目次

1. 製品開発の根拠....4
1.1 掌蹠膿疱症の概要....4
1.1.1 掌蹠膿疱症の病態....4
1.1.2 掌蹠膿疱症の疫学....4
1.1.3 掌蹠膿疱症の治療....4
1.2 アプレミラストの特徴....5
1.3 臨床開発計画....6
1.3.1 臨床開発の経緯....6
1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言....7
1.3.3 申請データパッケージ....7
2. 生物薬剤学に関する概括評価....8
3. 臨床薬理に関する概括評価....9
3.1 掌蹠膿疱症患者における用法・用量の設定....9
3.2 掌蹠膿疱症患者における用法・用量の設定根拠....9
3.3 薬物動態 10
4. 有効性の概括評価....11
4.1 試験方法 11
4.1.1 試験デザインの特徴....11
4.1.2 有効性評価項目の適切性....11
4.1.3 統計学的考察....12
4.2 試験対象集団の特性....12
4.3 有効性の結果....13
4.3.1 PPPASI-50達成 13
4.3.2 PPPASI総スコア 13
4.3.3 PPSI総スコア....13
4.3.4 被験者によるVAS評価....13
4.3.5 DLQI....14
4.3.6 その他の探索的評価項目....14
4.3.7 部分集団における結果の比較....14
4.3.8 効果の発現と持続....16
5. 安全性の概括評価....19
5.1 安全性の評価方法....19
5.2 全般的な曝露状況....19
5.2.1 第III相試験....19
5.2.2 第II相試験....19
5.3 有害事象 20
5.3.1 有害事象の概要....20
5.3.1.1 第III相試験....20
5.3.1.2 第II相試験....21
5.3.2 比較的よく見られる有害事象....23
5.3.2.1 第III相試験....23
5.3.2.2 第II相試験....23
5.3.3 死亡 23
5.3.4 その他の重篤な有害事象....23
5.3.4.1 第III相試験....23
5.3.4.2 第II相試験....24
5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象....24
5.3.5.1 第III相試験....24
5.3.5.2 第II相試験....24

5.3.6 器官別又は症候群別の有害事象....24
5.4 臨床検査値及びバイタルサイン....25
5.4.1 臨床検査値....25
5.4.1.1 第III相試験....25
5.4.1.2 第II相試験....26
5.4.2 バイタルサイン....26
5.4.2.1 第III相試験....26
5.4.2.2 第II相試験....26
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....27
5.6 長期投与時の安全性....27
5.7 市販後データ（定期的安全性最新報告）....27
5.8 医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画....28
6. ベネフィットとリスクに関する結論....29
6.1 治療の背景....29
6.1.1 疾患又は症状....29
6.1.2 現行の治療....29
6.2 ベネフィット....30
6.3 リスク....30
6.4 ベネフィット・リスク評価....31
7. 参考文献....32

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
APR	apremilast／アプレミラスト
BID	bis in die／1日2回
BMI	body mass index／体格指数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate／免疫細胞内環状アデノシン1リン酸
CI	confidence interval／信頼区間
DAO	data as observed
DLQI	Dermatology Life Quality Index／皮膚の状態に関するアンケート
EAIR	exposure adjusted incidence rate／曝露期間で調整した発現率
EOI	events of interest／注目すべき有害事象
IL	interleukin／インターロイキン
ITT	intent-to-treat
LS	least square／最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH国際医薬用語集
MI	multiple imputation／多重補完
NRI	non-responder imputation／ノンレスポンダー補完
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs／非ステロイド性抗炎症薬
PAO	pustulotic arthro-osteitis／掌蹠膿疱症性骨関節炎
PASI	Psoriasis Area and Severity Index／乾癬の面積と重症度の指標
PBO	placebo／プラセボ
PDE4	phosphodiesterase 4／ホスホジエステラーゼ4
PGA	physician’s global assessment／医師による全般評価
PK	pharmacokinetics／薬物動態
PPP	palmoplantar pustulosis／掌蹠膿疱症
PPPASI	Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index／掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数
PPSI	Palmoplantar Pustulosis Severity Index／掌蹠膿疱症重症度指数
PT	preferred terms／基本語
QOL	quality of life／生活の質
RMP	Risk Management Plan／医薬品リスク管理計画
SAPHO	synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis／滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨増殖症及び骨炎
SD	standard deviation／標準偏差
SOC	system organ class／器官別大分類
TNF-α	tumor necrosis factor α／腫瘍壊死因子α
UVB	ultraviolet B／中波長紫外線
VAS	visual analogue scale／ビジュアルアナログスケール

1. 製品開発の根拠

1.1 掌蹠膿疱症の概要

1.1.1 掌蹠膿疱症の病態

掌蹠膿疱症（以下、PPP）は膿疱、紅斑及び鱗屑を伴い、手掌及び足蹠に限局して発現する慢性的かつ激しい炎症性の皮膚疾患である（Misiak-Galazka et al, 2017、Misiak-Galazka et al, 2020、Murakami and Terui, 2020）。

PPPの特徴は手掌及び足蹠に水疱及び膿疱が混在することであり、水疱の中央に小膿疱のある水疱内小膿疱（pseudo-vesicle）と膿疱が認められる。肉眼的に観察されにくい小膿疱は、ダーモスコピー検査で観察可能である。PPPの症状は最初にそう痒を伴う紅斑として現れ、次いで小水疱が現れる。水疱は徐々に大きくなり好中球を伴う膿疱に変化する。膿疱は痂皮となり、病変周囲の皮膚にも鱗屑が認められるようになり、落屑する。その後、水疱及び膿疱に加え紅斑落屑局面が認められる。手掌、足蹠以外の部位の皮疹及び爪病変も認められる場合がある（Yamamoto, 2020）。多くの症例で病巣感染を有し、また、前胸壁の疼痛をはじめとする骨関節症状［掌蹠膿疱症性骨関節炎（以下、PAO）］を伴うことがある（日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会, 2022）。

これらの手掌の症状は人目に付き、また足蹠は歩行時に痛みを伴うなど、生活の質（以下、QOL）にも大きな影響を及ぼす。さらに、膿疱は再燃を繰り返し、紅斑や鱗屑・落屑が長期間継続することなどもQOLに大きく影響している（Trattner et al, 2017、Yamamoto, 2020）。

PPPの病因は不明であり、PPPと限局性膿疱性乾癬が異なる病態であるかについては未だ見解が分かれているが、2007年に国際乾癬学会（International Psoriasis council）により、独立した疾患として再分類されている（Griffiths and Barker, 2007）。日本における典型的なPPPは通常、乾癬の既往歴や家族歴のない患者で認められ、PPPと乾癬は免疫遺伝学的には異なる疾患であることを示唆している（Murakami et al, 2010、Murakami and Terui, 2020）。

1.1.2 掌蹠膿疱症の疫学

厚生労働省のレセプトデータを用いた全国規模の疫学調査が、2010年4月～2011年3月に、乾癬及びPPPを対象に実施された。2010年時点で日本人のPPP患者数は136,224人、男女比は1：2で女性の割合が高く（男性：47,248人、女性：88,976人）、全国有病率は0.12%であった。この有病率は欧米での有病率（0.01～0.05%）より高かった。PPP患者の平均年齢は55.5歳であり、中年あるいはそれ以降に発症のピークがある。また、喫煙率が高い特徴を有する（Kubota et al, 2015、日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会, 2022）。

1.1.3 掌蹠膿疱症の治療

PPPの治療は、生活指導、発症契機となる悪化因子の除去、対症療法に大別される。

既存のPPPの治療では、禁煙や予防歯科等の生活指導が行われる。PPPの発症契機となる悪化因子として病巣感染が明らかな場合には、病巣感染の治療が検討される。病巣感染の治療としては、歯性病巣感染に対する歯科治療、扁桃摘出術などが挙げられる。

PPPに対する対症療法は、局所療法である外用療法（コルチコステロイド外用剤、活性化ビタミンD3外用剤など）及び光線療法（紫外線照射療法）、並びに全身療法である内服療法、生物学的製剤の投与及び顆粒球単球吸着除去療法がある（Okubo, 2016）。

手掌及び足蹠に対する基本的な治療法は外用療法であり、水疱や膿疱に対しての初期療法としてステロイド外用剤と活性化ビタミンD3外用剤の併用療法が行われ、軽快後に活性化ビタミンD3外用剤の単独療法が行われる。しかしながら、手掌及び足蹠における厚い角質層が障壁となり、その有効性は限定的である。

外用療法で十分な効果が得られない患者には、長波長紫外線療法や中波長紫外線（以下、UVB）療法（ナローバンドUVB又はエキシマ）を週に1～3回行う場合がある。また、全身療法としてエトレチナート、シクロスポリン、ビオチン等の内服療法及びグセルクマブ等の生物学的製剤（皮下投与）が用いられる。しかしながら、光線療法及びエビデンスが十分でない治療を含む全身療法は、尋常性乾癬で認められる有効性と比較してもその有効性は限定的であることが報告されている（Terui et al, 2019）。

PAOを合併する患者には、非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）、シクロスポリン、ビスホスホネート、メトトレキサート等の内服薬又は生物学的製剤が投与される。

生物学的製剤は重篤な感染症、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性があるなどの安全性上の懸念があり、既存治療で効果不十分な場合や、副作用が問題となる場合に使用される。既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症を効能又は効果として、日本ではグセルクマブが2018年、リサンキズマブ及びブロダルマブが2023年に承認されているが、これらの生物学的製剤を使用可能な医療機関は限定されており、2024年2月29日現在、日本皮膚科学会が承認した分子標的薬使用承認施設は1005施設である（日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会, 2024）。一方、PPP患者が診療を受けている医療機関は約15,000施設（日本皮膚科学会登録）である。さらに、これらの生物学的製剤は注射剤であり、基本的には医療機関で皮下投与されるため、利便性に欠ける。

以上のことから、PPP患者に対して安全かつ有効で、利便性が高い治療法が求められており、大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在すると考えられる。

1.2 アプレミラストの特徴

アプレミラスト（以下、APR）（開発コード：AMG 407）は、ホスホジエステラーゼ4（以下、PDE4）に対する経口の低分子阻害剤である。PDE4を阻害することにより、免疫細胞内環状アデノシン1リン酸（cAMP）レベルが増加し、腫瘍壊死因子α（以下、TNF-α）、インターロイキン（以下、IL）-23、IL-17やその他の炎症性サイトカインなどの炎症性メディエーターを減少させ、一方で抗炎症性メディエーターの産生を増加させることで、炎症性反応の発現を抑制する。APRは、このようにPDE4の阻害を介して、炎症性及び自己免疫性の疾患に関与する炎症反応を低減する。

APR（オテズラ®）は、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び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て、それぞれ2016年12月19日及び2019年9月20日に承認された。オテズラ®の用法及び用量は、1回30 mgを1日2回（以下、BID）（5日目までは漸増投与）、経口投与である。

PPPの病理組織学的特徴は、好中球の表皮内浸潤からなる膿疱を形成することである。表皮への好中球走化活性の機序は不明だが、好中球の蓄積及び活性化のプロモーターとしてのIL-17の役割を示す報告がある（Yamamoto, 2009、Hagforsen et al, 2010）。また、IL-8がPPPにおいて重要な役割を果たしていることが示されている（Anttila et al, 1992、Skov et al, 2008）。PPP患者では血清中のTNF-α、IL-17及びIL-22が増加しており、PPP症状を有する部位ではIL-8やIL-17関連サイトカインの発現が亢進していることが報告されている（Murakami et al, 2011）。さらに、PPPの病態形成には、エクリン管、角化細胞、並びにTリンパ球、樹状細胞及びランゲルハンス細胞を含む炎症性細胞の関与が示唆されている（Hagforsen et al, 2010、Murakami et al, 2014、Murakami et al, 2017）。

APRはPDE4を阻害することにより、TNF-α及びIL-17、IL-8、IL-22などPPPの病態形成に関係する複数の炎症性サイトカインの産生を抑制し、PPPの特徴である膿疱の形成を阻害するものと予想される。これまでの報告から、APRはこれらのサイトカインを阻害し、好中球の活性化を抑制することが確認されている（Schafer et al, 2010）。また、PPP患者を対象とした症例報告（Haebich and Kalavala, 2017、Eto et al, 2019）及び小規模臨床研究（Kato et al, 2021）により、APRの臨床的有効性が示唆されている。さらに、PPPの合併症であるPAOを含む滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨増殖症及び骨炎（SAPHO）症候群患者（Sonozaki et al, 1981、Yamamoto, 2020、Okuno et al, 2018）において、APRが皮膚及び関節症状の安定化に有効であったと報告されており（Adamo et al, 2018）、PAOを合併するPPP患者に対してもAPRが有効である可能性が示唆されている。

これまでに実施されたAPRのPSOR-005試験（第II相試験）並びにESTEEM-1試験及びESTEEM-2試験（第III相試験）では、PPPと密接に関連する皮膚疾患である掌蹠乾癬の被験者に対して、掌蹠病変の改善が認められた（Bissonnette et al, 2016）。さらに、BCT-002試験（第III相試験）では、PPPと同様にIL-17及び好中球が重要な役割を果たす疾患であるベーチェット病患者の口腔内潰瘍に対して、APRの有効性が示された（Hatemi et al, 2019）。

1.3 臨床開発計画

1.3.1 臨床開発の経緯

PPPを対象としたAPRの臨床開発の経緯を図 1に示す。

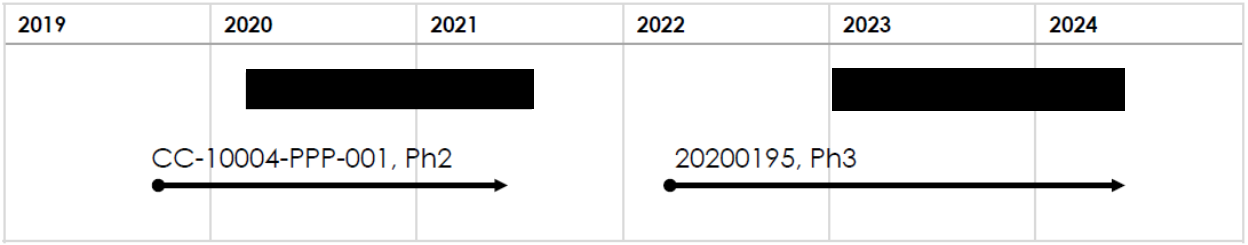
APRの薬物動態（以下、PK）プロファイルは疾患（尋常性乾癬、乾癬性関節炎及びベーチェット病）及び民族（日本人及び外国人）に関わらず同様であり、PPPは乾癬と類似のスペクトルを持つ皮膚疾患であると考えられることから、これまでに得られたPPPに対する有効性を示唆するデータに基づき、中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者を対象とした第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］を実施した。その結果、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者に対して、主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。APRの安全性及び忍容性は良好であり、PPP被験者での安全性プロファイルは、APRの確立された安全性プロファイルと同様であった。

第II相試験の結果に基づき、中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者を対象とした、APRの有効性を検証するための第III相試験（20200195試験）を実施した。第III相試験の結果、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者に対して、APRの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された。有効性では、主要評価項目及び副次評価項目において統計学的

に有意な改善が認められた。また、APRの安全性及び忍容性は良好であり、PPP被験者での安全性プロファイルは、APRの確立された安全性プロファイルと同様であった。

第II相試験及び第III相試験の結果を踏まえ、PPP患者に対する新たな治療法として、APRの効能又は効果を追加するための一変申請を行うこととした。

図 1　掌蹠嚢胞症を対象としたアプレミラストの臨床開発の経緯



1.3.2　規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：P[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した。

その結果、[redacted]、また、[redacted]との助言を受けた。また、本一変申請時には[redacted]し、[redacted]することが必要との見解を得た。

[redacted]相談における機構意見を踏まえ、本一変申請資料を作成した。

1.3.3　申請データパッケージ

予定する効能又は効果は、局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症である。

本一変申請で提出する臨床データパッケージを表 1に示す。

表 1　臨床データパッケージ

試験	試験の分類
国内第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］	評価資料
国内第III相試験（20200195試験）	評価資料

2. 生物薬剤学に関する概括評価

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。

第II相試験（CC-10004-PPP-001）及び第III相試験（20200195試験）で使用した製剤は、市販製剤と同じであった。

3. 臨床薬理に関する概括評価

APR（開発コード：AMG 407）のPKは、これまでに日本人及び外国人健康被験者を対象とした第I相試験（CC-10004-CP-018試験）、乾癬患者を対象とした第II相試験（CC-10004-PSOR-011試験：日本人、CC-10004-PSOR-005試験：外国人）及びベーチェット病患者を対象とした試験（CC-10004-BCT-002試験、日本人及び外国人）で評価されている。用法用量を確認するために、PPP患者における第III相試験（20200195試験）では、APRのPKを評価した。

3.1 掌蹠膿疱症患者における用法・用量の設定

日本人PPP患者における第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）と第III相試験（20200195試験）で用いられた用法用量は、食事に関係なく、5日間の用量漸増に続き、30 mgをBID投与であった（モジュール2.7.2 1.2項 表 2）。これは、中等症から重症の乾癬及びベーチェット病での用法用量と同一である。

3.2 掌蹠膿疱症患者における用法・用量の設定根拠

既承認の効能・効果で提出された一部の臨床試験の結果に加え、日本人PPP患者における第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）と第III相試験（20200195試験）におけるPK、有効性及び安全性を検討した結果等を踏まえ、他の効能・効果と同一の用法・用量をPPPに対しても設定することが支持された。

PK：

- 日本人PPP患者（20200195試験）におけるAPRのトラフ濃度は、中等症から重症の乾癬患者（CC-10004-PSOR-005試験及びCC-10004-PSOR-011試験）及び活動性ベーチェット病患者（CC-10004-BCT-002試験）のいずれにおいても同程度であった。したがって、各適応症におけるAPRのPKに臨床的に意味のある差はないと考える（中等症から重症の乾癬、活動性ベーチェット病及びPPP）。
- 日本人健康被験者を対象とした第I相試験（CP-018試験）では、日本人健康被験者と白人健康被験者に20 mg及び40 mgの用量で単回経口投与したとき、民族差は認められなかった。また、日本人健康被験者と白人健康被験者の間で用量比例的なPKは同様であることが示された。
- 中等症から重症の乾癬を対象とした第III相試験（CC-10004-PSOR-008試験）及び第IIb相試験（CC-10004-PSOR-005試験）の外国人患者のデータ、並びに第IIb相試験（CC-10004-PSOR-011試験）の日本人患者のデータを統合して実施した母集団PK解析により、30 mgをBID投与後の定常状態における曝露量（定常状態の投与間隔の血漿中濃度–時間曲線下面積及び定常状態の最高血漿中濃度）は、日本人患者と外国人患者で同程度であることが示された。
- 日本人及び外国人ベーチェット病患者を対象とした第III相試験（CC-10004-BCT-002試験）においても、30 mgをBID投与したときのWeek 16のAPRの定常状態の投与12時間間隔の血漿中濃度–時間曲線下面積は、日本人集団と外国人集団で類似していた。

有効性：

- 日本人PPP患者を対象とした第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）及び日本人PPP患者を対象とした第III相試験（20200195試験）において、プラセボ群と比較して主要評価項目及びすべての副次評価項目で、統計的に有意な改善を示した。

安全性：

- 日本人PPP患者を対象とした第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）及び日本人PPP患者を対象とした第III相試験（20200195試験）において、安全性プロファイルは他の適応症と同様であった。

3.3 薬物動態

第III相試験（20200195試験）のPKの評価は、モジュール2.7.2 2.1項に記載したように、Week 8及びWeek 16のトラフ濃度に基づいて行った。モジュール2.7.2 2.1項に記載したように、APR 30 mg BIDのWeek8（143 ng/mL）及びWeek16（160 ng/mL）のAPRのトラフ（投与前）濃度から、Week 8までに定常状態に達することが示唆された。したがって、乾癬患者及び活動性ベーチェット病患者におけるWeek 16（日本人はWeek20）の定常状態のトラフ濃度を、PPP患者におけるWeek 16の定常状態のトラフ濃度と比較した（モジュール2.7.2 3.1項 表 4）。日本人PPP患者におけるAPRのトラフ濃度は、中等症から重症の乾癬患者及び活動性ベーチェット病患者のいずれにおいても同程度であった。このことから、日本人成人PPP患者にAPR 30 mgをBID投与したときのAPRの曝露量は、すべての適応症と日本人以外の被験者で同程度であることが裏付けられる。したがって、疾患間でAPRのPKに臨床的に意味のある差は認められなかった（中等症から重症の乾癬、活動性ベーチェット病及びPPP）。

4. 有効性の概括評価

PPPに対するAPRの有効性は、国内のPPP患者を対象に実施した2試験に基づき評価した。本項では、有効性の検証試験である第III相試験（20200195試験）を中心に、主に主要評価項目及び副次評価項目の結果について、第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験）］も参考として記載する。

4.1 試験方法

4.1.1 試験デザインの特徴

第III相試験及び第II相試験はいずれも、多施設共同、ランダム化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、スクリーニング期、二重盲検プラセボ対照期（以下、PBO対照期）、実薬投与期及び安全性追跡調査期から構成された。スクリーニングにて適格であった被験者を、掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数（以下、PPPASI）総スコア及び病巣感染の有無を層別因子として、APR 30 mg又はPBOに1：1の比でランダムに割り付けた。PBO対照期では割り付けられた治験薬を、続く実薬投与期ではすべての被験者にAPRを、既承認適応症と同じ用法・用量で投与した。治験薬の投与期間として、PBO対照期は両試験とも16週間、実薬投与期は第III相試験で36週間及び第II相試験で16週間であった。

なお本概要では、投与群を下記のように表記する。

割り付けられた治験薬	PBO対照期		実薬投与期	
	文章中での表記	図中での表記	文章中での表記	図中での表記
APR 30 mg	APR群	30 mg BID	APR/APR群	30 mg BID/30 mg BID
PBO	PBO群	Placebo	PBO/APR群	Placebo/30 mg BID

4.1.2 有効性評価項目の適切性

第III相試験及び第II相試験では、主要評価項目としてWeek 16のPPPASI総スコアのベースラインから50%以上の改善（以下、PPPASI-50）の達成を設定した。

PPPASIは、乾癬の面積と重症度の指標（以下、PASI）をもとに考案されたもので、尋常性乾癬におけるPASIスコアを参考にしている（日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会，2022）。PPPの主症状である紅斑、水疱／膿疱、鱗屑／落屑の重症度及び病変面積に基づき、PPPの病勢を客観的に評価できる指標であり、近年、生物学的製剤をはじめとする全身薬物療法のPPP患者を対象とした臨床試験に汎用されている（Bhushan, 2001、Guenther, 2007、Bissonnette, 2014、Reich, 2016、Hayashi, 2017）。

乾癬患者を対象とした臨床試験では臨床的意義のある効果としてPASIスコアの50%、75%又は90%以上の改善が汎用されているが、PPPは難治性で長期間の寛解と再燃を繰り返す疾患であり、既存治療による有効性は乏しく（Terui, 2018）、PPPASI-50達成と手掌及び足蹠に対する医師による全般評価（以下、PGA）スコア 0又は1の達成はおおむね相関していると報告されていることから（Yamamoto, 2020）、PPPASIの評価指標（閾値）としてPPPASI-50達成が適切であると考えた。

また、第II相試験の結果から、PPPASI-50達成と、臨床的に意義のあるベネフィットを示すQOLの改善の関連を評価した。Week 16のPPPASI-50を達成した被験者及び達成しなかった被験者別におけるQOL関連項目のベースラインからの変化量の平均値［標準偏差（以下、SD）］は、皮膚の状態に関するアンケート（以下、DLQI）がそれぞれ-4.5（3.94）及び-2.5（4.58）、被験者によるPPP症状のビジュアルアナログスケール（以下、VAS）評価のうち、そう痒が-22.9（32.04）及び-13.6（27.68）、疼痛が-22.2（26.59）及び-16.2（32.65）であり、PPPASI-50達成例でQOL関連項目の改善が大きく、すなわち、PPPASI-50達成とQOL改善との関連が示唆された。したがって、PPPASI-50達成は臨床的に意義がある指標であると考え、第III相試験においても主要評価項目として設定した。

さらに、第III相試験では、副次評価項目として、PPP患者を対象とした他剤の臨床試験において主要評価項目又は主な副次評価項目として用いられているPPPASI総スコアのベースラインからの変化量及び掌蹠膿疱症重症度指数（以下、PPSI）総スコアのベースラインからの変化量、並びにPPP患者において重要なベネフィットと考えられるQOLの改善を評価するため、被験者によるPPP症状のVAS評価のベースラインからの変化量及びDLQI総スコアのベースラインからの変化量を設定した。

4.1.3 統計学的考察

有効性の解析は、各試験のIntent-to-Treat（以下、ITT）集団を対象とし、割り付けられた投与群に従い実施した。連続変数については、被験者数、平均、SD、中央値、最小値、最大値などを含む要約統計量を示した。カテゴリカル変数については、度数及び割合を示した。第III相試験及び第II相試験の解析時期、主要評価項目及び副次評価項目に対する統計手法の要約はモジュール2.7.3 1.3.3項に示す。また、各試験の統計手法の詳細及び探索的評価項目に対する統計手法は、それぞれの統計解析計画書に記載した。

4.2 試験対象集団の特性

第III相試験及び第II相試験の試験対象は、ステロイド又はビタミンD3誘導体製剤による外用療法で効果不十分で、中等度又は重度のPPP、すなわち、スクリーニング時のPPPASI総スコアが12以上で、手掌又は足蹠に中等度又は重度の膿疱／水疱（PPPASI重症度スコアが2以上）を有する患者であった。

第III相試験では、176例がランダム化され（APR群88例、PBO群88例）、すべての被験者が治験薬を1回以上投与され、172例（97.7%）がPBO対照期の投与を完了した。全例が実薬投与期に移行し、164例（95.3%）が実薬投与期の投与を完了した。第II相試験では90例がランダム化され（APR群46例、PBO群44例）、すべての被験者が治験薬を1回以上投与され、87例（96.7%）がPBO対照期の投与を完了した。全例が実薬投与期に移行し、84例（96.6%）が実薬投与期の投与を完了した。

第III相試験及び第II相試験においてランダム化された被験者の多くが女性（それぞれ80.1%及び76.7%）であり、年齢の中央値は50歳代半ば（56.5歳及び53.5歳）、約半数が喫煙者（47.7%及び55.6%）であった。人口統計学的特性は、投与群間及び試験間でおおむね均衡しており、国内のPPPの発症は中年女性に多いとの報告（Kubota et al, 2015）ともおおむね一致する。ベースラインの疾患特性は、それぞれ、罹患期間の中央値が3.55年及び4.20年、PPPASI総スコアのカテゴリーで最も被

験者の割合が高かったのは第III相試験では20以下（51.1%）、第II相試験では21以上30以下（40.0%）であり、多くの被験者に病巣感染が認められ（65.9%及び71.1%）、PAOが認められた被験者は一部であった（16.5%及び22.2%）。ベースラインの疾患特性は、各試験の投与群間でおおむね均衡していた。

4.3 有効性の結果

4.3.1 PPPASI-50達成

第III相試験において、主要評価項目のWeek 16のPPPASI-50達成割合（ノンレスポンダー補完法及び多重補完法による補完、以下、NRI/MI）（95%信頼区間、以下、CI）はAPR群及びPBO群で67.8%（57.9, 77.6）及び35.3%（25.3, 45.4）であり、調整済みの群間差は統計学的に有意であった［32.6%（95% CI: 18.7, 46.5）、P<0.0001］。

第II相試験においても、主要評価項目のWeek 16のPPPASI-50達成割合（NRI）はAPR群及びPBO群で78.3%及び40.9%であり、群間差は統計学的に有意であった［37.4%（90% CI: 21.6, 53.1）、P=0.0003］。

4.3.2 PPPASI総スコア

第III相試験において、副次評価項目のWeek 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗（以下、LS）平均値（95% CI）はAPR群及びPBO群で-12.12（-14.09, -10.14）及び-5.98（-7.95, -4.01）であり、調整済みの群間差は統計学的に有意であった［-6.13（95% CI: -8.57, -3.69）、P<0.0001］。

4.3.3 PPSI総スコア

第III相試験において、副次評価項目のWeek 16のPPSI総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値（95% CI）はAPR群及びPBO群で-3.4（-3.9, -3.0）及び-1.9（-2.3, -1.4）であり、調整済みの群間差は統計学的に有意であった［-1.5%（95% CI: -2.2, -0.9）、P<0.0001］。

4.3.4 被験者によるVAS評価

第III相試験において、副次評価項目のWeek 16の被験者によるそう痒及び疼痛に関するVAS評価のベースラインからの変化量のLS平均値（95% CI）は、APR群でそれぞれ-17.6（-22.9, -12.4）及び-18.3（-24.1, -12.4）、PBO群でそれぞれ-9.9（-15.2, -4.6）及び-7.5（-13.4, -1.7）であり、調整済みの群間差はいずれも統計学的に有意であった［それぞれ-7.8（-14.9, -0.6）及び-10.8（-18.6, -2.9）、P=0.0330及びP=0.0076］。

4.3.5 DLQI

第III相試験において、副次評価項目のWeek 16のDLQI総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値（95% CI）は、APR群及びPBO群で-2.3（-3.0, -1.6）及び-0.8（-1.6, -0.1）であり、調整済みの群間差は統計学的に有意であった［-1.4%（95% CI: -2.4, -0.5）、P=0.0036］。

4.3.6 その他の探索的評価項目

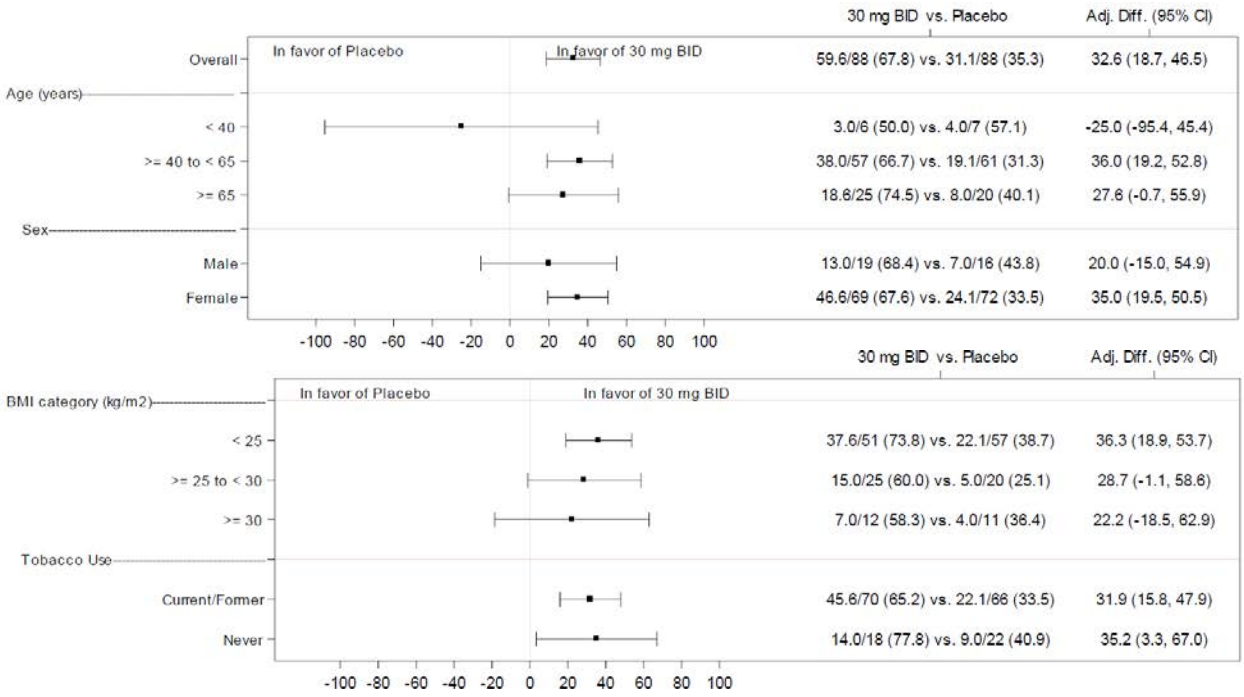
探索的評価項目として評価したPPPASI-75達成及びPPPASI-90達成、PPPASIサブスコア（紅斑、膿疱／水疱、落屑／鱗屑）、手掌及び足蹠のPGAについても、APR群ではWeek 16にPPPの改善が示唆された（モジュール2.7.3 3.2.1項、3.2.2項、3.2.6.1項）。

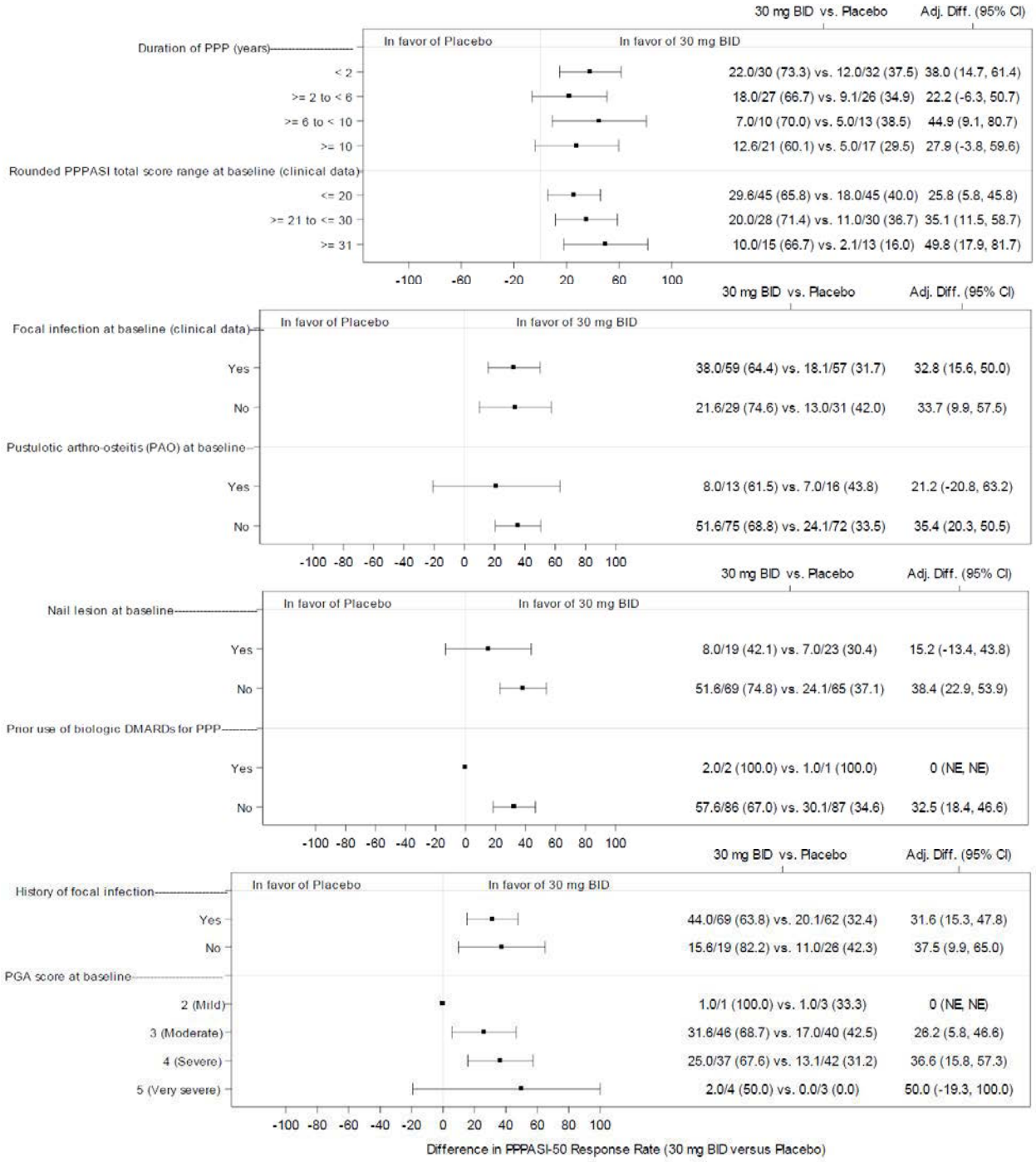
4.3.7 部分集団における結果の比較

第III相試験の主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成割合について、主な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性による部分集団別に図 2及び図 3に示す。各部分集団のWeek 16のPPPASI-50達成割合は、ほとんどの部分集団でAPR群でPBO群に比べて高かった。第II相試験のWeek 16のPPPASI-50達成割合の部分集団解析でも同様に、ほとんどの部分集団でAPR群でPBO群に比べて高かった（モジュール2.7.3 付録図 38）。

被験者数が少なく解釈に注意が必要な部分集団はあるものの、これら試験で評価した広範囲な集団においてAPRの一貫した有効性が示唆されたと考える。

図 2 部分集団別のWeek 16のPPPASI-50達成割合：NRI/MI（第III相試験、ITT集団）



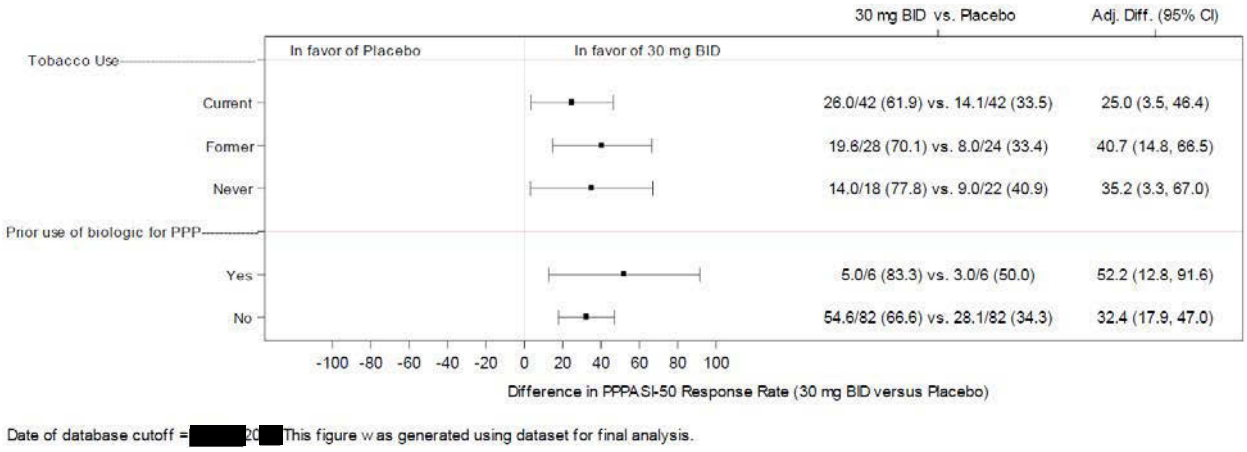


Date of database cutoff = [redacted]20[redacted] This figure was generated using dataset for final analysis.

For each subgroup in a treatment arm, n = average number of responded subjects of the 50 imputed data sets, N = total number of subjects, response rate (%) was calculated as 100*n/N.

Source: Figure 14-4.5.1

図 3　部分集団別のWeek 16のPPPASI-50達成割合（事後解析）：NRI/MI（第III相試験、ITT集団）



For each subgroup in a treatment arm, n = average number of responded subjects of the 50 imputed data sets, N = total number of subjects, response rate (%) was calculated as 100*n/N.

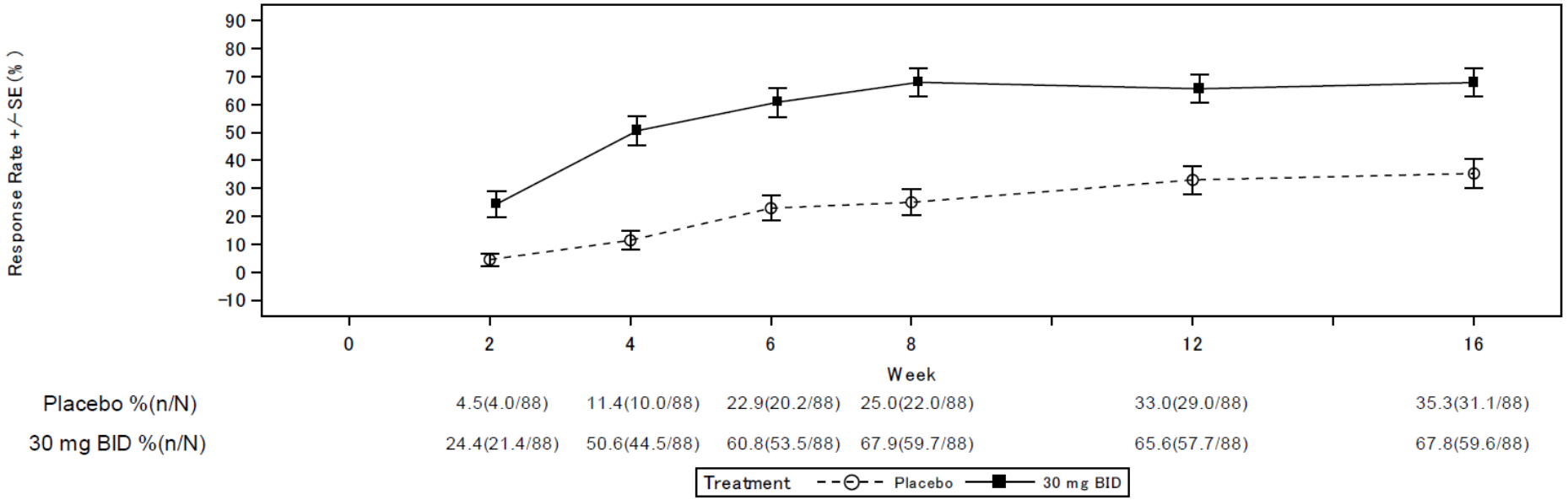
Source: Figure 14-4.5.1.501.

4.3.8　効果の発現と持続

第III相試験のPBO対照期において、APR群のPPPASI-50達成割合（NRI/MI）はWeek 2から増大し、Week 4には50%を超え、その後も増加した（図 4）。PBO群との調整済みの群間差はWeek 2で19.7%（95% CI: 9.7, 29.7、nominal P=0.0001）であり、APR群ではAPR投与開始後早期から改善が認められた。副次評価項目についても、PPPASI総スコアのベースラインからの変化量、PPSI総スコアのベースラインからの変化量及び被験者によるそう痒及び疼痛のVAS評価のベースラインからの変化量では初回評価時点のWeek 2から、DLQIのベースラインからの変化量では初回評価時点のWeek 8から、APR群では改善が認められた（モジュール2.7.3 3.2.2項、3.2.3項、3.2.4項、3.2.5項）。

Week 16以降もAPR投与を継続したAPR/APR群において、Week 24のPPPASI-50達成割合（data as observed、以下、DAO）は76.7%（86例中66例）であり、副次評価項目についてもWeek 24においてPPPの改善は維持されていた。さらに、Week 52のPPPASI-50反応割合（DAO）は79.8%（84例中67例）であり（図 5）、副次評価項目についてもWeek 52までPPPの改善はおおむね維持されていた（モジュール2.7.3 付録図 14、付録図 16、付録図 17、付録図 18、付録図 19）。また、第III相試験でPBO群に割り付けられ、Week 16からAPR投与を受けたPBO/APR群の有効性は、APR/APR群と同程度であった（図 5）。第II相試験の実薬投与期でも同様の有効性が示された（モジュール2.7.3 付録図 24）。

図 4　PPPASI-50達成割合：NRI/MI（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）

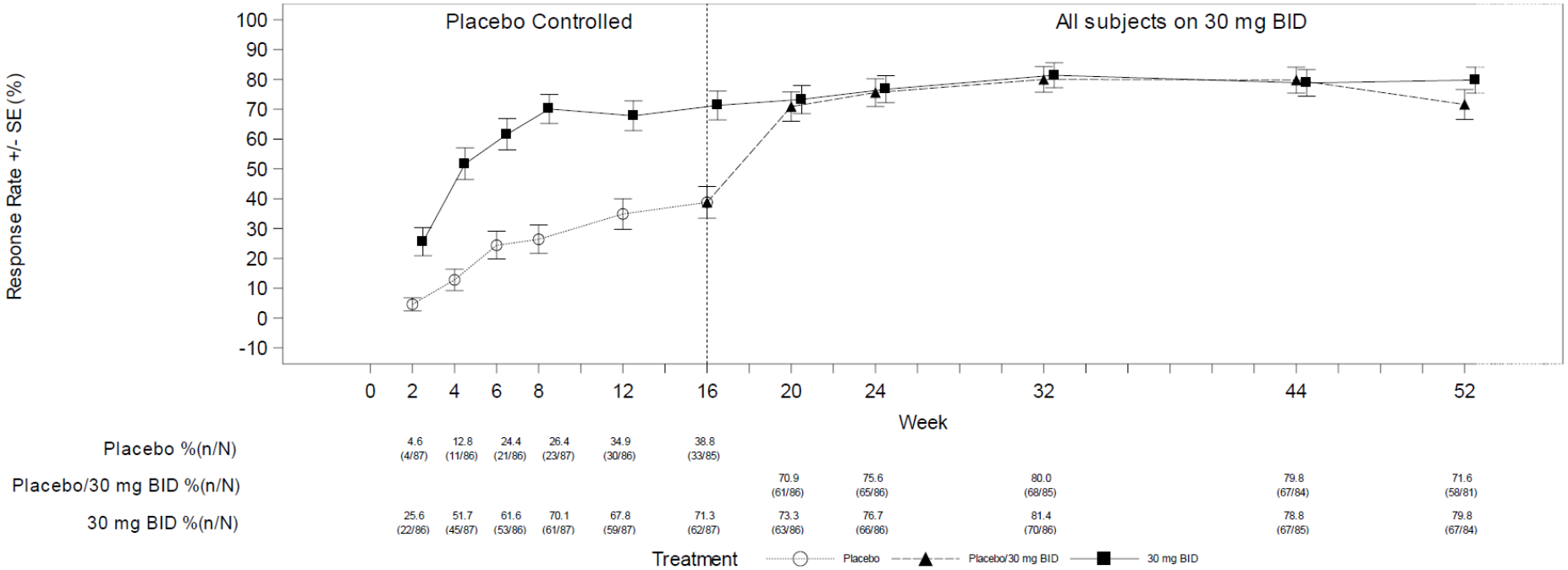


Date of database cutoff = [redacted]20[redacted]

For each treatment arm, n = average number of responded subjects of the 50 imputed data sets, N = total number of subjects, response rate (%) was calculated as 100*n/N.

Source: Figure 14-4.4.1.2.501.

図 5　PPPASI-50達成割合の推移：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）



For each treatment arm, n = responders as observed, N = total number of subjects, response rate (%) was calculated as 100*n/N.
Source: Figure 14-4.4.1.2

5. 安全性の概括評価

PPPに対するAPRの安全性は、国内のPPP被験者を対象に実施した2試験（第II相試験及び第III相試験）に基づき評価した。本項では、初めに第III相試験の結果を示し、次に第II相試験の結果を示す。

5.1 安全性の評価方法

第II相試験及び第III相試験の安全性評価項目はいずれも、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、注目すべき有害事象（以下、EOI）、並びに体重、バイタルサイン及び臨床検査所見の臨床的に重要な変化であった。EOIは、APRの作用機序、非臨床又は臨床試験データ、及び潜在的なクラスエフェクトに基づき、ICH国際医薬用語集（以下、MedDRA）を用いて特定した（モジュール2.7.4 2.1.5項）。報告されたすべての有害事象をMedDRAを用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。第II相試験ではMedDRA Version 23.1（PBO対照期）及びVersion 24.0［PBO対照期及び実薬投与期のうちAPRが投与された全期間（以下、全APR投与期間）］、第III相試験ではMedDRA Version 26.1（PBO対照期）並びにVersion 27.0（PBO対照期及び全APR投与期間）を使用した。

各試験の統計解析計画書において、PBO対照期の安全性解析対象集団を、ランダム化され、治験薬を少なくとも1回投与された被験者からなる集団と定義した。また、全APR投与期間の安全性解析対象集団を、APRを少なくとも1回投与されたすべての被験者からなる集団と定義した。なお、APRを投与されたすべての被験者を、文章中では全APR投与例、図表中では30 mg BID as Treatedと表記する。

5.2 全般的な曝露状況

5.2.1 第III相試験

PBO対照期では、APR群の88例にAPRが投与され、PBO群の88例にPBOが投与された。曝露期間の中央値（範囲）は、APR群では16.0（1.0, 16.9）週、PBO群では16.0（1.3, 17.0）週であった。

全APR投与期間では、174例（PBO/APR群：86例、APR/APR群：88例）にAPRが投与された。曝露期間の中央値（範囲）は36.6（1.0, 52.6）週であり、群別ではPBO/APR群が36.0（8.0, 38.3）週、APR/APR群が52.0（1.0, 52.6）週であった。

5.2.2 第II相試験

PBO対照期では、APR群の46例にAPRが投与され、PBO群の44例にPBOが投与された。曝露期間の中央値（範囲）は、APR群では16.0（15.7, 16.4）週、PBO群では16.0（1.7, 16.9）週であった。

全APR投与期間では、87例（PBO/APR群：41例、APR/APR群：46例）にAPRが投与された。曝露期間の中央値（範囲）は31.4（12.0, 32.7）週であり、群別ではPBO/APR群が16.0（12.0, 16.6）週、APR/APR群が32.0（17.0, 32.7）週であった。

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の概要

5.3.1.1 第III相試験

PBO対照期に発現した有害事象の要約を表 2、全APR投与期間に発現した有害事象の要約を表 3に示す。

PBO対照期のすべての有害事象の発現割合は、APR群では71.6%、PBO群では48.9%であった。重度の有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（各1.1%）に認められた。重篤な有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（各1.1%）に認められた。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。治験薬の投与中止に至った有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（各1.1%）に認められた。

全APR投与期間のすべての有害事象の発現割合は85.1%であった。すべての有害事象の100人年あたりの曝露期間で調整した有害事象の発現率（EAIR）（以下、EAIR/100人年）は347.9であり、PBO対照期のAPR群（581.7）と比較して上昇は認められなかった。重度の有害事象は6例（3.4%）に認められた。重篤な有害事象は9例（5.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は5例（2.9%）に認められた（5.3.4.1項、5.3.5.1項）。

表 2 有害事象の要約：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

TEAE Categories	Placebo (N=88, Subj-yrs=26.6) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]	30 mg BID (N=88, Subj-yrs=26.7) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]
Subjects with any TEAE	43 (48.9)	231.9	63 (71.6)	581.7
Subjects with any TEAE related to investigational product	8 (9.1)	32.2	42 (47.7)	274.1
Subjects with any severe TEAE	1 (1.1)	3.8	1 (1.1)	3.8
Subjects with any serious TEAE	1 (1.1)	3.8	1 (1.1)	3.8
Subjects with any serious TEAE related to investigational product	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Subjects with any TEAE leading to investigational product withdrawal	1 (1.1)	3.8	1 (1.1)	3.8
Subjects with any TEAE leading to death	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Date of database cutoff = [redacted]20[redacted]. This table was generated using dataset for final analysis.
N = Number of subjects in the analysis population. n = Number of subjects with observed data. TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the first dose of IP through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
Each subject is counted once for each applicable category.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
If the relationship to treatment is unknown for a treatment-emergent event, assume the event with missing relationship to be treatment-related.
[a] Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years is 100 times the number (n) of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time is the treatment duration for subjects without the event and the time up to the first event start date (inclusive) for subjects with the event.

Source: 最終解析 Table 14-6.1.1.2.501

表 3　有害事象の要約：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

TEAE Categories	Placebo/30 mg BID (N=86, Subj-yrs=57.5) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]	30 mg BID as Initiated (N=88, Subj-yrs=85.4) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]	30 mg BID as Treated (N=174, Subj-yrs=143.0) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]
Subjects with any TEAE	66 (76.7)	299.6	82 (93.2)	399.6	148 (85.1)	347.9
Subjects with any TEAE related to investigational product	27 (31.4)	66.7	46 (52.3)	102.5	73 (42.0)	85.5
Subjects with any severe TEAE	3 (3.5)	5.4	3 (3.4)	3.6	6 (3.4)	4.3
Subjects with any serious TEAE	4 (4.7)	7.1	5 (5.7)	6.0	9 (5.2)	6.4
Subjects with any serious TEAE related to investigational product	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Subjects with any TEAE leading to investigational product withdrawal	4 (4.7)	7.0	1 (1.1)	1.2	5 (2.9)	3.5
Subjects with any TEAE leading to death	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

Date of database cutoff = 01JUN2024. This table was generated using dataset for final analysis.
N = Number of subjects in the analysis population. n = Number of subjects with observed data. TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the first dose of IP through 30 days after the last dose of IP, or subject-level end of study whichever occurs first.
30 mg BID as Treated group includes subjects who were treated with 30 mg BID from randomization (30 mg BID as Initiated) and subjects who were treated with placebo at randomization and switched to 30 mg BID at Week 16 (Placebo/30 mg BID).
Each subject is counted once for each applicable category. Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
If the relationship to treatment is unknown for a treatment-emergent event, assume the event with missing relationship to be treatment-related.
[a] Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years is 100 times the number (n) of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time is the treatment duration for subjects without the event and the time up to the first event start date (inclusive) for subjects with the event.

Source: 最終解析 Table 14-6.1.1.3

5.3.1.2　第II相試験

PBO対照期に発現した有害事象の要約を表 4、全APR投与期間に発現した有害事象の要約を表 5に示す。

PBO対照期のすべての有害事象の発現割合は、APR群では82.6%、PBO群では70.5%であった。重度の有害事象はPBO群の1例（2.3%）に認められ、APR群では認められなかった。重篤な有害事象及び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。治験薬の投与中止に至った有害事象はPBO群の3例（6.8%）に認められ、APR群では認められなかった。

全APR投与期間のすべての有害事象の発現割合は83.9%であった。すべての有害事象のEAIR/100人年は600.7であり、PBO対照期のAPR群（854.6）と比較して上昇は認められなかった。重度の有害事象は2例（2.3%）に認められた。重篤な有害事象は3例（3.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.4.2項、5.3.5.2項）。

表 4　有害事象の要約：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=44, Subj-yrs=12.9)		30 mg BID (N=46, Subj-yrs=14.1)	
TEAE Categories	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]
Subjects with at Least One TEAE	31 (70.5)	434.7	38 (82.6)	854.6
Subjects with at Least One TEAE Related to Study Drug	8 (18.2)	72.4	27 (58.7)	411.4
Subjects with at Least One Severe TEAE	1 (2.3)	7.8	0	0
Subjects with at Least One Serious TEAE	0	0	0	0
Subjects with at Least One Serious TEAE Related to Study Drug	0	0	0	0
Subjects with at Least One TEAE Leading to Drug Withdrawal	3 (6.8)	23.5	0	0
Subjects with at Least One TEAE Leading to Death	0	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early.

Each subject is counted once for each applicable category.

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

[a] Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years is 100 times the number (n) of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time is the treatment duration for subjects without the event and the time up to the first event start date for subjects with the event.

Source: Table 14.3.1.1.1

表 5　有害事象の要約：全APR投与期間（第II相試験、全APR投与例）

	Placebo/30 mg BID (N=41, Subj-yrs=12.5)		30 mg BID as Initiated (N=46, Subj-yrs=27.8)		30 mg BID as Treated (N=87, Subj-yrs=40.3)	
TEAE Categories	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[a]
Subjects with at Least One TEAE	32 (78.0)	557.1	41 (89.1)	639.7	73 (83.9)	600.7
Subjects with at Least One TEAE Related to Study Drug	14 (34.1)	156.5	31 (67.4)	278.8	45 (51.7)	224.3
Subjects with at Least One Severe TEAE	1 (2.4)	8.1	1 (2.2)	3.6	2 (2.3)	5.0
Subjects with at Least One Serious TEAE	1 (2.4)	8.1	2 (4.3)	7.3	3 (3.4)	7.5
Subjects with at Least One Serious TEAE Related to Study Drug	1 (2.4)	8.1	0	0	1 (1.1)	2.5
Subjects with at Least One TEAE Leading to Drug Withdrawal	0	0	0	0	0	0
Subjects with at Least One TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event. A TEAE is an adverse event with a start date on or after the date of the first dose of investigational product and no later than 28 days after the last dose of investigational product for subjects who discontinued early.

30 mg BID as Treated group includes subjects who were treated with 30 mg BID from randomization (30 mg BID as Initiated) and subjects who were treated with placebo at randomization and switched to 30 mg BID at Week 16 (Placebo/30 mg BID).

Each subject is counted once for each applicable category.

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

[a] Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years is 100 times the number (n) of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time is the treatment duration for subjects without the event and the time up to the first event start date for subjects with the event.

Source: Table 14.3.1.1.2

5.3.2 比較的よく見られる有害事象

5.3.2.1 第III相試験

PBO対照期のAPR群で比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）は、下痢（APR群：19.3%、PBO群：3.4%、以下同順）、軟便（17.0%、1.1%）、頭痛（11.4%、2.3%）、悪心（11.4%、1.1%）及び湿疹（5.7%、3.4%）であった。

全APR投与期間で比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）は、下痢（17.8%）、上咽頭炎（16.1%）、悪心（13.2%）、軟便（12.6%）、頭痛（10.9%）、COVID-19（10.3%）、掌蹠膿疱症（6.9%）及び湿疹（6.3%）であった。上咽頭炎、COVID-19及び掌蹠膿疱症を除いたこれらの事象はPBO対照期のAPR群でも比較的よく見られ、上咽頭炎を除き、PBO対照期のAPR群と比較してEAIR/100人年の上昇は認められなかった（モジュール5.3.5.1.2-3 Table 14-6.2.2.2.1.501、Table 14-6.2.2.2）。

5.3.2.2 第II相試験

PBO対照期のAPR群で比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）は、下痢（APR群：26.1%、PBO群：13.6%、以下同順）、腹部不快感（15.2%、2.3%）、悪心（13.0%、4.5%）、頭痛（13.0%、0%）、上咽頭炎（10.9%、4.5%）、接触皮膚炎（10.9%、2.3%）、軟便（10.9%、4.5%）、食欲減退（6.5%、0%）及び湿疹（6.5%、11.4%）であった。

全APR投与期間で比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）は、下痢（21.8%）、腹部不快感（14.9%）、頭痛、上咽頭炎及び接触皮膚炎（各11.5%）、悪心（10.3%）、軟便及び掌蹠膿疱症（各9.2%）並びに湿疹及び膿疱性骨関節炎（各6.9%）であった。掌蹠膿疱症及び膿疱性骨関節炎を除いたこれらの有害事象はPBO対照期のAPR群でも比較的よく見られ、PBO対照期のAPR群と比較してEAIR/100人年の上昇は認められなかった。なお、膿疱性骨関節炎はPAOと同義であり、原疾患に起因するものと考えられる（モジュール5.3.5.1.1-1 Table 14-6.1.3.1、Table 14-6.1.3.2）。

5.3.3 死亡

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、死亡は認められなかった。

5.3.4 その他の重篤な有害事象

5.3.4.1 第III相試験

PBO対照期では、APR群の1例（1.1%）に小脳出血、PBO群の1例（1.1%）に仮性動脈瘤感染及び急性心筋梗塞が認められた。小脳出血の重症度は重度で、治験薬の投与中断に至った。転帰は回復であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

全APR投与期間では9例（5.2%）に10件の重篤な有害事象が認められ、内訳は、白内障［PBO/APR群の1例（1.2%）及びAPR/APR群の1例（1.1%）］、脳梗塞、十二指腸穿孔、胆石症及び変形性関節症［PBO/APR群の各1例（1.2%）］、並びに腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、ウイルス感染及び小脳出血［APR/APR群の各1例（1.1%）］であった。これらの事象の重症度は中等度又は重度で、

変形性関節症は治験薬の投与中止に至り、腎盂腎炎、ウイルス感染及び小脳出血は投与中断に至った。これらの事象の転帰は1件の白内障を除き回復であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（モジュール5.3.5.1.2-1 14.6.2項、Table 14-6.2.6.2.1.501、モジュール5.3.5.1.2-3 14.6.2項、Table 14-6.2.6.2、Listing 16a-2.7.5.2、モジュール2.7.4 表25）。

5.3.4.2 第II相試験

PBO対照期では重篤な有害事象は認められなかった。

全APR投与期間では3例（3.4%）に4件の重篤な有害事象が認められ、内訳は、腹膜炎［PBO/APR群の1例（2.4%）］、COVID-19肺炎［APR/APR群の1例（2.2%）］並びに便秘及び腸の軸捻転［APR/APR群の1例（2.2%）］であった。COVID-19肺炎の重症度は中等度で、被験者は医師の判断により試験を中止した。その他の事象の重症度は中等度又は重度で、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰はいずれも回復であった。これらの事象のうち腹膜炎は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（モジュール5.3.5.1.1-1 14.6.2項、Table 14-6.1.6.2、Listing 16-2.7.2）。

5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.5.1 第III相試験

PBO対照期では、APR群の1例（1.1%）が下痢により、PBO群の1例（1.1%）が状態悪化により治験薬の投与を中止した。下痢の重症度は中等度で、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

全APR投与期間では5例（2.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、内訳は、下痢（APR/APR群の1例、1.1%）並びに掌蹠膿疱症、関節痛、変形性関節症及び体重減少（PBO/APR群の各1例、1.2%）であった。掌蹠膿疱症、関節痛及び変形性関節症の重症度は中等度で、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。体重減少の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（モジュール5.3.5.1.2-1 Table 14-6.2.5.2.1.501、モジュール5.3.5.1.2-3 Table 14-6.2.5.2、Listing 16-2.7.6.2）。

5.3.5.2 第II相試験

PBO対照期のAPR群では、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。PBO群では3例（6.8%）がそれぞれ膿疱性骨関節炎、排尿困難及び末梢性浮腫（各1例、2.3%）により治験薬の投与を中止した。なお、膿疱性骨関節炎はPAOと同義であり、原疾患に起因するものと考えられる。

全APR投与期間では、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（モジュール5.3.5.1.1-1 Table 14-6.1.10.1、Listing 16.2.7.3）。

5.3.6 器官別又は症候群別の有害事象

EOIとして特定された重篤な感染症、うつ病（自殺及び自傷を除く）、自殺／自傷、重篤な下痢、悪心及び嘔吐、悪性腫瘍、血管炎及び血管障害、重篤な過敏症並びに体重減少について評価した。

うつ病（自殺及び自傷を除く）、自殺／自傷、重篤な下痢、悪心及び嘔吐、悪性腫瘍並びに重篤な過敏症に関連する有害事象は、第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても認められなかった。

重篤な感染症として、第III相試験の全APR投与例では腎盂腎炎、急性腎盂腎炎及びウイルス感染（APR/APR群の各1例、1.1%）が認められた。第II相試験の全APR投与例では、COVID-19肺炎（APR/APR群の1例、2.2%）及び腹膜炎（PBO/APR群の1例、2.4%）が認められた。これらの事象のうち腹膜炎は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（モジュール2.7.4 2.1.3.2項）。

血管炎及び血管障害に関連する事象として、第III相試験の全APR投与例では、慢性色素性紫斑（APR/APR群の1例、1.1%）及び蕁麻疹様血管炎（APR/APR群の1例、1.1%）が認められた。慢性色素性紫斑の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。蕁麻疹様血管炎の重症度は中等度で、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。第II相試験の全APR投与例では、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（PBO/APR群の1例、2.4%）が認められた。重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

体重のベースラインからの平均変化量（SD）は、第III相試験では、PBO対照期の最終測定時点でAPR群が-1.95（1.75）kg、PBO群が-0.44（1.89）kgであり、全APR投与期間の最終測定時点の全APR投与例で-2.44（3.32）kgであった。ベースラインから10%を超える体重減少が、PBO対照期の最終測定時点で各群1例（各1.1%）、全APR投与期間の最終測定時点の全APR投与例で14例（8.0%）に認められた。第II相試験では、PBO対照期の最終測定時点でAPR群が-1.08（1.64）kg、PBO群が-0.01（1.70）kgであり、全APR投与期間の最終測定時点の全APR投与例で-1.59（1.87）kgであった。有害事象としての体重減少は、第III相試験の全APR投与例で3例（1.7%）、第II相試験の全APR投与例で3例（3.4%）に認められた。いずれも重症度は軽度で、このうち1例（第III相試験）は体重減少により治験薬の投与を中止した（モジュール2.7.4 2.1.5項）。

5.4 臨床検査値及びバイタルサイン

5.4.1 臨床検査値

5.4.1.1 第III相試験

血液学的検査値及び血液生化学的検査値では、PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも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。また、PBO対照期において、ベースラインからの変化（平均変化量）に投与群間で大きな違いは認められなかった（モジュール5.3.5.1.2-1 Table 14-7.2.1.1.501、Table 14-7.2.2.1.501、モジュール5.3.5.1.2-3 Table 14-7.2.1.2、Table 14-7.2.2.2）。

個々の検査値では、一部の検査項目について、全APR投与例のうち少数の被験者で、ベースラインの基準値内から治験薬投与後のいずれかの測定時点で基準値外への変動が見られた。比較的多く認められた（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）顕著な検査値異常は、PBO対照期ではヘモグロビン150 g/L超（APR群：11.4%、PBO群：9.2%、以下同順）及びトリグリセリド3.4 mmol/L超（8.0%、8.0%）であり、全APR投与期間ではヘモグロビン150 g/L超（10.3%）及びトリグリセリド3.4 mmol/L超（9.8%）であった（モジュール5.3.5.1.2-1 Table 14-7.1.1.1.501、モジュール5.3.5.1.2-3 Table 14-7.1.1.2、Table 14-7.3.1.2、Table 14-7.3.2.2）。

有害事象としての血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常は認められなかった。

5.4.1.2 第II相試験

血液学的検査値及び血液生化学的検査値では、PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも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。また、PBO対照期において、ベースラインからの変化（平均変化量）に投与群間で大きな違いは認められなかった（モジュール5.3.5.1.1-1 Table 14.3.4.3.1、Table 14.3.4.3.2、Table 14.3.4.4.1、Table 14.3.4.4.2）。

個々の検査値では、一部の検査項目について、全APR投与例のうち少数の被験者で、ベースラインの基準値内から治験薬投与後のいずれかの測定時点で基準値外への変動が見られた。比較的多く認められた（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）顕著な検査値異常は、PBO対照期ではヘモグロビン150 g/L超（APR群17.4%、PBO群18.2%、以下同順）、HbA1c 6.5%超（13.0%、11.4%）及びトリグリセリド3.4mmol/L超（17.4%、11.4%）であり、全APR投与期間ではヘモグロビン150 g/L超（19.5%）、HbA1c 6.5%超（13.8%）及びトリグリセリド3.4mmol/L超（14.9%）であった（モジュール5.3.5.1.1-1 Table 14.3.4.6.2、Table 14.3.4.6.4、Table 14.3.4.1.1、Table 14.3.4.1.2）。

有害事象として、全APR投与例で、血中ブドウ糖増加及び血中トリグリセリド増加（各1例、1.1%）が認められた。このうち血中ブドウ糖増加は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが、被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した（モジュール2.7.4 3.1.2項、3.2.2項）。

5.4.2 バイタルサイン

5.4.2.1 第III相試験

拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数では、PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも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。また、PBO対照期において、ベースラインからの変化（平均変化量）に投与群間で大きな違いは認められなかった（モジュール5.3.5.1.2-1 Table 14-7.4.2.1.501、Table 14-7.4.1.1.501、Table 14-7.4.3.1.501、モジュール5.3.5.1.2-3 Table 14-7.4.1.2）。

個々の測定値では、PBO対照期に拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数がベースラインの基準値内から治験薬投与後のいずれかの測定時点で基準値外に変動した被験者の割合について、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、全APR投与期間でも大きな違いは認められなかった。

有害事象として、PBO対照期では高血圧がAPR群の1例（1.1%）及びPBO群の2例（2.3%）、低血圧がAPR群の1例（1.1%）に認められた。全APR投与期間では高血圧が5例（2.9%）、低血圧が1例（0.6%）に認められた（モジュール2.7.4 4.1項）。

5.4.2.2 第II相試験

拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数では、PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも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。また、PBO対照期において、ベースラインからの変化（平均変化量）に投与群間で大きな違いは認められなかった（モジュール5.3.5.1.1-1 Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2）。

個々の測定値では、PBO対照期に拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数がベースラインの基準値内から治験薬投与後のいずれかの測定時点で基準値外に変動した被験者の割合について、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、全APR投与期間でも大きな違いは認められなかった。

有害事象としての拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数の異常は認められなかった。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

第III相試験及び第II相試験において、内因性要因［年齢、性別、体格指数（BMI）、病巣感染の合併など］、外因性要因（喫煙、生物学的製剤又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の使用歴）及び薬物相互作用（NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用）の部分集団について、安全性を検討した。

第III相試験のPBO対照期では、一部の部分集団では被験者が少なく比較に限界があるが、いずれの部分集団においても、APR群で認められた個々の有害事象の発現割合に、全体集団のAPR群での発現割合と比較して明らかな違いは認められなかった。

第II相試験のPBO対照期でも明らかな違いは認められなかった。

5.6 長期投与時の安全性

第III相試験の全APR投与例のデータから、長期投与（すべての被験者が1年間の投与を完了）時の安全性を評価した。その結果、長期投与による新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

第III相試験では、174例にAPR 30 mgがBID投与された。APRの曝露期間の中央値（範囲）は36.6（1.0, 52.6）週であり、群別ではPBO/APR群が36.0（8.0, 38.3）週、APR/APR群が52.0（1.0, 52.6）週であった。

全APR投与例のすべての有害事象のEAIR/100人年について、PBO対照期のAPR群と比較して上昇は認められなかった。重度の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象が実薬投与期に新たに発現したものの、発現割合はいずれも低かった。全APR投与例で比較的多く認められた有害事象は、APRの既知の有害事象と同様であった。また、発現時期別の有害事象では、いずれかの有害事象が認められた被験者の割合は投与開始後1週以内が最も高く、経時的に減少する傾向が見られた。

第II相試験でも最長32週間投与時の安全性が示された。

以上より、PPP被験者において長期投与による新たな安全性上の問題は認められなかった。

さらに、APRの良好な安全性プロファイルは、尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病患者に対して、APR 30 mgを最長5年間BID投与したときの安全性データにより裏付けられている（Mease, 2023）。

5.7 市販後データ（定期的安全性最新報告）

APRの国際誕生日（2014年3月21日）から2024年3月20日時点までの累積データから、市販後にAPRが投与された患者は1,057,278名（952,985人年）と推定される。

2024年3月20日現在、医学的に確認された又は未確認の副作用の自発報告は累積で計285,444件であった。このうち32,071件が重篤な副作用であり、253,373件が非重篤な副作用であった。また、非介入市販後試験及びその他の非自発的な情報源から受領した重篤な副作用は累積で8,585件であった。

自発報告及び非介入試験／非自発的な情報源からの重篤な副作用報告は、APRの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

5.8 医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画

APRの医薬品リスク管理計画（以下、RMP）では、通常のリスク最小化活動として添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行っており、追加のリスク最小化活動として医療関係者向資材を作成し、提供している。

PPP患者を対象とした第III相試験及び第II相試験では、現行のRMPで実施している通常のリスク最小化活動及び追加のリスク最小化活動を超えるリスク管理を必要とする重大な安全性に関する懸念は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

PPPは膿疱、紅斑及び鱗屑を伴い、手掌及び足蹠に限局して発現する慢性的かつ激しい炎症性の皮膚疾患である（Misiak-Galazka et al, 2017、Misiak-Galazka et al, 2020、Murakami et al, 2020）。PPPは中高年の男女に多く発症し、喫煙率が高い特徴を有する（日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会, 2022）。2016年から2020年にかけてPPPの有病率は上昇し、2020年時点の10万人当たりの有病率は日本では89.35人、米国では6.41～8.68人と推定されている（Ramcharran et al, 2023）。

PPPの症状は最初にそう痒を伴う紅斑として現れ、次いで小水疱が現れる。水疱は徐々に大きくなり、好中球を伴う膿疱に変化する。膿疱は痂皮となり、落屑する。手掌、足蹠以外の部位の皮疹及び爪病変も認められる場合がある（Yamamoto, 2020）。

手掌の症状は人目に付き、また足蹠は歩行時に痛みを伴うなど、QOLに大きな影響を及ぼす（Trattner et al, 2017、Yamamoto, 2020）。

6.1.2 現行の治療

PPPの治療は、生活指導、発症契機となる悪化因子の除去、対症療法に大別される。

PPPに対する基本的な治療法は外用療法又は光線療法である。手掌及び足蹠の水疱や膿疱に対してステロイド外用剤及び活性化ビタミンD3外用剤が用いられる。しかしながら、手掌及び足蹠における厚い角質層が障壁となり、その有効性は限定的である。

外用療法で十分な効果が得られない患者には、UVB療法（ナローバンドUVB又はエキシマ）、内服療法（エトレチナート、シクロスポリン又はビオチン）又は生物学的製剤（グセルクマブ、リサンキズマブ又はブロダルマブ）が用いられる。しかしながら、光線療法及び内服療法の有効性は限定的であることが報告されている（Terui et al, 2019）。

悪化因子として病巣感染が明らかな場合には、病巣感染の治療（歯性病巣感染に対する歯科治療など）が検討される。また、PAOを合併する患者には、内服薬（NSAIDs、シクロスポリン、ビスホスホネート、メトトレキサートなど）又は生物学的製剤が投与される。

生物学的製剤は感染症のリスクを増大させる可能性や結核を活動化させる可能性があるなど、安全性上の懸念がある。また、日本でPPPの治療薬として承認されている生物学的製剤は注射剤であり、基本的には医療機関で皮下投与されるため、利便性に欠ける。さらに、これらの生物学的製剤を使用可能な医療機関は限定されているため、長期にわたって治療が必要なPPP患者には通院が負担となる。

以上のことから、PPPに対して安全かつ有効で、利便性が高い治療法が求められており、大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在すると考えられる。

APRの臨床開発プログラムにおけるこれまでの臨床試験で示されたように、APRは尋常性乾癬及びその他の炎症性疾患を有する患者に対し安全かつ有効で、利便性が高い経口治療薬である。

PPPを有する日本人被験者を対象とした第III相試験及び第II相試験は、APRの有効性及び安全性を評価することを目的としてデザインされた。第III相試験及び第II相試験の結果は良好であり、局所療法により効果不十分なPPPに対して、APRは安全かつ有効な治療薬であると考えられる。

6.2 ベネフィット

PPPの治療におけるAPRのベネフィットは主に、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPP被験者を対象とした第III相試験における、医師及び被験者による評価に基づく有効性から示された。

医師による評価では、主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成割合について、PBO群と比較して、APR群で統計学的に有意な改善が認められた。また、副次評価項目であるWeek 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量及びPPSI総スコアのベースラインからの変化量についても、PBO群と比較して、APR群で統計学的に有意な改善が認められた。また、探索的評価項目として評価したPPPASIサブスコア（紅斑、膿疱／水疱、落屑／鱗屑）についても、APR群ではWeek 16にPPPの改善が示唆された。

被験者による評価では、副次評価項目であるWeek 16のそう痒及び疼痛に関するVAS評価のベースラインからの変化量、並びにDLQI総スコアのベースラインからの変化量について、PBO群と比較して、APR群で統計学的に有意な改善が認められた。

第III相試験のAPR群では、PBO対照期のWeek 2に主要評価項目での改善が認められ、Week 16以降もAPR投与を継続することにより、APR投与期のWeek 52まで持続的な改善が認められた。また、Week 16にAPR投与に移行した被験者（PBO/APR群）で認められた有効性は、PBO対照期のAPR群と同様であった。

また、第II相試験でも同様の有効性が認められた。

以上より、第III相試験の主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意かつ全体的に臨床的に意義のある改善が認められ、第II相試験の結果からも、PPPに対するAPRの有効性が示された。

6.3 リスク

第III相試験において、PPP被験者を対象にAPR 30 mgをBID投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。PPP被験者でのAPRの安全性プロファイルは、これまでに承認されている尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病患者で確立された安全性プロファイルと同様であり、許容可能であると考えられた。第II相試験においても、APRの安全性及び忍容性は良好であった。

APRの特に注目すべきリスクとして、重篤な感染症、重篤な過敏症、消化管障害、うつ病及び自殺関連事象が挙げられる。

重篤な感染症は、APRの作用機序から感染症の発現が想定されること、また尋常性乾癬又はベーチェット病を対象とした国内外の臨床試験において感染症の発現割合がPBO群と比較してAPR群で高い傾向があり、尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病を対象とした海外又は国際共同臨床試験において重篤な感染症も報告されていることから、APRの重要な特定されたリスクとされた。

PPPを対象とした第III相試験において、全APR投与例では重篤な腎盂腎炎、急性腎盂腎炎及びウイルス感染（各1例、0.6%）が認められた。

重篤な過敏症は、尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病を対象とした国内外の臨床試験において過敏症反応が低頻度に認められており、乾癬性関節炎を対象とした海外の臨床試験において重篤な過敏症に関連する事象が認められたことから、APRの重要な特定されたリスクとした。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。PPPを対象とした第III相試験では、重篤な過敏症に関連する事象は認められなかった。

消化管障害は、尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病を対象とした国内外の臨床試験において発現割合がPBO群と比較してARP群で高く、投与開始時の漸増投与は消化管障害の低減のために設定していることから、APRの重要な特定されたリスクとされた。PPPを対象とした第III相試験では、下痢、軟便及び悪心を含む消化管障害が約半数の被験者に認められた。これらの事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、発現時期は投与開始後1週以内が多く、経時的に減少した。PPP被験者での消化管障害の発現傾向は、これまでに承認されている尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病とおおむね同様であった。

うつ病及び自殺関連事象は、尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病を対象とした国内外の臨床試験において認められており、また他のPDE4阻害薬においてうつ病等の精神神経系事象が報告されていることから、APRの重要な潜在的リスクとされた。PPPを対象とした第III相試験では、うつ病（自殺／自傷を除く）及び自殺／自傷に関連する事象は認められなかった。

以上より、PPP被験者でのAPRの安全性プロファイルは、尋常性乾癬／乾癬性関節炎又はベーチェット病患者で確立されたAPRの安全性プロファイルと同様であった。APRの新たなリスクは特定されず、APR投与に伴う主なリスクは、通常のリスク最小化活動及び追加のリスク最小化活動を通じて管理可能であると考えられた。

6.4　ベネフィット・リスク評価

PPP被験者において、医師による評価及び被験者による評価のいずれにおいても、APRによるPPPの症状及び徴候並びにQOLに対する統計学的に有意な改善が示された。第III相試験においてAPR投与開始後16週に認められたこれらの効果は、最長52週まで持続していた。また、APRの安全性及び忍容性は良好であった。PPP被験者におけるAPRの安全性プロファイルは、確立されたAPRの安全性プロファイルと同様であり、APRの新たなリスクは特定されなかった。

以上より、局所療法により効果不十分なPPP被験者おける、APRの良好なベネフィットリスクプロファイルが示された。

結論として、APRは中等度又は重度のPPPを有する患者に対して有効かつ忍容性が良好で、利便性が高い唯一の経口薬として、新たな治療の選択肢になると考える。

7. 参考文献

Adamo S, Nilsson J, Krebs A, Steiner U, Cozzio A, French LE, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. Br J Dermatol. 2018 Oct;179(4):959-962.

Anttila HS, Reitamo S, Erkko P, Ceska M, Moser B, Baggiolini M. Interleukin-8 immunoreactivity in the skin of healthy subjects and patients with palmoplantar pustulosis and psoriasis. J Invest Dermatol. 1992 Jan;98(1):96-101.

Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2001;145(4):546-553.

Bissonnette R, Nigen S, Langrey RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(10):1298-1305.

Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2016 Jul;75(1):99-105.

Eto A, Nakao M, Furue M. Three cases of palmoplantar pustulosis successfully treated with apremilast. J Dermatol. 2019 Jan;46(1):e29-e30

Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):263-271.

Guenther LC. Alefacept is safe and efficacious in the treatment of palmar plantar pustulosis. J Cutan Med Surg. 2007;11(6):202-205.

Haebich G, Kalavala M. Successful treatment of refractory palmoplantar pustulosis with apremilast. Clin Exp Dermatol. 2017 Jun;42(4):471-473.

Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F, Michaëlsson G. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustules in palmoplantar pustulosis. Br J Dermatol. 2010 Sep;163(3):572-579.

Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. N Engl J Med. 2019 Nov;381(20):1918-1928.

Hayashi S, Shimaoka Y, Hamasaki Y, Hatamochi A. Palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis treatment with potassium iodide and tetracycline, a novel remedy with an old drug: a review of 25 patients. Int J Dermatol. 2017;56(8):889-893.

Kato N, Takama H, Ando Y, Yanagishita T, Ohshima Y, Ohashi W, et al. Immediate response to apremilast in patients with palmoplantar pustulosis: a retrospective pilot study. Int J Dermatol. 2021 May;60(5):570-578.

Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015 Jan 14;5(1):e006450.

Mease PJ, Hatemi G, Paris M, Cheng S, Maes P, Zhang W, et al. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. Am J Clin Dermatol. 2023 Sep;24(5):809-820.

Misiak-Galazka M, Wolska H, Rudnicka L. What do we know about palmoplantar pustulosis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):38-44.

Misiak-Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. Am J Clin Dermatol. 2020 Jun;21(3):355-370.

Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, et al. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. J Invest Dermatol. 2010 Aug;130(8):2010-2016.

Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. Exp Dermatol. 2011 Oct;20(10):845-847.

Murakami M, Kaneko T, Nakatsuji T, Kameda K, Okazaki H, Dai X, et al. Vesicular LL-37 Contributes to Inflammation of the Lesional Skin of Palmoplantar Pustulosis. PLoS One. 2014 Oct 16;9(10):e110677.

Murakami M, Kameda K, Tsumoto H, Tsuda T, Masuda K, Utsunomiya R, et al. TLN-58, an Additional hCAP18 Processing Form, Found in the Lesion Vesicle of Palmoplantar Pustulosis in the Skin. J Invest Dermatol. 2017 Feb;137(2):322-331.

Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. J Dermatol Sci. 2020 Apr;98(1):13-19.

Okubo Y. 掌蹠膿疱症の治療法. PPPフロンティア. 2016;1:18-22.

Okuno H, Watanuki M, Kuwahara Y, Sekiguchi A, Mori Y, Hitachi S, et al. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. Mod Rheumatol. 2018 Jul;28(4):703-708.

Ramcharran D, Strober B, Gordon K, DeKlotz C, Fakharzadeh S, Yang YW, et al. The Epidemiology of Palmoplantar Pustulosis: An Analysis of Multiple Health Insurance Claims and Electronic Health Records Databases. Adv Ther. 2023 Nov;40(11):5090-5101.

Reich K, Graff O, Mehta N. Oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis inadequately responding to standard topical treatment: a randomized phase II study. Br J Dermatol. 2016;174(6):1277-1281.

Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. Br J Pharmacol. 2010 Feb;159(4):842-855.

Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, et al. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. J Immunol. 2008 Jul 1;181(1):669-679.

Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, Okitsu K, Igarashi M, Hayashi Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. Ann Rheum Dis. 1981 Dec;40(6):547-553.

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2018;154(3):309-316.

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Zhang R, Morishima H, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019 Oct 1;155(10):1153-1161.

Trattner H, Blüml S, Steiner I, Plut U, Radakovic S, Tanew A. Quality of life and comorbidities in palmoplantar pustulosis - a cross-sectional study on 102 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct;31(10):1681-1685.

Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1227-1232.

Yamamoto T. 皮膚科ベストセレクション 乾癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治療最前線. 中山書店; 2020;315, 317, 320-321, 330-331, 359, 361-362, 368-369, 412-423.

日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会. 乾癬分子標的薬使用承認施設. Updated 29 Feb 2024. https://www.dermatol.or.jp/modules/biologics/index.php?content_id=4

日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会. 掌蹠膿疱症診療の手引き 2022. 日皮会誌; 2022;132(9):2055-2113. https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/PPP2022.pdf