1. 第 1 相試験【CC-10004-CP-012】（外国）【添付資料番号：5.3.1.1.1】（参考資料）

1.1. 試験の概要

健康男性被験者を対象に外国で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-CP-012】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-012】の概要

治験の標題： A phase 1, single-center, partly randomized, open-label study to investigate the absolute and regional bioavailability of apremilast (CC-10004) in healthy subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（英国）	
治験期間： 開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 1 相
治験目的： 【主要目的】 ・アプレミラスト 20 mg の錠剤（即放性錠剤）を単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を、[^{14}C]-アプレミラストを静脈内投与することにより評価する。 ・アプレミラストの近位小腸、遠位小腸及び結腸での部位別吸収を評価する。 ・錠剤を経口投与したときの吸収性と消化管局所に送達したときの吸収性を相対的 BA として評価して比較する。 【副次目的】 ・アプレミラストを静脈内投与したときの血漿中薬物動態を、[^{14}C]-アプレミラストを静脈内投与することにより確認する。	
治験方法： 本試験は第 1 相、単施設、非盲検、5 期、一部ランダム化（Period 1 は投与を固定、Period 2～5 は投与順序をランダム割付）、5-way クロスオーバー試験で、健康男性被験者を対象とした。 投与前にスクリーニング（最長 21 日間）を実施し、その後、被験者は各期の投与前日（Day −1）に治験実施施設に入院し、各期の Day 1 に治験薬を投与された。 投与レジメンは以下のとおりであった。 ・Regimen A：アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与した後、[^{14}C]-アプレミラスト（約 210 nCi、最大 270 nCi 又は 10 kBq）を含むアプレミラスト 100 µg を静脈内投与した。静脈内投与は、経口投与の 1 時間 45 分後（経口投与の最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］とほぼ同じ）に持続注入投与した（注入時間 15 分、投与液量約 5 mL）。 ・Regimen B：アプレミラスト 20 mg の微粒子を Enterion™カプセルに充填して結腸に送達した。 ・Regimen C：アプレミラスト 20 mg の溶液を Enterion™カプセルに充填して結腸に送達した。 ・Regimen D：アプレミラスト 20 mg の微粒子を Enterion™カプセルに充填して遠位小腸に送達した。 ・Regimen E：アプレミラスト 20 mg の微粒子を Enterion™カプセルに充填して近位小腸に送達した。 Period 1 では Regimen A を投与し、Period 2～5 ではランダムに割り付けられた順序で Regimen B、C、D 及び E を投与した。 Regimen B～E では Enterion™カプセルを投与し、その直後に[^{99m}Tc]-ジエチレントリアミン五酢酸含有飲料を摂取した。 薬物動態用の検体は、経口投与前から投与 48 時間後まで（Regimen A）又は Enterion™カプセルからの	

薬剤放出 48 時間後まで（Regimen B～E）採取した。安全性は、試験期間をとおして、臨床検査、心電図、身体所見、バイタルサイン及び有害事象により評価した。被験者は各期の Day −1～3（又は Day 4［薬剤放出の 48 時間後まで薬物動態用の検体を採取するため、Enterion™カプセルが放出部位に達するまでの時間に応じて異なる］）の間、治験実施施設に滞在した。
各経口投与の間に 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Period 5 の終了後、Day 7（± 2 日）に被験者は追跡調査のため来院した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：12 名（8 名のデータを確保するため）
解析時：
　割付被験者数：12 名
　完了及び解析被験者数：9 名

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上 50 歳以下の健康な男性（人種は問わない）で、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、体重が 60 kg 以上 100 kg 以下の者。

投与期間：
5 つの期とも Day 1 に治験薬を投与した。Period 1 では単回で経口投与及び静脈内投与を行い、Period 2～5 では単回経口投与のみを行った。各期の間に 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。最終投与後、Day 7（± 2 日）に追跡調査を実施した。

評価項目：
1.　薬物動態パラメータ：
アプレミラスト及び代謝物 M12（可能な場合）について以下の薬物動態パラメータを評価した。
・F_{abs}：アプレミラストを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（Regimen A）
・F_{rel}：アプレミラストの相対的バイオアベイラビリティ（Regimen B～E、即放性錠剤の経口投与［Regimen A］との比較）
・C_{max}：最高血漿中濃度
・t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
・t_{lag}：最初に定量可能な血漿中濃度が得られるまでの時間
・AUC_t：時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（Regimen A での経口投与及び静脈内投与）。
・$AUC_{act\text{-}t}$：Enterion™カプセルからの薬剤放出時点から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（Regimen B～E）
・λz：消失速度定数
・AUC_∞：時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（Regimen A、経口及び静脈内投与）
・$AUC_{act\text{-}\infty}$：Enterion™カプセルからの薬剤放出時点から無限時間までの濃度時間曲線下面積（Regimen B～E）
・$t_{1/2}$：消失半減期
・CL：アプレミラストの全身クリアランス
・Vz：終末相のみかけの分布容積

2.　シンチグラフィ
各被験者及び各レジメンで以下のパラメータを推定した（可能な場合）。
結腸での薬剤放出（Regimen B 及び C）：
・Enterion™カプセルから薬剤が放出された解剖学的な位置
・Enterion™カプセルから薬剤を放出するまでの時間（投与時からの時間）
・Enterion™カプセルから薬剤を放出するまでの時間（結腸到達時からの時間）
・Enterion™カプセルの回収までの時間（放出時からの時間）
遠位小腸での薬剤放出（Regimen D）：
・Enterion™カプセルから薬剤が放出された解剖学的な位置
・Enterion™カプセルから薬剤を放出するまでの時間（投与時からの時間）

・Enterion™カプセルから薬剤を放出するまでの時間（胃内容排出時からの時間）
・Enterion™カプセルが結腸に到達するまでの時間（放出時からの時間）
近位小腸での薬剤放出（Regimen E）：
・Enterion™カプセルから薬剤が放出された解剖学的な位置
・Enterion™カプセルから薬剤を放出するまでの時間（投与時からの時間）
・Enterion™カプセルから薬剤を放出するまでの時間（胃内容排出時からの時間）
・Enterion™カプセルが結腸に到達するまでの時間（放出時からの時間）

3.　安全性
試験期間をとおして、臨床検査値、心電図、身体所見、バイタルサイン及び有害事象を評価した。

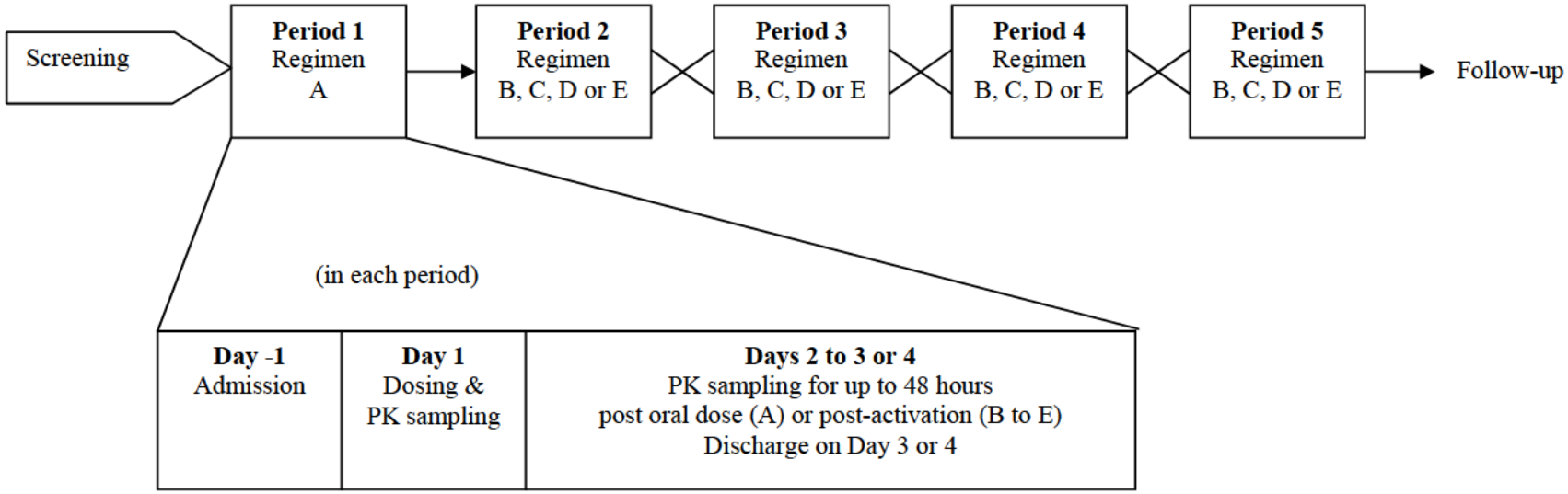
統計手法：
1.　解析対象集団
安全性及び薬物動態解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
シンチグラフィ集団は、Enterion™カプセルを介してアプレミラストを 1 回以上投与され、予定された標的部位で薬剤が放出されたすべての被験者と定義した。

2.　解析方法
アプレミラスト及び代謝物 M12 の各評価時点の血漿中濃度及びすべての薬物動態パラメータについて、要約統計量（算術平均値、中央値、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、最小値及び最大値）をレジメンごとに算出した。また、アプレミラスト及び代謝物 M12 の血漿中濃度並びに t_{max} 及び t_{lag} 以外の薬物動態パラメータについては、幾何平均値及び幾何 CV%も算出した。
すべてのシンチグラフィパラメータについて要約統計量をレジメンごとに算出した。シンチグラフィのデータが得られた各レジメンの代表的なシンチグラフィ画像（1 ページ）を示した。
有害事象は MedDRA Version 13.0 を用いてコーディングした。有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（定量）及びバイタルサインのデータについて、要約統計量をレジメンごとに算出した。心電図は一覧で示した。

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

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



Regimen A	20 mg apremilast tablet administered orally followed by an IV infusion of 100 µg apremilast containing ~210 nCi of [^{14}C]-apremilast, starting at 1 hour 45 minutes after the oral dose.
Regimen B	20 mg apremilast-filled Enterion™ capsule to the colon as particulate
Regimen C	20 mg apremilast-filled Enterion™ capsule to the colon as solution
Regimen D	20 mg apremilast-filled Enterion™ capsule to the DSB as particulate
Regimen E	20 mg apremilast-filled Enterion™ capsule to the PSB as particulate

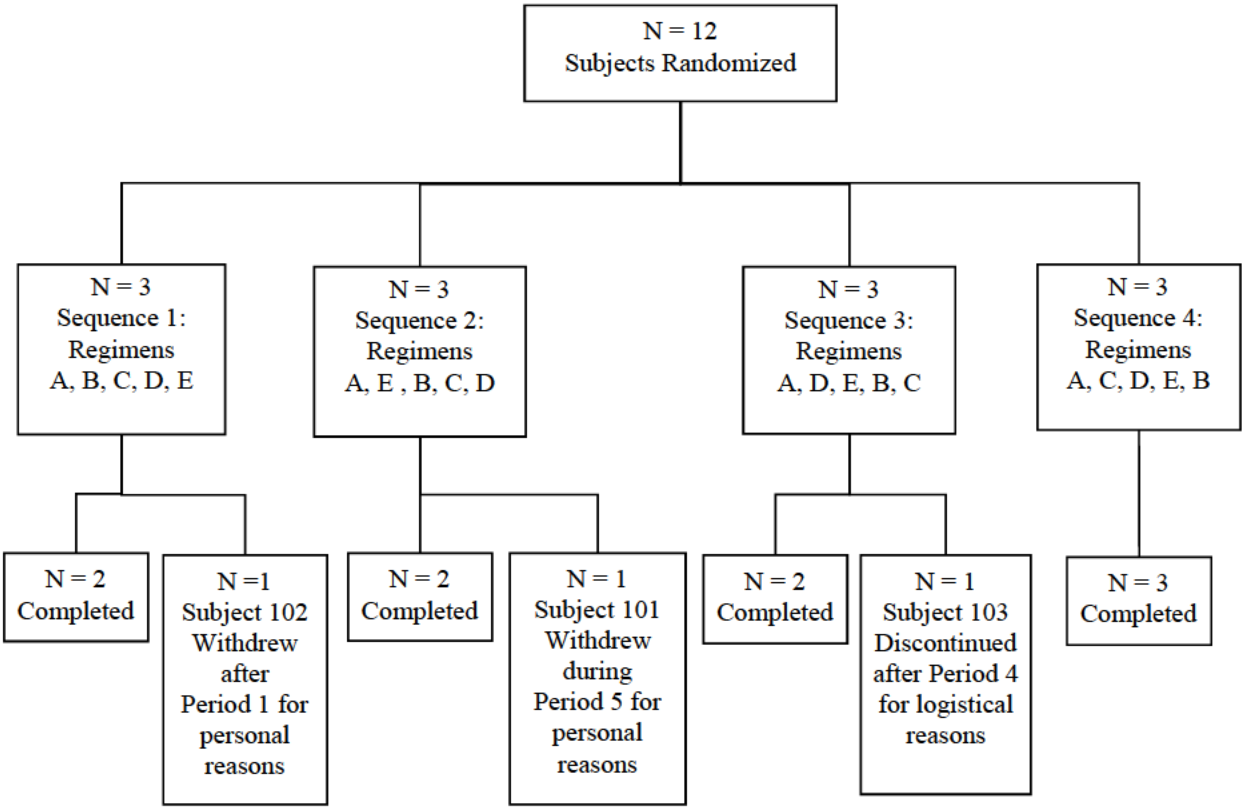
Source：CP-012 治験総括報告書 Figure 1

1.2. 試験成績の詳細

1.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に、レジメン別の被験者の内訳を Table 2 に示す。登録された 12 名のうち 9 名が試験を完了した。Sequence 1 の 1 名は被験者都合のため Period 1 終了後に試験を中止した。Sequence 2 の 1 名は被験者都合のため Period 5 の期間中に試験を中止したが、5 期すべてで治験薬は投与された。Sequence 3 の 1 名は logistical reasons で Period 4 終了後に試験を中止した。

Figure 2: 被験者の内訳



Source：CP-012 治験総括報告書 Figure 2

Table 2: レジメン別の被験者の内訳

	Regimen A (N = 12) n (%)	Regimen B (N = 12) n (%)	Regimen C (N = 12) n (%)	Regimen D (N = 12) n (%)	Regimen E (N = 12) n (%)	Overall (N = 12) n (%)
Subjects randomized	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Subjects dosed	12 (100)	11 (91.7)	10 (83.3)	11 (91.7)	11 (91.7)	12 (100)
Subjects completed	11 (91.7)	11 (91.7)	10 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	9 (75.0)
Subjects discontinued	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	3 (25.0)

Source：CP-012 治験総括報告書 Table 4

1.2.2. 解析対象集団

12 名すべての被験者がアプレミラストを 1 回以上投与され、安全性及び薬物動態解析対象集団に採用された。

11 名が Enterion™カプセルを介してアプレミラストを 1 回以上投与され、標的部位でアプレミラストが正しく放出され、シンチグラフィ集団に採用された。Period 1 の終了後に試験を中止した 1 名は、Enterion™カプセルを投与されなかったことからシンチグラフィ集団から除外した。

1.2.3. 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を Table 3 に示す。全員男性で、年齢は 24～45 歳、体重は 73.0～99.0 kg、身長は 168～187 cm、BMI は 23～29 kg/m^2 であった。大多数（10 名）は白人で、他の 2 名は黒人であった。

Table 3: 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		Number of Subjects (N=12)
Age (years)	Mean	37.5
	Median	41.5
	SD	7.7
	Min	24
	Max	45
Height (cm)	Mean	178.2
	Median	179.0
	SD	6.8
	Min	168
	Max	187
Weight (kg)	Mean	84.22
	Median	82.50
	SD	8.67
	Min	73.0
	Max	99.0
BMI (kg/m^2)	Mean	26.7
	Median	26.5
	SD	2.3
	Min	23
	Max	29
Race	WHITE	10 (83.3%)
	BLACK	2 (16.7%)
	ASIAN	0
	OTHER	0
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0

Source：CP-012 治験総括報告書 Table 14.1.2

1.2.4. 薬物動態の結果

1.2.4.1. アプレミラスト及び M12 の血漿中薬物動態

アプレミラスト及び M12 の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ Table 4 及び Table 5 に示す。

アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（AUC_{∞}に基づく）の幾何平均値（幾何 CV%）は 73.2（12.5）%であった。静脈内投与したときの全身クリアランスは 169 mL/min であり、終末相のみかけの分布容積（V_z）は 87 L であった。

アプレミラストを近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達したとき消化管部位別相対的バイオアベイラビリティを評価した。その結果、近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達した場合の相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 92.5%、76.6%及び 50.7%であった。相対的 BA が消化管下部ほど減少したことから、消化管部位により、アプレミラストの溶解性又は膜透過性が異なる可能性を示唆した。一方、結腸に送達されたアプレミラスト溶液の相対的バイオアベイラビリティは 71.6%であり、同じ部位に送達された微粒子の 50.7%よりも高かった。この結果は、溶液状態であればアプレミラストは結腸でも吸収されやすいことを示唆しており、消化管上部よりも結腸で相対的バイオアベイラビリティが低下したのは溶解性（溶解度又は溶解速度）が関連していることが示唆され、アプレミラストは消化管各部位で良好に吸収されると推察された。[^{14}C]-アプレミラスト（約 210 nCi）を含有するアプレミラスト 100 µg を 15 分間静脈内投与したとき、血漿中アプレミラスト濃度の平均値は多相性の消失を示した。C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は 4.91 ng/mL（27.2%）、t_{max} の中央値は 0.25 時間（範囲：0.25～0.33 時間）であった。静脈内投与したときのアプレミラスト濃度-時間曲線の終末相は、アプレミラスト 20 mg 錠を経口投与したときの終末相と同様の傾きを示した。このことから、経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度-時間曲線の終末相は、アプレミラストの吸収速度ではなく消失速度を反映していることが示された。静脈内投与したときの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 6.19（1.21）時間であり、即放性錠剤を経口投与したときの値、Enterion™カプセルを介してアプレミラスト 20 mg を近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達したときの値と大差なくほぼ同様であった。

静脈内投与したときの血漿中 CL の平均値（SD）は 169（41.6） mL/min であり、これは体重 70 kg の男性の肝血漿流量（約 812 mL/min）に比べて低かった。このことから、アプレミラストは肝抽出率の高い薬剤ではないことが示唆された。Vz の幾何平均値（幾何 CV%）は 87 L（22.5%）で体内総水分量（約 42 L）を超えていたことから、血漿から組織間隙へ顕著に分布したことが示唆された。

経口投与後、代謝物 M12 が結腸（微粒子又は溶液）、遠位小腸（微粒子）及び近位小腸（微粒子）に送達されたとき、予想どおり、血漿中 M12 濃度が最高値に達するまでの時間はアプレミラストに比べて長かった。M12 の $t_{1/2}$ はアプレミラストに比べて長かったことから、M12 の消失はその生成には依存しないことが示された。M12 の $t_{1/2}$ の平均値（SD）は即放性錠剤の経口投与時で 11.63（1.48）時間（n = 6）、微粒子の結腸への送達時で 11.30（0.57）時間（n = 2）、溶液の結腸への送達時で 12.20（2.67）時間（n = 6）、微粒子の遠位小腸への送達時で 14.27（2.89）時間（n = 3）、微粒子の近位小腸への送達時で 14.30（4.03）時間（n = 4）であり、アプレミラストの $t_{1/2}$ の 6.19～8.50 時間に比べて長かった。

Table 4: アプレミラストの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Regimen A IV n=12	Regimen A Oral n=12	Regimen B (Colon, particulate) n=11[a]	Regimen C (Colon, solution) n=10	Regimen D (DSB, particulate) n=11[a]	Regimen E (PSB, particulate) n=11
$F_{abs\ last}$ (%)	–	72.8 (12.7%)	–	–	–	–
$F_{abs\ \infty}$ (%)	–	73.2 (12.5%)	–	–	–	–
$F_{rel\ last}$ (%)	–	–	46.2 (37.4%)	71.5 (56.3%)	78.5 (27.4%)	91.7 (15.3%)
$F_{rel\ \infty}$ (%)	–	–	50.7 (33.3%) (n=8)	71.6 (55.6%)	76.6 (25.5%) (n=10)	92.5 (15.2%)
C_{max} (ng/mL)	4.91 (27.2%)	173 (27.2%)	33.8 (52.9%)	142 (36.7%)	72.9 (42.7%)	152 (45.9%)
t_{max} (hours)[b]	0.25 (0.25–0.33)	2.29 (1.00–4.00)	9.00 (3.00–24.02)	1.00 (0.50–3.00)	2.50 (1.00–9.05)	1.50 (1.00–2.00)
t_{lag} (hours)[b]	–	0.00 (0.00–0.00)	0.50 (0.00–1.02)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)
AUC_t or AUC_{act-t} (ng•h/mL)[c]	10.0 (22.6%)	1460 (21.7%)	691 (49.4%)	1040 (56.7%)	1170 (26.8%)	1370 (25.5%)
λz (1/h)	0.1137 (19.4%)	0.0919 (15.2%)	0.1018 (19.4%) (n=8)	0.1066 (19.0%)	0.0879 (18.4%) (n=10)	0.0829 (19.6%)
AUC_∞ or $AUC_{act-\infty}$ (ng•h/mL)[c]	10.1 (22.8%)	1480 (21.8%)	814 (44.8%) (n=8)	1060 (56.2%)	1180 (27.4%) (n=10)	1400 (25.7%)
$t_{1/2}$ (hours)[d]	6.19 (1.21)	7.63 (1.14)	6.93 (1.35) (n=8)	6.62 (1.26)	8.02 (1.48) (n=10)	8.50 (1.77)
CL or CL/F (mL/min)[d]	169 (41.6)	230 (46.4)	–	–	–	–
Vz (L)	87.0 (22.5%)	–	–	–	–	–

$AUC_{act-\infty}$ = area under the concentration-time curve from activation of Enterion™ capsules to infinity; AUC_{act-t} = area under the concentration-time curve from activation of Enterion™ capsules to the last measurable concentration; AUC_∞ = area under the concentration-time curve from oral or IV dosing to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from oral or IV dosing to the last measurable concentration; CL or CL/F = total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; $F_{abs\ \infty}$ = absolute bioavailability based on AUC_∞ or $AUC_{act-\infty}$; $F_{abs\ last}$ = absolute bioavailability based on AUC_t or AUC_{act-t}; $F_{rel\ \infty}$ = relative bioavailability based on AUC_∞ or $AUC_{act-\infty}$; $F_{rel\ last}$ = relative bioavailability based on AUC_t or AUC_{act-t}; λz = terminal rate constant; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{lag} = time to first quantifiable plasma concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration; Vz = volume of distribution based on area

[a] Unless otherwise stated

[b] Median (range)

[c] AUC_t and AUC_∞ were calculated for Regimen A; AUC_{act-t} and $AUC_{act-\infty}$ were calculated for Regimens B to E

[d] Mean (SD)

Source：CP-012 治験総括報告書 Table 5

Table 5: M12 の薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Regimen A Oral n=12[a]	Regimen B (Colon, particulate) n=11[a]	Regimen C (Colon, solution) n=10[a]	Regimen D (DSB, particulate) n=11[a]	Regimen E (PSB, particulate) n=11[a]
C_{max} (ng/mL)	153 (33.7%)	38.3 (52.3%)	89.3 (58.8%)	60.9 (25.6%)	101 (44.5%)
t_{max} (hours)[b]	3.50 (1.75–24.00)	16.00 (4.00–36.00)	2.06 (1.02–5.03)	12.00 (3.00–24.08)	2.00 (1.50–12.00)
t_{lag} (hours)[b]	0.00 (0.00–0.05)	1.50 (0.50–4.02)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–1.50)	0.00 (0.00–0.00)
AUC_t or AUC_{act-t} (ng•h/mL)[c]	2730 (21.7%)	1030 (46.9%)	1790 (64.1%)	1600 (32.4%)	2220 (22.8%)
λz (1/h)	0.0599 (12.7%) (n=6)	0.0615 (4.8%) (n=2)	0.0579 (20.7%) (n=6)	0.0492 (20.0%) (n=3)	0.0502 (31.6%) (n=4)
AUC_∞ or $AUC_{act-\infty}$ (ng•h/mL)[c]	3360 (17.9%) (n=6)	2130 (4.8%) (n=2)	2430 (45.5%) (n=6)	1850 (42.7%) (n=3)	2480 (35.1%) (n=4)
$t_{1/2}$ (hours)[d]	11.63 (1.48) (n=6)	11.30 (0.57) (n=2)	12.20 (2.67) (n=6)	14.27 (2.89) (n=3)	14.30 (4.03) (n=4)

AUC_∞ = area under the concentration-time curve from oral or intravenous (IV) dosing to infinity; $AUC_{act-\infty}$ = area under the concentration-time curve from activation of the Enterion™ capsules to infinity; AUC_t = area under the concentration-time curve from oral or IV dosing to the last measurable concentration; AUC_{act-t} = area under the concentration-time curve from activation of the Enterion™ capsules to the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; λz = terminal rate constant; t_{lag} = time to first quantifiable plasma concentration; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration

a Unless otherwise specified

b Median (range)

c AUC_t and AUC_∞ were calculated for Regimen A; AUC_{act-t} and $AUC_{act-\infty}$ were calculated for Regimens B to E

d Mean (SD)

Source：CP-012 治験総括報告書 Table 6

1.2.4.2. シンチグラフィの結果

シンチグラフィ画像のレトロスペクティブ解析の結果及び回収した Enterion™カプセルにより、Regimen B の 11 カプセル及び Regimen C の 10 カプセルはすべて結腸で予定どおり薬剤を放出したことが確認された。Regimen B では、上行結腸で 7 カプセル、肝彎曲部で 3 カプセル、横行結腸で 1 カプセルが薬剤を放出した。1 名から回収した Enterion™カプセル内に残薬（約 2 mg）が認められたが、精査した結果、カプセルは予定どおり薬剤を放出しており投与量は有効であったことが確認された。Regimen C では上行結腸で 4 カプセル、肝彎曲部で 4 カプセル、横行結腸で 2 カプセルが薬剤を放出した。

シンチグラフィ画像のレトロスペクティブ解析の結果から、Regimen D の 11 カプセル及び Regimen E の 11 カプセルはすべて、それぞれ遠位小腸及び近位小腸で予定どおり薬剤を放出したことが確認された。

1.2.5. 安全性の結果

1.2.5.1. 治験薬の曝露状況

Period 1 では、12 名すべてがアプレミラスト 20 mg の単回経口投与及びアプレミラスト 100 μg の単回静脈内投与を受けた（計 20.1 mg）。

Period 2～5 では、10 名がアプレミラスト 20 mg を 4 回（結腸へ 2 回、遠位小腸及び近位小腸へ各 1 回）、Enterion™カプセルを介して投与された。1 名（Sequence 1）は Period 2～5 の投与を受けなかった。他の 1 名（Sequence 3）は Period 5 の投与を受けず、アプレミラスト 20 mg を 3 回（結腸、遠位小腸及び近位小腸へ各 1 回）、Enterion™カプセルを介して投与された。

1.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 6 に示す。有害事象は 12 名中 4 名に 10 件発現した。死亡、重篤な有害事象、高度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 1 名（Regimen C）に 1 件（頭痛）発現した。有害事象の発現割合にレジメン間で顕著な違いは認められなかった。

Table 6:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

Category [a]	Regimen											
	A (N = 12)		B (N = 11)		C (N = 10)		D (N = 11)		E (N = 11)		Overall (N = 12)	
	N (%)	AEs	n (%)	AEs	n (%)	AEs	n (%)	AEs	n (%)	AEs	n (%)	AEs
Subjects with at least one AE	1 (8.3)	1	2 (18.2)	2	1 (10.0)	1	1 (9.1)	5	1 (9.1)	1	4 (33.3)	10
Subjects with at least one suspected IP-related AE	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	1 (8.3)	1

AE = adverse event; IP = investigational product
[a] Subjects may fall into more than 1 category.
Source：CP-012 治験総括報告書 Table 11

1.2.5.3.　有害事象

有害事象の発現割合を Table 7 に示す。最も多く発現した有害事象は節足動物咬傷及び頭痛であり、各 2 名に発現した。その他の有害事象はすべて各 1 名に発現した。有害事象の多くは軽度であった。

Table 7: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類	Regimen										TOTAL (N=12)	
	REGIMEN A (N=12)		REGIMEN B (N=11)		REGIMEN C (N=10)		REGIMEN D (N=11)		REGIMEN E (N=11)			
基本語	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	1 (9.1)	1	2 (16.7)	2
適用部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	1 (8.3)	1
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (18.2)	2	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2
節足動物咬傷	0	0	2 (18.2)	2	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2
神経系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (9.1)	1	0	0	2 (16.7)	2
頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (9.1)	1	0	0	2 (16.7)	2
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1
上気道感染	1 (8.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (8.3)	1

n = number of subjects with TEAE; Event = number of TEAEs; % = (n/N)*100
System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency of number of subject (n) for the Total column.
Source：CP-012 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

1.2.5.4. 死亡

死亡は認められなかった。

1.2.5.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.5.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象

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。

1.2.5.7. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

1.2.5.8. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

1.2.5.9. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

1.3. 全体の結論

アプレミラスト 20 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（幾何 CV%）は 73.2（12.5）%であった。

アプレミラストは結腸（Regimen B 及び C）、遠位小腸（Regimen D）及び近位小腸（Regimen E）に予定どおり送達された。アプレミラスト微粒子 20 mg を近位小腸、遠位小腸及び結腸に送達したときの相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ約 93%、77%及び 51%であり、消化管の位置が遠いほど低かった。一方、アプレミラスト溶液を結腸に送達したときの相対的バイオアベイラビリティは約 72%であったことから、結腸での吸収が溶解律速になっていることが示唆された。

[^{14}C]-アプレミラスト 100 µg を 15 分間静脈内投与したとき、血漿中アプレミラスト濃度の平均値は多相性の消失を示した。C_{max} は静脈内投与が終了した時点で認められた。静脈内投与したときの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 6.19（1.21）時間であり、本試験で消化管内の局所に送達したときの値と同様であった。

アプレミラストは腎排泄以外の機序で排泄された。血漿中 CL の平均値が肝血漿流量に比べて低かったことから、アプレミラストは肝抽出率の高い薬剤ではないことが示唆された。

アプレミラストの Vz は体内総水分量を超えていたことから、組織間隙へ顕著に分布したことが示唆された。

試験期間をとおして、アプレミラストを投与したときの忍容性はいずれのレジメンでも良好であった。

2. 第 1 相試験【CC-10004-BA-001】（外国）【添付資料番号：5.3.1.2.1】（参考資料）

2.1. 試験の概要

健康男性被験者を対象に外国で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-BA-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-BA-001】の概要

治験の標題： An open-label randomized 4-period crossover study to evaluate the relative bioavailability of a capsule formulation of CC-10004 made with micronized active ingredient and the capsule formulation made with milled active ingredient, with and without food, in healthy adult male subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（英国）	
治験期間： 開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 1 相
治験目的： 【主要目的】 粉砕化（milled、試験製剤）又は微粉化（micronized、対照製剤）したアプレミラスト原薬を含有したカプセル剤を、標準的な高脂肪の朝食の摂取後及び空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。バイオアベイラビリティは、アプレミラストの血漿中薬物動態（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］及び時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積［AUC_{∞}］）により評価する。 【副次目的】 試験製剤及び対照製剤を食後及び空腹時に投与したときの安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験であり、粉砕化又は微粉化したアプレミラスト 20 mg を含有したカプセル剤（10 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。投与内容を以下に示す。 ・LE：8 時間絶食した後、粉砕化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与 ・ZE：8 時間絶食した後、微粉化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与 ・LB：標準的な朝食を摂取後、粉砕化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与 ・ZB：標準的な朝食を摂取後、微粉化アプレミラストのカプセル（10 mg を 2 カプセル）を単回投与 治験薬投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングし、Period 1 の Day 0 に来院した被験者を 4 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた（各投与順序は 4 つの投与期からなり、3 名ずつ割り付けた）。4 投与期の各 Day 0 に治験実施施設に入院し、Day 1 にアプレミラストを投与した。 空腹時投与（LE 及び ZE）では、治験薬投与 1 時間前まで水を摂取してよいこととし、アプレミラスト 20 mg を経口投与した。食後投与（LB 及び ZB）では、治験薬投与前の 30 分以内に標準的な高脂肪の朝食（米国食品医薬品局［FDA］推奨の食事と同等）を完食した。いずれの投与期でも、治験薬投与 4、10 及び 14 時間後に食事が提供された。 治験薬投与 48 時間後まで定期的に薬物動態用検体を採取するため、被験者は治験薬投与 48 時間後まで入院し、退院の翌日に治験薬投与 72 時間後の薬物動態用検体採取のため来院した。投与期をとおして、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を定期的に観察した。Treatment Period 1～3 で	

は、治験薬の投与後から次の投与期までに 5～7 日のウォッシュアウト期間を設けた。試験後の追跡調査は、Treatment Period 4 の Day 4（治験薬投与 72 時間後）に実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：12 名
解析時：12 名

診断及び主な組入れ基準：
1. 同意取得時、18 歳以上 55 歳以下の男性で、民族は問わない。
2. 病歴、身体所見、12 誘導心電図、血清生化学検査、血液学的検査、尿検査及びウイルス検査の結果、健康状態が良好であると判断された者。
3. 治験薬初回投与の 2 週間前から最終の薬物動態用検体の採取まで、グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースを摂取しないことに同意した者。

投与期間：
単回投与を 4 回（投与間隔は約 1 週間）

評価項目：
1. 薬物動態
【主要評価項目】
・AUC_{∞}
・C_{max}
・t_{max}

【副次評価項目】
・消失半減期（$t_{1/2}$）
・時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）

2. 安全性
・有害事象
・臨床検査値
・身体所見
・バイタルサイン
・心電図

統計手法：
1. 解析対象集団
安全性解析には、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。
薬物動態解析には、治験薬を投与され、2 つ以上の投与期で薬物動態が評価可能であった被験者を含めた。

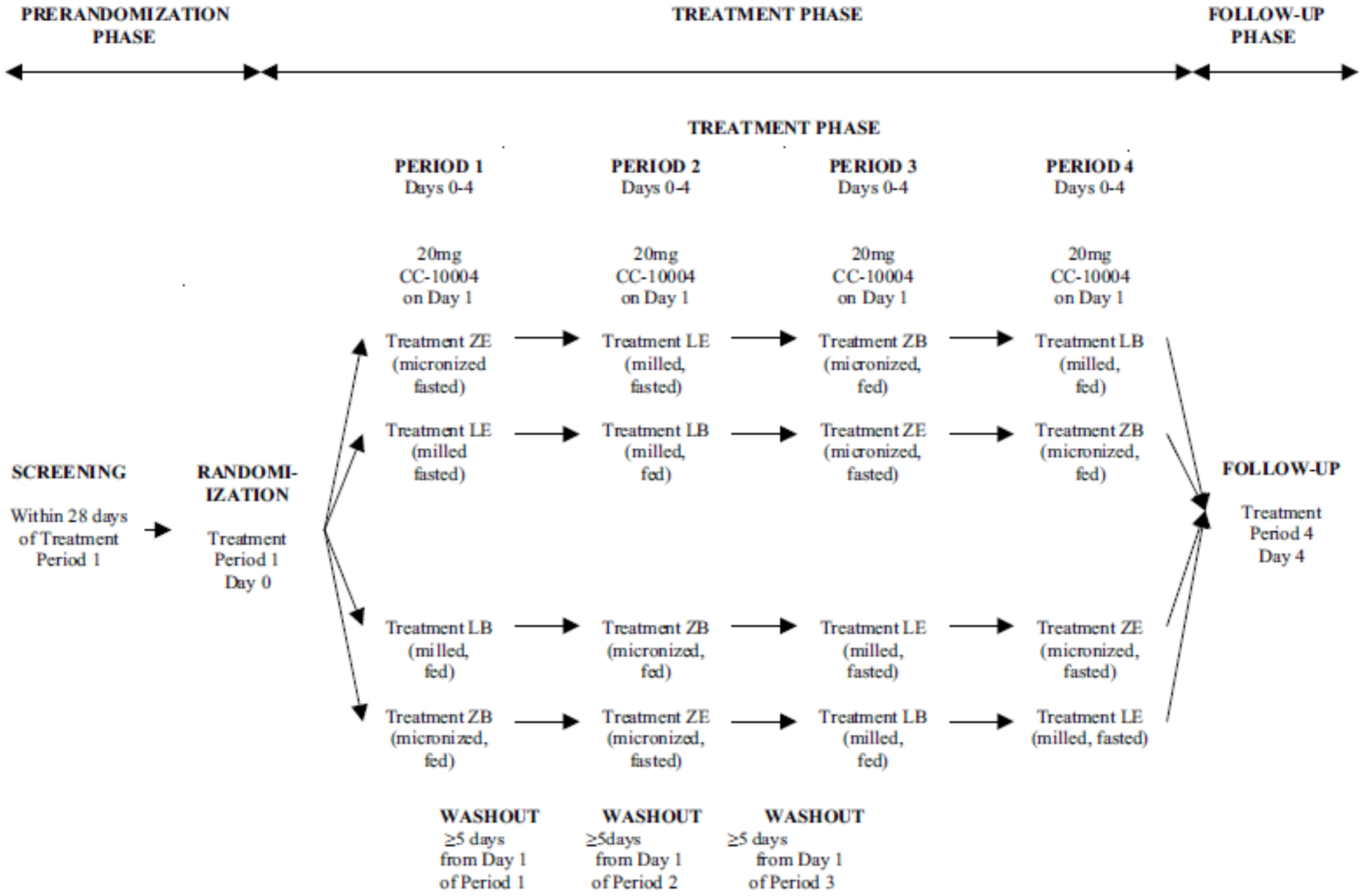
2. 薬物動態
薬物動態パラメータは、血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて算出した。
C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_tでは対数変換した値を、$t_{1/2}$では未変換の値を用いて、2 つの投与群の最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間を分散分析により算出し比較した（比較対象は以下の表に示す）。
t_{max}はノンパラメトリック法により中央値の差の信頼区間を算出した。
各パラメータ（C_{max}、AUC_{∞}）の比の 90%信頼区間が、80%～125%の間に含まれた場合、生物学的に同等であるとした。

比較対象投与群	バイオアベイラビリティの比較内容
LE と ZE	空腹時投与での、粉砕化と微粉化アプレミラストのカプセル剤を比較
LB と ZB	食後投与での、粉砕化と微粉化アプレミラストのカプセル剤を比較
ZB と ZE	微粉化アプレミラスト投与時での空腹時投与と食後投与を比較
LB と LE	粉砕化アプレミラスト投与時での空腹時投与と食後投与を比較

3.　安全性 有害事象は MedDRA Version 8.0 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を要約又は一覧で示した。
治験総括報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



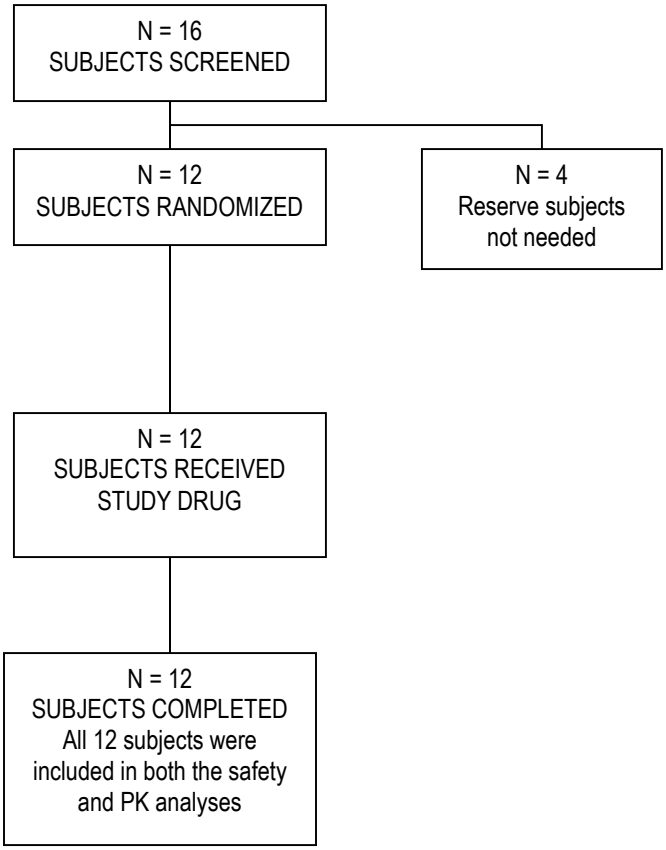
Source： BA-001 治験総括報告書 Figure 1

2.2. 試験成績の詳細

2.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。本試験では、スクリーニングされた 16 名のうち 12 名が登録され、4 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。残りの 4 名は予備被験者とし、うち 3 名は Day 0 の試験手順を実施したが、補充する必要がなかったため、Day 1 の朝に退院した。12 名すべてが試験を完了した。

Figure 2: 被験者の内訳



Source：BA-001 治験総括報告書 Figure 2

2.2.2. 解析対象集団

安全性及び薬物動態の解析には、12 名すべてを含めた。

2.2.3. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。割り付けられた健康男性被験者 12 名のうち、7 名（58.3%）が白人、3 名（25.0%）が黒人、2 名（16.7%）がアジア人又は太平洋諸島先住民であった。

Table 2:　人口統計学的特性

Variable	N=12 Mean (range)
Age (years)	28 (23-38)
Height (cm)	177.3 (172-184)
Weight (kg)	77.01 (62.4-89.6)
Body mass index (kg/m^2)	24.49 (20.6-28.8)

Source：BA-001 治験総括報告書 Table 3

2.2.4.　薬物動態の結果

2.2.4.1.　空腹時投与での粉砕化アプレミラスト製剤と微粉化アプレミラスト製剤の比較（LE と ZE）

空腹時に LE 及び ZE の両カプセル剤を投与したときの薬物動態パラメータ及びその比較結果を Table 3 に示す。

アプレミラストを空腹時に投与したとき、粉砕化アプレミラストの AUC_∞及び C_{max} は微粉化アプレミラストに比べてそれぞれ 17%及び 22%低かった。これらの差は有意であり、微粉化アプレミラストのバイオアベイラビリティの方が高いことが示された。

AUC_∞は、最小二乗平均値の比（LE/ZE）の 90%信頼区間（73.23%～94.61%）が 100%を含んでおらず、下限値が生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の下限値より低かったことから、同等ではないと判断された。C_{max} は、最小二乗平均値の比（LE/ZE）の 90%信頼区間（67.57%～89.64%）が 100%を含んでおらず、下限値が生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の下限値より低かったことから、同等ではないと判断された。

t_{max} は、中央値の差（LE −ZE）の 90%信頼区間が−0.51～0.93 と 0 を含んでいたことから、粉砕化アプレミラストと微粉化アプレミラストで同様であると考えられた。$t_{1/2}$ は、微粉化アプレミラストに比べて粉砕化アプレミラストで約 10%延長したが、この差は有意ではないと考えられた。

Table 3:　空腹時投与での薬物動態パラメータ：粉砕化（LE）と微粉化（ZE）の比較

Variable	LS Mean		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of Ratio	Intra CV%
	Treatment LE (Test)	Treatment ZE (Reference)			
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1327.769	1618.071	82.06	72.28; 93.16	18.5
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	1372.361	1648.789	83.23	73.23; 94.61	18.6
C_{max} (ng/mL)	154.326	198.306	77.82	67.57; 89.64	20.6
$t_{½}$ (h)	8.288	7.514	110.30	97.39; 123.22	18.6
t_{max} (h)	2.000[1]	2.009[1]	0.23[2]	−0.51;0.93[3]	N/A

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; N/A = not applicable; t_{max} = time to C_{max}; $t_{½}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma
[1] Median
[2] Median difference (Test-Reference)
[3] Confidence Interval for the LE-ZE median difference
N=12 for all variables
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 4

2.2.4.2.　　食後投与での粉砕化（LB）と微粉化（ZB）アプレミラストのカプセル剤の比較

粉砕化（LB）及び微粉化（ZB）アプレミラストのカプセル剤を食後（FDA 推奨標準的高脂肪食を朝食として摂取）に投与したときの薬物動態パラメータ及びその比較結果を Table 4 に示す。

アプレミラストを食後投与したとき、AUC_{∞}には粉砕化と微粉化アプレミラストで有意な差はみられなかったが、C_{max} は粉砕化アプレミラストに比べて微粉化アプレミラストの方が有意に高かった。C_{max} は、最小二乗平均値の比（LB/ZB）の 90%信頼区間（71.29%～94.57%）が 100%を含んでおらず、下限値は生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の下限値より低かったことから、同等ではないと判断された。

t_{max} は中央値の差（LB − ZB）の 90%信頼区間が−0.01～1.01 と 0 を含んでいたことから、粉砕化アプレミラストと微粉化アプレミラストで同様であると考えられた。$t_{1/2}$ は、粉砕化アプレミラストで微粉化アプレミラストに比べて約 12%延長したが、この差は有意ではなかった。

Table 4:　食後投与での薬物動態パラメータ：粉砕化（LB）と微粉化（ZB）の比較

Variable	LS Mean		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of Ratio	Intra CV%
	Treatment LB (Test)	Treatment ZB (Reference)			
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1664.367	1811.132	91.90	80.95; 104.33	18.5
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	1696.078	1838.311	92.26	81.17; 104.87	18.6
C_{max} (ng/mL)	135.134	164.582	82.11	71.29; 94.57	20.6
$t_{½}$ (h)	6.881	6.170	111.53	95.80; 127.26	22.7
t_{max} (h)	6.009[1]	5.991[1]	0.03[2]	−0.01; 1.01[3]	N/A

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; N/A = not applicable; t_{max} = time to C_{max}; $t_{½}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma
[1] Median
[2] Median difference (Test-Reference)
[3] Confidence Interval for the LB-ZB median difference
N=12 for all variables
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 5

2.2.4.3.　微粉化アプレミラストのカプセル剤での食事の影響：食後（ZB）と空腹時（ZE）の比較

微粉化アプレミラストのカプセル剤を食後（FDA 推奨標準的高脂肪食を朝食として摂取）（ZB）及び空腹時（ZE）に投与したときの薬物動態パラメータ及びその比較結果を Table 5 に示す。

微粉化アプレミラストを食後投与したとき、AUC_{∞}は空腹時投与に比べて高かったが、その差は有意ではなかった。一方、C_{max}及びt_{max}は空腹時投与に比べて有意に低かった。C_{max}は、最小二乗平均値の比（ZB/ZE）の 90%信頼区間（72.06%～95.59%）が 100%を含んでおらず、下限値が生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の下限値より低かったことから、同等ではないと判断された。

t_{max}は食後投与で空腹時投与に比べて 3 時間延長し、中央値の差（ZB − ZE）の 90%信頼区間は 2.47～3.78 であった。$t_{1/2}$は食後投与で空腹時投与に比べて 18%短く、この差は有意であった。

Table 5:　微粉化アプレミラスト投与での薬物動態パラメータ：食後（ZB）と空腹時（ZE）の比較

Variable	LS Mean		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of Ratio	Intra CV%
	Treatment ZB (Test)	Treatment ZE (Reference)			
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1811.132	1618.071	111.93	98.59; 127.07	18.5
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	1838.311	1648.789	111.49	98.09; 126.73	18.6
C_{max} (ng/mL)	164.582	198.306	82.99	72.06; 95.59	20.6
$t_{½}$ (h)	6.170	7.514	82.11	69.20; 95.03	18.6
t_{max} (h)	5.991[1]	2.009[1]	2.96[2]	2.47; 3.78[3]	N/A

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; N/A = not applicable; t_{max} = time to C_{max}; $t_{½}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma
[1] Median
[2] Median difference (Test-Reference)
[3] Confidence Interval for the ZB-ZE median difference
N=12 for all variables
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 6

2.2.4.4.　　粉砕化アプレミラストのカプセル剤の食事の影響：食後（LB）と空腹時（LE）の比較

粉砕化アプレミラストのカプセル剤を食後（FDA 推奨標準的高脂肪食を朝食として摂取）（LB）及び空腹時（LE）に投与したときの薬物動態パラメータ及びその比較結果を Table 6 に示す。

粉砕化アプレミラストを食後投与したとき、AUC_{∞}は空腹時投与に比べて有意に高く、t_{max}は空腹時投与に比べて有意に低かった。AUC_{∞}は、最小二乗平均値の比（LB/LE）の 90%信頼区間（108.73%～140.47%）が 100%を含んでおらず、上限値が生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の上限値より高かったことから、同等ではないと判断された。C_{max}は、最小二乗平均値の比（LB/LE）の 90%信頼区間（76.02%～100.86%）の下限値が 80%～125%の下限値より低かったが、信頼区間は 100%を含んでいたため、有意な差ではないと判断された。

t_{max}は食後投与で空腹時投与に比べて約 3 時間延長した。t_{max}の中央値の差（LB－LE）の 90%信頼区間（2.27～4.49）は 0 を含んでいなかったことから、吸収速度は食後投与で空腹時投与に比べて有意に低いと考えられた。$t_{1/2}$は食後投与で空腹時投与に比べて 17%短く、この差は有意であった。この結果は微粉化アプレミラストと同様であった。

Table 6:　粉砕化アプレミラスト投与での薬物動態パラメータ：食後（LB）と空腹時（LE）の比較

Variable	LS Mean		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of Ratio	Intra CV%
	Treatment LB (Test)	Treatment LE (Reference)			
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1664.367	1327.769	125.35	110.41; 142.31	18.5
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	1696.078	1372.361	123.59	108.73; 140.47	18.6
C_{max} (ng/mL)	135.134	154.326	87.56	76.02; 100.86	20.6
$t_{½}$ (h)	6.881	8.288	83.03	71.32; 94.74	16.9
t_{max} (h)	6.009[1]	2.000[1]	2.87[2]	2.27; 4.49[3]	N/A

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; N/A = not applicable; t_{max} = time to C_{max}; $t_{½}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma
[1] Median
[2] Median difference (Test-Reference)
[3] Confidence Interval for the LB-LE median difference
N=12 for all variables
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 7

2.2.4.5.　バイオアベイラビリティの被験者間のバラツキ：AUC 及び C_{max}

4 つの投与群の AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の範囲及び標準偏差を Table 7 に示す。

空腹時にアプレミラストを投与したときの被験者間のバラツキは、AUC_t 及び AUC_∞では微粉化アプレミラストに比べて粉砕化アプレミラストの方が大きく、C_{max} では微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べてわずかに大きかった。食後投与したときも同様の傾向がみられ、被験者間のバラツキは AUC_t 及び AUC_∞では粉砕化アプレミラストの方が大きく、C_{max} では微粉化アプレミラストの方が大きかった。

Table 7:　AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の範囲及び標準偏差

Parameter	Range (standard deviation)			
	LB	LE	ZB	ZE
$AUC_{(0-t)}$	675.29-3551.88 (760.228)	550.29-2871.46 (609.897)	937.36-3307.14 (687.629)	909.76-2804.22 (570.081)
$AUC_{(0-\infty)}$	721.63-3573.67 (761.115)	566.25-3315.31 (704.484)	966.70-3336.14 (687.427)	950.75-2849.89 (569.939)
C_{max}	70.78-253.06 (51.306)	87.04-243.36 (48.376)	105.16-356.37 (70.429)	128.28-292.16 (52.523)

$AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; LB = milled CC-10004 given with a standard breakfast; LE = milled CC-10004 given after an overnight fast; ZB = micronized CC-10004 given with a standard breakfast; ZE = micronized CC-10004 given after an overnight fast.
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 8

2.2.5. 安全性の結果

2.2.5.1. 治験薬の曝露状況

12 名すべてがアプレミラスト 20 mg の単回投与を 4 回受けた（粉砕化アプレミラストを 2 回、微粉化アプレミラストを 2 回）。

2.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 8 に示す。試験期間中に有害事象は 5 名に 7 件発現し、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の発現件数及び種類に、投与群間で臨床的に重要な差はみられなかった。

Table 8: 有害事象の発現状況の概要

Category	Number of subjects (%)				
	LB	LE	ZB	ZE	Total
All adverse events	3 (25)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	5 (42)
All serious adverse events	0	0	0	0	0
Withdrawals	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0

LB = milled CC-10004 given with a standard breakfast; LE = milled CC-10004 given after an overnight fast; ZB = micronized CC-10004 given with a standard breakfast; ZE = micronized CC-10004 given after an overnight fast.
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 9

2.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 9 に示す。最も多く発現した有害事象は、頭痛（4 名、4 件）であった。その他に傾眠、悪心、口腔内潰瘍形成が各 1 名に発現した。有害事象 7 件のうち 5 件は軽度であり、頭痛の 1 件及び口腔内潰瘍形成の重症度が中等度であったが、その他はすべて軽度であった。

Table 9:　有害事象の発現割合（投与群別）

Body system	Number (%) of subjects					
	Treatment LB N=12					
	Mild		Moderate		Total	
	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected
神経系障害						
頭痛	2 (16.7)				2 (16.7)	
傾眠	1 (8.3)				1 (8.3)	
	Treatment LE N=12					
Body system	Mild		Moderate		Total	
	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected
神経系障害						
頭痛			1 (8.3)		1 (8.3)	
胃腸障害						
悪心	1 (8.3)				1 (8.3)	
	Treatment ZB N=12					
Body system	Mild		Moderate		Total	
	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected
胃腸障害						
口腔内潰瘍形成				1 (8.3)		1 (8.3)
	Treatment ZE N=12					
Body system	Mild		Moderate		Total	
	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected	Suspected	Not suspected
神経系障害						
頭痛	1 (8.3)				1 (8.3)	

LB = milled CC-10004 given with a standard breakfast; LE = milled CC-10004 given after an overnight fast; ZB = micronized CC-10004 given with a standard breakfast; ZE = micronized CC-10004 given after an overnight fast.
Source：BA-001 治験総括報告書 Table 10

2.2.5.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

口腔内潰瘍形成を除き、発現した有害事象は治験薬との関連性が否定されなかった（Table 9）。

2.2.5.5.　死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

2.2.5.6.　重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.5.7.　治験薬の投与中止に至った有害事象

試験期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.2.5.8. 臨床検査

臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.2.5.9. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.2.5.10. 心電図

心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.3. 全体の結論

- 微粉化及び粉砕化アプレミラストカプセル剤の比較
  - 微粉化アプレミラストカプセル製剤に対する粉砕化アプレミラストカプセル製剤の相対的 BA を評価した。その結果、相対的 BA は、空腹時及び食後投与で、それぞれ約 83%及び 92%であった。
  - 空腹時投与では、微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べ、C_{max} 及び AUC は統計学的に有意に高く、統計学的に t_{max} は有意に短かった。
  - 食後投与では、C_{max} は微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べて有意に高かったが、AUC では有意な差は認められなかった。
  - C_{max} の被験者間のバラツキは、食後及び空腹時投与のいずれでも微粉化アプレミラストの方が粉砕化アプレミラストに比べて大きかった。
  - AUC の被験者間のバラツキは、食後及び空腹時投与のいずれでも粉砕化アプレミラストの方が微粉化アプレミラストに比べて大きかった。
- 食事の影響
  - 微粒子化アプレミラストカプセル及び粉砕化アプレミラストカプセルを食後投与したとき、空腹時投与したときに比べて AUC_{∞}はそれぞれ 11.5%及び 24%増加した。
  - 食後投与では、C_{max} は微粉化アプレミラストでは 17%、粉砕化アプレミラストでは 12%低かった。t_{max} は、粉砕化及び微粉化アプレミラストのいずれでも食後投与で空腹時投与に比べて約 3 時間延長した。
  - 食後投与では、微粉化アプレミラストカプセルの場合、AUC は空腹時投与に比べて高かったが統計学的に有意な差はではなかった。一方、粉砕化アプレミラストカプセルの場合、AUC は食後投与の方が約 24%高く統計学的に有意であった。
- 食後又は空腹時に、粉砕化又は微粉化アプレミラスト 20 mg を単回経口投与したとき、いずれも良好な安全性プロファイルが認められた。

3. 第 1 相試験【CC-10004-BA-002】（外国）【添付資料番号：5.3.1.2.2】（参考資料）

3.1. 試験の概要

健康男性被験者を対象に外国で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-BA-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-BA-002】の概要

治験の標題： An open-label randomized 4-period crossover study to evaluate the relative bioavailability of CC-10004 administered orally as a 40-mg tablet versus two 20-mg capsules, with and without food, in healthy adult male subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（カナダ）	
治験期間： 開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 1 相
治験目的： アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠、試験製剤）又はカプセル剤（20 mg を 2 カプセル、対照製剤）を、食後及び空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。	
治験方法： 本試験は、単施設、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験であり、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）及びカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。4 投与期で構成され、各投与期の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期の Day 0 に被験者は治験実施施設に入院し、一晩絶食した。各期の投与内容を以下に示す。 ・CE：8 時間絶食した後、アプレミラストのカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を単回投与 ・TE：8 時間絶食した後、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）を単回投与 ・CB：標準的な朝食を摂取後、アプレミラストのカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を単回投与 ・TB：標準的な朝食を摂取後、アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠）を単回投与 被験者は、投与前 28 日以内にスクリーニングされ、Treatment Period 1 の Day 0 に以下の投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。 ・Sequence A：CE/TE/CB/TB ・Sequence B：TE/TB/CE/CB ・Sequence C：TB/CB/TE/CE ・Sequence D：CB/CE/TB/TE 被験者は、空腹時投与（TE 及び CE）では一晩（8 時間）絶食し、治験薬投与前の 1 時間は水分を摂取せずアプレミラストを投与された。食後投与（TB 及び CB）では治験薬投与前の 30 分以内に朝食を摂取した。薬物動態用検体を採取するため投与 48 時間後まで治験実施施設に入院し、退院の翌日に 72 時間後の薬物動態用検体採取のため来院した。試験後の追跡調査は Treatment Period 4 の Day 4 に実施した。 試験期間中、併用薬及びその他の制限物質の使用を確認した。臨床検査値、バイオマーカー、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象等を観察し、安全性を評価した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：16 名	

解析時：
登録被験者数：16 名
薬物動態解析：15 名
安全性解析：16 名

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上 55 歳以下の健康な男性。

投与期間：
被験者はアプレミラストの単回投与を 4 回（4 つの投与期にそれぞれ 1 回）受けた。試験期間は約 8 週間（56 日間）であった。

評価項目：
1.　薬物動態
各被験者のアプレミラストの薬物動態パラメータ（以下に記載）を、ノンコンパートメント法を用いて算出した。
・最高血漿中濃度（C_{max}）
・最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
・消失半減期（$t_{1/2}$）
・時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）
・時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）

2.　安全性
試験期間中、以下の項目によりアプレミラストの安全性を評価した。
・有害事象
・臨床検査値及び安全性バイオマーカー検査
・バイタルサイン
・12 誘導心電図
・身体所見
・併用薬

統計手法：
1.　解析対象集団
薬物動態解析には、2 つ以上の投与期で評価可能な薬物動態データを有する被験者を含めた。
安全性解析には、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。

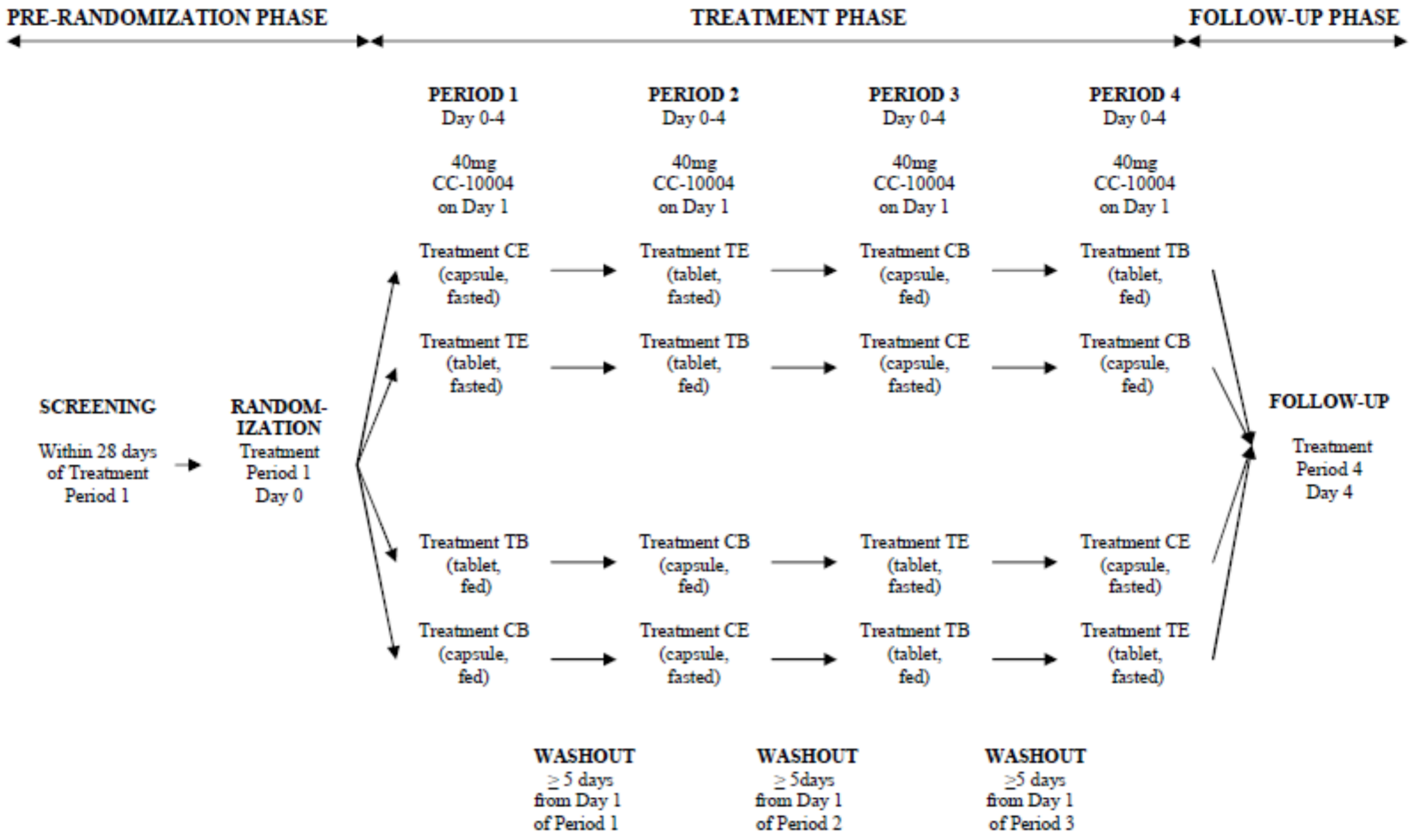
2.　薬物動態
薬物動態パラメータは、血漿中アプレミラスト濃度-時間データからノンコンパートメント法を用いて算出し、必要に応じて要約統計量を示した。
C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞では、対数変換した値を用いて、2 つの投与の最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間を分散分析（ANOVA）により算出し、比較した（TE:CE、TB:CB、CB:CE、TB:TE）。同様に、$t_{1/2}$ では未変換の値を用いて ANOVA を実施した。t_{max} では、2 つの投与の中央値の差をノンパラメトリック法を用いて算出した。
C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の最小二乗平均値の 2 つの製剤の比（TE：CE、TB：CB）又は食後と空腹時投与の比（CB：CE、TB：TE）の 90%信頼区間が、80.0%～125.0%の間に含まれた場合に、バイオアベイラビリティは同等であるとみなすこととした。

3.　安全性
有害事象は MedDRA Version 10.0 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を要約又は一覧で示した。有害事象の発現割合を要約し、投与間で比較した。他のすべての安全性データから、投与間で異なる傾向がないかを確認した。

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

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



Source：BA-002 治験総括報告書 Figure 1

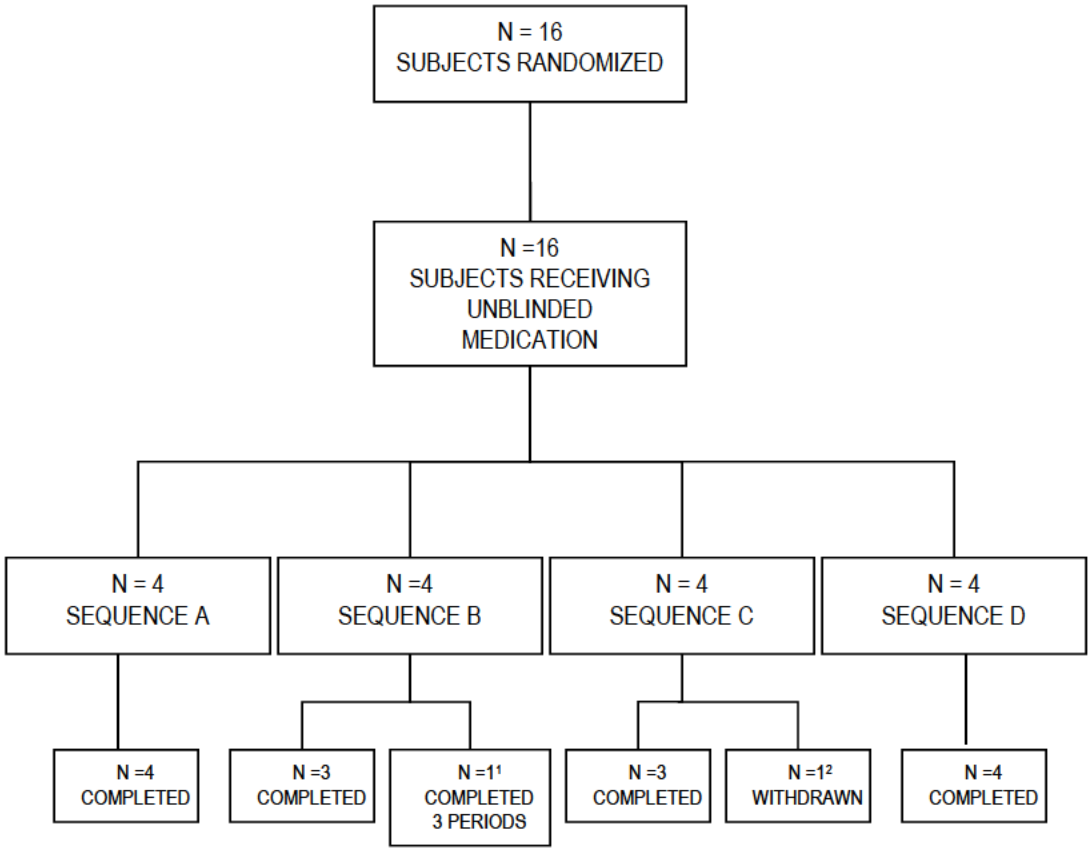
3.2. 試験成績の詳細

3.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。

本試験では 16 名の被験者が登録され、ランダムに割り付けられた。このうち、14 名が試験を完了した。Sequence C の 1 名は、Treatment Period 2 の Day 0 にアンフェタミン検査が陽性であったため、試験を中止した。Sequence B の 1 名は、Treatment Period 4 の Day 0 に来院せず、連絡も取れなかったため追跡不能となった。

Figure 2: 被験者の内訳



[1] Subject # 9 did not return for Treatment Period 4.His information is included in both safety and pharmacokinetic analyses.
[2] Subject # 10 tested positive for amphetamines after he had completed Treatment Period 1.Safety data for this subject were included in the safety analyses.
Source：BA-002 治験総括報告書 Figure 2

3.2.2. 解析対象集団

薬物動態解析には 15 名を、安全性解析には治験薬を 1 回以上投与された 16 名すべてを含めた。

初回投与を受けた後、Treatment Period 2 の Day 0 にアンフェタミン検査が陽性であったため試験を中止した被験者（Sequence C の 1 名）のデータは、安全性解析には含めたが薬物動態解析には含めなかった。

3.2.3. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。

登録された被験者はすべて男性で、年齢は約 20～49 歳の範囲であった。人種は白人 11 名（68.8%）、ヒスパニック系 4 名（25.0%）、黒人 1 名（6.3%）であった。

Table 2: 人口統計学的特性

Continuous Variables N = 16	**Mean (SD)**	**Median (min, max)**
Age (years)	34.6 (10.3)	35.2 (20.1, 48.8)
Height (cm)	175.9 (6.7)	175.5 (165.0, 186.0)
Weight (kg)	77.3 (10.2)	77.4 (60.2, 95.4)
Body Mass Index (kg/m^2)	25.0 (2.8)	24.4 (20.6, 29.5)
Categorical Variable N = 16	**n (%)**	
Race		
White	11 (68.8)	
Black	1 (6.3)	
Hispanic	4 (25.0)	

Note: Two white male subjects did not complete the study. Subject #10 was withdrawn when he tested positive for amphetamines in Period 2 and Subject #9 did not appear for treatment in Period 4.
Source：BA-002 治験総括報告書 Table 4

3.2.4. 薬物動態の結果

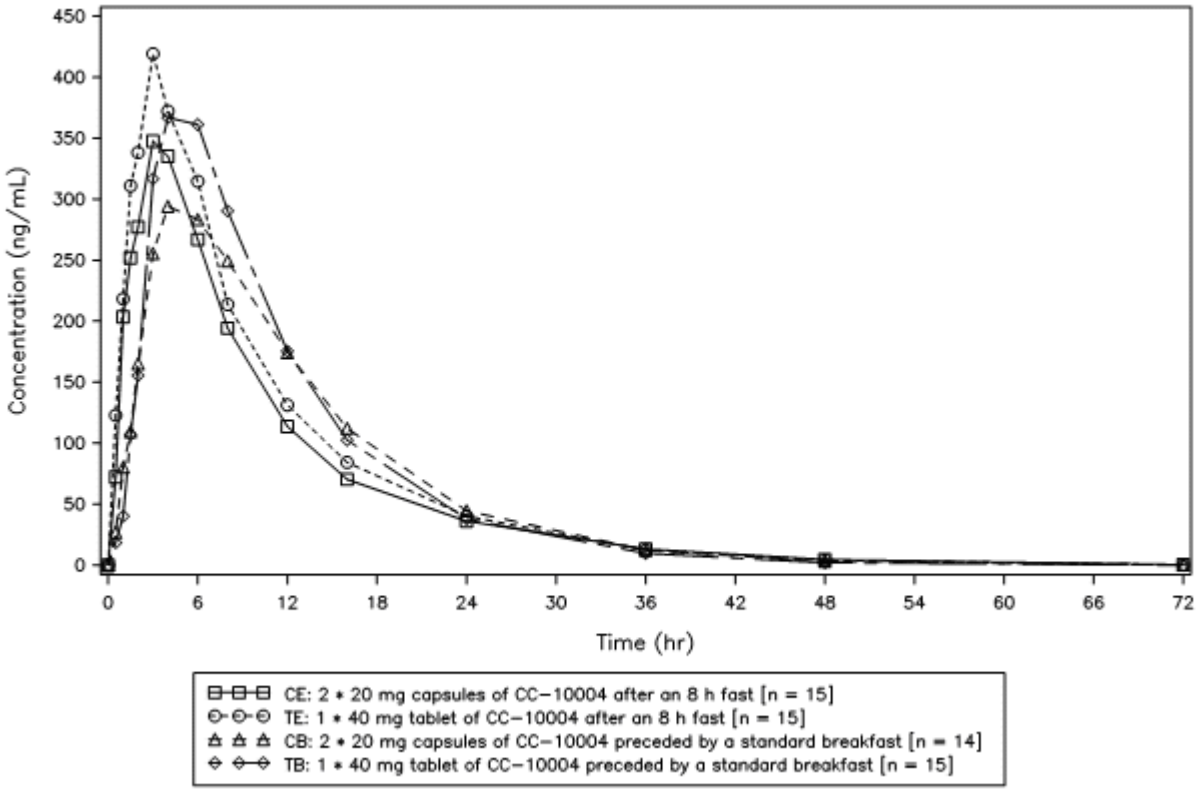
3.2.4.1. 血漿中アプレミラスト濃度及び薬物動態パラメータ

アプレミラストのカプセル剤又は錠剤を空腹時（CE vs TE）及び食後（CB vs TB）に投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の推移を Figure 3 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示す。

いずれの投与期においても、投与開始直前（Day 0）にはアプレミラストは血漿中でほとんど検出されず、ほとんどの被験者で投与 72 時間後までに検出不能となっていた。また、いずれの投与でも、AUC_∞の算出において外挿部分の割合は 1%未満であったことから、AUC_∞を確実に推定することができた。

空腹時にアプレミラストのカプセル剤（CE）及び錠剤（TE）を投与したとき、全身曝露（C_{max}及び AUC の幾何平均値）は同様であった。t_{max}の中央値及び$t_{1/2}$の幾何平均値も両投与で同様であった。食後にアプレミラストのカプセル剤（CB）及び錠剤（TB）を投与したときも、同様の傾向が認められた。

Figure 3: アプレミラストのカプセル剤又は錠剤を空腹時（CE、TE）及び食後（CB、TB）に投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の算術平均値の推移



Source：BA-002 治験総括報告書 Figure 3

Table 3: アプレミラストのカプセル剤又は錠剤を空腹時（CE、TE）及び食後（CB、TB）に投与したときの薬物動態パラメータ

Treatment	C_{max} (ng/mL) (SD)	*t_{max} (h) (min, max)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL) (SD)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL) (SD)	$t_{½}$ (h) (SD)
CE (N = 15)	381.8 (120.2)	3.0 (1.5, 6.0)	3711.3 (1177.4)	3751.9 (1185.7)	7.29 (1.47)
TE (N = 15)	425.4 (184.3)	3.0 (1.5, 6.0)	4104.4 (1709.4)	4140.6 (1721.5)	6.59 (1.22)
CB (N = 14)	333.5 (138.8)	4.0 (2.0, 12.0)	4101.4 (1089.5)	4132.0 (1088.2)	5.90 (1.32)
TB (N = 15)	419.2 (118.9)	4.0 (2.0, 8.0)	4287.0 (1360.4)	4314.7 (1361.7)	5.33 (1.10)

CE: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) after an 8-h fast
TE: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) after an 8-h fast
CB: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) preceded by a standard breakfast
TB: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) preceded by a standard breakfast
* Geometric means are presented for all parameters except t_{max}. For t_{max}, the median is presented
Source：BA-002 治験総括報告書 Table 5

3.2.4.2.　バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータの ANOVA による比較結果を Table 4 に示す。

空腹時投与での錠剤（TE）とカプセル剤（CE）の比較

空腹時投与では、いずれのパラメータも錠剤の方がカプセル剤に比べて高かった（最大で 13.6%の増加）。いずれのパラメータでも、平均値比の 90%信頼区間の上限値は生物学的同等性の許容範囲である 80.0%～125.0%の上限値より高かった（C_{max}：96.30～133.88、AUC_t：100.40～126.34、AUC_∞：100.16～126.09）。しかしながら、13%の増加はわずかであり臨床的に重要ではないと考えられた。

食後投与での錠剤（TB）とカプセル剤（CB）の比較

食後投与では、C_{max}は錠剤の方がカプセル剤に比べて約 25%高かった。C_{max}の平均値比の 90%信頼区間（106.96～149.85）の上限値は 80.0%～125.0%の上限値より高かった。しかしながら、AUC_t及びAUC_∞では 90%信頼区間がいずれも 80.0%～125.0%の間に含まれており、錠剤とカプセル剤の全身曝露量は同様であることが示された。

錠剤及びカプセル剤での食事の影響（TB と TE、CB と CE の比較）

アプレミラストの錠剤（40 mg を 1 錠、試験製剤）を食後及び空腹時に単回投与したとき（TB 及び TE）、いずれのパラメータでも平均値比の 90%信頼区間は 80.0%～125.0%の間に含まれており、錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はみられなかった。

アプレミラストのカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）を食後及び空腹時に単回投与したとき（CB 及び CE）、C_{max}の平均値比の 90%信頼区間の下限値は 80.0%～125.0%の下限値よりわずかに低かった。また、AUC_t及びAUC_∞の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 80.0%～125.0%の間に含まれていた。これらの結果から、カプセル剤のバイオアベイラビリティに対する明らかな食事の影響はみられなかった。

Table 4:　薬物動態パラメータの ANOVA による比較結果

Comparison	Parameter	LSMean Test	LSMean Reference	%Ratio (Test/Reference)	90% CI
TE vs. CE N = 15	C_{max} (ng/mL)	433.6	381.8	113.55	96.30 ; 133.88
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4168.2	3700.9	112.63	100.40 ; 126.34
	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	4205.2	3741.8	112.38	100.16 ; 126.09
TB vs. CB* N = 15	C_{max} (ng/mL)	421.7	333.0	126.61	106.96 ; 149.85
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4318.8	4100.4	105.33	93.63 ; 118.49
	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	4346.7	4131.2	105.22	93.51 ; 118.38
CB* vs CE N = 15	C_{max} (ng/mL)	333.0	381.8	87.22	73.73 ; 103.19
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4100.4	3700.9	110.80	98.53 ; 124.59
	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	4131.2	3741.8	110.41	98.16 ; 124.18
TB vs TE N = 15	C_{max} (ng/mL)	421.7	433.6	97.25	82.48 ; 114.67
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4318.8	4168.2	103.61	92.37 ; 116.23
	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	4346.7	4205.1	103.37	92.13 ; 115.97

*: Calculated weighted mean used for Subject # 9, Treatment CB
CE: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) after an 8-h fast
TE: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) after an 8-h fast
CB: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) preceded by a standard breakfast
TB: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) preceded by a standard breakfast
Source：BA-002 治験総括報告書 Table 6

3.2.5.　安全性の結果

3.2.5.1.　治験薬の曝露状況

本試験に登録された 16 名の被験者すべてがアプレミラストを 1 回以上投与された。

4 つの投与期にアプレミラスト 40 mg（2 製剤のいずれか）を単回投与した（計 4 回投与）。16 名のうち 1 名は、治験薬（TB）を 1 回投与された後、Treatment Period 2 の投与開始前に試験を中止した。また、他の 1 名は治験薬を 3 回（TE、CE 及び TB）のみ投与された。

3.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 5 に示す。

全体で有害事象は 15 名（94%）に 52 件発現し、発現割合は各投与群で同様であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 13 名（81%）に 37 件発現し、高度の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 5:　有害事象の発現状況の概要

Treatment Group (Number of Subjects)	CE N = 15	TE N = 15	CB N = 14	TB N = 16	Overall N = 16
Number (%) of subjects reporting a TEAE	7 (47)	6 (40)	5 (36)	8 (50)	15 (94)
Number of TEAEs reported	12	13	9	16	52
Number (%) of subjects with Suspected[1] TEAEs	7 (47)	4 (27)	2 (14)	8 (50)	13 (81)
Number (%) of subjects with Not Suspected[2] TEAEs	1 (7)	3 (20)	3 (21)	2 (13)	9 (56)

CE: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) after an 8-h fast
TE: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) after an 8-h fast
CB: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) preceded by a standard breakfast
TB: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) preceded by a standard breakfast
[1]: Suspected relationship to study drug
[2]: Relationship to study drug not suspected
Source：BA-002 治験総括報告書 Table 7

3.2.5.3.　有害事象

有害事象のほとんどは軽度で、発現割合の多かった有害事象は、頭痛（25%）、悪心（19%）及びインフルエンザ（19%）であった。中等度の有害事象は 5 名に 5 件発現し、内訳はインフルエンザ（2 名）、ウイルス性喉頭炎、知覚過敏及び嘔吐（各 1 名）であった。有害事象のほとんどは試験の終了時までに処置することなく自然消失した。3 名が有害事象（ウイルス性喉頭炎 1 名、インフルエンザ様疾患 2 名）のためにアセトアミノフェンによる治療を受けた。

3.2.5.4.　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 6 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象で多かったのは、頭痛（25%）、悪心（19%）及びインフルエンザ（19%）であった。これらの事象を除き、試験期間中に全体で 3 名以上に発現した事象はなかった。頭痛は 4 投与群すべてで発現し、悪心は錠剤投与群（TE 又は TB）のみに、インフルエンザは食後投与群（TB 又は CB）のみに発現した。

Table 6:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合

器官別大分類 基本語	**CE** **n (%)** **N = 15**	**TE** **n (%)** **N = 15**	**CB** **n (%)** **N = 14**	**TB** **n (%)** **N = 16**	**Overall** **n (%)** **N = 16**
Total	7 (47)	4 (27)	2 (14)	8 (50)	13 (81)
神経系障害	2 (13)	3 (20)	1 (7)	3 (19)	7 (44)
頭痛	1 (7)	1 (7)	1 (7)	2 (13)	4 (25)
浮動性めまい	1 (7)	1 (7)	0	0	2 (13)
知覚過敏	0	1 (7)	0	0	1 (6)
傾眠	0	0	0	1 (6)	1 (6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (7)	4 (25)	5 (31)
インフルエンザ	0	0	1 (7)	2 (13)	3 (19)
ウイルス性喉頭炎	0	0	0	1 (6)	1 (6)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (6)	1 (6)
胃腸障害	2 (13)	2 (13)	0	3 (19)	4 (25)
悪心	0	2 (13)	0	1 (6)	3 (19)
消化不良	1 (7)	1 (7)	0	0	2 (13)
腹部不快感	0	0	0	1 (6)	1 (6)
下痢	0	0	0	1 (6)	1 (6)
胃不快感	1 (7)	0	0	1 (6)	1 (6)
嘔吐	0	0	0	1 (6)	1 (6)
全身障害および投与局所様態	2 (13)	2 (13)	0	1 (6)	4 (25)
無力症	1 (7)	0	0	0	1 (6)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (7)	0	0	1 (6)
疲労	1 (7)	0	0	0	1 (6)
熱感	0	1 (7)	0	0	1 (6)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (6)	1 (6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13)	0	0	0	2 (13)
筋痙縮	1 (7)	0	0	0	1 (6)
筋骨格硬直	1 (7)	0	0	0	1 (6)
血管障害	1 (7)	1 (7)	0	0	2 (13)
ほてり	1 (7)	1 (7)	0	0	2 (13)
眼障害	1 (7)	0	0	0	1 (6)
眼刺激	1 (7)	0	0	0	1 (6)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (6)	1 (6)
頻尿	0	0	0	1 (6)	1 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7)	0	0	1 (6)
喘鳴	0	1 (7)	0	0	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	1 (7)	0	0	0	1 (6)
ざ瘡	1 (7)	0	0	0	1 (6)

CE: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) after an 8-h fast
TE: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) after an 8-h fast
CB: 2 x 20 mg CC-10004 capsules (Reference formulation) preceded by a standard breakfast
TB: 1 x 40 mg CC-10004 tablet (Test formulation) preceded by a standard breakfast
Subjects may fall into more than 1 category.
Source：BA-002 治験総括報告書 Table 8

3.2.5.5. 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

3.2.5.6. 重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.5.7. 試験の中止に至った有害事象

試験期間中に試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

3.2.5.8. 臨床検査

臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.2.5.9. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.2.5.10. 心電図

心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.3. 全体の結論

健康被験者にアプレミラスト 40 mg を錠剤（40 mg を 1 錠）又はカプセル剤（20 mg を 2 カプセル）で食後又は空腹時に単回経口投与したとき、いずれも安全性及び忍容性は良好であった。

アプレミラスト 40 mg を錠剤（40 mg を 1 錠）又はカプセル製剤（20 mg を 2 カプセル）で空腹時又は食後に投与したとき、カプセル製剤に対する錠剤の相対的 BA は、空腹時及び食後経口投与したとき、それぞれ約 112%及び 105%であった。この結果から、両製剤の BA は同等であると考えられた。

錠剤とカプセル剤とでバイオアベイラビリティに臨床的に重要な差は認められなかったことから、アプレミラスト 40 mg 錠を投与する際に、用量調整は不要であることが示された。