以降）、治験薬に対する忍容性が不良であった場合には、治験担当医師が治験依頼者と協議の上、アプレミラスト 20 mg（又はプラセボ）の 1 日 2 回投与に減量できることとした。また、各患者は試験期間中（すべての期を含む）に 1 回のみ減量可能とした。

プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 12 週間投与された。

治験薬の投与を終了した患者（何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む）はすべて、追跡調査期に移行し、治験薬最終投与 28 日後まで追跡調査した。

Figure 30:BCT-001 試験のデザインの概要



20 mg BID = アプレミラスト群; 30 mg BID = アプレミラスト群

2.2.2. 対象患者

BCT-001 試験の対象患者は、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、ランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する患者を対象とした。

BCT-001 試験の主な選択・除外基準を Table 48 に示す。

Table 48: 主な選択・除外基準［BCT-001 試験］

主な選択基準	年齢 18 歳以上
	International Study Group（ISG）の基準を満たすベーチェット病と診断
	スクリーニング前 28 日間に活動性潰瘍（口腔又は外陰部）が認められた（治療の有無は問わず）
	ランダム割付時（ベースライン時の治験薬投与開始日）に口腔潰瘍を 2 つ以上有する
主な除外基準	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。なお、過去に主要臓器に病変を有していたが、病変の発現がスクリーニングの 1 年以上前で活動性でない者、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、又は関節炎を有する者は登録可。
	免疫調節療法又は外用の副腎皮質ステロイド治療を受けている者。ただし、ランダム割付前に以下の washout 期間を設定する場合には登録可。 • azathioprine、colchicine、mycophenolate mofetil：ランダム割付前 10 日間 • 副腎皮質ステロイドの外用剤：ランダム割付前 2 週間 • 非生物学的免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドの全身投与［prednisone 10 mg/日相当を超える場合、又は prednisone 10 mg/日相当未満かつ少なくとも 4 週間は一定用量でない場合］、cyclosporine、methotrexate、cyclophosphamide、thalidomide、dapsone）：ランダム割付前 4 週間 • hydroxychloroquine、adalimumab、infliximab、etanercept：ランダム割付前 12 週間 • rituximab：ランダム割付前 12 ヵ月間 なお、低用量の副腎皮質ステロイドの全身投与（prednisone 10 mg/日相当以下）をランダム割付前の少なくとも 4 週間一定用量で使用している場合は、試験期間中も使用可。
	眼に副腎皮質ステロイドを使用している

2.2.3. 有効性に関する目的

本試験の目的を以下に示す。

- 主要目的
  - 口腔潰瘍に対するアプレミラスト（12 週間投与）の有効性を評価する（投与 12 週時点）。
- 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。
  - 外陰部潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。
  - 口腔潰瘍及び外陰部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。

  継続投与期及び追跡調査期
  - 継続投与期及び追跡調査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潰瘍及び外陰部潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。
  - 継続投与期での患者報告アウトカム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。

2.2.4. 有効性の評価項目

主要評価項目：プラセボ対照期

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍数

副次評価項目：プラセボ対照期

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（口腔潰瘍が消失した患者［完全寛解］又は口腔潰瘍数が 50%以上減少した患者［部分寛解］の割合）
- 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点までの口腔、外陰部、又は口腔＋外陰部の潰瘍数-時間曲線下面積（AUC_{W12}）
- 投与 12 週時点までの口腔、外陰部、又は口腔＋外陰部の潰瘍数
- 投与 12 週時点での外陰部潰瘍数
- 投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点での Behçet’s Disease Current Activity Form（BDCAF）スコアのベースラインからの変化

副次評価項目：継続投与期及び追跡調査期

- 口腔潰瘍数
- VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 外陰部潰瘍数
- VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- BDCAF スコアによる疾患活動性のベースラインからの変化
- 投与 24 週（169 日）時点と比較したときの 28 日間の追跡調査期終了時（投与 28 週［197 日］時点）の口腔及び外陰部の潰瘍数、口腔及び外陰部の潰瘍疼痛、BDCAF スコア

患者報告アウトカム：プラセボ対照期

- 投与 12 週時点での BD QOL スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点での BSAS スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点での SF-36v2 の 8 つの領域尺度とそれに基づく 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

患者報告アウトカム：継続投与期及び追跡調査期

- BD QOL スコアのベースラインからの変化
- BSAS スコアのベースラインからの変化
- SF-36v2 の 8 つの領域尺度とそれに基づく 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

探索的評価

- ベーチェット病の皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）
- 腫脹関節数及び圧痛関節数の変化（それぞれ 66 及び 68 関節を評価）

2.2.5. 有効性の評価項目の定義

BCT-001 試験での有効性の評価項目の定義は、以下の項目を除き BCT-002 試験（2.7.3-2.1.5 項）と同じである。

評価項目	定義
関節数の評価	American College of Rheumatology（ACR）のガイドラインに従い、圧痛関節は 68 関節、腫脹関節は 66 関節に対して「あり／なし」で評価した。重症度は評価しなかった。
皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）	痤瘡様病変及び毛包炎に対してはそれぞれの重症度（症状なし、軽度、中等度、重度）で評価し、新たな節性病変は「あり／なし」で評価した。スコア化は実施しなかった。

2.2.6. 統計解析の概要

BCT-001 試験では、本試験の SAP に基づき有効性の解析を行った。当初の計画では約 156 名をランダム割付けし、登録患者の約 70%が投与 12 週時点を完了又はそれまでに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。しかしながら、患者登録が進まず、予定されたランダム割付患者数の約 50%に達した時点で、登録終了までさらに 6 ヵ月かかる旨を治験責任医師に報告した。この 6 ヵ月後に 111 名（約 70%）がランダム割付けされ、当該 111 名の患者数は治験実施計画書規定の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であった。有効性の主解析の結果は、有意水準 0.05 を満たしただけでなく、実際には行われなかったものの、中間解析の優越性を示す境界値も達成した。

2.2.6.1. 評価対象期間及び解析対象集団

有効性のデータはプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間の 2 つの対象期間で評価した。

- プラセボ対照期：治験薬投与開始 12 週間
- アプレミラスト投与期間：プラセボ対照期（治験薬投与開始 12 週時点まで）又はその後の継続投与期（投与 12～24 週）でアプレミラストが投与された期間

BCT-001 試験では、有効性の解析対象集団として以下の 2 つを定義し、ITT 集団を有効性の主解析対象集団とした。

- ITT 集団：ランダム割付けされ、かつ口腔潰瘍が 1 回以上評価された患者集団
- Per protocol 集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、有効性の主要評価項目の評価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からの逸脱がない患者集団

2.2.7. 統計解析手法

2.2.7.1. 主要評価項目

主要評価項目である投与 12 週時点での口腔潰瘍数は、パラメトリック共分散分析を用いてプラセボ群とアプレミラスト群を比較した（有意水準は両側 0.05）。本モデルでは治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした。交互作用が認められた場合（$p < 0.10$）、治療群と性別との交互作用項をモデルに含めた。試験を早期に中止した患者では LOCF 法で補完した。治験薬投与開始後に口腔潰瘍数が認められなかった患者に対しては、ベースライン時の値を使用した。パラメトリック共分散分析は ITT 集団、Per protocol 集団、及び 12 週を完了した患者に対して実施した。また、感度分析として Per protocol 集団及び投与 12 週時点を完了した患者集団を用いた解析も行った。

2.2.7.2. 副次評価項目

外陰部潰瘍数、口腔＋外陰部潰瘍数、口腔潰瘍疼痛 VAS スコア、ベーチェット病活動性スコア（BDCAI スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般スコア）では、プラセボ対照期とアプレミラスト投与期間のそれぞれで治療群ごとに要約統計量を算出した。以下の解析を実施した。

口腔潰瘍の臨床的奏効

投与 12 週時点での臨床的奏効では、完全寛解（口腔潰瘍が完全消失）又は部分寛解（口腔潰瘍数が 50%以上減少）した患者数を算出し、臨床的奏効（部分寛解以上）を示した患者の割合を性別で調整した CMH 検定によって群間比較した（有意水準：両側 0.05）。ITT 集団及び Per Protocol 集団のそれぞれで解析を行い、欠測値は LOCF 法で補完した。投与開始後の口腔潰瘍評価データがない患者は非奏効患者とした。

ITT 集団に対して NRI 法による感度分析を行い、投与 12 週時点の口腔潰瘍評価データがない患者は非奏効患者とした。LOCF 法を用いた Per Protocol 集団での解析も感度分析として行った。

アプレミラスト投与期間で、アプレミラストが投与開始されたプラセボ群の患者での投与 24 週（169 日）時点の口腔潰瘍の臨床的奏効の評価は、投与 12 週時点の評価をベースラインとした。

口腔潰瘍

口腔潰瘍数の 1 日当たりの AUC は、台形法を用いて算出し、その値を最終観察日とベースラインの間の日数で除した。ベースライン時から投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC（AUC_{W12}）の要約統計量として、1 日平均 AUC、ベースライン時から投与 12 週時点までの口腔潰瘍の平均数を示した。各評価時点の口腔潰瘍の平均数を解析する目的として、各測定時点での欠測値は 1 つ前及び 1 つ後の測定時点の平均値で補完することとし、投与 12 週時点前に中止した患者にも LOCF 法での解析を行った。

口腔潰瘍が消失（完全寛解）した患者、又はベースライン時から投与 12 週時点までに口腔潰瘍数が 50%以上減少（部分寛解）した患者では頻度数も示した。投与 12 週時点でアプレミラストが投与開始されたプラセボ群の患者では投与 12 週時点をベースライン時とした投与 24 週時点までの頻度数を示した。

口腔＋外陰部潰瘍

パラメトリック共分散分析を用い、投与 12 週／投与中止時点での口腔＋外陰部潰瘍数の群間比較を行った。欠測値は LOCF 法で補完した。

また、要約統計量として、口腔＋外陰部潰瘍数の 1 日当たりの AUC_{W12}、1 日平均 AUC、ベースライン時から投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍の平均数を示した。

外陰部潰瘍

外陰部潰瘍数のみに対する評価では、評価可能患者数が少なかったため、治験実施計画書で規定したパラメトリック共分散分析は実施しなかった。その代わりとして、ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者で、投与 12 及び 24 週時点で外陰部潰瘍が消失した患者の割合を要約した。各測定時点での欠測値は LOCF 法で補完した。投与開始後の外陰部潰瘍評価データがない患者は非奏効患者とした。

また、ベースライン時に対する投与 12 及び 24 週時点の外陰部潰瘍数のシフトテーブルを示した。

VAS による疼痛スコア

各評価時点の口腔潰瘍疼痛の VAS スコアのベースライン時からの変化の要約統計量を示した。また、ベースライン時からの変化の頻度分布を示した。なお、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者が少なかったため、外陰部潰瘍疼痛の VAS スコアの解析は行わなかった。

ベーチェット病活動性（BDCAI）スコア

治験実施計画書に規定した共分散分析を用い、投与 12 週時点の BDCAF スコアのベースライン時からの変化量を群間比較した。欠測値は LOCF 法で補完した。ベースライン時から投与 12 週時点までの各評価時点での BDCAF スコアの要約統計量及びベースラインからの変化量を示した。

皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）

ベーチェット病に関連した皮膚病変の各症状の PGA についてベースライン時から投与後の各評価時点のシフトテーブルを示した。

圧痛関節及び腫脹関節

各評価時点の関節数でのベースライン時からの変化率の要約統計量を示した。

2.2.8. 患者の内訳

患者の内訳を Table 49 に示す。本試験では 111 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名であった。

ランダム割付けされた 111 名中、プラセボ対照期を完了した患者は 95 名（85.6%）で、その患者の割合はプラセボ群（45 名［80.4%］）と比べてアプレミラスト群（50 名［90.9%］）で高かった。プラセボ対照期で最も多かった中止理由は「有害事象」であり、プラセボ群 5 名（8.9%）、アプレミラスト群 4 名（7.3%）であった。「効果不十分」の理由で中止した患者はプラセボ群 3 名（5.4%）、アプレミラスト群 0 名（0%）であった。なお、治験薬 30 mg に対する忍容性が不良であった場合には、アプレミラスト 20 mg（又はプラセボ）の 1 日 2 回投与に減量できることとしており、プラセボ対照期にアプレミラスト群で 2 名（3.6%）が減量した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.13.1）。プラセボ群で減量した患者はいなかった。

プラセボ対照期を完了した 95 名全員が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。継続投与期を完了した患者はランダム割付けされた 111 名中 91 名（82.0%）で、その内訳はプラセボ群 44 名（56 名中、78.6%）、アプレミラスト群 47 名（55 名中、85.5%）であった。継続投与期を中止した患者は 4 名（プラセボ群 1 名［1.8%］、アプレミラスト群 3 名［5.5%］）であり、アプレミラスト群で多く、その中止理由はいずれも「有害事象」であった。

また、ランダム割付けされた 111 名中 108 名がプラセボ対照期又は継続投与期の終了後に追跡調査期に移行し（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 54 名）、全員が追跡調査期を完了した。

Table 49: 患者の内訳（ランダム割付患者）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 111 n (%)
プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）			
ランダム割付患者	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
プラセボ対照期を完了した患者	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
プラセボ対照期を中止した患者	11 (19.6)	5 (9.1)	16 (14.4)
中止理由			
有害事象	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
効果不十分	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
同意撤回	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
その他	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
継続投与期（投与 12～24 週）			
継続投与期に移行した患者	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
継続投与期を完了した患者	44 (78.6)	47 (85.5)	91 (82.0)
継続投与期を中止した患者	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
中止理由			
有害事象	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
追跡調査期			
追跡調査期に移行した患者	54 (96.4)	54 (98.2)	108 (97.3)
追跡調査期を完了した患者	54 (96.4)	54 (98.2)	108 (97.3)

注：プラセボ対照期にプラセボ群であった患者には継続投与期でアプレミラストが投与され、アプレミラスト群であった患者にはアプレミラストが継続投与された。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.2.

2.2.9. 患者背景

ITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 50 に示す。

ITT 集団全体での年齢の平均値は 34.5 歳であり、体重の平均値は 68.00 kg であった。性別では女性が多く（69.4%）、患者のほとんどは白人（97.3%）であった。人口統計学的特性に投与群間で顕著な違いはみられなかった。ほとんどの患者（92.8%）はトルコで登録された。

Table 50: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］

人口統計学的特性		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
年齢（歳）	n	56	55	111
	平均値（SD）	34.7 (10.97)	34.3 (9.11)	34.5 (10.05)
	中央値（最小値, 最大値）	34.0 (18, 64)	34.0 (19, 59)	34.0 (18, 64)
年齢の分布 1、n(%)	< 65 歳	56 (100)	55 (100)	111 (100)
年齢の分布 2、n(%)	< 40 歳	37 (66.1)	40 (72.7)	77 (69.4)
	40～< 65 歳	19 (33.9)	15 (27.3)	34 (30.6)
性別、n（%）	男性	18 (32.1)	16 (29.1)	34 (30.6)
	女性	38 (67.9)	39 (70.9)	77 (69.4)
人種、n（%）	白人	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
	その他	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
民族、n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)

人口統計学的特性		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
地域、n（%）	トルコ	53 (94.6)	50 (90.9)	103 (92.8)
	米国	3 (5.4)	5 (9.1)	8 (7.2)
体重（kg）	n	56	55	111
	平均値（SD）	68.71 (12.517)	67.28 (12.167)	68.00 (12.310)
	中央値（最小値, 最大値）	67.25 (45.0, 99.0)	68.00 (44.0, 95.0)	68.00 (44.0, 99.0)
身長（cm）	n	56	55	111
	平均値（SD）	161.7 (8.00)	160.9 (8.46)	161.3 (8.21)
	中央値（最小値, 最大値）	160.0 (142, 179)	160.0 (144, 183)	160.0 (142, 183)
BMI（kg/m^2）[a]	n	56	55	111
	平均値（SD）	26.32 (4.739)	26.01 (4.487)	26.17 (4.598)
	中央値（最小値, 最大値）	25.40 (18.1, 38.8)	25.30 (19.0, 41.2)	25.40 (18.1, 41.2)
喫煙、n（%）[b]	現在喫煙中	7 (12.5)	12 (21.8)	19 (17.1)
	喫煙歴あり	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
	喫煙歴なし	39 (69.6)	36 (65.5)	75 (67.6)

BMI = 体格指数; SD = 標準偏差

[a] BMI は、治験薬の初回投与直前の体重、及びスクリーニング時の身長に基づき算出した。

[b] 喫煙歴があり、現在も喫煙中の患者は、「現在喫煙中」のみに示した。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.5.

2.2.10. ベースラインの疾患特性

2.2.10.1. ベーチェット病の症状の既往

ベーチェット病の疾患特性を Table 51 に示す。ベーチェット病に関連した疾患特性の既往歴はスクリーニング時に記録された。ベースライン時の疾患特性（罹病期間を含む）に投与群間で顕著な違いはみられなかった。ITT 集団全体のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 5.33 年であった。全員がベースライン時に 2 個以上の再発性の口腔潰瘍を有しており（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 2.6.1.1）、その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、外陰部潰瘍が 98 名（88.3%）、皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）が 106 名（95.5%）、関節痛が 71 名（64.0%）、関節炎が 35 名（31.5%）、消化管症状の悪心／嘔吐／腹痛が 4 名（3.6%）及び下痢／出血が 3 名（2.7%）、ぶどう膜炎が 18 名（16.2%）、網膜血管炎が 1.8%、中枢神経病変が 1.8%、主要血管病変が 0.9%であった。

スクリーニング時に認められたベーチェット病の症状は、外陰部潰瘍が 43 名（38.7%）、皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）が 99 名（89.2%）、関節痛が 59 名（53.2%）、関節炎が 22 名（19.8%）、消化管症状の悪心／嘔吐／腹痛が 3 名（2.7%）及び下痢／出血が 3 名（2.7%）、その他のベーチェット病の症状が 7 名（6.3%）であった。当該試験ではベーチェット病に関連する主要臓器（眼、中枢神経、肺、血管等）の活動性病変が認められる患者は除外されていたため、スクリーニング時やベースライン時にぶどう膜炎、網膜血管炎、中枢神経病変、主要血管病変を有する患者は認められなかった。

Table 51: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
ベーチェット病の罹病期間（年）			
N	56	55	111
平均値（SD）	5.72 (6.084)	4.92 (3.982)	5.33 (5.143)
中央値（最小値, 最大値）	2.97 (0.0, 29.6)	4.44 (0.0, 16.4)	3.90 (0.0, 29.6)
病変部位別の病歴、n（%）[a]			
外陰部潰瘍			
なし	8 (14.3)	5 (9.1)	13 (11.7)
あり	48 (85.7)	50 (90.9)	98 (88.3)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	25 (44.6)	18 (32.7)	43 (38.7)
なし	20 (35.7)	29 (52.7)	49 (44.1)
不明	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）			
なし	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
あり	53 (94.6)	53 (96.4)	106 (95.5)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	50 (89.3)	49 (89.1)	99 (89.2)
なし	2 (3.6)	4 (7.3)	6 (5.4)
不明	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節病変			
関節痛			
なし	19 (33.9)	21 (38.2)	40 (36.0)
あり	37 (66.1)	34 (61.8)	71 (64.0)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	32 (57.1)	27 (49.1)	59 (53.2)
なし	5 (8.9)	6 (10.9)	11 (9.9)
不明	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
関節炎			
なし	40 (71.4)	36 (65.5)	76 (68.5)
あり	16 (28.6)	19 (34.5)	35 (31.5)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	11 (19.6)	11 (20.0)	22 (19.8)
なし	5 (8.9)	7 (12.7)	12 (10.8)
不明	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
消化管病変			
悪心／嘔吐／腹痛			
なし	54 (96.4)	53 (96.4)	107 (96.4)
あり	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
なし	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢／出血			
なし	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
あり	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼病変			
ぶどう膜炎（前部／後部ぶどう膜炎、又は硝子体に細胞が認められる）			
なし	44 (78.6)	49 (89.1)	93 (83.8)
あり	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫抑制剤による治療の必要性			
あり	7 (12.5)	2 (3.6)	9 (8.1)
なし	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼科医により確認された網膜血管炎			
なし	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
あり	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫抑制剤による治療の必要性			
あり	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
なし	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経病変			
なし	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
あり	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
主要血管病変			
なし	56 (100.0)	54 (98.2)	110 (99.1)
あり	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の病変			
なし	48 (85.7)	53 (96.4)	101 (91.0)
あり	8 (14.3)	2 (3.6)	10 (9.0)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (6.3)
なし	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SD = 標準偏差

[a] スクリーニング時の症例報告書の病歴に基づいており、ベースライン時の疾患状態と異なる場合もある。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.6.

2.2.10.2. ベーチェット病に対する前治療薬

ITT 集団でのベーチェット病に対する前治療薬の投与状況を Table 52 に示す。なお、ベーチェット病に対する前治療薬としては、過去に投与されたすべての全身治療薬及びスクリーニング前 14 日以内に投与された局所治療薬を収集した。スクリーニング前 14 日以内に外用副腎皮質ステロイドが投与された患者は全体で 2 名（1.8%）であった。ベーチェット病に対する全身治療薬（副腎皮質ステロイド、colchicine、免疫抑制剤［azathioprine、cyclosporine、cyclophosphamide］）の投与歴を有する患者は ITT 集団全体で 35.1%（39/111 名）であった。

Table 52: ベーチェット病に対する前治療薬（ITT 集団）［BCT-001 試験］

ベーチェット病に対する前治療薬		患者数（%）		
		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
ベーチェット病に対する前治療薬の有無 [a]	なし	40 (71.4)	32 (58.2)	72 (64.9)
	あり	16 (28.6)	23 (41.8)	39 (35.1)
ベーチェット病に対する局所用の前治療薬の有無 [b]	なし	56 (100)	53 (96.4)	109 (98.2)
	あり	0	2 (3.6)	2 (1.8)
ベーチェット病に対する全身用の前治療薬の有無 [c]	なし	40 (71.4)	32 (58.2)	72 (64.9)
	あり	16 (28.6)	23 (41.8)	39 (35.1)
	副腎皮質ステロイド	2 (3.6)	3 (5.5)	5 (4.5)
	colchicine	10 (17.9)	19 (34.5)	29 (26.1)
	免疫抑制剤 [d]	8 (14.3)	7 (12.7)	15 (13.5)

[a] 局所治療薬及び全身治療薬
[b] スクリーニング前 14 日以内に投与されたベーチェット病に対する局所治療薬。triamcinolone acetonide を含む。
[c] ベーチェット病に対するすべての全身治療薬を含む。
[d] azathioprine、cyclosporine、cyclophosphamide を含む。
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Table 14.1.8.3.

2.2.11. 有効性の結果

2.2.11.1. 口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少

2.2.11.1.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

2.2.11.1.1.1. 主要評価項目：投与 12 週時点での口腔潰瘍数

プラセボ対照期の投与 12 週時点での口腔潰瘍数の解析結果を Table 53 に示す。

ITT 集団でベースライン時の口腔潰瘍数の平均値はプラセボ群（2.9）とアプレミラスト群（2.7）で同様であった。投与 12 週時点での口腔潰瘍数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 2.0（1.5～2.6）、アプレミラスト群で 0.4（0.0～1.0）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に少なかった（$p < 0.0001$）。

また、Per protocol 集団及び投与 12 週間を完了した患者集団での感度分析でも、同様の結果が得られた。

Table 53: 投与 12 週時点での口腔潰瘍数：主解析及び感度分析［BCT-001 試験］

	プラセボ群	アプレミラスト群
ITT 集団; LOCF（主解析）		
n[a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	2.9 (1.12)	2.7 (0.84)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.1 (2.58)	0.5 (1.03)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	2.0 (0.28)	0.4 (0.28)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.5, 2.6)	(0.0, 1.0)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	−1.6 (−2.4, −0.9)	
両側 p 値	**< 0.0001**	
Per protocol 集団; LOCF（感度分析）		
n[a]	48	52
ベースライン時の平均値（SD）	3.0 (1.16)	2.7 (0.83)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.2 (2.67)	0.4 (0.72)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	2.1 (0.29)	0.3 (0.29)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.5, 2.7)	(0.0, 0.8)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	−1.8 (−2.6, −1.0)	
両側 p 値	< 0.0001	
投与 12 週間を完了した患者集団（感度分析）		
n[c]	45	49
ベースライン時の平均値（SD）	3.0 (1.14)	2.7 (0.86)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.1 (2.80)	0.5 (1.08)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	2.1 (0.33)	0.5 (0.32)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.4, 2.7)	(0.0, 1.1)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	−1.6 (−2.5, −0.8)	
両側 p 値	0.0004	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 85 日時点での口腔潰瘍数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。なお、最小二乗平均に対する 95%信頼区間の下限は、このモデルで負と推定される場合は「0.0」とした。太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

[c] ベースライン値及び投与 12 週時点の測定値を有する患者

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.2.3.

2.2.11.1.1.2. 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の解析結果を Table 54 に示す。

投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 157.82（132.26～183.37）、アプレミラスト群で 67.74（41.44～94.04）であり、アプレミラスト群で有意に小さく（nominal $p < 0.0001$）、プラセボ群と比較してアプレミラスト群では AUC が 57%減少した。

Table 54: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
n	56	55
ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値（SD）	2.9 (1.12)	2.7 (0.84)
AUC_{W12}		
平均値（SD）	155.48 (96.058)	59.90 (93.530)
共分散分析 [a]		
最小二乗平均（SE）	157.82 (12.890)	67.74 (13.267)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(132.26, 183.37)	(41.44, 94.04)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-90.07 (-125.32, -54.82)	
両側 p 値	< 0.0001	

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

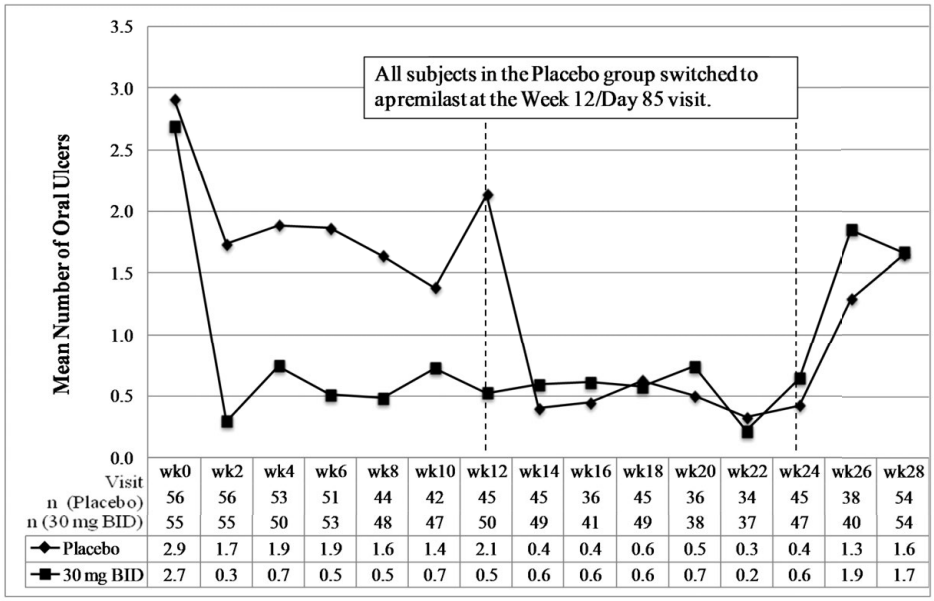
[a] 本解析は追加解析。投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.4.3.

2.2.11.1.1.3. 口腔潰瘍数の推移

ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値はプラセボ群（2.9 個）とアプレミラスト群（2.7 個）で同様であった（Figure 31）。アプレミラスト群では、プラセボ群と比べて口腔潰瘍数の平均値が速やかに改善（減少）し、アプレミラスト投与 2 週後（初回の評価時点）からその効果が確認され、投与 12 週時点まで維持された。一方、プラセボ群ではプラセボ対照期の終了時点まで高値であった。

Figure 31: 口腔潰瘍数（平均値）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-001 試験］



Visit	wk0	wk2	wk4	wk6	wk8	wk10	wk12	wk14	wk16	wk18	wk20	wk22	wk24	wk26	wk28
n (Placebo)	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
n (30 mg BID)	55	55	50	53	48	47	50	49	41	49	38	37	47	40	54
Placebo	2.9	1.7	1.9	1.9	1.6	1.4	2.1	0.4	0.4	0.6	0.5	0.3	0.4	1.3	1.6
30 mg BID	2.7	0.3	0.7	0.5	0.5	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.2	0.6	1.9	1.7

30 mg BID = アプレミラスト群

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Figure 3, Table 14.2.1.3.1.

2.2.11.1.1.4. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 55 に示す。

ITT 集団で、ベースライン時の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値はプラセボ群で 51.7 mm、アプレミラスト群で 54.3 mm であり、口腔潰瘍疼痛の程度は 2 群間で同様で、いずれの群の患者も中等度から重度の疼痛を有していた。投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量はプラセボ群−16.0 mm、アプレミラスト群−44.7 mm であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群でのベースライン時からの改善効果（低下）は有意に大きかった。投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアに対して、治療群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 36.7 mm、アプレミラスト群で 9.9 mm で、群間差は−26.8 mm であり、アプレミラスト群ではプラセボ群の 2.5 倍を超える口腔潰瘍疼痛の有意な改善効果が認められた（nominal $p < 0.0001$［追加解析］）。ベースラインからの変化量（低下）が 10 mm 以上のときに臨床的に重要な改善とされており（Dworkin, 2008）、アプレミラスト群ではその 4 倍の改善効果が認められた。

また、ITT 集団でのプラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの経時的推移を Figure 32 に示す。アプレミラスト群では、プラセボ群と比べてアプレミラスト投与 2 週時点で口腔潰瘍数（平均値）が速やかに改善（減少）し、投与 12 週時点まで効果は維持された。また、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの推移は、アプレミラスト群、プラセボ群ともに口腔潰瘍数の推移（Figure 31）と同様であった。

Table 55:投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

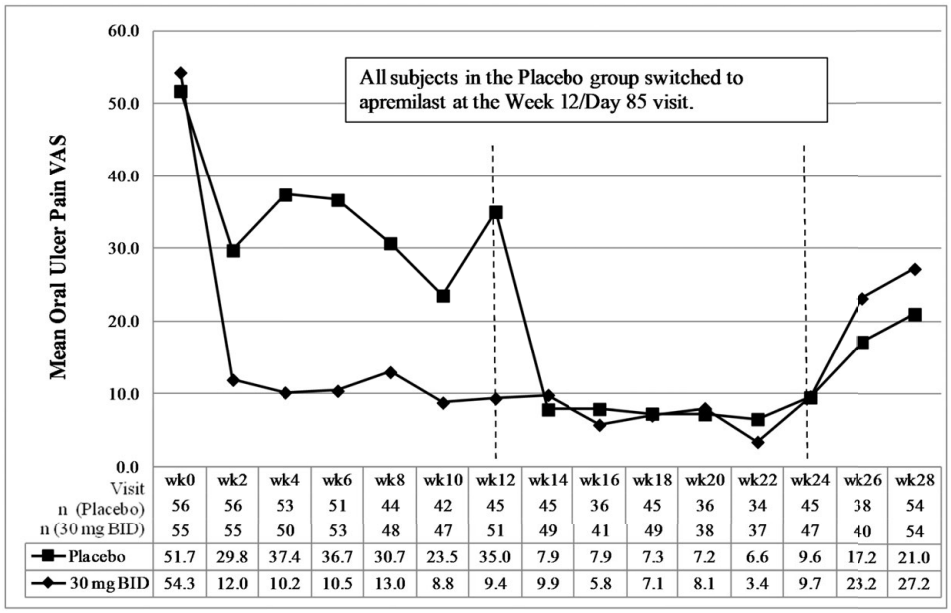
	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
n	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	51.7 (22.64)	54.3 (26.17)
投与 12 週時点の平均値（SD）	35.7 (30.15)	9.6 (16.27)
投与 12 週時点のベースライン時からの平均変化量（SD）	-16.0 (32.54)	-44.7 (24.30)
共分散分析 [a]		
投与 12 週時点での最小二乗平均（SE）	36.7 (3.23)	9.9 (3.30)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(30.3, 43.1)	(3.4, 16.5)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-26.8 (-35.5, -18.0)	
両側 p 値	< 0.0001	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] 本解析は追加解析。投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアに対して、治療群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.4.4.

Figure 32:VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（平均値）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-001 試験］



Visit	wk0	wk2	wk4	wk6	wk8	wk10	wk12	wk14	wk16	wk18	wk20	wk22	wk24	wk26	wk28
n (Placebo)	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
n (30 mg BID)	55	55	50	53	48	47	51	49	41	49	38	37	47	40	54
Placebo	51.7	29.8	37.4	36.7	30.7	23.5	35.0	7.9	7.9	7.3	7.2	6.6	9.6	17.2	21.0
30 mg BID	54.3	12.0	10.2	10.5	13.0	8.8	9.4	9.9	5.8	7.1	8.1	3.4	9.7	23.2	27.2

30 mg BID = アプレミラスト群; VAS = 視覚的評価スケール
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Figure 4, Table 14.2.4.2.1.

2.2.11.1.1.5. プラセボ対照期（投与 12 週時点）での口腔潰瘍に対する臨床的奏効

ITT 集団の投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効を Table 56 に示す。

ITT 集団で、投与 12 週時点で臨床的奏効（口腔潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少［完全消失を含む］）を示した患者の割合はプラセボ群 50.0%（28/56 名）、アプレミラスト群 89.1%（49/55 名）であり、アプレミラスト群の方が有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

また、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が完全消失）した患者の割合はプラセボ群 28.6%（16/56 名）、アプレミラスト群 70.9%（39/55 名）であった。

Table 56: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
完全寛解、n (%) [a]	16 (28.6)	39 (70.9)
臨床的奏効、n (%) [b]	28 (50.0)	49 (89.1)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）		
未調整の群間差	39.1	
調整群間差（両側95%信頼区間） [c]	39.1 (23.6, 54.5)	
両側 p 値 [d]	< 0.0001	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LOCF = last observation carried forward
[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全消失した患者
[b] 投与 12 週時点で口腔潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少（完全消失を含む）した患者
[c] 調整群間差：性別に対して CMH で重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。
[d] 性別で調整した CMH 検定に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.

2.2.11.1.2. 継続投与期（投与 12～24 週）

2.2.11.1.2.1. 口腔潰瘍数

アプレミラスト群では、投与 12 週時点での口腔潰瘍数（平均値）の改善（減少）は投与 24 週時点まで維持された（試験継続中の患者での実測値）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群の患者でも口腔潰瘍数（平均値）が改善（減少）し、アプレミラスト群と同様の効果が認められた（Figure 31）。

2.2.11.1.2.2. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

アプレミラスト群では投与 12 週時点の口腔潰瘍疼痛スコアの改善（減少）は投与 24 週時点まで維持された（試験継続中の患者での実測値）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群の患者でもアプレミラスト群と同様の口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量の改善が認められた（Figure 32）。

2.2.11.1.2.3. 口腔潰瘍に対する臨床的奏効

投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群の患者での口腔潰瘍に対する臨床的奏効を評価した。投与 12 週（85 日）時点で 1 個以上の口腔潰瘍が認められていたプラセボ群 32 名のうち、投与 24 週（169 日）時点での臨床的奏効を示した患者の割合は 90.6%（29 名）、完全寛解を示した患者の割合は 71.9%（23 名）であった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.4）。

2.2.11.2. ベーチェット病の活動性

2.2.11.2.1. ベーチェット病活動性尺度（BSAS）

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ベースライン時の BSAS スコアの平均値はプラセボ群（35.60）とアプレミラスト群（37.80）で同様であった（Table 57）。ITT 集団で、投与 12 週時点でのベースライン時からの BSAS スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群（−6.75）と比べて、アプレミラスト群（−20.41）で有意に減少（改善）し（$p < 0.0001$）、アプレミラスト群でのベーチェット病活動性の改善効果はプラセボ群の 3 倍を超えていた。

継続投与期（投与 12～24 週）

投与 12 週時点のアプレミラスト群での BSAS スコアの改善は、投与 24 週時点（継続投与期の終了）まで維持され（LOCF 法）、投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での投与 24 週時点の BSAS スコアの平均変化量はアプレミラスト群と同様であった（Table 57）。

Table 57: 投与 12 及び 24 週時点での BSAS のベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
ベースライン時		
平均値（SD）	35.60 (12.211)	37.80 (16.558)
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
平均値（SD）	29.62 (16.695)	16.61 (14.239)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-5.98 (18.178)	-21.19 (17.892)
ベースライン時からの変化量の最小二乗平均（SE）[b]	-6.75 (2.003)	-20.41 (2.021)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-10.72, -2.77)	(-24.42, -16.41)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-13.67 (-19.32, -8.02)	
両側 p 値	< 0.0001	
投与 24 週時点		
n[c]	45	49
平均値（SD）	13.81 (14.774)	15.97 (14.683)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-22.01 (19.146)	-22.26 (18.909)

BSAS = ベーチェット病活動性尺度; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点での BSAS に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] ベースライン値及び投与 12 週時点以降の測定値を有する患者。投与 24 週時点の LOCF として、投与 12 週時点以前の欠測値は補完されていない。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.

2.2.11.2.2. ベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性の評価

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

BDCAF を用いたいずれのスコア評価でも、アプレミラストによるベーチェット病活動性の改善が認められた（Table 58）。

投与 12 週時点で、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で BDCAI スコアのベースライン時からの有意な改善（減少）が認められ、ベースライン時からの変化量の最小二乗平均はプラセボ群−0.1、アプレミラスト群−1.2 であった（nominal p = 0.0007［追加解析］）。また、投与 12 週時点での患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアでも、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて BDCAI スコアと同様のベースライン時からの改善（減少）が認められたが、2 群を比較する解析は実施しなかった。

継続投与期（投与 12～24 週）

継続投与期に移行したアプレミラスト群では、継続投与期終了（投与 24 週）時点まで BDCAF を用いた 3 つすべての評価スコア（平均値）の減少（改善）は維持された（LOCF 法）。プラセボ群では継続投与期終了（投与 24 週）時点でのベースラインからの各スコアの平均変化量はアプレミラスト群と同様であった（Table 58）。

Table 58: ベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
BDCAI スコア		
ベースライン時		
n[a]	55	54
平均値（SD）	2.5 (1.12)	3.4 (1.63)
投与 12 週時点（LOCF）		
n[a]	55	54
平均値（SD）	2.5 (1.44)	2.0 (1.72)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-0.1 (1.51)	-1.5 (1.84)
共分散分析 [b]		
ベースライン時からの変化量の最小二乗平均（SE）	-0.1 (0.22)	-1.2 (0.22)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-0.6, 0.3)	(-1.7, -0.8)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-1.1 (-1.7, -0.5)	
両側 p 値	0.0007	
投与 24 週時点（LOCF）		
n[c]	45	49
平均値（SD）	1.4 (1.18)	1.6 (1.62)
n	44	48
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-1.2 (1.41)	-2.0 (2.04)
投与 28 週時点（実測値）		
n[d]	54	54
平均値（SD）	2.0 (0.97)	2.3 (1.77)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	53	53
平均値（SD）	-0.6 (1.28)	-1.2 (1.65)
患者による疾患活動性の評価スコア		
ベースライン時		
n[a]	55	55
平均値（SD）	3.8 (1.42)	4.2 (1.33)
投与 12 週時点（LOCF）		
n[a]	56	55
平均値（SD）	3.7 (1.71)	2.3 (1.22)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	55	55
平均値（SD）	-0.1 (1.78)	-2.0 (1.68)
投与 24 週時点（LOCF）		
n[c]	45	49
平均値（SD）	2.1 (1.32)	2.2 (1.24)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	44	49
平均値（SD）	-1.8 (1.43)	-2.0 (1.56)
投与 28 週時点（実測値）		
n[d]	54	54
平均値（SD）	2.9 (1.16)	3.2 (1.70)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	53	54
平均値（SD）	-1.0 (1.69)	-1.0 (1.61)
医師による疾患活動性の全般評価スコア		
ベースライン時		
n[a]	56	54
平均値（SD）	3.3 (1.19)	3.5 (1.28)
投与 12 週時点（LOCF）		

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
n[a]	56	55
平均値（SD）	3.1 (1.63)	1.8 (0.90)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	56	54
平均値（SD）	-0.2 (1.66)	-1.7 (1.49)
投与 24 週時点（LOCF）		
n[c]	45	49
平均値（SD）	1.6 (1.06)	1.7 (0.88)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	45	48
平均値（SD）	-1.6 (1.45)	-1.8 (1.38)
投与 28 週時点（実測値）		
n[d]	54	54
平均値（SD）	2.5 (0.82)	2.7 (1.53)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	54	53
平均値（SD）	-0.8 (1.26)	-0.8 (1.50)

BDCAI = ベーチェット病活動性; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 本解析は追加解析。投与 12 週時点でのスコアに対して、治療群、性別及び治療群と性別の相互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] ベースライン値及び投与 12 週時点以降の測定値を有する患者。投与 24 週時点の LOCF として、投与 12 週時点以前の欠測値は補完されていない。

[d] ベースライン値及び投与 28 週時点の測定値を有する患者

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.5.4.

2.2.11.3. QOL

2.2.11.3.1. BD QOL スコア

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ベースライン時の BD QOL スコアの平均値はプラセボ群（10.5）とアプレミラスト群（12.6）で同様であった（Table 59）。ITT 集団で、投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−1.8、アプレミラスト群で−4.3 であり、BD QOL スコアはアプレミラスト群で有意に減少（改善）した（p = 0.0397）。

継続投与期（投与 12～24 週）

投与 24 週時点で、継続投与期に移行したアプレミラスト群でのベースライン時からの BD QOL スコアの減少（改善）の平均値は維持されていた（LOCF 法）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での BD QOL スコアのベースライン時からの平均変化量は投与 12 週時点のアプレミラスト群と同様であった（Table 59）。

Table 59: BD QOL スコアのベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
ベースライン時		
平均値（SD）	10.5 (8.47)	12.6 (8.28)
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
平均値（SD）	8.9 (9.00)	8.1 (9.61)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-1.6 (5.30)	-4.5 (7.61)
共分散分析 [b]		
ベースライン時からの変化量の最小二乗平均（SE）	-1.8 (0.86)	-4.3 (0.86)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-3.5, -0.1)	(-6.0, -2.6)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-2.5 (-5.0, -0.1)	
両側 p 値	0.0397	
投与 24 週時点		
n	45	49
平均値（SD）	7.8 (8.17)	7.1 (8.74)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-3.9 (7.24)	-5.5 (7.36)

BD QOL = ベーチェット病関連 QOL; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.6.1.

2.2.11.3.2. SF-36 の身体機能スコア及び身体的側面サマリースコア

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ベースライン時の身体機能スコアの平均値はプラセボ群（44.52）とアプレミラスト群（42.45）で同様であった（Table 60）。ITT 集団で、投与 12 週時点でのベースライン時からのスコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、身体機能スコアのベースライン時からの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−1.92、アプレミラスト群で 1.57 であり（nominal p = 0.0412）、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で身体機能スコアが有意に改善（増加）し、身体機能の改善効果が認められた。投与 12 週時点で SF-36v2 の身体機能スコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群（25.0%）と比べてアプレミラスト群（41.8%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.8.3）。

ベースライン時の SF-36 の身体的側面サマリースコアの平均値はプラセボ群（43.82）とアプレミラスト群（40.43）で同様であった。投与 12 週時点で、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて身体的側面サマリースコアが有意に改善し、身体的側面サマリースコアのベースライン時からの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−1.10、アプレミラスト群で 4.12 であった（p = 0.0011）。投与 12 週時点で SF-36v2 の身体的側面サマリースコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群（32.1%）と比べてアプレミラスト群（63.6%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.8.3）。

継続投与期（投与 12～24 週）

投与 24 週時点で、継続投与期に移行したアプレミラスト群での身体機能スコアのベースライン時からの減少（改善）の平均値（1.63）は維持されていた（LOCF 法）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群では、投与 24 週時点での身体機能スコアはベースライン値に回復した（平均変化量：0.19）（投与 12 週時点のプラセボ群でのベースライン時からの身体機能スコアの平均変化量：−2.25）。投与 24 週時点で身体機能スコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群とアプレミラスト群のいずれも維持されていた。

継続投与期に移行したアプレミラスト群では、投与 12 週時点までの効果が投与 24 週時点まで維持され、プラセボ群では投与 12 週時点（投与 12 週時点のプラセボ群でのベースライン時からの身体的側面サマリースコアの平均変化量：−1.70）からの改善効果（投与 24 週時点で 1.28）が認められた。投与 24 週時点で身体的側面サマリースコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群とアプレミラスト群のいずれも維持されていた（Table 60）。

Table 60: SF-36v2 の身体機能スコア及び身体的側面サマリースコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
身体機能スコア		
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	44.52 (9.956)	42.45 (10.653)
投与 12 週時点の平均値（SD）	42.26 (11.262)	44.37 (11.088)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-2.25 (9.622)	1.91 (9.247)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	-1.92 (1.184)	1.57 (1.195)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-4.26, 0.43)	(-0.80, 3.94)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	3.5 (0.14, 6.83)	
両側 p 値	0.0412	
投与 24 週時点		
n[c]	45	49
ベースライン時の平均値（SD）	43.24 (10.028)	42.34 (10.829)
投与 24 週時点の平均値（SD）	43.42 (11.258)	43.98 (12.338)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	0.19 (8.332)	1.63 (12.789)
身体的側面サマリースコア		
投与 12 週時点		
n [a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	43.82 (8.248)	40.43 (9.731)
投与 12 週時点の平均値（SD）	42.12 (9.897)	45.15 (9.934)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-1.70 (7.776)	4.72 (9.447)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	-1.10 (1.088)	4.12 (1.098)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	-3.26, 1.06	1.94, 6.29
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	5.2 (2.13, 8.31)	
両側 p 値	0.0011	
投与 24 週時点		
n [c]	45	49

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
ベースライン時の平均値（SD）	42.91 (8.283)	40.20 (9.899)
投与 24 週時点の平均値（SD）	44.19 (9.628)	45.14 (10.175)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	1.28 (7.211)	4.94 (10.868)

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, version 2

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコア又は身体的側面サマリースコアに対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] ベースライン値及び継続投与期の測定値を有する患者

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.8.1, Table 14.2.8.2.

2.2.11.4. ベーチェット病の症状

2.2.11.4.1. 外陰部潰瘍

2.2.11.4.1.1. プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

2.2.11.4.1.1.1. 外陰部潰瘍の完全寛解割合

ベースライン時に活動性の外陰部潰瘍を有する患者はプラセボ群（6 名）、アプレミラスト群（10 名）のいずれの群でも少なかった。投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全消失した患者の割合はプラセボ群 50.0%（3/6 名）、アプレミラスト群 100.0%（10/10 名）であった（nominal p = 0.04［追加解析］）。

2.2.11.4.1.1.2. 外陰部潰瘍数

アプレミラスト群では、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた 10 名全員の外陰部潰瘍数がベースライン時と比較して投与 12 週時点で減少した。また、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していなかったアプレミラスト群の 1 名で投与 12 週時点に外陰部潰瘍が 1 個認められた（Table 61）。プラセボ群では、ベースライン時と比べて投与 12 週時点で外陰部潰瘍数の減少が 4 名に認められ、外陰部潰瘍数の増加が 6 名に認められた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.2）。

なお、ベースライン時の外陰部潰瘍数は治療群間で異なっており、アプレミラスト群ではベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者が多かったにもかかわらず、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で外陰部潰瘍数が減少した。また、外陰部潰瘍数が増加した患者数はプラセボ群では 6 名であったのに対し、アプレミラスト群では 1 名であったことから、アプレミラストの治療効果は潰瘍の治癒及び再発予防であることが示唆された。

Table 61:ベースライン時及び投与 12 週時点での患者 1 人あたりの外陰部潰瘍数（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	患者数（%）			
	プラセボ群 N = 56		アプレミラスト群 N = 55	
外陰部潰瘍数	ベースライン	投与 12 週時点	ベースライン	投与 12 週時点
なし	50 (89.3)	48 (85.7)	45 (81.8)	54 (98.2)
1	3 (5.4)	2 (3.6)	6 (10.9)	1 (1.8)[a]
2	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (3.6)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 5	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward
[a] 本患者はベースライン時に外陰部潰瘍を有していなかった。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.2.

2.2.11.4.1.2. 継続投与期（投与 12～24 週）

2.2.11.4.1.2.1. 外陰部潰瘍の完全寛解割合

投与 24 週時点で、アプレミラスト群での投与 12 週時点での完全寛解割合は 100%で維持された（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table14.2.3.1）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群では、投与 24 週時点での完全寛解割合は 66.7%（4 名）であった。

2.2.11.4.1.2.2. 外陰部潰瘍数

投与 24 週時点で、アプレミラスト群の患者 49 名全員で外陰部潰瘍が認められなかった（LOCF 法; 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table14.2.3.2）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群 45 名のうち 43 名（95.6%）で外陰部潰瘍が認められず、ベースライン時からの外陰部潰瘍数の減少が 1 名（2.2%）、ベースライン時からの外陰部潰瘍数の増加が別の 1 名（2.2%）に認められた。

2.2.11.4.2. 皮膚病変

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

プラセボ対照期の投与 12 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変に対する PGA 評価の結果を Table 62 に示す。

ベースライン時にベーチェット病に関連した皮膚病変を有していた患者はプラセボ群 49/56 名（87.5%）、アプレミラスト群 41/55 名（74.5%）であった。最も多く認められた皮膚病変は毛嚢炎であり、プラセボ群 27 名、アプレミラスト群 26 名であった。アプレミラスト群では投与 12 週時点に皮膚病変（痤瘡様病変、毛嚢炎、新規の結節性病変）を有していた患者数は、ベースライン時と比べて少なかった。プラセボ群でもベースライン時と比べて投与 12 週時点で痤瘡様病変を有する患者数が減少したが、毛嚢炎及び新規の結節性病変を有する患者数に変化は認められなかった。

投与 12 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変の変化の詳細の内訳を Table 63 に示す。投与 12 週時点で、各皮膚病変の回復、改善、悪化、変化なしはプラセボ群とアプレミラスト群のいずれでも認められたが、新規の皮膚病変が認められた患者数はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で少ない傾向がみられた。

Table 62: ベーチェット病に関連した皮膚病変に対する PGA 評価の概要（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

	皮膚病変を有する患者数（重症度を問わない）			
	プラセボ群 N = 56		アプレミラスト群 N = 55	
皮膚病変の種類	ベースライン	投与 12 週時点	ベースライン	投与 12 週時点
痤瘡様病変	17	11	9	7
毛嚢炎	27	27	26	21
新規の結節性病変	5	5	6	2

LOCF = last observation carried forward; PGA = 医師による全般評価
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.

Table 63: 投与 12 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変のベースラインからの変化（ITT 集団）［BCT-001 試験］

皮膚病変の種類	治療群	ベースライン	投与 12 週時点の評価				
			回復 [a]	改善 [a]	変化なし [a]	悪化 [a]	新規 [b]
痤瘡様病変	プラセボ群	17	11	1	5	0	5
	アプレミラスト群	9	5	2	1	1	3
毛嚢炎	プラセボ群	27	9	3	13	2	9
	アプレミラスト群	26	10	1	14	1	5
新規の結節性病変 [c]	プラセボ群	5	4	NA	1	NA	4
	アプレミラスト群	6	6	NA	0	NA	2

NA = 該当なし
[a] ベースライン時にベーチェット病に関連した皮膚病変を有していた患者
[b] ベースライン時に皮膚病変を有していなかったが、投与 12 週時点で皮膚病変が認められた患者
[c] 新規の結節性病変の発現患者数は「あり」又は「なし」で評価した。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.

継続投与期（投与 12～24 週）

投与 24 週時点で、アプレミラスト群では皮膚病変の改善効果が維持されていた。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群ではアプレミラスト群と同様の皮膚病変の改善が認められた（実測値）（Table 64）。

Table 64: 投与 24 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変のベースラインからの変化（ITT 集団）［BCT-001 試験］

皮膚病変の種類	治療群	ベースライン	投与 24 週時点の評価				
			回復 [a]	改善 [a]	変化なし [a]	悪化 [a]	新規 [b]
痤瘡様病変	プラセボ群	12	11	0	1	0	2
	アプレミラスト群	7	6	0	0	1	0
毛嚢炎	プラセボ群	22	8	1	12	1	4
	アプレミラスト群	25	17	0	8	0	5
新規の結節性病変 [c]	プラセボ群	5	5	NA	0	NA	1
	アプレミラスト群	6	6	NA	0	NA	2

NA = 該当なし; PGA = 医師による全般評価
[a] ベースライン時にベーチェット病に関連した皮膚病変を有していた患者
[b] ベースライン時に皮膚病変を有していなかったが、投与 24 週時点で皮膚病変が認められた患者
[c] 新規の結節性病変の発現患者数は「あり」又は「なし」で評価した。
注：ベースライン時及び継続投与期に PGA 評価が行われた患者のデータを提示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.

2.2.11.4.3. 圧痛関節数及び腫脹関節数

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

プラセボ対照期の投与 12 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化を Table 65 に示す。

ベースライン時に圧痛関節及び腫脹関節を有していた患者は、プラセボ群で 5 名及び 1 名、アプレミラスト群で 12 名及び 6 名と少なく、両群間で差がみられた。また、ベースライン時の圧痛関節数の平均値もプラセボ群（9.6）とアプレミラスト群（4.6）で不均等であったため、経時的変化の意義のある評価はできなかった。アプレミラスト群では、投与 12 週時点で圧痛関節数及び腫脹関節数の改善傾向が認められた。

Table 65:投与 12 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

評価項目		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
圧痛関節数	N	5	12
	ベースライン時の平均値（SD）	9.6 (17.56)	4.6 (3.60)
	投与 12 週時点の平均値（SD）	2.4 (3.36)	0.2 (0.58)
	ベースライン時からの平均変化割合%（SD）	-46.59 (110.143)	-97.92 (7.217)
腫脹関節数	N	1	6
	ベースライン時の平均値（SD）	1.0 (NA)	2.5 (1.38)
	投与 12 週時点の平均値（SD）	3.0 (NA)	0.2 (0.41)
	ベースライン時からの平均変化割合%（SD）	200.00 (NA)	-94.44 (13.608)

LOCF = last observation carried forward; NA = 該当なし; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.10.1.

継続投与期（投与 12～24 週）

投与 24 週時点で、アプレミラスト群では圧痛関節数及び腫脹関節数の改善効果（ベースライン時からの平均変化量%の低下）が維持されていた（LOCF 法）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り

替えられたプラセボ群では投与 24 週時点で圧痛関節数及び腫脹関節数の改善傾向が認められた（Table 66）。

Table 66:投与 24 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

評価項目		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
圧痛関節数	N	4	11
	ベースライン時の平均値（SD）	11.5 (19.67)	4.5 (3.78)
	投与 24 週時点の平均値（SD）	7.0 (14.00)	0.3 (0.65)
	ベースライン時からの平均変化割合%（SD）	-82.93 (34.146)	-97.56 (5.432)
腫脹関節数	N	1	5
	ベースライン時の平均値（SD）	1.0 (NA)	2.8 (1.30)
	投与 24 週時点の平均値（SD）	0.0 (NA)	0.0 (0.00)
	ベースライン時からの平均変化割合%（SD）	-100.00 (NA)	-100.00 (0.000)

LOCF = last observation carried forward; NA = 該当なし; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.10.1.

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象に申請者が実施したアプレミラストの臨床試験は国際共同第 3 相 BCT-002 試験及び海外第 2 相 BCT-001 試験の 2 試験である。BCT-002 試験は、日本からも参加しており、本一変申請でベーチェット病による口腔潰瘍の治療薬としてのアプレミラストの有効性を評価するためのピボタル試験に位置付けられ、BCT-001 試験は BCT-002 試験の結果を支持する試験として位置付けられる。当該 2 試験は同じデザインではないが、類似したデザイン特性を有することから結果を並べて提示する。試験間のデータを比較する正式な統計解析は行っていない。

3.1. 試験デザイン

BCT-002 試験と BCT-001 試験はいずれもランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ対照期（12 週間）及びその後の継続投与期（BCT-002 試験：52 週間、BCT-001 試験：12 週間）でアプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したときのベーチェット病患者での有効性及び安全性を評価した。いずれの試験でも、活動性の主要な臓器病変が認められず、ランダム割付け時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、ISG 基準でベーチェット病と診断された患者を対象とした。BCT-002 試験は日本を含む世界の複数地域で実施された国際共同試験であり、BCT-001 試験はトルコ及び米国のみで実施された。主要評価項目は BCT-002 試験では投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12}、BCT-001 試験では投与 12 週時点の口腔潰瘍数であった。また、BCT-002 試験では複数の副次評価項目に対して多重性を考慮した統計解析を実施したが、BCT-001 試験では副次評価項目で多重性の調整は行わなかった。これらの 2 試験の主な試験デザインを Table 67 に示す。

Table 67: 第 3 相 BCT-002 試験及び第 2 相 BCT-001 試験の主な試験デザイン

項目	BCT-002 試験（完了）	BCT-001 試験（完了）
試験デザイン	国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン	海外第 2 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン
対象患者	スクリーニング前の 12 ヵ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症し、International Study Group（ISG）基準に基づいてベーチェット病と診断され、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有さず、スクリーニング時及びランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する成人患者（日本人を含む）	スクリーニング前の 28 日間に活動性の潰瘍性疾患（口腔／外陰部）を有し、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有さず、ランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する成人患者
実施地域	アジア（日本、韓国）、欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア）、米国、その他の地域（レバノン、イスラエル、トルコ）	米国及びトルコ
ランダム割付比	プラセボ群：アプレミラスト群＝ 1：1	プラセボ群：アプレミラスト群＝ 1：1
治験薬の用法及び用量	経口投与 アプレミラスト投与開始後 1 週間は用量漸増を実施	経口投与 アプレミラスト投与開始後 1 週間は用量漸増を実施
投与期間	64 週間 プラセボ対照期：12 週間 継続投与期：52 週間	24 週間 プラセボ対照期：12 週間 継続投与期：12 週間
有効性の主要評価項目	ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{12W}	投与 85 日（12 週）時点での口腔潰瘍数

項目	BCT-002 試験（完了）	BCT-001 試験（完了）
主な選択基準	・ ISG の基準を満たすベーチェット病と診断 ・ 割付け前の 12 ヵ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症（スクリーニング時に現存する口腔潰瘍を含む） ・ スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、さらに（a）ランダム割付日がスクリーニング日の 14 日以上後である場合はランダム割付時点で口腔潰瘍が 2 個以上又は（b）ランダム割付日がスクリーニング後の 1～42 日の間で、ランダム割付時点で口腔潰瘍が 3 個以上有する ・ 外用副腎皮質ステロイド、全身療法など、生物学的製剤以外のベーチェット病治療薬を 1 つ以上使用した前治療歴がある。 ・ 口腔潰瘍の治療として全身療法が適応	・ ISG の基準を満たすベーチェット病と診断 ・ スクリーニング前 28 日間に活動性潰瘍（口腔又は外陰部）が認められた（治療の有無は問わず）。 ・ ランダム割付時に口腔潰瘍を 2 つ以上有する。
主な除外基準	・ 主要臓器にベーチェット病の活動性病変を有する者 ・ 規定された washout 期間以外に免疫調節療法、全身／外用の副腎皮質ステロイド、又は colchicine を使用した者。 ・ ベーチェット病の口腔潰瘍に対して過去に生物学的製剤を使用したことがある（ただし、過去に生物学的製剤をベーチェット病の他の徴候を含むその他の適応症に対して使用した患者は登録可	・ 主要臓器にベーチェット病の活動性病変を有する者 ・ 免疫調節療法又は外用の副腎皮質ステロイド治療を受けている者。ただし、ランダム割付前に規定の washout 期間を設定する場合には登録可。 ・ 眼に副腎皮質ステロイドを使用している者
併用薬	・ 試験期間中のいつの時点でもベーチェット病による眼疾患又は他の眼疾患に対する副腎皮質ステロイド点眼剤は使用可 ・ 投与 12 週時点以降、非奏効の基準に合致した患者に対し、潰瘍及び皮膚疾患に対する副腎皮質ステロイド外用剤の使用は可とした。 ・ 投与 12 週時点以降、非奏効の基準に合致した患者での colchicine の使用は可 ・ 治験薬投与期間でのその他の全身療法の使用は不可 ・ 治験薬投与期間での生物学的製剤の使用は不可	・ 低用量の副腎皮質ステロイドの全身投与（prednisone 10 mg/日相当以下）をランダム割付前の少なくとも 4 週間一定用量で使用している場合は、試験期間中も使用可 ・ 試験期間中は免疫調節薬、colchicine、副腎皮質ステロイド外用剤の使用は不可

3.2. 対象患者

3.2.1. 患者の内訳

BCT-002 試験及び BCT-001 試験でのプラセボ対照期の患者の内訳を Table 68 に示す。

プラセボ対照期の患者の内訳は BCT-002 試験と BCT-001 試験で同様であった。ほとんどの患者はプラセボ対照期を完了し（BCT-002 試験：86.5%、BCT-001 試験：85.6%）、いずれの試験でもプラセボ群と比較してアプレミラスト群の方がプラセボ対照期を完了した患者の割合が高かった。プラセボ対照期で最も多かった中止理由は BCT-002 試験では「同意撤回」（4.3%）、BCT-001 試験では有害事象（8.1%）であった。

Table 68: BCT-002 試験及び BCT-001 試験でのプラセボ対照期（投与 12 週時点まで）の患者の内訳（ランダム割付患者）

	第 3 相 BCT-002 試験			第 2 相 BCT-001 試験		
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 207 n (%)	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 111 n (%)
プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）						
ランダム割付患者	103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
プラセボ対照期を完了した患者	83 (80.6)	96 (92.3)	179 (86.5)	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
プラセボ対照期を中止した患者	20 (19.4)	8 (7.7)	28 (13.5)	11 (19.6)	5 (9.1)	16 (14.4)
中止理由						
有害事象	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
効果不十分	8 (7.8)	0 (0.0)	8 (3.9)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
服薬不遵守	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	NA	NA	NA
同意撤回	5 (4.9)	4 (3.8)	9 (4.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
追跡不能	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1 及び 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.2.

3.2.2. 患者背景

BCT-002 試験及び BCT-001 試験での人口統計学的特性を Table 69 に示す。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験の 2 試験ともにアプレミラスト群とプラセボ群の人口統計学的特性は全般的にバランスがとれていた。いずれの試験も性別では女性が多かった（BCT-002 試験：61.4%、BCT-001 試験：69.4%）。年齢中央値は、BCT-001 試験（34.0 歳［範囲 18～64 歳］）と比べて BCT-002 試験（40.0 歳［範囲 19～72 歳］）で高かった。また、BCT-002 試験では世界各国から患者が登録され、BCT-001 試験と比べて白人の割合が低く（66.2%）、アジア人が患者全体の 30%を占めた。BCT-001 試験ではほとんどの患者がトルコで登録され（92.8%）、白人が多く（97.3%）、アジア人は含まれていなかった。

Table 69: BCT-002 試験及び BCT-001 試験でのプラセボ対照期の人口統計学的特性（ランダム割付患者）

人口統計学的特性		第 3 相 BCT-002 試験			第 2 相 BCT-001 試験		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
年齢（歳）	n	103	104	207	56	55	111
	平均値（SD）	40.6 (12.66)	39.4 (12.12)	40.0 (12.37)	34.7 (10.97)	34.3 (9.11)	34.5 (10.05)
	中央値（最小値, 最大値）	40.0 (19, 72)	37.0 (20, 67)	40.0 (19, 72)	34.0 (18, 64)	34.0 (19, 59)	34.0 (18, 64)
年齢分布 1、n(%)	< 65 歳	99 (96.1)	101 (97.1)	200 (96.6)	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢分布 2、n(%)	< 40 歳	45 (43.7)	58 (55.8)	103 (49.8)	37 (66.1)	40 (72.7)	77 (69.4)
	40～< 65 歳	54 (52.4)	43 (41.3)	97 (46.9)	19 (33.9)	15 (27.3)	34 (30.6)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性別、n(%)	男性	40 (38.8)	40 (38.5)	80 (38.6)	18 (32.1)	16 (29.1)	34 (30.6)
	女性	63 (61.2)	64 (61.5)	127 (61.4)	38 (67.9)	39 (70.9)	77 (69.4)
人種、n(%)	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	30 (29.1)	32 (30.8)	62 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島系住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白人	68 (66.0)	69 (66.3)	137 (66.2)	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
	未収集／未報告	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	NA	NA	NA
	その他	NA	NA	NA	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
地域分布 1、n(%)	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	83 (80.6)	85 (81.7)	168 (81.2)	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
地域分布 2、n(%)	欧州	27 (26.2)	25 (24.0)	52 (25.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	北米 [a]	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	3 (5.4)	5 (9.1)	8 (7.2)
	アジア	29 (28.2)	32 (30.8)	61 (29.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他 [b]	36 (35.0)	33 (31.7)	69 (33.3)	53 (94.6)	50 (90.9)	103 (92.8)
体重（kg）	n	103	104	207	56	55	111
	平均値（SD）	69.98 (16.446)	66.41 (16.032)	68.19 (16.298)	68.71 (12.517)	67.28 (12.167)	68.00 (12.310)
	中央値（最小値, 最大値）	68.00 (39.6, 120.0)	63.25 (40.0, 117.8)	65.00 (39.6, 120.0)	67.25 (45.0, 99.0)	68.00 (44.0, 95.0)	68.00 (44.0, 99.0)
身長（cm）	n	103	104	207	56	55	111
	平均値（SD）	165.34 (9.656)	165.39 (10.714)	165.37 (10.177)	161.7 (8.00)	160.9 (8.46)	161.3 (8.21)
	中央値（最小値, 最大値）	166.00 (145.0, 188.0)	165.00 (144.7, 201.0)	165.00 (144.7, 201.0)	160.0 (142, 179)	160.0 (144, 183)	160.0 (142, 183)
BMI（kg/m²）	n	103	104	207	56	55	111
	平均値（SD）	25.59 (5.794)	24.11 (4.498)	24.84 (5.224)	26.32 (4.739)	26.01 (4.487)	26.17 (4.598)
	中央値（最小値, 最大値）	23.94 (17.0, 45.0)	23.63 (16.7, 40.6)	23.72 (16.7, 45.0)	25.40 (18.1, 38.8)	25.30 (19.0, 41.2)	25.40 (18.1, 41.2)
喫煙 n(%)	現在喫煙中	12 (11.7)	20 (19.2)	32 (15.5)	7 (12.5)	12 (21.8)	19 (17.1)
	喫煙歴あり	22 (21.4)	16 (15.4)	38 (18.4)	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
	喫煙歴なし	69 (67.0)	68 (65.4)	137 (66.2)	39 (69.6)	36 (65.5)	75 (67.6)

BMI = 体格指数; NA = 該当なし; SD = 標準偏差

[a] 「北米」はすべて米国を示す。

[b] 「その他」は BCT-002 試験ではレバノン、イスラエル、トルコ、BCT-001 試験ではトルコを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.3, Table 14.1.5.1, 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.3, Table 14.1.5.

3.3. 全有効性試験の結果の比較検討

ピボタル試験の BCT-002 試験（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）及び BCT-002 試験の結果を支持する BCT-001 試験の結果の概要を Table 70 に示す。BCT-002 試験及び BCT-001 試験のいずれでも主要評価項目は達成され、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して口腔潰瘍、ベーチェット病活動性、QOL の改善に関連する複数の副次的評価項目も達成され、統計学的に有意な改善又は nominal な改善が認められた。

また、いずれの試験でも、口腔潰瘍、口腔潰瘍疼痛、患者及び医師の評価によるベーチェット病の活動性、その他のベーチェット病の症状（外陰部潰瘍、関節炎、皮膚病変）の改善効果に伴い、QOL 評価（BD QOL や SF-36 の身体機能スコアを用いた患者報告）でも有意な改善が認められた。

Table 70: BCT-002 試験及び BCT-001 試験での有効性の結果の比較

評価項目	プラセボ群 最小二乗平均／n/N (%)	アプレミラスト群 最小二乗平均／n/N (%)	群間差 [a]	両側 p 値 [b]
投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）				
BCT-002 試験（MI）（主要評価項目）	222.14	129.54	-92.60	**< 0.0001**
BCT-002 試験（LOCF）	240.17	136.05	-104.12	**< 0.0001**
BCT-001 試験（LOCF）	157.82	67.74	-90.07	< 0.0001
投与 12 週時点での口腔潰瘍数				
BCT-002 試験（MI）	2.04	1.06	RR = 0.52	0.0003
BCT-002 試験（LOCF）	2.4[c]	1.3[c]	-1.1[c]	NA
BCT-001 試験（LOCF）（主要評価項目）	2.0	0.4	-1.6	**< 0.0001**
投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化				
BCT-002 試験（LOCF）	-15.9	-40.7	-24.8	**< 0.0001**
BCT-001 試験（LOCF）	-16.0[c]	-44.7[c]	-28.7[c]	< 0.0001
投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア				
BCT-002 試験（LOCF）	43.9[c]	19.2[c]	-24.7[c]	NA
BCT-001 試験（LOCF）	36.7	9.9	-26.8	< 0.0001
投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する完全寛解割合				
BCT-002 試験（NRI）	23/103 (22.3)	55/104 (52.9)	30.6%	**< 0.0001**
BCT-001 試験（NRI）	13/56 (23.2)	35/55 (63.6)	36.9%	< 0.0001
投与 12 週時点での口腔潰瘍数に対する臨床的奏効				
BCT-002 試験（NRI）	49/103 (47.6)	79/104 (76.0)	28.2%	< 0.0001
BCT-001 試験（NRI）	24/56 (42.9)	44/55 (80.0)	36.9%	< 0.0001
投与 12 週時点での BSAS のベースラインからの変化				
BCT-002 試験（LOCF）	-5.41	-17.35	-11.94	**< 0.0001**
BCT-001 試験（LOCF）	-6.75	-20.41	-13.67	< 0.0001
投与 12 週時点での BDCAF を用いたベーチェット病の活動性スコアのベースラインからの変化				
ベーチェット病活動性（BDCAI）スコア				
BCT-002 試験（LOCF）	-0.4	-0.9	-0.5	**0.0335**
BCT-001 試験（LOCF）	-0.1	-1.2	-1.1	0.0007
患者による疾患活動性の評価スコア				
BCT-002 試験（LOCF）	-0.7	-1.7	-1.0	**< 0.000**1
BCT-001 試験（LOCF）	-0.1[c]	-2.0[c]	-1.9[c]	NA[c]
医師による疾患活動性の全般評価スコア				
BCT-002 試験（LOCF）	-0.7	-1.6	-0.9	**< 0.0001**
BCT-001 試験（LOCF）	-0.2[c]	-1.7[c]	-1.5[c]	NA[c]
投与 12 週時点での BD QOL のベースラインからの変化				
BCT-002 試験（LOCF）	-0.5	-3.5	-3.0	**0.0003**
BCT-001 試験（LOCF）	-1.8	-4.3	-2.5	0.0397

評価項目	プラセボ群 最小二乗平均／n/N (%)	アプレミラスト群 最小二乗平均／n/N (%)	群間差 [a]	両側 p 値 [b]
投与 12 週時点での SF-36 の身体機能スコアのベースラインからの変化				
BCT-002 試験（LOCF）	0.04	2.90	2.86	0.0060
BCT-001 試験（LOCF）	-1.92	1.57	3.5	0.0412
投与 12 週時点での SF-36 の身体的側面サマリースコアのベースラインからの変化				
BCT-002 試験（LOCF）	0.88	3.07	2.19	0.0204
BCT-001 試験（LOCF）	-1.10	4.12	5.2	0.0011

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; BD QOL = Behçet's disease quality of life questionnaire; BSAS = ベーチェット病活動性尺度; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation; SD = 標準偏差; SF-36 = Medical Outcomes Study Short Form 36-item Health Survey

[a] 連続変数（MI 及び LOCF）での群間差は AUC に対して、治療群、性別、地域（地域は BCT-002 試験のみ）を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施して群間比較した。カテゴリー変数（NRI）では性別及び地域（BCT-002 試験）、性別（BCT-001 試験）に対して CMH で重みづけをした群間差の加重平均で群間比較した。

[b] 太字の p 値は統計学的な有意差あり。

[c] 平均値を表示。群間比較は行っていない。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.4, Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.10.1, Table 14.2.11.1, Table 14.2.22.3.1, Table 14.2.22.3.2, 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.4.3, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.4, Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.4, Tale 14.2.6.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.8.1, Table 14.2.8.2.

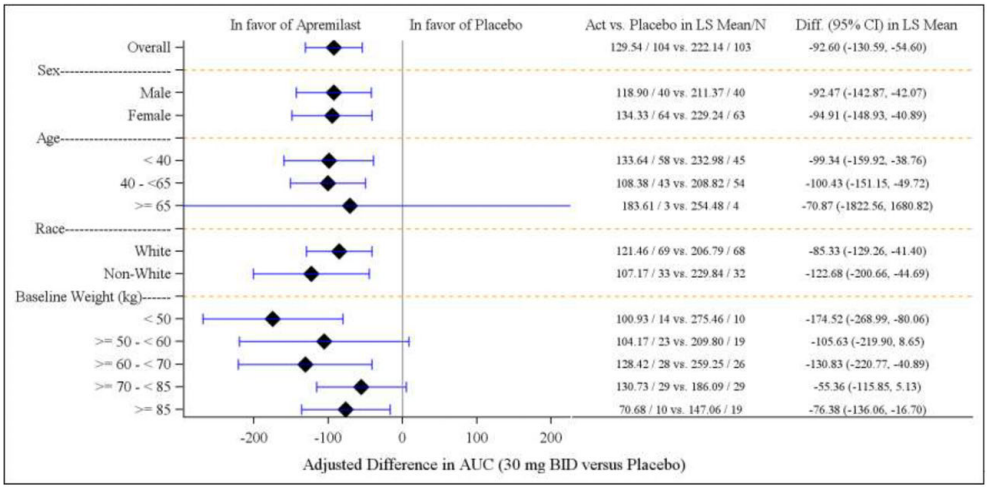
3.4. 部分集団における結果の比較

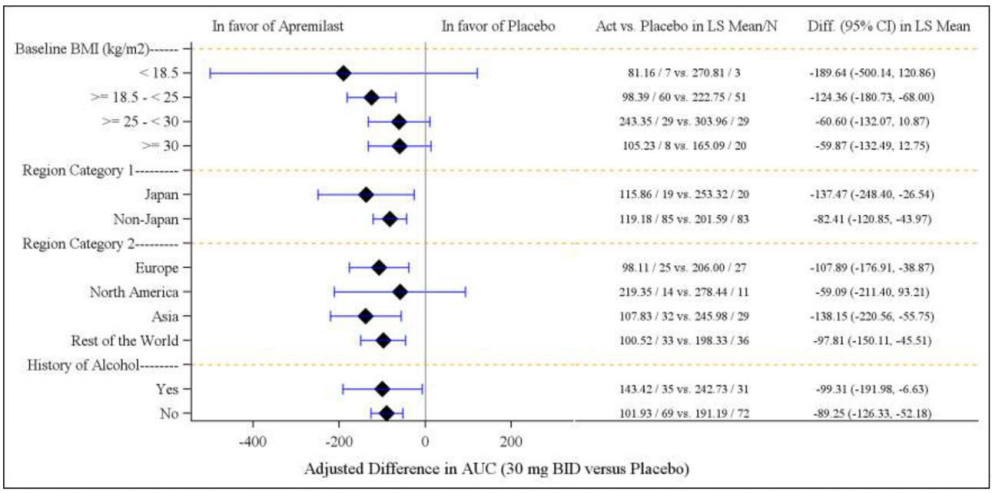
3.4.1. BCT-002 試験での主要評価項目（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析

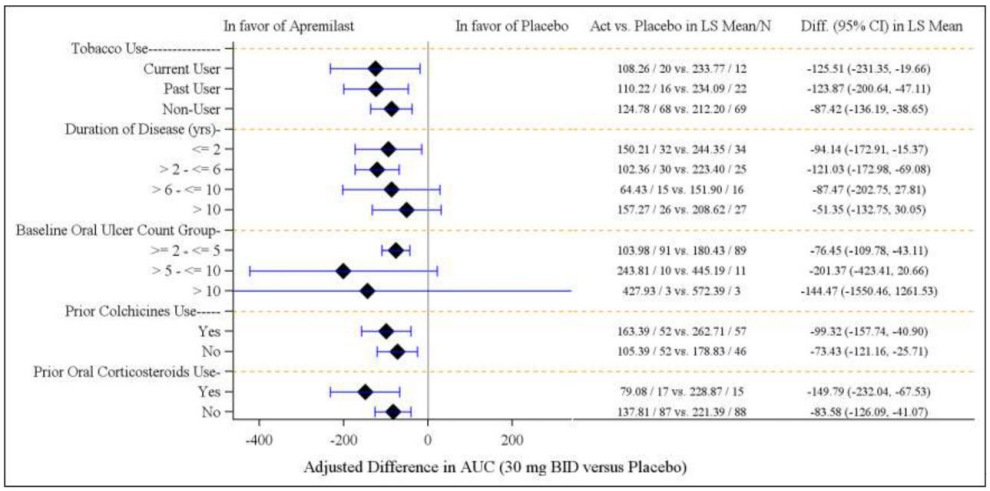
BCT-002 試験の有効性の主要評価項目である投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対し、患者背景（性別、人種、年齢、地域、ベースライン時の体重カテゴリー、ベースライン時の BMI カテゴリー、飲酒歴、喫煙歴）、ベーチェット病の疾患特性（罹病期間及びベースライン時の口腔潰瘍数カテゴリー等）、ベーチェット病に対する過去の治療歴（colchicine 及び経口副腎皮質ステロイド）によるサブグループ解析を行った。その結果を Figure 33 に示す。

検討したすべてのサブグループで、アプレミラスト群での口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対する治療効果はプラセボ群と比較して良好であることが確認された。患者背景、ベースライン時の疾患特性（罹病期間やベースライン時の口腔潰瘍数等）、地域、colchicine 及び副腎皮質ステロイドの前治療歴でプラセボ群と比べてアプレミラスト群で良好な治療効果が認められた。

Figure 33: 口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］







AUC = 口腔潰瘍数の時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回投与; BMI = 体格指数; CI = 信頼区間; LS mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.2.

3.4.2. BCT-001 試験での主要評価項目（投与 12 週時点の口腔潰瘍数）に対するサブグループ解析

SAP に規定したとおり、サブグループ解析では性別を層別因子とした。BCT-001 試験の有効性の主要評価項目である投与 12 週時点の口腔潰瘍数に対し、性別によるサブグループ解析の結果を Table 71 に示す。男性、女性のサブグループのいずれでも、アプレミラスト群での有効性はプラセボ群と比較して良好であり、プラセボ群と比べて口腔潰瘍数の変化量（減少量）は約 2 倍であった。以上から、アプレミラストが投与されたベーチェット病患者での反応性に性差は認められなかった。

Table 71: 性別による口腔潰瘍数に対するサブグループ解析（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］

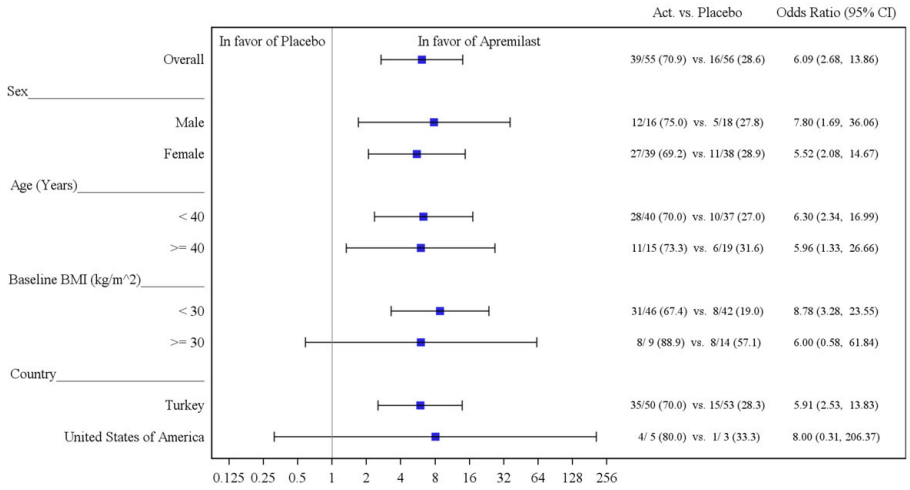
評価項目		プラセボ群 N = 56		アプレミラスト群 N = 55	
		男性 n = 18	女性 n = 38	男性 n = 16	女性 n = 39
ベースライン時の口腔潰瘍数	平均（SD）	2.7 (1.19)	3.0 (1.08)	2.4 (0.51)	2.8 (0.92)
	中央値	2.0	3.0	2.0	3.0
	最小値, 最大値	2, 6	2, 6	2, 3	2, 6
投与 12 週時点の口腔潰瘍数（LOCF）	平均（SD）	1.5 (1.29)	2.4 (2.98)	0.8 (1.65)	0.4 (0.63)
	中央値	1.5	2.0	0.0	0.0
	最小値, 最大値	0, 4	0, 13	0, 6	0, 2
AUC_{W12}	平均（SD）	162.63 (99.459)	152.09 (95.574)	79.04 (166.916)	52.05 (34.869)
	中央値	144.69	121.74	19.50	42.00
	最小値, 最大値	15.0, 432.5	19.7, 392.0	10.5, 675.0	11.4, 168.0

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.3.2, Table 14.2.1.4.2.

3.4.3. BCT-001 試験での口腔潰瘍の完全寛解割合に対するサブグループ解析

上述した性別のサブグループ解析に加えて、投与 85 日時点の口腔潰瘍の完全寛解割合に対し、性別、年齢、BMI、国別によるサブグループ解析を実施した。投与 85 日時点の口腔潰瘍の完全寛解割合で、性別、年齢、BMI、国別での違いは認められなかった。検討したすべてのサブグループで、アプレミラスト群での有効性はプラセボ群と比較して良好であった（Figure 34）。

Figure 34:投与 85 日時点の口腔潰瘍の完全寛解割合に対するサブグループ解析（ITT 集団; LOCF）［BCT-001 試験］



Act. = アプレミラスト; BMI = 体格指数; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 15.2.1.

4. 推奨される用法及び用量に関する臨床情報の解析

4.1. 臨床試験で検討した用法及び用量の設定根拠

4.1.1. BCT-001 試験

BCT-001 試験の用法及び用量は、完了した 3 つの第 2 相試験（尋常性乾癬患者を対象とした PSOR-003 試験及び PSOR-004 試験、関節症性乾癬患者を対象とした PSA-001 試験）に基づき設定した。これらの試験ではアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与で臨床的に意味のある病態の改善効果が示され、許容可能な安全性及び忍容性のプロファイルが認められた。これら 3 試験の結果に基づき、本試験の用法及び用量をアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与とした。

4.1.2. BCT-002 試験

BCT-001 試験で、アプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛が減少し、患者及び医師の評価によるベーチェット病の活動性、外陰部潰瘍などのベーチェット病の症状が改善し、それに伴い患者の QOL が改善した。また、ベーチェット病患者での安全性プロファイルは、既承認の炎症性疾患（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）と同様であった。以上から、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者に対し、アプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したときのベネフィット／リスクプロファイルは良好であったことから、本試験の用法及び用量をアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与とした。

4.2. 当該申請で推奨される用法及び用量の設定根拠

4.2.1. 臨床的有効性

BCT-002 試験及び BCT-001 試験の結果に基づき、本一変申請で推奨される用法及び用量をアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与とする。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験で、アプレミラスト群では口腔潰瘍数の AUC_{W12} がプラセボ群と比較して有意に低下し、投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合もプラセボ群と比較して有意に高かった。また、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて口腔潰瘍数、口腔潰瘍疼痛スコアは有意に減少した。

さらに、いずれの試験でもアプレミラスト群では、プラセボ群と比べて投与 12 週時点でのベーチェット病活動性が有意に低下し、ベーチェット病活動性（BDCAI）スコアやベーチェット病活動性尺度（BSAS）は統計学的に有意に低下し、改善効果が認められた。

アプレミラスト群では、口腔潰瘍数、口腔潰瘍疼痛、患者及び医師の評価によるベーチェット病活動性、その他のベーチェット病の症状（外陰部潰瘍、皮膚病変、眼及び血管の病変、消化管及び中枢神経系）が改善し、これに伴い患者報告での QOL 評価（BD QOL 及び SF-36v2 スコア［身体的側面サマリースコア、精神的側面サマリースコア、身体機能スコア］）がプラセボ群と比較して有意に改善した。

4.2.2. 臨床薬理

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態を評価するため、薬物動態評価用の血液検体は投与 16 週時点（継続投与期）のアプレミラスト投与前（午前）、投与 1、2、3、5、8、12 時間後に採取された。評価可能な薬物動態データは 14 名（日本人 7 名、外国人 7 名）から得られたことから、当該 14 名を薬物動態解析対象集団とした。アプレミラストは投与後速やかに吸収され、最高血中濃度到達時間の中央値は約 2 時間後であった。$t_{1/2}$ の平均値は日本人約 4 時間、外国人約 8 時間であった。アプレミラストの曝露量（AUC_{12h} 及び AUC_t）は日本人及び外国人のベーチェット病患者で同様であった。アプレミラストをベーチェット病患者に投与したときの日本人及び外国人の薬物動態は、中等症から重症の尋常性乾癬患者に投与した時の日本人及び白人の薬物動態と類似した。また、外国人ベーチェット病患者でのアプレミラストの曝露量は尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者と同様であった。したがって、ベーチェット病患者でのアプレミラストの薬物動態は、既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に評価されたアプレミラストの薬物動態と同様であると考えられた。

4.3. 推奨される用法及び用量

本一変申請でのベーチェット病患者に対するアプレミラストの推奨される用法及び用量は、以下に示す国内で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の用法及び用量と同じであり、消化管症状を軽減するため、投与 1 日目から 5 日目までは用量を漸増する。

通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する。

1 日目	2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

5. 効果の持続性、耐薬性

ベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象としたピボタル試験の第 3 相 BCT-002 試験ではアプレミラスト投与期間が最長 64 週間であった。本項で示した有効性の結果から、アプレミラストによる治療効果の発現及びその持続性が認められている。第 2 相 BCT-001 試験の投与 24 週時点までの有効性の結果もアプレミラストによる治療効果の発現及び持続性を支持するものであった。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験はいずれも主要評価項目を達成し、2 試験のいずれでもプラセボ群と比べてアプレミラスト群で口腔潰瘍数の AUC_{W12}（最小二乗平均の群間差は BCT-002 試験で−92.60、BCT-001 試験で−90.07、いずれも $p < 0.0001$）及び投与 12 週時点の口腔潰瘍数（BCT-002 試験での相対リスク 0.52［$p = 0.0003$］、BCT-001 試験での最小二乗平均の群間差は−1.6［$p < 0.0001$］）で統計学的に有意な減少が認められた。

また、BCT-002 試験（最小二乗平均の群間差：−24.8［$p < 0.0001$］）及び BCT-001 試験（最小二乗平均の群間差：−26.8［$p < 0.0001$］）での投与 12 週時点までの口腔潰瘍疼痛スコアの変化量を評価した結果、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で口腔潰瘍疼痛スコアの有意な改善効果が認められ、上述の口腔潰瘍数に対する有意な改善効果と一致するものであった。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験での口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少に対するアプレミラストの効果は投与 1 週後及び 2 週後（各試験の最初の評価時期）から認められ、投与 12 週時点の効果は継続投与期終了時点（BCT-002 試験：投与 64 週時点、BCT-001 試験：投与 24 週時点）までの各評価時点で維持されていた。また、いずれの試験でも、アプレミラストの投与終了後に口腔潰瘍に関する指標の悪化が認められた。

口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の全体的な減少に加えて、BCT-002 試験と BCT-001 試験のいずれでも投与 12 週時点で、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で口腔潰瘍の完全寛解（口腔潰瘍が消失）した患者の割合が有意に高く、群間差は BCT-002 試験 30.6%、BCT-001 試験 36.9%であった（いずれの試験も $p < 0.0001$）。BCT-002 試験の投与 64 週時点でアプレミラスト群の 53.3%に口腔潰瘍が認められなかった。

BCT-002 試験では、外陰部潰瘍やその他のベーチェット病の症状（皮膚病変、関節炎、消化管、ぶどう膜炎等）に対するアプレミラストの治療効果の持続性も認められている。投与 12 週時点で外陰部潰瘍の完全寛解が認められた患者の割合は、プラセボ群（41.2%）と比べてアプレミラスト群（70.6%）で良好な治療効果が認められた（$p = 0.1100$）。アプレミラスト群では、投与 64 週時点まで外陰部潰瘍の完全寛解割合は持続した。

アプレミラスト群では、わずかではあるものの皮膚病変の PGA のベースライン時からの平均変化量の低下（改善）が認められ、投与 64 週時点まで維持された。

投与 12 週時点で、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で圧痛関節数が大きく減少し（ベースライン時からの変化量の最小二乗平均はプラセボ群−2.7、アプレミラスト群−4.4）、投与 64 週時点まで維持された。投与期間である 64 週間を通して腫脹関節数に重要な変化は認められなかった。アプレミラスト群では、ベーチェット病の症状（皮膚病変、関節炎、胃腸障害、ぶどう膜炎等）の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は投与 64 週時点まで全般的に減少した。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験では、医師及び患者によるベーチェット病の活動性評価（BSAS 及び BDCAF）や患者報告による QOL 評価（BD QOL スコア、SF-36v2 身体機能スコア）からアプレミラストによる治療効果の持続性のエビデンスが示された。さらに、BCT-002 試験では、SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコアでも、アプレミラストによる治療効果の持続性が示された。

いずれの試験でも投与 12 週時点でのこれらすべての評価で、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。BCT-002 試験では、アプレミラスト群でのベースライン時

からの平均変化量は投与 12 週時点と投与 64 週時点で維持された（BSAS：−19.73 及び−16.91、BDCAI：−1.2 及び−1.3、BD QOL スコア：−3.53 及び−3.57、SF-36v2 の身体機能スコア：2.98 及び 3.40、SF-36v2 の身体的側面サマリースコア：3.55 及び 3.42、SF-36v2 の精神的側面サマリースコア：4.90 及び 5.37）。また、BCT-001 試験では、アプレミラスト群でのベースライン時からの平均変化量は投与 12 週時点と投与 24 週時点で維持された（BSAS：−21.19 及び−22.26、BDCAI：−1.5 及び−2.0、BD QOL スコア：−4.5 及び−5.5、SF-36v2 の身体機能スコア：1.91 及び 1.63）。

プラセボ群では、投与 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、口腔潰瘍数、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合、口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合、BSAS、BDCAF を用いたスコア、BD QOL スコア、SF-36v2 の身体機能スコア、及び身体的側面サマリースコアといった項目で、アプレミラスト群と同様の改善が認められた。

ベーチェット病の臨床試験はアプレミラストの効果の消失までの時間を前向きに評価するデザインではなかった。しかし、BCT-002 試験の追跡調査期では、アプレミラストの投与終了後 4 週間で口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛スコアの平均値が増加した。同様に BCT-001 試験の追跡調査期では、アプレミラストの投与中止後 2 週間以内（投与中止後の最初の計画来院日）に口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛スコアの平均値が増加した。ベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者でのアプレミラストのピボタル第 3 相試験及びその結果を支持する第 2 相試験から、投与 12 週時点までの各評価時点で口腔潰瘍数が減少したことによって、各評価時点で口腔潰瘍疼痛が減少し、完全寛解を示した患者の割合は高かった。また、患者及び医師の評価によるベーチェット病活動性は改善し、ベーチェット病の症状が新たに発現、再発又は悪化した患者の割合は低かった。ベーチェット病の病態で認められたこれらの改善によって、臨床的に意味のある有意な QOL の改善が認められ、患者評価による BD QOL スコアや SF-36v2 の精神的側面サマリースコア及び身体機能スコアの改善が認められた。

ベーチェット病は慢性疾患であり、数十年にわたる長期の治療を必要とすることから、良好なベネフィット／リスクプロファイルを有し、利便性が高く、長期的に投与することができる効果の高い薬剤により治療することが望ましい。現時点で、ベーチェット病に対し有効性が十分に確立された治療薬は限られており、許容可能な安全性プロファイルを有する有効な経口剤に対するアンメット・メディカルニーズが存在すると考えられる。第 3 相 BCT-002 試験の結果により、全身療法の対象になる成人患者でのベーチェット病による口腔潰瘍の治療薬としてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与が有用であるというエビデンスが示され、このことは第 2 相 BCT-001 試験からも支持された。アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与は、口腔潰瘍数を有意に減少させるとともに、医師及び患者によって評価される疾患活動性の複数の指標を改善し、このことは QOL の改善にも繋がった。さらに、これらの治療効果は最終投与 64 週時点まで維持された。

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 11
1. 医薬品への曝露 12
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1. 総括的安全性評価計画 12
1.1.2. 安全性の評価方法 14
1.2. 全般的な曝露状況 17
1.2.1. BCT-002 試験 17
1.2.1.1. プラセボ対照期 17
1.2.1.2. アプレミラスト投与期間 18
1.2.2. BCT-001 試験 19
1.2.2.1. プラセボ対照期 19
1.2.2.2. アプレミラスト投与期間 20
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
1.3.1. 人口統計学的特性 21
1.3.1.1. BCT-002 試験 21
1.3.1.2. BCT-001 試験 23
1.3.2. 疾患特性 24
1.3.2.1. BCT-002 試験 24
1.3.2.2. BCT-001 試験 25
1.3.3. 既往歴 27
1.3.3.1. BCT-002 試験 27
1.3.3.2. BCT-001 試験 27
1.3.4. 前治療薬 28
1.3.4.1. BCT-002 試験 28
1.3.4.2. BCT-001 試験 29
1.3.5. 併用薬 29
1.3.5.1. BCT-002 試験 29
1.3.5.2. BCT-001 試験 31
1.3.6. 併用療法 32
1.3.6.1. BCT-002 試験 32
1.3.6.2. BCT-001 試験 32

1.4. 患者の内訳 33
1.4.1. BCT-002 試験 33
1.4.1.1. プラセボ対照期 33
1.4.1.2. 継続投与期 33
1.4.2. BCT-001 試験 33
1.4.2.1. プラセボ対照期 33
1.4.2.2. 継続投与期 34
2. 有害事象 34
2.1. 有害事象の解析 34
2.1.1. 主な有害事象 34
2.1.1.1. 有害事象の概要 34
2.1.1.2. 比較的よくみられた有害事象 38
2.1.1.3. 重症度別での有害事象 48
2.1.1.4. 有害事象の発現時期別解析 57
2.1.2. 死亡 60
2.1.2.1. BCT-002 試験 60
2.1.2.2. BCT-001 試験 60
2.1.3. その他の重篤な有害事象 61
2.1.3.1. BCT-002 試験 61
2.1.3.2. BCT-001 試験 65
2.1.3.3. BCT-002 試験でデータベースロック以降に発現した重篤な有害事象 67
2.1.4. その他の重要な有害事象 67
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 67
2.1.4.2. 治験薬の休薬に至った有害事象 72
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 72
2.1.5.1. 器官別又は症候群別の有害事象の発現状況 73
2.1.5.2. SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く） 78
2.1.5.3. SMQ 胃腸出血 79
2.1.5.4. SCQ 過敏症 80
2.1.5.5. SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む） 80
2.1.5.6. SCQ 悪性腫瘍 81
2.1.5.7. SCQ 日和見感染 81

2.1.5.8. SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐 83
2.1.5.9. SMQ 自殺／自傷 83
2.1.5.10. SCQ ウイルス性上気道感染 83
2.1.5.11. SCQ ぶどう膜炎 84
2.1.5.12. SMQ 血管炎及び血管障害 84
2.1.5.13. 体重変動 86
2.2. 個別有害事象の文章による説明 91
3. 臨床検査値の評価 91
3.1. 血液学的検査 91
3.1.1. 臨床検査値の推移 91
3.1.1.1. BCT-002 試験 91
3.1.1.2. BCT-001 試験 91
3.1.2. 個々の患者での変化 91
3.1.2.1. BCT-002 試験 91
3.1.2.2. BCT-001 試験 94
3.1.3. 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常 96
3.1.3.1. BCT-002 試験 96
3.1.3.2. BCT-001 試験 97
3.2. 血液生化学的検査 98
3.2.1. 臨床検査値の推移 98
3.2.1.1. BCT-002 試験 98
3.2.1.2. BCT-001 試験 98
3.2.2. 個々の患者での変化 99
3.2.2.1. BCT-002 試験 99
3.2.2.2. BCT-001 試験 102
3.2.3. 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常 105
3.2.3.1. BCT-002 試験 105
3.2.3.2. BCT-001 試験 106
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 107
4.1. バイタルサイン評価 107
4.1.1. 経時的なバイタルサインの評価 107
4.1.1.1. BCT-002 試験 107

4.1.1.2. BCT-001 試験 107
4.1.2. バイタルサインのベースラインからのシフト 107
4.1.2.1. BCT-002 試験 107
4.1.2.2. BCT-001 試験 108
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 108
5.1. 内因性要因 108
5.1.1. 薬剤及び人口統計学的特性との相互作用 108
5.1.1.1. 年齢 108
5.1.1.2. 性別 111
5.1.1.3. 人種別 113
5.1.1.4. 地域別 113
5.2. 外因性要因 115
5.3. 薬物相互作用 115
5.3.1. BCT-002 試験 115
5.3.1.1. 鎮痛薬の前治療による有害事象の解析 115
5.3.1.2. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療による有害事象の解析 115
5.3.1.3. colchicine の前治療による有害事象の解析 116
5.3.1.4. 外用副腎皮質ステロイドの前治療による有害事象の解析 116
5.3.1.5. 全身性副腎皮質ステロイド薬の前治療による有害事象の解析 116
5.3.1.6. 鎮痛薬の併用投与による有害事象の解析 116
5.3.1.7. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用投与による有害事象の解析 116
5.3.1.8. colchicine の併用投与による有害事象の解析 116
5.3.1.9. 外用副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析 117
5.3.1.10. 全身性副腎皮質ステロイド薬の併用投与による有害事象の解析 117
5.3.2. BCT-001 試験 117
5.3.2.1. 鎮痛薬の前治療による有害事象の解析 117
5.3.2.2. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療による有害事象の解析 117
5.3.2.3. 外用副腎皮質ステロイドの前治療による有害事象の解析 117
5.3.2.4. 全身性副腎皮質ステロイド薬の前治療による有害事象の解析 117
5.3.2.5. 鎮痛薬の併用投与による有害事象の解析 118
5.3.2.6. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用投与による有害事象の解析 118
5.3.2.7. colchicine の併用投与による有害事象の解析 118

5.3.2.8. 全身性副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析 118
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 118
5.5. 過量投与 119
5.6. 薬物乱用 119
5.7. 離脱症状及び反跳現象 119
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 119
6. 市販後データ 119
7. 結論 120
8. 付録 123

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 11
Table 2: アプレミラストの安全性評価に関する臨床データパッケージ 13
Table 3: 本一変申請での安全性の評価対象期間の概要 14
Table 4: 安全性解析対象集団及び有害事象の取扱い方法 16
Table 5: 治験薬の用法及び用量 17
Table 6: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 18
Table 7: アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの曝露状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 19
Table 8: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 20
Table 9: アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの曝露状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 20
Table 10: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 21
Table 11: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 23
Table 12: ベースライン時のベーチェット病の疾患特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 24
Table 13: ベースライン時のベーチェット病の疾患特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］ 26
Table 14: 既往歴（ITT 集団、いずれかの群で 5%以上）［BCT-002 試験］ 27
Table 15: 既往歴（ITT 集団、全体で 5%以上）［BCT-001 試験］ 28
Table 16: プラセボ対照期での前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で 5%以上に投与）［BCT-002 試験］ 28
Table 17: 前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団、全体で 5%以上に投与）［BCT-001 試験］ 29
Table 18: プラセボ対照期に投与された併用薬（安全性解析対象集団、いずれかの群で 5%以上に投与）［BCT-002 試験］ 30

Table 19: アプレミラスト投与期間に投与された併用薬（安全性解析対象集団、全体で 5%以上に投与）［BCT-002 試験］ 30
Table 20: プラセボ対照期に投与された併用薬（安全性解析対象集団、いずれかの群で 5%以上に投与）［BCT-001 試験］ 31
Table 21: アプレミラスト投与期間に投与された併用薬（安全性解析対象集団、全体で 5%以上に投与）［BCT-001 試験］ 31
Table 22: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 35
Table 23: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団、全体）［BCT-002 試験］ 36
Table 24: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団、日本人）［BCT-002 試験］ 36
Table 25: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 37
Table 26: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 38
Table 27: プラセボ対照期で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 39
Table 28: プラセボ対照期で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 39
Table 29: プラセボ対照期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群で基本語の発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］ 40
Table 30: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 41
Table 31: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 42
Table 32:アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた有害事象の発現状況（日本人集団、全体での基本語の発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］ 42
Table 33: プラセボ対照期で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］ 44
Table 34: プラセボ対照期で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］ 45
Table 35: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］ 46

Table 36: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］ 47
Table 37:プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 48
Table 38: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群での発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 49
Table 39: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群での発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］ 49
Table 40: プラセボ対照期での重度の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 50
Table 41: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 51
Table 42: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 51
Table 43: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群での発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］ 52
Table 44: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 54
Table 45: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］ 55
Table 46:プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 56
Table 47: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で Grade 3 以上の事象あり）［BCT-001 試験］ 56
Table 48: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 57
Table 49: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で Grade 3 以上の事象あり）［BCT-001 試験］ 57
Table 50: プラセボ対照期のアプレミラスト群で比較的よくみられた基本語別の有害事象（発現割合 5%以上）の発現時期別解析結果（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 58
Table 51: アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で比較的よくみられた基本語別の有害事象（発現割合 5%以上）の発現時期別解析結果［BCT-002 試験］ 59
Table 52: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 61
Table 53: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］ 62
Table 54: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 63

Table 55: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］ 64
Table 56: 重篤な有害事象を発現した患者一覧［BCT-002 試験］ 64
Table 57: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 66
Table 58: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 66
Table 59: 重篤な有害事象を発現した患者一覧［BCT-001 試験］ 67
Table 60: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 68
Table 61: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 69
Table 62: 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発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］ 70
Table 63: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 71
Table 64: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 71
Table 65: プラセボ対照期での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 73
Table 66: アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 74
Table 67: プラセボ対照期での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 76
Table 68: アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 77
Table 69: 体重のベースラインからの変化（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-002 試験］ 88
Table 70: 体重のベースラインからの変化の分布（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-002 試験］ 89
Table 71: 体重のベースラインからの変化（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-001 試験］ 90
Table 72: 体重のベースラインからの変化割合の分布（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-001 試験］ 90
Table 73: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 92
Table 74: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル［BCT-002 試験］ 93

Table 75: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 94
Table 76: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル［BCT-001 試験］ 95
Table 77: プラセボ対照期で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 97
Table 78: アプレミラスト投与期間で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 97
Table 79: プラセボ対照期で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 98
Table 80: アプレミラスト投与期間で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 98
Table 81: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 99
Table 82: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル［BCT-002 試験］ 100
Table 83: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 102
Table 84: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル［BCT-001 試験］ 103
Table 85: プラセボ対照期で顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 105
Table 86: アプレミラスト投与期間で顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］ 106
Table 87: 顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（プラセボ対照期）（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 106
Table 88: 顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（アプレミラスト投与期間）（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］ 107
Table 89: プラセボ対照期の年齢別での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 109
Table 90: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する年齢別の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 109
Table 91: プラセボ対照期の年齢別での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 110
Table 92: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する年齢別での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 110
Table 93: プラセボ対照期の性別での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 111

Table 94: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する性別での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 111

Table 95: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する性別での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］ 112

Table 96: プラセボ対照期の地域別（日本、日本以外）での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 113

Table 97:プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する地域別（日本、日本以外）での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 114

Table 98: プラセボ対照期の地域別（欧州、北米、アジア、その他）での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 114

Table 99:プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する地域別（欧州、北米、アジア、その他）での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 115

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BMI	body mass index 体格指数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate 曝露期間で調整した有害事象の発現率
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISG	International Study Group
ITT	Intent to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese ICH 国際医薬用語集日本語版
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
PDE	phosphodiesterase ホスホジエステラーゼ
PT	preferred term MedDRA の基本語
SCQ	Sponsor Created Queries 治験依頼者（Celgene 社）が作成した検索式
SCS	Summary of Clinical Safety
SMQ	Standardized MedDRA Queries MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class MedDRA の器官別大分類
TNF	tumor necrosis factor 腫瘍壊死因子
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

アプレミラストは、新規の経口の低分子 PDE4 阻害薬であり、細胞内で炎症誘発及び抗炎症のメディエーターネットワークを調節する作用を有する。PDE4 は、cAMP に特異的な PDE であり、炎症系の細胞に主に認められる PDE である。PDE4 を阻害すると、細胞内 cAMP レベルが増加し、TNF-α、IL-23、IL-17 やその他の炎症性サイトカインの発現が制御され、それにより炎症性反応の発現が減少する。また、cAMP が増加することで IL-10 等の抗炎症性サイトカインも増加する。

アプレミラストは選択的な免疫調節作用を有しており、ベーチェット病に対する有効性が期待されている。アプレミラストの薬理学的プロファイルから、TNF-α、IL-2、IL-8、IL-12、IL-17、IFN-γ の産生調節を介し、活動性ベーチェット病で発現する炎症性サイトカインを制御する作用機序によってベーチェット病の治療での潜在的な治療ベネフィットが示唆されている。

アプレミラストは、Celgene が治験依頼者である尋常性乾癬、関節症性乾癬、ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎、喘息、関節リウマチの臨床試験で[redacted]名を超える患者及び健康被験者に 10～105 mg/日の用量で投与されている。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日時点で、アプレミラストは欧州連合を含め世界[redacted]ヵ国で承認されており、この[redacted]ヵ国すべてで尋常性乾癬及び関節症性乾癬の適応で承認を受けている。アプレミラストは 10、20、30 mg の経口錠剤で市販されている。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点までにアプレミラストが投与された人数は、臨床試験を含め国内外で[redacted]名と推定される。これには市販後での[redacted]名、Celgene が治験依頼者である臨床試験での[redacted]名、医師主導試験での[redacted]名が含まれる。

アプレミラストの推奨初回用量は、5 日間の漸増スケジュールを実施した後の 30 mg の 1 日 2 回経口投与である。

1.1.1. 総括的安全性評価計画

アプレミラストは、国内で 2016 年 12 月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能又は効果として承認されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）では「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」を効能又は効果とした。また、当該効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は、国内で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の用法及び用量と同じである。

ベーチェット病患者を対象に申請者が実施したアプレミラストの臨床試験は、国内外で実施した国際共同の第 3 相 CC-10004-BCT-002 試験（BCT-002 試験）及び海外で実施した第 2 相 CC-10004-BCT-001 試験（BCT-001 試験）の 2 試験である。したがって、本一変申請では当該 2 試験を安全性評価対象試験としてアプレミラストの安全性を評価する。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験の概略はそれぞれ 2.7.3-2.1.1 項、2.7.3-2.2.1 項に記載した。

BCT-002 試験は、International Study Group（ISG）基準に基づいてベーチェット病と診断され、スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、かつ（1）その 14 日以上後のランダム割付日に 2 個以上の口腔潰瘍を有する、又は（2）その 1～42 日後のランダム割付日に 3 個以上の口腔潰瘍を有する患者を対象とした国際共同第 3 相試験であり、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザインを用いて、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、スクリーニ

ング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、プラセボ対照期のアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（アプレミラスト群）又はプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 でランダムに割り付けられ、治験薬が 12 週間投与された。プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 52 週間投与された。本試験では、まず、12 週間のプラセボ対照期の安全性、及び患者 100 名以上にアプレミラストが 1 年以上投与されたときの長期安全性を評価するべく、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日でデータをカットオフし、安全性解析を実施した。その後、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了したため、最終解析を実施した。本項でのプラセボ対照期の安全性評価には[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータ、アプレミラストが投与された患者での長期安全性評価には最終解析データを用いた。

BCT-001 試験は、ベースライン時に 2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした海外第 2 相試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用いて、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、スクリーニング期（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）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与する群（アプレミラスト群）又はプラセボを投与する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 でランダムに割り付けられ、治験薬が 12 週間投与された。プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 12 週間投与された。2012 年 5 月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了しており、本項での安全性評価には最終解析データを用いた。

アプレミラストの安全性評価に関する臨床データパッケージを Table 2 に示す。

Table 2: アプレミラストの安全性評価に関する臨床データパッケージ

項目	BCT-002 試験	BCT-001 試験
実施地域：施設数	欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア）、アジア（日本、韓国）、米国、その他の地域（イスラエル、レバノン、トルコ）：53 施設	米国及びトルコ：6 施設
試験デザイン	国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン（プラセボ対照期＋継続投与期）	海外第 2 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン（プラセボ対照期＋継続投与期）
対象患者	スクリーニング前の 12 ヵ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症し、International Study Group（ISG）基準に基づいてベーチェット病と診断され、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有さず、スクリーニング時及びランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する成人患者（日本人を含む）	スクリーニング前の 28 日間に活動性の潰瘍性疾患（口腔／外陰部）を有し、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有さず、ランダム割付時に 2 個以上の口腔潰瘍を有する成人患者
投与期間	64 週間 プラセボ対照期：12 週間 継続投与期：52 週間	24 週間 プラセボ対照期：12 週間 継続投与期：12 週間

項目	BCT-002 試験	BCT-001 試験
治験薬の用法及び用量	**プラセボ対照期** アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 **継続投与期** アプレミラスト群、プラセボ群ともにアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 52 週間投与	**プラセボ対照期** アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 **継続投与期** アプレミラスト群、プラセボ群ともにアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与
安全性解析対象集団	計 207 名（うち日本人は 39 名）	計 111 名
試験状況	試験完了	試験完了
添付資料番号	5.3.5.1.1-1（中間報告、データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 5.3.5.1.1-2（最終報告）	5.3.5.1.2

1.1.2. 安全性の評価方法

ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性を総合的に評価する上で、BCT-002 試験と BCT-001 試験は継続投与期でのアプレミラストの投与期間や安全性データの収集方法などが異なることから、データを併合することなく個々の試験ごとに評価した。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験ではいずれもプラセボ対照期と継続投与期を設定した。プラセボ対照期は両試験ともに 12 週間であり、アプレミラスト群、プラセボ群それぞれで割り付けられた治験薬が投与された。継続投与期は BCT-002 試験が 52 週間、BCT-001 試験が 12 週間であり、プラセボ対照期にプラセボ群であった患者を含むすべての患者にアプレミラストが投与された。したがって、いずれの試験でもアプレミラストの安全性は、12 週間のプラセボ対照期、及びアプレミラストが投与された全投与期間（アプレミラスト投与期間：プラセボ対照期と継続投与期の両期を含む）の 2 つの期間で評価することとした。本一変申請で安全性を評価する対象期間の概要を Table 3 に示す。

Table 3: 本一変申請での安全性の評価対象期間の概要

評価期間	投与群	評価対象患者	評価データの範囲
プラセボ対照期	プラセボ群	プラセボ群に割付けられ、プラセボが 1 回以上投与された患者	プラセボ対照期の投与開始から 12 週間
	アプレミラスト群	アプレミラスト群に割付けられ、アプレミラストが 1 回以上投与された患者	プラセボ対照期の投与開始から 12 週間
アプレミラスト投与期間	プラセボ群	プラセボ対照期にプラセボ群に割付けられた患者のうち、継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者	継続投与期の投与開始から試験終了まで
	アプレミラスト群	アプレミラスト群に割付けられ、アプレミラストが 1 回以上投与された患者	プラセボ対照期の投与開始から試験終了まで

また、BCT-002 試験及び BCT-001 試験での安全性解析対象集団及び有害事象の取扱い方法を Table 4 に示す。

BCT-002 試験及び BCT-001 試験のいずれも、「ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者」を安全性解析対象集団と定義し、プラセボ対照期の安全性を評価した。また、「プラセボ群、アプレミラスト群の患者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者」をアプレミラスト投与集団と定義し、アプレミラスト投与期間の安全性を評価した。

有害事象の評価では、治験薬の投与開始日から最終投与後 28 日目までに発現した又は悪化した事象を有害事象として扱うこととした。有害事象の解析では、比較的よくみられた有害事象、重症度別の有害事象、発現時期別の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象を評価した。有害事象名は ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、BCT-002 試験では version 20.0、BCT-001 試験では version 14.0 に従った。有害事象の発現状況は MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計し、同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象の重症度は BCT-002 試験では軽度、中等度、重度の 3 段階で判定する一方、BCT-001 試験では米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）（version 3.0）を用いて 5 段階で判定し、重症度別の有害事象の集計には同一患者で発現した最も重い重症度を用いた。有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で判定した。

また、器官別又は症候群別の有害事象として、MedDRA の標準検索式（SMQ）及び申請者が策定した検索式（SCQ）を用いた評価も実施した。器官別又は症候群別の解析では有害事象のコーディングに MedDRA version 20.0 を用い、BCT-001 試験の結果は version 20.0 で再コーディングした。評価した器官別又は症候群別の有害事象は、「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）」、「SCQ 悪性腫瘍」、「SCQ 日和見感染」、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、「SCQ ウイルス性上気道感染」、「SCQ ぶどう膜炎」、「SMQ 血管炎及び血管障害」であった。なお、それぞれの器官別又は症候群別の有害事象に含まれる PT は 5.3.5.3.1 項に示した。

さらに、治験薬投与期間の異なるプラセボ対照期とアプレミラスト投与期間との間で有害事象の発現状況を比較するため、治験薬の曝露期間で調整した有害事象の発現率（EAIR）を 100 人年あたりで算出した。100 人年あたりの EAIR は、ある特定の有害事象発現患者数／総曝露時間（年）を 100 倍した値と定義し、総曝露時間（年）は解析に含まれる患者の曝露期間（日）（ある特定の有害事象が発現しなかった患者では治験薬投与期間、発現した患者では当該事象の初回発現日までの治験薬投与期間）の合計を 365.25 で除して算出した。

Table 4: 安全性解析対象集団及び有害事象の取扱い方法

項目	BCT-002 試験	BCT-001 試験
安全性解析対象集団 （プラセボ対照期）	ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者	ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者
アプレミラスト投与集団 （アプレミラスト投与期間）	プラセボ群、アプレミラスト群のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者	プラセボ群、アプレミラスト群のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者
有害事象のコーディング	MedDRA version 20.0	MedDRA version 14.0（SMQ 及び SCQ を用いた有害事象コーディングでは version 20.0 を使用）
有害事象の重症度判定	**軽度：** • 無症状又は軽度の症状があるが、臨床観察又は診断のための観察のみでよい • 治療介入の必要なし • 日常生活動作（ADL）に軽微な支障がある、又は全く支障がない • 極めて最小限の治療介入／措置を要する、又は全く必要ない **中等度：** • 中等度の不快感を伴う症状 • 局所的又は非侵襲的な治療介入を要する • ADL に軽微以上の支障があるが、日常的な社会的・機能的活動を行うことが可能 • 薬物治療を要することがある **重度（重篤又は非重篤）：** • 重度の不快感や疼痛を伴う症状 • 内科的又は外科的な治療や介入を要する症状 • ADL に支障があり、日常的な社会的・機能的活動を行うことができない（例：欠勤や安静） • 薬物治療を要する	NCI CTCAE ver.3.0 を用いた。 1. 軽度（徴候、症状、事象が認識できるが、特定の治療は不要。一般的に通常の日常活動には支障がない） 2. 中等度（通常の活動が制限され不快感を伴う。基本的な治療により改善されることが多い） 3. 高度（通常の活動を行うことができない。臨床状態に重大な影響を及ぼし、治療介入を要する。入院が必要となる場合もある） 4. 生命を脅かす（緊急的な死亡リスクがある。入院及び治療介入を要する） 5. 有害事象による死亡
有害事象と治験薬との関連性	関連なし 関連あり	関連なし 関連あり

1.2. 全般的な曝露状況

BCT-002 試験及び BCT-001 試験での治験薬の用法及び用量を Table 5 に示す。

Table 5: 治験薬の用法及び用量

試験	投与期	治験薬の用法及び用量
BCT-002 試験	プラセボ対照期	アプレミラスト 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与
	継続投与期	プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、全員にアプレミラストが投与された。
BCT-001 試験	プラセボ対照期	アプレミラスト 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与
	継続投与期	プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、全員にアプレミラストが投与された。

注：2 試験ともにプラセボ対照期と継続投与期のいずれも投与開始後 7 日間で用量漸増が行われた。

1.2.1. BCT-002 試験

1.2.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期での治験薬の曝露状況を Table 6 に示す。

BCT-002 試験のプラセボ対照期では、プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名にそれぞれ治験薬が投与され、これらをプラセボ対照期の安全性解析対象集団とした。このうち日本人患者は、プラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群で 10.69 週、アプレミラスト群で 11.55 週であり、日本人集団のプラセボ群で 10.29 週、アプレミラスト群で 11.02 週であった。

安全性解析対象集団全体で治験薬が 12 週以上投与された患者割合はプラセボ群（71 名、68.9%）と比べてアプレミラスト群（81 名、77.9%）で高かった。

Table 6: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
治験薬投与期間（人年）	n	103	104	20	19
	合計	21.1	23.0	3.9	4.0
	平均値（SD）	0.20 (0.065)	0.22 (0.045)	0.20 (0.070)	0.21 (0.059)
	中央値	0.23	0.23	0.23	0.23
	最小値, 最大値	0.00, 0.27	0.01, 0.28	0.02, 0.24	0.01, 0.24
治験薬投与期間（週）	n	103	104	20	19
	平均値（SD）	10.69 (3.400)	11.55 (2.351)	10.29 (3.640)	11.02 (3.065)
	中央値	12.00	12.00	12.00	12.00
	最小値, 最大値	0.1, 14.3	0.4, 14.9	1.1, 12.3	0.4, 12.3
治験薬投与期間の分布、n（%）	≥ 1 日	103 (100.0)	104 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)
	< 2 週	5 (4.9)	3 (2.9)	1 (5.0)	1 (5.3)
	≥ 2～< 6 週	10 (9.7)	3 (2.9)	2 (10.0)	1 (5.3)
	≥ 6～< 10 週	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
	≥ 10～< 12 週	13 (12.6)	16 (15.4)	4 (20.0)	3 (15.8)
	≥ 12 週	71 (68.9)	81 (77.9)	12 (60.0)	14 (73.7)

SD = 標準偏差; 治験薬投与期間 = 治験薬の投与開始日からプラセボ対照期での最終投与日までの期間
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.1, Table 2.1.11.1.1.

1.2.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）でのアプレミラストの曝露状況を Table 7 に示す。

BCT-002 試験のプラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与された患者 187 名（プラセボ群 83 名、アプレミラスト群 104 名）をアプレミラスト投与集団とした。このうち日本人患者は 35 名（プラセボ群 16 名、アプレミラスト群 19 名）であった。

アプレミラスト投与期間の平均値は、アプレミラスト投与集団全体で 50.14 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 45.65 週、アプレミラスト群で 53.73 週であった。全体で 146 名にアプレミラストが 48 週以上投与されており、124 名には 52 週以上投与された。

日本人集団でのアプレミラスト投与期間の平均値は 48.13 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 46.88 週、アプレミラスト群で 49.20 週であった。日本人集団の全体で 26 名にアプレミラストが 48 週以上投与されており、24 名には 52 週以上投与された。

Table 7: アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの曝露状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 [a] N = 83	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 187	プラセボ群 [a] N = 16	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 35
アプレミラスト投与期間（人年）	n	83	104	187	16	19	35
	合計	72.6	107.1	179.7	14.4	17.9	32.3
	平均値（SD）	0.87 (0.286)	1.03 (0.377)	0.96 (0.347)	0.90 (0.274)	0.94 (0.420)	0.92 (0.356)
	中央値	1.00	1.22	1.00	1.00	1.23	1.00
	最小値, 最大値	0.003, 1.070	0.008, 1.328	0.003, 1.328	0.170, 1.018	0.008, 1.248	0.008, 1.248
アプレミラスト投与期間（週）	n	83	104	187	16	19	35
	平均値（SD）	45.65 (14.916)	53.73 (19.663)	50.14 (18.122)	46.88 (14.300)	49.20 (21.904)	48.13 (18.590)
	中央値	52.00	63.86	52.43	52.14	64.00	52.14
	最小値, 最大値	0.1, 55.9	0.4, 69.3	0.1, 69.3	8.9, 53.1	0.4, 65.1	0.4, 65.1
アプレミラスト投与期間の分布、n（%）	≥1 日	83 (100.0)	104 (100.0)	187 (100.0)	16 (100.0)	19 (100.0)	35 (100.0)
	<2 週	2 (2.4)	3 (2.9)	5 (2.7)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
	≥2～<6 週	3 (3.6)	3 (2.9)	6 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
	≥6～<10 週	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
	≥10～<12 週	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
	≥12～<16 週	2 (2.4)	2 (1.9)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥16～<24 週	1 (1.2)	3 (2.9)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
	≥24～<28 週	2 (2.4)	2 (1.9)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥28～<40 週	3 (3.6)	8 (7.7)	11 (5.9)	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (11.4)
	≥40～<48 週	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥48～<52 週	22 (26.5)	0 (0.0)	22 (11.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (5.7)
	≥52～<64 週	46 (55.4)	27 (26.0)	73 (39.0)	12 (75.0)	2 (10.5)	14 (40.0)
	≥64 週	0 (0.0)	51 (49.0)	51 (27.3)	0 (0.0)	10 (52.6)	10 (28.6)

SD = 標準偏差; アプレミラスト投与期間 = アプレミラストの投与開始日から最終投与日までの期間
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.2, Table 2.1.11.2.1.

1.2.2. BCT-001 試験

1.2.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期での治験薬の曝露状況を Table 8 に示す。

BCT-001 試験のプラセボ対照期では、プラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名にそれぞれ治験薬が投与され、これらをプラセボ対照期の安全性解析対象集団とした。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群で 10.65 週、アプレミラスト群で 11.43 週であった。治験薬投与期間が 10 週未満であった患者はプラセボ群 11 名（19.6%）、アプレミラスト群 4 名（7.3%）であった。なお、アプレミラスト群の 2 名では治験薬が 20 mg の 1 日 2 回投与に減量された。また、アプレミラスト群で休薬が 1 名に認められた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.13.1）。

Table 8: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
治験薬投与期間（週）	n	56	55
	平均値（SD）	10.65 (2.942)	11.43 (2.226)
	中央値	12.00	12.00
	最小値, 最大値	2.3, 13.0	1.0, 13.0
治験薬投与期間の分布、n（%）	< 2 週	0 (0.0)	2 (3.6)
	≥ 2～< 6 週	8 (14.3)	0 (0.0)
	≥ 6～< 10 週	3 (5.4)	2 (3.6)
	≥ 10～< 14 週	45 (80.4)	51 (92.7)
	≥ 14 週	0 (0.0)	0 (0.0)

SD = 標準偏差; 治験薬投与期間 = 治験薬の投与開始日からプラセボ対照期での最終投与日までの期間（週）
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.11.1.

1.2.2.2. アプレミラスト投与期間

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）でのアプレミラストの曝露状況を Table 9 に示す。

BCT-001 試験のプラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与されたプラセボ群及びアプレミラスト群の患者 100 名（プラセボ群 45 名、アプレミラスト群 55 名）をアプレミラスト投与集団とした。

アプレミラスト投与集団でのアプレミラスト投与期間の平均値は 17.55 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 12.10 週、アプレミラスト群で 22.00 週であった。アプレミラスト投与期間は、プラセボ群では全員が 10 週以上 14 週未満であり、アプレミラスト群では多くの患者（47 名［85.5%］）が 22 週以上 26 週未満であった。アプレミラスト群の 2 名に減量、1 名に休薬が認められた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.13.2）。

Table 9: アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの曝露状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

		プラセボ群 [a] N = 45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
アプレミラスト投与期間（週）	n	45	55	100
	平均値（SD）	12.10 (0.239)	22.00 (5.794)	17.55 (6.542)
	中央値	12.14	24.14	12.43
	最小値, 最大値	11.1, 12.6	1.0, 25.1	1.0, 25.1
アプレミラスト投与期間の分布、n（%）	< 2 週	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
	≥ 2～< 6 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 6～< 10 週	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
	≥ 10 ～< 14 週	45 (100.0)	2 (3.6)	47 (47.0)
	≥ 14～< 18 週	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
	≥ 18～< 22 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 22～< 26 週	0 (0.0)	47 (85.5)	47 (47.0)
	≥ 26 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SD = 標準偏差; アプレミラスト投与期間 = アプレミラストの投与開始日から最終投与日までの期間（週）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.11.2.

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性

1.3.1.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験の ITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 10 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性は、プラセボ群とアプレミラスト群との間で顕著な違いはみられず、一般的なベーチェット病を有する患者集団を示した。年齢の平均値は 40.0 歳、体重の平均値は 68.19 kg であり、女性が多かった（61.4%）。白人が患者全体の多数（66.2%）を占め、アジア人は 30.0%、日本人は 18.8%であった。患者が登録された主な地域はその他（レバノン、イスラエル、トルコ［33.3%］）、アジア（日本及び韓国［29.5%］）、欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア［25.1%］）、北米（米国［12.1%］）であり、ベーチェット病の疫学と同様であった。BMI はいずれの群でも正常範囲内で全体での中央値は 23.72 kg/m^2 であった。

日本人患者の人口統計学的特性は ITT 集団全体と比べて、体重及び BMI の平均値が低かったことを除き、顕著な違いは認められなかった。

Table 10: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］

人口統計学的特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
年齢（歳）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	40.6 (12.66)	39.4 (12.12)	40.0 (12.37)	44.7 (13.51)	44.3 (10.75)	44.5 (12.08)
	中央値（最小値, 最大値）	40.0 (19, 72)	37.0 (20, 67)	40.0 (19, 72)	42.0 (24, 72)	44.0 (26, 66)	44.0 (24, 72)
年齢分布 1、n (%)	< 65 歳	99 (96.1)	101 (97.1)	200 (96.6)	18 (90.0)	18 (94.7)	36 (92.3)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
年齢分布 2、n (%)	< 40 歳	45 (43.7)	58 (55.8)	103 (49.8)	8 (40.0)	6 (31.6)	14 (35.9)
	≥ 40～< 65 歳	54 (52.4)	43 (41.3)	97 (46.9)	10 (50.0)	12 (63.2)	22 (56.4)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
性別、n (%)	男性	40 (38.8)	40 (38.5)	80 (38.6)	7 (35.0)	6 (31.6)	13 (33.3)
	女性	63 (61.2)	64 (61.5)	127 (61.4)	13 (65.0)	13 (68.4)	26 (66.7)
人種、n (%)	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	30 (29.1)	32 (30.8)	62 (30.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島系住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白人	68 (66.0)	69 (66.3)	137 (66.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未収集／未報告	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族、n (%)	ヒスパニック系又はラテン系	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	100 (97.1)	102 (98.1)	202 (97.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
地域分布 1、n (%)	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	その他	83 (80.6)	85 (81.7)	168 (81.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

人口統計学的特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
地域分布2、n (%)	欧州	27 (26.2)	25 (24.0)	52 (25.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	フランス	13 (12.6)	9 (8.7)	22 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ドイツ	5 (4.9)	2 (1.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ギリシャ	4 (3.9)	7 (6.7)	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イタリア	5 (4.9)	7 (6.7)	12 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	北米	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	米国	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア	29 (28.2)	32 (30.8)	61 (29.5)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	韓国	9 (8.7)	13 (12.5)	22 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	36 (35.0)	33 (31.7)	69 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イスラエル	6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	レバノン	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	トルコ	28 (27.2)	26 (25.0)	54 (26.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	69.98 (16.446)	66.41 (16.032)	68.19 (16.298)	57.04 (9.489)	56.90 (9.718)	56.97 (9.474)
	中央値（最小値, 最大値）	68.00 (39.6, 120.0)	63.25 (40.0, 117.8)	65.00 (39.6, 120.0)	56.15 (39.6, 76.0)	61.00 (41.1, 72.2)	57.00 (39.6, 76.0)
体重分布、n (%)	< 50 kg	10 (9.7)	14 (13.5)	24 (11.6)	5 (25.0)	6 (31.6)	11 (28.2)
	≥ 50～< 60 kg	19 (18.4)	23 (22.1)	42 (20.3)	8 (40.0)	3 (15.8)	11 (28.2)
	≥ 60～< 70 kg	26 (25.2)	28 (26.9)	54 (26.1)	5 (25.0)	8 (42.1)	13 (33.3)
	≥ 70～< 85 kg	29 (28.2)	29 (27.9)	58 (28.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	≥ 85 kg	19 (18.4)	10 (9.6)	29 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長（cm）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	165.34 (9.656)	165.39 (10.714)	165.37 (10.177)	161.71 (8.700)	161.20 (7.520)	161.46 (8.044)
	中央値（最小値, 最大値）	166.00 (145.0, 188.0)	165.00 (144.7, 201.0)	165.00 (144.7, 201.0)	160.55 (147.4, 179.0)	161.40 (150.0, 174.9)	161.40 (147.4, 179.0)
BMI (kg/m^2)[a]	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	25.59 (5.794)	24.11 (4.498)	24.84 (5.224)	21.73 (2.578)	21.80 (2.841)	21.76 (2.674)
	中央値（最小値, 最大値）	23.94 (17.0, 45.0)	23.63 (16.7, 40.6)	23.72 (16.7, 45.0)	21.72 (17.0, 27.3)	21.28 (17.5, 26.8)	21.49 (17.0, 27.3)
BMI分布、n (%)[a]	< 18.5 kg/m^2	3 (2.9)	7 (6.7)	10 (4.8)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	≥ 18.5～< 25 kg/m^2	51 (49.5)	60 (57.7)	111 (53.6)	16 (80.0)	14 (73.7)	30 (76.9)
	≥ 25～< 30 kg/m^2	29 (28.2)	29 (27.9)	58 (28.0)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
	≥ 30 kg/m^2	20 (19.4)	8 (7.7)	28 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
飲酒、n（%）	飲酒歴あり	31 (30.1)	35 (33.7)	66 (31.9)	13 (65.0)	13 (68.4)	26 (66.7)
	飲酒歴なし	72 (69.9)	69 (66.3)	141 (68.1)	7 (35.0)	6 (31.6)	13 (33.3)
喫煙、n (%)[b]	現在喫煙中	12 (11.7)	20 (19.2)	32 (15.5)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
	喫煙歴あり	22 (21.4)	16 (15.4)	38 (18.4)	6 (30.0)	7 (36.8)	13 (33.3)
	喫煙歴なし	69 (67.0)	68 (65.4)	137 (66.2)	11 (55.0)	11 (57.9)	22 (56.4)

BMI = 体格指数; SD = 標準偏差

[a] BMI は、治験薬の初回投与直前の体重、及びスクリーニング時の身長に基づき算出した。

[b] 喫煙歴があり、現在も喫煙中の患者は、「現在喫煙中」のみに示した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.3, Table 14.1.5.1, Table 2.1.5.1.1.

1.3.1.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験の ITT 集団のベースライン時の人口統計学的特性を Table 11 に示す。

BCT-001 試験の年齢の平均値（範囲）は 34.5 歳（18～64 歳）で、65 歳以上の患者は登録されなかった。女性が多く（69.4%）、患者のほとんどは白人（97.3%）であった。BMI が 25 kg/m^2 以上の患者は 65 名（58.6%）であった。また、患者のほとんど（92.8%）はトルコで登録された。アプレミラスト群とプラセボ群との間でベースライン時の人口統計学的特性は概ね類似した。

Table 11: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］

人口統計学的特性		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
年齢（歳）	n	56	55	111
	平均値（SD）	34.7 (10.97)	34.3 (9.11)	34.5 (10.05)
	中央値（最小値, 最大値）	34.0 (18, 64)	34.0 (19, 59)	34.0 (18, 64)
年齢分布 1、n (%)	< 65 歳	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
年齢分布 2、n (%)	< 40 歳	37 (66.1)	40 (72.7)	77 (69.4)
	40～< 65 歳	19 (33.9)	15 (27.3)	34 (30.6)
性別、n (%)	男性	18 (32.1)	16 (29.1)	34 (30.6)
	女性	38 (67.9)	39 (70.9)	77 (69.4)
人種、n (%)	白人	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
	その他	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
民族、n (%)	ヒスパニック系又はラテン系	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
地域、n (%)	トルコ	53 (94.6)	50 (90.9)	103 (92.8)
	米国	3 (5.4)	5 (9.1)	8 (7.2)
体重（kg）	n	56	55	111
	平均値（SD）	68.71 (12.517)	67.28 (12.167)	68.00 (12.310)
	中央値（最小値, 最大値）	67.25 (45.0, 99.0)	68.00 (44.0, 95.0)	68.00 (44.0, 99.0)
体重分布、n (%)	< 70 kg	32 (57.1)	33 (60.0)	65 (58.6)
	70～< 85 kg	18 (32.1)	18 (32.7)	36 (32.4)
	85～< 100 kg	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)
身長（cm）	n	56	55	111
	平均値（SD）	161.7 (8.00)	160.9 (8.46)	161.3 (8.21)
	中央値（最小値, 最大値）	160.0 (142, 179)	160.0 (144, 183)	160.0 (142, 183)
BMI（kg/m²）[a]	n	56	55	111
	平均値（SD）	26.32 (4.739)	26.01 (4.487)	26.17 (4.598)
	中央値（最小値, 最大値）	25.40 (18.1, 38.8)	25.30 (19.0, 41.2)	25.40 (18.1, 41.2)
BMI 分布、n (%)[a]	< 25 kg/m²	21 (37.5)	25 (45.5)	46 (41.4)
	25～< 30 kg/m²	21 (37.5)	21 (38.2)	42 (37.8)
	30～< 35 kg/m²	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
	35～< 40 kg/m²	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
	≥ 40 kg/m²	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
喫煙、n (%)[b]	現在喫煙中	7 (12.5)	12 (21.8)	19 (17.1)
	喫煙歴あり	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
	喫煙歴なし	39 (69.6)	36 (65.5)	75 (67.6)

BMI = 体格指数; SD = 標準偏差

[a] BMI は、治験薬の初回投与直前の体重、及びスクリーニング時の身長に基づき算出した。

[b] 喫煙歴があり、現在も喫煙中の患者は、「現在喫煙中」のみに示した。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.5.

1.3.2. 疾患特性

1.3.2.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験の ITT 集団でのベースライン時のベーチェット病の疾患特性を Table 12 に示す。

BCT-002 試験に登録された患者は、ベーチェット病患者で認められることが多い症状の病歴を複数有していた。全体的にベーチェット病の既往歴とベースライン時の症状の有無で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた。ベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 6.84 年であった。全員がベースライン時に症状のある再発性の口腔潰瘍を有していた。その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）として、皮膚病変が 98.6%、外陰部潰瘍が 90.3%、筋骨格系病変が 72.5%、眼病変が 17.4%、消化器病変が 9.2%で認められたが、このうちベースライン時に症状がないケースもあった。

日本人患者の疾患特性は ITT 集団全体と比べて顕著な違いは認められなかった。

Table 12: ベースライン時のベーチェット病の疾患特性（ITT 集団）［BCT-002 試験］

ベーチェット病の疾患特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
ベーチェット病の罹病期間（年）							
n		102	103	205	20	19	39
平均値（SD）		6.94 (7.966)	6.74 (7.397)	6.84 (7.667)	3.81 (3.621)	5.92 (5.187)	4.83 (4.521)
中央値（最小値, 最大値）		4.27 (0.12, 44.82)	4.10 (0.02, 39.02)	4.27 (0.02, 44.82)	3.11 (0.18, 13.92)	4.36 (0.11, 18.69)	3.81 (0.11, 18.69)
病変部位別の病歴、n（%）							
再発性のアフタ性口腔潰瘍		103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
現在の症状	あり	103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
外陰部潰瘍		91 (88.3)	96 (92.3)	187 (90.3)	19 (95.0)	17 (89.5)	36 (92.3)
現在の症状	あり	18 (19.8)	18 (18.8)	36 (19.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	3 (8.3)
皮膚病変		102 (99.0)	102 (98.1)	204 (98.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
ざ瘡様病変（Acne-Like Lesions）		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
ざ瘡様病変（Acneiform Lesions /Acne-Like Lesions）		42 (40.8)	50 (48.1)	92 (44.4)	9 (45.0)	13 (68.4)	22 (56.4)
現在の症状	あり	25 (59.5)	35 (70.0)	60 (65.2)	6 (66.7)	9 (69.2)	15 (68.2)
結節性紅斑		40 (38.8)	41 (39.4)	81 (39.1)	9 (45.0)	12 (63.2)	21 (53.8)
現在の症状	あり	16 (40.0)	15 (36.6)	31 (38.3)	3 (33.3)	4 (33.3)	7 (33.3)
毛包炎		0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0	2 (100.0)	2 (100.0)	NA	NA	NA
毛包炎／偽性毛嚢炎		67 (65.0)	63 (60.6)	130 (62.8)	16 (80.0)	18 (94.7)	34 (87.2)
現在の症状	あり	33 (49.3)	26 (41.3)	59 (45.4)	7 (43.8)	10 (55.6)	17 (50.0)
丘疹膿疱性病変		32 (31.1)	36 (34.6)	68 (32.9)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
現在の症状	あり	17 (53.1)	10 (27.8)	27 (39.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (50.0)
パテルギーテスト（陽性）		19 (18.4)	23 (22.1)	42 (20.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
現在の症状	あり	3 (15.8)	6 (26.1)	9 (21.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血栓性静脈炎		4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	1 (5.0)	2 (10.5)	3 (7.7)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		2 (1.9)	4 (3.8)	6 (2.9)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)

ベーチェット病の疾患特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
筋骨格系病変		80 (77.7)	70 (67.3)	150 (72.5)	16 (80.0)	16 (84.2)	32 (82.1)
関節痛		72 (69.9)	65 (62.5)	137 (66.2)	15 (75.0)	16 (84.2)	31 (79.5)
現在の症状	あり	50 (69.4)	41 (63.1)	91 (66.4)	12 (80.0)	8 (50.0)	20 (64.5)
強直を伴う関節炎		2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	NA	NA	NA
強直を伴わない関節炎		27 (26.2)	18 (17.3)	45 (21.7)	3 (15.0)	2 (10.5)	5 (12.8)
現在の症状	あり	9 (33.3)	8 (44.4)	17 (37.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (20.0)
線維筋痛症		4 (3.9)	4 (3.8)	8 (3.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)
筋肉痛		7 (6.8)	9 (8.7)	16 (7.7)	3 (15.0)	4 (21.1)	7 (17.9)
現在の症状	あり	5 (71.4)	4 (44.4)	9 (56.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
その他		2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	NA	NA	NA
眼病変		19 (18.4)	17 (16.3)	36 (17.4)	4 (20.0)	3 (15.8)	7 (17.9)
前部ぶどう膜炎／虹彩毛様体炎		10 (9.7)	10 (9.6)	20 (9.7)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後部ぶどう膜炎		4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
中枢神経病変		8 (7.8)	12 (11.5)	20 (9.7)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
ベーチェット病による頭痛		6 (5.8)	10 (9.6)	16 (7.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
現在の症状	あり	5 (83.3)	5 (50.0)	10 (62.5)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
脳卒中様症状（錯乱、脱力、浮動性めまい）		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血管病変		1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
動脈瘤		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)

NA = 該当なし; SD = 標準偏差
注：スクリーニング時及びランダム割付け時に収集された病歴を示す。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1, Table 2.1.6.1.1.1.

1.3.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験の ITT 集団でのベースライン時のベーチェット病の疾患特性を Table 13 に示す。

BCT-001 試験では、ベーチェット病に関連した臨床特性がスクリーニング時に記録された。ベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 5.33 年（プラセボ群 5.72 年、アプレミラスト群 4.92 年）であり、全般的にベーチェット病の疾患特性（ベーチェット病の罹病期間を含む）で群間差は認められなかった。ベースライン時に全員が再発性のアフタ性口腔潰瘍を 2 個以上有しており、その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）として、外陰部潰瘍が 88.3%、口腔又は外陰部潰瘍以外の皮膚病変が 95.5%、関節痛が 64.0%、関節炎が 31.5%、ぶどう膜炎が 16.2%、網膜血管炎が 1.8%で認められた。ぶどう膜炎（プラセボ群 21.4%、アプレミラスト群 10.9%）を除き、アプレミラスト群とプラセボ群との間でベースライン時の疾患特性に顕著な違いはみられなかった。

Table 13: ベースライン時のベーチェット病の疾患特性（ITT 集団）［BCT-001 試験］

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
ベーチェット病の罹病期間（年）			
n	56	55	111
平均値（SD）	5.72 (6.084)	4.92 (3.982)	5.33 (5.143)
中央値（最小値, 最大値）	2.97 (0.0, 29.6)	4.44 (0.0, 16.4)	3.90 (0.0, 29.6)
病変部位別の病歴、n（%）[a]			
外陰部潰瘍	48 (85.7)	50 (90.9)	98 (88.3)
現在の症状あり	25 (44.6)	18 (32.7)	43 (38.7)
現在の症状なし	20 (35.7)	29 (52.7)	49 (44.1)
不明	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）	53 (94.6)	53 (96.4)	106 (95.5)
現在の症状あり	50 (89.3)	49 (89.1)	99 (89.2)
現在の症状なし	2 (3.6)	4 (7.3)	6 (5.4)
不明	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節病変			
関節痛	37 (66.1)	34 (61.8)	71 (64.0)
現在の症状あり	32 (57.1)	27 (49.1)	59 (53.2)
現在の症状なし	5 (8.9)	6 (10.9)	11 (9.9)
不明	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
関節炎	16 (28.6)	19 (34.5)	35 (31.5)
現在の症状あり	11 (19.6)	11 (20.0)	22 (19.8)
現在の症状なし	5 (8.9)	7 (12.7)	12 (10.8)
不明	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
消化器病変			
悪心、嘔吐又は腹痛	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
現在の症状あり	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
現在の症状なし	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
下痢又は出血	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
現在の症状あり	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
現在の症状なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼病変			
ぶどう膜炎（前部／後部ぶどう膜炎、又は硝子体に細胞が認められる）	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
現在の症状あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
現在の症状なし	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
免疫抑制剤による治療が必要	7 (12.5)	2 (3.6)	9 (8.1)
免疫抑制剤による治療は必要なし	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
眼科医によって確認された網膜血管炎	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
現在の症状あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
現在の症状なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
免疫抑制剤による治療が必要	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
免疫抑制剤による治療は必要なし	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
中枢神経病変	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
現在の症状あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
現在の症状なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
主要血管病変	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
現在の症状あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
現在の症状なし	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
その他の病変	8 (14.3)	2 (3.6)	10 (9.0)
現在の症状あり	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (6.3)
現在の症状なし	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)

SD = 標準偏差
[a] スクリーニング時の症例報告書の病歴に基づいており、ベースライン時の疾患状態と異なる場合もある。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.6.

1.3.3. 既往歴

1.3.3.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、PT 別での主な既往歴は「ベーチェット症候群」（100%）、「高血圧」（10.1%）、「頭痛」及び「閉経」（各 9.7%）であった（Table 14）。

Table 14: 既往歴（ITT 集団、いずれかの群で 5%以上）［BCT-002 試験］

既往歴（基本語）[a]	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 207 n (%)
既往歴を有する患者	**103 (100.0)**	**104 (100.0)**	**207 (100.0)**
ベーチェット症候群	103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)
高血圧	13 (12.6)	8 (7.7)	21 (10.1)
頭痛	8 (7.8)	12 (11.5)	20 (9.7)
閉経	10 (9.7)	10 (9.6)	20 (9.7)
喘息	10 (9.7)	8 (7.7)	18 (8.7)
片頭痛	7 (6.8)	10 (9.6)	17 (8.2)
不眠症	11 (10.7)	6 (5.8)	17 (8.2)
うつ病	8 (7.8)	7 (6.7)	15 (7.2)
胃食道逆流性疾患	6 (5.8)	8 (7.7)	14 (6.8)
不安	8 (7.8)	5 (4.8)	13 (6.3)
変形性関節症	6 (5.8)	7 (6.7)	13 (6.3)
背部痛	5 (4.9)	7 (6.7)	12 (5.8)
高脂血症	6 (5.8)	6 (5.8)	12 (5.8)
線維筋痛	8 (7.8)	4 (3.8)	12 (5.8)
虫垂炎	6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)
アレルギー性鼻炎	6 (5.8)	3 (2.9)	9 (4.3)

[a] 基本語は MedDRA/J version 20.0 を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.7.

1.3.3.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、SOC 別での主な既往歴は「神経系障害」（28.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（21.6%）、「胃腸障害」（18.0%）であった。PT 別での主な既往歴は「頭痛」（20.7%）、「線維筋痛」（8.1%）、「喘息」（6.3%）であり、その他の既往歴を有していた患者割合はいずれも 5%未満であった（Table 15）。

Table 15: 既往歴（ITT 集団、全体で 5%以上）［BCT-001 試験］

既往歴（基本語）[a]	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 111 n (%)
既往歴を有する患者	38 (67.9)	37 (67.3)	75 (67.6)
頭痛	7 (12.5)	16 (29.1)	23 (20.7)
線維筋痛	8 (14.3)	1 (1.8)	9 (8.1)
喘息	7 (12.5)	0 (0.0)	7 (6.3)

[a] 基本語は MedDRA/J version 14.0 を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table14.1.7.

1.3.4. 前治療薬

1.3.4.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験の安全性解析対象集団での前治療薬の投与状況（いずれかの群で 5%以上の患者に投与）を Table 16 に示す。

BCT-002 試験の安全性解析対象集団全体（207 名）では、184 名（88.9%）が 1 種類以上の前治療薬（スクリーニング来院日前の 30 日以内に投与された薬剤）を使用していた。ベーチェット病に対する前治療薬は 2 群間で同様であり、ベーチェット病の治療パラダイムと一致していた。

安全性解析対象集団全体で投与された主な前治療薬の ATC2 分類は、抗痛風薬（53.1%）、抗炎症薬及び抗リウマチ薬（30.4%）、胃酸関連疾患用薬（25.1%）、鎮痛薬（20.8%）であった。主な前治療薬（> 5%の患者に投与）は、colchicine（52.2%）、paracetamol（10.6%）、triamcinolone acetonide（7.2%）、rebamipide（7.2%）、azathioprine（6.8%）、naproxen（6.8%）、prednisone（5.3%）であった。

Table 16: プラセボ対照期での前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で 5%以上に投与）［BCT-002 試験］

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 207 n (%)
前治療薬投与患者	**93 (90.3)**	**91 (87.5)**	**184 (88.9)**
抗痛風薬	58 (56.3)	52 (50.0)	110 (53.1)
Colchicine	56 (54.4)	52 (50.0)	108 (52.2)
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	34 (33.0)	29 (27.9)	63 (30.4)
Naproxen	7 (6.8)	7 (6.7)	14 (6.8)
Ibuprofen	4 (3.9)	6 (5.8)	10 (4.8)
胃酸関連疾患用薬	31 (30.1)	21 (20.2)	52 (25.1)
Rebamipide	6 (5.8)	9 (8.7)	15 (7.2)
鎮痛薬	20 (19.4)	23 (22.1)	43 (20.8)
Paracetamol	8 (7.8)	14 (13.5)	22 (10.6)
全身性副腎皮質ステロイド薬	15 (14.6)	16 (15.4)	31 (15.0)
Prednisone	5 (4.9)	6 (5.8)	11 (5.3)
Methylprednisolone	6 (5.8)	4 (3.8)	10 (4.8)
免疫抑制剤	15 (14.6)	13 (12.5)	28 (13.5)
Azathioprine	6 (5.8)	8 (7.7)	14 (6.8)
副腎皮質ステロイド外用薬	10 (9.7)	11 (10.6)	21 (10.1)
Triamcinolone acetonide	7 (6.8)	8 (7.7)	15 (7.2)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2017 を用いてコード化した。
注：前治療薬として Visit 1（スクリーニング来院日）前の 30 日以内に投与された薬剤（生物学的製剤も含む）が記録された。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1.

1.3.4.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験の安全性解析対象集団での前治療薬の投与状況（全体で 5%以上の患者に投与）を Table 17 に示す。

BCT-001 試験の安全性解析対象集団全体で投与された主な前治療薬の ATC2 分類は、抗痛風薬（26.1%）及び性ホルモンと生殖器系モジュレーター（22.5%）であり、その他の前治療薬の ATC2 分類での患者割合はいずれも 20%未満であった。

Table 17: 前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団、全体で 5%以上に投与）［BCT-001 試験］

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 111 n (%)
前治療薬投与患者	**34 (60.7)**	**36 (65.5)**	**70 (63.1)**
抗痛風薬	10 (17.9)	19 (34.5)	29 (26.1)
Colchicine	10 (17.9)	19 (34.5)	29 (26.1)
性ホルモンと生殖器系モジュレーター	15 (26.8)	10 (18.2)	25 (22.5)
Drospirenone w/ethinylestradiol	13 (23.2)	9 (16.4)	22 (19.8)
胃酸関連疾患用薬	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)
Lansoprazole	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2011 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.1.

1.3.5. 併用薬

1.3.5.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験の安全性解析対象集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での併用薬の投与状況をそれぞれ Table 18 及び Table 19 に示す。

BCT-002 試験のプラセボ対照期では、プラセボ群 83.5%、アプレミラスト群 82.7%に併用薬が投与された。併用薬の ATC2 分類として、鎮痛薬、抗炎症薬及び抗リウマチ薬、胃酸関連疾患用薬、全身用抗菌薬が使用されることが多かった。プラセボ対照期に投与された主な併用薬（いずれかの群で 10%以上の患者に投与）は、paracetamol（プラセボ群 16.5%、アプレミラスト群 20.2%）であった。

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間では、プラセボ群の 91.6%、アプレミラスト群の 87.5%に併用薬が投与された。併用薬としては、筋骨格系、消化管及び代謝系、神経系の薬剤が使用されることが多かった。アプレミラスト投与期間で投与された主な併用薬（全体で 10%以上の患者に投与）は、paracetamol（56 名、29.9%）、naproxen（20 名、10.7%）であった。継続投与期では、16 名（プラセボ群 7 名［8.4%］、アプレミラスト群 9 名［8.7%］）が colchicine の投与を開始した。治験実施計画書の規定により、口腔潰瘍数が PR 以上に到達しなかった患者及びベーチェット病が悪化し

た患者には継続投与期では colchicine の投与が可能であった。日本人集団では、継続投与期に 4 名（プラセボ群 3 名［18.8%］、アプレミラスト群 1 名［5.3%］）が colchicine の投与を開始した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.1.9.2.1）。

Table 18: プラセボ対照期に投与された併用薬（安全性解析対象集団、いずれかの群で 5%以上に投与）［BCT-002 試験］

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
併用薬投与患者	**86 (83.5)**	**86 (82.7)**
鎮痛薬	38 (36.9)	37 (35.6)
Paracetamol	17 (16.5)	21 (20.2)
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	44 (42.7)	34 (32.7)
Ibuprofen	5 (4.9)	9 (8.7)
Naproxen	8 (7.8)	8 (7.7)
Loxoprofen sodium dihydrate	7 (6.8)	5 (4.8)
胃酸関連疾患用薬	30 (29.1)	29 (27.9)
Rebamipide	3 (2.9)	7 (6.7)
Esomeprazole magnesium	6 (5.8)	6 (5.8)
全身用抗菌薬	18 (17.5)	16 (15.4)
Amoxicillin	6 (5.8)	1 (1.0)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2017 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.2.1.

Table 19: アプレミラスト投与期間に投与された併用薬（安全性解析対象集団、全体で 5%以上に投与）［BCT-002 試験］

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 [b] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
併用薬投与患者	**76 (91.6)**	**91 (87.5)**	**167 (89.3)**
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	41 (49.4)	52 (50.0)	93 (49.7)
Naproxen	8 (9.6)	12 (11.5)	20 (10.7)
Loxoprofen sodium dihydrate	8 (9.6)	9 (8.7)	17 (9.1)
Ibuprofen	3 (3.6)	13 (12.5)	16 (8.6)
鎮痛薬	38 (45.8)	46 (44.2)	84 (44.9)
Paracetamol	23 (27.7)	33 (31.7)	56 (29.9)
胃酸関連疾患用薬	31 (37.3)	38 (36.5)	69 (36.9)
Esomeprazole magnesium	6 (7.2)	8 (7.7)	14 (7.5)
Rebamipide	4 (4.8)	9 (8.7)	13 (7.0)
抗痛風薬	8 (9.6)	9 (8.7)	17 (9.1)
Colchicine	7 (8.4)	9 (8.7)	16 (8.6)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2017 を用いてコード化した。
[b] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.2.2.

1.3.5.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験の安全性解析対象集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での併用薬の投与状況をそれぞれ Table 20 及び Table 21 に示す。

BCT-001 試験のプラセボ対照期では、多くの患者に併用薬が投与され、プラセボ群では 78.6%、アプレミラスト群では 74.5%であった。

プラセボ対照期に投与された主な併用薬（いずれかの群で 20%以上の患者に投与）の ATC2 分類は、抗炎症薬及び抗リウマチ薬（プラセボ群 35.7%、アプレミラスト群 47.3%）、性ホルモンと生殖器系モジュレーター（プラセボ群 30.4%、アプレミラスト群 23.6%）、鎮痛薬（プラセボ群 26.8%、アプレミラスト群 21.8%）、全身用抗菌薬（プラセボ群 17.9%、アプレミラスト群 20.0%）であった。

アプレミラスト投与期間での併用薬の投与状況は、プラセボ対照期と同様であった。

Table 20: プラセボ対照期に投与された併用薬（安全性解析対象集団、いずれかの群で 5%以上に投与）［BCT-001 試験］

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
併用薬投与患者	**44 (78.6)**	**41 (74.5)**
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	20 (35.7)	26 (47.3)
Naproxen sodium	5 (8.9)	9 (16.4)
Flurbiprofen	3 (5.4)	5 (9.1)
Meloxicam	4 (7.1)	5 (9.1)
Dexketoprofen trometamol	3 (5.4)	0 (0.0)
性ホルモンと生殖器系モジュレーター	17 (30.4)	13 (23.6)
Drospirenone w/ethinylestradiol	15 (26.8)	11 (20.0)
鎮痛薬	15 (26.8)	12 (21.8)
Paracetamol	11 (19.6)	7 (12.7)
胃酸関連疾患用薬	10 (17.9)	7 (12.7)
Lansoprazole	6 (10.7)	5 (9.1)
機能的胃腸疾患用薬	3 (5.4)	6 (10.9)
Metoclopramide	2 (3.6)	6 (10.9)
麻酔薬	4 (7.1)	4 (7.3)
Lidocaine hydrochloride	2 (3.6)	3 (5.5)
Salbutamol	3 (5.4)	0 (0.0)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2011 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.1.

Table 21: アプレミラスト投与期間に投与された併用薬（安全性解析対象集団、全体で 5%以上に投与）［BCT-001 試験］

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 [b] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
併用薬投与患者	**36 (80.0)**	**45 (81.8)**	**81 (81.0)**
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	16 (35.6)	29 (52.7)	45 (45.0)
Naproxen sodium	4 (8.9)	10 (18.2)	14 (14.0)
Meloxicam	2 (4.4)	6 (10.9)	8 (8.0)
Flurbiprofen	2 (4.4)	5 (9.1)	7 (7.0)
鎮痛薬	11 (24.4)	16 (29.1)	27 (27.0)

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 [b] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
Paracetamol	7 (15.6)	11 (20.0)	18 (18.0)
性ホルモンと生殖器系モジュレーター	13 (28.9)	13 (23.6)	26 (26.0)
Drospirenone w/ethinylestradiol	13 (28.9)	11 (20.0)	24 (24.0)
胃酸関連疾患用薬	9 (20.0)	11 (20.0)	20 (20.0)
Lansoprazole	8 (17.8)	7 (12.7)	15 (15.0)
精神賦活薬	10 (22.2)	9 (16.4)	19 (19.0)
Amitriptyline	5 (11.1)	4 (7.3)	9 (9.0)
全身用抗菌薬	2 (4.4)	16 (29.1)	18 (18.0)
Amoxicillin w/clavulanate potassium	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (5.0)
抗痛風薬	11 (24.4)	4 (7.3)	15 (15.0)
Colchicine	11 (24.4)	4 (7.3)	15 (15.0)
機能的胃腸疾患用薬	5 (11.1)	9 (16.4)	14 (14.0)
Metoclopramide	3 (6.7)	6 (10.9)	9 (9.0)
麻酔薬	3 (6.7)	4 (7.3)	7 (7.0)
Lidocaine hydrochloride	2 (4.4)	3 (5.5)	5 (5.0)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2011 を用いてコード化した。
[b] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.2.

1.3.6. 併用療法

1.3.6.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、プラセボ対照期での併用療法はプラセボ群の 6.8%及びアプレミラスト群の 7.7%で実施され、SOC 別では「臨床検査」（プラセボ群 4.9%、アプレミラスト群 5.8%）、「外科および内科処置」（プラセボ群 2.9%、アプレミラスト群 3.8%）であり、PT 別では「頭部コンピュータ断層撮影」がアプレミラスト群の 2 名で行われ、その他の事象は各 1 名であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.10.1）。

アプレミラスト投与期間では、併用療法はアプレミラスト投与集団全体の 22.5%（当初の割付群別：プラセボ群 16.9%、アプレミラスト群 26.9%）で実施された。SOC 別では「臨床検査」（プラセボ群 9.6%、アプレミラスト群 20.2%）、「外科および内科処置」（プラセボ群 9.6%、アプレミラスト群 12.5%）であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.10.2）。アプレミラスト投与期間に実施された併用療法をすべて含めたため、結果としてプラセボ群（最大投与期間：52 週）ではアプレミラスト群（最大投与期間：64 週）に比べて併用療法の実施数が少なかった。

1.3.6.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、プラセボ対照期での併用療法は 7 名（プラセボ群 1 名、アプレミラスト群 6 名）で実施された（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.10.1）。

アプレミラスト投与期間では、併用療法はアプレミラスト投与集団全体の 10 名に実施されたが（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.10.2）、追跡調査期間では実施されなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.10.3）。

1.4. 患者の内訳

1.4.1. BCT-002 試験

1.4.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期では、207 名がアプレミラスト群とプラセボ群に 1：1 でランダム割付けされ（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）、12 週間のプラセボ対照期で治験薬が投与された（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。日本人は 39 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。

プラセボ対照期を完了したのは 179 名（86.5%）で、プラセボ群（83 名、80.6%）と比べてアプレミラスト群（96 名、92.3%）でプラセボ対照期を完了した患者割合が高かった。日本人集団ではプラセボ群 16 名（80.0%）、アプレミラスト群 17 名（89.5%）がプラセボ対照期を完了した。プラセボ群 20 名（19.4%）及びアプレミラスト群 8 名（7.7%）がプラセボ対照期を中止した。主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 5 名［4.9%］、アプレミラスト群 4 名［3.8%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［3.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）、「効果不十分」（プラセボ群 8 名［7.8%］、アプレミラスト群 0 名［0.0%］）であった。なお、プラセボ群の 1 名では、継続投与期に移行した後で、プラセボ対照期で発現した有害事象によって治験薬の投与が中止された。

ランダム割付患者 207 名のうち、ほとんど（179 名）の患者がプラセボ対照期（12 週間）を完了し、同意撤回の 1 名（アプレミラスト群）を除く 178 名（86.0%）が継続投与期（投与 12～64 週）に移行し、全員にアプレミラストが投与された（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Listing 16.2.1.2）。

1.4.1.2. 継続投与期

継続投与期に移行した 178 名のうち、143 名（80.3%）が継続投与期（投与 64 週時点まで）を完了し、中止した患者の割合はプラセボ群（18.1%）とアプレミラスト群（21.1%）で同様であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.2）。ほとんどの患者（全体で 86.5%）が追跡調査期に移行し、完了した。

継続投与期（投与 12～64 週）での主な中止理由は「同意撤回」（14 名：プラセボ群 7 名［8.4%］、アプレミラスト群 7 名［7.4%］）、「有害事象」（13 名：プラセボ群 4 名［4.8%］、アプレミラスト群 9 名［9.5%］）であった。

1.4.2. BCT-001 試験

1.4.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期では、登録された 111 名がプラセボ群（56 名）とアプレミラスト群（55 名）にランダム割付けされた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.2）。プラセボ群（45 名、80.4%）と比べてアプレミラスト群（50 名、90.9%）でプラセボ対照期を完了した患者割合が高かった。主な中止理由は「有害事象」（プラセボ群 5 名［8.9%］、アプレミラスト群 4 名［7.3%］）であった。「効果不十分」によって中止した患者割合はプラセボ群（5.4%）と比べてアプレミラスト群（0%）で低かった。

1.4.2.2. 継続投与期

プラセボ対照期を完了した計 95 名（プラセボ群 45 名、アプレミラスト群 50 名）の全員が継続投与期に移行し、プラセボ群にはアプレミラストが投与開始され、アプレミラスト群にはプラセボ対照期の終了時点の用量でアプレミラストが継続投与された。継続投与期を中止した患者は 4 名（3.6%）（プラセボ群 1 名［1.8%］、アプレミラスト群 3 名［5.5%］）で、その中止理由はいずれも「有害事象」であった。

2. 有害事象

BCT-002 試験及び BCT-001 試験のいずれでも、患者はアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合でランダムに割り付けられ、治験薬が 12 週間投与された。投与 12 週時点以降は、継続投与期として 52 週間（BCT-002 試験）又は 12 週間（BCT-001 試験）、すべての患者にアプレミラストが投与された。

アプレミラストの安全性は、12 週間のプラセボ対照期、及びアプレミラスト投与期間（プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与された全期間）の 2 つの期間で評価することとし、有害事象の解析では比較的よくみられた有害事象、重度の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象を評価した。有害事象名は BCT-002 試験では MedDRA version 20.0、BCT-001 試験では MedDRA version 14.0 を用いてコーディングした。

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 主な有害事象

2.1.1.1. 有害事象の概要

2.1.1.1.1. BCT-002 試験

####### 2.1.1.1.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要を Table 22 に示す。

全体的に、プラセボ対照期での有害事象の発現状況はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での有害事象の発現割合はプラセボ群で 71.8%、アプレミラスト群で 78.8%であった。重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

一方、日本人集団での有害事象の発現割合はプラセボ群で 75.0%、アプレミラスト群で 73.7%であった。また、重篤な有害事象がアプレミラスト群で 1 名（5.3%）に発現したが、いずれの群でも重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 22:プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
有害事象	74 (71.8)	82 (78.8)	15 (75.0)	14 (73.7)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	37 (35.9)	60 (57.7)	8 (40.0)	11 (57.9)
重度の有害事象	6 (5.8)	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	4 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (5.3)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	6 (5.8)	9 (8.7)	3 (15.0)	2 (10.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1, Table 2.3.1.1.1.

2.1.1.1.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要を Table 23（全体集団）及び Table 24（日本人集団）に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での有害事象の発現割合は 85.6%（160 名）、重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（17 名）であった。アプレミラストの曝露期間で調整した有害事象の 100 人年あたりの発現率（EAIR/100 人年）を、プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で比較した結果、有害事象（プラセボ対照期のアプレミラスト群：1039.6、アプレミラスト投与集団全体：384.8）、治験薬との関連性が否定できない有害事象（それぞれ 515.9、96.7）、重度の有害事象（それぞれ 27.0、12.4）、重篤な有害事象（それぞれ 13.2、9.8）、治験薬の休薬に至った有害事象（それぞれ 41.6、16.7）、治験薬の投与中止に至った有害事象（それぞれ 13.0、8.4）のいずれもプラセボ対照期のアプレミラスト群と比べてアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団で上昇することはなく、アプレミラストの投与期間が長くなることで発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

一方、日本人集団全体での有害事象の発現割合は 97.1%（34 名）、重度の有害事象の発現割合は 8.6%（3 名）、重篤な有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 23: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団、全体）［BCT-002 試験］

	全体集団							
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）		プラセボ群[a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体（N = 187, 人年 = 179.7）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	82 (78.8)	1039.6	70 (84.3)	322.6	90 (86.5)	452.7	160 (85.6)	384.8
治験薬との関連性が否定できない有害事象	60 (57.7)	515.9	29 (34.9)	57.2	64 (61.5)	140.7	93 (49.7)	96.7
重度の有害事象	6 (5.8)	27.0	4 (4.8)	5.6	17 (16.3)	17.3	21 (11.2)	12.4
重篤な有害事象	3 (2.9)	13.2	7 (8.4)	9.9	10 (9.6)	9.6	17 (9.1)	9.8
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0.0	2 (2.4)	2.8	1 (1.0)	0.9	3 (1.6)	1.7
治験薬の休薬に至った有害事象	9 (8.7)	41.6	10 (12.0)	15.2	17 (16.3)	17.8	27 (14.4)	16.7
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (2.9)	13.0	3 (3.6)	4.1	12 (11.5)	11.3	15 (8.0)	8.4
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.2.

Table 24: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団、日本人）［BCT-002 試験］

	日本人集団							
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 4.0）		プラセボ群[a]（N = 16, 人年 = 14.4）		アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 17.9）		全体（N = 35, 人年 = 32.3）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	14 (73.7)	1054.3	16 (100.0)	888.1	18 (94.7)	853.8	34 (97.1)	869.6
治験薬との関連性が否定できない有害事象	11 (57.9)	618.1	6 (37.5)	62.2	13 (68.4)	182.2	19 (54.3)	113.2
重度の有害事象	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	6.9	2 (10.5)	11.5	3 (8.6)	9.4
重篤な有害事象	1 (5.3)	25.9	1 (6.3)	6.9	3 (15.8)	18.1	4 (11.4)	12.9
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	6.9	1 (5.3)	5.6	2 (5.7)	6.2
治験薬の休薬に至った有害事象	2 (10.5)	54.6	0 (0.0)	0.0	4 (21.1)	25.7	4 (11.4)	13.4
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	4 (21.1)	22.6	4 (11.4)	12.5
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.1.1, Table 2.3.1.1.2.

2.1.1.1.2. BCT-001 試験

2.1.1.1.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要を Table 25 に示す。

プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群で 89.3%、アプレミラスト群で 89.1%であった。有害事象、重度（Grade 3 以上）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。また、死亡はいずれの群でも認められなかった。

アプレミラスト群の 1 名ではプラセボ対照期に休薬に至った有害事象が発現した後、継続投与期に移行した。当該患者では、重篤な「両麻痺」により 6 回の投与が休薬された（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.2.1, Listing 16.2.7.1）。

Table 25:プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

	患者数（%）	
	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
有害事象	50 (89.3)	49 (89.1)
重度（Grade 3 以上）の有害事象 [a]	5 (8.9)	5 (9.1)
重篤な有害事象	3 (5.4)	2 (3.6)
治験薬の休薬に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (8.9)	4 (7.3)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 高度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）、死亡に至った（Grade 5）有害事象を含む。
Source: 5.3.5.3.2 項 BD SCS Table 1.

2.1.1.1.2.2. アプレミラスト投与期間

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要を Table 26 に示す。

アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での有害事象の EAIR/100 人年はそれぞれ 1685.2 及び 1052.7 であった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで（最長 24 週間）、有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。また、アプレミラストの投与期間が長くなることで（最長 24 週間）、重度（Grade 3 以上）の有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が上昇するエビデンスも認められなかった。死亡は認められなかった。

Table 26: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 55, 人年 = 12.1）		プラセボ群 [a]（N = 45, 人年 = 10.4）		アプレミラスト群（N = 55, 人年 = 23.2）		全体（N = 100, 人年 = 33.6）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	49 (89.1)	1685.2	39 (86.7)	949.0	50 (90.9)	1150.8	89 (89.0)	1052.7
Grade 3 以上の有害事象	5 (9.1)	43.2	1 (2.2)	9.6	11 (20.0)	51.1	12 (12.0)	37.5
重篤な有害事象	2 (3.6)	16.6	1 (2.2)	9.6	5 (9.1)	21.8	6 (6.0)	18.0
治験薬の休薬に至った有害事象	1 (1.8)	8.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (7.3)	33.8	1 (2.2)	9.6	7 (12.7)	30.6	8 (8.0)	24.0
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.3.2 項 BD SCS Table 1, Table 2.

2.1.1.2. 比較的よくみられた有害事象

2.1.1.2.1. BCT-002 試験

2.1.1.2.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団全体で比較的よくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの群で SOC の発現割合 5%以上）を Table 27 に、PT 別の有害事象（いずれかの群で PT の発現割合 5%以上）を Table 28 に示す。また、日本人集団で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で PT の発現患者数 2 名以上）を Table 29 に示す。

安全性解析対象集団全体で、アプレミラスト群での SOC 別の主な有害事象は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。アプレミラスト群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群と比べて発現割合が 5%以上高かった SOC 別の有害事象は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。プラセボ群で、アプレミラスト群と比べて発現割合が高かった SOC 別の有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」、「眼障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別の主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上気道感染」、「上腹部痛」、「嘔吐」、「背部痛」、「ウイルス性上気道感染」、「関節痛」であった。全体で発現割合が高かった有害事象は、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で発現割合が高かった。

BCT-002 試験の治験実施計画書では、特に注目すべき有害事象として、1 日に 2 回以上の水様便／液状便を「治験実施計画書で規定した下痢」と規定している。プラセボ対照期に、プラセボ群の 17.5%（18/103 名）及びアプレミラスト群の 31.7%（33/104 名）に「治験実施計画書で規定した下痢」が発現した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.3.1.1）。「治験実施計画書で規定した下痢」の多くはプラセボ群（52.0%）、アプレミラスト群（58.3%）のいずれでも治験薬投与開始後 30 日以内に発現した。アプレミラスト群で投与開始後 30 日以内に発現した「治験実施計画書で規定した下痢」の多くは投与開始後 3 日以内に発現した（22.9%）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.3.4.1）。持続期間は 30 日間以下（プラセボ群 80.0%、ア

プレミラスト群 70.8%）であることが多く、アプレミラスト群ではそのほとんど（24/34 件）は 15 日間以内であった。アプレミラスト群で発現した「治験実施計画書で規定した下痢」の多くは休薬なしに、発現後 23 日以内に回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.3.3.1）。

日本人集団では、アプレミラスト群（19 名）の PT 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「下痢」（9 名、47.4%）、「ウイルス性上気道感染」、「悪心」（各 4 名、21.1%）、「頭痛」（3 名、15.8%）、「背部痛」（2 名、10.5%）であった。

Table 27: プラセボ対照期で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
有害事象	**74 (71.8)**	**82 (78.8)**
胃腸障害	41 (39.8)	58 (55.8)
感染症および寄生虫症	26 (25.2)	33 (31.7)
神経系障害	19 (18.4)	24 (23.1)
筋骨格系および結合組織障害	15 (14.6)	17 (16.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.9)	7 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	12 (11.7)	4 (3.8)
眼障害	9 (8.7)	4 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (10.7)	5 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.8)	3 (2.9)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.

Table 28: プラセボ対照期で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
有害事象	**74 (71.8)**	**82 (78.8)**
下痢	21 (20.4)	43 (41.3)
悪心	11 (10.7)	20 (19.2)
頭痛	11 (10.7)	15 (14.4)
上気道感染	5 (4.9)	12 (11.5)
上腹部痛	2 (1.9)	9 (8.7)
嘔吐	2 (1.9)	9 (8.7)
背部痛	6 (5.8)	8 (7.7)
ウイルス性上気道感染	5 (4.9)	7 (6.7)
関節痛	3 (2.9)	6 (5.8)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.8.1.

Table 29: プラセボ対照期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群で基本語の発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
有害事象	**15 (75.0)**	**14 (73.7)**
感染症および寄生虫症	**7 (35.0)**	**8 (42.1)**
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	4 (21.1)
咽頭炎	2 (10.0)	0 (0.0)
神経系障害	**6 (30.0)**	**5 (26.3)**
頭痛	2 (10.0)	3 (15.8)
胃腸障害	**10 (50.0)**	**11 (57.9)**
下痢	7 (35.0)	9 (47.4)
悪心	0 (0.0)	4 (21.1)
便秘	2 (10.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (5.0)**	**2 (10.5)**
背部痛	0 (0.0)	2 (10.5)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.2.1.

2.1.1.2.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で比較的よくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの群で SOC の発現割合 5%以上）を Table 30 に、PT 別の有害事象（いずれかの群で PT の発現割合 5%以上）を Table 31 に示す。また、日本人集団で比較的よくみられた有害事象（全体で PT の発現患者数 2 名以上）を Table 32 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での SOC 別の主な有害事象は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であり、プラセボ対照期と同様であった。

プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることで、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は、プラセボ対照期で発現した事象に加え、「不眠症」及び「腹痛」であった。アプレミラスト投与期間で発現割合が高かったこれらの有害事象の EAIR/100 人年は、「不眠症」を除き、アプレミラスト投与期間のいずれの群もプラセボ対照期のアプレミラスト群に比べて低く、アプレミラスト投与期間が長くなることで発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

「不眠症」の発現割合及び EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群、アプレミラスト投与期間のいずれの群でも低かった。「不眠症」の発現割合はアプレミラスト投与期間のプラセボ群で最も高かった。重篤又は重度な「不眠症」、治験薬の投与中止に至った「不眠症」は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.1.6.2.1、Table 14.3.1.6.2.2、Table 14.3.1.6.2.3、Table 14.3.2.8.2）。「不眠症」を発現した患者数が少なく（アプレミラスト投与期間全体で 12 名）、投与期間別の比較は困難であったが、安全性上の懸念は認められなかった。

「腹痛」の発現割合及び EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群、アプレミラスト投与期間のいずれの群でも低かった。また、アプレミラスト投与期間で重篤又は重度な「腹痛」は認め

られなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.1.6.2.1、Table 14.3.1.6.2.2、Table 14.3.1.6.2.3）。治験薬の投与中止に至った「腹痛」、「上腹部痛」が各 1 名で発現した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.2）。

日本人集団では、PT 別の主な有害事象（発現患者数 4 名以上）は「下痢」（18 名、51.4%）、「ウイルス性上気道感染」（12 名、34.3%）、「頭痛」（8 名、22.9%）、「悪心」（7 名、20.0%）、「発熱」（5 名、14.3%）、「関節痛」、「背部痛」、「上腹部痛」（各 4 名、11.4%）であった。

Table 30: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）		プラセボ群 [a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体（N = 187, 人年 = 179.7）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	**82 (78.8)**	**1039.6**	70 (84.3)	322.6	90 (86.5)	452.7	160 (85.6)	384.8
胃腸障害	58 (55.8)	500.9	42 (50.6)	102.0	66 (63.5)	140.5	108 (57.8)	122.5
感染症および寄生虫症	33 (31.7)	170.9	33 (39.8)	60.5	55 (52.9)	85.6	88 (47.1)	74.1
神経系障害	24 (23.1)	122.3	24 (28.9)	41.0	31 (29.8)	39.3	55 (29.4)	40.0
筋骨格系および結合組織障害	17 (16.3)	82.7	21 (25.3)	34.7	33 (31.7)	40.6	54 (28.9)	38.1
皮膚および皮下組織障害	4 (3.8)	17.6	7 (8.4)	10.4	20 (19.2)	21.1	27 (14.4)	16.6
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.8)	22.2	13 (15.7)	19.5	11 (10.6)	11.0	24 (12.8)	14.4
精神障害	3 (2.9)	13.3	11 (13.3)	16.8	7 (6.7)	6.8	18 (9.6)	10.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.7)	31.7	8 (9.6)	11.6	9 (8.7)	9.1	17 (9.1)	10.1
眼障害	4 (3.8)	17.7	7 (8.4)	10.2	11 (10.6)	10.9	18 (9.6)	10.6
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.9)	13.1	5 (6.0)	7.1	9 (8.7)	8.9	14 (7.5)	8.2
代謝および栄養障害	5 (4.8)	22.2	4 (4.8)	5.7	11 (10.6)	10.9	15 (8.0)	8.8
生殖系および乳房障害	5 (4.8)	22.4	4 (4.8)	5.7	9 (8.7)	9.1	13 (7.0)	7.7
臨床検査	4 (3.8)	18.1	4 (4.8)	5.6	8 (7.7)	8.0	12 (6.4)	7.0
血管障害	3 (2.9)	13.2	4 (4.8)	5.6	6 (5.8)	5.7	10 (5.3)	5.7
耳および迷路障害	1 (1.0)	4.4	6 (7.2)	8.5	1 (1.0)	0.9	7 (3.7)	4.0

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2.

Table 31: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）		プラセボ群 [a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体（N = 187, 人年 = 179.7）	
基本語（PT）	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	**82 (78.8)**	**1039.6**	70 (84.3)	322.6	90 (86.5)	452.7	160 (85.6)	384.8
下痢	43 (41.3)	297.1	24 (28.9)	44.5	50 (48.1)	82.0	74 (39.6)	64.4
頭痛	15 (14.4)	72.2	15 (18.1)	23.6	23 (22.1)	26.2	38 (20.3)	25.1
悪心	20 (19.2)	102.4	12 (14.5)	17.9	24 (23.1)	28.4	36 (19.3)	23.7
上気道感染	12 (11.5)	55.0	7 (8.4)	10.2	19 (18.3)	20.1	26 (13.9)	16.0
上腹部痛	9 (8.7)	41.6	7 (8.4)	10.4	13 (12.5)	13.3	20 (10.7)	12.1
ウイルス性上気道感染	7 (6.7)	31.6	8 (9.6)	11.3	12 (11.5)	12.3	20 (10.7)	11.9
関節痛	6 (5.8)	27.1	7 (8.4)	10.0	11 (10.6)	11.3	18 (9.6)	10.7
背部痛	8 (7.7)	36.2	6 (7.2)	8.7	10 (9.6)	10.2	16 (8.6)	9.6
嘔吐	9 (8.7)	41.7	5 (6.0)	7.1	9 (8.7)	9.1	14 (7.5)	8.3
腹痛	4 (3.8)	17.9	6 (7.2)	8.9	6 (5.8)	5.8	12 (6.4)	7.0
不眠症	1 (1.0)	4.4	7 (8.4)	10.2	5 (4.8)	4.8	12 (6.4)	6.9

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2.

Table 32: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた有害事象の発現状況（日本人集団、全体での基本語の発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］

	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 4.0)		プラセボ群 [a] (n = 16, 人年 = 14.4)		アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 17.9)		全体 (N = 35, 人年 = 32.3)	
器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	**14 (73.7)**	**1054.3**	**16 (100.0)**	**888.1**	**18 (94.7)**	**853.8**	**34 (97.1)**	**869.6**
感染症および寄生虫症	**8 (42.1)**	**241.7**	**9 (56.3)**	**95.1**	**14 (73.7)**	**170.5**	**23 (65.7)**	**130.1**
ウイルス性上気道感染	4 (21.1)	110.5	4 (25.0)	29.5	8 (42.1)	63.9	12 (34.3)	46.0
上気道感染	1 (5.3)	25.1	1 (6.3)	7.4	2 (10.5)	11.2	3 (8.6)	9.6
インフルエンザ	1 (5.3)	24.9	0 (0.0)	0.0	3 (15.8)	18.4	3 (8.6)	9.8
咽頭炎	0 (0.0)	0.0	3 (18.8)	22.1	0 (0.0)	0.0	3 (8.6)	9.5
扁桃炎	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.1	1 (5.3)	5.6	2 (5.7)	6.2
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.2	1 (5.3)	5.6	2 (5.7)	6.3
神経系障害	**5 (26.3)**	**151.7**	**3 (18.8)**	**26.2**	**8 (42.1)**	**68.0**	**11 (31.4)**	**47.4**
頭痛	3 (15.8)	83.1	2 (12.5)	16.1	6 (31.6)	44.7	8 (22.9)	31.0
味覚異常	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.5	1 (5.3)	5.6	2 (5.7)	6.4
胃腸障害	**11 (57.9)**	**632.7**	**9 (56.3)**	**119.1**	**15 (78.9)**	**267.4**	**24 (68.6)**	**182.2**
下痢	9 (47.4)	391.3	6 (37.5)	59.4	12 (63.2)	143.3	18 (51.4)	97.4

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 4.0)		プラセボ群[a] (n = 16, 人年 = 14.4)		アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 17.9)		全体 (N = 35, 人年 = 32.3)	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
悪心	4 (21.1)	120.6	0 (0.0)	0.0	7 (36.8)	55.4	7 (20.0)	25.9
上腹部痛	1 (5.3)	26.4	2 (12.5)	15.9	2 (10.5)	12.5	4 (11.4)	14.0
嘔吐	1 (5.3)	26.2	2 (12.5)	14.6	1 (5.3)	5.8	3 (8.6)	9.7
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (10.5)	11.5	2 (5.7)	6.3
便秘	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.4	1 (5.3)	5.6	2 (5.7)	6.4
軟便	1 (5.3)	26.3	0 (0.0)	0.0	2 (10.5)	12.5	2 (5.7)	6.6
筋骨格系および結合組織障害	**2 (10.5)**	**55.5**	**5 (31.3)**	**42.5**	**3 (15.8)**	**19.6**	**8 (22.9)**	**29.6**
背部痛	2 (10.5)	53.1	2 (12.5)	15.7	2 (10.5)	12.3	4 (11.4)	13.8
関節痛	1 (5.3)	26.3	2 (12.5)	14.0	2 (10.5)	12.1	4 (11.4)	13.0
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**2 (12.5)**	**14.6**	**2 (10.5)**	**11.2**	**4 (11.4)**	**12.7**
食欲減退	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (10.5)	11.2	2 (5.7)	6.2
脱水	0 (0.0)	0.0	2 (12.5)	14.6	0 (0.0)	0.0	2 (5.7)	6.3
精神障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (6.3)**	**7.4**	**1 (5.3)**	**5.6**	**2 (5.7)**	**6.4**
不眠症	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.4	1 (5.3)	5.6	2 (5.7)	6.4
耳および迷路障害	**1 (5.3)**	**26.3**	**2 (12.5)**	**14.9**	**1 (5.3)**	**6.0**	**3 (8.6)**	**10.0**
回転性めまい	0 (0.0)	0.0	2 (12.5)	14.9	0 (0.0)	0.0	2 (5.7)	6.4
心臓障害	**1 (5.3)**	**26.4**	**0 (0.0)**	**0.0**	**2 (10.5)**	**12.1**	**2 (5.7)**	**6.5**
動悸	1 (5.3)	26.4	0 (0.0)	0.0	2 (10.5)	12.1	2 (5.7)	6.5
血管障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (6.3)**	**7.3**	**2 (10.5)**	**11.5**	**3 (8.6)**	**9.6**
高血圧	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.3	2 (10.5)	11.5	3 (8.6)	9.6
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**0.0**	**2 (12.5)**	**14.0**	**3 (15.8)**	**16.9**	**5 (14.3)**	**15.6**
発熱	0 (0.0)	0.0	2 (12.5)	14.0	3 (15.8)	16.8	5 (14.3)	15.6
障害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (6.3)**	**7.2**	**4 (21.1)**	**26.2**	**5 (14.3)**	**17.1**
交通事故	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (10.5)	11.8	2 (5.7)	6.4
挫傷	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	7.0	1 (5.3)	5.7	2 (5.7)	6.3

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.2.1, Table 2.3.1.2.2.

BCT-002 試験では追跡調査期に治験薬投与中止又は完了後に発現した有害事象を収集している（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3）。プラセボ対照期の投与群にかかわらずアプレミラスト投与後に 157 人が、プラセボ投与後に 10 名が追跡調査期に移行した。追跡調査期に発現した有害事象のほとんどが治験薬投与期間（最終投与 28 日後まで）にも認められた。アプレミラスト投与後に追跡調査期に移行した患者のうち 32 名（20.4%）で有害事象が発現しており、2 名以上に発現した有害事象は「下痢」（6 名、3.8%）、「頭痛」、「ウイルス性上気道感染」（各 3 名、1.9%）、「関節痛」、「胃炎」、「発熱」、「上気道感染」、「白血球数減少」（各 2 名、1.3%）であった。プラセボ投与後に追跡調査期に移行した患者のうち 4 名（40.0%）で有害事象が発現しており、2 名以上に発現した有害事象は「下痢」（2 名、20%）であった。

2.1.1.2.2. BCT-001 試験

2.1.1.2.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団で比較的よくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの群で SOC の発現割合 5%以上）を Table 33 に、PT 別の有害事象（いずれかの群で PT の発現割合 5%以上）を Table 34 に示す。

安全性解析対象集団全体での SOC 別の主な有害事象は「胃腸障害」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」であった。

「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」（主に「四肢痛」、「関節痛」、「背部痛」、「筋肉痛」）は、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で発現割合が高かった。「免疫系障害（ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア）」はアプレミラスト群と比べてプラセボ群で発現割合が高かった（「ベーチェット症候群」の PT にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった）（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。その他の有害事象（SOC）の発現割合は 2 群間で同様、又は発現割合が低く特定の傾向は認められなかった。

プラセボ対照期での PT 別の主な有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）は、「頭痛」、「悪心」、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」、「下痢」、「嘔吐」、「腹痛」、「四肢痛」であった。このうち、胃腸障害（「悪心」、「下痢」、「腹痛」、「嘔吐」）、「頭痛」、「四肢痛」はプラセボ群と比較してアプレミラスト群で発現割合が高かった。「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」はアプレミラスト群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった。

Table 33: プラセボ対照期で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］

器官別大分類（SOC）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
有害事象	**50 (89.3)**	**49 (89.1)**
胃腸障害	19 (33.9)	32 (58.2)
神経系障害	27 (48.2)	29 (52.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (26.8)	21 (38.2)
感染症および寄生虫症	16 (28.6)	17 (30.9)
免疫系障害	27 (48.2)	12 (21.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.3)	9 (16.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.1)	6 (10.9)
臨床検査	1 (1.8)	6 (10.9)
眼障害	4 (7.1)	5 (9.1)
代謝および栄養障害	2 (3.6)	5 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	5 (9.1)
生殖系および乳房障害	2 (3.6)	4 (7.3)
血液およびリンパ系障害	3 (5.4)	3 (5.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.6)	3 (5.5)
腎および尿路障害	2 (3.6)	3 (5.5)
精神障害	3 (5.4)	2 (3.6)
血管障害	3 (5.4)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の SOC を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 BD SCS Table 14.3.1.16.1.

Table 34: プラセボ対照期で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］

基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
有害事象	**50 (89.3)**	**49 (89.1)**
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 [a]	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 (0.0)	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 (0.0)	3 (5.5)
筋肉痛	0 (0.0)	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 (0.0)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.1 項 BD SCS Table 14.3.1.16.1.

2.1.1.2.2.2. アプレミラスト投与期間

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で比較的よくみられた SOC 別の有害事象（いずれかの群で SOC の発現割合 5%以上）を Table 35 に、PT 別の有害事象（いずれかの群で PT の発現割合 5%以上）を Table 36 に示す。なお、プラセボ対照期のアプレミラスト群での発現状況も併せて提示した。アプレミラスト投与期間でもプラセボ対照期と同様の結果が認められた。

アプレミラスト投与集団全体での SOC 別の主な有害事象は「胃腸障害」、「神経系障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。

アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況はプラセボ対照期と同様であった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで（最長 24 週間）、発現割合が高かった有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

Table 35: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた器官別大分類別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で器官別大分類の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］

	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 55, 人年 = 12.1）		プラセボ群[a]（N = 45, 人年 = 10.4）		アプレミラスト群（N = 55, 人年 = 23.2）		全体（N = 100, 人年 = 33.6）	
器官別大分類（SOC）	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	**49 (89.1)**	**1685.2**	**39 (86.7)**	**949.0**	**50 (90.9)**	**1150.8**	**89 (89.0)**	**1052.7**
胃腸障害	32 (58.2)	486.0	18 (40.0)	259.5	37 (67.3)	331.5	55 (55.0)	303.9
神経系障害	29 (52.7)	413.6	13 (28.9)	155.7	33 (60.0)	275.3	46 (46.0)	226.2
免疫系障害	12 (21.8)	117.3	17 (37.8)	176.1	20 (36.4)	105.3	37 (37.0)	129.2
感染症および寄生虫症	17 (30.9)	164.0	8 (17.8)	82.5	28 (50.9)	172.0	36 (36.0)	138.6
筋骨格系および結合組織障害	21 (38.2)	248.3	11 (24.4)	129.2	23 (41.8)	150.4	34 (34.0)	142.8
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (16.4)	82.5	2 (4.4)	19.8	11 (20.0)	54.5	13 (13.0)	43.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.9)	52.6	2 (4.4)	19.9	10 (18.2)	47.5	12 (12.0)	38.6
精神障害	2 (3.6)	17.2	4 (8.9)	39.7	6 (10.9)	27.6	10 (10.0)	31.4
血液およびリンパ系障害	3 (5.5)	25.6	1 (2.2)	9.8	8 (14.5)	36.8	9 (9.0)	28.2
眼障害	5 (9.1)	44.3	2 (4.4)	19.5	7 (12.7)	33.0	9 (9.0)	28.6
臨床検査	6 (10.9)	53.9	2 (4.4)	19.8	7 (12.7)	32.8	9 (9.0)	28.6
皮膚および皮下組織障害	5 (9.1)	43.8	1 (2.2)	9.5	6 (10.9)	28.0	7 (7.0)	22.0
代謝および栄養障害	5 (9.1)	45.0	0 (0.0)	0.0	6 (10.9)	28.6	6 (6.0)	19.1
生殖系および乳房障害	4 (7.3)	34.8	0 (0.0)	0.0	5 (9.1)	23.0	5 (5.0)	15.5
腎および尿路障害	3 (5.5)	26.1	1 (2.2)	9.7	3 (5.5)	13.6	4 (4.0)	12.3
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.5)	25.7	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	13.6	3 (3.0)	9.2

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の SOC を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.3.2 項 BD SCS Table 14.3.1.16.1, Table 14.3.1.16.2.

Table 36: アプレミラスト投与期間で比較的よくみられた基本語別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-001 試験］

	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 55, 人年 = 12.1）		プラセボ群[a]（N = 45, 人年 = 10.4）		アプレミラスト群（N = 55, 人年 = 23.2）		全体（N = 100, 人年 = 33.6）	
基本語（PT）	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
有害事象	**49 (89.1)**	**1685.2**	**39 (86.7)**	**949.0**	**50 (90.9)**	**1150.8**	**89 (89.0)**	**1052.7**
頭痛	26 (47.3)	343.6	11 (24.4)	127.4	30 (54.5)	226.3	41 (41.0)	187.3
ベーチェット症候群[b]	12 (21.8)	117.3	17 (37.8)	176.1	20 (36.4)	105.3	37 (37.0)	129.2
悪心	22 (40.0)	273.5	13 (28.9)	162.4	23 (41.8)	155.3	36 (36.0)	157.8
下痢	12 (21.8)	117.5	3 (6.7)	30.7	17 (30.9)	91.1	20 (20.0)	70.3
インフルエンザ	3 (5.5)	25.5	4 (8.9)	40.5	9 (16.4)	41.2	13 (13.0)	41.0
四肢痛	6 (10.9)	54.7	5 (11.1)	51.8	8 (14.5)	38.8	13 (13.0)	43.0
嘔吐	9 (16.4)	81.8	2 (4.4)	19.7	10 (18.2)	48.1	12 (12.0)	38.8
腹痛	8 (14.5)	74.5	1 (2.2)	9.8	10 (18.2)	50.8	11 (11.0)	36.8
関節痛	3 (5.5)	25.2	4 (8.9)	41.2	7 (12.7)	31.8	11 (11.0)	34.7
消化不良	4 (7.3)	33.4	4 (8.9)	41.8	5 (9.1)	22.3	9 (9.0)	28.1
無力症	5 (9.1)	43.5	1 (2.2)	9.8	6 (10.9)	27.8	7 (7.0)	22.0
上気道感染	2 (3.6)	17.1	0 (0.0)	0.0	6 (10.9)	27.6	6 (6.0)	18.7
咳嗽	2 (3.6)	16.8	1 (2.2)	9.7	5 (9.1)	22.2	6 (6.0)	18.3
鉄欠乏性貧血	2 (3.6)	16.9	1 (2.2)	9.8	5 (9.1)	22.5	6 (6.0)	18.5
線維筋痛	2 (3.6)	17.0	2 (4.4)	20.0	4 (7.3)	18.0	6 (6.0)	18.6
上腹部痛	3 (5.5)	26.0	0 (0.0)	0.0	5 (9.1)	22.9	5 (5.0)	15.5
食欲減退	5 (9.1)	45.0	0 (0.0)	0.0	5 (9.1)	23.7	5 (5.0)	15.9
不眠症	2 (3.6)	17.2	1 (2.2)	9.7	4 (7.3)	18.1	5 (5.0)	15.5
筋肉痛	3 (5.5)	26.2	1 (2.2)	9.8	4 (7.3)	17.9	5 (5.0)	15.3
うつ病	0 (0.0)	0.0	3 (6.7)	29.3	2 (3.6)	8.8	5 (5.0)	15.1
背部痛	3 (5.5)	26.2	2 (4.4)	20.0	3 (5.5)	13.7	5 (5.0)	15.7
感覚鈍麻	4 (7.3)	34.5	0 (0.0)	0.0	4 (7.3)	18.2	4 (4.0)	12.4
浮動性めまい	3 (5.5)	25.9	1 (2.2)	9.8	3 (5.5)	13.7	4 (4.0)	12.4
疲労	2 (3.6)	17.0	1 (2.2)	9.7	3 (5.5)	13.4	4 (4.0)	12.2
口腔ヘルペス	2 (3.6)	16.8	1 (2.2)	9.7	3 (5.5)	13.4	4 (4.0)	12.3
蕁麻疹	2 (3.6)	17.0	1 (2.2)	9.5	3 (5.5)	13.4	4 (4.0)	12.1
歯痛	2 (3.6)	16.7	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	13.4	3 (3.0)	9.1

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.3.2 項 BD SCS Table 14.3.1.16.1, Table 14.3.1.16.2.

2.1.1.3. 重症度別での有害事象

有害事象の重症度は、BCT-002 試験では軽度、中等度、重度の 3 段階で判定する一方、BCT-001 試験では NCI CTCAE（version 3.0）を用いて 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）の 5 段階で判定した（Table 4）。重症度別の有害事象の集計には同一患者で発現した最も重い重症度を用いた。

2.1.1.3.1. BCT-002 試験

2.1.1.3.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 37 に示す。また、安全性解析対象集団全体でプラセボ対照期にいずれかの群での発現割合が 5%以上であった有害事象に対する重症度別での発現状況を Table 38 に、日本人集団でプラセボ対照期にいずれかの群での発現患者数が 2 名以上であった有害事象に対する重症度別での発現状況を Table 39 に示す。さらに、プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体でのすべての重度の有害事象の発現状況を Table 40 に示す。なお、日本人集団では重度の有害事象は認められなかった。

プラセボ対照期に発現した有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であり、重度の有害事象はプラセボ群（103 名）で 6 名（5.8%）、アプレミラスト群（104 名）で 6 名（5.8%）に発現した。

安全性解析対象集団全体での PT 別の重度の有害事象として、アプレミラスト群で 2 名以上に発現した重度の有害事象は、「悪心」（3 名）及び「頭痛」（2 名）であった。プラセボ群では 2 名以上に発現した重度の有害事象は認められなかった。

Table 37: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
軽度	45 (43.7)	42 (40.4)	12 (60.0)	8 (42.1)
中等度	23 (22.3)	34 (32.7)	3 (15.0)	6 (31.6)
重度	6 (5.8)	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1, Table 14.3.1.6.1.2, Table 2.3.1.6.1.1.1, Table 2.3.1.6.1.2.1.

Table 38: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群での発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

	n (%) [EAIR/100 人年]					
	プラセボ群 (n = 103, 人年 = 21.1)			アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 23.0)		
基本語（PT）	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
有害事象	**45 (43.7) [328.1]**	**23 (22.3) [131.0]**	**6 (5.8) [29.3]**	**42 (40.4) [262.6]**	**34 (32.7) [191.5]**	**6 (5.8) [27.0]**
下痢	17 (16.5) [89.8]	3 (2.9) [14.5]	1 (1.0) [4.7]	28 (26.9) [163.2]	15 (14.4) [72.8]	0 (0.0) [0.0]
悪心	7 (6.8) [34.5]	4 (3.9) [19.7]	0 (0.0) [0.0]	13 (12.5) [62.7]	4 (3.8) [17.9]	3 (2.9) [13.3]
頭痛	9 (8.7) [44.9]	2 (1.9) [9.6]	0 (0.0) [0.0]	8 (7.7) [36.8]	5 (4.8) [22.4]	2 (1.9) [8.7]
上気道感染	5 (4.9) [24.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	10 (9.6) [45.4]	2 (1.9) [8.7]	0 (0.0) [0.0]
上腹部痛	2 (1.9) [9.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	8 (7.7) [36.6]	1 (1.0) [4.4]	0 (0.0) [0.0]
嘔吐	1 (1.0) [4.8]	1 (1.0) [4.8]	0 (0.0) [0.0]	5 (4.8) [22.7]	3 (2.9) [13.3]	1 (1.0) [4.3]
背部痛	5 (4.9) [24.8]	1 (1.0) [4.8]	0 (0.0) [0.0]	4 (3.8) [17.9]	4 (3.8) [17.6]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	4 (3.9) [19.2]	1 (1.0) [4.7]	0 (0.0) [0.0]	5 (4.8) [22.3]	2 (1.9) [8.8]	0 (0.0) [0.0]
関節痛	3 (2.9) [14.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	4 (3.8) [17.7]	2 (1.9) [8.8]	0 (0.0) [0.0]

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1, Table 14.3.1.6.1.2.

Table 39: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群での発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］

	n (%) [EAIR/100 人年]					
	プラセボ群 (n = 20, 人年 = 3.9)			アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 4.0)		
基本語（PT）	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
有害事象	**12 (60.0) [593.1]**	**3 (15.0) [81.6]**	**0 (0.0) [0.0]**	**8 (42.1) [318.0]**	**6 (31.6) [190.6]**	**0 (0.0) [0.0]**
下痢	7 (35.0) [216.7]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	7 (36.8) [267.7]	2 (10.5) [54.1]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	2 (10.0) [51.2]	1 (5.0) [25.6]	0 (0.0) [0.0]	3 (15.8) [78.4]	1 (5.3) [26.3]	0 (0.0) [0.0]
悪心	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [53.6]	2 (10.5) [55.6]	0 (0.0) [0.0]
頭痛	2 (10.0) [51.3]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [54.2]	1 (5.3) [25.4]	0 (0.0) [0.0]
背部痛	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [26.0]	1 (5.3) [25.4]	0 (0.0) [0.0]
咽頭炎	2 (10.0) [55.2]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
便秘	2 (10.0) [52.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.6.1.1.1, Table 2.3.1.6.1.2.1.

Table 40: プラセボ対照期での重度の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
重度の有害事象	**6 (5.8)**	**6 (5.8)**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**2 (1.9)**
喉頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.0)
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**
頭痛	0 (0.0)	2 (1.9)
血管障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
声帯の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	**2 (1.9)**	**3 (2.9)**
悪心	0 (0.0)	3 (2.9)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
月経困難症	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1.

2.1.1.3.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 41 に示す。また、アプレミラスト投与集団全体でアプレミラスト投与期間のいずれかの群での発現割合が5%以上であった有害事象に対する重症度別での発現状況を Table 42 に、日本人集団でアプレミラスト投与期間のいずれかの群での発現患者数が 2 名以上であった有害事象に対する重症度別での発現状況を Table 43 に示す。さらに、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体でのすべての重度の有害事象の発現状況を Table 44 に、日本人集団でのすべての重度の有害事象の発現状況を Table 45 に示す。

アプレミラスト投与期間に発現した有害事象の重症度は、プラセボ対照期と同様に大半が軽度又は中等度であった。プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることで重度の有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった（重度の有害事象の EAIR/100 人：プラセボ対照期のアプレミラスト群 27.0、アプレミラスト投与期間の投与集団全体 12.4）。いずれの重症度でもアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体の方がプラセボ対照期のアプレミラスト群に比べて EAIR/100 人年が低く、投与期間が長くなることで有害事象の発現が増加することはなかったという全体での発現状況と一致していた。

アプレミラスト投与期間に 2 名以上で発現した PT 別の重度の有害事象は、「悪心」（4 名）、「下痢」（3 名）、「頭痛」（2 名）であった。プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることで重度の「悪心」又は「頭痛」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。重度の「下痢」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群で 0.0、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で 1.7 であったが、プラセボ対照期のプラセボ群では 4.7 であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1）。

日本人集団では、PT 別の重度の有害事象として「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」が各 1 名（2.9%）に発現した。

Table 41: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

	n (%) [EAIR/100 人年]							
	全体集団				日本人集団			
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）	アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）			プラセボ対照期（安全性解析対象集団）	アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）		
	アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 23.0)	プラセボ群[a] (n = 83, 人年 = 72.6)	アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 107.1)	全体 (N = 187, 人年 = 179.7)	アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 4.0)	プラセボ群[a] (n = 16, 人年 = 14.4)	アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 17.9)	全体 (N = 35, 人年 = 32.3)
軽度	42 (40.4) [262.6]	31 (37.3) [62.2]	28 (26.9) [34.7]	59 (31.6) [45.2]	8 (42.1) [318.0]	11 (68.8) [192.1]	5 (26.3) [36.3]	16 (45.7) [82.0]
中等度	34 (32.7) [191.5]	35 (42.2) [68.9]	45 (43.3) [63.4]	80 (42.8) [65.7]	6 (31.6) [190.6]	4 (25.0) [34.0]	11 (57.9) [96.7]	15 (42.9) [64.8]
重度	6 (5.8) [27.0]	4 (4.8) [5.6]	17 (16.3) [17.3]	21 (11.2) [12.4]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [6.9]	2 (10.5) [11.5]	3 (8.6) [9.4]

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.2, Table 14.3.1.6.2.1, Table 14.3.1.6.2.2, Table 14.3.1.6.2.3, Table 2.3.1.6.1.2.1, Table 2.3.1.6.2.1.1, Table 2.3.1.6.2.2.1, Table 2.3.1.6.2.3.1.

Table 42: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群で発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

	n (%) [EAIR/100 人年]											
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）			アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）								
	アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 23.0)			プラセボ群[a] (n = 83, 人年 = 72.6)			アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 107.1)			全体 (N = 187, 人年 = 179.7)		
基本語（PT）	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
有害事象	**42 (40.4) [262.6]**	**34 (32.7) [191.5]**	**6 (5.8) [27.0]**	**31 (37.3) [62.2]**	**35 (42.2) [68.9]**	**4 (4.8) [5.6]**	**28 (26.9) [34.7]**	**45 (43.3) [63.4]**	**17 (16.3) [17.3]**	**59 (31.6) [45.2]**	**80 (42.8) [65.7]**	**21 (11.2) [12.4]**
悪心	13 (12.5) [62.7]	4 (3.8) [17.9]	3 (2.9) [13.3]	6 (7.2) [8.5]	6 (7.2) [8.6]	0 (0.0) [0.0]	16 (15.4) [17.7]	4 (3.8) [3.9]	4 (3.8) [3.8]	22 (11.8) [13.7]	10 (5.3) [5.8]	4 (2.1) [2.3]
下痢	28 (26.9) [163.2]	15 (14.4) [72.8]	0 (0.0) [0.0]	18 (21.7) [30.5]	5 (6.0) [7.3]	1 (1.2) [1.4]	33 (31.7) [42.4]	15 (14.4) [15.9]	2 (1.9) [1.9]	51 (27.3) [37.3]	20 (10.7) [12.3]	3 (1.6) [1.7]
頭痛	8 (7.7) [36.8]	5 (4.8) [22.4]	2 (1.9) [8.7]	8 (9.6) [11.9]	7 (8.4) [10.1]	0 (0.0) [0.0]	13 (12.5) [13.5]	8 (7.7) [7.9]	2 (1.9) [1.9]	21 (11.2) [12.8]	15 (8.0) [8.8]	2 (1.1) [1.1]
背部痛	4 (3.8) [17.9]	4 (3.8) [17.6]	0 (0.0) [0.0]	4 (4.8) [5.7]	1 (1.2) [1.4]	1 (1.2) [1.4]	5 (4.8) [4.9]	5 (4.8) [4.9]	0 (0.0) [0.0]	9 (4.8) [5.2]	6 (3.2) [3.4]	1 (0.5) [0.6]

基本語（PT）	n (%) [EAIR/100 人年]											
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）			アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）								
	アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 23.0)			プラセボ群 [a] (n = 83, 人年 = 72.6)			アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 107.1)			全体 (N = 187, 人年 = 179.7)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
嘔吐	5 (4.8) [22.7]	3 (2.9) [13.3]	1 (1.0) [4.3]	5 (6.0) [7.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	5 (4.8) [4.9]	3 (2.9) [2.9]	1 (1.0) [0.9]	10 (5.3) [5.8]	3 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [0.6]
上気道感染	10 (9.6) [45.4]	2 (1.9) [8.7]	0 (0.0) [0.0]	4 (4.8) [5.7]	3 (3.6) [4.2]	0 (0.0) [0.0]	12 (11.5) [12.3]	7 (6.7) [6.7]	0 (0.0) [0.0]	16 (8.6) [9.5]	10 (5.3) [5.7]	0 (0.0) [0.0]
上腹部痛	8 (7.7) [36.6]	1 (1.0) [4.4]	0 (0.0) [0.0]	6 (7.2) [8.9]	1 (1.2) [1.4]	0 (0.0) [0.0]	11 (10.6) [11.1]	2 (1.9) [1.9]	0 (0.0) [0.0]	17 (9.1) [10.2]	3 (1.6) [1.7]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	5 (4.8) [22.3]	2 (1.9) [8.8]	0 (0.0) [0.0]	7 (8.4) [9.8]	1 (1.2) [1.4]	0 (0.0) [0.0]	10 (9.6) [10.1]	2 (1.9) [1.9]	0 (0.0) [0.0]	17 (9.1) [10.0]	3 (1.6) [1.7]	0 (0.0) [0.0]
関節痛	4 (3.8) [17.7]	2 (1.9) [8.8]	0 (0.0) [0.0]	5 (6.0) [7.0]	2 (2.4) [2.8]	0 (0.0) [0.0]	8 (7.7) [8.0]	3 (2.9) [2.9]	0 (0.0) [0.0]	13 (7.0) [7.6]	5 (2.7) [2.8]	0 (0.0) [0.0]
不眠症	1 (1.0) [4.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	5 (6.0) [7.1]	2 (2.4) [2.8]	0 (0.0) [0.0]	3 (2.9) [2.9]	2 (1.9) [1.9]	0 (0.0) [0.0]	8 (4.3) [4.6]	4 (2.1) [2.2]	0 (0.0) [0.0]
腹痛	2 (1.9) [8.9]	2 (1.9) [8.8]	0 (0.0) [0.0]	5 (6.0) [7.3]	1 (1.2) [1.4]	0 (0.0) [0.0]	3 (2.9) [2.9]	3 (2.9) [2.9]	0 (0.0) [0.0]	8 (4.3) [4.6]	4 (2.1) [2.3]	0 (0.0) [0.0]

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.2, Table 14.3.1.6.2.1, Table 14.3.1.6.2.2, Table 14.3.1.6.2.3.

Table 43: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群での発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］

基本語（PT）	n (%) [EAIR/100 人年]											
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）			アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）								
	アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 4.0)			プラセボ群 [a] (n = 16, 人年 = 14.4)			アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 17.9)			全体 (N = 35, 人年 = 32.3)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
有害事象	**8 (42.1) [318.0]**	**6 (31.6) [190.6]**	**0 (0.0) [0.0]**	**11 (68.8) [192.1]**	**4 (25.0) [34.0]**	**1 (6.3) [6.9]**	**5 (26.3) [36.3]**	**11 (57.9) [96.7]**	**2 (10.5) [11.5]**	**16 (45.7) [82.0]**	**15 (42.9) [64.8]**	**3 (8.6) [9.4]**
下痢	7 (36.8) [267.7]	2 (10.5) [54.1]	0 (0.0) [0.0]	6 (37.5) [59.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	9 (47.4) [83.5]	3 (15.8) [18.2]	0 (0.0) [0.0]	15 (42.9) [71.8]	3 (8.6) [9.7]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	3 (15.8) [78.4]	1 (5.3) [26.3]	0 (0.0) [0.0]	3 (18.8) [20.7]	1 (6.3) [7.4]	0 (0.0) [0.0]	7 (36.8) [53.3]	1 (5.3) [5.8]	0 (0.0) [0.0]	10 (28.6) [36.2]	2 (5.7) [6.5]	0 (0.0) [0.0]
頭痛	2 (10.5) [54.2]	1 (5.3) [25.4]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.5]	1 (6.3) [7.5]	0 (0.0) [0.0]	4 (21.1) [26.9]	2 (10.5) [12.1]	0 (0.0) [0.0]	5 (14.3) [17.7]	3 (8.6) [10.1]	0 (0.0) [0.0]
悪心	2 (10.5) [53.6]	2 (10.5) [55.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	4 (21.1) [27.0]	3 (15.8) [19.1]	0 (0.0) [0.0]	4 (11.4) [13.7]	3 (8.6) [10.0]	0 (0.0) [0.0]
上腹部痛	1 (5.3) [26.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (12.5) [15.9]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [12.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	4 (11.4) [14.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
背部痛	1 (5.3) [26.0]	1 (5.3) [25.4]	0 (0.0) [0.0]	2 (12.5) [15.7]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [6.0]	1 (5.3) [5.8]	0 (0.0) [0.0]	3 (8.6) [10.2]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
関節痛	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [25.4]	0 (0.0) [0.0]	2 (12.5) [14.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.8]	1 (5.3) [5.8]	0 (0.0) [0.0]	3 (8.6) [9.5]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
発熱	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (12.5) [14.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [11.2]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	4 (11.4) [12.5]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]

基本語（PT）	n (%) [EAIR/100 人年]											
	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）			アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）								
	アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 4.0)			プラセボ群 [a] (n = 16, 人年 = 14.4)			アプレミラスト群 (n = 19, 人年 = 17.9)			全体 (N = 35, 人年 = 32.3)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
上気道感染	1 (5.3) [25.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.4]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
高血圧	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.3]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	1 (5.3) [5.7]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.3]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
インフルエンザ	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [24.9]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	3 (15.8) [18.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	3 (8.6) [9.8]	0 (0.0) [0.0]
扁桃炎	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.2]	0 (0.0) [0.0]
咽頭炎	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	3 (18.8) [22.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	3 (8.6) [9.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
嘔吐	1 (5.3) [26.2]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (12.5) [14.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.8]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	3 (8.6) [9.7]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
胃食道逆流性疾患	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [11.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.3]	0 (0.0) [0.0]
食欲減退	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [11.2]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.2]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
脱水	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.2]	1 (6.3) [7.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (2.9) [3.1]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
不眠症	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	1 (2.9) [3.2]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
回転性めまい	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (12.5) [14.9]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
交通事故	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [11.8]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
動悸	1 (5.3) [26.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [12.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
軟便	1 (5.3) [26.3]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (10.5) [12.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
鼻咽頭炎	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.2]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	1 (2.9) [3.1]	1 (2.9) [3.1]	0 (0.0) [0.0]
味覚異常	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.5]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
便秘	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.6]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.4]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
挫傷	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (6.3) [7.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (5.3) [5.7]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (5.7) [6.3]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.6.1.2.1, Table 2.3.1.6.2.1.1, Table 2.3.1.6.2.2.1, Table 2.3.1.6.2.3.1.

Table 44: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）		プラセボ群[a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体（N = 187, 人年 = 179.7）	
器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
重度の有害事象	**6 (5.8)**	**27.0**	**4 (4.8)**	**5.6**	**17 (16.3)**	**17.3**	**21 (11.2)**	**12.4**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**8.8**	**0 (0.0)**	**0.0**	**4 (3.8)**	**3.8**	**4 (2.1)**	**2.3**
虫垂炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
喉頭炎	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
口腔ヘルペス	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	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 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.2)**	**1.4**	**1 (1.0)**	**0.9**	**2 (1.1)**	**1.1**
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
子宮内膜癌	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
神経系障害	**2 (1.9)**	**8.7**	**0 (0.0)**	**0.0**	**3 (2.9)**	**2.8**	**3 (1.6)**	**1.7**
頭痛	2 (1.9)	8.7	0 (0.0)	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
緊張性頭痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
血管障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.2)**	**1.4**	**1 (1.0)**	**0.9**	**2 (1.1)**	**1.1**
動脈血栓症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
ベーチェット症候群	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.0)**	**4.4**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
声帯の炎症	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
胃腸障害	**3 (2.9)**	**13.3**	**1 (1.2)**	**1.4**	**6 (5.8)**	**5.8**	**7 (3.7)**	**4.0**
悪心	3 (2.9)	13.3	0 (0.0)	0.0	4 (3.8)	3.8	4 (2.1)	2.3
下痢	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	2 (1.9)	1.9	3 (1.6)	1.7
嘔吐	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
光線過敏性反応	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.2)**	**1.4**	**4 (3.8)**	**3.8**	**5 (2.7)**	**2.8**
鼡径部痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
筋炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
四肢痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
腱炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
背部痛	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
頚部痛	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**2 (1.9)**	**1.9**	**2 (1.1)**	**1.1**
上腕骨骨折	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
脛骨骨折	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1, Table 14.3.2.4.2.

Table 45:アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 4.0）		プラセボ群 [a]（N = 16, 人年 = 14.4）		アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 17.9）		全体（N = 35, 人年 = 32.3）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
重度の有害事象	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (6.3)**	**6.9**	**2 (10.5)**	**11.5**	**3 (8.6)**	**9.4**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (5.3)**	**5.7**	**1 (2.9)**	**3.1**
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.7	1 (2.9)	3.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (6.3)**	**6.9**	**1 (5.3)**	**5.6**	**2 (5.7)**	**6.2**
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1
子宮内膜癌	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	6.9	0 (0.0)	0.0	1 (2.9)	3.1

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.4.1, Table 2.3.2.4.2.

2.1.1.3.2. BCT-001 試験

2.1.1.3.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 46 に、プラセボ対照期に発現した有害事象（いずれかの群で Grade 3 以上）の重症度別での発現状況を Table 47 に示す。

アプレミラスト群及びプラセボ群ともにプラセボ対照期に発現した有害事象の重症度は大半が軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。高度（Grade 3）の有害事象の発現割合はプラセボ群で 8.9%、アプレミラスト群で 7.3%であった。

生命を脅かす有害事象（Grade 4）はプラセボ群では発現せず、アプレミラスト群で 1 名（1.8%）に「両麻痺」が発現した。死亡に至った有害事象（Grade 5）はいずれの群でも認められなかった。

発現割合が高かった高度（Grade 3）の有害事象として、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」（プラセボ群 5.4%、アプレミラスト群 3.6%）が発現したが、その他の事象は各 1 名であった。

生命を脅かす有害事象（Grade 4）として「両麻痺」が発現したアプレミラスト群の 1 名の患者には転換性障害の病歴があり（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.3）、「両麻痺」は重篤と判断され、治験薬の休薬に至ったが、治療を必要とせず 6 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。その後、アプレミラストの投与が再開されたが、症状が発現することはなかった。

Table 46: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
軽度（Grade 1）	25 (44.6)	26 (47.3)
中等度（Grade 2）	20 (35.7)	18 (32.7)
高度（Grade 3）	5 (8.9)	4 (7.3)
生命を脅かす（Grade 4）	0 (0.0)	1 (1.8)
死亡（Grade 5）	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.1.

Table 47: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で Grade 3 以上の事象あり）［BCT-001 試験］

基本語（PT）[a]	プラセボ群 N = 56 n (%)					アプレミラスト群 N = 55 n (%)				
	G1	G2	G3	G4	G5	G1	G2	G3	G4	G5
有害事象	**25 (44.6)**	**20 (35.7)**	**5 (8.9)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**26 (47.3)**	**18 (32.7)**	**4 (7.3)**	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
両麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
ベーチェット症候群 [b]	14 (25.0)	10 (17.9)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (14.5)	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	9 (16.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (32.7)	3 (5.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	21 (37.5)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (30.9)	9 (16.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

G = Grade; G1 = 軽度; G2 = 中等度; G3 = 高度; G4 = 生命を脅かす; G5 = 死亡

[a] 基本語は MedDRA/J version 14.0 で表示

[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.1.

2.1.1.3.2.2. アプレミラスト投与期間

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 48 に、アプレミラスト投与期間に発現した有害事象（いずれかの群で Grade 3 以上）の重症度別での発現状況を Table 49 に示す。

アプレミラスト投与期間に発現した有害事象の重症度は、プラセボ対照期と同様に大半が軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。高度（Grade 3）の有害事象は 11 名（11.0%）に発現し、生命を脅かす有害事象（Grade 4）としては「両麻痺」が 1 名（1.0%）に発現した（プラセボ対照期に発現した事象と同一）。死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった。

アプレミラスト投与期間に発現した高度の有害事象のほとんどは各 1 名の発現であり、発現割合が高かった有害事象である「頭痛」、「悪心」、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」、

「下痢」の重症度は主に軽度であった。高度の「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」は8名（8.0%）（プラセボ群1名、アプレミラスト群7名）に発現した。

Table 48: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）［BCT-001試験］

重症度	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
軽度（Grade 1）	28 (62.2)	23 (41.8)	51 (51.0)
中等度（Grade 2）	10 (22.2)	16 (29.1)	26 (26.0)
高度（Grade 3）	1 (2.2)	10 (18.2)	11 (11.0)
生命を脅かす（Grade 4）	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
死亡（Grade 5）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2項 CC-10004-BCT-001治験総括報告書 Table 14.3.1.7.2.

Table 49: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団、いずれかの群でGrade 3以上の事象あり）［BCT-001試験］

基本語（PT）[b]	プラセボ群[a] N = 45 n (%)				アプレミラスト群 N = 55 n (%)				全体 N = 100 n (%)			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
有害事象	**28 (62.2)**	**10 (22.2)**	**1 (2.2)**	**0 (0.0)**	**23 (41.8)**	**16 (29.1)**	**10 (18.2)**	**1 (1.8)**	**51 (51.0)**	**26 (26.0)**	**11 (11.0)**	**1 (1.0)**
両麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ベーチェット症候群[c]	13 (28.9)	3 (6.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	9 (16.4)	4 (7.3)	7 (12.7)	0 (0.0)	22 (22.0)	7 (7.0)	8 (8.0)	0 (0.0)
悪心	11 (24.4)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (32.7)	4 (7.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	29 (29.0)	6 (6.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	4 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (14.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	12 (12.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

G = Grade; G1 = 軽度; G2 = 中等度; G3 = 高度; G4 = 生命を脅かす
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 基本語はMedDRA version 14.0で表示
[c] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
Source: 5.3.5.1.2項 CC-10004-BCT-001治験総括報告書 Table 14.3.1.7.2.

2.1.1.4. 有害事象の発現時期別解析

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での有害事象の発現時期別解析を実施した。

2.1.1.4.1. BCT-002 試験

2.1.1.4.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期のアプレミラスト群で、比較的よくみられた有害事象（発現割合 5%以上）に対する発現時期別解析の結果を Table 50 に示す。なお、同一患者に同一事象が複数回発現した場合はそれぞれ発現時期別に 1 件とカウントした。

有害事象の多くはアプレミラストの投与開始後 4 週間以内に発現した。「悪心」、「下痢」、「上腹部痛」の事象の多くは治験薬投与開始後 1 週間以内に発現し、その発現患者数は時間経過とともに低下した。

プラセボ対照期で発現割合の高かった有害事象の多くは治験薬投与開始後 30 日以内に発現した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.1.1）。全体的に「上腹部痛」、「上気道感染」、「ウイルス性上気道感染」は持続期間が 8～15 日間であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.2.1）。「背部痛」、「下痢」、「頭痛」、「嘔吐」の持続期間は主に 3 日間以内であった。「悪心」の持続期間は 3 日間以内が 10 名、4～7 日間が 10 名であり、「関節痛」の持続期間は 4～7 日間が 3 名、8～15 日間が 3 名であった。

Table 50: プラセボ対照期のアプレミラスト群で比較的よくみられた基本語別の有害事象（発現割合 5%以上）の発現時期別解析結果（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	n (%) [EAIR/100 人年]					
	アプレミラスト群 N = 104					
基本語（PT）	≤ 1 週 (m = 104)	> 1 ～ ≤ 2 週 (m = 102)	> 2 ～ ≤ 4 週 (m = 101)	> 4 ～ ≤ 8 週 (m = 100)	> 8 ～ ≤ 12 週 (m = 97)	> 12 週 (m = 31)
有害事象	**46 (44.2) [3200.3]**	**25 (24.5) [1509.3]**	**30 (29.7) [914.6]**	**50 (50.0) [890.9]**	**38 (39.2) [642.3]**	**1 (3.2) [320.4]**
下痢	26 (25.0) [1544.1]	10 (9.8) [544.3]	11 (10.9) [301.6]	13 (13.0) [183.0]	6 (6.2) [84.6]	0 (0.0) [0.0]
悪心	9 (8.7) [477.8]	6 (5.9) [318.5]	2 (2.0) [52.6]	3 (3.0) [40.5]	7 (7.2) [99.3]	0 (0.0) [0.0]
頭痛	5 (4.8) [259.8]	1 (1.0) [51.5]	4 (4.0) [106.1]	3 (3.0) [40.5]	6 (6.2) [84.5]	0 (0.0) [0.0]
上気道感染	1 (1.0) [50.9]	1 (1.0) [51.4]	3 (3.0) [79.1]	5 (5.0) [67.2]	3 (3.1) [41.2]	0 (0.0) [0.0]
上腹部痛	4 (3.8) [208.4]	1 (1.0) [51.4]	1 (1.0) [26.1]	2 (2.0) [26.8]	1 (1.0) [13.7]	0 (0.0) [0.0]
嘔吐	3 (2.9) [153.9]	4 (3.9) [208.4]	1 (1.0) [25.9]	0 (0.0) [0.0]	1 (1.0) [13.6]	0 (0.0) [0.0]
背部痛	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	2 (2.0) [52.0]	5 (5.0) [68.5]	2 (2.1) [27.3]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	0 (0.0) [0.0]	2 (2.0) [103.3]	1 (1.0) [25. 8]	2 (2.0) [26.9]	2 (2.1) [27.2]	1 (3.2) [320.4]
関節痛	1 (1.0) [50.7]	0 (0.0) [0.0]	2 (2.0) [51.8]	4 (4.0) [54.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の PT を用いて表示
注：アプレミラスト群で発現割合が 5%以上であった基本語別の有害事象に対して発現時期別解析を実施
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1.2.

2.1.1.4.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で、比較的よくみられた有害事象（発現割合 5%以上）の発現時期別解析の結果を Table 51 に示す。なお、同一患者に同一事象が複数回発現した場合はそれぞれ発現時期別に 1 件とカウントした。

発現割合が高かった有害事象の発現時期及び持続期間は、プラセボ対照期とアプレミラスト投与期間で同様であった。アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体では、新たな有害事象はアプレミラストの投与開始後> 16～≤ 28 週に最も多く発現した。「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上腹部痛」の多くはアプレミラスト投与期間の 1 週目に発現した。

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アプレミラスト投与開始後 30 日以内に多く発現した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.1.2）。発現割合が高かった有害事象の多く（「嘔吐」、「悪心」、「頭痛」、「下痢」、「上腹部痛」、「背部痛」、「上気道感染」、「腹痛」）では、持続期間は主に 7 日間以内であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.2.2）。「ウイルス性上気道感染」、「関節痛」の持続期間は 8～15 日間が多かった。

Table 51: アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で比較的よくみられた基本語別の有害事象（発現割合 5%以上）の発現時期別解析結果［BCT-002 試験］

基本語（PT）	n (%) [EAIR/100 人年] アプレミラスト投与集団全体 N = 187					
	≤ 1 週 （m = 187）	> 1 ～ ≤ 2 週 （m = 183）	> 2 ～ ≤ 4 週 （m = 182）	> 4 ～ ≤ 8 週 （m = 180）	> 8 ～ ≤ 12 週 （m = 175）	> 12 ～ ≤ 16 週 （m = 171）
有害事象	**66 (35.3) [2415.5]**	**33 (18.0) [1058.2]**	**56 (30.8) [949.6]**	**68 (37.8) [636.8]**	**56 (32.0) [498.1]**	**43 (25.1) [370.8]**
下痢	33 (17.6) [1040.0]	14 (7.7) [420.2]	16 (8.8) [241.8]	15 (8.3) [115.2]	7 (4.0) [53.8]	9 (5.3) [70.5]
悪心	12 (6.4) [351.5]	7 (3.8) [204.4]	5 (2.7) [73.3]	5 (2.8) [37.6]	7 (4.0) [53.8]	2 (1.2) [15.4]
頭痛	11 (5.9) [320.4]	1 (0.5) [28.6]	5 (2.7) [73.4]	6 (3.3) [45.3]	7 (4.0) [53.8]	4 (2.3) [30.7]
上腹部痛	6 (3.2) [173.4]	1 (0.5) [28.6]	3 (1.6) [43.7]	3 (1.7) [22.3]	1 (0.6) [7.5]	0 (0.0) [0.0]
嘔吐	3 (1.6) [85.1]	4 (2.2) [115.2]	1 (0.5) [14.4]	1 (0.6) [7.4]	1 (0.6) [7.5]	1 (0.6) [7.7]
腹痛	3 (1.6) [85.5]	1 (0.5) [28.6]	2 (1.1) [29.0]	2 (1.1) [14.9]	1 (0.6) [7.5]	1 (0.6) [7.7]
関節痛	2 (1.1) [56.6]	0 (0.0) [0.0]	3 (1.6) [43.4]	4 (2.2) [29.7]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
上気道感染	1 (0.5) [28.3]	1 (0.5) [28.6]	5 (2.7) [72.8]	5 (2.8) [37.1]	4 (2.3) [30.2]	3 (1.8) [23.1]
不眠症	1 (0.5) [28.3]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (0.6) [7.4]	2 (1.1) [15.1]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	0 (0.0) [0.0]	2 (1.1) [57.3]	2 (1.1) [28.9]	2 (1.1) [14.9]	3 (1.7) [22.6]	3 (1.8) [23.2]
背部痛	0 (0.0) [0.0]	1 (0.5) [28.6]	3 (1.6) [43.5]	6 (3.3) [45.1]	3 (1.7) [22.6]	2 (1.2) [15.4]

基本語（PT）	n (%) [EAIR/100 人年] アプレミラスト投与集団全体 N = 187				
	> 16 ～ ≤ 28 週 （m = 168）	**> 28～ ≤ 40 週 （m = 160）**	**> 40～ ≤ 52 週 （m = 149）**	**> 52～ ≤ 64 週 （m = 111）**	**> 64 週 （m = 34）**
有害事象	**73 (43.5) [250.9]**	**64 (40.0) [218.8]**	**53 (35.6) [197.5]**	**34 (30.6) [221.9]**	**5 (14.7) [530.9]**
下痢	14 (8.3) [38.8]	14 (8.8) [40.9]	7 (4.7) [21.6]	7 (6.3) [41.1]	1 (2.9) [110.7]
悪心	6 (3.6) [16.2]	2 (1.3) [5.6]	3 (2.0) [9.1]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
頭痛	9 (5.4) [24.4]	5 (3.1) [14.2]	5 (3.4) [15.2]	1 (0.9) [5.7]	0 (0.0) [0.0]
上腹部痛	1 (0.6) [2.6]	3 (1.9) [8.5]	2 (1.3) [6.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (2.9) [104.7]
嘔吐	0 (0.0) [0.0]	2 (1.3) [5.6]	2 (1.3) [6.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
腹痛	1 (0.6) [2.6]	0 (0.0) [0.0]	1 (0.7) [3.0]	1 (0.9) [5.7]	0 (0.0) [0.0]
関節痛	4 (2.4) [10.7]	3 (1.9) [8.5]	4 (2.7) [12.2]	1 (0.9) [5.6]	0 (0.0) [0.0]
上気道感染	6 (3.6) [15.9]	1 (0.6) [2.8]	3 (2.0) [9.0]	1 (0.9) [5.7]	0 (0.0) [0.0]
不眠症	4 (2.4) [10.6]	1 (0.6) [2.8]	1 (0.7) [3.0]	2 (1.8) [11.5]	0 (0.0) [0.0]
ウイルス性上気道感染	3 (1.8) [7.9]	3 (1.9) [8.4]	3 (2.0) [9.0]	4 (3.6) [22.5]	2 (5.9) [214.9]
背部痛	1 (0.6) [2.6]	1 (0.6) [2.8]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
注：アプレミラスト投与集団全体で発現割合が 5%以上であった基本語別の有害事象に対して発現時期別解析を実施
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2.3.

2.1.1.4.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期では、プラセボ群とアプレミラスト群のいずれの群でも有害事象の多くは治験薬の投与開始後 4 週間以内に発現した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1）。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、試験期間中の死亡は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1［プラセボ対照期］, Table 14.3.2.6.2［アプレミラスト投与期間］, Listing 16.2.7.5）。

2.1.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、死亡は認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.15.1, Table 14.3.1.15.2）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. BCT-002 試験

2.1.3.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団全体でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 52 に示す。また、日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 53 に示す。

プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現割合は低く、アプレミラスト群とプラセボ群で同様であった。プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、重篤な有害事象はプラセボ群で 4 名（3.9%）、アプレミラスト群で 3 名（2.9%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。アプレミラスト群では、重篤な有害事象として「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「うつ病」、「自殺念慮」、「自殺行為」は認められなかった。

日本人集団では、PT 別の重篤な有害事象として、アプレミラスト群で「片頭痛」が 1 名（5.3%）に認められた（治験薬との関連なし）。

Table 52:プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
重篤な有害事象	**4 (3.9)**	**3 (2.9)**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**0 (0.0)**
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (1.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1.

Table 53: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
重篤な有害事象	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
神経系障害	0 (0.0)	1 (5.3)
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.1.1.

2.1.3.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 54 に示す。また、日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 55 に示す。また、BCT-002 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧を Table 56 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）では重篤な有害事象が 17 名（9.1%）に発現した（プラセボ群 7/83 名［8.4%］、アプレミラスト群 10/104 名［9.6%］）。2 名以上に発現した重篤な有害事象は「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」（各 2 名）であった。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の EAIR/100 人年はそれぞれ 13.2 及び 9.8 であり、アプレミラストの投与期間が長くなることで重篤な有害事象の発現率が上昇することはなかった。アプレミラスト群では重篤な有害事象として、「筋炎」と「動脈血栓症」、「交通事故」と「脛骨骨折」、「片頭痛」と「関節脱臼」がそれぞれ同一の患者で報告された。

日本人集団（35 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」、「片頭痛」、「関節脱臼」が各 1 名に発現した（「片頭痛」と「関節脱臼」は同一患者）。このうち「リンパ節結核」及び「子宮内膜癌」は治験薬との関連性が否定されなかった。

Table 54: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）		プラセボ群[a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体（N = 187, 人年 = 179.7）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
重篤な有害事象	**3 (2.9)**	**13.2**	**7 (8.4)**	**9.9**	**10 (9.6)**	**9.6**	**17 (9.1)**	**9.8**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0.0**	**4 (4.8)**	**5.6**	**3 (2.9)**	**2.8**	**7 (3.7)**	**3.9**
虫垂炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
気管支炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
帯状疱疹	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
感染性大腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
前庭神経炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	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 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.2)**	**1.4**	**1 (1.0)**	**0.9**	**2 (1.1)**	**1.1**
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
子宮内膜癌	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
神経系障害	**1 (1.0)**	**4.4**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
片頭痛	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
血管障害	**1 (1.0)**	**4.3**	**1 (1.2)**	**1.4**	**2 (1.9)**	**1.9**	**3 (1.6)**	**1.7**
ベーチェット症候群	1 (1.0)	4.3	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
動脈血栓症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
胃腸障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
急性膵炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
筋炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.2)**	**1.4**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (0.5)**	**0.6**
腟狭窄	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.0)**	**4.4**	**0 (0.0)**	**0.0**	**3 (2.9)**	**2.8**	**3 (1.6)**	**1.7**
関節脱臼	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
交通事故	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
軟部組織損傷	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
脛骨骨折	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1, Table 14.3.2.1.2.

Table 55:アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 4.0）		プラセボ群 [a]（N = 16, 人年 = 14.4）		アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 17.9）		全体（N = 35, 人年 = 32.3）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
重篤な有害事象	**1 (5.3)**	**25.9**	**1 (6.3)**	**6.9**	**3 (15.8)**	**18.1**	**4 (11.4)**	**12.9**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (5.3)**	**5.6**	**1 (2.9)**	**3.1**
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (6.3)**	**6.9**	**1 (5.3)**	**5.6**	**2 (5.7)**	**6.2**
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1
子宮内膜癌	0 (0.0)	0.0	1 (6.3)	6.9	0 (0.0)	0.0	1 (2.9)	3.1
神経系障害	**1 (5.3)**	**25.9**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (5.3)**	**6.0**	**1 (2.9)**	**3.2**
片頭痛	1 (5.3)	25.9	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	6.0	1 (2.9)	3.2
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (5.3)**	**5.7**	**1 (2.9)**	**3.1**
関節脱臼	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.7	1 (2.9)	3.1

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.1.1, Table 2.3.2.1.2.

Table 56: 重篤な有害事象を発現した患者一覧［BCT-002 試験］

年齢/性別/人種	治験薬 [a]	SAE 基本語	発現日 [b]	消失日 [b]	重症度	治験薬との関連性	治験薬の措置	転帰
2[redacted]/F/W 外国人	アプレミラスト	筋炎	207	210	重度	なし	中止	回復
		動脈血栓症	207	210	重度	なし	中止	回復
3[redacted]/M/W 外国人	アプレミラスト	急性膵炎	406	411	中等度	なし	中止	回復
2[redacted]/F/W 外国人	アプレミラスト	帯状疱疹	146 (61)	174 (89)	中等度	あり	休薬	回復
4[redacted]/F/W 外国人	プラセボ	急性熱性好中球性皮膚症	20	41	重度	なし	中止	回復
2[redacted]/M/NCNR 外国人	アプレミラスト	ベーチェット症候群	34	125	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
4[redacted]/F/NCNR 外国人	アプレミラスト	膣狭窄	183 (99)	184 (100)	中等度	なし	なし	回復
2[redacted]/M/NCNR 外国人	アプレミラスト	前庭神経炎	179 (96)	185 (102)	中等度	なし	中止	回復したが後遺症あり
2[redacted]/F/W 外国人	プラセボ	真菌性性器感染	6	29	重度	なし	なし	回復
		多形紅斑	6	29	中等度	なし	なし	回復
3[redacted]/F/A 外国人	アプレミラスト	感染性大腸炎	252 (166)	254 (168)	軽度	なし	なし	回復したが後遺症あり
5[redacted]/M/A 外国人	プラセボ	口腔内潰瘍形成	2	6	中等度	なし	中止	回復
		皮膚病変	2	6	中等度	なし	中止	回復
3[redacted]/M/W 外国人	アプレミラスト	軟部組織損傷	60	66	軽度	なし	なし	回復

年齢/性別/人種	治験薬 [a]	SAE 基本語	発現日 [b]	消失日 [b]	重症度	治験薬との関連性	治験薬の措置	転帰
3[redacted]/F/W 外国人	アプレミラスト	交通事故	390	390	中等度	なし	なし	回復
		脛骨骨折	390	402	重度	なし	休薬	回復
2[redacted]/F/W 外国人	プラセボ	性器感染	5	7	重度	なし	なし	回復
		感染性下痢	86	88	重度	なし	なし	回復
2[redacted]/F/W 外国人	アプレミラスト	虫垂炎	450 (365)	452 (367)	軽度	なし	NA	回復
3[redacted]/M/W 外国人	アプレミラスト	虫垂炎	256	257	重度	なし	休薬	回復
6[redacted]/F/A 日本人	アプレミラスト	子宮内膜癌	183 (99)	255 (171)	重度	あり	NA	回復
6[redacted]/F/A 日本人	アプレミラスト	リンパ節結核	226	455	重度	あり	中止	回復
5[redacted]/F/A 日本人	アプレミラスト	片頭痛	30	36	中等度	なし	休薬	回復
		関節脱臼	314	315	中等度	なし	休薬	回復
		関節脱臼	349	350	中等度	なし	休薬	回復
4[redacted]/F/A 日本人	アプレミラスト	乳癌	142	289	重度	なし	中止	回復
6[redacted]/M/W 外国人	アプレミラスト	ベーチェット症候群	125 (38)	134 (47)	重度	なし	中止	回復
4[redacted]/F/W 外国人	アプレミラスト	気管支炎	164	167	中等度	なし	なし	回復

A = アジア人; F = 女性; M = 男性; NA = 該当なし; NCNR = 未収集; SAE = 重篤な有害事象; W = 白人

[a] 実際に投与されていた治験薬

[b] 治験薬投与開始日からの日数。括弧内にはアプレミラスト投与開始日からの日数を示した。

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.7.2.

2.1.3.2. BCT-001 試験

2.1.3.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 57 に示す。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、重篤な有害事象はアプレミラスト群で 2 名（3.6%）、プラセボ群で 3 名（5.4%）に発現した。プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。また、特定の SOC で発現割合が高い重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」がプラセボ群で 2 名に認められ、その他の事象は各 1 名であった。

アプレミラスト群の 1 名に発現した重篤な「両麻痺」は、外陰部の前癌病変の焼灼処置後の投与開始後 70 日目に発現した。当該事象によりアプレミラストが休薬されたが、その他の治療は行われず、6 日以内に回復した。アプレミラストの投与再開後に神経症状は再発しなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2）。

アプレミラスト群で重篤な「痔核」が発現した患者は痔核の既往歴を有しており、「痔核」の悪化により「裂肛」が発現したが、両事象とも 2 日以内に回復した。

プラセボ群では、重篤な有害事象として「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」が 2 名、「発熱」が 1 名に発現した。

Table 57:プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
重篤な有害事象	**3 (5.4)**	**2 (3.6)**
ベーチェット症候群 [a]	2 (3.6)	0 (0.0)
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)
裂肛 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)
痔核 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)
発熱	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[b] 重篤な「裂肛」と「痔核」は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.11.1.

2.1.3.2.2. アプレミラスト投与期間

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で発現したすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 58 に示す。

プラセボ対照期を完了し、継続投与期に移行した後に新たに発現した重篤な有害事象は 4 件であった（「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」3 名、「インフルエンザ」1 名）。

重篤な「インフルエンザ」は投与開始後 85 日目に発現し、3 日以内に回復した。アプレミラストの投与は中止され、H1N1 感染の可能性を考慮して oseltamivir phosphate 及び発熱に対し paracetamol が投与された（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.4.4）。

特定の事象や臓器毒性によって重篤な有害事象が誘発される傾向は認められなかった。

Table 58: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
重篤な有害事象	**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 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
裂肛 [c]	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
痔核 [c]	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期ではプラセボ群に割付けられ、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[c] 重篤な「裂肛」と「痔核」は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.11.2.

BCT-001 試験で重篤な有害事象を発現した患者一覧を Table 59 に示す。

Table 59: 重篤な有害事象を発現した患者一覧［BCT-001 試験］

年齢/性別/人種	治験薬 [a]	SAE 基本語	発現日 [b]	持続期間（日）	重症度	治験薬との関連性	治験薬の措置
2[redacted]/F/W	アプレミラスト	両麻痺	70	6	Grade 4	なし	休薬
4[redacted]/F/W	アプレミラスト	裂肛	9	2	Grade 3	なし	中止
		痔核	9	2	Grade 3	なし	中止
3[redacted]/F/W	アプレミラスト	インフルエンザ	85	3	Grade 3	あり	中止
2[redacted]/M/W	アプレミラスト	ベーチェット症候群	197	継続中	Grade 3	なし	NA
1[redacted]/M/W	プラセボ	ベーチェット症候群	58	14	Grade 3	なし	中止
2[redacted]/M/W	アプレミラスト	ベーチェット症候群	112	21	Grade 3	なし	中止
2[redacted]/M/W	プラセボ	ベーチェット症候群	12	39	Grade 3	なし	中止
2[redacted]/F/W	プラセボ	発熱	57	10	Grade 3	あり	なし
3[redacted]/M/W	アプレミラスト	ベーチェット症候群	160	18	Grade 3	なし	中止

F = 女性; Grade 3 = 高度; Grade 4 = 生命を脅かす; NA = 該当なし; M = 男性; W = 白人
[a] 実際に投与されていた治験薬
[b] 治験薬投与開始日からの日数
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.2.

2.1.3.3. BCT-002 試験でデータベースロック以降に発現した重篤な有害事象

BCT-002 試験のデータベースロック（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降、新たに発現した重篤な有害事象は報告されていない。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1. BCT-002 試験

2.1.4.1.1.1. プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 60 に示す。なお、日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.8.1）。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、アプレミラスト群で 3 名（2.9%）、プラセボ群で 5 名（4.9%）に発現し、いずれの群でも発現割合は低く、同様であった。両群ともに 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 60: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**5 (4.9)**	**3 (2.9)**
神経系障害	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)
嗜眠	1 (1.0)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
咳嗽	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**2 (1.9)**	**2 (1.9)**
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.1.

2.1.4.1.1.2. アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 61 に示す。また、日本人集団での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 62 に示す。

アプレミラスト投与集団全体で治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 名（8.0%）に発現した（プラセボ群 3 名［3.6%］、アプレミラスト群 12 名［11.5%］）。PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「悪心」がアプレミラスト群の 2 名に発現したが、その他の事象はいずれの群でも 1 名のみの発現であった。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及び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/100 人年はそれぞれ 13.0 及び 8.4 であり、アプレミラストの投与期間が長くなることで治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は上昇しなかった。

日本人集団では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「非定型マイコバクテリア感染」、「乳癌」、「リンパ節結核」、「強膜炎」が各 1 名（2.9%）に発現した。

Table 61: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）		プラセボ群[a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体（N = 187, 人年 = 179.7）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
治験薬の投与中止に至った有害事象	**3 (2.9)**	**13.0**	**3 (3.6)**	**4.1**	**12 (11.5)**	**11.3**	**15 (8.0)**	**8.4**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.2)**	**1.4**	**3 (2.9)**	**2.8**	**4 (2.1)**	**2.2**
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
帯状疱疹	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
前庭神経炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	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 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
神経系障害	**1 (1.0)**	**4.3**	**0 (0.0)**	**0.0**	**2 (1.9)**	**1.9**	**2 (1.1)**	**1.1**
頭痛	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
緊張性頭痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
眼障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
強膜炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
血管障害	**1 (1.0)**	**4.3**	**1 (1.2)**	**1.4**	**2 (1.9)**	**1.9**	**3 (1.6)**	**1.7**
ベーチェット症候群	1 (1.0)	4.3	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
動脈血栓症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
胃腸障害	**2 (1.9)**	**8.7**	**1 (1.2)**	**1.4**	**4 (3.8)**	**3.7**	**5 (2.7)**	**2.8**
悪心	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
上腹部痛	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
急性膵炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
嘔吐	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
腹痛	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
筋炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (1.0)**	**0.9**	**1 (0.5)**	**0.6**
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.1, Table 14.3.2.8.2.

Table 62: 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発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 4.0）		プラセボ群 [a]（N = 16, 人年 = 14.4）		アプレミラスト群（N = 19, 人年 = 17.9）		全体（N = 35, 人年 = 32.3）	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
治験薬の投与中止に至った有害事象	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**4 (21.1)**	**22.6**	**4 (11.4)**	**12.5**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**2 (10.5)**	**11.2**	**2 (5.7)**	**6.2**
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (5.3)**	**5.6**	**1 (2.9)**	**3.1**
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1
眼障害	**0 (0.0)**	**0.0**	**0 (0.0)**	**0.0**	**1 (5.3)**	**5.6**	**1 (2.9)**	**3.1**
強膜炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	5.6	1 (2.9)	3.1

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.8.1, Table 2.3.2.8.2.

2.1.4.1.2. BCT-001 試験

2.1.4.1.2.1. プラセボ対照期

BCT-001 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 63 に示す。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象はアプレミラスト群で 4 名（7.3%）、プラセボ群で 5 名（8.9%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象として、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」がプラセボ群の 5 名（8.9%）（アプレミラスト群では発現なし）、「悪心」がアプレミラスト群の 2 名（3.6%）（プラセボ群では発現なし）で発現したが、その他の事象は各 1 名であった。

Table 63: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**5 (8.9)**	**4 (7.3)**
ベーチェット症候群 [a]	5 (8.9)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	2 (3.6)
裂肛 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)
下痢	0 (0.0)	1 (1.8)
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)
痔核 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[b] 治験薬の投与中止に至った「裂肛」と「痔核」は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.14.1.

2.1.4.1.2.2. アプレミラスト投与期間

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体に発現した治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 64 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体では 8 名（8.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。アプレミラスト投与集団全体での PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として、「下痢」、「悪心」、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」が各 2 名で発現したが、その他の事象は各 1 名であった。

Table 64: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**1 (2.2)**	**7 (12.7)**	**8 (8.0)**
ベーチェット症候群 [b]	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
下痢	0	2 (3.6)	2 (2.0)
悪心	0	2 (3.6)	2 (2.0)
インフルエンザ	0	1 (1.8)	1 (1.0)
白血球減少症	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)
機能障害性子宮出血	0	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[c] 治験薬の投与中止に至った裂肛と痔核は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.14.2.

2.1.4.2. 治験薬の休薬に至った有害事象

2.1.4.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 5.8%、アプレミラスト群 8.7%であり、2 群間で全般的に同様であった。

プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象として、アプレミラスト群では胃腸障害が多く認められ、主な PT 別の事象は「悪心」（5 名、4.8%）、「下痢」、「嘔吐」（各 2 名、1.9%）であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.7.1）。日本人集団では、プラセボ対照期のアプレミラスト群で発現した PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「片頭痛」、「悪心」（各 1 名、5.3%）であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.7.1）。

アプレミラスト投与期間では、治験薬の休薬に至った有害事象は 27 名（14.4%）に発現した（プラセボ群 10 名、アプレミラスト群 17 名）（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.7.2）。アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、プラセボ対照期と同様であり、「悪心」、「下痢」（各 6 名、3.2%）、「ウイルス性胃腸炎」、「嘔吐」、「腹痛」（各 2 名、1.1%）であった。日本人集団で発現した PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「インフルエンザ」、「リンパ節結核」、「食欲減退」、「片頭痛」、「悪心」、「関節脱臼」（各 1 名、2.9%）であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.7.2）。

2.1.4.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では治験薬の休薬は許可されていなかったが、PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象として、プラセボ対照期のアプレミラスト群で重篤な「両麻痺」が 1 名に発現した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.13.1）。当該患者はすべての解析対象集団に含められた。

アプレミラスト投与期間では、PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象として、アプレミラスト群で重篤な「両麻痺」が 1 名に発現した（プラセボ対照期の患者と同一）（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.13.2）。

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

アプレミラストの作用機序（PDE4 阻害）、非臨床試験のデータ、潜在的なクラスエフェクト、ベーチェット病の既知の合併症に基づき、器官別又は症候群別の有害事象の解析を行った。器官別又は症候群別の有害事象の解析には SMQ 又は SCQ を用いた。器官別又は症候群別の有害事象として「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）」、「SCQ 悪性腫瘍」、「SCQ 日和見感染」、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、「SCQ ウイルス性上気道感染」、「SCQ ぶどう膜炎」、「SMQ 血管炎及び血管障害」を評価した。その他、体重変動も本項で評価した。

2.1.5.1. 器官別又は症候群別の有害事象の発現状況

2.1.5.1.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期の器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 17.5%、アプレミラスト群で 28.8%であり、全般的に 2 群間で同様であった（Table 65）。一方、「SCQ ウイルス性上気道感染」はプラセボ群の 14.6%、アプレミラスト群の 26.9%に認められ、プラセボ群と比べてアプレミラスト群での発現割合が高かった。

プラセボ対照期では、重篤な器官別又は症候群別の有害事象又は治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は低く、重篤な「ベーチェット症候群」がアプレミラスト群で 1 名（1.0%）（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.4.1）、治験薬の投与中止に至った「ベーチェット症候群」がアプレミラスト群で 1 名（1.0%）（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.5.1）に発現したのみであった。プラセボ群では重篤又は治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象は認められなかった。

アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況は、プラセボ対照期と同様で（Table 66）、各器官別又は症候群別の有害事象の EAIR/100 人年はプラセボ対照期と比べて低下したか、同様であった。「SMQ 胃腸出血」及び「SCQ 悪性腫瘍」はプラセボ対照期では認められず、アプレミラスト投与期間で発現したため、「SMQ 胃腸出血」及び「SCQ 悪性腫瘍」の EAIR/100 人年は上昇したが、全般的にアプレミラストの投与期間が長くなることで器官別又は症候群別の有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

アプレミラスト投与期間で、重篤な器官別又は症候群別の有害事象は全体で 3.7%（7/187 名）（プラセボ群：3.6%［3/83 名］、アプレミラスト群：3.8%［4/104 名］）に発現し、治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象は全体で 3.7%（7/187 名）（プラセボ群：1.2%［1/83 名］、アプレミラスト群：5.8%［6/104 名］）に発現したが、各群で 2 名以上に発現した重篤な器官別又は症候群別の有害事象、治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象は認められなかった（5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.4.2, Table 5.2.5.2）。

EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで器官別又は症候群別の有害事象、重篤な器官別又は症候群別の有害事象、治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

Table 65: プラセボ対照期での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[a]	プラセボ群 N = 103 n（%）	アプレミラスト群 N = 104 n（%）
器官別又は症候群別の有害事象	**18 (17.5)**	**30 (28.8)**
SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）	1 (1.0)	1 (1.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (1.0)
うつ病	1 (1.0)	0 (0.0)
SMQ 胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)
SCQ 過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)
SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）	3 (2.9)	1 (1.0)
動悸	0 (0.0)	1 (1.0)
不整脈	1 (1.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (1.0)	0 (0.0)

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[a]	プラセボ群 N = 103 n（%）	アプレミラスト群 N = 104 n（%）
失神	1 (1.0)	0 (0.0)
SCQ 悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)
SCQ 日和見感染	1 (1.0)	2 (1.9)
口腔ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.0)
SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 自殺／自傷	0 (0.0)	0 (0.0)
SCQ ウイルス性上気道感染	15 (14.6)	28 (26.9)
上気道感染	5 (4.9)	12 (11.5)
ウイルス性上気道感染	5 (4.9)	7 (6.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	3 (2.9)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (1.9)
口腔咽頭痛	2 (1.9)	1 (1.0)
咽頭炎	2 (1.9)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)
扁桃炎	2 (1.9)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.0)	0 (0.0)
SCQ ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 血管炎及び血管障害	0 (0.0)	1 (1.0)
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.3.1.

Table 66: アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[b]	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 23.0)		プラセボ群 [a] (n = 83, 人年 = 72.6)		アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 107.1)		全体 (n = 187, 人年 = 179.7)	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
器官別又は症候群別の有害事象	**30 (28.8)**	**153.9**	**30 (36.1)**	**50.1**	**45 (43.3)**	**61.8**	**75 (40.1)**	**56.5**
SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）	1 (1.0)	4.4	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
抑うつ気分	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
うつ病	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
SMQ 胃腸出血	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
直腸出血	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
メレナ	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
SCQ 過敏症	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
薬物過敏症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
過敏症	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[b]	プラセボ対照期（安全性解析対象集団）		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）					
	アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 23.0)		プラセボ群[a] (n = 83, 人年 = 72.6)		アプレミラスト群 (n = 104, 人年 = 107.1)		全体 (n = 187, 人年 = 179.7)	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）	1 (1.0)	4.4	3 (3.6)	4.2	4 (3.8)	3.8	7 (3.7)	4.0
動悸	1 (1.0)	4.4	1 (1.2)	1.4	2 (1.9)	1.9	3 (1.6)	1.7
失神	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
動脈血栓症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
洞性頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
SCQ 悪性腫瘍	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
乳癌	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
子宮内膜癌	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
SCQ 日和見感染	2 (1.9)	8.8	3 (3.6)	4.2	7 (6.7)	6.7	10 (5.3)	5.7
口腔ヘルペス	1 (1.0)	4.4	1 (1.2)	1.4	2 (1.9)	1.9	3 (1.6)	1.7
帯状疱疹	0 (0.0)	0.0	2 (2.4)	2.8	1 (1.0)	0.9	3 (1.6)	1.7
陰部ヘルペス	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
リンパ節結核	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SMQ 自殺／自傷	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SCQ ウイルス性上気道感染	28 (26.9)	140.1	22 (26.5)	34.7	41 (39.4)	54.7	63 (33.7)	45.5
上気道感染	12 (11.5)	55.0	7 (8.4)	10.2	19 (18.3)	20.1	26 (13.9)	16.0
ウイルス性上気道感染	7 (6.7)	31.6	8 (9.6)	11.3	12 (11.5)	12.3	20 (10.7)	11.9
口腔咽頭痛	1 (1.0)	4.4	4 (4.8)	5.6	2 (1.9)	1.9	6 (3.2)	3.4
咽頭炎	1 (1.0)	4.4	3 (3.6)	4.2	2 (1.9)	1.9	5 (2.7)	2.8
副鼻腔炎	3 (2.9)	13.2	0 (0.0)	0.0	4 (3.8)	3.9	4 (2.1)	2.3
扁桃炎	0 (0.0)	0.0	2 (2.4)	2.8	2 (1.9)	1.9	4 (2.1)	2.2
鼻咽頭炎	1 (1.0)	4.4	1 (1.2)	1.4	2 (1.9)	1.9	3 (1.6)	1.7
喉頭炎	2 (1.9)	8.7	0 (0.0)	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
ウイルス性気道感染	1 (1.0)	4.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
上気道の炎症	1 (1.0)	4.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	0.9	1 (0.5)	0.6
発声障害	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
鼻漏	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
副鼻腔気管支炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	1.4	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.6
SCQ ぶどう膜炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SMQ 血管炎及び血管障害	1 (1.0)	4.3	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1
ベーチェット症候群	1 (1.0)	4.3	1 (1.2)	1.4	1 (1.0)	0.9	2 (1.1)	1.1

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

[b] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示

注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年

Source: 5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.3.1, Table 5.2.3.2.

2.1.5.1.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期の安全性解析対象集団での器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 60.7%、アプレミラスト群で 34.5%であった（Table 67）。この差は主に「SMQ 血管炎及び血管障害」（PT として「ベーチェット症候群」：プラセボ群 48.2%、アプレミラスト群 21.8%）によるものであった。

重篤な器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は低く、プラセボ群で 3.6%、アプレミラスト群で 1.8%であった。PT 別の重篤な事象としては「ベーチェット症候群」がプラセボ群で 2 名に認められたが、その他の重篤な器官別又は症候群別の有害事象は各群で 1 名のみの発現であった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.4.1）。治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象はアプレミラスト群では認められなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.5.1）。プラセボ群では 5 名（8.9%）に治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象が認められ、いずれも「ベーチェット症候群」であった。

アプレミラスト投与期間でも同様の結果が認められた（Table 68）。アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の EAIR/100 人年はプラセボ対照期と比べて低下したか、同様であった。「SMQ 血管炎及び血管障害」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期とアプレミラスト投与期間で同様であった。BCT-001 試験では患者数が少なく、アプレミラストが投与された期間も短かったため（継続投与期は 12 週間）、器官別又は症候群別の有害事象の EAIR/100 人年の評価には限界があるが、EAIR/100 人年から判断して、全体的にアプレミラストの投与期間が長くなることで器官別又は症候群別の有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

アプレミラスト投与期間で、重篤な器官別又は症候群別の有害事象は全体で 4.0%（4/100 名）（プラセボ群 2.2%［1/45 名］）、アプレミラスト群 5.5%［3/55 名］）に発現した（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.4.2）。重篤な「ベーチェット症候群」がアプレミラスト群の 2 名に発現したが、その他の重篤な器官別又は症候群別の有害事象は各群で 1 名のみの発現であった。治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象は全体で 2.0%（2/100 名）（プラセボ群 2.2%［1/45 名］、アプレミラスト群 1.8%［1/55 名］）に発現した。治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象はいずれも「ベーチェット症候群」であった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.4.2, Table 5.1.5.2）。

EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで、器官別又は症候群別の重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

Table 67: プラセボ対照期での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[a]	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
器官別又は症候群別の有害事象	**34 (60.7)**	**19 (34.5)**
SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）	2 (3.6)	0 (0.0)
うつ病	2 (3.6)	0 (0.0)
SMQ 胃腸出血	0 (0.0)	1 (1.8)
吐血	0 (0.0)	1 (1.8)
SCQ 過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)
SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）	2 (3.6)	1 (1.8)
単麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)
房室ブロック	1 (1.8)	0 (0.0)

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[a]	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
動悸	1 (1.8)	0 (0.0)
SCQ 悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)
SCQ 日和見感染	7 (12.5)	3 (5.5)
口腔ヘルペス	4 (7.1)	2 (3.6)
単純ヘルペス	1 (1.8)	1 (1.8)
口腔カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)
SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 自殺／自傷	0 (0.0)	0 (0.0)
SCQ ウイルス性上気道感染	7 (12.5)	8 (14.5)
上気道感染	4 (7.1)	2 (3.6)
ウイルス性気道感染	1 (1.8)	2 (3.6)
鼻漏	1 (1.8)	1 (1.8)
扁桃炎	1 (1.8)	1 (1.8)
ウイルス性上気道感染	1 (1.8)	1 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)
咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.8)	0 (0.0)
SCQ ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 血管炎及び血管障害	27 (48.2)	12 (21.8)
ベーチェット症候群	27 (48.2)	12 (21.8)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.3.1.

Table 68: アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT）[b]	プラセボ対照期（安全性解析対象集団） アプレミラスト群 (n = 55, 人年 = 12.1)		アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団） プラセボ群[a] (n = 45, 人年 = 10.4)		アプレミラスト群 (n = 55, 人年 = 23.2)		全体 (N = 100, 人年 = 33.6)	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
器官別又は症候群別の有害事象	**19 (34.5)**	**197.2**	**19 (42.2)**	**203.1**	**28 (50.9)**	**171.0**	**47 (47.0)**	**182.6**
SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）	0 (0.0)	0.0	3 (6.7)	29.3	2 (3.6)	8.8	5 (5.0)	15.1
うつ病	0 (0.0)	0.0	3 (6.7)	29.3	2 (3.6)	8.8	5 (5.0)	15.1
SMQ 胃腸出血	1 (1.8)	8.3	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	13.2	3 (3.0)	9.1
吐血	1 (1.8)	8.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
血便排泄	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.3	1 (1.0)	3.0
直腸出血	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.3	1 (1.0)	3.0
SCQ 過敏症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）	1 (1.8)	8.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
単麻痺	1 (1.8)	8.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
SCQ 悪性腫瘍	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

器官別又は症候群別の有害事象 基本語（PT） [b]	プラセボ対照期（安全性解析対象集団） アプレミラスト群 (n = 55, 人年 = 12.1)		アプレミラスト投与期間 （アプレミラスト投与集団） プラセボ群 [a] (n = 45, 人年 = 10.4)		アプレミラスト群 (n = 55, 人年 = 23.2)		全体 (N = 100, 人年 = 33.6)	
	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年	n (%)	EAIR /100 人年
SCQ 日和見感染	3 (5.5)	25.6	1 (2.2)	9.7	4 (7.3)	18.2	5 (5.0)	15.5
口腔ヘルペス	2 (3.6)	16.8	1 (2.2)	9.7	3 (5.5)	13.4	4 (4.0)	12.3
単純ヘルペス	1 (1.8)	8.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SMQ 自殺／自傷	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SCQ ウイルス性上気道感染	8 (14.5)	70.8	2 (4.4)	19.8	13 (23.6)	64.6	15 (15.0)	49.6
上気道感染	2 (3.6)	17.1	0 (0.0)	0.0	6 (10.9)	27.6	6 (6.0)	18.7
ウイルス性上気道感染	1 (1.8)	8.3	1 (2.2)	9.7	2 (3.6)	8.7	3 (3.0)	9.0
ウイルス性気道感染	2 (3.6)	16.9	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	8.9	2 (2.0)	6.1
鼻漏	1 (1.8)	8.4	1 (2.2)	9.8	1 (1.8)	4.4	2 (2.0)	6.0
喉頭炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.3	1 (1.0)	3.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.8)	8.3	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
扁桃炎	1 (1.8)	8.4	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	4.4	1 (1.0)	3.0
SCQ ぶどう膜炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
SMQ 血管炎及び血管障害	12 (21.8)	117.3	17 (37.8)	176.1	20 (36.4)	105.3	37 (37.0)	129.2
ベーチェット症候群	12 (21.8)	117.3	17 (37.8)	176.1	20 (36.4)	105.3	37 (37.0)	129.2

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した有害事象発現率）= 100 × 有害事象発現患者数／人年
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.3.1, Table 5.1.3.2.

2.1.5.2. SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）

2.1.5.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で、「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」はプラセボ群の 1 名（1.0%）、アプレミラスト群の 1 名（1.0%）に認められた。アプレミラスト投与期間では、「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」はプラセボ群の 1 名（1.2%）、アプレミラスト群の 1 名（1.0%）に発現した。アプレミラスト投与集団での「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇しなかった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

2.1.5.2.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期で、「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」はプラセボ群の 2 名（3.6%）に発現したが、アプレミラスト群では認められなかった。アプレミラスト投与期間では、「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」はプラセボ群の 3 名（6.7%）、アプレミラスト群の 2 名（3.6%）に発現した。「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」は、プラセボ対照期のアプレミラスト群では発現せず、アプレミラスト投与期間で 5 名（5.0%）に発現したため、EAIR/100 人年はアプレミラスト投与期間で上昇した。発現した「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」に該当する事象はいずれも非重篤で、

重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の用量は変更されなかったが、いずれの事象に対しても治療が行われた。

2.1.5.3. SMQ 胃腸出血

2.1.5.3.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期では「SMQ 胃腸出血」は認められなかった。アプレミラスト投与期間では、「SMQ 胃腸出血」はアプレミラスト投与集団全体の 2 名に発現した（プラセボ群 1 名、アプレミラスト群 1 名）。

- アプレミラスト群の 4[redacted]歳の女性患者で 281 日目に直腸出血が発現した。この患者には、子宮出血、クローン病、胃食道逆流性疾患、食道炎、消化性潰瘍及び卵巣嚢胞の既往歴があった。当該事象は非重篤で、重症度は軽度であり、ベーチェット病の症状としても報告された。治療やアプレミラストの用量変更は行われず、288 日目に回復した。当該事象と同時に軽度の腹痛も発現したが、治療は行われず、回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.6.6, Listing 16.2.7.1）。
- プラセボ群の 3[redacted]歳の女性患者で 100 日目（アプレミラスト投与中）にメレナが発現した。当該事象は非重篤で、重症度は軽度であり、ベーチェット病の症状としても報告された。治療や用量変更は行われず、103 日目に回復した。当該事象と同時に軽度の腹痛と下痢も発現したが、いずれも治療は行われず、回復した。メレナの発現時、関節痛に対し celecoxib が投与されていた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.6.6, Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.3.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期で、「SMQ 胃腸出血」はプラセボ群では認められず、アプレミラスト群の 1 名（1.8%）に発現した。アプレミラスト投与期間では、「SMQ 胃腸出血」はアプレミラスト群の 3 名（5.5%）に発現した。発現した「SMQ 胃腸出血」に該当する事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、アプレミラストの用量は変更されず、アプレミラストとの関連性も否定された。

- アプレミラスト群の 4[redacted]歳の女性患者で 125 日目に血便排泄が発現した。当該事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治療やアプレミラストの用量変更は行われず、29 日目に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。
- アプレミラスト群の 3[redacted]歳の男性患者で 68 日目に吐血が発現した。当該事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治療やアプレミラストの用量変更は行われず、1 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。
- アプレミラスト群の 4[redacted]歳の男性患者で 117 日目に直腸出血が発現した。当該事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治療やアプレミラストの用量変更は行われず、3 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.4. SCQ 過敏症

2.1.5.4.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で、「SCQ 過敏症」はプラセボ群では認められず、アプレミラスト群の 1 名に発現した。アプレミラスト投与期間では、「SCQ 過敏症」はアプレミラスト群の 2 名に発現した（このうち 1 名はプラセボ対照期と同一）。

- アプレミラスト群の 4[redacted]歳の女性患者で 8 日目に過敏症が発現した。当該事象は非重篤で、重症度は中等度であり、アプレミラストの用量変更は行われず、11 日目に回復した。過敏症は環境アレルギーの増悪が原因であった。患者には環境アレルギーに対し、pseudoephedrine hydrochloride 及び triamcinolone acetonide が投与されていた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.7.1）。
- アプレミラスト群の 6[redacted]歳の男性患者で 289 日目に薬物過敏症が発現した。当該事象は非重篤で、重症度は中等度であり、治療やアプレミラストの用量変更は行われず、308 日目に回復した。薬物過敏症は simvastatin に対するアレルギー反応が原因であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.4.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験ではプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも、「SCQ 過敏症」は認められなかった。

2.1.5.5. SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）

2.1.5.5.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験で、「SCQ 重要な心臓関連有害事象」は認められなかった。アプレミラスト投与期間では、「SCQ 潜在的で重要な心臓関連有害事象」として「動脈血栓症」が、アプレミラスト群で 1 名に発現した。アプレミラスト投与期間中に「SCQ 頻脈性不整脈（PT 別では「動悸」、「洞性頻脈」、「失神」）」が 7 名に発現したが、いずれの事象も非重篤で、ほとんどの重症度は軽度であり、治験薬の用量変更は行われず、回復した。重篤な「動脈血栓症」を発現したアプレミラスト群の 1 名の概要を以下に示す。

- アプレミラスト群の 2[redacted]歳の女性患者で 207 日目に重篤な動脈血栓症が発現し、入院した。当該患者には洞性徐脈、喘息及び不安の既往歴があった。また、喫煙者であり、全試験期間を通じて子宮内避妊具（levonorgestrel）を使用していた。動脈血栓症は重度であり、治療（acetylsalicylic acid、prednisone、hydromorphone）が行われた。同時に重篤な筋炎（重度）も発現した。アプレミラストは 206 日目に投与中止となり、いずれの事象も 210 日目に回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.5.1、Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.5.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期で、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（「SCQ 頻脈性不整脈」を含む）」はプラセボ群（56 名）の 2 名（3.6%）（「房室ブロック」、「動悸」）、アプレミラスト群（55 名）の 1 名（1.8%）（「単麻痺」）に発現した。アプレミラスト投与期間では、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）」はアプレミラスト群で 1 名（1.8%）に発現した（「単麻痺」［プラセボ対照期と同一］）。アプレミラスト投与集団での「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（「SCQ 頻脈性不整脈」を含む）」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇しなかった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（「SCQ 頻脈性不整脈」を含む）」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、治療や治験薬の用量変更は行われず、回復した。

2.1.5.6. SCQ 悪性腫瘍

2.1.5.6.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期では「SCQ 悪性腫瘍」は認められなかった。

アプレミラスト投与期間では、「SCQ 悪性腫瘍」はアプレミラスト投与集団全体の 2 名に発現した（アプレミラスト群 1 名、プラセボ群 1 名）。これら 2 名の患者の概要を以下に示す。

- プラセボ群の閉経後の日本人女性患者（6[redacted]歳）は 183 日目（アプレミラスト最終投与後 17 日目）に「子宮内膜癌」と診断された。当該患者は、効果不十分のため 166 日目（84 日間プラセボ投与後、82 日間アプレミラスト投与）に投与中止されていた。当該患者は年齢などの交絡因子やアプレミラストへの曝露が短期間（3 ヵ月未満）であったことなどから、当該事象がアプレミラストに関連していた可能性は低い。
- 乳房石灰化及び線維嚢胞性乳腺疾患の既往歴を有するアプレミラスト群の日本人女性患者（4[redacted]歳）は、アプレミラスト投与 142 日目に「乳癌」であることが確認された。当該事象のため、211 日目にアプレミラストは投与中止された。治験責任医師は、右胸の微細石灰化と両胸の多嚢胞性乳腺の既往歴が当該事象の原因であると判断した。

2.1.5.6.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、プラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも、「SCQ 悪性腫瘍」は認められなかった。

2.1.5.7. SCQ 日和見感染

2.1.5.7.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で、「SCQ 日和見感染」はプラセボ群の 1 名（1.0%）、アプレミラスト群の 2 名（1.9%）に認められた。アプレミラスト投与期間では、「SCQ 日和見感染」はアプレミラスト群の 7 名（6.7%）、プラセボ群 3 名（3.6%）に発現した。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での「SCQ 日和見感染」の EAIR/100 人年はそれぞれ 8.8 及び 5.7 であり、

アプレミラスト投与集団での「SCQ 日和見感染」の EAIR/100 人年は、プラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇しなかった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ 日和見感染」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。ほとんどの「SCQ 日和見感染」は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。「帯状疱疹」はいずれも 1 つの皮膚分節（デルマトーム）のみに発現した。全身性の日和見感染は認められなかった。重篤な「SCQ 日和見感染」（2 名）、治験薬の投与中止に至った「SCQ 日和見感染」（3 名、うち 1 名は重篤）を発現した患者の概要を以下に示す。

- プラセボ群の 2[redacted]歳の女性患者で、146 日目（アプレミラスト投与中）に重篤な「帯状疱疹」が発現した（「医学的に重要」の重篤性判定基準に該当）。帯状疱疹の重症度は中等度であり、治験薬の休薬に至った。paracetamol、levocetirizine、tramadol、valaciclovir が投与され、帯状疱疹は 174 日目に回復した。169 日目にアプレミラストの投与は再開された（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1）。
- 単純ヘルペスの既往歴があるアプレミラスト群の 5[redacted]歳アジア人男性患者で、168 日目に帯状疱疹が発現した。「帯状疱疹」は非重篤で、重症度は軽度であり、治療は行われなかった。「帯状疱疹」及び同時に発現した軽度の非心臓性胸痛のため、アプレミラストの投与は中止された。アプレミラストの最終投与は 168 日目であった。帯状疱疹は 190 日目に回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.1）。
- 既往歴として小児期の結核の可能性があり、結核の家族歴を有するアプレミラスト群の 6[redacted]歳の日本人女性患者で、アプレミラスト投与 226 日目に重篤な頸部の「リンパ節結核」が発現し、アプレミラストの投与が 231 日目に中止された。なお、当該患者は本試験に登録される前から重度（非重篤）の頸部のリンパ節結核（225 日目に回復）を有していた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.1）。
- アプレミラスト群の 2[redacted]歳日本人女性患者で、アプレミラスト投与 162 日目に「非定型マイコバクテリア感染」（疑い）が発現した。患者は 180 日目（アプレミラスト最終投与後 13 日目）に試験を中止した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.7.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期で、「SCQ 日和見感染」はプラセボ群（56 名）の 7 名（12.5%）、アプレミラスト群（55 名）の 3 名（5.5%）に発現した。BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間では、「SCQ 日和見感染」はアプレミラスト投与集団全体（100 名）の 5 名（5.0%）に発現した（アプレミラスト群 4 名［7.3%］、プラセボ群 1 名［2.2%］）。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での「SCQ 日和見感染」の EAIR/100 人年はそれぞれ 25.6 及び 15.5 であり、アプレミラスト投与集団での「SCQ 日和見感染」の EAIR/100 人年は、プラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇しなかった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ 日和見感染」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。いずれの「SCQ 日和見感染」も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の用量は変更されなかった。ほとんどの「SCQ 日和見感染」は回復し、「帯状疱疹」はいずれも 1 つの皮膚分節（デルマトーム）のみに発現した。全身性の日和見感染は認められなかった。

2.1.5.8. SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐

2.1.5.8.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のいずれでも、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」は認められなかった。

2.1.5.8.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のいずれでも、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」は認められなかった。

2.1.5.9. SMQ 自殺／自傷

2.1.5.9.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のいずれでも、「SMQ 自殺／自傷」は認められなかった。

2.1.5.9.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のいずれでも、「SMQ 自殺／自傷」は認められなかった。

2.1.5.10. SCQ ウイルス性上気道感染

2.1.5.10.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験のプラセボ対照期で、「SCQ ウイルス性上気道感染」はプラセボ群（103 名）の 15 名（14.6%）、アプレミラスト群（104 名）の 28 名（26.9%）に発現した。

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間では、「SCQ ウイルス性上気道感染」はアプレミラスト投与集団全体（187 名）の 63 名（33.7%）に発現した（アプレミラスト群 41 名［39.4%］、プラセボ群 22 名［26.5%］）。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での「SCQ ウイルス性上気道感染」の EAIR/100 人年はそれぞれ 140.1 及び 45.5 であり、アプレミラスト投与集団での「SCQ ウイルス性上気道感染」の EAIR/100 人年は、プラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇しなかった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ ウイルス性上気道感染」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。いずれの「SCQ ウイルス性上気道感染」も非重篤で治験薬の用量は変更されず、ほとんどの重症度は軽度又は中等度であった。

2.1.5.10.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期で、「SCQ ウイルス性上気道感染」はプラセボ群（56 名）の 7 名（12.5%）、アプレミラスト群（55 名）の 8 名（14.5%）に発現した。BCT-001 試験のアプレミラス

ト投与期間では、「SCQ ウイルス性上気道感染」はアプレミラスト投与集団全体（100 名）の 15 名（15.0%）に発現した（アプレミラスト群 13 名［23.6%］、プラセボ群 2 名［4.4%］）。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での「SCQ ウイルス性上気道感染」の EAIR/100 人年はそれぞれ 70.8 及び 49.6 であり、アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での「SCQ ウイルス性上気道感染」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇しなかった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ ウイルス性上気道感染」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。いずれの「SCQ ウイルス性上気道感染」も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の用量は変更されなかった。

2.1.5.11. SCQ ぶどう膜炎

2.1.5.11.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、原疾患であるベーチェット病の悪化（症状を含む）は重篤な有害事象の定義に該当しない限り有害事象として収集しないこととされており、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のいずれでも、有害事象としての「SCQ ぶどう膜炎」は報告されなかった。BCT-002 試験で新たに発現又は悪化したベーチェット病の症状に関しては 2.7.3-2.1.10.5.4 項で評価している。

2.1.5.11.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では「SCQ ぶどう膜炎」は報告されなかった。

BCT-001 試験では、新たに発現又は悪化したぶどう膜炎は、治験責任医師が報告する安全性評価項目の 1 つであった。

試験登録時に活動性のぶどう膜炎を有する患者はなかった（Table 13）。プラセボ対照期では、新たに発現又は悪化した症状としてのぶどう膜炎がプラセボ群で 3 名に発現したが、アプレミラスト群では認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.7.1.1）。ベースライン時には、プラセボ群の患者 3 名からぶどう膜炎が報告されていたが、登録時には活動性ではなかった。アプレミラスト投与期間では、新たに発現又は悪化した症状としてのぶどう膜炎が 3 名（アプレミラスト群 2 名、プラセボ群 1 名）に発現した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.7.1.2）。

2.1.5.12. SMQ 血管炎及び血管障害

2.1.5.12.1. BCT-002 試験

「SMQ 血管炎及び血管障害」に該当する PT 別の有害事象は「ベーチェット症候群」のみであった。

BCT-002 試験では、原疾患であるベーチェット病の悪化（症状を含む）は重篤な有害事象の定義に該当しない限り有害事象として収集しないこととされていた。BCT-002 試験で新たに発現又は悪化したベーチェット病の症状に関しては 2.7.3-2.1.10.5.4 項で評価している。

BCT-002 試験のプラセボ対照期では、「SMQ 血管炎及び血管障害」はプラセボ群（103 名）では認められず、アプレミラスト群（104 名）の 1 名（1.0%）に発現した。

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間では、「SMQ 血管炎及び血管障害」はアプレミラスト投与集団全体（187 名）の 2 名（1.1%）に発現した（プラセボ群 1 名［1.2%］、アプレミラスト群 1 名［1.0%、プラセボ対照期と同一］）。2 名とも重篤な有害事象と判断された。

- アプレミラスト群の 2[redacted]歳の男性患者で、34 日目に重篤なベーチェット病の悪化（ベーチェット症候群）が認められ、入院した。当該事象の重症度は軽度であった。多発性軟骨炎、表在性静脈血栓症及びベーチェット病の病歴を有していた。当該事象に対し、betamethasone、colchicine、lidocaine、methotrexate、valaciclovir、azathioprine、pristinamycin が投与された。また、関節痛に対しては prednisone、naproxen、paracetamol、infliximab が投与され、methotrexate の副作用軽減のために葉酸が投与された。49 日目にベーチェット病が悪化して再入院し、副腎皮質ステロイド（prednisone）と infliximab が投与された。当該事象により 55 日目に試験中止した。アプレミラストの最終投与は 35 日目であった。当該事象は 125 日目に回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.7.1）。
- プラセボ群の 6[redacted]歳の男性患者で、125 日目（アプレミラストは 38 日間投与されていた）に重篤なベーチェット病の悪化（ベーチェット症候群）が認められた。当該事象の重症度は重度であった。ciprofloxacin、metronidazole、meropenem、methylprednisolone、prednisolone、cyclophosphamide による治療が行われた。ベーチェット病の悪化のため、アプレミラストの投与は 125 日目に中止され、当該事象は 134 日目に回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.4.5.1, Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.12.2. BCT-001 試験

「SMQ 血管炎及び血管障害」に該当する PT 別の有害事象は「ベーチェット症候群」のみであった。

BCT-001 試験では、ベーチェット病フレアを発現した場合は有害事象として収集するよう治験実施計画書で規定していた。治験薬の効果が認められなかった場合には、ベーチェット病又はベーチェット病の悪化として報告された可能性もある。BCT-001 試験のプラセボ対照期では、「SMQ 血管炎及び血管障害」はプラセボ群（56 名）の 27 名（48.2%）、アプレミラスト群（55 名）の 12 名（21.8%）に発現した。

BCT-001 試験のアプレミラスト投与期間では、「SMQ 血管炎及び血管障害」はアプレミラスト投与集団全体（100 名）の 37 名（37.0%）に発現した（アプレミラスト群 20 名［36.4%］、プラセボ群 17 名［37.8%］）。アプレミラスト投与集団の「ベーチェット症候群」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期（117.3）と比べてアプレミラスト投与期間（129.2）で上昇した。患者数が少なく、継続投与期間（12 週間）も短かったことから、プラセボ対照期とアプレミラスト投与期間での「ベーチェット症候群」の EAIR/100 人年の比較には限界がある。

発現した「ベーチェット症候群」の多くが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の用量は変更されなかった。重篤な「ベーチェット症候群」は 5 名に発現し、治験薬の投与中止に至った「ベーチェット症候群」は 7 名（このうち 4 名が重篤な有害事象）に発現した。

- プラセボ群の 1[redacted]歳の男性患者で、58 日目に重篤な「ベーチェット症候群」が発現し、重症度は重度であり、同日プラセボの投与は中止された。colchicine 及び methylprednisolone が投与され、14 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。
- プラセボ群の 2[redacted]歳の男性患者で、12 日目に重篤な「ベーチェット症候群」が発現し、重症度は重度であり、16 日目にプラセボの投与は中止された。prednisolone が投与され、

39 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。

- プラセボ群の 3[redacted]歳の男性患者で、160 日目（アプレミラスト投与中）に重篤な「ベーチェット症候群」が発現し、重症度は重度であり、161 日目にアプレミラストの投与は中止された。prednisolone が投与され、18 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。
- アプレミラスト群の 2[redacted]歳の男性患者で、197 日目に重篤な「ベーチェット症候群」が発現し、重症度は重度であったが、アプレミラストの最終投与が 169 日目であり、治験薬の措置は行われなかった。prednisolone が投与されたが最終来院時点で事象は継続していた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。
- アプレミラスト群の 2[redacted]歳の男性患者で、112 日目に重篤な「ベーチェット症候群」が発現し、重症度は重度であり、同日に治験薬の投与は中止された。prednisolone、lidocaine、ibuprofen が投与され、21 日後に回復した。なお、当該患者では 20 日目（13 日後に回復）及び 94 日目（16 日後に回復）にも軽度のベーチェット症候群が発現していた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。
- プラセボ群の 3[redacted]歳の女性患者で、7 日目に「ベーチェット症候群」が発現し、非重篤であったが重症度は重度であり、23 日目にプラセボの投与が中止された。colchicine と prednisolone が投与され、32 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。
- プラセボ群の 3[redacted]歳の女性患者で、54 日目に「ベーチェット症候群」が発現し、非重篤かつ重症度は中等度であり、57 日目にプラセボの投与は中止された。methylprednisolone が投与され、20 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。
- プラセボ群の 3[redacted]歳の女性患者で、18 日目に「ベーチェット症候群」が発現し、非重篤かつ重症度は軽度であり、19 日目にプラセボの投与は中止された。colchicine、prednisolone、triamcinolone が投与され、13 日後に回復した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.7.2）。

プラセボ対照期では、症状としてのベーチェット病フレアはプラセボ群で 48.2%、アプレミラスト群で 21.8%に発現した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.7.1.1）。アプレミラスト投与期間では、全体で 34.0%（プラセボ群：33.3%、アプレミラスト群：34.5%）に発現した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.7.1.2）。

2.1.5.13. 体重変動

2.1.5.13.1. 体重変動に関する有害事象の発現状況

2.1.5.13.1.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期では、有害事象としての「体重減少」は認められなかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1）。

アプレミラスト投与期間では、有害事象としての「体重減少」がアプレミラスト群の 1 名（1.0%）、プラセボ群の 1 名（1.2%）に発現した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2）。

2.1.5.13.1.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期では、有害事象としての「体重減少」がプラセボ群の 1 名（1.8%）、アプレミラスト群の 2 名（3.6%）に発現した（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1）。

アプレミラスト投与期間では、有害事象としての「体重減少」がアプレミラスト投与集団全体（100 名）で 2 名（2.0%）に発現した（プラセボ対照期の患者と同一）（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2）。

2.1.5.13.2. 体重変動状況

2.1.5.13.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で、最終観察時点の体重に対するベースラインからの平均変化量はプラセボ群で 0.11 kg、アプレミラスト群で−0.08 kg であった（Table 69）。

アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト群での投与 12 週時点の体重に対するベースラインからの平均変化量は−0.10 kg であった。また、アプレミラスト投与集団全体での体重に対するベースラインからの平均変化量は投与 16 週時点が−0.70 kg、投与 52 週時点が−0.52 kg、最終観察時点が −0.38 kg であった（Table 69）。

プラセボ対照期とアプレミラスト投与期間ともに、ベースライン時の BMI にかかわらず、プラセボ群とアプレミラスト群のほとんどの患者で体重変動は 5 kg 以内で、ベースライン時からの体重変動割合は 5%以内であった（Table 70）。アプレミラスト投与集団全体で 10 名（5.4%）の患者で 5 kg 超から 10 kg までの体重減少が認められた。また、アプレミラスト投与集団全体で 3 名（1.6%）の患者で 10 kg 超から 20 kg までの体重減少が認められた。20 kg を超えて増減した患者はおらず、ベースライン時からの体重変動割合が 20%を超えた患者はいなかった。

Table 69: 体重のベースラインからの変化（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-002 試験］

		評価患者数 [a]	ベースライン 平均値±SD（kg）	評価時点 平均値±SD（kg）	ベースラインからの変化量 平均値±SD（kg）	ベースラインからの変化量 中央値（最小値, 最大値）（kg）
プラセボ対照期	最終観察時 [b]					
	プラセボ群	102	69.89±16.500	70.00±16.612	0.11±1.819	0.00 (-6.5, 5.2)
	アプレミラスト群	103	66.40±16.110	66.32±15.776	-0.08±2.530	0.00 (-12.0, 11.0)
アプレミラスト投与期間	投与 12 週時点					
	全体	95	66.44±16.541	66.34±16.201	-0.10 ±2.586	0.00 (-12.0, 11.0)
	プラセボ群 [c]	0	NA	NA	NA	NA
	アプレミラスト群	95	66.44±16.541	66.34±16.201	-0.10 ±2.586	0.00 (-12.0, 11.0)
	投与 16 週時点					
	全体	171	68.46±17.214	67.76±16.640	-0.70±2.452	0.00 (-15.0, 4.8)
	プラセボ群 [c]	76	71.03±17.746	70.09±17.095	-0.94±2.289	-0.40 (-11.0, 4.0)
	アプレミラスト群	95	66.41±16.585	65.90±16.115	-0.51±2.571	0.00 (-15.0, 4.8)
	投与 28 週時点					
	全体	164	68.54±17.001	67.80±16.197	-0.74±2.854	-0.20 (-17.0, 5.0)
	プラセボ群 [c]	72	71.13±17.123	70.21±16.087	-0.92±2.919	-0.25 (-10.0, 5.0)
	アプレミラスト群	92	66.52±16.718	65.92±16.120	-0.60±2.811	-0.20 (-17.0, 3.0)
	投与 40 週時点					
	全体	152	68.93±17.211	68.18±16.478	-0.75±3.379	0.00 (-18.0, 6.9)
	プラセボ群 [c]	68	71.49±17.536	70.58±16.528	-0.91±3.190	0.00 (-11.0, 6.9)
	アプレミラスト群	84	66.85±16.760	66.23±16.275	-0.62±3.538	0.00 (-18.0, 6.0)
	投与 52 週時点					
	全体	147	69.33±17.228	68.81±16.493	-0.52±3.667	0.00 (-16.0, 7.7)
	プラセボ群 [c]	68	71.49±17.536	71.09±16.558	-0.40±3.680	0.15 (-12.8, 7.7)
	アプレミラスト群	79	67.47±16.846	66.85±16.286	-0.62±3.677	0.00 (-16.0, 6.5)
	投与 64 週時点					
	全体	74	67.67±17.252	66.89±16.380	-0.79±3.646	-0.05 (-17.4, 8.0)
	プラセボ群 [c]	0	NA	NA	NA	NA
	アプレミラスト群	74	67.67±17.252	66.89±16.380	-0.79±3.646	-0.05 (-17.4, 8.0)
	最終観察時 [b]					
	全体	186	68.26±16.805	67.88±16.084	-0.38±3.434	0.00 (-17.4, 8.0)
	プラセボ群 [c]	83	70.56±17.452	70.15±16.508	-0.42±3.431	0.00 (-12.8, 7.7)
	アプレミラスト群	103	66.40±16.110	66.05±15.575	-0.35±3.453	0.00 (-17.4, 8.0)

NA = 該当なし; SD = 標準偏差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。

[c] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.3.1, Table 14.3.5.3.2.

Table 70: 体重のベースラインからの変化の分布（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-002 試験］

	n (%) [累積患者数%]				
	プラセボ対照期の最終観察時点		アプレミラスト投与期間の最終観察時点		
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 [a] N = 83	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 187
体重のベースラインからの変化量（kg）					
評価患者数 [b]	102	103	83	103	186
減少：< -20 kg	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
減少：-20 ～ < -10 kg	0 (0.0) [0.0]	1 (1.0) [1.0]	2 (2.4) [2.4]	1 (1.0) [1.0]	3 (1.6) [1.6]
減少：-10 ～ < -5 kg	1 (1.0) [1.0]	2 (1.9) [2.9]	5 (6.0) [8.4]	5 (4.9) [5.8]	10 (5.4) [7.0]
減少：-5 ～ < 0 kg	33 (32.4) [33.3]	40 (38.8) [41.7]	33 (39.8) [48.2]	41 (39.8) [45.6]	74 (39.8) [46.8]
変化なし：0 kg	19 (18.6) [52.0]	15 (14.6) [56.3]	5 (6.0) [54.2]	5 (4.9) [50.5]	10 (5.4) [52.2]
増加：0 < ～ 5 kg	48 (47.1) [99.0]	43 (41.7) [98.1]	34 (41.0) [95.2]	48 (46.6) [97.1]	82 (44.1) [96.2]
増加：5 < ～ 10 kg	1 (1.0) [100.0]	1 (1.0) [99.0]	4 (4.8) [100.0]	3 (2.9) [100.0]	7 (3.8) [100.0]
増加：10 < ～ 20 kg	0 (0.0) [100.0]	1 (1.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]
増加：20 kg <	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]
体重のベースラインからの変化割合（%）					
評価患者数 [b]	102	103	83	103	186
減少：< -20%	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
減少：-20% ～ < -10%	0 (0.0) [0.0]	1 (1.0) [1.0]	4 (4.8) [4.8]	3 (2.9) [2.9]	7 (3.8) [3.8]
減少：-10% ～ < -5%	4 (3.9) [3.9]	4 (3.9) [4.9]	7 (8.4) [13.3]	15 (14.6) [17.5]	22 (11.8) [15.6]
減少：-5% ～ < 0%	30 (29.4) [33.3]	38 (36.9) [41.7]	29 (34.9) [48.2]	29 (28.2) [45.6]	58 (31.2) [46.8]
変化なし：0%	19 (18.6) [52.0]	15 (14.6) [56.3]	5 (6.0) [54.2]	5 (4.9) [50.5]	10 (5.4) [52.2]
増加：0% < ～ 5%	47 (46.1) [98.0]	40 (38.8) [95.1]	30 (36.1) [90.4]	41 (39.8) [90.3]	71 (38.2) [90.3]
増加：5% < ～ 10%	2 (2.0) [100.0]	3 (2.9) [98.1]	5 (6.0) [96.4]	8 (7.8) [98.1]	13 (7.0) [97.3]
増加：10% < ～ 20%	0 (0.0) [100.0]	2 (1.9) [100.0]	3 (3.6) [100.0]	2 (1.9) [100.0]	5 (2.7) [100.0]
増加：20% <	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

[b] 治験薬投与後の測定値を有する患者

注：最終投与 28 日後までの治験薬投与後の最終測定値を用いた（追跡調査期を除く）。アプレミラスト投与期間はプラセボ群では最長 52 週間、アプレミラスト群では最長 64 週間

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.1.1, Table 14.3.5.2.1, Table 14.3.5.1.2, Table 14.3.5.2.2.

2.1.5.13.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のベースラインの体重の中央値は 68.00 kg であった。プラセボ対照期で、最終観察時点の体重に対するベースラインからの平均変化量はプラセボ群で 0.61 kg、アプレミラスト群で −0.31 kg であった（Table 71）。

また、アプレミラスト投与期間で、全体での最終観察時点の体重に対するベースラインからの平均変化量は−0.67 kg であった。

プラセボ対照期では、多くの患者で、ベースライン時から 5%以下の体重増加が認められた（Table 72）。アプレミラスト投与期間では、多くの患者でベースライン時から 5%以下の体重減少が認められた。体重のベースラインからの変化割合の分布では、プラセボ対照期の最終観察時点で体重が 5%を超えて減少（減少率 10%以下）した患者の割合はプラセボ群 5.4%、アプレミラスト群 9.3%であり、10%を超えて減少した患者はいなかった。また、アプレミラスト投与期間の最終観察時点では、全体で体重が 5%を超えて減少（減少率 10%以下）した患者が 13.0%、10%を超えて減少した患者が 2.0%（2 名）に認められた。体重が減少した患者で、明らかな臨床的な影響は認められなかった。

Table 71: 体重のベースラインからの変化（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-001 試験］

		評価患者数	ベースライン 平均値±SD（kg）	評価時点 平均値±SD（kg）	ベースラインからの変化量 平均値±SD（kg）	ベースラインからの変化量 中央値（最小値, 最大値）（kg）
プラセボ対照期	プラセボ群	56	68.71±12.517	69.32±12.495	0.61±2.793	0.25 (-7.3, 9.0)
	アプレミラスト群	54	67.36±12.264	67.05±12.566	-0.31±2.493	0.00 (-7.0, 7.0)
アプレミラスト投与期間	投与 12 週時点					
	全体	95	68.40±12.426	67.81±12.709	-0.59±2.453	-0.50 (-8.0, 7.0)
	プラセボ群 [a]	45	69.71±12.750	68.80±13.060	-0.90±2.281	-1.00 (-8.0, 4.0)
	アプレミラスト群	50	67.22±12.134	66.91±12.448	-0.30±2.588	0.00 (-7.0, 7.0)
	投与 24 週時点					
	全体	47	67.29±12.177	66.80±12.668	-0.50±3.157	-0.23 (-10.0, 8.0)
	プラセボ群 [a]	0	NA	NA	NA	NA
	アプレミラスト群	47	67.29±12.177	66.80±12.668	-0.50±3.157	-0.23 (-10.0, 8.0)
	最終観察時					
	全体	100	68.37±12.429	67.70±12.840	-0.67±2.744	-0.60 (-10.0, 8.0)
	プラセボ群 [a]	45	69.71±12.750	68.80±13.060	-0.90±2.281	-1.00 (-8.0, 4.0)
	アプレミラスト群	55	67.28±12.167	66.80±12.706	-0.47±3.079	-0.23 (-10.0, 8.0)

NA = 該当なし; SD = 標準偏差
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.1, Table 14.3.4.3.2.

Table 72: 体重のベースラインからの変化割合の分布（プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間）［BCT-001 試験］

体重のベースラインからの変化割合（%）	n (%) [累積患者数%] プラセボ対照期の最終観察時点 プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	アプレミラスト投与期間の最終観察時点 プラセボ群 [a] N = 45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
評価患者数	56	54	45	55	100
減少：< -20%	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]
減少：-20% ～ < -10%	0 (0.0) [0.0]	0 (0.0) [0.0]	1 (2.2) [2.2]	1 (1.8) [1.8]	2 (2.0) [2.0]
減少：-10% ～ < -5%	3 (5.4) [5.4]	5 (9.3) [9.3]	5 (11.1) [13.3]	8 (14.5) [16.4]	13 (13.0) [15.0]
減少：-5% ～ < 0%	17 (30.4) [35.7]	20 (37.0) [46.3]	22 (48.9) [62.2]	20 (36.4) [52.7]	42 (42.0) [57.0]
変化なし：0%	8 (14.3) [50.0]	8 (14.8) [61.1]	2 (4.4) [66.7]	5 (9.1) [61.8]	7 (7.0) [64.0]

体重のベースラインからの変化割合（%）	n (%) [累積患者数%]				
	プラセボ対照期の最終観察時点		アプレミラスト投与期間の最終観察時点		
	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	プラセボ群 [a] N = 45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
増加：0% < ～ 5%	22 (39.3) [89.3]	18 (33.3) [94.4]	14 (31.1) [97.8]	18 (32.7) [94.5]	32 (32.0) [96.0]
増加：5% < ～ 10%	4 (7.1) [96.4]	3 (5.6) [100.0]	1 (2.2) [100.0]	2 (3.6) [98.2]	3 (3.0) [99.0]
増加：10% < ～ 20%	2 (3.6) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	1 (1.8) [100.0]	1 (1.0) [100.0]
増加：20% <	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]	0 (0.0) [100.0]

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1, Table 14.3.4.2.2.

2.2. 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象が発現した患者の詳細を、BCT-002 試験では 2.7.6-1.4 項に、BCT-001 試験では 2.7.6-2.4 項に示した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査

3.1.1. 臨床検査値の推移

3.1.1.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1.1, Table 14.3.4.2.1.2）。

3.1.1.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.3.2）。

3.1.2. 個々の患者での変化

3.1.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期（Table 73）又はアプレミラスト投与期間（Table 74）の治験薬投与前後で、個々の患者での臨床的に重要な血液学的検査項目のシフト（低、正常、高）は認められなかった。

Table 73: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
ヘマトクリット値					
プラセボ群	97	低	4 (4.1)	2 (2.1)	0 (0.0)
		正常	5 (5.2)	86 (88.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	4 (3.9)	6 (5.9)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	91 (89.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	98	低	7 (7.1)	3 (3.1)	0 (0.0)
		正常	7 (7.1)	81 (82.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	9 (8.8)	7 (6.9)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	84 (82.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	89 (90.8)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	91 (89.2)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	7 (6.9)	0 (0.0)
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	86 (87.8)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (2.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	86 (84.3)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	8 (7.8)	3 (2.9)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	89 (90.8)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	4 (4.1)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (91.2)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (3.9)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.1.

Table 74: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル［BCT-002 試験］

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
ヘマトクリット値					
プラセボ群	83	低	3 (3.6)	4 (4.8)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	75 (90.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	5 (4.9)	5 (4.9)	0 (0.0)
		正常	6 (5.8)	87 (84.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	8 (4.3)	9 (4.8)	0 (0.0)
		正常	7 (3.8)	162 (87.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	83	低	5 (6.0)	6 (7.2)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	71 (85.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	10 (9.7)	6 (5.8)	0 (0.0)
		正常	7 (6.8)	80 (77.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	15 (8.1)	12 (6.5)	0 (0.0)
		正常	8 (4.3)	151 (81.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^9/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	75 (90.4)	3 (3.6)
		高	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	3 (2.9)	89 (86.4)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	6 (5.8)	1 (1.0)
全体	186	低	2 (1.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	3 (1.6)	164 (88.2)	4 (2.2)
		高	0 (0.0)	8 (4.3)	2 (1.1)
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	83 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (1.9)	100 (97.1)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (1.1)	183 (98.4)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数（10^9/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	72 (86.7)	4 (4.8)
		高	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	3 (2.9)	83 (80.6)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	9 (8.7)	2 (1.9)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
全体	186	低	2 (1.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	4 (2.2)	155 (83.3)	7 (3.8)
		高	0 (0.0)	12 (6.5)	3 (1.6)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	83	低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	78 (94.0)	2 (2.4)
		高	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (90.3)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	4 (3.9)	2 (1.9)
全体	186	低	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	171 (91.9)	5 (2.7)
		高	0 (0.0)	5 (2.7)	3 (1.6)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.2.

3.1.2.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期（Table 75）、アプレミラスト投与期間（Table 76）のいずれでも、ベースライン時の正常値から治験薬投与開始後の異常値へシフトした頻度は低かった。多くの患者では、ベースライン時の血液学的検査値は正常値であり、治験薬投与開始後のすべての測定時点でも正常値であった。

Table 75: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
ヘマトクリット値					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (94.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	52	低	1 (1.9)	3 (5.8)	0 (0.0)
		正常	4 (7.7)	44 (84.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	56	低	5 (8.9)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	49 (87.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	7 (13.2)	2 (3.8)	0 (0.0)
		正常	7 (13.2)	37 (69.8)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (96.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	50 (94.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	3 (5.4)	43 (76.8)	5 (8.9)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (5.4)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	42 (79.2)	5 (9.4)
		高	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	48 (85.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (7.1)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.9)	46 (86.8)	3 (5.7)
		高	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.8)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1.

Table 76: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル［BCT-001 試験］

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
ヘマトクリット値					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	2 (4.4)	42 (93.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	52	低	1 (1.9)	3 (5.8)	0 (0.0)
		正常	4 (7.7)	44 (84.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	97	低	1 (1.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	6 (6.2)	86 (88.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	45	低	4 (8.9)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	3 (6.7)	37 (82.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	6 (11.3)	3 (5.7)	0 (0.0)
		正常	11 (20.8)	32 (60.4)	1 (1.9)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	98	低	10 (10.2)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	14 (14.3)	69 (70.4)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	43 (95.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	1 (1.9)	51 (96.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	98	低	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	94 (95.9)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	37 (82.2)	2 (4.4)
		高	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (4.4)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	44 (83.0)	3 (5.7)
		高	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)
全体	98	低	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	81 (82.7)	5 (5.1)
		高	0 (0.0)	4 (4.1)	3 (3.1)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	40 (88.9)	2 (4.4)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	47 (88.7)	3 (5.7)
		高	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)
全体	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	87 (88.8)	5 (5.1)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (4.1)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.2.

3.1.3. 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

3.1.3.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、プラセボ対照期（Table 77）及びアプレミラスト投与期間（Table 78）で顕著な血液学的検査値異常が認められた患者は各検査項目で 2 名以下と少なく、臨床的に重要ではないと考えられた。これらの異常値は一過性で回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

また、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間では、ベースラインの各検査値基準による顕著な血液学的検査値異常もほとんど認められず、臨床的に重要ではないと考えられた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.1, Table 14.3.4.1.2.2）。認められた血液学的検査値異常の多くは、一過性で回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。患者別の顕著な臨床検査値異常値又はグレードは 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.4 に示した。

Table 77: プラセボ対照期で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群（N = 103, 人年 = 21.1）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）	
	n/m (%)	EAIR/100 人年	n/m (%)	EAIR/100 人年
リンパ球数（10^9/L）：< 0.8	1/98 (1.0)	4.8	0/102 (0.0)	0.0
好中球数（10^9/L）：< 1.0	0/98 (0.0)	0.0	1/102 (1.0)	4.4
血小板数（10^9/L）：> 600	0/98 (0.0)	0.0	1/102 (1.0)	4.4

n/m: 該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者）
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した異常値発現率）= 100 ×異常値発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1.

Table 78: アプレミラスト投与期間で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群 [a]（N = 83, 人年 = 72.6）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 107.1）		全体 (N = 187, 人年 = 179.7)	
	n/m (%)	EAIR /100 人年	n/m (%)	EAIR /100 人年	n/m (%)	EAIR /100 人年
ヘモグロビン濃度（g/L）：男性 < 105、女性 < 85	1/83 (1.2)	1.4	0/103 (0.0)	0.0	1/186 (0.5)	0.6
リンパ球数（10^9/L）：< 0.8	1/83 (1.2)	1.4	1/103 (1.0)	0.9	2/186 (1.1)	1.1
好中球数（10^9/L）：< 1.0	0/83 (0.0)	0.0	1/103 (1.0)	0.9	1/186 (0.5)	0.6

n/m: 該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した異常値発現率）= 100 ×異常値発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.2.

3.1.3.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、プラセボ対照期（Table 79）及びアプレミラスト投与期間（Table 80）で顕著な血液学的検査値異常が認められた患者は少なかった。プラセボ対照期に多く認められた異常値として、リンパ球数（< 1.0 x 10^9/L）がプラセボ群の 7.1%、アプレミラスト群の 5.5%に認められた。プラセボ対照期では、顕著な血液学的検査値異常はほとんど認められず、臨床的に重要な異常値は認められなかった。アプレミラスト投与期間でも、同様の結果が認められた（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2）。

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間でのベースライン値別（正常又は異常）での血液学的検査項目の顕著な異常値は、それぞれ 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1 及び Table14.3.2.2.2 に示した。

Table 79: プラセボ対照期で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N =56	アプレミラスト群 N = 55
	n/m (%)	n/m (%)
好酸球数（10^9/L）：> 0.8	0/56 (0.0)	1/55 (1.8)
好酸球数（10^9/L）：> 0.8 かつ増加割合 ≥ 100%	0/55 (0.0)	1/52 (1.9)
リンパ球数（10^9/L）：< 1.0	4/56 (7.1)	3/55 (5.5)
単球数（10^9/L）：> 1.15	1/56 (1.8)	0/55 (0.0)
白血球数（10^9/L）：> 15.0	2/56 (3.6)	0/55 (0.0)

n/m：該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者）
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1.

Table 80: アプレミラスト投与期間で顕著な異常が認められた血液学的検査項目（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 [a] N =45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
好酸球数（10^9/L）：> 0.8	0/45 (0.0)	1/55 (1.8)	1/100 (1.0)
好酸球数（10^9/L）：> 0.8 かつ増加割合 ≥ 100%	0/45 (0.0)	1/52 (1.9)	1/97 (1.0)
リンパ球数（10^9/L）：< 1.0	2/45 (4.4)	7/55 (12.7)	9/100 (9.0)
単球数（10^9/L）：> 1.15	0/45 (0.0)	1/55 (1.8)	1/100 (1.0)

n/m：該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2.

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. 臨床検査値の推移

3.2.1.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液生化学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.1.1, Table 14.3.4.3.1.2）。

3.2.1.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液生化学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.5.2）。

3.2.2. 個々の患者での変化

3.2.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期（Table 81）又はアプレミラスト投与期間（Table 82）の治験薬投与前後で、個々の患者での臨床的に重要な血液生化学的検査項目のシフト（低、正常、高）は認められなかった。

Table 81: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	92 (93.9)	3 (3.1)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (91.2)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (94.9)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	92 (90.2)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.9)
ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	8 (8.2)	80 (81.6)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	4 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	8 (7.8)	86 (84.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	95 (96.9)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
クレアチニン（μmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	98 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (97.1)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.2.1.

Table 82: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル［BCT-002 試験］

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	76 (91.6)	3 (3.6)
		高	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	92 (90.2)	4 (3.9)
		高	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)
全体	185	低	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	168 (90.8)	7 (3.8)
		高	0 (0.0)	7 (3.8)	2 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	83	低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	75 (90.4)	2 (2.4)
		高	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	94 (92.2)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.9)
全体	185	低	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
		正常	1 (0.5)	169 (91.4)	3 (1.6)
		高	0 (0.0)	7 (3.8)	3 (1.6)
ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	83	低	1 (1.2)	7 (8.4)	0 (0.0)
		正常	3 (3.6)	69 (83.1)	1 (1.2)
		高	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	5 (4.9)	0 (0.0)
		正常	9 (8.8)	85 (83.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
全体	185	低	2 (1.1)	12 (6.5)	0 (0.0)
		正常	12 (6.5)	154 (83.2)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	81 (97.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	182 (98.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
クレアチニン（µmol/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	83 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	184 (99.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	81 (97.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	182 (98.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	2 (2.4)	78 (94.0)	1 (1.2)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	2 (1.1)	179 (96.8)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者

[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。

注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.2.2.

3.2.2.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期（Table 83）、アプレミラスト投与期間（Table 84）のいずれでも、ベースライン時の正常値から治験薬投与開始後の異常値へシフトした頻度は低かった。多くの患者ではベースライン時の血液生化学的検査値は正常値であり、治験薬投与開始後のすべての測定時点でも正常値であった。

Table 83: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	48 (85.7)	4 (7.1)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (96.4)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (94.6)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カルシウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	53 (96.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
クレアチニン（μmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	56	低	2 (3.6)	3 (5.4)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	49 (87.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	4 (7.3)	48 (87.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1.

Table 84: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル［BCT-001 試験］

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	40 (88.9)	1 (2.2)
		高	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (4.4)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	94 (94.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	43 (95.6)	1 (2.2)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	98 (98.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
カルシウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
クレアチニン（μmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	45	低	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	1 (2.2)	42 (93.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)
		正常	4 (7.3)	48 (87.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
全体	100	低	1 (1.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
		正常	5 (5.0)	90 (90.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n（%）	正常 n（%）	高 n（%）
尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.2.

3.2.3. 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

3.2.3.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、プラセボ対照期（Table 85）及びアプレミラスト投与期間（Table 86）で顕著な血液生化学的検査値異常が認められた患者は各検査項目で 2 名以下と少なく、臨床的に重要ではないと考えられた。これらの異常値は一過性で回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

また、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間では、ベースラインの各検査値基準による顕著な血液生化学的検査値異常もほとんど認められず、臨床的に重要ではないと考えられた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.1, Table 14.3.4.1.2.2）。認められた血液生化学的検査値異常の多くは、一過性で回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。また、アプレミラスト投与期間では、Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値の上昇は認められなかった。患者別の顕著な臨床検査値異常値又はグレードは 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.4 に示した。

Table 85:プラセボ対照期で顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群（N =103, 人年 = 21.1）		アプレミラスト群（N = 104, 人年 = 23.0）	
	n/m (%)	EAIR/100 人年	n/m (%)	EAIR/100 人年
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）：＞3×正常範囲上限値	1/98 (1.0)	4.8	1/103 (1.0)	4.4

n/m: 該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者）
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した異常値発現率）= 100 ×異常値発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1.

Table 86: アプレミラスト投与期間で顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（アプレミラスト投与集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群 [a] (N =83, 人年 = 72.6)		アプレミラスト群 (N = 104, 人年 = 107.1)		全体 (n = 187, 人年 = 179.7)	
	n/m (%)	EAIR /100 人年	n/m (%)	EAIR /100 人年	n/m (%)	EAIR /100 人年
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）：> 3×正常範囲上限値	1/83 (1.2)	1.4	1/103 (1.0)	0.9	2/186 (1.1)	1.1
血糖（mmol/L）：< 2.8	0/83 (0.0)	0.0	1/103 (1.0)	0.9	1/186 (0.5)	0.6

n/m: 該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
注：100 人年あたりの EAIR（曝露期間で調整した異常値発現率）= 100 ×異常値発現患者数／人年
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.2.

3.2.3.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期で顕著な血液生化学的検査値異常が認められた患者は少なかった（Table 87）。異常値はいずれも各 1 名で認められた。プラセボ対照期で肝機能検査値の上昇は認められなかった。

アプレミラスト投与期間でも、顕著な血液生化学的検査値異常が認められた患者は少なかった（Table 88）。これらの異常値のうち、臨床的に重要な異常値は認められなかった。また、アプレミラスト投与期間では、Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値の上昇は認められなかった。

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間でのベースライン値別（正常又は異常）での血液生化学的検査項目の顕著な異常値は 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.2.2 に示した。

Table 87: 顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（プラセボ対照期）（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 N =56	アプレミラスト群 N = 55
	n/m (%)	n/m (%)
カルシウム（EDTA）（mmol/L）：< 1.9	0/56 (0.0)	1/55 (1.8)
カルシウム（EDTA）（mmol/L）：< 1.9 かつ減少量 ≥ 0.4	0/56 (0.0)	1/55 (1.8)
血糖（mmol/L）：> 13.9	0/56 (0.0)	1/55 (1.8)
ナトリウム（mmol/L）：> 150	0/56 (0.0)	1/55 (1.8)

n/m：該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者）
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1.

Table 88: 顕著な異常が認められた血液生化学的検査項目（アプレミラスト投与期間）（アプレミラスト投与集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群 [a] N =45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）：> 150	1/45 (2.2)	0/55 (0.0)	1/100 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）：> 150 かつ増加割合 ≥ 100%	1/45 (2.2)	0/55 (0.0)	1/100 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）：> 120	1/45 (2.2)	0/55 (0.0)	1/100 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）：> 120 かつ増加割合 ≥ 100%	1/45 (2.2)	0/55 (0.0)	1/100 (1.0)
カルシウム（EDTA）（mmol/L）：< 1.9	0/45 (0.0)	1/55 (1.8)	1/100 (1.0)
カルシウム（EDTA）（mmol/L）：< 1.9 かつ減少量 ≥ 0.4	0/45 (0.0)	1/55 (1.8)	1/100 (1.0)
血糖（mmol/L）：> 13.9	1/45 (2.2)	1/55 (1.8)	2/100 (2.0)
ナトリウム（mmol/L）：> 150	1/45 (2.2)	1/55 (1.8)	2/100 (2.0)

n/m：該当患者数/評価患者数（治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2.

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン評価

4.1.1. 経時的なバイタルサインの評価

4.1.1.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のすべての測定時点で、プラセボ群とアプレミラスト群のいずれの患者でも、バイタルサインの評価項目（拡張期／収縮期血圧、脈拍数、体温、呼吸数）で臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.6.1, Table 14.3.5.6.2）。

4.1.1.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のバイタルサインのベースラインからの変化と実測値の要約統計量を 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.5.2.1 及び Table 14.3.5.2.2 に示した。バイタルサインのベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は小さく、一貫した上昇又は低下の傾向は認められなかった。

4.1.2. バイタルサインのベースラインからのシフト

4.1.2.1. BCT-002 試験

BCT-002 試験では、バイタルサインのパラメータの個々の患者のベースライン値（低値、正常、高値）からの投与後の測定値（低値、正常、高値）のシフトを 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.7.1 及び Table 14.3.5.7.2 に示した。

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、顕著なバイタルサインの異常値は臨床的に重要ではなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.5.1 及び Table 14.3.5.5.2）。

4.1.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、バイタルサインのパラメータの個々の患者のベースライン値（低値、正常、高値）からの投与後の測定値（低値、正常、高値）のシフトを 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.5.3.1 及び Table 14.3.5.3.2 に示した。ベースライン時の正常値から投与後の異常値へのシフトはほとんど認められなかった。多くの患者では、ベースライン及びすべての投与後の測定時点で正常値であった。

プラセボ対照期で、拡張期血圧の異常値（上昇）のほとんどの重症度は軽度であり、収縮期血圧の異常値（上昇）のほとんどの重症度は中等度であった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.5.1.1）。一方、軽度、中等度、重度の拡張期／収縮期血圧の異常値（上昇）が認められた患者の割合は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のバイタルサインの異常所見はプラセボ対照期でアプレミラストが投与された患者と同様であった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 薬剤及び人口統計学的特性との相互作用

5.1.1.1. 年齢

5.1.1.1.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期での年齢別の有害事象の発現状況の概要を Table 89 に示す。また、プラセボ対照期に発現した PT 別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する年齢別での発現状況を Table 90 に示す。

プラセボ対照期で、65 歳以上であった患者数はプラセボ群で 4 名、アプレミラスト群で 3 名であり、65 歳以上の患者数が少ないことから、当該年齢層での意味のある評価は困難と考えられた。

アプレミラスト投与期間での年齢別のサブグループ解析の結果は、5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.6.2（有害事象）、Table 5.2.7.2（重篤な有害事象）、Table 5.2.8.2（治験薬の投与中止に至った有害事象）に示す。

アプレミラスト投与期間で、65 歳以上であったアプレミラスト投与集団の患者は 3 名のみであった。65 歳未満であった患者での有害事象の発現状況は、アプレミラスト投与集団全体と同様であった。プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることでいずれかの年齢層での有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。これは「不眠症」以外の主な有害事象でも同様であった。65 歳以上の患者ではアプレミラスト投与期間での EAIR が高い有害事象が認められたが、65 歳以上の患者は 3 名と少なかったため、この結果の解釈には注意が必要である。

Table 89: プラセボ対照期の年齢別での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群			アプレミラスト群		
	< 40 歳 N = 45	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 54**	**≥ 65 歳 N = 4**	**< 40 歳 N = 58**	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 43**	**≥ 65 歳 N = 3**
有害事象	35 (77.8)	37 (68.5)	2 (50.0)	46 (79.3)	35 (81.4)	1 (33.3)
重篤な有害事象	2 (4.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.3)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	4 (7.4)	1 (25.0)	2 (3.4)	1 (2.3)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.6.1, Table 5.2.7.1, Table 5.2.8.1.

Table 90: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する年齢別の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群			アプレミラスト群		
基本語（PT）[a]	**< 40 歳 N = 45**	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 54**	**≥ 65 歳 N = 4**	**< 40 歳 N = 58**	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 43**	**≥ 65 歳 N = 3**
有害事象	**35 (77.8)**	**37 (68.5)**	**2 (50.0)**	**46 (79.3)**	**35 (81.4)**	**1 (33.3)**
下痢	7 (15.6)	14 (25.9)	0 (0.0)	24 (41.4)	19 (44.2)	0 (0.0)
悪心	6 (13.3)	5 (9.3)	0 (0.0)	14 (24.1)	5 (11.6)	1 (33.3)
頭痛	4 (8.9)	5 (9.3)	2 (50.0)	10 (17.2)	5 (11.6)	0 (0.0)
上気道感染	4 (8.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	8 (13.8)	4 (9.3)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	6 (10.3)	3 (7.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (2.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	7 (12.1)	1 (2.3)	1 (33.3)
背部痛	3 (6.7)	3 (5.6)	0 (0.0)	7 (12.1)	0 (0.0)	1 (33.3)
ウイルス性上気道感染	4 (8.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (6.9)	3 (7.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.2)	2 (3.7)	0 (0.0)	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (33.3)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示。プラセボ対照期のアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった PT 別の有害事象に対して年齢別での発現状況を示した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.6.1.

5.1.1.1.2. BCT-001 試験

プラセボ対照期での年齢別の有害事象の発現状況の概要を Table 91 に示す。また、プラセボ対照期に発現した PT 別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する年齢別での発現状況を Table 92 に示す。

BCT-001 試験で発現割合が高かった有害事象に対し、年齢が及ぼす一貫した影響は認められなかった。

アプレミラスト投与期間での年齢別のサブグループ解析の結果は、5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.6.2（有害事象）、Table 5.1.7.2（重篤な有害事象）、Table 5.1.8.2（治験薬の投与中止に至った有害事象）に示す。

Table 91: プラセボ対照期の年齢別での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群			アプレミラスト群		
	< 40 歳 N = 37	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 19**	**≥ 65 歳 N = 0**	**< 40 歳 N = 40**	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 15**	**≥ 65 歳 N = 0**
有害事象	34 (91.9)	16 (84.2)	0 (0.0)	36 (90.0)	13 (86.7)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (6.7)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	3 (20.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.6.1, Table 5.1.7.1, Table 5.1.8.1.

Table 92: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する年齢別での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

	プラセボ群			アプレミラスト群		
基本語（PT）[a]	**< 40 歳 N = 37**	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 19**	**≥ 65 歳 N = 0**	**< 40 歳 N = 40**	**≥ 40 ～ < 65 歳 N = 15**	**≥ 65 歳 N = 0**
有害事象	**34 (91.9)**	**16 (84.2)**	**0**	**36 (90.0)**	**13 (86.7)**	**0**
頭痛	18 (48.6)	7 (36.8)	0	20 (50.0)	6 (40.0)	0
悪心	7 (18.9)	3 (15.8)	0	16 (40.0)	6 (40.0)	0
ベーチェット症候群 [b]	22 (59.5)	5 (26.3)	0	9 (22.5)	3 (20.0)	0
下痢	2 (5.4)	0 (0.0)	0	8 (20.0)	4 (26.7)	0
嘔吐	1 (2.7)	0 (0.0)	0	6 (15.0)	3 (20.0)	0
腹痛	5 (13.5)	2 (10.5)	0	5 (12.5)	3 (20.0)	0
四肢痛	4 (10.8)	1 (5.3)	0	5 (12.5)	1 (6.7)	0
無力症	1 (2.7)	1 (5.3)	0	4 (10.0)	1 (6.7)	0
食欲減退	0 (0.0)	1 (5.3)	0	3 (7.5)	2 (13.3)	0
感覚鈍麻	1 (2.7)	0 (0.0)	0	4 (10.0)	0 (0.0)	0
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (2.5)	3 (20.0)	0
上腹部痛	2 (5.4)	1 (5.3)	0	2 (5.0)	1 (6.7)	0
関節痛	1 (2.7)	2 (10.5)	0	3 (7.5)	0 (0.0)	0
インフルエンザ	1 (2.7)	0 (0.0)	0	2 (5.0)	1 (6.7)	0
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.3)	0	2 (5.0)	1 (6.7)	0
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0	3 (7.5)	0 (0.0)	0
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0	2 (5.0)	1 (6.7)	0
口腔ヘルペス	3 (8.1)	1 (5.3)	0	1 (2.5)	1 (6.7)	0
上気道感染	4 (10.8)	0 (0.0)	0	1 (2.5)	1 (6.7)	0
鉄欠乏性貧血	2 (5.4)	1 (5.3)	0	2 (5.0)	0 (0.0)	0
発熱	3 (8.1)	0 (0.0)	0	1 (2.5)	0 (0.0)	0
尿路感染	2 (5.4)	1 (5.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の PT を用いて表示。プラセボ対照期のアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった基本語別の有害事象に対して年齢別での発現状況を示した。

[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。

Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.6.1.

5.1.1.2. 性別

5.1.1.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期での性別の有害事象の発現状況の概要を Table 93 に示す。また、プラセボ対照期に発現した PT 別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する性別での発現状況を Table 94 に示す。いずれの群でも、有害事象の発現割合は男性と比べて女性で高かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの群でも女性と男性で同様であった。

アプレミラスト群では、有害事象の発現割合は男性（70.0%）に比べて女性（84.4%）で高かったが、患者数が少なく、臨床的に意味のある評価はできなかった。PT 別ではいずれの群でも「頭痛」の発現割合が女性（プラセボ群 7.9%、アプレミラスト群 10.9%）と比べて男性（プラセボ群 15.0%、アプレミラスト群 20.0%）で高かった。

アプレミラスト投与期間でもプラセボ対照期と同様の傾向が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.2）。アプレミラスト投与集団全体では、有害事象の発現割合は男性（80.3%）に比べて女性（88.8%）で高かった。PT 別の主な有害事象のうち女性に比べ男性で発現割合が高かった事象は「頭痛」（男性 23.9%、女性 18.1%）、「背部痛」（男性 9.9%、女性 7.8%）であった。プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることで男女いずれかでの有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

Table 93: プラセボ対照期の性別での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群		アプレミラスト群	
	男性 N = 40	女性 N = 63	男性 N = 40	女性 N = 64
有害事象	25 (62.5)	49 (77.8)	28 (70.0)	54 (84.4)
重篤な有害事象	1 (2.5)	3 (4.8)	2 (5.0)	1 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.5)	4 (6.3)	1 (2.5)	2 (3.1)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.1, Table 14.3.2.2.1.1, Table 14.3.2.9.1.1.

Table 94: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する性別での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群		アプレミラスト群	
基本語（PT） [a]	男性 N = 40	女性 N = 63	男性 N = 40	女性 N = 64
有害事象	**25 (62.5)**	**49 (77.8)**	**28 (70.0)**	**54 (84.4)**
下痢	7 (17.5)	14 (22.2)	13 (32.5)	30 (46.9)
悪心	2 (5.0)	9 (14.3)	6 (15.0)	14 (21.9)
頭痛	6 (15.0)	5 (7.9)	8 (20.0)	7 (10.9)
上気道感染	1 (2.5)	4 (6.3)	5 (12.5)	7 (10.9)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (5.0)	7 (10.9)
嘔吐	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (7.5)	6 (9.4)
背部痛	2 (5.0)	4 (6.3)	3 (7.5)	5 (7.8)
ウイルス性上気道感染	3 (7.5)	2 (3.2)	2 (5.0)	5 (7.8)
関節痛	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (7.5)	3 (4.7)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示。プラセボ対照期のアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった基本語別の有害事象に対して性別での発現状況を示した。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.1.

5.1.1.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験のプラセボ対照期での有害事象の発現割合に対し、性別のサブグループ解析を実施した。プラセボ対照期に発現した PT 別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する性別での発現状況を Table 95 に示す。

両群ともに発現した有害事象の発現割合は男性と女性で大きな差は認められなかった。PT 別の主な有害事象に対する解析では、いずれの群でも「悪心」及び「腹痛」の発現割合が男性に比べて女性で高く、この傾向はプラセボ群よりもアプレミラスト群で大きかった。一方、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」の発現割合は、いずれの群でも女性に比べて男性で高く、この傾向はアプレミラスト群よりもプラセボ群で大きかった。

アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められ、「悪心」及び「腹痛」の発現割合が男性に比べて女性で高く、「ベーチェット症候群／ベーチェット病フレア」の発現割合が女性に比べて男性で高かった。また、男性に比べて女性では「インフルエンザ」の発現割合が高かった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2）。

Table 95: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象に対する性別での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-001 試験］

基本語（PT）[a]	プラセボ群		アプレミラスト群	
	男性 N = 18	女性 N = 38	男性 N = 16	女性 N = 39
有害事象	**17 (94.4)**	**33 (86.8)**	**14 (87.5)**	**35 (89.7)**
頭痛	6 (33.3)	19 (50.0)	8 (50.0)	18 (46.2)
悪心	1 (5.6)	9 (23.7)	2 (12.5)	20 (51.3)
ベーチェット症候群 [b]	14 (77.8)	13 (34.2)	7 (43.8)	5 (12.8)
下痢	1 (5.6)	1 (2.6)	3 (18.8)	9 (23.1)
嘔吐	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (12.5)	7 (17.9)
腹痛	1 (5.6)	6 (15.8)	1 (6.3)	7 (17.9)
四肢痛	1 (5.6)	4 (10.5)	1 (6.3)	5 (12.8)
無力症	1 (5.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	5 (12.8)
食欲減退	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	5 (12.8)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (7.7)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (7.9)	2 (12.5)	1 (2.6)
関節痛	1 (5.6)	2 (5.3)	1 (6.3)	2 (5.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (6.3)	2 (5.1)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (5.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (5.1)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	4 (10.5)	0 (0.0)	2 (5.1)
上気道感染	2 (11.1)	2 (5.3)	1 (6.3)	1 (2.6)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	2 (5.1)
発熱	1 (5.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿路感染	1 (5.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 14.0 の PT を用いて表示。プラセボ対照期のアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった基本語別の有害事象に対して性別での発現状況を示した。

b 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.

5.1.1.3. 人種別

5.1.1.3.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で、プラセボ群とアプレミラスト群で発現した有害事象の発現割合は、白人と白人以外で同様であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1）。

アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.2）。白人以外の患者が少数であったため意味のある結論は得られなかった。

5.1.1.3.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では患者のほとんどすべてが白人であったことから（108/111 名、97.3%）、人種別（白人、白人以外）での有害事象のサブグループ解析は行わなかった。

5.1.1.4. 地域別

有害事象に対する地域別のサブグループ解析として、「日本、日本以外」及び「欧州、北米、アジア、その他」での評価を実施した。

5.1.1.4.1. 日本、日本以外

5.1.1.4.1.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象のいずれも、日本と日本以外との間で発現割合に大きな差は認められなかった（Table 96, Table 97）。

Table 96: プラセボ対照期の地域別（日本、日本以外）での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群		アプレミラスト群	
	日本 N = 20	日本以外 N = 83	日本 N = 19	日本以外 N = 85
有害事象	15 (75.0)	59 (71.1)	14 (73.7)	68 (80.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	4 (4.8)	1 (5.3)	2 (2.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	5 (6.0)	0 (0.0)	3 (3.5)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.4.1, Table 14.3.2.2.4.1, Table 14.3.2.9.4.1.

Table 97: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する地域別（日本、日本以外）での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

基本語（PT）[a]	プラセボ群		アプレミラスト群	
	日本 N = 20	日本以外 N = 83	日本 N = 19	日本以外 N = 85
有害事象	**15 (75.0)**	**59 (71.1)**	**14 (73.7)**	**68 (80.0)**
下痢	7 (35.0)	14 (16.9)	9 (47.4)	34 (40.0)
悪心	0 (0.0)	11 (13.3)	4 (21.1)	16 (18.8)
頭痛	2 (10.0)	9 (10.8)	3 (15.8)	12 (14.1)
上気道感染	1 (5.0)	4 (4.8)	1 (5.3)	11 (12.9)
上腹部痛	1 (5.0)	1 (1.2)	1 (5.3)	8 (9.4)
嘔吐	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (5.3)	8 (9.4)
背部痛	0 (0.0)	6 (7.2)	2 (10.5)	6 (7.1)
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	2 (2.4)	4 (21.1)	3 (3.5)
関節痛	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (5.3)	5 (5.9)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示。プラセボ対照期のアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった PT 別の有害事象に対して地域別での発現状況を示した。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.4.1.

5.1.1.4.1.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験には日本の患者は登録されなかった。

5.1.1.4.2. 欧州、北米、アジア、その他

5.1.1.4.2.1. BCT-002 試験

プラセボ対照期で、両群ともに有害事象の発現割合は北米、アジア、その他の地域と比べて欧州で低かった（Table 98, Table 99）。各地域の患者が少数であったため意味のある結論は得られなかった。アプレミラスト投与期間でも同様の結果が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.5.2.1, Table 14.3.1.3.5.2.2, Table 14.3.1.3.5.2.3）。

Table 98: プラセボ対照期の地域別（欧州、北米、アジア、その他）での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群				アプレミラスト群			
	欧州 N = 27	北米 N = 11	アジア N = 29	その他 N = 36	欧州 N = 25	北米 N = 14	アジア N = 32	その他 N = 33
有害事象	17 (63.0)	8 (72.7)	21 (72.4)	28 (77.8)	17 (68.0)	12 (85.7)	26 (81.3)	27 (81.8)
重篤な有害事象	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.8)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.7)	2 (18.2)	1 (3.4)	1 (2.8)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.5.1.1, Table 14.3.1.3.5.1.2, Table 14.3.2.2.5.1.1, Table 14.3.2.2.5.1.2, Table 14.3.2.9.5.1.1, Table 14.3.2.9.5.1.2.

Table 99: プラセボ対照期の基本語別の主な有害事象（いずれかの群での発現割合 5%以上）に対する地域別（欧州、北米、アジア、その他）での発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	プラセボ群				アプレミラスト群			
基本語（PT）[a]	欧州 N = 27	北米 N = 11	アジア N = 29	その他 N = 36	欧州 N = 25	北米 N = 14	アジア N = 32	その他 N = 33
有害事象	**17 (63.0)**	**8 (72.7)**	**21 (72.4)**	**28 (77.8)**	**17 (68.0)**	**12 (85.7)**	**26 (81.3)**	**27 (81.8)**
下痢	3 (11.1)	5 (45.5)	8 (27.6)	5 (13.9)	10 (40.0)	8 (57.1)	14 (43.8)	11 (33.3)
悪心	4 (14.8)	2 (18.2)	1 (3.4)	4 (11.1)	4 (16.0)	3 (21.4)	6 (18.8)	7 (21.2)
頭痛	5 (18.5)	1 (9.1)	3 (10.3)	2 (5.6)	3 (12.0)	0 (0.0)	6 (18.8)	6 (18.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	4 (11.1)	0 (0.0)	4 (28.6)	2 (6.3)	6 (18.2)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.8)	4 (16.0)	1 (7.1)	1 (3.1)	3 (9.1)
嘔吐	1 (3.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (7.1)	2 (6.3)	3 (9.1)
背部痛	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (15.2)
ウイルス性上気道感染	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (14.3)	4 (12.5)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.1)	4 (12.1)

[a] 有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の PT を用いて表示。プラセボ対照期のアプレミラスト群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった PT 別の有害事象に対して地域別での発現状況を示した。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.5.1.1, Table 14.3.1.3.5.1.2.

5.1.1.4.2.2. BCT-001 試験

BCT-001 試験では、ほとんどの患者がトルコで登録されたことから（103/111 名、92.8%）、地域別（欧州、北米、アジア、その他）での有害事象のサブグループ解析は行わなかった。

5.2. 外因性要因

外因性要因が安全性に及ぼす影響として、薬物相互作用を検討した。その結果は 5.3 項に示した。

5.3. 薬物相互作用

5.3.1. BCT-002 試験

5.3.1.1. 鎮痛薬の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 19.4%（20/103 名）、アプレミラスト群の 22.1%（23/104 名）で鎮痛薬の前治療が行われた。鎮痛薬の前治療の有無で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1, Table 5.2.9.1）。

5.3.1.2. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 33.0%（34/103 名）、アプレミラスト群の 27.9%（29/104 名）で抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療が行われた。抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療の有無で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1, Table 5.2.10.1）。

5.3.1.3. colchicine の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 54.4%（56/103 名）、アプレミラスト群の 50.0%（52/104 名）で colchicine の前治療が行われた。colchicine の前治療の有無で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1, Table 5.2.12.1）。

5.3.1.4. 外用副腎皮質ステロイドの前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、患者全体の 10.1%（21/207 名）で外用副腎皮質ステロイドの前治療が行われた。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1, Table 5.2.11.1）。

5.3.1.5. 全身性副腎皮質ステロイド薬の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 14.6%（15/103 名）、アプレミラスト群の 15.4%（16/104 名）で全身性副腎皮質ステロイドの前治療が行われた。いずれの群でも、全身性副腎皮質ステロイドの前治療が行われなかった患者での有害事象の発現割合は、前治療が行われた患者と比べて高かった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1, Table 5.2.13.1）。

5.3.1.6. 鎮痛薬の併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 36.9%（38/103 名）、アプレミラスト群の 35.6%（37/104 名）で鎮痛薬が併用投与された。いずれの群でも、鎮痛薬が併用投与された患者での有害事象の発現割合は、併用投与されなかった患者と比べて高かった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.2.1, Table 5.2.9.2.1）。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.9.2.2）。

5.3.1.7. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 42.7%（44/103 名）、アプレミラスト群の 32.7%（34/104 名）で抗炎症薬及び抗リウマチ薬が併用投与された。いずれの群でも抗炎症薬及び抗リウマチ薬が併用投与された患者での有害事象の発現割合は、併用投与されなかった患者と比べて高かった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.2.1, Table 5.2.10.2.1）。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.10.2.2）。

5.3.1.8. colchicine の併用投与による有害事象の解析

アプレミラスト投与期間では、全体の 8.6%（16/187 名）で colchicine が併用投与された。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.2.2）。アプレミラスト投与期間での colchicine の併用投与による有害事象の解析結果の概要は、5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.12.2 に示した。

5.3.1.9. 外用副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 4.9%（5/103 名）、アプレミラスト群の 1.9%（2/104 名）で外用副腎皮質ステロイドが併用投与された。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.2.1）。プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での外用副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析結果の概要は、それぞれ 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.11.1.及び 5.3.5.3.3 項 Table 5.2.11.2.2 に示した。

5.3.1.10. 全身性副腎皮質ステロイド薬の併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 5.8%（6/103 名）、アプレミラスト群の 2.9%（3/104 名）で全身性副腎皮質ステロイドが併用投与された。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.2.1）。プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での全身性副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析結果の概要は、それぞれ 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.13.2.1 及び 5.3.5.3.3 項 Table 5.2.13.2.2 に示した。

5.3.2. BCT-001 試験

5.3.2.1. 鎮痛薬の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、全体の 5.4%（6/111 名）で鎮痛薬の前治療が行われた。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.1）。プラセボ対照期での鎮痛薬の前治療による有害事象の解析結果の概要は、5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.9.1 に示した。

5.3.2.2. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、全体の 14.4%（16/111 名）で抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療が行われた。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.1）。プラセボ対照期での抗炎症薬及び抗リウマチ薬の前治療による有害事象の解析結果の概要は、5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.10.1 に示した。

5.3.2.3. 外用副腎皮質ステロイドの前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、全体の 1.8%（2/111 名）で外用副腎皮質ステロイドの前治療が行われた。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.1）。プラセボ対照期での外用副腎皮質ステロイドの前治療による有害事象の解析結果の概要は、5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.11.1 に示した。

5.3.2.4. 全身性副腎皮質ステロイド薬の前治療による有害事象の解析

プラセボ対照期では、全体の 4.5%（5/111 名）で全身性副腎皮質ステロイドの前治療が行われた。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.1）。プラセボ対照期での全身性副腎皮質ステロイドの前治療による有害事象の解析結果の概要は、5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.13.1.1 に示した。

5.3.2.5. 鎮痛薬の併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 26.8%（15/56 名）、アプレミラスト群の 21.8%（12/55 名）で鎮痛薬が併用投与された。いずれの群でも鎮痛薬が併用投与されなかった患者と比べて併用投与された患者では有害事象の発現割合が高かった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.1, Table 5.1.9.2.1）。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.9.2.2）。

5.3.2.6. 抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 35.7%（20/56 名）、アプレミラスト群の 47.3%（26/55 名）で抗炎症薬及び抗リウマチ薬が併用投与された。抗炎症薬及び抗リウマチ薬の併用投与の有無で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.1, Table 5.1.10.2.1）。アプレミラスト投与期間でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.10.2.2）。

5.3.2.7. colchicine の併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、colchicine が併用投与された患者はプラセボ群とアプレミラスト群で各 1 名のみであったため、有害事象発現状況のサブグループ解析は実施しなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.1）。アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団の 15%（15/100 名）で colchicine が併用投与された。colchicine が併用投与された患者での有害事象の発現割合は、併用投与されなかった患者と比べて高かった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.2, Table 5.1.12.2）。

5.3.2.8. 全身性副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析

プラセボ対照期では、プラセボ群の 5.4%（3/56 名）、アプレミラスト群の 3.6%（2/55 名）で全身性副腎皮質ステロイドが併用投与された。投与患者が少数であるため、意味のある結論は得られなかった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.1）。プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での全身性副腎皮質ステロイドの併用投与による有害事象の解析結果の概要は、それぞれ 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.13.2.1 及び Table 5.1.13.2.2 に示した。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

アプレミラストの臨床試験全体で、妊娠中及び授乳中の女性は臨床試験の対象から除外されている。したがって、妊娠中及び授乳中の女性でのアプレミラストの使用に関するデータは得られていない。

臨床試験では、妊娠可能な女性は試験参加中及び試験終了後少なくとも 28 日間は治験実施計画書で定められた有効な避妊法を実施することが規定されていた。同様に、男性患者も試験参加中及び試験終了後少なくとも 28 日間はコンドームを使用することが規定されていた。

これまでのところ、妊娠中のアプレミラストの影響は明らかではない。なお、ベーチェット病を対象とした臨床試験では以下の 2 件の妊娠が報告されている。

- BCT-002 試験で 2[redacted]歳の女性が妊娠した。避妊には drospirenone／ethinylestradiol が使用されていた。患者は過去に 2 回妊娠しており、いずれも経腟分娩で出産していた。過去の妊娠で自然流産や死産はなく、先天異常や家族性先天異常の既往もなかった。臨床試験

320 日目に血清検査を受け、妊娠が確認された。患者は妊娠の継続を希望し、健康な乳児を出産した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Section 12.5.4）。

- BCT-001 試験で治験薬投与開始前の患者 1 名に妊娠が報告された。当該患者にはアプレミラスト又はプラセボのいずれも投与されていなかった。この妊娠の転帰は自然流産であった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

5.5. 過量投与

治験薬に関連した過量投与（偶発的又は意図的か、又は、有害事象を伴うか否かは問わない）、乱用、離脱症状、過敏症状、中毒症状は有害事象として取り扱うこととされていた。ベーチェット病を対象とした臨床試験で有害事象としての過量投与は報告されていない。

5.6. 薬物乱用

これまでに実施されたベーチェット病を対象とした臨床試験で、アプレミラストの薬物乱用は認められていない。アプレミラストの薬理学的特性から、薬物乱用又は誤用に関する特別なリスクはないと考えられる。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

BCT-002 試験では治験薬投与中止後に発現した有害事象を追跡調査期に収集している（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3）。追跡調査期に移行した患者のうち、追跡調査期の有害事象の発現割合は、アプレミラスト群と比べてプラセボ群で高かったが、追跡調査期で有害事象を発現した患者数は少なかったことから（アプレミラスト群 32 名、プラセボ群 4 名）、この結果の解釈には注意が必要である。

BCT-002 試験の追跡調査期で発現した主な有害事象（プラセボ群とアプレミラスト群での発現患者数の合計）は、下痢（8 名）、頭痛及びウイルス性上気道感染（各 3 名）、上気道感染、関節痛、耳鳴、胃炎、白血球数減少及び発熱（各 2 名）であり、その他の事象はすべて各 1 名であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3）。

反跳現象は認められていない。

BCT-001 試験で治験薬の投与中止後に発現した有害事象は、5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 に示した。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するアプレミラストの影響は検討していない。

6. 市販後データ

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、アプレミラストは欧州連合での承認を含め世界[redacted]ヵ国で承認されている。アプレミラストの推奨初回用量は、アプレミラストとして 30 mg の 1 日 2 回経口投与（投与開始後

5 日間は用量漸増を実施）である。当該時点までにアプレミラストが投与された累積人数は、臨床試験を含め国内外で[redacted]名と推定される。これには市販後での[redacted]名、Celgene が治験依頼者である臨床試験での[redacted]名、医師主導試験での[redacted]名が含まれる。

アプレミラストの市販後での安全性プロファイルは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の臨床試験でのプロファイルと同様である。市販後に多く認められている有害事象は、胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐、腹部不快感）及び神経系障害（頭痛）である。アプレミラストの市販後での注目すべき有害事象の報告頻度はアプレミラストの発売以降変わっておらず、有害事象の発現頻度やその内容に関する新たな安全性の懸念は特定されていない。

また、CCDS には重度の下痢、悪心、嘔吐に関する注意喚起も含まれており、アプレミラストの投与患者で重度の下痢、悪心、嘔吐の発現リスクが増大する可能性がある。ただし、死亡に至った下痢、悪心、嘔吐は認められておらず、市販後の報告では下痢、悪心又は嘔吐を認めた患者のうち入院に至った患者は 1%未満であった。これらの事象のほとんどは投与開始後数週間以内に発現し、アプレミラストの投与中止又は減量によって回復している。

7. 結論

第 2 相 BCT-001 試験でのアプレミラストの安全性プロファイルは、BCT-002 試験と同様であり、アプレミラストの既知のプロファイルとも一致した。BCT-002 試験の 12 週間のプラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった（プラセボ群 71.8%、アプレミラスト群 78.8%）。また、重篤な有害事象（プラセボ群 3.9%、アプレミラスト群 2.9%）、重度の有害事象（プラセボ群 5.8%、アプレミラスト群 5.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（プラセボ群 4.9%、アプレミラスト群 2.9%）の発現割合はいずれも低く、両群間で大きな差は認められなかった。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR/100 人年は、プラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇することはなかった。また、有害事象の種類はプラセボ対照期とアプレミラスト投与期間で同様であった。主な有害事象の EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることでこれらの有害事象の発現率は上昇しなかった。

BCT-002 試験のプラセボ対照期で発現割合が高かった有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上気道感染」、「上腹部痛」、「嘔吐」、「背部痛」、「ウイルス性上気道感染」、「関節痛」であった。全体で多くみられた有害事象（発現割合 > 5%）の発現割合はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で高かった。胃腸障害は主にアプレミラスト投与後 1 週間以内に発現し、通常 15 日以内に回復した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

BCT-002 試験の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（いずれかの群で発現割合 5%以上）は、プラセボ対照期で発現した事象に加え、「不眠症」及び「腹痛」であった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで、これらの主な有害事象の発現率が大きく上昇することはなかった。これらの主な有害事象の EAIR/100 人年は、「不眠症」を除き、プラセボ対照期のアプレミラスト群に比べてアプレミラスト投与期間のいずれの群でも低く、投与期間が長くなることとこれらの有害事象の増加との関連は認められなかった。投与 12 週時点でプラセボからアプレミラストに切り替えられた患者では、プラセボ対照期と同様に、胃腸障害は主にアプレミラスト投与開始後 1 週間以内に発現し、通常 15 日以内に回復した。アプレミラスト投与期間に発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

BCT-002 試験で死亡は認められていない。BCT-002 試験のプラセボ対照期での重篤な有害事象の発現は少なく、各群 4 名以下［プラセボ群 4 名（3.9%）、アプレミラスト群 3 名（2.9%）］であった。アプレミラスト投与期間中の重篤な有害事象の発現は全体で 17 名（9.1%）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」（いずれもプラセボ群 1 名、アプレミラスト群 1 名）のみであった。重篤な有害事象として「下痢」、「悪心」、「嘔吐」や精神障害の事象はプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも認められなかった。

器官別又は症候群別の有害事象の解析には SMQ 又は SCQ を用いた。器官別又は症候群別の有害事象として「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）」、「SCQ 悪性腫瘍」、「SCQ 日和見感染」、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、「SCQ ウイルス性上気道感染」、「SCQ ぶどう膜炎」、「SMQ 血管炎及び血管障害」を評価した。その他、体重変動も評価した。BCT-002 試験で得られた結論は以下のとおりである。

- 「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象」、「SCQ ぶどう膜炎」は発現しなかった。
- 「SMQ うつ病」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 潜在的で重要な心臓関連有害事象や頻脈性不整脈」、「SMQ 血管炎及び血管障害」を発現した患者数は少なかった。プラセボ対照期でのこれらの有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。
- アプレミラスト投与期間で、「SCQ 悪性腫瘍」が 2 名（「子宮内膜癌」及び「乳癌」）に発現したが、いずれもアプレミラスト投与期間が短かったことから（それぞれ約 3 ヵ月及び 5 ヵ月）、アプレミラストと関連している可能性は低い。
- EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ 日和見感染」や「SCQ ウイルス性上気道感染」の発現率が上昇することはなかった。マイコバクテリア感染が 2 件発現したが、1 名は確定診断されず、もう 1 名は結核の家族歴と小児期に結核疑いの既往歴を有する患者であった。
- ほとんどの患者での体重変動はベースライン時の BMI にかかわらずベースラインから 5 kg 以内かつベースライン時の体重の 5%以内であった。体重減少による明らかな臨床症状は認められなかった。

器官別又は症候群別の有害事象の解析の結果、既知のアプレミラストの安全性プロファイルと比較して、新たな知見は認められなかった。

全体的に、有害事象の発現状況に年齢、性別や人種（白人と白人以外）による違いは認められなかった。

その他、臨床検査値、バイタルサイン、心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった。認められた臨床検査値の異常は一過性であり、全般的に治験薬の休薬や投与中止には至らず、定期的なモニタリングは必要とされなかった。Hy's Law の基準に該当する肝機能異常値も認められなかった。

BCT-002 試験の日本人集団では、有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は全体集団と類似しており、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

BCT-002 試験でのアプレミラストの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイル（臨床試験で[redacted]名を超える患者、及び市販後で[redacted]名を超える患者）と同様であり、新たな安全性上の大きな問題は認められなかった。

以上、既承認の適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者に加え、アプレミラストが投与された約 300 名のベーチェット病患者（24 週間以上投与された 205 名、52 週間以上投与された 124 名、64 週間以上投与された 51 名を含む）から得られている安全性データを評価した結果、ベーチェット病による口腔潰瘍を有し、全身療法の対象となる成人患者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ることが示された。

8. 付録

器官別又は症候群別の解析の検索に用いた SMQ 及び SCQ に該当する PT 別の有害事象一覧は 5.3.5.3.2 項に示す。

1. 参考文献

Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behcet's disease. Yonsei Med J. 2012;53(1):35-42.

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

Forbess C, Swearingen C, Yazici Y. Behçet's syndrome activity score (BSAS): a new disease activity assessment tool, composed of patient-derived measures only, is strongly correlated with the Behçet's disease current activity form (BDCAF). Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, Paris, 11-14 Jun 2008; Abstract D 14.

Gilworth G, Chamberlain MA, Bhakta B, Haskard D, Silman A, Tennant A. Development of the BD-QoL; a quality of life measure specific to Behçet's disease. J Rheumatol. 2004;31(5):931-7.

International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet. 1990;335(8697):1078-80.

Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. Rheumatology (Oxford). 2004;43(1):73-8.

Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: Results from a randomized, controlled Phase III study. Health Qual Life Outcomes. 2008 Oct 2;6:75.

Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol. 2008a;61(2):102-9.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl 2):ii1-44.

Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. Rheumatology (Oxford). 2012a;51(10):1860-9.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

TABLE OF CONTENTS

1. 第 3 相試験【CC-10004-BCT-002】 6
1.1. 試験の概要 6
1.2. 試験成績の詳細 16
1.2.1. 患者の内訳 16
1.2.1.1. プラセボ対照期（投与 0～12 週）及び継続投与期（投与 12～64 週） 16
1.2.1.2. 全試験期間（投与 0～68 週） 17
1.2.2. 治験実施計画書からの逸脱 18
1.2.3. 解析対象集団 19
1.2.4. 患者背景 20
1.2.5. ベースラインの疾患特性 22
1.2.5.1. ベーチェット病の疾患特性 22
1.2.5.2. ベースライン時のベーチェット病の活動性 24
1.2.6. ベーチェット病に対する前治療薬 26
1.2.7. 併用薬 26
1.2.8. 有効性の結果 27
1.2.8.1. 主要評価項目 29
1.2.8.2. 副次評価項目 34
1.2.8.3. 探索的評価項目 48
1.2.8.4. サブグループ解析 52
1.2.8.5. 有効性の結論 54
1.2.9. 薬物動態の結果 55
1.2.9.1. 血漿中アプレミラスト濃度 55
1.2.9.2. アプレミラストの薬物動態パラメータ 56
1.2.10. 薬力学的作用の結果 56
1.2.10.1. ベースラインからの変化 56
1.2.11. 安全性の結果 59
1.2.11.1. 治験薬の曝露状況 59
1.2.11.2. 有害事象の概要 60
1.2.11.3. 有害事象 61
1.2.11.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 77
1.2.11.5. 重度の有害事象 83

1.2.11.6. 死亡 85
1.2.11.7. 重篤な有害事象 85
1.2.11.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 88
1.2.11.9. 治験薬の休薬に至った有害事象 90
1.2.11.10. 臨床検査 93
1.2.11.11. バイタルサイン（体温、脈拍数、呼吸数、血圧）及び体重 102
1.2.11.12. 心電図 103
1.2.11.13. 安全性の結論 103
1.3. 全体の結論 105
1.4. 個別患者の詳細 106

LIST OF TABLES

Table 1: 第 3 相国際共同試験【CC-10004-BCT-002】の概要 6
Table 2: 患者の内訳（プラセボ対照期及び継続投与期）（ITT 集団） 16
Table 3: プラセボ対照期での治験実施計画書からの重大な逸脱（ITT 集団） 19
Table 4: 継続投与期での治験実施計画書からの重大な逸脱（継続投与期に移行した患者） 19
Table 5: 解析対象集団 20
Table 6: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団） 20
Table 7: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団） 22
Table 8: ベースライン時のベーチェット病の活動性（ITT 集団） 25
Table 9: 前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団）（いずれかの群で 5%以上に投与） 26
Table 10: プラセボ対照期での併用薬（安全性解析対象集団）（いずれかの群で 5%以上に投与） 27
Table 11: アプレミラスト投与期間での併用薬（アプレミラスト投与集団）（全体で 5%以上に投与） 27
Table 12: 有効性の多重検定の評価順位とその結果の概要 28
Table 13: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; MI） 30
Table 14: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団、日本人; MI） 31
Table 15: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF） 34
Table 16: 投与 12 週時点での BSAS 評価（ITT 集団; LOCF） 35
Table 17: 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアの評価（ITT 集団; LOCF） 36

Table 18: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団）..... 38
Table 19: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団）..... 40
Table 20: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団、日本人）..... 40
Table 21: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）..... 41
Table 22: 投与 12 週時点での BD QOL 評価（ITT 集団; LOCF）..... 41
Table 23: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）..... 42
Table 24: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合（ITT 集団）..... 43
Table 25: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団）..... 44
Table 26: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団、日本人）..... 45
Table 27: 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数（ITT 集団）..... 45
Table 28: 投与 12 週時点での皮膚病変に対する PGA 評価（ITT 集団; LOCF）..... 46
Table 29: 投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）..... 47
Table 30: 投与 12 週時点での患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数（ITT 集団; LOCF）..... 48
Table 31: 投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）..... 49
Table 32: 投与 12 週時点での圧痛関節数（ITT 集団; LOCF）..... 50
Table 33: 投与 12 週時点での腫脹関節数（ITT 集団; LOCF）..... 50
Table 34: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; LOCF）..... 51
Table 35: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; LOCF）..... 52
Table 36: 投与 16 週時点でのアプレミラストの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）..... 56
Table 37: 投与 12 週時点の炎症性バイオマーカーのベースラインからの変化（評価可能患者; LOCF）..... 57
Table 38: 投与 12 週時点の白血球サブセットのベースラインからの変化（評価可能患者; LOCF）..... 58
Table 39: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）..... 59
Table 40: アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの曝露状況（アプレミラスト投与集団）..... 60
Table 41: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）..... 61
Table 42: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）..... 61
Table 43: プラセボ対照期でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）..... 62

Table 44: プラセボ対照期でのすべての有害事象の発現状況（日本人集団） 66
Table 45: アプレミラスト投与期間でのすべての有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団） 68
Table 46: アプレミラスト投与期間でのすべての有害事象の発現状況（日本人集団） 74
Table 47: プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 77
Table 48: プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（日本人集団） 79
Table 49: アプレミラスト投与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状況（アプレミラスト投与集団） 80
Table 50: アプレミラスト投与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状況（日本人集団） 82
Table 51: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 83
Table 52: プラセボ対照期での重度の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 83
Table 53: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団） 84
Table 54: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団） 84
Table 55: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（日本人集団） 85
Table 56: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 86
Table 57: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団） 86
Table 58: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団） 87
Table 59: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団） 88
Table 60: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 88
Table 61: 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発現状況（アプレミラスト投与集団） 89
Table 62: 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発現状況（日本人集団） 90
Table 63: プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 91
Table 64: プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（日本人集団） 91
Table 65: アプレミラスト投与期間での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団） 92

Table 66: アプレミラスト投与期間での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（日本人集団）.....93
Table 67: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）.....93
Table 68: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（アプレミラスト投与集団）.....95
Table 69: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）.....98
Table 70: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（アプレミラスト投与集団）.....100
Table 71: 体重のベースラインからの変化状況.....103

LIST OF FIGURES

Figure 1: 患者の内訳（全試験期間）（ITT 集団）.....18
Figure 2: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MI）.....30
Figure 3: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）.....32
Figure 4: 追跡調査期までの口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）.....33
Figure 5: 追跡調査期までの口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）.....33
Figure 6: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....39
Figure 7: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）.....39
Figure 8: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.....44
Figure 9: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）.....44
Figure 10: 口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析（ITT 集団; MI）.....53
Figure 11: 投与 16 週時点での血漿中アプレミラストの濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移（線形及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）.....55

1. 第 3 相試験【CC-10004-BCT-002】

1.1. 試験の概要

ベーチェット病患者を対象に国内外で実施した第 3 相国際共同試験【治験実施計画書番号：CC-10004-BCT-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 3 相国際共同試験【CC-10004-BCT-002】の概要

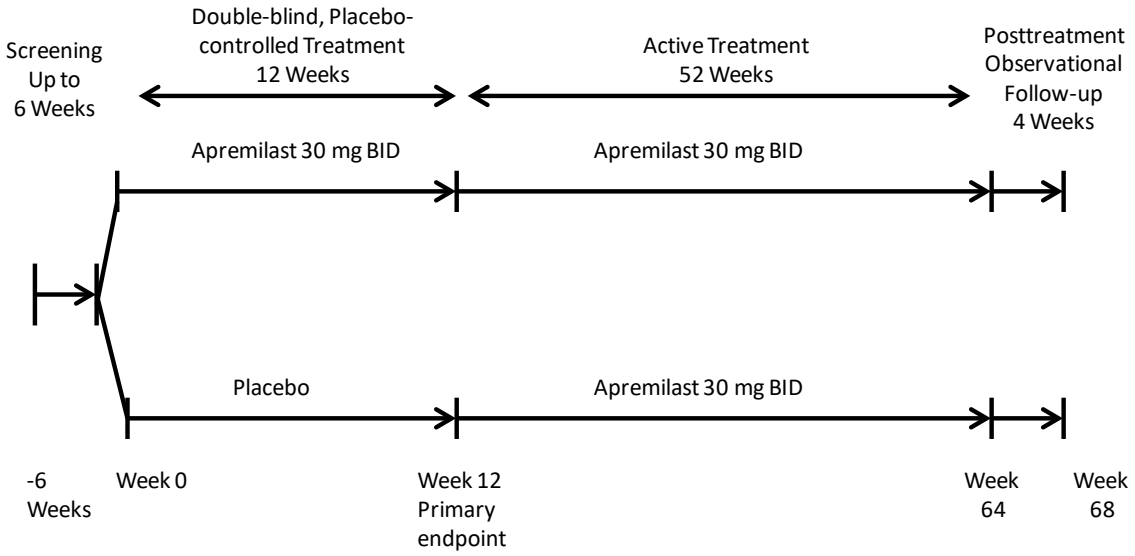
治験の標題： 活動性ベーチェット病を有する患者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期及びその後の実薬継続投与期による第 3 相試験	
治験実施施設（実施国）： 53 施設（欧州［フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア］、アジア［日本、韓国］、米国、その他の地域［イスラエル、レバノン、トルコ］）	
治験期間： 開始日：2014 年 12 月[redacted]日（最初の患者の登録日） 終了日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の観察終了日）	**開発 Phase：** 第 3 相
治験目的： 【主要目的】 ・　活動性ベーチェット病での口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。 【副次目的】 ・　活動性ベーチェット病に対するアプレミラストの有効性を評価する。 ・　活動性ベーチェット病での患者報告アウトカムに対するアプレミラストの有効性を評価する。 【安全性に関する目的】 ・　活動性ベーチェット病患者でのアプレミラストの安全性及び忍容性を評価する。 【薬物動態／薬力学的作用に関する探索的目的】 ・　活動性ベーチェット病患者でのアプレミラストの薬物動態（PK）を検討する。 ・　活動性ベーチェット病に伴う炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットに対するアプレミラストの影響を評価する。 【薬理遺伝学に関する探索的目的】 ・　活動性ベーチェット病患者でのアプレミラストの臨床的・薬力学的相互作用に関連する薬理遺伝学的マーカーを評価する。 【探索的目的】 ・　活動性ベーチェット病での疾患活動性に対するアプレミラストの影響を評価する。	
治験方法： 本試験は、ベーチェット病患者を対象とした第 3 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、日本からも参加している。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。 1. スクリーニング期（治験薬投与開始 42 日前～投与 1 日目） 治験薬投与開始前 42 日以内にスクリーニングを行った。 2. プラセボ対照期（12 週間：治験薬投与 1～85 日目） 適格と判定された患者を以下のアプレミラスト群又はプラセボ群に 1：1 でランダムに割付けた。また、ランダム化の際には、性別、ぶどう膜炎の既往の有無、及び地域（日本、日本以外）で層別割付した。	

- アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与

なお、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）を軽減し、忍容性を高めるため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1 日目は 10 mg を午前 1 回、2 日目は 10 mg を午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg を午前 1 回及び 20 mg を午後 1 回、4 日目は 20 mg を午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg を午前 1 回及び 30 mg を午後 1 回、6 日目以降は 30 mg を 1 日 2 回投与（プラセボ群では外観の同じプラセボを同じ用量漸増形式で投与）した。

3. 継続投与期（52 週間：治験薬投与 85～449 日目）
継続投与期では、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、全員にアプレミラストが投与された。プラセボ対照期にプラセボ群であった患者では用量漸増（プラセボ対照期のアプレミラスト群と同じ漸増方法）の後にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回投与された。一方、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった患者ではみかけ上の用量漸増の形式の下で、アプレミラストが継続投与された。

4. 追跡調査期（4 週間：治験薬投与 449～476 日目）
すべての患者（何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む）に対し、治験薬最終投与後 28 日間追跡調査した。



被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 204 名（プラセボ群 102 名、アプレミラスト群 102 名）
解析時：
プラセボ対照期の割付患者：207 名（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）
継続投与期への移行患者：178 名（プラセボ群 83 名、アプレミラスト群 95 名）
有効性解析対象集団（プラセボ対照期）：207 名（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）
安全性解析対象集団（プラセボ対照期）：207 名（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）
アプレミラスト投与集団（プラセボ対照期＋継続投与期）：187 名（プラセボ群 83 名、アプレミラスト群 104 名）

診断及び組入れ基準：

【選択基準】

以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

一般的な選択基準：

1. 治験に関連するあらゆる評価／手順を行う前に、同意説明文書を理解し、自らの意思で署名すること。
2. 同意文書への署名時点で年齢が 18 歳（日本人患者は 20 歳）以上の男女。
3. 治験の来院スケジュールや治験実施計画書に定められている要件が遵守できる。

疾患固有の選択基準：

4. International Study Group（ISG）の基準を満たすベーチェット病と診断されていること。
5. スクリーニング時に現存する口腔潰瘍を含め、割付け前の 12 ヵ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症している。
6. スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、さらに以下の要件を満たすこと。
   a. ランダム割付日がスクリーニング日の 14 日以上後である場合は、ランダム割付時点で口腔潰瘍が 2 個以上ある。

   又は

   b. ランダム割付日がスクリーニング後の 1～42 日の間で、ランダム割付時点で口腔潰瘍が 3 個以上ある。
7. 外用副腎皮質ステロイド、全身療法など、生物学的製剤以外のベーチェット病治療薬を 1 つ以上使用した前治療歴があること。
8. 口腔潰瘍の治療として全身療法の適応であること。
   a. 全身療法の適応である患者とは、皮膚粘膜潰瘍の疾患の重症度、疾患部位の範囲に基づき局所療法では不十分である、あるいは口腔潰瘍を局所療法では十分に治療できないと治験担当医師が判断した患者のことを指す。
9. 臨床検査：以下の臨床検査値の基準を満たす者。
   - ヘモグロビン 9 g/dL 超
   - 白血球数 3000 /μL（3.0×10^9/L）以上及び 14,000 /μL（14×10^9/L）以下
   - 血小板数 100,000 /μL（100×10^9/L）以上
   - 血清クレアチニン 1.5 mg/dL（132.6 μmol/L）以下
   - 総ビリルビン 2.0 mg/dL 以下
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（AST/SGOT）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ALT/SGPT）1.5 × 正常値上限（ULN）未満。AST/SGOT 又は ALT/SGPT が 1.5 × ULN 以上となり不適格となった患者は、スクリーニング期の間に該当検査を再度受けることができる。再検査の結果が ULN 以下（基準範囲内）となった場合、登録可とする。

   なお、治験担当医師が再検査では除外基準に該当しない可能性があると臨床的に判断し、メディカルモニターが同意した場合、臨床検査の再検査を 1 回行うことを可能とした。
10. 避妊に関する要件：

    妊娠可能な女性は、アプレミラストを服用している間及び最終服用後少なくとも 28 日間は、以下に示す承認された避妊法のいずれかを用いること。

    治験開始時、及び治験期間中、妊娠可能な女性の避妊法を変更した、又は妊娠に関する状況に変化があった場合、確実に避妊するために治験担当医師は患者に有効な避妊法を正しく継続して使用することを指導すること。

    すべての妊娠可能な女性は、スクリーニング時点及びランダム割付時点の妊娠反応検査が陰性でなければならない。性交渉があるすべての妊娠可能な女性は、以下に示す承認された避妊法のいずれかを使用しなければならない。

選択肢 1：以下の極めて有効な避妊法のうち、いずれか 1 つ：ホルモン避妊法（経口剤、注射剤、埋込用製剤、経皮パッチ、膣リング）、子宮内避妊具（IUD）、卵管結紮、又は男性パートナーの精管切除
又は
選択肢 2：男性用又は女性用コンドーム（ラテックス製コンドーム又は天然［動物性］膜を使用していない非ラテックス製コンドーム［ポリウレタンなど］）と、さらに追加のバリア法として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のいずれかを併用する。
性交渉を持つ男性患者（精管切除術を受けた者を含む）は、治験薬を服用している間、治験薬の最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア法による避妊（ラテックス製コンドーム又は天然［動物性］膜を使用していない非ラテックス製コンドーム［ポリウレタンなど］）を行うこと。

【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。
疾患固有の除外基準：
1. ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変（肺病変［例：肺動脈瘤］、血管病変［例：血栓性静脈炎］、胃腸病変［例：胃腸管に沿った潰瘍］、中枢神経系病変［例：髄膜脳炎］及び免疫抑制治療を要する眼病変（例：ぶどう膜炎）が認められる者。ただし、
   - 主要臓器の活動性病変の発症がスクリーニング来院の 1 年以上前であり、かつ治験組入れ時点で症状が発症していない場合は登録可。
   - 全身免疫抑制療法を必要としない軽度のベーチェット病関連の眼病変を有する患者は登録可。
   - ベーチェット病に関連する関節炎、ベーチェット病に伴う皮膚症状を有する患者も登録可。

前治療薬及び併用薬に関する除外基準：
2. ベーチェット病の口腔潰瘍に対して過去に生物学的製剤を使用したことがある。
   a. 過去に生物学的製剤をベーチェット病の他の徴候を含むその他の適応症に対して使用した患者は除外しない。
3. 過去にアプレミラストを使用したことがある。
4. 他の治験薬がランダム割付前の 4 週間以内に投与された、又は当該治験薬の投与からランダム割付までの期間が当該治験薬の薬物動態学的／薬力学的半減期の 5 倍以内（いずれかの長い期間）
5. 現在、強力なチトクロム P450 酵素誘導剤（例：rifampin、phenobarbital、carbamazepine、phenytoin）を服用している。
6. 以下の期間に免疫調節薬（経口及び外用の副腎皮質ステロイド以外）が投与された者。
   - colchicine の場合、ランダム割付前 7 日以内
   - azathioprine 及び mycophenolate mofetil の場合、ランダム割付前 10 日以内
   - cyclosporine、methotrexate、cyclophosphamide、thalidomide 及び dapsone の場合、ランダム割付前 4 週（28 日）以内

   ［注］経口及び外用の副腎皮質ステロイドは適切に漸減し、ランダム割付日の前日までに投与を中止すること。
   - 以下を含む生物学的製剤（この限りではない）が投与された場合、投与からランダム割付までの期間が当該製剤の終末半減期の 5 倍以内
     - etanercept の場合、ランダム割付前 4 週以内
     - infliximab の場合、ランダム割付前 8 週以内
     - adalimumab、golimumab、certolizumab、abatacept 及び tocilizumab の場合、ランダム割付前 10 週以内
     - secukinumab の場合、ランダム割付前 6 ヵ月以内
7. ランダム割付前 6 週（42 日）以内に関節内又は非経口の副腎皮質ステロイドが投与されたことがある。

一般的な健康状態に関する除外基準：

8. 治験に参加できないような、重要な病状、臨床検査値異常、精神疾患がある。
9. 治験に参加した場合に許容できないリスクが患者に生じると考えられる、臨床検査値異常を含む病状がある。
10. 治験の参加に自由意思による同意をすることができない。
11. 妊娠している女性、又は授乳中の女性。
12. 全身性又は日和見真菌感染症に感染している。
13. 再発性の細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリアあるいは他の感染症（結核、非定型マイコバクテリア感染症、B 型及び C 型肝炎、帯状疱疹、ヒストプラズマ、コクシジオイデス症を含むがこれらに限定されない。ただし、爪真菌症は除く）に現在罹患若しくは既往歴がある、又は、スクリーニング前 4 週以内に入院又は抗生物質の静脈内あるいは経口投与が必要な感染症を発症。
14. 胸部 X 線検査で臨床的に重要な異常が認められる。
15. 12 誘導心電図検査で臨床的に重要な異常が認められる。
16. 過去にヒト免疫不全ウイルス（HIV）、又は先天性あるいは後天性免疫不全（例：分類不能型免疫不全症）の検査で陽性であった、又は臨床的にその疑いが認められた。
17. 悪性腫瘍を合併又はその既往がある者。ただし、以下の場合を除く。
    a. すでに治療が完了（治癒）した皮膚上皮内の基底細胞がん又は扁平上皮がん
    b. すでに治療が完了（治癒）し、スクリーニング前 5 年以内に再発のエビデンスがない子宮頸部上皮内腫瘍又は子宮頸部上皮内がん
18. 治験データの解釈に混乱をもたらす病状がある。
19. 患者の治験参加を妨げる手術又はその他の介入治療が予定されている。
20. ランダム割付前に自殺未遂の既往がある、又はランダム割付前 3 年以内に入院を必要とする重度の精神疾患の既往がある。

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

剤形：アプレミラスト 10 mg 錠、20 mg 錠、30 mg 錠
プラセボ錠（アプレミラスト 10 mg 錠、20 mg 錠、30 mg 錠と外観が同じ）

2. 用法・用量

【プラセボ対照期】アプレミラスト 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与。なお、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、アプレミラスト（又はプラセボ）を投与 1 日目は 10 mg を午前 1 回、2 日目は 10 mg を午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg を午前 1 回及び 20 mg を午後 1 回、4 日目は 20 mg を午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg を午前 1 回及び 30 mg を午後 1 回、6 日目以降は 30 mg を 1 日 2 回投与（プラセボ群では外観の同じプラセボを同じ用量漸増形式で投与）した。

【継続投与期】プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、全員にアプレミラストが投与された。プラセボ対照期にプラセボ群であった患者では用量漸増の後にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回投与された（プラセボ対照期のアプレミラスト群と同じ漸増方法）。一方、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった患者ではみかけ上の用量漸増の形式の下で、アプレミラストが継続投与された。

投与期間：

プラセボ対照期：12 週間
継続投与期：52 週間

評価項目：

【主要評価項目】

- ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（Area under the curve, AUC）

【副次評価項目】

- 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（口腔潰瘍がない状態の患者の割合）

- 投与 12 週時点での視覚的評価スケール（Visual Analog Scale, VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象とした投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（外陰部潰瘍がない状態の患者の割合）
- ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者を対象とした投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点でのベーチェット病関連 QOL（Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire, BD QOL）スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性尺度（Behçet's Syndrome Activity Score; BSAS）のベースラインからの変化
- プラセボ対照期での口腔潰瘍消失（完全寛解）までの期間
- プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合
- プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数
- プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間
- ベースライン時にベーチェット病に伴う皮膚病変を有する患者を対象とした投与 12 週時点での皮膚病変（痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑）に対する医師による全般評価（Physician Global Assessment, PGA）の合計スコアのベースラインからの変化
- プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が 6 週以上持続した患者の割合

【安全性評価項目】
- 有害事象の種類、発現頻度、重症度、及び治験薬との関連性
- 有害事象により治験薬の投与を早期に中止した患者数
- バイタルサイン又は臨床検査での臨床的に重要な変化

【薬物動態／薬力学的作用に関する探索的評価項目】
- ノンコンパートメントモデル解析による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 12 時間後までの濃度時間曲線下面積［AUC_{12h}］、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積［AUC_t］など）
- 炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットのベースラインからの変化

【薬理遺伝学に関する探索的評価項目】
- ベースライン時のベーチェット病の遺伝的マーカー（HLA-B51、インターロイキン-10［IL-10］、IL-23R、IL-12RB2 一塩基多型［SNP］など）とアプレミラストによる薬力学的反応の評価

【探索的評価項目】
- ベースラインから投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC
- ぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管、消化管、及び中枢神経系のベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合
- ベースライン時にベーチェット病に伴う圧痛関節又は腫脹関節を有する患者を対象とした投与 12 週時点での圧痛関節数又は腫脹関節数のベースラインからの変化
- プラセボ対照期での外陰部潰瘍の完全寛解までの期間
- プラセボ対照期で外陰部潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合
- プラセボ対照期で外陰部潰瘍の完全寛解後に再発した外陰部潰瘍数
- プラセボ対照期での外陰部潰瘍の完全寛解後の再発までの期間
- プラセボ対照期での患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数

統計手法：
有効性及び安全性のデータは「プラセボ対照期」及び「アプレミラスト投与期間」（プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与されたすべての患者を対象）の 2 つの対象期間で評価した。

1. 解析対象集団
- Intent to treat（ITT）集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
- 治験実施計画書に適合した（Per protocol）集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期の有効性の主要評価項目の評価に大きな影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者集団
- 安全性解析対象集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
- アプレミラスト投与集団：アプレミラスト群、プラセボ群の患者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者集団
- 薬物動態解析対象集団：ランダム割付けされ、投与 16 週目にアプレミラストが投与された患者のうち、この時点の評価可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する患者集団

2. 有効性
有効性は ITT 集団を主解析対象集団として評価した。なお、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の多重性はゲートキーピング法を用いて補正することとした。この手法では複合解析の過誤率 Family Wise Error Rate を維持し、統計解析はいずれかの項目での評価が有意差を示さなくなるまで、又はすべての項目での解析が有意水準 0.05 で完了するまで順番に行う。

【主要評価項目】
主要評価項目である投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC に対しては、パラメトリック共分散分析を用いてプラセボ群とアプレミラスト群を比較した（有意水準：両側 0.05）。本モデルでは AUC を反応変数、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした。口腔潰瘍数の欠測値に対しては多重代入（multiple imputation, MI）法を用いて補完した。また、感度分析として Per protocol 集団や投与 12 週目を完了した患者集団を用いた解析も行った。

【副次評価項目及び探索的評価項目】
疼痛に対する VAS 評価のような連続変数では要約統計量（評価患者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値など）を算出した。12 週時点で評価する項目に対しては、主要評価項目と同様の共分散分析モデルを用いてプラセボ群とアプレミラスト群を比較した。潰瘍に対して臨床的奏効を示した患者の割合といったカテゴリー変数では、患者数とその割合（%）を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較した（有意水準：両側 0.05）。なお、投与 12 週目以前に中止した患者や 12 週時点のデータがない患者は non-responder として取り扱った。

3. 安全性
安全性では、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等を評価した。有害事象の名称は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA Version 20.0）を用いてコーディングし、その重症度は「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 分類で判定した。同じ患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 としてカウントし、その重症度は最も重いグレードで集計することとした。また、有害事象と治験薬との関連性は「関連あり」、「関連なし」の 2 分類で判定した。臨床検査値では低値、正常値、高値に分類し、ベースラインと投与後とのシフトテーブルを作成した。バイタルサイン及び体重では要約統計量を算出した。

4. 薬物動態
薬物動態はノンコンパートメント法を用いて解析した。アプレミラストの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{12h}、AUC_t、全身クリアランス［CL/F］、みかけの分布容積［Vz/F］、消失半減期［$t_{1/2}$］）に対して要約統計量を算出した。

5.　薬力学的作用
炎症性バイオマーカー（腫瘍壊死因子-α［tumor necrosis factor-alpha, TNF-α］、IL-8、IL-12、及び IL-17 等）及び白血球サブセット（制御性 T 細胞、Th17 細胞、総 T 細胞等）のベースラインからの変化に対して要約統計量を算出した。

6.　薬理遺伝学的評価
アプレミラストの臨床効果に関連する遺伝的マーカー（HLA-B51、IL-23R、IL-10、TLR2、ACE、TNF、TNFAIP3、STAT4、GIMAP、PDGFRL、UBAC2、PDE4A、PDE4B、PDE4C、及び PDE4D 等）の多型性をロジスティック回帰で分析する。

結果の要約：

1.　患者背景
本試験では 207 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名であった。日本人は 39 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。
ランダム割付けされた 207 名中、プラセボ対照期を完了した患者は 179 名（86.5%）で、その内訳はプラセボ群 83 名（80.6%）、アプレミラスト群 96 名（92.3%）であった。プラセボ対照期を完了した 179 名中、「同意撤回」の 1 名を除く 178 名が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。178 名中、継続投与期を完了した患者は 143 名（80.3%）で、その内訳はプラセボ群 68/83 名（81.9%）、アプレミラスト群 75/95 名（78.9%）であった。
また、追跡調査期を完了した患者（プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び中止した患者を含む）は、プラセボ群 82/103 名（79.6%）、アプレミラスト群 85/104 名（81.7%）であった。全試験期間（プラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期）を完了した患者は、プラセボ群 67/103 名（65.0%）、アプレミラスト群 71/104 名（68.3%）であった。
ITT 集団全体（207 名）での年齢の平均値は 40.0 歳で、性別では女性が多かった（61.4%）。白人は患者全体の多数（66.2%）を占め、アジア人は 30.0%で、日本人は 18.8%であった。人口統計学的特性に投与群間で顕著な違いはみられなかった。また、ITT 集団全体のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 6.84 年であった。全員が口腔潰瘍を有しており、その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、口腔又は外陰部潰瘍以外の皮膚病変が 204 名（98.6%）、外陰部潰瘍が 187 名（90.3%）、筋骨格系病変が 150 名（72.5%）であった。ベースライン時の疾患特性（罹病期間を含む）にも投与群間で顕著な違いはみられなかった。日本人患者では、ITT 集団と比べて、体重及び体格指数（Body Mass Index, BMI）の平均値が低かったことを除き、顕著な違いは認められなかった。

2.　有効性の結果
ベーチェット病患者を対象にアプレミラストの有効性をプラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期で評価した。本試験での有効性の主要評価項目はプラセボ対照期の投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）であった。
ITT 集団全体で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対する共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 222.14（190.80～253.47）、アプレミラスト群で 129.54（98.09～160.99）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に小さかった（$p < 0.0001$）。また、口腔潰瘍数はアプレミラスト投与によって速やかに減少し、その効果はアプレミラストの投与を継続することで最終投与 64 週時点まで維持された。投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対するサブグループ解析では、いずれのサブグループでもアプレミラスト群の有効性はプラセボ群と比べて良好であった。
また、ITT 集団全体での副次評価項目として、VAS による口腔潰瘍の疼痛スコアの変化を共分散分析で評価した結果、投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で −15.9 mm、アプレミラスト群で−40.7 mm であり、アプレミラスト群で有意に減少した（$p < 0.0001$）。さらに、プラセボ対照期に口腔潰瘍が完全寛解（潰瘍が完全消失）した患者での完全寛解までの期間の中央値はアプレミラスト群で有意に短かった（プラセボ群 8.1 週、アプレミラスト群

2.1 週、p < 0.0001）。加えて、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合もアプレミラスト群で有意に高く（プラセボ群 22.3%、アプレミラスト群 52.9%、p < 0.0001）、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその効果が 6 週以上持続した患者の割合もアプレミラスト群で有意に高かった（プラセボ群 4.9%、アプレミラスト群 29.8%、p < 0.0001）。その他、BSAS 及びベーチェット病活動性フォーム（Behçet's Disease Current Activity Form, BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性や QOL の評価でもアプレミラスト群はプラセボ群と比べ有意に改善した。外陰部潰瘍の評価でも、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者は少なかったものの、投与 12 週時点で完全寛解していた患者の割合はアプレミラスト群で高かった（プラセボ群 41.2%、アプレミラスト群 70.6%）。
日本人集団（プラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名）では、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 253.32（174.94～331.71）、アプレミラスト群で 115.86（33.39～198.32）であり、ITT 集団全体と同様に良好な有効性を示した。副次評価項目でも日本人集団での有効性は ITT 集団全体の結果と同様であった。
以上、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボ群と比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは良好な有効性を示すとともに、外陰部潰瘍に対しても効果を有することが示唆された。

3.　安全性の結果
本試験は、ベーチェット病患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、プラセボ対照期（投与 12 週間）及びアプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）でのアプレミラストの長期安全性を評価した。
プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群（103 名）で 10.69 週、アプレミラスト群（104 名）で 11.55 週であり、日本人集団のプラセボ群（20 名）で 10.29 週、アプレミラスト群（19 名）で 11.02 週であった。
アプレミラスト投与期間の平均値は、アプレミラスト投与集団全体（187 名）で 50.14 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群（83 名）で 45.65 週、アプレミラスト群（104 名）で 53.73 週であった。日本人集団（35 名）でのアプレミラスト投与期間の平均値は 48.13 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群（16 名）で 46.88 週、アプレミラスト群（19 名）で 49.20 週であった。なお、最終解析時点で 124 名にアプレミラストが 52 週（1 年）以上投与されていた。
プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群（103 名）で 71.8%（74 名）、アプレミラスト群（104 名）で 78.8%（82 名）であった。アプレミラスト群での主な有害事象は「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上気道感染」であり、このうちプラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは「下痢」であった。重度の有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様（いずれも 5.8%［各 6 名］）であり、アプレミラスト群で 2 名以上に発現した重度の有害事象は「悪心」（3 名）、「頭痛」（2 名）であった。また、重篤な有害事象の発現割合もプラセボ群（3.9%［4 名］）とアプレミラスト群（2.9%［3 名］）で同様であり、アプレミラスト群では「片頭痛」、「ベーチェット症候群」、「軟部組織損傷」が各 1 名に発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。
アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団全体（187 名）での有害事象の発現割合は 85.6%（160 名）であり、主な有害事象は「下痢」、「頭痛」、「悪心」、「上気道感染」、「ウイルス性上気道感染」、「上腹部痛」であった。また、重度の有害事象の発現割合は 11.2%（21 名）であり、2 名以上に発現した重度の有害事象は「悪心」（4 名）、「下痢」（3 名）、「頭痛」（2 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（17 名）であり、「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」が各 2 名に認められたが、その他の事象は各 1 名のみの発現であった。
日本人集団では、プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群（20 名）で 75.0%（15 名）、アプレミラスト群（19 名）で 73.7%（14 名）であり、アプレミラスト群での主な有害事象は「下痢」、「ウイルス性上気道感染」、「悪心」、「頭痛」、「背部痛」であった。また、重度の有害事象はプラセボ群、アプレミラスト群のいずれでも認められず、重篤な有害事象はアプレミラスト群の 1 名（5.3%）にのみ発現した（片頭痛：治験薬と関連なし）。アプレミラスト投与期間では、日本人のアプレミラスト投与集団全体（35 名）での有害事象の発現割合は 97.1%（34 名）であり、主な有害

事象は「下痢」、「ウイルス性上気道感染」、「頭痛」、「悪心」、「発熱」、「上腹部痛」、「関節痛」、「背部痛」であった。また、重度の有害事象としては「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」が各 1 名に、重篤な有害事象としては「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」、「片頭痛」、「関節脱臼」が各 1 名に認められた。
プラセボ対照期、アプレミラスト投与期間を通して、死亡した患者はいなかった。その他、臨床検査、バイタルサイン等でのベースラインからの変化も概ね小さかった。
以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したときの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。また、日本人集団での安全性も全体集団と同様の傾向を示し、日本人特有の問題は認められなかった。

4.　薬物動態の結果

薬物動態評価用の血液検体は、投与 16 週時点（継続投与期）のアプレミラスト投与開始前（午前）、投与開始 1、2、3、5、8、12 時間後に採取された。薬物動態解析対象集団 14 名（日本人 7 名、外国人 7 名）での血漿中アプレミラスト濃度は、全体として投与後速やかに上昇し、約 1～2 時間後に C_{max} に到達した後、減少した。全体で、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC_{12h} の幾何平均は 2545 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均は 377.6 ng/mL であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は 5.84 時間、CL/F の幾何平均は 11.8 L/h であった。
日本人及び外国人別では、AUC_{12h} の幾何平均は日本人 2076 ng･h/mL、外国人 3120 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均は日本人 374.2 ng/mL、外国人 380.9 ng/mL であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は日本人 4.23 時間、外国人 8.07 時間であり、CL/F の幾何平均は日本人 14.45 L/h、外国人 9.6 L/h であった。全体として、アプレミラストをベーチェット病患者に投与したときの日本人及び外国人の薬物動態は、中等症から重症の乾癬患者に投与した時の日本人及び白人の薬物動態と類似した。

5.　薬力学的作用の結果

炎症性バイオマーカー解析対象集団 116 名（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 62 名）、白血球サブセット解析対象集団 96 名（プラセボ群 43 名、アプレミラスト群 53 名）での治療を因子、ベースライン値を共変量とした順位付け共分散分析を実施した結果、ベースラインからの変化で有意な群間差が認められた炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットはインターフェロン-γ（IFN-γ）であった（$p = 0.0077$）。なお、これらのデータでは大きな外れ値も認められていることから、その解釈には注意が必要である。

結論：
日本人を含む口腔潰瘍を有するベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボと比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは良好な有効性を示すとともに、外陰部潰瘍に対しても効果を有することが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性も良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

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

1.2. 試験成績の詳細

本試験では [redacted]年[redacted]月[redacted]日でデータカットオフし、投与 28 週時点（プラセボ対照期を含む）までの有効性、及び安全性（患者 100 名以上でアプレミラストが 1 年以上投与）を解析し、その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了した後に最終解析を行った。本試験での有効性はこれらの解析データを用いて評価した。

1.2.1. 患者の内訳

1.2.1.1. プラセボ対照期（投与 0～12 週）及び継続投与期（投与 12～64 週）

プラセボ対照期及び継続投与期での患者の内訳を Table 2 に示す。

本試験では、計 207 名がプラセボ対照期に 1：1 でランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名であった。日本人は 39 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 207 名を ITT 集団とした。また、ITT 集団のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期に治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者 195 名を Per protocol 集団とした。

ランダム割付けされた 207 名中、プラセボ対照期を完了した患者は 179 名（86.5%）で、その内訳はプラセボ群 83 名（80.6%）、アプレミラスト群 96 名（92.3%）であった。プラセボ群 20 名（19.4%）、アプレミラスト群 8 名（7.7%）はプラセボ対照期を中止しており、主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 5 名［4.9%］、アプレミラスト群 4 名［3.8%］）、「効果不十分」（プラセボ群 8 名［7.8%］、アプレミラスト群 0 名［0.0%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［3.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）であった。

プラセボ対照期を完了した 179 名中、「同意撤回」の 1 名（アプレミラスト群）を除く 178 名が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。178 名中 143 名（80.3%）が継続投与期を完了し、その患者の内訳はプラセボ群 68/83 名（81.9%）、アプレミラスト群 75/95 名（78.9%）であった。

継続投与期を中止した患者の割合はプラセボ群（18.1%、15/83 名）とアプレミラスト群（21.1%、20/95 名）で同様であった。主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 7 名［8.4%］、アプレミラスト群 7 名［7.4%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［4.8%］、アプレミラスト群 9 名［9.5%］）、「効果不十分」（プラセボ群 2 名［2.4%］、アプレミラスト群 2 名［2.1%］）であった。

Table 2: 患者の内訳（プラセボ対照期及び継続投与期）（ITT 集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)
プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）						
ランダム割付患者	**N = 103**	**N = 104**	**N = 207**	**N = 20**	**N = 19**	**N = 39**
プラセボ対照期を完了した患者	83 (80.6)	96 (92.3)	179 (86.5)	16 (80.0)	17 (89.5)	33 (84.6)
継続投与期に移行した患者 [a]	83 (80.6)	95 (91.3)	178 (86.0)	16 (80.0)	17 (89.5)	33 (84.6)
継続投与期に移行しなかった患者 [b]	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)	プラセボ群 n (%)	アプレミラスト群 n (%)	全体 n (%)
継続投与期に移行しなかった理由						
同意撤回	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プラセボ対照期を中止した患者	20 (19.4)	8 (7.7)	28 (13.5)	4 (20.0)	2 (10.5)	6 (15.4)
中止理由						
有害事象	4 (3.9)[c]	3 (2.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	8 (7.8)	0 (0.0)	8 (3.9)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
服薬不遵守	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	5 (4.9)	4 (3.8)	9 (4.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
追跡不能	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期に移行した患者[d]	10 (9.7)	3 (2.9)	13 (6.3)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
追跡調査期を完了した患者	10 (9.7)	3 (2.9)	13 (6.3)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
継続投与期（投与 12～64 週）						
継続投与期に移行した患者	**N = 83**	**N = 95**	**N = 178**	**N = 16**	**N = 17**	**N = 33**
継続投与期を完了した患者	68 (81.9)	75 (78.9)	143 (80.3)	14 (87.5)	12 (70.6)	26 (78.8)
継続投与期を中止した患者	15 (18.1)	20 (21.1)	35 (19.7)	2 (12.5)	5 (29.4)	7 (21.2)
中止理由						
有害事象	4 (4.8)	9 (9.5)	13 (7.3)	0 (0.0)	4 (23.5)	4 (12.1)
効果不十分	2 (2.4)	2 (2.1)	4 (2.2)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.0)
同意撤回	7 (8.4)	7 (7.4)	14 (7.9)	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (6.1)
追跡不能	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡調査期に移行した患者[e]	72 (86.7)	82 (86.3)	154 (86.5)	16 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)
追跡調査期を完了した患者	72 (86.7)	82 (86.3)	154 (86.5)	16 (100.0)	17 (100.0)	33 (100.0)

[a] 投与 12 週時点の来院時に治験薬が投与された患者を含む。
[b] 投与 12 週時点の来院時に治験薬が投与されなかった患者を含む。
[c] 継続投与期に移行した 1 名では、プラセボ対照期に発現した有害事象により治験薬を投与中止した。
[d] プラセボ対照期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
[e] 継続投与期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
注：プラセボ対照期にプラセボ群であった患者には継続投与期でアプレミラストが投与され、アプレミラスト群であった患者にはアプレミラストが継続投与された。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 2.1.2.1.1, Table 2.1.2.2.1.

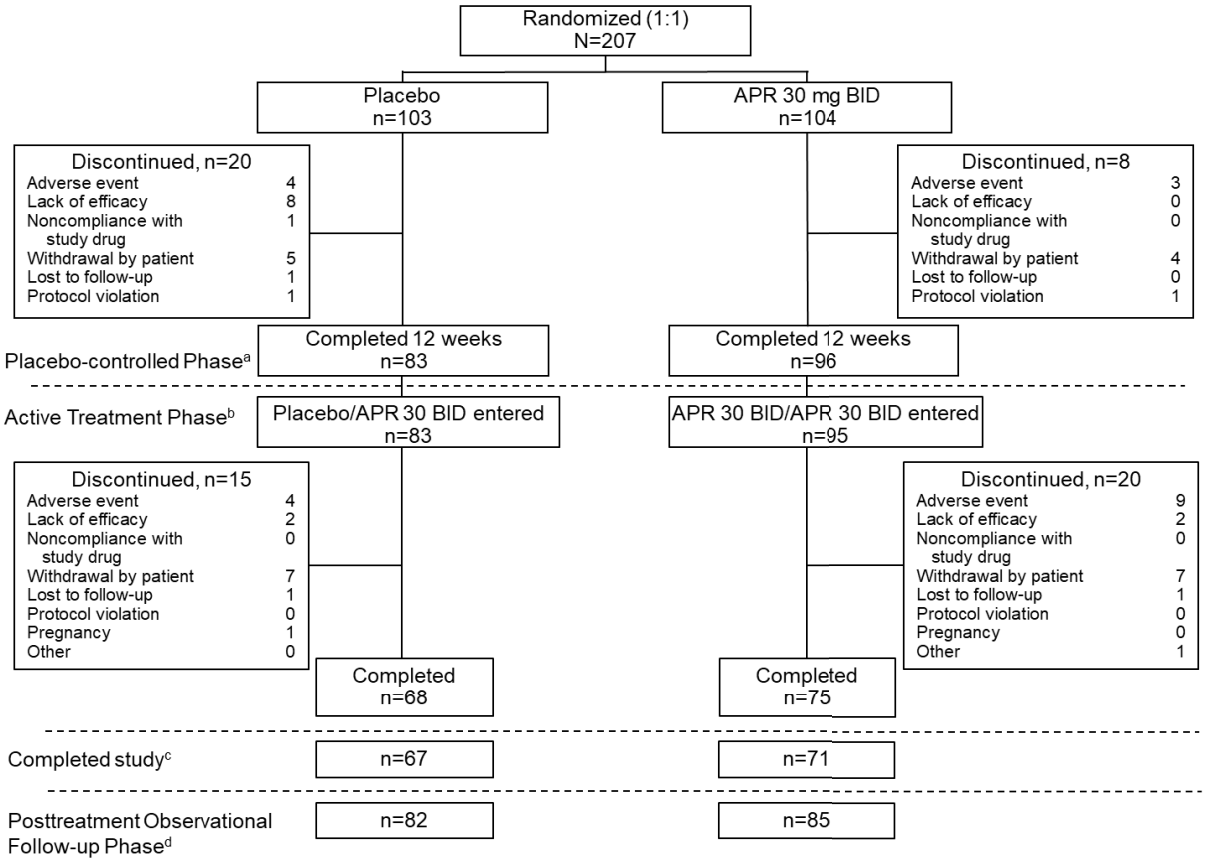
1.2.1.2. 全試験期間（投与 0～68 週）

全試験期間での患者の内訳を Figure 1 に示す。

ランダム割付けされた 207 名中、プラセボ対照期及び継続投与期を完了した患者は、プラセボ群 68/103 名（66.0%）、アプレミラスト群 75/104 名（72.1%）であった。試験を中止した患者の割合はプラセボ群（35.0%、36/103 名）とアプレミラスト群（31.7%、33/104 名）で同様であった。主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 13 名［12.6%］、アプレミラスト群 14 名［13.5%］）、「有害事象」（プラセボ群 7 名［6.8%］、アプレミラスト群 12 名［11.5%］）、「効果不十分」（プラセボ群 10 名［9.7%］、アプレミラスト群 2 名［1.9%］）、「追跡不能」（プラセボ群 3 名［2.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）であった。

全試験期間（プラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期）を完了した患者は、プラセボ群67/103 名（65.0%）、アプレミラスト群 71/104 名（68.3%）であった。追跡調査期を完了した患者の割合はプラセボ群（79.6%、82/103 名）とアプレミラスト群（81.7%、85/104 名）で同様であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.3）。

Figure 1: 患者の内訳（全試験期間）（ITT 集団）



APR 30 BID = アプレミラスト群
[a] プラセボ対照期は投与 0～12 週であった。
[b] 継続投与期は投与 12～64 週であった。
[c] Completed study に該当する患者はプラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期を完了した患者とした。
[d] プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.1, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3.

1.2.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱状況を Table 3（プラセボ対照期）及び Table 4（継続投与期）に示す。

プラセボ対照期での治験実施計画書からの重大な逸脱はランダム割付けされた 207 名中 12 名（5.8%）（プラセボ群 8/103 名［7.8%］、アプレミラスト群 4/104 名［3.8%］）に認められ、主な重大な逸脱は「適格基準違反」（プラセボ群 2 名［1.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）であった。

継続投与期では、当該投与期に移行した 178 名中 3 名（1.7%）（プラセボ群 3 名［3.6%］、アプレミラスト群 0 名［0.0%］）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められ、重大な逸脱は「治験責任医師の安全性報告に関する逸脱」であった（プラセボ群 3 名［3.6%］、アプレミラスト群 0 名［0.0%］）。

なお、日本人では、プラセボ対照期と継続投与期のいずれでも重大な逸脱は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.1.4.1.1, Table 2.1.4.2.1）。

Table 3:　プラセボ対照期での治験実施計画書からの重大な逸脱（ITT 集団）

治験実施計画書からの重大な逸脱内容	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 207 n (%)
治験実施計画書からの重大な逸脱	8 (7.8)	4 (3.8)	12 (5.8)
適格基準違反	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)
治験薬の投与に関する逸脱	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)
併用薬違反	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
治験責任医師の安全性報告に関する逸脱	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
その他	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.4.1.

Table 4:　継続投与期での治験実施計画書からの重大な逸脱（継続投与期に移行した患者）

治験実施計画書からの重大な逸脱内容	プラセボ群 N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 95 n (%)	全体 N = 178 n (%)
治験実施計画書からの重大な逸脱	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)
治験責任医師の安全性報告に関する逸脱	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.4.2.

1.2.3.　解析対象集団

解析対象集団の内訳を Table 5 に示す。

ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 207 名を ITT 集団とし、ITT 集団をプラセボ対照期での有効性の主解析対象集団とした。また、ITT 集団のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期に治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者 195 名を Per protocol 集団とした。ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 207 名をプラセボ対照期での安全性解析対象集団とした。また、プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが 1 回以上投与されたプラセボ群及びアプレミラスト群の患者 187 名をアプレミラスト投与集団とした。

日本人では、ITT 集団及び安全性解析対象集団が 39 名、Per protocol 集団が 38 名、アプレミラスト投与集団が 35 名であった。

なお、薬物動態解析対象集団、薬力学的作用解析対象集団は、それぞれ 2.7.6-1.2.9 項、2.7.6-1.2.10 項に示す。

Table 5:　解析対象集団

解析対象集団	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 207 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 39 n (%)
ITT 集団 [a]	103 (100)	104 (100)	207 (100)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
Per protocol 集団 [b]	96 (93.2)	99 (95.2)	195 (94.2)	20 (100.0)	18 (94.7)	38 (97.4)
安全性解析対象集団 [c]	103 (100)	104 (100)	207 (100)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
アプレミラスト投与集団 [d]	83 (80.6)	104 (100)	187 (90.3)	16 (80.0)	19 (100.0)	35 (89.7)

[a] ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
[b] ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期に治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者集団
[c] ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
[d] アプレミラスト群、プラセボ群の患者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者集団
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.1, Table 2.1.2.1.1.

1.2.4.　患者背景

ITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 6 に示す。

ITT 集団全体（207 名）での年齢の平均値は 40.0 歳、体重の平均値は 68.19kg であり、性別では女性が多かった（61.4%）。白人が患者全体の多数（66.2%）を占め、アジア人は 30.0%で、日本人は 18.8%であった。主な患者の地域は、その他（レバノン、イスラエル、トルコ：33.3%）、アジア（日本、韓国：29.5%）であり、次いで欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア：25.1%）、北米（米国：12.1%）であり、ベーチェット病の患者分布と同様であった。

日本人患者では、ITT 集団と比べて、体重及び BMI の平均値が低かったことを除き、顕著な違いは認められなかった。

Table 6:　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）

人口統計学的特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
年齢（歳）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	40.6 (12.66)	39.4 (12.12)	40.0 (12.37)	44.7 (13.51)	44.3 (10.75)	44.5 (12.08)
	中央値（最小値, 最大値）	40.0 (19, 72)	37.0 (20, 67)	40.0 (19, 72)	42.0 (24, 72)	44.0 (26, 66)	44.0 (24, 72)
年齢分布 1、n (%)	< 65 歳	99 (96.1)	101 (97.1)	200 (96.6)	18 (90.0)	18 (94.7)	36 (92.3)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
年齢分布 2、n (%)	< 40 歳	45 (43.7)	58 (55.8)	103 (49.8)	8 (40.0)	6 (31.6)	14 (35.9)
	40～< 65 歳	54 (52.4)	43 (41.3)	97 (46.9)	10 (50.0)	12 (63.2)	22 (56.4)
	≥ 65 歳	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
性別、n (%)	男性	40 (38.8)	40 (38.5)	80 (38.6)	7 (35.0)	6 (31.6)	13 (33.3)
	女性	63 (61.2)	64 (61.5)	127 (61.4)	13 (65.0)	13 (68.4)	26 (66.7)
人種、n (%)	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	30 (29.1)	32 (30.8)	62 (30.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

人口統計学的特性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島系住民	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白人	68 (66.0)	69 (66.3)	137 (66.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未収集／未報告	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族、n (%)	ヒスパニック系又はラテン系	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	100 (97.1)	102 (98.1)	202 (97.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
地域分布 1、n (%)	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	その他	83 (80.6)	85 (81.7)	168 (81.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
地域分布 2、n (%)	欧州	27 (26.2)	25 (24.0)	52 (25.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	フランス	13 (12.6)	9 (8.7)	22 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ドイツ	5 (4.9)	2 (1.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ギリシャ	4 (3.9)	7 (6.7)	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イタリア	5 (4.9)	7 (6.7)	12 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	北米	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	米国	11 (10.7)	14 (13.5)	25 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア	29 (28.2)	32 (30.8)	61 (29.5)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	日本	20 (19.4)	19 (18.3)	39 (18.8)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	韓国	9 (8.7)	13 (12.5)	22 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	36 (35.0)	33 (31.7)	69 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イスラエル	6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	レバノン	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	トルコ	28 (27.2)	26 (25.0)	54 (26.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	69.98 (16.446)	66.41 (16.032)	68.19 (16.298)	57.04 (9.489)	56.90 (9.718)	56.97 (9.474)
	中央値（最小値, 最大値）	68.00 (39.6, 120.0)	63.25 (40.0, 117.8)	65.00 (39.6, 120.0)	56.15 (39.6, 76.0)	61.00 (41.1, 72.2)	57.00 (39.6, 76.0)
体重分布、n (%)	< 50 kg	10 (9.7)	14 (13.5)	24 (11.6)	5 (25.0)	6 (31.6)	11 (28.2)
	50～< 60 kg	19 (18.4)	23 (22.1)	42 (20.3)	8 (40.0)	3 (15.8)	11 (28.2)
	60～< 70 kg	26 (25.2)	28 (26.9)	54 (26.1)	5 (25.0)	8 (42.1)	13 (33.3)
	70～< 85 kg	29 (28.2)	29 (27.9)	58 (28.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	≥ 85 kg	19 (18.4)	10 (9.6)	29 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長（cm）	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	165.34 (9.656)	165.39 (10.714)	165.37 (10.177)	161.71 (8.700)	161.20 (7.520)	161.46 (8.044)
	中央値（最小値, 最大値）	166.00 (145.0, 188.0)	165.00 (144.7, 201.0)	165.00 (144.7, 201.0)	160.55 (147.4, 179.0)	161.40 (150.0, 174.9)	161.40 (147.4, 179.0)
BMI (kg/m^2) [a]	n	103	104	207	20	19	39
	平均値（SD）	25.59 (5.794)	24.11 (4.498)	24.84 (5.224)	21.73 (2.578)	21.80 (2.841)	21.76 (2.674)
	中央値（最小値, 最大値）	23.94 (17.0, 45.0)	23.63 (16.7, 40.6)	23.72 (16.7, 45.0)	21.72 (17.0, 27.3)	21.28 (17.5, 26.8)	21.49 (17.0, 27.3)
BMI 分布、n (%)	< 18.5 kg/m^2	3 (2.9)	7 (6.7)	10 (4.8)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	18.5～< 25 kg/m^2	51 (49.5)	60 (57.7)	111 (53.6)	16 (80.0)	14 (73.7)	30 (76.9)
	25～< 30 kg/m^2	29 (28.2)	29 (27.9)	58 (28.0)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
	≥ 30 kg/m^2	20 (19.4)	8 (7.7)	28 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

人口統計学的特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
飲酒、n（%）	飲酒歴あり	31 (30.1)	35 (33.7)	66 (31.9)	13 (65.0)	13 (68.4)	26 (66.7)
	飲酒歴なし	72 (69.9)	69 (66.3)	141 (68.1)	7 (35.0)	6 (31.6)	13 (33.3)
喫煙、n（%）[b]	現在喫煙中	12 (11.7)	20 (19.2)	32 (15.5)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
	喫煙歴あり	22 (21.4)	16 (15.4)	38 (18.4)	6 (30.0)	7 (36.8)	13 (33.3)
	喫煙歴なし	69 (67.0)	68 (65.4)	137 (66.2)	11 (55.0)	11 (57.9)	22 (56.4)

BMI = 体格指数; SD = 標準偏差

[a] BMI は、治験薬の初回投与直前の体重、及びスクリーニング時の身長に基づき算出した。

[b] 喫煙歴があり、現在も喫煙中の患者は、「現在喫煙中」のみに示した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.3, Table 14.1.5.1, Table 2.1.5.1.1.

1.2.5. ベースラインの疾患特性

1.2.5.1. ベーチェット病の疾患特性

ベーチェット病の疾患特性を Table 7 に示す。ベーチェット病の症状の既往歴及び治験薬投与前の症状の有無が患者から報告された。全体的にベーチェット病の疾患特性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた。

また、ITT 集団全体のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 6.84 年であった。全員がベースライン時に症状のある再発性の口腔潰瘍を有していた。その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、皮膚病変 204 名（98.6%）、外陰部潰瘍 187 名（90.3%）、筋骨格系病変 150 名（72.5%）、眼病変 36 名（17.4%）、中枢神経病変 20 名（9.7%）、消化管病変 19 名（9.2%）であった。

日本人患者では、ITT 集団と比べて顕著な違いは認められなかった。

Table 7: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）

ベーチェット病の疾患特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
ベーチェット病の罹病期間（年）							
n		102	103	205	20	19	39
平均値（SD）		6.94 (7.966)	6.74 (7.397)	6.84 (7.667)	3.81 (3.621)	5.92 (5.187)	4.83 (4.521)
中央値（最小値, 最大値）		4.27 (0.12, 44.82)	4.10 (0.02, 39.02)	4.27 (0.02, 44.82)	3.11 (0.18, 13.92)	4.36 (0.11, 18.69)	3.81 (0.11, 18.69)
病変部位別の病歴、n（%）							
再発性のアフタ性口腔潰瘍		103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
現在の症状	あり	103 (100.0)	104 (100.0)	207 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
外陰部潰瘍		91 (88.3)	96 (92.3)	187 (90.3)	19 (95.0)	17 (89.5)	36 (92.3)
現在の症状	あり	18 (19.8)	18 (18.8)	36 (19.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	3 (8.3)
皮膚病変		102 (99.0)	102 (98.1)	204 (98.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
痤瘡様病変（Acne-Like Lesions）		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA

ベーチェット病の疾患特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
痤瘡様病変（Acneiform Lesions /Acne-Like Lesions）		42 (40.8)	50 (48.1)	92 (44.4)	9 (45.0)	13 (68.4)	22 (56.4)
現在の症状	あり	25 (59.5)	35 (70.0)	60 (65.2)	6 (66.7)	9 (69.2)	15 (68.2)
結節性紅斑		40 (38.8)	41 (39.4)	81 (39.1)	9 (45.0)	12 (63.2)	21 (53.8)
現在の症状	あり	16 (40.0)	15 (36.6)	31 (38.3)	3 (33.3)	4 (33.3)	7 (33.3)
毛嚢炎		0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0	2 (100.0)	2 (100.0)	NA	NA	NA
毛嚢炎／偽性毛嚢炎		67 (65.0)	63 (60.6)	130 (62.8)	16 (80.0)	18 (94.7)	34 (87.2)
現在の症状	あり	33 (49.3)	26 (41.3)	59 (45.4)	7 (43.8)	10 (55.6)	17 (50.0)
丘疹膿疱性病変		32 (31.1)	36 (34.6)	68 (32.9)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
現在の症状	あり	17 (53.1)	10 (27.8)	27 (39.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (50.0)
パテルギーテスト（陽性）		19 (18.4)	23 (22.1)	42 (20.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
現在の症状	あり	3 (15.8)	6 (26.1)	9 (21.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血栓性静脈炎		4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	1 (5.0)	2 (10.5)	3 (7.7)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		2 (1.9)	4 (3.8)	6 (2.9)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
筋骨格系病変		80 (77.7)	70 (67.3)	150 (72.5)	16 (80.0)	16 (84.2)	32 (82.1)
関節痛		72 (69.9)	65 (62.5)	137 (66.2)	15 (75.0)	16 (84.2)	31 (79.5)
現在の症状	あり	50 (69.4)	41 (63.1)	91 (66.4)	12 (80.0)	8 (50.0)	20 (64.5)
強直を伴う関節炎		2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	NA	NA	NA
強直を伴わない関節炎		27 (26.2)	18 (17.3)	45 (21.7)	3 (15.0)	2 (10.5)	5 (12.8)
現在の症状	あり	9 (33.3)	8 (44.4)	17 (37.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (20.0)
線維筋痛		4 (3.9)	4 (3.8)	8 (3.9)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)
筋肉痛		7 (6.8)	9 (8.7)	16 (7.7)	3 (15.0)	4 (21.1)	7 (17.9)
現在の症状	あり	5 (71.4)	4 (44.4)	9 (56.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
その他		2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	NA	NA	NA
消化管病変		11 (10.7)	8 (7.7)	19 (9.2)	3 (15.0)	2 (10.5)	5 (12.8)
腹痛		8 (7.8)	5 (4.8)	13 (6.3)	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
現在の症状	あり	4 (50.0)	3 (60.0)	7 (53.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血（消化管）		1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
下痢		5 (4.9)	6 (5.8)	11 (5.3)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
現在の症状	あり	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回盲部潰瘍		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	2 (5.1)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心		4 (3.9)	5 (4.8)	9 (4.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	2 (50.0)	2 (40.0)	4 (44.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐		2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	NA	NA	NA
現在の症状	あり	1 (50.0)	0	1 (50.0)	NA	NA	NA

ベーチェット病の疾患特性		全体集団 プラセボ群 N = 103	全体集団 アプレミラスト群 N = 104	全体集団 全体 N = 207	日本人集団 プラセボ群 N = 20	日本人集団 アプレミラスト群 N = 19	日本人集団 全体 N = 39
眼病変		19 (18.4)	17 (16.3)	36 (17.4)	4 (20.0)	3 (15.8)	7 (17.9)
前部ぶどう膜炎／虹彩毛様体炎		10 (9.7)	10 (9.6)	20 (9.7)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後部ぶどう膜炎		4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
現在の症状	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他		6 (5.8)	5 (4.8)	11 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
中枢神経病変		8 (7.8)	12 (11.5)	20 (9.7)	2 (10.0)	3 (15.8)	5 (12.8)
ベーチェット病による頭痛		6 (5.8)	10 (9.6)	16 (7.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
現在の症状	あり	5 (83.3)	5 (50.0)	10 (62.5)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
脳卒中様症状（錯乱、脱力、浮動性めまい）		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血管病変		1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.1)
動脈瘤		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.6)
現在の症状	あり	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)

NA = 該当なし; SD = 標準偏差
注：スクリーニング時及びランダム割付け時に収集された病歴を示す。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1, Table 2.1.6.1.1.1.

1.2.5.2. ベースライン時のベーチェット病の活動性

ベースライン時のベーチェット病の活動性を Table 8 に示す。全体的にベースライン時のベーチェット病の活動性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた。

すべての患者がベースライン時に口腔潰瘍を有し、ベースライン時の口腔潰瘍数は平均値 4.1 個であり、ほとんどの患者（87.0%）での口腔潰瘍数は 2～5 個であった。VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は 61.0 mm で、中等度の疼痛であった。207 名中 34 名（16.4%）がベースライン時に外陰部潰瘍を有しており、外陰部潰瘍数の平均値は 2.8 個、外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値は 64.2 mm で中等度の疼痛であった。ベーチェット病の活動性と QOL では、中等度の活動性（ベーチェット病活動性［Behçet's Disease Current Activity Index, BDCAI］スコアの平均値：3.7、BSAS スコアの平均値：43.52、BD QOL スコア平均値：10.73）であった。

ベースライン時のその他のベーチェット病の症状として、皮膚病変（56.5%）、圧痛関節（45.4%）、腫脹関節（15.5%）が認められた。治験責任医師によるベーチェット病の症状の評価が患者報告によるベースライン時の疾患特性（Table 7）と異なるケースも認められた。ベーチェット病による皮膚症状の PGA 評価での活動性は非常に低く、スコア平均値は 0 から 9 のスケールで 1.9 であった。圧痛関節や腫脹関節を有する患者では、圧痛関節数及び腫脹関節数の平均値はそれぞれ 6.24 及び 4.44 であり軽度～中等度の症状であった。

ベースライン時の眼科検査で、ベーチェット病による活動性のぶどう膜炎を有する患者は認められなかった。

日本人患者では、ITT 集団と比べて顕著な違いは認められなかった。

Table 8:　ベースライン時のベーチェット病の活動性（ITT 集団）

ベーチェット病の活動性		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 39
口腔潰瘍数	n	103	104	207	20	19	39
	平均値(SD)	3.9 (2.70)	4.2 (3.65)	4.1 (3.21)	3.7 (2.00)	3.8 (1.23)	3.7 (1.65)
	中央値(最小値, 最大値)	3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)	3.0 (2, 10)
口腔潰瘍数の分布、n(%)	≥ 2, ≤ 5	89 (86.4)	91 (87.5)	180 (87.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	35 (89.7)
	> 5, ≤ 10	11 (10.7)	10 (9.6)	21 (10.1)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
	> 10	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔潰瘍疼痛 VAS	n	102	103	205	20	19	39
	平均値(SD)	60.8 (26.92)	61.2 (27.55)	61.0 (27.17)	61.7 (26.77)	54.3 (30.20)	58.1 (28.36)
	中央値(最小値, 最大値)	64.5 (1, 100)	67.0 (0, 100)	66.0 (0, 100)	66.5 (5, 100)	69.0 (9, 91)	67.0 (5, 100)
外陰部潰瘍数	n	17	17	34	2	1	3
	平均値(SD)	2.6 (2.00)	2.9 (2.91)	2.8 (2.46)	6.5 (0.71)	2.0 (NA)	5.0 (2.65)
	中央値(最小値, 最大値)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 13)	2.0 (1, 13)	6.5 (6, 7)	2.0 (2, 2)	6.0 (2, 7)
外陰部潰瘍疼痛 VAS	n	24	22	46	3	1	4
	平均値(SD)	64.0 (27.60)	64.4 (27.74)	64.2 (27.36)	79.3 (17.93)	42.0 (NA)	70.0 (23.72)
	中央値(最小値, 最大値)	65.5 (2, 100)	72.0 (6, 97)	68.5 (2, 100)	70.0 (68, 100)	42.0 (42, 42)	69.0 (42, 100)
BDCAI スコア	n	102	104	206	20	19	39
	平均値(SD)	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	3.7 (1.62)	3.6 (1.14)	3.3 (1.53)	3.5 (1.33)
	中央値(最小値, 最大値)	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 5)	3.0 (1, 6)	4.0 (1, 6)
BD QOL	n	103	104	207	20	19	39
	平均値(SD)	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	10.73 (8.197)	6.65 (5.254)	5.68 (6.566)	6.18 (5.871)
	中央値 (最小値, 最大値)	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	10.00 (0.0, 29.0)	5.00 (0.0, 16.0)	4.00 (0.0, 25.0)	5.00 (0.0, 25.0)
BSAS	n	103	104	207	20	19	39
	平均値(SD)	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	43.52 (16.523)	38.63 (17.949)	37.87 (17.779)	38.26 (17.634)
	中央値 (最小値, 最大値)	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	42.00 (8.0, 90.0)	37.00 (9.0, 68.0)	37.00 (8.0, 77.0)	37.00 (8.0, 77.0)
皮膚病変 PGA の合計スコア	n	59	58	117	12	12	24
	平均値(SD)	1.8 (0.95)	2.0 (0.94)	1.9 (0.95)	1.5 (0.67)	2.1 (0.79)	1.8 (0.78)
	中央値(最小値, 最大値)	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 6)	1.0 (1, 3)	2.0 (1, 3)	2.0 (1, 3)
圧痛関節数	n	50	44	94	11	7	18
	平均値(SD)	5.96 (7.952)	6.55 (8.459)	6.24 (8.154)	4.27 (4.819)	6.43 (10.502)	5.11 (7.332)
	中央値 (最小値, 最大値)	3.00 (1.0, 38.1)	4.00 (1.0, 44.0)	3.00 (1.0, 44.0)	2.00 (1.0, 17.0)	2.00 (1.0, 30.0)	2.00 (1.0, 30.0)
腫脹関節数	n	15	17	32	3	2	5
	平均値(SD)	5.67 (7.098)	3.35 (3.061)	4.44 (5.382)	3.67 (3.786)	1.50 (0.707)	2.80 (2.950)
	中央値 (最小値, 最大値)	2.00 (1.0, 24.0)	3.00 (1.0, 14.0)	2.00 (1.0, 24.0)	2.00 (1.0, 8.0)	1.50 (1.0, 2.0)	2.00 (1.0, 8.0)
眼科検査に基づくベーチェット病によるぶどう膜炎、n（%）	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	なし	101 (98.1)	103 (99.0)	204 (98.6)	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
	欠測	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

BDCAI = ベーチェット病活動性; BD QOL = ベーチェット病関連 QOL; BSAS = ベーチェット病活動性尺度; NA = 該当なし; PGA = 医師による全般評価; SD = 標準偏差; VAS = 視覚的評価スケール

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1, Table 2.1.6.1.1.1.

1.2.6. ベーチェット病に対する前治療薬

安全性解析対象集団での前治療薬の投与状況（いずれかの群で 5%以上の患者に投与）を Table 9 に示す。

安全性解析対象集団全体 207 名中 184 名（88.9%）に 1 種類以上の前治療薬が投与された。

主な前治療薬（全体で 10%以上の患者に投与）は、colchicine（108 名、52.2%）、paracetamol（22 名、10.6%）であった。また、アプレミラスト群とプラセボ群の間で前治療薬の投与状況に顕著な差はなかった。

Table 9: 前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団）（いずれかの群で 5%以上に投与）

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 207
前治療薬投与患者数（%）	**93 (90.3)**	**91 (87.5)**	**184 (88.9)**
抗痛風薬	58 (56.3)	52 (50.0)	110 (53.1)
Colchicine	56 (54.4)	52 (50.0)	108 (52.2)
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	34 (33.0)	29 (27.9)	63 (30.4)
Naproxen	7 (6.8)	7 (6.7)	14 (6.8)
Ibuprofen	4 (3.9)	6 (5.8)	10 (4.8)
胃酸関連疾患用薬	31 (30.1)	21 (20.2)	52 (25.1)
Rebamipide	6 (5.8)	9 (8.7)	15 (7.2)
鎮痛薬	20 (19.4)	23 (22.1)	43 (20.8)
Paracetamol	8 (7.8)	14 (13.5)	22 (10.6)
全身性副腎皮質ステロイド	15 (14.6)	16 (15.4)	31 (15.0)
Prednisone	5 (4.9)	6 (5.8)	11 (5.3)
Methylprednisolone	6 (5.8)	4 (3.8)	10 (4.8)
免疫抑制薬	15 (14.6)	13 (12.5)	28 (13.5)
Azathioprine	6 (5.8)	8 (7.7)	14 (6.8)
副腎皮質ステロイド外用薬	10 (9.7)	11 (10.6)	21 (10.1)
Triamcinolone acetonide	7 (6.8)	8 (7.7)	15 (7.2)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2017 を用いてコード化した。
注：前治療薬としてスクリーニング来院日前の 30 日以内に投与された薬剤（生物学的製剤も含む）が記録された。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.1.

1.2.7. 併用薬

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での併用薬の投与状況をそれぞれ Table 10 及び Table 11 に示す。

プラセボ対照期では、プラセボ群（103 名）の 86 名（83.5%）、アプレミラスト群（104 名）の 86 名（82.7%）に併用薬が投与され、その主な併用薬（いずれかの群で 10%以上の患者に投与）は paracetamol（プラセボ群 17 名［16.5%］、アプレミラスト群 21 名［20.2%］）であった。

アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団全体（187 名）の 167 名（89.3%）に併用薬が投与され、その主な併用薬（全体で 10%以上の患者に投与）は、paracetamol（56 名、29.9%）、naproxen（20 名、10.7%）であった。

Table 10: プラセボ対照期での併用薬（安全性解析対象集団）（いずれかの群で 5%以上に投与）

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104
併用薬投与患者数（%）	**86 (83.5)**	**86 (82.7)**
鎮痛薬	38 (36.9)	37 (35.6)
Paracetamol	17 (16.5)	21 (20.2)
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	44 (42.7)	34 (32.7)
Ibuprofen	5 (4.9)	9 (8.7)
Naproxen	8 (7.8)	8 (7.7)
Loxoprofen sodium dihydrate	7 (6.8)	5 (4.8)
胃酸関連疾患用薬	30 (29.1)	29 (27.9)
Rebamipide	3 (2.9)	7 (6.7)
Esomeprazole magnesium	6 (5.8)	6 (5.8)
全身用抗菌薬	18 (17.5)	16 (15.4)
Amoxicillin	6 (5.8)	1 (1.0)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2017 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.2.1.

Table 11: アプレミラスト投与期間での併用薬（アプレミラスト投与集団）（全体で 5%以上に投与）

ATC2 分類 薬剤名 [a]	プラセボ群 N = 83	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 187
併用薬投与患者数（%）	**76 (91.6)**	**91 (87.5)**	**167 (89.3)**
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	41 (49.4)	52 (50.0)	93 (49.7)
Naproxen	8 (9.6)	12 (11.5)	20 (10.7)
Loxoprofen sodium dihydrate	8 (9.6)	9 (8.7)	17 (9.1)
Ibuprofen	3 (3.6)	13 (12.5)	16 (8.6)
鎮痛薬	38 (45.8)	46 (44.2)	84 (44.9)
Paracetamol	23 (27.7)	33 (31.7)	56 (29.9)
胃酸関連疾患用薬	31 (37.3)	38 (36.5)	69 (36.9)
Esomeprazole magnesium	6 (7.2)	8 (7.7)	14 (7.5)
Rebamipide	4 (4.8)	9 (8.7)	13 (7.0)
抗痛風薬	8 (9.6)	9 (8.7)	17 (9.1)
Colchicine	7 (8.4)	9 (8.7)	16 (8.6)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2017 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.2.2.

1.2.8. 有効性の結果

口腔潰瘍及び口腔潰瘍疼痛の臨床的な改善は、複数の有効性の評価項目を用いて評価した。ベーチェット病の疾患活動性は、皮膚、関節、消化管、眼、中枢神経系、心血管系が関与するベーチェット病の症状を考慮したバリデート済みの方法で評価した。BD QOL では患者の全体的な健康状態を評価し、SF-36 では全体的な身体機能を評価した。

BCT-002 試験の有効性評価では、多重比較に伴う第一種の過誤率を制御するために統計解析計画書で定めた順に階層的に検定を行った。主要評価項目及び副次評価項目の評価順位とその結果の概要を Table 12 に示す。主要評価項目を含む多重検定の評価順位の上から 8 番目（主要評価項目及び副次評価項目の最初の 7 つ）までは、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意な改

善が認められた。以降の階層検定は中止し、残りの評価項目では名目上の（nominal）p 値を用いて表示した。

本項全体で、「統計学的に有意」とは、統計解析計画書に規定したとおり、多重性を考慮した階層検定での治療群の差による有意水準が 0.05 以下を示す。有意水準が 0.05 以下であっても、階層検定が中止された場合や、評価項目が階層検定に含まれていなかった場合には、多重性が考慮されていない治療群の差の名目上の（nominal）p 値を「有意」と示すことがある。この点を明確にするため本項で示す表中では統計学的に有意な p 値を太字で示すこととした。

Table 12: 有効性の多重検定の評価順位とその結果の概要

順位	評価項目	全体集団				日本人集団			
		プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]	プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]
1	ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）	最小二乗平均 222.14	最小二乗平均 129.54	-92.60	**< 0.0001**	最小二乗平均 253.32	最小二乗平均 115.86	-137.47	0.0168
2	投与 12 週時点での視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -15.9	最小二乗平均 -40.7	-24.8	**< 0.0001**	最小二乗平均 -13.3	最小二乗平均 -30.3	-17.0	0.1273
3	投与 12 週時点でのベーチェット病活動性尺度（BSAS）のベースラインからの変化	最小二乗平均 -5.41	最小二乗平均 -17.35	-11.94	**< 0.0001**	最小二乗平均 0.49	最小二乗平均 -10.45	-10.94	0.0316
4	投与 12 週時点でのベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化								
	ベーチェット病活動性（BDCAI）スコア	最小二乗平均 -0.4	最小二乗平均 -0.9	-0.5	**0.0335**	最小二乗平均 0.0	最小二乗平均 -0.8	-0.8	0.1507
	患者による疾患活動性の評価スコア	最小二乗平均 -0.7	最小二乗平均 -1.7	-1.0	**< 0.0001**	最小二乗平均 -0.2	最小二乗平均 -1.4	-1.2	0.0210
	医師による疾患活動性の全般評価スコア	最小二乗平均 -0.7	最小二乗平均 -1.6	-0.9	**< 0.0001**	最小二乗平均 -0.3	最小二乗平均 -1.5	-1.2	0.0248
5	プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合	4.9%	29.8%	25.1%	**< 0.0001**	0.0%	47.4%	47.4%	0.0006
6	口腔潰瘍消失（完全寛解）までの期間	中央値（週） 8.1	中央値（週） 2.1	HR = 2.400	**< 0.0001**	中央値（週） NA	中央値（週） 2.1	HR = 3.042	0.0081
7	投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合	22.3%	52.9%	30.6%	**< 0.0001**	25.0%	57.9%	32.8%	0.0426
8	投与 12 週時点での Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -0.5	最小二乗平均 -3.5	-3.0	**0.0003**	最小二乗平均 0.64	最小二乗平均 -1.17	-1.81	0.1549
9	投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合	41.2% [b]	70.6% [b]	28.4%	0.1100	0.0% [b]	100.0% [b]	NA	0.3333
10	プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合	13.2%	31.3%	17.5%	0.0204	14.3%	50.0%	34.4%	0.1448
11	プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間	中央値（週） 2.3	中央値（週） 4.6	HR = 0.611	0.0112	中央値（週） 5.1	中央値（週） NA	HR = 0.540	0.2497

順位	評価項目	全体集団				日本人集団			
		プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]	プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値 [a]
12	プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数	最小二乗平均 1.5[c]	最小二乗平均 1.1 [c]	-0.4	0.0683	最小二乗平均 1.3 [c]	最小二乗平均 0.9 [c]	-0.3	0.5291
13	投与 12 週時点での皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）の合計スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -0.8 [b]	最小二乗平均 -0.9 [b]	-0.1	0.5944	最小二乗平均 -0.5 [b]	最小二乗平均 -0.7 [b]	-0.3	0.5125
14	投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -24.5[b]	最小二乗平均 -30 [b]	-5.5	0.6182	最小二乗平均 NA [b]	最小二乗平均 NA [b]	NA	NA

NA = 該当なし; HR = ハザード比

[a] 太字の p 値はプラセボ群とアプレミラスト群での統計学的に有意な群間差を示す。

[b] ベースライン値を有する患者で評価した。

[c] 投与 12 週時点前に完全寛解した患者で評価した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.7.2, Table 14.2.8.1, Table 14.2.9.1, Table 14.2.10.1, Table 14.2.11.1, Table 14.2.12.1, Table 14.2.13.1, Table 14.2.2.1.1, Table 2.2.3.1.1.1, Table 2.2.4.1.1, Table 2.2.5.1.1, Table 2.2.6.1.1, Table 2.2.7.1.1, Table 2.2.7.2.1, Table 2.2.8.1.1, Table 2.2.9.1.1, Table 2.2.10.1.1, Table 2.2.11.1.1, Table 2.2.12.1.1, Table 2.2.13.1.1, Table 2.2.2.1.1.1.

1.2.8.1. 主要評価項目

1.2.8.1.1. ベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（プラセボ対照期）

ITT 集団での投与 12 週時点まで（プラセボ対照期）の口腔潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 13 に示す。

ITT 集団で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果（口腔潰瘍数の欠測値は MI 法で補完）、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 222.14（190.80～253.47）、アプレミラスト群で 129.54（98.09～160.99）で、2 群間の差（両側 95%信頼区間）は−92.60（−130.59～−54.60）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に小さかった（$p < 0.0001$）。アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して AUC が 42%減少した。口腔潰瘍の 1 日平均数の最小二乗平均はプラセボ群 2.64 個、アプレミラスト群 1.54 個で、その差は 1.10 個であった。

また、Per protocol 集団（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.2）での感度分析でも、ITT 集団と同様の結果が得られ、結果の頑健性が示された。

アプレミラスト群では、プラセボ群と比較して口腔潰瘍数（最小二乗平均）で有意な改善が認められた。投与開始後 1 週間でこの改善効果は認められ、投与 12 週時点までの各評価時点でも維持された（いずれの評価時点でも nominal $p \leq 0.0015$）（Figure 2）。

Table 13: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; MI）

		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104
ベースライン時の口腔潰瘍数			
n		103	104
平均値（SD）		3.9 (2.70)	4.2 (3.65)
中央値（最小値, 最大値）		3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)
AUC_{W12}			
n		103	104
平均値（SE）		208.39 (16.974)	122.04 (15.114)
両側 95% CI		(174.70, 242.08)	(92.05, 152.03)
共分散分析 [a]			
最小二乗平均（SE）		222.14 (15.886)	129.54 (15.943)
最小二乗平均の両側 95% CI		(190.80, 253.47)	(98.09, 160.99)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）			
最小二乗平均の差（両側 95% CI）		-92.60 (-130.59, -54.60)	
両側 p 値		**< 0.0001**	
口腔潰瘍の 1 日平均数	最小二乗平均（SE） [a]	2.64 (0.189)	1.54 (0.190)

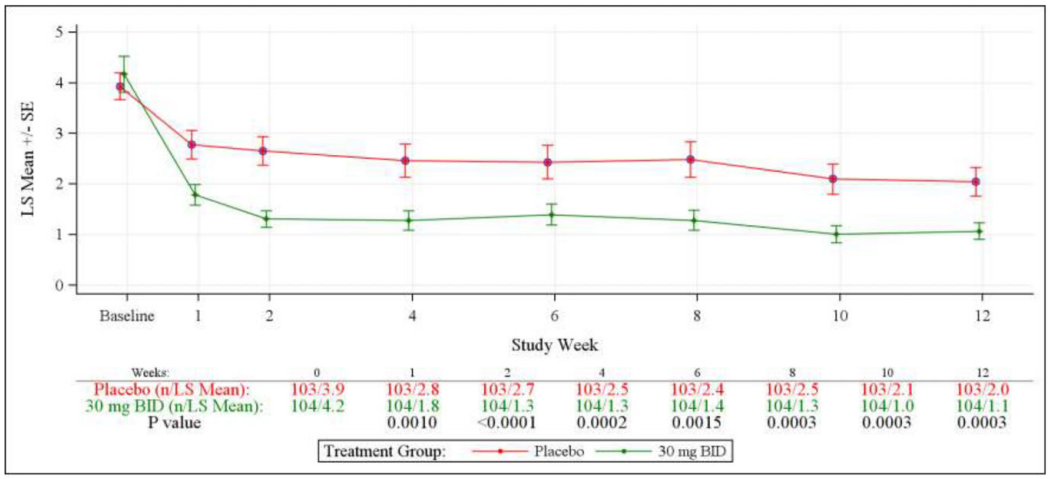
AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.

Figure 2: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MI）



30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差

Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.6.

1.2.8.1.1.1. 日本人集団でのベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（プラセボ対照期）

日本人集団での投与 12 週時点まで（プラセボ対照期）の口腔潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 14 に示す。

日本人集団で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 253.32（174.94～331.71）で、アプレミラスト群で 115.86（33.39～198.32）であり、アプレミラスト群で小さかった。

また、日本人集団のアプレミラスト群でも、ITT 集団全体と同様に、口腔潰瘍数はプラセボ対照期のアプレミラスト投与 1 週後から減少し、その後はプラセボ対照期の終了時点（投与 12 週時点）まで効果が維持された。一方、プラセボ群ではプラセボ対照期の終了時点までアプレミラスト群よりも高値であった（Figure 3）。

Table 14: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団、日本人; MI）

		プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
ベースライン時の口腔潰瘍数			
n		20	19
平均値（SD）		3.7 (2.00)	3.8 (1.23)
中央値（最小値, 最大値）		3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)
AUC_{W12}			
n		20	19
平均値（SE）		248.60 (48.440)	117.84 (46.785)
両側 95% CI		(146.29, 350.92)	(18.59, 217.09)
共分散分析 [a]			
最小二乗平均（SE）		253.32 (38.483)	115.86 (40.440)
最小二乗平均の両側 95% CI		(174.94, 331.71)	(33.39, 198.32)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）			
最小二乗平均の差（両側 95% CI）		-137.47 (-248.40, -26.54)	
両側 p 値		0.0168	
口腔潰瘍の 1 日平均数	最小二乗平均（SE）[a]	3.02 (0.458)	1.38 (0.481)

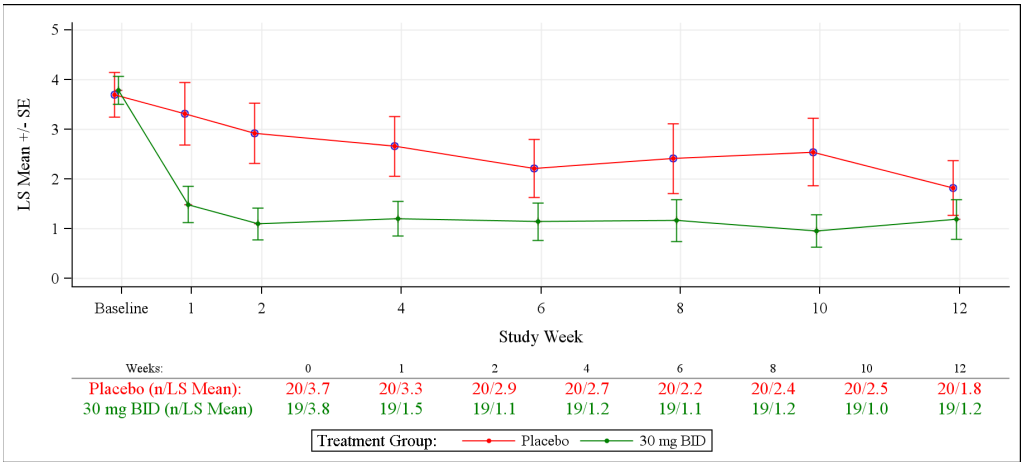
AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.1.1.1.1.

Figure 3: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）



30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.1.1.1.1.

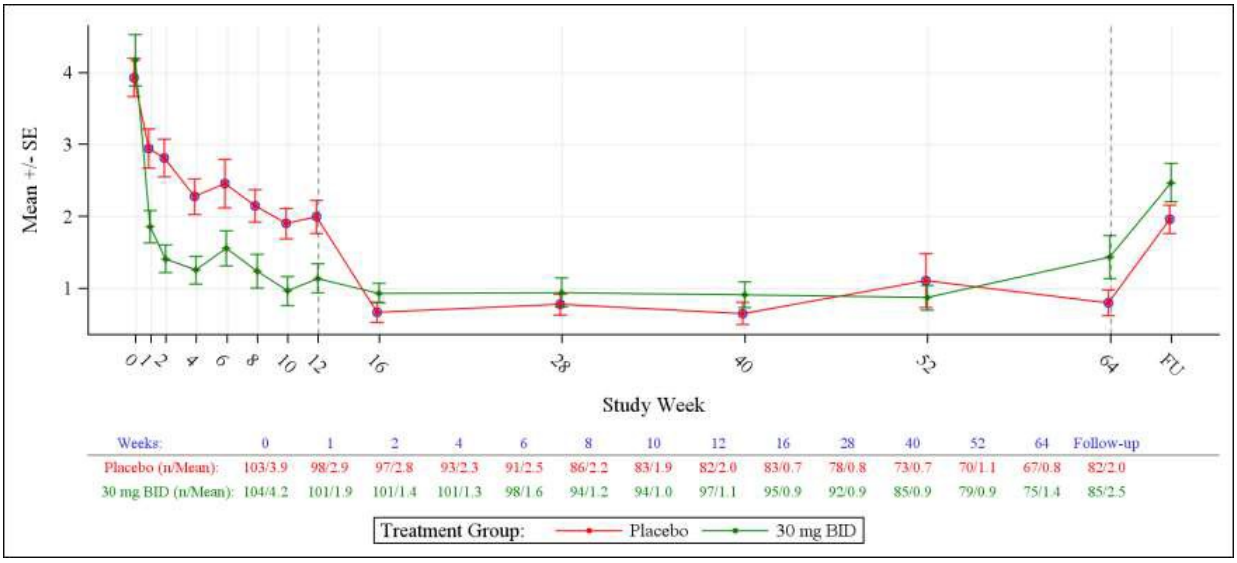
1.2.8.1.1.2. ベースラインから追跡調査期までの口腔潰瘍数の経時的推移

ITT 集団全体での追跡調査期までの口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 4 に、日本人集団での追跡調査期までの口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 5 に示す。治験薬投与 12 週時点（プラセボ対照期の終了時点）以降は、プラセボ群の患者にもアプレミラストが投与された。

ITT 集団全体のアプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍数（平均値）の改善効果は投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群での口腔潰瘍数（平均値）は、投与 12 週以降のアプレミラスト投与開始後から減少し、投与 64 週時点までアプレミラスト群と同様に改善が維持された。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

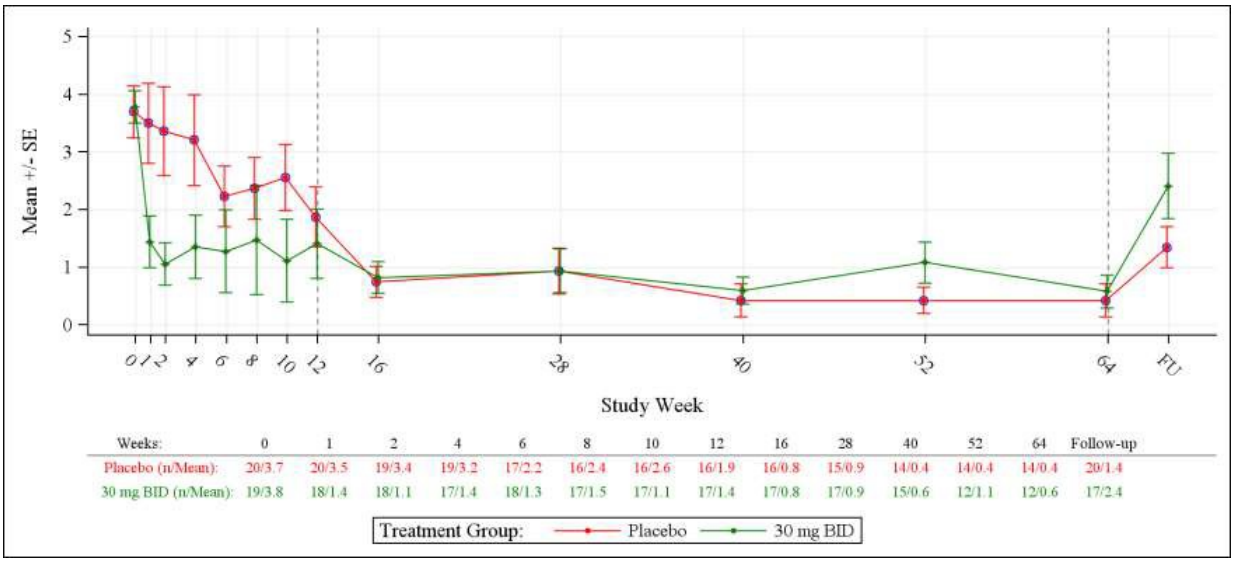
アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍数（平均値）の増加（悪化）が認められた。また、追跡調査期の対象には、プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び治験薬の投与を中止した患者のいずれもが含まれるため、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.4.2）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.4.1）。

Figure 4: 追跡調査期までの口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.

Figure 5: 追跡調査期までの口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.1.1.1.

1.2.8.2. 副次評価項目

1.2.8.2.1. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 15 に示す。VAS は 0 mm から 100 mm（100 mm が最大の疼痛）のスケールで評価した。

ITT 集団全体で、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 60.8 mm、アプレミラスト群で 61.2 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 43.9 mm、アプレミラスト群で 19.2 mm であった。測定時点間の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−15.9 mm（−22.4～−9.4 mm）、アプレミラスト群で −40.7 mm（−47.3～−34.1 mm）であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群での変化量は統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、2.5 倍を超える改善効果が認められた。臨床的に重要な改善効果はベースラインからの変化量が 10 mm 以上とされており（Dworkin, 2008）、アプレミラスト群ではその約 4 倍の改善効果が認められた。また、投与 12 週時点の VAS スコアの中央値はプラセボ群で 41.5 mm、アプレミラスト群で 4.0 mm であった。

日本人集団では、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 61.7 mm、アプレミラスト群で 54.3 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 45.0 mm、アプレミラスト群で 24.9 mm であった。測定時点間の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−13.3 mm（−29.0～2.4 mm）、アプレミラスト群で−30.3 mm（−46.6～−14.0 mm）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 15: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
n[a]	102	103	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	60.8 (26.92)	61.2 (27.55)	61.7 (26.77)	54.3 (30.20)
中央値（最小値, 最大値）	64.5 (1, 100)	67.0 (0, 100)	66.5 (5, 100)	69.0 (9, 91)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	43.9 (31.99)	19.2 (27.04)	45.0 (32.06)	24.9 (36.97)
中央値（最小値, 最大値）	41.5 (0, 100)	4.0 (0, 96)	49.0 (0, 94)	3.0 (0, 96)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-16.9 (34.80)	-42.0 (36.01)	-16.7 (36.27)	-29.3 (38.74)
中央値（最小値, 最大値）	-14.5 (-90, 78)	-45.0 (-100, 47)	-12.5 (-87, 51)	-15.0 (-82, 39)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-15.9 (3.31)	-40.7 (3.34)	-13.3 (7.74)	-30.3 (8.04)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-22.4, -9.4)	(-47.3, -34.1)	(-29.0, 2.4)	(-46.6, -14.0)
最小二乗平均の 2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-24.8 (-32.8, -16.8)		-17.0 (-39.1, 5.1)	
両側 p 値	**< 0.0001**		0.1273	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1, Table 2.2.3.1.1.1.

1.2.8.2.2.　ベーチェット病活動性尺度（BSAS）のベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の BSAS の評価の結果を Table 16 に示す。BSAS は 0 から 100（100 が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価した。

ITT 集団全体で、BSAS スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 44.30、アプレミラスト群で 42.75 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 36.90、アプレミラスト群で 24.13 であった。測定時点間の BSAS スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−5.41（−8.91～−1.91）、アプレミラスト群で−17.35（−20.89～−13.81）であり、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で統計学的に有意に大きく低下（改善）し（$p < 0.0001$）、アプレミラスト群でのベーチェット病活動性の改善はプラセボ群の約 3 倍を超えていた。

日本人集団では、BSAS スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 38.63、アプレミラスト群で 37.87 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 37.68、アプレミラスト群で 25.89 であった。測定時点間の BSAS スコアの変化量に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 0.49（−6.62～7.59）、アプレミラスト群で−10.45（−17.81～−3.09）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 16: 投与 12 週時点での BSAS 評価（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
LOCF	**プラセボ群 N = 103**	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時の BSAS スコア				
平均値（SD）	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	38.63 (17.949)	37.87 (17.779)
中央値 （最小値, 最大値）	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	37.00 (9.0, 68.0)	37.00 (8.0, 77.0)
投与 12 週時点の BSAS スコア				
平均値（SD）	36.90 (18.642)	24.13 (16.272)	37.68 (21.488)	25.89 (19.542)
中央値 （最小値, 最大値）	35.50 (1.0, 86.0)	22.00 (0.0, 81.5)	37.75 (3.0, 77.0)	23.00 (0.0, 60.5)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-7.40 (19.236)	-18.63 (16.093)	-0.95 (12.550)	-11.97 (18.926)
中央値 （最小値, 最大値）	-3.00 (-61.0, 35.5)	-18.75 (-53.5, 33.0)	-1.75 (-30.5, 29.5)	-12.50 (-53.5, 16.0)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	-5.41 (1.776)	-17.35 (1.796)	0.49 (3.500)	-10.45 (3.625)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-8.91, -1.91)	(-20.89, -13.81)	(-6.62, 7.59)	(-17.81, -3.09)
最小二乗平均の差 （アプレミラスト群−プラセボ群） （両側 95% CI）	-11.94 (-16.20, -7.67)		-10.94 (-20.85, -1.02)	
両側 p 値[c]	**< 0.0001**		0.0316	

BSAS = ベーチェット病活動性尺度; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BSAS の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.12.1, Table 2.2.12.1.1.

1.2.8.2.3. ベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の BDCAF を用いたベーチェット病の活動性評価の結果を Table 17 に示す。BDCAF を用いたベーチェット病の活動性評価は、BDCAI スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアの 3 つの評価スコアで構成される。BDCAI は 0 から 12（12 が最も疾患活動性が高い）、患者による疾患活動性の評価及び医師による疾患活動性の全般評価はいずれも 1 から 7（7 が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価した。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点での BDCAF を用いた 3 つの評価スコアのベースラインからの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、BDCAI スコアの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.4（−0.8～0.0）、アプレミラスト群で−0.9（−1.3～−0.5）（p = 0.0335）、患者による疾患活動性の評価スコアの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.7（−1.0～−0.3）、アプレミラスト群で−1.7（−2.0～−1.3）（p < 0.0001）、医師による疾患活動性の全般評価スコアの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.7（−1.0～−0.4）、アプレミラスト群で−1.6（−2.0～−1.3）（p < 0.0001）であり、いずれの評価スコアでもアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。

日本人集団では、投与 12 週時点での BDCAF を用いた 3 つの評価スコアのベースラインからの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、BDCAI スコアの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 0.0（−0.7～0.7）、アプレミラスト群で−0.8（−1.5～0.0）、患者による疾患活動性の評価スコアの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.2（−1.0～0.5）、アプレミラスト群で−1.4（−2.2～−0.7）、医師による疾患活動性の全般評価スコアの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.3（−1.0～0.5）、アプレミラスト群で−1.5（−2.3～−0.7）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 17: 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアの評価（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
BDCAI スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	3.6 (1.14)	3.3 (1.53)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	4.0 (1, 5)	3.0 (1, 6)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.1 (1.91)	2.6 (1.86)	3.5 (1.76)	2.5 (1.93)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (0, 9)	2.0 (0, 9)	3.5 (1, 6)	3.0 (0, 7)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.5 (2.03)	-1.1 (1.83)	-0.1 (1.29)	-0.8 (1.87)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (-9, 4)	-1.0 (-5, 3)	0.0 (-3, 2)	-1.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.4 (0.20)	-0.9 (0.20)	0.0 (0.37)	-0.8 (0.38)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-0.8, -0.0)	(-1.3, -0.5)	(-0.7, 0.7)	(-1.5, 0.0)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.5 (-1.0, -0.0)		-0.8 (-1.8, 0.3)	
両側 p 値 [c]	**0.0335**		0.1507	

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
患者による疾患活動性の評価スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	4.8 (1.33)	4.7 (1.39)	4.4 (1.64)	4.4 (1.42)
中央値（最小値, 最大値）	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	5.0 (2, 7)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	4.0 (1.65)	3.0 (1.55)	4.1 (1.67)	2.8 (1.87)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 7)	3.0 (1, 7)	4.5 (1, 7)	2.0 (1, 6)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.7 (1.74)	-1.7 (1.92)	-0.4 (1.63)	-1.6 (1.84)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-5, 5)	-2.0 (-6, 3)	0.0 (-4, 2)	-2.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.7 (0.18)	-1.7 (0.18)	-0.2 (0.36)	-1.4 (0.37)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.3)	(-2.0, -1.3)	(-1.0, 0.5)	(-2.2, -0.7)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-1.0 (-1.4, -0.6)		-1.2 (-2.2, -0.2)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0210	
医師による疾患活動性の全般評価スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	4.5 (1.12)	4.5 (1.21)	4.4 (1.14)	4.6 (1.39)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (2, 7)	4.0 (1, 7)	4.0 (2, 7)	4.0 (2, 7)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.7 (1.54)	2.7 (1.49)	4.1 (1.43)	2.9 (2.13)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (0, 7)	2.0 (1, 7)	4.5 (2, 6)	2.0 (1, 7)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.8 (1.70)	-1.8 (1.56)	-0.4 (1.66)	-1.7 (1.77)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-4, 3)	-2.0 (-6, 2)	-0.5 (-3, 3)	-2.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.7 (0.17)	-1.6 (0.17)	-0.3 (0.37)	-1.5 (0.39)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.4)	(-2.0, -1.3)	(-1.0, 0.5)	(-2.3, -0.7)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.9 (-1.3, -0.5)		-1.2 (-2.3, -0.2)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0248	

BDCAI = ベーチェット病活動性; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からのスコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.10.1, Table 2.2.10.1.1.

1.2.8.2.4.　投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合

ITT 集団で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合を Table 18 に示す。

ITT 集団全体で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合は、プラセボ群で 4.9%（5/103 名）、アプレミラスト群で 29.8%（31/104 名）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高く、完全寛解の持続性が認められた（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

日本人集団では、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合は、プラセボ群で 0%（0/20 名）、アプレミラスト群で 47.4%（9/19 名）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 18: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
主解析 [a]				
投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が消失）し、かつ 6 週以上持続した患者、n（%）	5 (4.9)	31 (29.8)	0 (0.0)	9 (47.4)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	25.0		47.4	
調整群間差（両側95% CI）（%） [b]	25.1 (15.5, 34.6)		47.4 (25.0, 69.9)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0006	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

[a] 途中の欠測値は直前の実測値で補完

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.4.1, Table 2.2.4.1.1.

1.2.8.2.5.　口腔潰瘍の完全寛解までの期間

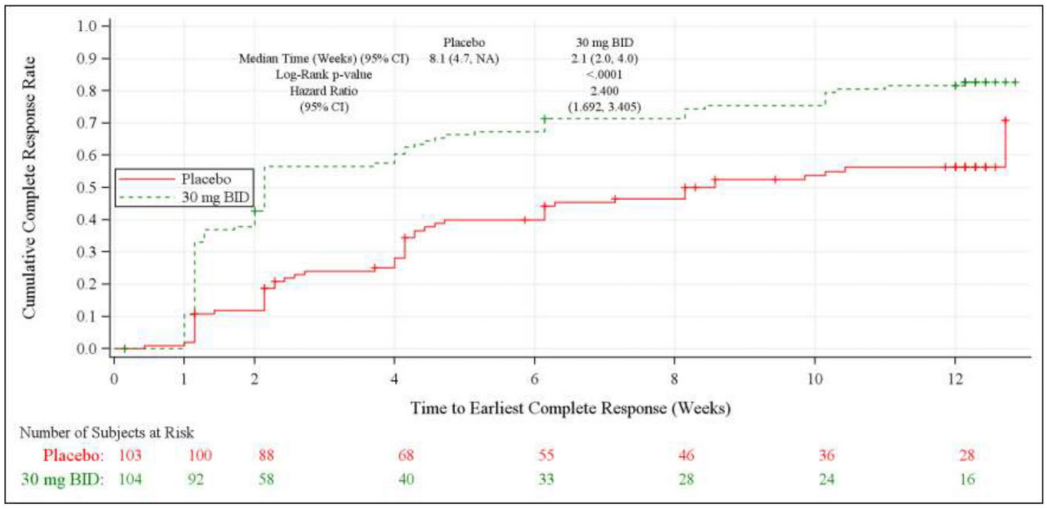
ITT 集団全体での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 6 に示す。また、口腔潰瘍の完全寛解までの期間（治験薬の投与開始日から完全寛解までの期間）を Table 19 に示す。

ITT 集団全体での完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 法による中央値（95%信頼区間）は、プラセボ群で 8.1 週（4.7 週～NA）、アプレミラスト群で 2.1 週（2.0～4.0 週）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に短く、ハザード比（95%信頼区間）は 2.4（1.692～3.405）であった（log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

アプレミラスト群では、投与後 2 週以内に、Kaplan-Meier 法による累積完全寛解割合がプラセボ群と比較して高くなり（プラセボ群 11.8%、アプレミラスト群 42.7%）、投与 10～12 週後もその効果が維持された（プラセボ群 56.3%、アプレミラスト群 81.6%）。

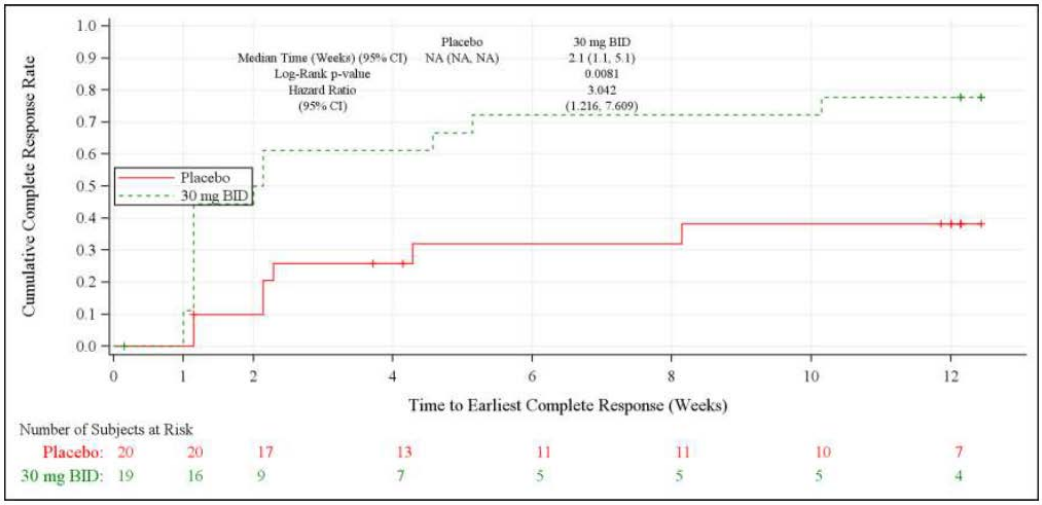
日本人集団での完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 法による中央値（95%信頼区間）は、アプレミラスト群で 2.1 週（1.1～5.1 週）であったが、プラセボ群では完全寛解した患者が 50%に至らなかったため算出されなかった（Figure 7, Table 20）。

Figure 6: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.9.

Figure 7: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.9.1.

Table 19: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団）

完全寛解までの期間（週）	プラセボ群 N = 103			アプレミラスト群 N = 104		
	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	103	12	11.8	104	44	42.7
> 2～≤ 4	88	16	28.2	58	18	60.5
> 4～≤ 6	68	11	39.9	40	7	67.4
> 6～≤ 8	55	6	46.5	33	4	71.4
> 8～≤ 10	46	6	53.8	28	4	75.5
> 10～≤ 12	36	2	56.3	24	6	81.6
> 12	28	1	70.9	16	1	82.7

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.5.1.

Table 20: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間（ITT 集団、日本人）

完全寛解までの期間（週）	プラセボ群 N = 20			アプレミラスト群 N = 19		
	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	完全寛解した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	20	2	10.0	19	9	50.0
> 2～≤ 4	17	3	25.9	9	2	61.1
> 4～≤ 6	13	1	32.1	7	2	72.2
> 6～≤ 8	11	0	32.1	5	0	72.2
> 8～≤ 10	11	1	38.2	5	0	72.2
> 10～≤ 12	10	0	38.2	5	1	77.8
> 12	7	0	38.2	4	0	77.8

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.5.1.1.

1.2.8.2.6.　口腔潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団を対象に、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合を Table 21 に示す。

ITT 集団全体では、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 22.3%（23/103 名）、アプレミラスト群 52.9%（55/104 名）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

日本人集団では、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 25.0%（5/20 名）、アプレミラスト群 57.9%（11/19 名）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

なお、投与 64 週時点（投与 12 週以降はプラセボ群にもアプレミラストが投与された）で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合は ITT 集団全体のプラセボ群で 41.7%（43/103 名）、アプレミラスト群で 38.5%（40/104 名）であり、日本人集団のプラセボ群で 55.0%（11/20 名）、アプレミラスト群で 42.1%（8/19 名）であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3, Table 2.2.2.3.1）。

アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍の完全寛解割合は減少した。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1）。日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.3.1）。

Table 21: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）

NRI	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
完全寛解、n（%）[a]	23 (22.3)	55 (52.9)	5 (25.0)	11 (57.9)
未調整の群間差	30.6		32.9	
調整群間差（両側95% CI）[b]	30.6 (18.1, 43.1)		32.8 (3.7, 61.9)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0426	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全消失していた患者。

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 2.2.2.1.1.1.

1.2.8.2.7. BD QOL スコアのベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の BD QOL 評価の結果を Table 22 に示す。BD QOL は 0（QOL に対する疾患の悪影響なし）から 30（QOL に対する疾患の悪影響が最大）のスケールで評価した。

ITT 集団全体で、BD QOL スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 11.24、アプレミラスト群で 10.22 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 10.51、アプレミラスト群で 6.84 であった。測定時点間の BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の BD QOL スコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.5（−1.8～0.8）、アプレミラスト群で−3.5（−4.8～−2.2）であり、アプレミラスト群での BD QOL はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し（p = 0.0003）、アプレミラスト群での BD QOL の改善効果はプラセボ群の 7 倍であった。

日本人集団では、BD QOL スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 6.65、アプレミラスト群で 5.68 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 7.10、アプレミラスト群で 4.42 であった。測定時点間の BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時の BD QOL スコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 0.64（−1.17～2.44）、アプレミラスト群で−1.17（−3.04～0.69）であった。

Table 22: 投与 12 週時点での BD QOL 評価（ITT 集団; LOCF）

LOCF	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	6.65 (5.254)	5.68 (6.566)
中央値（最小値, 最大値）	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	5.00 (0.0, 16.0)	4.00 (0.0, 25.0)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	10.51 (8.966)	6.84 (7.152)	7.10 (7.283)	4.42 (5.511)
中央値（最小値, 最大値）	9.00 (0.0, 30.0)	4.00 (0.0, 28.0)	4.00 (0.0, 21.0)	3.00 (0.0, 21.0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.73 (5.981)	-3.38 (6.377)	0.45 (4.651)	-1.26 (2.725)
中央値（最小値, 最大値）	-1.00 (-18.0, 29.0)	-1.50 (-25.0, 14.0)	-0.50 (-6.0, 15.0)	0.00 (-9.0, 3.0)

LOCF	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.5 (0.66)	-3.5 (0.67)	0.64 (0.891)	-1.17 (0.919)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.8, 0.8)	(-4.8, -2.2)	(-1.17, 2.44)	(-3.04, 0.69)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	-3.0 (-4.5, -1.4)		-1.81 (-4.33, 0.72)	
両側 p 値 [c]	**0.0003**		0.1549	

CI = 信頼区間; BD QOL = ベーチェット病関連 QOL; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.11.1, Table 2.2.11.1.1.

1.2.8.2.8.　外陰部潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団のベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合を Table 23 に示す。

ITT 集団全体で、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 17 名、アプレミラスト群 17 名と少なかった。投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合は non-responder imputation（NRI）法（投与 12 週時点前に中止した患者、又は投与 12 週時点のデータがない患者は投与 12 週時点で非奏効とした）ではプラセボ群 41.2%（7 名）、アプレミラスト群 70.6%（12 名）であった（p = 0.1100）。last observation carried forward（LOCF）法ではプラセボ群とアプレミラスト群で同様の完全寛解割合であったが（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.2）、これはプラセボ群（8 名）では投与 12 週時点までに中止した患者数がアプレミラスト群（1 名）と比べて多かったことが原因として考えられる（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.5）。

日本人集団では、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 2 名、アプレミラスト群 1 名であり、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 0.0%（0 名）、アプレミラスト群 100.0%（1 名）であった。

Table 23: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 17	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 2	アプレミラスト群 N = 1
完全寛解、n（%） [a]	7 (41.2)	12 (70.6)	0 (0.0)	1 (100.0)
未調整の群間差	29.4		100.0	
調整群間差（両側95% CI） [b]	28.4 (-3.6, 60.4)		NA (100.0, 100.0)*	
両側 p 値 [c]	0.1100		0.3333*	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別の 2 つの層に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。CMH 加重した群間差が算出されない場合の正規近似に基づく両側 95% CI を「*」と示す。

[c] 性別で調整した CMH 検定に基づく。Fisher 正確検定による両側 p 値を「*」と示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.1, Table 2.2.8.1.1.

1.2.8.2.9.　口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合

ITT 集団でのプラセボ対照期で、口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合を Table 24 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であり、その後プラセボ対照期に再発しなかった患者の割合はプラセボ群（13.2%［7 名］）と比べて、アプレミラスト群（31.3%［26 名］）で有意に高かった（nominal p = 0.0204）。

日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であり、その後プラセボ対照期に再発しなかった患者の割合はプラセボ群 14.3%（1 名）、アプレミラスト群 50.0%（7 名）であった。

Table 24: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合（ITT 集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 103)	アプレミラスト群 (N = 104)	プラセボ群 (N = 20)	アプレミラスト群 (N = 19)
投与 12 週時点前に完全寛解した患者、n（%）[a]	53 (51.5)	83 (79.8)	7 (35.0)	14 (73.7)
プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者、n（%）	7 (13.2)	26 (31.3)	1 (14.3)	7 (50.0)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	18.1		35.7	
調整群間差（両側95% CI）[b]	17.5 (4.2, 30.7)		34.4 (-3.3, 72.0)	
両側 p 値[c]	0.0204		0.1448	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

[a] 投与 12 週時点までに口腔潰瘍が完全消失した患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.6.1, Table 2.2.6.1.1.

1.2.8.2.10.　口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間

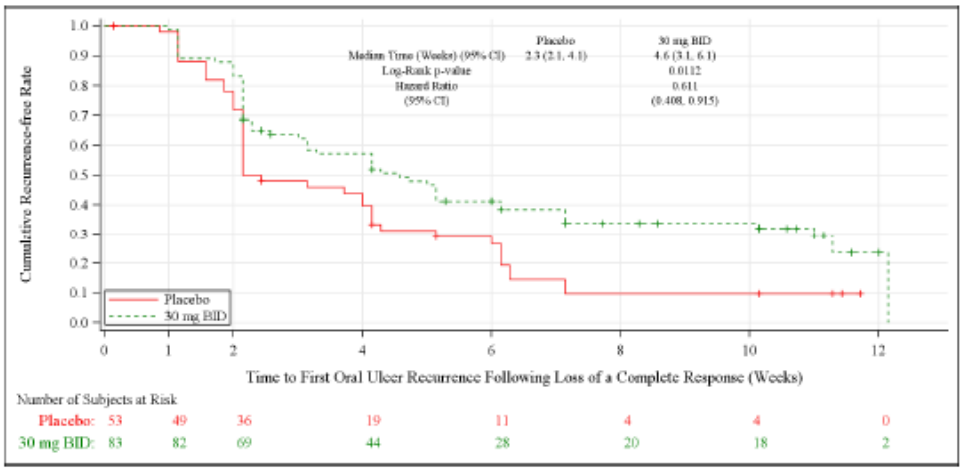
ITT 集団での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（口腔潰瘍の初回の完全寛解から再発までの期間）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 8 に示す。また、完全寛解後の再発までの期間を Table 25 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であった。これらの患者での再発までの期間の中央値（95%信頼区間）はプラセボ群（2.3 週［2.1～4.1 週］）と比べて、アプレミラスト群（4.6 週［3.1～6.1 週］）で有意に長く、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して完全寛解の効果が持続することが示された（ハザード比 0.611、nominal p = 0.0112）。

また、投与 12 週時点までの 2 週間間隔のいずれの評価時点でもアプレミラスト群ではプラセボ群と比較して口腔潰瘍の累積再発率が低かった。

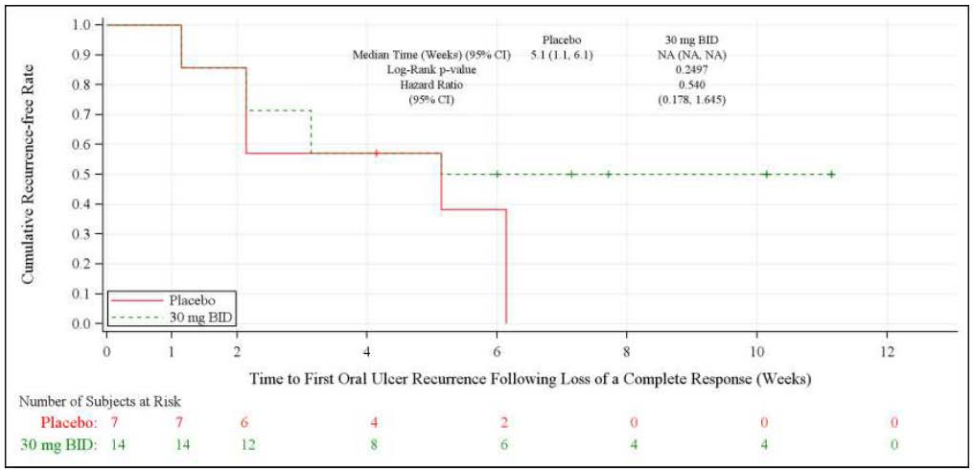
日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であった。これらの患者での再発までの期間の中央値はプラセボ群で 5.1 週、アプレミラスト群では NA であった（Figure 9, Table 26）。

Figure 8: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.10.

Figure 9: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.10.1.

Table 25: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団）

口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（週）	プラセボ群 N = 53			アプレミラスト群 N = 83		
	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	53	14	28.0	83	14	16.9
> 2～≤ 4	36	16	60.3	69	21	42.8
> 4～≤ 6	19	6	73.5	44	12	58.7
> 6～≤ 8	11	7	90.4	28	5	66.2
> 8～≤ 10	4	0	90.4	20	0	66.2
> 10～≤ 12	4	0	90.4	18	3	76.5
> 12	0	0	90.4	2	2	100.0

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.

Table 26: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団、日本人）

口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（週）	プラセボ群 N = 7			アプレミラスト群 N = 14		
	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	7	1	14.3	14	2	14.3
> 2～≤ 4	6	2	42.9	12	4	42.9
> 4～≤ 6	4	1	61.9	8	1	50.0
> 6～≤ 8	2	2	100.0	6	0	50.0
> 8～≤ 10	0	0	100.0	4	0	50.0
> 10～≤ 12	0	0	100.0	4	0	50.0
> 12	0	0	100.0	0	0	50.0

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.7.1.1.

1.2.8.2.11. 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数

ITT 集団で、口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数を Table 27 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であった。これらの患者での再発時の口腔潰瘍数に対して治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 1.5（1.1～1.9）、アプレミラスト群で 1.1（0.7～1.4）であり、アプレミラスト群で低かった（p = 0.0683）。

日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であった。これらの患者での再発時の口腔潰瘍数に対して治療群、性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 1.3（0.4～2.2）、アプレミラスト群で 0.9（0.3～1.6）であった。

Table 27: 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数（ITT 集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 53	アプレミラスト群 N = 83	プラセボ群 N = 7	アプレミラスト群 N = 14
再発時の口腔潰瘍数				
n	53	83	7	14
平均値（SD）	1.6 (1.33)	1.2 (1.24)	1.3 (0.95)	0.9 (1.03)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 6)	1.0 (0, 3)	0.5 (0, 3)
最小二乗平均（SE）[a]	1.5 (0.21)	1.1 (0.18)	1.3 (0.41)	0.9 (0.30)
最小二乗平均の両側 95% CI [a]	(1.1, 1.9)	(0.7, 1.4)	(0.4, 2.2)	(0.3, 1.6)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）[a]	-0.4 (-0.9, 0.0)		-0.3 (-1.4, 0.8)	
両側 p 値 [a]	0.0683		0.5291	

CI = 信頼区間; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 再発後の口腔潰瘍数に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.7.2, Table 2.2.7.2.1.

1.2.8.2.12. 皮膚病変

ITT 集団のベースライン時に皮膚病変を有していた患者を対象に、投与 12 週時点での皮膚病変に対する PGA の解析結果を Table 28 に示す。ベーチェット病の皮膚病変では、痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑の重症度（症状なし、軽度、中等度、重度）に対し、0 から 3（3 が最も重症度が高い）のスケールで PGA 判定し、その合計スコアで評価した。

ITT 集団全体で、ベースライン時に皮膚病変を有していた患者は計 117 名（プラセボ群 59 名、アプレミラスト群 58 名）であった。これらの患者でのベースライン時の PGA スコアの平均値はプラセボ群で 1.8、アプレミラスト群で 2.0 であり、いずれの群でもベースライン時の皮膚病変の重症度は低かった。また、投与 12 週時点の PGA スコアの平均値はプラセボ群で 1.0、アプレミラスト群で 0.9 であった。測定時点間の PGA スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.8（−1.0〜−0.5）、アプレミラスト群で−0.9（−1.1〜−0.6）であった（p = 0.5944）。

日本人集団では、ベースライン時に皮膚病変を有していた患者はプラセボ群 12 名、アプレミラスト群 12 名であった。これらの患者での PGA スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 1.5、アプレミラスト群で 2.1 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 1.3、アプレミラスト群で 1.1 であった。測定時点間の PGA スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−0.5（−1.1〜0.2）、アプレミラスト群で−0.7（−1.4〜−0.1）であった。

Table 28: 投与 12 週時点での皮膚病変に対する PGA 評価（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 59	アプレミラスト群 N = 58	プラセボ群 N = 12	アプレミラスト群 N = 12
n[a]	59	58	12	12
ベースライン時				
平均値（SD）	1.8 (0.95)	2.0 (0.94)	1.5 (0.67)	2.1 (0.79)
中央値（最小値, 最大値）	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 4)	1.0 (1, 3)	2.0 (1, 3)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	1.0 (1.04)	0.9 (0.92)	1.3 (1.22)	1.1 (0.79)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 2)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.7 (1.36)	-1.1 (1.18)	-0.3 (1.22)	-1.0 (1.04)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-6, 2)	-1.0 (-4, 2)	0.0 (-2, 2)	-1.0 (-3, 0)
最小二乗平均（SE）[b]	-0.8 (0.14)	-0.9 (0.14)	-0.5 (0.29)	-0.7 (0.30)
最小二乗平均の両側 95% CI[b]	(-1.0, -0.5)	(-1.1, -0.6)	(-1.1, 0.2)	(-1.4, -0.1)
2 群間の差（アプレミラスト群−プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）[b]	-0.1 (-0.4, 0.3)		-0.3 (-1.2, 0.6)	
両側 p 値[b]	0.5944		0.5125	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; PGA = 医師による全般評価; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの PGA スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：PGA スコアは痤瘡様病変、毛嚢炎、結節性紅斑の重症度を 0、1、2、3 で評価したスコア値の合計。スコアは高いほど重症度が高く、ベースラインからの減少は改善を示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.13.1, Table 2.2.13.1.1.

1.2.8.2.13. 視覚的評価スケール（VAS）による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化

ITT 集団でベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者を対象に、投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 29 に示す。VAS は 0 から 100 mm（100 mm が最大の疼痛）のスケールで評価した。

ITT 集団全体で、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 17 名、アプレミラスト群 17 名であった。これらの患者での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値はベースライン時のプラセボ群で 62.5 mm、アプレミラスト群で 66.9 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 23.1 mm、アプレミラスト群で 15.9 mm であった。測定時点間の VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−24.5 mm（−46.5～−2.5 mm）、アプレミラスト群で−30.0 mm（−52.9～−7.0 mm）であり（p = 0.6182）、外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化量に明らかな群間差は認められなかった。なお、ベースラインに外陰部潰瘍を有していた 34 名のうち投与 12 週時点で試験継続中であった患者はアプレミラスト群（16 名）よりもプラセボ群（9 名）で少なかった。

日本人集団では、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者はプラセボ群 2 名、アプレミラスト群 1 名であった。これらの患者での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値はベースライン時のプラセボ群で 84.0 mm、アプレミラスト群で 42.0 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 97.0 mm、アプレミラスト群で 0.0 mm であった。

Table 29: 投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 17	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 2	アプレミラスト群 N = 1
n[a]	17	17	2	1
ベースライン時				
平均値（SD）	62.5 (33.79)	66.9 (24.77)	84.0 (22.63)	42.0 (NA)
中央値（最小値, 最大値）	68.0 (0, 100)	75.0 (6, 97)	84.0 (68, 100)	42.0 (42, 42)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	23.1 (40.61)	15.9 (28.79)	97.0 (2.83)	0.0 (NA)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (0, 99)	0.0 (0, 98)	97.0 (95, 99)	0.0 (0, 0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-39.5 (41.10)	-51.0 (29.79)	13.0 (19.80)	-42.0 (NA)
中央値（最小値, 最大値）	-34.0 (-100, 27)	-52.0 (-89, 8)	13.0 (-1, 27)	-42.0 (-42, -42)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-24.5 (10.75)	-30.0 (11.22)	NA (NA)	NA (NA)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-46.5, -2.5)	(-52.9, -7.0)	(NA, NA)	(NA, NA)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	-5.5 (-27.6, 16.7)		NA (NA, NA)	
両側 p 値	0.6182		NA	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.9.1, Table 2.2.9.1.1.

1.2.8.3. 探索的評価項目

1.2.8.3.1. 患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数

ITT 集団の投与 12 週時点での患者 1 人あたりの口腔潰瘍の累積数の解析結果を Table 30 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点での患者 1 人あたりの口腔潰瘍の累積数に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群（23.79［21.05～26.53］）と比べてアプレミラスト群（14.78［12.03～17.53］）で有意に低かった（nominal p < 0.0001）。

日本人集団では、投与 12 週時点での口腔潰瘍の累積数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 26.06（19.38～32.74）、アプレミラスト群で 14.41（7.48～21.34）であった。

Table 30: 投与 12 週時点での患者 1 人あたりの口腔潰瘍累積数（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
n	103	104	20	19
ベースライン時の口腔潰瘍数				
平均値（SD）	3.9 (2.70)	4.2 (3.65)	3.7 (2.00)	3.8 (1.23)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)
投与 12 週時点の口腔潰瘍の累積数 [a]				
平均値（SD）	22.3 (18.23)	14.1 (15.41)	25.4 (20.89)	14.4 (18.50)
中央値（最小値, 最大値）	17.0 (2, 100)	9.0 (2, 90)	18.0 (7, 82)	7.0 (3, 76)
最小二乗平均（SE）	23.79 (1.389)	14.78 (1.395)	26.06 (3.291)	14.41 (3.414)
最小二乗平均の両側 95% CI [b]	(21.05, 26.53)	(12.03, 17.53)	(19.38, 32.74)	(7.48, 21.34)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI) [b]	-9.01 (-12.34, -5.68)		-11.65 (-20.99, -2.30)	
両側 p 値 [b]	< 0.0001		0.0160	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの予定された来院日での欠測値は LOCF 法で補完した。

[b] 投与 12 週時点までの予定された全来院日での患者 1 人あたりの口腔潰瘍の累積数に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.21.1, Table 2.2.21.1.1.

1.2.8.3.2. 口腔＋外陰部潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 31 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群（272.32［237.50～307.14］）と比べてアプレミラスト群（162.77［127.83～197.72］）で有意に低く（nominal p < 0.0001）、アプレミラスト群での口腔＋外陰部潰瘍の AUC_{W12} に対する改善効果はプラセボ群の 1.5 倍を超えていた。

日本人集団では、投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群 304.58（218.80～390.37）、アプレミラスト群 156.50（67.82～245.18）であった。

Table 31: 投与 12 週時点までの口腔＋外陰部潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
ベースライン時の口腔＋外陰部潰瘍数				
n	103	104	20	19
平均値（SD）	4.4 (2.95)	4.6 (3.97)	4.4 (2.54)	3.9 (1.49)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)	3.0 (2, 10)	3.0 (2, 8)
AUC_{w12}				
n	103	104	20	19
平均値（SD）	249.18 (217.132)	149.42 (187.403)	320.78 (276.172)	134.50 (217.450)
中央値（最小値, 最大値）	189.00 (3.0, 1032.5)	89.25 (5.7, 883.5)	190.64 (59.3, 913.5)	53.64 (10.5, 883.5)
共分散分析 [a]				
最小二乗平均（SE）	272.32 (17.658)	162.77 (17.723)	304.58 (42.256)	156.50 (43.683)
最小二乗平均の両側 95% CI	(237.50, 307.14)	(127.83, 197.72)	(218.80, 390.37)	(67.82, 245.18)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差(両側 95% CI)	-109.55 (-151.89, -67.21)		-148.08 (-268.15, -28.01)	
両側 p 値	< 0.0001		0.0171	

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔+外陰部潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔+外陰部潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与後 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.20.1, Table 2.2.20.1.1.

1.2.8.3.3. 圧痛関節数及び腫脹関節数

ITT 集団のベースライン時にベーチェット病に伴う圧痛関節又は腫脹関節を有していた患者を対象に、投与 12 週時点でのこれらの関節数の解析結果をそれぞれ Table 32 及び Table 33 に示す。

ITT 集団全体では、圧痛関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 50 名、アプレミラスト群で 44 名であり、これらの患者での圧痛関節数の投与 12 週時点でのベースライン時からの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群（−2.7［−4.5～−0.9］）と比べてアプレミラスト群（−4.4［−6.3～−2.4］）で大きかった。また、腫脹関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 15 名、アプレミラスト群で 17 名と少なかった。これらの患者での腫脹関節数の投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−2.9（−5.0～−0.8）、アプレミラスト群で−3.1（−5.2～−1.0）であり、明らかな違いは認められなかった。

日本人集団では、圧痛関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 11 名、アプレミラスト群で 7 名であり、これらの患者での圧痛関節数の投与 12 週時点でのベースライン時からの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−2.4（−4.4～−0.5）、アプレミラスト群で−3.7（−6.1～−1.2）であった。また、腫脹関節をベースライン時に有していた患者はプラセボ群で 3 名、アプレミラスト群で 2 名であり、これらの患者での腫脹関節数の投与 12 週時点でのベースライ

ン時からの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−2.3（−8.6～4.0）、アプレミラスト群で−3.0（−9.6～3.6）であった。

Table 32: 投与 12 週時点での圧痛関節数（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 50	アプレミラスト群 N = 44	プラセボ群 N = 11	アプレミラスト群 N = 7
n[a]	50	44	11	7
ベースライン時				
平均値（SD）	6.0 (7.95)	6.5 (8.46)	4.3 (4.82)	6.4 (10.50)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (1, 38)	4.0 (1, 44)	2.0 (1, 17)	2.0 (1, 30)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.9 (7.02)	2.5 (4.57)	2.4 (3.61)	1.0 (1.15)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 28)	1.0 (0, 24)	1.0 (0, 11)	1.0 (0, 3)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-2.1 (7.59)	-4.1 (8.20)	-1.9 (5.94)	-5.4 (10.97)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-28, 22)	-2.0 (-40, 8)	0.0 (-17, 6)	-1.0 (-30, 1)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-2.7 (0.91)	-4.4 (0.98)	-2.4 (0.92)	-3.7 (1.15)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-4.5, -0.9)	(-6.3, -2.4)	(-4.4, -0.5)	(-6.1, -1.2)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-1.7 (-4.0, 0.6)		-1.2 (-4.3, 1.8)	
両側 p 値	0.1457		0.4027	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの圧痛関節数の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.15.1, Table 2.2.15.1.1.

Table 33: 投与 12 週時点での腫脹関節数（ITT 集団; LOCF）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 15	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 3	アプレミラスト群 N = 2
n[a]	15	17	3	2
ベースライン時				
平均値（SD）	5.7 (7.10)	3.4 (3.06)	3.7 (3.79)	1.5 (0.71)
中央値（最小値, 最大値）	2.0 (1, 24)	3.0 (1, 14)	2.0 (1, 8)	1.5 (1, 2)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	2.4 (4.22)	1.8 (2.73)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 8)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-3.3 (6.92)	-1.6 (2.43)	-3.3 (4.16)	-1.5 (0.71)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-24, 5)	-2.0 (-8, 3)	-2.0 (-8, 0)	-1.5 (-2, -1)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-2.9 (1.01)	-3.1 (1.04)	-2.3 (0.49)	-3.0 (0.52)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-5.0, -0.8)	(-5.2, -1.0)	(-8.6, 4.0)	(-9.6, 3.6)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.2 (-2.7, 2.4)		-0.7 (-11.2, 9.8)	
両側 p 値	0.8955		0.5584	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの腫脹関節数の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.16.1, Table 2.2.16.1.1.

1.2.8.3.4. ぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管、消化管、及び中枢神経系のベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者の割合

ITT 集団全体で、投与 12 週時点までのすべての評価時点で、ベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で低かった（Table 34）。

プラセボ対照期では、ベーチェット病の症状としてのぶどう膜炎の新たな発現、再発又は悪化がプラセボ群で 4 名に 5 件認められた（1 名では新たにぶどう膜炎が発現し、プラセボ対照期で悪化が認められた）。このうち 1 名は投与 6～7 週時点の規定外来院時にぶどう膜炎の再発が認められた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.6）。アプレミラスト群ではぶどう膜炎は認められなかった。

日本人集団でも投与 12 週時点でベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はプラセボ群（25.0%、5/20 名）と比べてアプレミラスト群（10.5%、2/19 名）で低かった（Table 35）。

Table 34: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; LOCF）

	患者数（%）						
	投与 1 週	**投与 2 週**	**投与 4 週**	**投与 6 週**	**投与 8 週**	**投与 10 週**	**投与 12 週**
プラセボ群（N = 103）	**n = 98**	**n = 102**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	35 (35.7)	33 (32.4)	38 (36.9)	33 (32.0)	28 (27.2)	31 (30.1)	36 (35.0)
皮膚病変	23 (23.5)	23 (22.5)	27 (26.2)	25 (24.3)	23 (22.3)	23 (22.3)	27 (26.2)
関節炎	9 (9.2)	9 (8.8)	7 (6.8)	8 (7.8)	10 (9.7)	8 (7.8)	9 (8.7)
消化管症状	6 (6.1)	3 (2.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (4.9)	6 (5.8)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	4 (3.9)	4 (3.9)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 104）	**n = 102**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	21 (20.6)	29 (27.9)	27 (26.0)	24 (23.1)	25 (24.0)	21 (20.2)	28 (26.9)
皮膚病変	13 (12.7)	19 (18.3)	20 (19.2)	17 (16.3)	18 (17.3)	16 (15.4)	20 (19.2)
関節炎	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (3.8)
消化管症状	7 (6.9)	12 (11.5)	7 (6.7)	6 (5.8)	8 (7.7)	6 (5.8)	7 (6.7)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.14.2.

Table 35: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; LOCF）

	患者数（%）						
	投与 1 週	**投与 2 週**	**投与 4 週**	**投与 6 週**	**投与 8 週**	**投与 10 週**	**投与 12 週**
プラセボ群（N = 20）	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	6 (30.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (25.0)
皮膚病変	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
関節炎	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
消化管症状	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 19）	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
皮膚病変	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

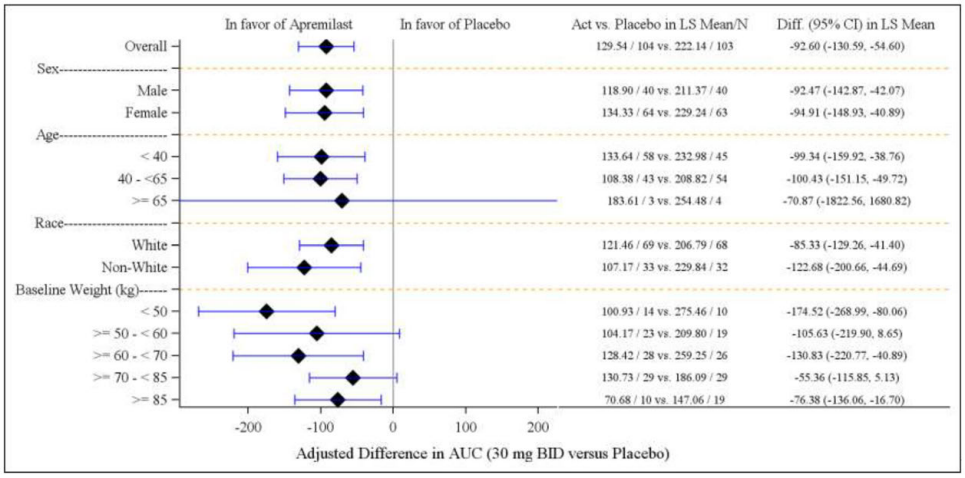
LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.14.2.1.

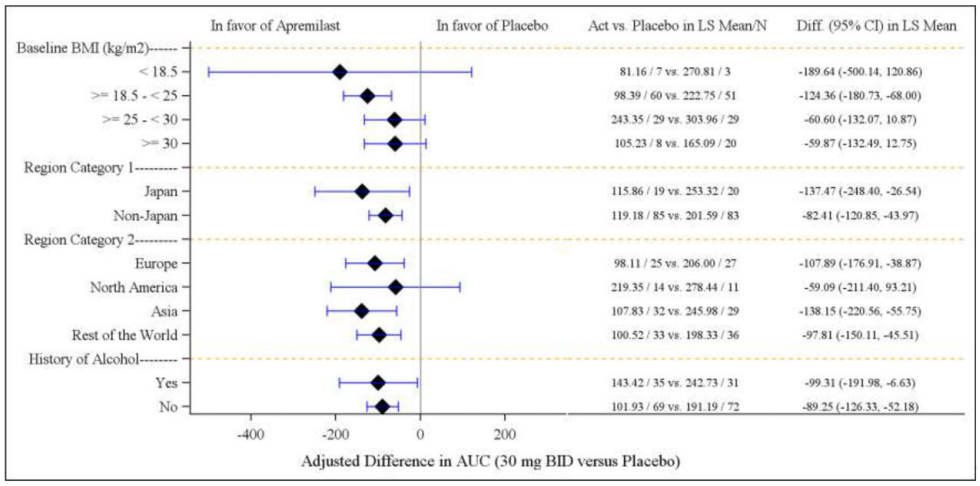
1.2.8.4. サブグループ解析

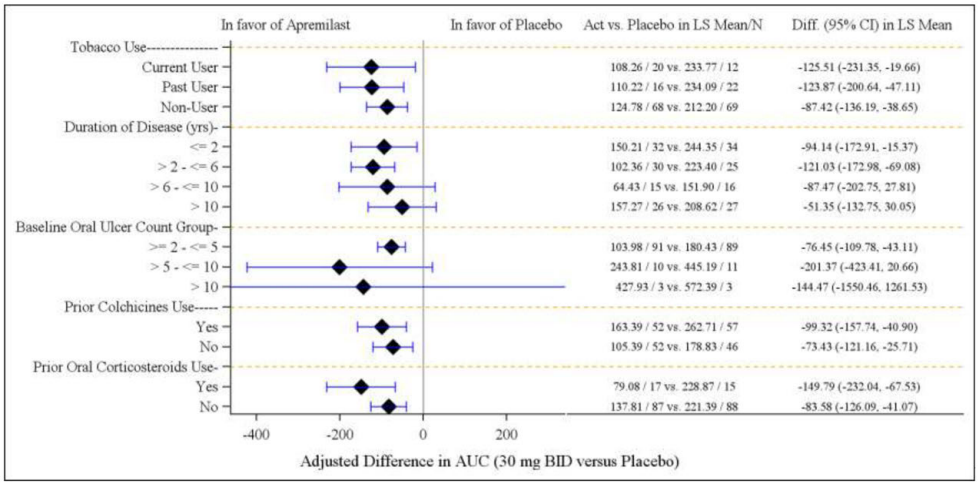
口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対し、患者背景因子等によるサブグループ解析を実施した。その結果を Figure 10 に示す。

検討したすべてのサブグループで、アプレミラスト群での口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対する治療効果はプラセボ群と比較して良好であることが確認された。患者背景、ベースライン時の疾患特性（罹病期間やベースライン時の口腔潰瘍数等）、地域、colchicine 及び副腎皮質ステロイドの前治療歴でプラセボ群と比べてアプレミラスト群で良好な治療効果が認められた。

Figure 10: 口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析（ITT 集団; MI）







AUC = 口腔潰瘍数の時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回投与; BMI = 体格指数; CI = 信頼区間; LS mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation.
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.2.

1.2.8.5. 有効性の結論

ベーチェット病患者を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用いてアプレミラストの有効性を評価した。本試験では、まず、割付けられたすべての患者がプラセボ対照期（投与 12 週時点まで）の評価を終了（完了又は中止）した時点で、プラセボ対照期での有効性、安全性を評価した。その後、継続投与期に移行して投与 28 週時点（プラセボ対照期を含む）までの有効性を評価し、さらに最後の患者の最終観察が終了した後に最終評価した。本試験での有効性の主要評価項目は、プラセボ対照期の投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）であった。

ITT 集団全体（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対する共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 222.14（190.80～253.47）、アプレミラスト群で 129.54（98.09～160.99）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に小さかった（$p < 0.0001$）。また、口腔潰瘍数はアプレミラスト投与によって速やかに減少し、その効果はアプレミラストの投与を継続することで最終投与 64 週時点まで持続した。口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対するサブグループ解析では、いずれのサブグループでもアプレミラスト群の有効性はプラセボ群と比べて良好であった。

また、ITT 集団全体での副次評価項目として、VAS による口腔潰瘍の疼痛スコアの変化を共分散分析で評価した結果、投与 12 週時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で −15.9 mm、アプレミラスト群で−40.7 mm であり、アプレミラスト群で有意に減少した（$p < 0.0001$）。さらに、プラセボ対照期に口腔潰瘍が完全寛解（潰瘍が完全消失）した患者での完全寛解までの期間の中央値はアプレミラスト群で有意に短かった（プラセボ群 8.1 週、アプレミラスト群 2.1 週、$p < 0.0001$）。加えて、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合もアプレミラスト群で有意に高く（プラセボ群 22.3%、アプレミラスト群 52.9%、$p < 0.0001$）、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその効果が 6 週以上持続した患者の割合もアプレミラスト群で有意に高かった（プラセボ群 4.9%、アプレミラスト群 29.8%、$p < 0.0001$）。その他、BSAS 及び BDCAF を用いたベーチェット病の活動性や QOL の評価でもアプレミラスト群はプラセボ群と比べ有意に改善した。外陰部潰瘍の評価でも、ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者は少なかったものの、投与 12 週時点で完全寛解していた患者の割合はアプレミラスト群で高かった（プラセボ群 41.2%、アプレミラスト群 70.6%）。

また、日本人集団（プラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名）では、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 253.32（174.94～331.71）、アプレミラスト群で 115.86（33.39～198.32）であり、ITT 集団全体と同様、良好な有効性を示した。また、副次評価項目でも日本人集団での有効性は ITT 集団全体の結果と同様であった。

以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボ群と比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは良好な有効性を示すとともに、外陰部潰瘍に対しても効果を有することが示唆された。

1.2.9. 薬物動態の結果

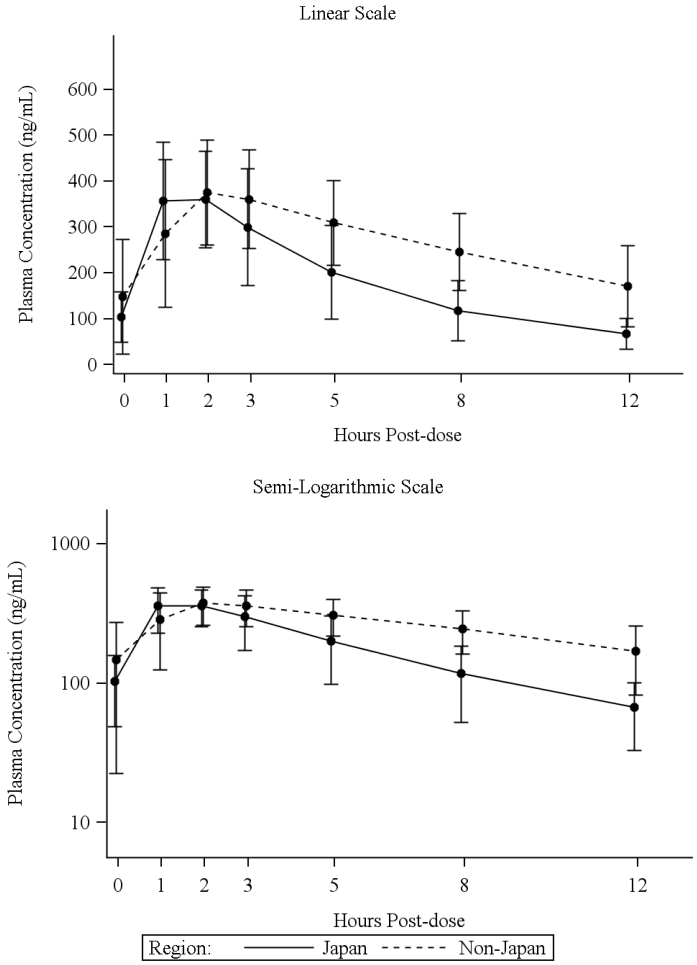
ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した。薬物動態評価用の血液検体は、投与 16 週時点（継続投与期）のアプレミラスト投与開始前、投与開始 1、2、3、5、8、12 時間後に採取された。評価可能な薬物動態データは 14 名（日本人 7 名、外国人 7 名）から得られ、当該 14 名を薬物動態解析対象集団とした。

1.2.9.1. 血漿中アプレミラスト濃度

投与 16 週時点の血漿中アプレミラスト濃度の推移（線形及び片対数目盛）を日本人及び外国人別に Figure 11 に示す。

血漿中アプレミラスト濃度は、全体として投与後速やかに上昇し、約 1～2 時間後に C_{max} に到達した後、減少した。

Figure 11:投与 16 週時点での血漿中アプレミラストの濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移（線形及び片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.13.1.

1.2.9.2. アプレミラストの薬物動態パラメータ

投与 16 週時点でのアプレミラストの薬物動態パラメータの結果を Table 36 に示す。

薬物動態解析対象集団全体で、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC_{12h} の幾何平均は 2545 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均は 377.6 ng/mL であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は 5.84 時間、CL/F の幾何平均は 11.8 L/h であった。

日本人及び外国人別では、AUC_{12h} の幾何平均は日本人 2076 ng･h/mL、外国人 3120 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均は日本人 374.2 ng/mL、外国人 380.9 ng/mL であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は日本人 4.23 時間、外国人 8.07 時間であり、CL/F の幾何平均は日本人 14.45 L/h、外国人 9.6 L/h であった。全体として、アプレミラストをベーチェット病患者に投与したときの日本人及び外国人の薬物動態は、中等症から重症の乾癬患者に投与した時の日本人及び白人の薬物動態と類似した。

Table 36: 投与 16 週時点でのアプレミラストの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

幾何平均（幾何 CV%）	全体 N = 14	日本人 N = 7	外国人 N = 7
AUC_t（ng•h/mL）	2534 (44.9)	2071 (49.5)	3100 (29.6)
AUC_{12h}（ng•h/mL）	2545 (45.2)	2076 (49.5)	3120 (30.0)
C_{max}（ng/mL）	377.6 (28.4)	374.2 (31.3)	380.9 (27.9)
t_{max}（h）[a]	1.88 (1.00, 3.00)	1.08 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 3.00)
$t_{1/2}$（h）	5.84 (59.9)	4.23 (26.9)	8.07 (64.8)
CL/F（L/h）	11.8 (45.2)	14.45 (49.5)	9.6 (30.0)
Vz/F（L）	99.4 (51.8)	88.3 (46.1)	112.0 (58.0)

[a] 中央値（範囲）

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.26.2.

1.2.10. 薬力学的作用の結果

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの炎症性バイオマーカー（IL-6、IL-8、IL-17A、IL-23、IFN-γ、TNF-α）及び白血球サブセット（総 T 細胞、Th17 細胞、制御性 T 細胞）のベースラインからの変化を評価した。炎症性バイオマーカー評価用の血液検体はベースライン、投与 4、12 週目に、白血球サブセット評価用の血液検体はベースライン及び投与 12 週目に採取された。

評価可能な炎症性バイオマーカーデータは 116 名（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 62 名）、白血球サブセットデータは 96 名（プラセボ群 43 名、アプレミラスト群 53 名）から得られ、これらの患者をそれぞれの解析対象集団とした。

1.2.10.1. ベースラインからの変化

投与 12 週時点の炎症性バイオマーカーのベースラインからの変化を Table 37 に、白血球サブセットのベースラインからの変化を Table 38 に示す。

治療を因子、ベースライン値を共変量とした順位付け共分散分析を実施した結果、ベースラインからの変化で有意な群間差が認められた炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットは IFN-γ であった（$p = 0.0077$）。なお、これらのデータでは大きな外れ値も認められていることから、その解釈には注意が必要である。

Table 37: 投与 12 週時点の炎症性バイオマーカーのベースラインからの変化（評価可能患者; LOCF）

ベースラインからの変化率（%）		プラセボ群	アプレミラスト群
評価可能患者 [a]		54	62
IL-6	平均値（SD）	83.90 (295.077)	218.41 (1608.095)
	中央値	-4.08	-22.22
	最小値, 最大値	-96.4, 1738.7	-93.8, 12624.1
	平均値に対する両側 95% CI	(3.36, 164.44)	(-189.97, 626.79)
	両側 p 値 [b]	0.1236	
IL-8	平均値（SD）	0.24 (25.848)	90.84 (624.182)
	中央値	0.00	0.00
	最小値, 最大値	-80.7, 77.2	-56.1, 4888.4
	平均値に対する両側 95% CI	(-6.81, 7.30)	(-67.67, 249.35)
	両側 p 値 [b]	0.7410	
IL-17A	平均値（SD）	21.10 (84.458)	2.37 (43.911)
	中央値	0.93	-5.26
	最小値, 最大値	-69.1, 496.2	-76.1, 126.1
	平均値に対する両側 95% CI	(-1.96, 44.15)	(-8.87, 13.62)
	両側 p 値 [b]	0.2327	
IL-23	平均値（SD）	-3.16 (12.254)	-0.53 (16.193)
	中央値	0.00	0.00
	最小値, 最大値	-51.6, 20.0	-53.1, 66.7
	平均値に対する両側 95% CI	(-6.50, 0.19)	(-4.64, 3.58)
	両側 p 値 [b]	0.8621	
IFN-γ	平均値（SD）	78.81 (251.537)	107.38 (695.351)
	中央値	7.88	-19.17
	最小値, 最大値	-97.5, 1550.0	-97.2, 5393.0
	平均値に対する両側 95% CI	(10.15, 147.47)	(-69.20, 283.97)
	両側 p 値 [b]	0.0077	
TNF-α	平均値（SD）	7.07 (35.048)	2.90 (28.773)
	中央値	0.00	0.00
	最小値, 最大値	-61.7, 200.0	-46.2, 130.8
	平均値に対する両側 95% CI	(-2.49, 16.64)	(-4.41, 10.20)
	両側 p 値 [b]	0.1499	

CI = 信頼区間; IFN-γ = インターフェロン-γ; IL-6 = インターロイキン-6; IL-8 = インターロイキン-8; IL-17A = インターロイキン 17A; IL-23 = インターロイキン-23; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; TNF-α = 腫瘍壊死因子-α

[a] ベースライン値を有する患者。ベースライン値が 0 の患者はベースラインからの変化量（%）の評価対象から除外した。

[b] 治療を因子、ベースライン値を共変量とした順位付け共分散分析モデルを用いた群間差に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002-PD Table 14.5.2.1.1.1, Table 14.5.2.1.1.2, Table 14.5.2.1.1.3, Table 14.5.2.1.1.4, Table 14.5.2.1.1.5, Table 14.5.2.1.1.6.

Table 38: 投与 12 週時点の白血球サブセットのベースラインからの変化（評価可能患者; LOCF）

ベースラインからの変化率（%）		プラセボ群	アプレミラスト群
評価可能患者 [a]		43	53
総 T 細胞	平均値（SD）	4.25 (31.460)	10.21 (35.247)
	中央値	0.56	3.37
	最小値, 最大値	-60.5, 89.9	-51.7, 97.2
	平均値に対する両側 95% CI	(-5.43, 13.93)	(0.50, 19.93)
	両側 p 値 [b]	0.1079	
Th17 細胞	平均値（SD）	4.10 (29.929)	11.23 (33.764)
	中央値	0.61	4.20
	最小値, 最大値	-54.9, 80.1	-58.2, 84.1
	平均値に対する両側 95% CI	(-5.23, 13.42)	(1.53, 20.92)
	両側 p 値 [b]	0.2742	
制御性 T 細胞	平均値（SD）	9.89 (38.627)	9.34 (36.392)
	中央値	0.00	0.00
	最小値, 最大値	-55.7, 178.7	-39.7, 144.3
	平均値に対する両側 95% CI	(-1.99, 21.78)	(-0.69, 19.37)
	両側 p 値 [b]	0.9364	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差

[a] ベースライン値を有する患者。ベースライン値が 0 の患者はベースラインからの変化量（%）の評価対象から除外した。

[b] 治療を因子、ベースライン値を共変量とした順位付け共分散分析モデルを用いた群間差に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002-PD Table 14.5.2.1.2.1, Table 14.5.2.1.2.2, Table 14.5.2.1.2.3.

1.2.11. 安全性の結果

ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 207 名（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）をプラセボ対照期での安全性解析対象集団とし、プラセボ対照期（投与 12 週間）の安全性を評価した。また、プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与されたプラセボ群及びアプレミラスト群の患者 187 名（プラセボ群 83 名、アプレミラスト群 104 名）をアプレミラスト投与集団とし、アプレミラストの長期安全性を評価した。

1.2.11.1. 治験薬の曝露状況

プラセボ対照期での治験薬の曝露状況を Table 39 に、アプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）でのアプレミラストの曝露状況を Table 40 に示す。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群（103 名）で 10.69 週、アプレミラスト群（104 名）で 11.55 週であり、日本人集団のプラセボ群（20 名）で 10.29 週、アプレミラスト群（19 名）で 11.02 週であった。

プラセボ対照期＋継続投与期でのアプレミラスト投与期間の平均値は、アプレミラスト投与集団全体（187 名）で 50.14 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群（83 名）で 45.65 週、アプレミラスト群（104 名）で 53.73 週であった。日本人集団（35 名）でのアプレミラスト投与期間の平均値は 48.13 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群（16 名）で 46.88 週、アプレミラスト群（19 名）で 49.20 週であった。また、最終解析時点で、アプレミラストが 52 週（1 年）以上投与された患者はアプレミラスト投与集団全体で 124 名、日本人集団で 24 名であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.2, Table 2.1.11.2.1）。

Table 39: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
治験薬投与期間（週）	n	103	104	20	19
	平均値（SD）	10.69 (3.400)	11.55 (2.351)	10.29 (3.640)	11.02 (3.065)
	中央値	12.00	12.00	12.00	12.00
	最小値, 最大値	0.1, 14.3	0.4, 14.9	1.1, 12.3	0.4, 12.3

SD = 標準偏差; 治験薬投与期間 = 治験薬の投与開始日からプラセボ対照期での最終投与日までの期間（週）
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.1, Table 2.1.11.1.1.

Table 40: アプレミラスト投与期間でのアプレミラストの曝露状況（アプレミラスト投与集団）

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群[a] N = 83	アプレミラスト群 N = 104	全体 N = 187	プラセボ群[a] N = 16	アプレミラスト群 N = 19	全体 N = 35
アプレミラスト投与期間（週）	n	83	104	187	16	19	35
	平均値（SD）	45.65 (14.916)	53.73 (19.663)	50.14 (18.122)	46.88 (14.300)	49.20 (21.904)	48.13 (18.590)
	中央値	52.00	63.86	52.43	52.14	64.00	52.14
	最小値, 最大値	0.1, 55.9	0.4, 69.3	0.1, 69.3	8.9, 53.1	0.4, 65.1	0.4, 65.1

SD = 標準偏差; アプレミラスト投与期間 = アプレミラストの投与開始日から最終投与日までの期間（週）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.2, Table 2.1.11.2.1.

1.2.11.2. 有害事象の概要

プラセボ対照期（安全性解析対象集団）での有害事象の発現状況の概要を Table 41 に、アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）での有害事象の発現状況の概要を Table 42 に示す。

プラセボ対照期では、安全性解析対象集団全体での有害事象の発現割合はプラセボ群で 71.8%（74/103 名）、アプレミラスト群で 78.8%（82/104 名）であった。重度の有害事象の発現割合はプラセボ群 5.8%（6 名）、アプレミラスト群 5.8%（6 名）、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 3.9%（4 名）、アプレミラスト群 2.9%（3 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 4.9%（5 名）、アプレミラスト群 2.9%（3 名）であった。また、死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。一方、日本人集団での有害事象の発現割合はプラセボ群で 75.0%（15/20 名）、アプレミラスト群で 73.7%（14/19 名）であった。重篤な有害事象がアプレミラスト群の 1 名（5.3%）に発現したが、いずれの群でも重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団全体（187 名）での有害事象の発現割合は 85.6%（160 名）、重度の有害事象の発現割合は 11.2%（21 名）、重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（17 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.0%（15 名）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。日本人集団（35 名）では、有害事象の発現割合は 97.1%（34 名）、重度の有害事象の発現割合は 8.6%（3 名）、重篤な有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 41: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
有害事象	74 (71.8)	82 (78.8)	15 (75.0)	14 (73.7)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	37 (35.9)	60 (57.7)	8 (40.0)	11 (57.9)
重度の有害事象	6 (5.8)	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	4 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (5.3)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	6 (5.8)	9 (8.7)	3 (15.0)	2 (10.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1, Table 2.3.1.1.1.

Table 42: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
有害事象	70 (84.3)	90 (86.5)	160 (85.6)	16 (100.0)	18 (94.7)	34 (97.1)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	29 (34.9)	64 (61.5)	93 (49.7)	6 (37.5)	13 (68.4)	19 (54.3)
重度の有害事象	4 (4.8)	17 (16.3)	21 (11.2)	1 (6.3)	2 (10.5)	3 (8.6)
重篤な有害事象	7 (8.4)	10 (9.6)	17 (9.1)	1 (6.3)	3 (15.8)	4 (11.4)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
治験薬の休薬に至った有害事象	10 (12.0)	17 (16.3)	27 (14.4)	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (11.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (3.6)	12 (11.5)	15 (8.0)	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (11.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2, Table 2.3.1.1.2.

1.2.11.3. 有害事象

1.2.11.3.1. プラセボ対照期での有害事象

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体でのすべての有害事象の発現状況を Table 43 に、日本人集団でのすべての有害事象の発現状況を Table 44 に示す。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、アプレミラスト群（104 名）の基本語（PT）別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（43 名、41.3%）、「悪心」（20 名、19.2%）、「頭痛」（15 名、14.4%）、「上気道感染」（12 名、11.5%）であった。このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は「下痢」であった。

プラセボ対照期の日本人集団では、アプレミラスト群（19 名）の PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（9 名、47.4%）、「ウイルス性上気道感染」及び「悪心」（各 4 名、21.1%）、「頭痛」（3 名、15.8%）、「背部痛」（2 名、10.5%）であった。

Table 43: プラセボ対照期でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
有害事象	**74 (71.8)**	**82 (78.8)**
感染症および寄生虫症	**26 (25.2)**	**33 (31.7)**
上気道感染	5 (4.9)	12 (11.5)
ウイルス性上気道感染	5 (4.9)	7 (6.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	3 (2.9)
インフルエンザ	2 (1.9)	2 (1.9)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (1.9)
尿路感染	4 (3.9)	1 (1.0)
気管支炎	2 (1.9)	1 (1.0)
咽頭炎	2 (1.9)	1 (1.0)
結膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)
麦粒腫	1 (1.0)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)
細菌性膣症	0 (0.0)	1 (1.0)
せつ	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)
扁桃炎	2 (1.9)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (1.0)	0 (0.0)
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (1.0)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (1.0)	0 (0.0)
歯感染	1 (1.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (1.0)**	**2 (1.9)**
貧血	1 (1.0)	1 (1.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)
免疫系障害	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**
過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**5 (4.8)**
食欲減退	0 (0.0)	2 (1.9)
細胞死	0 (0.0)	1 (1.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (1.0)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	1 (1.0)
精神障害	**4 (3.9)**	**3 (2.9)**
不眠症	2 (1.9)	1 (1.0)
怒り	0 (0.0)	1 (1.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (1.0)
うつ病	1 (1.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
中期不眠症	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**19 (18.4)**	**24 (23.1)**
頭痛	11 (10.7)	15 (14.4)
片頭痛	0 (0.0)	3 (2.9)
浮動性めまい	2 (1.9)	2 (1.9)
振戦	2 (1.9)	2 (1.9)
記憶障害	1 (1.0)	1 (1.0)
傾眠	1 (1.0)	1 (1.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.0)
嗜眠	2 (1.9)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (1.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (1.0)	0 (0.0)
失神	1 (1.0)	0 (0.0)
胸郭出口症候群	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	**9 (8.7)**	**4 (3.8)**
アレルギー性結膜炎	2 (1.9)	1 (1.0)
霧視	2 (1.9)	1 (1.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.0)
強膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)
眼瞼炎	1 (1.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (1.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (1.0)	0 (0.0)
全眼球炎	1 (1.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (1.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**2 (1.9)**	**1 (1.0)**
耳鳴	1 (1.0)	1 (1.0)
回転性めまい	1 (1.0)	0 (0.0)
心臓障害	**2 (1.9)**	**1 (1.0)**
動悸	0 (0.0)	1 (1.0)
不整脈	1 (1.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (1.0)	0 (0.0)
血管障害	**2 (1.9)**	**3 (2.9)**
高血圧	1 (1.0)	2 (1.9)
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
出血	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (3.9)**	**7 (6.7)**
口腔咽頭痛	2 (1.9)	1 (1.0)
咳嗽	1 (1.0)	1 (1.0)
呼吸困難	1 (1.0)	1 (1.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)
声帯嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)
声帯の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
胃腸障害	**41 (39.8)**	**58 (55.8)**
下痢	21 (20.4)	43 (41.3)
悪心	11 (10.7)	20 (19.2)
上腹部痛	2 (1.9)	9 (8.7)
嘔吐	2 (1.9)	9 (8.7)
腹痛	3 (2.9)	4 (3.8)
消化不良	5 (4.9)	2 (1.9)
痔核	0 (0.0)	2 (1.9)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)
腹部膨満	1 (1.0)	1 (1.0)
軟便	1 (1.0)	1 (1.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)
便秘	3 (2.9)	0 (0.0)
肛門ポリープ	1 (1.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (1.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
食道不快感	1 (1.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**12 (11.7)**	**4 (3.8)**
全身性そう痒症	3 (2.9)	1 (1.0)
接触皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)
皮膚乾燥	1 (1.0)	1 (1.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1.0)
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (1.0)	0 (0.0)
びまん性脱毛症	1 (1.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
爪の障害	1 (1.0)	0 (0.0)
寝汗	1 (1.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
発疹	1 (1.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (14.6)**	**17 (16.3)**
背部痛	6 (5.8)	8 (7.7)
関節痛	3 (2.9)	6 (5.8)
頚部痛	1 (1.0)	2 (1.9)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (1.9)
四肢痛	2 (1.9)	1 (1.0)
骨痛	0 (0.0)	1 (1.0)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (1.0)
顎痛	0 (0.0)	1 (1.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (1.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.0)
筋痙縮	2 (1.9)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**
尿路結石	0 (0.0)	1 (1.0)
頻尿	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	**2 (1.9)**	**5 (4.8)**
乳房分泌	0 (0.0)	1 (1.0)
性器分泌物	0 (0.0)	1 (1.0)
性器出血	0 (0.0)	1 (1.0)
月経過多	0 (0.0)	1 (1.0)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)
乳房痛	1 (1.0)	0 (0.0)
月経困難症	1 (1.0)	0 (0.0)
乳汁漏出症	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11 (10.7)**	**5 (4.8)**
疲労	4 (3.9)	3 (2.9)
末梢性浮腫	2 (1.9)	1 (1.0)
発熱	2 (1.9)	1 (1.0)
無力症	1 (1.0)	1 (1.0)
熱感	1 (1.0)	0 (0.0)
治癒不良	1 (1.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.0)	0 (0.0)
化生	1 (1.0)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (1.0)**	**4 (3.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.9)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (1.0)
体重増加	1 (1.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**6 (5.8)**	**3 (2.9)**
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.0)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.0)
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (1.0)
靭帯捻挫	2 (1.9)	0 (0.0)
転倒	1 (1.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (1.0)	0 (0.0)
関節損傷	1 (1.0)	0 (0.0)
引っかき傷	1 (1.0)	0 (0.0)
社会環境	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
家庭内ストレス	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.

Table 44: プラセボ対照期でのすべての有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
有害事象	**15 (75.0)**	**14 (73.7)**
感染症および寄生虫症	**7 (35.0)**	**8 (42.1)**
上気道感染	1 (5.0)	1 (5.3)
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	4 (21.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (5.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (5.3)
気管支炎	1 (5.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (10.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (5.0)	1 (5.3)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (5.3)
肛門膿瘍	1 (5.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (5.0)	0 (0.0)
精神障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
不眠症	1 (5.0)	0 (0.0)
中期不眠症	1 (5.0)	0 (0.0)
神経系障害	**6 (30.0)**	**5 (26.3)**
頭痛	2 (10.0)	3 (15.8)
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)
傾眠	1 (5.0)	1 (5.3)
手根管症候群	1 (5.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (5.0)	0 (0.0)
失神	1 (5.0)	0 (0.0)
胸郭出口症候群	1 (5.0)	0 (0.0)
眼障害	**3 (15.0)**	**2 (10.5)**
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (5.3)
強膜炎	0 (0.0)	1 (5.3)
眼瞼炎	1 (5.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (5.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (5.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (5.0)**	**1 (5.3)**
耳鳴	0 (0.0)	1 (5.3)
回転性めまい	1 (5.0)	0 (0.0)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
動悸	0 (0.0)	1 (5.3)
血管障害	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
出血	1 (5.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (5.3)
胃腸障害	**10 (50.0)**	**11 (57.9)**
下痢	7 (35.0)	9 (47.4)
悪心	0 (0.0)	4 (21.1)
上腹部痛	1 (5.0)	1 (5.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (5.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.3)
痔核	0 (0.0)	1 (5.3)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (5.3)
軟便	1 (5.0)	1 (5.3)
便秘	2 (10.0)	0 (0.0)
肛門ポリープ	1 (5.0)	0 (0.0)
食道不快感	1 (5.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (10.0)**	**2 (10.5)**
皮膚乾燥	1 (5.0)	1 (5.3)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (5.3)
発疹	1 (5.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (5.0)**	**2 (10.5)**
背部痛	0 (0.0)	2 (10.5)
関節痛	0 (0.0)	1 (5.3)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (5.3)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (5.3)
変形性関節症	1 (5.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
尿路結石	0 (0.0)	1 (5.3)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
性器出血	0 (0.0)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
末梢性浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
発熱	1 (5.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
体重増加	1 (5.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
靭帯捻挫	1 (5.0)	0 (0.0)
社会環境	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
家庭内ストレス	1 (5.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.2.1.

1.2.11.3.2. アプレミラスト投与期間での有害事象

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体でのすべての有害事象の発現状況を Table 45 に、日本人集団でのすべての有害事象の発現状況を Table 46 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）での PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（74 名、39.6%）、「頭痛」（38 名、20.3%）、「悪心」（36 名、19.3%）、「上気道感染」（26 名、13.9%）、「ウイルス性上気道感染」、「上腹部痛」（各 20 名、10.7%）であった。

アプレミラスト投与期間の日本人集団（35 名）では、PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（18 名、51.4%）、「ウイルス性上気道感染」（12 名、34.3%）、「頭痛」（8 名、22.9%）、「悪心」（7 名、20.0%）、「発熱」（5 名、14.3%）、「上腹部痛」、「関節痛」、「背部痛」（各 4 名、11.4%）であった。

Table 45: アプレミラスト投与期間でのすべての有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
有害事象	**70 (84.3)**	**90 (86.5)**	**160 (85.6)**
感染症および寄生虫症	**33 (39.8)**	**55 (52.9)**	**88 (47.1)**
上気道感染	7 (8.4)	19 (18.3)	26 (13.9)
ウイルス性上気道感染	8 (9.6)	12 (11.5)	20 (10.7)
インフルエンザ	1 (1.2)	5 (4.8)	6 (3.2)
咽頭炎	3 (3.6)	2 (1.9)	5 (2.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (2.1)
気管支炎	1 (1.2)	3 (2.9)	4 (2.1)
扁桃炎	2 (2.4)	2 (1.9)	4 (2.1)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
口腔ヘルペス	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
ウイルス感染	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
帯状疱疹	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
歯感染	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
虫垂炎	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
細菌性膣症	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
結膜炎	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
麦粒腫	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
尿路感染	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
前庭神経炎	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
歯肉炎	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
せつ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
下気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
精巣炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
処置後感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
足部白癬	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肛門膿瘍	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚糸状菌症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
淋疾	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
手足口病	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘリコバクター性十二指腸炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘリコバクター性胃炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性大腸炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
限局性感染	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻ヘルペス	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
中耳炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
副鼻腔気管支炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
外陰部膿瘍	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
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 (2.4)**	**2 (1.9)**	**4 (2.1)**
乳癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
甲状腺腺腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
子宮内膜癌	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**3 (3.6)**	**5 (4.8)**	**8 (4.3)**
鉄欠乏性貧血	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
貧血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	**1 (1.2)**	**3 (2.9)**	**4 (2.1)**
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
粉塵アレルギー	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**4 (4.8)**	**11 (10.6)**	**15 (8.0)**
食欲減退	2 (2.4)	5 (4.8)	7 (3.7)
脱水	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
細胞死	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
高血糖	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ラクトース不耐性	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
精神障害	**11 (13.3)**	**7 (6.7)**	**18 (9.6)**
不眠症	7 (8.4)	5 (4.8)	12 (6.4)
怒り	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
うつ病	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経過敏	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
強迫性障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
睡眠障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	**24 (28.9)**	**31 (29.8)**	**55 (29.4)**
頭痛	15 (18.1)	23 (22.1)	38 (20.3)
片頭痛	3 (3.6)	3 (2.9)	6 (3.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (2.1)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
振戦	2 (2.4)	2 (1.9)	4 (2.1)
味覚異常	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
感覚鈍麻	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
失神	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
記憶障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
注意力障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
小発作てんかん	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルペス後神経痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚消失	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	**7 (8.4)**	**11 (10.6)**	**18 (9.6)**
眼瞼炎	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
霧視	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
眼痛	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
眼充血	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
複視	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼刺激	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
強膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
白内障	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
核性白内障	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼部不快感	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
光視症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
硝子体変性	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
硝子体剥離	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼球乾燥症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	**6 (7.2)**	**1 (1.0)**	**7 (3.7)**
回転性めまい	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
耳鳴	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
耳痛	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
耳閉	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	**2 (2.4)**	**2 (1.9)**	**4 (2.1)**
動悸	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
洞性頻脈	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	**4 (4.8)**	**6 (5.8)**	**10 (5.3)**
高血圧	2 (2.4)	4 (3.8)	6 (3.2)
ベーチェット症候群	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
動脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
末梢血管障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (9.6)**	**9 (8.7)**	**17 (9.1)**
口腔咽頭痛	4 (4.8)	2 (1.9)	6 (3.2)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
咳嗽	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
鼻閉	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
鼻出血	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
声帯嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
声帯の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
無気肺	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
発声障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
過換気	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺硬化	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻漏	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	**42 (50.6)**	**66 (63.5)**	**108 (57.8)**
下痢	24 (28.9)	50 (48.1)	74 (39.6)
悪心	12 (14.5)	24 (23.1)	36 (19.3)
上腹部痛	7 (8.4)	13 (12.5)	20 (10.7)
嘔吐	5 (6.0)	9 (8.7)	14 (7.5)
腹痛	6 (7.2)	6 (5.8)	12 (6.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (2.1)
便秘	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
消化不良	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
痔核	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
腹部不快感	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
胃炎	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
軟便	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
裂肛	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
歯痛	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
齲歯	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
大腸ポリープ	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
食道潰瘍	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
クローン病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
口唇乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
直腸出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
慢性胃炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
嚥下障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
メレナ	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
食道閉塞症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
直腸しぶり	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	**2 (2.4)**	**1 (1.0)**	**3 (1.6)**
胆石症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肝嚢胞	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝機能異常	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**7 (8.4)**	**20 (19.2)**	**27 (14.4)**
接触皮膚炎	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.6)
蕁麻疹	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
湿疹	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
全身性そう痒症	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
水疱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
異汗性湿疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
丘疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
酒さ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
日光皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
紅斑	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
網状皮斑	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
丘疹性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
コリン性蕁麻疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**21 (25.3)**	**33 (31.7)**	**54 (28.9)**
関節痛	7 (8.4)	11 (10.6)	18 (9.6)
背部痛	6 (7.2)	10 (9.6)	16 (8.6)
四肢痛	4 (4.8)	2 (1.9)	6 (3.2)
筋肉痛	1 (1.2)	3 (2.9)	4 (2.1)
頚部痛	2 (2.4)	2 (1.9)	4 (2.1)
筋骨格痛	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
腱炎	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
椎間板突出	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
筋痙縮	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.6)
関節腫脹	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
変形性関節症	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
シェーグレン症候群	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
関節炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
骨痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腱付着部症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
線維筋痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
骨折痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肩径部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
顎痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
足底筋膜炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
滑液嚢腫	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
狭窄性腱鞘炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**3 (2.9)**	**3 (1.6)**
尿路結石	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
着色尿	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**4 (4.8)**	**9 (8.7)**	**13 (7.0)**
月経過多	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
性器出血	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
乳房分泌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
性器分泌物	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
性器紅斑	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
頻発月経	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腟静脈瘤	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
月経困難症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
不規則月経	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
乳頭痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腟狭窄	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (15.7)**	**11 (10.6)**	**24 (12.8)**
発熱	3 (3.6)	5 (4.8)	8 (4.3)
疲労	2 (2.4)	4 (3.8)	6 (3.2)
無力症	4 (4.8)	2 (1.9)	6 (3.2)
末梢性浮腫	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
末梢腫脹	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
倦怠感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
悪寒	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルニア	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	**4 (4.8)**	**8 (7.7)**	**12 (6.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
肝機能検査異常	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
体重減少	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
好酸球数増加	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
好中球数増加	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (6.0)**	**9 (8.7)**	**14 (7.5)**
交通事故	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.6)
節足動物咬傷	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
挫傷	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
裂傷	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節脱臼	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ストレス骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯牙損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
転倒	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節損傷	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
外傷後頚部症候群	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
橈骨骨折	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
製品の問題	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
医療機器不具合	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.

Table 46: アプレミラスト投与期間でのすべての有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
有害事象	**16 (100.0)**	**18 (94.7)**	**34 (97.1)**
感染症および寄生虫症	**9 (56.3)**	**14 (73.7)**	**23 (65.7)**
ウイルス性上気道感染	4 (25.0)	8 (42.1)	12 (34.3)
上気道感染	1 (6.3)	2 (10.5)	3 (8.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (8.6)
咽頭炎	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (8.6)
扁桃炎	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
鼻咽頭炎	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
気管支炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
口腔ヘルペス	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
細菌性膣症	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
歯肉炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
処置後感染	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
肛門膿瘍	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
毛包炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
手足口病	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
ヘリコバクター性十二指腸炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
ヘリコバクター性胃炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
急性腎盂腎炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
外陰部膿瘍	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
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 (6.3)**	**2 (10.5)**	**3 (8.6)**
乳癌	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
甲状腺腺腫	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
子宮内膜癌	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
血液およびリンパ系障害	**1 (6.3)**	**2 (10.5)**	**3 (8.6)**
白血球減少症	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
リンパ節症	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	**2 (12.5)**	**2 (10.5)**	**4 (11.4)**
食欲減退	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
脱水	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (5.7)
精神障害	**1 (6.3)**	**1 (5.3)**	**2 (5.7)**
不眠症	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
神経系障害	**3 (18.8)**	**8 (42.1)**	**11 (31.4)**
頭痛	2 (12.5)	6 (31.6)	8 (22.9)
味覚異常	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
感覚鈍麻	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
眼障害	**2 (12.5)**	**3 (15.8)**	**5 (14.3)**
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
アレルギー性結膜炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
強膜炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
白内障	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
耳および迷路障害	**2 (12.5)**	**1 (5.3)**	**3 (8.6)**
回転性めまい	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (5.7)
耳鳴	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
耳閉	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
心臓障害	**0 (0.0)**	**2 (10.5)**	**2 (5.7)**
動悸	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
血管障害	**1 (6.3)**	**2 (10.5)**	**3 (8.6)**
高血圧	1 (6.3)	2 (10.5)	3 (8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (12.5)**	**2 (10.5)**	**4 (11.4)**
口腔咽頭痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
発声障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
過換気	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
胃腸障害	**9 (56.3)**	**15 (78.9)**	**24 (68.6)**
下痢	6 (37.5)	12 (63.2)	18 (51.4)
悪心	0 (0.0)	7 (36.8)	7 (20.0)
上腹部痛	2 (12.5)	2 (10.5)	4 (11.4)
嘔吐	2 (12.5)	1 (5.3)	3 (8.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
便秘	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
軟便	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
痔核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
胃炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
腹部不快感	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
歯痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
齲歯	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
食道潰瘍	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
慢性胃炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
肝胆道系障害	**1 (6.3)**	**1 (5.3)**	**2 (5.7)**
胆石症	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
肝機能異常	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	**2 (12.5)**	**6 (31.6)**	**8 (22.9)**
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
脱毛症	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
水疱	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
異汗性湿疹	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
日光皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
紅斑	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
丘疹性皮疹	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
コリン性蕁麻疹	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (31.3)**	**3 (15.8)**	**8 (22.9)**
関節痛	2 (12.5)	2 (10.5)	4 (11.4)
背部痛	2 (12.5)	2 (10.5)	4 (11.4)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
変形性関節症	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
滑液嚢腫	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
尿路結石	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**2 (10.5)**	**2 (5.7)**
性器出血	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
性器紅斑	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (12.5)**	**3 (15.8)**	**5 (14.3)**
発熱	2 (12.5)	3 (15.8)	5 (14.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
倦怠感	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
臨床検査	**1 (6.3)**	**2 (10.5)**	**3 (8.6)**
白血球数減少	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
肝機能検査異常	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (6.3)**	**4 (21.1)**	**5 (14.3)**
交通事故	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
挫傷	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
関節脱臼	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
ストレス骨折	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
歯牙損傷	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
転倒	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
外傷後頚部症候群	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
製品の問題	**1 (6.3)**	**0 (0.0)**	**1 (2.9)**
医療機器不具合	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.2.2.

1.2.11.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

1.2.11.4.1. プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 47 に、日本人集団での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 48 に示す。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、アプレミラスト群（104 名）の PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（40 名、38.5%）、「悪心」（16 名、15.4%）であった。このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は「下痢」であった。

プラセボ対照期の日本人集団では、アプレミラスト群（19 名）の PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（7 名、36.8%）、「悪心」（2 名、10.5%）であった。

Table 47: プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**37 (35.9)**	**60 (57.7)**
感染症および寄生虫症	**4 (3.9)**	**2 (1.9)**
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道感染	2 (1.9)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**
食欲減退	0 (0.0)	2 (1.9)
精神障害	**2 (1.9)**	**1 (1.0)**
怒り	0 (0.0)	1 (1.0)
うつ病	1 (1.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
神経系障害	**9 (8.7)**	**12 (11.5)**
頭痛	7 (6.8)	9 (8.7)
傾眠	1 (1.0)	1 (1.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.0)
記憶障害	0 (0.0)	1 (1.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)
振戦	0 (0.0)	1 (1.0)
嗜眠	1 (1.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
眼刺激	1 (1.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
耳鳴	1 (1.0)	1 (1.0)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
動悸	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.0)**	**2 (1.9)**
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.0)
咳嗽	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**23 (22.3)**	**51 (49.0)**
下痢	14 (13.6)	40 (38.5)
悪心	8 (7.8)	16 (15.4)
嘔吐	1 (1.0)	8 (7.7)
上腹部痛	1 (1.0)	5 (4.8)
腹痛	1 (1.0)	4 (3.8)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)
消化不良	1 (1.0)	1 (1.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.0)
便秘	1 (1.0)	0 (0.0)
軟便	1 (1.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**4 (3.9)**	**0 (0.0)**
寝汗	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
発疹	1 (1.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (2.9)**	**1 (1.0)**
骨痛	0 (0.0)	1 (1.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
頻尿	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
性器出血	0 (0.0)	1 (1.0)
乳汁漏出症	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (2.9)**	**1 (1.0)**
無力症	1 (1.0)	1 (1.0)
倦怠感	1 (1.0)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
末梢性浮腫	1 (1.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.0)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
白血球数減少	0 (0.0)	1 (1.0)
体重増加	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.10.1.

Table 48: プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N =20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**8 (40.0)**	**11 (57.9)**
感染症および寄生虫症	**2 (10.0)**	**1 (5.3)**
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (5.3)
上気道感染	1 (5.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (5.0)	0 (0.0)
神経系障害	**3 (15.0)**	**2 (10.5)**
頭痛	1 (5.0)	1 (5.3)
傾眠	1 (5.0)	1 (5.3)
坐骨神経痛	1 (5.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
耳鳴	0 (0.0)	1 (5.3)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
動悸	0 (0.0)	1 (5.3)
胃腸障害	**4 (20.0)**	**9 (47.4)**
下痢	3 (15.0)	7 (36.8)
悪心	0 (0.0)	2 (10.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (5.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.3)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (5.3)
便秘	1 (5.0)	0 (0.0)
軟便	1 (5.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
発疹	1 (5.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
性器出血	0 (0.0)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
倦怠感	1 (5.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
発熱	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
体重増加	1 (5.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.10.1.

1.2.11.4.2. アプレミラスト投与期間での治験薬との関連性が否定できない有害事象

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 49 に、日本人集団での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を Table 50 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（58 名、31.0%）、「悪心」（23 名、12.3%）、「頭痛」（20 名、10.7%）であった。

アプレミラスト投与期間の日本人集団では、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「下痢」（11 名、31.4%）であった。

Table 49: アプレミラスト投与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状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**29 (34.9)**	**64 (61.5)**	**93 (49.7)**
感染症および寄生虫症	**4 (4.8)**	**4 (3.8)**	**8 (4.3)**
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯肉炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道感染	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
子宮内膜癌	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**2 (2.4)**	**3 (2.9)**	**5 (2.7)**
食欲減退	2 (2.4)	3 (2.9)	5 (2.7)
精神障害	**4 (4.8)**	**3 (2.9)**	**7 (3.7)**
不眠症	3 (3.6)	2 (1.9)	5 (2.7)
怒り	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
神経過敏	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
睡眠障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	**9 (10.8)**	**16 (15.4)**	**25 (13.4)**
頭痛	7 (8.4)	13 (12.5)	20 (10.7)
片頭痛	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
味覚異常	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
振戦	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
記憶障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
動悸	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.2)**	**2 (1.9)**	**3 (1.6)**
呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	**21 (25.3)**	**54 (51.9)**	**75 (40.1)**
下痢	17 (20.5)	41 (39.4)	58 (31.0)
悪心	6 (7.2)	17 (16.3)	23 (12.3)
嘔吐	1 (1.2)	8 (7.7)	9 (4.8)
上腹部痛	0 (0.0)	7 (6.7)	7 (3.7)
腹痛	3 (3.6)	4 (3.8)	7 (3.7)
腹部不快感	2 (2.4)	1 (1.0)	3 (1.6)
軟便	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
便秘	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
直腸しぶり	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.2)**	**4 (3.8)**	**5 (2.7)**
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
全身性そう痒症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.4)**	**2 (1.9)**	**4 (2.1)**
筋痙縮	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
骨痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
頻尿	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
性器出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (7.2)**	**3 (2.9)**	**9 (4.8)**
無力症	4 (4.8)	2 (1.9)	6 (3.2)
発熱	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
疲労	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	**2 (2.4)**	**1 (1.0)**	**3 (1.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
好酸球数増加	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重減少	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.10.2.

Table 50: アプレミラスト投与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状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**6 (37.5)**	**13 (68.4)**	**19 (54.3)**
感染症および寄生虫症	**1 (6.3)**	**3 (15.8)**	**4 (11.4)**
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
急性腎盂腎炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
上気道感染	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
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 (6.3)**	**0 (0.0)**	**1 (2.9)**
子宮内膜癌	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
神経系障害	**1 (6.3)**	**2 (10.5)**	**3 (8.6)**
頭痛	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
味覚異常	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
傾眠	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
耳鳴	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
動悸	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
胃腸障害	**4 (25.0)**	**10 (52.6)**	**14 (40.0)**
下痢	3 (18.8)	8 (42.1)	11 (31.4)
悪心	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
嘔吐	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)
軟便	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.7)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
腹部不快感	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
便秘	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
性器出血	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (6.3)**	**1 (5.3)**	**2 (5.7)**
発熱	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (5.7)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.10.2.

1.2.11.5. 重度の有害事象

1.2.11.5.1. プラセボ対照期での重度の有害事象

プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 51 に示し、プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での重度のすべての有害事象の発現状況を Table 52 に示す。なお、日本人集団ではプラセボ対照期に重度の有害事象は認められなかった。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、PT 別の重度の有害事象として、アプレミラスト群（104 名）で「悪心」が 3 名（2.9%）、「頭痛」が 2 名（1.9%）、「咽頭炎」、「口腔ヘルペス」、「声帯の炎症」、「嘔吐」が各 1 名（1.0%）に発現し、プラセボ群（103 名）では「感染性下痢」、「性器感染」、「真菌性性器感染」、「高血圧」、「下痢」、「口内炎」、「急性熱性好中球性皮膚症」、「天疱瘡」、「月経困難症」が各 1 名（1.0%）に発現した。

Table 51: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
軽度	45 (43.7)	42 (40.4)	12 (60.0)	8 (42.1)
中等度	23 (22.3)	34 (32.7)	3 (15.0)	6 (31.6)
重度	6 (5.8)	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1, Table 14.3.1.6.1.2, Table 2.3.1.6.1.1.1, Table 2.3.1.6.1.2.1.

Table 52: プラセボ対照期での重度の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
重度の有害事象	**6 (5.8)**	**6 (5.8)**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**2 (1.9)**
喉頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.0)
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**
頭痛	0 (0.0)	2 (1.9)
血管障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
高血圧	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
声帯の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	**2 (1.9)**	**3 (2.9)**
悪心	0 (0.0)	3 (2.9)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (1.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
月経困難症	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1.

1.2.11.5.2. アプレミラスト投与期間での重度の有害事象

アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 53 に示し、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団での重度のすべての有害事象の発現状況を Table 54 に、日本人集団での重度のすべての有害事象の発現状況を Table 55 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）で、2 名以上に発現した PT 別の重度の有害事象は「悪心」（4 名、2.1%）、「下痢」（3 名、1.6%）、「頭痛」（2 名、1.1%）であった。

アプレミラスト投与期間の日本人集団（35 名）では、PT 別の重度の有害事象として「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」が各 1 名（2.9%）に発現した。

Table 53: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
軽度	31 (37.3)	28 (26.9)	59 (31.6)	11 (68.8)	5 (26.3)	16 (45.7)
中等度	35 (42.2)	45 (43.3)	80 (42.8)	4 (25.0)	11 (57.9)	15 (42.9)
重度	4 (4.8)	17 (16.3)	21 (11.2)	1 (6.3)	2 (10.5)	3 (8.6)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.2.1, Table 14.3.1.6.2.2, Table 14.3.1.6.2.3, Table 2.3.1.6.2.1.1, Table 2.3.1.6.2.2.1, Table 2.3.1.6.2.3.1.

Table 54: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
重度の有害事象	**4 (4.8)**	**17 (16.3)**	**21 (11.2)**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**4 (3.8)**	**4 (2.1)**
虫垂炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.2)**	**1 (1.0)**	**2 (1.1)**
乳癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
子宮内膜癌	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	**0 (0.0)**	**3 (2.9)**	**3 (1.6)**
頭痛	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害	**1 (1.2)**	**1 (1.0)**	**2 (1.1)**
動脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ベーチェット症候群	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
声帯の炎症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
胃腸障害	**1 (1.2)**	**6 (5.8)**	**7 (3.7)**
悪心	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (2.1)
下痢	1 (1.2)	2 (1.9)	3 (1.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.2)**	**4 (3.8)**	**5 (2.7)**
単径部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
背部痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**	**2 (1.1)**
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.2.

Table 55: アプレミラスト投与期間での重度の有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
重度の有害事象	**1 (6.3)**	**2 (10.5)**	**3 (8.6)**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
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 (6.3)**	**1 (5.3)**	**2 (5.7)**
乳癌	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
子宮内膜癌	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.4.2.

1.2.11.6. 死亡

本試験のプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも、死亡は認められなかった。

1.2.11.7. 重篤な有害事象

1.2.11.7.1. プラセボ対照期での重篤な有害事象

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 56 に、日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 57 に示す。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、PT 別の重篤な有害事象として、アプレミラスト群（104 名）で「片頭痛」、「ベーチェット症候群」、「軟部組織損傷」が各 1 名（1.0%）に発現したが、いずれの事象も治験責任医師によって治験薬との関連なしと判定された（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.5.1）。一方、プラセボ群（103 名）では「感染性下痢」、「性器感染」、「真菌性性器感染」、「口腔内潰瘍形成」、「急性熱性好中球性皮膚症」、「多形紅斑」、「皮膚病変」が各 1 名（1.0%）に発現した。

プラセボ対照期の日本人集団では、PT 別の重篤な有害事象として、アプレミラスト群（19 名）で「片頭痛」が 1 名（5.3%）に認められた（治験薬と関連なし）。

Table 56: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
重篤な有害事象	**4 (3.9)**	**3 (2.9)**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**0 (0.0)**
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (1.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1.

Table 57: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
重篤な有害事象	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.1.1.

1.2.11.7.2. アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 58 に、日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 59 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」が各 2 名（1.1%）に認められたが、その他の事象は各 1 名（0.5%）のみの発現であった。また、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象として、「リンパ節結核」、「帯状疱疹」、「子宮内膜癌」が各 1 名（0.5%）に認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.5.2）。

アプレミラスト投与期間の日本人集団（35 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」、「片頭痛」、「関節脱臼」が各 1 名（2.9%）に発現した。このうち「リンパ節結核」及び「子宮内膜癌」は治験薬との関連性が否定されなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.5.2）。

Table 58: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
重篤な有害事象	**7 (8.4)**	**10 (9.6)**	**17 (9.1)**
感染症および寄生虫症	**4 (4.8)**	**3 (2.9)**	**7 (3.7)**
虫垂炎	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性大腸炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
前庭神経炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.2)**	**1 (1.0)**	**2 (1.1)**
乳癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
子宮内膜癌	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害	**1 (1.2)**	**2 (1.9)**	**3 (1.6)**
ベーチェット症候群	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
動脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
急性膵炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
筋炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
腟狭窄	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**3 (2.9)**	**3 (1.6)**
関節脱臼	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
交通事故	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2.

Table 59: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
重篤な有害事象	**1 (6.3)**	**3 (15.8)**	**4 (11.4)**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
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 (6.3)**	**1 (5.3)**	**2 (5.7)**
乳癌	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
子宮内膜癌	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
関節脱臼	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.1.2.

1.2.11.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

1.2.11.8.1. プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 60 に示す。なお、日本人集団ではプラセボ対照期に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として、アプレミラスト群（104 名）で「頭痛」、「ベーチェット症候群」、「上腹部痛」、「悪心」、「嘔吐」が各 1 名（1.0%）に発現した。一方、プラセボ群（103 名）では「頭痛」、「嗜眠」、「咳嗽」、「下痢」、「口腔内潰瘍形成」、「急性熱性好中球性皮膚症」、「天疱瘡」、「皮膚病変」、「筋骨格系胸痛」が各 1 名（1.0%）に発現した。

Table 60: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**5 (4.9)**	**3 (2.9)**
神経系障害	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)
嗜眠	1 (1.0)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
咳嗽	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**2 (1.9)**	**2 (1.9)**
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.1.

1.2.11.8.2. 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

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 61 に、日本人集団での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 62 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）で、2 名以上に発現した PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「ベーチェット症候群」、「悪心」（各 2 名、1.1%）であった。

アプレミラスト投与期間の日本人集団（35 名）では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「非定型マイコバクテリア感染」、「リンパ節結核」、「乳癌」、「強膜炎」が各 1 名（2.9%）に発現した。

Table 61: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**3 (3.6)**	**12 (11.5)**	**15 (8.0)**
感染症および寄生虫症	**1 (1.2)**	**3 (2.9)**	**4 (2.1)**
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
前庭神経炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
乳癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
神経系障害	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**	**2 (1.1)**
頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
強膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害	**1 (1.2)**	**2 (1.9)**	**3 (1.6)**
ベーチェット症候群	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
動脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
胃腸障害	**1 (1.2)**	**4 (3.8)**	**5 (2.7)**
悪心	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腹痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
筋炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.2.

Table 62: 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発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**0 (0.0)**	**4 (21.1)**	**4 (11.4)**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**2 (10.5)**	**2 (5.7)**
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
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 (5.3)**	**1 (2.9)**
乳癌	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
強膜炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.8.2.

1.2.11.9. 治験薬の休薬に至った有害事象

1.2.11.9.1. プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 63 に、日本人集団での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 64 に示す。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象として、アプレミラスト群（104 名）で「悪心」が 5 名（4.8%）、「下痢」及び「嘔吐」が各 2 名（1.9%）、「歯肉膿瘍」及び「片頭痛」が各 1 名（1.0%）に発現した。一方、プラセボ群（103 名）では「尿路感染」、「ウイルス性上気道感染」、「嗜眠」、「悪心」、「急性熱性好中球性皮膚症」、「発疹」、「そう痒性皮疹」が各 1 名（1.0%）に発現した。

プラセボ対照期の日本人集団では、PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象として、アプレミラスト群（19 名）で「片頭痛」及び「悪心」が各 1 名（5.3%）に発現し、プラセボ群（20 名）では「ウイルス性上気道感染」、「発疹」、「そう痒性皮疹」が各 1 名（5.0%）に発現した。

Table 63: プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
治験薬の休薬に至った有害事象	**6 (5.8)**	**9 (8.7)**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**1 (1.0)**
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)
尿路感染	1 (1.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)
嗜眠	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**1 (1.0)**	**7 (6.7)**
悪心	1 (1.0)	5 (4.8)
下痢	0 (0.0)	2 (1.9)
嘔吐	0 (0.0)	2 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
発疹	1 (1.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.7.1.

Table 64: プラセボ対照期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
治験薬の休薬に至った有害事象	**3 (15.0)**	**2 (10.5)**
感染症および寄生虫症	**1 (5.0)**	**0 (0.0)**
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
悪心	0 (0.0)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	**2 (10.0)**	**0 (0.0)**
発疹	1 (5.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.7.1.

1.2.11.9.2. アプレミラスト投与期間での治験薬の休薬に至った有害事象

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 65 に、日本人集団での治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 66 に示す。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）で、2 名以上に発現した PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象は「悪心」、「下痢」（各 6 名、3.2%）、「ウイルス性胃腸炎」、「嘔吐」、「腹痛」（各 2 名、1.1%）であった。

アプレミラスト投与期間の日本人集団（35 名）では、PT 別の治験薬の休薬に至った有害事象として「インフルエンザ」、「リンパ節結核」、「食欲減退」、「片頭痛」、「悪心」、「関節脱臼」が各 1 名（2.9%）に発現した。

Table 65: アプレミラスト投与期間での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
治験薬の休薬に至った有害事象	**10 (12.0)**	**17 (16.3)**	**27 (14.4)**
感染症および寄生虫症	**5 (6.0)**	**6 (5.8)**	**11 (5.9)**
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.1)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯肉炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
限局性感染	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路感染	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**1 (0.5)**
食欲減退	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
精神障害	**1 (1.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
不眠症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	**1 (1.2)**	**1 (1.0)**	**2 (1.1)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
頭痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	**5 (6.0)**	**11 (10.6)**	**16 (8.6)**
悪心	1 (1.2)	5 (4.8)	6 (3.2)
下痢	2 (2.4)	4 (3.8)	6 (3.2)
嘔吐	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.1)
腹痛	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腹部不快感	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (2.4)**	**0 (0.0)**	**2 (1.1)**
無力症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
疲労	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**2 (1.9)**	**2 (1.1)**
関節脱臼	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.7.2.

Table 66: アプレミラスト投与期間での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況（日本人集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 16 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)	全体 N = 35 n (%)
治験薬の休薬に至った有害事象	**0 (0.0)**	**4 (21.1)**	**4 (11.4)**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**2 (10.5)**	**2 (5.7)**
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
リンパ節結核	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
食欲減退	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
悪心	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**1 (2.9)**
関節脱臼	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.9)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.7.2.

1.2.11.10.　臨床検査

1.2.11.10.1. 血液学的検査

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均変化量）は認められなかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1.1, 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1.2）。また、プラセボ対照期（Table 67）又はアプレミラスト投与期間（Table 68）の治験薬投与前後で、個々の患者での臨床的に重要な血液学的検査項目のシフト（低、正常、又は高）は認められなかった。

Table 67: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値 [b] 低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
好塩基球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	98 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	102 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	96 (98.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
赤血球数（10^{12}/L）					
プラセボ群	98	低	8 (8.2)	3 (3.1)	0 (0.0)
		正常	8 (8.2)	79 (80.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	8 (7.8)	3 (2.9)	0 (0.0)
		正常	4 (3.9)	87 (85.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット値					
プラセボ群	97	低	4 (4.1)	2 (2.1)	0 (0.0)
		正常	5 (5.2)	86 (88.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	4 (3.9)	6 (5.9)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	91 (89.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	98	低	7 (7.1)	3 (3.1)	0 (0.0)
		正常	7 (7.1)	81 (82.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	9 (8.8)	7 (6.9)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	84 (82.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	89 (90.8)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	91 (89.2)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	7 (6.9)	0 (0.0)
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数（10^9/L)					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	97 (99.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	100 (98.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数（分葉核）（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	86 (87.8)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (2.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	86 (84.3)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	8 (7.8)	3 (2.9)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
好中球数（分葉核＋桿状核）（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	86 (87.8)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (2.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	86 (84.3)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	8 (7.8)	3 (2.9)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	89 (90.8)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	4 (4.1)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (91.2)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (3.9)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.1.

Table 68: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル（アプレミラスト投与集団）

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
好塩基球数（10^9/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	83 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	103 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	186 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数（10^9/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	81 (97.6)	1 (1.2)
		高	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	103 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	184 (98.9)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
赤血球数（10^{12}/L）					
プラセボ群[c]	83	低	5 (6.0)	8 (9.6)	0 (0.0)
		正常	4 (4.8)	66 (79.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	8 (7.8)	3 (2.9)	0 (0.0)
		正常	8 (7.8)	84 (81.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	13 (7.0)	11 (5.9)	0 (0.0)
		正常	12 (6.5)	150 (80.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット値					
プラセボ群[c]	83	低	3 (3.6)	4 (4.8)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	75 (90.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	5 (4.9)	5 (4.9)	0 (0.0)
		正常	6 (5.8)	87 (84.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	8 (4.3)	9 (4.8)	0 (0.0)
		正常	7 (3.8)	162 (87.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群[c]	83	低	5 (6.0)	6 (7.2)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	71 (85.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	10 (9.7)	6 (5.8)	0 (0.0)
		正常	7 (6.8)	80 (77.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	15 (8.1)	12 (6.5)	0 (0.0)
		正常	8 (4.3)	151 (81.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^{9}/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	75 (90.4)	3 (3.6)
		高	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	3 (2.9)	89 (86.4)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	6 (5.8)	1 (1.0)
全体	186	低	2 (1.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	3 (1.6)	164 (88.2)	4 (2.2)
		高	0 (0.0)	8 (4.3)	2 (1.1)
リンパ球数（10^{9}/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	83 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (1.9)	100 (97.1)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (1.1)	183 (98.4)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
単球数（10^9/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	82 (98.8)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
アプレミラスト群	103	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	101 (98.1)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	186	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (0.5)	183 (98.4)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
好中球数（分葉核）（10^9/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	72 (86.7)	4 (4.8)
		高	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	3 (2.9)	83 (80.6)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	9 (8.7)	2 (1.9)
全体	186	低	2 (1.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	4 (2.2)	155 (83.3)	7 (3.8)
		高	0 (0.0)	12 (6.5)	3 (1.6)
好中球数（分葉核＋桿状核）（10^9/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	72 (86.7)	4 (4.8)
		高	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	3 (2.9)	83 (80.6)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	9 (8.7)	2 (1.9)
全体	186	低	2 (1.1)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	4 (2.2)	155 (83.3)	7 (3.8)
		高	0 (0.0)	12 (6.5)	3 (1.6)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群[c]	83	低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	78 (94.0)	2 (2.4)
		高	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
アプレミラスト群	103	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (90.3)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	4 (3.9)	2 (1.9)
全体	186	低	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	171 (91.9)	5 (2.7)
		高	0 (0.0)	5 (2.7)	3 (1.6)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
[c] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.2.

1.2.11.10.2. 血液生化学的検査

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液生化学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均変化量）は認められなかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書

Table 14.3.4.3.1.1, 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.1.2）。プラセボ対照期（Table 69）又はアプレミラスト投与期間（Table 70）の治験薬投与前後で、個々の患者での臨床的に重要な血液生化学的検査項目のシフト（低、正常、高）は認められなかった。

Table 69: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	92 (93.9)	3 (3.1)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (91.2)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (2.9)
アルカリホスファターゼ（U/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (94.9)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	97 (95.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (94.9)	4 (4.1)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	92 (90.2)	3 (2.9)
		高	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.9)
重炭酸塩（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	3 (3.1)	94 (95.9)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	97 (95.1)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビリルビン（µmol/L）					
プラセボ群	98	低	1 (1.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	8 (8.2)	80 (81.6)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	4 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	8 (7.8)	86 (84.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
血中尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	95 (96.9)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
クロール（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	97 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレアチニン（µmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	98 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (97.1)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
直接ビリルビン（µmol/L）					
プラセボ群	98	低	40 (40.8)	10 (10.2)	0 (0.0)
		正常	10 (10.2)	38 (38.8)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	33 (32.4)	10 (9.8)	0 (0.0)
		正常	9 (8.8)	50 (49.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グルコース（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	59 (60.2)	11 (11.2)
		高	0 (0.0)	16 (16.3)	10 (10.2)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	72 (70.6)	11 (10.8)
		高	0 (0.0)	10 (9.8)	4 (3.9)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者

[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。

注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.2.1.

Table 70: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（アプレミラスト投与集団）

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	76 (91.6)	3 (3.6)
		高	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	92 (90.2)	4 (3.9)
		高	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)
全体	185	低	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	168 (90.8)	7 (3.8)
		高	0 (0.0)	7 (3.8)	2 (1.1)
アルカリホスファターゼ（U/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	77 (92.8)	2 (2.4)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	94 (92.2)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	4 (3.9)	1 (1.0)
全体	185	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	3 (1.6)	171 (92.4)	3 (1.6)
		高	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群[c]	83	低	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	75 (90.4)	2 (2.4)
		高	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	94 (92.2)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.9)
全体	185	低	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
		正常	1 (0.5)	169 (91.4)	3 (1.6)
		高	0 (0.0)	7 (3.8)	3 (1.6)
重炭酸塩（mmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	1 (1.2)	3 (3.6)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	78 (94.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)
		正常	4 (3.9)	95 (93.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	1 (0.5)	6 (3.2)	0 (0.0)
		正常	5 (2.7)	173 (93.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	1 (1.2)	7 (8.4)	0 (0.0)
		正常	3 (3.6)	69 (83.1)	1 (1.2)
		高	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	1 (1.0)	5 (4.9)	0 (0.0)
		正常	9 (8.8)	85 (83.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
全体	185	低	2 (1.1)	12 (6.5)	0 (0.0)
		正常	12 (6.5)	154 (83.2)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
血中尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	81 (97.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	182 (98.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
クロール（mmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	82 (98.8)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	183 (98.9)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレアチニン（μmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	83 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	184 (99.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
直接ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	33 (39.8)	9 (10.8)	0 (0.0)
		正常	7 (8.4)	34 (41.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	34 (33.3)	9 (8.8)	0 (0.0)
		正常	22 (21.6)	37 (36.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	67 (36.2)	18 (9.7)	0 (0.0)
		正常	29 (15.7)	71 (38.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
グルコース（mmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	1 (1.2)	48 (57.8)	15 (18.1)
		高	0 (0.0)	7 (8.4)	10 (12.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	72 (70.6)	11 (10.8)
		高	0 (0.0)	6 (5.9)	8 (7.8)
全体	185	低	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)
		正常	3 (1.6)	120 (64.9)	26 (14.1)
		高	0 (0.0)	13 (7.0)	18 (9.7)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	81 (97.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	182 (98.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群[c]	83	低	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
		正常	2 (2.4)	78 (94.0)	1 (1.2)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	102	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	101 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	185	低	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
		正常	2 (1.1)	179 (96.8)	1 (0.5)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
[c] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.2.2.

1.2.11.11.　バイタルサイン（体温、脈拍数、呼吸数、血圧）及び体重

プラセボ対照期の安全性解析対象集団（プラセボ群、アプレミラスト群）及びアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団のいずれでも、体温、脈拍数、呼吸数、血圧のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は概ね小さく、一貫した上昇又は低下の傾向は認められなかった。

また、プラセボ対照期の安全性解析対象集団（プラセボ群、アプレミラスト群）及びアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団での体重のベースラインからの変化状況を Table 71 に示す。プラセボ対照期で体重が 5%を超えて減少（減少量 10%以下）した患者の割合はプラセボ群 3.9%（4/102 名）、アプレミラスト群 3.9%（4/103 名）、10%を超えて減少（減少量 20%以下）した患者はプラセボ群 0.0%（0/102 名）、アプレミラスト群 1.0%（1/103 名）であり、20%を超えて減少した患者はいずれの群でもいなかった。また、アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団全体で体重が 5%を超えて減少（減少量 10%以下）した患者が 11.8%（22/186 名）、10%を超えて減

少（減少量 20%以下）した患者が 3.8%（7/186 名）に認められたが、20%を超えて減少した患者はいなかった。

Table 71: 体重のベースラインからの変化状況

体重のベースラインからの変化割合（%）	プラセボ対照期の終了時点		アプレミラスト投与期間の終了時点		
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 [a] N = 83 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	全体 N = 187 n (%)
評価患者数 [b]	102	103	83	103	186
減少：< -20%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
減少：-20% ～ < -10%	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (4.8)	3 (2.9)	7 (3.8)
減少：-10% ～ < -5%	4 (3.9)	4 (3.9)	7 (8.4)	15 (14.6)	22 (11.8)
減少：-5% ～ < 0%	30 (29.4)	38 (36.9)	29 (34.9)	29 (28.2)	58 (31.2)
変化なし：0%	19 (18.6)	15 (14.6)	5 (6.0)	5 (4.9)	10 (5.4)
増加：0% < ～ 5%	47 (46.1)	40 (38.8)	30 (36.1)	41 (39.8)	71 (38.2)
増加：5% < ～ 10%	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (6.0)	8 (7.8)	13 (7.0)
増加：10% < ～ 20%	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (3.6)	2 (1.9)	5 (2.7)
増加：20% <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

[b] 治験薬投与開始前後の測定値を有する患者

注：最終投与 28 日後までの治験薬投与後の最終測定値を用いた（追跡調査期を除く）。アプレミラスト投与期間はプラセボ群では最長 52 週間、アプレミラスト群では最長 64 週間。

Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.2.1, Table 14.3.5.2.2.

1.2.11.12. 心電図

心電図はスクリーニング時にのみ測定された。プラセボ群、アプレミラスト群のいずれの群でも、ベースラインで臨床的に重要な異常値を示した患者は認められなかった。

1.2.11.13. 安全性の結論

本試験は、ベーチェット病患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、プラセボ対照期（投与 12 週間）の安全性を評価した。またその後、継続投与期に移行し、プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与された患者を対象に、アプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）でのアプレミラストの長期安全性を評価した。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値はプラセボ群（103 名）で 10.69 週、アプレミラスト群（104 名）で 11.55 週であった。また、プラセボ対照期終了後にプラセボ群 83 名、アプレミラスト群 95 名が継続投与期に移行してアプレミラストが投与されており、プラセボ対照期と継続投与期の両期を含むアプレミラスト投与期間の平均値はアプレミラスト投与集団全体（187 名）で 50.14 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群（83 名）で 45.65 週、アプレミラスト群（104 名）で 53.73 週であった。なお、最終解析時点で 124 名にアプレミラストが 52 週（1 年）以上投与されていた。

プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群（103 名）で 71.8%（74 名）、アプレミラスト群（104 名）で 78.8%（82 名）であった。アプレミラスト群での主な有害事象は「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上気道感染」であり、このうちプラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは「下痢」であった。重度の有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様（い

ずれも 5.8%［各 6 名］）であり、アプレミラスト群で 2 名以上に発現した重度の有害事象は「悪心」（3 名）、「頭痛」（2 名）であった。また、重篤な有害事象の発現割合もプラセボ群（3.9%［4 名］）とアプレミラスト群（2.9%［3 名］）で同様であり、アプレミラスト群では「片頭痛」、「ベーチェット症候群」、「軟部組織損傷」が各 1 名に発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。

アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団全体（187 名）での有害事象の発現割合は 85.6%（160 名）であり、主な有害事象は「下痢」、「頭痛」、「悪心」、「上気道感染」、「ウイルス性上気道感染」、「上腹部痛」であった。また、重度の有害事象の発現割合は 11.2%（21 名）であり、2 名以上に発現した重度の有害事象は「悪心」（4 名）、「下痢」（3 名）、「頭痛」（2 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（17 名）であり、「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」が各 2 名に認められたが、その他の事象は各 1 名のみの発現であった。

日本人集団では、プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群（20 名）で 75.0%（15 名）、アプレミラスト群（19 名）で 73.7%（14 名）であり、アプレミラスト群での主な有害事象は「下痢」、「ウイルス性上気道感染」、「悪心」、「頭痛」、「背部痛」であった。また、重度の有害事象はプラセボ群、アプレミラスト群のいずれでも認められず、重篤な有害事象はアプレミラスト群の 1 名（5.3%）にのみ発現した（片頭痛：治験薬と関連なし）。アプレミラスト投与期間では、日本人のアプレミラスト投与集団全体（35 名）での有害事象の発現割合は 97.1%（34 名）であり、主な有害事象は「下痢」、「ウイルス性上気道感染」、「頭痛」、「悪心」、「発熱」、「上腹部痛」、「関節痛」、「背部痛」であった。また、重度の有害事象としては「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」が各 1 名に、重篤な有害事象としては「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」、「片頭痛」、「関節脱臼」が各 1 名に認められた。

プラセボ対照期、アプレミラスト投与期間を通して、死亡した患者はいなかった。その他、臨床検査、バイタルサイン等でのベースラインからの変化も概ね小さかった。

以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したときの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。また、日本人集団での安全性も全体集団と同様の傾向を示し、日本人特有の問題は認められなかった。

1.3. 全体の結論

日本人を含むベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボ群と比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは良好な有効性を示すとともに、外陰部潰瘍に対しても効果を有することが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性も良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

1.4. 個別患者の詳細

BCT-002 試験では死亡に至った有害事象は発現していない。その他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

CC-10004-BCT-002試験で、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細

該当なし

CC-10004-BCT-002試験で、その他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: United States	Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: ANXIETY, ARTHRALGIA, ASTHMA, BACK PAIN, BEHCET'S SYNDROME, DEPRESSION, HYPERMOBILITY SYNDROME, LYMPHADENOPATHY, MELANOCYTIC NAEVUS, ROAD TRAFFIC ACCIDENT, SINUS BRADYCARDIA, SLEEP DISORDER, TOOTH IMPACTED						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 206						
Concomitant Medication [2]: AZITHROMYCIN, CEFUROXIME, DEXTROMETHORPHAN W/DOXYLAMINE/PARACETAMOL, FLUCONAZOLE, IBUPROFEN, LEVONORGESTREL, PARACETAMOL, TRIAMCINOLONE ACETONIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: DIARRHOEA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, URINARY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
動脈血栓症	ARTERIAL THROMBOSIS	Day 207	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	SEVERE
筋炎	ISCHEMIC MYOSITIS	Day 207	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	SEVERE
治験依頼者の見解：「筋炎」及び「動脈血栓症」は基礎疾患に起因するため、治験責任医師によってアプレミラストと「筋炎」及び「動脈血栓症」との因果関係は関連なしと判断された。最終投与日の翌日に左腕に腫脹が発現し、MRI検査で「筋炎」（「筋炎」及び「動脈血栓症」）と一致する筋腫脹が認められ、これはベーチェット病の遅発症状であると考えられた。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]				
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: United States	Sex: MALE	Age: 3[redacted]
Medical History [1]: ARTHRALGIA, ASTHMA, BEHCET'S SYNDROME, CARTILAGE ATROPHY, DRY EYE, DYSPEPSIA, FIBROMYALGIA, FOOT FRACTURE, MYOPIA, NASAL SEPTUM DEVIATION, OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER, OSTEOARTHRITIS, PNEUMONIA, POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER, SEASONAL ALLERGY				
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA				
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 406				
Concomitant Medication [2]: ACETYLSALICYLIC ACID, AZITHROMYCIN, CAFFEINE, CELECOXIB, DICYCLOVERINE HYDROCHLORIDE, FLUTICASONE PROPIONATE, GLUTEN, HYLAN G-F 20, LIDOCAINE, MONTELUKAST SODIUM, OMEPRAZOLE, ONDANSETRON, PARACETAMOL, PAROXETINE, PETHIDINE HYDROCHLORIDE, PROCHLORPERAZINE, PROMETHAZINE, SALBUTAMOL, SERETIDE, VALPROIC ACID, VICODIN, VITAMINS NOS				
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, DIARRHOEA, DYSPEPSIA, NAUSEA, OSTEOARTHRITIS, POLLAKIURIA, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION				

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
急性膵炎	ACUTE PANCREATITIS	Day 406	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	MODERATE

治験依頼者の見解：当該患者は、アプレミラスト投与開始から約1.1年後に「急性膵炎」と診断された。当該患者はビールの飲酒歴があり、悪心、嘔吐、腹痛が突然発現し、救急搬送され、膵炎の疑いで入院した。これらの症状が発現する前まで飲酒をしていた。臨床検査ではリパーゼの軽度の上昇（414 U/L、正常範囲：66～360 U/L）のみが認められた。画像検査（CT検査、USG検査：詳細は不明）の所見は正常であった。その他の臨床検査（血清アミラーゼ、血糖値、LDH）の結果は提供されなかった。当該患者はclear fluidを摂取するよう指導され、その後症状は改善した。数日後に測定したリパーゼ及びアミラーゼの値は正常範囲内であった。治験責任医師によってアプレミラストと「急性膵炎」との因果関係は関連なしと判断され、当該事象はアルコール摂取量の増加が原因である可能性が考えられた。治験依頼者はアプレミラストと「急性膵炎」との因果関係は関連なしと判断した。

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/30 mg BID	Race: WHITE	Country: France	Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: BACK PAIN, BEHCET'S SYNDROME, CONJUNCTIVITIS ALLERGIC, DYSMENORRHOEA						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 85						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 86 Last Dose Date: Day 445						
Concomitant Medication [2]: ACETYLSALICYLIC ACID, APREMILAST, CORTICOSTEROID DERIVATIVES, CYANOCOBALAMIN, DESLORATADINE, DICLOFENAC, ELUDRIL, EUGYNON, FLURBIPROFEN, LEVOCETIRIZINE, METOPIMAZINE, OMEPRAZOLE, PANSORAL, PARACETAMOL, TOBRADEX, TRAMADOL, ULTRACET, VALACICLOVIR						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, BREAST PAIN, CONJUNCTIVITIS ALLERGIC, DYSMENORRHOEA, EYE PAIN, FALL, INSOMNIA, NAUSEA, NERVOUSNESS, TREMOR, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
帯状疱疹	HERPES ZOSTER	Day 146	SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	MODERATE
治験依頼者の見解：当該患者は、アプレミラスト投与開始2ヵ月後（試験開始5ヵ月後）に「帯状疱疹」と診断された。関連する既往歴及び併用薬に関する情報は提供されなかった。左肩下部の疼痛及び灼熱感を症状とする中等度の「帯状疱疹（単一の皮膚分節）」と診断され、症状は1～14日間持続し、valacyclovir、acetaminophen、tramadol、levocetirizineによる治療が行われた。当該事象によってアプレミラストは休薬となった。当該事象は報告時点で回復していたが、治験薬の投与はその後再開された。治験責任医師によってアプレミラストと「帯状疱疹」との因果関係は関連ありと判断されたが、治験薬や併用薬（治験実施計画書に規定された、又はその他の薬剤）が原因と考えられる免疫不全の徴候の可能性も考えられた。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo	Race: WHITE	Country: France	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: ASTHMA, AUTOIMMUNE THYROIDITIS, BEHCET'S SYNDROME, PRE-ECLAMPSIA						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 33						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Concomitant Medication [2]: APREMILAST, AUGMENTIN, CETIRIZINE, COLCHICINE, ELUDRIL, EUGYNON, INDOMETACIN, IRON, MONTELUKAST, PARACETAMOL, SALBUTAMOL, SERETIDE, TRAMADOL						
Non-Serious Adverse Event [3]: ACUTE FEBRILE NEUTROPHILIC DERMATOSIS, ANAEMIA, PRURITUS GENERALISED, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
急性熱性好中球性皮膚症	SWEET SYNDROME	Day 20	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	SEVERE
治験依頼者の見解：当該患者には、治験薬（プラセボ）投与開始から12日後、併用薬のcolchicineが投与中止され、丘疹膿疱性病変が再発した。有痛性の紅斑性の局面や結節が突然発現し、「急性熱性好中球性皮膚症」と診断（生検で確認）された。colchicineの投与は再開された。この患者には過去にもcolchicineの投与中止後に丘疹膿疱性病変が発現した既往があった。治験薬と「急性熱性好中球性皮膚症」との因果関係は、基礎疾患のベーチェット病の影響があるため、関連なしと考えられる。試験中止後にアプレミラストが投与されたが、「急性熱性好中球性皮膚症」による皮膚病変は認められなかった。治験薬を再投与した後に有害事象は再発しなかったことから、因果関係の判断（関連なし）が支持された。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: 30 mg BID		Race: NOT COLLECTED OR REPORTED	Country: France	Sex: MALE	Age: 2[redacted]	
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, POLYCHONDRITIS						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 35						
Concomitant Medication [2]: BETAMETHASONE VALERATE, COLCHICINE, FOLIC ACID, INFLIXIMAB, LANSOPRAZOLE, LIDOCAINE, METHOTREXATE, NAPROXEN, PARACETAMOL, PREDNISONE, PRISTINAMYCIN, TROLAMINE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: CELL DEATH						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
ベーチェット症候群	WORSENING BEHCET'S	Day 34	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	MODERATE
治験依頼者の見解：アプレミラストと「ベーチェット症候群」との因果関係は、基礎疾患の自然経過の影響があるため関連なしと考えられる。当該事象によりアプレミラストの投与は中止となった。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/30 mg BID		Race: NOT COLLECTED OR REPORTED	Country: Germany	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]	
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, COLITIS, DIVERTICULITIS, DRUG HYPERSENSITIVITY, HYPERTONIC BLADDER, MENOPAUSE, VAGINAL INFECTION						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 84						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 85 Last Dose Date: Day 447						
Concomitant Medication [2]: CALCIUM, DEXPANTHENOL, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, TROSPIUM CHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, BACK PAIN, DIARRHOEA, DIFFUSE ALOPECIA, EPISTAXIS, GENITAL HAEMORRHAGE, HYPOAESTHESIA, IMPAIRED HEALING, JOINT SWELLING, MUSCLE SPASMS, MUSCULOSKELETAL STIFFNESS, NAIL DISORDER, NAUSEA, OEDEMA PERIPHERAL, PAIN IN EXTREMITY, PANOPHTHALMITIS, PRURITUS GENERALISED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
腟狭窄	VAGINAL STENOSIS	Day 183	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	MODERATE
治験依頼者の見解：治験薬と「腟狭窄」との因果関係は、慢性肉芽性膣炎の既往歴の影響があるため関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/ 30 mg BID		Race: NOT COLLECTED OR REPORTED	Country: Germany	Sex: MALE	Age: 2[redacted]	
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 83						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 84 Last Dose Date: Day 178						
Concomitant Medication [2]: AZATHIOPRINE, METHYLPREDNISOLONE, NAPROXEN, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, PREDNISOLONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: DISTURBANCE IN ATTENTION, GASTRITIS, HEADACHE, TINNITUS, VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
前庭神経炎	NEURITIS NERVI VESTIBULARIS	Day 179	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	MODERATE
治験依頼者の見解：治験薬と「前庭神経炎」（ベーチェット病での再燃又は無菌性髄膜炎の一部）との因果関係は関連なしと考えられる。治験責任医師によって、基礎疾患のベーチェット病の再燃の可能性があると判断された。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo	Race: WHITE	Country: Germany	Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, HYPERTENSION, VENOUS THROMBOSIS						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 66						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Concomitant Medication [2]: AUGENTROPFEN, BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE, DEXAMETHASONE, DEXPANTHENOL, DIMETINDENE MALEATE, ELECTROLYTE SOLUTIONS, FENTANYL, IBUPROFEN, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, LOCORTEN-VIOFORM, METAMIZOLE SODIUM, NYSTATIN, OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT, PANTOPRAZOLE, PHENPROCOUMON, PREDNISOLONE, PREGABALIN, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, SODIUM CHLORIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ALOPECIA, CONJUNCTIVITIS, STOMATITIS, VISION BLURRED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
多形紅斑	ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME	Day 6	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	MODERATE
真菌性性器感染	MYCOTIC INFECTION GENITAL	Day 6	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	SEVERE
治験依頼者の見解：治験薬（プラセボ）と「多形紅斑」及び「真菌性性器感染」との因果関係は、基礎疾患のベーチェット病の影響があるため関連なしと考えられる。当該患者は、本試験に参加するためprednisoloneの投与を中止した後、ベーチェット病が再燃したと治験責任医師から報告された。当該事象に対する治験薬の処置は行われなかった。治験責任医師によって「真菌性性器感染」の原因は「多形紅斑」である可能性が高いと判断された。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/ 30 mg BID	Race: ASIAN	Country: Korea	Sex: FEMALE	Age: 3[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, GASTRITIS, HERPES SIMPLEX, HYPERLIPIDAEMIA, REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 86						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 87 Last Dose Date: Day 450						
Concomitant Medication [2]: AFLOQUALONE, ALANINE W/ARGININE/ASPARTIC ACID/CA, ALPRAZOLAM, AZATHIOPRINE, BEZAFIBRATE, CAFERGOT, CEFTRIAXONE, CIPROFLOXACIN, CLONAZEPAM, COLCHICINE, CYCLOBENZAPRINE, DAPSONE, DOMPERIDONE, FLUNARIZINE, GABAPENTIN, GLUCOSE, HYOSCINE, LAFUTIDINE, LEVOBUPIVACAINE, MELOXICAM, METOCLOPRAMIDE, MIDAZOLAM, NAPROXEN, NIMODIPINE, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE, PREDNISOLONE, PROPRANOLOL, SODIUM CHLORIDE, TOPIRAMATE, TRAMADOL, ULTRACET, ZALTOPROFEN						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, DYSPEPSIA, HEADACHE, INFECTIOUS COLITIS, INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION, LIGAMENT SPRAIN, NAUSEA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
感染性大腸炎	INFECTIOUS COLITIS	Day 252	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	MILD
治験依頼者の見解：アプレミラストと「感染性大腸炎」との因果関係は関連なしと考えられる。治験責任医師によって、当該事象発現の原因は腐敗した食物を摂取したことによる可能性が高いと判断された。追加の情報の入手を依頼した。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo	Race: ASIAN	Country: Korea	Sex: MALE	Age: 5[redacted]		
Medical History [1]: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, ADRENAL NEOPLASM, BEHCET'S SYNDROME, CEREBRAL HAEMORRHAGE, HAEMORRHAGIC FEVER						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 3						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Concomitant Medication [2]: ACECLOFENAC, ACETYLSALICYLIC ACID, ALBIS, ATORVASTATIN CALCIUM, AUGMENTIN, CLOPIDOGREL, COLCHICINE, FAMOTIDINE, LANSOPRAZOLE, MISOPROSTOL, PREDNISOLONE, TRIAMCINOLONE ACETONIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: No Non-Serious Adverse Event recorded.						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
口腔内潰瘍形成	ORAL ULCER FLARE	Day 2	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	MODERATE
皮膚病変	SKIN LESION FLARE - ACNE LIKE LESION, PSEUDOFOLLICULITIS : SCALP, FACE, NECK, BACK, ABDOMEN, BOTH UEX, BOTH LEX, BOTH BUTTOCK (BENIGN)	Day 2	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	MODERATE
治験依頼者の見解：当該患者は、治験薬投与開始日の翌日に基礎疾患の再燃が認められ、その翌日に入院した。当該事象に対し、colchicine、prednisolone、amoxicillin/clavulanateが投与された。治験薬の投与は中止され、当該事象は3日後に回復した。治験責任医師によって、治験薬（プラセボ）と「口腔内潰瘍形成」及び「皮膚病変」との因果関係は、基礎疾患の影響があるため関連なしと判断された。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: 30 mg BID/30 mg BID	Race: WHITE	Country: Turkey	Sex: MALE	Age: 3[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 448						
Concomitant Medication [2]: COLCHICINE, DICLOFENAC, THIOCOLCHICOSIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ARTHRALGIA, HEADACHE						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
軟部組織損傷	MINOR SOFT TISSUE TRAUMATIC LESIONS	Day 60	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	MILD
治験依頼者の見解：治験薬と「軟部組織損傷」との因果関係は、偶発的な損傷の影響があるため関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]					
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: Turkey	Sex: FEMALE	Age: 3[redacted]	
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, TONSILLITIS					
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA					
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 464					
Concomitant Medication [2]: ATROPINE SULFATE, AZITHROMYCIN, BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE, CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM;SODIUM CHLORIDE, CALGEL, CEFAZOLIN SODIUM, DEXKETOPROFEN TROMETAMOL, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, ENOXAPARIN SODIUM, EPHEDRINE HYDROCHLORIDE, ETODOLAC, FISH OIL, FOSFOMYCIN TROMETAMOL, GLUCOSE, IBUPROFEN, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, METAMIZOLE SODIUM, NAPROXEN, NEUROBION, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PARACETAMOL, SACCHAROMYCES BOULARDII, SINGLET, SOLPADEINE, TRAMADOL HYDROCHLORIDE, TRIAMCINOLONE, TRIAMCINOLONE ACETONIDE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE, XYLOCAINE-EPINEPHRINE					
Non-Serious Adverse Event [3]: DIARRHOEA, FRACTURE PAIN, HEADACHE, INFLUENZA, MENORRHAGIA, ORAL HERPES, PAIN IN EXTREMITY, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION					

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
交通事故	TRAFFIC ACCIDENT	Day 390	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	NO	MODERATE
脛骨骨折	TIBIA UPPER BONE FRACTURE	Day 390	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	SEVERE

治験依頼者の見解：「交通事故」による「脛骨骨折」は、当該事象の性質から判断して治験薬との因果関係は関連なしと考えられる。当該患者はこの「交通事故」の前に、めまいや精神状態変化は認められていなかった。

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: Turkey	Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, FIBROMYALGIA, GASTRITIS, VITAMIN D DEFICIENCY						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 87						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 88 Last Dose Date: Day 454						
Concomitant Medication [2]: AMOXICILLIN, CIPROFLOXACIN, CLAVULANIC ACID, DEXKETOPROFEN TROMETAMOL, DULOXETINE HYDROCHLORIDE, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, METRONIDAZOLE, NAPROXEN, NIFUROXAZIDE, OTILONIUM BROMIDE, SULFASALAZINE, VITAMIN D NOS						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, BACK PAIN, EOSINOPHIL COUNT INCREASED						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
性器感染	INFECTION (GENITAL DISCHARGE)	Day 5	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	SEVERE
感染性下痢	INFECTION DIARRHEA	Day 86	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	SEVERE
治験依頼者の見解：治験薬と「性器感染」との因果関係は、関連なしと考えられる。当該患者では腹痛も発現したが、その原因は「性器感染」とされた。「性器感染」に対する治験薬の処置は行われなかった。また、治験薬と「感染性下痢」との因果関係は、基礎疾患のベーチェット病の影響があるため関連なしと考えられる。治験責任医師によって、下痢は感染症が原因かもしれないと判断されたが、その感染症は特定されなかった。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: Turkey	Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, EPILEPSY						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 85						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 86 Last Dose Date: Day 448						
Concomitant Medication [2]: BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE, CEFAZOLIN SODIUM, COLCHICINE, DICLOFENAC POTASSIUM, LEVETIRACETAM, METAMIZOLE SODIUM, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE, RANITIDINE HYDROCHLORIDE, ROCURONIUM BROMIDE						
Non-Serious Adverse Event [3]: APPENDICITIS, DENTAL CARIES, DIZZINESS, HEADACHE, NAUSEA, OROPHARYNGEAL PAIN, PYREXIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with study drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
虫垂炎	APPENDICITIS	Day 450	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	MILD
治験依頼者の見解：治験薬と「虫垂炎」との因果関係は、関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: Turkey	Sex: MALE	Age: 3[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, VARICOCELE						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 452						
Concomitant Medication [2]: ACETYLCYSTEINE, AUGMENTIN, CEFAZOLIN SODIUM, CEFDINIR, CEFUROXIME AXETIL, CO-ADVIL, CORICIDIN, DICLOFENAC POTASSIUM, DIFFLAM-C, ESCITALOPRAM OXALATE, FLURBIPROFEN, HUSTEN ACC, IBUPROFEN, KETOPROFEN, MAGNEZINC, METAMIZOLE SODIUM, OTHER COLD PREPARATIONS, OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PHENIRAMINE MALEATE, SINGLET, SPEKTRAMOX						
Non-Serious Adverse Event [3]: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED, APPENDICITIS, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED, PHARYNGITIS, VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
虫垂炎	APPENDICITIS	Day 256	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	SEVERE
治験依頼者の見解：治験薬と「虫垂炎」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]					
Treatment Arm: Placebo/ 30 mg BID	Race: ASIAN	Country: Japan	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: ASTHMA, BACK PAIN, BEHCET'S SYNDROME, CATARACT, CHRONIC GASTRITIS, CONSTIPATION, EYE PRURITUS, HERPES ZOSTER, INSOMNIA, LACUNAR INFARCTION, MENOPAUSE, OSTEOARTHRITIS, OSTEOPOROSIS, PERIODONTITIS, RHINITIS ALLERGIC, TENSION HEADACHE					
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 84					
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 85 Last Dose Date: Day 166					
Concomitant Medication [2]: AMBROXOL HYDROCHLORIDE, COLCHICINE, DEQUALINIUM CHLORIDE, FELBINAC, FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE, FLUNITRAZEPAM, KETOPROFEN, MAGNESIUM OXIDE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PREDNISOLONE, SERETIDE, SODIUM GUALENATE HYDRATE					
Non-Serious Adverse Event [3]: FAECES SOFT, HEADACHE, PYREXIA					

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
子宮内膜癌	ENDOMETRIAL CANCER	Day 183	SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	SEVERE

治験依頼者の見解：当該患者は、治験薬の投与開始から6ヵ月後に「子宮内膜癌」と診断された。当該患者は、12週間のプラセボ対照期でプラセボが投与された後、継続投与期でアプレミラストが約11週間投与されたが、効果不十分であったためアプレミラストの投与は中止された。その約2週間後（追跡調査期）に腹痛及び不正子宮出血が発現し、「子宮内膜癌」と診断された。治験薬の投与期間（プラセボ対照期間を含む）は最長23週間であった。当該事象のリスク因子は閉経（19年間）であった。子宮全摘、両側卵管卵巣摘除、大網切除、骨盤内リンパ節郭清が行われ（病期IA、pT1、N0、M0）、病理組織検査で子宮類内膜腺癌と診断された（G1、転移なし）。当該患者は術後全快し、化学療法は予定されなかった。治験責任医師によって治験薬と当該事象との因果関係は関連ありと判断されたが、治験薬の投与期間が比較的短かったことから、治験薬投与開始前に既に悪性腫瘍が発現していた可能性が考えられた。また、患者は過去19年間閉経していた高齢者であることも原因である可能性が考えられた。

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]					
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: ASIAN	Country: Japan	Sex: FEMALE	Age: 6[redacted]	
Medical History [1]: BACK PAIN, BEHCET'S SYNDROME, CONSTIPATION, INSOMNIA, MENOPAUSE, MUSCULOSKELETAL STIFFNESS, SEASONAL ALLERGY					
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA					
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 231					
Concomitant Medication [2]: BROTIZOLAM, CEFAZOLIN SODIUM, CEFDITOREN PIVOXIL, DESFLURANE, DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE, ENTEROCOCCUS FAECALIS, EPHEDRINE, EPINEPHRINE, ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM, ETHAMBUTOL DIHYDROCHLORIDE, FENTANYL, FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE, FLURBIPROFEN, GALLIUM (67 GA) CITRATE, GLYCEROL, HERBAL PREPARATION, IOVERSOL, ISONIAZID, LANSOPRAZOLE, LIDOCAINE, LOXOPROFEN, MAGNESIUM OXIDE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, OSELTAMIVIR PHOSPHATE, PA, PARACETAMOL, PHYSIO 140, PRONASE, PROPOFOL, PYRAZINAMIDE, PYRIDOXAL PHOSPHATE, REBAMIPIDE, REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE, RIFAMPICIN, ROCURONIUM BROMIDE, SENNOSIDE A+B, SUGAMMADEX SODIUM, TIPEPIDINE HIBENZATE, TRANEXAMIC ACID, XYLOCAINE-EPINEPHRINE					
Non-Serious Adverse Event [3]: DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, INFLUENZA, LYMPH NODE TUBERCULOSIS, NAUSEA, VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION					

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
リンパ節結核	TUBERCULAR LYMPHADENITIS (NECK)	Day 226	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	SEVERE

治験依頼者の見解：当該患者は、アプレミラスト投与開始から約3ヵ月後に下頸部腫瘤（小瘤）が発現した。家族歴として祖母の結核があり、幼年期に結核の既往があった可能性がある。発熱、体重減少、大量発汗、又はその他の全身症状はみられなかったが、触知可能な腫脹やその病変部位の圧痛が認められた。頭頸部CTで2.5 cm大の嚢胞状形態の腫瘍が認められ、腫瘍壁は肥厚していた。生検の結果、わずかな好中球及び泡沫細胞が認められただけで、悪性腫瘍の可能性は否定された。胸部CTでは肺野に活動性の病変は認められなかった。T-SPOTによる結核検査は陽性であり、治験薬はその検査時期に2回休薬された。患者の希望によりリンパ節は切除され、病変は良性であることが確認された。病理組織学的検査では、肉芽腫性病変（リンパ球、形質細胞、類上皮細胞、組織球、多核巨細胞が関連）が認められ、「リンパ節結核」が疑われた。その後PCRで「リンパ節結核」が確定診断されたが、ガフキー陰性で肺外結核であり、PCRの結果が得られた後に結核治療を開始した。治験薬の投与は中止された。活動性の肺結核は認められなかったが、治験責任医師は他の原因がないため治験薬との因果関係は否定できず、治験薬と当該事象は関連があるかもしれないと判断した。感染に関する情報はなく、免疫抑制薬も投与されていなかった。当該事象に対するベーチェット病自体の関与は文献でも報告されており、完全には否定できない。報告時点で結核治療は終了しており、「リンパ節結核」は消失していた。

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]				
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: ASIAN	Country: Japan	Sex: FEMALE	Age: 5[redacted]
Medical History [1]: ARTHRITIS, BEHCET'S SYNDROME, CEREBROVASCULAR ACCIDENT, CONJUNCTIVITIS ALLERGIC, DRY EYE, ENDOMETRIOSIS, FATIGUE, FIBROMYALGIA, FOOT DEFORMITY, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HAEMORRHOIDS, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, HYPERTENSION, INSOMNIA, IRRITABLE BOWEL SYNDROME, MIGRAINE, PERIODONTITIS, POST HERPETIC NEURALGIA, PREMENSTRUAL SYNDROME, PRINZMETAL ANGINA, PUSTULAR PSORIASIS, RHINITIS PERENNIAL, SJOGREN'S SYNDROME, TENOSYNOVITIS, UTERINE LEIOMYOMA				
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA				
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 449				
Concomitant Medication [2]: ALENDRONATE SODIUM, AMLODIPINE BESILATE, APREMILAST, ATVAGOREVERSE, BETAMETHASONE, BROTIZOLAM, BUPIVACAINE, BUPRENORPHINE, CEFAZOLIN, CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE, CINAL, CLOSTRIDIUM BUTYRICUM, DEXAMETHASONE, DICLOFENAC SODIUM, DIFLUCORTOLONE, DIMETICONE, DOMPERIDONE, DROPERIDOL, DULOXETINE, EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER, ELDECALCITOL, EPHEDRINE, ESZOPICLONE, FENTANYL, FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE, FLUTICASONE FUROATE, FLUVASTATIN SODIUM, GLUCAGON, GLYCERYL TRINITRATE, GUAIAZULENE, HEPARIN SODIUM, HEPARINOID, HERBAL PREPARATION, HYALURONATE SODIUM, HYOSCINE BUTYLBROMIDE, ISOSORBIDE DINITRATE, LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE, LEVOFLOXACIN, LIDOCAINE, LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE, LORMETAZEPAM, MAGNESIUM HYDROXIDE, MAGNESIUM SULFATE, MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE, METOCLOPRAMIDE, METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE, MOMETASONE FUROATE, MOSAPRIDE CITRATE, NADIFLOXACIN, NERIPROCT, NEW LECICARBON, NICORANDIL, OLANEXIDINE, OLOPATADINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PENTAZOCINE, PHENYLEPHRINE, PHYSIO 140, PREGABALIN, PROCHLORPERAZINE, PRONASE, PROPOFOL, REMIFENTANIL, RINGER-LACTATE, RIZATRIPTAN BENZOATE, ROCURONIUM, ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE, SODIUM BICARBONATE, SODIUM PICOSULFATE, SOLACET F, SUGAMMADEX SODIUM, TRIAMCINOLONE, TRICHLORMETHIAZIDE, VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE, VALISONE-G, VALSARTAN, VITAMEDIN, VONOPRAZAN FUMARATE, ZOLPIDEM TARTRATE				
Non-Serious Adverse Event [3]: CALCULUS URINARY, CYSTITIS, DIARRHOEA, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, HYPERTENSION, INSOMNIA, JOINT DISLOCATION, POLYCYTHAEMIA, POST PROCEDURAL INFECTION, PROCEDURAL PAIN, SINUSITIS, TOOTH FRACTURE, URTICARIA, VIRAL INFECTION				

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
片頭痛	MIGRAINE ATTACK	Day 30	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	MODERATE
関節脱臼	DISLOCATION OF FOOT (RIGHT)	Day 314	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	MODERATE
関節脱臼	DISLOCATION OF FOOT (RIGHT)	Day 349	NOT SUSPECTED	DRUG INTERRUPTED	YES	MODERATE

治験依頼者の見解：治験責任医師によって「片頭痛」は疲労が原因と考えられ、治験薬と「片頭痛」との因果関係は関連なしと判断された。なお、当該患者は片頭痛の既往歴を有していた。「関節脱臼」（投与314日後）は右足を誤ってぶつけたことが原因であり、治験薬と「関節脱臼」との因果関係は関連なしと考えられた。また、2回目の「関節脱臼」（投与349日後）も誤ってぶつけたことが原因であり、治験責任医師によって治験薬と「関節脱臼」との因果関係は関連なしと判断された。

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]					
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: ASIAN	Country: Japan	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]	
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, BREAST CALCIFICATIONS, CHRONIC SINUSITIS, DIARRHOEA, FIBROCYSTIC BREAST DISEASE, MIGRAINE, TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNDROME					
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA					
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 211					
Concomitant Medication [2]: ACETATED RINGER, BIFIDOBACTERIUM NOS, CEFAZOLIN SODIUM, COLCHICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DOCETAXEL, FENTANYL CITRATE, LEVOFLOXACIN, LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE, PALONOSETRON HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, PHYSIO 140, REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE, ROCURONIUM BROMIDE, ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE, SEVOFLURANE, SUGAMMADEX SODIUM, THIOPENTAL SODIUM, TRIAMCINOLONE ACETONIDE					
Non-Serious Adverse Event [3]: ALOPECIA, CONSTIPATION, DECREASED APPETITE, DIARRHOEA, DYSGEUSIA, MALAISE, NAUSEA, OEDEMA PERIPHERAL, PYREXIA, SOMNOLENCE, UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION, WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED					

Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
乳癌	RIGHT BREAST CANCER	Day 142	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	SEVERE

治験依頼者の見解：当該患者は、継続投与期でアプレミラスト投与開始から約3ヵ月後に「乳癌」と診断された。試験開始の約8ヵ月前には右胸の微細石灰化及び両胸の多嚢胞性乳腺が認められていた。その後、年1回の定期検診のマンモグラフィー検査で右胸に小豆大の腫瘤が認められ、病理検査の結果、浸潤性乳管癌（病期T1、N0、M0：スキルス癌）と診断された。乳がんの手術が行われ（全摘）、センチネルリンパ節生検でリンパ節への転移が確認されたため、リンパ節切除も行われた。化学療法開始時点で治験薬の投与は中止された。治験責任医師によって、アプレミラストと「乳癌」との因果関係は関連なしと判断された。治験薬の投与期間が比較的短かったこと、及び「乳癌」は治験薬の投与開始前に認められていたことから、治験依頼者は治験責任医師の判定を支持する。

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: Greece	Sex: MALE	Age: 6[redacted]		
Medical History [1]: BEHCET'S SYNDROME, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, HYPERLIPIDAEMIA, HYPERTENSION, HYPERURICAEMIA						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 87						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 88 Last Dose Date: Day 125						
Concomitant Medication [2]: ALFUZOSIN, ALLOPURINOL, ATORVASTATIN, CIPROFLOXACIN, CYCLOPHOSPHAMIDE, HYDROCHLOROTHIAZIDE W/QUINAPRIL, LEKOVIT CA, MEROPENEM, METHYLPREDNISOLONE, METRONIDAZOLE, OMEPRAZOLE, PREDNISOLONE, RISEDRONATE SODIUM						
Non-Serious Adverse Event [3]: No Non-Serious Adverse Event recorded.						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
ベーチェット症候群	BEHCET EXACERBATIONS	Day 125	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN	YES	SEVERE
治験依頼者の見解：治験薬と「ベーチェット症候群」との因果関係は、基礎疾患のベーチェット病の自然経過の影響があるため関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-002[redacted]						
Treatment Arm: 30 mg BID/ 30 mg BID	Race: WHITE	Country: Lebanon	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: ASTHENOPIA, BEHCET'S SYNDROME, BLOOD PRESSURE FLUCTUATION, DRY EYE, DYSPNOEA, EYE PAIN, HYPERTENSION, MIGRAINE, NASAL SEPTUM DEVIATION, NASAL TURBINATE HYPERTROPHY, NON-CARDIAC CHEST PAIN, VISION BLURRED						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 268						
Concomitant Medication [2]: CO-DIOVAN, METFORMIN, MONTELUKAST SODIUM, MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE, OMEPRAZOLE, PREGABALIN, PRETERAX ARGININE						
Non-Serious Adverse Event [3]: BRONCHITIS, DIABETES MELLITUS, DIARRHOEA, HYPERGLYCAEMIA						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity
気管支炎	BRONCHITIS	Day 164	NOT SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	MODERATE
治験依頼者の見解：治験薬と「気管支炎」との因果関係は、合併症の鼻中隔弯曲及び鼻甲介肥大の影響があるため関連なしと考えられる。当該事象に対する治験薬の処置は行われなかった。						

PT = preferred term; Tx = treatment
[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 20.0.
[2] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[3] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 20.0.

TABLE OF CONTENTS

2. 第 2 相試験【CC-10004-BCT-001】 5
2.1. 試験の概要 5
2.2. 試験成績の詳細 13
2.2.1. 患者の内訳 13
2.2.2. 治験実施計画書からの逸脱 14
2.2.3. 解析対象集団 14
2.2.4. 患者背景 15
2.2.5. ベースラインの疾患特性 15
2.2.5.1. ベーチェット病の症状の疾患特性 15
2.2.6. ベーチェット病に対する前治療薬 18
2.2.7. 併用薬 18
2.2.8. 有効性の結果 20
2.2.8.1. 主要評価項目 20
2.2.8.2. 副次評価項目 21
2.2.8.3. 有効性の結論 32
2.2.9. 安全性の結果 33
2.2.9.1. 治験薬の曝露状況 33
2.2.9.2. 有害事象の概要 33
2.2.9.3. 有害事象 34
2.2.9.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 41
2.2.9.5. Grade 3 又は 4 の有害事象 44
2.2.9.6. 死亡 45
2.2.9.7. 重篤な有害事象 45
2.2.9.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象 46
2.2.9.9. 臨床検査 47
2.2.9.10. バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、体重） 59
2.2.9.11. 心電図 59
2.2.9.12. 安全性の結論 60
2.3. 全体の結論 61
2.4. 個別患者の詳細 62

LIST OF TABLES

Table 1: 第 2 相試験【CC-10004-BCT-001】の概要 5
Table 2: 患者の内訳 13
Table 3: 治験実施計画書からの重大な逸脱 14
Table 4: 解析対象集団 14
Table 5: ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団） 15
Table 6: ベースライン時の疾患特性（ITT 集団） 16
Table 7: 前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団）（全体で 5%以上に投与） 18
Table 8: プラセボ対照期での併用薬（安全性解析対象集団）（いずれかの群で 5%以上に投与） 19
Table 9: アプレミラスト投与期間での併用薬（安全性解析対象集団）（全体で 5%以上に投与） 19
Table 10: 投与 12 週時点での口腔潰瘍数：主解析及び感度分析 20
Table 11: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; LOCF） 21
Table 12: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF） 22
Table 13: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF） 23
Table 14: 投与 12 及び 24 週時点の外陰部潰瘍の完全寛解（ITT 集団; LOCF） 24
Table 15: 投与 12 週時点での口腔＋外陰部の潰瘍数（ITT 集団; LOCF） 25
Table 16: 投与 12、24 及び 28 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアのベースラインからの変化（ITT 集団） 26
Table 17: 投与 12 及び 24 週時点での BD QOL スコアのベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF） 28
Table 18: 投与 12 及び 24 週時点での BSAS のベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF） 29
Table 19: 投与 12 週時点での SF-36 v2 の身体的側面サマリースコアの評価（ITT 集団; LOCF） 29
Table 20: 投与 12 週時点での SF-36 v2 の精神的側面サマリースコアの評価（ITT 集団; LOCF） 30
Table 21: ベーチェット病に関連した皮膚病変に対する PGA 評価の概要（ITT 集団; LOCF） 31
Table 22: 投与 12 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変のベースラインからの変化（ITT 集団） 31
Table 23: 投与 12 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化（ITT 集団; LOCF） 32
Table 24: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 33
Table 25: アプレミラスト投与期間での治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与集団） 33
Table 26: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団） 34

Table 27: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）..... 34
Table 28: プラセボ対照期でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）..... 35
Table 29: アプレミラスト投与期間でのすべての有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）..... 38
Table 30: プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）..... 42
Table 31: アプレミラスト投与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状況（アプレミラスト投与集団）..... 43
Table 32: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）..... 44
Table 33: プラセボ対照期での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）..... 44
Table 34: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）..... 45
Table 35: アプレミラスト投与期間での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）..... 45
Table 36: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）..... 46
Table 37: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）..... 46
Table 38: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）..... 47
Table 39: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）..... 47
Table 40: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象団）..... 48
Table 41: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル..... 49
Table 42: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）..... 52
Table 43: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル..... 55
Table 44: 体重のベースラインからの変化状況..... 59

LIST OF FIGURES

Figure 1: 投与 28 週時点までの口腔潰瘍数（平均値）の経時的推移（ITT 集団） 23
Figure 2: 投与 28 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（平均値）の経時的推移（ITT 集団） 24

2. 第 2 相試験【CC-10004-BCT-001】

2.1. 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： ベーチェット病患者を対象にアプレミラスト（CC-10004）の有効性及び安全性を評価する第 2 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	
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[redacted]日（最初の患者の登録日） 終了日：2012 年 5 月[redacted]日（最後の患者の観察終了日）	**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（12 週間投与）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。 ・ 外陰部潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。 ・ 口腔潰瘍及び外陰部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。 継続投与期及び追跡調査期： ・ 継続投与期及び追跡調査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潰瘍及び外陰部潰瘍に対するアプレミラストの有効性を評価する。 ・ 継続投与期での患者報告アウトカム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。 ・ ぶどう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、ベーチェット病患者を対象とした第 2 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間試験であり、スクリーニング期（割付前 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）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。 1. スクリーニング期（治験薬投与開始 90 日前～投与 1 日目） 治験薬投与開始前 90 日以内にスクリーニングを行った。 2. プラセボ対照期（治験薬投与 1～85 日目）	

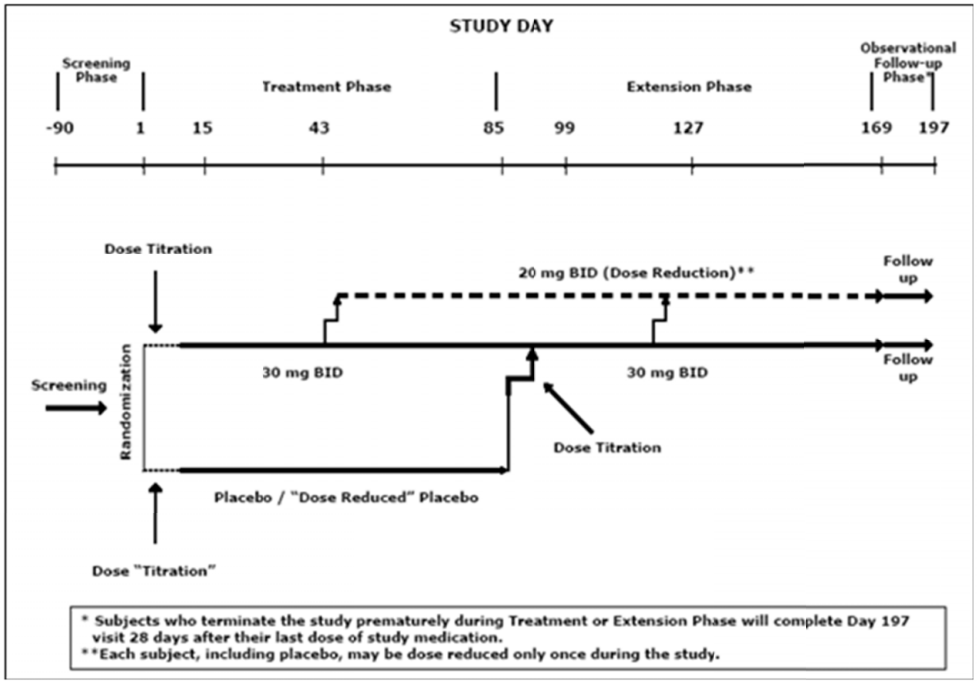
適格と判定された患者を以下のアプレミラスト群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。また、ベーチェット病の発現率や重症度は男性と女性で異なることから、性別で層別割付した。

- アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与

なお、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）の軽減及び忍容性最適化のため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1～2 日目は 10 mg、3～4 日目は 20 mg、5～7 日目は 30 mg、その後は投与 12 週時点まで 30 mg のアプレミラスト（又はプラセボ）を投与した。用量漸増後（8 日目以降）、治験薬に対する忍容性が不良であった場合には、治験担当医師が治験依頼者と協議の上、アプレミラスト 20 mg（又はプラセボ）の 1 日 2 回投与に減量できることとした。また、各患者は試験期間中（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（治験薬投与 85～169 日目）
継続投与期では、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、全員にアプレミラストが投与された。プラセボ対照期にプラセボ群であった患者では用量漸増の後にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回投与された（プラセボ対照期のアプレミラスト群と同じ漸増方法）。一方、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった患者ではみかけ上の用量漸増の形式の下で、アプレミラストがプラセボ対照期完了時と同じ用法用量（30 mg を 1 日 2 回又は 20 mg を 1 日 2 回）で継続投与された。

4. 追跡調査期（治験薬投与 169～197 日目）
すべての患者（何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む）に対し、治験薬最終投与後 28 日間の有害事象及び治験薬投与終了後の治療効果の経過を追跡調査した。



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、アプレミラスト群 78 名）
解析時：
プラセボ対照期：111 名（プラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名）
継続投与期：95 名（プラセボ群 45 名、アプレミラスト群 50 名）
追跡調査期：108 名（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 54 名）

当初、約 156 名を割り付ける計画であったが、患者の登録が進まず、最終的に約 70%に相当する 111 名が割り付けられた。当該 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上で十分な患者数であった。

診断及び主な組入れ基準：

【選択基準】

以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意文書に署名した者。
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（治験薬投与開始日）に尿による妊娠反応検査の結果が陰性である者。また、異性との性交渉の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こと（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、異性との性交渉の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 28 日間に活動性潰瘍（口腔又は外陰部）があった者（治療の有無は問わず）。
9. ランダム割付時（ベースライン時［治験薬投与開始日］）に口腔潰瘍を 2 つ以上有する者。

【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（臨床検査値異常等を含む）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、結核菌も含まれる）の既往を有する者。なお、スクリーニングの 3 年より前に結核菌に感染していた患者はランダム割付の 3 年前までに治癒していることが書面で確認できた場合のみ登録可。
6. 再発性の細菌感染（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に過去 2 年以内で 3 回以上罹患）の既往を有する者。
7. 精製ツベルクリン（PPD）皮膚検査で結核菌への感染が確認された者。PPD 皮膚検査が陽性の者を除外した。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、治療不十分な結核菌への感染の既往を有する者。
   - 結核菌感染の治療が不十分であったことを示す医療記録
   - 結核菌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要な異常が認められた者。ランダム割付前 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した。
10. 他の治験薬がランダム割付前 4 週以内に投与された者、又は当該治験薬の投与からランダム割付までの期間が当該治験薬の薬物動態学的／薬力学的半減期の 5 倍以内である者。
11. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で臨床的に重要な異常が認められた者。
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の既往を有する者（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は登録可）。
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。なお、過去に主要臓器に病変を有していたが、病変の発現がスクリーニングの 1 年以上前で活動性でない者、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、又は関節炎を有する者は登録可。
18. 免疫調節療法又は局所での副腎皮質ステロイド治療を受けている者。ただし、ランダム割付前に以下の Washout 期間を設定する場合には登録可。
    - azathioprine、colchicine、mycophenolate mofetil：ランダム割付前 10 日間
    - 副腎皮質ステロイドの外用剤：ランダム割付前 2 週間
    - 非生物学的免疫抑制薬（副腎皮質ステロイドの全身投与［prednisone 10 mg/日相当を超える場合、又は prednisone 10 mg/日相当未満かつ少なくとも 4 週間は一定用量でない場合］、cyclosporine、methotrexate、cyclophosphamide、thalidomide、dapsone）：ランダム割付前 4 週間
    - hydroxychloroquine、adalimumab、infliximab、etanercept：ランダム割付前 12 週間
    - rituximab：ランダム割付前 12 ヵ月間
19. 低用量の副腎皮質ステロイドの全身投与（プレドニゾン 10 mg/日相当以下）をランダム割付前の少なくとも 4 週間一定用量で使用している場合は、試験期間中も使用可。
20. 眼に副腎皮質ステロイドを使用している者。

治験薬、用法・用量：

1. 治験薬

剤形：アプレミラスト 10 mg 錠、20 mg 錠、30 mg 錠
　　プラセボ錠（アプレミラスト 10 mg 錠、20 mg 錠、30 mg 錠と外観が同じ）

2. 用法・用量

【プラセボ対照期】アプレミラスト 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与。なお、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、アプレミラスト（又はプラセボ）を投与 1～2 日目は 10 mg、3～4 日目は 20 mg、5～7 日目は 30 mg、その後は投与 12 週時点まで 30 mg を投与した。

【継続投与期】プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、全員にアプレミラストが投与された。プラセボ対照期にプラセボ群であった患者では用量漸増の後にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回投与された（プラセボ対照期のアプレミラスト群と同じ漸増方法）。一方、プラセボ対照期にアプレミラスト群であった患者ではみかけ上の用量漸増の形式の下で、アプレミラストがプラセボ対照期完了時と同じ用法用量（30 mg を 1 日 2 回又は 20 mg を 1 日 2 回）で継続投与された。

投与期間：

プラセボ対照期：12 週間
継続投与期：12 週間
アプレミラスト群でのアプレミラストの総投与期間は最長 24 週間（プラセボ対照期＋継続投与期）

評価項目：

1. 有効性

【主要評価項目：プラセボ対照期】

・ 投与 85 日（12 週）時点での口腔潰瘍数

【副次評価項目：プラセボ対照期】
- 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（口腔潰瘍が消失した患者［完全寛解］又は口腔潰瘍数が 50%以上減少した患者［部分寛解］の割合）
- 投与 12 週時点での視覚的評価スケール（Visual Analog Scale, VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点までの口腔、外陰部、又は口腔＋ 外陰部の潰瘍数-時間曲線下面積（AUC_{W12}）
- 投与 12 週時点までの口腔、外陰部、又は口腔＋外陰部の潰瘍数
- 投与 12 週時点での外陰部潰瘍数
- 投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（Behçet's Disease Current Activity Form, BDCAF）スコアのベースラインからの変化

【副次評価項目：継続投与期及び追跡調査期】
- 口腔潰瘍数
- VAS による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- 外陰部潰瘍数
- VAS による外陰部潰瘍疼痛のベースラインからの変化
- BDCAF スコアによる疾患活動性のベースラインからの変化
- 投与 24 週（169 日）時点と比較したときの 28 日間の追跡調査期終了時（投与 28 週［197 日］時点）の口腔及び外陰部の潰瘍数、口腔及び外陰部の潰瘍疼痛、BDCAF スコア

【患者報告アウトカム：プラセボ対照期】
- 投与 12 週時点でのベーチェット病 QOL（Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire, BD QOL）スコアのベースラインからの変化
- 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性尺度（Behçet's Syndrome Activity Score; BSAS）のベースラインからの変化
- 投与 12 週時点での Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2（SF-36v2）の 8 つの領域尺度とそれに基づく 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

【患者報告アウトカム：継続投与期及び追跡調査期】
- BD QOL スコアのベースラインからの変化
- BSAS のベースラインからの変化
- SF-36v2 の 8 つの領域尺度とそれに基づく 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

【探索的評価】
- ベーチェット病の皮膚病変に対する医師による全般評価（Physician Global Assessment, PGA）
- 腫脹関節数及び圧痛関節数の変化（それぞれ 66 及び 68 関節を評価）

2. 安全性
- 有害事象
- ぶどう膜炎が新たに発現又は悪化した（免疫抑制治療を開始した場合と定義）患者数
- 新たにベーチェット病の症状（治験薬投与開始日にはみられなかった症状）が発現した患者数
- 試験期間中のフレア反応
- 臨床検査値（免疫／炎症系の測定を含む）
- バイタルサイン及び体重
- 心電図所見

統計手法：

有効性及び安全性のデータは「プラセボ対照期」及び「アプレミラスト投与期間」（プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与されたすべての患者を対象）の 2 つの対象期間で評価した。なお、当初約 156 名をランダム割付けし、登録患者の約 70%が投与 85 日（12 週）目を完了又はそれまでに中止した時点で有効性の中間解析を実施する計画であったが、患者登録が進まず、有効性の中間解析は実施しなかった。最終的に 111 名（約 70%）がランダム割付けされ、当該 111 名の患者数は、治験実施計画書規定の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であった。有効性の主解析は有意水準両側 0.05 を用いて実施した。

1. 解析対象集団
- Intent to treat（ITT）集団：ランダム割付けされ、かつ口腔潰瘍が 1 回以上評価された患者集団
- 治験実施計画書に適合した（Per protocol）集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、有効性の主要評価項目の評価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からの逸脱がない患者集団
- 安全性解析対象集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
- アプレミラスト投与集団：アプレミラスト群、プラセボ群の患者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者集団

2. 有効性
有効性は ITT 集団を主解析対象集団として評価した。

【主要評価項目】
主要評価項目である投与 85 日（12 週）時点での口腔潰瘍数は、パラメトリック共分散分析を用いてプラセボ群とアプレミラスト群を比較した（有意水準は両側 0.05）。本モデルは治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした。試験を早期に中止した患者では last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。また、感度分析として Per protocol 集団及び投与 12 週を完了した患者集団を用いた解析も行った。

【副次評価項目】
投与 12 週時点での臨床的奏効では、完全寛解（口腔潰瘍が完全消失）又は部分寛解（口腔潰瘍数が 50%以上減少）した患者数を算出し、臨床的奏効（部分寛解以上）が認められた患者の割合を性別で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定によって群間比較し、欠測値は LOCF 法で補完した（有意水準：両側 0.05）。
口腔潰瘍数の AUC_{W12}、投与 12 週時点までの平均口腔潰瘍数、外陰部潰瘍数、口腔＋外陰部潰瘍数、口腔潰瘍疼痛 VAS、BDCAF スコア（ベーチェット病活動性［Behçet's Disease Current Activity Index, BDCAI］スコア、患者による評価スコア、医師による評価スコア）では要約統計量を算出した。なお、外陰部潰瘍数のみに対する評価では評価可能患者数が少なかったため共分散分析は実施しなかった。

【患者報告アウトカム】
BSAS スコア、BD QOL スコア、SF-36v2 の国民標準値スコア及びサマリースコアに対して、要約統計量を算出した。また、投与 12 週時点での患者報告アウトカムの群間比較では共分散分析を用いた。

【探索的評価項目】
ベーチェット病の皮膚病変の PGA では、ベースラインと投与後のシフトテーブルを示した。また、腫脹関節数及び圧痛関節数の変化率では要約統計量を算出した。

【Ad hoc 解析】
Ad hoc 解析として主要評価項目の感度分析を行い、主な副次評価項目では名目上の p 値を示した。

3. 安全性

安全性では、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見を評価した。有害事象の名称はICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA Version 14.0）を用いてコーディングし、その重症度は米国国立がん研究所 有害事象共通用語基準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE Version 3.0）を用いて要約した。また、有害事象と治験薬との関連性は「関連あり」、「関連なし」の 2 分類で要約した。バイタルサイン、体重、臨床検査値、心電図ではベースラインからの変化等を要約した。

結果の要約：

1.　患者背景

本試験では 111 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名であった。ランダム割付けされた 111 名中、プラセボ対照期を完了したのは 95 名（85.6%）で、その内訳はプラセボ群 45 名（80.4%）、アプレミラスト群 50 名（90.9%）であった。プラセボ対照期を完了した 95 名全員が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。

ITT 集団での年齢の平均値は 34.5 歳で、性別では女性が多く（69.4%）、患者のほとんどは白人（97.3%）であった。人口統計学的特性に投与群間で顕著な違いはみられなかった。また、ITT 集団のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 5.33 年であった。全員が口腔潰瘍を有しており、その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、外陰部潰瘍が 98 名（88.3%）、皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）が 106 名（95.5%）、関節痛が 71 名（64.0%）、関節炎が 35 名（31.5%）、ぶどう膜炎が 18 名（16.2%）であった。ベースライン時の疾患特性（罹病期間を含む）にも投与群間で顕著な違いはみられなかった。

2.　有効性の結果

ベーチェット病患者を対象にアプレミラストの有効性をプラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期で評価した。本試験での有効性の主要評価項目はプラセボ対照期の投与 85 日（12 週）時点での口腔潰瘍数であった。

ITT 集団での共分散分析の結果、投与 12 週時点での口腔潰瘍数の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 2.0（1.5～2.6）、アプレミラスト群で 0.4（0.0～1.0）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に少なかった（$p < 0.0001$）。

また、副次評価項目として、プラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期を通して口腔潰瘍数の AUC_{W12} を評価した結果、アプレミラスト群では投与開始後速やかに口腔潰瘍数が減少し、継続投与期を通して低値で推移したが、プラセボ群ではプラセボ対照期の終了時点まで高値であった。また、継続投与期ではプラセボ群の患者にもアプレミラストが投与された結果、当該患者でもアプレミラスト投与開始直後から口腔潰瘍数は減少し、継続投与期の終了時点までアプレミラスト群と同様の低値で推移した。

さらに、その他の副次評価項目として、VAS による口腔潰瘍疼痛、BDCAF を用いたベーチェット病の活動性、患者報告アウトカム（BD QOL、BSAS、SF-36v2）、外陰部潰瘍数、皮膚病変を評価したが、いずれの項目でもアプレミラストによる有効性は良好であった。

以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボと比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、その他に外陰部潰瘍や皮膚病変、さらにはベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは有効であることが示唆された。

3.　安全性の結果

ベーチェット病患者を対象にアプレミラストの安全性をプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）で評価した。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群で 10.65 週、アプレミラスト群で 11.43 週であった。また、プラセボ対照期終了後にプラセボ群 45 名、アプレミラスト群 50 名が継続投与期に移行し、アプレミラストが投与されており、プラセボ対照期と継続投与期の両期を含むアプレミラスト投与期間の平均値は 17.55 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 12.10 週、アプレミラスト群で 22.00 週であった。

プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群で 89.3%（50/56 名）、アプレミラスト群で 89.1%（49/55 名）であり、両群間で同様であった。アプレミラスト群での主な有害事象は「頭痛」、「悪心」、「ベーチェット症候群」、「下痢」、「嘔吐」、「腹痛」、「四肢痛」であり、このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は「悪心」、「下痢」、「嘔吐」であった。Grade 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象としては、「ベーチェット症候群」以外の事象はいずれも各 1 名のみの発現であり、また、いずれの「ベーチェット症候群」も治験責任医師によって治験薬との関連性は否定された。
アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での有害事象の発現割合は 89.0%（89/100 名）であり、主な有害事象は「頭痛」、「ベーチェット症候群」、「悪心」、「下痢」、「インフルエンザ」、「四肢痛」、「嘔吐」、「腹痛」、「関節痛」であった。Grade 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象としては、「ベーチェット症候群」以外の事象はいずれも各 1 名のみの発現であり、また、いずれの「ベーチェット症候群」も治験責任医師によって治験薬との関連性は否定された。
その他、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査等でのベースラインからの変化は概ね小さかった。
以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したときの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

結論：
ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボと比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。その他に外陰部潰瘍数や皮膚病変、さらにはベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは有効であることが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性も良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

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

2.2. 試験成績の詳細

2.2.1. 患者の内訳

患者の内訳を Table 2 に示す。本試験では 111 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名であった。

ランダム割付けされた 111 名中、プラセボ対照期を完了した患者は 95 名（85.6%）で、その患者割合はプラセボ群（45 名［80.4%］）と比べてアプレミラスト群（50 名［90.9%］）で高かった。プラセボ対照期で最も多かった中止理由は「有害事象」であり、プラセボ群 5 名（8.9%）、アプレミラスト群 4 名（7.3%）であった。「効果不十分」の理由で中止した患者はプラセボ群 3 名（5.4%）、アプレミラスト群 0 名（0%）であった。

プラセボ対照期を完了した 95 名全員が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。継続投与期を中止した患者は 4 名（プラセボ群 1 名、アプレミラスト群 3 名）で、その中止理由はいずれも「有害事象」であった。

また、ランダム割付けされた 111 名中 108 名がプラセボ対照期又は継続投与期の終了後に追跡調査期に移行し（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 54 名）、全員が追跡調査期を完了した。

Table 2: 患者の内訳

	プラセボ群 N = 56 n (%)	**アプレミラスト群 N = 55 n (%)**	**全体 N = 111 n (%)**
プラセボ対照期（投与 1～85 日目）			
ランダム割付患者	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
プラセボ対照期を完了した患者	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
プラセボ対照期を中止した患者	11 (19.6)	5 (9.1)	16 (14.4)
中止理由			
有害事象	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
効果不十分	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
同意撤回	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
その他	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
継続投与期（投与 86～169 日目）			
継続投与期に移行した患者	45 (80.4)	50 (90.9)	95 (85.6)
継続投与期を完了した患者	44 (78.6)	47 (85.5)	91 (82.0)
継続投与期を中止した患者	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
中止理由			
有害事象	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
追跡調査期			
追跡調査期に移行した患者	54 (96.4)	54 (98.2)	108 (97.3)
追跡調査期を完了した患者	54 (96.4)	54 (98.2)	108 (97.3)

注：プラセボ対照期にプラセボ群であった患者には継続投与期でアプレミラストが投与された。プラセボ対照期にアプレミラスト群であった患者では継続投与期でもアプレミラストが継続投与された。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.2.

2.2.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱状況を Table 3 に示す。

治験実施計画書からの重大な逸脱はランダム割付けされた 111 名中 11 名（9.9%）（プラセボ群 8/56 名［14.3%］、アプレミラスト群 3/55 名［5.5%］）に認められ、主な重大な逸脱は併用禁止薬の使用であった（プラセボ群 7 名［12.5%］、アプレミラスト群 1 名［1.8%］）。

Table 3:　治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱内容	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 111 n (%)
治験実施計画書からの重大な逸脱	8 (14.3)	3 (5.5)	11 (9.9)
併用薬に関する重大な逸脱	7 (12.5)	1 (1.8)	8 (7.2)
併用禁止薬の使用	7 (12.5)	1 (1.8)	8 (7.2)
治験薬の投与に関する重大な逸脱	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
治験薬の服薬日数が計画の 75%未満	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
その他	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
有効性の評価に関する重大な逸脱	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.4.

2.2.3. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を Table 4 に示す。

ランダム割付けされ、かつベースラインも含め口腔潰瘍が 1 回以上評価された患者 111 名を ITT 集団とし、ITT 集団を有効性の主解析対象集団とした。また、ITT 集団のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者 100 名を Per protocol 集団とした。ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 111 名を安全性解析対象集団とした。また、プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが 1 回以上投与されたプラセボ群及びアプレミラスト群の患者 100 名をアプレミラスト投与集団とした。

Table 4:　解析対象集団

解析対象集団	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 111 n (%)
ITT 集団[a]	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Per protocol 集団[b]	48 (85.7)	52 (94.5)	100 (90.1)
安全性解析対象集団[c]	56 (100)	55 (100)	111 (100)
アプレミラスト投与集団[d]	45 (80.4)	55 (100)	100 (90.1)

[a] ランダム割付けされ、口腔潰瘍が 1 回以上評価（ベースラインを含む）された患者集団
[b] ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者集団
[c] ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者集団
[d] アプレミラスト群、プラセボ群の患者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者集団

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.2.

2.2.4. 患者背景

ITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 5 に示す。

ITT 集団全体での年齢は平均値 34.5 歳であり、体重の平均値は 68.00 kg であった。性別では女性が多く（69.4%）、患者のほとんどは白人（97.3%）であった。人口統計学的特性に投与群間で顕著な違いはみられなかった。ほとんどの患者（92.8%）はトルコで登録された。

Table 5:　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 集団）

人口統計学的特性		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
年齢（歳）	n	56	55	111
	平均値（SD）	34.7 (10.97)	34.3 (9.11)	34.5 (10.05)
	中央値（最小値, 最大値）	34.0 (18, 64)	34.0 (19, 59)	34.0 (18, 64)
年齢の分布 1、n (%)	< 65 歳	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
年齢の分布 2、n (%)	< 40 歳	37 (66.1)	40 (72.7)	77 (69.4)
	40～< 65 歳	19 (33.9)	15 (27.3)	34 (30.6)
性別、n（%）	男性	18 (32.1)	16 (29.1)	34 (30.6)
	女性	38 (67.9)	39 (70.9)	77 (69.4)
人種、n（%）	白人	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
	その他	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
民族、n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
地域、n（%）	トルコ	53 (94.6)	50 (90.9)	103 (92.8)
	米国	3 (5.4)	5 (9.1)	8 (7.2)
体重（kg）	n	56	55	111
	平均値（SD）	68.71 (12.517)	67.28 (12.167)	68.00 (12.310)
	中央値（最小値, 最大値）	67.25 (45.0, 99.0)	68.00 (44.0, 95.0)	68.00 (44.0, 99.0)
身長（cm）	n	56	55	111
	平均値（SD）	161.7 (8.00)	160.9 (8.46)	161.3 (8.21)
	中央値（最小値, 最大値）	160.0 (142, 179)	160.0 (144, 183)	160.0 (142, 183)
BMI（kg/m²）[a]	n	56	55	111
	平均値（SD）	26.32 (4.739)	26.01 (4.487)	26.17 (4.598)
	中央値（最小値, 最大値）	25.40 (18.1, 38.8)	25.30 (19.0, 41.2)	25.40 (18.1, 41.2)
喫煙、n（%）[b]	現在喫煙中	7 (12.5)	12 (21.8)	19 (17.1)
	喫煙歴あり	10 (17.9)	7 (12.7)	17 (15.3)
	喫煙歴なし	39 (69.6)	36 (65.5)	75 (67.6)

BMI = 体格指数; SD = 標準偏差

[a] BMI は、治験薬の初回投与直前の体重、及びスクリーニング時の身長に基づき算出した。

[b] 喫煙歴があり、現在も喫煙中の患者は、「現在喫煙中」のみに示した。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.5.

2.2.5. ベースラインの疾患特性

2.2.5.1. ベーチェット病の症状の疾患特性

ベーチェット病の疾患特性を Table 6 に示す。ベースライン時の疾患特性（罹病期間を含む）に投与群間で顕著な違いはみられなかった。

ITT 集団全体のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 5.33 年であった。全員がベースライン時に 2 個以上の再発性の口腔潰瘍を有しており（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Listing 2.6.1.1）、その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、外陰部潰瘍が 98 名（88.3%）、皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）が 106 名（95.5%）、関節痛が 71 名（64.0%）、関節炎が 35 名（31.5%）、ぶどう膜炎が 18 名（16.2%）であった。

Table 6:　ベースライン時の疾患特性（ITT 集団）

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
ベーチェット病の罹病期間（年）			
n	56	55	111
平均値（SD）	5.72 (6.084)	4.92 (3.982)	5.33 (5.143)
中央値（最小値, 最大値）	2.97 (0.0, 29.6)	4.44 (0.0, 16.4)	3.90 (0.0, 29.6)
病変部位別の病歴、n（%）[a]			
外陰部潰瘍			
なし	8 (14.3)	5 (9.1)	13 (11.7)
あり	48 (85.7)	50 (90.9)	98 (88.3)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	25 (44.6)	18 (32.7)	43 (38.7)
なし	20 (35.7)	29 (52.7)	49 (44.1)
不明	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
皮膚病変（口腔／外陰部潰瘍を除く）			
なし	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
あり	53 (94.6)	53 (96.4)	106 (95.5)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	50 (89.3)	49 (89.1)	99 (89.2)
なし	2 (3.6)	4 (7.3)	6 (5.4)
不明	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
関節病変			
関節痛			
なし	19 (33.9)	21 (38.2)	40 (36.0)
あり	37 (66.1)	34 (61.8)	71 (64.0)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	32 (57.1)	27 (49.1)	59 (53.2)
なし	5 (8.9)	6 (10.9)	11 (9.9)
不明	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
関節炎			
なし	40 (71.4)	36 (65.5)	76 (68.5)
あり	16 (28.6)	19 (34.5)	35 (31.5)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	11 (19.6)	11 (20.0)	22 (19.8)
なし	5 (8.9)	7 (12.7)	12 (10.8)
不明	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
消化管病変			
悪心、嘔吐又は腹痛			
なし	54 (96.4)	53 (96.4)	107 (96.4)
あり	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
なし	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢又は出血			
なし	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
あり	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼病変			
ぶどう膜炎（前部／後部ぶどう膜炎、又は硝子体に細胞が認められる）			
なし	44 (78.6)	49 (89.1)	93 (83.8)
あり	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	12 (21.4)	6 (10.9)	18 (16.2)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫抑制剤による治療の必要性			
あり	7 (12.5)	2 (3.6)	9 (8.1)
なし	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼科医によって確認された網膜血管炎			
なし	55 (98.2)	53 (96.4)	108 (97.3)
あり	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫抑制剤による治療の必要性			
あり	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
なし	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経病変			
なし	55 (98.2)	54 (98.2)	109 (98.2)
あり	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
主要血管病変			
なし	56 (100.0)	54 (98.2)	110 (99.1)
あり	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の病変			
なし	48 (85.7)	53 (96.4)	101 (91.0)
あり	8 (14.3)	2 (3.6)	10 (9.0)
現在（スクリーニング時）の症状			
あり	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (6.3)

ベーチェット病の疾患特性	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
なし	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SD = 標準偏差
[a] スクリーニング時の症例報告書の病歴に基づいており、ベースライン時の疾患状態と異なる場合もある。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.6.

2.2.6. ベーチェット病に対する前治療薬

安全性解析対象集団での前治療薬の投与状況（全体で 5%以上の患者に投与）を Table 7 に示す。

安全性解析対象集団全体（111 名）で投与された主な前治療薬の ATC2 分類は、抗痛風薬（26.1%）及び性ホルモンと生殖器系モジュレーター（22.5%）であり、その他の前治療薬の ATC2 分類での患者割合はいずれも 20%未満であった。

Table 7: 前治療薬の投与状況（安全性解析対象集団）（全体で 5%以上に投与）

ATC2 分類 薬剤名[a]	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 111
前治療薬投与患者数（%）	**34 (60.7)**	**36 (65.5)**	**70 (63.1)**
抗痛風薬	10 (17.9)	19 (34.5)	29 (26.1)
Colchicine	10 (17.9)	19 (34.5)	29 (26.1)
性ホルモンと生殖器系モジュレーター	15 (26.8)	10 (18.2)	25 (22.5)
Drospirenone w/ethinylestradiol	13 (23.2)	9 (16.4)	22 (19.8)
胃酸関連疾患用薬	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)
Lansoprazole	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2011 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.1.

2.2.7. 併用薬

安全性解析対象集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での併用薬の投与状況をそれぞれ Table 8 及び Table 9 に示す。

プラセボ対照期では、プラセボ群（56 名）の 44 名（78.6%）、アプレミラスト群（55 名）の 41 名（74.5%）に併用薬が投与された。

プラセボ対照期に投与された主な併用薬（いずれかの群で 10%以上に患者に投与）は、drospirenone w/ethinylestradiol（プラセボ群 15 名［26.8%］、アプレミラスト群 11 名［20.0%］）、naproxen sodium（プラセボ群 5 名［8.9%］、アプレミラスト群 9 名［16.4%］）、paracetamol（プラセボ群 11 名［19.6%］、アプレミラスト群 7 名［12.7%］）、metoclopramide（プラセボ群 2 名［3.6%］、アプレミラスト群 6 名［10.9%］）、lansoprazole（プラセボ群 6 名［10.7%］、アプレミラスト群 5 名［9.1%］）であった。

アプレミラスト投与期間では、安全性解析対象集団全体（100 名）の 81 名（81.0%）に併用薬が投与された。アプレミラスト投与期間に投与された主な併用薬（全体で 10%以上の患者に投与）は、drospirenone w/ethinylestradiol（24 名、24.0%）、paracetamol（18 名、18.0%）、lansoprazole（15 名、15.0%）、colchicine（15 名、15.0%）、naproxen sodium（14 名、14.0%）であった。

Table 8: プラセボ対照期での併用薬（安全性解析対象集団）（いずれかの群で 5%以上に投与）

ATC2 分類 薬剤名[a]	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
併用薬投与患者数（%）	**44 (78.6)**	**41 (74.5)**
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	20 (35.7)	26 (47.3)
Naproxen sodium	5 (8.9)	9 (16.4)
Flurbiprofen	3 (5.4)	5 (9.1)
Meloxicam	4 (7.1)	5 (9.1)
Dexketoprofen trometamol	3 (5.4)	0 (0.0)
性ホルモンと生殖器系モジュレーター	17 (30.4)	13 (23.6)
Drospirenone w/ethinylestradiol	15 (26.8)	11 (20.0)
鎮痛薬	15 (26.8)	12 (21.8)
Paracetamol	11 (19.6)	7 (12.7)
胃酸関連疾患用薬	10 (17.9)	7 (12.7)
Lansoprazole	6 (10.7)	5 (9.1)
機能的胃腸疾患用薬	3 (5.4)	6 (10.9)
Metoclopramide	2 (3.6)	6 (10.9)
麻酔薬	4 (7.1)	4 (7.3)
Lidocaine hydrochloride	2 (3.6)	3 (5.5)
Salbutamol	3 (5.4)	0 (0.0)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2011 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.1.

Table 9: アプレミラスト投与期間での併用薬（安全性解析対象集団）（全体で 5%以上に投与）

ATC2 分類 薬剤名[a]	プラセボ群 N = 45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
併用薬投与患者数（%）	**36 (80.0)**	**45 (81.8)**	**81 (81.0)**
抗炎症薬及び抗リウマチ薬	16 (35.6)	29 (52.7)	45 (45.0)
Naproxen sodium	4 (8.9)	10 (18.2)	14 (14.0)
Meloxicam	2 (4.4)	6 (10.9)	8 (8.0)
Flurbiprofen	2 (4.4)	5 (9.1)	7 (7.0)
鎮痛薬	11 (24.4)	16 (29.1)	27 (27.0)
Paracetamol	7 (15.6)	11 (20.0)	18 (18.0)
性ホルモンと生殖器系モジュレーター	13 (28.9)	13 (23.6)	26 (26.0)
Drospirenone w/ethinylestradiol	13 (28.9)	11 (20.0)	24 (24.0)
胃酸関連疾患用薬	9 (20.0)	11 (20.0)	20 (20.0)
Lansoprazole	8 (17.8)	7 (12.7)	15 (15.0)
精神賦活薬	10 (22.2)	9 (16.4)	19 (19.0)
Amitriptyline	5 (11.1)	4 (7.3)	9 (9.0)
全身用抗菌薬	2 (4.4)	16 (29.1)	18 (18.0)
Amoxicillin w/clavulanate potassium	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (5.0)
抗痛風薬	11 (24.4)	4 (7.3)	15 (15.0)
Colchicine	11 (24.4)	4 (7.3)	15 (15.0)
機能的胃腸疾患用薬	5 (11.1)	9 (16.4)	14 (14.0)
Metoclopramide	3 (6.7)	6 (10.9)	9 (9.0)
麻酔薬	3 (6.7)	4 (7.3)	7 (7.0)
Lidocaine hydrochloride	2 (4.4)	3 (5.5)	5 (5.0)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; WHO = World Health Organization
[a] ATC2 分類及び薬剤名は WHO の Drug Dictionary Version March 2011 を用いてコード化した。
Source: 5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.1.2.2.

2.2.8. 有効性の結果

2.2.8.1. 主要評価項目

2.2.8.1.1. 投与 12 週時点での口腔潰瘍数（プラセボ対照期）

プラセボ対照期の投与 12 週時点での口腔潰瘍数の解析結果を Table 10 に示す。

ITT 集団でベースライン時の口腔潰瘍数の平均値はプラセボ群（2.9）とアプレミラスト群（2.7）で同様であった。投与 12 週時点での口腔潰瘍数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 2.0（1.5～2.6）、アプレミラスト群で 0.4（0.0～1.0）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に少なかった（$p < 0.0001$）。

また、Per protocol 集団及び投与 12 週間を完了した患者集団での感度分析でも、同様の結果が得られた。

Table 10: 投与 12 週時点での口腔潰瘍数：主解析及び感度分析

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
ITT 集団; LOCF（主解析）		
n[a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	2.9 (1.12)	2.7 (0.84)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.1 (2.58)	0.5 (1.03)
共分散分析[b]		
最小二乗平均（SE）	2.0 (0.28)	0.4 (0.28)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.5, 2.6)	(0.0, 1.0)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	−1.6 (−2.4, −0.9)	
両側 p 値	**< 0.0001**	
Per protocol 集団; LOCF（感度分析）		
n[a]	48	52
ベースライン時の平均値（SD）	3.0 (1.16)	2.7 (0.83)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.2 (2.67)	0.4 (0.72)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	2.1 (0.29)	0.3 (0.29)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.5, 2.7)	(0.0, 0.8)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	−1.8 (−2.6, −1.0)	
両側 p 値	< 0.0001	
投与 12 週間を完了した患者集団（感度分析）		
n[c]	45	49
ベースライン時の平均値（SD）	3.0 (1.14)	2.7 (0.86)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.1 (2.80)	0.5 (1.08)
共分散分析 [b]		
最小二乗平均（SE）	2.1 (0.33)	0.5 (0.32)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.4, 2.7)	(0.0, 1.1)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	−1.6 (−2.5, −0.8)	
両側 p 値	0.0004	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者
[b] 投与 12 週時点での口腔潰瘍数に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。なお、最小二乗平均に対する 95%信頼区間の下限は、このモデルで負と推定される場合は「0.0」とした。
[c] ベースライン値及び投与 12 週時点の測定値を有する患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.2.3.

2.2.8.2. 副次評価項目

2.2.8.2.1. 口腔潰瘍に対する臨床的奏効

ITT 集団の投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効を Table 11 に示す。

ITT 集団で、投与 12 週時点で臨床的奏効（口腔潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少［完全消失を含む］）を示した患者の割合はプラセボ群 50.0%（28/56 名）、アプレミラスト群 89.1%（49/55 名）であり、アプレミラスト群の方が有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

また、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が完全消失）した患者の割合はプラセボ群 28.6%（16/56 名）、アプレミラスト群 70.9%（39/55 名）であった。

なお、継続投与期（投与 85～169 日目）では、プラセボ群の患者にもアプレミラストが投与されたが、投与 12 週時点で口腔潰瘍が認められていたプラセボ群 32 名のうち、投与 24 週（169 日）時点で臨床的奏効を示した患者の割合は 90.6%（29 名）、完全寛解を示した患者の割合は 71.9%（23 名）であった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.4）。

Table 11: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
完全寛解、n (%)[a]	16 (28.6)	39 (70.9)
臨床的奏効、n (%)[b]	28 (50.0)	49 (89.1)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）		
未調整の群間差	39.1	
調整群間差（両側95%信頼区間）[c]	39.1 (23.6, 54.5)	
両側 p 値[d]	< 0.0001	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LOCF = last observation carried forward
[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全消失した患者
[b] 投与 12 週時点で口腔潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少（完全消失を含む）した患者
[c] 調整群間差：性別に対して CMH で重みづけをした群間差の加重平均。両側 95%CI は加重平均への正規近似に基づく。
[d] 性別で調整した CMH 検定に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.

2.2.8.2.2. 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の解析結果を Table 12 に示す。

投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 157.82（132.26～183.37）、アプレミラスト群で 67.74（41.44～94.04）であり、アプレミラス

ト群で有意に小さく（nominal p < 0.0001）、プラセボ群と比較してアプレミラスト群では AUC が 57%減少した。

Table 12: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
n	56	55
ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値（SD）	2.9 (1.12)	2.7 (0.84)
AUC_{W12}		
平均値（SD）	155.48 (96.058)	59.90 (93.530)
共分散分析[a]		
最小二乗平均（SE）	157.82 (12.890)	67.74 (13.267)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(132.26, 183.37)	(41.44, 94.04)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-90.07 (-125.32, -54.82)	
両側 p 値	< 0.0001	

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 本解析は追加解析。投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.4.3.

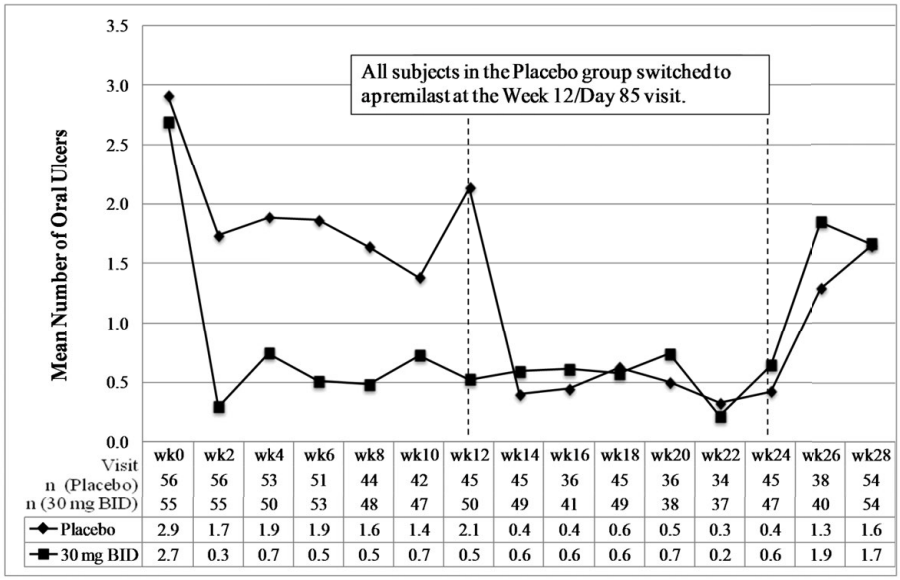
2.2.8.2.3. 口腔潰瘍数の推移（プラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期）

ITT 集団での口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 1 に示す。

ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値はプラセボ群（2.9 個）とアプレミラスト群（2.7 個）で同様であった。アプレミラスト群では、プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）のアプレミラスト投与開始直後から口腔潰瘍数が減少し、その後は継続投与期（投与 12～24 週）の終了まで低値で推移した。一方、プラセボ群ではプラセボ対照期の終了時点まで高値であった。継続投与期ではプラセボ群の患者にもアプレミラストが投与され、その結果、当該患者でもアプレミラスト投与開始直後から口腔潰瘍数は減少し、継続投与期終了までアプレミラスト群と同様の低値で推移した。

なお、アプレミラスト投与終了後の追跡調査期（投与 24～28 週）では、いずれの群でも口腔潰瘍数が増加した。

Figure 1: 投与 28 週時点までの口腔潰瘍数（平均値）の経時的推移（ITT 集団）



Visit	wk0	wk2	wk4	wk6	wk8	wk10	wk12	wk14	wk16	wk18	wk20	wk22	wk24	wk26	wk28
n (Placebo)	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
n (30 mg BID)	55	55	50	53	48	47	50	49	41	49	38	37	47	40	54
Placebo	2.9	1.7	1.9	1.9	1.6	1.4	2.1	0.4	0.4	0.6	0.5	0.3	0.4	1.3	1.6
30 mg BID	2.7	0.3	0.7	0.5	0.5	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.2	0.6	1.9	1.7

30 mg BID = アプレミラスト群
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Figure 3, Table 14.2.1.3.1.

2.2.8.2.4. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化

ITT 集団でのプラセボ対照期の投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 13 に示す。0 mm から 100 mm（100 mm が最大の疼痛）のスケールで評価した。

ITT 集団で、ベースライン時の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値はプラセボ群で 51.7 mm、アプレミラスト群で 54.3 mm であった。投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアに対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 36.7 mm（30.3～43.1 mm）、アプレミラスト群で 9.9 mm（3.4～16.5 mm）であった。

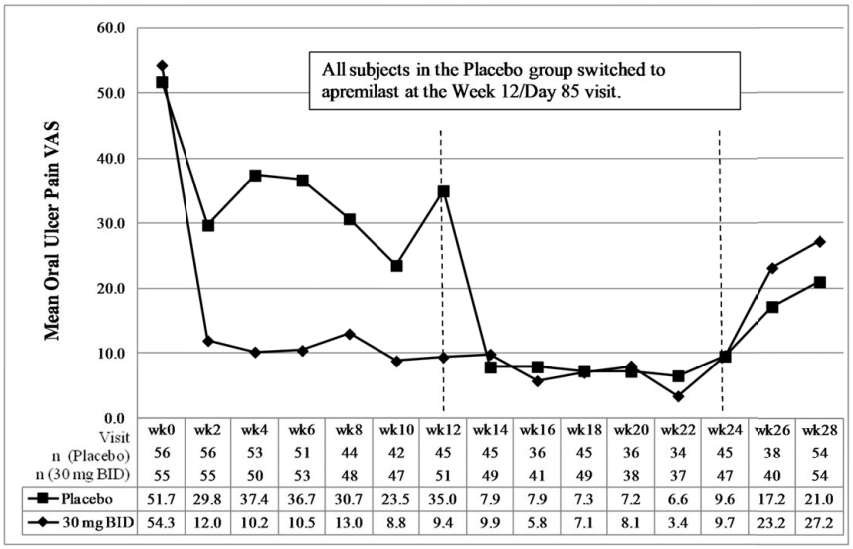
また、ITT 集団でのプラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの推移を Figure 2 に示す。VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの推移は、アプレミラスト群、プラセボ群ともに口腔潰瘍数の推移（Figure 1）と同様であった。

Table 13: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	**アプレミラスト群 N = 55**
n	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	51.7 (22.64)	54.3 (26.17)
投与 12 週時点の平均値（SD）	35.7 (30.15)	9.6 (16.27)
投与 12 週時点のベースライン時からの平均変化量（SD）	-16.0 (32.54)	-44.7 (24.30)
共分散分析[a]		
投与 12 週時点での最小二乗平均（SE）	36.7 (3.23)	9.9 (3.30)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(30.3, 43.1)	(3.4, 16.5)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-26.8 (-35.5, -18.0)	
両側 p 値	< 0.0001	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール
[a] 本解析は追加解析。投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアに対して、治療群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.4.4.

Figure 2: 投与 28 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（平均値）の経時的推移（ITT 集団）



Visit	wk0	wk2	wk4	wk6	wk8	wk10	wk12	wk14	wk16	wk18	wk20	wk22	wk24	wk26	wk28
n (Placebo)	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
n (30 mg BID)	55	55	50	53	48	47	51	49	41	49	38	37	47	40	54
Placebo	51.7	29.8	37.4	36.7	30.7	23.5	35.0	7.9	7.9	7.3	7.2	6.6	9.6	17.2	21.0
30 mg BID	54.3	12.0	10.2	10.5	13.0	8.8	9.4	9.9	5.8	7.1	8.1	3.4	9.7	23.2	27.2

30 mg BID = アプレミラスト群
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Figure 4, Table 14.2.4.2.1.

2.2.8.2.5. 外陰部潰瘍数

ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者が少なかったため（プラセボ群 6 名、アプレミラスト群 10 名）、両群間での統計学的な比較は実施しなかった。

ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者での外陰部潰瘍の完全寛解の結果を Table 14 に示す。投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全消失した患者の割合はプラセボ群 50.0%（3/6 名）、アプレミラスト群 100.0%（10/10 名）であった。

Table 14: 投与 12 及び 24 週時点の外陰部潰瘍の完全寛解（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群	アプレミラスト群
評価可能患者（ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者）	6	10
投与 12 週（85 日）時点で完全寛解を示した患者数（%）	3 (50.0)	10 (100.0)
投与 24 週（169 日）時点で完全寛解を示した患者数（%）	4 (66.7)	10 (100.0)

LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.

2.2.8.2.6. 投与 12 週時点での口腔＋外陰部の潰瘍数

ITT 集団での投与 12 週時点での口腔＋外陰部の潰瘍数の解析結果を Table 15 に示す。ITT 集団でベースライン時の口腔＋外陰部の潰瘍数の平均値はプラセボ群で 3.1、アプレミラスト群で 3.2 であった。投与 12 週時点での口腔＋外陰部の潰瘍数に対して、治療群、性別及び治療群と性別の相互作用を因子、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 2.3（1.7～3.0）、アプレミラスト群で 0.6（0.0～1.3）であった。

Table 15: 投与 12 週時点での口腔＋外陰部の潰瘍数（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
n[a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	3.1 (1.33)	3.2 (2.05)
投与 12 週時点の平均値（SD）	2.6 (3.24)	0.5 (1.14)
共分散分析[b]		
最小二乗平均（SE）	2.3 (0.35)	0.6 (0.36)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(1.7, 3.0)	(0.0, 1.3)
最小二乗平均の 2 群間の差（両側 95%信頼区間）	-1.7 (-2.7, -0.8)	
両側 p 値	0.0007	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点での口腔＋外陰部の潰瘍数に対して、治療群、性別、治療群と性別の相互作用を因子、ベースライン時の潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。なお、最小二乗平均に対する 95%信頼区間の下限は、このモデルで負と推定される場合は「0.0」とした。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.

2.2.8.2.7. ベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性の評価

BDCAF を用いたベーチェット病の活動性評価は、BDCAI スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアの 3 つの評価スコアで構成される。BDCAI は 0 から 12（12 が最も疾患の活動性が高い）、患者による疾患活動性の評価及び医師による疾患活動性の全般評価はいずれも 1 から 7（7 が最も疾患の活動性が高い）のスケールで評価した。

BDCAF を用いたいずれのスコア評価でも、アプレミラストによるベーチェット病活動性の改善が認められた（Table 16）。

投与 12 週時点で、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で BDCAI スコアのベースライン時からの有意な改善（減少）が認められ、ベースライン時からの変化量の最小二乗平均はプラセボ群−0.1、アプレミラスト群−1.2 であった（nominal p = 0.0007［追加解析］）。また、投与 12 週時点での患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアでも、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて BDCAI スコアと同様のベースライン時からの改善（減少）が認められたが、2 群を比較する解析は実施しなかった。

継続投与期に移行したアプレミラスト群では、継続投与終了（投与 24 週）時点まで BDCAF を用いた 3 つすべての評価スコア（平均値）の減少（改善）は維持された（LOCF 法）。プラセボ群では継続投与終了（投与 24 週）時点でのベースラインからの各スコアの平均変化量はアプレミラスト群と同様であった。

Table 16: 投与 12、24 及び 28 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
BDCAI スコア		
ベースライン時		
n[a]	55	54
平均値（SD）	2.5 (1.12)	3.4 (1.63)
投与 12 週時点（LOCF）		
n[a]	55	54
平均値（SD）	2.5 (1.44)	2.0 (1.72)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-0.1 (1.51)	-1.5 (1.84)
共分散分析[b]		
ベースライン時からの変化量の最小二乗平均（SE）	-0.1 (0.22)	-1.2 (0.22)
最小二乗平均の両側 95%CI	(-0.6, 0.3)	(-1.7, -0.8)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%CI）	-1.1 (-1.7, -0.5)	
両側 p 値	0.0007	
投与 24 週時点（LOCF）		
n[c]	45	49
平均値（SD）	1.4 (1.18)	1.6 (1.62)
n	44	48
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-1.2 (1.41)	-2.0 (2.04)
投与 28 週時点（実測値）		
n[d]	54	54
平均値（SD）	2.0 (0.97)	2.3 (1.77)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	53	53
平均値（SD）	-0.6 (1.28)	-1.2 (1.65)
患者による疾患活動性の評価スコア		
ベースライン時		
n	55	55
平均値（SD）	3.8 (1.42)	4.2 (1.33)
投与 12 週時点（LOCF）		
n	56	55
平均値（SD）	3.7 (1.71)	2.3 (1.22)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	55	55
平均値（SD）	-0.1 (1.78)	-2.0 (1.68)
投与 24 週時点（LOCF）		
n [c]	45	49
平均値（SD）	2.1 (1.32)	2.2 (1.24)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	44	49
平均値（SD）	-1.8 (1.43)	-2.0 (1.56)
投与 28 週時点（実測値）		
n[d]	54	54
平均値（SD）	2.9 (1.16)	3.2 (1.70)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	53	54
平均値（SD）	-1.0 (1.69)	-1.0 (1.61)
医師による疾患活動性の全般評価スコア		
ベースライン時		
n	56	54
平均値（SD）	3.3 (1.19)	3.5 (1.28)
投与 12 週時点（LOCF）		

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
n	56	55
平均値（SD）	3.1 (1.63)	1.8 (0.90)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	56	54
平均値（SD）	-0.2 (1.66)	-1.7 (1.49)
投与 24 週時点（LOCF）		
n [c]	45	49
平均値（SD）	1.6 (1.06)	1.7 (0.88)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	45	48
平均値（SD）	-1.6 (1.45)	-1.8 (1.38)
投与 28 週時点（実測値）		
n[d]	54	54
平均値（SD）	2.5 (0.82)	2.7 (1.53)
ベースライン時からの変化量（SD）		
n	54	53
平均値（SD）	-0.8 (1.26)	-0.8 (1.50)

BDCAI = ベーチェット病活動性; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 本解析は追加解析。投与 12 週時点でのベースライン時からのスコアの変化量に対して、治療群、性別、治療群と性別の相互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] ベースライン値及び投与 12 週時点以降の測定値を有する患者。投与 24 週時点の LOCF として、投与 12 週時点以前の欠測値は補完されていない。

[d] ベースライン値及び投与 28 週時点の測定値を有する患者

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.5.4.

2.2.8.2.8. 患者報告アウトカム

2.2.8.2.8.1. BD QOL スコア

ITT 集団でのプラセボ対照期（投与 12 週時点）及び継続投与期（投与 24 週時点）の BD QOL 評価の結果を Table 17 に示す。BD QOL は 0（BD QOL に対する疾患の悪影響なし）から 30（BD QOL に対する疾患の悪影響が最大）のスケールで評価した。

ベースライン時の BD QOL スコアの平均値はプラセボ群（10.5）とアプレミラスト群（12.6）で同様であった。ITT 集団で、投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−1.8（−3.5～−0.1）、アプレミラスト群で−4.3（−6.0～−2.6）であり、BD QOL スコアはアプレミラスト群で有意に減少（改善）した（p = 0.0397）。

投与 24 週時点で、継続投与期に移行したアプレミラスト群でのベースライン時からの BD QOL スコアの減少（改善）の平均値は維持されていた（LOCF 法）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での BD QOL スコアのベースライン時からの平均変化量は投与 12 週時点のアプレミラスト群と同様であった。

Table 17: 投与 12 及び 24 週時点での BD QOL スコアのベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
ベースライン時		
平均値（SD）	10.5 (8.47)	12.6 (8.28)
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
平均値（SD）	8.9 (9.00)	8.1 (9.61)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-1.6 (5.30)	-4.5 (7.61)
共分散分析[b]		
ベースライン時からの変化量の最小二乗平均（SE）	-1.8 (0.86)	-4.3 (0.86)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-3.5, -0.1)	(-6.0, -2.6)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-2.5 (-5.0, -0.1)	
両側 p 値	0.0397	
投与 24 週時点		
n	45	49
平均値（SD）	7.8 (8.17)	7.1 (8.74)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-3.9 (7.24)	-5.5 (7.36)

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.6.1.

2.2.8.2.8.2. BSAS

ITT 集団でのプラセボ対照期（投与 12 週時点）及び継続投与期（投与 24 週時点）の BSAS のベースラインからの変化を Table 18 に示す。BSAS は 0 から 100（100 が最も疾患の活動性が高い）のスケールで評価した。

ベースライン時の BSAS スコアの平均値はプラセボ群（35.60）とアプレミラスト群（37.80）で同様であった。ITT 集団で、投与 12 週時点でのベースライン時からの BSAS スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群（−6.75［−10.72～−2.77］）と比べて、アプレミラスト群（−20.41［−24.42～−16.41］）で有意に減少（改善）し（$p < 0.0001$）、アプレミラスト群でのベーチェット病活動性の改善効果はプラセボ群の 3 倍を超えていた。

投与 24 週時点でのベースライン時からの BSAS スコアの平均変化量（SD）はプラセボ群（45 名）で−22.01（19.146）、アプレミラスト群（49 名）で−22.26（18.909）であった（LOCF 法）。投与 12 週時点のアプレミラスト群での BSAS スコアの改善は継続投与期の終了まで維持され、また、投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での投与 24 週時点の BSAS スコアの平均変化量はアプレミラスト群と同様であった。

Table 18: 投与 12 及び 24 週時点での BSAS のベースラインからの変化（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
ベースライン時		
平均値（SD）	35.60 (12.211)	37.80 (16.558)
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
平均値（SD）	29.62 (16.695)	16.61 (14.239)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-5.98 (18.178)	-21.19 (17.892)
ベースライン時からの変化量の最小二乗平均（SE）[b]	-6.75 (2.003)	-20.41 (2.021)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-10.72, -2.77)	(-24.42, -16.41)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95%信頼区間）	-13.67 (-19.32, -8.02)	
両側 p 値	< 0.0001	
投与 24 週時点		
n[c]	45	49
平均値（SD）	13.81 (14.774)	15.97 (14.683)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-22.01 (19.146)	-22.26 (18.909)

BSAS = ベーチェット病活動性尺度; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BSAS の変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] ベースライン値及び投与 12 週時点以降の測定値を有する患者。投与 24 週時点の LOCF として、投与 12 週時点以前の欠測値は補完されていない。

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.

2.2.8.2.8.3. SF-36v2

T 集団での投与 12 週時点の SF-36 v2 評価として、2 つのサマリースコアである身体的側面と精神的側面の結果をそれぞれ Table 19 及び Table 20 に示す。SF-36 v2 は 0 から 100（100 が最も機能が良好）のスケールで評価した。

ITT 集団で、投与 12 週時点でのベースライン時からの SF-36 v2 スコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、身体的側面サマリースコアの最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で−1.10（−3.26～1.06）、アプレミラスト群で 4.12（1.94～6.29）であり、精神的側面サマリースコアの最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 1.86（−0.87～4.58）、アプレミラスト群で 1.72（−1.03～4.47）であった。

Table 19: 投与 12 週時点での SF-36 v2 の身体的側面サマリースコアの評価（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	43.82 (8.248)	40.43 (9.731)
投与 12 週時点の平均値（SD）	42.12 (9.897)	45.15 (9.934)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	-1.70 (7.776)	4.72 (9.447)
共分散分析[b]		
最小二乗平均（SE）	-1.10 (1.088)	4.12 (1.098)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-3.26, 1.06)	(1.94, 6.29)

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
最小二乗平均の 2 群間の差（両側 95%信頼区間）	5.2 (2.13, 8.31)	
両側 p 値	0.0011	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差
[a] ベースライン値と投与後の測定値を有する患者
[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの SF-36 v2 の身体的側面サマリースコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.8.2.

Table 20: 投与 12 週時点での SF-36 v2 の精神的側面サマリースコアの評価（ITT 集団; LOCF）

	プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
投与 12 週時点		
n[a]	56	55
ベースライン時の平均値（SD）	39.87 (10.261)	38.68 (10.855)
投与 12 週時点の平均値（SD）	41.50 (11.343)	40.63 (12.851)
ベースライン時からの平均変化量（SD）	1.63 (9.959)	1.95 (11.980)
共分散分析[b]		
最小二乗平均（SE）	1.86 (1.374)	1.72 (1.387)
最小二乗平均の両側 95%信頼区間	(-0.87, 4.58)	(-1.03, 4.47)
最小二乗平均の 2 群間の差（両側 95%信頼区間）	-0.1 (-4.01, 3.74)	
両側 p 値	0.9443	

LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差
[a] ベースライン値と投与後の測定値を有する患者
[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの SF-36 v2 の精神的側面サマリースコアの変化量に対して、治療群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.8.2.

2.2.8.2.9. 皮膚病変

ベーチェット病の皮膚病変の評価では、痤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）、及び新規の結節性病変の有無を治験担当医師が判定した（PGA 評価）。投与 12 週時点での皮膚病変に対する PGA 評価を Table 21 に示す。

ベースライン時にベーチェット病に関連した皮膚病変を有していた患者はプラセボ群 49/56 名（87.5%）、アプレミラスト群 41/55 名（74.5%）であった。最も多く認められた皮膚病変は毛嚢炎であり、プラセボ群 27 名、アプレミラスト群 26 名であった。アプレミラスト群では投与 12 週時点に皮膚病変（痤瘡様病変、毛嚢炎、新規の結節性病変）を有していた患者数は、ベースライン時と比べて少なかった。プラセボ群でもベースライン時と比べて投与 12 週時点で痤瘡様病変を有する患者数が減少したが、毛嚢炎及び新規の結節性病変を有する患者数に変化は認められなかった。

投与 12 週時点で、各皮膚病変の回復、改善、悪化、変化なしはプラセボ群とアプレミラスト群のいずれでも認められたが、新規の皮膚病変が認められた患者数はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で少ない傾向がみられた（Table 22）。

Table 21: ベーチェット病に関連した皮膚病変に対する PGA 評価の概要（ITT 集団; LOCF）

皮膚病変の種類	皮膚病変を有する患者数（重症度を問わない）			
	プラセボ群（n = 56）		アプレミラスト群（n = 55）	
	ベースライン	投与 12 週時点	ベースライン	投与 12 週時点
痤瘡様病変	17	11	9	7
毛嚢炎	27	27	26	21
新規の結節性病変	5	5	6	2

LOCF = last observation carried forward; PGA = 医師による全般評価
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.

Table 22: 投与 12 週時点でのベーチェット病に関連した皮膚病変のベースラインからの変化（ITT 集団）

皮膚病変の種類	治療群	ベースライン	投与 12 週時点の評価				
			回復[a]	改善[a]	変化なし[a]	悪化[a]	新規[b]
痤瘡様病変	プラセボ群	17	11	1	5	0	5
	アプレミラスト群	9	5	2	1	1	3
毛嚢炎	プラセボ群	27	9	3	13	2	9
	アプレミラスト群	26	10	1	14	1	5
新規の結節性病変[c]	プラセボ群	5	4	NA	1	NA	4
	アプレミラスト群	6	6	NA	0	NA	2

NA = 該当なし
[a] ベースライン時にベーチェット病に関連した皮膚病変を有していた患者
[b] ベースライン時に皮膚病変を有していなかったが、投与 12 週時点で皮膚病変が認められた患者
[c] 新規の結節性病変の発現患者数は「あり」又は「なし」で評価した。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.9.

2.2.8.2.10. 圧痛関節数及び腫脹関節数

投与 12 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化を Table 23 に示す。

ベースライン時に圧痛関節及び腫脹関節を有していた患者は、プラセボ群で 5 名及び 1 名、アプレミラスト群で 12 名及び 6 名と少なく、両群間で差がみられた。また、ベースライン時の圧痛関節数の平均値もプラセボ群（9.6）とアプレミラスト群（4.6）で不均等であったため、経時的変化の意義のある評価はできなかった。アプレミラスト群では、投与 12 週時点で圧痛関節数及び腫脹関節数の改善傾向が認められた。

Table 23: 投与 12 週時点での圧痛関節数及び腫脹関節数の変化（ITT 集団; LOCF）

評価項目		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
圧痛関節数	N	5	12
	ベースライン時の平均値（SD）	9.6 (17.56)	4.6 (3.60)
	投与 12 週時点の平均値（SD）	2.4 (3.36)	0.2 (0.58)
	ベースライン時からの平均変化割合%（SD）	-46.59 (110.143)	-97.92 (7.217)
腫脹関節数	N	1	6
	ベースライン時の平均値（SD）	1.0 (NA)	2.5 (1.38)
	投与 12 週時点の平均値（SD）	3.0 (NA)	0.2 (0.41)
	ベースライン時からの平均変化割合%（SD）	200.00 (NA)	-94.44 (13.608)

LOCF = last observation carried forward; NA = 該当なし; SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.2.10.1.

2.2.8.3. 有効性の結論

ベーチェット病患者を対象にアプレミラストの有効性をプラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期で評価した。本試験での有効性の主要評価項目はプラセボ対照期の投与 12 週時点での口腔潰瘍数であった。

ITT 集団での共分散分析の結果、投与 12 週時点での口腔潰瘍数の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 2.0（1.5～2.6）、アプレミラスト群で 0.4（0.0～1.0）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に少なかった（$p < 0.0001$）。

また、副次評価項目として、ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} を評価した結果、共分散解析での AUC_{W12} の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 157.82（132.26～183.37）、アプレミラスト群で 67.74（41.44～94.04）であり、アプレミラスト群で有意に小さかった（$p < 0.0001$）。さらに、プラセボ対照期、継続投与期、追跡調査期を通して口腔潰瘍数の推移を評価した結果、口腔潰瘍数はアプレミラスト投与によって速やかに減少し、その効果はアプレミラストの投与を継続することで長期にわたって持続することが示された。

また、その他の副次評価項目として、VAS による口腔潰瘍疼痛、BDCAF を用いたベーチェット病の活動性、患者報告アウトカム（BD QOL、BSAS、SF-36v2）、外陰部潰瘍数、皮膚病変を評価したが、いずれの項目でもアプレミラストによる有効性は良好であった。

以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボと比較して、口腔潰瘍数は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、その他に外陰部潰瘍や皮膚病変、さらにはベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは有効であることが示唆された。

2.2.9. 安全性の結果

2.2.9.1. 治験薬の曝露状況

プラセボ対照期での治験薬の曝露状況を Table 24 に、アプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）での曝露状況を Table 25 に示す。

安全性解析対象集団でのプラセボ対照期の治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群で 10.65 週、アプレミラスト群で 11.43 週であった。なお、アプレミラスト群では減量 2 名及び休薬 1 名が認められた。

アプレミラスト投与集団全体（100 名）でのアプレミラスト投与期間の平均値は 17.55 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 12.10 週、アプレミラスト群で 22.00 週であった。

Table 24: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 N = 56	アプレミラスト群 N = 55
治験薬投与期間（週）	n	56	55
	平均値（SD）	10.65 (2.942)	11.43 (2.226)
	中央値	12.00	12.00
	最小値, 最大値	2.3, 13.0	1.0, 13.0
治験薬の用量調節、n (%)	減量	0 (0.0)	2 (3.6)
	休薬	0 (0.0)	1 (1.8)

SD = 標準偏差; 治験薬投与期間 = 治験薬の投与開始日から最終投与日までの期間（週）
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.11.1, Table 14.1.13.1.

Table 25: アプレミラスト投与期間での治験薬の曝露状況（アプレミラスト投与集団）

		プラセボ群[a] N = 45	アプレミラスト群 N = 55	全体 N = 100
治験薬投与期間（週）	n	45	55	100
	平均値（SD）	12.10 (0.239)	22.00 (5.794)	17.55 (6.542)
	中央値	12.14	24.14	12.43
	最小値, 最大値	11.1, 12.6	1.0, 25.1	1.0, 25.1
治験薬の用量調節、n (%)	減量	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
	休薬	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

SD = 標準偏差; 治験薬投与期間 = 治験薬の投与開始日から最終投与日までの期間（週）
[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.1.11.2, Table 14.1.13.2.

2.2.9.2. 有害事象の概要

プラセボ対照期（安全性解析対象集団）での有害事象の発現状況の概要を Table 26 に、アプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）での有害事象の発現状況の概要を Table 27 に示す。

プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群で 89.3%（50/56 名）、アプレミラスト群で 89.1%（49/55 名）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合はプラセボ群で 8.9%（5 名）、アプレミラスト群で 9.1%（5 名）であり、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群で 5.4%（3 名）、アプレミラスト群で 3.6%（2 名）であった。また、死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での有害事象の発現割合は 89.0%（89/100 名）、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 12.0%（12 名）、重篤な有害事象の発現割合は 6.0%（6 名）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 26: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
有害事象	50 (89.3)	49 (89.1)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	24 (42.9)	30 (54.5)
Grade 3 又は 4 の有害事象	5 (8.9)	5 (9.1)
重篤な有害事象	3 (5.4)	2 (3.6)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1 (1.8)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (8.9)	4 (7.3)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.

Table 27: アプレミラスト投与期間での有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）

	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
有害事象	39 (86.7)	50 (90.9)	89 (89.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	20 (44.4)	33 (60.0)	53 (53.0)
Grade 3 又は 4 の有害事象	1 (2.2)	11 (20.0)	12 (12.0)
重篤な有害事象	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	7 (12.7)	8 (8.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2.

2.2.9.3. 有害事象

プラセボ対照期（安全性解析対象集団）及びアプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）でのすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 28 及び Table 29 に示す。

プラセボ対照期で、アプレミラスト群（55 名）での基本語（PT）別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「頭痛」（26 名、47.3%）、「悪心」（22 名、40.0%）、「ベーチェット症候群」（12 名、21.8%）、「下痢」（12 名、21.8%）、「嘔吐」（9 名、16.4%）、「腹痛」（8 名、14.5%）、「四肢痛」（6 名、10.9%）であった。このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は「悪心」、「下痢」、「嘔吐」であった。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「頭痛」（41 名、41.0%）、「ベーチェット症候群」（37 名、37.0%）、「悪心」（36 名、36.0%）、「下痢」（20 名、20.0%）、「インフルエンザ」（13 名、13.0%）、「四肢痛」（13

名、13.0%）、「嘔吐」（12 名、12.0%）、「腹痛」（11 名、11.0%）、「関節痛」（11 名、11.0%）であった。

Table 28: プラセボ対照期でのすべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
有害事象	**50 (89.3)**	**49 (89.1)**
感染症および寄生虫症	**16 (28.6)**	**17 (30.9)**
インフルエンザ	1 (1.8)	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)
ウイルス性気道感染	1 (1.8)	2 (3.6)
癜風	0 (0.0)	2 (3.6)
単純ヘルペス	1 (1.8)	1 (1.8)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	1 (1.8)
扁桃炎	1 (1.8)	1 (1.8)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (1.8)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.8)
尿路感染	3 (5.4)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)
中耳炎	1 (1.8)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.8)	0 (0.0)
足部白癬	1 (1.8)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**
乳房の良性新生物	0 (0.0)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	**3 (5.4)**	**3 (5.5)**
鉄欠乏性貧血	3 (5.4)	2 (3.6)
貧血	0 (0.0)	1 (1.8)
免疫系障害	**27 (48.2)**	**12 (21.8)**
ベーチェット症候群[a]	27 (48.2)	12 (21.8)
代謝および栄養障害	**2 (3.6)**	**5 (9.1)**
食欲減退	1 (1.8)	5 (9.1)
乳酸アシドーシス	1 (1.8)	0 (0.0)
精神障害	**3 (5.4)**	**2 (3.6)**
不眠症	0 (0.0)	2 (3.6)
うつ病	2 (3.6)	0 (0.0)
ディスフェミア	1 (1.8)	0 (0.0)
神経系障害	**27 (48.2)**	**29 (52.7)**
頭痛	25 (44.6)	26 (47.3)
感覚鈍麻	1 (1.8)	4 (7.3)
浮動性めまい	1 (1.8)	3 (5.5)
片頭痛	0 (0.0)	2 (3.6)
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)
眼障害	**4 (7.1)**	**5 (9.1)**
眼充血	1 (1.8)	1 (1.8)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (1.8)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)
霧視	2 (3.6)	0 (0.0)
上強膜炎	1 (1.8)	0 (0.0)
眼刺激	1 (1.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	**1 (1.8)**	**2 (3.6)**
回転性めまい	1 (1.8)	1 (1.8)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.8)
心臓障害	**2 (3.6)**	**0 (0.0)**
房室ブロック	1 (1.8)	0 (0.0)
動悸	1 (1.8)	0 (0.0)
血管障害	**3 (5.4)**	**0 (0.0)**
低血圧	2 (3.6)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (7.1)**	**6 (10.9)**
咳嗽	1 (1.8)	2 (3.6)
鼻出血	1 (1.8)	2 (3.6)
鼻漏	1 (1.8)	1 (1.8)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (1.8)
呼吸困難	1 (1.8)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (1.8)	0 (0.0)
胃腸障害	**19 (33.9)**	**32 (58.2)**
悪心	10 (17.9)	22 (40.0)
下痢	2 (3.6)	12 (21.8)
嘔吐	1 (1.8)	9 (16.4)
腹痛	7 (12.5)	8 (14.5)
消化不良	0 (0.0)	4 (7.3)
上腹部痛	3 (5.4)	3 (5.5)
歯痛	2 (3.6)	2 (3.6)
痔核	0 (0.0)	2 (3.6)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.8)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.8)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (1.8)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.8)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.8)
吐血	0 (0.0)	1 (1.8)
食道炎	0 (0.0)	1 (1.8)
腹部膨満	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.8)**	**5 (9.1)**
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (3.6)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.8)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.8)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (26.8)**	**21 (38.2)**
四肢痛	5 (8.9)	6 (10.9)
関節痛	3 (5.4)	3 (5.5)
背部痛	0 (0.0)	3 (5.5)
筋肉痛	0 (0.0)	3 (5.5)
線維筋痛	1 (1.8)	2 (3.6)
筋痙縮	1 (1.8)	2 (3.6)
側腹部痛	1 (1.8)	1 (1.8)
椎間板突出	1 (1.8)	1 (1.8)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.8)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (1.8)
頚部痛	0 (0.0)	1 (1.8)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (1.8)
筋骨格痛	2 (3.6)	0 (0.0)
鼡径部痛	1 (1.8)	0 (0.0)
関節硬直	1 (1.8)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (1.8)	0 (0.0)
仙腸骨炎	1 (1.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**2 (3.6)**	**3 (5.5)**
排尿困難	0 (0.0)	2 (3.6)
血尿	0 (0.0)	1 (1.8)
腎結石症	1 (1.8)	0 (0.0)
膿尿	1 (1.8)	0 (0.0)
腎仙痛	1 (1.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**2 (3.6)**	**4 (7.3)**
月経困難症	1 (1.8)	1 (1.8)
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)
月経過多	0 (0.0)	1 (1.8)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)
子宮ポリープ	1 (1.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (14.3)**	**9 (16.4)**
無力症	2 (3.6)	5 (9.1)
疲労	2 (3.6)	2 (3.6)
発熱	3 (5.4)	1 (1.8)
悪寒	0 (0.0)	1 (1.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.8)
全身性浮腫	1 (1.8)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.8)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (1.8)**	**6 (10.9)**
体重減少	1 (1.8)	2 (3.6)
クロストリジウム検査陽性	0 (0.0)	1 (1.8)
尿中結晶陽性	0 (0.0)	1 (1.8)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	1 (1.8)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (3.6)**	**3 (5.5)**
四肢損傷	0 (0.0)	2 (3.6)
転倒	0 (0.0)	1 (1.8)
関節損傷	1 (1.8)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
関節捻挫	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.

Table 29: アプレミラスト投与期間でのすべての有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
有害事象	**39 (86.7)**	**50 (90.9)**	**89 (89.0)**
感染症および寄生虫症	**8 (17.8)**	**28 (50.9)**	**36 (36.0)**
インフルエンザ	4 (8.9)	9 (16.4)	13 (13.0)
上気道感染	0 (0.0)	6 (10.9)	6 (6.0)
口腔ヘルペス	1 (2.2)	3 (5.5)	4 (4.0)
鼻咽頭炎	1 (2.2)	2 (3.6)	3 (3.0)
肺炎	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
癜風	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
胃腸炎	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
中耳炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
歯膿瘍	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿路感染	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
乳房の良性新生物	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (2.2)**	**8 (14.5)**	**9 (9.0)**
鉄欠乏性貧血	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
白血球減少症	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
免疫系障害	**17 (37.8)**	**20 (36.4)**	**37 (37.0)**
ベーチェット症候群[b]	17 (37.8)	20 (36.4)	37 (37.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**6 (10.9)**	**6 (6.0)**
食欲減退	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (5.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
精神障害	**4 (8.9)**	**6 (10.9)**	**10 (10.0)**
不眠症	1 (2.2)	4 (7.3)	5 (5.0)
うつ病	3 (6.7)	2 (3.6)	5 (5.0)
感情的苦悩	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
神経系障害	**13 (28.9)**	**33 (60.0)**	**46 (46.0)**
頭痛	11 (24.4)	30 (54.5)	41 (41.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
感覚鈍麻	0 (0.0)	4 (7.3)	4 (4.0)
浮動性めまい	1 (2.2)	3 (5.5)	4 (4.0)
片頭痛	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
健忘	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
平衡障害	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
手根管症候群	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
痙攣	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	**2 (4.4)**	**7 (12.7)**	**9 (9.0)**
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
上強膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼刺激	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼充血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
霰粒腫	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
緑内障	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳および迷路障害	**1 (2.2)**	**2 (3.6)**	**3 (3.0)**
回転性めまい	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血管障害	**2 (4.4)**	**0 (0.0)**	**2 (2.0)**
高血圧	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
低血圧	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (4.4)**	**10 (18.2)**	**12 (12.0)**
咳嗽	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
鼻出血	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
鼻漏	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胃腸障害	**18 (40.0)**	**37 (67.3)**	**55 (55.0)**
悪心	13 (28.9)	23 (41.8)	36 (36.0)
下痢	3 (6.7)	17 (30.9)	20 (20.0)
嘔吐	2 (4.4)	10 (18.2)	12 (12.0)
腹痛	1 (2.2)	10 (18.2)	11 (11.0)
消化不良	4 (8.9)	5 (9.1)	9 (9.0)
上腹部痛	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (5.0)
歯痛	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (3.0)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
痔核	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
吐血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
血便排泄	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
食道炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
直腸出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (2.2)**	**6 (10.9)**	**7 (7.0)**
蕁麻疹	1 (2.2)	3 (5.5)	4 (4.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	**11 (24.4)**	**23 (41.8)**	**34 (34.0)**
四肢痛	5 (11.1)	8 (14.5)	13 (13.0)
関節痛	4 (8.9)	7 (12.7)	11 (11.0)
線維筋痛	2 (4.4)	4 (7.3)	6 (6.0)
筋肉痛	1 (2.2)	4 (7.3)	5 (5.0)
背部痛	2 (4.4)	3 (5.5)	5 (5.0)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
側腹部痛	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
頚部痛	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
鼠径部痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腎および尿路障害	**1 (2.2)**	**3 (5.5)**	**4 (4.0)**
排尿困難	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
血尿	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
頻尿	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**5 (9.1)**	**5 (5.0)**
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
月経過多	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
腟出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
心房中隔欠損症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (4.4)**	**11 (20.0)**	**13 (13.0)**
無力症	1 (2.2)	6 (10.9)	7 (7.0)
疲労	1 (2.2)	3 (5.5)	4 (4.0)
疼痛	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
発熱	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
臨床検査	**2 (4.4)**	**7 (12.7)**	**9 (9.0)**
体重減少	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
クロストリジウム検査陽性	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
尿中結晶陽性	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
尿中白血球	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
好塩基球数増加	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
リンパ球数減少	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
単球数増加	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
好中球数減少	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿中蛋白陽性	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球数減少	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**3 (5.5)**	**3 (3.0)**
四肢損傷	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
転倒	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.

2.2.9.4. 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（安全性解析対象集団）、及びアプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）での治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 30 及び Table 31 に示す。

プラセボ対照期で、アプレミラスト群（55 名）での PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「悪心」（17 名、30.9%）、「頭痛」（16 名、29.1%）、「下痢」（6 名、10.9%）であった。このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かった事象は「悪心」及び「下痢」であった。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「悪心」（30 名、30.0%）、「頭痛」（26 名、26.0%）であった。

Table 30: プラセボ対照期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） ／基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**24 (42.9)**	**30 (54.5)**
感染症および寄生虫症	**3 (5.4)**	**7 (12.7)**
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	2 (3.6)
癜風	0 (0.0)	2 (3.6)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.8)
尿路感染	2 (3.6)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)
上気道感染	1 (1.8)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (1.8)**	**5 (9.1)**
食欲減退	1 (1.8)	5 (9.1)
神経系障害	**13 (23.2)**	**20 (36.4)**
頭痛	13 (23.2)	16 (29.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (5.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	3 (5.5)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.8)
心臓障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
房室ブロック	1 (1.8)	0 (0.0)
胃腸障害	**9 (16.1)**	**21 (38.2)**
悪心	8 (14.3)	17 (30.9)
下痢	0 (0.0)	6 (10.9)
嘔吐	1 (1.8)	5 (9.1)
腹痛	3 (5.4)	4 (7.3)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.8)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.8)**	**2 (3.6)**
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.8)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (3.6)**	**1 (1.8)**
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)
発熱	1 (1.8)	0 (0.0)
臨床検査	**1 (1.8)**	**2 (3.6)**
体重減少	1 (1.8)	1 (1.8)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**
転倒	0 (0.0)	1 (1.8)

有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.10.1.

Table 31: アプレミラスト投与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状況（アプレミラスト投与集団）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	**20 (44.4)**	**33 (60.0)**	**53 (53.0)**
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**11 (20.0)**	**11 (11.0)**
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
癜風	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
上気道感染	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**5 (9.1)**	**5 (5.0)**
食欲減退	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (5.0)
神経系障害	**7 (15.6)**	**23 (41.8)**	**30 (30.0)**
頭痛	7 (15.6)	19 (34.5)	26 (26.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (3.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (3.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
眼障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
耳および迷路障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
胃腸障害	**14 (31.1)**	**23 (41.8)**	**37 (37.0)**
悪心	12 (26.7)	18 (32.7)	30 (30.0)
下痢	2 (4.4)	7 (12.7)	9 (9.0)
嘔吐	1 (2.2)	6 (10.9)	7 (7.0)
腹痛	1 (2.2)	5 (9.1)	6 (6.0)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
消化不良	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**2 (3.6)**	**2 (2.0)**
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
臨床検査	**0 (0.0)**	**2 (3.6)**	**2 (2.0)**
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
転倒	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者

有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の SOC 及び PT を用いて表示

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.10.2.

2.2.9.5. Grade 3 又は 4 の有害事象

プラセボ対照期（安全性解析対象集団）及びアプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）の重症度別の有害事象の発現状況の概要をそれぞれ Table 32 及び Table 34 に示し、プラセボ対照期（安全性解析対象集団）及びアプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）での Grade 3 又は 4 のすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 33 及び Table 35 に示す。

プラセボ対照期での PT 別の Grade 4 の有害事象として、アプレミラスト群の 1 名（1.8%）にのみ「両麻痺」が発現したが、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判定された。また、Grade 3 の有害事象としては、アプレミラスト群で「ベーチェット症候群」が 2 名（3.6%）、「裂肛」、「痔核」、「片頭痛」、「悪心」が各 1 名（1.8%）に発現した。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体では、プラセボ対照期のアプレミラスト群で発現した事象に加えて、新たな PT 別の Grade 3 の有害事象として「ベーチェット症候群」が 6 名、「インフルエンザ」が 1 名に発現した。なお、新たな Grade 4 の有害事象は認められなかった。

Table 32: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
Grade 1	25 (44.6)	26 (47.3)
Grade 2	20 (35.7)	18 (32.7)
Grade 3	5 (8.9)	4 (7.3)
Grade 4	0 (0.0)	1 (1.8)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.1, Table 14.3.1.7.1.

Table 33: プラセボ対照期での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
Grade 4 の有害事象	**0**	**1 (1.8)**
両麻痺	0	1 (1.8)
Grade 3 の有害事象	**5 (8.9)**	**4 (7.3)**
ベーチェット症候群[a]	3 (5.4)	2 (3.6)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.8)
痔核	0 (0.0)	1 (1.8)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)
悪心	0 (0.0)	1 (1.8)
関節痛	1 (1.8)	0 (0.0)
無力症	1 (1.8)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)
関節硬直	1 (1.8)	0 (0.0)
発熱	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.1.

Table 34: アプレミラスト投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の概要（アプレミラスト投与集団）

	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
Grade 1	28 (62.2)	23 (41.8)	51 (51.0)
Grade 2	10 (22.2)	16 (29.1)	26 (26.0)
Grade 3	1 (2.2)	10 (18.2)	11 (11.0)
Grade 4	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.2.

Table 35: アプレミラスト投与期間での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
Grade 4 の有害事象	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**	**1 (1.0)**
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
Grade 3 の有害事象	**1 (2.2)**	**10 (18.2)**	**11 (11.0)**
ベーチェット症候群[b]	1 (2.2)	7 (12.7)	8 (8.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
痔核	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.7.2.

2.2.9.6. 死亡

本試験のプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも、死亡は認められなかった。

2.2.9.7. 重篤な有害事象

プラセボ対照期（安全性解析対象集団）及びアプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）でのすべての重篤な有害事象の発現状況をそれぞれ Table 36 及び Table 37 に示す。

プラセボ対照期での PT 別の重篤な有害事象として、アプレミラスト群で「両麻痺」、「裂肛」、「痔核」が各 1 名（1.8%）に発現したが、いずれの事象も治験責任医師によって治験薬との関連なしと判定された。一方、プラセボ群では「ベーチェット症候群」が 2 名（3.6%）、「発熱」が 1 名（1.8%）に発現した。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体では、プラセボ対照期のアプレミラスト群で発現した事象に加えて、新たな PT 別の重篤な有害事象として「ベーチェット症候群」が 3 名、

「インフルエンザ」が 1 名に発現した。このうち「インフルエンザ」は治験薬との関連性が否定されなかった。

Table 36: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
重篤な有害事象	**3 (5.4)**	**2 (3.6)**
ベーチェット症候群[a]	2 (3.6)	0 (0.0)
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)
裂肛[b]	0 (0.0)	1 (1.8)
痔核 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)
発熱	1 (1.8)	0 (0.0)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[b] 重篤な「裂肛」と「痔核」は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.11.1.

Table 37: アプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の発現状況（アプレミラスト投与集団）

基本語（PT）	プラセボ群 [a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
重篤な有害事象	**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 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
両麻痺	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
裂肛[c]	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
痔核 [c]	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[c] 重篤な「裂肛」と「痔核」は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.11.2.

2.2.9.8. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期（安全性解析対象集団）及びアプレミラスト投与期間（アプレミラスト投与集団）での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況をそれぞれ Table 38 及び Table 39 に示す。

プラセボ対照期での PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として、アプレミラスト群で「悪心」が 2 名（3.6%）、「裂肛」、「下痢」、「機能障害性子宮出血」、「痔核」が各 1 名（1.8%）に発現した。一方、プラセボ群では「ベーチェット症候群」が 5 名（8.9%）に発現した。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体では、プラセボ対照期のアプレミラスト群で発現した事象の他に、新たな PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「ベーチェット症候群」が 2 名、「下痢」、「インフルエンザ」、「白血球減少症」が各 1 名発現した。

Table 38: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)
投与中止に至った有害事象	**5 (8.9)**	**4 (7.3)**
ベーチェット症候群[a]	5 (8.9)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	2 (3.6)
裂肛 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)
下痢	0 (0.0)	1 (1.8)
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)
痔核 [b]	0 (0.0)	1 (1.8)

[a] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[b] 治験薬の投与中止に至った裂肛と痔核は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.14.1.

Table 39: 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発現状況（アプレミラスト投与集団）

基本語（PT）	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
投与中止に至った有害事象	**1 (2.2)**	**7 (12.7)**	**8 (8.0)**
ベーチェット症候群[b]	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
下痢	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
悪心	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (2.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
裂肛[c]	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
痔核 [c]	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)

[a] プラセボ対照期はプラセボ群でプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
[b] 「ベーチェット症候群」にコード化された事象は、医師記載用語ではすべて「ベーチェット病フレア」であった。
[c] 治験薬の投与中止に至った裂肛と痔核は痔核の既往歴を有する 1 名に発現した。
有害事象名は MedDRA/J の version 14.0 の PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.1.14.2.

2.2.9.9. 臨床検査

2.2.9.9.1. 血液学的検査

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均変化量）は認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1, Table 14.3.2.3.2）。プラセボ対照期（Table 40）、アプレミラスト投与期間（Table 41）のいずれでも、ベースライン時の正常値から治験薬投与開始後の異常値へシフトした頻度は低かった。多くの患者では、ベースライン時の血液学的検査値は正常値であり、治験薬投与開始後のすべての測定時点でも正常値であった。

Table 40: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象団）

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
好塩基球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (96.4)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	52 (98.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
好酸球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット値					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (94.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	52	低	1 (1.9)	3 (5.8)	0 (0.0)
		正常	4 (7.7)	44 (84.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	56	低	5 (8.9)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	49 (87.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	7 (13.2)	2 (3.8)	0 (0.0)
		正常	7 (13.2)	37 (69.8)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (96.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	50 (94.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数（10^9/L)					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (98.2)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.9)	51 (96.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
好中球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	3 (5.4)	43 (76.8)	5 (8.9)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (5.4)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	42 (79.2)	5 (9.4)
		高	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	48 (85.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (7.1)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.9)	46 (86.8)	3 (5.7)
		高	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.8)
赤血球数（10^{12}/L）					
プラセボ群	56	低	2 (3.6)	3 (5.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	51 (91.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	3 (5.7)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	47 (88.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^9/L）					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	2 (3.6)	45 (80.4)	4 (7.1)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)
アプレミラスト群	53	低	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	3 (5.7)	41 (77.4)	4 (7.5)
		高	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者数
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1.

Table 41: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液学的検査値のシフトテーブル

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
好塩基球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	43 (95.6)	1 (2.2)
		高	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	52 (98.1)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
全体	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	95 (96.9)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
好酸球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
全体	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	98 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット値					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	2 (4.4)	42 (93.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	52	低	1 (1.9)	3 (5.8)	0 (0.0)
		正常	4 (7.7)	44 (84.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	97	低	1 (1.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	6 (6.2)	86 (88.7)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン濃度（g/L）					
プラセボ群	45	低	4 (8.9)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	3 (6.7)	37 (82.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	6 (11.3)	3 (5.7)	0 (0.0)
		正常	11 (20.8)	32 (60.4)	1 (1.9)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	98	低	10 (10.2)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	14 (14.3)	69 (70.4)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	43 (95.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	1 (1.9)	51 (96.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	98	低	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	94 (95.9)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.9)	51 (96.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
全体	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.0)	96 (98.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
好中球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	37 (82.2)	2 (4.4)
		高	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (4.4)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	2 (3.8)	44 (83.0)	3 (5.7)
		高	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)

血液学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
全体	98	低	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)
		正常	2 (2.0)	81 (82.7)	5 (5.1)
		高	0 (0.0)	4 (4.1)	3 (3.1)
血小板数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	40 (88.9)	2 (4.4)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.7)
アプレミラスト群	53	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	47 (88.7)	3 (5.7)
		高	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)
全体	98	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	87 (88.8)	5 (5.1)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (4.1)
赤血球数（10^{12}/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
		正常	1 (2.2)	42 (93.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	53	低	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)
		正常	3 (5.7)	45 (84.9)	1 (1.9)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	98	低	2 (2.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	4 (4.1)	87 (88.8)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数（10^9/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	3 (6.7)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	39 (86.7)	1 (2.2)
		高	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)
アプレミラスト群	53	低	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	47 (88.7)	1 (1.9)
		高	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)
全体	98	低	1 (1.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	86 (87.8)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (2.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.2.

2.2.9.9.2. 血液生化学的検査

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液生化学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの変化（平均変化量）は認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.5.1, Table 14.3.2.5.2）。プラセボ対照期（Table 42）、アプレミラスト投与期間（Table 43）のいずれでも、ベースライン時の正常値から治験薬投与開始後の異常値へシフトした頻度は低かった。多くの患者ではベースライン時の血液生化学的検査値は正常値であり、治験薬投与開始後のすべての測定時点でも正常値であった。

Table 42: ベースライン時からプラセボ対照期の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	48 (85.7)	4 (7.1)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (96.4)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	53 (94.6)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン（g/L）					
プラセボ群	56	低	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (96.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルカリホスファターゼ（U/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	50 (89.3)	2 (3.6)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.4)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	51 (92.7)	2 (3.6)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
カルシウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	53 (96.4)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
クレアチニン（μmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直接ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	2	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	1	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
乳酸脱水素酵素（U/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
マグネシウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リン（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	54 (96.4)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重炭酸塩（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロール（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グルコース（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	4 (7.1)	46 (82.1)	3 (5.4)
		高	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	46 (83.6)	3 (5.5)
		高	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	プラセボ対照期の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿酸（µmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン（µmol/L）					
プラセボ群	56	低	2 (3.6)	3 (5.4)	0 (0.0)
		正常	1 (1.8)	49 (87.5)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	4 (7.3)	48 (87.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
総タンパク（g/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	56	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者
[b] 治験薬の最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1.

Table 43: ベースライン時からアプレミラスト投与期間の最終測定値までの血液生化学的検査値のシフトテーブル

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	40 (88.9)	1 (2.2)
		高	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (4.4)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	94 (94.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	43 (95.6)	1 (2.2)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	98 (98.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アルブミン（g/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	44 (97.8)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルカリホスファターゼ（U/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	42 (93.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (4.4)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	51 (92.7)	2 (3.6)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	93 (93.0)	2 (2.0)
		高	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
カルシウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
クレアチニン（μmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直接ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	1	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	1	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	2	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳酸脱水素酵素（U/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
マグネシウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リン（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	43 (95.6)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
全体	100	低	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	97 (97.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
重炭酸塩（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロール（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グルコース（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	2 (4.4)	1 (2.2)
		正常	1 (2.2)	37 (82.2)	2 (4.4)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	48 (87.3)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	3 (5.5)	2 (3.6)
全体	100	低	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
		正常	1 (1.0)	85 (85.0)	3 (3.0)
		高	0 (0.0)	3 (3.0)	4 (4.0)
カリウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	1 (1.8)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

血液生化学的検査項目	m[a]	ベースライン値	アプレミラスト投与期間の最終測定値[b]		
			低 n (%)	正常 n (%)	高 n (%)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	1 (1.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿酸（μmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン（μmol/L）					
プラセボ群	45	低	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)
		正常	1 (2.2)	42 (93.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)
		正常	4 (7.3)	48 (87.3)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
全体	100	低	1 (1.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
		正常	5 (5.0)	90 (90.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
総タンパク（g/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	54 (98.2)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	99 (99.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
尿素窒素（mmol/L）					
プラセボ群	45	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	45 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群	55	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	55 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体	100	低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		正常	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)
		高	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 治験薬投与開始前後の血液生化学的検査値を有する患者
[b] アプレミラストの最終投与 28 日後まで。ただし、追跡調査期は除く。
注：「低」、「正常」、「高」のカテゴリーは各検査項目の正常範囲に基づく。
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.2.

2.2.9.10. バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、体重）

試験全体で、体温、脈拍数、血圧のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は概ね小さく、一貫した上昇又は低下の傾向は認められなかった。

また、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での体重のベースラインからの変化を Table 44 に示す。プラセボ対照期で体重が 5%を超えて減少（減少量 10%以下）した患者の割合はプラセボ群 5.4%（3/56 名）、アプレミラスト群 9.3%（5/54 名）であり、10%を超えて減少した患者はいなかった。また、アプレミラスト投与期間では、アプレミラスト投与集団全体で体重が 5%を超えて減少（減少量 10%以下）した患者が 13.0%（13/100 名）、10%を超えて減少（減少量 20%以下）した患者が 2.0%（2/100 名）に認められたが、20%を超えて減少した患者はいなかった。

Table 44: 体重のベースラインからの変化状況

体重のベースラインからの変化割合（%）	プラセボ対照期の終了時点		アプレミラスト投与期間の終了時点		
	プラセボ群 N = 56 n (%)	アプレミラスト群 N = 54 n (%)	プラセボ群[a] N = 45 n (%)	アプレミラスト群 N = 55 n (%)	全体 N = 100 n (%)
減少：< -20%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
減少：-20% ～ < -10%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.8)	2 (2.0)
減少：-10% ～ < -5%	3 (5.4)	5 (9.3)	5 (11.1)	8 (14.5)	13 (13.0)
減少：-5% ～ < 0%	17 (30.4)	20 (37.0)	22 (48.9)	20 (36.4)	42 (42.0)
変化なし：0%	8 (14.3)	8 (14.8)	2 (4.4)	5 (9.1)	7 (7.0)
増加：0% < ～ 5%	22 (39.3)	18 (33.3)	14 (31.1)	18 (32.7)	32 (32.0)
増加：5% < ～ 10%	4 (7.1)	3 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.6)	3 (3.0)
増加：10% < ～ 20%	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.0)
増加：20% <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] プラセボ対照期ではプラセボ群に割り付けられ、継続投与期にアプレミラストが投与された患者
Source: 5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1, Table 14.3.4.2.2.

2.2.9.11. 心電図

試験全体で、心電図所見（QT 間隔：QTcB、QTcF）のベースラインからの変化は概ね小さく、プラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも、治験薬投与期間中の QT 間隔の絶対値が臨床的意義のある値（男性：450 msec 以上、女性 470 msec 以上）を示した患者はみられず、また、ベースラインからの変化量も 60 msec を超えた患者は認められなかった（5.3.5.1.2 項 CC-10004-BCT-001 治験総括報告書 Table 14.3.6.4.1、Table 14.3.6.4.2）。

2.2.9.12. 安全性の結論

ベーチェット病患者を対象にアプレミラストの安全性をプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間（プラセボ対照期＋継続投与期でアプレミラストが投与された期間）で評価した。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の中央値（範囲）はプラセボ群（56 名）で 12.0 週（2.3～13.0 週）、アプレミラスト群（55 名）で 12.0 週（1.0～13.0 週）であった。また、プラセボ対照期終了後にプラセボ群 45 名、アプレミラスト群 50 名が継続投与期に移行し、アプレミラストが投与されており、プラセボ対照期と継続投与期の両期を含むアプレミラスト投与期間の中央値（範囲）はプラセボ群で 12.14 週（11.1～12.6 週）、アプレミラスト群 24.14 週（1.0～25.1 週）であった。

プラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群で 89.3%（50/56 名）、アプレミラスト群で 89.1%（49/55 名）であり、両群間で同様であった。アプレミラスト群での主な有害事象は「頭痛」、「悪心」、「ベーチェット症候群」、「下痢」、「嘔吐」、「腹痛」、「四肢痛」であり、このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは「悪心」、「下痢」、「嘔吐」であった。Grade 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象としては、「ベーチェット症候群」以外の事象はいずれも各 1 名のみの発現であり、また、いずれの「ベーチェット症候群」も治験責任医師によって治験薬との関連性は否定された。

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での有害事象の発現割合は 89.0%（89/100 名）であり、主な有害事象は「頭痛」、「ベーチェット症候群」、「悪心」、「下痢」、「インフルエンザ」、「四肢痛」、「嘔吐」、「腹痛」、「関節痛」であった。Grade 3 又は 4 の有害事象や重篤な有害事象としては、「ベーチェット症候群」以外の事象はいずれも各 1 名のみの発現であり、また、いずれの「ベーチェット症候群」も治験責任医師によって治験薬との関連性は否定された。

その他、臨床検査、バイタルサイン、心電図等でのベースラインからの変化は概ね小さかった。

以上、ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したときの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.3. 全体の結論

ベーチェット病患者にアプレミラストを経口投与したとき、プラセボと比較して、口腔潰瘍は早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。その他に外陰部潰瘍数や皮膚病変、さらにはベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは有効であることが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.4. 個別患者の詳細

BCT-001 試験では死亡に至った有害事象は発現していない。その他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を以下に示す。

CC-10004-BCT-001試験で、死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細

該当なし

CC-10004-BCT-001試験で、その他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Apremilast 30 mg/Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: USA	Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: CONVERSION DISORDER, DEHYDRATION, INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, PRECANCEROUS SKIN LESION						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 174						
Concomitant Medication [2]: CALCITONIN, LENOLTEC WITH CODEINE NO 1, PREDNISONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: BENIGN BREAST NEOPLASM, DIZZINESS, HEADACHE, NAUSEA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
両麻痺	BILATERAL LOWER EXTREMITY PARALYSIS	Day 70	NOT SUSPECTED	DOSE INTERRUPTED	NO	LIFE-THREATENING/GRADE 4
治験依頼者の見解：治験薬と「両麻痺」（転換性障害が原因）との因果関係は関連なしと考えられる。当該患者は2年前（治験薬投与前）にも同様の事象を発現したことがある。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: TUR	Sex: FEMALE	Age: 4[redacted]		
Medical History [1]: CARPAL TUNNEL SYNDROME, DEPRESSION, DYSPEPSIA, HAEMANGIOMA, HAEMORRHOIDS						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 8						
Concomitant Medication [2]: ESCITALOPRAM OXALATE, FAMOTIDINE, GABAPENTIN, MELOXICAM, PANTOPRAZOLE						
Non-Serious Adverse Event [3]: CHILLS, COUGH, DYSPEPSIA, NAUSEA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
裂肛	ANAL FISSURE	Day 9	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	NO	SEVERE/GRADE 3
痔核	HEMORROIDS	Day 9	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：アプレミラストと「裂肛」及び「痔核」との因果関係は、基礎疾患の影響を受けているため関連なしと考えられる。アプレミラストの投与期間はわずか8日間であった。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Apremilast 30 mg/Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: TUR	Sex: FEMALE	Age: 3[redacted]		
Medical History [1]: HAEMATURIA						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 85						
Concomitant Medication [2]: AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM, CHLORPHENAMINE MALEATE, DIPYRON, DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL, METOCLOPRAMIDE, OSELTAMIVIR PHOSPHATE, PARACETAMOL						
Non-Serious Adverse Event [3]: ATRIAL SEPTAL DEFECT, ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION, HEADACHE, INFLUENZA, LEUKOPENIA, MYALGIA, NAUSEA, VOMITING						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
インフルエンザ	INFLUENZA A INFECTION	Day 85	SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：治験薬と「インフルエンザ」との時間的関連性から因果関係が疑われるが、重複感染の観点で当該事象を説明できる可能性がある。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Apremilast 30 mg/Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: TUR	Sex: MALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: ABDOMINAL PAIN, HEADACHE, VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 169						
Concomitant Medication [2]: DIFLUCORTOLONE VALERATE W/ISOCONAZOLE, PREDNISOLONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ARTHRALGIA, TINEA VERSICOLOUR						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
ベーチェット症候群	BEHÇET'S FLARE	Day 197	NOT SUSPECTED	NOT APPLICABLE	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：当該患者は、治験実施計画書に基づきアプレミラストの投与を中止した4週間後に全ブドウ膜炎を症状とする「ベーチェット症候群」を発現した。ベーチェット病は再発と寛解を繰り返す疾患であり、症状を再燃させる因子は特定されていない。ブドウ膜炎はベーチェット病の症状の1つであり、約70%の患者に認められる（当該患者はブドウ膜炎の既往歴を有していた）。治験薬と全ブドウ膜炎を症状とする「ベーチェット症候群」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Placebo	Race: WHITE	Country: TUR		Sex: MALE	Age: 1[redacted]	
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 58						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Concomitant Medication [2]: BENZYLPENICILLIN, COLCHICINE, METHYLPREDNISOLONE, NAPROXEN SODIUM						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN, DIARRHOEA, JOINT INJURY, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
ベーチェット症候群	BEHÇET'S FLARE	Day 58	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：当該患者はプラセボの投与開始から8週間後に前部ブドウ膜炎を症状とする「ベーチェット症候群」を発現した。ベーチェット病は再発と寛解を繰り返す疾患であり、症状を再燃させる因子は特定されていない。ブドウ膜炎はベーチェット病の症状の1つであり、約70%の患者に認められる。治験薬と「ベーチェット症候群」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Apremilast 30 mg/Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: TUR	Sex: MALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Placebo: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 112						
Concomitant Medication [2]: CALCIUM CARBONATE W/MAGNESIUM, IBUPROFEN, LIDOCAINE, PREDNISOLONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: ABDOMINAL PAIN UPPER, BEHCET'S SYNDROME, DIARRHOEA, MYALGIA, NASOPHARYNGITIS						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
ベーチェット症候群	BEHÇET'S FLARE	Day 112	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：当該患者は治験実施計画書に基づき試験を継続していたが、アプレミラストの投与開始から約16週間後に前部ブドウ膜炎を症状とする「ベーチェット症候群」を発現した。当該患者では、アプレミラストを84日間投与した後、さらに85日間の継続投与に移行した。ベーチェット病は再発と寛解を繰り返す疾患であり、症状を再燃させる因子は特定されていない。ブドウ膜炎はベーチェット病の症状の1つであり、約70%の患者に認められる。当該患者は過去6年間以上にわたって視力低下が認められていた。治験薬と「ベーチェット症候群」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Placebo	Race: WHITE	Country: TUR	Sex: MALE	Age: 2[redacted]		
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 16						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: NA Last Dose Date: NA						
Concomitant Medication [2]: PREDNISOLONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: No Non-Serious Adverse Event recorded.						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
ベーチェット症候群	BEHÇET'S FLARE	Day 12	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解 : 当該患者はプラセボの投与開始から16日後に両眼の全ブドウ膜炎を症状とする「ベーチェット症候群」を発現した。ベーチェット病は再発と寛解を繰り返す疾患であり、症状を再燃させる因子は特定されていない。ブドウ膜炎はベーチェット病の症状の1つであり、約70%の患者に認められる。治験薬と「ベーチェット症候群」との因果関係は関連なしと考えられる。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: TUR		Sex: FEMALE	Age: 2[redacted]	
Medical History [1]: No Medical History recorded.						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 84						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 85 Last Dose Date: Day 169						
Concomitant Medication [2]: CIPROFLOXACIN, COLCHICINE						
Non-Serious Adverse Event [3]: BEHCET'S SYNDROME, HEADACHE						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
発熱	FEVER WITHOUT ANY KNOWN CAUSE	Day 57	SUSPECTED	DOSE NOT CHANGED	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：当該患者はプラセボの投与期間中（投与開始から約2ヵ月後）に発熱が発現し入院した。感染症の既往歴はなかった。抗生物質投与後2日以内に回復した。追加情報で、最終的に原因不明の発熱と診断された。当該事象は、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。						

Patient ID: CC-10004-BCT-001[redacted]						
Treatment Arm: Placebo/Apremilast 30 mg	Race: WHITE	Country: TUR	Sex: MALE	Age: 3[redacted]		
Medical History [1]: PSORIASIS						
Placebo: First Dose Date: Day 1 Last Dose Date: Day 83						
Apremilast 30 mg BID: First Dose Date: Day 84 Last Dose Date: Day 161						
Concomitant Medication [2]: NAPROXEN SODIUM, PREDNISOLONE						
Non-Serious Adverse Event [3]: BEHCET'S SYNDROME						
Serious Adverse Event (PT) [3]	Verbatim Term	Onset	Relationship with Study Drug	Action Taken due to Study Drug	Concomitant Tx	Severity/Grade
ベーチェット症候群	BEHCET'S FLARE	Day 160	NOT SUSPECTED	DRUG WITHDRAWN PERMANENTLY	YES	SEVERE/GRADE 3
治験依頼者の見解：当該患者はアプレミラスト投与期間中に後部ブドウ膜炎を症状とする「ベーチェット症候群」を発現した。ベーチェット病は再発と寛解を繰り返す疾患であり、症状を再燃させる因子は特定されていない。ブドウ膜炎はベーチェット病の症状の1つであり、約70%の患者に認められる。治験薬と「ベーチェット症候群」との因果関係は関連なしと考えられる。						

PT = preferred term; TUR = Turkey; Tx = treatment
[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 14.0.
[2] Concomitant medication preferred terms are based on WHODRUG coding dictionary.
[3] Only Treatment-Emergent Adverse Events are displayed. Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 14.0. NCI CTCAE version 3.0 is used for grading.