4. 第 1 相試験【CC-10004-PK-001】（外国）【添付資料番号：5.3.3.1.1】（参考資料）

4.1. 試験の概要

健康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-PK-001】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-PK-001】の概要

治験の標題： CC-10004 - A phase I, double-blind, placebo-controlled ascending single and multiple oral dose, safety and pharmacokinetic study 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】 健康被験者にアプレミラストを用量漸増で単回及び反復経口投与したときの安全性を評価する。 【副次目的】 健康被験者にアプレミラストを単回及び反復経口投与したときの薬物動態を評価する。	
治験方法： 本試験は、二重盲検、プラセボ対照、群逐次、用量漸増、単回及び反復経口投与試験で、アプレミラストの 5 用量（10、20 及び 40 mg/日を 1 日 1 回で投与、80 及び 100 mg/日を 1 日 2 回で投与）を評価した。1 群 8 名の男性被験者からなる 5 群（A～E 群）で用量漸増的に実施した。次の用量へ進む前に前の用量で得られた安全性及び薬物動態データを十分に評価するため、各用量群の間（すなわち、前の群の最終投与日から次の群の Day −1［初回投与前日］まで）に 14 日以上間隔をあけた。いずれの群もアプレミラストを 6 名に、プラセボを 2 名に絶食下で投与した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画どおり 40 名（各群 8 名）の被験者が組み入れられ、試験を完了した。すべての被験者を安全性及び薬物動態の解析に含めた。	
診断及び主な組入れ基準： 18～55 歳の健康な男性又は女性。女性の場合は、閉経後又は外科的に不妊である者。	
投与期間： 計画された各用量で、アプレミラストを 6 名に、プラセボを 2 名に絶食下で単回経口投与し、その後 5 日間反復経口投与した。 A 群：Day 1 及び Day 8～12 に 1 日 1 回投与 B、C 群：Day 1 及び Day 3～7 に 1 日 1 回投与 D、E 群：Day 1 及び 7 に 1 日 1 回投与、Day 3～6 に 1 日 2 回投与 反復投与期では、1 日 1 回投与は 24 時間間隔で朝（午前）に行い、1 日 2 回投与は 12 時間間隔で朝（午前）及び夜（午後）に行った。	
評価項目： 1. 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査（C-反応性タンパク及び α-1 酸性糖タンパク質を含む）、バイタルサ	

イン、12 誘導心電図及び身体所見により評価した。 2.　薬物動態 血漿中及び尿中アプレミラストを解析するため、血液検体（A～E 群）及び尿検体（A 群のみ）を採取した。
統計手法： 人口統計学的特性、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値及び薬物動態データについて、要約統計量を算出した。有害事象は MedDRA Version 5.1 を用いてコーディングした。 薬物動態パラメータは分散分析又はノンパラメトリック法を用いて解析した。アプレミラストの各用量で投与日間の比較を行うため、最小二乗幾何平均値又は中央値、比又は中央値の差、及びそれらの 95%信頼区間を算出した。薬物動態パラメータについて回帰分析を行い、アプレミラストの 10 mg/日（1 日 1 回で投与）から 100 mg/日（1 日 2 回で投与）の範囲での用量比例性及び用量非依存性を評価した。t_{max} はノンパラメトリック法を用いて解析した。
治験総括報告書作成日： 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日

4.2.　試験成績の詳細

4.2.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。40 名が本試験に組み入れられ、試験を完了した。

Table 2:　被験者の内訳

Group	Treatment	Subject numbers
A (N=8)	10 mg/day CC-10004 (given as OD) Placebo (given as OD)	1, 3, 5, 6, 7, 8 2, 4
B (N=8)	20 mg/day CC-10004 (given as OD) Placebo (given as OD)	9, 12, 13, 14, 15, 16 10, 11
C (N=8)	40 mg/day CC-10004 (given as OD) Placebo (given as OD)	17, 19, 20, 21, 22, 23 18, 24
D (N=8)	80 mg/day CC-10004 (given as BID) Placebo (given as BID)	25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32
E (N=8)	100 mg/day CC-10004 (given as BID) Placebo (given as BID)	33, 34, 35, 36, 38, 39 37, 40

N = Number of subjects studied
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 10.1-1

4.2.2.　解析対象集団

すべての被験者のデータを安全性及び薬物動態の解析に含めた。

4.2.3.　被験者背景

人口統計学的特性を Table 3 に示す。被験者はすべて男性で、年齢は 19～47 歳であった。年齢及び体格指数（BMI）の平均値はすべての用量群で同様であった。

Table 3:　人口統計学的特性

	Treatment					
		Total Daily Dose of CC-10004				
	Placebo (N=10)	**10 mg OD (N=6)**	**20 mg OD (N=6)**	**40 mg OD (N=6)**	**80 mg BID (N=6)**	**100 mg BID (N=6)**
Age (years)	31 (8.5)	30 (7.9)	29 (7.1)	30 (9.7)	29 (7.2)	25 (9.7)
Body weight (kg)	72.1 (9.42)	81.6 (12.18)	69.6 (5.39)	76.7 (7.52)	75.0 (9.50)	77.7 (9.64)
Height (cm)	174 (7.2)	179 (10.1)	178 (7.0)	179 (5.7)	175 (6.0)	182 (4.6)
BMI (kg/m^2)	23.7 (2.46)	25.4 (2.34)	22.0 (1.23)	24.0 (2.85)	24.4 (2.84)	23.5 (2.62)

Arithmetic mean (SD) data are presented.
N = Number of subjects studied
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 10.3-1

4.2.4.　薬物動態の結果

4.2.4.1.　アプレミラストの血漿中薬物動態

アプレミラストの各用量を単回又は反復経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の推移を Figure 1、Figure 2、Figure 3、Figure 4 及び Figure 5 に、薬物動態パラメータを Table 4（1 日 1 回投与）及び Table 5（1 日 2 回投与）に示す。

アプレミラストは、単回投与及び反復投与のいずれでも速やかに吸収された。Day 1 での t_{max} の中央値は用量増加に伴って長くなる傾向が認められた（1.00 時間から 3.00 時間に延長）。Day 7 又は 12（反復投与の最終投与時）の t_{max} の中央値は用量間でおおむね同様であった（ほとんどの用量で約 2 時間）。血漿中アプレミラスト濃度は、C_{max} に到達後、二相性の消失を示した。

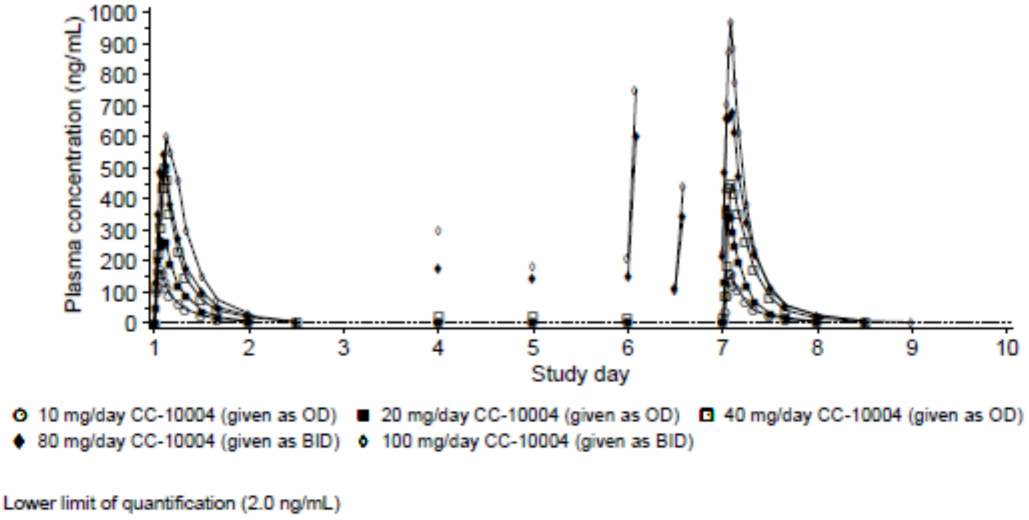
アプレミラスト 1 日 1 回投与で単回又は反復経口投与したとき、消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値はいずれの用量でも同様で、約 4.5～6.5 時間であった。1 日 2 回投与で単回又は反復経口投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、いずれの用量でも同様で約 5.5～6.8 時間であった。

アプレミラストを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で投与したとき、実際の蓄積（AUC_{τ} に基づく蓄積率［RA_1］及び C_{max} に基づく蓄積率［RA_2］）はいずれの用量でも予測値（約 1.0～1.3 倍）と同様であり、1 日 1 回投与（10～40 mg/日）ではほとんど蓄積は認められず、1 日 2 回投与（80～100 mg/日）ではわずかに蓄積が認められた。

各被験者の朝のアプレミラストの血漿中トラフ濃度を視覚的に検討した結果、Day 4 の最初の約 24 時間間隔での採血時（すなわち反復投与開始 24 時間後）までに定常状態に達した。

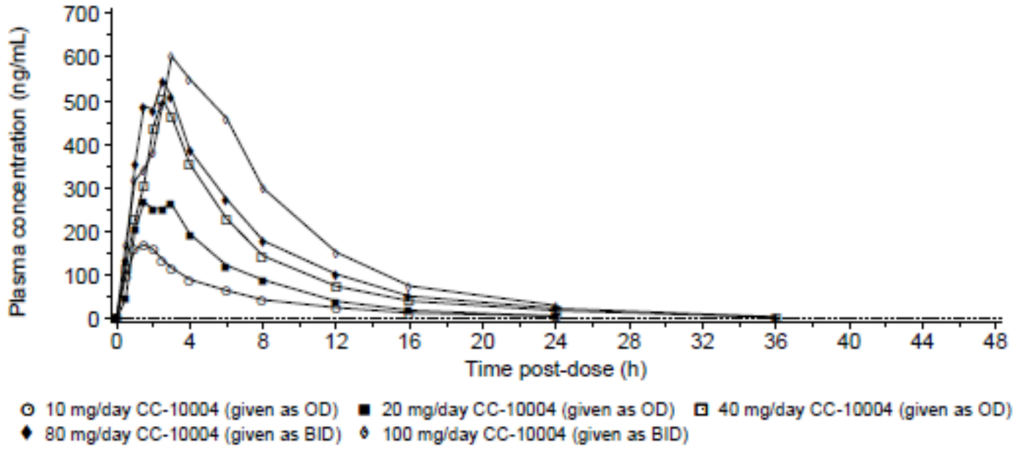
すべての用量範囲で、Day 1 の AUC_{∞} 及び Day 7 又は 12（反復投与の最終投与時）の AUC_{τ} はおおむね用量に比例して増加した。しかしながら、Day 1（アプレミラスト 10～50 mg を単回投与）の C_{max} は投与したアプレミラストの用量比例性を下回って増加した。

Figure 1: アプレミラストを単回又は反復経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の推移（幾何平均値）（線形スケール）



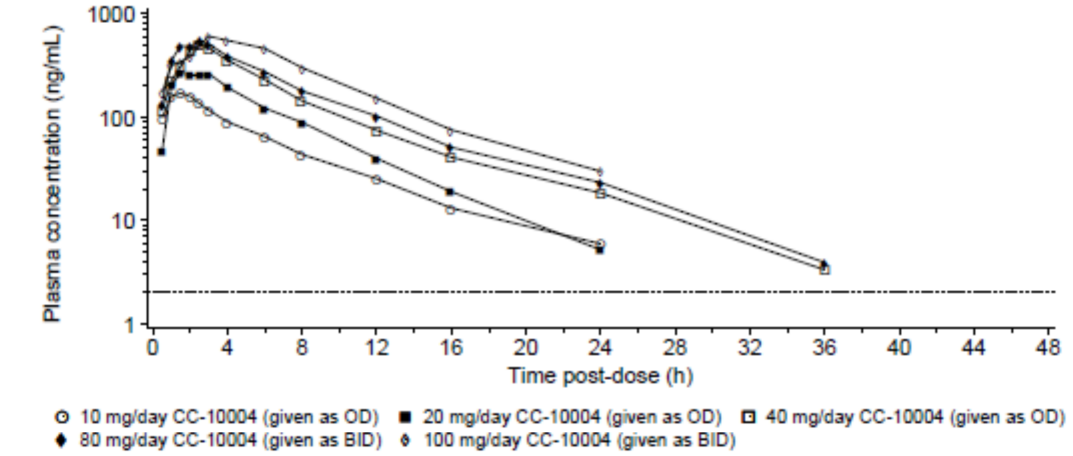
Source：PK-001 治験総括報告書 Figure 12.1-1

Figure 2: Day 1 の血漿中アプレミラスト濃度の推移（幾何平均値）（線形スケール）



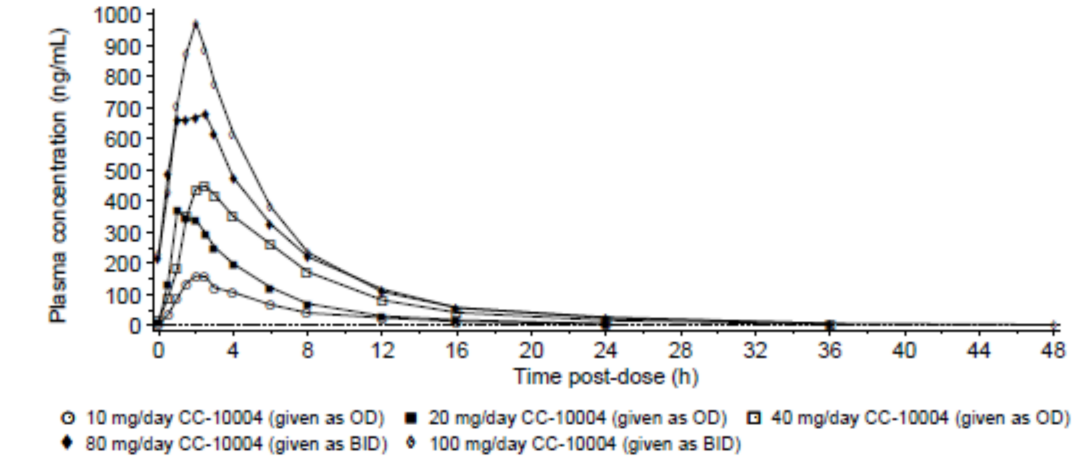
Source：PK-001 治験総括報告書 Figure 12.1-2

Figure 3: Day 1 の血漿中アプレミラスト濃度の推移（幾何平均値）（片対数スケール）



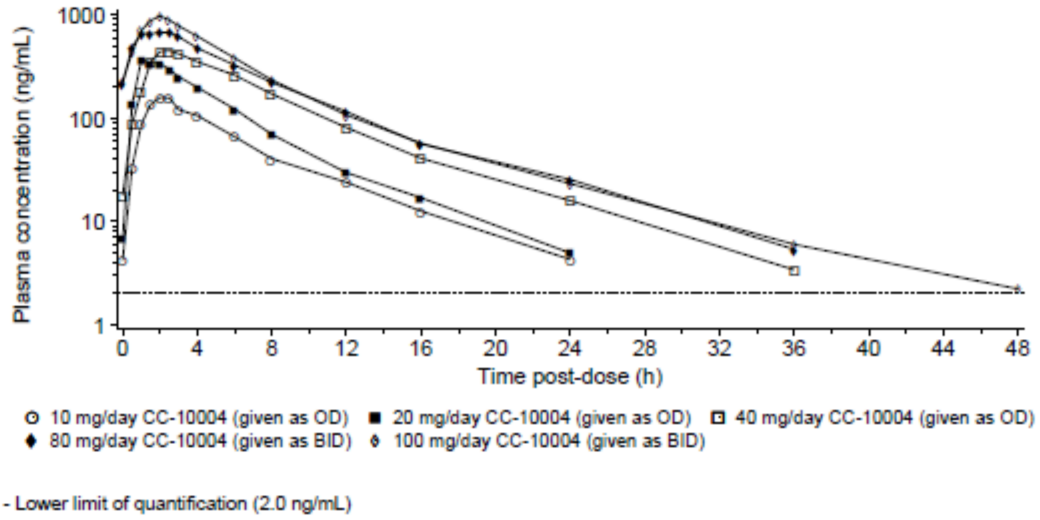
Source：PK-001 治験総括報告書 Figure 12.1-3

Figure 4: Day 7 又は 12（最終投与時）の血漿中アプレミラスト濃度の推移（幾何平均値）（線形スケール）



Source：PK-001 治験総括報告書 Figure 12.1-4

Figure 5: Day 7 又は 12（最終投与時）の血漿中アプレミラスト濃度の推移（幾何平均値）（片対数スケール）



Source：PK-001 治験総括報告書 Figure 12.1-5

Table 4: アプレミラストを 1 日 1 回投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	Total Daily Dose of CC-10004 (OD)					
	10 mg		20 mg		40 mg	
	Day 1 (N=6)	Day 12 (N=6)	Day 1 (N=6)	Day 7 (N=6)	Day 1 (N=6)	Day 7 (N=6)
AUC(0-τ) (ng•h/mL)	1085 (16.6)	998 (22.8)	1854 (39.2)	1948 (42.0)	3225 (47.8)	3289 (45.1)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	1153 (18.0)	NC	1908 (40.8)	NC	3379 (47.1)	NC
C_{max} (ng/mL)	206 (32.3)	180 (29.9)	347 (36.6)	419 (40.1)	533 (35.9)	490 (52.4)
t_{max}† (h)	1.00 (0.500-2.00)	2.00 (1.50-2.50)	1.75 (1.00-4.02)	1.00 (1.00-2.50)	2.05 (1.50-3.00)	2.75 (2.00-3.00)
C_{trough} (ng/mL)	5.95 (64.1)	4.30 (92.6)	5.22 (222)	4.94 (117)	18.5 (54.2)	15.9 (104)
$t_{1/2}$ (h)	6.54 (19.9)	5.26 (33.7)	4.45 (33.2)	4.46 (28.7)	6.04 (31.0)	5.82 (47.2)
CL/F (mL/min)	145 (18.0)	167 (22.8)	175 (40.8)	171 (42.0)	197 (47.1)	203 (45.1)
V_z/F (L)	81.8 (25.2)	76.1 (51.1)	67.3 (33.6)	66.1 (51.0)	103 (73.4)	102 (48.2)
RA_1	1.06[a] (3.82)	0.920 (18.4) 0.876 (18.8)	1.03[a] (2.05)	1.05 (7.40) 1.21 (32.2)	1.05[a] (1.66)	1.02 (10.9) 0.920 (25.8)
RA_2						
RL	NA	0.866 (21.5)	NA	1.02 (7.66)	NA	0.973 (10.2)

Geometric mean (CV%) data are presented.
† Median (min-max); τ = 24 hours; [a] = Predicted value
N= Number of subjects studied; NA = Not applicable; NC = Not calculated
RA = AUC(0-∞) (Day 1)/ AUC(0-τ) (Day 1)
RA_1 (Accumulation Ratio) = AUC(0-τ) (Day 7/12)/ AUC(0-τ) (Day 1)
RA_2 (Accumulation Ratio) = C_{max} (Day 7/12)/ C_{max} (Day 1)
RL (Linearity Ratio) = AUC(0-τ) (Day 7/12)/ AUC(0-∞) (Day 1)
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 12.1-1

Table 5:　アプレミラストを 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	Total Daily Dose of CC-10004 (BID)			
	80 mg #		100 mg ~	
	Day 1 (N=6)	Day 7 (N=6)	Day 1 (N=6)	Day 7 (N=6)
AUC(0-τ) (ng•h/mL)	3270 (45.6)	4482 [a] (34.7)	4315 (29.3)	5164 (38.6)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	4106 (42.0)	NC	5407 (32.4)	NC
C_{max} (ng/mL)	592 (49.0)	881 (30.8)	688 (43.4)	994 (29.5)
t_{max} [†] (h)	2.25 (1.00-3.00)	2.50 (1.00-3.00)	3.00 (1.50-6.02)	2.00 (1.50-2.03)
C_{trough} (ng/mL)	102 (44.4)	116 [a] (91.0)	152 (33.2)	107 (66.7)
$t_{1/2}$ (h)	5.56 (23.5)	6.16 [a] (22.1)	5.56 (20.7)	6.84 (18.7)
CL/F (mL/min)	162 (42.0)	149 [a] (34.7)	154 (32.4)	161 (38.6)
V_z/F (L)	78.2 (57.4)	79.3 [a] (46.3)	74.2 (28.5)	95.5 (43.7)
RA_1	1.26 [b]	1.36 (24.1) [a]	1.25 [b]	1.20 (9.76)
RA_2	(9.82)	1.49 (25.4)	(4.35)	1.44 (15.9)
RL	NA	1.08 (16.9) [a]	NA	0.955 (9.75)

Geometric mean (CV%) data are presented.
[†] Median (min-max)
= Single dose of 40 mg on Days 1 and 7, BID dosing on Days 3 to 6
~ = Single dose of 50 mg on Days 1 and 7, BID dosing on Days 3 to 6
τ = 12 hours
[a] N = 5
[b] = Predicted value
N = Number of subjects studied; NA = Not applicable; NC = Not calculated
RA = AUC(0-∞) (Day 1)/ AUC(0-τ) (Day 1)
RA_1 (Accumulation Ratio) = AUC(0-τ) (Day 7)/ AUC(0-τ) (Day 1)
RA_2 Accumulation Ratio) = C_{max} (Day 7)/ C_{max} (Day 1)
RL (Linearity Ratio) = AUC(0-τ) (Day 7)/ AUC(0-∞) (Day 1)
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 12.1-2

4.2.4.2.　アプレミラストの尿中薬物動態

アプレミラスト 10 mg/日を 1 日 1 回単回又は反復経口投与したときの尿中排泄の要約を Table 6 に示す。未変化体の一投与間隔内の尿中排泄率（fe_{τ}）は低く、Day 1 と Day 12 ともに 2%未満であった。未変化体の尿中排泄は速やかであり、おおむね投与 12 時間後までに完了した。

Table 6:　アプレミラスト 10 mg/日を 1 日 1 回投与したときの尿中排泄の要約

Parameter	10 mg/day CC-10004 (OD)	
	Day 1 (N=6)	Day 12 (N=6)
Ae(0-τ) (μg)	129 (42.6)	187 (25.9)
Ae(0-48 h) (μg)	130 (42.2)	NA
fe(0-τ) (%)	1.29 (42.6)	1.87 (25.9)
fe(0-48 h) (%)	1.30 (42.2)	NA
CL_R(0-48 h) (mL/min)	1.89 (43.7)	3.12 (37.0)
CL_R(0-τ) (mL/min)	1.98 (41.9)	NA

Geometric mean (CV%) data are presented.
N = Number of subjects studied; NA = Not applicable
τ = 12 hours
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 12.1-5

4.2.5.　安全性の結果

4.2.5.1.　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を Table 7 に示す。

Table 7:　治験薬の曝露状況

群	投与	アプレミラストの曝露量
A	アプレミラスト 10 mg/日（1 日 1 回）（N = 6） プラセボ（1 日 1 回）（N = 2）	計 60 mg（6 回投与）：Day 1、8、9、10、11 及び 12 の朝 計 0 mg
B	アプレミラスト 20 mg/日（1 日 1 回）（N = 6） プラセボ（1 日 1 回）（N = 2）	計 120 mg（6 回投与）：Day 1、3、4、5、6 及び 7 の朝 計 0 mg
C	アプレミラスト 40 mg/日（1 日 1 回）（N = 6） プラセボ（1 日 1 回）（N = 2）	計 240 mg（6 回投与）：Day 1、3、4、5、6 及び 7 の朝 計 0 mg
D	アプレミラスト 80 mg/日（1 日 2 回）（N = 6） プラセボ（1 日 2 回）（N = 2）	計 400 mg（10 回投与）：Day 1 及び 7 の朝、Day 3、4、5 及び 6 の朝及び夜 計 0 mg
E	アプレミラスト 100 mg/日（1 日 2 回）（N = 6） プラセボ（1 日 2 回）（N = 2）	計 500 mg（10 回投与）：Day 1 及び 7 の朝、Day 3、4、5 及び 6 の朝及び夜 計 0 mg

N = 検討した被験者数
反復投与時、1 日 1 回投与は 24 時間ごと、1 日 2 回投与は 12 時間ごとに行った。
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 11.1-1

4.2.5.2.　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。高用量群である 40 mg/日（1 日 1 回）、80 mg/日（1 日 2 回）及び 100 mg/日（1 日 2 回）では、有害事象の発現件数及び被験者数が低用量群に比べてわずかに多かった。高度の有害事象は発現しなかった。死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

Table 8:　有害事象の発現状況の概要

Treatment	Number of subjects studied	Number of subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number of adverse events and severity (all causalities)		Relationship to study drug		Number of subjects [%] with adverse events (suspected relationship)	Number of adverse events and severity (suspected relationship)		Number of serious adverse events
					Not suspected	Suspected				
Placebo	10	5 [50.0%]	Mild	13	12	1	1 [16.7%]	Mild	1	0
			Moderate	0	0	0		Moderate	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0
			Total	13	12	1		Total	1	0
10 mg CC-10004 od	6	3 [50.0%]	Mild	3	3	0	0 [0%]	Mild	0	0
			Moderate	0	0	0		Moderate	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0
			Total	3	3	0		Total	0	0
20 mg CC-10004 od	6	2 [33.3%]	Mild	4	4	0	1 [16.7%]	Mild	0	0
			Moderate	1	0	1		Moderate	1	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0
			Total	5	4	1		Total	1	0
40 mg CC-10004 od	6	4 [66.7%]	Mild	7	3	4	2 [33.3%]	Mild	4	0
			Moderate	4	1	3		Moderate	3	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0
			Total	11	4	7		Total	7	0
40 mg CC-10004 bid	6	6 [100%]	Mild	17	6	11	5 [83.3%]	Mild	11	0
			Moderate	1	1	0		Moderate	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0
			Total	18	7	11		Total	11	0
50 mg CC-10004 bid	6	6 [100%]	Mild	10	3	7	4 [66.7%]	Mild	7	0
			Moderate	4	2	2		Moderate	2	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0
			Total	14	5	9		Total	9	0

Source：PK-001 治験総括報告書 Section 14.2.1（Table 1）

4.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現件数及び被験者数を Table 9 に示す。高用量群である 40 mg/日（1 日 1 回）、80 mg/日（1 日 2 回）及び 100 mg/日（1 日 2 回）では胃腸障害が最も多く、発現件数及び被験者数は低用量群に比べて多かった。高用量群で発現した胃腸障害は、40 mg/日では悪心、80 mg/ 日では悪心、腹部膨満、下痢及び軟便、100 mg/日では悪心及び腹痛であった。また、頭痛は 40 mg/日及び 80 mg/日で多く発現し、浮動性めまいは 100 mg/日で最も多く発現した。有害事象の発現時期に傾向は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度で、処置なしで消失した。高度の有害事象は発現しなかった。

Table 9: 有害事象の発現件数及び被験者数

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of adverse events [number of subjects with adverse event]					
		Total Daily Dose of CC-10004				
	Placebo OD and BID (N=10)	10 mg OD (N=6)	20 mg OD (N=6)	40 mg OD (N=6)	80 mg # BID (N=6)	100 mg ~ BID (N=6)
神経系障害						
頭痛	1 [1]	2 [2]	1 [1]	4 [2]	4 [2]	1 [1]
浮動性めまい			1 [1]	1 [1]		3 [2]
健忘	1 [1]					
胃腸障害						
悪心				2 [1]	5 [4]	4 [3]
腹部膨満					2 [2]	
腹痛 NOS						1 [1]
下痢 NOS					1 [1]	
鼓腸		1 [1]				
軟便					1 [1]	
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2 [2]		1 [1]		1 [1]	2 [2]
筋痛	1 [1]			1 [1]		
筋骨格硬直	1 [1]					
全身障害および投与局所様態						
疼痛 NOS				2 [2]	1 [1]	
疲労				1 [1]		
熱感			1 [1]			
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡 NOS	1 [1]					
挫傷					1 [1]	
皮膚乾燥			1 [1]			
紅斑	1 [1]					
そう痒症	1 [1]					
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻咽頭炎	1 [1]					1 [1]
鼻閉	1 [1]					
咽頭炎	1 [1]					
感染症および寄生虫症						
限局性感染					1 [1]	
膿疱性皮疹	1 [1]					

Table 9:　有害事象の発現件数及び被験者数（つづき）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of adverse events [number of subjects with adverse event]					
		Total Daily Dose of CC-10004				
	Placebo OD and BID (N=10)	10 mg OD (N=6)	20 mg OD (N=6)	40 mg OD (N=6)	80 mg # BID (N=6)	100 mg ~ BID (N=6)
眼障害						
霧視						1 [1]
傷害、中毒および処置合併症						
異物による損傷					1 [1]	
精神障害						
不眠症						1 [1]
Total number of adverse events	13	3	5	11	18	14
Total number of subjects [%] with adverse events	5 [50%]	3 [50%]	2 [33.3%]	4 [66.7%]	6 [100%]	6 [100%]

N = Number of subjects studied; NOS = Not otherwise specified
# = Single dose of 40 mg on Days 1 and 7, BID dosing on Days 3 to 6
~ = Single dose of 50 mg on Days 1 and 7, BID dosing on Days 3 to 6
Source：PK-001 治験総括報告書 Table 11.2-1

4.2.5.4.　死亡

死亡は認められなかった。

4.2.5.5.　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.5.6.　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。

4.2.5.7.　臨床検査

臨床検査値にアプレミラスト又は用量に関連した傾向は認められなかった。また、臨床的に重要な所見も認められなかった。C 反応性タンパク及び α-1 酸性糖タンパク質に、アプレミラスト及び用量に関連した明らかな傾向は認められなかった。

4.2.5.8.　バイタルサイン

バイタルサインにアプレミラスト又は用量に関連した傾向は認められなかった。また、臨床的に重要な所見も認められなかった。

4.2.5.9.　心電図

12 誘導心電図にアプレミラスト又は用量に関連した明らかな傾向は認められなかった。また、臨床的に重要な 12 誘導心電図の変化も認められなかった。

4.3.　全体の結論

健康男性被験者にアプレミラストの 10、20 及び 40 mg/日（1 日 1 回で投与）、並びに 80 及び 100 mg/日（1 日 2 回で投与）を単回及び反復経口投与したときの安全性プロファイルは、許容できるものであった。

アプレミラストの 10、20 及び 40 mg/日（1 日 1 回で投与）、並びに 80 及び 100 mg/日（1 日 2 回で投与）を単回（Day 1 に初回投与）及び反復（5 日間）投与したとき、いずれの用量でも、アプレミラストは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与 1～3 時間後（t_{max} の中央値）に C_{max} に到達し、その後、二相性の消失を示した。

アプレミラストの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、約 5～7 時間と推定され、すべての用量及び投与日で同様であった。

血漿中アプレミラスト濃度は反復投与開始 24 時間後までに定常状態に達した。アプレミラスト 10～40 mg/日を 1 日 1 回反復投与したときに蓄積は認められなかったが、アプレミラスト 80～100 mg/日を 1 日 2 回反復投与したときにはわずかに蓄積が認められた。

検討したすべての用量範囲でアプレミラストの全身曝露量（Day 1 の AUC_{∞}及び反復投与終了時の AUC_{τ}）は用量比例的に増加した。しかし、Day 1 での C_{max} の上昇は、用量比未満であった。

アプレミラスト 10 mg/日を 1 日 1 回で投与したとき、アプレミラストの尿中排泄率は極めて低く、未変化体の fe_{τ} は 2%未満であった。このことから、アプレミラストが腎クリアランス以外のメカニズムで消失することが示唆された。

5. 第 1 相試験【CC-10004-PK-002】（外国）【添付資料番号：5.3.3.1.2】（評価資料）

5.1. 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-PK-002】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-PK-002】の概要

治験の標題： An open-label study to evaluate the absorption, distribution, metabolism, and excretion of [^{14}C]-CC-10004 following a single oral 20 mg suspension dose in healthy male subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（米国）	
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】 ・健康男性被験者に、[^{14}C]-アプレミラスト懸濁液 20 mg を単回経口投与したときの、代謝プロファイル、排泄経路及び排泄率、[^{14}C]-アプレミラスト及び代謝物由来の放射能の回収率を明らかにすることである。 【副次目的】 ・健康男性被験者に、[^{14}C]-アプレミラスト懸濁液 20 mg を単回経口投与したときの、[^{14}C]-アプレミラスト及び同定された主代謝物の薬物動態を評価する。 ・安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、第 1 相、単施設、非盲検試験であった。 スクリーニング期、投与期（単回経口投与及びその後の検体採取期間、最長 10 日間）及び追跡調査期の 3 期で構成される。臨床検査及び臨床評価は、スクリーニング評価時、投与日前夜の入院時及び追跡調査時に実施し、臨床検査には血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び尿中薬物スクリーニング、臨床評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン及び心電図を含めた。また、試験期間中の有害事象、併用薬及びその他の制限された薬物の使用状況を記録した。 健康男性被験者 6 名は最長 10 日間入院し、総放射能 100 µCi（比放射能：5 µCi/mg）を含む[^{14}C]-標識アプレミラスト懸濁液 20 mg を単回経口投与された。 放射能の分布及び消失を評価し、[^{14}C]-標識アプレミラスト及びその主要代謝物（同定された場合）の薬物動態パラメータを算出するため、血液、尿及び便検体を採取した。血液検体は投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。尿検体は投与前にスポット尿を採取し、投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間後に蓄尿した。便検体は投与前に採取し、投与後は 24 時間の間隔で蓄便した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：6 名 解析時：6 名	
診断及び主な組入れ基準： 【選択基準】 以下のすべての基準を満たす者を本試験の適格者とした。	

1. 同意説明文書の内容を理解し、自由意思により同意書に署名した者。
2. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の規定に従うことができる者。
3. 同意取得時、19 歳以上 55 歳以下の男性（人種は問わない）。
4. 体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下かつ体重が 50～100 kg の者。
5. 既往歴、身体所見、12 誘導心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び感染症検査の結果、健康状態が良好であると評価された者。
6. 男性被験者（精管切除術を行った男性も含む）は、妊娠可能な女性（※）と受胎の可能性がある行為を行う場合には、治験薬の投与期間中及び最終終了後少なくとも 4 週間はバリア避妊法（ラテックス製コンドーム）を行わなければならない。また、治験薬投与後 4 週間は精子を提供してはならない。
   ※妊娠可能な女性とは、子宮摘出手術を受けていない、又は、少なくとも 24 ヵ月間は自然閉経していない（すなわち、24 ヵ月間に月経があった）、受胎能力がある女性と定義する。
7. 治験薬の初回投与 2 週間前から最終の薬物動態用検体採取までの間、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しないことに同意する者。

【除外基準】
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。
1. 被験者が同意説明文書に署名するのを妨げるような、何らかの重篤な健康状態、臨床検査値の異常、又は精神疾患を有する者。
2. 本試験に参加することで、被験者を容認できないリスクにさらすことになる、又は本試験のデータ解釈に混乱が生じると考えられる、臨床検査異常等の何らかの状態を有する者。
3. 心疾患を有している者若しくは既往がある者、又は何らかの心電図異常を有する者。
4. 尿中薬物検査又はアルコール検査で陽性の者。
5. 治験薬の初回投与前 30 日以内に、全身用又は局所用の処方薬を使用した者。
6. 治験薬の初回投与前 7 日以内に、全身用又は局所用の非処方薬（生薬を含む）を使用した者（ビタミン／ミネラルサプリメントを除く）。
7. 治験薬の初回投与前 30 日以内に、薬剤の吸収過程又は排泄過程へ長期的に影響することが知られている薬剤を使用した者。
8. 試験開始前 2 ヵ月以内に治験薬を投与する臨床試験に参加した者、又は治験開始前 1 ヵ月以内に市販薬を投与する臨床試験に参加した者。
9. 試験開始前 12 ヵ月以内に、過度の放射線曝露を受けた者、又はラジオアイソトープを使用する臨床試験に参加した者。
10. 治験薬の初回投与前 60 日以内に血液を提供した者、又は治験薬の初回投与前 7 日以内に血漿を提供した者。
11. スクリーニング時のヘモグロビンが 12.0 g/dL 未満である者。
12. 試験期間中及び試験終了後 4 週間に、血液、血漿、その他の血液成分又は精子を提供しないことを陳述する書類への署名を拒否する者。
13. 複数の薬剤アレルギーの既往がある者。
14. 臨床的に重大なアレルギー性疾患を有する者（非活動期の花粉症は除く）。
15. スクリーニング時に、仰臥位の血圧及び脈拍数がそれぞれ 140/90 mmHg 及び 90 bpm より高い者、又はそれぞれ 90/40 mmHg 及び 40 bpm より低い者。
16. 1 週間に 28 単位を超えてアルコールを摂取している者、又は、アルコール中毒症若しくは薬物／化学物質乱用の重大な既往がある者（アルコール 1 単位はビール又はラガービール 1/2 パイント［285 mL］、ワイン 1 杯［125 mL］、蒸留酒 1 オンス［30 mL］と等価）。
17. スクリーニング前 3 ヵ月以内に、喫煙した者又は他のたばこ製品を使用した者（例：噛みたばこ、貼付剤、ガム）。
18. 臨床的に重大な神経疾患、胃腸疾患、腎疾患、肝臓疾患、心血管疾患、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患、又はその他の重大な疾患を有している又は既往がある者。
19. 試験開始前 4 週間以内に、臨床的に重大な疾患に罹患した者。

20. 血清肝炎又はB型肝炎表面抗原（HBsAg）又はC型肝炎ウイルス抗体の保有者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性がわかっている者、又はHIVに感染する"ハイリスク"群であると認められる者。
21. 治験担当医師の見解により、試験に参加すべきではないと判断される者。
22. 試験参加により許容できないリスクにさらされる又は試験データの解釈が複雑になるような状態（臨床検査値異常等）にある者。

投与期間：
スクリーニング期：最長3週間
投与期：最長10日間（単回経口投与及びその後の検体採取期間）
追跡調査期：最長7日間

評価項目：
1. 薬物動態
・尿中及び糞中に排泄された[^{14}C]累積放射能の測定
・血漿中及び全血中の放射能濃度の経時的推移、並びに尿中及び糞中の排泄量（排泄率）の経時的推移の評価
・血漿中、尿中及び糞中の定量的な代謝物プロファイルの評価
・アプレミラストの代謝物及び生体内代謝経路の同定及び評価
・総放射能の薬物動態パラメータの算出： AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}及び$t_{1/2}$

2. 安全性
安全性は、有害事象、臨床検査、身体所見、12誘導心電図及びバイタルサインによって評価した。

統計手法：
1. 薬物動態
薬物動態の解析は評価可能な薬物動態データが得られた被験者を対象とした。
血漿中及び全血中の放射能濃度の一覧を作成し、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、標準誤差［SEM］、幾何平均値、幾何CV%、中央値、最小値及び最大値）を算出した。
全血中、血漿中、尿中及び糞中での総放射能の薬物動態パラメータの一覧を作成し、要約統計量（被験者数、平均値、SD、CV%、SEM、幾何平均値、幾何CV%、中央値、最小値及び最大値）を算出した。

2. 安全性
安全性の評価対象は治験薬を投与されたすべての被験者とした。
有害事象はMedDRA Version 7.0を用いてコーディングした。有害事象が発現した被験者数及び発現割合を、器官別大分類及び基本語により要約した。また、重症度別及び治験薬との関連性別に要約した。
安全性データは評価時点ごとに要約し、定量データは要約統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び被験者数）を算出し、定性データの分類では頻度を示した。
臨床検査値は評価時点ごとに平均値を示し、基準範囲外への変動を投与前（Day −1）と投与後の評価時点のシフトテーブルで示した。
バイタルサインは、評価時点ごとに平均値及びベースライン（Day 1の初回投与の1.5時間前）からの変化量の平均値を示した。
12誘導心電図は、評価時点ごとに平均値及びスクリーニング時点からの変化量の平均値を示した。また、12誘導心電図の結果を「正常」又は「異常」に分類し、スクリーニング時点と各評価時点のシフトテーブルで示した。

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

5.2. 試験成績の詳細

5.2.1. 被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者 6 名すべてが治験薬を投与され、試験を完了した。

5.2.2. 解析対象集団

治験薬を投与された 6 名すべてを対象として薬物動態及び安全性を解析した。

5.2.3. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。本試験に組み入れられた 6 名はすべて男性で、白人が 5 名、アメリカンインディアンが 1 名であった。年齢は 32 歳（平均値、以下同様）（範囲：20～54 歳）、体重は 82.6 kg（範囲：75.3～90.3 kg）、身長は 177.0 cm（範囲：167.6～185.4 cm）、BMI は 26.5 kg/m^2（範囲：21.9～28.7 kg/m^2）であった。

Table 2: 人口統計学的特性

Trait		N = 6
Gender	Male	6
Race	American Indian	1
	Caucasian	5
Frame Size	Medium	4
	Large	2
Age	Mean	32
	SD	12
	Minimum	20
	Median	28
	Maximum	54
Weight (kg)	Mean	82.6
	SD	6.3
	Minimum	75.3
	Median	83.0
	Maximum	90.3
Height (cm)	Mean	177.0
	SD	5.7
	Minimum	167.6
	Median	177.8
	Maximum	185.4
BMI (kg/m^2)	Mean	26.5
	SD	2.8
	Minimum	21.9
	Median	27.8
	Maximum	28.7

Source：PK-002 治験総括報告書 Table 14.1.3

5.2.4. 薬物動態の結果

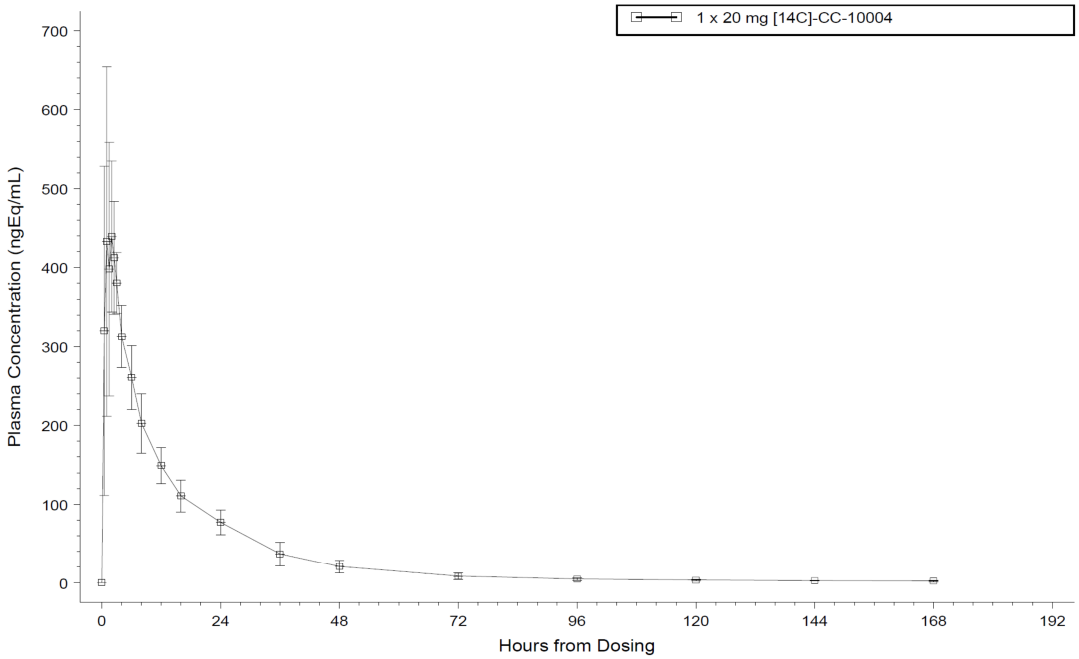
5.2.4.1. [^{14}C]-標識アプレミラストの血漿中及び全血中濃度

血漿中放射能濃度（ngEq/mL）の推移を Figure 1 及び Figure 2 に、全血中放射能濃度（ngEq/g）の推移を Figure 3 及び Figure 4 に示す。

[^{14}C]-標識アプレミラストを投与したとき、血漿中及び全血中の放射能濃度は速やかに上昇し、1～3時間以内に C_{max} に到達した。t_{max} は一般に血漿中と全血中で同じであるが、1 名では血漿中で 1 時間、全血中で 2 時間であり、投与 1 及び 2 時間後の全血中濃度はほぼ同じであった。

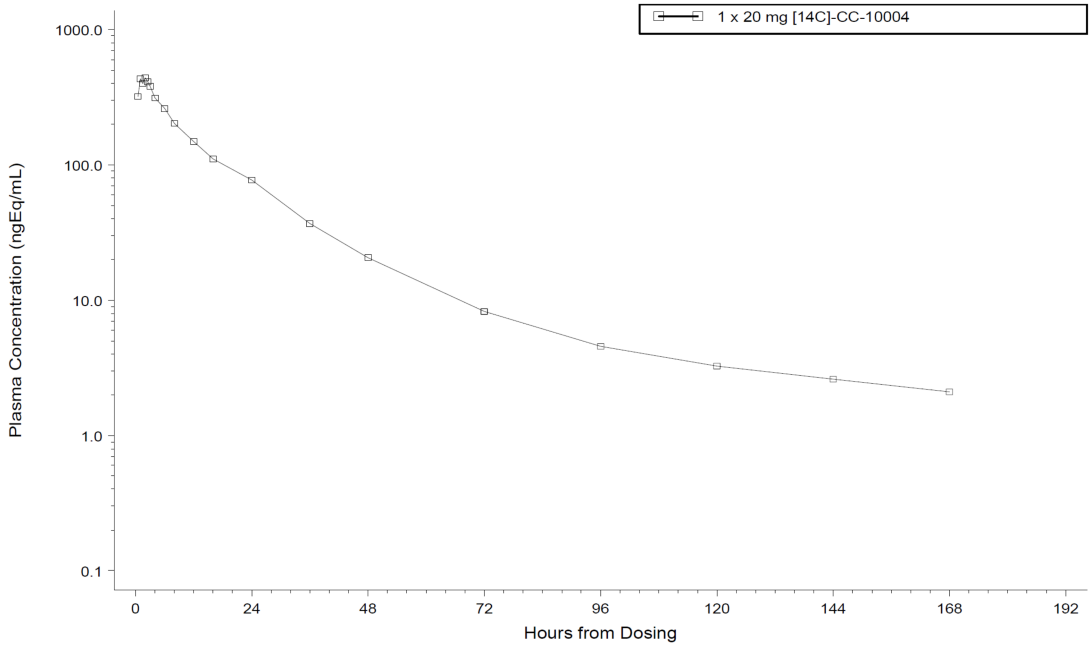
血漿中放射能濃度は、被験者ごとの片対数スケールでの推移に基づくと、C_{max} に到達後、多相性の消失により低下した。全血中放射能濃度は 6 名すべてで投与 96 時間後に定量限界以下となったが、血漿中放射能濃度は 6 名中 5 名で投与 168 時間後にも検出された。

Figure 1: 血漿中放射能濃度（ngEq/mL）の推移（平均値 ± SD）（線形スケール）



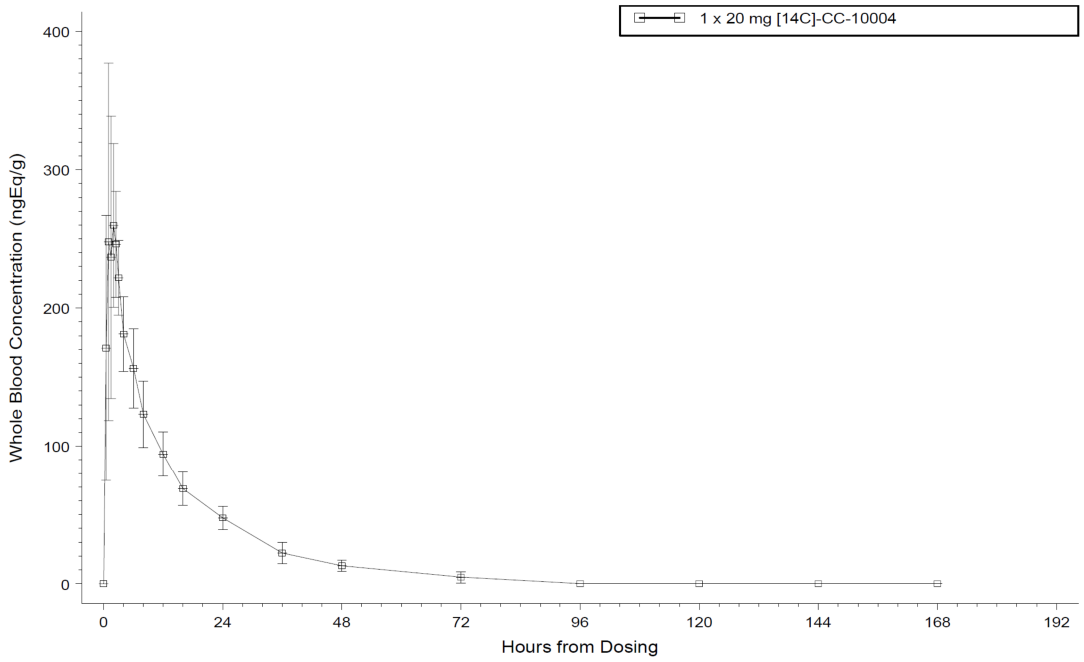
Source：PK-002 治験総括報告書 Figure 14.4.1

Figure 2: 血漿中放射能濃度（ngEq/mL）の推移（平均値）（片対数スケール）



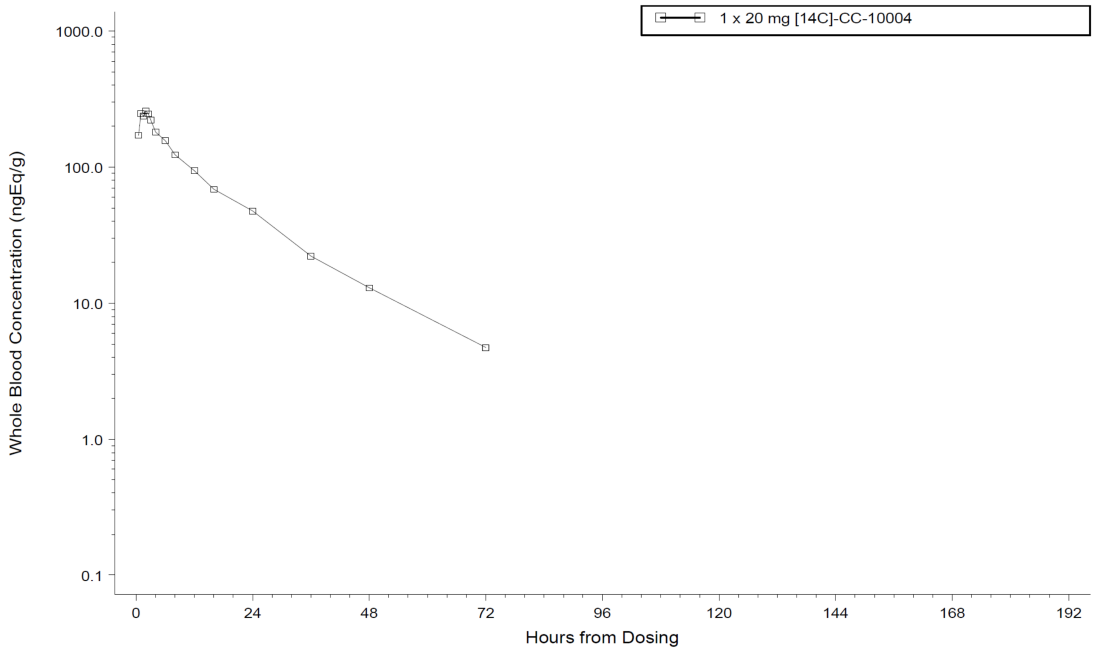
Source：PK-002 治験総括報告書 Figure 14.4.2

Figure 3: 全血中放射能濃度（ngEq/g）の推移（平均値 ± SD）（線形スケール）



Source：PK-002 治験総括報告書 Figure 14.4.3

Figure 4: 全血中放射能濃度（ngEq/g）の推移（平均値）（片対数スケール）



Source：PK-002 治験総括報告書 Figure 14.4.4

5.2.4.2. [^{14}C]-標識アプレミラストの薬物動態パラメータ

全血中及び血漿中の[^{14}C]-標識アプレミラストの薬物動態パラメータを Table 3 に示す。

t_{max} の中央値は、血漿中で 1.51 時間、全血中で 2.00 時間であった。血漿中濃度 1 ngEq/mL と全血中濃度 1 ngEq/g が等しいと仮定した場合、血漿中の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の平均値は、全血中のそれらに比べてそれぞれ 74%、78%及び 81%大きかった。血漿中の $t_{1/2}$ の平均値（50.4 時間）は、全血中（16.3 時間）に比べて約 3 倍長かった。血漿中の消失速度定数（k_{el}）は 6 名中 2 名で推定できなかったため、これら 2 名の $t_{1/2}$ 及び AUC_∞ も推定できなかった。

Table 3: 全血中及び血漿中の[^{14}C]-標識アプレミラストの薬物動態パラメータ

	Whole Blood Mean ± SD	**Plasma Mean ± SD**
C_{max}	303.12 ± 77.39 ngEq/g	527.46 ± 126.72 ngEq/mL
AUC_t	3488.5 ± 509.23 ngEq·h/g	6200.8 ± 937.08 ngEq·h/mL
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 3.00)	1.51 (1.01, 3.01)
AUC_∞	3663.5 ± 555.51 ngEq·h/g	6632.2 ± 653.07 ngEq·h/mL
$t_{1/2}$ (h)	16.3 ± 5.18	50.4 ± 8.65

Note: t_{max} values are reported in median (min, max).
NC = Not calculated
Source：PK-002 治験総括報告書 Table 14.2.3, Table 14.2.4

5.2.4.3. 尿中及び糞中の放射能の累積回収率

尿中及び糞中の放射能の累積回収率を Table 4 に示す。

6 名すべてで、試験期間終了までの放射能の累積回収率は高かった（平均値：97.1%）。回収率の平均値は、尿中が 57.9%、糞中が 39.2%であった。

Table 4:　尿中及び糞中の放射能の累積回収率（投与した総放射能に対する割合）

Subject	Urine Excretion	Fecal Excretion	Total Excretion
1	71.15	27.58	98.73
2	48.51	50.77	99.28
3	56.58	40.78	97.37
4	55.18	41.82	97.00
5	47.42	46.71	94.13
6	68.45	27.74	96.19
Mean	57.88	39.23	97.11
SD	9.94	9.66	1.85
CV (%)	17.17	24.61	1.91

Source：PK-002 治験総括報告書 Table 5

5.2.5.　安全性の結果

5.2.5.1.　治験薬の曝露状況

登録された被験者 6 名すべてに、[^{14}C]-標識アプレミラスト懸濁液 20 mg（総放射能 100 μCi 含有）が単回経口投与された。

5.2.5.2.　有害事象の概要

試験期間中に、死亡及び重篤な有害事象は発現せず、試験を早期に中止した被験者はいなかった。有害事象は 6 名中 1 名（17%）のみに発現した。

5.2.5.3.　有害事象

有害事象は、1 名に 3 件（いずれも軟便）発現した。いずれも重症度は軽度（Grade 1）であり、処置なしで回復した。

5.2.5.4.　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は認められなかった。

5.2.5.5.　死亡

死亡は認められなかった。

5.2.5.6.　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.5.7.　試験の中止に至った有害事象

試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

5.2.5.8.　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。

5.2.5.9.　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。

5.2.5.10. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

5.3. 全体の結論

アプレミラスト（及びその代謝物）の放射能の累積回収率の平均値は 97.1%（尿中 57.9%、糞中 39.2%）であった。

[^{14}C]-標識アプレミラストの t_{max} の中央値は、血漿中で 1.51 時間、全血中で 2.00 時間であった。血漿中濃度 1 ngEq/mL と全血中濃度 1 ngEq/g が等しいと仮定した場合、血漿中の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の平均値は、全血中のそれらに比べてそれぞれ 74%、78%及び 81%大きかった。血漿中の $t_{1/2}$ の平均値（50.4 時間）は、全血中（16.3 時間）に比べて約 3 倍長かった。[^{14}C]-標識アプレミラスト懸濁液 20 mg を健康男性被験者に単回経口投与したとき、[^{14}C]-標識アプレミラスト／非標識アプレミラストは安全であり、忍容性は良好であった。