目次

1. 背景及び概観 3
1.1 緒言 3
1.2 アプレミラストの薬物動態の特性を評価した臨床試験の概要 3
1.3 分析方法の概要 4
2. 個々の試験結果の要約 5
2.1 第III相試験（20200195試験） 5
2.1.1 試験デザイン 5
2.1.2 被験者の内訳 5
2.1.3 薬物動態 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
3.1 掌蹠膿疱症患者における薬物動態 7
3.2 掌蹠膿疱症患者における用法・用量の設定 8
3.2.1 第III相試験（20200195試験）における用法・用量の妥当性 8
3.2.2 掌蹠膿疱症での用法・用量の妥当性 9
4. 特別な試験 10
5. 参考文献 10
6. 付録 10
6.1 付録1 10
6.2 付録2 19

略号一覧

略語又は用語	定義／説明
APR	Apremilast：アプレミラスト（開発コード：AMG 407、商品名：オテズラ）
AUC	Area under the curve：血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12,ss}$	AUC at steady-state over the 12-h dosing interval：定常状態の投与12時間間隔のAUC
$AUC_{tau,ss}$	Area under the concentration-time curve during a dosage interval (tau) at steady-state：定常状態の投与（tau）間隔のAUC
BID	Twice daily：1日2回
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady-state：定常状態のC_{max}
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
CV	Coefficient of variation：変動係数
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometric：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLE	Liquid-liquid extraction：液‐液抽出
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限未満
N	Number：例数
PBO	Placebo：プラセボ
PK	Pharmacokinetic：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
PPPASI-50	Defined as ≥ 50% improvement in PPPASI total score from baseline：PPPASI総スコアのベースラインからの50%以上の改善と定義
QC	Quality contro ：品質管理
[redacted]	[redacted]
SD	Standard dev ation：標準偏差

1. 背景及び概観

1.1 緒言

アプレミラスト（以下、APR、開発コード：AMG 407、商品名：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日本で承認されているホスホジエステラーゼ4阻害作用を持つ経口の低分子化合物である。承認されている用法・用量は30 mgを1日2回（以下、BID）である。

この承認申請は局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症（以下、PPP）成人患者の効能効果の取得を目的としている。PPPに対する臨床開発プログラムには完了した第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）と、実施中の第III相試験（20200195試験）が含まれる。

本一変申請に含まれるすべての臨床試験の要約表をモジュール5.2に示す。

1.2 アプレミラストの薬物動態の特性を評価した臨床試験の概要

このモジュール2.7.2（臨床薬理試験）では、PPPの患者における第III相試験（20200195試験）で得られた薬物動態（以下、PK）データと、日本人及び非日本人患者を対象として承認されている他の適応症とPPPとの間でのAPRの曝露量の比較をそれぞれ示す。なお、第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）においてAPRの薬物動態は検討されていないため、本資料ではこれ以降において議論しない。

表 1に概略を示したように、20200195試験は、日本人のPPP成人患者を対象として、APR 30 mg BIDの有効性及び安全性を検証する第III相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験の16週間のプラセボ（以下、PBO）対照投与期が完了後に、主要解析を実施した。さらに、すべての被験者がWeek 24の来院（Visit 10）を完了又は治験を中止した後に、補足的解析を実施した。また、すべての被験者が治験を完了又は中止した後に、最終解析を実施した。

表 1 臨床薬理を評価した試験の概要

試験	試験集団	試験概要	アプレミラストの用法・用量	臨床薬理的評価	評価症例数
20200195	掌蹠膿疱症患者	4期からなる第III相有効性・安全性試験 スクリーニング期（最長4週間） 二重盲検プラセボ対照投与期（Week 0～Week 16） 実薬継続投与期（Week 16～Week 52） 後観察期（30日）	30 mgを1日2回[a]	PK Week 8、16及び52	175（PK）

BID：1日2回、PK：薬物動態
[a]：最初の5日間の用量漸増後

乾癬、乾癬性関節炎又はベーチェット病による口腔潰瘍の成人患者の治療薬として承認されている用量と同じ30 mg BID（食事の有無を問わない）を用いて、APRは第III相試験（20200195試験）に

おいて評価された。消化器症状のリスクを軽減するため、表 2に示す漸増スケジュールを用いて、最初の1週間でAPRを推奨用量に漸増する。

表 2 アプレミラストの用法・用量

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

成人を対象としたAPRの開発を支持する臨床薬理に関する既提出の情報は、平成28年12月19日付製造販売承認時のモジュール2.7.2、臨床薬理の概要に記載している。

1.3 分析方法の概要

APRの定量方法は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下、LC-MS/MS）法を用いて実施された（CC-10004-DMPK-024、モジュール5.3.1.4-1）。当該定量方法は使用目的に適しており、関連する規制ガイドライン及び適用される地域及び国の規制に従ってバリデートされた。

20200195試験における試料測定の分析性能パラメータの要約を、「Amended Bioanalytical Sample Analysis Report」（[redacted]、モジュール5.3.1.4-4）に示した。生物学的分析法のライフサイクル情報及び分析法の性能の要約を、「6. 付録」のそれぞれ表 5及び表 6に示す。分析法の概要を以下に示す。

逆相LC-MS/MS法については、当初、1-1000 ng/mLの検量線範囲で100 µLの血漿試料の分注量を用いて、0.04 Mクエン酸付加ヒト血漿中のAPRを定量するため、[redacted]（以下、[redacted]）（[redacted]）においてフルバリデーションが実施された（[redacted]；CC-10004-DMPK-024、モジュール5.3.1.4-1）。この方法は試料調製に液‐液抽出（以下、LLE）を、分析にLC-MS/MSを使用した。ヒト血漿試料に内部標準物質CC-16305（安定同位体標識APR）を添加し、LLEで処理し、エレクトロスプレーイオン化MS/MS検出逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。

その後、0.2 Mクエン酸を添加したヒト血漿を用いて[redacted]（[redacted]）で部分的バリデーションを実施し、血漿試料量を100 µLから25 µLに減らした（[redacted]［Addendum 8］；CC-10004-DMPK-024、モジュール5.3.1.4-1）。この方法は、第III相試験（20200195試験）の試料の分析に使用した。検量線の濃度範囲は同一（1-1000 ng/mL）とし、試料の分析には、安定同位体標識APRを内部標準物質として用いたLLE及び逆相LC-MS/MS法を用いた。品質管理（以下、QC）の変動係数（以下、CV）に基づくバリデーション中の試験間精度値は、定量下限値において≤4.0%、その他すべてのQC試料は≤2.3%であった。検量線用標準試料に基づく定量範囲全体の分析間精度（CV）値は≤3.3%であった。QC試料の相対誤差に基づく分析間精度値は±3.7%以内であった。

2. 個々の試験結果の要約

第III相有効性及び安全性試験である20200195試験のPK評価に焦点を当てた試験の簡潔な叙述を、2.1項に示す。20200195試験の叙述をモジュール2.7.6 2項に示す。第III相試験（20200195試験）の安全性データをモジュール2.7.4に示す。各試験の詳細な結果は、本一変申請のモジュール5.3（治験総括報告書［CSR］及び関連情報）の個々のCSRに記載している。

2.1 第III相試験（20200195試験）

2.1.1 試験デザイン

本試験は、日本人のPPP成人患者を対象として、APR 30 mg BIDの有効性及び安全性を検証する第III相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。主要評価項目は、Week 16の掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数（以下、PPPASI）の総スコアのベースラインからの50%以上の改善（以下、PPPASI-50）であった。対象は局所療法で十分な効果が得られず、スクリーニング時及びベースライン時に、PPPASI総スコアが12以上、かつ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）を有する被験者とした。被験者は最初の16週間、APR 30 mg BID群（用量漸増後）又はPBO群のいずれかに1:1の比で無作為に割り付けられた。Week 16時にPBO群はAPR 30 mg BID（漸増投与後）に切り替えられ、Week 16からWeek 52まで投与された。APR 30 mg BID群はAPR 30 mg BIDの投与を継続した。PK解析用の血液検体は、試験のWeek 8、Week 16及びWeek 52に採取した。

主要解析は、最後の被験者がWeek 16の来院（Visit 8）を完了又は治験を中止した後に実施した（PK解析を含む）。さらに、すべての被験者がWeek 24の来院（Visit 10）を完了又は治験を中止した後に、補足的解析を実施した（PK解析を含まない）。最終解析は、すべての被験者が治験を完了又は中止した後に実施した。

2.1.2 被験者の内訳

計176例がランダム化され、88例がAPR群、88例がPBO群であった。詳細はモジュール2.7.6 2項を参照のこと。

2.1.3 薬物動態

薬物動態解析対象集団は、APRを1回以上投与され、評価可能な薬物動態データが得られたすべての被験者とした。利用可能なPK解析用データセットは、175例から521の血漿検体で構成され、409の結果が得られた。試験期間中合計175例にAPRを投与し、そのうちの87例にはPBO対照期にPBOを投与した。

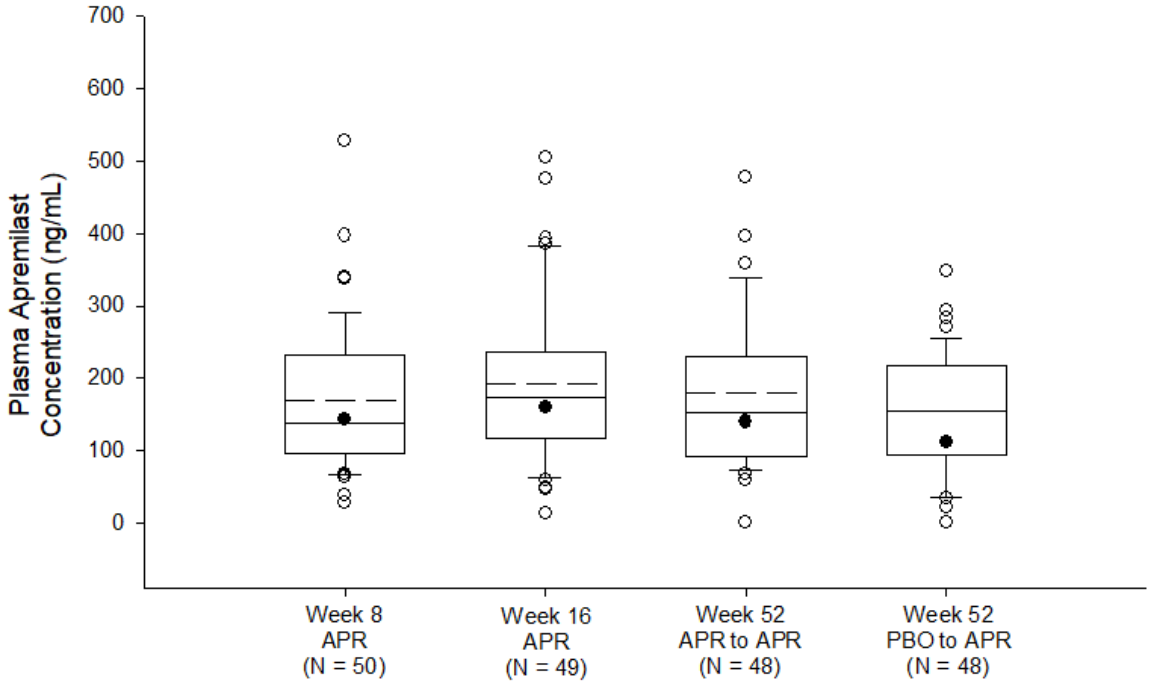
本項に示す薬物動態の記述的要約は、Week 0からWeek 52までAPR 30 mg BIDの投与された被験者のデータに基づく評価である。PK濃度データが得られていない血漿検体（PBO投与期間のPBO群56例の被験者から112検体）は要約統計量から除外した。PBO群の被験者30例のWeek 8及びWeek 16の

血漿検体が誤って測定され、定量限界未満と報告された。要約統計量からのその他の除外理由を20200195試験の付録16.1.13.2項（モジュール5.3.5.1.2-3）に示す。

Week 8、Week 16及びWeek 52（APRからAPR移行群及びプラセボからAPR移行群の移行群別）の血漿中APR濃度のトラフ（投与前）濃度を図 1に示す。血漿中トラフ濃度の記述要約統計量を表 3に示す。

Week 8、Week 16及びWeek 52（APRからAPR移行群及びプラセボからAPR移行群の移行群別）のトラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ143、160、140及び111 ng/mLであった（表 3）。

図 1　日本人の掌蹠膿疱症成人患者にアプレミラスト30 mgを1日2回経口投与したときのWeek 8、Week 16及びWeek 52における血漿中アプレミラスト濃度（群別）



Nominal times (weeks postdose) were used for presenting data.
Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile.
Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles. Solid black circles represent the geometric mean and data values outside the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles are plotted as open circles.

APR = Subjects receiving 30 mg BID apremilast in the double-blind phase; APR to APR = Subjects receiving 30 mg BID apremilast in the double-blind phase, followed by 30 mg BID apremilast in the extension phase; PBO to APR = Subjects receiving placebo in the double-blind phase, followed by 30 mg BID apremilast in the extension phase.

Source: [redacted]

表 3　日本人の掌蹠膿疱症成人患者にアプレミラスト30 mgを1日2回投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の記述統計量（群別）

Statistic	Week 8 APR	Week 16 APR	Week 52 APR to APR	Week 52 PBO to APR
N	50	49	48	48
Mean	169	192	180	154
SD	99.1	110	110	79.3
CV%	59	57	61	52
Min	28.4	13.2	0.500	0.500
Median	139	174	154	155
Max	528	505	478	348
GeoMean	143	160	140	111

BID = twice daily; CV% = percent coefficient of variation; GeoMean = geometric mean

APR = Subjects receiving 30 mg BID apremilast in the double-blind phase; APR to APR = Subjects receiving 30 mg BID apremilast in the double-blind phase, followed by 30 mg BID apremilast in the extension phase; PBO to APR = Subjects receiving placebo in the double-blind phase, followed by 30 mg BID apremilast in the extension phase.

Concentrations presented in units of ng/mL. Descriptive statistics are presented to 3 significant figures except for N and CV%, which are presented to the nearest integer. Values below the limit of quantitation were set to 0.5 ng/mL for apremilast-treated subjects before data analysis in order to calculate geometric mean.

Source: [redacted]

結論：APR 30 mg BID投与後のAPRのトラフ（投与前）濃度の幾何平均値は、Week 8、Week 16及びWeek 52で同程度（それぞれ143、160、140及び111 ng/mL）であったことから、APRはWeek 8までに定常状態に達することが示唆された。また、Week 16以降にPBOからAPRに切り替えたPBO群の被験者もWeek 52までに定常状態に達することが示唆された。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

APRの薬物動態は、これまでに日本人及び非日本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：非日本人）、及び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試験（CC-10004-BCT-002試験、日本人及び非日本人）で評価されている。本項では、第III相試験（20200195試験）で得られたAPRの薬物動態を要約し、日本で承認されている他の適応症における日本人及び非日本人被験者と比較した。

3.1　掌蹠膿疱症患者における薬物動態

第III相試験（20200195試験）の薬物動態評価は、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。2.1項に記載したように、APR 30 mg BID投与時のWeek 8（143 ng/mL）とWeek 16（160 ng/mL）のAPRのトラフ（投与前）濃度の幾何平均値から、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、乾癬患者及びベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者における定常状態のWeek 16（Week 20；日本人乾癬患者；CC-10004-PSOR-011試験）のトラフ濃度を、PPP患者のWeek 16のトラフ濃度と比較した（表 4）。

表 4　掌蹠膿疱症患者におけるPKプロファイルと他の適応症におけるPKプロファイルの比較

適応症	掌蹠膿疱症	乾癬	乾癬	ベーチェット病	ベーチェット病
Study No.	20200195	CC-10004-PSOR-011	CC-10004-PSOR-005	CC-10004-BCT-002	CC-10004-BCT-002
Population	Japanese	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
Week	Week 16	Week 20	Week 16	Week 16	Week 16
Time	Predose	Predose	Predose	Predose	Predose
Dose	30 mg BID	30 mg BID	30 mg BID	30 mg BID	30 mg BID
Statistic					
N	49	20	9	7	7
Mean	192	135	153	103	148
SD	110	92.9	112	54.8	125
CV%	57.0	69.1	72.9	53.0	84.6
Minimum	13.2	0.00	27.3	25.8	0.500
Median	174	95.1	141	97.4	139
Maximum	505	313	354	179	353
Geometric mean	160	116	110	88.0	35.2
Geometric CV%	76.0	74.0	123	76.0	7213

BID = twice daily; CV% = percent coefficient of variation; SD = Standard deviation
Concentrations presented in units of ng/mL. Descriptive statistics are presented to 3 significant figure
Source: Table 11-1 in final analysis CSR of Study 20200195 [モジュール5.3.5.1.2-3] and [redacted]
Source: '1.4. Individual and Mean Plasma Apremilast Concentrations Over Time- 30 mg BID- Week 20' in Appendix A of Clinical PK/PD Report (CC-10004-PSOR-011-PK)
Source: listing 16.2.6.11 in CSR (CC-10004-PSOR-005-PK)
Source: listing 16.2.6.10.1 in CSR (CC-10004-BCT-002) and [redacted]

日本人PPP患者におけるAPRの定常状態のトラフ濃度は、中等症から重症の乾癬患者（CC-10004-PSOR-011試験及びCC-10004-PSOR-005試験）及びベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者（CC-10004-BCT-002試験）の定常状態のトラフ濃度のいずれにおいても類似していた。また、日本人の乾癬患者及びベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者におけるAPRの定常状態のトラフ濃度は、非日本人の乾癬患者及びベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者におけるAPRの定常状態のトラフ濃度と類似していた。これらのことから、日本人PPP患者にAPR 30 mg BID投与したとき、他の適応症や非日本人と同様の曝露が得られると考えられる。したがって、適応症間（乾癬、ベーチェット病及びPPP）でAPRのPKに臨床的に意味のある差は認められなかった。

3.2　掌蹠膿疱症患者における用法・用量の設定

3.2.1　第III相試験（20200195試験）における用法・用量の妥当性

第III相試験（20200195試験）で評価するために選択した用量は、食事に関係なく、初回5日間の漸増後に30 mg BIDであった。これはAPRが中等症から重症の乾癬患者及びベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者の治療薬として日本で承認されているのと同じ用法・用量である。日本人PPP患者を対象とした第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）においても同じ用法・用量で評価した。第III相試験（20200195試験）で評価するための用法・用量は、以下の理由により選択した。

- 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を単回経口投与したとき、薬物動態に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とも用量比例的な薬物動態を示した。
- 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）の非日本人患者のデータ、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 BID投与後の定常状態における曝露量（$AUC_{tau, ss}$及び$C_{max, ss}$）は、日本人患者と非日本人患者で同程度であることが示された。また、乾癬患者を対象とした第II相試験において、日本人患者（CC-10004-PSOR-011試験）及び非日本人患者（CC-10004-PSOR-005試験）で安全性プロファイルは類似していた。
- ベーチェット病による口腔潰瘍を有する日本人患者及び非日本人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 BIDを評価した結果、日本人患者におけるWeek 16のAPRの定常状態の$AUC_{0-12, ss}$は、非日本人患者の範囲内であった。
- APR 30 mg BIDの有効性及び安全性は、日本人乾癬患者を対象としたCC-10004-PSOR-011試験を含むこれまでに実施された複数の臨床試験で実証されており、有効性評価項目において30 mgの方が20 mgよりも一貫して高いベネフィットが認められた。
- 日本人PPP患者を対象とした第II相試験（CC-10004-PPP-001試験）において、APR 30 mg BIDを評価した結果、PBO群と比較して主要評価項目で統計学的に有意な改善を示した（Week 16のPPPASI-50は、APR群：78.3%に対してPBO群：40.9%、p=0.0003）。また、副次評価項目（PPPASIの総スコア、掌蹠膿疱症重症度指数の総スコア、そう痒及び疼痛に関するビジュアルアナログスケールの評価）においても、PBO群と比較してAPR群で改善を示した。
- 日本人PPP患者を対象とした第II相試験（CC-10004-PPP-001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り、PPP患者における新たな安全性の懸念は認められなかった。

3.2.2 掌蹠膿疱症での用法・用量の妥当性

以下に示す日本人PPP患者を対象とした第III相試験（20200195試験）の薬物動態、有効性及び安全性の評価に基づき、3.2.1項の考察も含めて総合的に判断し、PPPにおいても他の適応症と同一の用法・用量が支持された。その根拠を以下に示す。

- 薬物動態：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ベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者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の薬物動態に臨床的に意味のある差はないと考える（乾癬、ベーチェット及びPPP）。
- 有効性及び安全性：日本人PPP患者を対象とした第III相試験（20200195試験）においてAPR 30 mg BIDを評価した結果、PBO群と比較して主要評価項目（Week 16のPPPASI-50はAPR群：67.8%に対してPBO群：35.3%、p<0.0001）及び副次評価項目で統計学的に有意な改善を示し、安全性プロファイルは他の承認されている適応症と同様であった。

4. 特別な試験

該当なし

5. 参考文献

該当なし

6. 付録

生物学的分析法のライフサイクル情報を6.1項の表 5に示す。分析法の性能の要約を表 6に示す。裏付けとなるPKデータを提供する臨床試験の試験デザイン及び主要な結果を表 7に示す。

また、PK解析の詳細を6.2項に示す。

6.1 付録1

表 5　Bioanalytical Method Life Cycle Information

	Method validation [redacted]	Method validation [redacted]	Clinical Study 20200195
Analyte	Apremilast (CC-10004)	Apremilast (CC-10004)	Apremilast (CC-10004)
Validation type	Full	Partial	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4-1	5.3.1.4-1	5.3.1.4-4
Method ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Duration of time method in use	Date of initial validation: [redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted], continuing through [redacted] 20[redacted] which includes Addenda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 9.	Dates of partial validation: [redacted] 20[redacted] (Addendum 8) continuing through [redacted] 20[redacted] which includes Addenda 10 and 11. [redacted] 20[redacted] ([redacted] Study Number [redacted], whole blood stability)	[redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Format	The human plasma samples were prepared by liquid-liquid extraction using CC-16305 (stable isotope labeled apremilast) as internal standard and analyzed using LC-MS/MS.	The human plasma samples were prepared by liquid-liquid extraction using CC-16305 (stable isotope labeled apremilast) as internal standard and analyzed using LC-MS/MS.	The human plasma samples were prepared by liquid-liquid extraction using CC-16305 (stable isotope labeled apremilast) as internal standard and analyzed using LC-MS/MS.
Stock reference, lot number, expiration date	Apremilast (CC-10004) Lot: [redacted] (initial validation, Addenda 1 - 3) Expiration: [redacted]-20[redacted] Lot: [redacted] (Addenda 4 – 5) Expiration: [redacted] 20[redacted] Lot: [redacted] (Addendum 6) Expirat on: [redacted]-20[redacted] Lot: [redacted] (Addendum 9) Expiration: [redacted] 20[redacted]	Apremilast (CC-10004) Lot: [redacted] Expiration: [redacted]-20[redacted] Note: Lot has been in use since [redacted] 20[redacted] (REC-689956) and was subject to regular requalification	Apremilast (CC-10004) Lot: [redacted] Expiration [redacted] 20[redacted]

Abbreviations are defined on the last page of the table.

表 5　Bioanalytical Method Life Cycle Information（続き）

	Method validation [redacted]	Method validation [redacted]	Clinical Study 20200195
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	1 – 1000 ng/mL	1 – 1000 ng/mL	1 – 1000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Patient
Link to reports and applicable amendments	CC-10004-DMPK-024 (M5.3.1.4-1)	CC-10004-DMPK-024 (M5.3.1.4-1) Whole blood stability without citric acid fortification ([redacted], M5.3.1.4-2)	Amended Bioanalytical Sample Analysis Report ([redacted], M5.3.1.4-4)
Synopsis of amendment history	Note: Human plasma fortified with 0.04 M citric acid was used. Addendum 1 and 2: add long term frozen stability. Addendum 3: partial validation in 0.1 M citric acid plasma. Addendum 4: adds long term frozen stability. Addendum 5: evaluate two different sample collection tubes containing citric acid. Addendum 6: adds comedication evaluation. Addendum 7: adds additional freeze/thaw, reinjection reproducibility, and long-term frozen stability. Addendum 9: adds lipemic and hemolysis testing.	Note: Human plasma fortified with 0.2 M citric acid was used. Addendum 8: Method [redacted] updated to reduce sample volume from 100 to 25 µL and change citric acid concentration in plasma from 0.04 to 0.2 M. Addendum 10: adds processed sample stability. Addendum 11: adds additional long term frozen stability. Note: whole blood stability without citric acid fortification was evaluated in [redacted] ([redacted] Study Number [redacted]).	N/A

LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

表 6　Summary Method Performance

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS CC-10004-DMPK-024 (M5.3.1.4-1, final report contains applicable amendments) [redacted]Study [redacted] (M5.3.1.4-2, whole blood stability without citric acid fortification)
Method description	The human plasma samples were prepared by liquid-liquid extraction using CC-16305 (stable isotope labeled apremilast) as internal standard and analyzed using LC-MS/MS.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Apremilast (CC-10004) Standard concentrations: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600, and 1000 ng/mL
Validated assay range	1 – 1000 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Apremilast (CC-10004) QC concentrations: 1 (validation only), 3, 50, 750, and 1500 (dilution QC) ng/mL
Source and lot of reagents	Apremilast (CC-10004): Celgene lots [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] used in validation and addenda; lot [redacted] used in analysis of Study 20200195 samples. CC-16305 (stable isotope labeled apremilast) internal standard: Celgene lot [redacted]
Regression model and weighting	Linear regression analysis with $1/x^2$ weighting

Abbreviations are defined on the last page of the table.

表 6　Summary Method Performance（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Addendum 8 Table 5 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.8 to 3.3%	Addendum 8 Table 5 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.3%	Addendum 8 Table 5 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs QCs for apremilast: 1.00 (LLOQ), 3.00, 50.0, and 750 ng/mL	-0.2 to 3.7%	Addendum 8 Table 6 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
	Inter-batch %CV QCs for apremilast: 1.00 (LLOQ), 3.00, 50.0, and 750 ng/mL	≤4.0%	Addendum 8 Table 6 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Selectivity & matrix effect	Six individual lots tested. Range of bias spiked at LLOQ: -2.0 to 10.0%. IS normalized matrix factor: CV ≤ 3.3%		Addendum 8 Table 9 (LLOQ) and 11 (matrix factor) of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Interference & specificity	Six individual lots tested. Blank response as percent of LLOQ: ≤ 6.7% Blank response as percent of average internal standard response: 0.0%		Addendum 8 Table 8 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Hemolysis effect	One lot tested spiked at 3.00 and 750 ng/mL. Range of bias: -3.9 to 12.2% CV ≤ 3.2%		Addendum 9 Table 6 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])

Abbreviations are defined on the last page of the table.

表 6　Summary Method Performance（続き）

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Lipemic effect	One lot tested spiked at 3.00 and 750 ng/mL. Range of bias: -2.0 to 7.7% CV ≤ 3.9%	Addendum 9 Table 7 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Dilution linearity	Highest concentration tested: 1500 ng/mL. Dilution factors: 10 and 100. Range of bias: 4.5 to 8.0% CV: ≤ 2.5%	Tables 11 and 12 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Bench-top/process stability	Bench-top stability: spiked in plasma at 3.00 and 750 ng/mL and kept at room temperature for 23 hours. Range of bias: -3.1 to 1.7% CV: ≤ 2.8% Process stability: extracted samples kept at 4°C for 185 hours. Range of bias: -8.7 to -1.9% CV: ≤ 2.7%	Bench-top: Table 13 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted]). Process Stability: Addendum 10 Table 6 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted]).
Freeze-Thaw stability	Six cycles at -20°C Range of bias: -8.5 to 8.3% CV: ≤ 4.7% Five cycles at -70°C Range of bias: -7.7 to 0.3% CV: ≤ 5.2%	Addendum 7 Table 6 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted]) Table 14 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])

Abbreviations are defined on the last page of the table.

表 6　Summary Method Performance（続き）

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Long-term storage	677 days at -20°C in human lithium heparin/plasma fortified with citric acid (0.04 M) Percent difference: 1.1 to 1.9% CV: ≤ 4.2% 602 days at -70°C in human lithium heparin/plasma fortified with citric acid (0.04 M) Percent difference: -3.3 to -3.7% CV: ≤ 9.3% 520 days at -20°C in human lithium heparin/plasma fortified with citric acid (0.2 M) Range of bias: -13.0 to -9.8% CV: ≤ 13.0% 520 days at -70°C in human lithium heparin/plasma fortified with citric acid (0.2 M) Range of bias: -11.3 to -4.0% CV: ≤ 11.5%	Addendum 7 Table 8 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted]) Addendum 4 Table 3 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted]) Addendum 11 Table 6 and 7 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])
Carry over	A double-blank was injected following the highest calibration standards in the validation runs. The maximum carryover of the analyte was 16.2% (Table 10), well within the 20.0% acceptance criteria.	Addendum 8 Table 10 of method validation report for Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (Study [redacted])

Abbreviations are defined on the last page of the table.

表 6　Summary Method Performance（続き）; Method performance in Study 20200195

Parameters	Method summary* *Note: Reported parameters are from an amended report.	Source location
Assay passing rate	100% (5/5) batch passing rate	Table 4 of Amended Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.0 to 2.8% Cumulative precision: ≤ 4.5% CV	Table 4 of Amended Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195
QC performance	Cumulative bias range: 0.7 to 3.2% Cumulative precision: ≤2.7% CV	Table 5 of Amended Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.0% of analyzed study samples, and 100.0% met the pre-specified acceptance criteria.	Section 6 Method Performance Summary of Amended Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195
Study sample analysis/stability	With the exception of one sample, all study samples were assayed within the established long-term stability of 602 days -70°C.	Section 10.4 Sample Analysis Dates of Amended Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195

CV = coefficient of variation; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification

表 7　Safety and Efficacy Studies in Subjects With PPP

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized	Key Clinical Pharmacology Results
20200195	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of apremilast 30 mg BID compared with placebo in Japanese subjects with PPP	Apremilast 30 mg BID[a] Oral	Japanese subjects ≥18 years of age who have a PPPASI total score ≥12, a severity score ≥2 for pustules/vesicles on palms or soles, and an inadequate response to treatments with topical therapy	Total: 176 Apremilast; 88 Placebo; 88	The observed geometric mean trough (predose) concentrations at Week 8, Week 16 and Week 52 (stratified by group) were 143, 160, 140 and 111 ng/mL respectively.

BID; twice per day, PK; pharmacokinetic

[a]Following an initial 5-day titration

6.2 付録2

薬物濃度の要約統計量の算出時に除外されたデータを20200195試験の付録16.1.13.2項（モジュール5.3.5.1.2-3）の「2. Data Excluded from Concentration Summary Statistics」に示す。また、薬物濃度の個別値と要約統計量を20200195試験の付録16.1.13.2項（モジュール5.3.5.1.2-3）の「3. Individual Concentration Tables」に示す。

目次

1. 背景及び概観....3
1.1 試験デザイン....5
1.2 有効性評価項目....6
1.3 統計解析....7
1.3.1 被験者数の設定....7
1.3.2 有効性解析対象集団....7
1.3.3 統計手法....8
2. 個々の試験結果の要約....10
2.1 第III相試験....10
2.2 第II相試験....11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....12
3.1 試験対象集団....12
3.1.1 被験者の内訳....12
3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性....13
3.2 全有効性試験の結果の比較検討....16
3.2.1 PPPASI-50達成....16
3.2.2 PPPASI総スコア....17
3.2.3 PPSI総スコア....18
3.2.4 被験者によるVAS評価....19
3.2.5 DLQI....20
3.2.6 その他の有効性評価項目....21
3.2.6.1 手掌及び足蹠のPGA....21
3.2.6.2 EQ-5D....21
3.2.6.3 Modified PPPASIスコア....22
3.2.6.4 被験者によるPPSIスコア....22
3.3 部分集団における結果の比較....22
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....24
5. 効果の持続、耐薬性....25
6. 参考文献....27
7. 付録....28

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
ANCOVA	analysis of covariance／共分散分析
APR	apremilast／アプレミラスト（開発コード：AMG 407）
AUC	area under time curve／時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12,ss}$	AUC at steady-state over the 12-h dosing interval／定常状態の投与12時間間隔のAUC
$AUC_{tau,ss}$	AUC during a dosage interval (tau) at steady-state／定常状態の投与（tau）間隔のAUC
BID	twice daily／1日2回
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady-state／定常状態のC_{max}
CI	confidence interval／信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	clinical study report／治験総括報告書
DAO	data as observed
DLQI	Dermatology Life Quality Index／皮膚の状態に関するアンケート
IE	intercurrent event／中間事象
ITT	intent-to-treat
LOCF	last observation carried forward
LS	least square／最小二乗
MAR	missing at random
MI	multiple imputation／多重補完
MMRM	mixed model for repeated measures／反復測定の混合モデル
NRI	non-responder imputation／ノンレスポンダー補完
PAO	pustulotic arthro-osteitis／掌蹠膿疱性骨関節炎
PBO	placebo／プラセボ
PGA	physician’s global assessment／医師による全般評価
PK	pharmacokinetic／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
PPPASI-50/75/90	PPPASI総スコアのベースラインから50/75/90%以上の改善
PPSI	Palmoplantar Pustulosis Severity Index／掌蹠膿疱症重症度指数
VAS	visual analogue scale／ビジュアルアナログスケール
SD	standard deviation／標準偏差
SE	standard error／標準誤差

1. 背景及び概観

掌蹠膿疱症（以下、PPP）に対するアプレミラスト（開発コード：AMG 407）（以下、APR）の有効性は、国内のPPP患者を対象に実施した第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験）］及び第III相試験（20200195試験）で評価した。これらの試験の概略を表 1に示す。

第II相試験の治験総括報告書（以下、CSR）をモジュール5.3.5.1.1-1に、第III相試験のCSR（主要解析及び最終解析）をモジュール5.3.5.1.2-1及びモジュール5.3.5.1.2-3に示した。

表 1　PPPを対象としたアプレミラストの臨床試験

試験の相	試験番号（実施国）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第II相	20200055 （国内） （評価）	有効性、安全性、忍容性	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	プラセボ又はアプレミラストを下記用量で1日2回経口投与する Day 1午前：10 mg Day 2午前：10 mg、午後：10 mg Day 3午前：10 mg、午後：20 mg Day 4午前：20 mg、午後：20 mg Day 5午前：20 mg、午後：30 mg Day 6以降午前：30 mg、午後：30 mg	90	ステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度の掌蹠膿疱症患者	32週	完了 完全な報告書 モジュール5.3.5.1.1-1
第III相	20200195 （国内） （評価）	有効性、安全性、忍容性	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	プラセボ又はアプレミラストを下記用量で1日2回経口投与する Day 1午前：10 mg Day 2午前：10 mg、午後：10 mg Day 3午前：10 mg、午後：20 mg Day 4午前：20 mg、午後：20 mg Day 5午前：20 mg、午後：30 mg Day 6以降午前：30 mg、午後：30 mg	176	ステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度の掌蹠膿疱症患者	52週	完了 完全な報告書（主要解析） モジュール5.3.5.1.2-1 完全な報告書（最終解析） モジュール5.3.5.1.2-3

1.1 試験デザイン

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、対象はステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度のPPP、すなわち、スクリーニング時のPPPによる皮疹の面積と重症度指数（以下、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。

APRの用法・用量は、既承認である「通常、成人にはアプレミラストとして以下の通り経口投与し、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」と同じであった。

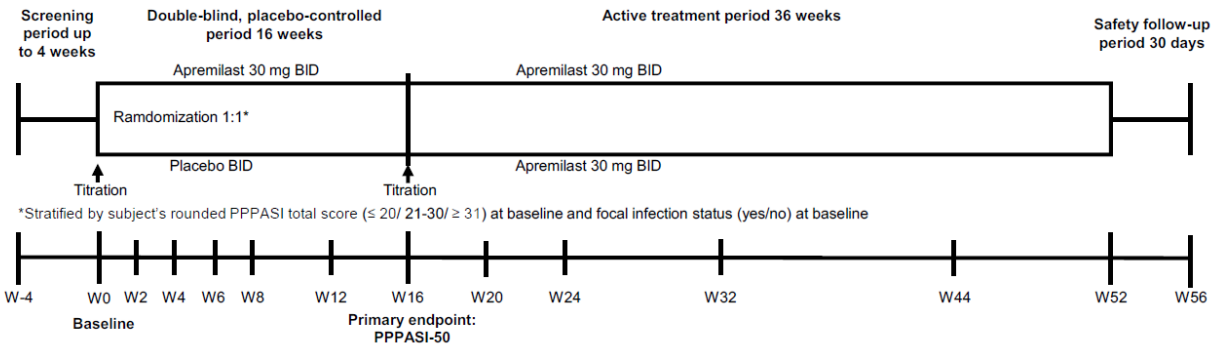
1日目	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg

第III相試験

本試験は、スクリーニング期（最長4週間）、二重盲検プラセボ対照期（以下、PBO対照期）（16週間）、実薬投与期（36週間）及び安全性追跡調査期（4週間）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、PPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子として、APR 30 mg又はプラセボ（以下、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投与し、続く実薬投与期ではすべての被験者にAPRを投与した。本試験の主目的は、PPP患者におけるAPR 30 mgの1日2回（以下、BID）投与の有効性をPBOと比較して評価することであった。

第III相試験の試験デザインを図 1に示す。

図 1 試験デザイン（第III相試験）



BID = twice daily; PPPASI = Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index; W = week

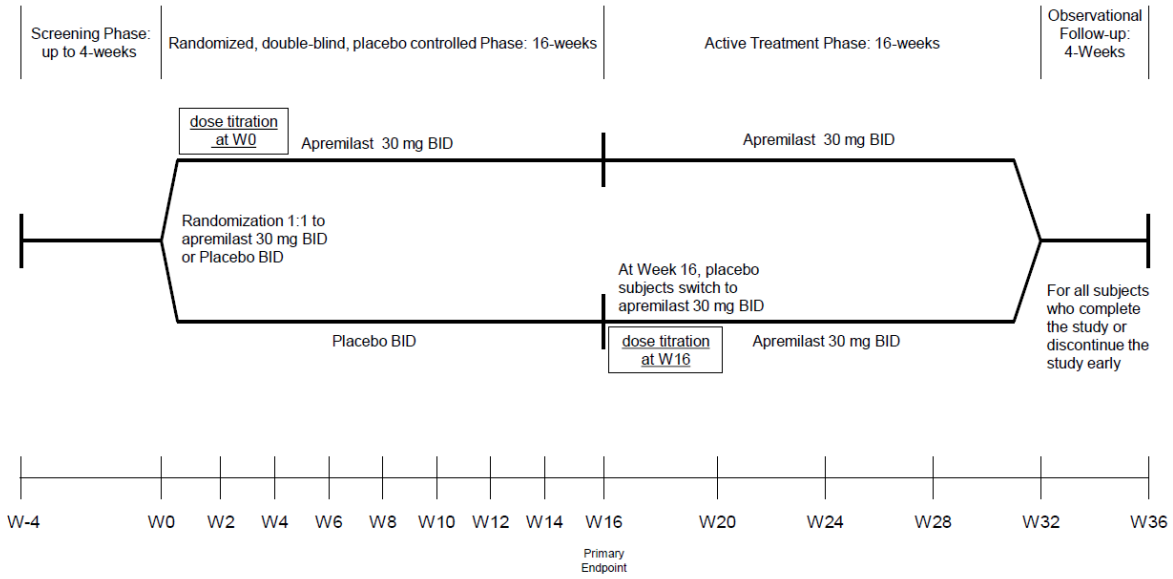
第II相試験

本試験は、スクリーニング期（最長4週間）、PBO対照期（16週間）、実薬投与期（16週間）及び追跡調査期（4週間）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、PPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）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投与し、続く実薬投

与期ではすべての被験者にAPRを投与した。本試験の主目的は、日本人のPPP患者におけるAPR 30 mgのBID投与の有効性をPBOと比較して評価することであった。

第II相試験の試験デザインを図 2に示す。

図 2 試験デザイン（第II相試験）



BID = twice-daily; W = week

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	図表中での表記	文章中での表記	図表中での表記
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

1.2 有効性評価項目

第III相試験及び第II相試験における主要評価項目は、両試験とも、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）の達成であった。これら試験の有効性の主要評価項目と副次評価項目をそれぞれ表 2及び表 3に示す。探索的評価項目は各試験の治験実施計画書（CSR 16.1.1項）に記載した。

第III相試験の主要評価項目及び副次評価項目であるPPPASI、掌蹠膿疱症重症度指数（以下、PPSI）、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）評価及び皮膚の状態に関するアンケート（以下、DLQI）の評価方法を付録表 11に、その他の評価項目の評価方法は治験実施計画書（CSR 16.1.1項）に示した。

表 2　有効性評価項目（第III相試験）

主要評価項目	・ Week 16のPPPASI-50の達成
副次評価項目	・ Week 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16のPPSI総スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16の被験者によるPPP症状のVAS評価のベースラインからの変化量 ・ Week 16のDLQI総スコアのベースラインからの変化量

表 3　有効性評価項目（第II相試験）

主要評価項目	・ Week 16のPPPASI-50達成
副次評価項目	・ PBO対照期の評価時点ごとのPPPASI-50達成 ・ PBO対照期の評価時点ごとのPPPASI-75達成 ・ PPPASI総スコアのWeek 0からWeek 16の時間曲線下面積（以下、AUC） ・ PBO対照期の評価時点ごとのPPPASI総スコアのベースラインからの変化率 ・ PPSI総スコアのWeek 0からWeek 16のAUC ・ PBO対照期の評価時点ごとのPPSI総スコアのベースラインからの変化率 ・ PBO対照期の評価時点ごとの手掌及び足蹠に対する医師による全般評価（以下、PGA）スコアのベースラインからの変化量 ・ PBO対照期の評価時点ごとのPGAスコア 0又は1の達成 ・ PBO対照期の評価時点ごとのPGAスコア 0又は1、かつ2グレード以上改善の達成 ・ PBO対照期の評価時点ごとの被験者によるPPPの症状についてのVAS評価のベースラインからの変化量

1.3　統計解析

1.3.1　被験者数の設定

予定被験者数は、第III相試験のAPR群及びPBO群で各85例（計170例）、第II相試験のAPR群及びPBO群で各43例（計86例）であった。設定根拠を以下に示す。

第III相試験

主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成について、第II相試験の結果（2.2項）に基づき、PBO群及びAPR群の達成割合をそれぞれ40%及び65%と仮定した。170例（各群85例）の被験者数により、両側有意水準0.05のカイ二乗検定に基づくと、検出力は90%となる。なお、PBO対照期における脱落率は5%と想定した。

第II相試験

主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成について、グセルクマブの第II相試験での報告（Terui, 2019）に基づき、PBO群での達成割合を20%と仮定した。APR群では臨床的に意義のある差を20%以上と考え、達成割合を45%と仮定した。86例（各群43例）の被験者数により両側有意水準0.10のカイ二乗検定に基づくと、検出力は80%となる。

1.3.2　有効性解析対象集団

各試験における有効性の主たる解析対象集団はIntent-to-Treat（以下、ITT）集団とし、解析前に固定された統計解析計画書では、以下のように定義した。

第III相試験

ランダム化された被験者からなる集団

第II相試験

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

1.3.3 統計手法

有効性の解析は、各試験の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、平均値、標準偏差（以下、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を以下に示す。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、それぞれの試験の統計解析計画書（CSR 16.1.9項）に示した。

第III相試験

<解析時期>

主要解析はすべての被験者がWeek 16の評価を完了又は早期中止評価後に実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）。また、本承認申請を目的とした解析として、すべての被験者がWeek 24の評価を完了後又はWeek 24までに中止した被験者が中止時評価を完了後のデータに基づく解析も実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）。さらに、すべての被験者がすべての試験評価を完了した後に試験終了時の解析（最終解析）を実施した。

<主要評価項目>

Week 16のPPPASI-50達成割合について、ランダム化層別因子であるベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無により調整したCochran-Mantel-Haenszel（以下、CMH）検定を用い、有意水準は両側0.05とした。Week 16前に生じた、効果不十分又は有害事象による中止もしくは治験実施計画書で禁止されている薬剤の使用を中間事象（以下、IE）とした。IEの発生は治療失敗として取り扱った。IE発生以降は当該被験者をノンレスポンダーとみなすノンレスポンダー補完法（以下、NRI法）を用いて補完し、その他の欠測は多重補完法（以下、MI法）を用いて補完した。CMH型の重みを用いた層間の加重平均により調整済み群間差を求め、CMHに基づく両側p値を算出した。また、対応する両側95%信頼区間（以下、CI）を正規近似にて求めた。

主要評価項目についての感度分析として、すべての欠測データをNRI法で補完した解析を行った。加えて、欠測データに対する仮定であるMissing At Random（以下、MAR）からの乖離による感度を評価するためにTipping Point Analysisを実施した。

<副次評価項目>

すべての副次評価項目は、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用及び層別因子を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした反復測定の混合モデル（以下、MMRM）を用いて解析した。IEによる治療失敗例では観察されたデータにかかわらずベースライン値をIE後からWeek 16まで

のデータとして補完したが、その他の理由による欠測データはMARの仮定に基づきMMRMを適用するため、補完は行わなかった。

各群における最小二乗（以下、LS）平均値、標準誤差（以下、SE）及び95% CIと、投与群間におけるLS平均値の差、SE、95% CI及び両側p値をMMRMから算出した。

主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合、固定順序法に従い、以下の順序で副次評価項目について有意水準0.05（両側）で統計学的検定を実施した。これらの検定は途中で統計学的な有意差が認められない又はすべての検定が完了するまで実施することとした。

- Week 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量
- Week 16のPPSI総スコアのベースラインからの変化量
- Week 16の被験者によるPPP症状（そう痒）のVAS評価のベースラインからの変化量
- Week 16の被験者によるPPP症状（疼痛）のVAS評価のベースラインからの変化量
- Week 16のDLQI総スコアのベースラインからの変化量

第II相試験

<解析時期>

主解析はすべての被験者がWeek 16の評価を完了又は早期中止評価後に実施した。また、すべての被験者がすべての試験評価を完了した後にも解析を実施した。

<主要評価項目>

Week 16のPPPASI-50達成割合について、カイ二乗検定を用い、両側有意水準0.10で検討した。PPPASI-50達成割合の群間差の両側90% CIを算出し、両側95% CIも参考値として示した。欠測データは、効果判定に十分なデータがない被験者をノンレスポンダーとみなすNRI法を用いて補完した。

主要評価項目の感度分析として、ベースライン後の最終観測値を検討時点の欠測データに代入するLast Observation Carried Forward（LOCF）法を適用した解析、Per-Protocol集団を対象にした解析を行った。また、ランダム化層別因子であるベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無により層別化したCMH検定を用いた解析を行い、名目上の両側p値、CMH型の重みに基づき調整した群間差及びその両側95% CIを算出した。

<副次評価項目>

二値変数の項目については、各評価時に評価項目を達成した被験者の割合と95% CIを示した。層別因子で調整したCMH検定を用いた解析を行い、名目上の両側p値、CMH型の重みに基づき調整した群間差、及びその両側95% CIを算出した。また、Clopper-Pearson 法を用いた未調整の群間差も算出した。欠測データはNRI法を用いて補完した。連続変数の項目については、投与群及び層別因子を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析を行い、各群におけるLS平均値とSE、投与群間におけるLS平均値の差とSE、両側95% CI及び名目上の両側p値を算出した。欠測データはMI法を用いて補完した。

なお、副次評価項目の検討は多重性の調整を行なわず、評価項目と治療効果との関連の強さの尺度として名目上の両側p値を算出した。

また、各試験では、有効性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の疾患特性による部分集団解析を行った。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 第III相試験

第III相試験である20200195試験は、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った。試験デザインの詳細は1.1項に記載した。

主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成割合（NRI法及びMI法による補完、以下、NRI/MI）（95% 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［32.6%（95% CI: 18.7, 46.5）］は統計学的に有意であった（P<0.0001）（表 4）。

表 4 主要評価項目：Week 16のPPPASI-50達成割合：NRI/MI（第III相試験、ITT集団）

	Placebo (N=88)	30 mg BID (N=88)
PPPASI-50 - n (%)	31.1 (35.3)	59.6 (67.8)
95% CI (%)[a]	(25.3, 45.4)	(57.9, 77.6)
Treatment comparison (Apremilast - Placebo)		
Unadjusted difference in proportion (%)		32.4
Adjusted difference in proportion (%)[b]		32.6
95% CI for adjusted difference (%)[b]		(18.7, 46.5)
p-value[c]		<0.0001

Subjects who discontinue IP prior to week 16 due to lack of efficacy, adverse event, or use of protocol prohibited medication (IEs) will be considered as treatment failures as the result of the IE and the PPPASI-50 values for visits on and after the IE will be imputed as non-responders. The missing PPPASI-50 values due to the other reasons will be imputed using MI (SAS PROC MI) method.

a The SAS procedure MIANALYZE was used. If, for a group, the 50 response datasets derived from the imputed datasets are the same across imputations, one dataset will be used for the group proportion with the Clopper-Pearson exact CI.

b Based on the Cochran-Mantel-Haenszel method adjusting for the stratification factors of rounded PPPASI total score range (≤20 / 21-30 / ≥31) at baseline and focal infection status (yes/no) at baseline per IRT data. The adjusted difference in proportion is the weighted average of the treatment differences across strata. Two-sided 95% CI for adjusted difference in proportion is based on a normal approximation to the weighted average. If the 50 response datasets derived from the imputed datasets are the same across imputations, one dataset will be used for analysis.

c Based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the strata.

Source: Table 14-4.1

主要評価項目に対する感度解析の結果は、主要解析と一貫していた（第III相試験CSR 10.1項）。

また、副次評価項目のいずれにおいても、APR群及びPBO群の間に統計学的な有意差が認められた（表 5）。

表 5　副次評価項目（第III相試験、ITT集団）

Endpoint	Placebo (N=88)	30 mg BID (N=88)	Treatment Difference (APR - PBO) (95% CI)	p-value
PPPASI total score change from baseline at week 16 - LS mean	-5.98	-12.12	-6.13 (-8.57, -3.69)	<0.0001
PPSI total score change from baseline at week 16 - LS mean	-1.9	-3.4	-1.5 (-2.2, -0.9)	<0.0001
Subject's VAS assessment for PPP symptom (pruritus) change from baseline at week 16 - LS mean	-9.9	-17.6	-7.8 (-14.9, -0.6)	0.0330
Subject's VAS assessment for PPP symptom (pain/ discomfort) change from baseline at week 16 - LS mean	-7.5	-18.3	-10.8 (-18.6, -2.9)	0.0076
DLQI total score change from baseline at week 16 - LS mean	-0.8	-2.3	-1.4 (-2.4, -0.5)	0.0036

For binary endpoint: subjects will be considered as treatment failures as the result of the IE and the PPPASI-50 values for visits on and after the IE will be imputed as non-responders. The missing PPPASI-50 values due to the other reasons will be imputed using MI (SAS PROC MI) method. Adjusted difference in proportion along with 95% CI is based on the Cochran-Mantel-Haenszel method adjusting for the stratification factors of rounded PPPASI total score range (≤20 / 21-30 / ≥31) at baseline and focal infection status (yes/no) at baseline per IRT data. Two-sided p-value is based on the same model with the IRT stratification factors.

For continuous endpoint: the continuous endpoints collected on and after subject experiencing treatment failure as the result of IE, the baseline value of corresponding endpoint will be assigned to impute for the data on and after IE up to week 16. The treatment comparison statistics is based on MMRM model for the change from baseline. The model includes treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, and stratification factors of rounded PPPASI total score range (≤20 / 21-30 / ≥31) at baseline and focal infection status (yes/no) at baseline per IRT data as fixed effects and the corresponding baseline value as a covariate.

Source: Table 14-4.7.1.

2.2　第II相試験

第II相試験であるCC-10004-PPP-001（20200055）試験は、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った。試験デザインの詳細は1.1項に記載した。

主要評価項目である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［37.4%（90% CI: 21.6, 53.1）］は統計学的に有意であった（P=0.0003）（表 6）。副次評価項目の結果はモジュール2.7.6 1.3項に示した。

表 6　主要評価項目：Week 16のPPPASI-50達成割合：NRI（第II相試験、ITT集団）

	Placebo (N = 44)	30 mg BID (N = 46)
Number of PPPASI-50 responders at week 16[a] (n [%])	18 (40.9)	36 (78.3)
Treatment comparison (apremilast to placebo)		
Difference in proportions (%)		37.4
2-sided 90% CI for difference (%)[b]		21.6, 53.1
2-sided 95% CI for difference (%)[b]		18.6, 56.1
2-sided p-value[c]		0.0003

BID = twice-daily; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PPPASI = Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index

a The percentage was based on the number of subjects within ITT population.

b Two-sided CIs are based on the Wald method (normal approximation).

c Two-sided p-value is based on chi-square test.

Source: Table 14.2.1.1.1.1

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

第III相試験のPBO対照期及び実薬投与期における被験者の内訳をそれぞれ表 7及び表 8に、第II相試験のPBO対照期及び実薬投与期における被験者の内訳をそれぞれ付録表 12及び付録表 13に示す。

第III相試験

本試験には計176例が組み入れられ、APR群及びPBO群に各88例がランダムに割り付けられた。すべての被験者が割り付けられた治験薬を少なくとも1回投与され、PBO対照期の投与を完了した被験者は全体で172例（97.7%）［各群86例（97.7%）］であった。PBO対照期に投与を中止した被験者（各群2例）の中止理由は、有害事象（各群1例）、被験者による中止（PBO群の1例）及びその他の理由（APR群の1例）であった。

PBO対照期を完了した172例が実薬投与期に移行し（APR/APR群86例、PBO/APR群86例）、すべての被験者が少なくとも1回のAPR投与を受けた。このうち、実薬投与期の投与を完了した被験者は計164例（95.3%）［APR/APR群84例（97.7%）、PBO/APR群80例（93.0%）］であった。実薬投与期に投与を中止した被験者は8例（4.7%）［APR/APR群2例（2.3%）、PBO/APR群6例（7.0%）］であり、中止理由は有害事象（PBO/APR群の4例）、被験者による中止（APR/APR群2例、PBO/APR群1例）及び治験実施計画書からの逸脱（PBO/APR群1例）であった。

第II相試験

本試験には計90例が組み入れられ、46例がAPR群に、44例がPBO群にランダムに割り付けられた。すべての被験者が割り付けられた治験薬を少なくとも1回投与され、PBO対照期の投与を完了した被験者は全体で87例（96.7%）［APR群46例（100%）、PBO群41例（93.2%）］であった。PBO対照期に投与を中止した3例はいずれもPBO群の被験者で、中止理由は有害事象であり、このうち1例は有害事象のため追跡調査も中止した。

PBO対照期を完了した87例が実薬投与期に移行し（APR/APR群46例、PBO/APR群41例）、すべての被験者が少なくとも1回のAPR投与を受けた。このうち、実薬投与期の投与を完了した被験者は計84例（96.6%）［APR/APR群44例（95.7%）、PBO/APR群40例（97.6%）］であった。実薬投与期に投与を中止した3例の中止理由は、APR/APR群の2例がそれぞれ妊娠及び医師の判断、PBO/APR群の1例が被験者による中止であった。

表 7　被験者の内訳（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）

	Placebo (N = 88) n (%)	30 mg BID (N = 88) n (%)	Total (N = 176) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who received IP	88 (100.0)	88 (100.0)	176 (100.0)
Subjects who completed IP	86 (97.7)	86 (97.7)	172 (97.7)
Subjects who discontinued IP	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (2.3)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Subject request	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Other	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)

Source: Table 14-1.1.1.

表 8　被験者の内訳（第III相試験：実薬投与期、ITT集団：実薬投与期移行被験者）

	Placebo/30 mg BID (N = 86) n (%)	30 mg BID/ 30 mg BID (N = 86) n (%)	Total (N = 172) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who received IP	86 (100.0)	86 (100.0)	172 (100.0)
Subjects who completed IP	80 (93.0)	84 (97.7)	164 (95.3)
Subjects who discontinued IP	6 (7.0)	2 (2.3)	8 (4.7)
Reason for discontinuation			
Protocol deviation	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Adverse event	4 (4.7)	0 (0.0)	4 (2.3)
Subject request	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)

Source: Table 14-1.1.2

3.1.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性

第III相試験及び第II相試験における人口統計学的特性の要約をそれぞれ表 9及び付録表 14に示す。

第III相試験

全体として、被験者の多く（80.1%）が女性であり、年齢の中央値（範囲）は56.5歳（21, 80）で、40歳以上65歳未満が最も多かった（67.0%）。投与群間で、人口統計学的特性はおおむね均衡していた。

第II相試験

全体として、被験者の多く（76.7%）が女性であり、年齢の中央値（範囲）は53.5歳（28, 81）で、40歳以上65歳未満が最も多かった（65.6%）。投与群間で、人口統計学的特性はおおむね均衡していた。年齢について、中央値はほぼ同程度であったが、65歳以上の被験者がAPR群でPBO群に比べてやや多かった（それぞれ14例、9例）。

表 9　人口統計学的特性（第III相、ITT集団）

	Placebo (N = 88)	30 mg BID (N = 88)	Total (N = 176)
Sex - n (%)			
Male	16 (18.2)	19 (21.6)	35 (19.9)
Female	72 (81.8)	69 (78.4)	141 (80.1)
Age (years)			
Mean	56.0	57.0	56.5
Median	55.5	57.0	56.5
Min, Max	30, 80	21, 75	21, 80
Age group - n (%)			
< 40 years	7 (8.0)	6 (6.8)	13 (7.4)
40 - < 65 years	61 (69.3)	57 (64.8)	118 (67.0)
≥ 65 years	20 (22.7)	25 (28.4)	45 (25.6)
Race - n (%)			
Asian	88 (100.0)	88 (100.0)	176 (100.0)
BMI (kg/m^2)			
Mean	24.13	25.04	24.59
Median	23.30	24.09	23.94
Min, Max	15.2, 37.0	16.2, 43.4	15.2, 43.4
BMI group (kg/m^2) - n (%)			
< 25	57 (64.8)	51 (58.0)	108 (61.4)
25 - < 30	20 (22.7)	25 (28.4)	45 (25.6)
≥ 30	11 (12.5)	12 (13.6)	23 (13.1)

Source: Table 14-2.1, Table 14-2.2.

第III相試験及び第II相試験におけるその他のベースライン疾患特性の要約をそれぞれ表 10及び付録表 15に示す。

第III相試験

全体として、PPPの罹病期間の中央値（範囲）は3.55年（0.1, 43.2）であり、PPPASIスコアは約半数の被験者（51.1%）が20以下であった。約半数が喫煙者であり（47.7%）、病巣感染が多くの被験者（65.9%）に認められ、掌蹠膿疱性骨関節炎（以下、PAO）は一部の被験者（16.5%）で認められた。投与群間で、ベースライン疾患特性はおおむね均衡していた。

第II相試験

全体として、PPPの罹病期間の中央値（範囲）は4.20年（0.5, 44.4）であり、PPPASIスコアは21以上30以下が最も多かった（40.0%）。約半数が喫煙者であり（55.6%）、病巣感染が多くの被験者（71.1%）に認められ、PAOは一部の被験者（22.2%）で認められた。投与群間で、ベースライン疾患特性はおおむね均衡していた。

表 10　その他のベースライン疾患特性（第III相、ITT集団）

	Placebo (N = 88)	30 mg BID (N = 88)	Total (N = 176)
Duration of PPP (years)			
Mean	6.04	6.65	6.35
SD	7.472	7.621	7.531
Median	3.44	3.56	3.55
Q1, Q3	1.09, 7.76	1.59, 9.92	1.46, 9.04
Min, Max	0.5, 43.2	0.1, 40.3	0.1, 43.2
Duration of PPP categories (years) - n (%)			
< 2	32 (36.4)	30 (34.1)	62 (35.2)
≥ 2 to < 6	26 (29.5)	27 (30.7)	53 (30.1)
≥ 6 to < 10	13 (14.8)	10 (11.4)	23 (13.1)
≥ 10	17 (19.3)	21 (23.9)	38 (21.6)
Tobacco Use - n (%)			
Current	42 (47.7)	42 (47.7)	84 (47.7)
Former	24 (27.3)	28 (31.8)	52 (29.5)
Never	22 (25.0)	18 (20.5)	40 (22.7)
Presence of focal infection including periodontitis, tonsillitis and sinusitis at baseline (clinical data) - n (%)			
Yes	57 (64.8)	59 (67.0)	116 (65.9)
No	31 (35.2)	29 (33.0)	60 (34.1)
Presence of PAO at baseline - n (%)			
Yes	16 (18.2)	13 (14.8)	29 (16.5)
No	72 (81.8)	75 (85.2)	147 (83.5)
Presence of nail lesion in PPP at baseline - n (%)			
Yes	23 (26.1)	19 (21.6)	42 (23.9)
No	65 (73.9)	69 (78.4)	134 (76.1)
Prior use of biologic for PPP - n (%)			
Yes	6 (6.8)	6 (6.8)	12 (6.8)
No	82 (93.2)	82 (93.2)	164 (93.2)
History of focal infection including periodontitis, tonsillitis and sinusitis - n (%)			
Yes	62 (70.5)	69 (78.4)	131 (74.4)
No	26 (29.5)	19 (21.6)	45 (25.6)
Baseline PPPASI total score			
Mean	21.97	22.13	22.05
SD	8.416	8.115	8.244
Median	20.40	19.95	20.25
Q1, Q3	15.80, 25.35	16.65, 26.35	15.90, 25.85
Min, Max	12.3, 63.6	12.0, 45.6	12.0, 63.6
Baseline rounded PPPASI total score categories (clinical data) - n (%)			
≤ 20	45 (51.1)	45 (51.1)	90 (51.1)
≥ 21 - ≤ 30	30 (34.1)	28 (31.8)	58 (33.0)
≥ 31	13 (14.8)	15 (17.0)	28 (15.9)
Baseline PPSI total score			
Mean	8.0	8.1	8.1
SD	1.65	1.62	1.63
Median	8.0	8.0	8.0
Q1, Q3	7.0, 9.0	7.0, 9.0	7.0, 9.0
Min, Max	4, 12	4, 12	4, 12
Baseline subject's VAS assessment for PPP symptoms (pruritus)			
Mean	51.2	48.7	50.0
SD	29.61	29.13	29.31
Median	51.0	50.0	50.0
Q1, Q3	26.5, 73.5	22.0, 72.5	25.5, 73.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100

	Placebo (N = 88)	30 mg BID (N = 88)	Total (N = 176)
Baseline subject's VAS assessment for PPP symptoms (pain/discomfort)			
Mean	45.8	43.3	44.5
SD	29.93	29.62	29.72
Median	47.0	42.5	46.0
Q1, Q3	17.5, 71.5	16.5, 66.0	17.0, 70.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Baseline DLQI total score			
Mean	6.7	5.7	6.2
SD	4.90	4.63	4.78
Median	6.0	5.0	5.0
Q1, Q3	3.0, 9.0	2.0, 8.0	3.0, 8.0
Min, Max	0, 25	0, 22	0, 25
Baseline PGA score - n (%)			
0 (Clear)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 (Almost clear)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 (Mild)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.3)
3 (Moderate)	40 (45.5)	46 (52.3)	86 (48.9)
4 (Severe)	42 (47.7)	37 (42.0)	79 (44.9)
5 (Very Severe)	3 (3.4)	4 (4.5)	7 (4.0)
Baseline EQ-5D single index value			
Mean	0.82	0.85	0.84
SD	0.158	0.137	0.149
Median	0.83	0.89	0.87
Q1, Q3	0.73, 0.89	0.77, 1.00	0.75, 1.00
Min, Max	0.1, 1.0	0.4, 1.0	0.1, 1.0
Baseline EQ-5D VAS			
Mean	69.2	73.3	71.2
SD	21.70	16.67	19.40
Median	73.5	70.5	71.0
Q1, Q3	50.0, 88.5	64.0, 89.5	58.5, 89.0
Min, Max	3, 100	25, 100	3, 100

Source: Table 14-2.4., Table 14-2.4.501.

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、主に、APRの有効性を検証した第III相試験で用いた主要評価項目及び副次評価項目を中心に結果を要約し、あわせて第II相試験の結果も参考として記載する。

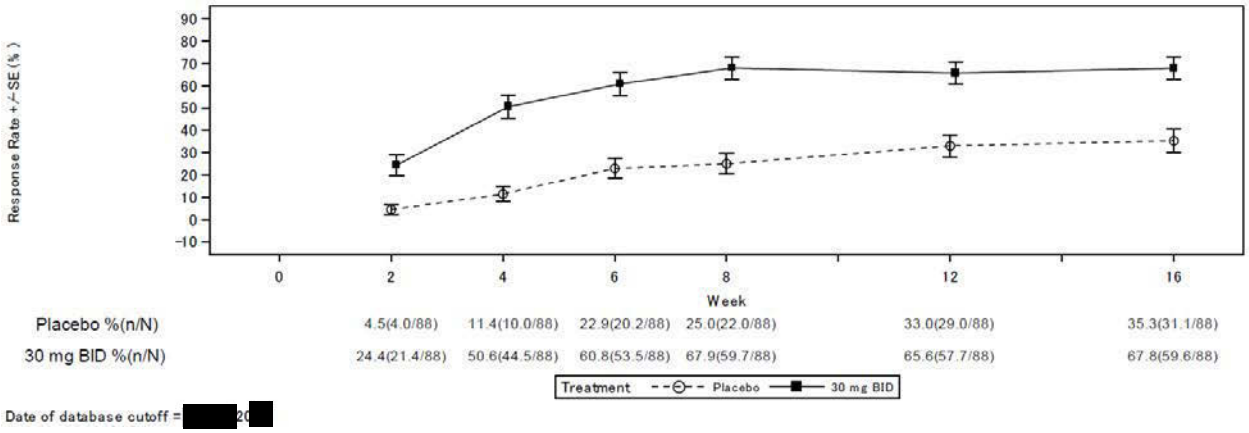
3.2.1 PPPASI-50達成

第III相試験の主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成割合（NRI/MI）（95% CI）は、APR群で67.8%（57.9, 77.6）であり、PBO群［35.3%（25.3, 45.4）］との調整済みの群間差［32.6%（95% CI: 18.7, 46.5）］は統計学的に有意であった（P<0.0001）（表 4）。第II相試験でも、主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成割合（NRI）（95% CI）は、APR群で78.3%（63.6, 89.1）であり、PBO群［40.9%（26.3, 56.8）］との間に統計学的な有意差が認められた（P=0.0003）（表 6）。

第III相試験のPBO対照期におけるPPPASI-50達成割合（NRI/MI）の推移を図 3に示す。APR群では、PPPASI-50達成割合はWeek 2から増加し、Week 4には50%を超え、その後も増加した。PBO群との調整済みの群間差（95% CI）は、Week 2で19.7%（9.7, 29.7、nominal P=0.0001）、Week 4には39.1%（26.8, 51.4、nominal P<0.0001）であり、その後はおおむね同程度で推移した（第III相試験

CSR Table 14-4.2.1.1）。第II相試験のPBO対照期におけるPPPASI-50達成割合の推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（付録図 24）。

図 3　PPPASI-50達成割合：NRI/MI（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）



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.

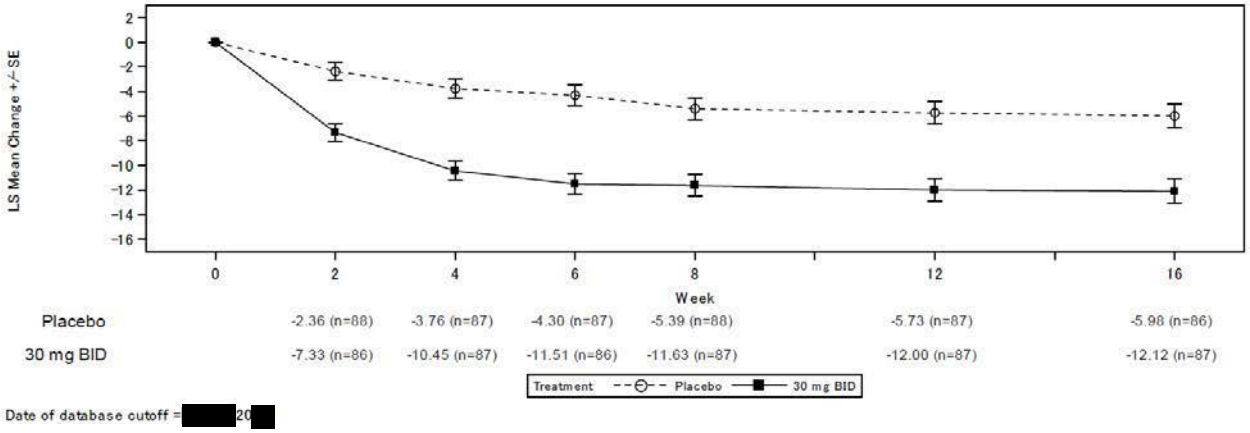
また、第III相試験のWeek 16のPPPASI-75達成割合（NRI/MI）はAPR群及びPBO群で35.8%（25.7, 45.8）及び14.8%（8.1, 23.9）であり、PPPASI-90達成割合（NRI/MI）（95% CI）はそれぞれ9.3%（3.1, 15.4）及び3.4%（0.7, 9.6）であった（第III相試験CSR Table 14-4.2.1.1）。PPPASI-75達成割合の推移でもAPR群では緩やかな増加が認められ（付録図 12）、第II相試験のPPPASI-75の推移でも同様の傾向が認められた（付録図 25）。

3.2.2　PPPASI総スコア

第III相試験の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のLS平均値（95% CI）は、APR群で-12.12（-14.09, -10.14）であり、PBO群［-5.98（-7.95, -4.01）］との間に統計学的な有意差が認められた（P<0.0001）（表 5）。第II相試験のWeek 16のPPPASI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群で-16.48（-18.92, -14.05）、PBO群で-11.03（-13.53, -8.52）であった。

第III相試験のPBO対照期におけるPPPASI総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値の推移を図 4に示す。APR群では、PPPASI総スコアのベースラインからの変化量はWeek 2から減少を示し、その後も減少した。PBO群との調整済みの群間差のLS平均値（95% CI）は、Week 2で-4.97（-6.48, -3.46）、Week 4には-6.68（-8.45, -4.92）であり、その後はおおむね同程度で推移した（第III相試験CSR Table 14-4.5.1.1.2）。第II相試験のPBO対照期におけるPPPASI総スコアのベースラインからの変化量及び変化率の推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（第II相試験CSR Table 14.2.1.7、付録図 26）。

図 4　PPPASI総スコアのベースラインからの変化量：MMRM（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）



n = Number of subjects with observed data and includes subjects who had intercurrent events and were assigned baseline values.
Source: Figure 14-4.4.4.2.501.

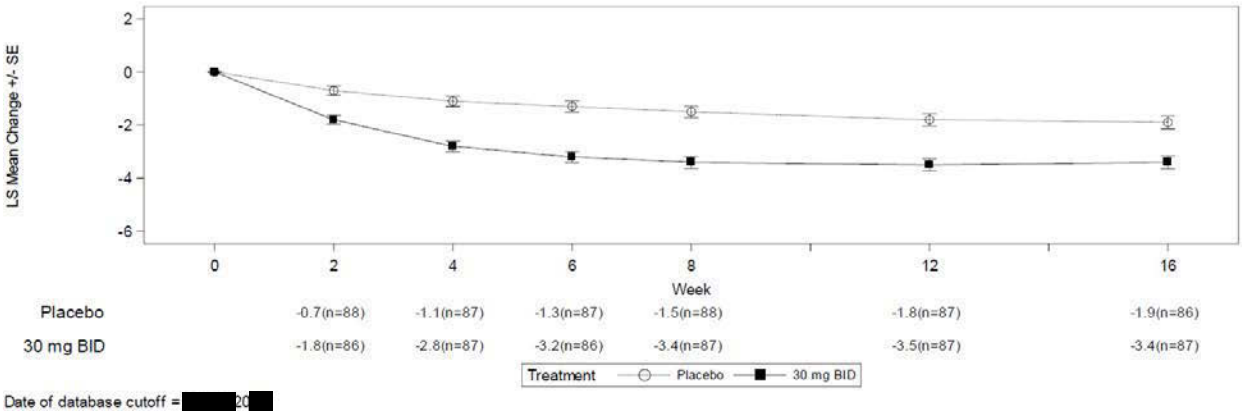
また、第III相試験のWeek 16のPPPASIサブスコアのベースラインからの変化量のLS平均値（95% CI）は、APR群及びPBO群で紅斑が-3.88（-4.57, -3.20）及び-1.96（-2.66, -1.27）、膿疱／水疱が-4.34（-5.04, -3.64）及び-2.02（-2.69, -1.35）、落屑／鱗屑が-3.56（-4.19, -2.94）及び-1.71（-2.34, -1.07）であった（第III相試験CSR Table 14-4.5.2.1.2）。第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、PPPASIサブスコア（紅斑、膿疱／水疱、落屑／鱗屑の各スコア）のベースラインからの変化量では総スコアとおおむね同様の傾向が認められた（第III相試験：付録図 15、第II相試験：付録図 27）。

3.2.3　PPSI総スコア

第III相試験の副次評価項目である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群で-3.4（-3.9, -3.0）であり、PBO群［-1.9（-2.3, -1.4）］との間に統計学的な有意差が認められた（P<0.0001）（表 5）。第II相試験の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群で-4.19（-4.78, -3.61）、PBO群で-2.56（-3.16, -1.96）であった。

第III相試験のPBO対照期におけるPPSI総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値の推移を図 5に示す。APR群では、PPSI総スコアのベースラインからの変化量はWeek 2から減少を示し、その後も減少した。PBO群との調整済みの群間差のLS平均値（95% CI）は、Week 2で-1.1（-1.5, -0.7）、Week 4には-1.7（-2.2, -1.2）であり、その後はおおむね同程度で推移した（第III相試験CSR Table 14-4.5.3.1.2）。第II相試験のPBO対照期におけるPPSI総スコアのベースラインからの変化量及び変化率の推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（第II相試験CSR Table 14.2.2.3、付録図 28）。

図 5　PPSI総スコアのベースラインからの変化量：MMRM（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）



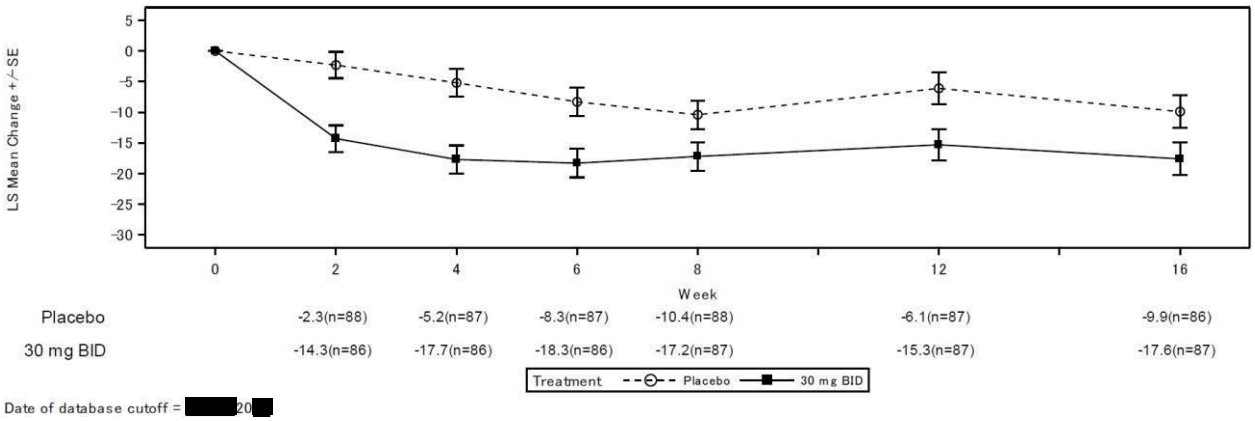
n = Number of subjects with observed data and includes subjects who had intercurrent events and were assigned baseline values.
Source: Figure 14-4.4.6.2.501.

3.2.4　被験者によるVAS評価

第III相試験の副次評価項目である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）であり、PBO群［それぞれ-9.9（-15.2, -4.6）及び-7.5（-13.4, -1.7）］との間にいずれも統計学的な有意差が認められた（それぞれP=0.0330及びP=0.0076）（表 5）。第II相試験の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-27.51（-35.05, -19.96）及び-26.25（-33.26, -19.25）、PBO群でそれぞれ-7.24（-15.29, 0.81）及び-10.19（-17.64, -2.75）であった。

第III相試験のPBO対照期における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平均値の推移をそれぞれ図 6及び図 7に示す。APR群では、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はいずれもWeek 2から減少を示し、その後も減少した。PBO群との調整済みの群間差のLS平均値（95% CI）は、Week 2でそれぞれ-12.1（-17.7, -6.4）及び-14.9（-22.0, -7.9）、Week 4にはそれぞれ-12.5（-18.5, -6.6）及び-14.7（-21.2, -8.3）であり、その後はおおむね同程度で推移した（第III相試験CSR Table 14-4.5.5.1.2、Table 14-4.5.6.1.2）。第II相試験における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推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（付録図 29）。

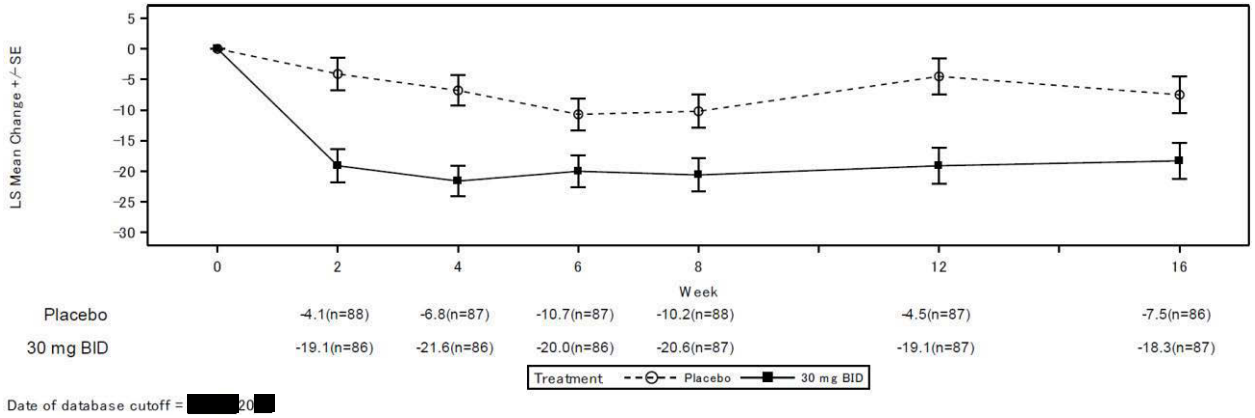
図 6　被験者によるそう痒のVAS評価のベースラインからの変化量：MMRM
（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）



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

n = Number of subjects with observed data and includes subjects who had intercurrent events and were assigned baseline values.
Source: Figure 14-4.4.8.2.501.

図 7　被験者による疼痛のVAS評価のベースラインからの変化量：MMRM
（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）



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

n = Number of subjects with observed data and includes subjects who had intercurrent events and were assigned baseline values.
Source: Figure 14-4.4.9.2.501.

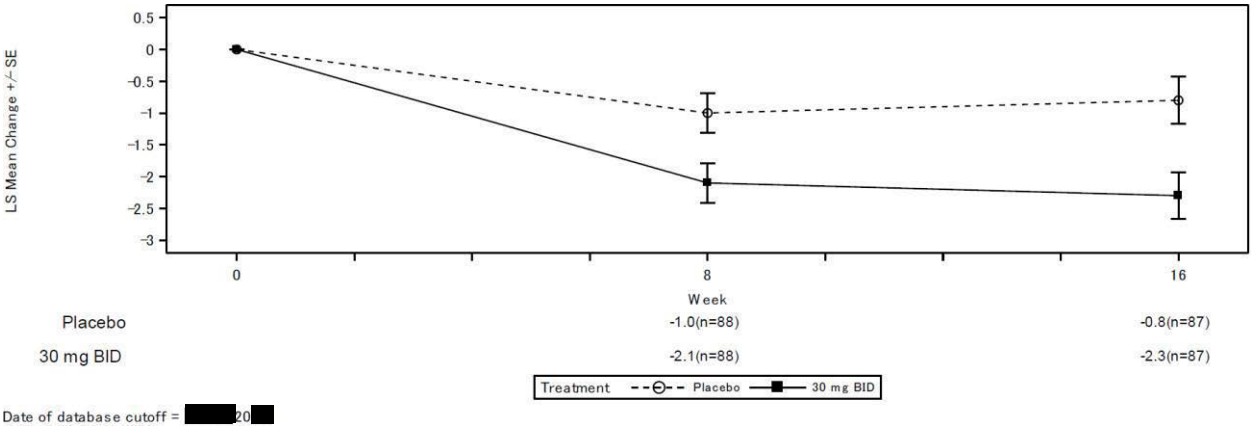
3.2.5　DLQI

第III相試験の副次評価項目である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群で-2.3（-3.0, -1.6）であり、PBO群［-0.8（-1.6, -0.1）］との間に統計学的な有意差が認められた（P=0.0036）（表 5）。第II相試験のWeek 16のDLQI総スコアのベースラインからの変化量の平均値（95% CI）は、APR群及びPBO群で-4.7（-5.9, -3.5）及び-2.7（-4.0, -1.3）であった。

第III相試験のPBO対照期におけるDLQI総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値の推移を図 8に示す。APR群では、DLQI総スコアのベースラインからの変化量は初回評価のWeek 8から減少を示し、PBO群との調整済みの群間差のLS平均値（95% CI）は-1.0（-1.8, -0.2）であった（第III相試

験CSR Table 14-4.5.7.1.2）。第II相試験のPBO対照期におけるDLQI総スコアのベースラインからの変化量の推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（図 30）。

図 8　DLQI総スコアのベースラインからの変化量：MMRM（第III相試験：PBO対照期、ITT集団）



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

n = Number of subjects with observed data and includes subjects who had intercurrent events and were assigned baseline values.
Source: Figure 14-4.4.10.2.501.

3.2.6　その他の有効性評価項目

3.2.6.1　手掌及び足蹠のPGA

第III相試験におけるPGAスコア 0又は1の達成割合の推移及びPGAスコア 0又は1、かつ2グレード以上改善の達成割合の推移をそれぞれ付録図 20及び付録図 21に示す。Week 16のPGAスコア 0又は1の達成割合（NRI/MI）（95% CI）はAPR群及びPBO群で17.1%（9.2, 25.0）及び6.8%（1.6, 12.1）、PGAスコア 0又は1、かつ2グレード以上改善の達成割合はそれぞれ16.0%（8.3, 23.6）及び5.7%（0.8, 10.6）であった。

第II相試験のPGAスコア 0又は1の達成割合の推移及びPGAスコア 0又は1、かつ2グレード以上改善の達成割合の推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（付録図 31、付録図 32）。

3.2.6.2　EQ-5D

第III相試験におけるEQ-5D Single Index及びVASスコアのベースラインからの変化量の推移を付録図 22及び付録図 23に示す。Week 16のEQ-5D Single Index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0.05（0.02, 0.08）及び0.00（-0.02, 0.03）、EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量のLS平均値（95% CI）はそれぞれ1.7（-2.7, 6.1）及び-1.0（-5.5, 3.4）であった。

第II相試験のEQ-5Dのベースラインからの変化量の推移でも、第III相試験とおおむね同様の傾向が認められた（付録図 36、付録図 37）。

3.2.6.3 Modified PPPASIスコア

第II相試験におけるmodified PPPASIサブスコア（膿疱、水疱）のベースラインからの変化率を付録図 33及び付録図 34に示す。Week 16のmodified PPPASIサブスコアのベースラインからの変化率の平均値（SD）は、APR群及びPBO群で膿疱が-74.97%（25.406）及び-55.80%（46.752）、水疱が-50.70%（49.470）及び-4.42%（210.311）であった。

3.2.6.4 被験者によるPPSIスコア

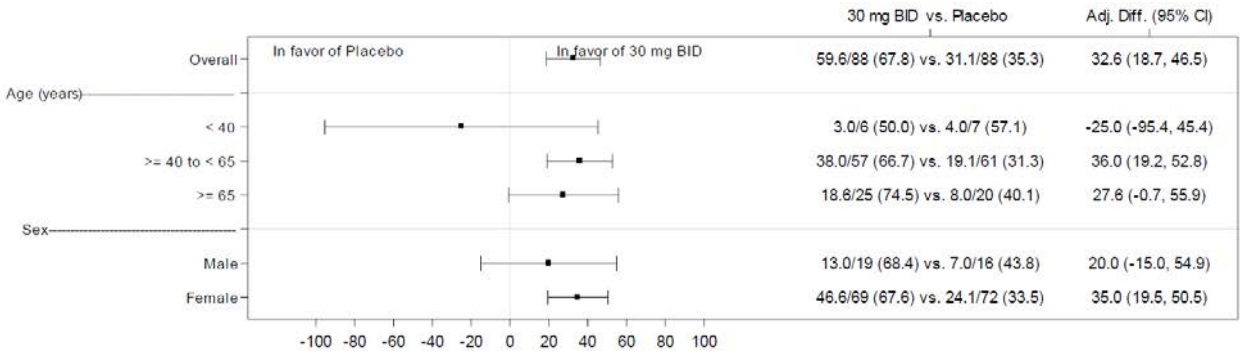
第II相試験において、来院間の最悪時を被験者が評価したPPSIスコアのベースラインからの変化率の推移を付録図 35に示す。APR群のWeek 16の被験者によるPPSI総スコアのベースラインからの変化率の平均値（SD）は、APR群及びPBO群で-39.5%（34.04）及び-27.7%（42.86）であった。PPSIサブスコア（紅斑、水疱／膿疱、鱗屑／落屑）のベースラインからの変化率でも、PPSI総スコアとおおむね同様の傾向が認められた（付録図 35）。

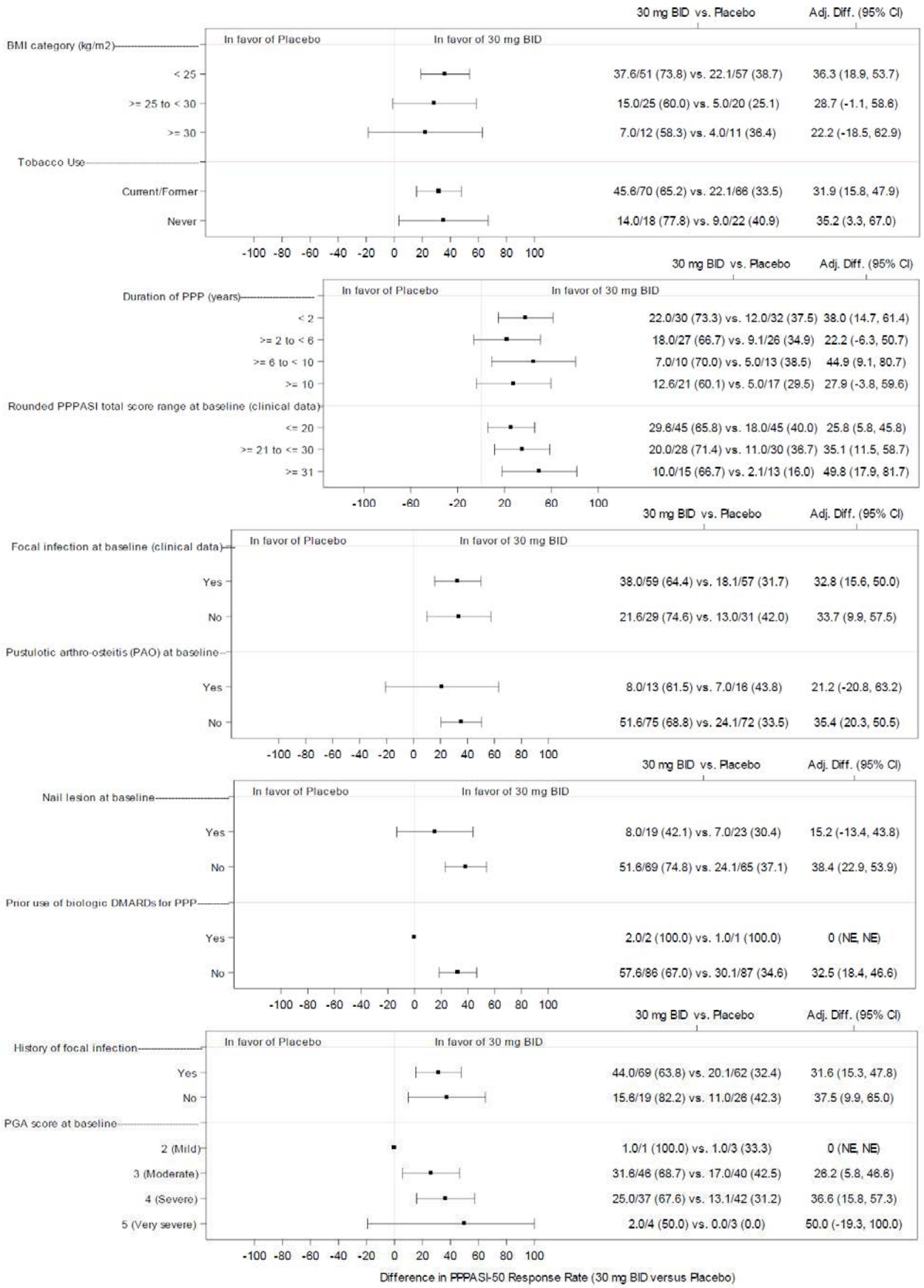
3.3 部分集団における結果の比較

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 9及び図 10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（付録図 38）。

第III相試験において、年齢による部分集団のうち40歳未満の集団では、APR群でPBO群よりもWeek 16のPPPASI-50達成割合が低かった（それぞれ50.0%及び57.1%）。当該部分集団は例数が少なかったこと（それぞれ6例及び7例）、他の年齢による集団並びに第II相試験の年齢による部分集団のいずれにおいてもWeek 16のPPPASI-50達成割合はAPR群でPBO群よりも高かったことを考慮すると、年齢による明らかな影響はないと考える。

図 9 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）



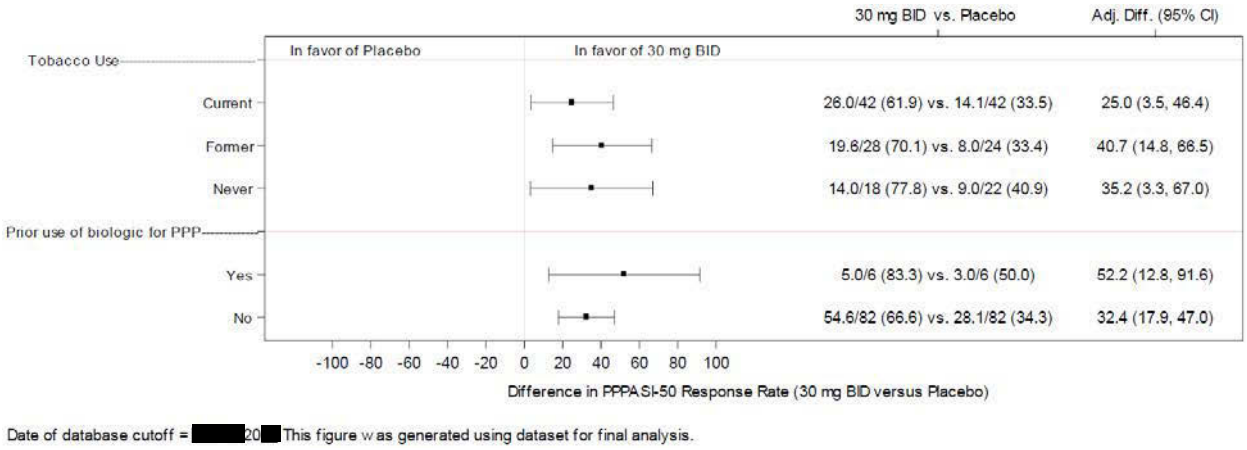


Date of database cutoff = [redacted]20[redacted] This figure was generated using dataset for final analysis.

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 10　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.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内において、APRは現在、尋常性乾癬、乾癬性関節炎及びベーチェット病による口腔潰瘍の治療薬として承認されており、承認用量はいずれも30 mg BIDである。

これまでに実施した健康被験者対象試験、乾癬患者対象試験及びベーチェット病患者対象試験から、以下のようなAPRの薬物動態（PK）、有効性及び安全性が示された。

- 日本人、中国人（米国在住）及び白人（欧米人）の健康被験者を対象とした第I相試験（CP-018試験）において、APR 20 mg又は40 mgを単回投与したときのPK、安全性及び忍容性を検討した。その結果から、日本人及び中国人健康被験者におけるAPRの用量補正した曝露量は白人健康被験者における用量補正した曝露量と同程度であることが示されたことから、日本人被験者と白人被験者の間でAPRのPKに差はないと考えられる。
- 中等症から重症の乾癬患者を対象とした海外第III相試験（PSOR-008試験）及び第IIb相試験（PSOR-005試験）の白人被験者のデータ、並びに国内第IIb相試験（PSOR-011試験）の日本人被験者のデータを統合して母集団PK解析を実施した。その結果、30 mg BID投与後の定常状態における曝露量（$AUC_{tau,ss}$及び$C_{max,ss}$）は白人被験者と日本人被験者とで同程度であることが示された。また、PSOR-011試験及びPSOR-005試験において、有害事象の発現状況に国内外で明確な差は認められなかった。
- 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（BCT-002試験）でも30 mg BIDのPKを評価し、その結果、日本人集団における投与16週のAPRの定常状態の$AUC_{0-12,ss}$は、外国人集団の範囲内であった。また、有害事象の発現状況に日本人集団と全体集団で明確な差は認められなかった。
- 乾癬患者におけるAPR 30 mg BIDの有効性及び安全性は、日本人乾癬患者を対象としたPSOR-011試験を含めてこれまでに実施された複数の臨床試験で示されており、すべての有効性評価項目において30 mgの方が20 mgよりも一貫して高い有効性が認められた。

- アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎を有する被験者を対象とした第II相試験（AD-001及びUC-001）の結果から、高用量（40 mg BID）は30 mg BIDに比べて有害事象の発現頻度が高く、AD-001試験では重篤な有害事象の発現頻度も高い傾向が示された。

これらの結果に基づき、APRのPKプロファイルは乾癬、乾癬性関節炎、ベーチェット病などの疾患及び民族（日本人及び外国人）を通して同様であり、PPPは乾癬と類縁の皮膚疾患であると考えられることから、PPP患者を対象とした第II相試験では同じ用法・用量を用いた。その結果、APR 30 mg BIDはPBOと比較して統計学的に有意な有効性を示し、安全性プロファイルは他の承認されている適応症と同様であった（モジュール2.7.6 1.3項）。

さらに、PPP患者を対象とした第III相試験では、第II相試験と同様に、主要評価項目においてAPR 30 mg BIDはPBOと比較して統計学的に有意な改善を示したことから、APRの有効性が検証され、良好な忍容性及び安全性が確認された（モジュール2.7.6 2.4項）。

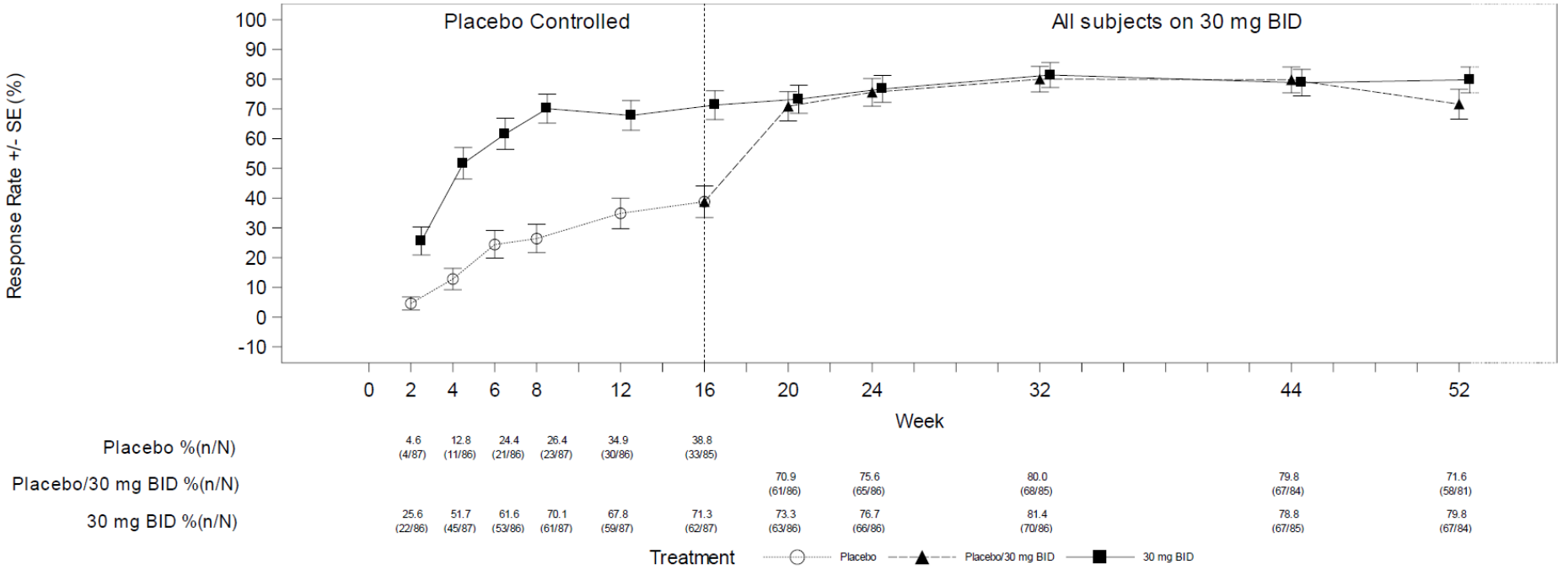
以上から、PPP患者を対象とした第II相試験及び第III相試験で用いたAPRの用法・用量を申請用法・用量とした。

5. 効果の持続、耐薬性

第III相試験のデータカットオフ時点で、APR群では割り付けられた88例のうち53例が52週の投与を完了していた。APR群のPPPASI-50達成割合はWeek 16でPBO群（35.3%）との間に統計学的な有意差が認められた後の実薬投与期もおおむね一定で推移し、APR/APR群のPPPASI-50達成割合（data as observed、以下、DAO）はWeek 24で76.7%（86例中66例）、Week 52で79.8%（84例中67例）であった（図 11）。副次評価項目でも、APR/APR群ではWeek 16に認められたPPPの改善はWeek 24及びWeek 52において維持されていた（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 11）。第II相試験の実薬投与期でも同様の有効性が示された（付録図 24）。

図 11　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

6. 参考文献

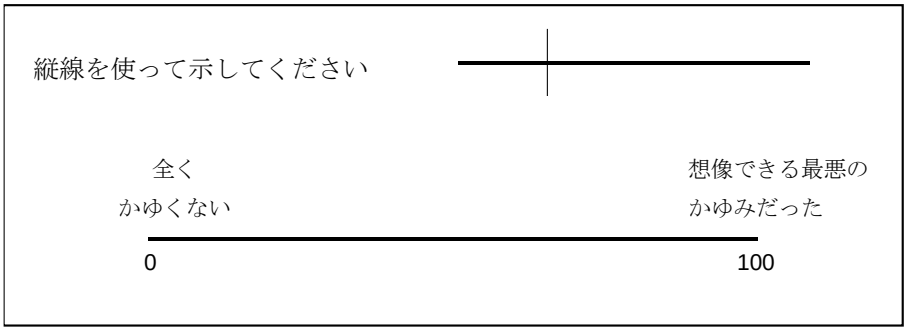
Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2001;145(4):546-553.

Sobell JM, Foley P, Toth D, Mrowietz U, Girolomoni G, Goncalves J, et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2016;96(4):514-520.

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.

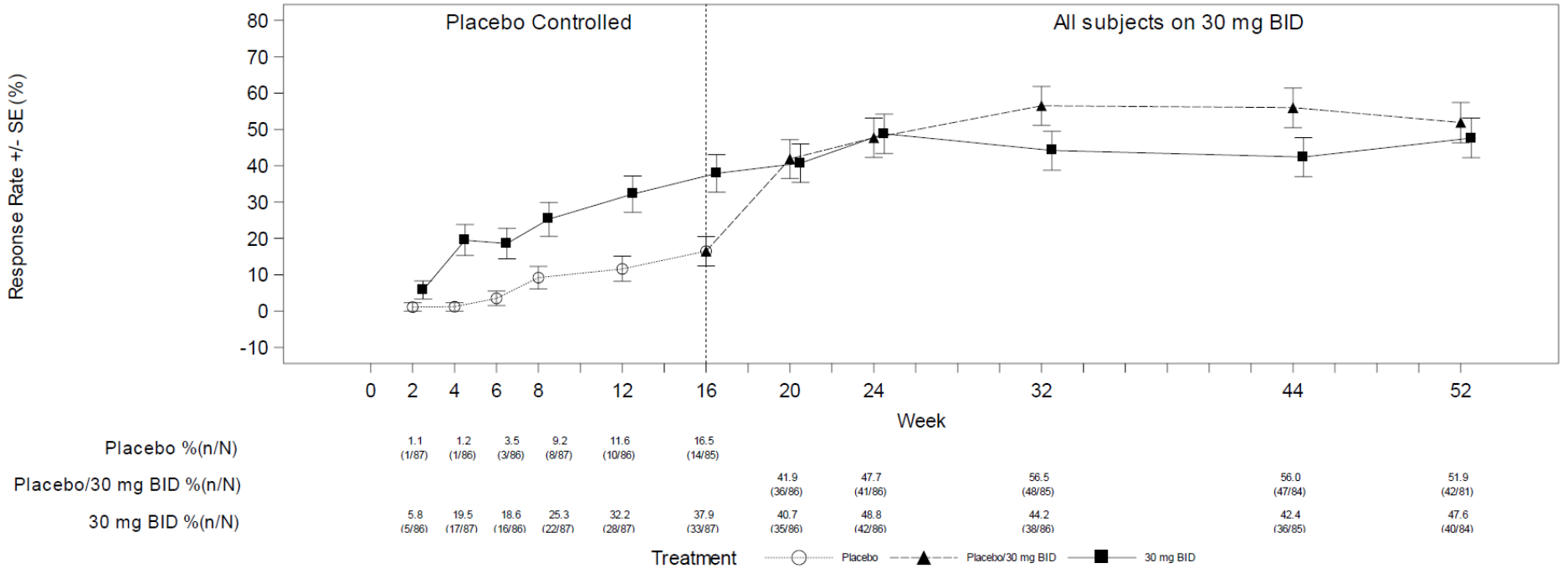
7. 付録

表 11 有効性主要評価項目及び副次評価項目の評価方法（第III相試験）

項目	評価方法
PPPASI （Bhushan, 2001）	PPPASIは、PPP病変の重症度及び面積並びに治療効果を評価し、グレード判定するために用いられる尺度である。PPPASIでは0～72の範囲の数値スコアが得られる。疾患の重症度を以下のように算出する。 PPPASIシステムでは、手掌及び足蹠を右手掌、左手掌、右足蹠、及び左足蹠の4部位に分けるが、これらはそれぞれ手掌及び足蹠の総体表面積（BSA）の20%、20%、30%、及び30%を占める。これらの部位をそれぞれ紅斑、膿疱及び落屑について別々に評価し、それぞれを0～4の尺度でグレード判定する。 疾患の徴候（紅斑、膿疱／水疱、落屑／鱗屑）に対するスコア： 0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度、及び4 = 極めて高度 病変が認められる面積の評価尺度： 0 = 病変なし 1 = 1%～9%の病変 2 = 10%～29%の病変 3 = 30%～49%の病変 4 = 50%～69%の病変 5 = 70%～89%の病変 6 = 90%～100%の病変 PPPASI式： PPPASI = (E + P + D) 面積 × 0.2 (右手掌) + (E + P + D) 面積 × 0.2 (左手掌) + (E + P + D) 面積 × 0.3 (右足蹠) + (E + P + D) 面積 × 0.3 (左足蹠) 式中、E = 紅斑、P = 膿疱／水疱、及びD = 落屑／鱗屑
PPSI （Terui, 2019から改変）	PPSIは、PPP病変の重症度及び治療効果を評価し、グレード判定するために用いられるシステムである。PPSIでは0～12の範囲の数値スコアが得られる。 ベースライン時に最も状態の悪い部位として特定した手掌又は足蹠のいずれかの部位を評価する。特定した皮膚病変部位をその後のすべての来院時に評価する。 評価する皮膚病変部位を紅斑、膿疱／水疱、及び落屑／鱗屑について別々に評価し、それぞれを0～4の尺度でグレード判定する。 疾患の重症度を以下のように算出する。 疾患の徴候（紅斑、膿疱／水疱、落屑／鱗屑）に対するスコア： 0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度、及び4 = 極めて高度 PPSI式： PPSI総スコア = (E + P + D) 式中、E = 紅斑、P = 膿疱／水疱、及びD = 落屑／鱗屑 総スコアは0～12の範囲の値をとる。
被験者によるVAS評価 （Sobell, 2016）	手足のそう痒の被験者による評価： 前回の来院から今回の来院までの間に、最もひどい時でどの程度の疾患によるかゆみが（手足に）ありましたか？ 

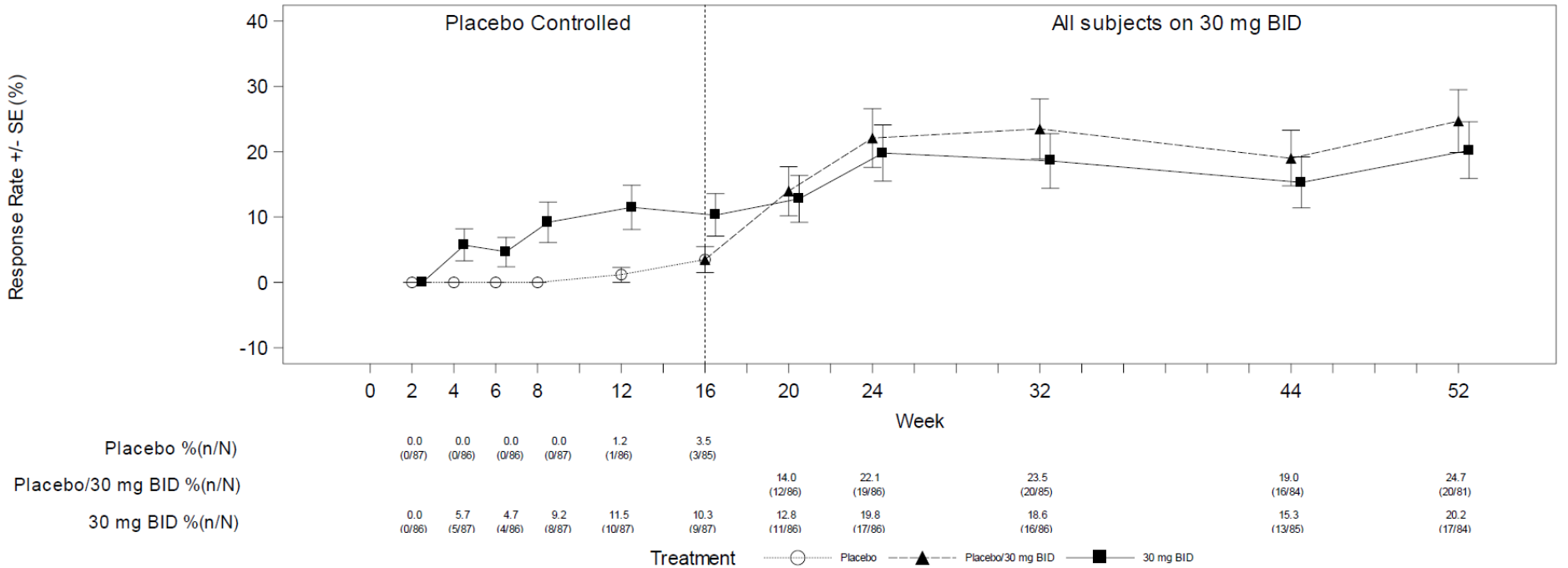
項目	評価方法
被験者によるVAS評価 （続き）	手足の疼痛の被験者による評価： 前回の来院から今回の来院までの間に、最もひどい時でどの程度の疾患による皮膚の不快感／痛みが（手足に）ありましたか？ 縦線を使って示してください 全く痛くない　　最悪の痛みだった 0　　100
DLQI	**皮膚の状態に関するアンケート** **DLQI: Dermatology Life Quality Index** このアンケートは、**ここ１週間で**、皮膚の状態があなたの生活にどれくらい影響を与えたかをお伺いするものです。それぞれの質問で、もっともよくあてはまるものに一つだけ○をつけて下さい。 非常に／かなり／少し／全くない／この質問は私にあてはまらない 1) ここ１週間、皮膚に**かゆみや痛み（ひりひり、ぴりぴり、ずきずきするような）**を感じましたか　1 … 2 … 3 … 4 2) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったり**することがありましたか　1 … 2 … 3 … 4 3) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**買い物や家事、家の仕事をするのに**支障がありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 4) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**服装**に影響がありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 5) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**人付き合いや自由時間の過ごし方**に影響がありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 6) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**スポーツ**をするのに支障がありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 はい／いいえ／この質問は私にあてはまらない 7) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**仕事や勉強**がまったくできないことがありましたか　1 ……. 2 ……. 0 かなり／少し／全くない ”いいえ”と答えた方のみにおうかがいします。 ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**仕事や勉強**の効率が落ちるようなことがありましたか　1 ……. 2 …… 3 非常に／かなり／少し／全くない／この質問は私にあてはまらない 8) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たち**との関係がうまくいかないことがありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 9) ここ１週間、皮膚の状態のせいで、**性生活に支障**がありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 10) ここ１週間、皮膚の**治療や手入れ**のために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか　1 … 2 … 3 … 4 … 0 今日の日付　：　西暦　　年　　月　　日 すべての問いにお答えいただけたか、もう一度ご確認下さい。ご協力ありがとうございました。 禁無断転載・使用 ©DLQI AY Finlay, GK Khan, 1992　All rights reserved. SAMPLE

図 12　PPPASI-75達成割合：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）



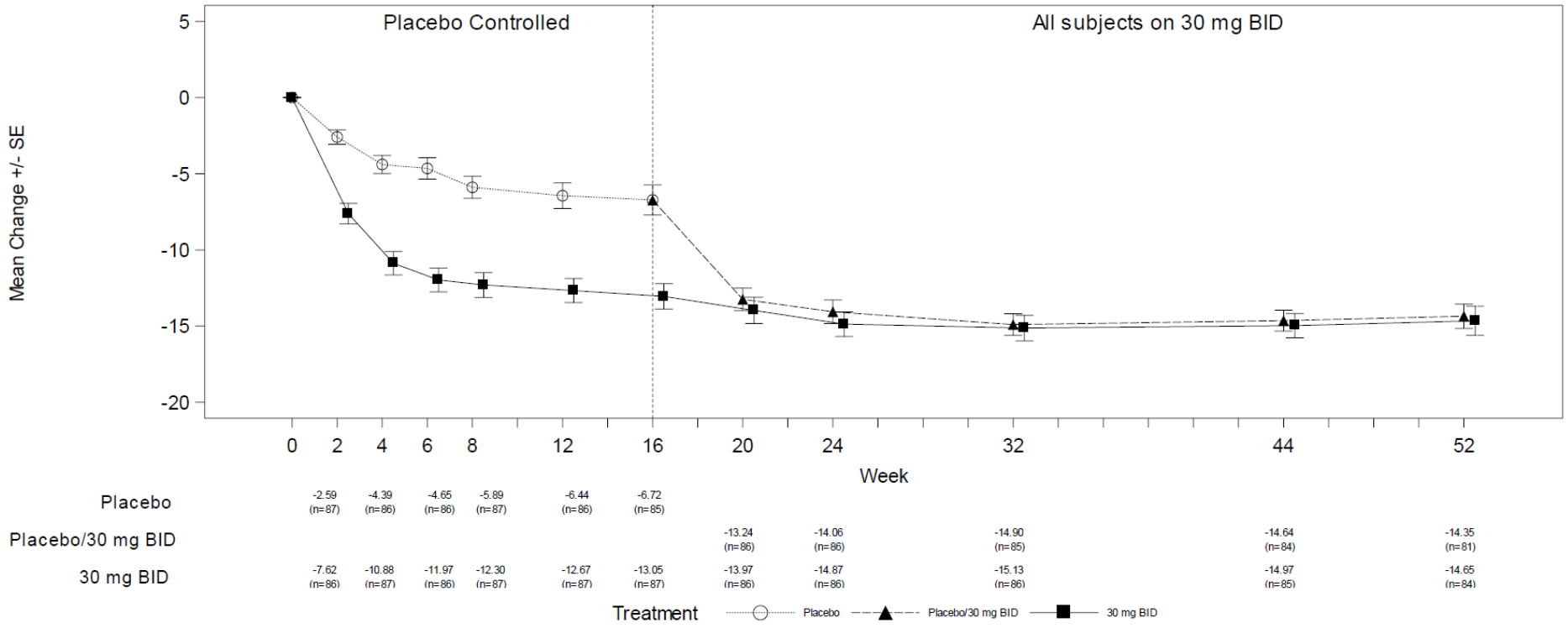
For each treatment arm, n = responders as observed, N = total number of subjects, response rate (%) was calculated as 100*n/N.
Source: Figure 14-4.4.1.2

図 13　PPPASI-90達成割合：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）



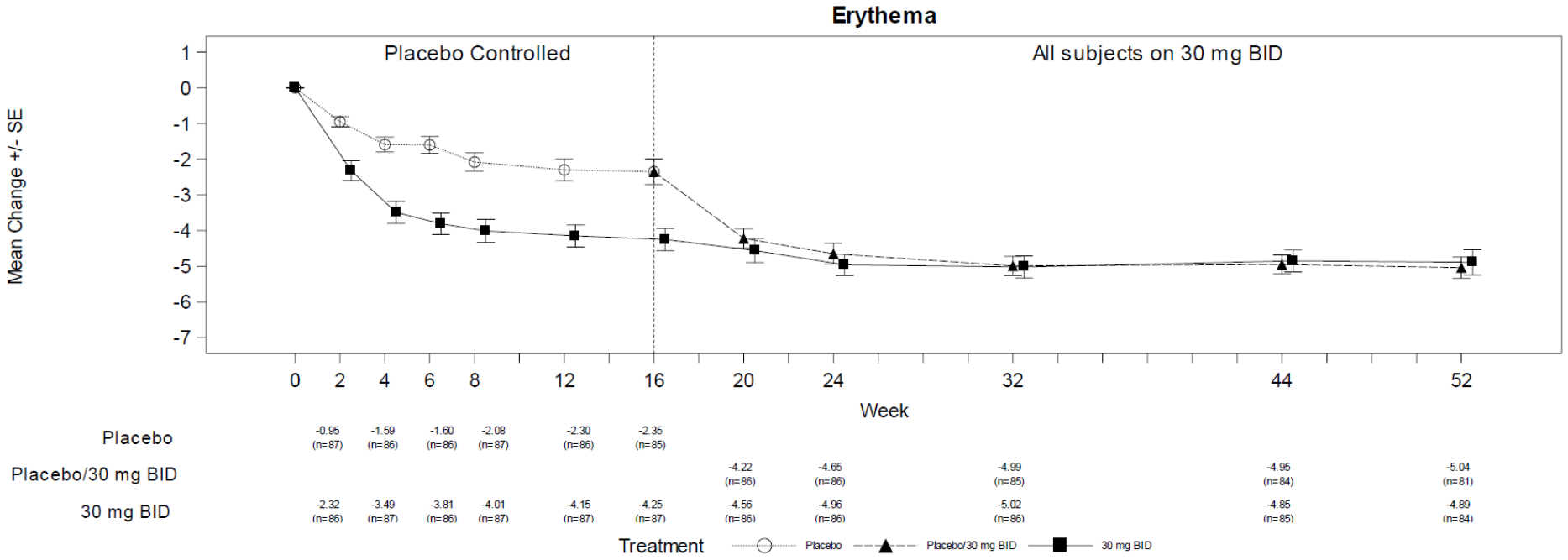
For each treatment arm, n = responders as observed, N = total number of subjects, response rate (%) was calculated as 100*n/N.
Source: Figure 14-4.4.1.2

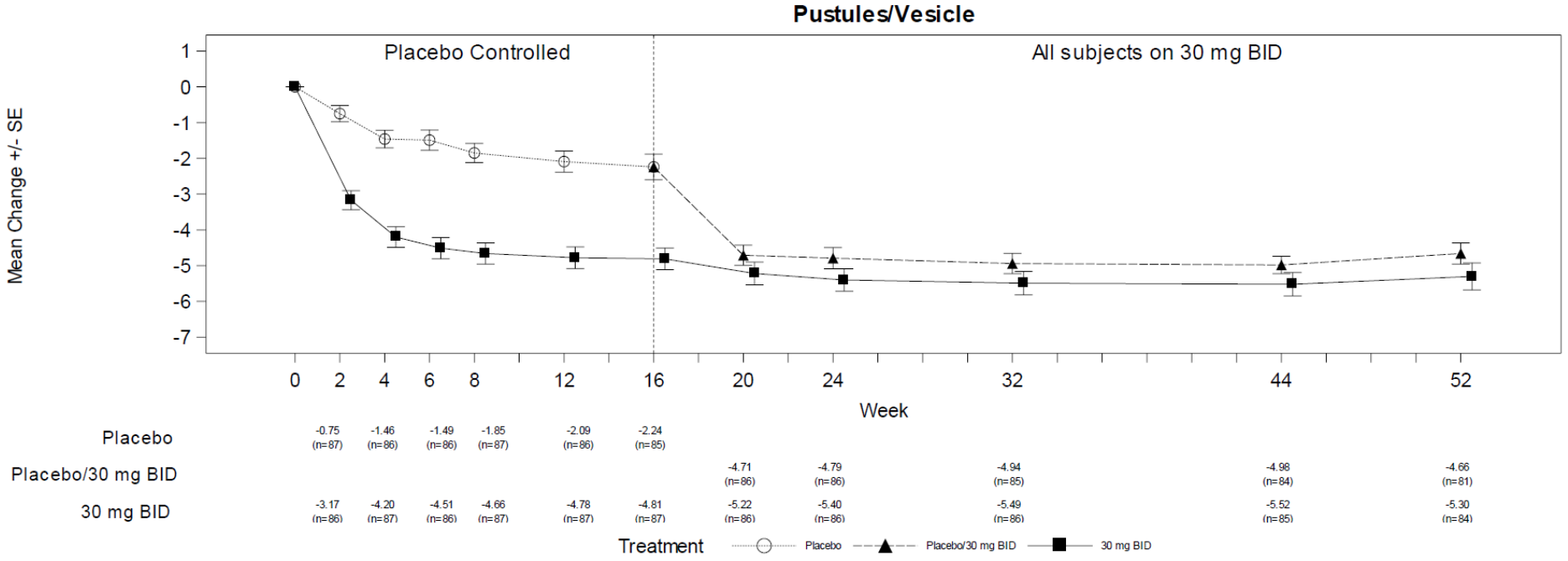
図 14　PPPASI総スコアのベースラインからの変化量：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）

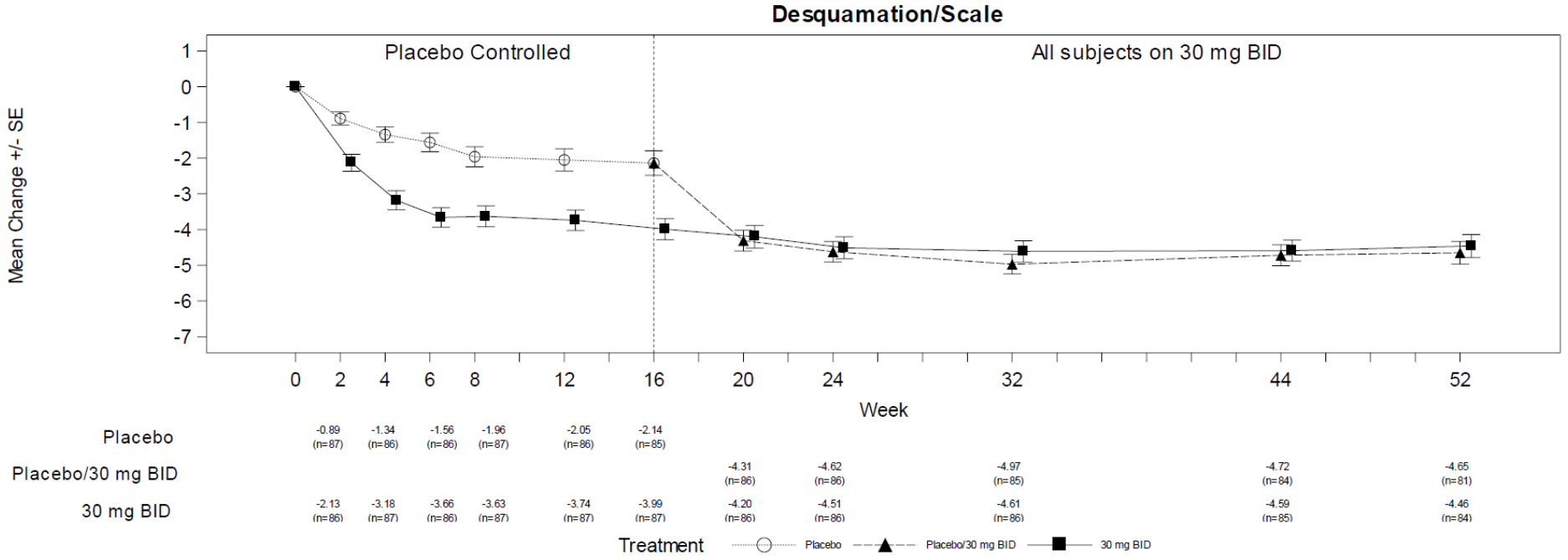


Source: Figure 14-4.4.4.2.

図 15　PPPASIサブスコアのベースラインからの変化量：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）

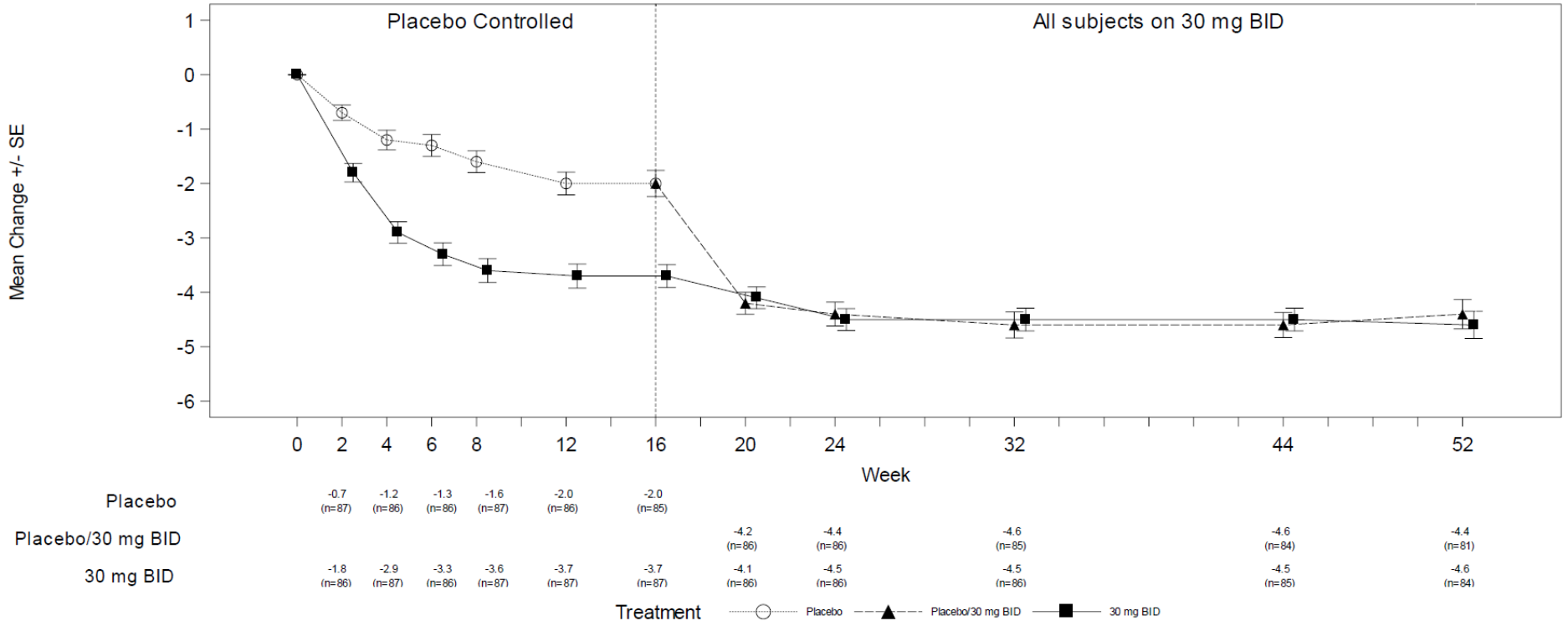



Pustules/Vesicle
Placebo Controlled
All subjects on 30 mg BID
Mean Change +/- SE
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
0
2
4
6
8
12
16
20
24
32
44
52
Week
Placebo
-0.75 (n=87)
-1.46 (n=86)
-1.49 (n=86)
-1.85 (n=87)
-2.09 (n=86)
-2.24 (n=85)
Placebo/30 mg BID
-4.71 (n=86)
-4.79 (n=86)
-4.94 (n=85)
-4.98 (n=84)
-4.66 (n=81)
30 mg BID
-3.17 (n=86)
-4.20 (n=87)
-4.51 (n=86)
-4.66 (n=87)
-4.78 (n=87)
-4.81 (n=87)
-5.22 (n=86)
-5.40 (n=86)
-5.49 (n=86)
-5.52 (n=85)
-5.30 (n=84)
Treatment
Placebo
Placebo/30 mg BID
30 mg BID



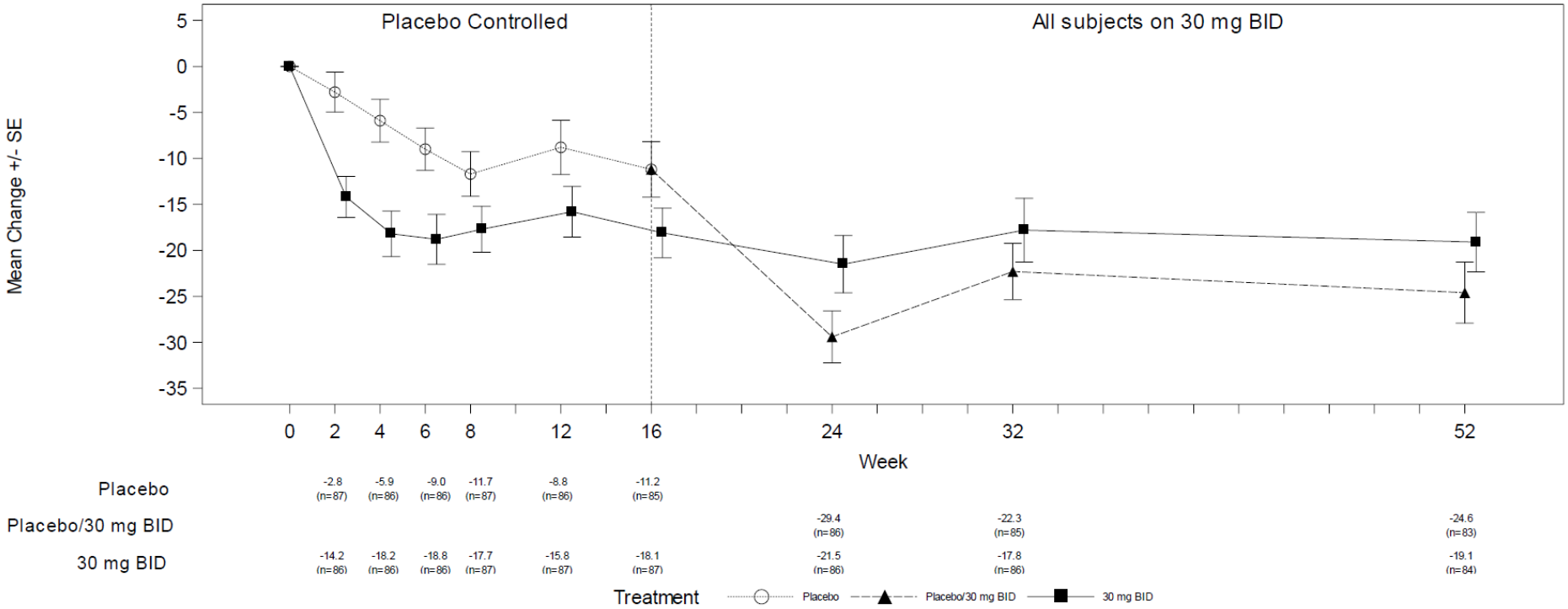
Source: Figure 14-4.4.5.2

図 16　PPSI総スコアのベースラインからの変化量平均値の推移：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）



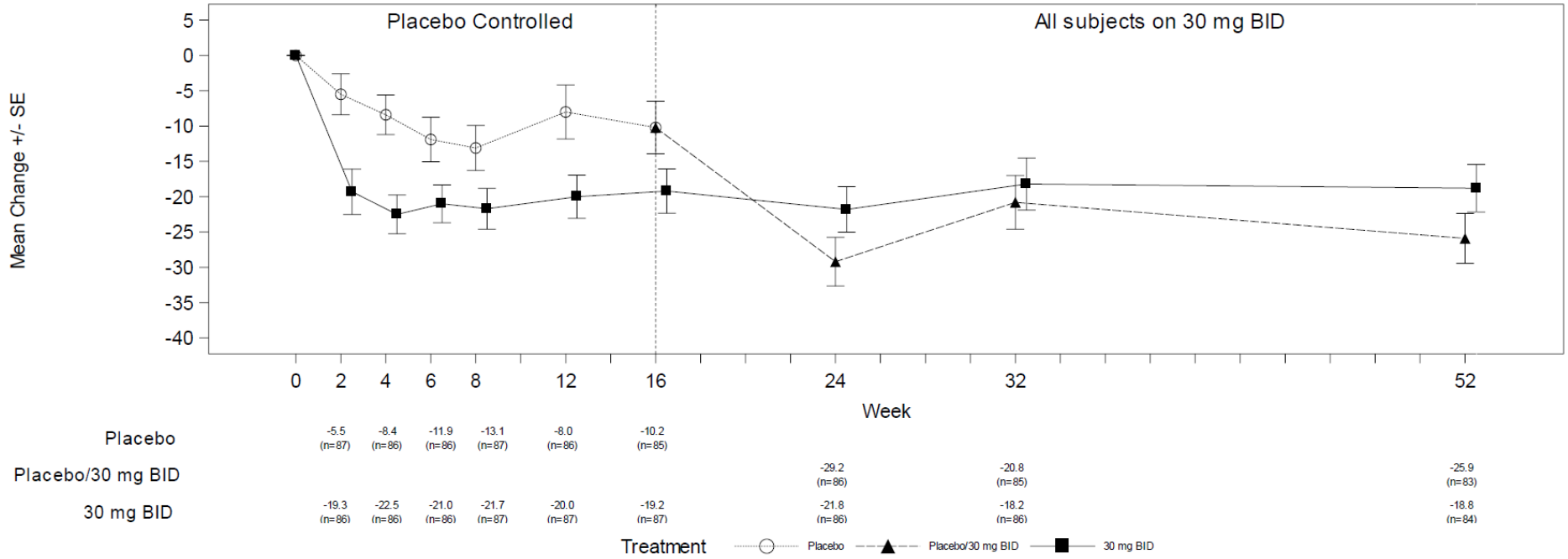
Source: Figure 14-4.4.6.2

図 17　被験者によるそう痒のVAS評価のベースラインからの変化量平均値の推移：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）



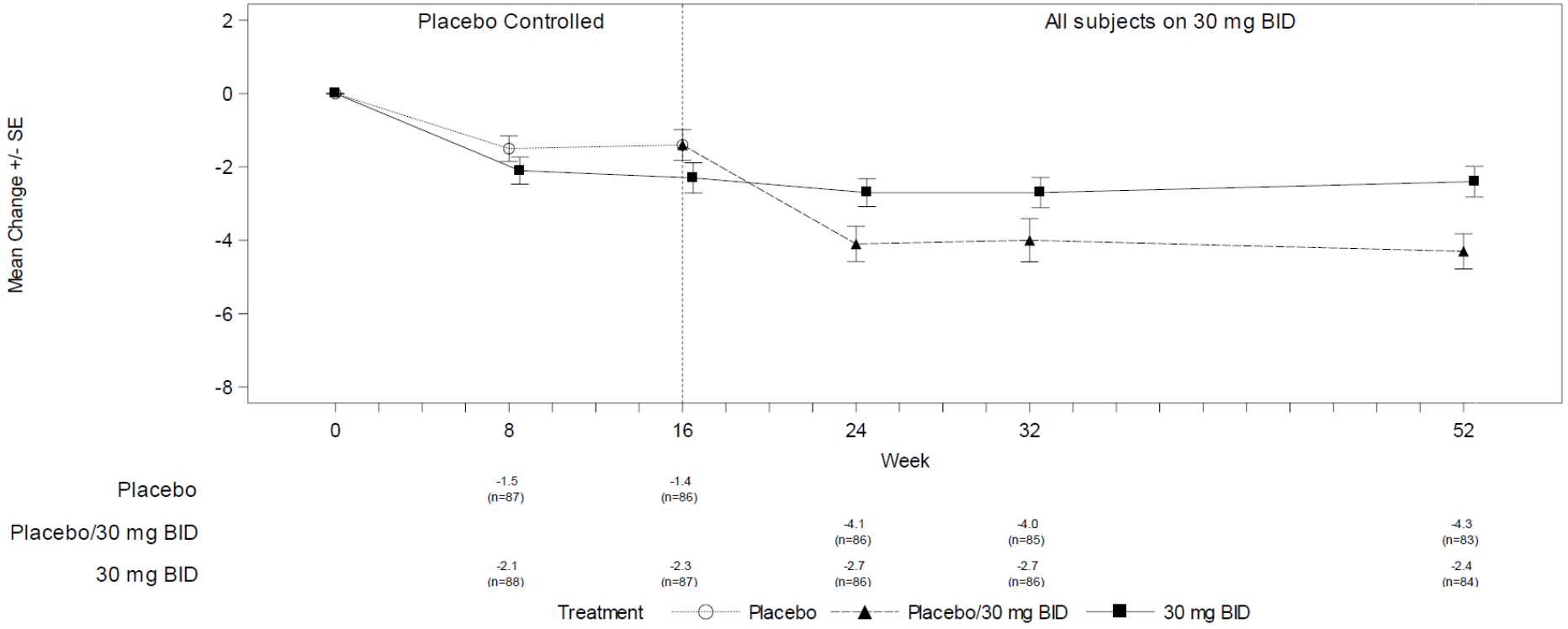
Source: Figure 14-4.4.8.2

図 18　被験者による疼痛のVAS評価のベースラインからの変化量平均値の推移：DAO（第III相試験：PBO対照期及び実薬投与期、ITT集団）



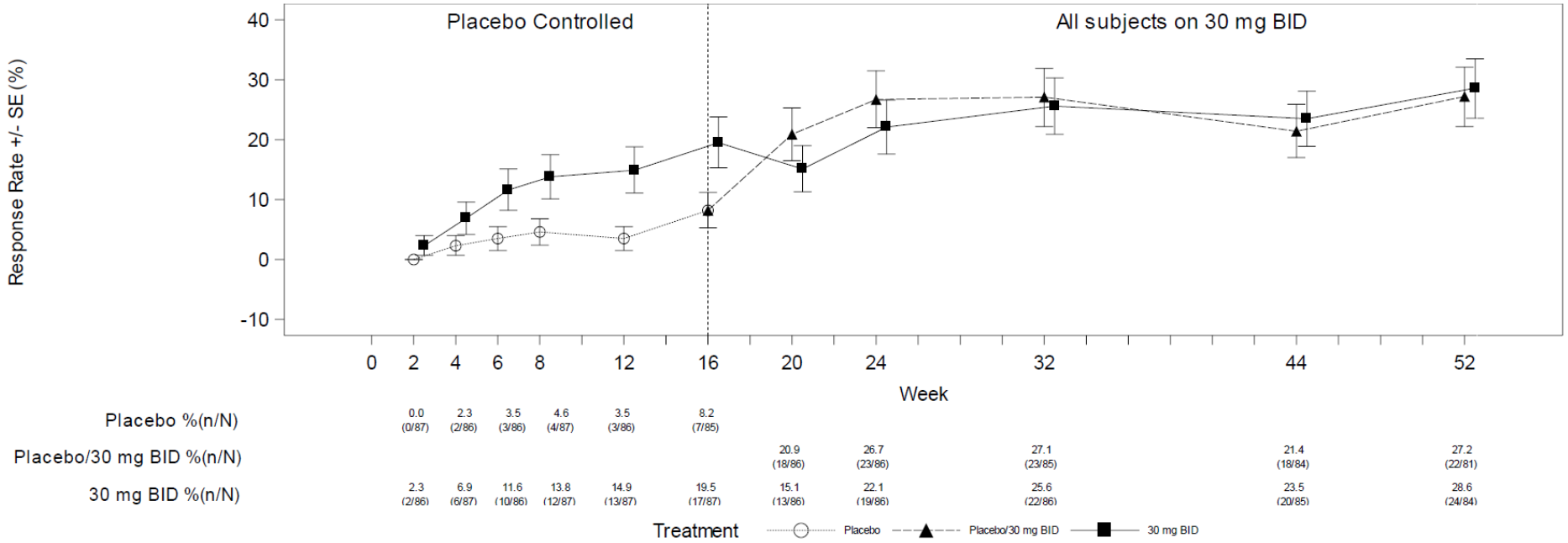
Source: Figure 14-4.4.9.2

図 19　DLQI総スコアのベースラインからの変化量平均値の推移：DAO（第III相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



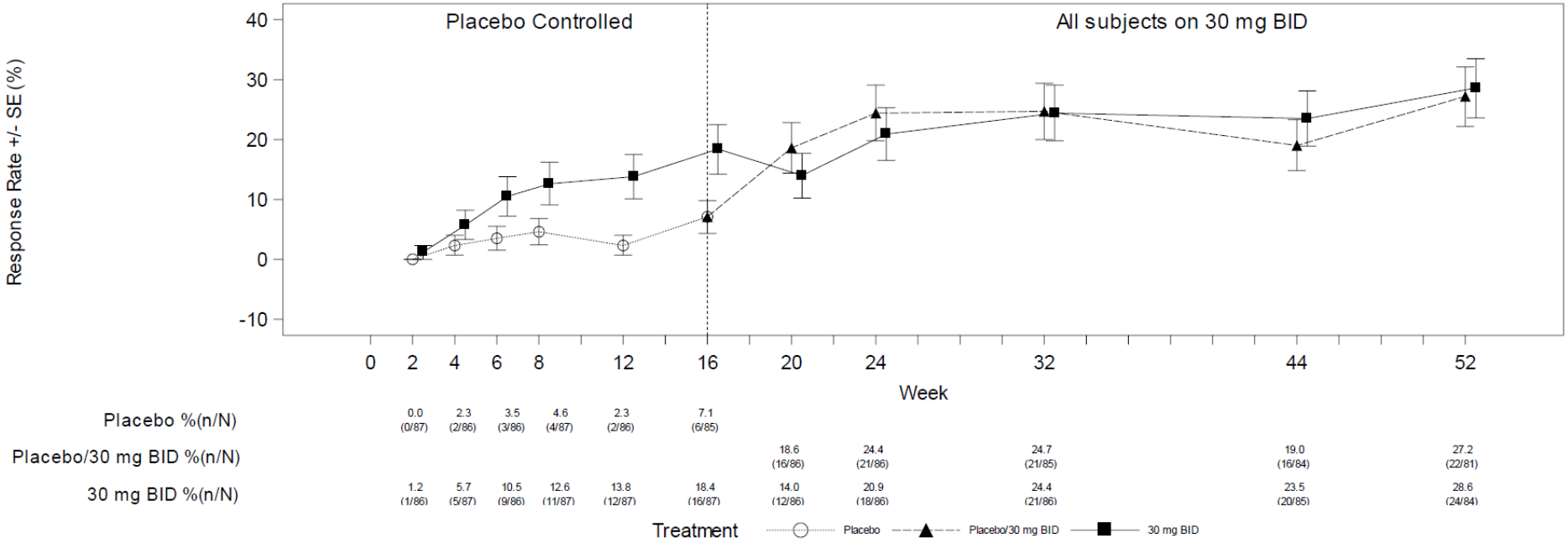
Source: Figure 14-4.4.10.2

図 20　PGAスコア 0又は1の達成割合の推移：DAO（第III相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



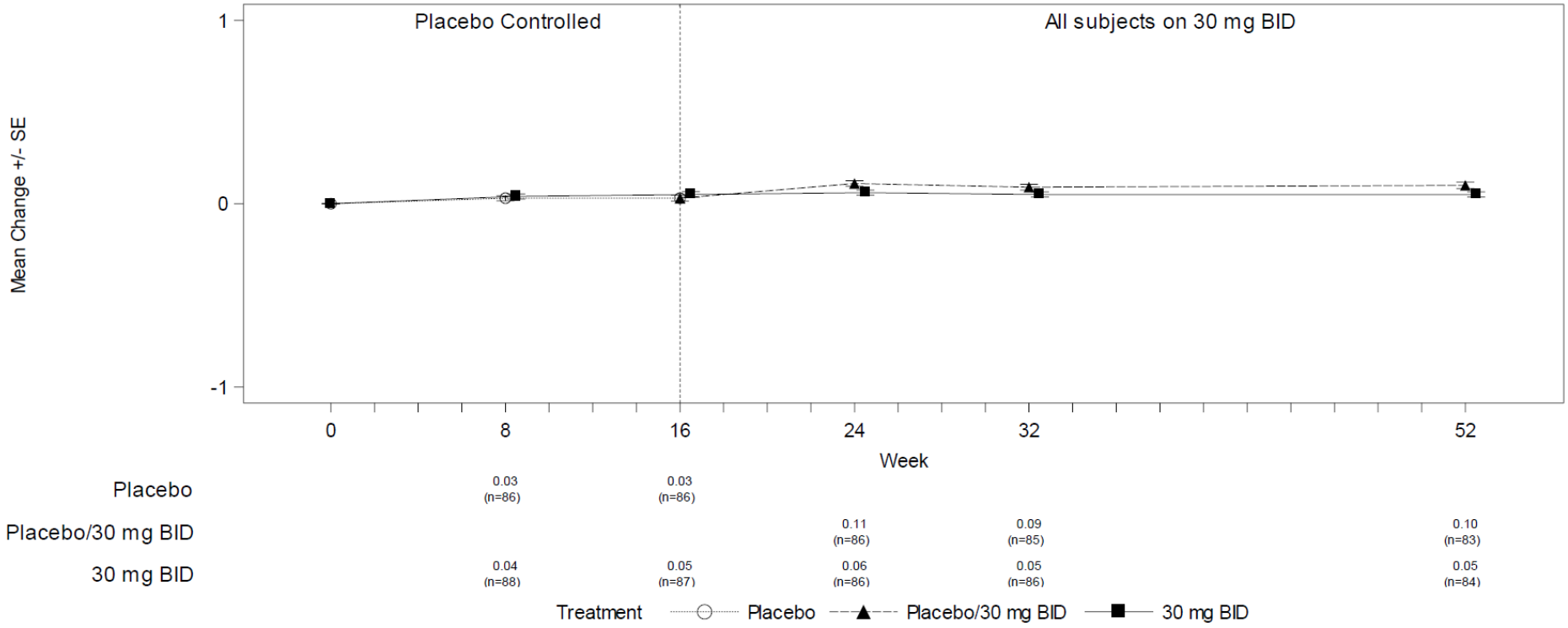
Source: Figure 14-4.4.3.2.

図 21　PGAスコア 0又は1、かつ2グレード以上改善の達成割合の推移：DAO（第III相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



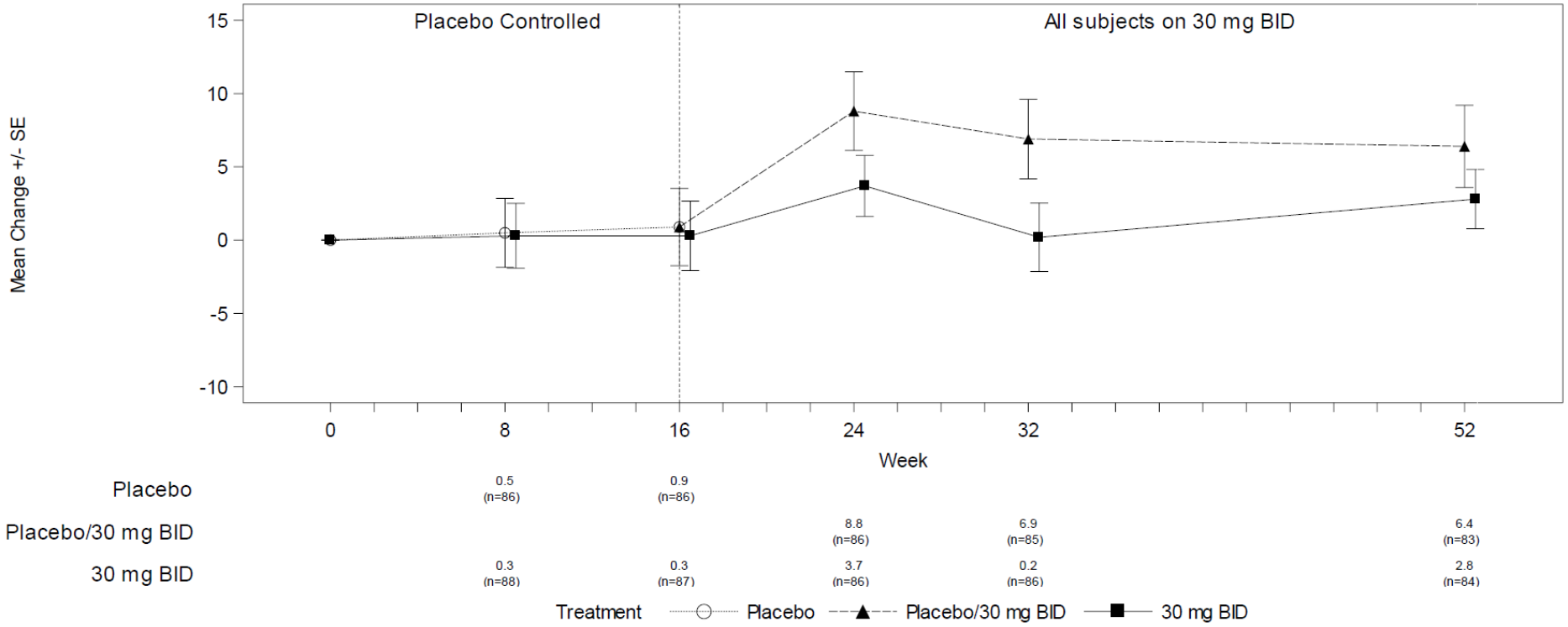
Source: Figure 14-4.4.3.2.

図 22　EQ-5D Single Index Valueのベースラインからの変化量：DAO（第III相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



Source: Figure 14-4.4.12.2.

図 23　EQ-5D VASのベースラインからの変化量：DAO（第III相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



Source: Figure 14-4.4.13.2.

表 12　被験者の内訳（第II相試験：PBO対照期、ITT集団）

	Placebo (N = 44) n (%)	30 mg BID (N = 46) n (%)	Total (N = 90) n (%)
Placebo-controlled phase (Weeks 0 to 16)			
Entered placebo-controlled phase[a]	44 (100)	46 (100)	90 (100)
Completed placebo-controlled phase[b]	41 (93.2)	46 (100)	87 (96.7)
Discontinued treatment early	3 (6.8)	0	3 (3.3)
Reason for discontinuation			
Adverse event	3 (6.8)	0	3 (3.3)
Post-treatment observational follow-up phase			
Entered post-treatment observational follow-up phase	3 (6.8)	0	3 (3.3)
Completed post-treatment observational follow-up phase	2 (4.5)	0	2 (2.2)
Discontinued follow-up	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (2.3)	0	1 (1.1)

a Includes subjects who met all eligibility criteria and investigational product was dispensed at the visit.

b Includes subjects who had Visit 10 or later visit.

Source: Table 14.1.3.1

表 13　被験者の内訳（第II相試験：実薬投与期、ITT集団：実薬投与期移行被験者）

	Placebo/ 30 mg BID (N = 41) n (%)	30 mg BID/ 30 mg BID (N = 46) n (%)	Total (N = 87) n (%)
Active treatment phase (Week 16 to 32)			
Entered active treatment phase[a]	41 (100)	46 (100)	87 (100)
Completed active treatment phase	40 (97.6)	44 (95.7)	84 (96.6)
Discontinued treatment early	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (3.4)
Reason for discontinuation			
Pregnancy	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Physician decision	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Withdrawal by subject	1 (2.4)	0	1 (1.1)
Post-treatment observational follow-up phase			
Entered post-treatment observational follow-up phase	41 (100)	46 (100)	87 (100)
Completed post-treatment observational follow-up phase	41 (100)	45 (97.8)	86 (98.9)
Discontinued follow-up	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Reason for discontinuation			
Pregnancy	0	1 (2.2)	1 (1.1)

a Includes subjects who had Visit 10 or later visit and investigational product was dispensed at the visit.

Source: Table 14.1.3.2

表 14　人口統計学的特性（第II相、ITT集団）

	Placebo (N = 44) n (%)	30 mg BID (N = 46) n (%)	Total (N = 90) n (%)
Sex			
Male	11 (25.0)	10 (21.7)	21 (23.3)
Female	33 (75.0)	36 (78.3)	69 (76.7)
Age (years)			
Mean (SD)	54.7 (11.68)	54.9 (11.30)	54.8 (11.42)
Median	54.5	52.0	53.5
Min, Max	28, 81	33, 74	28, 81
Age categories (years)			
< 40	4 (9.1)	4 (8.7)	8 (8.9)
≥ 40 to < 65	31 (70.5)	28 (60.9)	59 (65.6)
≥ 65 to < 75	6 (13.6)	14 (30.4)	20 (22.2)
≥ 75	3 (6.8)	0	3 (3.3)
Race			
Asian (Japanese)	44 (100)	46 (100)	90 (100)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.33 (5.309)	24.37 (3.732)	24.84 (4.571)
Median	25.40	23.95	24.55
Min, Max	16.6, 41.4	17.3, 34.9	16.6, 41.4
BMI category (kg/m^2)			
< 18.5	4 (9.1)	1 (2.2)	5 (5.6)
≥ 18.5 to < 25	17 (38.6)	27 (58.7)	44 (48.9)
≥ 25 to < 30	16 (36.4)	14 (30.4)	30 (33.3)
≥ 30	7 (15.9)	4 (8.7)	11 (12.2)

Source: Table 14.1.6

表 15　その他のベースライン疾患特性（第II相、ITT集団）

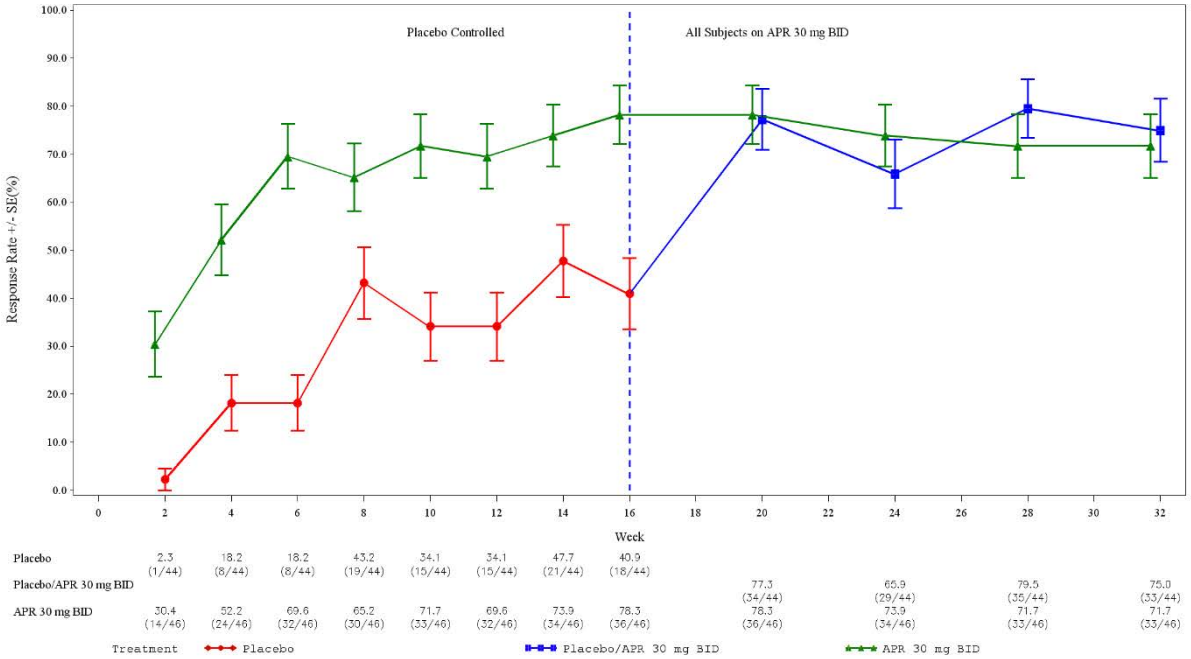
	Placebo (N = 44) n (%)	30 mg BID (N = 46) n (%)	Total (N = 90) n (%)
Duration of palmoplantar pustulosis (PPP) (years)			
Mean (SD)	7.53 (9.026)	7.34 (8.627)	7.43 (8.775)
Median	4.70	4.15	4.20
Min, Max	0.5, 38.1	0.5, 44.4	0.5, 44.4
Tobacco use			
User	38 (86.4)	37 (80.4)	75 (83.3)
Current	26 (59.1)	24 (52.2)	50 (55.6)
Past	12 (27.3)	13 (28.3)	25 (27.8)
Non-User	6 (13.6)	9 (19.6)	15 (16.7)
Duration of PPP categories (years)			
< 2	16 (36.4)	11 (23.9)	27 (30.0)
≥ 2 to < 6	13 (29.5)	18 (39.1)	31 (34.4)
≥ 6 to < 10	5 (11.4)	6 (13.0)	11 (12.2)
≥ 10	10 (22.7)	11 (23.9)	21 (23.3)
PPPASI score categories based on clinical data[a]			
≤ 20	15 (34.1)	16 (34.8)	31 (34.4)
≥ 21 to ≤ 30	18 (40.9)	18 (39.1)	36 (40.0)
≥ 31	11 (25.0)	12 (26.1)	23 (25.6)
Presence of focal Infection at randomization from clinical data			
Yes	32 (72.7)	32 (69.6)	64 (71.1)
No	12 (27.3)	14 (30.4)	26 (28.9)
PAO status[b]			
Presence	12 (27.3)	8 (17.4)	20 (22.2)
Absence/unknown	32 (72.7)	38 (82.6)	70 (77.8)
Regular Dental Examination			
Presence	17 (38.6)	24 (52.2)	41 (45.6)
Absence	17 (38.6)	13 (28.3)	30 (33.3)
Not Applicable	10 (22.7)	9 (19.6)	19 (21.1)

a Rounded PPPASI score was used for categorization.

b Based on medical history records of PAO (currently active).

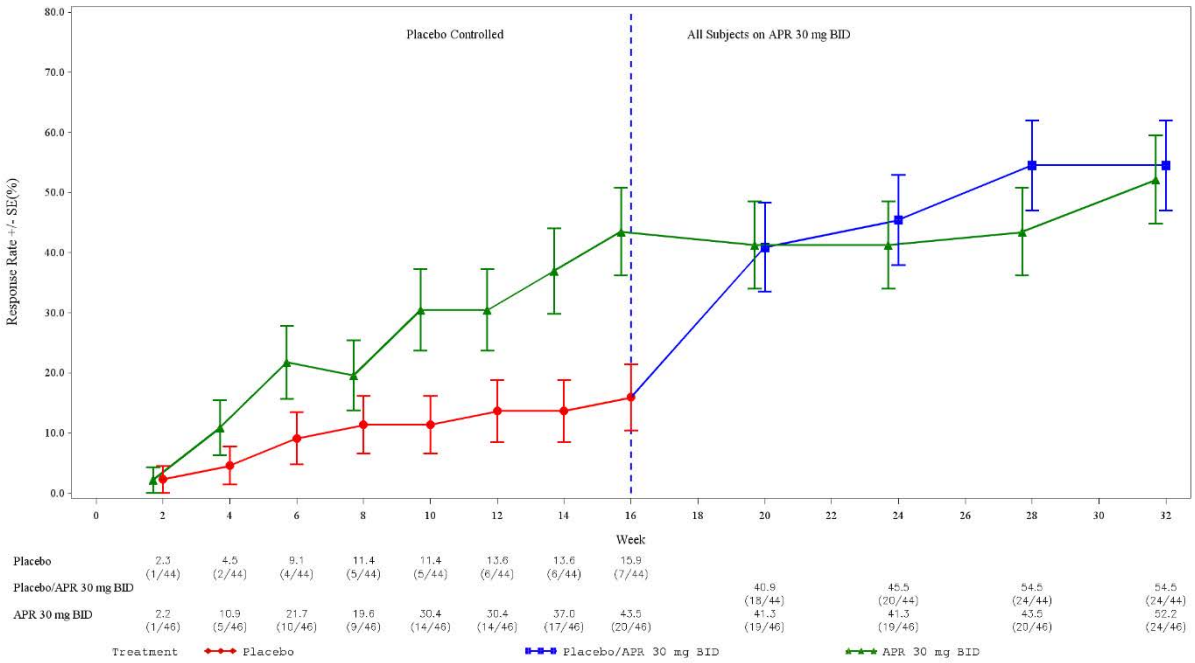
Source: Table 14.1.6, Table 14.1.7

図 24　PPPASI-50達成割合：NRI（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



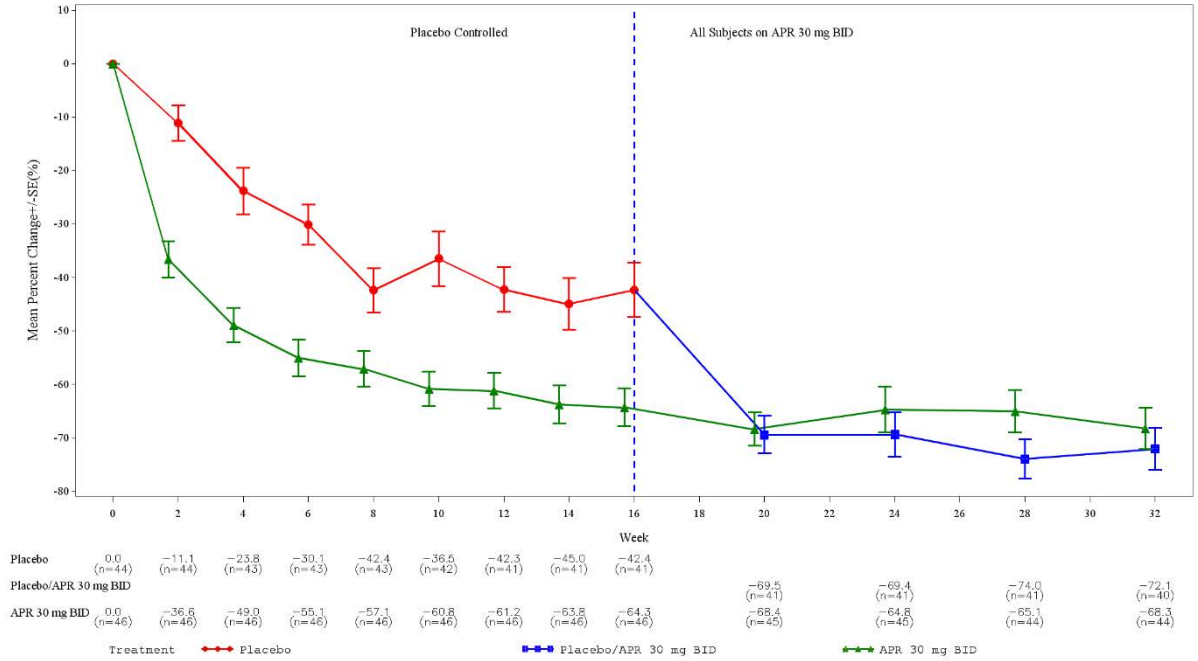
Source: Figure 14.2.1.3

図 25　PPPASI-75達成割合：NRI（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



Source: Figure 14.2.1.4

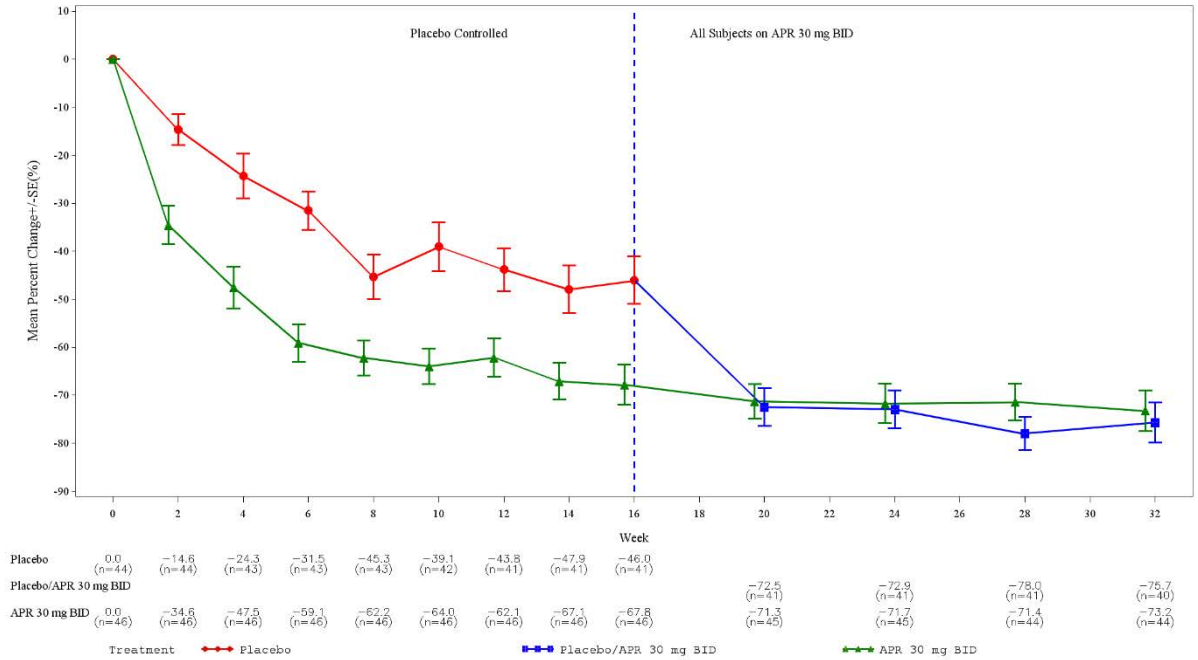
図 26　PPPASI総スコアのベースラインからの変化率
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.7

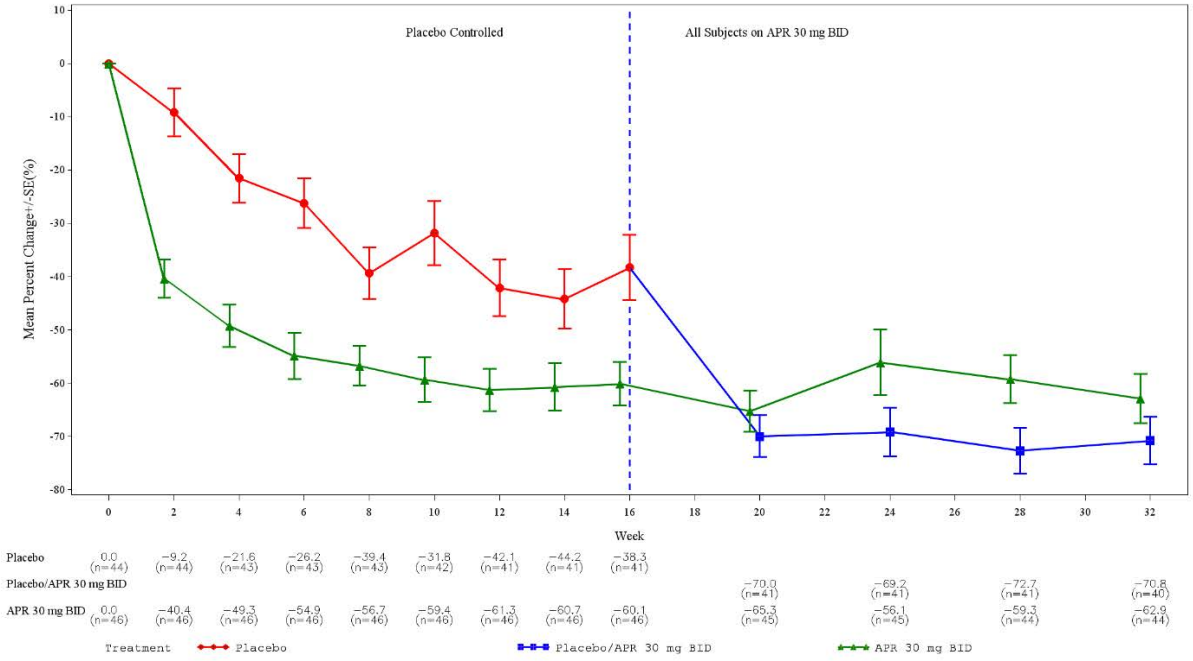
図 27　PPPASIサブスコアのベースラインからの変化率
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）

紅斑



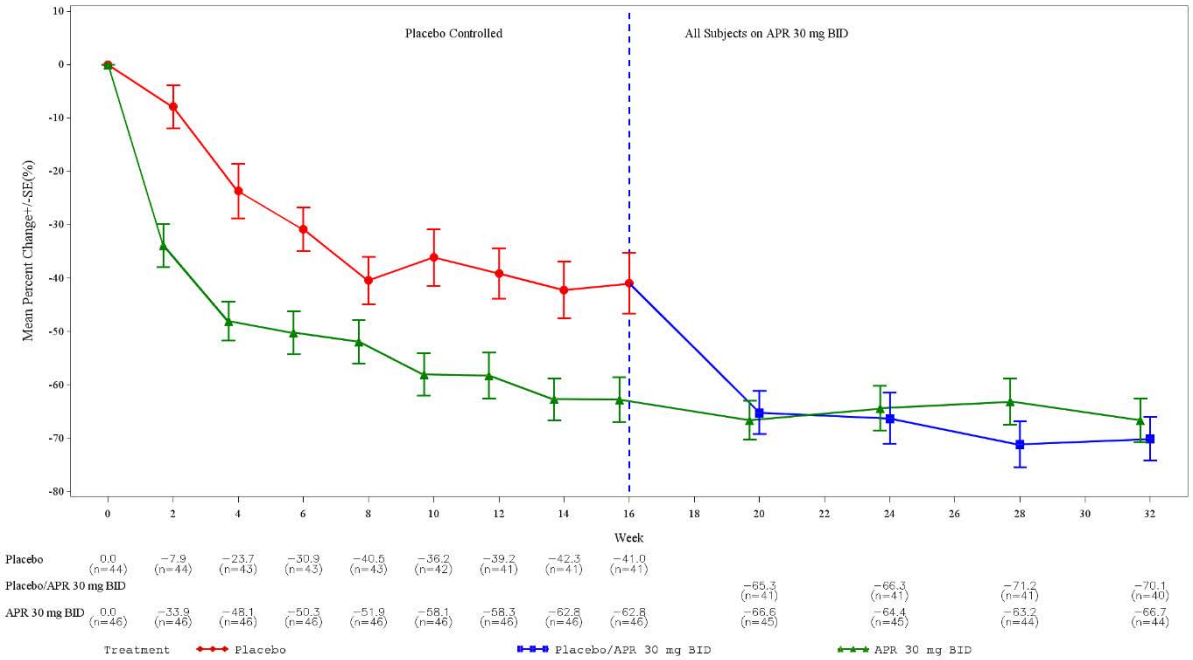
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.8.1

膿疱／水泡



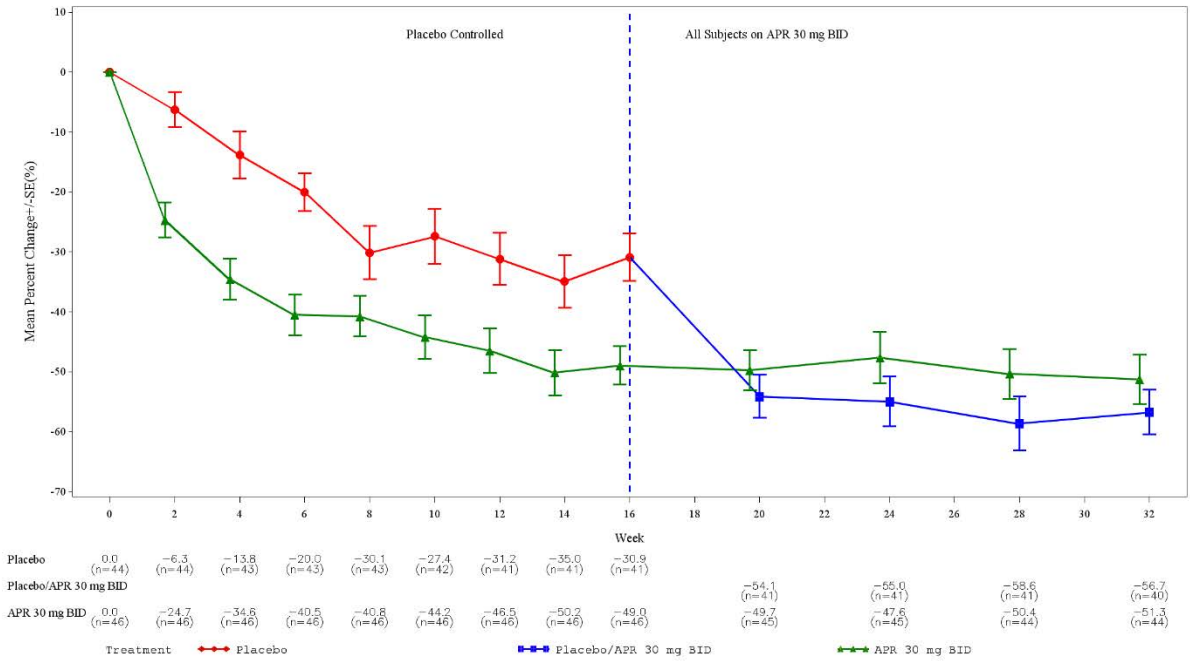
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.8.2

落屑／鱗屑



Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.8.3

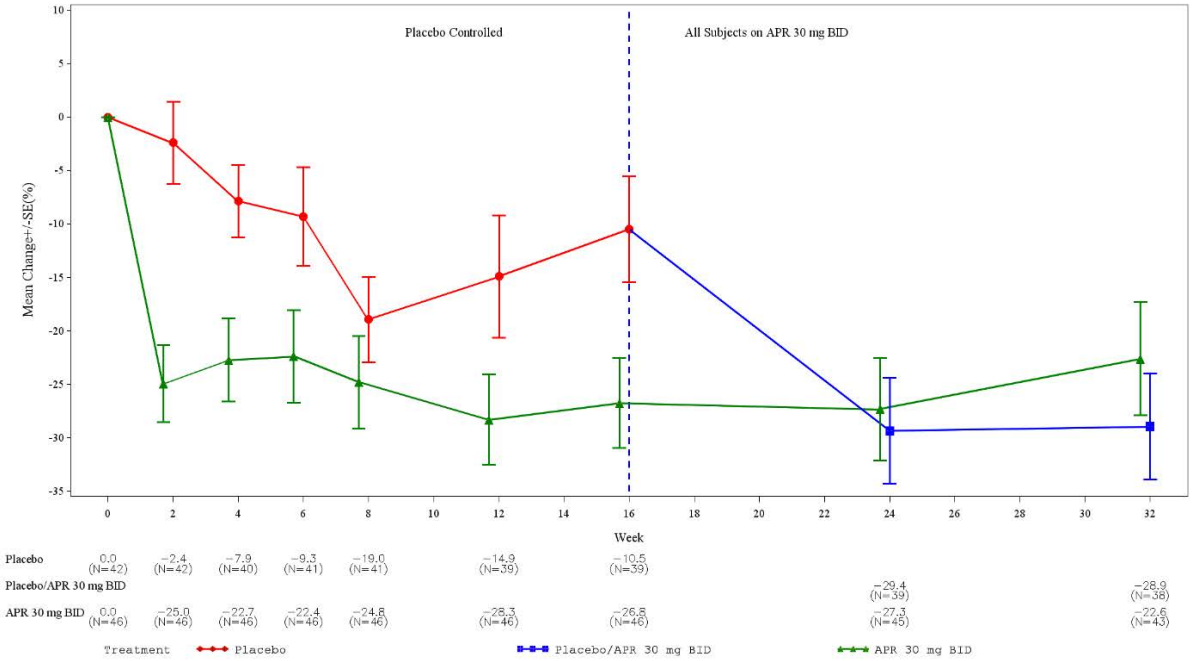
図 28　PPSI総スコアのベースラインからの変化率
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



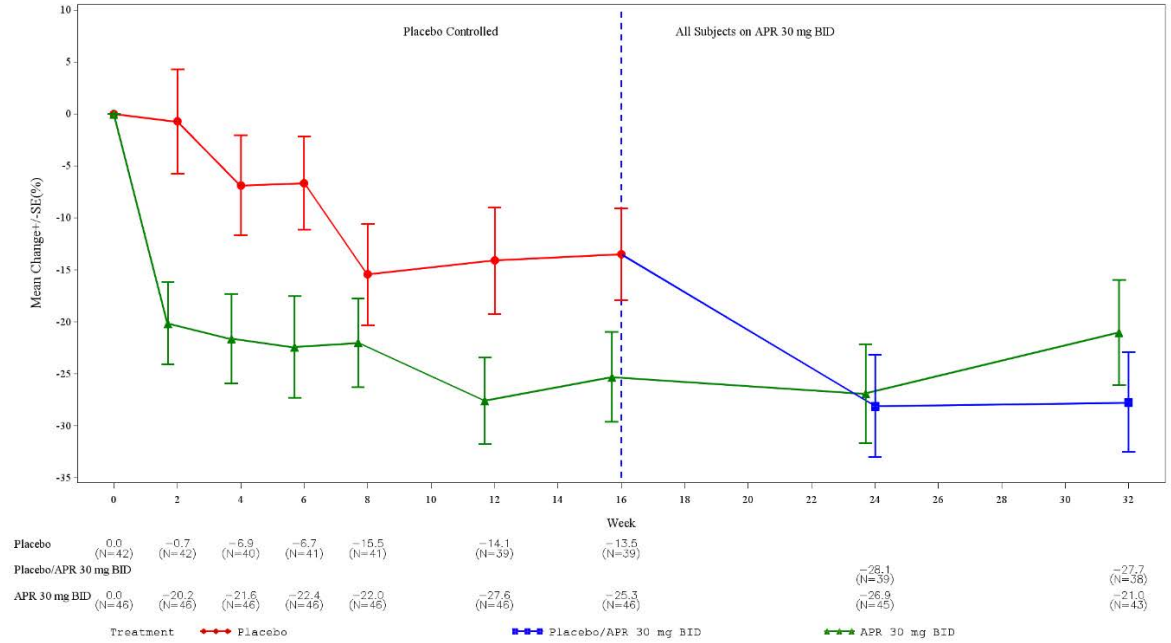
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.9

図 29　被験者によるVAS評価のベースラインからの変化量
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）

Itching

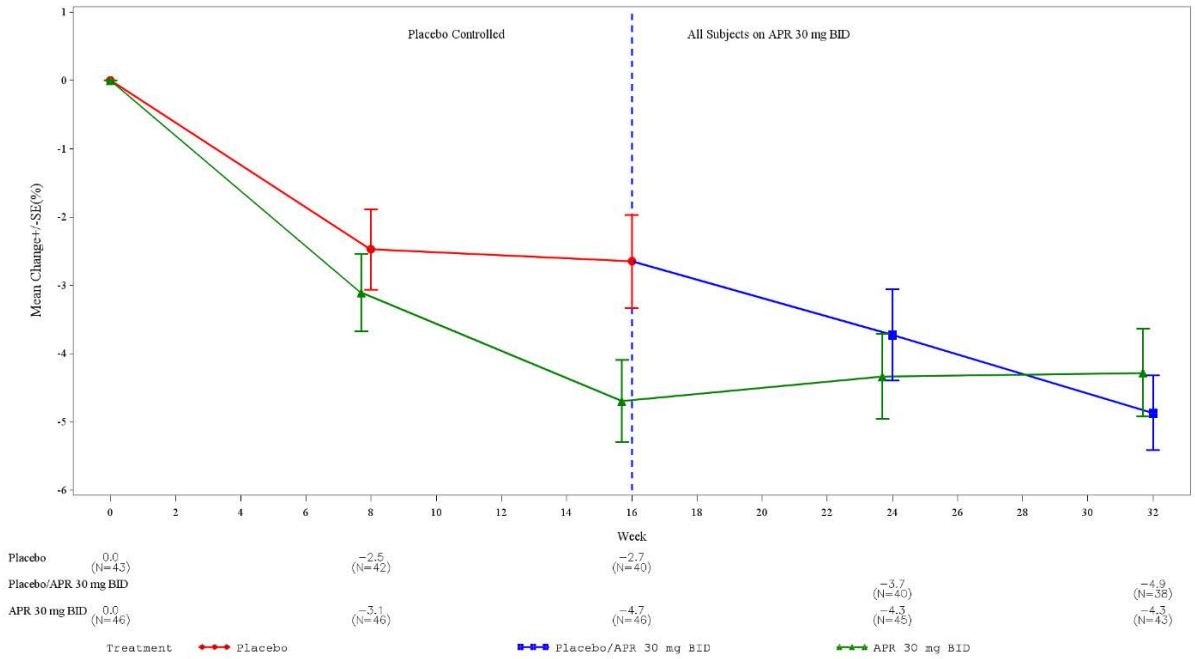


Skin Discomfort/Pain



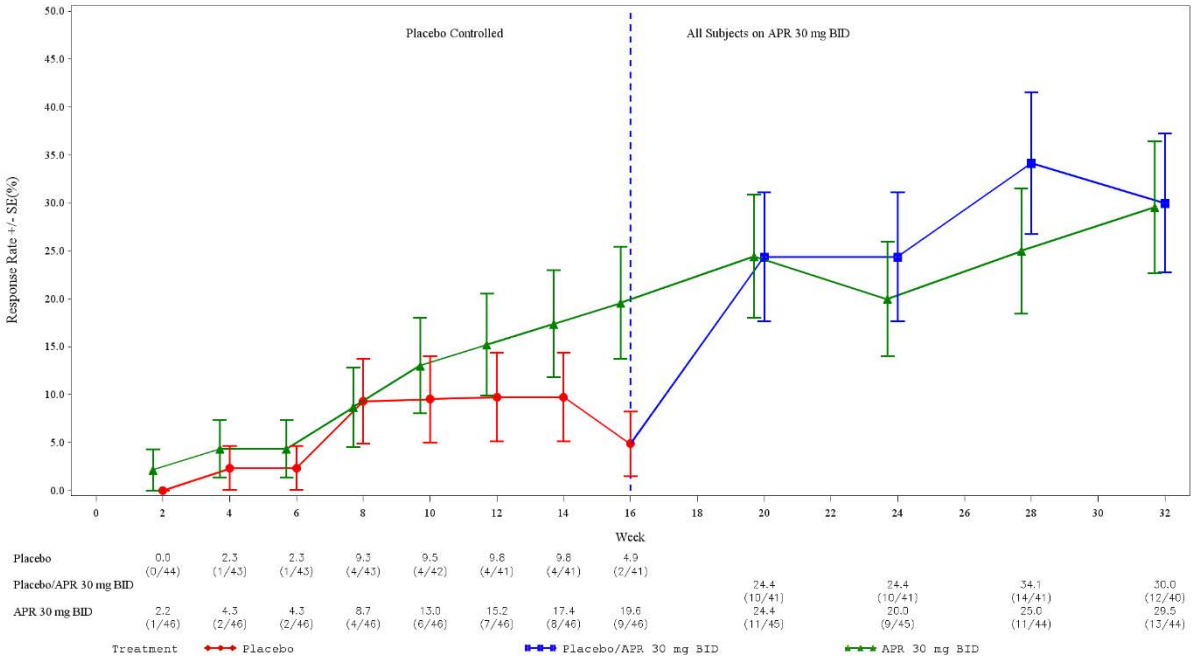
Source: Figure 14.2.1.12

図 30　DLQI総スコアのベースラインからの変化量
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



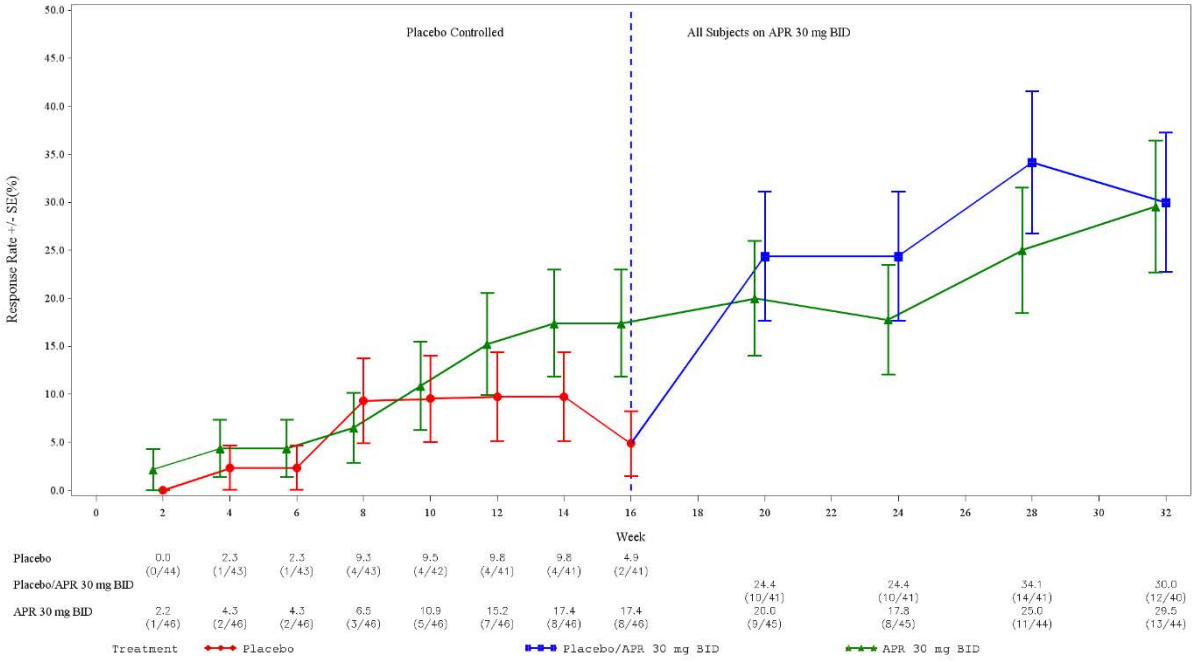
Source: Figure 14.2.1.18

図 31　PGAスコア 0又は1の達成割合：DAO（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団：ベースラインのPGAスコアが1以上の被験者）



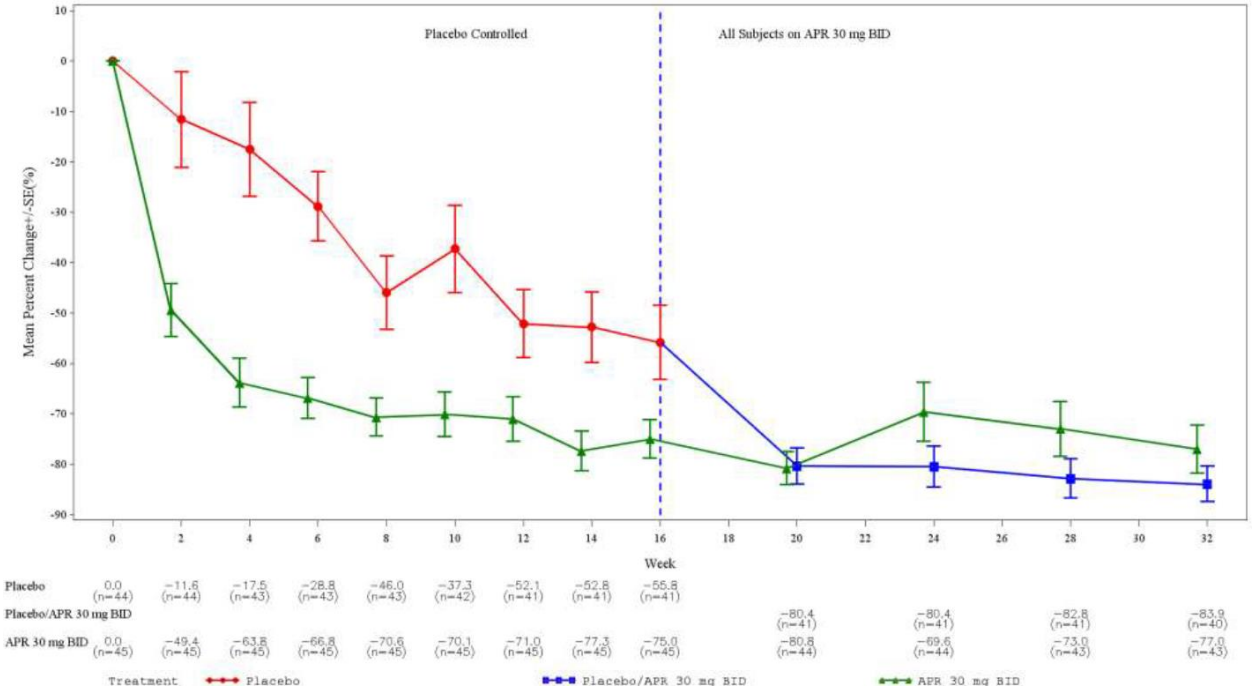
Source: Figure 14.2.1.10

図 32　PGAスコア 0又は1、かつ2グレード以上改善の達成割合：DAO（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団：ベースラインのPGAスコアが1以上の被験者）



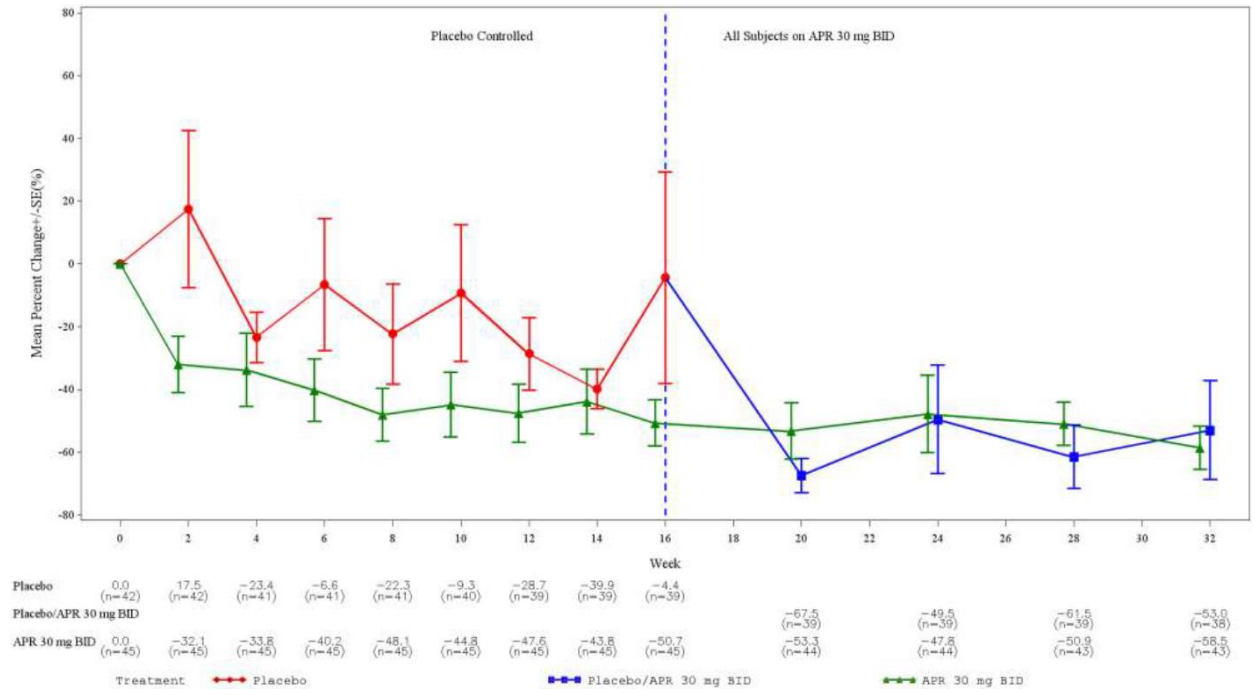
Source: Figure 14.2.1.11

図 33　Modified PPPASIサブスコア（膿疱）のベースラインからの変化率
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.16.1

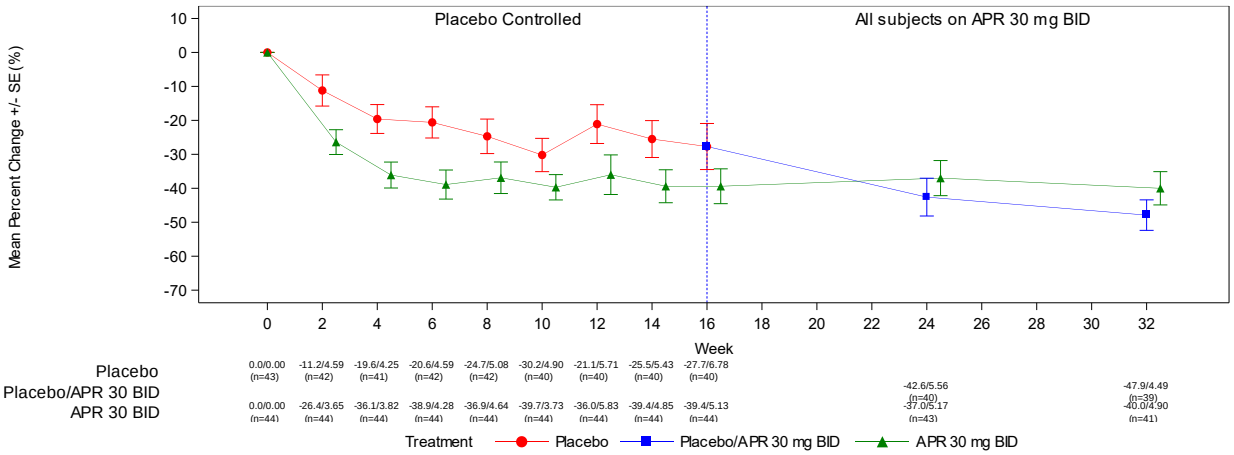
図 34　Modified PPPASIサブスコア（水疱）のベースラインからの変化率
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.16.2

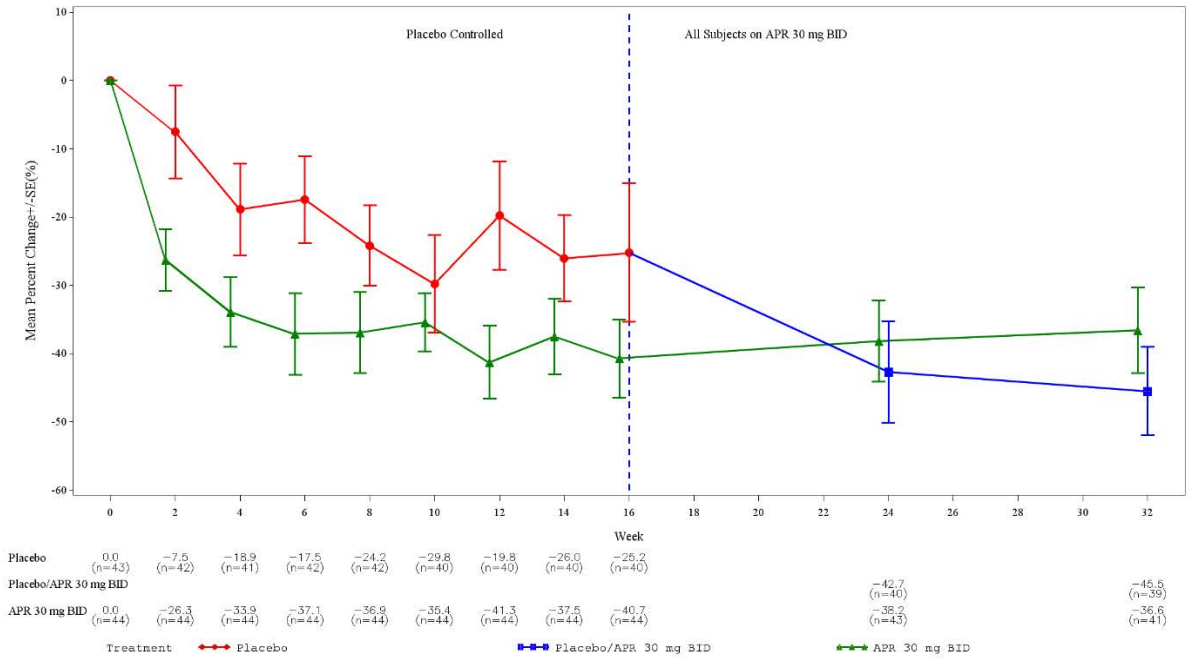
図 35　被験者によるPPSIスコアのベースラインからの変化率
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）

Total



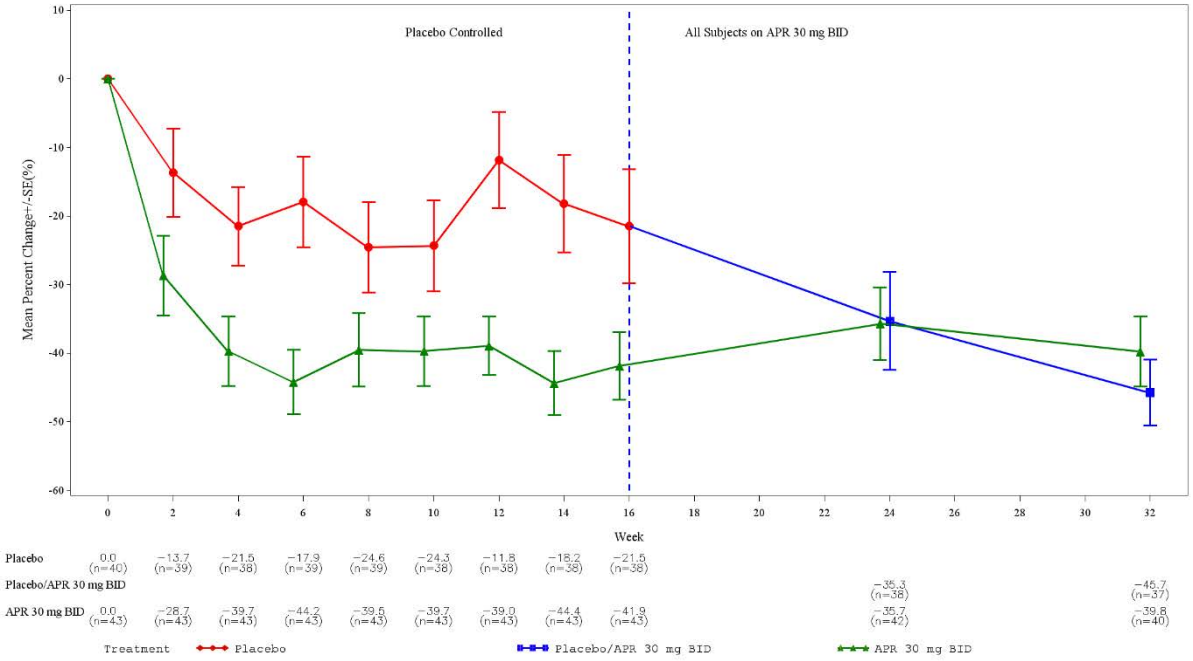
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14-2.1.17.3 (Ad-hoc)

Erythema



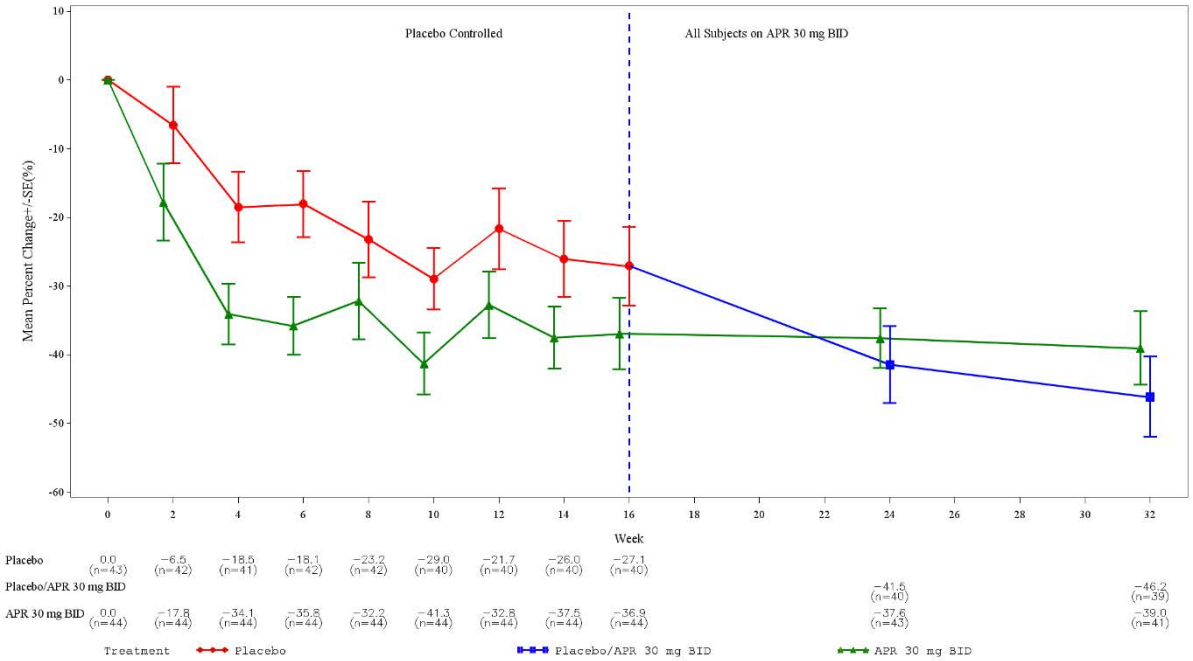
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.17

Pustular/Vesicle



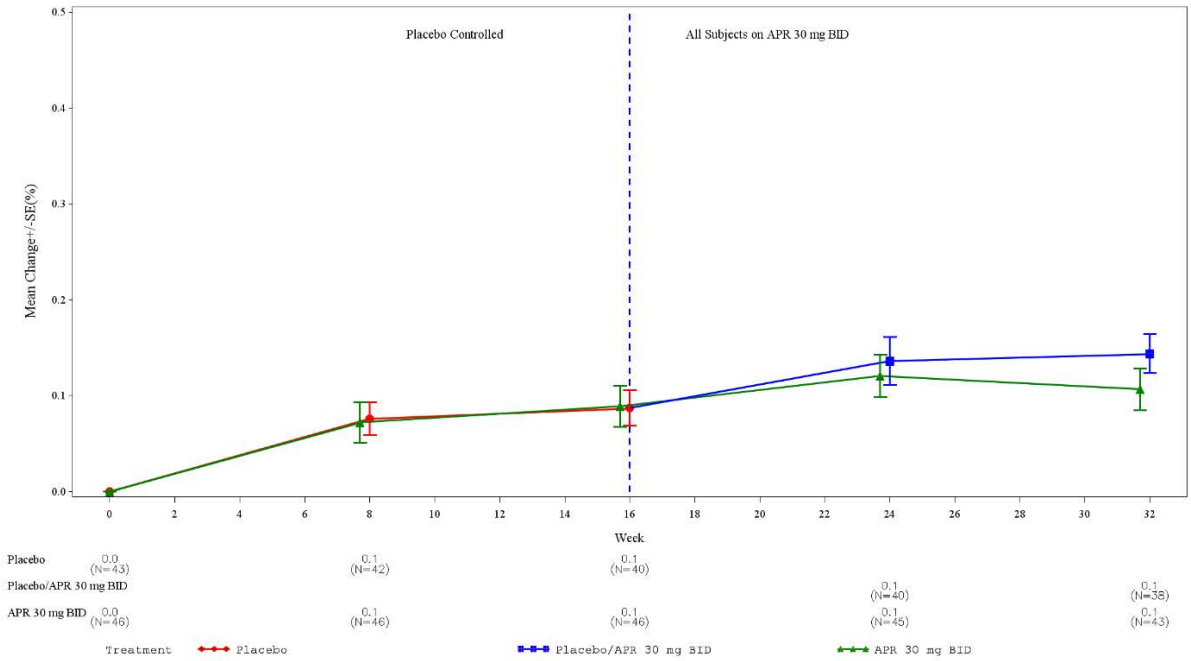
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.17

Desquamation/Scale



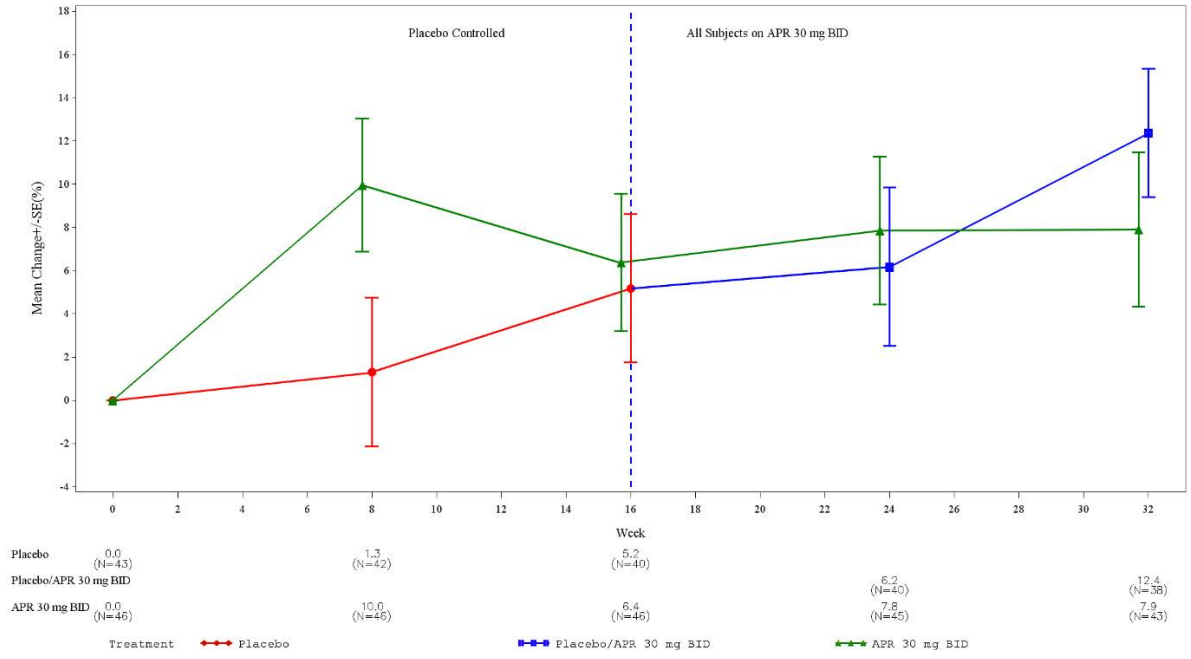
Subjects with a zero value at baseline are excluded from the summary of percent change from baseline.
Source: Figure 14.2.1.17

図 36　EQ-5D Index Valueのベースラインからの変化量
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）



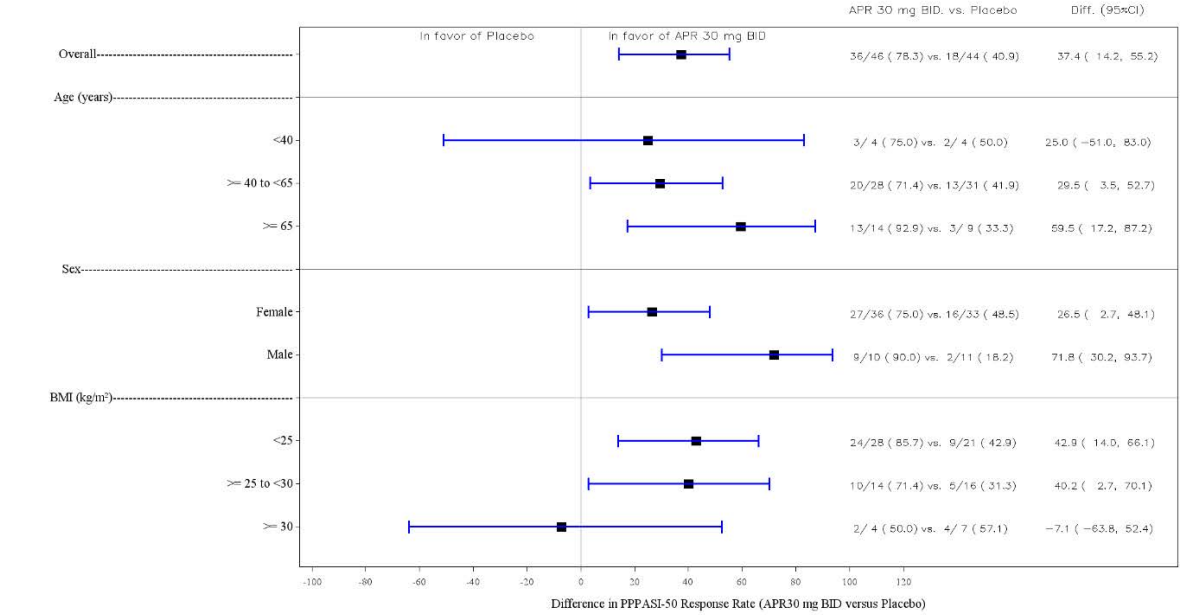
Source: Figure 14.2.1.19

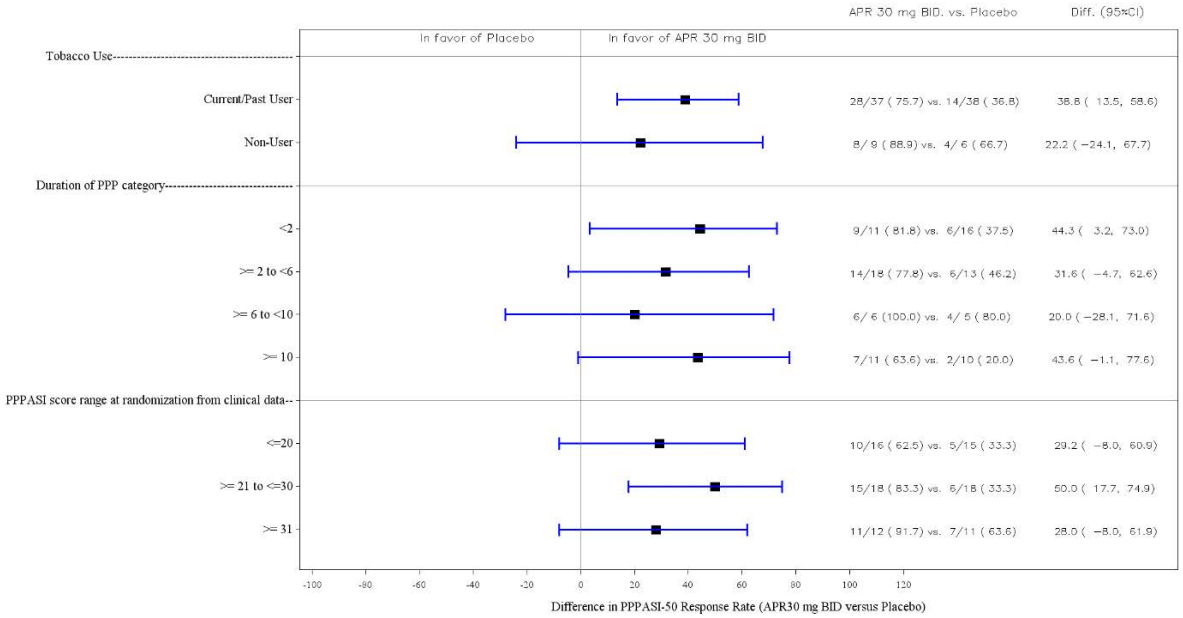
図 37　EQ-5D VASのベースラインからの変化量
（第II相試験：PBO投与期及び実薬投与期、ITT集団）

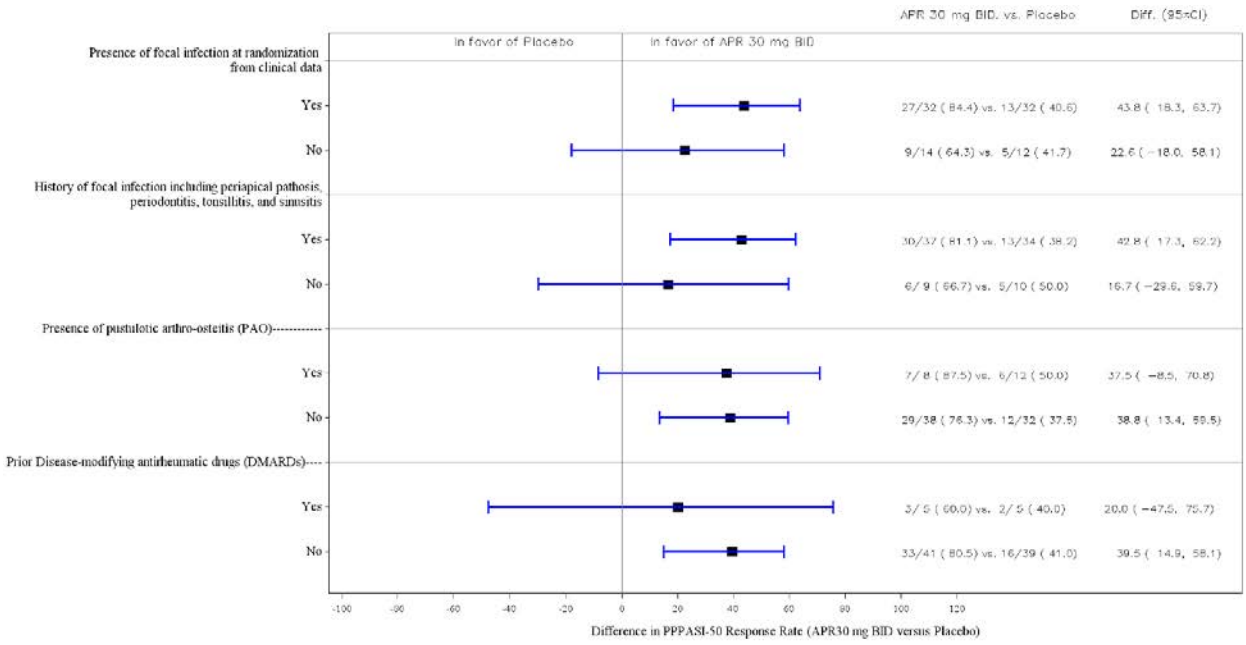


Source: Figure 14.2.1.20

図 38　部分集団別のWeek 16のPPPASI-50達成割合：NRI（第II相試験、ITT集団）







Source: Figure 14.2.1.2

目次

1. 医薬品への曝露....4
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....4
1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験....4
1.1.2 安全性の評価方法....6
1.1.2.1 安全性評価項目....6
1.1.2.2 安全性解析....6
1.2 全般的な曝露状況....7
1.2.1 被験者の内訳....7
1.2.2 曝露状況....7
1.2.2.1 第III相試験....7
1.2.2.2 第II相試験....9
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....11
1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....11
1.3.2 既往歴又は合併症....11
1.3.2.1 第III相試験....11
1.3.2.2 第II相試験....12
1.3.3 併用薬....12
1.3.3.1 第III相試験....12
1.3.3.2 第II相試験....12
2. 有害事象....13
2.1 有害事象の解析....13
2.1.1 比較的よく見られる有害事象....13
2.1.1.1 有害事象の概要....13
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象....17
2.1.1.3 重症度別の有害事象....21
2.1.1.4 発現時期別の有害事象....22
2.1.2 死亡....23
2.1.3 その他の重篤な有害事象....23
2.1.3.1 第III相試験....23
2.1.3.2 第II相試験....26
2.1.4 その他の重要な有害事象....28
2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象....28
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析....30
2.1.5.1 うつ病（自殺及び自傷を除く）....33
2.1.5.2 重篤な感染症....33
2.1.5.3 自殺／自傷....34
2.1.5.4 重篤な下痢、悪心及び嘔吐....34
2.1.5.5 悪性腫瘍....34
2.1.5.6 血管炎及び血管障害....34
2.1.5.7 重篤な過敏症....34
2.1.5.8 体重減少....34
2.2 個別有害事象の文章による説明....35
3. 臨床検査値の評価....35
3.1 血液学的検査....36
3.1.1 第III相試験....36
3.1.2 第II相試験....36
3.2 血液生化学的検査....36
3.2.1 第III相試験....36
3.2.2 第II相試験....37

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 37
4.1 第III相試験 37
4.2 第II相試験 38
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 39
5.1 内因性要因 39
5.1.1 年齢 39
5.1.2 性別 39
5.1.3 BMI 40
5.1.4 ランダム化時の病巣感染の合併 40
5.2 外因性要因 40
5.3 薬物相互作用 41
5.3.1 NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用 41
5.4 妊娠及び授乳時の使用 41
5.5 過量投与 42
5.6 薬物乱用 42
5.7 離脱症状及び反跳現象 42
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 42
6. 市販後データ 42
7. 参考文献 43
8. 付録 44
8.1 EOI検索用語 44
8.2 付録表 45
8.2.1 第III相試験 45
8.2.2 第II相試験 58

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
APR	apremilast／アプレミラスト
BMI	body mass index／体格指数
CSR	clinical study report／治験総括報告書
CYP3A4	cytochrome P450 3A4／チトクロムP450 3A4
EAIR	exposure adjusted incidence rate／曝露期間で調整した発現率
EOI	adverse events of interest／注目すべき有害事象
HbA1c	hemoglobin A1c／ヘモグロビンA1c
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH国際医薬用語集
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs／非ステロイド性抗炎症薬
PBO	placebo／プラセボ
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
PT	preferred term／基本語
SD	standard deviation／標準偏差
SMQ	standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query／MedDRA標準検索式
SOC	system organ class／器官別大分類

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

1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

掌蹠膿疱症に対するアプレミラスト（以下、APR）（開発コード：AMG 407）の安全性は、国内の掌蹠膿疱症患者を対象に実施した第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］及び第III相試験（20200195試験）で評価した。

第II相試験及び第III相試験はいずれも、掌蹠膿疱症を有する日本人被験者を対象としたAPRの有効性と安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ（以下、PBO）対照、並行群間比較試験であった。

安全性の評価に用いたこれらの臨床試験の要約を表 1に示し、試験デザインの概要をモジュール2.7.3 1.1項に示した。また、第II相試験の総括報告書（以下、CSR）をモジュール5.3.5.1.1-1、追加解析結果をモジュール5.3.5.4.1に示し、第III相試験のCSRをモジュール5.3.5.1.2-1（主要解析）及びモジュール5.3.5.1.2-3（最終解析）、追加解析結果をモジュール5.3.5.4.1（主要解析）及びモジュール5.3.5.4.2（最終解析）に示した。

本概要では最初に第III相試験の結果を示し、次に第II相試験の結果を示す。また、第II相試験及び第III相試験の投与群を以下のとおり表記する。

割り付けられた治験薬	二重盲検プラセボ対照期（以下、PBO対照期）		APRが投与された全期間（以下、全APR投与期間）	
	文章中での表記	図表中での表記	文章中での表記	図表中での表記
APR 30 mg	APR群	30 mg BID	APR/APR群	30 mg BID as Initiated
PBO	PBO群	Placebo	PBO/APR群	Placebo/30 mg BID
APR 30 mg又はPBO	－	－	全APR投与例	30 mg BID as Treated

BID = twice daily（1日2回）

表 1　安全性の評価に用いた臨床試験の要約

試験の相	試験番号（実施国）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第II相	20200055（国内）（評価）	有効性、安全性、忍容性	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	プラセボ又はアプレミラストを下記用量で1日2回経口投与する Day 1午前：10 mg Day 2午前：10 mg、午後：10 mg Day 3午前：10 mg、午後：20 mg Day 4午前：20 mg、午後：20 mg Day 5午前：20 mg、午後：30 mg Day 6以降午前：30 mg、午後：30 mg	90	ステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度の掌蹠膿疱症患者	32週	完了 完全な報告書 モジュール5.3.5.1.1-1
第III相	20200195（国内）（評価）	有効性、安全性、忍容性	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	プラセボ又はアプレミラストを下記用量で1日2回経口投与する Day 1午前：10 mg Day 2午前：10 mg、午後：10 mg Day 3午前：10 mg、午後：20 mg Day 4午前：20 mg、午後：20 mg Day 5午前：20 mg、午後：30 mg Day 6以降午前：30 mg、午後：30 mg	176	ステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度の掌蹠膿疱症患者	52週	完了 完全な報告書（主要解析） モジュール5.3.5.1.2-1 完全な報告書（最終解析） モジュール5.3.5.1.2-3

1.1.2　安全性の評価方法

1.1.2.1　安全性評価項目

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）、重篤な有害事象及び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。

有害事象

本概要ではすべての有害事象、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、EOI及び部分集団別の有害事象について評価した。有害事象の重症度は、治験担当医師が治験実施計画書での定義に基づき、「軽度」、「中等度」又は「重度」のいずれかで評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験担当医師が治験実施計画書での定義に基づき、「関連なし」又は「関連あり」で判定した。

報告されたすべての有害事象はICH国際医薬用語集（以下、MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）別に要約した。第II相試験ではMedDRA Version 23.1（PBO対照期）及び24.0（全APR投与期間）、第III相試験ではMedDRA Version 26.1（PBO対照期）並びに27.0（PBO対照期及び全APR投与期間）を使用した。本概要では、有害事象名をICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の対応するバージョンを用いて和訳した。

臨床検査値

各試験の治験実施計画書で定めた血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査項目について評価した。臨床検査値異常は、治験担当医師の判断により有害事象として報告された。

バイタルサイン

拡張期／収縮期血圧、心拍数、体温、体重及び体格指数（以下、BMI）について評価した。バイタルサイン値異常は、治験担当医師の判断により有害事象として報告された。

1.1.2.2　安全性解析

掌蹠膿疱症被験者に対するAPRの安全性は、第II相試験及び第III相試験のデータを併合せず、個々の試験ごとに評価した。

第II相試験の安全性解析には、PBO対照期（16週間）、実薬投与期（16週間）及び追跡調査期（4週間）のデータを含めた。第III相試験の安全性解析には、PBO対照期（16週間）、及び実薬投与期（36週間）又は追跡調査期（4週間）のデータを含めた。

安全性解析の概要を以下に示し、詳細を各試験の統計解析計画書（CSR 16.1.9項）に示した。

安全性解析対象集団

第II相試験及び第III相試験の統計解析書において、安全性解析対象集団を、以下のように定義した。

PBO対照期：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（以下、安全性解析対象集団）

全APR投与期間：APRが投与された全ての被験者からなる集団（以下、全APR投与例）

安全性解析方法

安全性データの解析は、各試験の安全性解析対象集団について、実際に投与された治験薬に従い実施した。

安全性解析におけるベースラインは、PBO対照期では、Week 0のランダム化後の治験薬初回投与日とした。全APR投与期間では、APR/APR群はWeek 0のランダム化後のAPR初回投与日、PBO/APR群はWeek 16のAPR初回投与日とした。

曝露期間（週）は、（治験薬の最終投与日−初回投与日+1）/7として算出した。全APR投与期間の曝露期間の算出には、APR初回投与日（Week 0のランダム化後のAPR初回投与日又はWeek 16のAPR初回投与日）及び最終投与日を用いた。

有害事象並びに臨床検査値及びバイタルサイン値異常の解析では、発現割合を要約した。被験者に同一の有害事象が複数回認められた場合は、重症度別の有害事象は最悪の重症度を用いて集計し、発現時期別の有害事象は初回の発現のみを含めて集計した。また、治験薬の曝露期間の違いを考慮して、有害事象の100人年あたりの曝露期間で調整した発現率（EAIR）（以下、EAIR/100人年）も示した。EAIR/100人年は、ある特定の有害事象を発現した被験者数／総曝露期間（年）を100倍した値と定義した。被験者の曝露期間（日）は、ある特定の有害事象が発現しなかった被験者は治験薬投与期間とし、ある特定の有害事象が発現した被験者は当該事象の初回発現日までの治験薬投与期間とした。総曝露期間（年）は、解析に含まれた全被験者の曝露期間（日）の合計を365.25で除して算出した。

臨床検査値及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの経時的な変化、並びにベースラインからベースライン後の各時点又は最悪値へのシフトテーブルを示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

第III相試験及び第II相試験における被験者の内訳は、モジュール2.7.3 3.1.1項に示した。

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 第III相試験

PBO対照期

PBO対照期の曝露状況を表 2に示す。

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。

表 2　曝露状況：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 88)	30 mg BID (N = 88)	Total (N = 176)
Subject Years[a]			
n	88	88	176
Total Sum	26.554	26.708	53.262
Mean	0.302	0.303	0.303
SD	0.0345	0.0309	0.0327
Median	0.307	0.307	0.307
Q1, Q3	0.307, 0.309	0.307, 0.307	0.307, 0.307
Min, Max	0.02, 0.33	0.02, 0.32	0.02, 0.33
Duration of exposure (weeks)[b]			
n	88	88	176
Mean	15.745	15.836	15.791
SD	1.8021	1.6111	1.7050
Median	16.000	16.000	16.000
Q1, Q3	16.000, 16.143	16.000, 16.000	16.000, 16.000
Min, Max	1.29, 17.00	1.00, 16.86	1.00, 17.00
Duration of exposure[b] - n (%)			
< 4 weeks	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
4 to < 8 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 to < 12 weeks	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
12 to < 16 weeks	19 (21.6)	17 (19.3)	36 (20.5)
≥16 weeks	67 (76.1)	70 (79.5)	137 (77.8)

Date of database cutoff = [redacted]20[redacted]. Date of snapshot = [redacted]20[redacted]. This table was generated using dataset for supplemental analysis.
N = Number of subjects in the analysis population. n = Number of subjects with observed data.
SD = Standard Deviation. Q1 = First Quartile. Q3 = Third Quartile.
[a] Subject years is the total exposure time (in years) among subjects included in the analysis.
[b] Duration of exposure is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of investigational product and the date of the last dose of investigational product in the period, inclusive.

Source: Table 14-5.1.1.501

全APR投与期間

全APR投与期間の曝露状況を表 3に示す。

合計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、全APR投与例では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。

表 3　曝露状況：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

	Placebo/30 mg BID (N = 86)	30 mg BID as Initiated (N = 88)	30 mg BID as Treated (N = 174)
Subject Years[a]			
n	86	88	174
Total Sum	57.536	85.432	142.968
Mean	0.669	0.971	0.822
SD	0.0852	0.1346	0.1886
Median	0.690	0.997	0.702
Q1, Q3	0.687, 0.690	0.997, 0.997	0.690, 0.997
Min, Max	0.15, 0.73	0.02, 1.01	0.02, 1.01
Duration of exposure (weeks)[b]			
n	86	88	174
Mean	34.909	50.656	42.873
SD	4.4453	7.0243	9.8421
Median	36.000	52.000	36.643
Q1, Q3	35.857, 36.000	52.000, 52.000	36.000, 52.000
Min, Max	8.00, 38.29	1.00, 52.57	1.00, 52.57
Duration of exposure[b] - n (%)			
< 4 weeks	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
4 to < 8 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 to < 12 weeks	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
12 to < 16 weeks	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
16 to < 20 weeks	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
20 to < 24 weeks	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
24 to < 32 weeks	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.7)
32 to < 44 weeks	80 (93.0)	2 (2.3)	82 (47.1)
44 to < 52 weeks	0 (0.0)	14 (15.9)	14 (8.0)
≥ 52 weeks	0 (0.0)	70 (79.5)	70 (40.2)

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.
IP = investigational product.
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).
[a] Subject years is the total exposure time (in years) among subjects included in the analysis.
[b] Duration of exposure is the time interval (in weeks) between the date of the first dose of investigational product and the date of the last dose of investigational product in the period, inclusive.

Source: 最終解析 Table 14-5.1.2

1.2.2.2　第II相試験

PBO対照期

PBO対照期の曝露状況を表 4に示す。

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。

表 4　曝露状況：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=44) n (%)	30 mg BID (N=46) n (%)	Total (N=90) n (%)
Subject Years			
n	44	46	90
Total Sum	12.91	14.11	27.02
Mean (SD)	0.293 (0.0537)	0.307 (0.0027)	0.300 (0.0380)
Median	0.307	0.307	0.307
Min, Max	0.03, 0.32	0.30, 0.31	0.03, 0.32
Duration (weeks)[a]			
n	44	46	90
Mean (SD)	15.305 (2.8069)	16.009 (0.1330)	15.664 (1.9851)
Median	16.000	16.000	16.000
Min, Max	1.70, 16.90	15.70, 16.40	1.70, 16.90
Duration Category – n (%)[a]			
>= 1 Day	44 (100.0)	46 (100.0)	90 (100.0)
< 4 Weeks	1 (2.3)	0	1 (1.1)
>= 4 to < 8 Weeks	1 (2.3)	0	1 (1.1)
>= 8 to < 12 Weeks	1 (2.3)	0	1 (1.1)
>= 12 to < 16 Weeks	5 (11.4)	8 (17.4)	13 (14.4)
>= 16 Weeks	36 (81.8)	38 (82.6)	74 (82.2)

SD = Standard Deviation.

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

Source: Table 14.1.13.1

全APR投与期間

全APR投与期間の曝露状況を表 5に示す。

合計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、全APR投与例では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。

表 5　曝露状況：全APR投与期間（第II相試験、全APR投与例）

	Placebo/30 mg BID (N=41) n (%)	30 mg BID as Initiated (N=46) n (%)	30 mg BID as Treated (N=87) n (%)
Subject Years			
n	41	46	87
Total Sum	12.50	27.79	40.29
Mean (SD)	0.305 (0.0140)	0.604 (0.0468)	0.463 (0.1544)
Median	0.307	0.613	0.602
Min, Max	0.23, 0.32	0.33, 0.63	0.23, 0.63
Duration (weeks)[a]			
n	41	46	87
Mean (SD)	15.905 (0.7283)	31.530 (2.4391)	24.167 (8.0564)
Median	16.000	32.000	31.400
Min, Max	12.00, 16.60	17.00, 32.70	12.00, 32.70
Duration Category – n (%)[a]			
>= 1 Day	41 (100.0)	46 (100.0)	87 (100.0)
< 4 Weeks	0	0	0
>= 4 to < 8 Weeks	0	0	0
>= 8 to < 12 Weeks	0	0	0
>= 12 to < 16 Weeks	9 (22.0)	0	9 (10.3)
>= 16 to < 20 Weeks	32 (78.0)	1 (2.2)	33 (37.9)
>= 20 to < 24 Weeks	0	0	0
>= 24 to < 28 Weeks	0	1 (2.2)	1 (1.1)
>= 28 to < 32 Weeks	0	10 (21.7)	10 (11.5)
>= 32 Weeks	0	34 (73.9)	34 (39.1)

SD = Standard Deviation.

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

Source: Table 14.1.13.2

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　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

第III相試験及び第II相試験における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、モジュール2.7.3 3.1.2項に示した。

1.3.2　既往歴又は合併症

1.3.2.1　第III相試験

被験者全例が何らかの既往歴又は合併症を有しており、主な既往歴又は合併症（被験者の20%以上）は、歯周炎（123例、69.9%）、高血圧（60例、34.1%）及び爪の障害（43例、24.4%）であった。既往歴又は合併症の種類及び被験者の割合は、両群間でおおむね同様であった（CSR_主要解析 Table 14-2.6）。

1.3.2.2 第II相試験

被験者全例が何らかの既往歴又は合併症を有しており、主な既往歴又は合併症（被験者の20%以上）は、歯周炎（55例、61.1%）、歯髄障害（31例、34.4%）、高血圧（25例、27.8%）、季節性アレルギー（23例、25.6%）及び膿疱性骨関節炎（21例、23.3%）であった。なお、膿疱性骨関節炎は掌蹠膿疱症性骨関節炎と同義であり、ベースラインでは被験者の22.2%に認められた（CSR Table 14.1.8.2）。既往歴又は合併症の種類及び被験者の割合は、両群間でおおむね同様であった（CSR Table 14.1.8.1）。

1.3.3 併用薬

1.3.3.1 第III相試験

PBO対照期

併用薬を投与された被験者の割合は、APR群で96.6%、PBO群で98.9%であった。主な併用薬（いずれかの投与群で被験者の10%以上）は、白色ソフトパラフィン（APR群：77.3%、PBO群：80.7%、以下同順）、ロキソプロフェンナトリウム二水和物（20.5%、17.0%）、トジナメラン（15.9%、9.1%）、レバミピド（13.6%、10.2%）、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（11.4%、10.2%）及びパラセタモール（10.2%、11.4%）であった（CSR_最終解析 Table 14-8.1.1.501）。

全APR投与期間

被験者の97.7%に併用薬が投与された。主な併用薬（被験者の10%以上）は、白色ソフトパラフィン（75.3%）、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（31.0%）、ロキソプロフェンナトリウム二水和物（23.6%）、パラセタモール（19.5%）、レバミピド（16.7%）、マキサカルシトール及びトジナメラン（各16.1%）、ヘパリン類似物質（15.5%）、インフルエンザワクチン（13.2%）、ジフルプレドナート及びトラネキサム酸（各12.1%）並びにウイルスワクチン（10.3%）であった（CSR_最終解析 Table 14-8.1.2）。

1.3.3.2 第II相試験

PBO対照期

併用薬を投与された被験者の割合は、APR群で89.1%、PBO群で95.5%であった。主な併用薬（いずれかの投与群で被験者の10%以上）は、レバミピド（APR群：26.1%、PBO群：11.4%、以下同順）、白色ソフトパラフィン（21.7%、11.4%）、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（19.6%、15.9%）、ロキソプロフェンナトリウム（17.4%、15.9%）、ドンペリドン（17.4%、6.8%）、パラセタモール（15.2%、4.5%）、クロベタゾールプロピオン酸エステル（13.0%、0%）、セレコキシブ（10.9%、6.8%）、酪酸菌及びメトホルミン塩酸塩（各10.9%、4.5%）、インフルエンザワクチン（8.7%、13.6%）、アムロジピン（6.5%、15.9%）、ムコ多糖体多硫酸エステル（6.5%、13.6%）並びにヒドロコルチゾン酪酸エステル（2.2%、11.4%）であった（CSR Table 14.1.10.1）。

全APR投与期間

被験者の93.1%に併用薬が投与された。主な併用薬（被験者の10%以上）は、レバミピド（23.0%）、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びロキソプロフェンナトリウム（各20.7%）、白色ソフトパラフィン（16.1%）、ドンペリドン（13.8%）、ムコ多糖体多硫酸エステル及びパラセタモール（各12.6%）並びにインフルエンザワクチン（11.5%）であった（CSR Table 14.1.10.2）。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1.1 第III相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した有害事象の要約を表 6に示す。

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（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（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（1.1%）に認められた。

表 6　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 (%)	Placebo EAIR/100 Subj-yrs[a]	30 mg BID (N=88, Subj-yrs=26.7) n (%)	30 mg BID 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 investigational product (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

全APR投与期間

全APR投与期間に発現した有害事象の要約を表 7に示す。

全APR投与例でのすべての有害事象の発現割合は85.1%であった。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。

全APR投与例での有害事象の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。

表 7　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

2.1.1.1.2　第II相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した有害事象の要約を表 8に示す。

すべての有害事象の発現割合はAPR群で82.6%、PBO群で70.5%であった。重度の有害事象は、APR群では認められず、PBO群では1例（2.3%）に認められた。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APR群では認められず、PBO群では3例（6.8%）に認められた。

表 8　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

全APR投与期間

全APR投与期間に発現した有害事象の要約を表 9に示す。

全APR投与例でのすべての有害事象の発現割合は83.9%であった。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。

全APR投与例での有害事象の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。

表 9　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

2.1.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.2.1　第III相試験

PBO対照期

PBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）を表 10に示す。

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。

表 10　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=88, Subj-yrs=26.6)		30 mg BID (N=88, Subj-yrs=26.7)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	3 (3.4)	11.6	17 (19.3)	76.6
軟便	1 (1.1)	3.8	15 (17.0)	66.3
頭痛	2 (2.3)	7.6	10 (11.4)	41.4
悪心	1 (1.1)	3.8	10 (11.4)	41.8
湿疹	3 (3.4)	11.7	5 (5.7)	19.4
上咽頭炎	8 (9.1)	31.8	4 (4.5)	15.3
掌蹠膿疱症	5 (5.7)	19.5	4 (4.5)	15.3
背部痛	5 (5.7)	19.3	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 investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.2.1.1.501

全APR投与期間

全APR投与期間に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）を表11に示す。

全APR投与例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。

表 11　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

Preferred Term[a]	Placebo/30 mg BID (N=86, Subj-yrs=57.5) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID as Initiated (N=88, Subj-yrs=85.4) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID as Treated (N=174, Subj-yrs=143.0) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	13 (15.1)	26.4	18 (20.5)	25.9	31 (17.8)	26.1
上咽頭炎	14 (16.3)	26.5	14 (15.9)	17.5	28 (16.1)	21.1
悪心	12 (14.0)	24.1	11 (12.5)	14.6	23 (13.2)	18.3
軟便	6 (7.0)	11.2	16 (18.2)	22.5	22 (12.6)	17.6
頭痛	8 (9.3)	15.2	11 (12.5)	14.5	19 (10.9)	14.8
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (8.1)	12.8	11 (12.5)	13.8	18 (10.3)	13.4
掌蹠膿疱症	4 (4.7)	6.9	8 (9.1)	9.6	12 (6.9)	8.5
湿疹	2 (2.3)	3.5	9 (10.2)	11.4	11 (6.3)	8.1
腹部不快感	1 (1.2)	1.8	6 (6.8)	7.4	7 (4.0)	5.1
接触皮膚炎	2 (2.3)	3.5	5 (5.7)	6.0	7 (4.0)	5.0
節足動物咬傷	1 (1.2)	1.8	5 (5.7)	6.1	6 (3.4)	4.3
発熱	1 (1.2)	1.7	5 (5.7)	6.1	6 (3.4)	4.3

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).
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.2.1.2

2.1.1.2.2　第II相試験

PBO対照期

PBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）を表 12に示す。

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%）、軟便（10.9%、4.5%）、接触皮膚炎（10.9%、2.3%）、食欲減退（6.5%、0%）及び湿疹（6.5%、11.4%）であった。

表 12　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）：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)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	6 (13.6)	51.3	12 (26.1)	112.3
腹部不快感	1 (2.3)	7.9	7 (15.2)	56.3
悪心	2 (4.5)	16.1	6 (13.0)	48.4
頭痛	0	0	6 (13.0)	45.9
上咽頭炎	2 (4.5)	16.1	5 (10.9)	37.6
軟便	2 (4.5)	16.2	5 (10.9)	39.4
接触皮膚炎	1 (2.3)	7.8	5 (10.9)	37.3
食欲減退	0	0	3 (6.5)	22.0
湿疹	5 (11.4)	42.0	3 (6.5)	22.3
毛包炎	4 (9.1)	32.0	1 (2.2)	7.1

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.3.1

全APR投与期間

全APR投与期間に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）を表13に示す。

全APR投与例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、膿疱性骨関節炎は掌蹠膿疱症性骨関節炎と同義であり、原疾患に起因するものと考えられる。

表 13　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）：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)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	6 (14.6)	54.4	13 (28.3)	63.1	19 (21.8)	60.1
腹部不快感	5 (12.2)	43.0	8 (17.4)	33.8	13 (14.9)	36.9
頭痛	4 (9.8)	34.0	6 (13.0)	24.1	10 (11.5)	27.3
上咽頭炎	4 (9.8)	32.9	6 (13.0)	23.7	10 (11.5)	26.7
接触皮膚炎	1 (2.4)	8.2	9 (19.6)	35.3	10 (11.5)	26.5
悪心	3 (7.3)	25.9	6 (13.0)	24.8	9 (10.3)	25.1
軟便	3 (7.3)	25.9	5 (10.9)	20.1	8 (9.2)	22.0
掌蹠膿疱症	3 (7.3)	24.3	5 (10.9)	18.2	8 (9.2)	20.1
湿疹	3 (7.3)	25.5	3 (6.5)	11.5	6 (6.9)	15.8
膿疱性骨関節炎	1 (2.4)	8.0	5 (10.9)	18.5	6 (6.9)	15.2
毛包炎	3 (7.3)	24.6	1 (2.2)	3.6	4 (4.6)	10.1
皮膚乳頭腫	1 (2.4)	8.0	3 (6.5)	11.3	4 (4.6)	10.3
食欲減退	1 (2.4)	8.1	3 (6.5)	11.4	4 (4.6)	10.3
外耳炎	0	0	3 (6.5)	11.3	3 (3.4)	7.7
背部痛	0	0	3 (6.5)	11.4	3 (3.4)	7.7
体重減少	0	0	3 (6.5)	11.2	3 (3.4)	7.6

Study Completion Date: 07JUN2021
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). The TEAEs that occurred during 30 mg BID treatment are counted.
Each subject is counted once for each applicable category.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 24.0. A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.3.2

2.1.1.3　重症度別の有害事象

2.1.1.3.1　第III相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度（APR群：43.2%、PBO群：36.4%、以下同順）又は中等度（27.3%、11.4%）であった。APR群で最も多く認められた中等度の事象は下痢［6例（6.8%）、2例（2.3%）］であり、次いで軟便［4例（4.5%）、0例］であった。

重度の有害事象としてAPR群の1例（1.1%）に小脳出血、PBO群の1例（1.1%）に急性心筋梗塞及び仮性動脈瘤感染が認められ、いずれも重篤な有害事象と判断された（2.1.3.1項、CSR_最終解析 Table 14-6.2.4.1.501）。

全APR投与期間

全APR投与期間に発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度（51.7%）又は中等度（29.9%）であった。全APR投与例で最も多く認められた中等度の事象はCOVID-19［8例（4.6%）］であり、次いで下痢及び悪心［各7例（4.0%）］であった。

重度の有害事象として、脳梗塞、白内障、十二指腸穿孔及び胆石症（PBO/APR群の各1例、1.2%）並びに腎盂腎炎、小脳出血及びウイルス感染（APR/APR群の各1例、1.1%）が認められ、いずれも重篤な有害事象と判断された（2.1.3.1項、CSR_最終解析 Table 14-6.2.4.2）。

2.1.1.3.2 第II相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度（APR群：54.3%、PBO群：40.9%、以下同順）又は中等度（28.3%、27.3%）であった。APR群で最も多く認められた中等度の事象は頭痛［3例（6.5%）、0例］であり、次いで食欲減退［2例（4.3%）、0例］であった。

重度の有害事象としてPBO群の1例（2.3%）に末梢性浮腫が認められた（CSR Table 14.3.1.5.1）。

全APR投与期間

全APR投与期間に発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度（48.3%）又は中等度（33.3%）であった。全APR投与例で最も多く認められた中等度の事象は頭痛及び膿疱性骨関節炎［各5例（5.7%）］であり、次いで掌蹠膿疱症［4例（4.6%）］であった。なお、膿疱性骨関節炎は掌蹠膿疱症性骨関節炎と同義であり、原疾患に起因するものと考えられる。

重度の有害事象として、腹膜炎（PBO/APR群の1例、2.4%）及び便秘（APR/APR群の1例、2.2%）が認められ、いずれも重篤な有害事象と判断された（2.1.3.2項、CSR Table 14.3.1.5.2）。

2.1.1.4 発現時期別の有害事象

2.1.1.4.1 第III相試験

APR投与開始から1週以内、1週超～2週以内、2週超～4週以内、4週超～8週以内、8週超～12週以内、12週超～16週以内、16週超～28週以内、28週超～40週以内、40週超～52週以内、52週超に区分し、有害事象を発現時期別に集計した。

全APR投与例で比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）について、発現時期別の発現割合を付録表 24に示す。

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（59例、33.9%）が最も高く、経時的に減少する傾向が見られた（CSR_最終解析 Table 14-6.2.22.2）。事象別では、下痢、軟便、悪心及び頭痛の多くが投与開始後1週以内に発現し、発現割合は経時的に減少した。その他の事象について、発現割合が経時的に増加した又は明らかに特定の時期に発現した事象は認められなかった。

2.1.1.4.2 第II相試験

APR投与開始から1週以内、1週超～2週以内、2週超～4週以内、4週超～8週以内、8週超～12週以内、12週超～16週以内、16週超～24週以内、24週超～32週以内、32週超に区分し、有害事象を発現時期別に集計した。

全APR投与例で比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）について、発現時期別の発現割合を付録表 33に示す。

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（30例、34.5%）が最も高く、経時的に減少する傾向が見られた（CSR Table 14.3.1.13.3）。事象別では、下痢、腹部不快感及び悪心の多くが投与開始後1週以内に発現し、発現割合は経時的に減少した。その他の事象について、発現割合が経時的に増加した又は明らかに特定の時期に発現した事象は認められなかった。

2.1.2 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。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 25（第III相試験）及び付録表 34（第II相試験）に示す。

2.1.3.1 第III相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した重篤な有害事象を表 14に示す。

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。これらの事象の概要を以下に示し、詳細をCSR（主要解析）14.6.2項に示した。

APR群

- 小脳出血：5[redacted]歳の男性で、Day 48に重度の小脳出血が認められ、治験薬の投与を中断した。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。

PBO群

- 仮性動脈瘤感染及び急性心筋梗塞：6[redacted]歳の男性で、Day 20に重度の急性心筋梗塞が認められ、治験薬の投与を中断した。さらに、Day 103に重度の仮性動脈瘤感染が認められ、治験薬の投与は継続された。いずれも転帰は回復であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 14　重篤な有害事象：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=88, Subj-yrs=26.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID (N=88, Subj-yrs=26.7) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs[b]
Number of subjects reporting serious treatment-emergent adverse events	1 (1.1)	3.8	1 (1.1)	3.8
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
仮性動脈瘤感染	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
神経系障害	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	3.8
小脳出血	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	3.8
心臓障害	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
急性心筋梗塞	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0

Date of database cutoff = [redacted]20[redacted]. Date of snapshot = [redacted]20[redacted]. This table was generated using dataset for supplemental ana ysis.
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 investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 26.1.
[b] 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: Table 14-6.2.6.2.2.501

全APR投与期間

全APR投与期間に発現した重篤な有害事象を表 15に示す。

全APR投与例では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。これらの事象のうち小脳出血はPBO対照期に認められたため、PBO対照期の項に概要を示した。その他の事象の概要を以下に示し、詳細をCSR（最終解析）14.6.2項に示した。

PBO/APR群

- 白内障及び脳梗塞：6[redacted]歳の女性で、Day 152に重度の脳梗塞が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。また、Day 246に重度の白内障が認められた。治験薬の投与は継続され、転帰は未回復であった。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。
- 十二指腸穿孔：5[redacted]歳の女性で、Day 153に重度の十二指腸穿孔が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 胆石症：5[redacted]歳の女性で、Day 224に重度の胆石症が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

- 変形性関節症：6[redacted]歳の女性で、Day 303に中等度の変形性関節症が認められ、治験薬の投与を中止した。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。

APR/APR群

- 白内障：7[redacted]歳の女性で、Day 309及びDay 316に中等度の白内障が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。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。
- 腎盂腎炎：4[redacted]歳の女性で、Day 166に重度の腎盂腎炎が認められ、治験薬の投与を中断した。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。
- 急性腎盂腎炎：6[redacted]歳の女性で、Day 354に中等度の急性腎盂腎炎が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- ウイルス感染：7[redacted]歳の男性で、Day 361に重度のウイルス感染が認められ、治験薬の投与を中断した。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。

表 15　重篤な有害事象：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo/30 mg BID (N=86, Subj-yrs=57.5) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID as Initiated (N=88, Subj-yrs=85.4) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID as Treated (N=174, Subj-yrs=143.0) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
Number of subjects reporting any serious treatment-emergent adverse events	4 (4.7)	7.1	5 (5.7)	6.0	9 (5.2)	6.4
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0.0	3 (3.4)	3.5	3 (1.7)	2.1
腎盂腎炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
ウイルス感染	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
神経系障害	1 (1.2)	1.8	1 (1.1)	1.2	2 (1.1)	1.4
小脳出血	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
脳梗塞	1 (1.2)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
眼障害	1 (1.2)	1.7	1 (1.1)	1.2	2 (1.1)	1.4
白内障	1 (1.2)	1.7	1 (1.1)	1.2	2 (1.1)	1.4
胃腸障害	1 (1.2)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
十二指腸穿孔	1 (1.2)	1.8	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
肝胆道系障害	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
胆石症	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
変形性関節症	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7

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).
A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.6.1

2.1.3.2　第II相試験

PBO対照期

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

全APR投与期間に発現した重篤な有害事象を表 16に示す。

全APR投与例では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。これらの事象の概要を以下に示し、詳細をCSR 14.6.2項に示した。

PBO/APR群

- 腹膜炎：4[redacted]歳の男性で、Day 160に重度の腹膜炎が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが、他院から提供された情報に基づき、腹膜炎の原因の1つとして結腸憩室炎が考えられると報告された。

APR/APR群

- COVID-19肺炎：7[redacted]歳の女性で、Day 117に中等度のCOVID-19肺炎が認められ、Day 120に入院し、試験を中止した。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。
- 便秘及び腸の軸捻転：6[redacted]歳の女性で便秘を合併しており、Day 141に中等度の腸の軸捻転が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。また、Day 174に重度の便秘が認められた。被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。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。

表 16　重篤な有害事象：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)	
System Organ Class Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
Subjects With at Least One Serious TEAE	1 (2.4)	8.1	2 (4.3)	7.3	3 (3.4)	7.5
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	8.1	1 (2.2)	3.6	2 (2.3)	5.0
COVID-19肺炎	0	0	1 (2.2)	3.6	1 (1.1)	2.5
腹膜炎	1 (2.4)	8.1	0	0	1 (1.1)	2.5
胃腸障害	0	0	1 (2.2)	3.6	1 (1.1)	2.5
便秘	0	0	1 (2.2)	3.6	1 (1.1)	2.5
腸の軸捻転	0	0	1 (2.2)	3.6	1 (1.1)	2.5

Study Completion Date: 07JUN2021
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). The TEAEs that occurred during 30 mg BID treatment are counted.
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] Coded using MedDRA version 24.0. A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.6.2

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　第III相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 17に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、APR群の1例（1.1%）に下痢、PBO群の1例（1.1%）に状態悪化が認められた。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（CSR_主要解析 Listing 16-2.7.6.2）。

表 17　治験薬の投与中止に至った有害事象：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=88, Subj-yrs=26.6)		30 mg BID (N=88, Subj-yrs=26.7)	
	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events leading to IP withdrawal	1 (1.1)	3.8	1 (1.1)	3.8
胃腸障害	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	3.8
下痢	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	3.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
状態悪化	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0

Date of database cutoff = [redacted]20[redacted]. Date of snapshot = [redacted]20[redacted]. This table was generated using dataset for supplemental analysis.
N = Number of subjects in the analysis population. n = Number of subjects with observed data. IP = Investigational product. 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.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 26.1.
[b] 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: Table 14-6.2.5.1.1.501

全APR投与期間

全APR投与期間に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 18に示す。

全APR投与例では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。これらの事象のうち下痢はPBO対照期に認められたため、PBO対照期の項に概要を示した。掌蹠膿疱症、関節痛及び変形性関節症の重症度はいずれも中等度で、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（CSR_最終解析 Listing 16-2.7.6.2）。

表 18　治験薬の投与中止に至った有害事象：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo/30 mg BID (N=86, Subj-yrs=57.5) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID as Initiated (N=88, Subj-yrs=85.4) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID as Treated (N=174, Subj-yrs=143.0) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events leading to IP withdrawal	4 (4.7)	7.0	1 (1.1)	1.2	5 (2.9)	3.5
胃腸障害	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
下痢	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
掌蹠膿疱症	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	3.5	0 (0.0)	0.0	2 (1.1)	1.4
関節痛	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
変形性関節症	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
臨床検査	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7
体重減少	1 (1.2)	1.7	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	0.7

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. IP = Investigational product. 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).
A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.5.3

2.1.4.1.2　第II相試験

PBO対照期

PBO対照期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 19に示す。

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%）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、膿疱性骨関節炎、排尿困難及び末梢性浮腫（各1例、2.3%）であった。

表 19　治験薬の投与中止に至った有害事象：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Placebo (N=44, Subj-yrs=12.9) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs[b]	30 mg BID (N=46, Subj-yrs=14.1) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs[b]
Subjects With at Least One TEAE Leading to Drug Withdrawal	3 (6.8)	23.5	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)	7.8	0	0
膿疱性骨関節炎	1 (2.3)	7.8	0	0
腎および尿路障害	1 (2.3)	7.8	0	0
排尿困難	1 (2.3)	7.8	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	7.8	0	0
末梢性浮腫	1 (2.3)	7.8	0	0

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.10.1

全APR投与期間

全APR投与例では、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。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析では、EOIを評価した。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、MedDRAを用いて特定した。また、APRの重要な潜在的リスクである体重減少も本項で評価した。

特定されたEOI及びその検索法を表 20に示す。

表 20　EOI及び検索法

EOI	検索法
重篤な感染症	「SOC; 感染症および寄生虫症」に属する事象のうち重篤な事象
うつ病（自殺及び自傷を除く）	サブSMQ; うつ病（自殺／自傷を除く）（狭域検索）
自殺／自傷	サブSMQ; 自殺／自傷（狭域検索）
重篤な下痢、悪心及び嘔吐	「SOC; 胃腸障害」に属する下痢、悪心及び嘔吐に関連する事象（付録8.1）のうち重篤な事象
悪性腫瘍	悪性腫瘍に関連するHLGT又はHLT（付録8.1）に属する事象
血管炎及び血管障害	SMQ; 血管炎（狭域検索）
重篤な過敏症	SMQ; 過敏症（狭域検索）に属する事象のうち重篤な事象
体重減少	体重減少に関連する事象（付録8.1）

SMQ = Standardised MedDRA Queries（MedDRA標準検索式）. HLGT = High Level Group Terms（高位グループ語）. HLT = High Level Terms（高位語）.

第III相試験で認められたEOIを表 21（PBO対照期）及び表 22（全APR投与期間）、第II相試験で認められたEOIを表 23（全APR投与期間）に示す。第II相試験のPBO対照期では、EOIは認められなかった。

表 21　注目すべき有害事象：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

Category Preferred Term[a]	Placebo (N=88, Subj-yrs=26.6) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs[g]	30 mg BID (N=88, Subj-yrs=26.7) n (%)	 EAIR/100 Subj-yrs[g]
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	3 (3.4)	11.4	1 (1.1)	3.8
Depression (Excluding suicide and self-injury)[b]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Infection[c]	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
仮性動脈瘤感染	1 (1.1)	3.8	0 (0.0)	0.0
Risk of Triggering Suicide[d]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Diarrhea, Nausea, and Vomiting	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Malignancies	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Vasculitis and Vasculopathy[e]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Hypersensitivity[f]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Weight Change (Weight decrease)	2 (2.3)	7.6	1 (1.1)	3.8
体重減少	2 (2.3)	7.6	1 (1.1)	3.8

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 investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term/category.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Preferred Terms are coded using MedDRA version 27.0 and listed in descending order of subject incidence.
[b] MedDRA narrow scope SMQ of Depression (excluding suicide and self-injury).
[c] MedDRA primary PTs from the SOC of Infections and infestations. Only the events that were assessed as serious.
[d] MedDRA narrow scope sub-SMQ of Suicide/self-injury.
[e] MedDRA narrow scope SMQ of Vasculitis
[f] MedDRA narrow scope SMQ of Hypersensitivity
[g] 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: 追加解析（最終解析）Table 14-6.3.1.1.501

表 22　注目すべき有害事象：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

Category Preferred Term[a]	Placebo/30 mg BID (N=86, Subj-yrs=57.5) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[g]	30 mg BID as Initiated (N=88, Subj-yrs=85.4) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[g]	30 mg BID as Treated (N=174, Subj-yrs=143.0) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[g]
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	1 (1.2)	1.7	7 (8.0)	8.4	8 (4.6)	5.7
Depression (Excluding suicide and self-injury)[b]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Infection[c]	0 (0.0)	0.0	3 (3.4)	3.5	3 (1.7)	2.1
腎盂腎炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
ウイルス感染	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
Risk of Triggering Suicide[d]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Diarrhea, Nausea, and Vomiting	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Malignancies	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Vasculitis and Vasculopathy[e]	0 (0.0)	0.0	2 (2.3)	2.4	2 (1.1)	1.4
慢性色素性紫斑	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
蕁麻疹様血管炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	1.2	1 (0.6)	0.7
Serious Hypersensitivity[f]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Weight Change (Weight decrease)	1 (1.2)	1.7	2 (2.3)	2.4	3 (1.7)	2.1
体重減少	1 (1.2)	1.7	2 (2.3)	2.4	3 (1.7)	2.1

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).
A subject is counted only once for multiple events within preferred term/category.
Subject incidence is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N.
[a] Preferred Terms are coded using MedDRA version 27.0 and listed in descending order of subject incidence.
[b] MedDRA narrow scope SMQ of Depression (excluding suicide and self-injury).
[c] MedDRA primary PTs from the SOC of Infections and infestations. Only the events that were assessed as serious.
[d] MedDRA narrow scope sub-SMQ of Suicide/self-injury.
[e] MedDRA narrow scope SMQ of Vasculitis
[f] MedDRA narrow scope SMQ of Hypersensitivity
[g] 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: 追加解析（最終解析）Table 14-6.3.1.2

表 23　注目すべき有害事象：全APR投与期間（第II相試験、全APR投与例）

Category Preferred Term[a]	Placebo/30 mg BID (N=41, Subj-yrs=12.5) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[g]	30 mg BID as Initiated (N=46, Subj-yrs=27.8) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[g]	30 mg BID as Treated (N=87, Subj-yrs=40.3) n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[g]
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	2 (4.9)	16.2	4 (8.7)	14.9	6 (6.9)	15.3
Depression (Excluding suicide and self-injury)[b]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Infection[c]	1 (2.4)	8.1	1 (2.2)	3.6	2 (2.3)	5.0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0 (0.0)	0.0	1 (2.2)	3.6	1 (1.1)	2.5
腹膜炎	1 (2.4)	8.1	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	2.5
Risk of Triggering Suicide[d]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Serious Diarrhea, Nausea, and Vomiting	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Malignancies	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Vasculitis and Vasculopathy[e]	1 (2.4)	8.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	2.5
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (2.4)	8.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.1)	2.5
Serious Hypersensitivity[f]	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
Weight Change (Weight decrease)	0 (0.0)	0.0	3 (6.5)	11.2	3 (3.4)	7.6
体重減少	0 (0.0)	0.0	3 (6.5)	11.2	3 (3.4)	7.6

Study Completion Date: 07JUN2021
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.
[a] Preferred Terms are coded using MedDRA version 24.0 and listed in descending order of subject incidence.
[b] MedDRA narrow scope SMQ of Depression (excluding suicide and self-injury).
[c] MedDRA primary PTs from the SOC of Infections and infestations. Only the events that were assessed as serious.
[d] MedDRA narrow scope sub-SMQ of Suicide/self-injury.
[e] MedDRA narrow scope SMQ of Vasculitis
[f] MedDRA narrow scope SMQ of Hypersensitivity
[g] 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 14-6.1.26.4

2.1.5.1　うつ病（自殺及び自傷を除く）

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、うつ病（自殺／自傷を除く）に関連する事象は認められなかった。

2.1.5.2　重篤な感染症

第III相試験のPBO対照期では、PBO群の1例（1.1%）に仮性動脈瘤感染が認められた。全APR投与期間では、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（表 21、表 22）。

第II相試験のPBO対照期では、重篤な感染症に関連する事象は認められなかった。全APR投与期間では、APR/APR群の1例（2.2%）にCOVID-19肺炎、PBO/APR群の1例（2.4%）に腹膜炎が認められた（表 23）。

これらの重篤な感染症に関連する事象の概要を2.1.3項に示す。

2.1.5.3 自殺／自傷

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、自殺／自傷に関連する事象は認められなかった。

2.1.5.4 重篤な下痢、悪心及び嘔吐

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、重篤な下痢、悪心及び嘔吐に関連する事象は認められなかった。

2.1.5.5 悪性腫瘍

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、悪性腫瘍に関連する事象は認められなかった。

2.1.5.6 血管炎及び血管障害

第III相試験のPBO対照期では、血管炎及び血管障害に関連する事象は認められなかった。全APR投与期間では、APR/APR群の1例（1.1%）に慢性色素性紫斑、1例（1.1%）に蕁麻疹様血管炎が認められた（表 21、表 22）。慢性色素性紫斑の重症度は軽度で、被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。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、被験者は治験薬の投与を中止することなく回復した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（CSR_最終解析 Listing 16-2.7.8.1、Listing 16-2.7.1.2.501）。

第II相試験のPBO対照期及び実薬投与期では、血管炎及び血管障害に関連する事象は認められなかった。追跡調査期に、PBO/APR群の1例（2.4%）にヘノッホ・シェーンライン紫斑病が認められた（表 23）。ヘノッホ・シェーンライン紫斑病の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（CSR Listing 16.2.7.1）。

2.1.5.7 重篤な過敏症

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、重篤な過敏症に関連する事象は認められなかった。

2.1.5.8 体重減少

2.1.5.8.1 第III相試験

体重のベースラインからの変化を付録表 26（PBO対照期）及び付録表 27（全APR投与期間）に示す。

体重のベースラインからの平均変化量［標準偏差（以下、SD）］は、PBO対照期の最終測定時点では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では全APR投与例で-2.44（3.32）kgであった。BMIのベースラインからの平均変化量（SD）は、PBO対照期の最終測定時点ではAPR群が-0.79（0.70）kg/m^2、PBO群が-0.17（0.74）kg/m^{2}であり、全APR投与期間の最終測定時点では全APR投与例で-0.97（1.26）kg/m^{2}であった（CSR_主要解析 Table 14-7.4.6.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.4.6.2）。

個々の測定値では、PBO対照期の最終測定時点で、ベースラインから10%を超える体重減少がAPR群の1例（1.1%）及びPBO群の1例（1.1%）に認められた（CSR_主要解析 Table 14-7.4.1.1.502）。全APR投与期間の最終測定時点で、ベースラインから10%を超える体重減少が14例（8.0%）に認められ、群別ではPBO/APR群の4例（4.7%）及びAPR/APR群の10例（11.4%）に認められた（CSR_最終解析 Table 14-7.4.1.2.502）。

有害事象としての体重減少が、PBO対照期ではAPR群の1例（1.1%）及びPBO群の2例（2.3%）に認められた。いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった（表 21、CSR_最終解析 Listing 16-2.7.8.1）。全APR投与期間では、有害事象としての体重減少がPBO/APR群の1例（1.2%）及びAPR/APR群の2例（2.3%）に認められた。いずれも重症度は軽度で、PBO/APR群の1例は体重減少により治験薬の投与を中止した（表 22、CSR_最終解析 Listing 16-2.7.8.1）。

2.1.5.8.2 第II相試験

体重のベースラインからの変化を付録表 35（PBO対照期）及び付録表 36（全APR投与期間）に示す。

体重のベースラインからの平均変化量（SD）は、PBO対照期の最終測定時点では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では全APR投与例で-1.59（1.87）kgであった。BMIのベースラインからの平均変化量（SD）は、PBO対照期の最終測定時点ではAPR群が-0.41（0.64）kg/m^2、PBO群が0.00（0.66）kg/m^{2}であり、全APR投与期間の最終測定時点では全APR投与例で-0.62（0.73）kg/m^{2}であった（CSR Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2）。

有害事象としての体重減少は、PBO対照期では認められなかった。全APR投与期間では、有害事象としての体重減少がAPR/APR群の3例（6.5%）に認められた。いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった（表 23、CSR Listing 16.2.7.1）。

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被験者の詳細（叙述）を、第III相試験のCSR（主要解析）14.6.2項及び第II相試験のCSR 14.6.2項に示した。

3. 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学的検査の結果を以下に示す。尿検査の結果は、各試験のCSRに示した。

3.1 血液学的検査

3.1.1 第III相試験

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも血液学的検査値に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR_主要解析 Table 14-7.2.1.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.2.1.2）。

個々の検査値ではヘモグロビン及び好中球について、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（CSR_最終解析 Table 14-7.3.1.2）。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対照期及び全APR投与期間のいずれにおいてもヘモグロビン150 g/L超（PBO対照期：APR群11.4%及びPBO群9.2%、全APR投与期間：10.3%）であった（CSR_主要解析 Table 14-7.1.1.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.1.1.2）。

有害事象としての血液学的検査値異常は認められなかった。

3.1.2 第II相試験

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも血液学的検査値に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR Table 14.3.4.3.1、Table 14.3.4.3.2）。

個々の検査値ではヘモグロビンについて、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（CSR Table 14.3.4.6.2）。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対照期及び全APR投与期間のいずれにおいてもヘモグロビン150 g/L超（PBO対照期：APR群17.4%及びPBO群18.2%、全APR投与期間：19.5%）であった（CSR Table 14.3.4.1.1、Table 14.3.4.1.2）。

有害事象としての血液学的検査値異常は認められなかった。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 第III相試験

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも血液生化学的検査値に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR_主要解析 Table 14-7.2.2.1.501、CSR_最終解析 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（CSR_最終解析 Table 14-7.3.2.2）。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対照期及び全APR投与期間のいずれにおいてもトリグリセリド 3.4 mmol/L超（PBO対

照期：APR群8.0%及びPBO群8.0%、全APR投与期間：9.8%）であった（CSR_主要解析 Table 14-7.1.1.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.1.1.2）。

有害事象としての血液生化学的検査値異常は認められなかった。

3.2.2 第II相試験

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも血液生化学的検査値に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR 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（CSR Table 14.3.4.6.4）。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対照期及び全APR投与期間のいずれにおいてもヘモグロビンA1c（HbA1c）6.5%超（PBO対照期：APR群13.0%及びPBO群11.4%、全APR投与期間：13.8%）並びにトリグリセリド3.4mmol/L超（PBO対照期：APR群17.4%及びPBO群11.4%、全APR投与期間：14.9%）であった（CSR 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。血中ブドウ糖増加の重症度は中等度であり、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。血中トリグリセリド増加の重症度は軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。これらの事象は同一被験者で報告され、転帰はいずれも回復であった（CSR Table 14.3.1.2.2、Listing 16.2.7.1）。

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

血圧及び心拍数の結果を以下に示す。体重及びBMIの結果は2.1.5.8項に示し、体温の結果は各試験のCSRに示した。

4.1 第III相試験

血圧

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも拡張期血圧及び収縮期血圧に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR_主要解析 Table 14-7.4.2.1.501、Table 14-7.4.1.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.4.1.2）。

個々の測定値では、PBO対照期において、拡張期血圧又は収縮期血圧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、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、全APR投与例でも大きな違いは認められなかった（CSR_主要解析 Table 14-7.4.7.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.4.7.2）。

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投与例では高血圧が5例（2.9%）、低血圧が1例（0.6%）に認められた（CSR_最終解析 Table 14-6.2.1.2.1.501、Table 14-6.2.1.2.2）。

心拍数

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも心拍数に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR_主要解析 Table 14-7.4.3.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.4.1.2）。

個々の測定値では、PBO対照期において、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、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、全APR投与例でも大きな違いは認められなかった（CSR_主要解析 Table 14-7.4.7.1.501、CSR_最終解析 Table 14-7.4.7.2）。

全期間を通じて有害事象は認められなかった。

4.2 第II相試験

血圧

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも拡張期血圧及び収縮期血圧に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2）。

個々の測定値では、PBO対照期において、拡張期血圧又は収縮期血圧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シフトした被験者の割合に、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、全APR投与例でも大きな違いは認められなかった（CSR Table 14.3.5.3.1、Table 14.3.5.3.2）。

全期間を通じて有害事象は認められなかった。

心拍数

PBO対照期及び全APR投与期間において、いずれの群でも心拍数に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、投与群間で大きな違いは認められなかった（CSR Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2）。

個々の測定値では、PBO対照期において、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シフトした被験者の割合に、投与群間で大きな違いは認められなかった。また、全APR投与例でも大きな違いは認められなかった（CSR Table 14.3.5.3.1、Table 14.3.5.3.2）。

全期間を通じて有害事象は認められなかった。

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

内因性要因として、以下の部分集団について安全性を検討した。

- 第III相試験：年齢（<40、≥40～<65、≥65歳）、性別（男性、女性）、BMI（<25、≥25～<30、≥30 kg/m^2）、掌蹠膿疱症罹患期間（<2、≥2～<6、≥6～<10、≥10年）、ベースラインの掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数（PPPASI）スコア（≤20、≥21～≤30、≥31）、ベースラインの病巣感染の合併（有、無）、ベースラインの掌蹠膿疱症性骨関節炎の合併（有、無）、ベースラインの爪乾癬の合併（有、無）、歯周炎、扁桃炎及び副鼻腔炎を含む病巣感染の既往（有、無）、Physician's Global Assessmentスコア（0：clear、1：almost clear、2：mild、3：moderate、4：severe、5：very severe）
- 第II相試験：年齢（<40、≥40～<65、≥65～<75、≥75歳）、性別（男性、女性）、BMI（<25、≥25～<30、≥30 kg/m^2）、掌蹠膿疱症罹患期間（<2、≥2～<6、≥6～<10、≥10年）、ランダム化時のPPPASIスコア（≤20、≥21～≤30、≥31）、ランダム化時の病巣感染の合併（有、無）、病巣感染の既往（有、無）、ランダム化時の掌蹠膿疱症性骨関節炎の合併（有、無）

本概要では、年齢、性別、BMI及び病巣感染の合併について、部分集団解析の結果を示す。

5.1.1 年齢

第III相試験のPBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）について、年齢カテゴリー別の発現割合を付録表 28に示す。

第III相試験の平均年齢は56.5歳（APR群：57.0歳、PBO群：56.0歳、以下同順）であり、40歳未満、40歳以上65歳未満、65歳以上の被験者は、それぞれ13例（6例、7例）、118例（57例、61例）、45例（25例、20例）であった（CSR_主要解析 Table 14-2.1.1）。40歳未満の被験者が少なく比較に限界があるが、いずれの年齢カテゴリーにおいても、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（付録表 37）。

第III相試験及び第II相試験の全APR投与期間における年齢カテゴリー別の解析結果は、それぞれCSR（最終解析）Table 14-6.2.28.2及び追加解析 Table 14-6.1.14.3に示した。

5.1.2 性別

第III相試験のPBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）について、性別の発現割合を付録表 29に示す。

第III相試験では、男性は35例（APR群：19例、PBO群：16例、以下同順）、女性は141例（69例、72例）であった。APR群での軟便、頭痛及び悪心の発現割合は、男性に比べて女性で高かった。男女のいずれの集団においても、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（付録表 38）。

第III相試験及び第II相試験の全APR投与期間における性別の解析結果は、それぞれCSR（最終解析）Table 14-6.2.30.2及び追加解析 Table 14-6.1.15.3に示した。

5.1.3 BMI

第III相試験のPBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）について、BMIカテゴリー別の発現割合を付録表 30に示す。

第III相試験では、BMI 25未満、25以上30未満、30以上の被験者は、それぞれ108例（APR群：51例、PBO群：57例、以下同順）、45例（25例、20例）、23例（12例、11例）であった。BMI 30以上の被験者が少なく比較に限界があるが、いずれのBMIカテゴリーにおいても、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（付録表 39）。

第III相試験及び第II相試験の全APR投与期間におけるBMIカテゴリー別の解析結果は、それぞれCSR（最終解析）Table 14-6.2.32.2及び追加解析 Table 14-6.1.16.3に示した。

5.1.4 ランダム化時の病巣感染の合併

第III相試験のPBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）について、病巣感染の合併（有、無）別の発現割合を付録表 31に示す。

第III相試験では、病巣感染を合併していた被験者は116例（APR群：59例、PBO群：57例、以下同順）、合併していなかった被験者は60例（29例、31例）であった。病巣感染の有無のいずれの集団においても、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相試験では病巣感染を合併していなかった被験者が少なく比較に限界があるが、PBO対照期において明らかな違いは認められなかった（付録表 40）。

第III相試験及び第II相試験の全APR投与期間における病巣感染の合併別の解析結果は、それぞれCSR（最終解析）Table 14-6.2.38.2及び追加解析 Table 14-6.1.20.3に示した。

5.2 外因性要因

第III相試験では、外因性要因として、喫煙状況（現在、過去の喫煙歴あり、喫煙歴なし）及び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（有、無）の部分集団について安全性を検討した。

PBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）について、喫煙状況別及び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別の発現割合をそれぞれ追加解析（最終解析）Table 14-6.2.42.1.502及びTable 14-6.2.47.1.502に示した。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III相試験の全APR投与期間及び第II相試験における外因性要因の部分集団解析の結果は、各試験のCSR又は追加解析に示した。

5.3 薬物相互作用

APRは主にチトクロムP450 3A4（以下、CYP3A4）で代謝されるため、CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン等）はAPRの血漿中の濃度が減少すると考えられることから、併用注意とされている。また、薬物動態試験では、リファンピシン、ケトコナゾール及びメトトレキサートとの薬物相互作用が認められた（オテズラ®錠 電子化された添付文書）。

上記のことから、強力なCYP3A4酵素誘導剤及びメトトレキサートは、第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても併用禁止とした。一方、非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）の基礎用量の安定投与及びアセトアミノフェンは、掌蹠膿疱症性骨関節炎の関節痛に対して使用されており、いずれの試験においても併用可能とした。本概要では、APRとNSAIDs又はアセトアミノフェンの内服薬（頓服又は短期的な使用は除く）を併用したときの安全性について検討した。

5.3.1 NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用

第III相試験のPBO対照期に比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）について、NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用（有、無）別の発現割合を付録表 32に示す。

第III相試験では、NSAIDs又はアセトアミノフェンを併用していた被験者は16例（APR群：5例、PBO群：11例、以下同順）、併用していなかった被験者は160例（83例、77例）であった。NSAIDs又はアセトアミノフェンを併用していた被験者が少なく比較に限界があるが、併用の有無のいずれの集団においても、APR群で認められた個々の有害事象の発現割合は、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（付録表 41）。

第III相試験及び第II相試験の全APR投与期間におけるNSAIDs又はアセトアミノフェンの併用（有無）別の解析結果は、それぞれCSR（最終解析）Table 14-6.2.40.2及び追加解析 Table 14-6.1.21.3に示した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

APRの臨床試験全体で、妊娠又は授乳中の被験者は臨床試験の対象から除外され、妊娠可能な女性は治験薬の最終投与後少なくとも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。したがって、妊娠又は授乳中の被験者でのAPRの使用に関するデータは得られていない。

これまでのところ、APRの妊娠に及ぼす影響は明らかではない。なお、掌蹠膿疱症を対象とした第III相試験及び第II相試験では以下の1件の妊娠が報告されている。

- 第II相試験：実薬投与期に、APR/APR群の1例（2.2%）の妊娠が報告された。有害事象は報告されず、Day 175に試験を中止した。報告時、被験者はまだ出産していなかった。妊娠中の母体の

曝露と治験薬との関連は治験担当医師より提供されなかった。試験中止後のDay 212に被験者は自然流産したと報告された（CSR Table 14.1.3.2、Listing 16.2.1.2、Listing 16.2.7.1）。

5.5 過量投与

APRの過量投与に対する対症療法及び解毒薬は知られていない。

第III相試験では、治験実施計画書において、24時間以内の投与量が規定の投与量の4倍を超えた場合は過量投与とみなすと定義した。第II相試験では、治験実施計画書において、偶然又は故意を問わず、用量ベースの場合は24時間以内にAPR 30 mg錠（又は対応するPBO錠）の4錠以上の投与、投与スケジュール及び頻度ベースの場合は24時間以内に4回を超える投与を過量投与と定義した。

第III相試験及び第II相試験のいずれにおいても、過量投与は報告されなかった。

5.6 薬物乱用

APR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。

第III相試験及び第II相試験において、APRの薬物乱用は報告されなかった。また、これまでに実施したAPRの臨床試験においても、薬物乱用の可能性を示唆する所見は認められなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。

第III相試験及び第II相試験において、離脱症状又は反跳現象、及びこれらを示唆する有害事象は報告されなかった。また、これまでに実施したAPRの臨床試験においても、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は認められなかった。

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APRの影響は検討していない。APRの薬剤分類から、自動車運転及び機械操作に対する影響は考えにくい。

6. 市販後データ

APRは局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎又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治療薬として、2024年3月20日時点で50ヵ国で承認されている。APRの承認用法及び用量は、5日間の漸増投与後、1回30 mgを1日2回、経口投与である。

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計8,585件であった。

自発報告及び非介入市販後試験／非自発的な情報源から得られた重篤な副作用情報（それぞれ32,071件及び8,585件、以下同順）のうち、比較的多く認められた副作用のSOCは、胃腸障害（4,398件及び445件）、筋骨格系および結合組織障害（4,260件及び1,432件）、一般・全身障害および投与部位の状態（3,570件及び1,004件）、感染症および寄生虫症（2,629件及び770件）並びに神経系障害（2,382件及び555件）であった。

自発報告及び非介入市販後試験／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。

7. 参考文献

オテズラ®錠 電子化された添付文書. 2024年1月改訂.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999042F1025_3_03/?view=frame&style=XML&lang=ja

8. 付録

8.1 EOI検索用語

EOI	MedDRA 階層レベル[a]	MedDRA Term[a]
悪性腫瘍	HLGT	Haematopoietic neoplasms (excluding leukaemias and lymphomas
		Leukaemias
		Lymphomas Hodgkin's disease
		Lymphomas non-Hodgkin's B-cell
		Lymphomas non-Hodgkin’s unspecified histology
		Lymphomas not elsewhere classified (NEC)
		Plasma cell neoplasm
		Breast neoplasms malignant and unspecified (including nipple)
		Endocrine neoplasms malignant and unspecified,
		Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified
		Hepatobiliary neoplasms malignant and unspecified,
		Miscellaneous and site unspecified neoplasms malignant and unspecified
		Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC
		Renal and urinary tract neoplasms malignant and unspecified
		Reproductive and genitourinary neoplasms gender unspecified NEC
		Reproductive neoplasms male malignant and unspecified
		Reproductive neoplasms female malignant and unspecified,
		Respiratory and mediastinal neoplasms malignant and unspecified
		Skeletal neoplasms malignant and unspecified
		Soft tissue neoplasms malignant and unspecified
	HLT	Mesotheliomas malignant and unspecified
		Ocular melanomas
		Ocular neoplasms malignancy unspecified
		Ocular neoplasms malignant (excluding melanomas)
		Skin melanomas (excluding ocular)
		Skin neoplasms malignant and unspecified (excluding melanoma
重篤な下痢、悪心及び嘔吐	PT	Defaecation urgency
		Diarrhoea
		Diarrhoea haemorrhagic
		Frequent bowel movements
		Gastrointestinal hypermotility
		Post procedural diarrhoea
		Nausea
		Procedural nausea
		Acetonaemic vomiting
		Cyclic vomiting syndrome
		Faecal vomiting
		Post-tussive vomiting
		Procedural vomiting
		Regurgitation
		Vomiting
		Vomiting projectile
		Vomiting psychogenic
体重減少	PT	Weight decreased
		Weight fluctuation
		Underweight
		Body mass index decreased
		Abnormal loss of weight

[a] 第III相試験はMedDRA Version 26.1又は27.0、第II相試験はMedDRA Version 23.1又は24.0を使用した。

8.2 付録表

8.2.1 第III相試験

表 24　比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）の発現時期別の発現割合：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

	30 mg BID as Treated (N=174, Subj-yrs=143.0)									
	≤ 1 Week (m=174)		>1 to ≤ 2 Weeks (m=173)		>2 to ≤ 4 Weeks (m=173)		>4 to ≤ 8 Weeks (m=173)		>8 to ≤ 12 Weeks (m=172)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	24 (13.8)	789.7	2 (1.2)	70.6	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	17.8	1 (0.6)	9.1
上咽頭炎	1 (0.6)	30.1	1 (0.6)	30.4	1 (0.6)	15.3	2 (1.2)	15.5	3 (1.7)	23.6
悪心	14 (8.0)	445.0	6 (3.5)	200.5	1 (0.6)	17.1	1 (0.6)	8.6	0 (0.0)	0.0
軟便	16 (9.2)	508.2	4 (2.3)	133.9	1 (0.6)	17.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
頭痛	10 (5.7)	311.6	3 (1.7)	97.1	2 (1.2)	32.8	1 (0.6)	8.3	1 (0.6)	8.4
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	0.0	3 (1.7)	91.4	0 (0.0)	0.0	3 (1.7)	23.3	0 (0.0)	0.0
掌蹠膿疱症	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	30.2	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	7.6	1 (0.6)	7.7
湿疹	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	30.2	1 (0.6)	15.2	2 (1.2)	15.4	3 (1.7)	23.4
腹部不快感	3 (1.7)	90.9	1 (0.6)	30.7	1 (0.6)	15.3	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
接触皮膚炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	15.1	1 (0.6)	7.7
節足動物咬傷	1 (0.6)	30.1	1 (0.6)	30.4	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	7.7
発熱	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	7.6	0 (0.0)	0.0

	>12 to ≤ 16 Weeks (m=172)		>16 to ≤ 28 Weeks (m=171)		>28 to ≤ 40 Weeks (m=167)		>40 to ≤ 52 Weeks (m=85)		>52 Weeks (m=32)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (0.6)	9.1	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	3.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
上咽頭炎	4 (2.3)	32.3	8 (4.7)	22.2	3 (1.8)	10.5	4 (4.7)	23.7	1 (3.1)	314.9
悪心	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.2)	6.0	0 (0.0)	0.0
軟便	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	2.9	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
頭痛	0 (0.0)	0.0	2 (1.2)	5.8	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.7)	23.7	2 (1.2)	5.5	5 (3.0)	17.0	2 (2.4)	11.9	0 (0.0)	0.0
掌蹠膿疱症	1 (0.6)	7.8	1 (0.6)	2.6	3 (1.8)	9.6	0 (0.0)	0.0	4 (12.5)	1132.6
湿疹	0 (0.0)	0.0	3 (1.8)	8.1	1 (0.6)	3.4	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
腹部不快感	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	2.6	1 (0.6)	3.3	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
接触皮膚炎	1 (0.6)	7.8	1 (0.6)	2.6	1 (0.6)	3.2	1 (1.2)	5.4	0 (0.0)	0.0
節足動物咬傷	0 (0.0)	0.0	1 (0.6)	2.6	1 (0.6)	3.2	1 (1.2)	5.5	0 (0.0)	0.0
発熱	1 (0.6)	7.7	3 (1.8)	7.9	1 (0.6)	3.3	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 the first onset of each applicable specific TEAE. The percentage in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects at risk with exposure time > the lower bound of the exposure interval.

[a] Coded using MedDRA version 27.0. A subject with multiple TEAEs within a preferred term/system organ class is counted once for that preferred term/system organ class.

[b] Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event in the exposure interval. 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 in the exposure interval.

Source: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.25.2

表 25　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（第III相試験）

Subject	Planned Treatment Sequence	Actual Treatment Sequence	Age/ Sex/ Race	Adverse Event in Preferred Term[a]	Onset Date of Adverse Event (Study Day)	Duration in Days[b]	Period[c]	Severity	Causality	Outcome[d]	Action Taken with Study Treatment[e]	Other Action Taken
[redacted]	30 mg BID/ 30 mg BID	30 mg BID/ 30 mg BID	5[redacted]/ M/ ASIAN	小脳出血	[redacted]20[redacted] (48)	101	PCP	Severe	NOT RELATED	RED	Int	MEDICATION TAKEN
[redacted]	30 mg BID/ 30 mg BID	30 mg BID/ 30 mg BID	4[redacted]/ F/ ASIAN	腎盂腎炎	[redacted]20[redacted] (166)	64	ATP	Severe	NOT RELATED	RED	Int	MEDICATION TAKEN, CULTURE TAKEN, IV ANTIMICROBIAL TAKEN, PLAIN CT OF CHEST/ABDOMEN,BLOOD TEST,URINANLYSIS,ELECTROCARDIOGRAM
[redacted]	Placebo/ 30 mg BID	Placebo/ 30 mg BID	6[redacted]/ M/ ASIAN	急性心筋梗塞	[redacted]20[redacted] (20)	70	PCP	Severe	NOT RELATED	RED	Int	MEDICATION TAKEN, EMERGENCY ROOM VISIT, DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
				仮性動脈瘤感染	[redacted]20[redacted] (103)	27	PCP	Severe	NOT RELATED	RED	NC	MEDICATION TAKEN, SURGICAL INTERVENTION, EMERGENCY ROOM VISIT, IV ANTIMICROBIAL TAKEN
[redacted]	Placebo/ 30 mg BID	Placebo/ 30 mg BID	5[redacted]/ F/ ASIAN	十二指腸穿孔	[redacted]20[redacted] (153)	33	ATP	Severe	NOT RELATED	RED	NC	MEDICATION TAKEN, EMERGENCY ROOM VISIT, IV ANTIMICROBIAL TAKEN
[redacted]	Placebo/ 30 mg BID	Placebo/ 30 mg BID	6[redacted]/ F/ ASIAN	脳梗塞	[redacted]20[redacted] 152)	9	ATP	Severe	NOT RELATED	RED	NC	MEDICATION TAKEN
				白内障	[redacted]20[redacted] (246)	-	ATP	Severe	NOT RELATED	NR	NC	MEDICATION TAKEN, SURGICAL INTERVENTION, NON-IV ANTIMICROBIAL TAKEN

Subject	Planned Treatment Sequence	Actual Treatment Sequence	Age/ Sex/ Race	Adverse Event in Preferred Term[a]	Onset Date of Adverse Event (Study Day)	Duration in Days[b]	Period[c]	Severity	Causality	Outcome[d]	Action Taken with Study Treatment[e]	Other Action Taken
[redacted]	30 mg BID/ 30 mg BID	30 mg BID/ 30 mg BID	6[redacted]/ F/ ASIAN	急性腎盂腎炎	[redacted]20[redacted] (354)	16	ATP	Moderate	NOT RELATED	RED	NC	MEDICATION TAKEN
[redacted]	30 mg BID/ 30 mg BID	30 mg BID/ 30 mg BID	7[redacted]/ M/ ASIAN	ウイルス感染	[redacted]20[redacted] 361)	13	ATP	Severe	NOT RELATED	RED	Int	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	Placebo/ 30 mg BID	Placebo/ 30 mg BID	5[redacted]/ F/ ASIAN	胆石症	[redacted]20[redacted] (224)	13	ATP	Severe	NOT RELATED	RED	NC	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	Placebo/ 30 mg BID	Placebo/ 30 mg BID	6[redacted]/ F/ ASIAN	変形性関節症	[redacted]20[redacted] (303)	47	ATP	Moderate	NOT RELATED	RED	WD	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	30 mg BID/ 30 mg BID	30 mg BID/ 30 mg BID	7[redacted]/ F/ ASIAN	白内障	[redacted]20[redacted] 309)	2	ATP	Moderate	NOT RELATED	RED	NC	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	30 mg BID/ 30 mg BID	30 mg BID/ 30 mg BID	7[redacted]/ F/ ASIAN	白内障	[redacted]20[redacted] 316)	2	ATP	Moderate	NOT RELATED	RED	NC	SURGICAL INTERVENTION

Date of database cutoff = 01JUN2024. This table was generated using dataset for final analysis.
F = Female. M = Male.
Listing displays all data, which include placebo-controlled period and active treatment period.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] - means missing AE end date.
[c] PCP = Placebo-controlled period. ATP = Active treatment period. The period indicates in which period the event happened.
[d] FA = Fatal. NR = Not recovered/Not resolved. RED = Recovered/Resolved. UNK = Unknown.
[e] NC = Dose Not Changed. Reduc = Dose Reduced. Int = Drug Interrupted. WD = Drug withdrawn. NA = Not Applicable.

Source: 追加解析（最終解析）Listing 16-2.7.5.3.501

表 26　体重の変化：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 88)	30 mg BID (N = 88)
Baseline		
n	88	88
Mean	61.260	63.738
SD	12.0846	14.8371
Median	59.300	62.050
Q1, Q3	52.450, 67.350	52.550, 70.300
Min, Max	36.70, 93.50	39.00, 117.00
Week 2		
n	87	86
Mean	61.167	63.469
SD	11.9508	14.7182
Median	59.300	61.650
Q1, Q3	52.000, 67.500	52.300, 70.100
Min, Max	36.80, 94.05	38.80, 114.50
Week 16		
n	85	87
Mean	60.654	61.898
SD	11.9504	14.8150
Median	59.400	61.300
Q1, Q3	51.700, 67.100	50.700, 68.900
Min, Max	35.10, 94.95	37.60, 114.00
Change from baseline to Week 16		
n	85	87
Mean	-0.432	-1.955
SD	1.9100	1.7596
Median	-0.300	-1.900
Q1, Q3	-1.300, 0.700	-2.800, -1.000
Min, Max	-7.40, 3.70	-10.20, 3.60
End of phase		
n	87	88
Mean	60.632	61.790
SD	11.8177	14.7644
Median	59.400	61.000
Q1, Q3	51.700, 67.100	50.950, 68.750
Min, Max	35.10, 94.95	37.60, 114.00
Change from baseline to End of phase		
n	87	88
Mean	-0.444	-1.948
SD	1.8905	1.7508
Median	-0.300	-1.850
Q1, Q3	-1.300, 0.700	-2.800, -1.000
Min, Max	-7.40, 3.70	-10.20, 3.60

Date of database cutoff = [redacted]20[redacted]. Date of snapshot = [redacted]20[redacted]. This table was generated using dataset for supplemental ana ysis.
N = Number of subjects in the analysis population. N = Number of subjects with observed data.
SD = Standard Deviation. Q1 = First Quartile. Q3 = Third Quartile. Min = Minimum. Max = Maximum
Summary is based on observed data.

Source: Table 14-7.4.5.1.501

表 27　体重の変化：全APR投与期間（第III相試験、全APR投与例）

	Placebo/30 mg BID (N = 86)	30 mg BID as Initiated (N = 88)	30 mg BID as Treated (N = 174)
Baseline			
n	0	88	88
Mean	-	63.738	63.738
SD	-	14.8371	14.8371
Median	-	62.050	62.050
Q1, Q3	-, -	52.550, 70.300	52.550, 70.300
Min, Max	-, -	39.00, 117.00	39.00, 117.00
Week 16			
n	0	87	87
Mean	-	61.898	61.898
SD	-	14.8150	14.8150
Median	-	61.300	61.300
Q1, Q3	-, -	50.700, 68.900	50.700, 68.900
Min, Max	-, -	37.60, 114.00	37.60, 114.00
Change from baseline to Week 16			
n	0	87	87
Mean	-	-1.955	-1.955
SD	-	1.7596	1.7596
Median	-	-1.900	-1.900
Q1, Q3	-, -	-2.800, -1.000	-2.800, -1.000
Min, Max	-, -	-10.20, 3.60	-10.20, 3.60
Baseline 2			
n	86	0	86
Mean	60.614	-	60.614
SD	11.8857	-	11.8857
Median	59.100	-	59.100
Q1, Q3	51.700, 67.100	-, -	51.700, 67.100
Min, Max	35.10, 94.95	-, -	35.10, 94.95
Week 52			
n	81	84	165
Mean	58.550	61.563	60.084
SD	11.8164	14.9162	13.5277
Median	56.900	59.750	58.000
Q1, Q3	49.600, 64.000	50.550, 68.500	50.300, 67.000
Min, Max	34.70, 96.00	37.40, 113.00	34.70, 113.00
Change from baseline to Week 52			
n	81	84	165
Mean	-2.141	-2.773	-2.463
SD	2.9373	3.7575	3.3845
Median	-2.000	-2.300	-2.200
Q1, Q3	-3.800, -0.400	-4.300, -0.800	-4.000, -0.700
Min, Max	-11.20, 11.90	-20.00, 7.05	-20.00, 11.90
End of Phase			
n	86	88	174
Mean	58.485	60.988	59.751
SD	11.6975	14.8598	13.4108
Median	56.850	58.900	57.200
Q1, Q3	49.600, 64.450	50.450, 68.450	50.300, 67.000
Min, Max	34.70, 96.00	37.40, 113.00	34.70, 113.00

	Placebo/30 mg BID (N = 86)	30 mg BID as Initiated (N = 88)	30 mg BID as Treated (N = 174)
Change from baseline to End of Phase			
n	86	88	174
Mean	-2.129	-2.751	-2.443
SD	2.8600	3.7017	3.3176
Median	-1.950	-2.300	-2.150
Q1, Q3	-3.800, -0.700	-4.300, -0.800	-4.000, -0.700
Min, Max	-11.20, 11.90	-20.00, 7.05	-20.00, 11.90
Follow-up			
n	85	88	173
Mean	58.915	61.610	60.286
SD	11.5778	14.8546	13.3754
Median	57.300	59.150	57.800
Q1, Q3	50.000, 65.000	51.500, 69.200	50.700, 67.100
Min, Max	33.60, 92.50	38.00, 114.50	33.60, 114.50
Change from baseline to Follow-up			
n	85	88	173
Mean	-1.780	-2.128	-1.957
SD	2.6565	3.6501	3.1962
Median	-1.200	-1.600	-1.400
Q1, Q3	-3.600, -0.200	-3.700, -0.450	-3.600, -0.300
Min, Max	-10.40, 8.40	-19.80, 6.30	-19.80, 8.40

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.
SD = Standard Deviation. Q1 = First Quartile. Q3 = Third Quartile. Min = Minimum. Max = Maximum.
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).
Summary is based on observed data.
End of phases are the last post-baseline values within the apremilast exposure period excluding the safety follow-up visit.
Baseline 2 is the last value measured on or before the day of the first apremilast dose for subjects initially randomized to placebo and switched to apremilast.
Subjects who complete or discontinue the study treatment, will be followed up for 30 days after the end of treatment visit.

Source: 最終解析 Table 14-7.4.5.2

表 28　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－年齢別：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	< 40			
	Placebo (N=7, Subj-yrs=2.2)		30 mg BID (N=6, Subj-yrs=1.8)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (14.3)	53.8	2 (33.3)	161.3
軟便	0 (0.0)	0.0	1 (16.7)	65.2
頭痛	0 (0.0)	0.0	1 (16.7)	64.3
悪心	0 (0.0)	0.0	1 (16.7)	64.9
湿疹	0 (0.0)	0.0	1 (16.7)	57.1
上咽頭炎	1 (14.3)	50.7	0 (0.0)	0.0
掌蹠膿疱症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
背部痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0

	≥ 40 to < 65			
	Placebo (N=61, Subj-yrs=18.7)		30 mg BID (N=57, Subj-yrs=17.5)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	2 (3.3)	10.9	10 (17.5)	67.9
軟便	1 (1.6)	5.4	11 (19.3)	77.2
頭痛	1 (1.6)	5.4	7 (12.3)	45.0
悪心	1 (1.6)	5.4	8 (14.0)	52.4
湿疹	2 (3.3)	11.0	3 (5.3)	17.9
上咽頭炎	6 (9.8)	34.3	3 (5.3)	17.7
掌蹠膿疱症	5 (8.2)	28.2	4 (7.0)	23.6
背部痛	5 (8.2)	27.7	0 (0.0)	0.0

	≥ 65			
	Placebo (N=20, Subj-yrs=5.7)		30 mg BID (N=25, Subj-yrs=7.4)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	0 (0.0)	0.0	5 (20.0)	80.5
軟便	0 (0.0)	0.0	3 (12.0)	43.9
頭痛	1 (5.0)	17.6	2 (8.0)	28.5
悪心	0 (0.0)	0.0	1 (4.0)	14.1
湿疹	1 (5.0)	18.5	1 (4.0)	13.9
上咽頭炎	1 (5.0)	17.6	1 (4.0)	13.5
掌蹠膿疱症	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
背部痛	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 within each subgroup category. 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 investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N where n and N are from treatment group within each subgroup category.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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 where n is from treatment group within each subgroup category. 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 where the subjects are from treatment group within each subgroup category.

Source: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.29.1.501

表 29　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－性別：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	Male			
	Placebo (N=16, Subj-yrs=4.6)		30 mg BID (N=19, Subj-yrs=5.8)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	0 (0.0)	0.0	4 (21.1)	84.2
軟便	0 (0.0)	0.0	2 (10.5)	38.4
頭痛	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
悪心	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	18.1
湿疹	0 (0.0)	0.0	1 (5.3)	18.1
上咽頭炎	3 (18.8)	67.9	0 (0.0)	0.0
掌蹠膿疱症	1 (6.3)	22.6	2 (10.5)	37.4
背部痛	2 (12.5)	45.9	0 (0.0)	0.0

	Female			
	Placebo (N=72, Subj-yrs=21.9)		30 mg BID (N=69, Subj-yrs=20.9)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	3 (4.2)	14.1	13 (18.8)	74.6
軟便	1 (1.4)	4.6	13 (18.8)	74.7
頭痛	2 (2.8)	9.2	10 (14.5)	54.6
悪心	1 (1.4)	4.6	9 (13.0)	48.9
湿疹	3 (4.2)	14.3	4 (5.8)	19.8
上咽頭炎	5 (6.9)	24.1	4 (5.8)	19.6
掌蹠膿疱症	4 (5.6)	18.9	2 (2.9)	9.6
背部痛	3 (4.2)	13.9	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 within each subgroup category. 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 investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N where n and N are from treatment group within each subgroup category.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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 where n is from treatment group within each subgroup category. 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 where the subjects are from treatment group within each subgroup category.

Source: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.31.1.501

表 30 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－BMIカテゴリー別：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	< 25			
	Placebo (N=57, Subj-yrs=17.5)		30 mg BID (N=51, Subj-yrs=15.4)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	3 (5.3)	17.8	9 (17.6)	68.6
軟便	1 (1.8)	5.7	5 (9.8)	35.2
頭痛	1 (1.8)	5.7	4 (7.8)	28.1
悪心	0 (0.0)	0.0	5 (9.8)	35.6
湿疹	2 (3.5)	11.8	4 (7.8)	27.4
上咽頭炎	7 (12.3)	42.9	1 (2.0)	6.6
掌蹠膿疱症	3 (5.3)	17.8	2 (3.9)	13.2
背部痛	3 (5.3)	17.4	0 (0.0)	0.0

	≥ 25 to < 30			
	Placebo (N=20, Subj-yrs=5.7)		30 mg BID (N=25, Subj-yrs=7.7)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	0 (0.0)	0.0	5 (20.0)	79.4
軟便	0 (0.0)	0.0	6 (24.0)	102.3
頭痛	0 (0.0)	0.0	4 (16.0)	60.9
悪心	0 (0.0)	0.0	4 (16.0)	61.8
湿疹	1 (5.0)	18.6	1 (4.0)	13.4
上咽頭炎	1 (5.0)	18.4	3 (12.0)	41.3
掌蹠膿疱症	1 (5.0)	17.9	1 (4.0)	13.2
背部痛	1 (5.0)	18.2	0 (0.0)	0.0

	≥ 30			
	Placebo (N=11, Subj-yrs=3.4)		30 mg BID (N=12, Subj-yrs=3.7)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	0 (0.0)	0.0	3 (25.0)	108.2
軟便	0 (0.0)	0.0	4 (33.3)	157.3
頭痛	1 (9.1)	31.6	2 (16.7)	60.4
悪心	1 (9.1)	31.6	1 (8.3)	29.5
湿疹	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
上咽頭炎	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
掌蹠膿疱症	1 (9.1)	31.5	1 (8.3)	29.5
背部痛	1 (9.1)	31.7	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 within each subgroup category. n = Number of subjects with observed data. BMI = Body mass index. TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the first dose of investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N where n and N are from treatment group within each subgroup category.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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 where n is from treatment group within each subgroup category. 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 where the subjects are from treatment group within each subgroup category.

Source: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.33.1.501

表 31　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－病巣感染の合併の有無別：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	Yes			
	Placebo (N=57, Subj-yrs=17.5)		30 mg BID (N=59, Subj-yrs=18.1)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	2 (3.5)	11.8	11 (18.6)	72.4
軟便	1 (1.8)	5.7	9 (15.3)	58.3
頭痛	1 (1.8)	5.8	8 (13.6)	49.7
悪心	1 (1.8)	5.8	6 (10.2)	36.7
湿疹	2 (3.5)	11.8	4 (6.8)	23.3
上咽頭炎	6 (10.5)	36.3	2 (3.4)	11.3
掌蹠膿疱症	3 (5.3)	17.7	2 (3.4)	11.2
背部痛	4 (7.0)	23.6	0 (0.0)	0.0

	No			
	Placebo (N=31, Subj-yrs=9.1)		30 mg BID (N=29, Subj-yrs=8.6)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (3.2)	11.1	6 (20.7)	85.7
軟便	0 (0.0)	0.0	6 (20.7)	83.6
頭痛	1 (3.2)	11.1	2 (6.9)	24.9
悪心	0 (0.0)	0.0	4 (13.8)	53.0
湿疹	1 (3.2)	11.4	1 (3.4)	11.7
上咽頭炎	2 (6.5)	23.1	2 (6.9)	23.5
掌蹠膿疱症	2 (6.5)	23.1	2 (6.9)	24.1
背部痛	1 (3.2)	11.1	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 within each subgroup category. 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 investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N where n and N are from treatment group within each subgroup category.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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 where n is from treatment group within each subgroup category. 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 where the subjects are from treatment group within each subgroup category.

Source: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.39.1.501

表 32　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用の有無別：PBO対照期（第III相試験、安全性解析対象集団）

	Yes			
	Placebo (N=11, Subj-yrs=3.4)		30 mg BID (N=5, Subj-yrs=1.5)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (9.1)	32.0	0 (0.0)	0.0
軟便	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
頭痛	1 (9.1)	29.6	1 (20.0)	81.2
悪心	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0
湿疹	1 (9.1)	32.3	0 (0.0)	0.0
上咽頭炎	1 (9.1)	31.8	1 (20.0)	70.2
掌蹠膿疱症	2 (18.2)	64.7	1 (20.0)	68.4
背部痛	1 (9.1)	31.7	0 (0.0)	0.0

	No			
	Placebo (N=77, Subj-yrs=23.2)		30 mg BID (N=83, Subj-yrs=25.2)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	2 (2.6)	8.8	17 (20.5)	82.3
軟便	1 (1.3)	4.3	15 (18.1)	71.2
頭痛	1 (1.3)	4.4	9 (10.8)	39.3
悪心	1 (1.3)	4.4	10 (12.0)	44.7
湿疹	2 (2.6)	8.9	5 (6.0)	20.7
上咽頭炎	7 (9.1)	31.8	3 (3.6)	12.1
掌蹠膿疱症	3 (3.9)	13.3	3 (3.6)	12.1
背部痛	4 (5.2)	17.6	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 within each subgroup category. n = Number of subjects with observed data. NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs. TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A TEAE is an adverse event with a start date on or after the first dose of investigational product (IP) through 30 days after the last dose of IP or study treatment discontinuation date, whichever is later.
A subject is counted only once for multiple events within preferred term.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N where n and N are from treatment group within each subgroup category.
[a] Coded using MedDRA version 27.0.
[b] 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 where n is from treatment group within each subgroup category. 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 where the subjects are from treatment group within each subgroup category.

Source: 追加解析（最終解析）Table 14-6.2.41.1.501

8.2.2 第II相試験

表 33　比較的よく見られた有害事象（発現割合が5%以上）の発現時期別の発現割合：全APR投与期間（第II相試験、全APR投与例）

	30 mg BID as Treated (N=87, Subj-yrs=40.3)									
	<=1 Week (m=87)		> 1 to <= 2 Weeks (m=87)		> 2 to <= 4 Weeks (m=87)		> 4 to <= 8 Weeks (m=87)		> 8 to <= 12 Weeks (m=87)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
上咽頭炎	0	0	1 (1.1)	60.4	0	0	2 (2.3)	30.7	5 (5.7)	80.1
毛包炎	0	0	1 (1.1)	60.4	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (1.1)	60.4	1 (1.1)	61.2	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (1.1)	30.0	1 (1.1)	15.3	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (1.1)	30.1	2 (2.3)	30.6	0	0
頭痛	1 (1.1)	60.1	0	0	2 (2.3)	61.9	3 (3.4)	47.5	4 (4.6)	65.2
下痢	9 (10.3)	583.9	3 (3.4)	206.4	2 (2.3)	71.0	4 (4.6)	74.2	0	0
腹部不快感	5 (5.7)	311.6	0	0	2 (2.3)	64.3	2 (2.3)	33.4	1 (1.1)	16.9
悪心	8 (9.2)	514.4	0	0	0	0	1 (1.1)	16.7	0	0
軟便	5 (5.7)	313.8	2 (2.3)	130.0	1 (1.1)	32.9	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (1.1)	60.5	2 (2.3)	61.0	1 (1.1)	15.6	0	0
掌蹠膿疱症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	15.0	0	0
湿疹	2 (2.3)	122.0	0	0	0	0	4 (4.6)	63.2	0	0
膿疱性骨関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	15.1	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (1.1)	30.1	1 (1.1)	15.3	0	0
体重減少	0	0	0	0	1 (1.1)	30.3	0	0	0	0

	30 mg BID as Treated (N=87, Subj-yrs=40.3)							
	> 12 to <= 16 Weeks (m=86)		> 16 to <= 24 Weeks (m=57)		> 24 to <= 32 Weeks (m=45)		> 32 Weeks (m=11)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
上咽頭炎	1 (1.2)	16.7	0	0	1 (2.2)	17.1	0	0
毛包炎	3 (3.5)	46.8	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (2.2)	15.9	0	0
皮膚乳頭腫	1 (1.2)	15.8	1 (1.8)	15.2	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.2)	15.9	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.8)	19.7	0	0	0	0
腹部不快感	1 (1.2)	17.4	1 (1.8)	17.4	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	2 (2.3)	32.3	2 (3.5)	31.9	2 (4.4)	33.8	0	0
掌蹠膿疱症	0	0	2 (3.5)	29.2	2 (4.4)	31.1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性骨関節炎	0	0	1 (1.8)	15.0	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.8)	15.3	0	0	0	0
体重減少	0	0	2 (3.5)	30.3	0	0	0	0

Study Completion Date: 07JUN2021

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 the first onset of each applicable specific TEAE. The percentage in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by the number (m) of subjects at risk with treatment duration > the lower bound of the exposure interval.

The events observed for the subjects who were not at risk were not included.

[a] Coded using MedDRA version 24.0 A subject with multiple TEAEs within a preferred term/system organ class is counted once for that preferred term/system organ class at the maximum severity.

[b] Exposure adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years in each exposure interval is 100 times the number (n) of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event in the exposure interval among the m subjects. 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 in the exposure interval.

Source: Table 14-6.1.12.4

表 34　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（第II相試験）

Subject No.	Country	Actual Treatment	Age	Sex	RACE	Dictionary-Derived Term	Onset Date of Adverse Events	Study Day of Onset of Adverse Event[a]	Duration in Days	Severity	Causality[b]	Outcome[c]	Action Taken with Study Treatment[d]	Results in Death
[redacted]	Japan	Placebo	4[redacted]	M	ASIAN	腹膜炎	20[redacted]	160	9	Severe	Sus	RED	NC	
[redacted]	Japan	Apremilast	7[redacted]	F	ASIAN	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	20[redacted]	117	8	Moderate	Not Sus	NR	Int	
[redacted]	Japan	Apremilast	6[redacted]	F	ASIAN	便秘	20[redacted]	174	4	Severe	Not Sus	RED	NC	
						腸の軸捻転	20[redacted]	141	2	Moderate	Not Sus	RED	NC	

Study Completion Date: 07JUN2021
Coded using MedDRA version 24.0.
[a] Study day is relative to the first investigational product (IP) dose date / first apremilast dose date.
[b] Sus=Suspected, Not Sus=Not suspected.
[c] FA=Fatal, NR=Not recovered/Not resolved, RED=Recovered/Resolved, REDS=Recovered/Resolved with sequelae, REG=Recovering/Resolving, UNK=Unknown.
[d] NC=Dose Not Changed, Reduc=Dose Reduced, Int=Drug Interrupted, WD=Drug withdrawn, NA=Not Applicable.

Source: Listing 16-2.7.2

表 35　体重の変化：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo (N=44)				30 mg BID (N=46)			
	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
Weight (kg)								
Baseline								
n	44				46			
Mean (SD)	65.01 (15.059)				62.50 (11.424)			
Median	63.85				63.75			
Q1, Q3	51.65, 69.65				53.40, 70.20			
Min, Max	44.1, 113.4				41.2, 87.4			
Week 16								
n	41	41	41	41	46	46	46	46
Mean (SD)	64.58 (14.655)	64.74 (14.673)	0.16 (1.593)	0.28 (2.523)	62.50 (11.424)	61.42 (11.487)	-1.08 (1.643)	-1.78 (2.686)
Median	63.40	64.80	0.10	0.10	63.75	61.90	-1.20	-1.81
Q1, Q3	51.70, 69.20	52.20, 70.90	-0.70, 1.30	-1.01, 2.09	53.40, 70.20	51.90, 68.60	-2.00, -0.30	-3.42, -0.54
Min, Max	44.1, 113.4	44.6, 112.9	-3.0, 4.4	-5.5, 6.5	41.2, 87.4	41.1, 85.4	-5.1, 4.4	-8.0, 6.9
End of Period[a]								
n	44	44	44	44	46	46	46	46
Mean (SD)	65.01 (15.059)	65.00 (14.968)	-0.01 (1.702)	0.04 (2.636)	62.50 (11.424)	61.42 (11.487)	-1.08 (1.643)	-1.78 (2.686)
Median	63.85	64.90	-0.05	-0.10	63.75	61.90	-1.20	-1.81
Q1, Q3	51.65, 69.65	52.05, 71.10	-1.05, 1.10	-1.42, 1.93	53.40, 70.20	51.90, 68.60	-2.00, -0.30	-3.42, -0.54
Min, Max	44.1, 113.4	44.6, 112.9	-3.9, 4.4	-5.7, 6.5	41.2, 87.4	41.1, 85.4	-5.1, 4.4	-8.0, 6.9

SD=Standard Deviation, Q1=First Quartile, Q3=Third Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum.
[a] The last post-baseline value within the period excluding the observational follow-up visit.

Source: Table 14.3.5.1.1

表 36　体重の変化：全APR投与期間（第II相試験、全APR投与例）

	Placebo/30 mg BID (N=41)				30 mg BID as Initiated (N=46)				30 mg BID as Treated (N=87)			
	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
Weight (kg)												
Baseline												
n					46				46			
Mean (SD)					62.50 (11.424)				62.50 (11.424)			
Median					63.75				63.75			
Q1, Q3					53.40, 70.20				53.40, 70.20			
Min, Max					41.2, 87.4				41.2, 87.4			
Week 16												
n					46	46	46	46	46	46	46	46
Mean (SD)					62.50 (11.424)	61.42 (11.487)	-1.08 (1.643)	-1.78 (2.686)	62.50 (11.424)	61.42 (11.487)	-1.08 (1.643)	-1.78 (2.686)
Median					63.75	61.90	-1.20	-1.81	63.75	61.90	-1.20	-1.81
Q1, Q3					53.40, 70.20	51.90, 68.60	-2.00, -0.30	-3.42, -0.54	53.40, 70.20	51.90, 68.60	-2.00, -0.30	-3.42, -0.54
Min, Max					41.2, 87.4	41.1, 85.4	-5.1, 4.4	-8.0, 6.9	41.2, 87.4	41.1, 85.4	-5.1, 4.4	-8.0, 6.9
Baseline 2												
n	41								41			
Mean (SD)	64.74 (14.673)								64.74 (14.673)			
Median	64.80								64.80			
Q1, Q3	52.20, 70.90								52.20, 70.90			
Min, Max	44.6, 112.9								44.6, 112.9			
Week 32												
n	40	40	40	40	44	44	44	44	84	84	84	84
Mean (SD)	64.74 (14.860)	63.07 (14.676)	-1.67 (1.583)	-2.65 (2.711)	62.52 (11.569)	61.13 (11.428)	-1.38 (2.096)	-2.19 (3.212)	63.57 (13.204)	62.05 (13.031)	-1.52 (1.864)	-2.41 (2.976)
Median	64.60	63.15	-1.65	-2.43	63.75	61.70	-1.40	-2.52	63.85	62.95	-1.60	-2.47
Q1, Q3	52.05, 71.10	51.10, 69.20	-2.55, -0.85	-3.77, -1.29	52.80, 70.20	52.55, 67.70	-2.00, -0.20	-3.38, -0.31	52.20, 70.80	52.05, 69.00	-2.15, -0.50	-3.73, -0.73
Min, Max	44.6, 112.9	41.2, 107.6	-5.3, 1.7	-9.8, 3.3	41.2, 87.4	39.9, 85.8	-5.9, 5.0	-9.1, 7.8	41.2, 112.9	39.9, 107.6	-5.9, 5.0	-9.8, 7.8

	Placebo/30 mg BID (N=41)				30 mg BID as Initiated (N=46)				30 mg BID as Treated (N=87)			
	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
End of Period[a]												
n	41	41	41	41	46	46	46	46	87	87	87	87
Mean (SD)	64.74 (14.673)	63.01 (14.496)	-1.73 (1.612)	-2.74 (2.743)	62.50 (11.424)	61.04 (11.278)	-1.46 (2.089)	-2.32 (3.201)	63.56 (13.027)	61.97 (12.856)	-1.59 (1.874)	-2.52 (2.985)
Median	64.80	63.00	-1.70	-2.46	63.75	61.70	-1.50	-2.57	63.90	62.90	-1.60	-2.56
Q1, Q3	52.20, 70.90	52.00, 69.20	-2.60, -0.90	-3.81, -1.29	53.40, 70.20	52.50, 66.60	-2.10, -0.20	-3.83, -0.39	52.20, 70.70	52.00, 68.80	-2.60, -0.50	-3.83, -0.77
Min, Max	44.6, 112.9	41.2, 107.6	-5.3, 1.7	-9.8, 3.3	41.2, 87.4	39.9, 85.8	-5.9, 5.0	-9.1, 7.8	41.2, 112.9	39.9, 107.6	-5.9, 5.0	-9.8, 7.8
Follow-Up												
n	41	41	41	41	47	47	47	47	88	88	88	88
Mean (SD)	64.74 (14.673)	63.60 (14.721)	-1.15 (1.485)	-1.87 (2.648)	62.41 (11.315)	61.27 (11.247)	-1.14 (2.331)	-1.80 (3.717)	63.50 (12.963)	62.35 (12.957)	-1.15 (1.972)	-1.83 (3.245)
Median	64.80	64.30	-1.00	-1.65	63.70	61.00	-0.80	-1.57	63.85	63.15	-0.95	1.63
Q1, Q3	52.20, 70.90	52.00, 69.20	-2.10, -0.50	-2.88, -0.70	53.40, 70.20	52.80, 68.70	-2.10, 0.00	-3.43, 0.00	52.60, 70.45	52.45, 69.00	-2.10, 0.00	-3.32, 0.00
Min, Max	44.6, 112.9	41.3, 110.0	-5.3, 2.1	-10.2, 3.9	41.2, 87.4	41.2, 84.9	-7.2, 5.2	-13.2, 8.2	41.2, 112.9	41.2, 110.0	-7.2, 5.2	-13.2, 8.2

SD=Standard Deviation, Q1=First Quartile, Q3=Third Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum.

[a] The last post-baseline value within the period excluding the observational follow-up visit.

Source: Table 14.3.5.1.2

表 37　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－年齢別：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo							
	< 40 (N=4, Subj-yrs=1.2)		≥ 40 to < 65 (N=31, Subj-yrs=9.1)		≥ 65 to < 75 (N=6, Subj-yrs=1.7)		≥ 75 (N=3, Subj-yrs=0.9)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	0	0	6 (19.4)	76.1	0	0	0	0
腹部不快感	1 (25.0)	105.3	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	2 (6.5)	23.2	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (6.5)	23.2	0	0	0	0
軟便	1 (25.0)	105.3	0	0	0	0	1 (33.3)	156.8
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (16.7)	63.5	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	3 (9.7)	35.2	1 (16.7)	67.3	1 (33.3)	150.3
毛包炎	0	0	3 (9.7)	34.3	1 (16.7)	61.9	0	0

	30 mg BID							
	< 40 (N=4, Subj-yrs=1.2)		≥ 40 to < 65 (N=28, Subj-yrs=8.6)		≥ 65 to < 75 (N=14, Subj-yrs=4.3)		≥ 75 (N=0, Subj-yrs=0.0)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	2 (50.0)	319.0	8 (28.6)	126.2	2 (14.3)	53.8	0	0
腹部不快感	0	0	4 (14.3)	53.3	3 (21.4)	80.9	0	0
悪心	1 (25.0)	97.9	2 (7.1)	25.1	3 (21.4)	88.4	0	0
頭痛	1 (25.0)	91.8	4 (14.3)	51.6	1 (7.1)	23.7	0	0
上咽頭炎	1 (25.0)	99.3	2 (7.1)	24.4	2 (14.3)	49.2	0	0
軟便	0	0	3 (10.7)	38.7	2 (14.3)	54.0	0	0
接触皮膚炎	1 (25.0)	99.8	3 (10.7)	37.0	1 (7.1)	23.3	0	0
食欲減退	0	0	2 (7.1)	24.6	1 (7.1)	23.2	0	0
湿疹	1 (25.0)	94.1	2 (7.1)	24.8	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (3.6)	11.7	0	0	0	0

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N in each subcategory.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.14.2

表 38　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－性別：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo			
	Male (N=11, Subj-yrs=3.0)		Female (N=33, Subj-yrs=9.9)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (9.1)	35.6	5 (15.2)	56.3
腹部不快感	0	0	1 (3.0)	10.4
悪心	0	0	2 (6.1)	21.1
頭痛	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (6.1)	21.2
軟便	0	0	2 (6.1)	21.3
接触皮膚炎	0	0	1 (3.0)	10.1
食欲減退	0	0	0	0
湿疹	1 (9.1)	37.0	4 (12.1)	43.5
毛包炎	1 (9.1)	35.0	3 (9.1)	31.1

	30 mg BID			
	Male (N=10, Subj-yrs=3.1)		Female (N=36, Subj-yrs=11.0)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	4 (40.0)	214.9	8 (22.2)	90.7
腹部不快感	0	0	7 (19.4)	74.8
悪心	1 (10.0)	34.8	5 (13.9)	52.5
頭痛	2 (20.0)	69.9	4 (11.1)	39.2
上咽頭炎	2 (20.0)	72.5	3 (8.3)	28.5
軟便	0	0	5 (13.9)	52.1
接触皮膚炎	0	0	5 (13.9)	48.5
食欲減退	0	0	3 (8.3)	28.4
湿疹	1 (10.0)	34.3	2 (5.6)	19.0
毛包炎	0	0	1 (2.8)	9.1

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N in each subcategory.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.15.2

表 39 比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－BMIカテゴリー別：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo					
	< 25 (N=21, Subj-yrs=6.1)		≥ 25 to < 30 (N=16, Subj-yrs=4.9)		≥ 30 (N=7, Subj-yrs=1.9)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (4.8)	17.1	4 (25.0)	94.0	1 (14.3)	63.5
腹部不快感	0	0	1 (6.3)	21.5	0	0
悪心	0	0	2 (12.5)	44.8	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (12.5)	45.1	0	0
軟便	1 (4.8)	17.2	1 (6.3)	21.5	0	0
接触皮膚炎	1 (4.8)	16.6	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0
湿疹	3 (14.3)	52.9	2 (12.5)	45.9	0	0
毛包炎	2 (9.5)	34.2	2 (12.5)	41.9	0	0

	30 mg BID					
	< 25 (N=28, Subj-yrs=8.6)		≥ 25 to < 30 (N=14, Subj-yrs=4.3)		≥ 30 (N=4, Subj-yrs=1.2)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	6 (21.4)	86.7	4 (28.6)	128.9	2 (50.0)	301.9
腹部不快感	4 (14.3)	51.4	2 (14.3)	54.2	1 (25.0)	103.8
悪心	5 (17.9)	70.5	1 (7.1)	24.5	0	0
頭痛	4 (14.3)	50.3	2 (14.3)	51.5	0	0
上咽頭炎	3 (10.7)	36.8	1 (7.1)	23.9	1 (25.0)	106.2
軟便	4 (14.3)	53.7	1 (7.1)	24.9	0	0
接触皮膚炎	1 (3.6)	11.7	3 (21.4)	83.0	1 (25.0)	83.0
食欲減退	3 (10.7)	36.8	0	0	0	0
湿疹	0	0	1 (7.1)	24.3	2 (50.0)	282.0
毛包炎	1 (3.6)	11.6	0	0	0	0

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N in each subcategory.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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: 14-6.1.16.2

表 40　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－病巣感染の有無別：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo			
	Yes (N=32, Subj-yrs=9.6)		No (N=12, Subj-yrs=3.3)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	5 (15.6)	58.7	1 (8.3)	31.5
腹部不快感	1 (3.1)	10.8	0	0
悪心	1 (3.1)	10.8	1 (8.3)	31.4
頭痛	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (6.3)	22.0	0	0
軟便	1 (3.1)	10.8	1 (8.3)	32.6
接触皮膚炎	1 (3.1)	10.6	0	0
食欲減退	0	0	0	0
湿疹	4 (12.5)	45.4	1 (8.3)	32.3
毛包炎	2 (6.3)	21.2	2 (16.7)	64.6

	30 mg BID			
	Yes (N=32, Subj-yrs=9.8)		No (N=14, Subj-yrs=4.3)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	7 (21.9)	89.0	5 (35.7)	177.5
腹部不快感	4 (12.5)	45.7	3 (21.4)	81.3
悪心	4 (12.5)	46.4	2 (14.3)	53.0
頭痛	3 (9.4)	32.4	3 (21.4)	79.0
上咽頭炎	4 (12.5)	44.0	1 (7.1)	23.8
軟便	3 (9.4)	33.4	2 (14.3)	54.0
接触皮膚炎	3 (9.4)	31.2	2 (14.3)	52.9
食欲減退	1 (3.1)	10.4	2 (14.3)	49.0
湿疹	3 (9.4)	32.8	0	0
毛包炎	0	0	1 (7.1)	23.4

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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. The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N in each subcategory.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.20.2

表 41　比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が5%以上）の発現割合－NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用の有無別：PBO対照期（第II相試験、安全性解析対象集団）

	Placebo			
	Yes (N=4, Subj-yrs=1.2)		No (N=40, Subj-yrs=11.7)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	1 (25.0)	89.7	5 (12.5)	47.3
腹部不快感	0	0	1 (2.5)	8.8
悪心	1 (25.0)	108.4	1 (2.5)	8.7
頭痛	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (5.0)	17.9
軟便	0	0	2 (5.0)	18.0
接触皮膚炎	0	0	1 (2.5)	8.6
食欲減退	0	0	0	0
湿疹	0	0	5 (12.5)	46.8
毛包炎	1 (25.0)	93.2	3 (7.5)	26.2

	30 mg BID			
	Yes (N=6, Subj-yrs=1.8)		No (N=40, Subj-yrs=12.3)	
Preferred Term[a]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]	n (%)	EAIR/100 Subj-yrs[b]
下痢	2 (33.3)	150.3	10 (25.0)	106.9
腹部不快感	2 (33.3)	160.9	5 (12.5)	44.7
悪心	1 (16.7)	64.6	5 (12.5)	46.1
頭痛	1 (16.7)	60.4	5 (12.5)	43.8
上咽頭炎	0	0	5 (12.5)	43.7
軟便	1 (16.7)	64.0	4 (10.0)	36.0
接触皮膚炎	0	0	5 (12.5)	43.3
食欲減退	1 (16.7)	62.4	2 (5.0)	16.6
湿疹	0	0	3 (7.5)	25.9
毛包炎	0	0	1 (2.5)	8.2

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
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.
The percentage is 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by N in each subcategory.
[a] Coded using MedDRA version 23.1. A subject is counted once for multiple events within preferred term/system organ class.
[b] 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 14-6.1.21.2

臨床概要で引用した参考文献リストは以下の各モジュールの参考文献又は公表文献の項に記載し、各文献はモジュール5.4に添付した。

2.5　臨床に関する概括評価
2.7.3　臨床的有効性の概要
2.7.4　臨床的安全性の概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

目次

1. CC-10004-PPP-001（20200055）試験【評価資料：5.3.5.1.1-1】.....3
2. 20200195試験【評価資料：5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.2-3】.....10

表 1　臨床試験一覧表

試験の相	試験番号（実施国）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第II相	20200055 （国内） （評価）	有効性、安全性、忍容性	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	プラセボ又はアプレミラストを下記用量で1日2回経口投与する Day 1午前：10 mg Day 2午前：10 mg、午後：10 mg Day 3午前：10 mg、午後：20 mg Day 4午前：20 mg、午後：20 mg Day 5午前：20 mg、午後：30 mg Day 6以降午前：30 mg、午後：30 mg	90	ステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度の掌蹠膿疱症患者	32週	完了 完全な報告書 モジュール5.3.5.1.1-1
第III相	20200195 （国内） （評価）	有効性、安全性、忍容性	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	プラセボ又はアプレミラストを下記用量で1日2回経口投与する Day 1午前：10 mg Day 2午前：10 mg、午後：10 mg Day 3午前：10 mg、午後：20 mg Day 4午前：20 mg、午後：20 mg Day 5午前：20 mg、午後：30 mg Day 6以降午前：30 mg、午後：30 mg	176	ステロイド外用剤及びビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分で、中等度又は重度の掌蹠膿疱症患者	52週	完了 完全な報告書（主要解析） モジュール5.3.5.1.2-1 完全な報告書（最終解析） モジュール5.3.5.1.2-3

1. CC-10004-PPP-001（20200055）試験【評価資料：5.3.5.1.1-1】

1.1 概要

治験課題名：掌蹠膿疱症を有する日本人被験者におけるアプレミラスト（CC-10004）の有効性と安全性を評価する第II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：本試験は国内22施設で実施した。

公表文献：Terui T, Okubo Y, Kobayashi S, Sano S, Morita A, Imafuku S, et al. Efficacy and Safety of Apremilast for the Treatment of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results from a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Clin Dermatol 2023 Sep;24(5):837-847.

Okubo Y, Terui T, Kobayashi S, Sano S, Morita A, Imafuku S, et al. Exploratory Efficacy Evaluation of Apremilast for the Treatment of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis: 32-Week Results from a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. Dermatol Ther (Heidelb) (2024) 14:1863–1873.

治験期間：2019年10月16日（最初の被験者の組入れ日）～2021年6月7日（最後の被験者の最終観察日）

開発相：II

目的

主目的

日本人掌蹠膿疱症（以下、PPP）患者を対象にアプレミラスト30 mg 1日2回（以下、BID）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的

日本人PPP患者を対象にアプレミラスト30 mg BIDの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

有効性評価項目

評価項目カテゴリー	評価項目	説明	時期
主要評価項目	掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数（以下、PPPASI）：PPPASI-50	PPPASI-50（PPPASI総スコアのベースラインからの50%以上の改善と定義）を達成した被験者の割合	Week 16
副次評価項目	PPPASI-50	PPPASI-50を達成した被験者の割合	二重盲検プラセボ対照期（以下、PBO対照期）の来院ごと（ベースライン及びWeek 16を除く）
	PPPASI-75	PPPASI-75（PPPASI総スコアのベースラインからの75%以上の改善と定義）を達成した被験者の割合	PBO対照期の来院ごと（ベースラインを除く）
	PPPASI総スコア	時間曲線下面積（以下、AUC）	Week 0～16
		ベースラインからの変化率	PBO対照期の来院ごと（ベースラインを除く）
	掌蹠膿疱症重症度指数（以下、PPSI）総スコア	AUC	Week 0～16
		ベースラインからの変化率	PBO対照期の来院ごと（ベースラインを除く）
	医師による手掌及び足底の全般的評価（以下、PGA）スコア	ベースラインからの変化量	PBO対照期の来院ごと（ベースラインを除く）
		PGAスコアのクリア（0）又は最小（1）を達成した被験者の割合	PBO対照期の来院ごと（ベースラインを除く）
		PGAスコア 0又は1を達成し、かつ2グレード以上の改善が認められた被験者の割合	PBO対照期の来院ごと（ベースラインを除く）
	被験者報告アウトカム（SRO）：被験者によるPPP症状についてのビジュアルアナログスケール（以下、VAS）評価	ベースラインからの変化量	PBO対照期のWeek 8、12、16までの来院ごと

1.2 方法

本試験は、ステロイド外用剤又はビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分な日本人PPP患者を対象に、アプレミラストの有効性及び安全性を検討した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。本試験は、スクリーニング期（最長4週間）、PBO対照期（16週間）、実薬投与期（16週間）及び投与後の追跡調査期（4週間）の4期から構成された。

適格性基準を満たした被験者は、双方向自動応答システム（IRT）を用い、置換ブロックランダム法によりアプレミラスト30 mg BID群（以下、APR群）又はプラセボ群（以下、PBO群）に1：1の比率で割り付けられた。被験者は、ランダム化時のPPPASI総スコア（≦20、21～30、≧31）及び病巣感染状態に基づいて層別化した。

計画被験者数

本試験では、日本人PPP患者約86例をランダム化する予定であった。

診断及び主な適格性基準

以下の診断基準を満たすPPPを有する患者［掌蹠膿疱性骨関節炎（PAO）の有無を問わない］で、スクリーニング前又はスクリーニング時にPPP治療のためのステロイド外用剤及び／又はビタミンD3誘導体外用剤による治療の効果が不十分な者を適格とした。

- 手掌及び／又は足蹠の無菌性の膿胞
- 疾患の進行に伴う水疱から水疱内小膿疱を経ての膿疱への変化
- 同皮膚病変部位で再発を繰り返す慢性的な経過を示す

治験薬、用法・用量及び投与方法：

PBO対照期（Week 0～16）では、アプレミラスト10、20及び30 mg錠又は外観が同一のプラセボ錠をBID経口投与した。

実薬投与期（Week 16～32）では、アプレミラスト30 mg錠をBID経口投与した。

投与期間

APR群に割り付けられた被験者には、アプレミラストを最長32週間投与した。PBO群に割り付けられた被験者には、プラセボを最長16週間、アプレミラストを最長16週間投与した。

統計手法

有効性解析はintent-to-treat（以下、ITT）集団（ランダム化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者と定義した。被験者はランダム化された投与群に含めた）を対象に実施した。治験実施計画書に適合したper-protocol（以下、PP）集団を対象とした有効性の主要評価項目の解析も示した。

有効性の主要評価項目について、計画された統計学的検定を実施した。有効性の副次評価項目は多重性の調整を行わずに検定した。すなわち、正式な仮説検定ではなく、評価項目と治療効果との関連の強さの尺度として、名目上の両側P値を算出した。

有効性の主要評価項目（Week 16のPPPASI-50達成）は、カイ二乗検定を用いて両側有意水準0.10で解析した。PPPASI-50達成割合の投与群間差の両側90%信頼区間（以下、CI）を示した。参考として両側95% CIも示した。Week 16の欠測データは、主な方法として、効果判定に十分なデータがない被験者をノンレスポンダーとみなすノンレスポンダー補完（以下、NRI）を用いて補完した。ITT集団を対象とした主要解析に加え、PP集団を対象とした解析も行った。主要解析の裏付けとして、ランダム化層別因子［PPPASI総スコア（≦20、21～30、≧31）及び病巣感染状態（あり、なし）］で層別化したCochran-Mantel-Haenszel（以下、CMH）検定を用いた感度分析を実施した。

2値変数の副次評価項目については、各来院時に評価項目を達成した被験者の割合と95% CIを示した。APR群とPBO群の群間差は、割合の差及び層別因子で調整したCMH検定を用いて比較した。

連続変数の副次評価項目については、投与群及び層別因子を固定効果、関連するベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデル及び欠測データを補完する多重補完法（MI）を適用した。

安全性解析は、ランダム化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者と定義した安全性解析対象集団を用いて実施した。

PBO対照期の安全性解析は安全性解析対象集団を対象とし、投与群別に示した。実薬投与期の安全性解析は、アプレミラストを投与された被験者集団を対象として、投与群別に示した。有害事象の分類にはICH国際医薬用語集（MedDRA）を用い、PBO対照期についてはバージョン23.1、実薬投与期についてはバージョン24.0に従ってコード化した。

1.3 結果

被験者の内訳

計90例がPBO対照期に登録された。46例がAPR群に、44例がPBO群にランダムに割り付けられた。全体で87例（96.7%）がPBO対照期を完了し、3例（3.3%）（いずれもPBO群）は投与を早期に中止した。3例すべての中止理由は有害事象であった。PBO群の3例（6.8%）が投与後の追跡調査期に移行し、このうち1例（2.3%）が有害事象により追跡調査を中止した。

PBO対照期を完了したAPR群（以下、APR/APR群）の46例及びPBO群（以下、PBO/APR群）の41例、計87例が実薬投与期に移行した。このうち84例（96.6%）が実薬投与期を完了し、3例（3.4%）は投与を早期に中止した。中止例の内訳は、APR/APR群2例（4.3%）、中止理由は妊娠（1例）及び医師の判断（1例）、及びPBO/APR群1例（2.4%）、中止理由は被験者の判断であった。86例（98.9%）が投与後の追跡調査期を完了し、APR/APR群の1例（2.2%）は妊娠により追跡調査を中止した。

ベースラインの人口統計学的特性

性別：女性76.7%、男性23.3%

年齢（中央値）：53.5歳（範囲：28～81歳）

人種：アジア人100%

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外100%

有効性の結果

<u>主要評価項目</u>

- Week 16のPPPASI-50を達成した被験者の割合（NRI法）は、APR群で78.3%、PBO群で40.9%であった。投与群間に統計的な有意差が認められた［37.4%（90% CI: 21.6, 53.1）、P=0.0003］。

<u>副次評価項目</u>

- PPPASI-50を達成した被験者の割合（NRI法）について、評価時点別のAPR群のPBO群に対する調整済み投与群間差（95% CI）は、Week 4で34.0%（15.0, 53.1）、Week 6で51.8%（34.3, 69.3）、Week 8で21.6%（1.4, 41.9）、Week 12で34.5%（15.3, 53.7）であった。

- PPPASI-75を達成した被験者の割合（NRI法）について、評価時点別のAPR群のPBO群に対する調整済み投与群間差（95% CI）は、Week 4で5.7%（-6.2, 17.5）、Week 6で11.0%（-4.0, 25.9）、Week 8で7.9%（-7.8, 23.6）、Week 12で16.1%（-1.1, 33.3）、Week 16で26.3%（8.3, 44.2）であった。
- PPPASI総スコアのベースラインからWeek 16までのAUCの最小二乗平均値、標準誤差（以下、SE）は、APR群で1337.5（102.0）、PBO群で1911.7（102.5）であった［群間差（95% CI）: -574.3（-823.3, -325.2）、名目上のP<0.0001］。
- PPPASI総スコアのベースラインからWeek 16までの平均変化率、標準偏差（以下、SD）は、APR群で-64.3%（24.3）、PBO群で-42.4%（32.7）であった。
- PPSI総スコアのベースラインからWeek 16までのAUCの最小二乗平均値（SE）は、APR群で564.6（28.8）、PBO群で725.6（28.9）であった［群間差（95% CI）: -161.0（-232.3, -89.7）、名目上のP<0.0001］。
- PPSI総スコアのベースラインからWeek 16までの平均変化率（SD）は、APR群で-49.0%（21.8）、PBO群で-30.9%（25.4）であった。
- Week 16のPGAスコア 0又は1を達成した被験者の割合（NRI法）は、APR群で19.6%（95% CI: 9.4, 33.9）、PBO群で4.5%（95% CI: 0.6, 15.5）であった［調整済み群間差（95% CI）: 14.4%（1.2, 27.5）、名目上のP=0.0435］。
- Week 16のPGAスコア 0又は1を達成し、2グレード以上の改善が認められた被験者の割合（NRI法）は、APR群で17.4%（95% CI: 7.8, 31.4）、PBO群で4.5%（95% CI: 0.6, 15.5）であった［調整済み群間差（95% CI）: 12.0%（-0.6, 24.6）、名目上のP=0.0773］。
- Week 16のPGAスコアがベースラインから2グレード以上改善した被験者数は、APR群及びPBO群でそれぞれ以下の通りであった。
  - グレード5から1：1/6例（16.7%）及び0/2例（0.0%）、グレード5から2：2/6例（33.3%）及び0/2例（0.0%）、グレード5から3：3/6例（50.0%）及び1/2例（50.0%）
  - グレード4から1：3/21例（14.3%）及び0/17例（0.0%）、グレード4から2：11/21例（52.4%）及び4/17例（23.5%）
  - グレード3から1：4/16例（25.0%）及び2/24例（8.3%）
- Week 16の被験者による皮膚不快感／疼痛のVAS評価におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）［反復測定混合モデル（以下、MMRM）］は、APR群で-26.3（3.5）、PBO群で-10.2（3.8）であった［群間差（95% CI）：-16.06（-25.42, -6.70）、名目上のP=0.0010］。
- Week 16の被験者によるそう痒のVAS評価におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）（MMRM）は、APR群で-27.5（3.8）、PBO群で-7.2（4.1）であった［群間差（95% CI）: -20.27（-30.60, -9.93）、名目上のP=0.0002］。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団において、体格指数（以下、BMI）が30以上の集団を除き、PBO群と比較してAPR群で良好な治療効果が認められた。

APR/APR群において、有効性はWeek 32まで持続した。最初にPBO群にランダム化され、Week 16にAPRに移行したPBO/APR群では、Week 32におけるすべての有効性パラメータについてAPR/APR群とおおむね同程度の改善が認められた。

安全性の結果

PBO対照期

- 投与期間の平均値（SD）は、APR群で16.0週（0.1）、PBO群で15.3週（2.8）であった。
- 有害事象はAPR群の38例（82.6%）及びPBO群の31例（70.5%）に認められた。主な有害事象（いずれかの投与群で10%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%、0.0%）、上咽頭炎（10.9%、4.5%）、軟便（10.9%、4.5%）、接触皮膚炎（10.9%、2.3%）及び湿疹（6.5%、11.4%）であった。
- 重度の有害事象は、APR群では認められず、PBO群の1例（2.3%）に末梢性浮腫が認められた。
- 投与中止に至った有害事象は、APR群では認められず、PBO群の3例（6.8%）に認められ、その内訳は膿疱性骨関節炎、排尿困難及び末梢性浮腫が各1例（2.3%）であった。
- 重篤な有害事象は報告されなかった。
- 死亡に至った有害事象は報告されなかった。
- Week 16の拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（SD）は、APR群で-1.98 mmHg（8.61）、PBO群で-1.98 mmHg（7.91）であった。収縮期血圧の平均変化量（SD）は、APR群で-1.80 mmHg（13.80）、PBO群で-2.44 mmHg（10.43）であった。Week 16の脈拍数のベースラインからの平均変化量（SD）は、APR群で4.26拍/分（8.96）、PBO群で-1.12拍/分（8.11）であった。
- Week 16の体重のベースラインからの平均変化量（SD）は、APR群で-1.08 kg（1.64）、PBO群で0.16 kg（1.59）であり、BMIのベースラインからの平均変化量（SD）は、APR群で-0.41 kg/m^2（0.64）、PBO群で0.07 kg/m^2（0.63）であった。

実薬投与期

- 全APR投与群におけるAPR 30 mg BIDの投与期間の平均値（SD）は24.2週（8.1）であった。
- 有害事象は73例（83.9%）で報告された。主な有害事象（発現割合10%以上）は下痢（21.8%）、腹部不快感（14.9%）、接触皮膚炎、上咽頭炎及び頭痛（各11.5%）並びに悪心（10.3%）であった。
- 2例（2.3%）に1件以上の重度の有害事象が発現した。これらの事象には便秘（1.1%）及び腹膜炎（1.1%）が含まれた。
- 投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は3例（3.4%）に認められた。
- APR/APR群の1例で妊娠が報告された。その他の有害事象は報告されず、その後被験者は試験を中止した。報告時、被験者は妊娠継続中であったが、試験中止直後に自然流産となった。妊娠時の母体の曝露と治験薬との因果関係は報告されなかった。
- 死亡に至った有害事象は報告されなかった。

- Week 32の拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、0.62 mmHg（8.31）、収縮期血圧は1.21 mmHg（12.83）、脈拍数は2.00拍/分（9.29）であった。
- Week 32の体重のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-1.52 kg（1.86）であり、BMIは-0.59 kg/m^2（0.72）であった。

1.4 結論

- 日本人PPP患者において、主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50を達成した被験者の割合は、APR群（78.3%）、PBO群（40.9%）で、群間差は37.4%（90% CI: 21.6, 53.1、P=0.0003）であり、APR群でPBO群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が示された。治験実施計画書からの重要な逸脱の影響を評価するための複数の感度分析でも同様の結果が得られた。
- APRによる改善は、被験者による皮膚不快感／疼痛及びそう痒のVAS評価並びにPPPASI-50達成割合でそれぞれWeek 2及びWeek 6から認められ、APRの有効性は早期に発現することが示された。
- APR/APR群における有効性はWeek 32まで持続し、PBO/APR群ではすべての有効性パラメータにおいてAPR/APR群とおおむね同程度の効果が認められた。
- Week 16のPPPASI-50達成割合に対する部分集団解析の結果、BMI 30以上の集団を除き、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の各部分集団において、APR群でPBO群と比較して良好な治療効果が認められ、APRの一貫した有効性が示唆された。
- APR 30 mg BIDの忍容性は良好であった。安全性プロファイルはAPRの既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。

2. 20200195試験【評価資料：5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.2-3】

2.1 概要

治験課題名：掌蹠膿疱症を有する日本人被験者を対象としたアプレミラスト（AMG 407）の有効性と安全性を評価する第III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：本試験は国内40施設で実施した。

公表文献：なし

治験期間：2022年3月8日（最初の被験者の登録日）～2024年6月1日（最後の被験者の追跡完了日）

開発相：III

目的、評価項目

目的	評価項目
主要	
• 掌蹠膿疱症（以下、PPP）患者におけるプラセボ（以下、PBO）に対するアプレミラスト（以下、APR）30 mg 1日2回投与（以下、BID）の有効性評価	• Week 16の掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数（以下、PPPASI）総スコアのベースラインから50%以上の改善（以下、PPPASI-50）の達成
副次	
• PPP患者におけるPBOに対するAPR 30 mg BIDの有効性評価	• Week 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量 • Week 16の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 • Week 16の被験者によるPPP症状についてのビジュアルアナログスケール（以下、VAS）評価（そう痒及び疼痛／不快感）におけるベースラインからの変化量 • Week 16の皮膚の状態に関するアンケート（以下、DLQI）におけるベースラインからの変化量
• PPP患者におけるPBOに対するAPR 30 mg BIDの安全性及び忍容性の評価	• 試験治療下で発現した、有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象 • 体重、バイタルサイン値及び臨床検査所見の異常における臨床的に重要な変化

2.2 方法

本試験は、日本人のPPP成人患者を対象に、APR 30 mg BIDの有効性及び安全性をPBOと比較する第III相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験は、スクリーニング期

（最長4週間）、二重盲検プラセボ対照期（以下、PBO対照期）（16週間）、実薬投与期（36週間）及び投与後の安全性追跡調査期（30日間）の4期から構成された。

PBO対照期では、被験者をベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子として、APR 30 mg BID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16週間投与した。

実薬投与期（Week 16～52）では、すべての被験者にAPRを投与した。

用量漸増は、APR群は投与の最初の1週間、試験開始時にPBO群にランダム化され、APRに移行した被験者（以下、PBO/APR群）ではWeek 16に盲検下で実施した。治験薬の最終投与後、被験者は30日間の追跡調査期に移行した。各被験者の総治験期間は約60週間であった。

計画被験者数

170例

診断及び主な適格性基準

18歳以上の日本人被験者で、スクリーニング開始24週以上前にPPPと診断されており、外用療法で効果不十分かつ、スクリーニング時及びベースライン時に、PPPASI総スコアが12以上、かつ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）を有する者を適格とした。

治験薬、用法・用量及び投与方法：

ベースライン来院時（Week 0）に、漸増用のAPR 10、20及び30 mg錠又は外観が同一のPBO錠が入ったブリスターカードを被験者に交付した。Week 16以降、被験者はAPR投与を継続するか、PBOからAPR投与に移行し、すべての被験者がAPR投与を受けた。実薬投与期には、漸増用のAPR 10、20及び30 mg錠がブリスターカードで提供され、漸増後は、APR 30 mg錠が80錠入りのボトルで提供された。盲検性を維持するため、すべての被験者に対し、Week 16の来院時にブリスターカードを提供し、APRの用量漸増投与を実施した。

投与期間

被験者の治験薬投与期間は最長52週間とした。

統計手法

PBO対照期（Week 0～16）の有効性解析は、intent-to-treat（以下、ITT）集団（ランダム化されたすべての被験者と定義した）を対象に実施した。主要解析におけるPBO対照期の統計学的比較は、2投与群（PBO群及びAPR群）間で実施した。

有効性の主要評価項目は、APR群及びPBO群におけるWeek 16にPPPASI-50を達成した被験者の割合とした。群間差の解析には、ランダム化時の層別因子［ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及びベースライン時の被験者の病巣感染の有無］により調整したCochran-Mantel-Haenszel（以下、CMH）検定を用い、両側有意水準は0.05とした。Week 16より前に生じた、効果不十分又は有害事象による中止又は治験実施計画書で禁止されている薬剤の使用を中間事象と定義し、中間事象が生じた被験者を治療失敗例とみなし、中間事象発生以降のPPPASI-50の値はノンレスポンダーとして補完した。その他の理由によるPPPASI総スコアの欠測データは多重補完法を用いて補完した。

CMH検定に基づく両側P値、CMHの重みづけを用いて層別因子で調整した群間差、及びその両側95%信頼区間（以下、CI）を算出した。

副次評価項目であるPPPASI総スコア、PPSI総スコア、被験者によるPPP症状のVAS評価（そう痒及び疼痛／不快感）及びDLQI総スコアのWeek 16時点のベースラインからの変化量は、投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用及び層別因子を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。無構造の共分散行列を用いて反復測定間の相関をモデル化した。中間事象による治療失敗例では、観察されたデータにかかわらず、対応する評価項目のベースライン値を中間事象発現以降Week 16までのデータとして補完した。その他の理由による欠測データは補完しなかった。

主要解析において統計的な有意差が認められた場合、副次評価項目の統計学的検定を以下の順序で実施した。いずれかの解析で両側有意水準0.05で統計学的な有意差を示せなくなるまで検定を行った。

1. Week 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量
2. Week 16のPPSI総スコアのベースラインからの変化量
3. Week 16の被験者によるPPP症状（そう痒）のVAS評価のベースラインからの変化量
4. Week 16の被験者によるPPP症状（疼痛／不快感）のVAS評価のベースラインからの変化量
5. Week 16のDLQI総スコアのベースラインからの変化量

安全性の解析では、PBO対照期、及び全APR投与期間（PBO対照期及び実薬投与期のうちAPRが投与された全期間）の安全性データについて要約した。PBO対照期の安全性解析は、安全性解析対象集団（ランダム化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者と定義）について実施した。全APR投与期間の安全性解析は、APRを少なくとも1回投与されたすべての被験者（最初にAPR群にランダム化された被験者、又はWeek 16にAPRに切り替えられ、APRを1回以上投与されたすべての被験者）について実施した。安全性及び忍容性は、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現率、重症度及び重篤度、並びに臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化に基づいて評価した。

2.3 結果の要約

被験者の内訳

計176例が登録され、88例がAPR群、88例がPBO群にランダムに割り付けられた。いずれの群も全例（各88例、100%）が治験薬の投与を受け、APR群の2例（2.3%）及びPBO群の2例（2.3%）がPBO対照期に治験薬の投与を中止した。中止の理由は、有害事象（APR群：1.1%、PBO群：1.1%、以下同順）、被験者の判断（0.0%、1.1%）及びその他（1.1%、0.0%）であった。治験薬の投与を中止した4例のうち、APR群の1例はPBO対照期の来院を継続した。

PBO対照期を完了したAPR群の86例及びPBO群の86例、計172例が実薬投与期に移行した（以下、APR/APR群及びPBO/APR群）。全例（100%）が治験薬の投与を受けたが、うち8例（4.7%）が治験薬の投与を中止した［APR/APR群：2例（2.3%）、PBO/APR群：6例（7.0%）、以下同順］。中止の理由は、治験実施計画書からの逸脱（0.0%、1.2%）、有害事象（0.0%、4.7%）、及び被験者

の判断（2.3%、1.2%）であった。治験薬の投与を中止した8例のうち、PBO/APR群の2例は実薬投与期の来院を継続した。

ベースラインの人口統計学的特性

性別：女性80.1%、男性19.9%

年齢（中央値）：56.5歳（範囲：21～80歳）

人種：アジア人100%

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外100%

有効性の結果

主要評価項目

- Week 16のPPPASI-50達成割合は、APR群が67.8%、PBO群が35.3%であった。調整済みの群間差［32.6%（95% CI：18.7, 46.5）］は統計的に有意であった（P<0.0001）。PPPASI-50達成割合の結果は、事前に規定した感度分析及び部分集団解析でもおおむね一貫していた。

副次評価項目

- Week 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量は、APR群で-12.12（1.002）、PBO群で-5.98（0.999）であった。調整済みの群間差［-6.13（95% CI: -8.57, -3.69）］は統計的に有意であった（P<0.0001）。
- Week 16のPPSI総スコアのベースラインからの変化量は、APR群で-3.4（0.24）、PBO群で-1.9（0.24）であった。調整済みの群間差［-1.5（95% CI:-2.2, -0.9）］は統計的に有意であった（P<0.0001）。
- Week 16の被験者によるPPP症状（そう痒）のVAS評価のベースラインからの変化量は、APR群で-17.6（2.67）、PBO群で-9.9（2.68）であった。調整済みの群間差［-7.8（95% CI: -14.9, -0.6）は統計的に有意であった（P=0.0330）。
- Week 16の被験者によるPPP症状（疼痛／不快感）のVAS評価のベースラインからの変化量は、APR群で-18.3（2.96）、PBO群で-7.5（2.97）であった。調整済みの群間差［-10.8（95% CI: -18.6, -2.9）］は統計的に有意であった（P=0.0076）。
- Week 16のDLQI総スコアのベースラインからの変化量は、APR群で-2.3（0.37）、PBO群で-0.8（0.37）であった。調整済みの群間差［-1.4（95% CI: -2.4, -0.5）］は統計的に有意であった（P=0.0036）。

Week 52の主な結果

- PPPASI-50達成割合は、APR/APR群が79.8%、PBO/APR群が71.6%であった。
- PPPASI総スコアのベースラインからの変化量は、APR/APR群で-14.65、PBO/APR群で-14.35であった。
- PPSI総スコアのベースラインからの変化量は、APR/APR群で-4.6、PBO/APR群で-4.4であった。
- PPP症状（そう痒）のVAS評価のベースラインからの変化量は、APR/APR群で-19.1、PBO/APR群で-24.6であった。
- PPP症状（疼痛／不快感）のVAS評価のベースラインからの変化量は、APR/APR群で-18.8、PBO/APR群で-25.9であった。
- DLQI総スコアのベースラインからの変化量は、APR/APR群で-2.4、PBO/APR群で-4.3であった。

薬物動態の結果

Week 8、Week 16及びWeek 52時点のAPRのトラフ（投与前）濃度の幾何平均値は125 ng/mL～160 ng/mLであった。

安全性の結果

安全性データはPBO対照期及び全APR投与期間の両方について示す。全APR投与期間の安全性解析には、PBO対照期にAPR群で報告された有害事象も含め、試験中のいずれかの時点でAPRの投与を受けた被験者で報告された有害事象を含めた。

PBO対照期

- 曝露期間の平均値、標準偏差（以下、SD）は、APR群で15.8週（1.6）、PBO群で15.7週（1.8）であった。
- 有害事象はAPR群の63例（71.6%）及びPBO群の43例（48.9%）に認められた。主な有害事象（いずれかの投与群で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%）、湿疹（5.7%、3.4%）、上咽頭炎（4.5%、9.1%）、掌蹠膿疱症（4.5%、5.7%）、及び背部痛（0.0%、5.7%）であった。
- 重度の有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（1.1%）に認められ、その内訳は小脳出血（1.1%、0.0%）、仮性動脈瘤感染（0.0%、1.1%）、及び急性心筋梗塞（0.0%、1.1%）であった。
- 投与中止に至った有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（1.1%）に認められ、その内訳は下痢（1.1%、0.0%）及び状態悪化（0.0%、1.1%）であった。
- 重篤な有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（1.1%）に認められ、その内訳は小脳出血（1.1%、0.0%）、仮性動脈瘤感染（0.0%、1.1%）、及び急性心筋梗塞（0.0%、1.1%）であった。
- 死亡に至った有害事象は報告されなかった。
- 注目すべき有害事象のうち、うつ病、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並びに重篤な過敏症は報告されなかった。重篤な感染症は、PBO群の1例（1.1%）に仮性動脈瘤感染が認められ、APR群では認められなかった（0.0%）。有害事象としての体重変化（体重減少）がPBO群の2例（2.3%）及びAPR群の1例（1.1%）に認められた。
- いずれかの群で5%以上の被験者で認められた顕著な検査値異常は、トリグリセリド3.4 mmol/L超（8.0%、8.0%）及びヘモグロビン150 g/L超（11.4%、9.2%）であった。
- バイタルサイン、体重又は体格指数（BMI）のベースラインからの変化量に投与群間で明らかな差は認められなかった。

全APR投与期間

- 全APR投与例における曝露期間の平均値（SD）は42.9週（9.8）であった。
- 有害事象は148例（85.1%）で報告された。主な有害事象（被験者の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。

- 重度の有害事象は6例（3.4%）に認められ、内訳は腎盂腎炎、ウイルス感染、小脳出血、脳梗塞、白内障、十二指腸穿孔及び胆石症（各0.6%）であった。
- 投与中止に至った有害事象は5例（2.9%）に認められ、内訳は下痢、掌蹠膿疱症、関節痛、変形性関節症、及び体重減少（各0.6%）であった。
- 重篤な有害事象は9例（5.2%）に認められ、内訳は、白内障（1.1%）、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、ウイルス感染、小脳出血、脳梗塞、十二指腸穿孔、胆石症、及び変形性関節症（各0.6%）であった。
- 死亡に至った有害事象は報告されなかった。
- 注目すべき有害事象のうち、うつ病、自殺／自傷、重篤な下痢、悪心及び嘔吐、悪性腫瘍、重篤な過敏症は報告されなかった。重篤な感染症が3例（1.7%）に認められ、内訳は腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、及びウイルス感染（各0.6%）であった。血管炎及び血管障害の有害事象が2例（1.1%）に認められ、その内訳は慢性色素性紫斑及び蕁麻疹様血管炎（各0.6%）であった。有害事象としての体重変化（体重減少）が3例（1.7%）に認められた。
- 全APR投与期間に5%以上の被験者で認められた顕著な検査値異常は、トリグリセリド3.4 mmol/L超（9.8%）及びヘモグロビン150 g/L超（10.3%）であった。
- バイタルサイン、体重及びBMIに明らかなベースラインからの変化は認められなかった。

2.4 結論

- APRは、PPP患者の疾患重症度、症状及び生活の質をPBOに比べて早期から改善し、PPPの治療における臨床的に意味のあるベネフィットを示した。
- 日本人被験者において、Week 16にPPPASI-50を達成した被験者の割合のAPR群とPBO群の調整済み群間差は32.6%（95% CI：18.7, 46.5、P<0.0001）であり、本試験は主要評価項目を達成した。主要解析の結果は感度分析でも支持され、部分集団解析でもおおむね一貫してAPRの良好な治療効果が示された。
- PPPの重症度の尺度（PPPASI及びPPSI総スコアのベースラインからの変化量）、被験者によるPPP症状の評価（そう痒及び疼痛／不快感のVAS評価のベースラインからの変化量）及び生活の質の指標（DLQI総スコアのベースラインからの変化量）を含むすべての副次評価項目が達成された。
- 実薬投与期にAPRの投与を継続した被験者では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても、PPPの改善はWeek 52まで維持されていた。さらに、PBO群に割り付けられ、実薬投与期にAPRに切り替えたPBO/APR群の有効性は、APR/APR群の有効性と同程度であった。
- Week 8、Week 16及びWeek 52のAPRのトラフ（投与前）濃度の幾何平均値は同様（それぞれ143 ng/mL、160 ng/mL及び125 ng/mL）であったことから、APR濃度はAPR/APR群ではWeek 8まで、PBO/APR群でもWeek 52までには定常状態に達したことが示された。
- APR 30 mg BIDの忍容性は良好であった。新たな安全性所見は認められず、安全性プロファイルはAPRの既知の安全性プロファイルと同様であった。