6. 第 1 相試験【CC-10004-PK-007】（外国）【添付資料番号：5.3.3.1.3】（参考資料）

6.1. 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-007】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-PK-007】の概要

治験の標題： A phase I study to investigate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ascending multiple oral doses of CC-10004 in healthy subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（北アイルランド）	
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 1 日用量 40、60、80 及び 100 mg で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反復経口投与したときの薬物動態を評価する。 ・健康被験者にアプレミラストの反復経口投与したときの、ex vivo での全血のリポポリサッカライド（LPS）刺激による腫瘍壊死因子（TNF）-α 産生に及ぼす影響を評価する。 ・アプレミラストの全身曝露と ex vivo での全血の LPS 刺激による TNF-α 産生の阻害との関係を探索する。	
治験方法： 本試験は、単施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増、反復経口投与試験であり、アプレミラスト 40 mg（A 群）、60 mg（B 群）、80 mg（C 群）及び 100 mg（E 群）を 1 日 1 回並びに 40 mg を 1 日 2 回（D 群）で 14 日間投与したときの安全性を評価する予定であった。しかし、80 mg/日で用量制限有害事象（主に嘔吐及び血尿）が発現したことから 100 mg に増量しないことを決定し、E 群の用量を当初の 100 mg 1 日 1 回投与から漸増による 40 mg 1 日 1 回投与（Day 1～3 は 10 mg、Day 4～6 は 20 mg、Day 7～14 は 40 mg を 1 日 1 回投与、以後 40 mg 漸増 1 日 1 回投与と表記）に変更し、漸増投与により消化管関連の副作用の発現割合及び重症度が軽減される可能性があるかを探索した。すべての被験者は Day −1 に入院してベースラインのすべての評価を受け、Day 1 から投与を受けた。最終投与 48 時間後まで被験者を観察した。各被験者は 1 投与期のみに参加し、Day −1 から Day 16 の朝（A、B 及び E 群）又は夜（C 及び D 群）（すなわち、Day 14 の最終投与 48 時間後）まで入院した。いずれの用量群もアプレミラストを 9 名、プラセボを 2 名に投与した。アプレミラストの薬物動態評価のための血液及び尿検体を採取し、また薬力学評価のための血液検体も採取した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：55 名 解析時： 登録被験者数：55 名 完了被験者数：53 名 安全性解析：55 名 薬物動態解析：44 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（人種は問わない）で、体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下、体重が 50 kg 以上 100 kg 以下の者。

投与期間：
投与期間は 14 日間であった。

評価項目：
1. 安全性
安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、併用薬、炎症性バイオマーカー及び身体所見により評価した。

2. 薬物動態
薬物動態プロファイル用の検体を、A～D 群では Day 1 及び 14 に、E 群では Day 14 のみに採取した。すべての群で Day 10～13 は朝の投与前に血漿中トラフ濃度測定用の検体を採取し、Day 1～9 は投与前（トラフ）及び投与 2 時間後に血漿中濃度測定用の検体を採取した。
Day 1 及び 14 の血漿中濃度-時間データから以下の薬物動態パラメータを WinNonlin® Professional version 5.0 を用いたノンコンパートメント解析により算出した。
・最高血漿中濃度（C_{max}）
・血漿中トラフ濃度（C_{trough}）
・最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
・終末相の消失速度定数（λz）
・終末相消失半減期（$t_{1/2},z$）
・定常状態に達した後の一投与間隔（τ）内の濃度時間曲線下面積（AUC_τ）
・時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）
・AUC に基づく蓄積率（RA1）
・C_{max} に基づく蓄積率（RA2）
・全身クリアランス（CL/F）
・経口投与時の終末相のみかけの分布容積（Vz/F）
薬物動態パラメータの算出には実採血時間を用いた（濃度が定量限界未満の場合は標準作業手順書に従い 0 又は欠測値とした）。用量及び体重で標準化した AUC、C_{max} 及び C_{trough} を算出した。

Day 1（A～D 群）及び Day 14（A～E 群）の以下の尿中薬物動態パラメータを算出した。
・累積尿中排泄量（Ae）
・検体最終採取時間 t までの累積尿中排泄量（Aet）
・尿中排泄率（各検体採取間隔で回収されたアプレミラストの投与量に対する割合）
・腎クリアランス（CLr）

3. 薬力学
Day 1 及び 14 に、TNF-α 濃度測定（ex vivo での全血の LPS 刺激ありと刺激なしで測定）用の検体を、朝の投与前及び投与 2 時間後に採取した。Day 1 及び 14 の投与前の LPS 刺激ありでの TNF-α 値をベースライン値とした。Day 1 の変化率（%）は、Day 1 の投与前の LPS 刺激ありでの TNF-α 値をベースライン値として算出し、Day 14 の変化率（%）は、Day 1 及び 14 の投与前の LPS 刺激ありでの TNF-α 値をベースライン値として算出した。

統計手法：
1. 安全性
有害事象は MedDRA Version 8.1 を用いてコーディングし、発現件数及び被験者数を器官別大分類及び基本語別に用量群ごと及び全体で要約した。
安全性のデータは用量群及び評価時点ごとに要約した。定量データは要約統計量（平均値、標準偏差［SD］、最小値、中央値、最大値及び被験者数）を算出し、定性的な分類データは頻度を示した。
臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は実測値及びベースラインからの変化量を要約した。正常値範囲外の臨床検査値及び再検査の値は一覧で示した。さらに、臨床検査値及び心電図の投与前後のシ

フトテーブルを示した。心電図は eResearch Technology 社により報告された結果を要約した。治験責任医師が心電図を正常、臨床的に重要な異常又は臨床的に重要でない異常に分類し、被験者ごとに一覧で示した。

2.　薬物動態
血漿中濃度の平均値は nominal の採取時間及び用量群ごとに表で示し、薬物動態パラメータは投与日及び用量群ごとに表で示した。薬物動態の解析には実採取時間を用いた。要約統計量（算術平均値、標準偏差、変動係数［CV%］、標準誤差、幾何平均値、幾何 CV%、被験者数、中央値、最小値及び最大値）を用量群ごとに算出した。平均値及び各被験者の濃度-時間プロットを線形及び片対数スケールで示した。t_{max} については幾何平均値と幾何 CV%は示さなかった。

3.　用量比例性
Day 1（A、B 及び C 群）の AUC_{τ}、AUC_{∞}、C_{max} 及び Aet の用量比例性はパワーモデルにより探索した。解析を行う前に薬物動態パラメータ及び用量を対数変換し、各パラメータの回帰直線の傾き（b）及びその 95%信頼区間を推定した。傾きが約 1 であった場合（すなわち、傾きの 95%信頼区間が 1.0 を含む場合）に用量比例性があると判断することとした。

4.　Day 1 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの統計学的比較（A、B、C 及び D 群）
Day 1 の薬物動態パラメータのうち、用量で標準化した C_{max}、用量で標準化した AUC_{τ}、CL/F、$t_{1/2}$,z 及び Vz/F（A～C 群）並びに CLr（A～D 群）について、分散分析（ANOVA）により統計学的に比較した。これらの統計学的比較には E 群を含めなかった。t_{max} の A～D 群の比較には、ノンパラメトリック解析である Kruskal Wallis 検定を用いた（Wilcoxon の順位和検定 > 2 用量群）。

5.　トラフ濃度及び定常状態の解析
トラフ濃度及び投与 2 時間後の濃度を用量群ごとに一覧で示し、要約統計量（上述と同様）を示した。定常状態は Day 10～13 のアプレミラストの血漿中トラフ濃度により評価し、トラフ濃度を自然対数変換して Helmert 対比を用いた反復測定 ANOVA により解析した。

6.　薬力学
TNF-α の要約統計量を示し、薬物動態と薬力学の関係を図を用いて探索した。Day 1 及び 14 の投与 2 時間後の TNF-α 値及び変化率（%）（Day 1 及び 14 の投与前の値から算出）と投与 2 時間後の血漿中アプレミラスト濃度、C_{max} 及び AUC_{τ} の散布図を作成した。

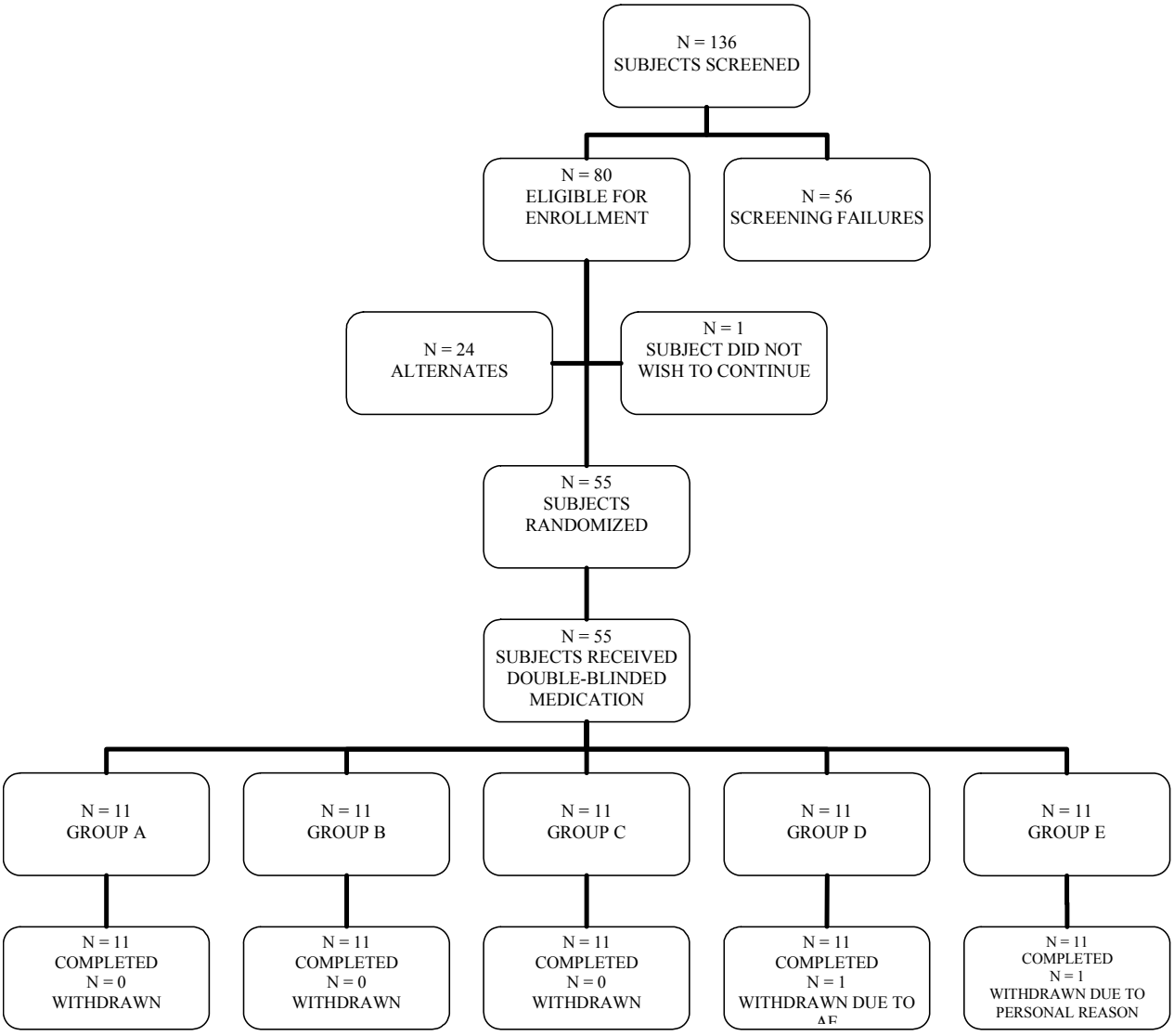
治験総括報告書作成日：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

6.2.　試験成績の詳細

6.2.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 1 に示す。本試験には 55 名の被験者が組み入れられ、Group A～E に割り付けられて治験薬を投与された。うち 53 名が試験を完了した。1 名（D 群、プラセボ）は有害事象のため、他の 1 名（E 群、アプレミラスト）は自己都合のため試験を中止した。

Figure 1: 被験者の内訳



注：Group D 及び Group E では、完了が 11 名と記載されているが、10 名である。
Source：PK-007 治験総括報告書 Figure 1

6.2.2. 解析対象集団

組み入れられた 55 名のうち 10 名がプラセボを投与された。薬物動態解析は、Day 3 に自己都合により中止した 1 名（E 群）を除外し、実薬投与を完了した計 44 名を対象とした。安全性解析は組み入れられた 55 名全員を対象とした。

6.2.3. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。55 名はすべて白人男性で、年齢は 26.8 歳（平均値、以下同様）（範囲：18～48 歳）、体重は 76.3 kg（範囲：58.4～99.3 kg）、身長は 178.6 cm（範囲：164.0～192.0 cm）、BMI は 23.9 kg/m^2（範囲：18.8～28.4 kg/m^2）であった。C 群の体重及び BMI の平均値は他の群に比べて低かったが、その他の項目は同様であった。

Table 2: 人口統計学的特性

Trait		Group A		Group B		Group C		Group D		Group E		Overall
		CC-10004 N = 9	Placebo N = 2	CC-10004 N = 9	Placebo N = 2	CC-10004 N = 9	Placebo N = 2	CC-10004 N = 9	Placebo N = 2	CC-10004 N = 9	Placebo N = 2	N = 55
Race	Caucasian	9	2	9	2	9	2	9	2	9	2	55
Frame	Small	0	0	3	0	1	1	1	0	1	0	7
	Medium	8	2	6	2	8	1	7	1	8	1	44
	Large	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	4
Age (years)	Mean	29.8	25.0	30.0	23.0	26.3	26.5	22.3	29.5	27.4	22.0	26.8
	SD	8.2	2.8	9.8	1.4	5.4	6.4	2.5	3.5	7.5	1.4	6.9
	Minimum	22.0	23.0	21.0	22.0	18.0	22.0	18.0	27.0	20.0	21.0	18.0
	Median	27.0	25.0	25.0	23.0	27.0	26.5	23.0	29.5	25.0	22.0	25.0
	Maximum	48.0	27.0	46.0	24.0	34.0	31.0	26.0	32.0	42.0	23.0	48.0
Weight (kg)	Mean	78.0	78.5	73.5	83.2	77.1	65.2	76.8	83.9	74.1	79.7	76.3
	SD	6.4	14.2	5.4	10.7	12.5	9.1	10.2	7.6	8.5	9.8	9.0
	Minimum	70.1	68.4	65.2	75.6	58.4	58.7	60.2	78.5	61.7	72.7	58.4
	Median	77.5	78.5	71.8	83.2	78.7	65.2	73.7	83.9	73.2	79.7	75.6
	Maximum	88.1	88.5	80.0	90.7	99.3	71.6	95.8	89.2	85.4	86.6	99.3
Height (cm)	Mean	176.6	179.0	177.7	180.5	179.4	177.5	180.7	183.0	177.6	177.0	178.6
	SD	6.7	14.1	4.3	2.1	8.0	4.9	8.6	1.4	7.3	5.7	6.7
	Minimum	167.0	169.0	173.0	179.0	167.0	174.0	168.0	182.0	164.0	173.0	164.0
	Median	178.0	179.0	176.0	180.5	180.0	177.5	179.0	183.0	177.0	177.0	178.0
	Maximum	189.0	189.0	184.0	182.0	190.0	181.0	192.0	184.0	188.0	181.0	192.0
BMI (kg/m^2)	Mean	25.1	24.4	23.3	25.6	23.8	20.6	23.6	25.1	23.5	25.4	23.9
	SD	2.3	0.6	2.2	3.9	2.1	1.7	2.8	2.6	2.5	1.5	2.4
	Minimum	20.6	24.0	19.9	22.8	20.9	19.4	18.8	23.2	19.9	24.3	18.8
	Median	25.5	24.4	23.4	25.6	23.7	20.6	24.8	25.1	24.2	25.4	24.3
	Maximum	27.5	24.8	26.2	28.3	28.4	21.9	26.3	26.9	26.8	26.4	28.4

Note: Group A = 40 mg CC-10004 capsules or matching placebo QD for 14 days
Group B = 60 mg CC-10004 capsules or matching placebo QD for 14 days
Group C = 80 mg CC-10004 capsules or matching placebo QD for 14 days
Group D = 40 mg CC-10004 capsules or matching placebo BID for 14 days
Group E = 40 mg CC-10004 capsules or matching placebo QD with a dose titration schedule for 14 days

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 14.1.3

6.2.4.　薬物動態の結果

6.2.4.1.　血漿中薬物動態

アプレミラストを単回経口投与したとき（Day 1）の血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 2 に、反復経口投与したとき（Day 14）の血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 3 に、反復経口投与したとき（Day 10～13）の投与前の血漿中トラフ濃度（平均値）の推移を Figure 4 に、それらの薬物動態パラメータを Table 3（Day 1、単回経口投与時）及び Table 4（Day 14、反復経口投与時）に示す。

アプレミラスト 40～80 mg を 1 日 1 回で単回又は反復経口投与したとき、曝露データに中程度の被験者間変動がみられた（CV%が、C_{max} で 25%～46%、AUC_{τ} で 38%～41%）。

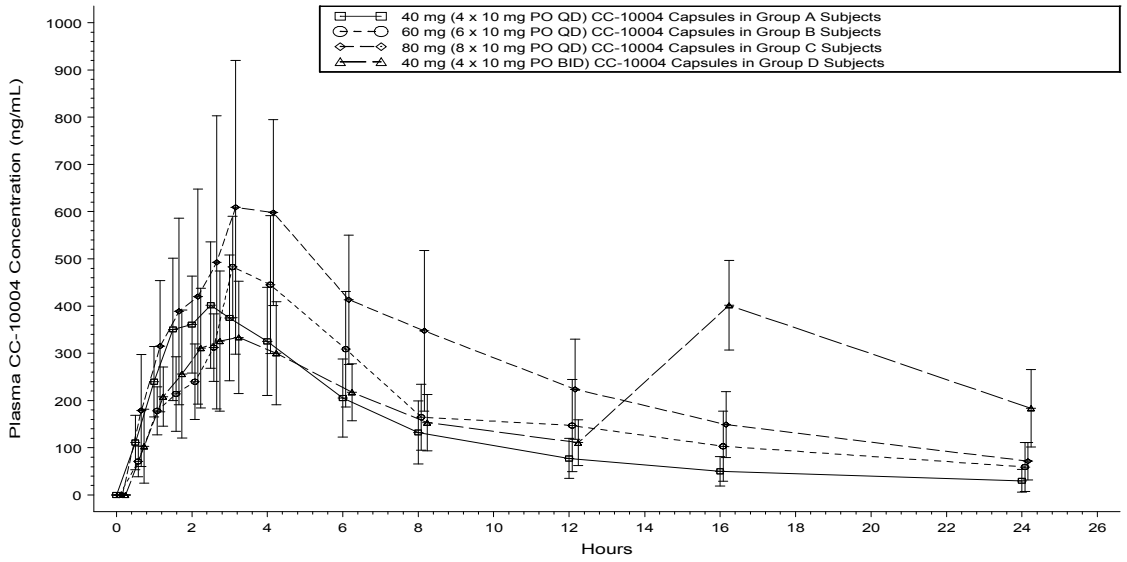
アプレミラストを単回又は反復経口投与したとき、いずれの用量群でもアプレミラストは速やかに吸収され、投与 2～3 時間後（t_{max} の中央値）で C_{max} に到達し、6～9 時間（$t_{1/2, z}$ の平均値）の消失半減期で、二相性の消失を示した。アプレミラスト 40～80 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、アプレミラストの用量比 1：1.5：2 に基づく用量比例性を下回って増加した。

Day 1 と Day 14 の薬物動態は同様であった。Day 14 の RA1（AUC_{τ} に基づく蓄積率）及び RA2（C_{max} に基づく蓄積率）の平均値はそれぞれ 1.04～1.53 及び 1.08～1.35 であり、予測値と一致した。これらの結果から、アプレミラストの経口投与後にわずかに蓄積が認められることが示唆された。アプレミラストの定常状態（Day 14 の）での血漿中トラフ濃度の平均値は、40 mg の 1 日 2 回投与（D 群）で 40 mg の 1 日 1 回投与（A 群）に比べて高く、これは蓄積量が多いためと考えられた。

血漿中トラフ濃度の平均値は A、B、C 及び E 群で同様であった。Helmert 対比を用いた解析の結果、A 群以外の用量群では Day 10 までに定常状態に達した（$p > 0.05$）。

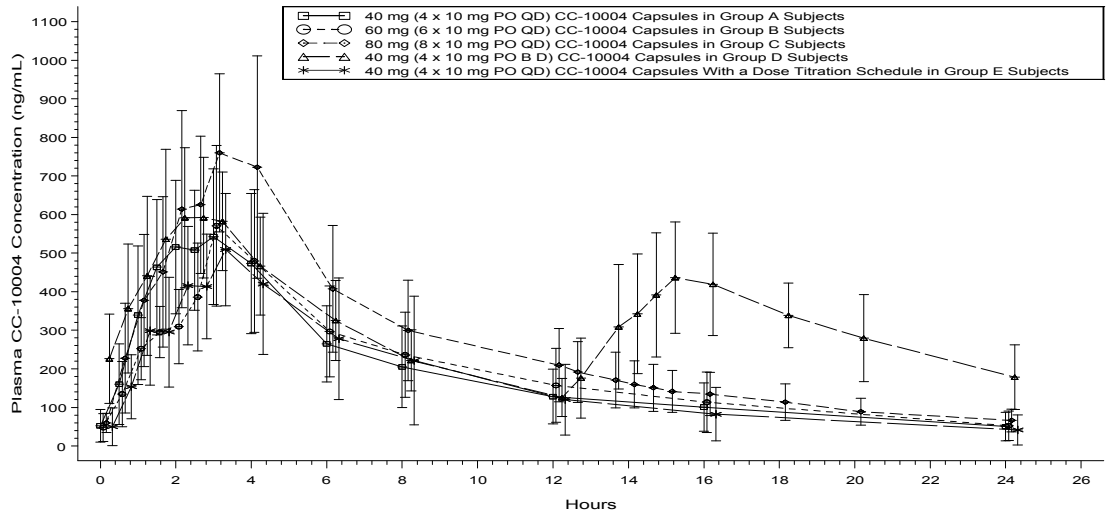
アプレミラストの 1 日用量が同じである 40 mg の 1 日 2 回投与（D 群）と 80 mg の 1 日 1 回投与（C 群）を比較したとき、C_{max} の平均値は D 群でわずかに低く、24 時間の AUC の平均値（すなわち D 群では朝と夜の AUC_{τ} の合計、C 群では AUC_{τ}）は D 群で高かった。

Figure 2: アプレミラストを単回経口投与したとき（Day 1）の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD、A～D 群）（線形スケール）



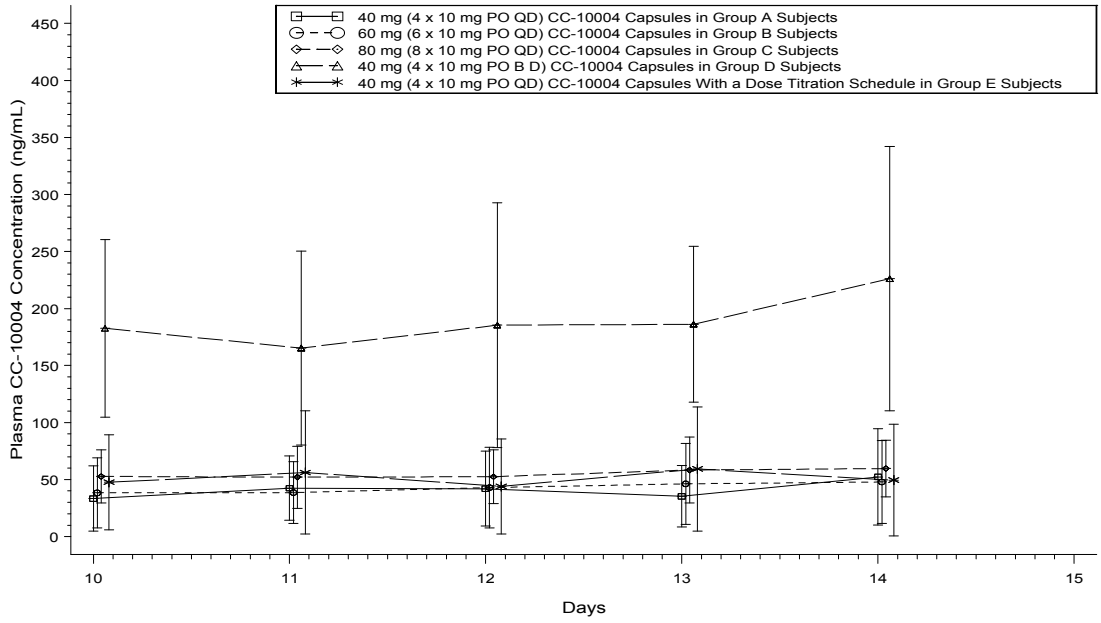
Source：PK-007 治験総括報告書 Figure 2

Figure 3: アプレミラストを反復経口投与したとき（Day 14）の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD、A～E 群）（線形スケール）



Source：PK-007 治験総括報告書 Figure 3

Figure 4: アプレミラストを反復経口投与したとき（Day 10～13）の投与前のアプレミラストの血漿中トラフ濃度の推移（平均値 ± SD、A～E 群）（線形スケール）



Source：PK-007 治験総括報告書 Figure 4

Table 3:　Day 1 のアプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（算術平均値 ± SD）

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Mean (SD)			
	Group A 40 mg QD N = 9	**Group B 60 mg QD N = 9**	**Group C 80 mg QD N = 9**	**Group D 40 mg BID N = 9 (AM Dose)**
C_{max} (ng/mL)	436 (131)	520 (132)	690 (275)	375 (116)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	3037.9 (1199.1)	4230.0 (1627.4)	6183.0 (2174.0)	2410.1 (635.42)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	3088.6 (942.72)	4844.8 (2564.2)	6996.8 (2574.1)	ND
t_{max} (h)[a]	2.50 (1.50, 3.99)	3.00 (2.00, 4.00)	3.99 (1.50, 8.00)	3.00 (2.01, 6.00)
$t_{1/2}$,z (h)[b]	6.97 (1.68)	8.27 (2.15)	7.04 (2.04)	ND
λz (1/h)[b]	0.104 (0.0245)	0.0888 (0.0228)	0.107 (0.0321)	ND
CL/F (mL/min)[b]	237.7 (87.31)	240.8 (81.99)	218.1 (87.26)	ND
Vz/F (L)[b]	143.7 (63.29)	168.3 (66.78)	124.5 (36.46)	ND

ND = not determined; SD = Standard deviation; AUC_{τ} = Area under the concentration versus time curve during the dosing interval; AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; BID: Twice a day; C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$, z = terminal elimination half life; λz = terminal elimination rate constant; CL/F = apparent total plasma clearance; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

a Median (min, max)

b n=7 for Group A and B; n=9 for group C, and ND for Group D

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 5

Table 4:　Day 14 のアプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（算術平均値 ± SD）

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Mean (SD)					
	Group A 40 mg QD N = 9	Group B 60 mg QD N = 9	Group C 80 mg QD N = 9	Group D 40 mg BID N = 9		Group E 40 mg QD N = 8
				AM Dose	PM Dose	
C_{max} (ng/mL)	582 (162)	571 (208)	806 (253)	662 (154)	475 (111)	525 (148)
C_{trough} (ng/mL)	50.4 (37.0)	52.2 (38.5)	66.2 (29.5)	126 (49.6)	178 (83.7)	41.3 (39.0)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	4587.3 (1975.1)	4667.9 (2078.4)	6362.0 (2235.9)	4004.8 (1214.6)	3576.6 (1015.3)	4173.2 (2257.5)
t_{max} (h)[a]	2.00 (1.50, 4.00)	3.00 (3.00, 3.01)	2.99 (2.99, 4.00)	2.50 (0.969, 3.00)	3.04 (2.03, 7.99)	2.99 (2.00, 3.99)
$t_{1/2}$,z (h)	7.34 (1.90)	8.46 (2.65)	9.74 (4.49)	ND	6.31 (1.53)	9.21 (3.74)
λz (1/h)	0.0995 (0.0226)	0.0880 (0.0225)	0.0829 (0.0321)	ND	0.117 (0.0349)	0.0841 (0.0279)
CL/F (mL/min)	169.3 (66.67)	243.6 (78.02)	235.1 (88.01)	ND	201.1 (60.62)	202.3 (102.6)
Vz/F (L)	103.6 (39.57)	176.4 (79.22)	204.0 (133.8)	ND	105.8 (30.25)	178.8 (182.7)
RA1 (AUC_{τ})	1.50 (0.150)	1.07 (0.176)	1.04 (0.181)	ND	1.53 (0.475)	ND
RA2 (C_{max})	1.35 (0.219)	1.08 (0.192)	1.26 (0.375)	ND	1.33 (0.365)	ND

ND = not determined; SD = Standard deviation; AUC_{τ} = Area under the concentration versus time curve during the dosing interval; BID: Twice a day; C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$, z = terminal elimination half life; λz = terminal elimination rate constant; CL/F = apparent total plasma clearance; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase. RA1 and RA2 accumulation ratio based on AUC and C_{max}, respectively.

Group E was on a dose titration schedule (10 mg QD on Days 1 - 3, 20 mg QD on Days 4 - 6, and 40 mg QD on Days 7 - 14).

a Median (min, max)

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 6

6.2.4.2.　尿中薬物動態

Day 1 及び 14 のアプレミラストの尿中排泄率を Table 5 に示す。Day 1 及び 14 ともにアプレミラストの腎クリアランスはおおむね低く、アプレミラスト未変化体の尿中排泄率は 4%未満とわずかであった。

Table 5:　Day 1 及び Day 14 のアプレミラストの尿中排泄率（平均値 ± SD）

Group	% Dose Excreted Unchanged Per Dosing Interval (tau)*		CLr (mL/min)	
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
A (40 mg QD)	1.66 (0.7)	2.94 (1.2)	3.98 (1.58)	4.83 (2.44)
B (60 mg QD)	1.31 (0.2)	1.61 (0.4)	3.32 (1.14)	3.75 (1.03)
C (80 mg QD)	1.94 (0.6)	2.45 (0.8)	4.73 (1.96)	5.53 (2.14)
D (40 mg BID)	1.93 (0.7)	3.46 (0.8)	5.47 (1.76)	6.73 (1.72)
E (40 mg QD on a dose titration schedule)	ND	3.94 (3.1)	ND	6.39 (2.92)

BID = Twice a day; CLr = Renal Clearance; ND = not determined; QD = Once a day; SD = Standard deviation.

*Tau was 24 hours for Groups A, B, C, and E. Tau was 12 hours for Group D.

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 7

6.2.4.3. Day 1 でのアプレミラストの用量比例性

Day 1 でのアプレミラストの用量比例性の解析結果を Table 6 に示す。すべてのパラメータで傾きの 95%信頼区間は 1 を含んでおり、事前に規定した基準に基づくと用量比例性があることが示された。しかしながら、95%信頼区間の幅が広く、また、各用量の C_{max} の平均値（Table 3）からは Day 1 での用量比例性を確認することは困難であった。したがって、この結果からは Day 1 ではアプレミラストの用量比例性について結論づけられなかった。

Table 6: Day 1 でのアプレミラストの用量比例性

Pharmacokinetic Parameter	Slope (b)	Standard Error	95% CI
C_{max}	0.613	0.214	(0.172, 1.055)
AUC_{tau}	1.030	0.246	(0.522, 1.538)
AUC_{∞}	1.148	0.275	(0.576, 1.720)
$Ae,t_{(0\text{-}24\ hours)}$	1.197	0.222	(0.739, 1.654)

$Ae,t_{(0\text{-}24\ hours)}$ = Cumulative amount excreted unchanged in urine in 24 hours; AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{tau} = Area under the concentration versus time curve during the dosing interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration.
Data presented above were ln-transformed parameters.
Source：PK-007 治験総括報告書 Table 8

6.2.5. 薬力学の結果

Ex vivo での LPS 刺激による TNF-α 産生がアプレミラストによって阻害されるかどうかについて明らかな結果は得られなかった。アプレミラストの用量と TNF-α 産生の阻害率との間に用量反応性は認められなかった。ただし、被験者間変動が大きかったため、薬力学データについて解釈し結論づけることはできなかった。

6.2.6. 安全性の結果

6.2.6.1. 治験薬の曝露状況

55 名すべてがアプレミラスト又はプラセボを 1 回以上投与された。2 名が治験薬の投与を完了せず、このうち 1 名（D 群）はプラセボを 5 回投与され、1 名（E 群）はアプレミラストを 3 回投与された。

6.2.6.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 7 に示す。有害事象は 47 名（86%）に 364 件発現した。有害事象が 1 件以上発現した被験者は、アプレミラストを投与された被験者（アプレミラスト群）で 42 名（93%）、プラセボを投与された被験者（プラセボ群）で 5 名（50%）であった。有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。アプレミラスト群では有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが、プラセボ群では 1 名が投与開始前から発現していた歯痛により治験薬の投与を中止した。アプレミラスト 80 mg 1 日 1 回投与（C 群）で嘔吐が 4 名（44%）、血尿が 2 名（22%）に発現したことから、100 mg 1 日 1 回投与は中止した。

Table 7:　有害事象の発現状況の概要

Category	Number of Subjects (%)			
	CC-10004 (n=45)		Placebo (n=10)	
All treatment-emergent adverse events	42	(93%)	5	(50%)
Serious adverse events	0	(0%)	0	(0%)
Withdrawals Due to AE	0	(0%)	1	(10%)
Deaths	0	(0%)	0	(0%)

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 14

6.2.6.3.　有害事象

多く発現した有害事象を Table 8 に、用量群別の有害事象の発現割合を Table 9 に示す。

アプレミラスト群で多く発現した有害事象は、悪心（32 名 71%）及び頭痛（27 名 60%）であり、これらの発現割合はプラセボ群（各 1 名 10%）より高かった。その他にアプレミラスト群で多く発現した有害事象は、上腹部痛（10 名 22%）、浮動性めまい（9 名 20%）及び下痢（8 名 18%）であった。追跡調査不能であった 5 名に発現した 6 件以外の有害事象は試験期間中に消失した。

アプレミラスト 40 mg 1 日 1 回投与から 80 mg 1 日 1 回投与の各用量群で、有害事象の発現件数及び被験者数は同様であった。嘔吐は、80 mg 1 日 1 回投与（C 群）で 4 名（44%）、40 mg 1 日 2 回投与（D 群）で 1 名（11%）及び 40 mg 漸増 1 日 1 回投与（E 群）で 1 名（11%）に認められたことから、用量依存性があると考えられた。しかしながら、被験者数が少ないため、本結果の解釈には注意が必要である。

アプレミラスト 80 mg 1 日 1 回投与（C 群）と 40 mg 1 日 2 回投与（D 群）で比較すると、有害事象の発現件数及び被験者数は同様であった。ただし、嘔吐の発現割合は、80 mg 1 日 1 回投与（C 群）44%（4 名）であったのに対し、40 mg 1 日 2 回投与（D 群）で 11%（1 名）であった。また、血尿は 80 mg 1 日 1 回投与（C 群）のみで発現した（2 名 22%）（PK-007 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2）。

アプレミラスト 40 mg 1 日 1 回投与（A 群）と 40 mg 漸増 1 日 1 回投与（E 群）で比較すると、有害事象発現被験者数は同様であったが、有害事象全体の発現件数は、漸増投与しないとき（A 群）72 件、漸増投与したとき（E 群）34 件であった。悪心の発現件数は、漸増投与しないとき（A 群）34 件、漸増投与したとき（E 群）6 件であった。アプレミラスト 40 mg 1 日 1 回投与での有害事象発現件数は、漸増投与したときに少なくなることから、漸増投与によりアプレミラストの忍容性が改善すると考えられた。

Table 8:　多く発現した有害事象

基本語	CC-10004 Treatment Groups N=9					Placebo N=10 n (%)	Active N=45 n (%)
	A n (%)	B n (%)	C n (%)	D n (%)	E n (%)		
悪心	7 (78%)	6 (67%)	7 (78%)	8 (89%)	4 (44%)	1 (10%)	32 (71%)
頭痛	3 (33%)	4 (44%)	6 (67%)	8 (89%)	6 (67%)	1 (10%)	27 (60%)
上腹部痛	1 (11%)	1 (11%)	2 (22%)	4 (44%)	2 (22%)	0 (0%)	10 (22%)
浮動性めまい	1 (11%)	2 (22%)	3 (33%)	3 (33%)	0 (0%)	1 (10%)	9 (20%)
下痢	2 (22%)	3 (33%)	1 (11%)	1 (11%)	1 (11%)	0 (0%)	8 (18%)
嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	4 (44%)	1 (11%)	1 (11%)	0 (0%)	6 (13%)

AE = Adverse event. N = Total number of subjects dosed; n = Number of subjects reporting the AE; % = Percent of subjects dosed reporting the AE.

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 15、Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2

Table 9: 用量群別の有害事象の発現割合

Treatment	Number of Subjects Reporting AEs (%)	Number of AEs Reported
40 mg CC-10004 QD for 14 days (n=9)	7 (78%)	72
60 mg CC-10004 QD for 14 days (n=9)	9 (100%)	66
80 mg CC-10004 QD for 14 days (n=9)	9 (100%)	80
40 mg CC-10004 BID for 14 days (n=9)	9 (100%)	91
40 mg CC-10004 QD for 14 days (with dose titration schedule) (n=9)	8 (89%)	34
Placebo (n=10)	5 (50%)	21

Source：PK-007 治験総括報告書 Table 16

6.2.6.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

発現した有害事象 364 件のうち 255 件は治験薬との関連性が否定されなかった。多く発現した有害事象のうち治験薬との関連性が否定できなかったのは、悪心で有害事象 116 件中因果関係を否定できない有害事象 115 件（以下同様）、頭痛で 76 件中 49 件、上腹部痛で 15 件中 13 件、浮動性めまいで 25 件中 20 件、下痢で 23 件中 23 件であった。

6.2.6.5. 死亡

死亡は認められなかった。

6.2.6.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.6.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

1 名（D 群のプラセボ投与）が、投与開始前から発現していた軽度の歯痛のため治験薬の投与を中止した。

6.2.6.8. 臨床検査

炎症パラメータ（白血球数、好中球数、C-反応性タンパク、フィブリノゲン、赤血球沈降速度、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体）に臨床的に重要な異常値は認められなかった。5 名に、有害事象と判断された臨床的に重要な臨床検査値異常が認められ、内訳は尿中の赤血球（血尿）が 80 mg 1 日 1 回投与で 2 名、アミラーゼ及びリパーゼの増加が 40 mg 1 日 2 回投与で 1 名、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの増加が漸増投与による 40 mg 1 日 1 回投与で 1 名、ALT の増加がプラセボ投与で 1 名であった。これらはすべて軽度で、治験薬との関連性は否定されなかった。

6.2.6.9. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの異常値は認められなかった。

6.2.6.10. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

6.3. 全体の結論

アプレミラストの 14 日間投与は、1 日 1 回投与で 60 mg まで及び 1 日 2 回投与で 40 mg までは、忍容性は良好であると考えられた。アプレミラストの 1 日用量を 2 回に分けて投与した場合及び漸増投与にした場合、忍容性は改善すると考えられた。

アプレミラストの単回投与後及び定常状態では、被験者間変動が大きかったものの C_{max} 及び AUC_{τ} は用量の増加に伴って増加すると考えられた。

7. 第 1 相試験【CC-10004-PK-008】（外国）【添付資料番号：5.3.3.1.4】（評価資料）

7.1. 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-008】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-PK-008】の概要

治験の標題： Double-blind, randomized, multiple-dose, crossover, four-treatment, four-period, four-sequence study to investigate the effects of apremilast on the QT interval in healthy male volunteers	
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】 ・ アプレミラストを投与したとき、心電図から得られる QT 間隔を被験者別の補正式を用いて補正したデータ（被験者ごとに補正した QT 間隔［QTcI］）に対するアプレミラスト及び主要代謝物（M12、M14 及び M16）の影響について、時間を一致させたベースライン補正値のプラセボからの変化量を用いて評価する。 【副次目的】 ・ アプレミラスト投与時の一部の心電図パラメータ（Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔［QTcF］及び Bazett 式を用いた補正 QT 間隔［QTcB］、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、非補正 QT 間隔及び波形パターン）のプラセボからの変化を評価すること及びアプレミラストの安全性及び忍容性を評価する。 ・ アプレミラストの安全性及び忍容性を評価する。 【探索的目的】 ・ アプレミラスト（及び代謝物 M12、M14、M16）の血漿中濃度と QT/QTc 変化量の薬物動態／薬力学関係を評価する。	
治験方法： 本試験は単施設、ランダム化、二重盲検、反復経口投与、4 用法用量、4 期、4 順序のクロスオーバー試験で、健康男性被験者を対象とした。アプレミラスト及びプラセボを二重盲検下で経口投与し、分析感度を確認するためモキシフロキサシン（非盲検の陽性対照）を経口投与した。 男性被験者 60 名（各投与順序 15 名）を登録することとした。本試験は、スクリーニング期、4 つのベースライン期、以下の 4 つの投与期及び試験終了時の評価で構成された。 Treatment 1：プラセボを 1 日 2 回（午前 8 時頃及び午後 8 時頃）、Day 1 から Day 5 の朝まで（計 9 回）投与 Treatment 2：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回（60 mg/日）（午前 8 時頃及び午後 8 時頃）、Day 1 から Day 5 の朝まで（計 9 回）投与 Treatment 3：アプレミラスト 50 mg を 1 日 2 回（100 mg/日）（午前 8 時頃及び午後 8 時頃）、Day 1 から Day 5 の朝まで（計 9 回）投与 Treatment 4：プラセボを 1 日 2 回（午前 8 時頃及び午後 8 時頃）に Day 1 から Day 4 まで（計 8 回）投与した後、モキシフロキサシン 400 mg を Day 5 の朝（午前 8 時頃）に単回投与	

Day 1 から Day 4 の朝は朝食後 30 分以内に治験薬を投与した（朝食は提供後 30 分以内に終えることとした）。夕食を午後 5 時頃に提供し、治験薬を午後 8 時頃に投与した後、軽食を午後 9 時 30 分に提供した。Day 5 は絶食下で治験薬を投与し、治験薬投与の 8 時間以上前から投与 4 時間後まで絶食した。すべての投与日で同じ時刻に 240 mL の水（室温、非炭酸水）とともに治験薬を投与した。
適格と判定された被験者は、ベースラインの臨床評価及び適格性（維持しているかどうか）の確認のため各投与期の Day −2 に来院し、各投与期の Day 6 に試験手順が完了して安全性が十分に確認されるまで入院した。各投与期の間に少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間（最終投与から次回投与までの時間）を設けた。試験終了時の評価を Period 4 の Day 6（退院日）から 7 ± 1 日後に実施し、早期終了時又は中止時の来院（該当する場合）でも試験終了時の評価を実施した。
薬物動態解析用の血液検体は、Day 5 の朝、治験薬の投与前後のあらかじめ規定した時点に採取した。
各投与期の Day −1 及び 5 に、ホルター心電図モニタリングを約 24 時間（朝の治験薬投与の予定時刻の 30 分前から、少なくとも投与 23 時間後まで）行い、Day −1 と Day 5 で同じ時刻に開始した。
Period 1 の Day −1（Day 5 と同じ時点）、各投与期の Day 1（朝の投与 1 及び 0.5 時間前、投与直前［0 時間］）、各投与期の Day 5（朝の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12 及び 23 時間後）に、各時点の 3 回連続測定の心電図をホルター心電計より取得した。
安全性の評価は、入院時、各投与期中（定期的）及び試験終了時の来院時に実施した。安全性は、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値及び身体所見等により評価し、試験期間を通して有害事象及び併用薬の使用を評価し記録した。
アプレミラスト及びその代謝物の血漿中濃度は、バリデートされた高感度の特異的高速液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法で測定した。
本試験は ICH-E14 に準じた QT/QTc 試験としてデザインし、第 3 相試験開始前に実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：60 名
解析時：
　安全性解析対象集団：60 名
　薬力学評価可能集団：53 名（52 名はすべての投与期を完了、1 名はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与期及びプラセボ投与期を完了）

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. スクリーニング時に、18 歳以上 50 歳以下の男性（人種は問わない）で、既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果から健康状態が良好であると判断された者。
3. 体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 以上 115 kg 以下（110 lb 以上 255 lb 以下）である者。
4. 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）が基準範囲内にあるか、又は臨床的に許容できると治験担当医師が判断した者。
5. 少なくとも 5 分間以上安静後、仰臥位で測定したバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）が以下の範囲内である者。
   －口腔内体温：36.5°C～37.3°C（97.8°F～99.1°F）
   －収縮期血圧：90～140 mmHg
   －拡張期血圧：60～90 mmHg
   －脈拍数：45～100 bpm
6. スクリーニング時に立位で 5 分経過した後に血圧及び脈拍数を再測定したとき、収縮期血圧の低下が 20 mmHg 未満、拡張期血圧の低下が 10 mmHg 未満、又は脈拍数の上昇が 20 bpm 未満の者。
7. スクリーニング時及びベースライン時の身体所見及び心電図（25 mm/sec で記録する 12 誘導心電図で、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔を記録）が正常又は臨床的に許容できる者。QTcF 又は QTcB の値が 430 msec 以下でなければならない。
8. 試験の評価を妨げるような臨床的に重大な疾患がない者。

9. 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投与後少なくとも 84 日間はバリア避妊法（ラテックス製コンドーム）を行うことに同意しなければならない。

【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. QT 延長症候群を有する第一度近親者がいる者。
2. 仰臥位で 5 分間安静にした後、仰臥位での血圧（1 回測定）が、年齢に対して異常値を示す者（基準範囲は収縮期血圧が 90～139 mmHg、拡張期血圧が 60～89 mmHg）。1 回目の測定で基準範囲外であった場合は、再測定することが望ましい。
3. スクリーニング時に、身体所見で臨床的に重大な疾患又は異常所見が認められる者、若しくは重大な臨床検査値の異常を有する者。
4. 心電図で、以下のいずれかの異常所見が認められる者。
   －仰臥位で 5 分間安静にした後の心拍数 < 45 又は > 100 bpm
   －PR 間隔 > 220 msec
   －QRS 間隔 > 120 msec（脚ブロックを含む［程度は問わず］）
   －QTcF 又は QTcB > 430 msec（治験担当医師が測定）
   －QTcF < 300 msec
   －早期興奮の兆候（例：Wolfe-Parkinson-White 症候群）
   －心臓ペースメーカー
   －心房細動、心房粗動
5. 正確な QT を一貫して測定するのに適さない QRS 波又は T 波を有すると治験担当医師が判断した者（例：不明瞭な QRS 波の出現、低振幅 T 波、T 波の陰性化又は終末部の陰性化、T-U 波の融合、不明瞭な T 波オフセット、若しくは prominent U 波で、QT 測定に影響するもの）。
6. 容易に排除できない神経筋のアーチファクトが認められる者。
7. 高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、上室性又は心室性不整脈、脳卒中（脳血管発作）、一過性脳虚血発作等の心疾患の既往がある者。
8. 低カリウム血症又は低マグネシウム血症を有する者。
9. 治験薬投与前 4 週間以内に処方薬を使用した者、又は治験薬投与前 1 週間以内に市販薬（OTC）（ハーブ系サプリメント、栄養補助食品、セントジョーンズワート等）を使用した者。
10. 治験薬投与前 8 週間以内、又は各国の規制により必要とされる場合には治験薬投与前 8 週間以上前に、治験薬又は市販薬を投与する臨床試験に参加した者。
11. 治験薬投与前 8 週間以内、又は各国の規制により必要とされる場合には治験薬投与前 8 週間以上前に、400 mL 以上の献血又は失血をした者。
12. 治験薬投与前 2 週間以内に重大な疾患に罹患した者。
13. スクリーニング前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。
14. 自律神経機能障害（例：失神、起立性低血圧症）の既往がある者。
15. 急性又は慢性の気管支痙攣性疾患の既往がある者（喘息及び慢性閉塞性肺疾患等、治療の有無は問わず）。
16. 臨床的に重大な薬剤アレルギーの既往又はアトピー性アレルギー（喘息、蕁麻疹、湿疹様皮膚炎）の既往がある者。治験薬又はモキシフロキサシンに対する過敏症を有する者。
17. 精神不安定の既往がある者、又は気分障害の治療を現在受けている者。
18. 薬の吸収、分布、代謝又は排泄に顕著に影響する可能性があるか、若しくは試験に参加することで被験者をリスクにさらす可能性がある外科的又は内科的状態にある者。治験担当医師は、以下の所見のいずれかを参考に判断することとした。
   －炎症性腸症候群、胃炎、潰瘍、胃腸出血又は直腸出血の既往
   －胃切除、胃腸吻合又は腸切除等の消化管大手術の既往
   －膵外傷又は膵炎の既往又は臨床的所見
   －血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸

トランスアミナーゼ（SGPT）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリフォスファターゼ、血清ビリルビン等の肝機能検査値に臨床的に重大な異常が認められる肝疾患又は肝障害
－クレアチニン又は血中尿素窒素（BUN）の臨床的に重大な異常値、又は尿成分の異常（例：アルブミン尿）が認められる腎障害の既往がある者、若しくは現在罹患している者
－スクリーニング時の尿路閉塞又は排尿困難の所見

19. 免疫不全症（ヒト免疫不全ウイルス［HIV］検査が陽性の場合を含む）の既往がある者。
20. B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）検査が陽性の者。
21. 治験薬投与前 12 ヵ月以内にアルコール乱用の既往がある者、若しくはスクリーニング時又はベースライン時に実施した臨床検査により乱用が確認された者。
22. 喫煙者（尿中コチニン > 500 ng/mL と定義）。
23. 薬物乱用検査が陽性の者。使用している処方薬が記録されており、治験担当医師及び治験依頼者が許可した場合は、適切なウォッシュアウト期間後に適格とされる可能性がある。
24. 本試験に携わるスタッフ又はその家族。

投与期間：
各投与期に、治験薬を 5 日間で計 9 回投与した。

評価項目：
1. 薬物動態
薬物動態の評価のために各投与期の Day 5 に血液検体を採取したが、アプレミラストを投与された被験者の検体のみ分析した。モキシフロキサシン投与期に採取した血液検体は、必要とされない限り分析しなかった。

2. 薬力学
各投与期の Day −1 及び 5 に、デジタルホルター心電計を用いて、高解像度（1000 Hz）12 誘導心電図を約 24 時間（朝の投与 30 分前から投与 23 時間後まで）記録した。Period 1 の Day −1（Day 5 と一致させた時点）、各投与期の Day 1（朝の投与 1 及び 0.5 時間前、投与直前［0 時間］）及び各投与期の Day 5（朝の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12 及び 23 時間後）の各時点の 3 回連続測定（2 分間隔）の心電図を、各時点でのデジタルホルター心電計より取得した。3 回連続測定の心電図は、薬物動態の採血時刻と可能な限り近い時間のものを取得した。朝に絶食下で収集された他のデータと比較できるように、Day −1 及び 5 の朝の投与前又はホルター心電図モニタリング開始前の少なくとも 8 時間は絶食とした。予定記録時刻の 10 分前及び 10 分後の計 20 分間は、仰臥位で安静にした。各被験者に対し、ベースライン時及び投与後のすべての時点で同じホルター心電図モニター及び記録計を用いて、心電図を記録した。

3. 安全性
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及び身体所見によって評価した。

統計手法：
1. 解析対象集団
薬力学評価可能集団は、治験薬を投与され、Day 5の規定の薬力学評価時点にQTcIの実測値を1つ以上有し、かつ時間を一致させたプラセボ投与時のデータを有するすべての被験者と定義した。
安全性解析対象集団は、治験薬（プラセボを含む）を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

2. 薬物動態
アプレミラスト及びその主要代謝物（M12、M14 及び M16）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（k_{el}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）について、投与ごとの要約統計量を示した。薬物動態パラメータは、実採血時間を用いてノンコンパートメント解析により算出した。

3. 薬力学
心電図では、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔及び波形の変化を解析した。3 回連続の

心電図は、ホルター心電図モニターの flashcard から各時点で 2 分おきに抽出した。いずれの報告及び解析にも、各時点の 3 回連続測定の心電図データの平均値を用いたが、QTcI の補正係数（γ）の算出には個々の値を用いた。QTc の補正は、被験者別、Fridericia 法及び Bazett 法の補正式を用いて行った。QT 解析の主要な補正式は被験者別の補正とし、副次的に Fridericia 法又は Bazett 法の補正を用いた。なお、中央心電図検査機関及び判読者に対しては、投与内容、投与順序、測定時刻及び被験者番号を盲検化した。
主要評価項目は、Day 5 の投与 23 時間後までの各時点での QTcI のベースラインからの変化量とした。各時点でのベースラインからの変化量及び時間平均のベースラインからの変化量（Day 5 の全時点の平均値 – ベースライン値）を被験者ごとに算出した。ベースラインは対応する投与期の Day 1 の投与前 3 時点の平均値とした。副次評価項目は、各時点での QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量（QTcI と同様に算出）並びに QTcI の時間平均のベースラインからの変化量とした。

【QT/QTc の中心傾向解析】
主要解析：
主要解析では、Day 5 のアプレミラスト（30 又は 50 mg を 1 日 2 回）が心再分極に及ぼす影響を評価し、QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量のアプレミラストとプラセボの差（ΔΔQTcI）を算出し、平均値及び片側 95%信頼区間の上限の最大値を指標として用いた。QTcI のベースラインからの変化量は線形混合モデルを用いて解析し、本モデルには、固定効果として治療、投与期、投与順序及び評価時点、共変量としてベースライン値（対応する投与期の Day 1 の投与前 3 時点の平均値）、並びに治療と評価時点の交互作用項を含め、反復測定の要因は評価時点とした。
時点ごとにベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のアプレミラスト投与時とプラセボ投与時（対照）の差を推定した。比較のために差の両側 90%信頼区間を算出し、その上限を差の片側 95%信頼区間の上限とみなし、これら 95%信頼区間の上限の最大値を用いて、アプレミラストの各用量が QTcI に及ぼす影響の有無を評価した。なお、4 つの投与群すべて及び Day 5 のすべての時点をモデルに含めた。
分析感度の評価のため、モキシフロキサシンが QTcI に及ぼす影響を投与 1、1.5、2、3 及び 4 時間後に評価した。時点ごとにベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差を推定した。比較のために差の両側 98%信頼区間を算出し、その下限を差の片側 99%信頼区間の下限とみなした。信頼区間のうち少なくとも一つが完全に 5 msec を超えた場合に、本試験での分析感度が確立されているとみなした。

副次解析：
時点ごとに Student t 検定を実施し、アプレミラストの各用量とプラセボ、モキシフロキサシンとプラセボとで比較した。比較のために差の両側 90%信頼区間を算出し、その上限を差の片側 95%信頼区間の上限とみなした。また、すべての時点でアプレミラスト（30 及び 50 mg）が QTcF、QTcB、QT 及び心拍数に及ぼす影響を、主要解析と同じ線形混合モデルを用いて評価した。また、QT 間隔はすべて同じ方法を用いて 30 mg と 50 mg で比較し、用量反応性を評価した。

時間平均の心電図の統計モデル解析：
時間平均のベースラインからの変化量について、混合共分散分析モデルを用いてアプレミラストの各用量とプラセボを比較した。本モデルには、治療、投与期、投与順序、共変量としてベースライン値（対応する投与期の Day 1 の投与前 3 時点の平均値）、変量効果として投与順序内のネストされた被験者を含めた。アプレミラストの各用量とプラセボとの対の差の平均値について、混合モデルの残差を用いて混合共分散分析モデルによる両側 90%信頼区間を算出し、その上限を差の片側 95%信頼区間の上限とみなした。QT、QTcF、QTcB、QTcI、心拍数、PR 及び QRS の時間平均のベースラインからの変化量について、プラセボとの差の平均値の両側 90%信頼区間を評価した。

【カテゴリカル解析】
QT/QTc 間隔の絶対値及びベースラインからの変化量をカテゴリカル解析し、心電図に臨床的に注目すべき変化が認められた被験者数及び割合を投与別に要約した。

【心臓の異常】
時点ごとにホルター心電図データについて波形の形態的解析を行い、Day 5 に新たに発現した心臓の異常を要約した。新たな発現とは、ベースライン（Day −1）時には認められなかったが投与中（Day 5）に認められたものと定義した。評価可能な被験者数を分母として、心臓の異常が認められた被験者数及び割合を投与別に示した。心臓の異常は中央心電図検査機関が定義した標準用語を用いて要約し、形態学的異常、伝導異常及び調律異常に分類した。

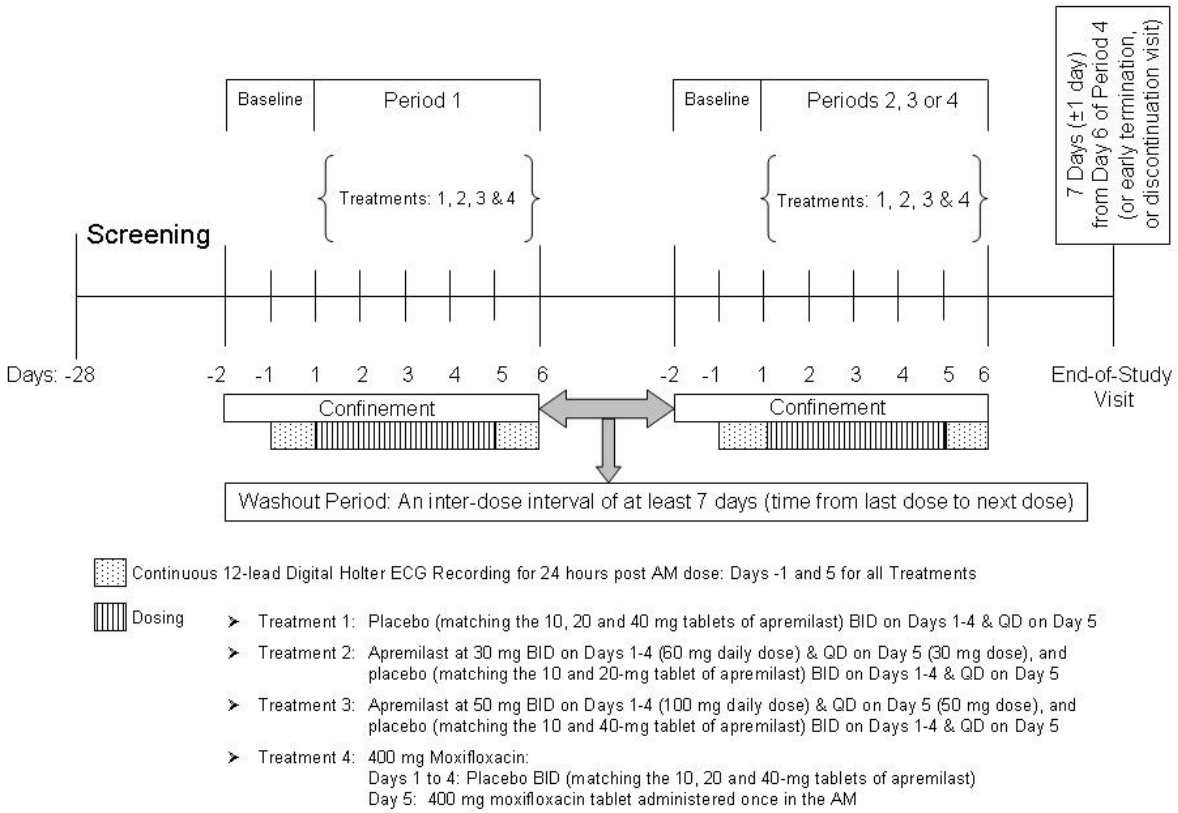
4. 薬物動態－薬力学関係
QTcI のベースラインからの変化量（平均値）のプラセボとの差と、アプレミラスト、M12、M14 及び M16 の各濃度（平均値）を、規定の時点ごとにグラフで示し、被験者ごとのデータについても同様のプロットを示した。また、QTcI 変化量のプラセボとの差と、アプレミラスト、M12、M14 及び M16 の各血漿中濃度の散布図を作成し、QTcI 変化量のプラセボとの差と各分析物の血漿中濃度との関係を統計学的に解析した。切片と傾きをランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて、各分析物の血漿中濃度に対する QTcI 変化量のプラセボとの差の傾き（β）及び傾きの標準誤差（SE_β）を推定し、傾きと最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値を用いて、各用量及び各分析物で予想される QTcI に対する最大の影響及び片側 95%信頼区間の上限を推定した。

5. 安全性
有害事象は MedDRA Version 11.0 を用いてコーディングした。定量データでは要約統計量を示し、定性的な分類データでは頻度を示した。すべての安全性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、標準 12 誘導心電図等）の評価について、一覧表を作成し、適宜要約した。

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：PK-008 治験総括報告書 Figure 1

7.2. 試験成績の詳細

7.2.1. 被験者の内訳

登録された 60 名すべてに治験薬が 1 回以上投与され、うち 52 名（86.7%）がすべての試験手順を完了し、予定されたすべての治験薬を投与された。8 名（13.3%）が試験を中止し、中止理由は同意撤回が 5 名（8.3%）、有害事象が 2 名（3.3%）、追跡不能が 1 名（1.7%）であった。

7.2.2. 解析対象集団

53 名が薬力学評価可能となり、そのうち 52 名は試験を完了し、1 名はプラセボ投与期及びアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与期のみを完了した。薬物動態解析対象は 55 名で、アプレミラスト 50 mg の 1 日 2 回投与時の 55 名、アプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与時の 53 名のデータが評価可能であった。安全性解析対象は、治験薬（プラセボを含む）を 1 回以上投与されたすべての被験者（60 名）であった。

7.2.3. 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 2 に示す。60 名全員が男性で、年齢は 29.0 ± 7.95 歳（平均値 ± 標準偏差、以下同様）（範囲：19～47 歳）、体重は 83.21 ± 10.39 kg（範囲：61.7～103.3 kg）、身長は 179.53 ± 6.84 cm（範囲：166.0～197.0 cm）、BMI は 25.81 ± 2.84 kg/m^2（範囲：

20.0～30.3 kg/m2）であった。人種は、白人が 39 名（65.0%）、黒人が 20 名（33.3%）、アメリカンインディアン／アラスカ先住民が 1 名（1.7%）であった。

Table 2:　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Variable/ Category	Statistic	All Subjects (N=60)
Gender		
Male	n (%)	60 (100.0%)
Race		
White	n (%)	39 (65.0%)
Black/African American	n (%)	20 (33.3%)
American Indian/Alaskan Native	n (%)	1 (1.7%)
Indian	n (%)	0 (0.0%)
Asian	n (%)	0 (0.0%)
Age (years)	Mean	29.0
	SD	7.95
	CV%	27.4
	Minimum	19
	Median	27
	Maximum	47
Height (cm)	Mean	179.53
	SD	6.84
	CV%	3.8
	Minimum	166.0
	Median	179.0
	Maximum	197.0
Weight (kg)	Mean	83.21
	SD	10.39
	CV%	12.5
	Minimum	61.7
	Median	83.1
	Maximum	103.3
BMI (kg/m²)	Mean	25.81
	SD	2.84
	CV%	11.0
	Minimum	20.0
	Median	26.1
	Maximum	30.3

Source：PK-008 治験総括報告書 Table 14.1.3

7.2.4.　　薬物動態の結果

アプレミラスト 30 又は 50 mg（1 日 2 回）を反復投与したときの、Day 5 のアプレミラスト、M12 及び M14 の血漿中薬物動態パラメータを Table 3 に、血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2、Figure 3 及び Figure 4 に示す。なお、いずれの被験者でも、M16 は濃度が非常に低い又は検出不可能であったため、薬物動態を解析しなかった。

アプレミラストの全身曝露（AUC_{τ}及びC_{max}）は用量依存的に増加した。本試験の薬物動態の結果は、本剤の他の臨床試験のデータと同様であった。代謝物のうち M12 及び M14 は体循環中で検出された。M16 は大多数の被験者で検出されなかった。t_{max}の中央値は、M12 及び M14 のいずれも 3 時間であった。みかけの消失半減期の平均値は、M12 が約 12 時間、M14 が約 19 時間であった。M12 及び M14 の曝露量（AUC）は、アプレミラストの曝露量のそれぞれ 1.7 倍及び 0.16 倍であった。

Table 3:　アプレミラストを反復経口投与したときの Day 5 のアプレミラスト、M12 及び M14 の血漿中薬物動態パラメータ（幾何平均値、幾何 CV%）

Treatment	Analyte	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h·ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Apremilast 30 mg BID	Apremilast (N=53)	2.0 (0.5 - 6.0)	351.8 (37.1)	2260 (36.1)	6.41 (24.3)[b]
	M12 (N = 53)	3.0 (1.0 - 12)	442.0 (27.7)	3930 (23.9)	12.18 (25.9)[c]
	M14 (N=53)	3.0 (0.5 - 12)	41.8 (41.1)	363.8 (35.9)	19.20 (49.0)[d]
Apremilast 50 mg BID	Apremilast (N=55)	2.0 (0.55 - 6.0)	507.2 (32.3)	3451 (38.6)	7.28 (29.1)
	M12 (N = 55)	3.0 (0.5 - 6.0)	659.1 (21.0)	5968 (20.0)	12.79 (29.0)[e]
	M14 (N=55)	3.0 (0.5 - 6.02)	62.2 (35.3)	544.9 (33.9)	20.31 (57.1)[f]

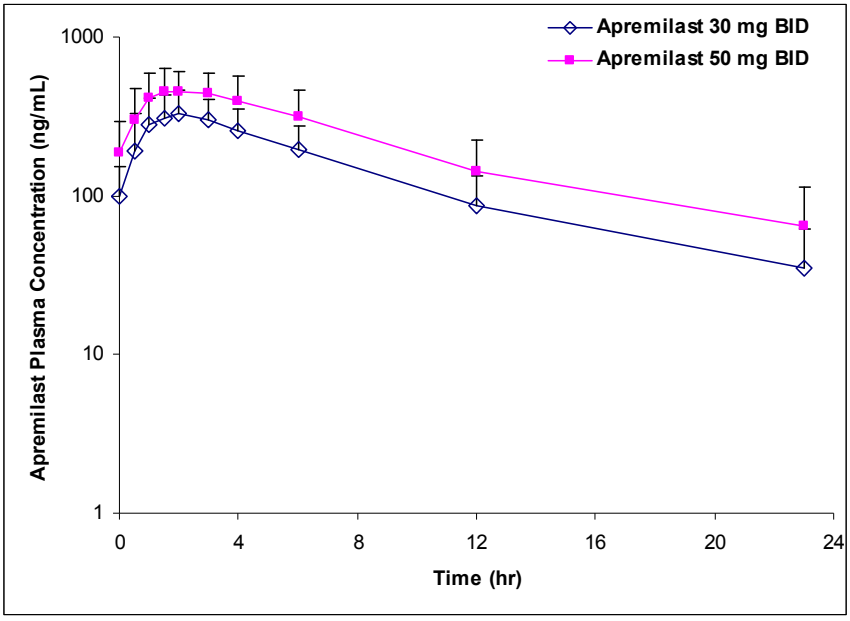
Note(s): BID = twice daily; N = number of subjects; CV% = coefficient of variation; Cmax = maximum observed plasma concentration; Tmax = time to maximum plasma concentration; T1/2 = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; AUC0- tau = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the dosing interval tau (the dosing interval is 12 hours).

a Tmax is summarized by median and range (minimum – maximum).

b,c,d,e,f N = 52, 35, 10, 46, and 19 subjects used in the half-life calculations.

Source：PK-008 治験総括報告書 Table 4

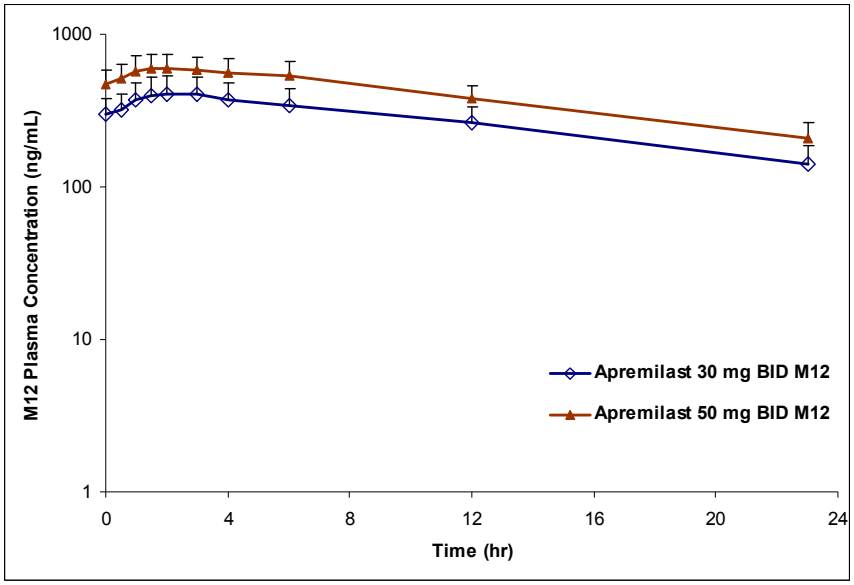
Figure 2: Day 5 の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値+SD）（片対数スケール）



Note(s): SD = standard deviation; BID = twice daily.

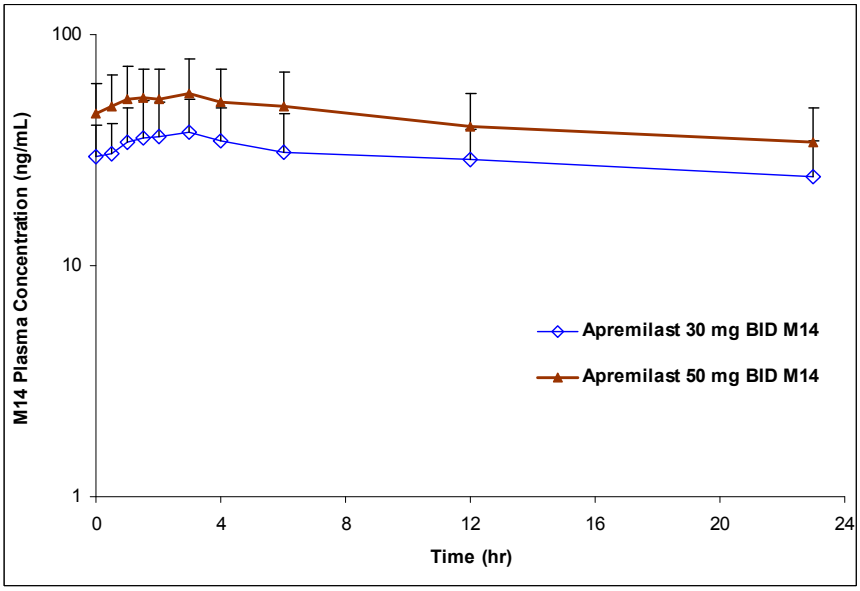
Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 3

Figure 3: Day 5 の血漿中 M12 濃度の推移（平均値+SD）（片対数スケール）



Note(s): SD = standard deviation; BID = twice daily.
Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 4

Figure 4: Day 5 の血漿中 M14 濃度の推移（平均値+SD）（片対数スケール）



Note(s): SD = standard deviation; BID = twice daily.
Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 5

7.2.5. 薬力学の結果

7.2.5.1. 主要解析：QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（混合効果モデル）

モキシフロキサシン投与時では、投与 2～4 時間後の各時点で QTcI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差の両側 98%信頼区間の下限は 5 msec を超えた。

アプレミラスト 1 日 2 回投与時とプラセボ投与時のそれぞれの QTcI の時間を一致させたベースラインの変化量（最小二乗平均値）の差をアプレミラスト 30 mg 投与時及び 50 mg 投与時それぞれ Table 4 及び Table 5 に示す。また、その差の推移（最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間）を Figure 5 に示す。アプレミラスト 30 又は 50 mg 投与時では、すべての時点で QTcI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差は 1 msec 未満であり、差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

Table 4: QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（msec）：アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与時とプラセボ投与時の差

Time Point (h)	Placebo		Apremilast 30 mg BID		Difference (ΔΔQTcI)	Two-sided 90% CI
	n	LS Mean	n	LS Mean		
Predose	52	−4.2	52	−6.8	−2.6	(−5.0, −0.3)
0.5	52	−2.9	52	−5.5	−2.5	(−4.9, −0.2)
1.0	52	−2.9	53	−5.2	−2.4	(−4.7, 0.0)
1.5	53	−2.8	53	−6.1	−3.3	(−5.6, −1.0)
2.0	53	−4.1	53	−5.8	−1.7	(−4.0, 0.6)
3.0	53	−5.4	53	−9.6	−4.2	(−6.5, −1.8)
4.0	53	−4.1	53	−7.6	−3.4	(−5.8, −1.1)
6.0	53	−12.0	52	−13.2	−1.2	(−3.5, 1.1)
12.0	52	−10.5	53	−9.8	0.7	(−1.6, 3.1)
23.0	52	−2.5	53	−5.9	−3.4	(−5.7, −1.0)

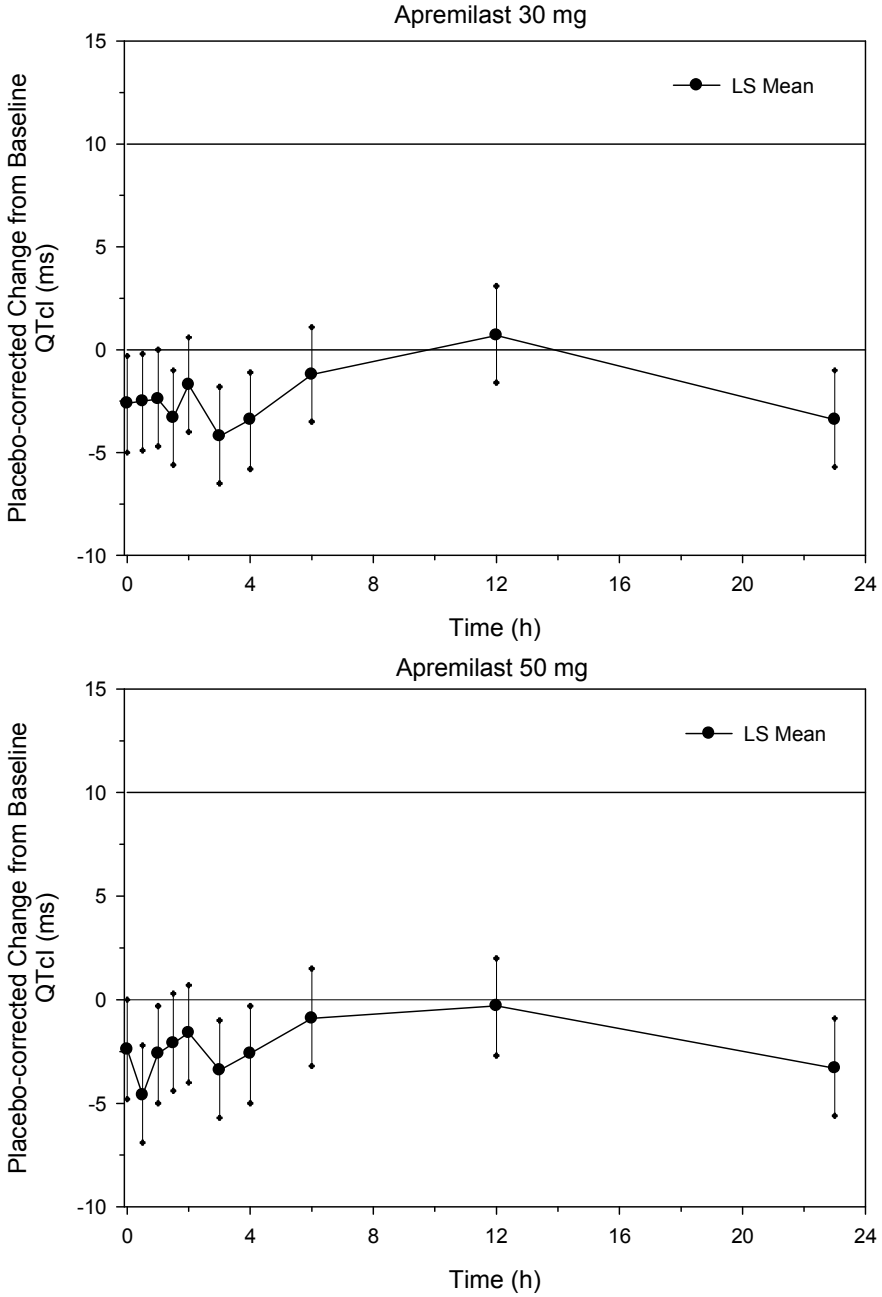
Note(s): BID = twice daily; LS = least-squares; CI = confidence interval.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 6

Table 5: QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（msec）：アプレミラスト 50 mg の 1 日 2 回投与時とプラセボ投与時の差

Time Point (h)	Placebo		Apremilast 50 mg BID		Difference (ΔΔQTcI)	Two-sided 90% CI
	n	LS Mean	n	LS Mean		
Predose	52	−4.2	51	−6.6	−2.4	(−4.8, 0.0)
0.5	52	−2.9	52	−7.5	−4.6	(−6.9, −2.2)
1.0	52	−2.9	52	−5.5	−2.6	(−5.0, −0.3)
1.5	53	−2.8	52	−4.9	−2.1	(−4.4, 0.3)
2.0	53	−4.1	52	−5.7	−1.6	(−4.0, 0.7)
3.0	53	−5.4	52	−8.8	−3.4	(−5.7, −1.0)
4.0	53	−4.1	52	−6.8	−2.6	(−5.0, −0.3)
6.0	53	−12.0	52	−12.8	−0.9	(−3.2, 1.5)
12.0	52	−10.5	51	−10.8	−0.3	(−2.7, 2.0)
23.0	52	−2.5	50	−5.8	−3.3	(−5.6, −0.9)

Note(s): BID = twice daily; LS = least-squares; CI = confidence interval.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 7

Figure 5: アプレミラスト（30 又は 50 mg の 1 日 2 回）投与時の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の推移（最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間）



Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 7

7.2.5.2. 副次解析

7.2.5.2.1. QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（混合効果モデル）

モキシフロキサシン及びアプレミラスト（30 又は 50 mg の 1 日 2 回）投与時の QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差の最大値を Table 6 に、差の推移（最小二乗平均値及び両側信頼区間）を Figure 6 及び Figure 7 に示す。

モキシフロキサシン投与時では、投与 2～4 時間後の各時点で QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差の両側 98%信頼区間の下限は 5 msec を超えた。

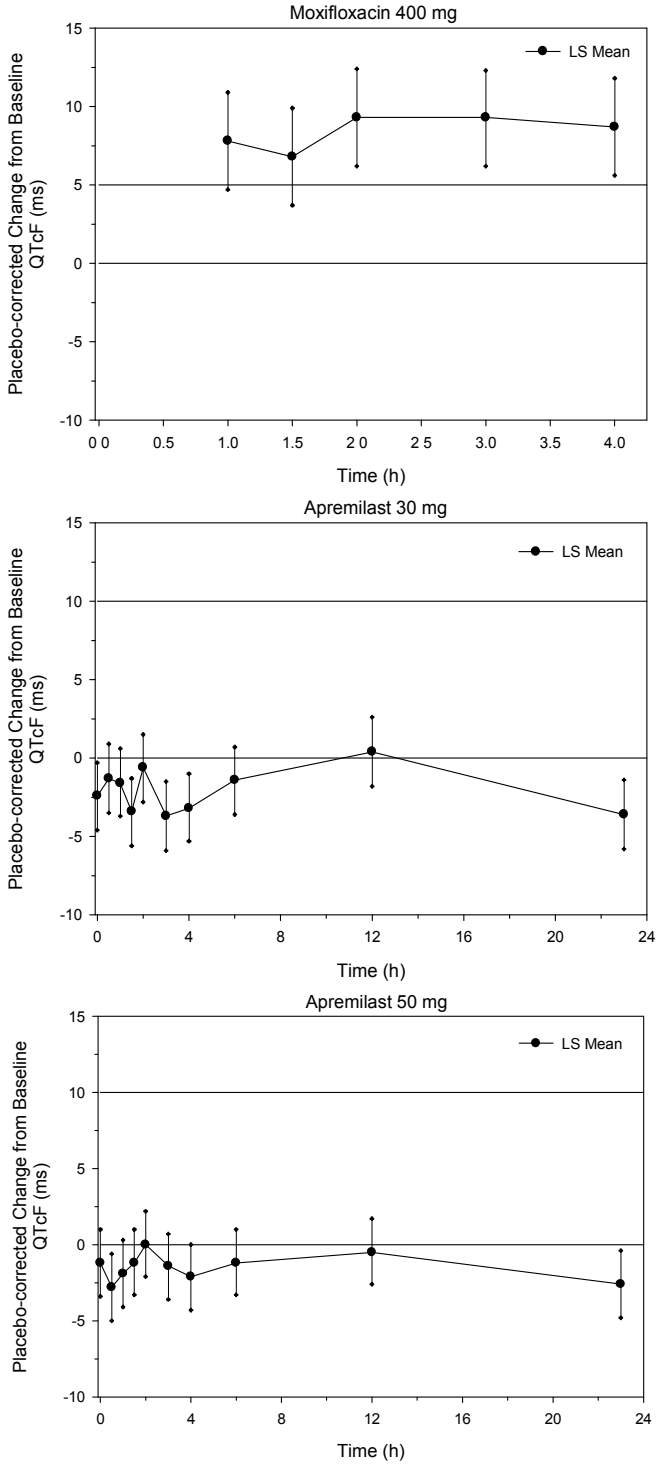
アプレミラスト 30 及び 50 mg 投与時では、すべての時点で QTcF のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差は 1 msec 未満であり、差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。また、アプレミラスト 30 及び 50 mg 投与時では、すべての時点で QTcB のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差は 5 msec 未満であり、差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

Table 6: モキシフロキサシン及びアプレミラスト投与時の QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差の最大値（混合効果モデル）

Treatment	QTc	Time of Occurrence of Maximum Mean ΔΔQTc	ΔΔQTc (msec)	Two-sided 90% or 98% CI (msec)[a]
30 mg Apremilast BID	QTcF	12 hours	0.4	(−1.8, 2.6)
50 mg Apremilast BID	QTcF	2 hours	0.0	(−2.1, 2.2)
Moxifloxacin, 400 mg	QTcF	2 hours	9.3	(6.2, 12.4)
30 mg Apremilast BID	QTcB	2 hours	2.5	(−0.4, 5.4)
50 mg Apremilast BID	QTcB	2 hours	4.1	(1.2, 7.0)
Moxifloxacin, 400 mg	QTcB	1 hour	10.9	(6.7, 15.1)

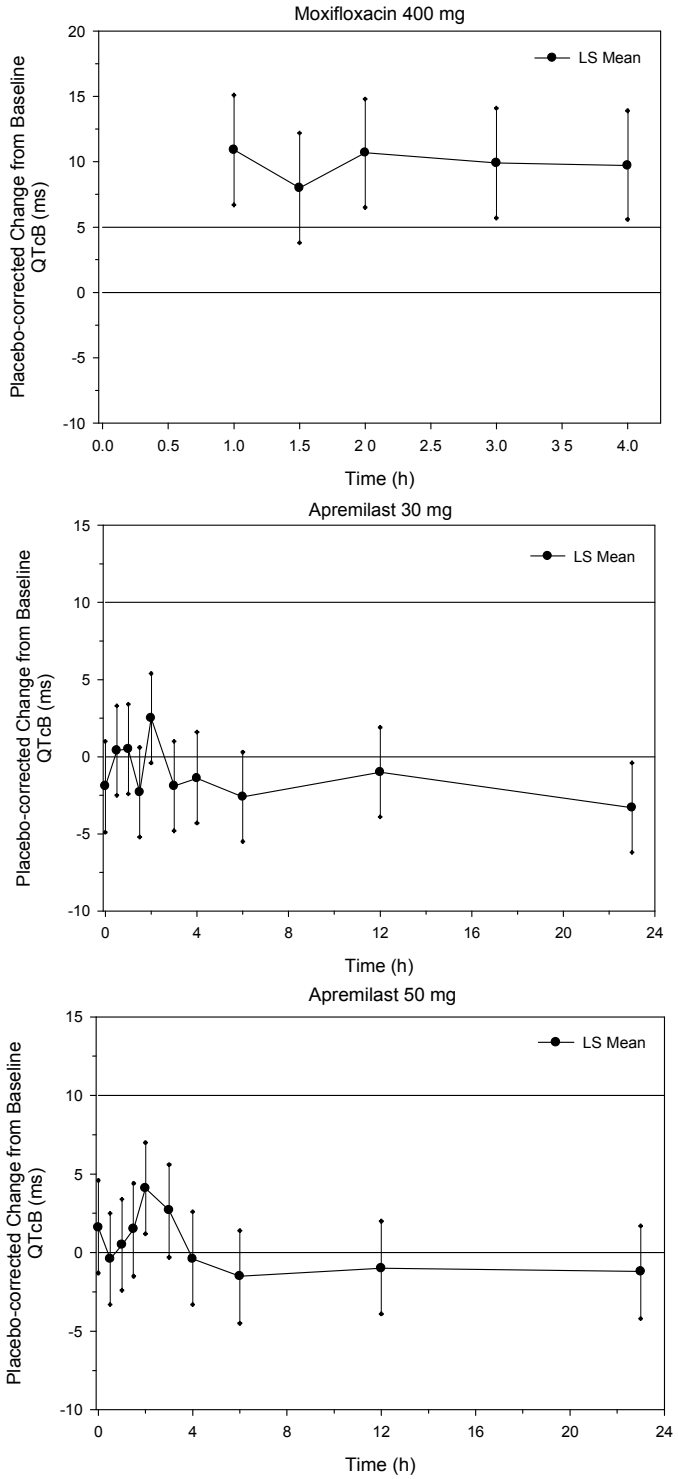
Note(s): CI = confidence interval; BID = twice daily.
a 90% CI are presented for apremilast; 98% CI are presented for moxifloxacin.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 8

Figure 6: モキシフロキサシン及びアプレミラスト投与時の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の推移（最小二乗平均値及び両側信頼区間［モキシフロキサシンは両側 98%、アプレミラストは両側 90%］）



Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 8

Figure 7: モキシフロキサシン及びアプレミラスト投与時の QTcB のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の推移（最小二乗平均値及び両側信頼区間［モキシフロキサシンは両側 98%、アプレミラストは両側 90%］）



Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 9

7.2.5.2.2. QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（Student の t 検定）

Student の t 検定を用いた場合のモキシフロキサシン及びアプレミラスト（30 又は 50 mg の 1 日 2 回）投与時の QTcI のベースラインからの変化量（平均値）のプラセボ投与時との差の最大値を Table 7 に示す。

モキシフロキサシン投与時では、投与 2～4 時間後の各時点で QTcI のベースラインからの変化量（平均値）のプラセボ投与時との差の両側 98%信頼区間の下限は 5 msec を超えた。アプレミラスト 30 及び 50 mg の 1 日 2 回投与時では、すべての時点で QTcI のベースラインからの変化量（平均値）のプラセボ投与時との差は 2 msec 未満であり、差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

Table 7: モキシフロキサシン及びアプレミラスト投与時の QTcI のベースラインからの変化量（平均値）のプラセボ投与時との差の最大値（Student の t 検定）

Treatment	Time of Occurrence of Maximum Mean ΔΔQTcI	ΔΔQTcI (msec)	Two-sided 90% or 98% CI (msec)[a]
30 mg Apremilast BID	12 hours	1.4	(−1.3, 4.1)
50 mg Apremilast BID	12 hours	0.1	(−2.3, 2.5)
Moxifloxacin, 400 mg	3 hours	9.8	(6.4, 13.3)

Note(s): CI = confidence interval; BID = twice daily.
a 90% CI are presented for apremilast; 98% CI are presented for moxifloxacin.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 9

7.2.5.2.3. 時間平均の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差

モキシフロキサシン及びアプレミラスト（30 又は 50 mg の 1 日 2 回）投与時の時間平均の QTcI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差を Table 8 に示す。

モキシフロキサシン投与時では、時間平均の QTcI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差は 5 msec を超え、差の両側 90%信頼区間の下限も 5 msec を超えた。

アプレミラスト 30 及び 50 mg 投与時では、時間平均の QTcI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差は 3 msec 未満であり、差の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

Table 8: モキシフロキサシン及びアプレミラスト投与時の時間平均の QTcI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ投与時との差

Treatment	ΔΔQTcI (msec)	Two-sided 90%CI (msec)
30 mg Apremilast BID	−2.3	(−3.7, −0.9)
50 mg Apremilast BID	−2.4	(−3.8, −1.0)
Moxifloxacin, 400 mg	7.1	(5.7, 8.5)

Note(s): BID = twice daily; CI = confidence interval.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 10

7.2.5.3. カテゴリカル解析

QTcI、QTcF 又は QTcB に臨床的に注目すべき変化が認められた被験者の割合を Table 9 に示す。いずれの投与でも、QTcI、QTcF 又は QTcB の絶対値が 480 msec を超えた被験者もベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者も認められなかった。

Table 9:　QTcI、QTcF 又は QTcB に臨床的に注目すべき変化が認められた被験者の割合

	Number (%) of Subjects			
	Placebo n=53	**Moxifloxacin n=52**	**Apremilast 30 mg BID n=53**	**Apremilast 50 mg BID n=52**
QTcI				
>500 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>480 and ≤ 500 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>450 and ≤ 480 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>60 msec increase	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>30 and ≤ 60 msec increase	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QTcF				
>500 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>480 and ≤ 500 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>450 and ≤ 480 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>60 msec increase	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>30 and ≤ 60 msec increase	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QTcB				
>500 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>480 and ≤ 500 msec	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>450 and ≤ 480 msec	1 (1.9%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>60 msec increase	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>30 and ≤ 60 msec increase	1 (1.9%)	11 (21.2%)	5 (9.4%)	5 (9.6%)

Note(s): BID = twice daily.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 11

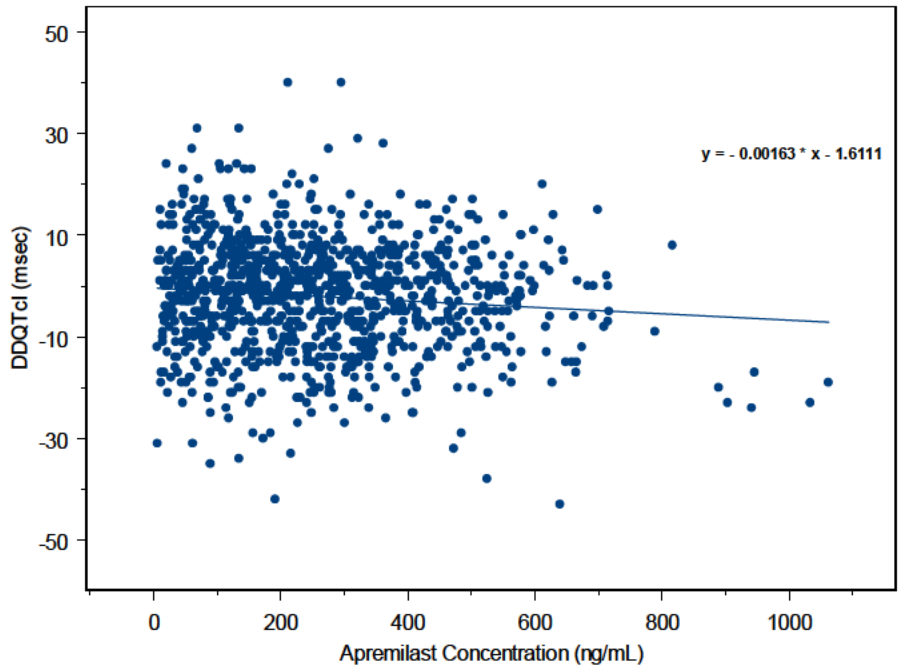
7.2.6.　　薬物動態－薬力学関係

アプレミラスト、M12 及び M14 の濃度と QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の散布図をそれぞれ Figure 8、Figure 9 及び Figure 10 に示す。

QTcI 変化量のプラセボ投与時との差と血漿中濃度との関連は、視覚的には認められなかった。

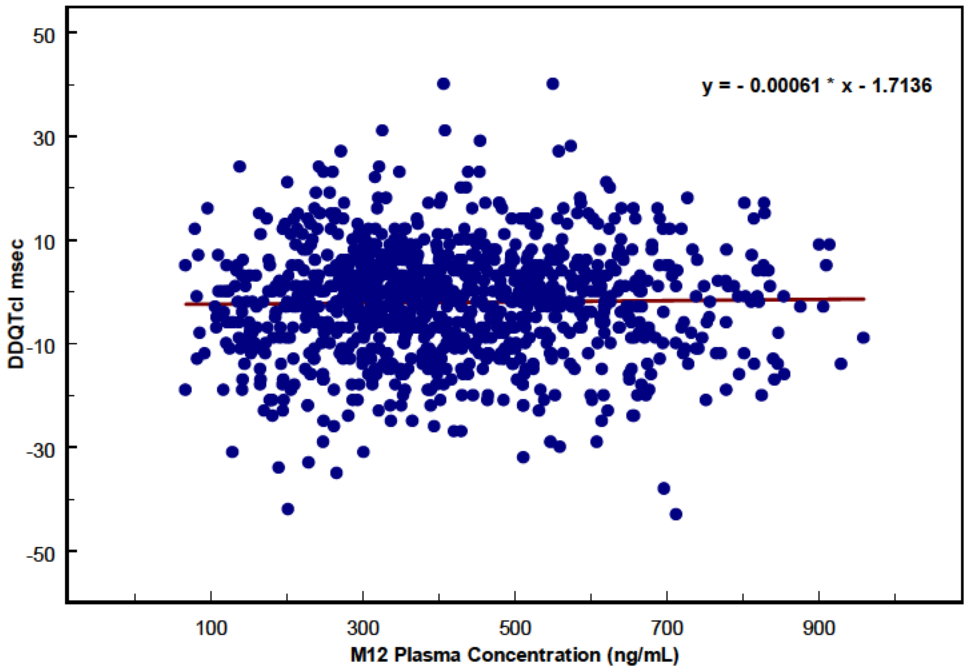
線形回帰分析により、アプレミラスト（30 及び 50 mg の 1 日 2 回投与時の血漿中濃度の上昇と QTcI 変化量のプラセボ投与時との差の線形性を確認した。散布図での曲線のあてはめ及び回帰式は変量効果モデルに基づいた。傾きの推定値（標準誤差）はアプレミラスト濃度が−0.0016（0.0027）、M12 濃度が−0.0006（0.0028）、M14 濃度が−0.0207（0.0343）であった。いずれも負の傾きであり、アプレミラスト濃度の上昇に伴って QTcI 変化量のプラセボ投与時との差はわずかに減少することから、臨床的な問題はないと考えられる。M12 と M14 の解析結果も、アプレミラストと同様であった。

Figure 8: アプレミラスト濃度と QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の散布図



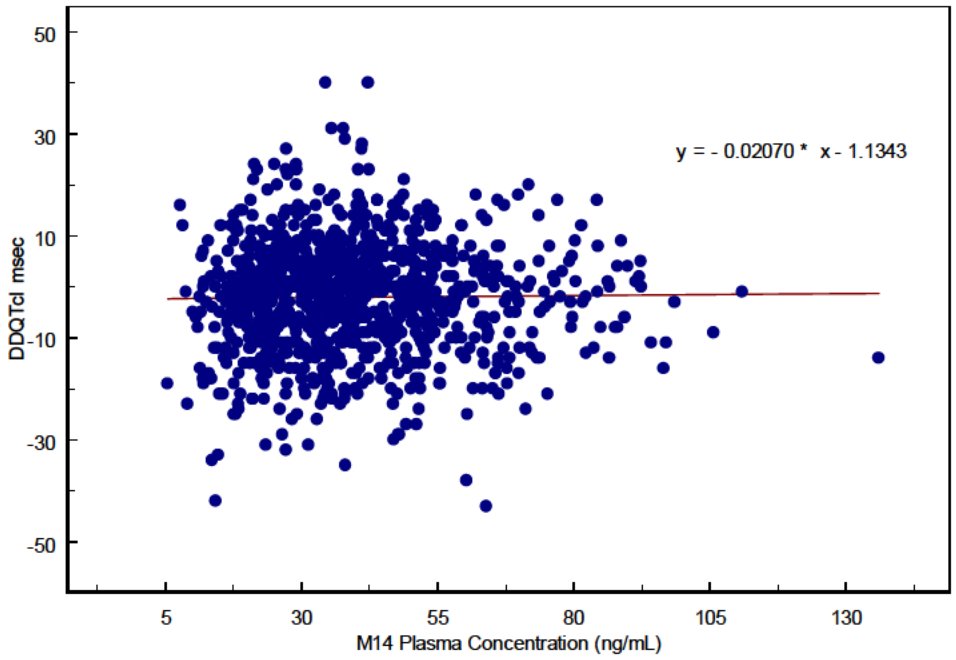
Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 10

Figure 9: M12 濃度と QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の散布図



Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 11

Figure 10:M14 濃度と QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の散布図



Source：PK-008 治験総括報告書 Figure 12

7.2.7.　安全性の結果

7.2.7.1.　治験薬の曝露状況

登録された 60 名のうち 52 名が計画された全 4 投与期、3 名が 2 投与期、2 名が 1 投与期を完了し、3 名は 1 投与期で一部の投与のみを受けた。アプレミラスト 50 mg の投与回数は、9 回が 55 名、2 回が 1 名、1 回が 1 名であった。アプレミラスト 30 mg の投与回数は、9 回が 53 名、3 回が 1 名であった。モキシフロキサシン（プラセボ 8 回とモキシフロキサシン 400 mg を 1 回）は 55 名に投与された。プラセボは 53 名に 9 回投与された。

7.2.7.2.　有害事象の概要

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。2 名（3.3%）が有害事象により中止しており、内訳はプラセボ投与時で 1 名（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加［中等度、治験薬との関連性はなし］）、アプレミラスト 50 mg 1 日 2 回投与時で 1 名（悪心［中等度、治験薬との関連性が否定できない］）であった。

有害事象は 57 名（95.0%）に計 283 件発現し、発現割合はアプレミラスト（30 mg 1 日 2 回投与時 64.8%、50 mg 1 日 2 回投与時 84.2%）で、プラセボ投与時（35.7%）やモキシフロキサシン投与時（27.3%）より高く、アプレミラスト 30 mg 投与時と比べて 50 mg 投与時の方が高かった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合も、同様にアプレミラストで高く、アプレミラスト 30 mg 投与時と比べて 50 mg 投与時の方が高かった。

悪心の 1 件が高度と判断されたが、その他はいずれも軽度又は中等度であった。パートナーの妊娠 1 件を除き、その他の有害事象はいずれも試験終了までに消失した。

7.2.7.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 10 に示す。

Table 10: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of Subjects				
	Placebo[a] (N=56)	**Moxifloxacin[b] (N=55)**	**30 mg Apremilast (N=54)**	**50 mg Apremilast (N=57)**	**Overall (N=60)**
Number (%) of subjects with TEAEs	20 (35.7)	15 (27.3)	35 (64.8)	48 (84.2)	57 (95.0)
神経系障害	4 (7.1)	2 (3.6)	17 (31.5)	35 (61.4)	40 (66.7)
頭痛	2 (3.6)	1 (1.8)	15 (27.8)	35 (61.4)	40 (66.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.6)	3 (5.3)	4 (6.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
不随意性筋収縮	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
錯感覚	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (3.3)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
胃腸障害	2 (3.6)	4 (7.3)	17 (31.5)	28 (49.1)	37 (61.7)
悪心	0 (0.0)	3 (5.5)	13 (24.1)	26 (45.6)	29 (48.3)
腹痛	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (9.3)	8 (14.0)	13 (21.7)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
下痢	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (7.4)	9 (15.8)	11 (18.3)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
直腸出血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
レッチング	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
地図状舌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	6 (10.5)	8 (13.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語	Number (%) of Subjects				
	Placebo[a] (N=56)	Moxifloxacin[b] (N=55)	30 mg Apremilast (N=54)	50 mg Apremilast (N=57)	Overall (N=60)
全身障害および投与局所様態	9 (16.1)	2 (3.6)	9 (16.7)	10 (17.5)	24 (40.0)
適用部位皮膚炎	7 (12.5)	1 (1.8)	8 (14.8)	5 (8.8)	18 (30.0)
適用部位変色	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
疲労	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.3)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)
口渇感減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.3)
血管穿刺部位知覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.1)	10 (17.5)	16 (26.7)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	6 (10.5)	9 (15.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.0)	4 (6.7)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
膝蓋大腿部痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.7)	3 (5.5)	4 (7.4)	4 (7.0)	14 (23.3)
鼻閉	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.7)	2 (3.5)	7 (11.7)
咳嗽	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻出血	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.0)
鼻乾燥	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
咽喉頭疼痛	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.3)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)

Table 10: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語	Number (%) of Subjects				
	Placebo[a] (N=56)	Moxifloxacin[b] (N=55)	30 mg Apremilast (N=54)	50 mg Apremilast (N=57)	Overall (N=60)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (5.6)	11 (19.3)	11 (18.3)
食欲減退	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (5.6)	11 (19.3)	11 (18.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.4)	3 (5.5)	5 (9.3)	3 (5.3)	12 (20.0)
接触性皮膚炎	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.8)	4 (6.7)
斑状出血	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.7)	0 (0.0)	3 (5.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
丘疹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	3 (5.5)	0 (0.0)	2 (3.5)	7 (11.7)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.3)
熱性感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
口腔ヘルペス	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.5)	5 (8.3)
皮膚裂傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	3 (5.0)
擦過傷	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.3)
臨床検査	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.7)	0 (0.0)	3 (5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.3)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.3)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (3.3)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (3.3)

Table 10: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語	Number (%) of Subjects				
	Placebo[a] (N=56)	Moxifloxacin[b] (N=55)	30 mg Apremilast (N=54)	50 mg Apremilast (N=57)	Overall (N=60)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
勃起不全	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
社会環境	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
パートナーの妊娠	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
System organ class and preferred term are from the MedDRA dictionary, version 11.0.
The numbers of subjects in each column cannot be added because a subject may have had more than 1 adverse event.
A subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per system organ class and preferred term for each treatment and once for “overall”.
Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received.
a Includes subjects who received placebo during the moxifloxacin treatment phase (Days 1 to 4).
b Includes only those subjects who experienced an adverse event following the 400 mg moxifloxacin dose on Day 5.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

7.2.7.4. 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 11 に示す。最も発現割合が高かった事象は頭痛（39 名、65.0%）で、モキシフロキサシン投与時で発現した 1 名を除き、いずれもアプレミラスト投与時に発現した。その他で発現割合が 10%以上であったのは、悪心、腹痛、食欲減退、下痢、嘔吐及び四肢痛で、モキシフロキサシン投与時の悪心 3 名（5.5%）、プラセボ投与時の腹痛及び下痢の各 1 名（1.8%）以外は、いずれもアプレミラスト投与時に発現した。また、これらの事象の発現割合には用量反応性がみられた。

Table 11: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Number (%) of Subjects				
	Placebo[a] (N=56)	Moxifloxacin[b] (N=55)	30 mg Apremilast (N=54)	50 mg Apremilast (N=57)	Overall (N=60)
Number (%) of subjects with related TEAEs	2 (3.6)	4 (7.3)	24 (44.4)	42 (73.7)	47 (78.3)
神経系障害	0 (0.0)	2 (3.6)	16 (29.6)	34 (59.6)	39 (65.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	15 (27.8)	34 (59.6)	39 (65.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.7)	3 (5.3)	3 (5.0)
神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (3.3)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
胃腸障害	2 (3.6)	3 (5.5)	15 (27.8)	28 (49.1)	35 (58.3)
悪心	0 (0.0)	3 (5.5)	13 (24.1)	26 (45.6)	29 (48.3)
腹痛	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (9.3)	7 (12.3)	12 (20.0)
下痢	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (5.6)	9 (15.8)	10 (16.7)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
レッチング	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	6 (10.5)	8 (13.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.3)	10 (17.5)	15 (25.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	5 (8.8)	8 (13.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.0)	4 (6.7)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	11 (19.3)	11 (18.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	11 (19.3)	11 (18.3)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (7.0)	5 (8.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)

Table 11: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類 基本語	Number (%) of Subjects				
	Placebo[a] (N=56)	Moxifloxacin[b] (N=55)	30 mg Apremilast (N=54)	50 mg Apremilast (N=57)	Overall (N=60)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
口渇感減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.3)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.3)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	2 (3.3)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
System organ class and preferred term are from the MedDRA dictionary, version 11.0.
The numbers of subjects in each column cannot be added because a subject may have had more than 1 adverse event.
A subject experiencing multiple occurrences of an adverse event was counted, at most, once per system organ class and preferred term for each treatment and once for "overall".
Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received.
Related TEAEs are defined as those assessed as having a suspected relationship to study drug, including investigator assessments of possible, probably, or definitely related to study drug, or those for which the relationship is unknown or missing.
a Includes subjects who received placebo during the moxifloxacin treatment phase (Days 1 to 4).
b Includes only those subjects who experienced an adverse event following the 400 mg moxifloxacin dose on Day 5.
Source：PK-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

7.2.7.5. 死亡

死亡は認められなかった。

7.2.7.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.7.7. 試験の中止に至った有害事象

2 名が有害事象により試験を中止した。1 名（42 歳の白人男性）は、Period 2（プラセボ投与）の Day 13（Period 3 の入院日）にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現し、試験を中止した。治験担当医師は本事象を、中等度で、治験薬との関連性はなしと判断した。他の 1 名（23 歳の白人男性）は、Period 1 の Day 1 のアプレミラスト 50 mg 投与の約 1.5 時間後に悪心が発現した。治験担当医師は本事象を、中等度で、治験薬との関連性はありと判断した。

7.2.7.8. 臨床検査

重要な臨床検査値異常は認められなかった。

7.2.7.9. バイタルサイン

重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

7.2.7.10. 心電図

重要な心電図異常は認められなかった。

7.3. 全体の結論

アプレミラスト 50 mg までの 1 日 2 回投与は、臨床上問題となる QT 間隔延長を引き起こさないと考えられた。

8. 第 1 相試験【CC-10004-CP-011】（外国）【添付資料番号：5.3.3.3.1】（参考資料）

8.1. 試験の概要

中等度及び重度の肝機能障害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-011】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-011】の概要

治験の標題： An open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of apremilast in moderate and severe hepatic impaired subjects	
治験実施施設（実施国）： 2 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】 中等度及び重度の肝機能障害が、アプレミラスト及びその主要代謝物である M12（CC-16166）の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 【副次目的】 肝機能障害被験者にアプレミラストを単回経口投与したときの安全性を評価する。	
治験方法： 本試験には、異なる重症度の慢性肝機能障害を有する成人の男性又は女性、並びにこれらの被験者と年齢（± 5 歳）、性別及び体重（± 30 ポンド［± 13.61 kg］）が対応する健康被験者で、選択基準に合致し、除外基準に抵触しなかった被験者を組み入れた。肝機能障害の重症度は Child-Pugh 分類のスコアによりスクリーニング期に評価した。 アプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の血漿中濃度を測定するため血液検体を採取した。 安全性は試験期間を通して評価し、評価項目は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、併用薬、心電図検査及び臨床検査等であった。すべての有害事象及び併用薬を同意取得時から試験終了時まで評価し、記録した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 32 名 Regimen A：8 名の中等度肝機能障害被験者（アプレミラスト 30 mg 錠を 1 錠、絶食下で経口投与） Regimen B：8 名の健康被験者（中等度肝機能障害被験者と対応）（アプレミラスト 30 mg 錠を 1 錠、絶食下で経口投与） Regimen C：8 名の重度肝機能障害被験者（アプレミラスト 20 mg 錠を 1 錠、絶食下で経口投与） Regimen D：8 名の健康被験者（重度肝機能障害被験者と対応）（アプレミラスト 20 mg 錠を 1 錠、絶食下で経口投与）	
診断及び主な組入れ基準： 【肝機能障害被験者の選択基準（中等度及び重度）】 肝機能障害被験者では、以下のすべての基準を満たす者を適格とした。 1. 同意説明文書の内容を理解し、すべての試験手順の開始前に自由意思により同意書に署名し、試験の規定及び来院スケジュールに従うことができる者。 2. 治験担当医師とコミュニケーションを取ることができ、試験の必要事項を理解し、遵守できる者。	

3. 慢性肝疾患又はアルコール乱用の既往により、中等度又は重度の肝機能障害又は肝硬変を有する者。
4. 中等度の肝機能障害では、Child-Pugh スコアが 7 以上 9 以下で生検又は腹腔鏡検査で肝硬変と診断されている者。
5. 重度の肝機能障害では、Child-Pugh スコアが 10 以上 13 以下の者。スクリーニング前に生検又は腹腔鏡検査が未実施の場合、慢性肝疾患を有し、かつ門脈圧亢進症の客観的なエビデンス（画像で診断された腹水、又は静脈瘤）があれば登録可とした。
6. 腹水がないか又はわずかである者（利尿剤による治療の有無は問わない）。
7. 肝腎症候群又は溶血の既往がない者。
8. 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性（人種は問わない）で、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 37 kg/m^2 以下の者。
9. 妊娠可能な女性被験者では、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次の 2 つの方法を用いて避妊を行わなければならない。
   - 1 種類の効果の高い避妊法（ホルモン法、子宮内避妊器具、卵管結紮術又はパートナーの精管切除術）
   - 1 種類の補助的な避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム、ペッサリー又は避妊用スポンジ）

   効果の高い避妊法を使用しない場合、2 種類のバリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム＋殺精子剤付き避妊用スポンジ又は殺精子剤付きペッサリーのいずれか）を用いなければならない。
10. 男性被験者（精管切除術を行った者も含む）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は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム）を用いなければならない。
11. 治験薬投与の少なくとも 1 ヵ月前から身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図が臨床的に許容でき、中等度又は重度の肝機能障害が安定していると治験責任医師が判断した者。
12. 治験薬投与前 1 ヵ月以内に急性の重大な疾患がない者、又は治験薬投与前 14 日以内に急性疾患がない者。ただし、治験責任医師が肝機能障害及び関連疾患と判断した場合は除く。
13. 治験薬投与前の少なくとも 72 時間に激しい身体活動を行っていない者、及び試験期間中は激しい身体活動をしないことに同意した者。

【健康被験者の選択基準】
健康被験者では、以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 同意説明文書の内容を理解し、すべての試験手順の開始前に自由意思により同意書に署名し、試験の規定及び来院スケジュールに従うことができる者。
2. 治験担当医師とコミュニケーションを取ることができ、試験の必要事項を理解し、遵守できる者。
3. 18 歳以上 70 歳以下の健康な男性又は女性（人種は問わない）。
4. BMI が 18 kg/m^2 以上 37 kg/m^2 以下の者。
5. 妊娠可能な女性被験者では、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次の 2 つの方法を用いて避妊を行わなければならない。
   - 1 種類の効果の高い避妊法（ホルモン法、子宮内避妊器具、卵管結紮術又はパートナーの精管切除術）
   - 1 種類の補助的な避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム、ペッサリー又は避妊用スポンジ）

   効果の高い避妊法を使用しない場合、2 種類のバリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム＋殺精子剤付き避妊用スポンジ又は殺精子剤付きペッサリーのいずれか）を用いなければならない。

6. 男性被験者（精管切除術を行った者も含む）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は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム）を用いなければならない。
7. 既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査から、健康状態が良好であると判断された者。
8. 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）が基準範囲内にあるか、又は臨床的に許容できると治験責任医師が判断した者。
9. 12 誘導心電図が正常又は臨床的に許容できる者。QTcF が男性で 430 msec 以下、女性で 450 msec 以下（又は QTcB が男性で 450 msec 以下、女性で 470 msec 以下）である者。
10. 5 分以上の安静後、臥位で測定したバイタルサイン（口腔体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数）が以下の範囲であり、発熱していない者（体温はセ氏で記録する）。
    - 収縮期血圧：90～160 mmHg
    - 拡張期血圧：60～95 mmHg
    - 心拍数：50*～100 bpm

    *若年の運動選手である健康被験者では 45～50 bpm も正常とみなした。
11. 試験の評価を妨げるような臨床的に重大な疾患がない者。
12. 治験薬投与前 72 時間以内に激しい身体活動を行っていない者、及び試験期間中は激しい身体活動をしないことに同意した者。

【肝機能障害被験者の除外基準（中等度及び重度）】
肝機能障害被験者では、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. 同意書への署名又は試験への参加を妨げるような、重篤な疾患（肝機能障害及び関連する合併症を除く）、肝機能障害及び関連する合併症に起因しない臨床的に重大な臨床検査値の異常又は精神疾患を有する者。
2. 試験前 3 ヵ月以内に不安定で臨床的に重大な疾患の既往を有する者（中等度又は重度の肝機能障害を除く）。
3. 時間-失見当識、傾眠、昏迷、空間-失見当識、反射亢進、固縮、徐波、昏睡、人格／行動の欠落、除脳又は 2～3 ヘルツのデルタ活動を伴う肝性脳症を有する者。
4. 妊娠中又は授乳中の者。
5. 割付前 30 日以内又は当該薬剤の半減期（既知の場合）の 6 倍の期間内（30 日より長い場合）に治験薬を投与する臨床試験に参加した者。
6. 複数の薬物アレルギーの既往を有する者。
7. 臨床的に重大なアレルギー疾患を有する者（非活動性の花粉症を除く）。
8. 治験薬初回投与前 30 日以内に全血又は血漿成分を提供した者。
9. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査で陽性の者。
10. 治験担当医師とコミュニケーションが取れない又は協力的ではない等で（理由は問わない）、治験担当医師が本試験への参加は不適当であると判断した者。

【健康被験者の除外基準】
健康被験者では、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. 同意書への署名又は試験への参加を妨げるような、重篤な疾患、臨床的に重大な臨床検査値の異常又は精神疾患を有する者。
2. 妊娠中又は授乳中の者。
3. 治験薬初回投与前 3 年以内に臨床的に重大な神経疾患、胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、心血管疾患、精神疾患、呼吸器疾患、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患、又はその他の重大な疾患の既往がある者。
4. 本試験への参加により、許容できないリスクにさらされるか又は本試験のデータ解釈に影響を及ぼすと考えられる状態（臨床的に重大な臨床検査値の異常を含む）にある者。
5. 治験薬初回投与前 30 日以内に全身又は局所性の処方薬を使用した者。

6. 治験薬初回投与前 7 日以内に、全身又は局所性の一般薬（セントジョーンズワート及びニンニク［食用のニンニクを除く］等の植物薬を含む）を使用した者（ビタミン／ミネラルサプリメントを除く）。
7. 薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に影響する可能性のある外科的又は内科的状態（過敏性腸症候群、消化性潰瘍、胆嚢摘出術及び慢性肝疾患等）にある者。
8. 割付前 30 日以内又は当該薬剤の半減期（既知の場合）の 6 倍の期間内（いずれか長い方）に治験薬を投与する臨床試験に参加した者。
9. 治験薬初回投与前 30 日以内に全血又は血漿成分を提供した者。
10. 複数の薬物アレルギーの既往を有する者。
11. 臨床的に重大なアレルギー疾患を有する者（非活動性の花粉症を除く）。
12. 治験薬初回投与前 2 年以内に薬物乱用の既往を有する者、又はスクリーニング検査で違法薬物が陽性であった者。
13. 治験薬初回投与前 2 年以内にアルコール乱用の既往を有する者、又はアルコールのスクリーニング検査が陽性であった者。
14. B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体のキャリアー、若しくは HIV 抗体検査が陽性の者。

投与期間：

各被験者の試験期間は約 33～40 日間で、内訳はスクリーニング期が最長 21 日間、投与期（単回投与後の薬物動態測定用の検体採取を含む）が 5 日間であり、追跡調査を Day 5 の退院後 7～14 日以内に実施した。

評価項目：

1. 薬物動態

アプレミラスト及び M12 の血漿中濃度を測定するため、投与前（0 時間）、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、9、12、24、36、48、72 及び 96 時間後に血液検体を採取した。
以下に示すアプレミラスト及び M12 の薬物動態パラメータ等を、ノンコンパートメントモデルを用いて解析し、推定した。

・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
・AUC_∞：時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
・C_{max}：最高血漿中濃度
・t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
・$t_{1/2}$：血漿中の終末相での消失半減期の推定値
・CL/F（経口投与時のみかけのクリアランス）及び Vz/F（経口投与時のみかけの分布容積）（アプレミラストのみ）

2. 安全性

試験期間を通して、以下の安全性に関する項目を評価した。
・有害事象（重篤な有害事象を含む）
・身体所見
・バイタルサイン
・心電図検査
・臨床検査
・併用薬

統計手法：

1. 解析対象集団

薬物動態解析対象集団はアプレミラストを投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者と定義した。
安全性解析対象集団はアプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。

2. 解析方法

治験実施計画書に従って統計解析計画書を作成し、詳細な解析方法を記載した。薬物動態パラメータ

の算出、要約統計量の算出及び統計解析には SAS® Version 9.1.3（SAS Institute, Inc., Cary, NC）又は WinNonlin® program Version 5.2（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いた。
文献から得た類似の試験を参考にし、本試験の目的を達成するためには被験者数を 32 名（中等度肝機能障害被験者 8 名、重度肝機能障害被験者 8 名、それぞれと対応する健康被験者各 8 名）とすることが適切であると判断した。
症例報告書に記録されたすべてのデータ、安全性評価のための臨床検査値及び薬物動態データを被験者ごとに一覧で示した。ベースライン値及びベースラインからの変化量を要約した。投与前後のすべてのデータ（反復検査又は規定外の評価を含む）を一覧で示した。連続データは要約統計量（特に規定がない限り、被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）を算出した。カテゴリーデータは被験者数及び割合を用いて要約した。

3.　薬物動態
アプレミラスト及び M12 の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数、平均値、SD、変動係数［CV］［%］、幾何平均値、幾何 CV［%］、最小値、中央値及び最大値）を評価時点別に示した。
血漿中濃度は、評価時点（nominal）及び被験者群別に要約統計量（被験者数、平均値、SD、CV［%］、幾何平均値、幾何 CV［%］、最小値、中央値及び最大値）を示した。血漿中濃度の平均値（± SD）及び各被験者の値を線形スケール及び片対数スケールで示した。

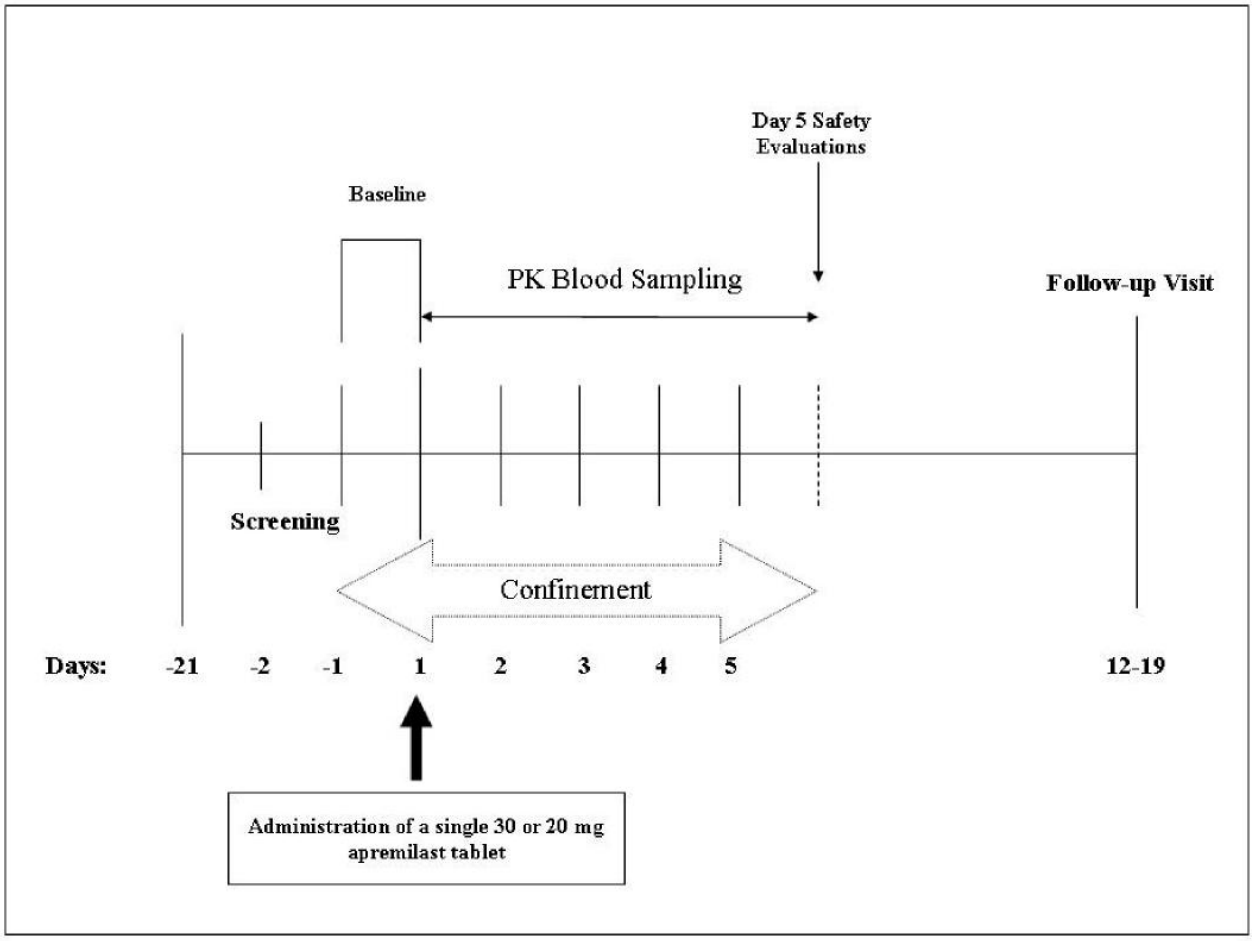
肝機能障害被験者と健康被験者の薬物動態の比較：
AUC 及び C_{max} については、分散分析（ANOVA）モデルを用いて肝機能障害被験者と健康被験者の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。
分散分析モデルには、被験者群（中等度及び重度）と健康状態（肝機能障害及び健康）及び被験者群と健康状態の交互作用項を固定効果として、被験者群の対応関係を変量効果として含めた。t_{max} はノンパラメトリック法を用いて算出した。結果は表及び図で示した。

4.　安全性
被験者の年齢、身長、体重及びベースラインの疾患特性は要約統計量を示し、性別、人種、民族及びその他のカテゴリーデータ（肝機能障害の重症度等）は頻度を示した。病歴は一覧で示した。被験者の内訳（解析対象集団の被験者数、組入れ被験者数、試験中止した被験者数、主な中止理由）及び施設ごとの組入れ被験者数の要約を示した。
有害事象は MedDRA Version 13.0 を用いてコーディングした。有害事象の発現割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により要約した。
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



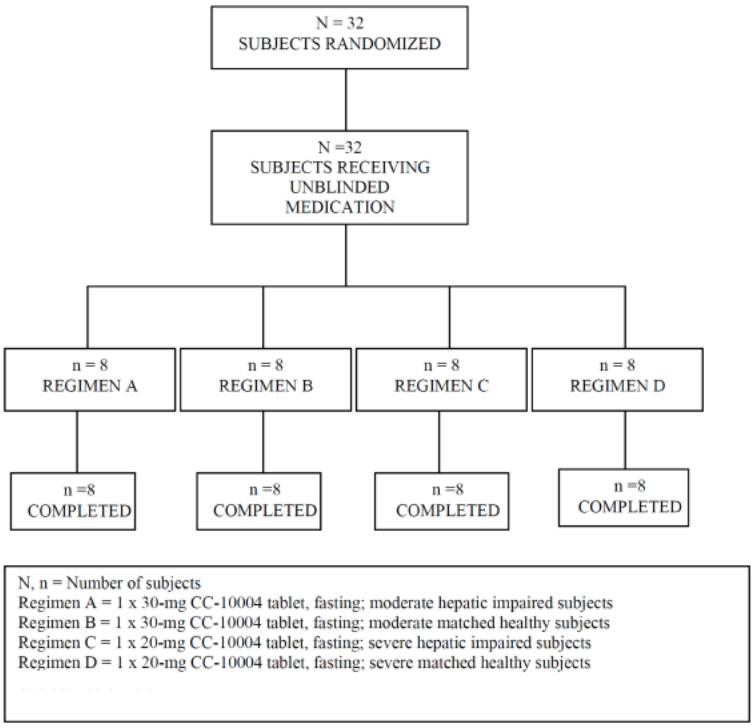
PK = pharmacokinetic.
Source：CP-011 治験総括報告書 Figure 1

8.2. 試験成績の詳細

8.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。本試験には 32 名の被験者が登録され、Regimen A～D に割り付けられた。32 名すべてが割り付けられた治験薬を投与され、治験実施計画書に従って試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

Figure 2: 被験者の内訳



Source：CP-011 治験総括報告書 Figure 3

8.2.2. 解析対象集団

32 名全員を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

8.2.3. 被験者背景

人口統計学的及びベースライン特性を Table 2 に示す。組み入れられた 32 名のうち 20 名（62.5%）が男性で、いずれのレジメンでも男性 5 名、女性 3 名であった。32 名のうち 29 名（90.6%）が白人、3 名（9.4%）が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。全体として、人口統計学的及びベースライン特性に、肝機能障害被験者群と対応する健康被験者群で大きな違いはなかった。

Table 2:　人口統計学的及びベースライン特性

Parameter	Statistics	Regimen				Total (N=32)
		A (n=8)	B (n=8)	C (n=8)	D (n=8)	
Age (years)	Mean	54	55	56	57	55
	SD	6	5	5	4	5
	Median	53	56	56	57	56
	Min - Max	46 - 64	49 - 63	48 - 62	49 - 63	46 - 64
Weight (kg)	Mean	97.2	88.5	86.2	83.4	88.8
	SD	13.6	14.8	19.3	14.8	15.9
	Median	94.3	85.6	88.0	81.5	87.9
	Min - Max	80.0 - 119.0	72.5 - 110.0	64.0 - 118.0	63.0 - 111.0	63.0 - 119.0
Height (cm)	Mean	170.6	170.1	170.5	169.8	170.3
	SD	7.6	8.9	12.0	8.2	8.9
	Median	172.7	171.7	172.0	168.9	170.9
	Min - Max	160.0 - 179.4	158.0 - 180.3	152.4 - 184.0	154.0 - 180.0	152.4 - 184.0
BMI (kg/m^2)	Mean	33.3	30.4	29.8	28.9	30.6
	SD	3.3	2.6	6.2	4.2	4.4
	Median	33.9	30.1	31.3	28.3	30.9
	Min - Max	27.8 - 37.0	25.7 - 33.8	20.2 - 36.3	22.1 - 34.3	20.2 - 37.0

BMI = body mass index; Min = minimum; Max = maximum; N and n = number of subjects; SD = standard deviation.
Regimen A = 1 x 30-mg CC-10004 tablet, fasting; moderate hepatic impaired subjects
Regimen B = 1 x 30-mg CC-10004 tablet, fasting; moderate matched healthy subjects
Regimen C = 1 x 20-mg CC-10004 tablet, fasting; severe hepatic impaired subjects
Regimen D = 1 x 20-mg CC-10004 tablet, fasting; severe matched healthy subjects
Source：CP-011 治験総括報告書 Table 4

8.2.4.　薬物動態の結果

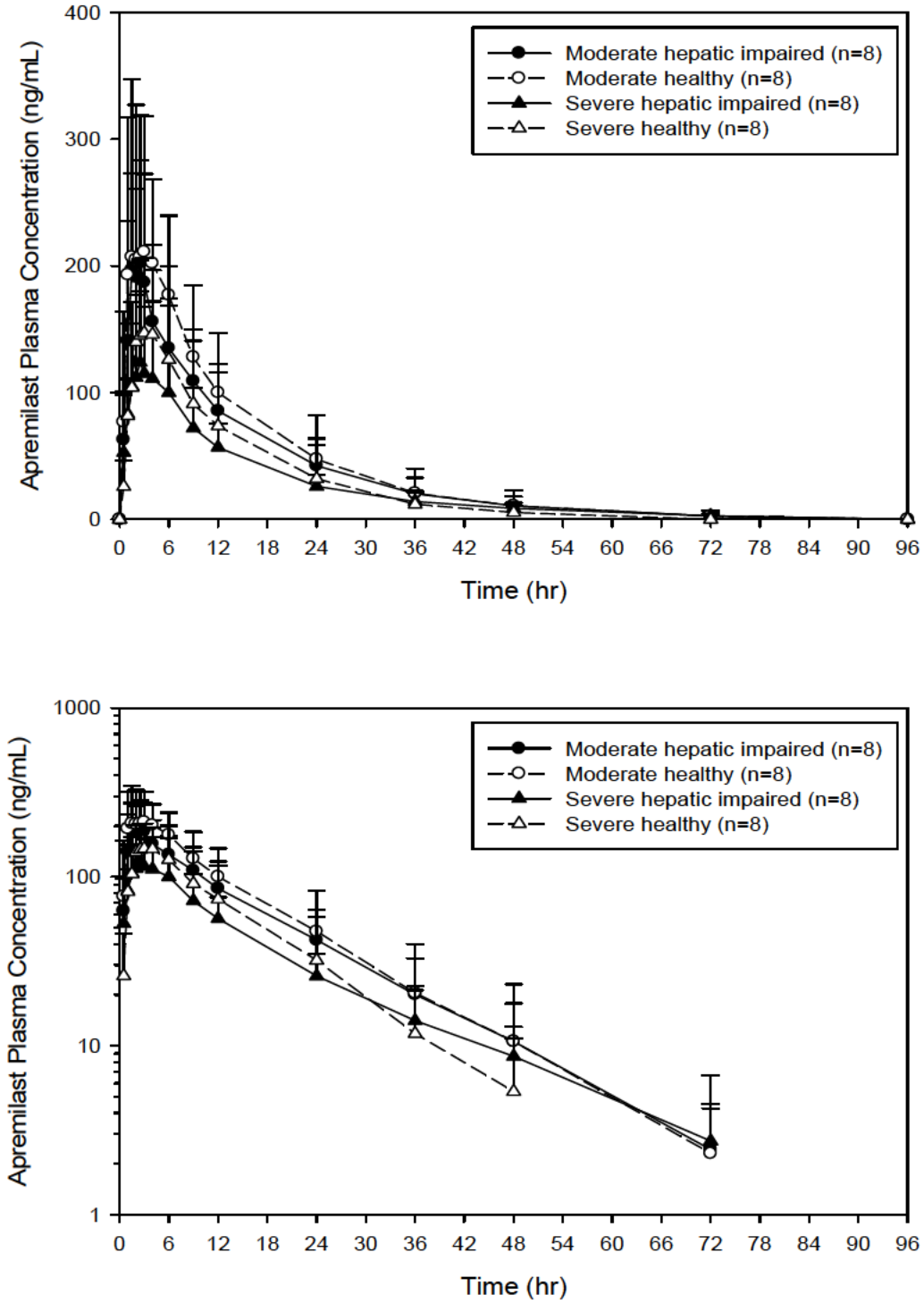
8.2.4.1.　濃度推移

アプレミラストを投与したときの血漿中アプレミラスト濃度及び M12 濃度の推移を Figure 3 及び Figure 4 に示す。

中等度の肝機能障害被験者群では、血漿中アプレミラスト濃度の推移は対応する健康被験者群と類似していたが、曝露量は健康被験者群の方がわずかに高かった。血漿中アプレミラスト濃度は C_{max} まで上昇した後、投与 72 時間後まで多相性の減少を示し、両群とも血漿中アプレミラスト濃度は投与 96 時間後に検出限界未満となった。M12 の結果も概して同様であった。

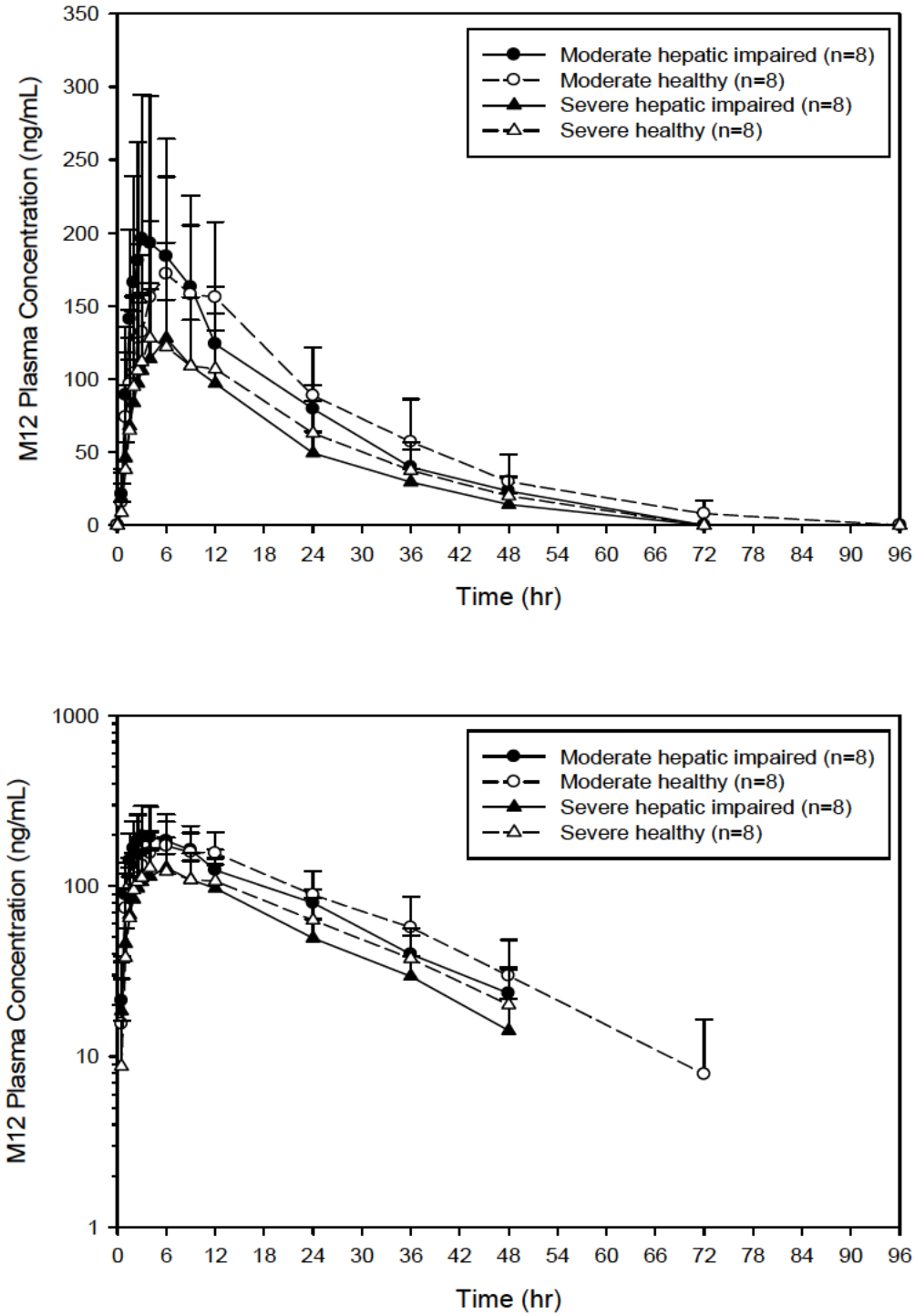
重度の肝機能障害被験者群では、血漿中アプレミラスト濃度の推移は対応する健康被験者群と類似していたが、曝露量は健康被験者群の方がわずかに高かった。血漿中アプレミラスト濃度は C_{max} まで上昇した後、健康被験者群では投与 48 時間後まで、重度の肝機能障害被験者群では投与 72 時間後まで、多相性の減少を示した。M12 の結果も概して同様であった。

Figure 3: アプレミラストを投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 + SD）（線形及び片対数スケール）



Source：CP-011 治験総括報告書 Figure 4

Figure 4: アプレミラストを投与したときの血漿中 M12 濃度の推移（平均値＋SD）（線形及び片対数スケール）



Source：CP-011 治験総括報告書 Figure 5

8.2.4.2.　薬物動態パラメータ

アプレミラスト

血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータを Table 3 に、肝機能障害被験者群と健康被験者群の AUC_{∞}及び C_{max} の比較結果を Table 4 に、t_{max} の比較結果を Table 5 に示す。

各群の幾何 CV の範囲は約 23%～67%で、中程度から高度の被験者間変動が認められた。概して、中等度の肝機能障害被験者群、重度の肝機能障害被験者群のいずれも、アプレミラストの薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F）はそれぞれ対応する健康被験者群と同様であった。

中等度の肝機能障害被験者群では、アプレミラストの AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値は対応する健康被験者群より低かったが、両群の比の 90%信頼区間は AUC_{∞}が 66.8%～133.8%、C_{max} が 59.7%～118.3%といずれも 100%を含んでいた。この結果から、アプレミラストの曝露は中等度の肝機能障害被験者群と対応する健康被験者群で同様であることが示された。また、t_{max} は中央値の両群の差の 90%信頼区間は 0 を含んでおり、群間比較でも統計学的に有意な差はみられなかった（p = 0.9375）。

重度の肝機能障害被験者群では、アプレミラストの AUC_{∞}の幾何平均値は対応する健康被験者群と同様であったが（差は 1.6%）、C_{max} の幾何平均値は対応する健康被験者群に比べて 34.9%低く、両群の比の 90%信頼区間は AUC_{∞}（69.5%～139.2%）では 100%を含んでいたが、C_{max}（46.3%～91.6%）では 100%を含んでいなかった。この結果から、アプレミラストの全身曝露量（AUC_{∞}）は重度の肝機能障害被験者群と対応する健康被験者群で同様であることが示された。また、t_{max} は中央値の両群の差の 90%信頼区間が 0 を含んでおり、群間比較でも統計学的に有意な差はみられなかった（p = 1.0000）。

Table 3:　血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ

Group	Geometric Mean (Geometric %CV)					
	T_{max} (hr)[a]	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Moderate hepatic impaired (n=8)	2.50 (1.0 – 9.0)	2897.07 (30.0)	206.92 (42.6)	10.04 (38.7)	10.35 (29.9)	149.98 (42.6)
Moderate matched healthy (n=8)	2.25 (1.0 – 6.0)	3063.51 (55.2)	246.14 (39.8)	9.14 (22.9)	9.79 (55.2)	129.21 (36.0)
Severe hepatic impaired (n=8)	2.50 (1.0 – 6.0)	1967.83 (31.8)	125.74 (61.6)	12.36 (49.6)	10.16 (31.6)	180.94 (66.6)
Severe matched healthy (n=8)	2.25 (1.5 – 6.0)	2000.19 (56.4)	193.08 (28.7)	8.01 (24.4)	10.0 (56.5)	115.42 (38.7)

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; CL/F = apparent total plasma clearance when dosed orally (for apremilast only); Vz/F = apparent total volume of distribution when dosed orally (for apremilast only); CV = coefficient of variation.

[a] T_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum)

Source：CP-011 治験総括報告書 Table 5

Table 4:　血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ（AUC_{∞}及びC_{max}）の肝機能障害被験者群と健康被験者群の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Moderate hepatic impaired	8	2897.1	94.6	(66.8, 133.8)
	Moderate matched healthy	8	3063.5		
C_{max} (ng/mL)	Moderate hepatic impaired	8	206.9	84.1	(59.7, 118.3)
	Moderate matched healthy	8	246.1		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Severe hepatic impaired	8	1967.8	98.4	(69.5, 139.2)
	Severe matched healthy	8	2000.2		
C_{max} (ng/mL)	Severe hepatic impaired	8	125.7	65.1	(46.3, 91.6)
	Severe matched healthy	8	193.1		

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; n = number of subjects.

Note:　The geometric mean, the ratio ('hepatic impaired'/'matched healthy') and the 90% CI of the ratio of the geometric means are from an analysis of variance (ANOVA) model with group (moderate and severe), status (impaired and healthy), group by status interaction as fixed effect , and matched pair nested within group as a random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented a percentage.

Source：CP-011 治験総括報告書 Table 6

Table 5:　血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ（t_{max}）の肝機能障害被験者群と健康被験者群の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	p-value
T_{max} (hr)	Moderate hepatic impaired	8	2.38	0.00	(−1.50, 2.75)	0.9375
	Moderate matched healthy	8	2.50			
T_{max} (hr)	Severe hepatic impaired	8	2.50	0.00	(−1.50, 1.00)	1.0000
	Severe matched healthy	8	2.75			

T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; n = number of subjects.

Note:　The median, the median difference ('hepatic impaired' - 'matched healthy') and the 90% CI of the median difference are from the Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from the Wilcoxon Signed-Rank Test.

Source：CP-011 治験総括報告書 Table 7

代謝物 M12

血漿中 M12 の薬物動態パラメータを Table 6 に、肝機能障害被験者群と健康被験者群の AUC_{∞}及び C_{max} の比較結果を Table 7 に、t_{max} の比較結果を Table 8 に示す。

各群の幾何 CV の範囲は約 22%～48%で、中程度の被験者間変動が認められた。概して、中等度の肝機能障害被験者群、重度の肝機能障害被験者群のいずれも、アプレミラストの薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{∞}及び $t_{1/2}$）はそれぞれ対応する健康被験者群と同様であった。

中等度の肝機能障害被験者群では、両群の比の 90%信頼区間は M12 の AUC_{∞}が 72.1%～118.4%、C_{max} が 76.6%～151.3%といずれも 100%を含んでいたことから、M12 の曝露は両群で同様であることが示された。中等度の肝機能障害被験者群の AUC_{∞}及び C_{max} の平均値は対応する健康被験者群のそれぞれ 92.4%及び 107.7%であった。また、t_{max} は中央値の両群の差の 90%信頼区間が 0 を含んでおり、群間比較でも統計学的に有意な差はみられなかった（p = 0.2969）。

重度の肝機能障害被験者群では、両群の比の 90%信頼区間は M12 の AUC_{∞}が 68.6%～112.6%、C_{max} が 63.4%～125.3%といずれも 100%を含んでいたことから、M12 の曝露は両群で同様であることが示された。重度の肝機能障害被験者群の AUC_{∞}及び C_{max} の平均値は対応する健康被験者群のそれぞれ 87.8%及び 89.2%であった。また、t_{max} は中央値の両群の差の 90%信頼区間が 0 を含んでおり、群間比較でも統計学的に有意な差はみられなかった（p = 0.6406）。

Table 6:　血漿中 M12 の薬物動態パラメータ

Group	T_{max} (hr) [a]	Geometric Mean (Geometric %CV)		
		$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Moderate hepatic impaired (n=8)	3.50 (2.0 – 9.0)	4440.31 (22.5)	198.35 (45.9)	12.09 (22.7)
Moderate matched healthy (n=8)	6.00 (2.5 – 12.0)	4805.65 (39.8)	184.22 (36.3)	13.07 (22.6)
Severe hepatic impaired (n=8)	6.00 (2.0 – 12.0)	2993.65 (27.5)	127.36 (48.1)	14.07 (24.2)
Severe matched healthy (n=8)	3.50 (2.0 – 12.0)	3407.88 (27.0)	142.84 (29.6)	12.26 (25.8)

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

[a] T_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum)

Source：CP-011 治験総括報告書 Table 8

Table 7: 血漿中 M12 の薬物動態パラメータ（AUC_{∞}及び C_{max}）の肝機能障害被験者群と健康被験者群の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Moderate hepatic impaired	8	4440.3	92.4	(72.1, 118.4)
	Moderate matched healthy	8	4805.65		
C_{max} (ng/mL)	Moderate hepatic impaired	8	198.4	107.7	(76.6, 151.3)
	Moderate matched healthy	8	184.2		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Severe hepatic impaired	8	2993.6	87.8	(68.6, 112.6)
	Severe matched healthy	8	3407.9		
C_{max} (ng/mL)	Severe hepatic impaired	8	127.4	89.2	(63.4, 125.3)
	Severe matched healthy	8	142.8		

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; n = number of subjects.

Note: The geometric mean, the ratio (hepatic impaired/matched healthy) and the 90% CI of the ratio of geometric means are from an analysis of variance (ANOVA) model with group (moderate and severe), status (impaired and healthy), group by status interaction as fixed effect , and matched pair nested within group as a random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage.

Source：CP-011 治験総括報告書 Table 9

Table 8: 血漿中 M12 の薬物動態パラメータ（t_{max}）の肝機能障害被験者群と健康被験者群の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	p-Value
T_{max} (hr)	Moderate hepatic impaired	8	3.75	−1.88	(−4.00, 1.00)	0.2969
	Moderate matched healthy	8	6.00			
T_{max} (hr)	Severe hepatic impaired	8	6.00	0.49	(−3.00, 3.75)	0.6406
	Severe matched healthy	8	5.75			

T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; n = number of subjects.

Note: The median, the median difference (hepatic impaired − 'matched healthy') and the 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from the Wilcoxon Signed-Rank Test.

Source：CP-011 治験総括報告書 Table 10

8.2.5. 安全性の結果

8.2.5.1. 治験薬の曝露状況

32 名すべてが治験薬を単回投与され、安全性評価対象となった。中等度の肝機能障害被験者及び対応する健康被験者にはアプレミラスト 30 mg 錠 1 錠を単回経口投与し、重度の肝機能障害被験者及び対応する健康被験者にはアプレミラスト 20 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。

8.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現はなく、32 名中 8 名（25.0%）に 22 件の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で胃腸障害が多く、処置なしで回復した。高度の有害事象は重度の肝機能障害被者で 1 名に 1 件（消化不良）のみ発現し、治験薬との関連性は否定されなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 3 名（9.4%）に 6 件発現した。

Table 9: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Moderate				Severe				Total (N=32)	
	Impaired (N=8)		Matched Healthy (N=8)		Impaired (N=8)		Matched Healthy (N=8)			
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Subjects with at least one adverse event	2 (25.0)	3	0	0	3 (37.5)	15	3 (37.5)	4	8 (25.0)	22
Subjects with at least one adverse event related to study drug	0	0	0	0	1 (12.5)	4	2 (25.0)	2	3 (9.4)	6
Subjects with at least one serious adverse event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with at least one serious adverse event related to study drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to adverse event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to adverse event related to study drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects who died	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n = number of subjects with TEAE; E = number of TEAEs; % = n/N*100.
Subjects with moderate hepatic impairment and his/her matching healthy subjects received a 30 mg single dose, and subjects with severe hepatic impairment and his/her matching healthy subjects received a 20 mg single dose.
Source：CP-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

8.2.5.3. 有害事象

32 名のうち、軽度の有害事象が 7 名（21.9%）、中等度の有害事象が 4 名（12.5%）、高度の有害事象が 1 名（3.1%）に発現した。最も発現割合が高かった有害事象は胃腸障害であった（軽度が 3 名［9.4%］、中等度及び高度が各 1 名［3.1%］）。胃腸障害は、1 名（重度の肝機能障害被験者と対応する健康被験者）を除き、重度の肝機能障害被験者で発現した。高度の有害事象は重度の肝機能障害被験者 1 名に発現し、治験薬との関連性が否定できない高度の消化不良で、薬剤治療により発現後 2 時間以内に消失した。

中等度の肝機能障害被験者では 8 名中 2 名に有害事象が発現し、対応する健康被験者では発現しなかった（アプレミラスト 30 mg 錠 1 錠を単回投与）。重度の肝機能障害被験者では 8 名中 3 名に有害事象が発現し、対応する健康被験者でも 8 名中 3 名に発現した（アプレミラスト 20 mg 錠 1 錠を単回投与）。

8.2.5.4. 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、中等度の肝機能障害被験者及び対応する健康被験者では発現せず、重度の肝機能障害被験者で 1 名に 4 件（下痢、消化不良、悪心及び嘔吐）、対応する健康被験者で 2 名に各 1 件（白血球数増加及び下痢）発現した。

8.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

8.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

8.2.5.7. 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。

8.2.5.8. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変化及び所見は認められなかった。

8.2.5.9. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動及び所見は認められなかった。

8.2.5.10. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

8.3. 全体の結論

アプレミラスト及びその主代謝物 M12 の薬物動態は、本試験で評価した投与量では、中等度及び重度肝機能障害による影響を受けないことが示された。中等度及び重度肝機能障害の顕著な影響が認められなかったことから、軽度肝機能障害被験者でも著しい影響はないとものと予測でき、肝機能障害被験者での用量調節は不要であると考えられた。

本試験では、臨床的に意義のある安全性に関する所見は認められなかった。

9. 第 1 相試験【CC-10004-CP-018】（外国）【添付資料番号：5.3.3.3.2】（評価資料）

9.1. 試験の概要

日本人、中国人及び白人の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-CP-018】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-018】の概要

治験の標題： A phase 1, double-blind, placebo-controlled study to compare the pharmacokinetics of apremilast (CC-10004) in healthy Japanese, Chinese, and Caucasian subjects	
治験実施施設（実施国）： 2 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】 日本人、中国人及び白人の健康被験者にアプレミラストの 2 用量（20 及び 40 mg）を単回投与したときの薬物動態を比較する。 【副次目的】 日本人、中国人及び白人の健康被験者にアプレミラストの 2 用量（20 及び 40 mg）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、日本人、中国人及び白人の健康男性被験者を対象とした第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回経口投与、3 期、3 順序、3-way クロスオーバー試験である。 本試験は健康男性被験者を各群 12 名の 3 つの民族群に分け（日本人 12 名、中国人 12 名及び白人 12 名）、日本人及び中国人被験者では、白人被験者と年齢（±5 歳）及び体格指数（BMI）（±4 kg/m^2）をマッチングさせた。 本試験は、スクリーニング期（Day −28～−2）、ベースライン期（各投与期の Day −1 から Day 1 の治験薬投与前まで）、治療／評価期（各投与期の Day 1～3）及び追跡調査（Period 3 の Day 3 から 7～10 日以内）から構成され、試験を中止した場合は中止日の 7～10 日後に中止時調査を実施することとした。投与期は 3 期（Period 1～3）あり、プラセボ、アプレミラスト 20 mg、40 mg のいずれかを単回経口投与した。各用量の治験薬投与の間（前の投与期の最終投与から、次の投与期の初回投与までの間）に 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 血漿中アプレミラスト濃度の測定のため、血液検体を各投与期の投与前及び投与 48 時間後まで採取した。安全性は試験期間を通して評価し、評価項目は有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値等であった。同意取得時から試験期間中に発現したすべての有害事象及び併用薬／併用療法を確認し、記録した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 予定及び登録被験者数：36 名 完了被験者数：35 名 解析対象被験者数： 　安全性解析対象集団：36 名 　薬物動態解析対象集団：36 名	

診断及び主な組入れ基準：

【選択基準】

日本人被験者のみに適用：

1. 日本で日本人の父母から生まれ、父方及び母方の祖父母も日本人である者。
2. 同意取得時点で、5 年間を超える日本国外での生活経験がない者。
3. 日本を離れてから、食事を含む生活様式を大きく変更していない者。
4. BMI が 18～26 kg/m^2 及び体重が 50～90 kg（110～198 lb）の者。
5. 日本語で記載された同意説明文書の内容を理解し、自由意思で同意書に署名できる者。

中国人被験者のみに適用：

1. 中国（中国本土、台湾及び香港を含む）で中国人の父母から生まれ、父方及び母方の祖父母も中国人である者。
2. 同意取得時点で、5 年間を超える中国国外での生活経験がない者。
3. 中国を離れてから、食事を含む生活様式を大きく変更していない者。
4. BMI が 18～26 kg/m^2 及び体重が 50～90 kg（110～198 lb）の者。
5. 簡体字又は繁体字中国語で記載された同意説明文書の内容を理解し、自由意思で同意書に署名できる者。

すべての被験者に適用：

1. 同意説明文書の内容を理解し、すべての試験手順の開始前に、自由意思により同意書に署名し、生活上の制限及び試験スケジュールの遵守が可能な者。
2. 治験担当医師とコミュニケーションを取ることができ、試験の必要事項を理解し、遵守できる者。
3. 非日本人及び非中国人の被験者は白人被験者とする。本試験では、白人であり、ヨーロッパ人又はラテンアメリカ人の子孫である者を白人被験者と定義する。
4. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳以下の健康男性で、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査の結果から健康状態が良好であると判断された者。
5. 非日本人及び非中国人の被験者は、BMI が 18～30 kg/m^2 及び体重が 50～100 kg（110～220 lb）の者。
6. スクリーニング時の臨床検査値が正常範囲内であるか、治験担当医師に許容できると判断された者。
7. バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数及び口腔体温）は被験者が 5 分以上安静にした後、臥位で測定する。体温は平熱で、他のバイタルサインが以下の範囲内である。
   – 収縮期血圧：90～140 mmHg
   – 拡張期血圧：60～90 mmHg
   – 脈拍数：50*～100 bpm
   *若年者及び運動選手の被験者では、40～50 bpm は正常と考えられる。
8. 身体所見及び 12 誘導心電図が正常であるか又は臨床的に許容できる者。QTcF 間隔（Fridericia 法による補正）が 450 msec 以下の者。
9. 試験の評価の妨げとなるような臨床的に重大な疾患を合併していない者。
10. 被験者（精管切除術を行った者も含む）が妊娠可能な女性と受胎の可能性がある行為を行う場合、治験薬の投与期間中及び投与終了後少なくとも 28 日間はバリアー避妊法（自然［動物］膜から製造されたものではない、ラテックス製又は非ラテックス製［例：ポリウレタン製］の男性用コンドーム）を用いることが可能である者。

【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. 重篤な疾患、臨床的に重大な臨床検査値異常、又は同意取得及び試験参加の妨げとなるような精神疾患を有する者。
2. 治験薬投与前 3 年以内に臨床的に重大な神経疾患、消化器疾患、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の既往を有する者。
3. 本試験への参加により許容できないリスクにさらされるか又は本試験のデータ解釈に混乱が生じると考えられる状態（臨床検査値異常を含む）にある者。
4. 治験薬初回投与前 30 日以内に処方薬を全身又は局所に使用した者。
5. 治験薬初回投与前 7 日以内に非処方薬（セントジョーンズワート等の植物薬を含む）を全身又は局所に使用した者。
6. 薬物の吸収、分布、代謝及び排泄に影響する可能性のある外科的又は内科的状態（過敏性腸症候群、胃潰瘍、胆嚢摘出術及び慢性肝疾患等）にある者、若しくは試験期間中に選択的又は内科的処置を予定している者。
7. 割付前 30 日（他の治験薬の半減期が既知の場合はその 5 倍の期間［いずれか長い方］）以内に、他の治験薬が投与される臨床試験に参加した者。
8. 治験薬初回投与前 8 週以内に血液又は血漿を提供した者。
9. 複数（2 種類以上）の薬物アレルギーの既往を有する者。
10. 臨床的に重大なアレルギー疾患（非活動性の花粉症は除く）を有する者。
11. 治験薬投与前 2 年以内に薬物乱用の既往を有する者、又はスクリーニング検査で違法薬物が陽性であった者。
12. 治験薬投与前 2 年以内にアルコール乱用の既往を有する者、又はアルコールのスクリーニング検査が陽性であった者。
13. コチニン検査でヘビースモーカーであることが確認された者。
14. 肝炎の既往を有する者、B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体のキャリアの者、若しくはスクリーニング時の検査でヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性の者。

投与期間：

Period 1、2 及び 3 の Day 1 に単回投与

評価項目：

1. 薬物動態パラメータ

以下の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- 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。血漿中濃度増加時には線形台形法を、減少時には対数台形法を用いて算出した。
- AUC_{inf}：時間 0 から無限時間までの濃度-時間曲線下面積。$AUC_t + C_t/\lambda z$ として算出した。C_t は最終の測定可能な濃度とした。外挿した AUC の割合（AUC %extrap）が 25%以上となる場合、AUC_{inf}は算出しなかった。
- C_{max}：最高血漿中濃度。血漿中濃度-時間のデータから直接得た。
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間。血漿中濃度-時間のデータから直接得た。
- $t_{1/2}$：消失半減期。（ln 2）/ λz として算出した。$t_{1/2}$は、信頼性の高い λz 値が得られた場合のみ算出する。
- CL/F：経口投与時のみかけのクリアランス。用量/AUC_{inf}として算出した。
- Vz/F：経口投与時の終末相のみかけの分布容積。（CL/F）/λz として算出した。
- λz：みかけの消失速度定数。血漿中濃度-時間曲線の消失相の線形回帰から算出した。血漿中濃度-時間プロファイルの線形消失相は、視覚的評価により特定した。C_{max} を含まない 3 点以上のデータから算出した。対数血漿中濃度-時間プロファイルの消失相が線形減少を示さなかった場合又は回帰係数が 0.8 未満の場合には、λz を算出しなかった。

以下の薬物動態パラメータは計算過程確認のために算出し一覧表を作成したが、要約はしなかった。

- λz lower：λz の算出に用いた下限時点
- λz upper：λz の算出に用いた上限時点
- λzN：λz の算出に用いた測定時点の数
- Rsq：λz の算出のための回帰係数
- AUC %extrap：血漿中濃度測定可能な最終時点から無限時間までの外挿した AUC_{inf} の割合。（AUC_{inf} - AUC_t）/AUC_{inf} × 100 として算出した。

2.　安全性
- 有害事象
- 身体所見
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査等）
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 併用薬

統計手法：
安全性解析対象集団は、アプレミラスト又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。薬物動態解析対象集団は、1 つ以上の評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者と定義した。
特に規定がない限り、連続データは要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）で示した。カテゴリーデータは頻度及び割合で示した。

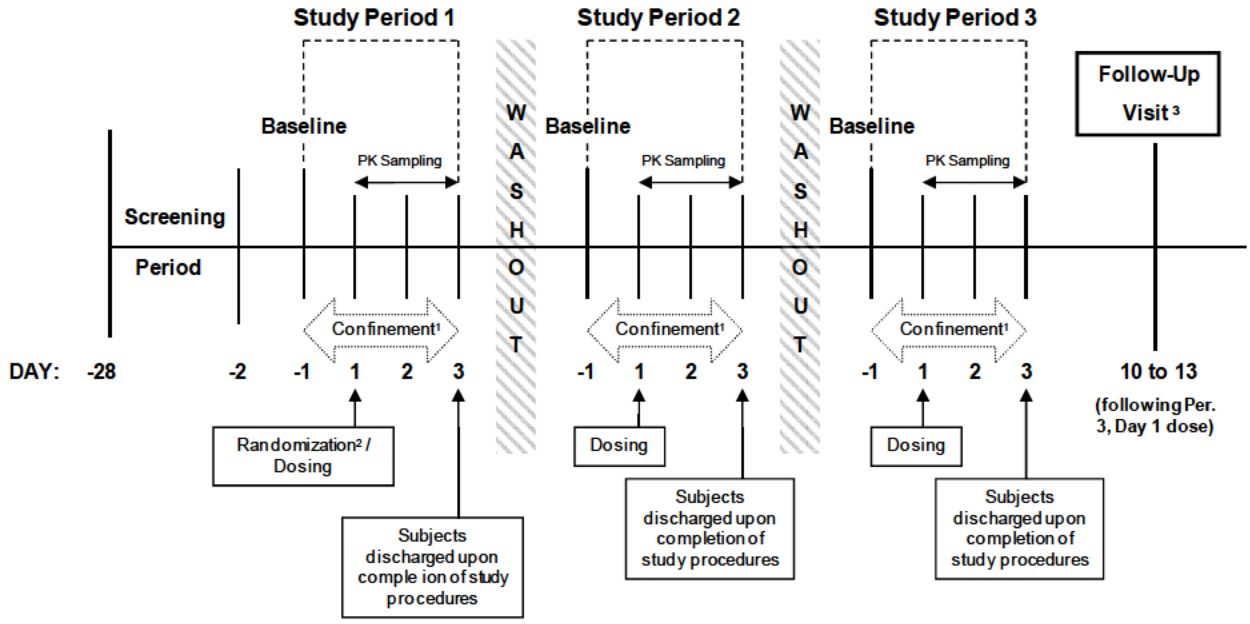
1.　薬物動態
日本人及び中国人被験者を白人被験者と比較するため、自然対数変換した C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} について分散分析（ANOVA）を実施した。モデルには、固定効果として民族群、用量、用量移行順序、投与期、及び民族群と用量の交互作用を、変量効果として被験者を含めた。幾何平均値、民族群間の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。t_{max} の民族群間差（日本人-白人、中国人-白人）は、中央値の Wilcoxon の符号順位検定を行うとともに、Hodges-Lehmann 推定量とその 90%信頼区間を算出した。

2.　安全性
安全性の解析には治験薬を投与されたすべての被験者のデータを用いた。安全性データの一覧表を作成した。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、バイタルサイン及び臨床検査値について、一覧表を作成し、集計も行った。12 誘導心電図は一覧表を作成した。

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



NOTE: There was a washout of 7 to 10 days between each dose administration (i.e., at least 7 days and no more than 10 days from the last dose of the previous study period to the first dose of the subsequent study period). In certain instances, a longer washout period could have been acceptable if previously agreed to by the sponsor's Responsible Physician/Medical Monitor.
1.Confinement: During each study period, subjects were confined to the study center from Days −1 to 3. Subjects were discharged from the study center on the morning of Day 3 upon completion of study procedures.
2.Subjects in each ethnic group were randomized on Day 1 of Period 1 to one of 3 treatment sequences to receive placebo, 20 mg, and 40 mg apremilast across 3 study periods.
3.Subjects returned to the study center for a Follow-up visit within 7 to 10 days from Day 3 of Period 3.
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 1

9.2. 試験成績の詳細

9.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳及び解析対象集団を Table 2 に示す。登録された 36 名のうち 35 名が試験を完了し、1 名が被験者の意思により Period 2 に中止した。したがって、Period 3 に移行したのは 35 名であった。

Table 2: 被験者の内訳及び解析対象集団

Category	Japanese	Chinese	White	Total
Number of Subjects Enrolled	12	12	12	36
Number of Subjects Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	11* (91.7)	35 (97.2)
Number of Subjects Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.8)
Number of Subjects in Safety Population	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)
Number of Subjects in PK Population	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)

PK = pharmacokinetic
* Subject 308 voluntarily withdrew consent during Period 2 due to a family emergency. Prior to discontinuation, Subject 308 had received a single 20 mg apremilast dose in Period 1 and a single 40 mg apremilast dose in Period 2.
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 8

9.2.2. 解析対象集団

すべての被験者を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた（Table 2）。

9.2.3. 被験者背景

人口統計学的及びベースライン特性を Table 3 に示す。登録された被験者のすべてが選択／除外基準を満たし、臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

Table 3:　人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Variable	Japanese				Chinese				White				Total
	Sequence				Sequence				Sequence				
	ABC (N = 4)	BCA (N = 4)	CAB (N = 4)	Total (N = 12)	ABC (N = 4)	BCA (N = 4)	CAB (N = 4)	Total (N = 12)	ABC (N = 4)	BCA (N = 4)	CAB (N = 4)	Total (N = 12)	Total (N = 36)
Mean age (range) in years	28 (23 - 39)	29 (24 - 38)	33 (27 - 47)	30 (23 - 47)	28 (25 - 33)	31 (22 - 43)	31 (23 - 46)	30 (22 - 46)	39 (30 - 48)	29 (26 - 31)	27 (26 - 28)	32 (26 - 48)	31 (22 - 48)
Mean height (range) in cm	171.8 (167.4 - 178.5)	168.3 (163.9 - 173.6)	173.2 (159.7 - 180.6)	171.1 (159.7 - 180.6)	169.4 (163.4 - 177.0)	171.0 (163.5 - 174.2)	178.8 (173.5 - 183.7)	173.0 (163.4 - 183.7)	176.2 (168.0 - 182.0)	175.9 (172.6 - 184.1)	180.0 (177.8 - 184.0)	177.4 (168.0 - 184.1)	173.8 (159.7 - 184.1)
Mean weight (range) in kg	68.7 (61.9 - 76.7)	66.4 (57.3 - 76.7)	61.9 (52.4 - 66.8)	65.6 (52.4 - 76.7)	67.6 (59.5 - 72.8)	68.7 (58.4 - 78.7)	70.1 (65.9 - 75.4)	68.8 (58.4 - 78.7)	76.5 (65.4 - 83.7)	71.5 (67.0 - 75.3)	77.1 (66.2 - 86.4)	75.0 (65.4 - 86.4)	69.8 (52.4 - 86.4)
Mean BMI (range) in kg/m^2	23.3 (21.6 - 25.2)	23.4 (20.8 - 25.5)	20.6 (19.7 - 21.8)	22.4 (19.7 - 25.5)	23.6 (21.1 - 26.0)	23.4 (21.0 - 26.0)	22.0 (21.0 - 22.7)	23.0 (21.0 - 26.0)	24.6 (23.2 - 27.2)	23.1 (22.1 - 25.0)	23.8 (20.9 - 27.0)	23.8 (20.9 - 27.2)	23.1 (19.7 - 27.2)
Ethnicity													
Not Hispanic or Latino	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Race													
Japanese	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-	12 (33.3%)
Chinese	-	-	-	-	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (100%)	-	-	-	-	12 (33.3%)
White	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (100%)	12 (33.3%)

A = placebo; B = 20 mg apremilast; BMI = body mass index; C = 40 mg apremilast
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 10

9.2.4. 薬物動態の結果

日本人、中国人及び白人の健康成人男性被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの血漿中アプレミラストの濃度推移（平均値 ± 標準偏差）をそれぞれ Figure 2 及び Figure 3 に、薬物動態パラメータを Table 4 に示す。アプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正したアプレミラストの曝露量パラメータ（C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf}）をそれぞれ Figure 4、Figure 5 及び Figure 6（日本人）、Figure 7、Figure 8 及び Figure 9（中国人）、Figure 10、Figure 11 及び Figure 12（白人）に示す。

日本人、中国人及び白人のアプレミラストの曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）の平均値は、3 つの民族群のいずれも 20 mg と 40 mg 間でおおむね用量に比例して増加した。

アプレミラストの薬物動態パラメータを、日本人と白人の間、中国人と白人の間で統計学的に比較した結果を Table 5（AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max}）及び Table 6（t_{max}）に示す。

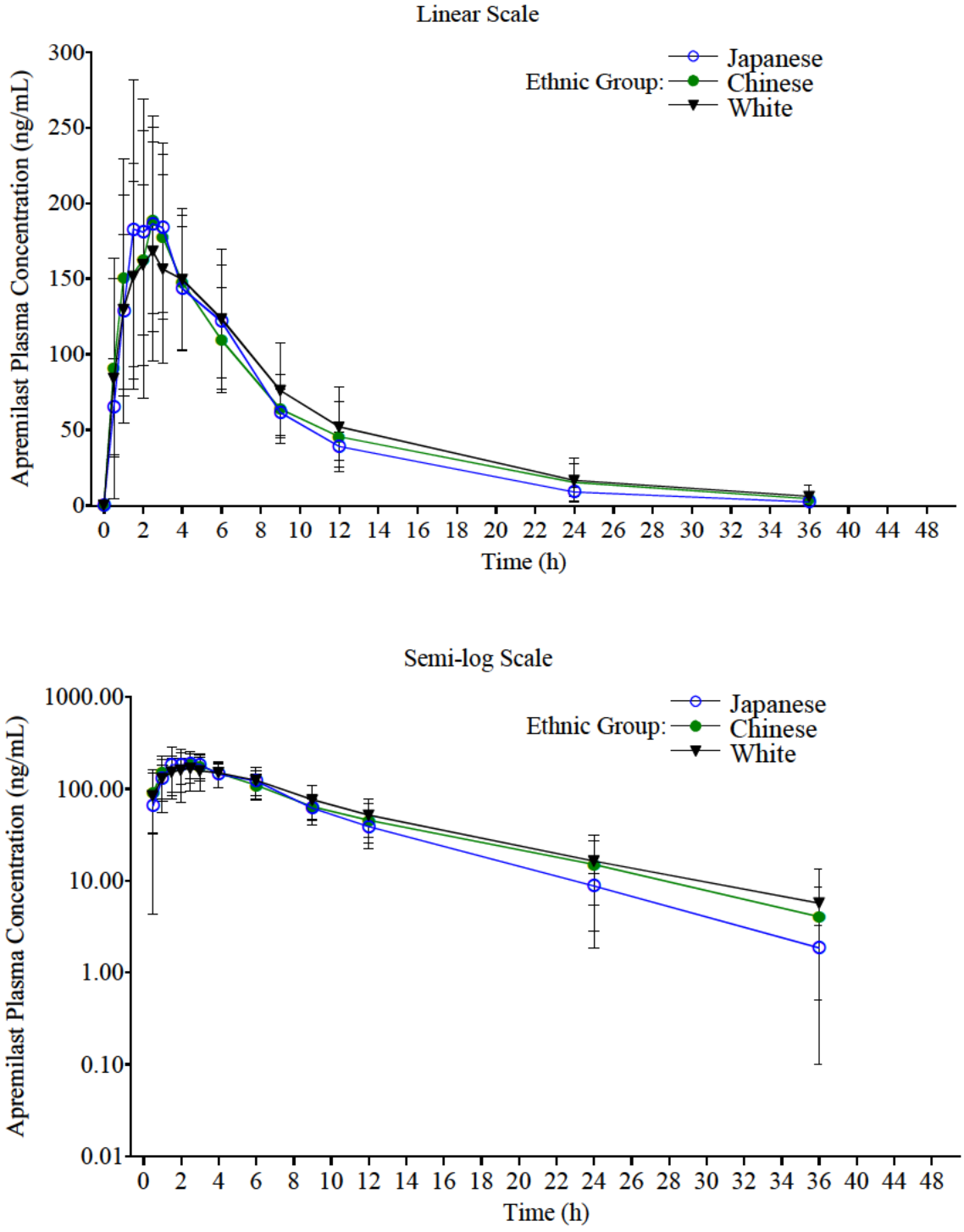
アプレミラスト 20 mg を単回経口投与したとき、日本人及び中国人の AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は白人のそれらより約 5.55%～10.19%小さかった。一方、日本人の C_{max} の幾何平均値は白人より約 4.86%大きかった。民族群間（日本人／白人、中国人／白人）の曝露量の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 1 を含んでいたことから、アプレミラストの曝露量は日本人と白人の間、及び中国人と白人の間で同等であることが示唆された。日本人及び中国人の t_{max} の中央値は白人よりそれぞれ 15 及び 30 分短かったが、この日本人と白人の間、及び中国人と白人の間の差は、いずれも統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。

アプレミラスト 40 mg を単回経口投与したとき、日本人及び中国人の C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は白人より約 9%～19.49%小さかった。各曝露量パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 1 を含んでいたことから、アプレミラストの曝露量は民族群間で同等であることが示唆された。t_{max} の中央値は白人と比較して、日本人では 45 分長く、中国人では 30 分短かったが、この日本人と白人の間、及び中国人と白人の間の t_{max} の差はいずれも統計学的に有意ではなかった（$p > 0.05$）。なお、これら数値の差には、20 mg 単回経口投与の場合と同様に、曝露量の被験者間変動及びサンプルサイズが小さいことが関与していると考えられる。

CL/F、$t_{1/2}$ 及び Vz/F 値は、日本人、中国人及び白人の間でおおむね同様であり、用量依存性がみられた。

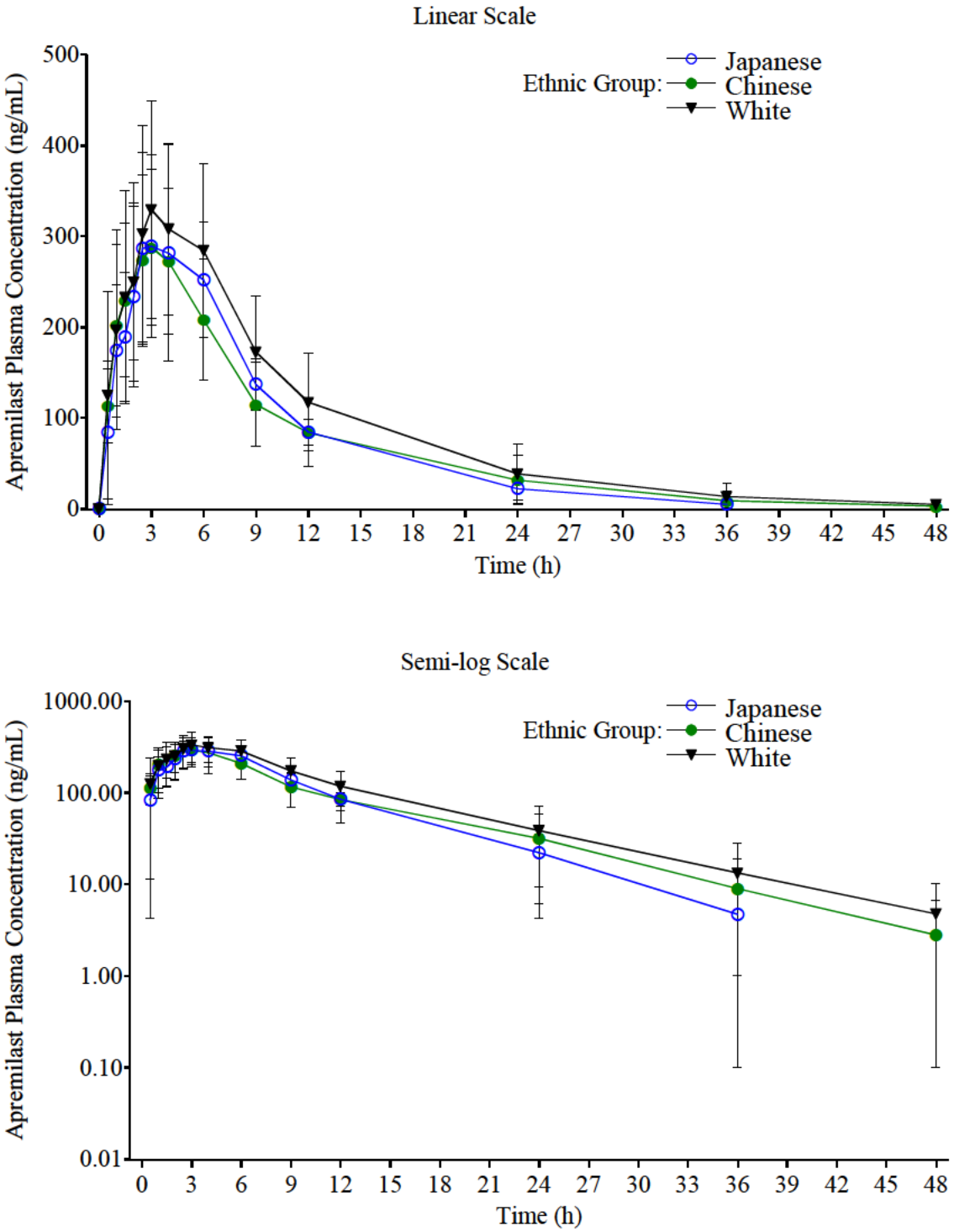
日本人及び中国人の曝露量は白人より数値上低かった。こうした差がみられた正確な理由は不明であるが、民族間で年齢、性別又は BMI などの変数をマッチングさせていることから、これらの交絡因子が関与している可能性は低いと考えられた。曝露量の民族群間差は生物学的に同等ではなかった（90%信頼区間は 1 を含んでいたものの、80%～125%の範囲に含まれていなかった）ものの、数値的な差は大きくなかったことから、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

Figure 2: 日本人、中国人及び白人の健康成人男性にアプレミラスト 20 mg を単回経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の推移（各民族群の平均値 ± 標準偏差）（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）



Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 11

Figure 3: 日本人、中国人及び白人の健康成人男性にアプレミラスト 40 mg を単回経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の推移（各民族群の平均値 ± 標準偏差）（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）



Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 12

Table 4: 日本人、中国人及び白人の健康成人男性にアプレミラスト 20 又は 40 mg を単回経口投与したときのアプレミラストの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）

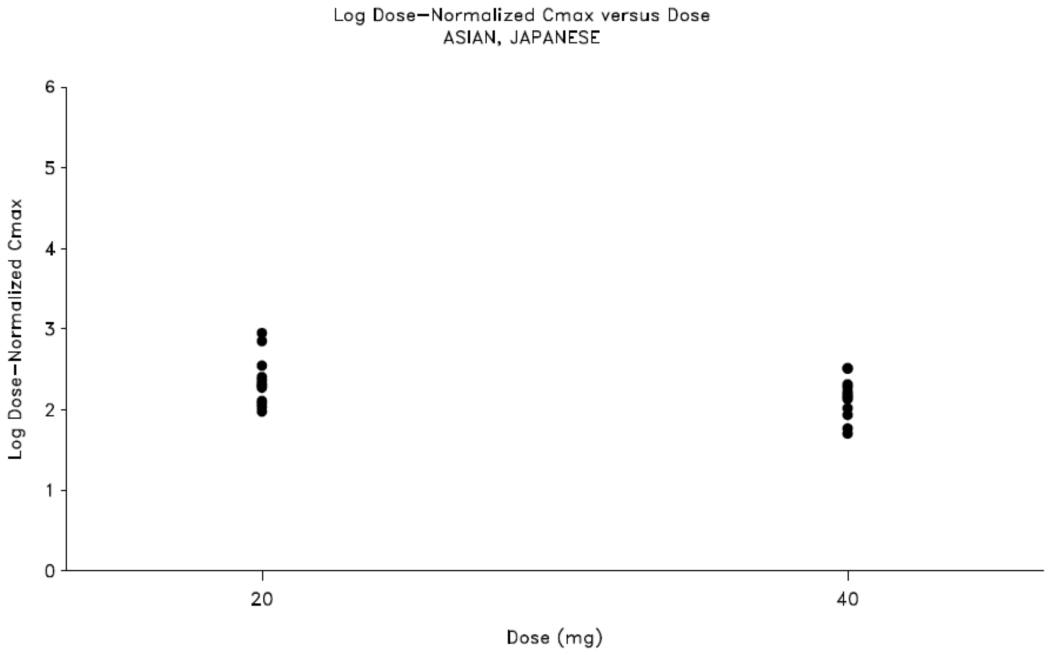
	Apremilast Dose					
	20 mg			40 mg		
PK Parameter	Japanese	Chinese	White	Japanese	Chinese	White
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	1515 (21.9)	1593 (35.9)	1686 (42.1)	2921 (17.2)	2914 (29.2)	3601 (40.9)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	1532 (21.2)	1619 (35.9)	1723 (42.8)	2943 (17.1)	2944 (29.6)	3655 (41.2)
C_{max} (ng/mL)	211 (31.3)	201 (34.5)	201 (23.5)	343 (25.9)	322 (23.4)	377 (23.2)
t_{max}[a] (hr)	2.50 (1.00, 6.00)	2.50 (1.00, 4.00)	2.50 (0.500, 6.00)	3.50 (2.00, 6.00)	2.50 (1.00, 6.00)	3.00 (1.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (hr)	5.44 (15.8)	5.85 (26.6)	6.83 (28.4)	5.32 (16.3)	6.11 (21.3)	7.05 (26.0)
CL/F (L/hr)	13.1 (21.2)	12.3 (35.9)	11.6 (42.8)	13.6 (17.1)	13.6 (29.6)	10.9 (41.2)
Vz/F (L)	102 (27.2)	104 (20.9)	114 (30.7)	104 (28.4)	120 (22.8)	111 (34.0)

AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-t} = AUC from time zero to time t, where t is the last measurable time point; AUC_{0-inf} = AUC from time zero extrapolated to infinity; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life; t_{max} = time to C_{max}; Vz/F = apparent total volume of distribution.

[a] Median (minimum, maximum) presented for t_{max}.

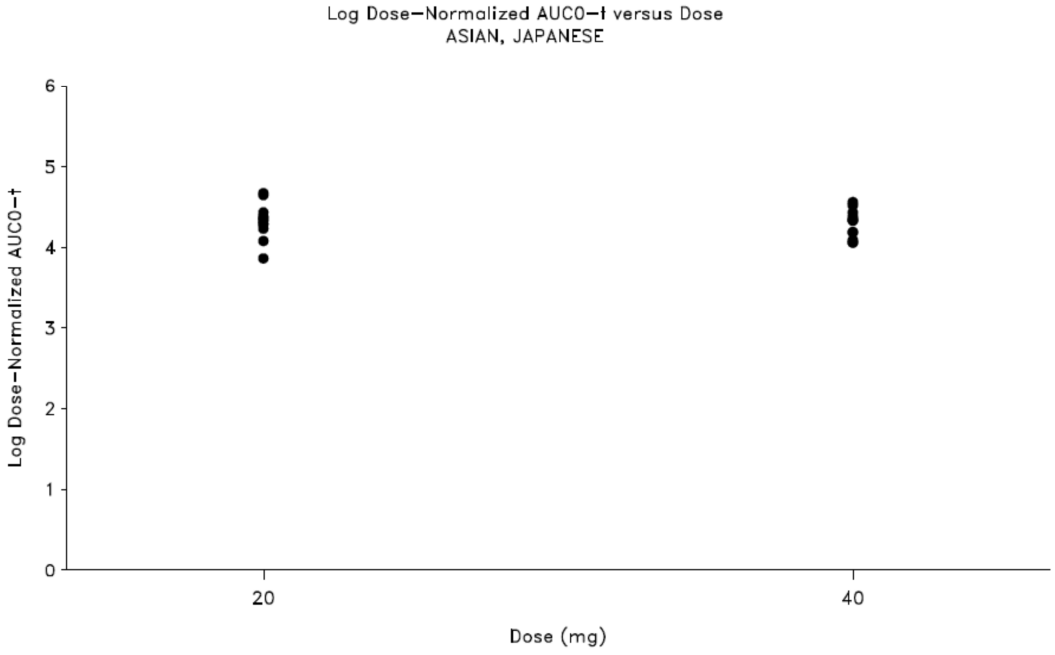
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 11

Figure 4: 日本人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した C_{max}



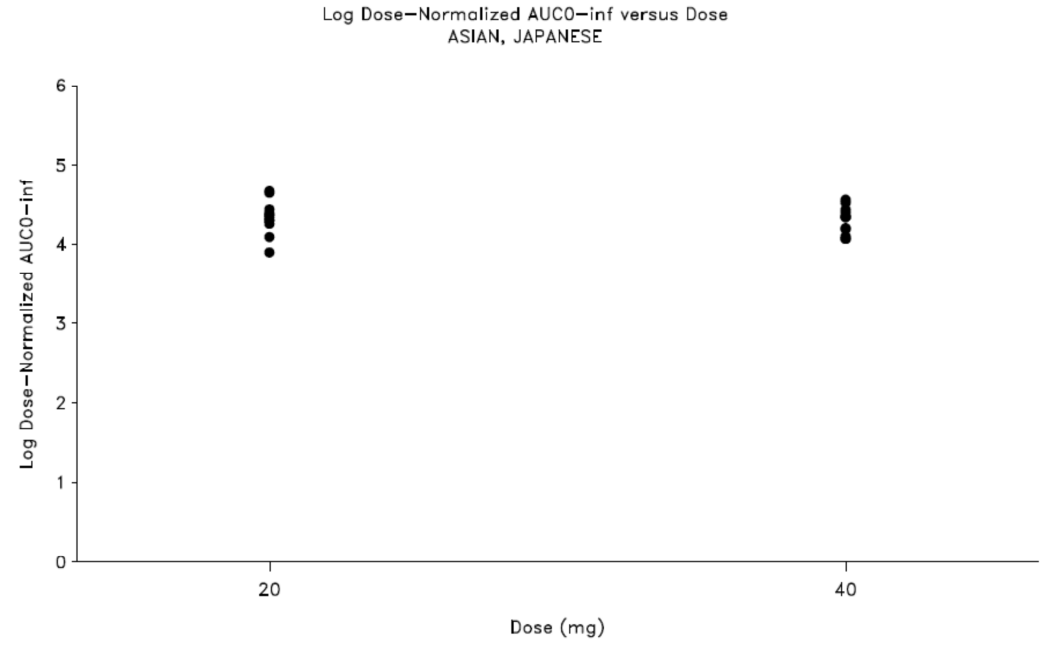
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 2

Figure 5: 日本人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した AUC_t



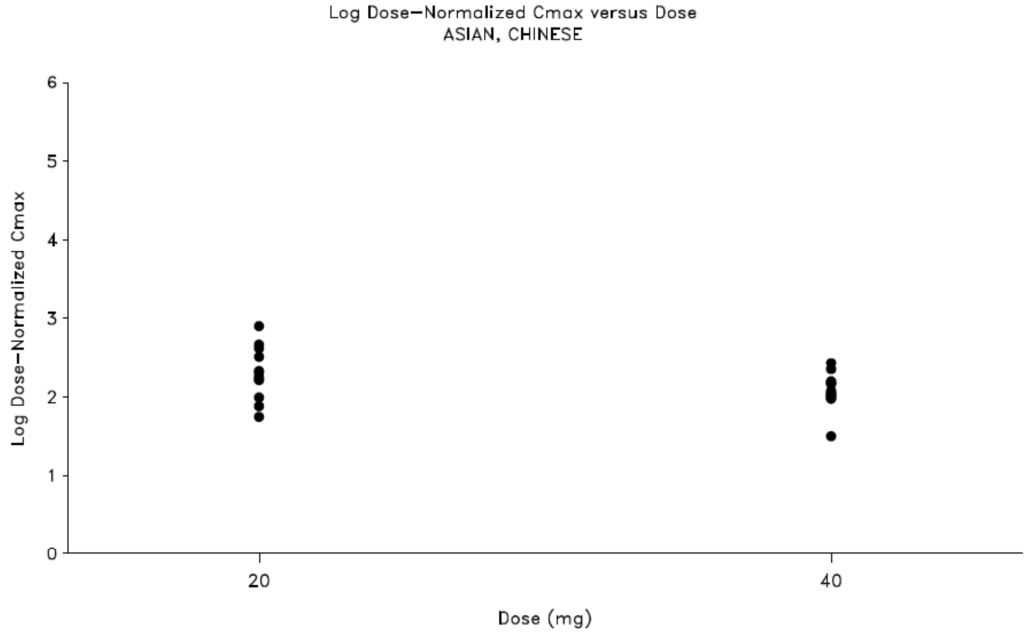
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 3

Figure 6: 日本人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した AUC_{inf}



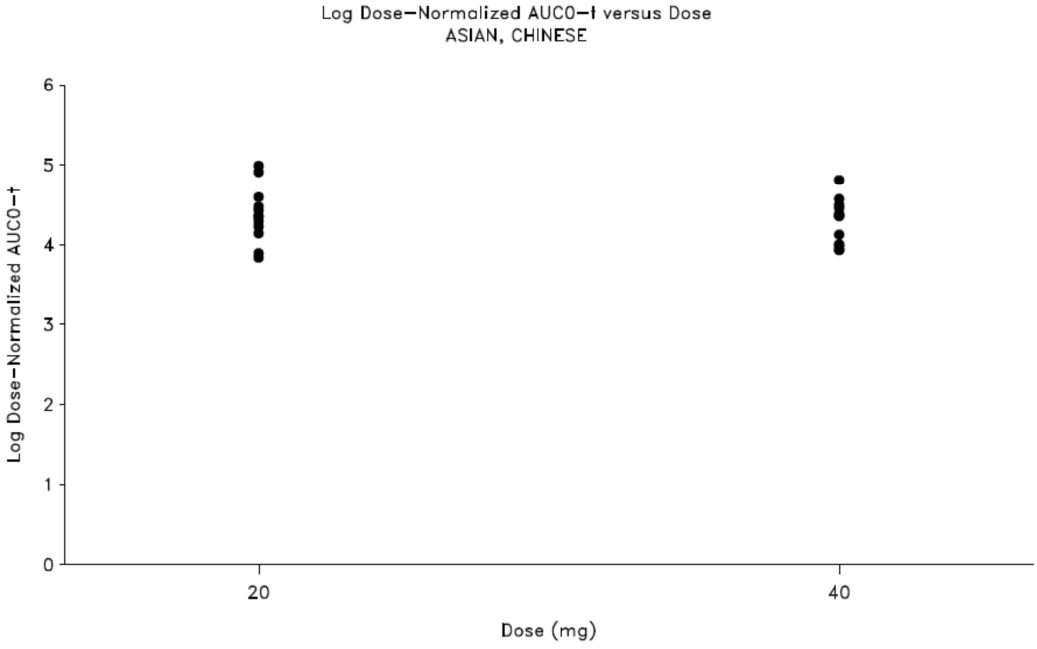
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 4

Figure 7: 中国人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した C_{max}



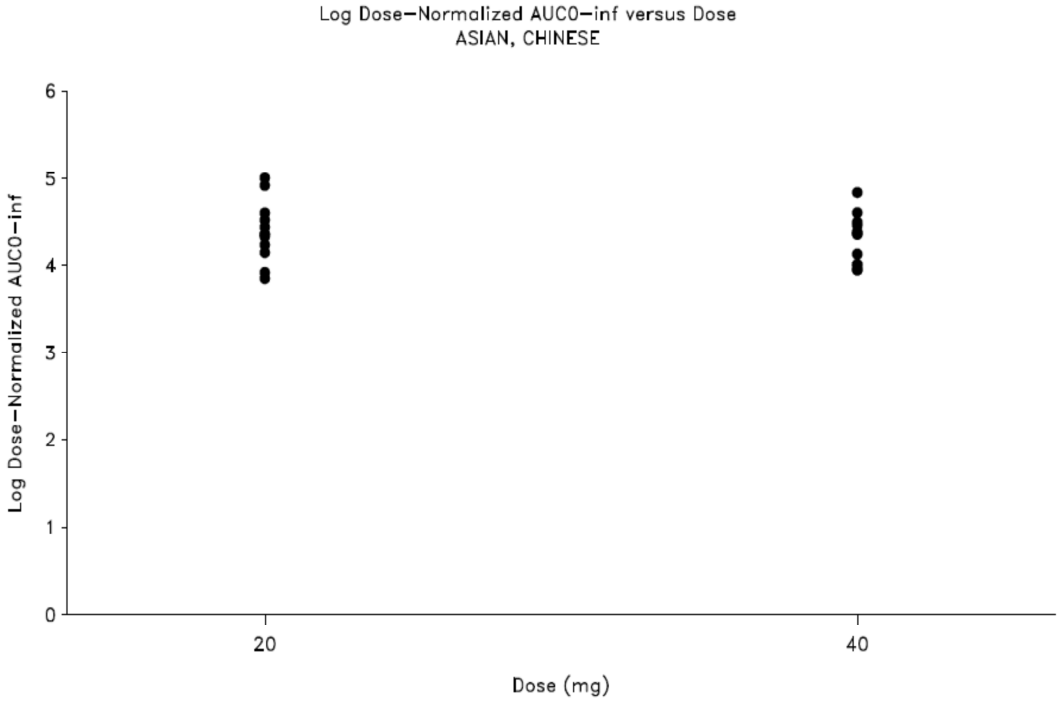
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 5

Figure 8: 中国人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した AUC_t



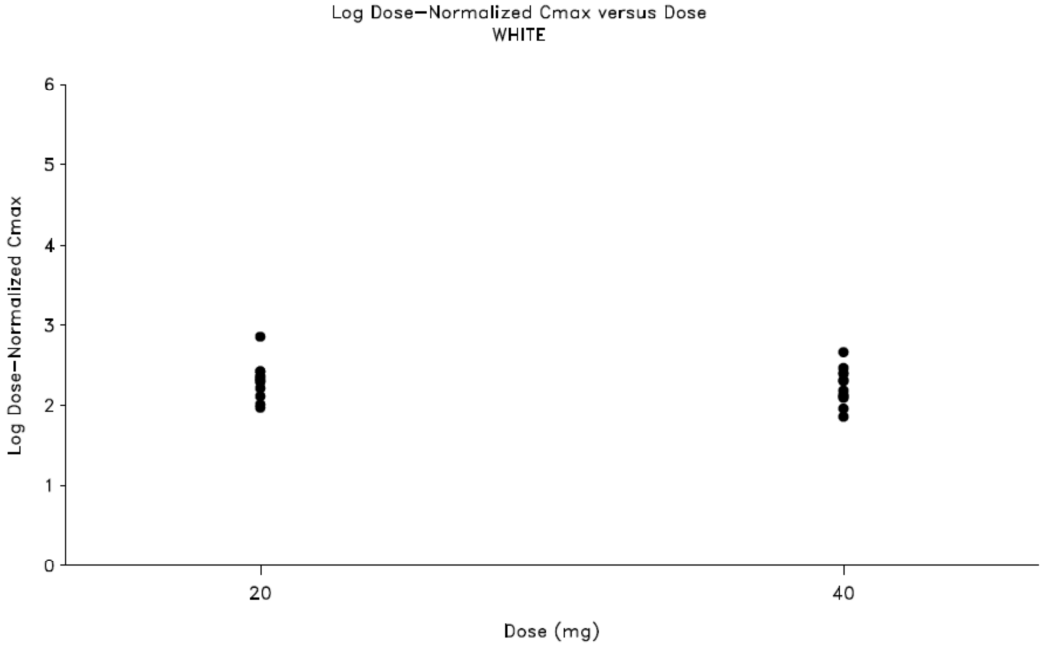
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 6

Figure 9: 中国人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した AUC_{inf}



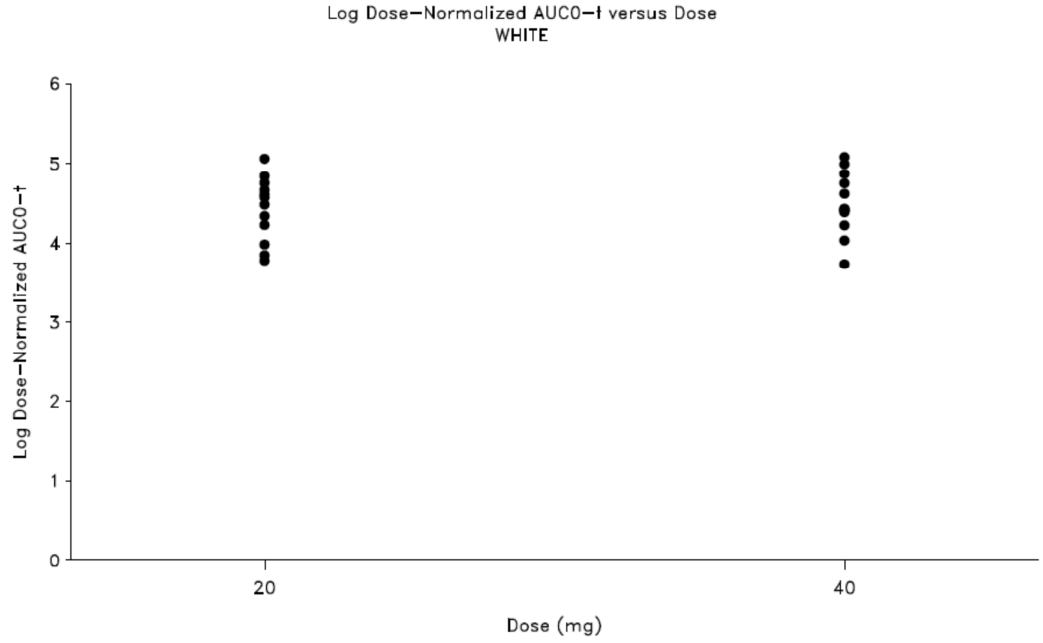
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 7

Figure 10: 白人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した C_{max}



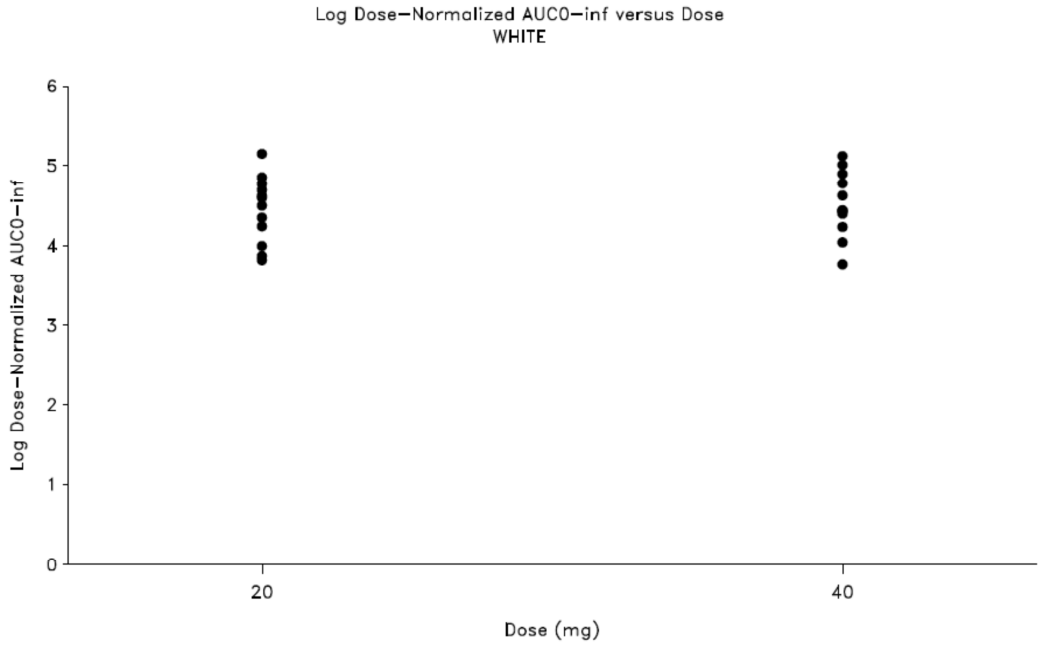
Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 8

Figure 11: 白人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した AUC_t



Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 9

Figure 12: 白人被験者にアプレミラスト 20 及び 40 mg を単回経口投与したときの投与量補正した AUC_{inf}



Source：CP-018 治験総括報告書 Figure 10

Table 5: アプレミラストの曝露量パラメータの日本人及び中国人被験者と白人被験者の間の統計学的比較

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Apremilast Dose Levels	Ethnic Group	N	Geometric Mean	Comparison	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	20 mg	Japanese	12	1514.5	Jpn vs. White	89.81	(71.88, 112.21)	9.6
		Chinese	12	1592.8	Chi vs. White	94.45	(75.59, 118.01)	-
		White	12	1686.4	-	-	-	-
	40 mg	Japanese	12	2921.1	Jpn vs. White	81.12	(64.92, 101.35)	-
		Chinese	12	2913.9	Chi vs. White	80.92	(64.76, 101.11)	-
		White	12	3601.0	-	-	-	-
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	20 mg	Japanese	12	1532.4	Jpn vs. White	88.94	(71.08, 111.29)	9.5
		Chinese	12	1619.4	Chi vs. White	94.00	(75.12, 117.62)	-
		White	12	1722.8	-	-	-	-
	40 mg	Japanese	12	2942.7	Jpn vs. White	80.51	(64.34, 100.73)	-
		Chinese	12	2943.9	Chi vs. White	80.54	(64.36, 100.77)	-
		White	12	3655.3	-	-	-	-
C_{max} (ng/mL)	20 mg	Japanese	12	210.8	Jpn vs. White	104.86	(87.57, 125.55)	17.9
		Chinese	12	201.4	Chi vs. White	100.16	(83.65, 119.93)	-
		White	12	201.0	-	-	-	-
	40 mg	Japanese	12	343.2	Jpn vs. White	91.01	(76.01, 108.98)	-
		Chinese	12	321.6	Chi vs. White	85.29	(71.23, 102.12)	-
		White	12	377.1	-	-	-	-

Chi = Chinese; CI = confidence interval; CV% = coefficient of variation; Jpn = Japanese.
Note: Geometric means, ratio, and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with ethnic group, treatment, period, sequence, and ethnic group by treatment interaction as fixed effects and subject as a random effect on the natural log-transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented in percentage.
Intra-subject CV% = Square root of [exp(MSE of ANOVA)−1]*100.
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 12

Table 6:　アプレミラストの t_{max} の日本人及び中国人被験者と白人被験者の間の統計学的比較

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Apremilast Dose Level	Ethnic Group	N	Median	Comparison	Median Difference	90% CI of Median Difference	P-value
t_{max} (hr)	20 mg	Japanese	12	2.50	Jpn vs. White	0.00	(−1.00, 1.00)	0.7822
		Chinese	12	2.25	Chi vs. White	−0.50	(−1.50, 0.50)	0.4934
		White	12	2.75	-	-	-	-
	40 mg	Japanese	12	3.75	Jpn vs. White	0.00	(−0.50, 1.50)	0.7509
		Chinese	12	2.50	Chi vs. White	−0.50	(−1.50, 0.00)	0.2524
		White	12	3.00	-	-	-	-

Chi = Chinese; CI = confidence interval, Jpn = Japanese.
Note: The median, median difference, and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann estimate.
The P-value is from Wilcoxon rank-sum test.
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 13

9.2.5.　安全性の結果

9.2.5.1.　治験薬の曝露状況

登録された 36 名のうち 35 名がプラセボの単回投与を受け、36 名すべてがアプレミラスト 20 mg の単回投与及び 40 mg の単回投与を受け、各被験者のアプレミラストの総曝露量は 60 mg であった。1 名は Period 1 でアプレミラスト 20 mg の単回投与、Period 2 でアプレミラスト 40 mg の単回投与を受けた後に家庭の都合により中止した。

9.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 7 に示す。試験中に重篤な有害事象は発現せず、有害事象による試験中止もなかった。有害事象は 13 名（36.1%）に 40 件発現し、プラセボ投与後に 4 名（11.4%）に 7 件、アプレミラスト 20 mg 投与後に 10 名（27.8%）に 24 件、アプレミラスト 40 mg 投与後に 8 名（22.2%）に 9 件発現した。民族群別では、日本人で 4 名（33.3%）に 16 件、中国人で 4 名（33.3%）に 10 件、白人で 5 名（41.7%）に 14 件発現した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 11 名（30.6%）に 21 件発現した。いずれの有害事象も軽度であった。

Table 7:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Japanese			
	Treatment			
	Placebo (N = 12) n (%) E	20 mg Apremilast (N = 12) n (%) E	40 mg Apremilast (N = 12) n (%) E	Total (N = 12) n (%) E
Subjects with at least one adverse event	2 (16.7) 5	3 (25.0) 9	2 (16.7) 2	4 (33.3) 16
Subjects with at least one adverse event related to study drug	1 (8.3) 1	3 (25.0) 8	-	4 (33.3) 9
Subjects with at least one serious adverse event	-	-	-	-
Subjects with at least one serious adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who died	-	-	-	-

Table 7:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）（つづき）

	Chinese			
	Treatment			
	Placebo (N=12) n (%) E	20 mg Apremilast (N=12) n (%) E	40 mg Apremilast (N=12) n (%) E	Total (N=12) n (%) E
Subjects with at least one adverse event	2 (16.7) 2	3 (25.0) 6	2 (16.7) 2	4 (33.3) 10
Subjects with at least one adverse event related to study drug	-	2 (16.7) 2	1 (8.3) 1	2 (16.7) 3
Subjects with at least one serious adverse event	-	-	-	-
Subjects with at least one serious adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who died	-	-	-	-

	White			
	Treatment			
	Placebo (N=11) n (%) E	20 mg Apremilast (N=12) n (%) E	40 mg Apremilast (N=12) n (%) E	Total (N=12) n (%) E
Subjects with at least one adverse event	-	4 (33.3) 9	4 (33.3) 5	5 (41.7) 14
Subjects with at least one adverse event related to study drug	-	3 (25.0) 5	3 (25.0) 4	5 (41.7) 9
Subjects with at least one serious adverse event	-	-	-	-
Subjects with at least one serious adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who died	-	-	-	-

	Total			
	Treatment			
	Placebo (N=35) n (%) E	20 mg Apremilast (N=36) n (%) E	40 mg Apremilast (N=36) n (%) E	Total (N=36) n (%) E
Subjects with at least one adverse event	4 (11.4) 7	10 (27.8) 24	8 (22.2) 9	13 (36.1) 40
Subjects with at least one adverse event related to study drug	1 (2.9) 1	8 (22.2) 15	4 (11.1) 5	11 (30.6) 21
Subjects with at least one serious adverse event	-	-	-	-
Subjects with at least one serious adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event	-	-	-	-
Subjects who discontinued due to adverse event related to study drug	-	-	-	-
Subjects who died	-	-	-	-

n = number of subjects with TEAE; E = number of TEAEs; % = n/N*100.
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

9.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 8 に示す。最も発現割合が高かった有害事象は頭痛（7 名 19.4%）及び悪心（5 名 13.9%）であった。投与量別では、いずれの投与時でも最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であり、プラセボで 2 名（5.7%）、アプレミラスト 20 mg で 5 名（13.9%）、アプレミラスト 40 mg で 3 名（8.3%）に発現した。日本人と白人で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛で、それぞれ 4 名（33.3%）及び 3 名（25.0%）に発現した。中国人で最も発現割合が高かった有害事象は鼻閉であり、2 名（16.7%）に発現した。民族別では有害事象の発現に明らかな傾向は認められなかった。すべての有害事象は試験終了までに回復した。

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類	Japanese											
	Placebo (N = 12)			20 mg Apremilast (N = 12)			40 mg Apremilast (N = 12)			Total (N = 12)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Subjects with at least one AE by maximum severity	2 (16.7)	-	-	3 (25.0)	-	-	2 (16.7)	-	-	4 (33.3)	-	-
神経系障害	2 (16.7)	-	-	2 (16.7)	-	-	1 (8.3)	-	-	4 (33.3)	-	-
頭痛	2 (16.7)	-	-	2 (16.7)	-	-	1 (8.3)	-	-	4 (33.3)	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
傾眠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
胃腸障害	1 (8.3)	-	-	2 (16.7)	-	-	1 (8.3)	-	-	3 (25.0)	-	-
悪心	-	-	-	2 (16.7)	-	-	1 (8.3)	-	-	3 (25.0)	-	-
便秘	1 (8.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
嘔吐	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	-	-	2 (16.7)	-	-	-	-	-	2 (16.7)	-	-
血管穿刺部位血腫	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
疲労	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
発熱	1 (8.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-

Table 8: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類	Chinese											
	Placebo (N = 12)			20 mg Apremilast (N = 12)			40 mg Apremilast (N = 12)			Total (N = 12)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Subjects with at least one AE by maximum severity	2 (16.7)	-	-	3 (25.0)	-	-	2 (16.7)	-	-	4 (33.3)	-	-
神経系障害	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
浮動性めまい	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
胃腸障害	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
悪心	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
血管穿刺部位血腫	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
血管穿刺部位疼痛	1 (8.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
上気道感染	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	2 (16.7)	-	-
鼻閉	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	2 (16.7)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
爪損傷	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類	White											
	Placebo (N = 11)			20 mg Apremilast (N = 12)			40 mg Apremilast (N = 12)			Total (N = 12)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Subjects with at least one AE by maximum severity	-	-	-	4 (33.3)	-	-	4 (33.3)	-	-	5 (41.7)	-	-
神経系障害	-	-	-	4 (33.3)	-	-	2 (16.7)	-	-	4 (33.3)	-	-
頭痛	-	-	-	3 (25.0)	-	-	2 (16.7)	-	-	3 (25.0)	-	-
味覚異常	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
胃腸障害	-	-	-	3 (25.0)	-	-	1 (8.3)	-	-	3 (25.0)	-	-
悪心	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
おくび	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
全身障害および投与局所様態	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
無力症	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類	Total											
	Placebo (N = 35)			20 mg Apremilast (N = 36)			40 mg Apremilast (N = 36)			Total (N = 36)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Subjects with at least one AE by maximum severity	4 (11.4)	-	-	10 (27.8)	-	-	8 (22.2)	-	-	13 (36.1)	-	-
神経系障害	2 (5.7)	-	-	7 (19.4)	-	-	4 (11.1)	-	-	9 (25.0)	-	-
頭痛	2 (5.7)	-	-	5 (13.9)	-	-	3 (8.3)	-	-	7 (19.4)	-	-
浮動性めまい	-	-	-	2 (5.6)	-	-	1 (2.8)	-	-	2 (5.6)	-	-
味覚異常	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
傾眠	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
胃腸障害	1 (2.9)	-	-	6 (16.7)	-	-	2 (5.6)	-	-	7 (19.4)	-	-
悪心	-	-	-	4 (11.1)	-	-	2 (5.6)	-	-	5 (13.9)	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
便秘	1 (2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
おくび	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
嘔吐	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
全身障害および投与局所様態	2 (5.7)	-	-	4 (11.1)	-	-	-	-	-	4 (11.1)	-	-
血管穿刺部位血腫	-	-	-	2 (5.6)	-	-	-	-	-	2 (5.6)	-	-
無力症	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
疲労	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
発熱	1 (2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
血管穿刺部位疼痛	1 (2.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-	2 (5.6)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
上気道感染	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類	Total											
	Placebo (N = 35)			20 mg Apremilast (N = 36)			40 mg Apremilast (N = 36)			Total (N = 36)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	2 (5.6)	-	-
鼻閉	1 (2.9)	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	2 (5.6)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
爪損傷	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-

n = number of subjects with TEAE; % = n/N*100.
System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency for the Total column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once at the maximum grade (severity) at each level of summarization.
Source： CP-018 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

9.2.5.4. 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 11 名（30.6%）に 21 件発現し（Table 9）、いずれも軽度であった。最も発現割合が高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は頭痛（4 名 11.1%）及び悪心（4 名 11.1%）であった。

Table 9:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の重症度別の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類	Japanese											
	Placebo (N = 12)			20 mg Apremilast (N = 12)			40 mg Apremilast (N = 12)			Total (N = 12)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Subjects with at least one AE by maximum severity	1 (8.3)	-	-	3 (25.0)	-	-	-	-	-	4 (33.3)	-	-
胃腸障害	-	-	-	2 (16.7)	-	-	-	-	-	2 (16.7)	-	-
悪心	-	-	-	2 (16.7)	-	-	-	-	-	2 (16.7)	-	-
嘔吐	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
神経系障害	1 (8.3)	-	-	2 (16.7)	-	-	-	-	-	3 (25.0)	-	-
頭痛	1 (8.3)	-	-	2 (16.7)	-	-	-	-	-	3 (25.0)	-	-
浮動性めまい	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
傾眠	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
全身障害および投与局所様態	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
疲労	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-

器官別大分類	Chinese											
	Placebo (N = 12)			20 mg Apremilast (N = 12)			40 mg Apremilast (N = 12)			Total (N = 12)		
基本語	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Subjects with at least one AE by maximum severity	-	-	-	2 (16.7)	-	-	1 (8.3)	-	-	2 (16.7)	-	-
胃腸障害	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
悪心	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
鼻閉	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-

Table 9:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の重症度別の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

	White											
器官別大分類	**Placebo (N = 11)**			**20 mg Apremilast (N = 12)**			**40 mg Apremilast (N = 12)**			**Total (N = 12)**		
基本語	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**
Subjects with at least one AE by maximum severity	-	-	-	3 (25.0)	-	-	3 (25.0)	-	-	5 (41.7)	-	-
胃腸障害	-	-	-	3 (25.0)	-	-	1 (8.3)	-	-	3 (25.0)	-	-
悪心	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
おくび	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
神経系障害	-	-	-	2 (16.7)	-	-	1 (8.3)	-	-	2 (16.7)	-	-
頭痛	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
味覚異常	-	-	-	1 (8.3)	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-	-	1 (8.3)	-	-	1 (8.3)	-	-

Table 9:　治験薬との関連性が否定できない有害事象の重症度別の発現割合（安全性解析対象集団）（つづき）

	Total											
器官別大分類	**Placebo (N = 35)**			**20 mg Apremilast (N = 36)**			**40 mg Apremilast (N = 36)**			**Total (N = 36)**		
基本語	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Severe n (%)**
Subjects with at least one AE by maximum severity	1 (2.9)	-	-	8 (22.2)	-	-	4 (11.1)	-	-	11 (30.6)	-	-
胃腸障害	-	-	-	6 (16.7)	-	-	1 (2.8)	-	-	6 (16.7)	-	-
悪心	-	-	-	4 (11.1)	-	-	1 (2.8)	-	-	4 (11.1)	-	-
腹部不快感	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
おくび	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
嘔吐	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
神経系障害	1 (2.9)	-	-	4 (11.1)	-	-	2 (5.6)	-	-	6 (16.7)	-	-
頭痛	1 (2.9)	-	-	3 (8.3)	-	-	1 (2.8)	-	-	4 (11.1)	-	-
浮動性めまい	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-	2 (5.6)	-	-
味覚異常	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
傾眠	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
全身障害および投与局所様態	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
疲労	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (2.8)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-
鼻閉	-	-	-	1 (2.8)	-	-	-	-	-	1 (2.8)	-	-

n = number of subjects with TEAE; % = n/N*100.
System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency for the Total column. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once at the maximum grade (severity) at each level of summarization.
Source：CP-018 治験総括報告書 Table 14.3.1.5

9.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

9.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

9.2.5.7. 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。

9.2.5.8. 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。

9.2.5.9. 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。

9.2.5.10. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

9.3. 全体の結論

日本人、中国人及び白人にアプレミラスト 20 及び 40 mg をそれぞれ単回経口投与したとき、C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} はおおむね用量に比例して増加した。C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 1 を含んでいたことから、アプレミラストの曝露量は日本人と白人の間、及び中国人と白人の間で同等であることが示唆された。なお、日本人及び中国人の C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は白人より 5.55%～19.49%小さかったが、これら数値の差には、曝露量の被験者間変動及びサンプルサイズが小さいことが関与していると考えられる。これらの結果から、アプレミラスト全身曝露量（すなわち C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞）には、これらの民族群間（日本人－白人、中国人－白人）では、顕著な差はないと考えられた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見に臨床的に重要な又は注目すべき所見や変化は認められず、民族別での有害事象の発現に明らかな傾向は認められなかった。

10. 第 1 相試験【CC-10004-CP-019】（外国）【添付資料番号：5.3.3.3.3】（評価資料）

10.1. 試験の概要

重度腎機能障害を有する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-019】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-019】の概要

治験の標題： A multi-center, open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of apremilast and its major metabolite M12 in subjects with severe renal impairment and normal renal function	
治験実施施設（実施国）： 2 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】 重度腎機能障害及び正常腎機能を有する被験者を対象に、アプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態を評価する。 【副次目的】 重度腎機能障害被験者でのアプレミラストの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は 2 施設、非盲検、単回投与試験であり、重度腎機能障害被験者（eGFR ≤ 30 mL/min）にアプレミラストを単回経口投与したときの薬物動態を、重度腎機能障害被験者と年齢（±15 歳）、性別及び体重（±20%）をマッチングさせた健康被験者（eGFR ≥ 90 mL/min）との比較により評価した。 スクリーニング期（20 日間、Day −21～−2）の後、被験者はベースライン期（Day −1）に入院し、一晩絶食した後、Day 1 にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与した。Day −1 から Day 4 の朝（投与 72 時間後）までに入院し、試験に関連するすべての手順（Day 4 の評価を含む）が完了し安全性に問題ないことが確認された後に退院した。Day 11～18 に追跡調査のために来院した。アプレミラスト及び代謝物 M12 の血漿中濃度を測定するための血液検体を投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後に連続採取した。 安全性は試験期間をとおして、有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査等を評価した。すべての有害事象及び併用薬を同意取得時から追跡調査時まで記録した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時： 　重度腎機能障害被験者：約 6～8 名 　腎機能が正常な健康被験者：約 6～8 名 解析時： 　安全性解析対象集団：計 16 名（重度腎機能障害被験者：8 名、健康被験者：8 名） 　薬物動態解析対象集団：計 15 名（重度腎機能障害被験者：8 名、健康被験者：7 名）	
診断及び主な組入れ基準： 【すべての被験者の選択基準】 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、すべての試験手順の開始前に自由意思により同意書に署名し、規定及び来院スケジュールに従うことができる者。	

2. 治験担当医師とコミュニケーションを取ることができ、試験の必要事項を理解し、遵守できる者。
3. 18～80 歳の男性又は女性（人種は問わない）で、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 36 kg/m^2 以下であり、かつ体重が 50 kg 以上の者。
4. 妊娠可能な女性被験者では、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次の 2 つの方法を用いて避妊を行わなければならない。
   - 1 種類の効果的の高い避妊法（ホルモン法、子宮内避妊器具、卵管結紮術又はパートナーの精管切除術）。
   - 1 種類の補助的な方法（ラテックス製又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム、ペッサリー又は避妊用スポンジ）。
     効果の高い避妊法を使用しない場合、2 種類のバリア避妊法（ラテックス製又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム＋殺精子剤付き避妊用スポンジ又は殺精子剤付きペッサリーのいずれか）を用いなければならない。
5. 男性被験者（精管切除術を行ったものも含む）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は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム）を用いなければならない。

【重度腎機能障害被験者の選択基準】
重度腎機能障害被験者では、以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. アプレミラスト投与前の少なくとも 1 ヵ月間、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図が臨床的に許容でき、基礎疾患の重度腎機能障害が安定しており、医学的に安定した状態であると治験担当医師により判断された者。
2. 推算糸球体濾過量（eGFR）（Modification of Diet in Renal Disease［MDRD］の計算式により算出）が 30 mL/min 以下であり、重度腎機能障害であると確定診断され、透析を必要としない者。
3. 治験担当医師が基礎疾患の治療に必要であると判断した併用薬（経口糖尿病薬、インスリン、降圧剤、硝酸薬、ジギタリス、利尿剤等）は使用してもよいこととした。ただし、治療レジメンを変更しない場合に限る（アプレミラスト投与前 7 日以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方に、新たな薬剤を開始しない又は併用薬の用法・用量及び投与回数を変更しない場合と定義）。
4. 5 分以上の安静後、臥位で測定したバイタルサイン（口腔体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数）が以下の範囲であり、発熱していない者（体温はセ氏で記録する）。
   - 収縮期血圧：90～190 mmHg
   - 拡張期血圧：60～110 mmHg
   - 心拍数：45～100 bpm

【健康被験者の選択基準】
健康被験者では、以下のすべての選択基準を満たすこととした。
1. 試験の評価を妨げるような、臨床的に重大な疾患を有していない者。
2. 正常な腎機能を有する者（以下の MDRD の計算式で、eGFR が 90 mL/min 以上）。
   GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 × (Scr)-1.154 × (Age)-0.203 ×0.742 (女性の場合) ×
   1.212 (アフリカ系アメリカ人の場合)
3. 重度腎機能障害被験者と年齢（± 15 歳）、性別及び体重（± 20%）がマッチングしている者。
4. 既往歴、身体検査、心電図及び臨床検査から、健康状態が良好であると判断された者。臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び 12 誘導心電図については結果が正常範囲内にあるか、又は臨床的に許容できると治験担当医師が判断した者。12 誘導心電図の QTcF が男性で 450 msec 以下、女性で 470 msec 以下である者。
5. 5 分以上の安静後、臥位で測定したバイタルサイン（口腔体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数）が以下の範囲であり、発熱していない者（体温はセ氏で記録する）。
   - 収縮期血圧：90～140 mmHg
   - 拡張期血圧：60～90 mmHg

・　心拍数：45～100 bpm

【すべての被験者の除外基準】
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. 同意書への署名又は試験への参加を妨げるような、重篤な疾患（重度腎機能障害及び関連する合併症を除く）、重度腎機能障害及び関連する合併症に起因しない臨床的に重大な臨床検査値の異常又は精神疾患を有する者。
2. 試験前 3 ヵ月以内に不安定で臨床的に重大な疾患の既往を有する者（重度腎機能障害を除く）。
3. 妊娠中又は授乳中の者。
4. アプレミラスト投与前 30 日以内又は当該薬剤の半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（30 日より長い場合）に治験薬を投与する臨床試験に参加した者。
5. 複数の薬物アレルギーの既往を有する者。
6. 臨床的に重大なアレルギー疾患を有する者（非活動性の花粉症を除く）。
7. アプレミラスト初回投与前 30 日以内に全血又は血漿成分を提供した者。
8. アプレミラスト初回投与前 2 年以内に薬物乱用、アルコール乱用（男性は週に 28 単位超、女性は週に 21 単位超）又はヘビースモーカーの既往を有する者。
9. スクリーニングテストで違法薬物陽性又はアルコール陽性の者。
10. B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体のキャリアー、又は HIV 抗体検査が陽性の者。
11. 治験担当医師とコミュニケーションが取れない又は協力的ではない等で（理由は問わない）、治験担当医師が本試験への参加は不適当であると判断した者。

【重度腎機能障害被験者の除外基準】
重度腎機能障害被験者では、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. 腎移植歴を有する者。
2. 臨床検査値が臨床的に重大な異常であると治験担当医師により判断された者、又は臨床検査値が以下の範囲にある者。
   - ヘモグロビン < 9 g/dL
   - 白血球数 < 3000/μL 又は > 15,000/μL
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）> 2 × 基準値上限（ULN）
   - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）> 2 × ULN
   - 総ビリルビン > 2.2 × ULN
   - International normalized ratio（INR）> 3
   - 血小板数 < 50,000/μL
   - アルブミン < 3 g/dL

【健康被験者の除外基準】
健康被験者では、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. 本試験への参加により、許容できないリスクにさらされるか、又は本試験のデータ解釈に影響を及ぼすと考えられる状態（臨床的に重大な臨床検査異常を含む）にある者。
2. アプレミラスト初回投与前 30 日以内に全身又は局所性の処方薬を使用した者。ただし、アプレミラスト初回投与前 30 日以内に全身又は局所性の処方薬を使用していた場合には、当該被験者の登録の延期について治験依頼者と協議することがある。
3. 治験薬初回投与前 7 日以内に、全身又は局所性の非処方薬（セントジョーンズワート等の植物薬を含む）を使用した者（ビタミン／ミネラルサプリメントを除く）。
4. 薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に影響する可能性のある外科的又は内科的状態（臨床的に重大な過敏性腸症候群、消化性潰瘍、胆嚢摘出術［直近 2 年以内］及び慢性肝疾患等であるが、これらに限定されない）にある者。

投与期間：
各被験者は、スクリーニング期（Day −21～−2）、ベースライン評価（Day −1）、投与期（Day 1～4）及び追跡調査の来院（アプレミラスト投与後 Day 11～18）に参加した。

評価項目：

1.　薬物動態パラメータ

アプレミラストを投与された被験者から、投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後に血液検体を連続採取した。遠心分離により血漿を分離し、HPLC-MS/MS を用いてアプレミラスト及び M12 の濃度を測定した。これらの血漿中濃度から薬物動態パラメータを算出し、2 つの被験者群の間で比較した。

2.　安全性

治験実施計画書に規定した評価時点で、有害事象及び併用薬の評価、臨床検査の検体採取、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見等により、安全性を評価した。

統計手法：

1.　解析対象集団

薬物動態解析対象集団は、アプレミラストを投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団は、アプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。

2.　薬物動態

血漿中濃度は、評価時点（nominal）及び投与別に要約統計量（平均値、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値）を算出した。血漿中濃度の平均値（± SD）及び各被験者の値を線形スケール及び片対数スケールで示した。

薬物動態パラメータは、被験者群／投与別に要約統計量（平均値、SD、CV%、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

AUC 及び C_{max} については、分散分析モデルを用いて重度腎機能障害被験者と健康被験者の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。分散分析モデルには、固定効果として被験者群（重度）、健康状態（腎機能障害及び健康）及び被験者群と健康状態の交互作用項を、変量効果として被験者群の対応関係を含めた。t_{max} については、重度腎機能障害被験者と健康被験者の中央値の差及びその 90%信頼区間を Hodges-Lehmann 推定により算出し、Wilcoxon の符号順位検定を行った。

3.　安全性

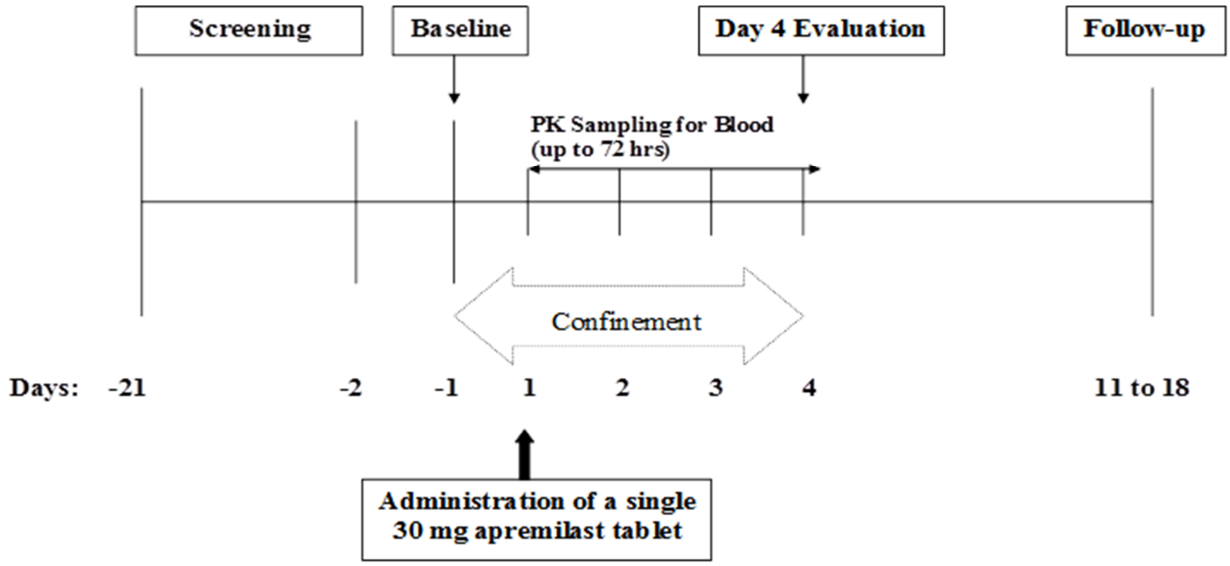
有害事象は MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングした。有害事象は、発現頻度、重症度及び治験薬との関連性別に要約し、発現頻度を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表で示した。有害事象ごとの発現した被験者数には、同一被験者に同一事象が 2 回以上発現した場合も 1 名としてカウントした。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を要約又は一覧で示した。

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



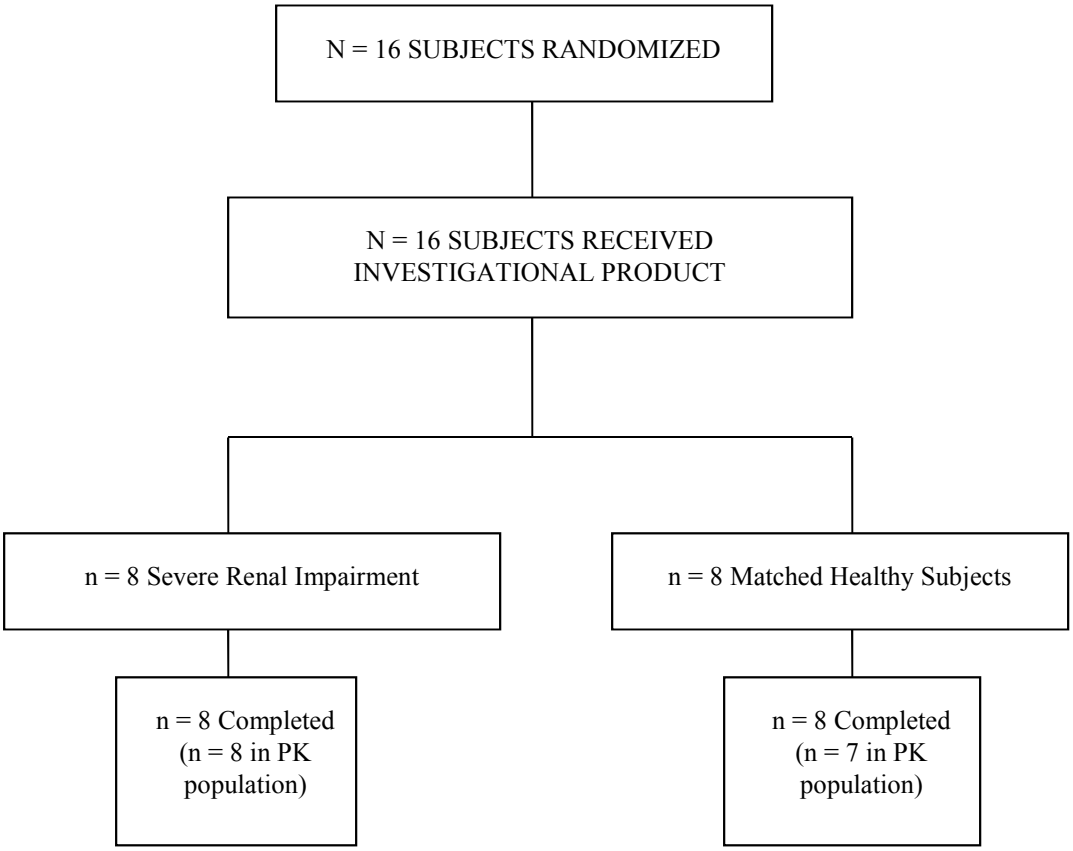
Source：CP-019 治験総括報告書 Figure 1

10.2. 試験成績の詳細

10.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。16 名の被験者が登録された。16 名すべてが割り付けられた治験薬を投与されて試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

Figure 2: 被験者の内訳



N = Number of subjects (total), n = number of subjects (subset)
Regimen = 1 x 30 mg CC-10004 tablet, fasting; severe renal impaired and matched healthy subjects
Source：CP-019 治験総括報告書 Figure 2

10.2.2. 解析対象集団

登録された 16 名のうち 15 名を薬物動態解析対象とし、健康被験者群の 1 名が、投与後 60 分以内に嘔吐したため評価可能な薬物動態プロファイルがなかったことから、解析対象から除外した。安全性解析対象集団には 16 名すべての被験者を含めた。

10.2.3. 被験者背景

人口統計学的及びベースライン特性を Table 2 に示す。16 名のうち 12 名（75%）が女性、4 名（25%）が男性で、いずれの群も女性 6 名、男性 2 名であった。16 名のうち 11 名（68%）が白人、5 名（31%）が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。全体として、人口統計学的及びベースライン特性に、重度腎機能障害被験者群と健康被験者群で大きな違いはなかった。

Table 2:　人口統計学的及びベースライン特性

Parameter	Statistics	Severe Renal Impaired (n=8)	Matched Healthy (n=8)	Total (N=16)
Age	n	8	8	16
	Mean	62.4	58.3	60.3
	SD	7.82	8.60	8.22
	Median	61.5	56.0	61.0
	Min	52	50	50
	Max	73	74	74
Race				
Black or African American	n (%)	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (31.3)
White	n (%)	6 (75.0)	5 (62.5)	11 (68.8)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
Gender				
Female	n (%)	6 (75.0)	6 (75.0)	12 (75.0)
Male	n (%)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (25.0)
Weight (kg)	n	8	8	16
	Mean	83.51	77.24	80.38
	SD	20.554	15.665	17.949
	Median	81.55	74.05	75.55
	Min	62.4	54.6	54.6
	Max	118.9	101.1	118.9
Height (cm)	n	8	8	16
	Mean	167.55	169.78	168.66
	SD	11.259	8.144	9.562
	Median	165.20	169.0	168.85
	Min	157.0	160.0	157.0
	Max	190.0	188.0	190.0
BMI (kg/m^2)	n	8	8	16
	Mean	29.61	26.71	28.16
	SD	5.692	4.478	5.169
	Median	30.05	25.75	26.95
	Min	21.9	19.2	19.2
	Max	36.0	32.6	36.0
eGFR (mL/min)	n	8	8	16
	Mean	19.397	114.388	66.883
	SD	6.7987	38.8164	55.9626
	Median	22.0	97.5	56.6
	Min	11.4	85.0	11.4
	Max	28.20	189.0	189.0

Source：CP-019 治験総括報告書 Table 4

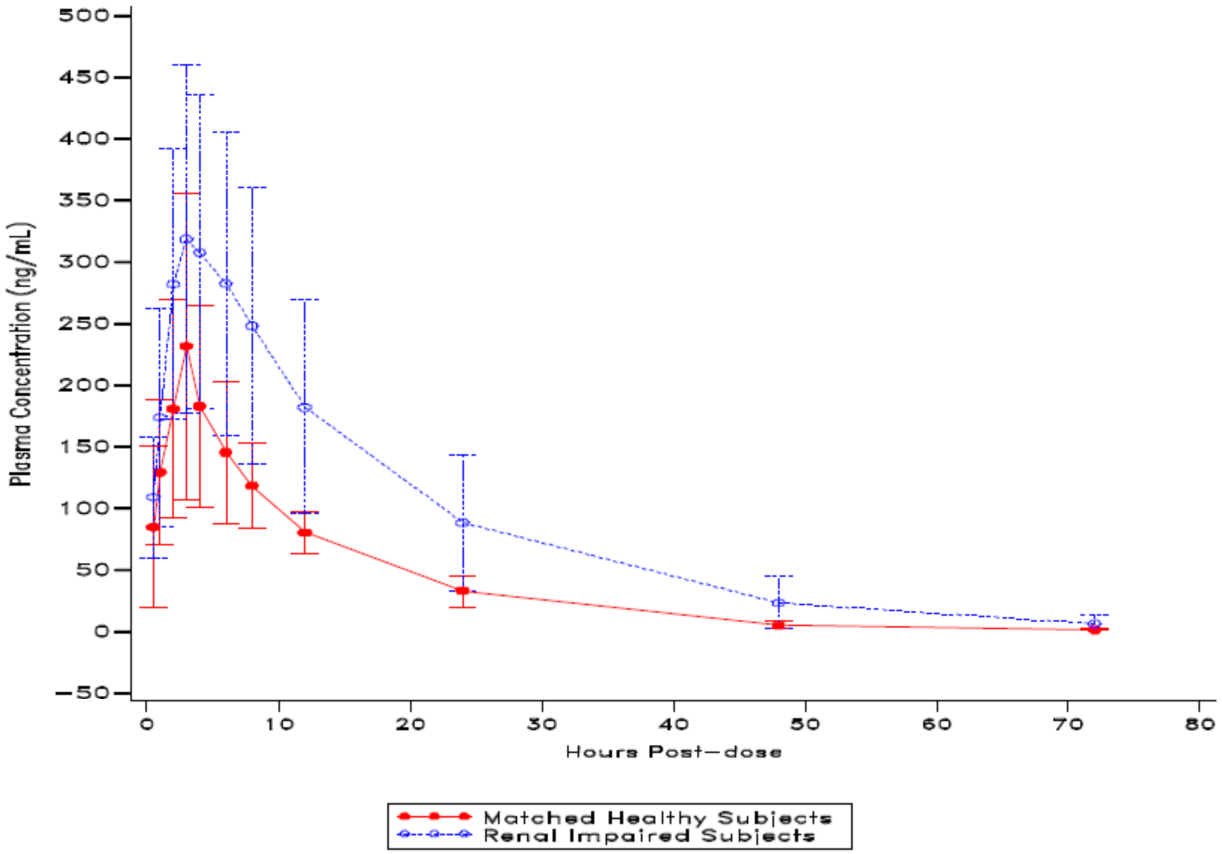
10.2.4.　薬物動態の結果

10.2.4.1.　アプレミラスト

血漿中アプレミラスト濃度の推移を Figure 3 及び Figure 4 に示す。また、アプレミラストの薬物動態パラメータを Table 3 に、重度腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果を Table 4（AUC_{∞}及び C_{max}）及び Table 5（t_{max}）に示す。

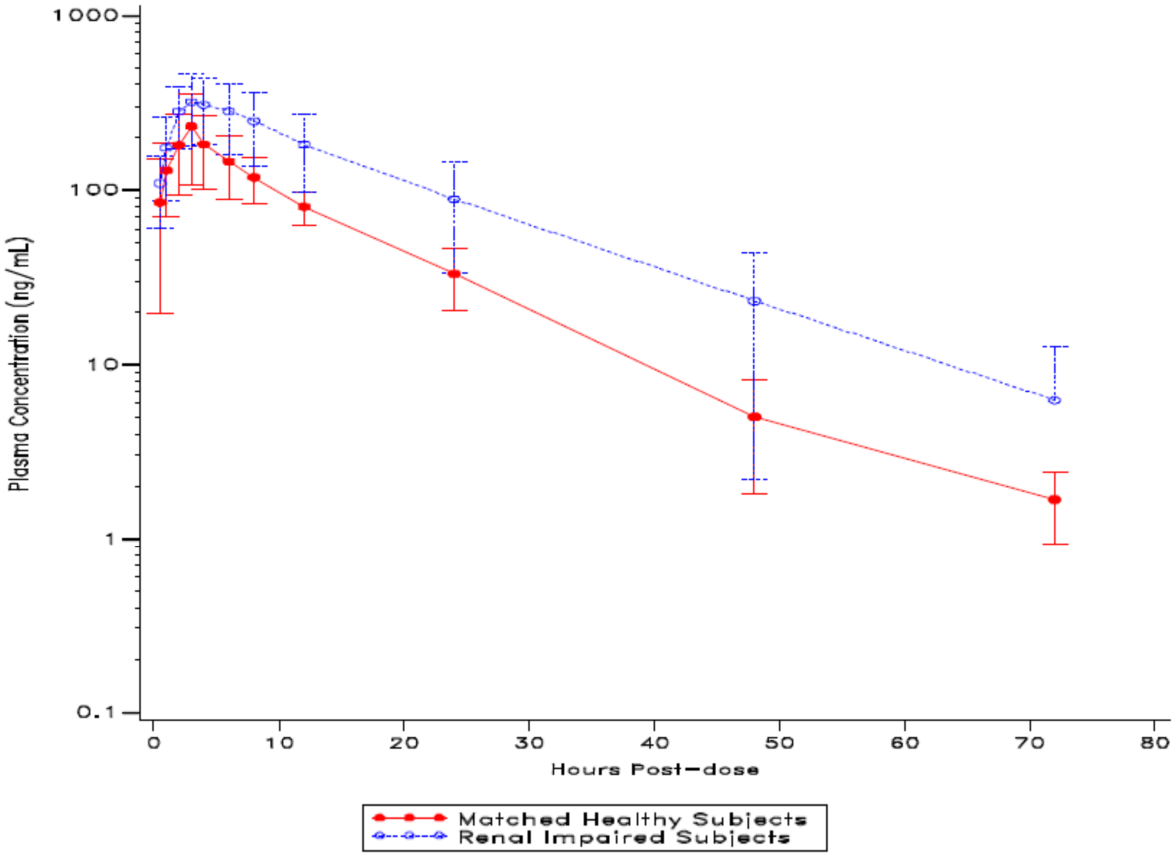
重度腎機能障害被験者群では、健康被験者群に比べてアプレミラストの消失半減期（$t_{1/2}$）は約 27%（2.5 時間）延長し、全身クリアランス（CL/F）は約 46.9%、分布容積（Vz/F）は約 32.7%低下した。アプレミラストの消失半減期の延長又はクリアランスの低下により AUC（88.5%）及び C_{max}（41.6%）は増加したが、t_{max} への影響は最小であった。

Figure 3: 血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（線形スケール）



Source：CP-019 治験総括報告書 Figure 3

Figure 4: 血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（片対数スケール）



Source：CP-019 治験総括報告書 Figure 4

Table 3: 血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ

Group	Geometric Mean (Geometric %CV) [a]						
	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)[a]**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/hr)**	**Vz/F (L)**
Severe renal impaired (n=8)	5333.7 (52.1)	5425.0 (53.0)	366.0 (34.5)	3 (1-6)	11.836 (17.6)	5.530 (52.9)	94.59 (49.3)
Matched healthy (n=7)	2848.7 (17.9)	2878.7 (17.8)	255.2 (39.7)	3 (2-4)	9.351 (18.1)	10.423 (17.9)	140.45 (21.8)

[a] t_{max} is summarized by median and range (minimum - maximum)
Source：CP-019 治験総括報告書 Table 5

Table 4:　血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ（AUC_{∞}及び C_{max}）重度の腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Severe renal impaired	8	5425.0	188.5	(132.5, 268.0)
	Matched healthy	7	2878.7		
C_{max} (ng/mL)	Severe renal impaired	8	366.0	141.6	(102.9, 194.8)
	Matched healthy	7	258.5		

Note: Geometric mean, ratio ('severe renal impaired'/'matched healthy') and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with group (severe renal impaired and healthy) as fixed effect and matched pair as random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented in percentage.
Source： CP-019 治験総括報告書 Table 6

Table 5:　血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ（t_{max}）の重度腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果

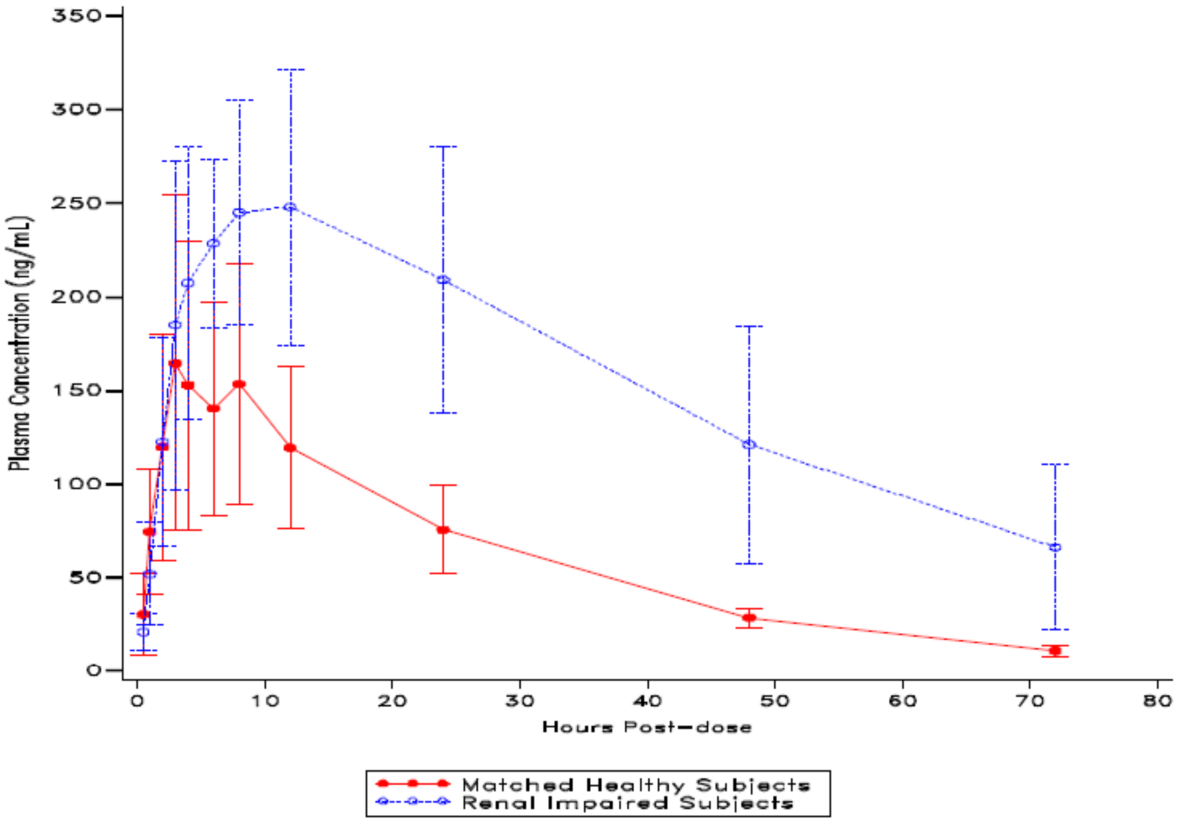
Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	p-Value
T_{max} (hr)	Severe renal impaired	8	2.75	0.00	(−1.5, 1.5)	1.0000
	Matched healthy	7	3.00			

Note:　The median, median difference ('severe renal impaired' − 'matched healthy') and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Source：CP-019 治験総括報告書 Table 8

10.2.4.2.　代謝物 M12

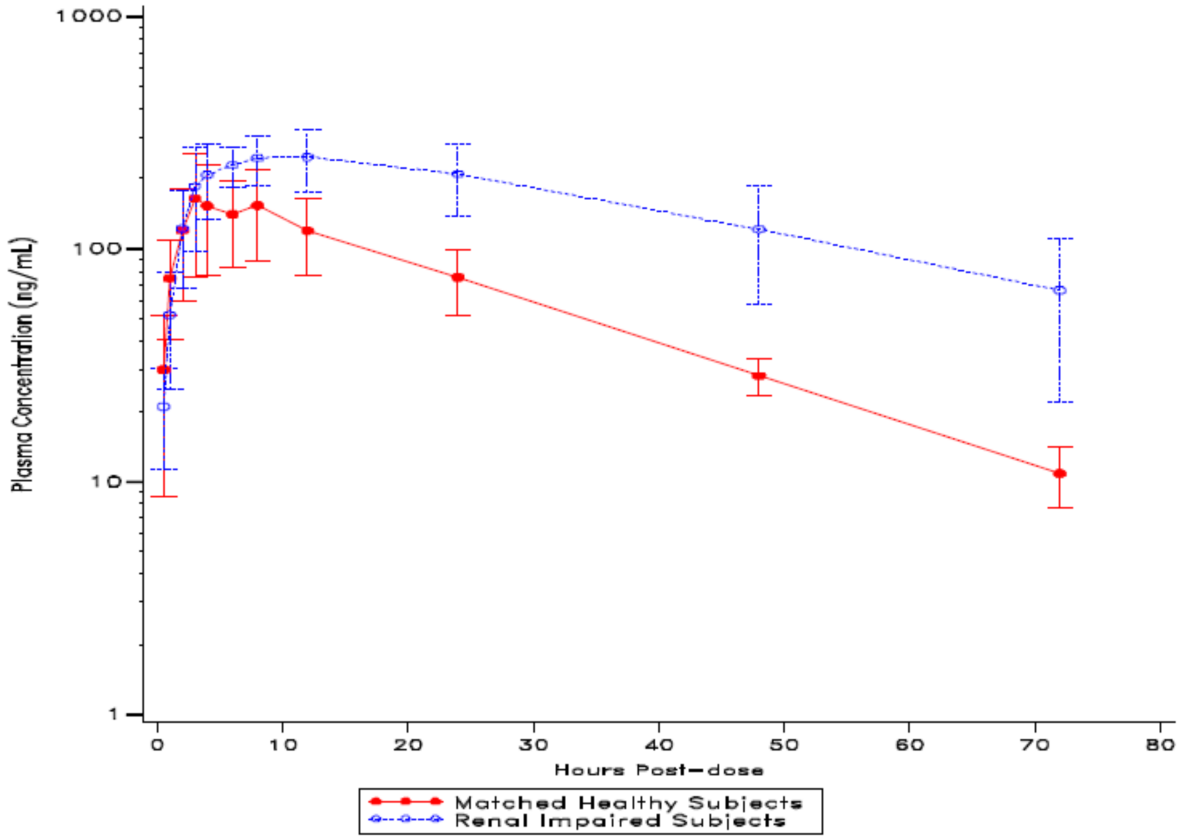
血漿中 M12 濃度の推移を Figure 5 及び Figure 6 に示す。また、M12 の薬物動態パラメータを Table 6 に、重度腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果を Table 7（AUC_{∞}及び C_{max}）及び Table 8（t_{max}）に示す。重度腎機能障害被験者群では、健康被験者群に比べて M12 の $t_{1/2}$ は約 62%（10.5 時間）延長し、t_{max} は約 6.25 時間遅延した。消失半減期の延長により、AUC（191.7%）及び C_{max}（42.9%）は増加した。これらの増加は、90%信頼区間及び統計学的検定からも確認された。

Figure 5: 血漿中 M12 濃度の推移（平均値 ± SD）（線形スケール）



Source：CP-019 治験総括報告書 Figure 5

Figure 6: 血漿中 M12 濃度の推移（平均値 ± SD）（片対数スケール）



Source：CP-019 治験総括報告書 Figure 6

Table 6: 血漿中 M12 の薬物動態パラメータ

Group	Geometric Mean (Geometric %CV)[a]				
	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	**$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (hr)[a]**	**$t_{1/2}$ (hr)**
Severe renal impaired	10545.5 (34.8)[c]	13697.2 (49.5)[b]	267.7 (27.8)[c]	4 (3-24)[c]	27.393 (45.2)[b]
Matched healthy (n=7)	4308.4 (31.4)	4695.9 (25.0)	187.3 (38.5)	12 (3-8)	16.895 (21.7)

[a] t_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum)
[b] n = 7 for AUC_{∞}, and $t_{1/2}$
[c] n = 8 for AUC_t, C_{max}, and t_{max}
Source：CP-019 治験総括報告書 Table 10

Table 7: 血漿中 M12 の薬物動態パラメータ（AUC_{∞}及び C_{max}）の重度腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Severe renal impaired	8	13697.2	291.7	(204.3, 416.4)
	Matched healthy	7	4695.9		
C_{max} (ng/mL)	Severe renal impaired	8	267.7	142.9	(106.3, 192.1)
	Matched healthy	7	187.3		

Note:Geometric mean, ratio ('hepatic impaired'/'matched healthy') and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with group (moderate and severe), status (impaired and healthy), group by status interaction as fixed effect , and matched pair nested within group as a random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented in percentage.
Source：CP-019 治験総括報告書 Table 11

Table 8: 血漿中 M12 の薬物動態パラメータ（t_{max}）の重度腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Group	n	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	p-Value
T_{max} (hr)	Severe renal impaired	8	11.00	6.25	(2.975, 11)	0.0313
	Matched healthy	7	5.25			

Note: The median, median difference ('severe renal impaired' − 'matched healthy') and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Source：CP-019 治験総括報告書 Table 12

10.2.5. 安全性の結果

10.2.5.1. 治験薬の曝露状況

重度腎機能障害被験者及び健康被験者に、絶食下（8 時間以上の絶食）でアプレミラスト 30 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。

10.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。本試験では死亡は認められず、重篤な有害事象が 1 件発現し（治験薬との関連性は否定）、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は 6 名（重度腎機能障害被験者群 4 名、健康被験者群 2 名）に 9 件発現したが、試験終了までに消失した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 5 名（重度腎機能障害被験者群 3 名、健康被験者群 2 名）に 6 件発現した。

Table 9: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Severe Renal Impairment		Matched Healthy		Total	
	N (%)	Events	N (%)	Events	N (%)	Events
Subjects with at least one adverse event	4 (50%)	6	2 (25%)	3	6 (37.5%)	9
Subjects with at least one adverse event related to investigational product	3 (37.5%)	3	2 (25%)	3	5 (31.3%)	6
Subjects with at least one serious adverse event	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1
Subjects with at least one serious adverse event related to investigational product	0	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to adverse event	0	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to adverse event related to investigational product	0	0	0	0	0	0
Subjects who died	0	0	0	0	0	0

Source：CP-019 治験総括報告書 Table 14

10.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 10 に示す。有害事象は 16 名のうち 6 名（37.5%）に 9 件発現し、重度腎機能障害被験者群では 8 名のうち 4 名（50%）に 6 件、マッチングさせた健康被験者群では 8 名のうち 2 名（25%）に 3 件発現した。最も発現割合が高かった有害事象は神経系障害で、神経系障害が発現した 3 名はすべて重度腎機能障害被験者群であった。

重度腎機能障害被験者群で発現した有害事象の多くは軽度であり、高度であった事象は 1 件（慢性閉塞性肺疾患、重篤）のみであった。健康被験者群では高度の有害事象は発現せず、軽度の悪心及び嘔吐、中等度の四肢痛であった。重度腎機能障害被験者群で発現した有害事象の多くは基礎疾患に起因すると考えられた。

Table 10: 有害事象の発現割合

	Severe Renal Impairment		Matched Healthy		Total	
	N (%)	Events	N (%)	Events	N (%)	Events
神経系障害	3 (37.5%)	3	0	0	3 (18.8%)	3
頭痛	2 (25%)	2	0	0	2 (12.5%)	2
浮動性めまい	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1
胃腸障害	1 (12.5%)	1	1 (12.5%)	2	2 (12.5%)	3
上腹部痛	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1
悪心	0	0	1 (12.5%)	1	1 (6.3%)	1
嘔吐	0	0	1 (12.5%)	1	1 (6.3%)	1
代謝および栄養障害	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1
痛風	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (12.5%)	1	1 (6.3%)	1
四肢痛	0	0	1 (12.5%)	1	1 (6.3%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1
慢性閉塞性肺疾患	1 (12.5%)	1	0	0	1 (6.3%)	1

Source：CP-019 治験総括報告書 Table 15

10.2.5.4. 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 16 名のうち 5 名（31.3%）に 6 件発現し、重度腎機能障害被験者群では 3 名（頭痛、浮動性めまい及び上腹部痛）、健康被験者群では 2 名（悪心、嘔吐及び四肢痛）に発現した。

10.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

10.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は重度腎機能障害被験者群の 1 名に慢性閉塞性肺疾患の急性悪化（Grade 3［高度］）が発現したが、治験薬との関連性が否定され、消失した。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

10.2.5.7. 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。

10.2.5.8. 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。

10.2.5.9. バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化又は所見は認められなかった。

10.2.5.10. 心電図

心電図に臨床的に重要な変化や所見は認められなかった。16 名のうち 10 名（重度腎機能障害被験者群 6 名、健康被験者群 4 名）に複数の心電図異常が認められたが、治験担当医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった。

10.3. 全体の結論

重度の腎機能障害被験者にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したとき、腎機能障害被験者では健康被験者よりもクリアランスは低下し、全身曝露量（AUC_{∞}）は健康被験者に比べて 88.5%増加した。薬理学的に非活性の代謝物である M12 では、全身曝露量が重度の腎機能障害被験者で更に顕著に増加した（AUC_{∞}が 191.7%増加）。重度の腎機能障害被験者及び腎機能が正常な健康被験者に対するアプレミラスト 30 mg の単回経口投与は良好な忍容性を示した。

全身曝露量の変化と有害事象の発現に関連は認められなかった。重度の腎機能障害患者にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したとき、曝露量の増加による臨床的な影響はほとんどないと考えられるが、重度の腎機能障害患者（eGFR ≤ 30 mL/min）又は末期腎不全患者にアプレミラストを反復投与する際には、薬剤がより顕著に蓄積する可能性があるため注意が必要である。

11. 第 1 相試験【CC-10004-CP-024】（外国）【添付資料番号：5.3.3.3.4】（参考資料）

11.1. 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-CP-024】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-024】の概要

治験の標題： An open-label, single-dose study to evaluate the effect of age and sex on the pharmacokinetics of apremilast (CC-10004) in healthy subjects	
治験実施施設（実施国）： 2 施設（米国）	
治験期間： 開始日：2012 年 2 月 3 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 4 月 16 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 30 mg を単回投与したときの薬物動態に対する年齢及び性別の影響を評価する。 【副次目的】 健康高齢被験者にアプレミラスト 30 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、非盲検、並行群間試験であり、スクリーニング期（Day −28～−2）、ベースライン（Day −1）、投与期（Day 1～3）及び追跡調査の来院（Day 1 投与の 5～10 日後）で構成された。 スクリーニング期（最長 28 日間）終了後、被験者は同意書に署名し、治験実施計画書で規定されたスクリーニング手順（身体所見、既往歴、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査［血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査］、妊娠検査［女性のみ］、血清学的スクリーニング及び薬物／アルコールスクリーニング）を実施された。 高齢健康被験者、及び高齢健康被験者と性別及び体格指数［BMI］が対応した非高齢健康被験者を組み入れた。適格と判定された被験者はベースライン評価のため Day −1 に来院し、8 時間以上絶食した後で 240 mL の水（非炭酸、室温）とともにアプレミラスト 30 mg 錠を 1 錠経口投与された。食事摂取は投与後少なくとも 4 時間は禁止し、水分摂取は投与前後 1 時間を除き、希望に応じて可能とした。 Day −1 から Day 3 まで入院し、Day 3 の朝に試験手順が完了した後に退院し、治験薬投与後 5～10 日以内に追跡調査のため来院した。 血漿中アプレミラスト濃度測定用の血液検体を投与前及び投与 48 時間後まで採取した。 安全性は、試験期間を通して有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値及び妊娠検査（女性のみ）等により評価した。試験期間中（同意取得時から最終来院日まで）、すべての有害事象及び併用薬を調査し、記録した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：36 名（各年齢群［18 歳以上 55 歳以下、及び 65 歳以上 85 歳以下］18 名） 解析時： 安全性解析対象集団：36 名 薬物動態解析対象集団：36 名	
診断及び主な組入れ基準： 【グループ 1】	

65 歳以上 85 歳以下の健康な男性及び女性で、身体所見により健康状態が良好であると判断された者。安定している慢性の内科的疾患を有する者は、その疾患が良好にコントロールされ、試験の評価を妨げない場合は組入れ可能とした。

【グループ 2】
18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性で、身体所見により健康状態が良好であると判断された者。

投与期間：
アプレミラスト 30 mg を単回投与。スクリーニングから追跡調査までの期間は約 6 週間。

評価項目：
1.　薬物動態（主要評価項目）
以下の薬物動態パラメータを算出するため、血漿中アプレミラスト濃度測定用の血液検体を投与前（0 時間）及び投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、5、8、12、24、36 及び 48 時間後に採取した。
・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
・C_{max}：最高血漿中濃度
・AUC_∞：時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
・t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
・$t_{1/2}$：消失半減期
・CL/F：経口クリアランス
・VzF：経口投与時の終末相のみかけの分布容積

2.　安全性（副次評価項目）
以下の安全性の評価項目を、試験期間をとおして評価した。
・臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）
・身体所見
・バイタルサイン
・有害事象
・12 誘導心電図

統計手法：
1.　解析対象集団
薬物動態解析対象集団はアプレミラストを投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者と定義した。
安全性解析対象集団はアプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

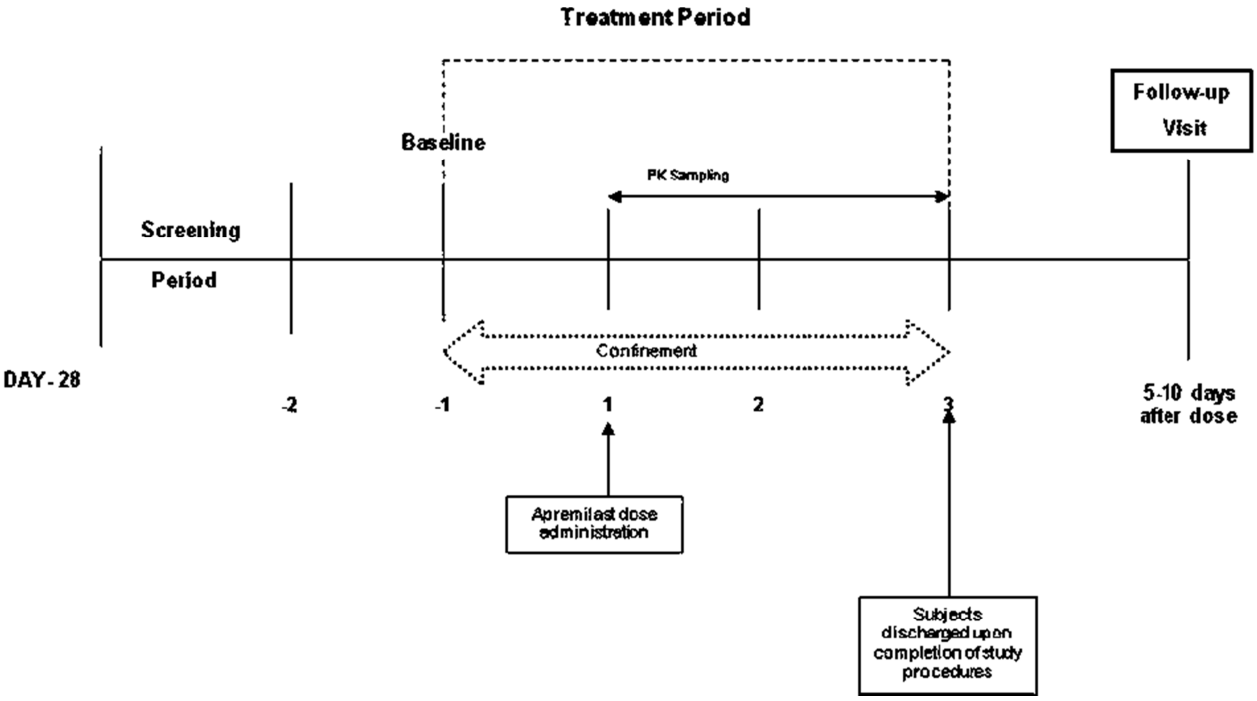
2.　薬物動態解析
血漿中アプレミラスト濃度の一覧表を作成し、要約統計量を示した。各被験者及び平均の濃度-時間プロファイルを示した。
AUC_t、AUC_∞及び C_{max} について、2 元配置分散分析モデルを用いて、高齢者と非高齢者の間及び男性と女性の間で、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。分散分析モデルには、固定効果として年齢群（高齢者及び非高齢者）、性別（男性及び女性）及び年齢群と性別の交互作用項を含めた。t_{max} はノンパラメトリック法で解析した。結果は必要に応じて表及びグラフで示した。

3.　安全性
有害事象は、MedDRA Version 14.0 を用いてコーディングし、頻度、重症度及び治験薬との関連性別に要約し、発現頻度を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表で示した。有害事象ごとの発現した被験者数には、同一被験者に同一事象が 2 回以上発現した場合も 1 名としてカウントした。
臨床検査値及びバイタルサインについては、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を示した。治験担当医師が臨床的に重要と判断した臨床検査値異常を示した。
心電図、身体所見及びすべての前治療薬及び併用薬については一覧表を示した。
安全性の評価項目については、被験者及び投与間の統計学的な比較は行わなかった。

治験総括報告書作成日：
2012 年 9 月 7 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



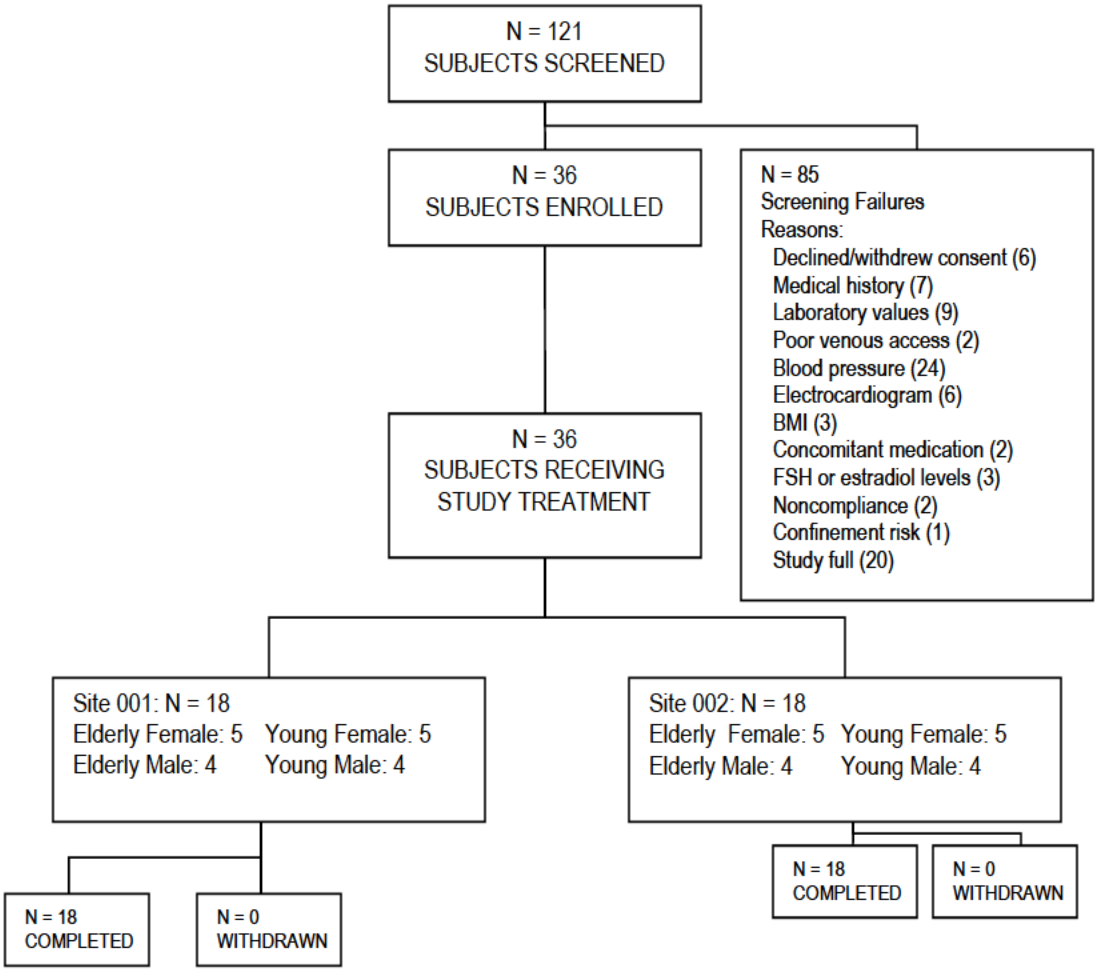
NOTE: There were 5 to 10 days between the dose administration and the follow-up visit (ie, at least 5 days and no more than 10 days from dosing).
Confinement: During the treatment period, subjects were confined to the study center from Day −1 to Day 3. Subjects were discharged from the study center on the morning of Day 3 upon completion of study procedures.
Subjects returned to the study center for a follow-up visit within 5 to 10 days from dosing.
Source：CP-024 治験総括報告書 Figure 1

11.2. 試験成績の詳細

11.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。36 名（各年齢群に 18 名）が組み入れられ、全員が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

Figure 2: 被験者の内訳



BMI = body mass index; FSH = follicle stimulating hormone; N = number of subjects
Source： CP-024 治験総括報告書 Figure 2

11.2.2. 解析対象集団

組み入れられた 36 名すべてを薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

11.2.3. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。

Table 2:　人口統計学的特性

Characteristic		Group 1 (Elderly) N = 18	Group 2 (Young) N = 18	Overall N = 36
AGE (year)	Mean ± SD	70.5 ± 4.15	34.3 ± 7.17	52.4 ± 19.23
	Range	65 –78	25 – 48	25 – 78
SEX	Male	8 (44.4%)	8 (44.4%)	16 (44.4%)
	Female	10 (55.6%)	10 (55.6%)	20 (55.6%)
RACE	White	16 (88.9%)	8 (44.4%)	24 (66.7%)
	Black or African American	2 (11.1%)	9 (50.0%)	11 (30.6%)
	Other	0	1 (5.6%)	1 (2.8%)
HEIGHT (cm)	Mean ± SD	168.6 ± 10.74	170.8 ± 8.30	169.7 ± 9.53
	Range	148 – 190	158 – 186	148 – 190
WEIGHT (kg)	Mean ± SD	76.4 ± 12.44	79.0 ± 8.48	77.7 ± 10.57
	Range	54 – 102	69 – 98	54 – 102
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	26.8 ± 2.50	27.1 ± 2.49	26.9 ± 2.47
	Range	23 – 31	23 – 31	23 – 31

BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation
Source： CP-024 治験総括報告書 Table 4

11.2.4.　　薬物動態の結果

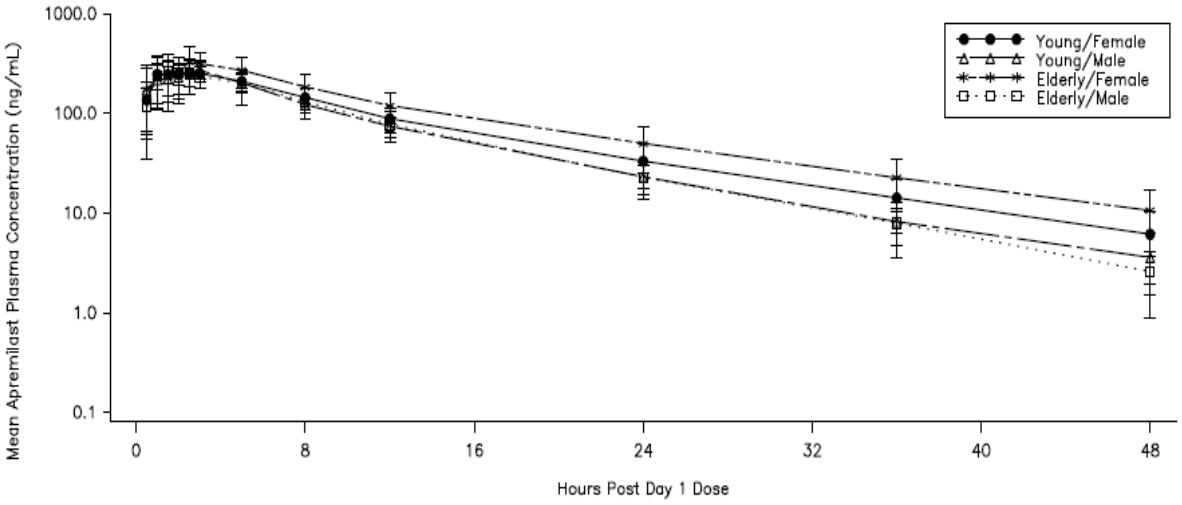
11.2.4.1.　　血漿中アプレミラスト濃度

血漿中アプレミラスト濃度の推移を Figure 3（年齢及び性別）、Figure 4（年齢別）及び Figure 5（性別）に示す。

アプレミラスト濃度は、投与 0.5 時間後（投与後の最初の採血時間）には測定可能な濃度となった。血漿中アプレミラスト濃度の平均値は、非高齢者及び高齢者のいずれでも投与 0.5～2.5 時間後に最高値に到達した。非高齢者及び高齢者のいずれも、数名の被験者で投与 2.5～5 時間後に 2 番目の最高濃度となった。最高値に到達した後、血漿中濃度は 48 時間かけて減少した。二峰性を示した被験者は、高齢者（18 名中 11 名）の方が非高齢者（18 名中 6 名）に比べて多く、また、女性（20 名中 10 名）の方が男性（16 名中 7 名）に比べて多かった。二峰性を示した 10 名の女性のうち 7 名は高齢者、3 名は非高齢者であった。

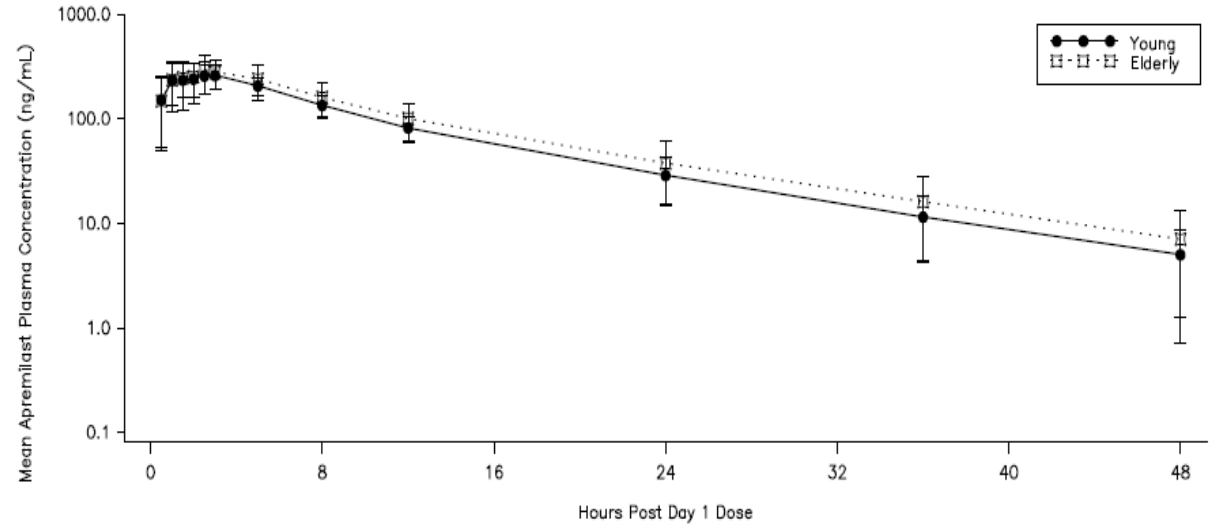
アプレミラストの血漿中濃度-時間プロファイルは、すべての被験者（非高齢者及び高齢者、男性及び女性）で速やかな吸収及び分布、並びに長い消失相を示した。アプレミラストの曝露量は女性の高齢者で最も高く、次に女性の非高齢者で高く、男性は高齢者と非高齢者で同様に低い傾向がみられた。

Figure 3: 年齢及び性別の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（片対数スケール）



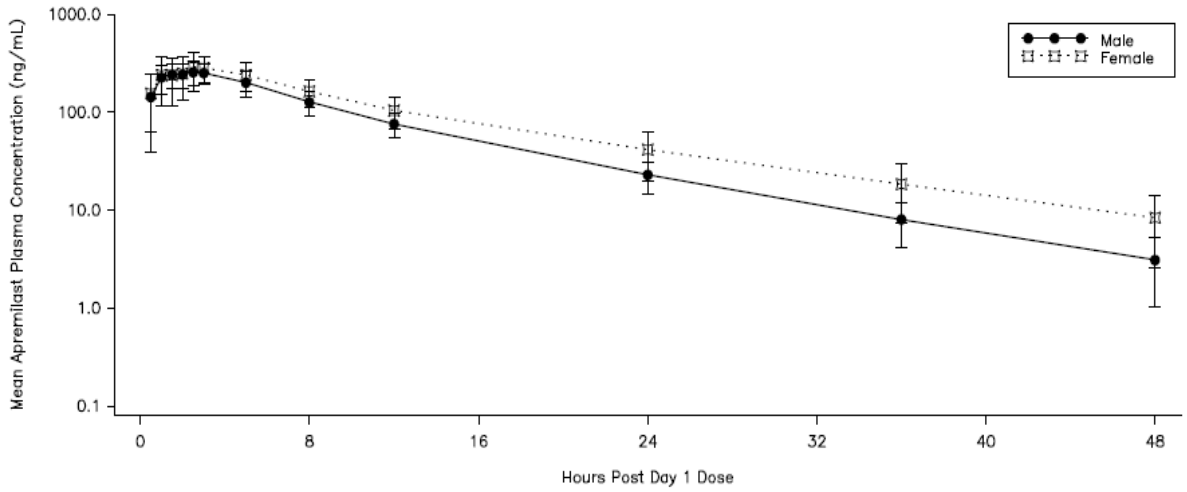
Source：CP-024 治験総括報告書 Figure 3

Figure 4: 年齢別の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（片対数スケール）



Source：CP-024 治験総括報告書 Figure 4

Figure 5: 性別の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（片対数スケール）



Source：CP-024 治験総括報告書 Figure 5

11.2.4.2.　薬物動態パラメータ

年齢及び性別のアプレミラストの血漿中薬物動態パラメータを Table 3 に示す。

Table 3:　年齢及び性別のアプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ

Age/ Sex	Young/ Female N = 10	Young/ Male N = 8	Elderly/ Female N = 10	Elderly/ Male N = 8	Young/ Combined N = 18	Elderly/ Combined N = 18	Combined/ Male N = 16	Combined/ Female N = 20
PK Parameter [a]	**Geometric Mean (Geometric CV%)**							
AUC_t (ng•h/mL)	2987 (32.5)	2649 (21.9)	3829 (40.6)	2620 (28.5)	2832 (28.1)	3235 (40.3)	2634 (24.5)	3382 (38.2)
AUC_∞ (ng•h/mL)	3072 (32.9)	2698 (22.4)	3985 (41.7)	2648 (28.6)	2900 (28.7)	3323 (41.8)	2673 (24.8)	3499 (39.1)
C_{max} (ng/mL)	301 (33.7)	303 (17.5)	344 (33.6)	295 (16.8)	302 (26.8)	321 (27.8)	299 (16.6)	322 (33.5)
t_{max} (h)	2.25 (1.0-5.0)	2.50 (0.5-5.0)	4.00 (2.5-5.1)	2.25 (1.0-5.0)	2.50 (0.5-5.0)	2.50 (1.0-5.1)	2.50 (0.5-5.0)	2.75 (1.0-5.1)
$t_{1/2}$ (h)	10.1 (2.84)	8.5 (2.23)	10.4 (2.82)	7.63 (0.973)	9.41 (2.65)	9.15 (2.56)	8.06 (1.72)	10.3 (2.76)
CL/F (L/h)	9.77 (32.9)	11.1 (22.4)	7.53 (41.7)	11.3 (28.6)	10.4 (28.7)	9.03 (41.8)	11.2 (24.8)	8.57 (39.1)
Vz/F (L)	139 (45.8)	132 (31.8)	108 (38.7)	124 (31.5)	136 (38.9)	115 (35.3)	128 (30.7)	123 (43.4)

AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t = AUC from time 0 to time t, where t is the last time point with detectable apremilast plasma levels; CL/F = apparent total plasma clearance when dosed orally; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; h = hour; N = number of subjects in each age/sex group; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = estimate of terminal elimination half-life in plasma; t_{max} = time to C_{max}; Vz/F = apparent total volume of distribution when dosed orally

[a] Median (range) is presented for tmax; mean (standard deviation) is presented for $t_{1/2}$.

Elderly = Group 1 (65 to 85 years)

Young = Group 2 (18 to 55 years)

Source：CP-024 治験総括報告書 Table 5

11.2.4.3.　アプレミラストの薬物動態に対する年齢及び性別の影響

アプレミラストの薬物動態に対する年齢及び性別の影響の要約を Table 4（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）及び Table 5（t_{max}）に示す。

年齢で比較すると、アプレミラスト 30 mg を経口投与したとき、高齢者及び非高齢者ともに投与後 2.5 時間（t_{max} の中央値）で C_{max} に到達した。アプレミラストの全身曝露量（AUC_t 及び AUC_∞）の幾何平均値は、高齢者の方が非高齢者より約 13%高かった。ANOVA を用いて AUC_t、AUC_∞及び C_{max} に対する年齢の影響を検討した結果、幾何平均値の比の 90%信頼区間は AUC_t が 94.2%～135%、AUC_∞が 94.1%～135%、C_{max} が 90.5%～123%であった。この結果から、曝露量は非高齢者と高齢者で同様であることが示された。ノンパラメトリック法により統計学的に解析した結果、t_{max} の中央値に非高齢者と高齢者で統計学的に有意な差はないことが示された（Wilcoxon の順位和検定の p 値に基づく）。$t_{1/2}$ は高齢者及び非高齢者のいずれも約 9 時間であったが、CL/F 及び Vz/F は高齢者で非高齢者に比べてわずかに減少した。

性別で比較すると、アプレミラストの全身曝露量（AUC_t 及び AUC_∞）は、女性の方が男性より AUC_t が 28%、AUC_∞が 31%高かった。女性では 2.75 時間、男性では 2.5 時間（いずれも t_{max} の中央値）で C_{max} に到達した。ANOVA を用いて AUC_t、AUC_∞及び C_{max} に対する性別の影響を検討した結果、幾何平均値の比の 90%信頼区間は、AUC_t が 107%～154%、AUC_∞が 109%～157%、C_{max} が 92.3%～126%であった。ノンパラメトリック法により統計学的に解析した結果、t_{max} の中央値に女性と男性で統計学的に有意な差はないことが示された（Wilcoxon の順位和検定の p 値に基づく）。男性に比べて女性は、アプレミラストの $t_{1/2}$ は 28%長く、CL/F は減少した。アプレミラストの Vz/F は、女性と男性で同様であった（Table 3）。

非高齢者の女性と男性を比較したところ、女性では男性に比べて、C_{max} は同様であったが、AUC_t 及び AUC_∞は約 13%高く、$t_{1/2}$ は 19%長かったが、CL/F はわずかに減少した。Vz/F 及び t_{max}（中央値）は女性と男性で同様であった。

高齢者の女性と男性を比較したところ、女性では男性に比べて、C_{max} は 17%、AUC_t は 46%、AUC_∞ は 50%高く、$t_{1/2}$ は 36%長かったが、CL/F 及び Vz/F は減少した。t_{max}（中央値）は女性で 4.0 時間、男性で 2.25 時間であった。

アプレミラストの薬物動態パラメータの幾何平均 CV%は、高齢者及び非高齢者で 42%未満、女性及び男性で 43%未満であった（Table 3）。

Table 4: アプレミラストの曝露量パラメータ（AUC_t、AUC_∞及びC_{max}）に対する年齢及び性別の影響の要約

Group	PK Parameter	Category	N	Geometric Mean	Geometric Mean Ratio (Elderly/Young) or (Female/Male)	90% CI of Geometric Mean Ratio
Age	AUC_t (ng•h/mL)	Young	18	2813	113	(94.2, 135)
		Elderly	18	3167		
	AUC_∞ (ng•h/mL)	Young	18	2879	113	(94.1, 135)
		Elderly	18	3249		
	C_{max} (ng/mL)	Young	18	302	106	(90.5, 123)
		Elderly	18	319		
Sex	AUC_t (ng•h/mL)	Male	16	2634	128	(107, 154)
		Female	20	3382		
	AUC_∞ (ng•h/mL)	Male	16	2673	131	(109, 157)
		Female	20	3499		
	C_{max} (ng/mL)	Male	16	299	108	(92.3, 126)
		Female	20	322		

AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t = AUC from time 0 to time t, where t is the last time point with detectable apremilast plasma levels; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number of subjects in each treatment group; PK = pharmacokinetic
Elderly = Group 1 (65 to 85 years)
Young = Group 2 (18 to 55 years)
Source：CP-024 治験総括報告書 Table 6

Table 5: アプレミラストのt_{max}に対する年齢及び性別の影響の要約

Group	PK Parameter	Category	N	Median	Median Difference (Elderly – Young) or (Female – Male)	90% CI of Median Difference	P-value
Age	t_{max} (h)	Young	18	2.25	0.500	(0.000, 2.00)	0.153
		Elderly	18	3.03			
Sex	t_{max} (h)	Male	16	2.50	0.500	(0.000, 2.00)	0.169
		Female	20	3.00			

CI = confidence interval; h = hour; N = number of subjects in each treatment group; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration
Elderly = Group 1 (65 to 85 years)
Young = Group 2 (18 to 55 years)
Note: The median, median difference, and 90% CIs are from the Hodges-Lehmann estimate. The P-value is based on the Wilcoxon rank-sum test.
Source：CP-024 治験総括報告書 Table 7

11.2.5. 安全性の結果

11.2.5.1. 治験薬の曝露状況

36 名全員がアプレミラスト 30 mg を単回投与された。

11.2.5.2. 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 10 名（27.8%）に 15 件発現した。有害事象全体の発現割合は高齢者（38.9%、7 名）で非高齢者（16.7%、3 名）より高かったが、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、非高齢者（16.7%、3 名）で高齢者（5.6%、1 名）より高かった。また、有害事象発現割合は女性（30.0%、6 名）で男性（25.0%、4 名）より高かった。死亡、重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

Table 6: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Age Group						
	Young			Elderly			
	Male (N=8) n (%) E	Female (N=10) n (%) E	Total (N=18) n (%) E	Male (N=8) n (%) E	Female (N=10) n (%) E	Total (N=18) n (%) E	Overall (N=36) n (%) E
Subjects with at least one adverse event	2 (25.0) 3	1 (10.0) 2	3 (16.7) 5	2 (25.0) 2	5 (50.0) 8	7 (38.9) 10	10 (27.8) 15
Subjects with at least one adverse event related to study drug	2 (25.0) 3	1 (10.0) 2	3 (16.7) 5	0 (0.0) 0	1 (10.0) 2	1 (5.6) 2	4 (11.1) 7
Subjects with at least one serious adverse event	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Subjects with at least one serious adverse event related to study drug	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Subjects who discontinued due to adverse event	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Subjects who discontinued due to adverse event related to study drug	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Subjects who died	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

n = number of subjects with TEAE; E = number of TEAEs; % = n/N*100.
Elderly = Group 1 (65 to 85 years)
Young = Group 2 (18 to 55 years)
Source：CP-024 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

11.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 7 に示す。2 名以上に発現した有害事象は、悪心（女性の高齢者 1 名及び女性の非高齢者 1 名）及び上気道感染（女性の高齢者 2 名）であった。すべての有害事象は軽度で、試験終了時までに消失した。

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 基本語	Age Group						Overall (N=36) n (%) E
	Young			Elderly			
	Male (N=8) n (%) E	Female (N=10) n (%) E	Total (N=18) n (%) E	Male (N=8) n (%) E	Female (N=10) n (%) E	Total (N=18) n (%) E	
Subjects with at least one AE	2 (25.0) 3	1 (10.0) 2	3 (16.7) 5	2 (25.0) 2	5 (50.0) 8	7 (38.9) 10	10 (27.8) 15
胃腸障害	0 (0.0) 0	1 (10.0) 2	1 (5.6) 2	1 (12.5) 1	2 (20.0) 2	3 (16.7) 3	4 (11.1) 5
悪心	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	2 (5.6) 2
便秘	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
歯痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
嘔吐	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (2.8) 1
感染症および寄生虫症	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (5.6) 2
上気道感染	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (5.6) 2
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (5.6) 2
関節痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
背部痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
神経系障害	2 (25.0) 3	0 (0.0) 0	2 (11.1) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (5.6) 3
頭痛	1 (12.5) 2	0 (0.0) 0	1 (5.6) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (2.8) 2
傾眠	1 (12.5) 1	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (2.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
疼痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
咳嗽	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
血管障害	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1
静脈炎	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1	0 (0.0) 0	1 (5.6) 1	1 (2.8) 1

n = number of subjects with TEAE; E = number of TEAEs; % = n/N*100.
Elderly = Group 1 (65 to 85 years)
Young = Group 2 (18 to 55 years)
System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency of number of subject (n) for the Overall column.
Source：CP-024 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

11.2.5.4. 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、高齢者で 1 名に 2 件（悪心及び疼痛）、非高齢者で 3 名に 5 件（頭痛［2 件］、傾眠、悪心及び嘔吐）発現した。

11.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

11.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.5.7. 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。

11.2.5.8. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の所見は認められなかった。

11.2.5.9. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの所見は認められなかった。

11.2.5.10. 心電図

臨床的に重要な心電図の所見は認められなかった。

11.3. 全体の結論

アプレミラストの全身曝露量は非高齢者に比べて高齢者で約 14%、男性に比べて女性で約 30%増加し、健康被験者でのアプレミラストの薬物動態に対する年齢及び性別の影響が示された。ただし、それらの全身曝露量は、他の臨床試験で最も高い用量から得られた値の範囲内であることから、年齢及び性別の影響は臨床的に意義があるものではないと考えられた。

アプレミラスト 30 mg の単回投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

12. 第 1 相試験【CC-10004-CP-029】（外国）【添付資料番号：5.3.3.3.5】（評価資料）

12.1. 試験の概要

軽度及び中等度の腎機能障害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-029】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-029】の概要

治験の標題： A phase 1, open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of apremilast in male and female subjects with mild and moderate renal impairment	
治験実施施設（実施国）： 2 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】 軽度及び中等度の腎機能障害被験者を対象に、アプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態を評価する。 【副次目的】 軽度及び中等度の腎機能障害被験者でのアプレミラストの安全性及び忍容性を評価する。 【探索的目的】 1. 腎機能障害の原因を明らかにした上で、アプレミラストの薬物動態に影響しうる内因性因子について検討する。アプレミラストの薬物動態との関連性を検討する観点で、以下の項目について探索的に評価する。 ・ 高血圧、糖尿病、全身性エリテマトーデス、慢性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎、閉塞性腎疾患、尿細管性間質性腎炎、腎動脈硬化症、造影剤腎障害及び横紋筋融解症等の合併症 ・ ベースラインの尿化学検査値（尿糖並びにナトリウム、リン、マグネシウム、カルシウム、カリウム及び尿素の排泄率） ・ ベースラインの尿顕微鏡検査（細胞、尿円柱、結晶の尿沈渣） ・ ベースラインの尿浸透圧及び血清浸透圧 2. 腎機能障害に関連する可能性があるチトクローム P450（CYP）3A4 及び 3A5 活性の変化を確認するため、軽度及び中等度の腎機能障害被験者、及び対応する健康被験者から採血し、血漿中 4β-hydroxycholesterol 濃度を測定した。血漿中 4β-hydroxycholesterol 濃度は、ベースライン時（Day −1）のみ測定した。	
治験方法： 本試験は、多施設共同、非盲検、単回投与試験であり、軽度及び中等度の腎機能障害被験者にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときのアプレミラスト及びその主要代謝物である M12 の薬物動態を、性別、年齢（± 15 歳）及び体重（± 20%）をマッチングさせた腎機能正常の健康被験者と比較した。軽度の腎機能障害被験者（性別不問）8 名を Group 1 に登録し、健康被験者（性別不問）8 名を Group 2 に登録して Group 1 に対する対照群とした。また、中等度の腎機能障害被験者（性別不問）8 名を Group 3 に登録し、健康被験者（性別不問）8 名を Group 4 に登録して Group 3 に対する対照群とした。Group 2 の被験者は Group 1 と、Group 4 の被験者は Group 3 と、性別、年齢及び体重をマッチングさせた。 すべての被験者に、一夜絶食後、Day 1 にアプレミラスト 30 mg を単回経口投与した。被験者は	

Day −1（投与前）から Day 4 の朝（投与 72 時間後）まで入院し、試験に関連するすべての手順が完了して安全性に問題がないことが確認された後に退院した。
本試験は、スクリーニング期（Day −21～−2：20 日間）、ベースライン（Day −1：1 日）、投与期（Day 1～4［投与 72 時間後］：4 日間）及び電話による追跡調査（Day 11～18：投与期を完了し、治験実施施設を退院した後に 1 回実施）の 4 期で構成された。
アプレミラスト及び代謝物 M12 の濃度を測定するための血液及び尿検体を、投与直前から投与 72 時間後まで採取した。安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見等とした。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：24～32 名（軽度及び中等度の腎機能障害被験者は各 6～8 名、健康被験者は 12～16 名）
解析時：32 名（登録及び完了被験者数、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）

診断及び主な組入れ基準：
【すべての被験者の選択基準（Group 1、Group 2、Group 3 及び Group 4）】
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、すべての試験手順の開始前に自由意思により同意書に署名し、規定及び来院スケジュールに従うことができる者。
2. 治験担当医師とコミュニケーションを取ることができ、試験の必要事項を理解し、遵守できる者。
3. 18～80 歳の男性又は女性（人種は問わない）で、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 36 kg/m^2 以下であり、かつ体重が 50 kg 以上の者。
4. 妊娠可能な女性被験者では、スクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠可能な女性被験者が受胎の可能性がある行為を行う場合は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、次のうち 1 つの方法を用いて避妊を行わなければならない。
   - 1 種類の効果的の高い避妊法（ホルモン法［経口、注射、インプラント、経皮貼布、膣リング］、子宮内避妊器具、卵管結紮術又はパートナーの精管切除術）。
   - ラテックス製又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン］の男性用又は女性用コンドーム＋次のバリア避妊法のいずれか 1 つ：殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ又は殺精子剤付き避妊用スポンジ
5. 男性被験者（精管切除術を行ったものも含む）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は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 28 日間は、バリア避妊法（ラテックス製又は自然［動物］膜から製造されたものではない非ラテックス製［例：ポリウレタン］のコンドーム）を用いなければならない。
6. 5 分以上の安静後、臥位で測定したバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）が以下の範囲であり、発熱していない者（体温はセ氏で記録する）。
   - 収縮期血圧：90～190 mmHg
   - 拡張期血圧：60～110 mmHg
   - 心拍数：45～100 bpm

【軽度又は中等度の腎機能障害被験者の選択基準（Group 1 及び Group 3）】
軽度又は中等度の腎機能障害被験者では、以下のすべての基準を満たす者を適格とした。

1. 治験薬投与前の 1 ヵ月以上の間、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図が臨床的に許容でき、基礎疾患である軽度（Group 1）又は中等度（Group 3）の腎機能障害が安定しており、医学的に安定した状態であると治験責任医師が判断した者。
2. 推算糸球体濾過量（eGFR）（Modification of Diet in Renal Disease［MDRD］の計算式により算出）が 60 mL/min 以上 89 mL/min 以下（Group 1）又は 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下（Group 3）であり、軽度（Group 1）又は中等度（Group 3）の腎機能障害であると確定診断された者。
3. 治験担当医師が基礎疾患の治療に必要であると判断した併用薬（例：経口糖尿病薬、インスリン、降圧剤、硝酸薬、ジギタリス、利尿剤等）は使用可能とした。ただし、治療レジメンの変更を禁止した（アプレミラスト投与前 7 日以内又は半減期の 5 倍以内［いずれか長い方］に、新た

な薬剤を開始しない又は併用薬の用法・用量及び投与回数を変更しないこと）。

【健康被験者の選択基準（Group 2 及び Group 4）】
健康被験者では、以下のすべての基準を満たす者を適格とした。
1. 試験の評価を妨げるような、臨床的に重大な疾患を有していない者。
2. 正常な腎機能を有する者（MDRD の計算式で、eGFR が 90 mL/min 以上）。
3. Group 1 及び Group 3 の被験者に年齢（± 15 歳）、性別及び体重（± 20%）がマッチングしている者。
4. 既往歴、身体検査、バイタルサイン、心電図及び臨床検査から、健康状態が良好であると判断された者。臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び 12 誘導心電図については結果が正常範囲内にあるか、又は臨床的に許容できると治験担当医師が判断した者。12 誘導心電図の QTcF が男性で 450 msec 以下、女性で 470 msec 以下である者。

【すべての被験者の除外基準（Group 1、Group 2、Group 3 及び Group 4）】
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. 妊娠中又は授乳中の者。
2. アプレミラスト投与前 30 日以内又は当該薬剤の半減期（既知の場合）の 5 倍の期間内（30 日より長い場合）に治験薬を投与する臨床試験に参加した者。
3. 複数の薬物アレルギーの既往を有する者。
4. 臨床的に重大なアレルギー疾患を有する者（非活動性の花粉症を除く）。
5. アプレミラスト初回投与前 30 日以内に全血又は血漿成分を提供した者。
6. アプレミラスト初回投与前 2 年以内に薬物乱用、アルコール乱用（男性は週に 28 単位超、女性は週に 21 単位超）又はヘビースモーカーの既往を有する者。
7. スクリーニングテストで違法薬物陽性又はアルコール陽性の者。
8. B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体のキャリアー、又は HIV 抗体検査が陽性の者（治験担当医師は、HIV 抗体検査の結果が陽性であった被験者に対し、カウンセリングが実施可能である旨を伝える）。
9. 治験担当医師とコミュニケーションが取れない又は協力的ではない等で（理由は問わない）、治験担当医師が本試験への参加は不適当であると判断した者。

【軽度又は中等度の腎機能障害被験者の除外基準（Group 1 及び Group 3）】
軽度又は中等度の腎機能障害被験者では、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. 同意取得前 3 ヵ月以内に不安定又は臨床的に重要な疾患を有していた者、医学的に重篤な状態にある者、腎障害及びそれに関連する合併症とは無関係の臨床的に重要な臨床検査値異常を有する者、又は同意書への署名及び試験への参加が困難な精神疾患を有する者。
2. 腎移植歴を有する者。
3. 臨床検査値が以下の範囲にあり、安全に試験を完了できないと治験担当医師が判断した者。
   - ヘモグロビン < 9 g/dL
   - 白血球数 < 3000/μL 又は > 15000/μL
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）> 2 × 正常値上限（ULN）
   - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）> 2 × ULN
   - 総ビリルビン > 2.2 × ULN
   - International normalized ratio（INR）> 3
   - 血小板数 < 50000/μL
   - アルブミン < 3 g/dL

【健康被験者の除外基準（Group 2 及び Group 4）】
健康被験者では、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. 本試験への参加により、許容できないリスクにさらされるか、又は本試験のデータ解釈に影響を

及ぼすと考えられる状態（臨床的に重大な臨床検査異常を含む）にある者。
2. 同意取得前 30 日以内に全身又は局所性の処方薬を使用した者。
3. 治験薬初回投与前 7 日以内に、全身又は局所性の非処方薬（セントジョーンズワート等の植物薬を含む）を使用した者（ビタミン／ミネラルサプリメントを除く）。
4. 薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に影響する可能性のある外科的又は内科的状態（臨床的に重大な過敏性腸症候群、消化性潰瘍、胆嚢摘出術［直近 2 年以内］及び慢性肝疾患等）にある者。

投与期間：
投与期の Day 1 に治験薬を投与した。

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 の血漿中濃度を測定するため、投与直前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後に採血（各時点で約 5 mL）した。尿検体を、投与前（投与前 60 分以内）及び投与 0～8、8～24、24～48、48～72 時間後の間隔で採取（蓄尿）した。
以下の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。
- 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
- AUC_∞：時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $t_{1/2}$：消失半減期
- CL/F：経口クリアランス（アプレミラストのみ）
- Vz/F：経口投与時の終末相のみかけの分布容積（アプレミラストのみ）
- Ae72：投与 72 時間後までの累積尿中排泄量
- CL_r：腎クリアランス

以下の薬物動態パラメータを診断目的で算出したが、要約はしなかった。
- λz lower：λz の算出開始時点
- λz upper：λz の算出最終時点
- λzN：λz の算出に用いた測定時点の数
- Rsq：λz の算出時の回帰係数
- AUC %extrap：血漿中濃度測定可能な最終時点から無限時間までの外挿した AUC_∞の割合

2. 安全性
安全性は試験期間を通して評価した。安全性の評価項目は、有害事象（重篤な有害事象を含む）、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見等であった。有害事象は、同意取得時から治験薬最終投与 28 日後まで評価した。

統計手法：
1. 解析対象集団
安全性解析対象集団は、アプレミラストを投与されたすべての被験者と定義した。
薬物動態解析対象集団は、アプレミラストを投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者と定義した。

2. 薬物動態
血漿中濃度は、評価時点（nominal）及び被験者群別に要約統計量（平均値、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値）を算出した。薬物血漿中濃度プロファイルは、血漿中濃度の平均値（± SD）及び各被験者の値を線形スケール及び片対数スケールでプロットした。
尿中濃度は、評価時間間隔（nominal）及び被験者群別に要約統計量（平均値、SD、CV%、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値）を算出した。
薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法及び実際の採取時刻を用いて、被験者群別に要約統計量（平均値、SD、CV%、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

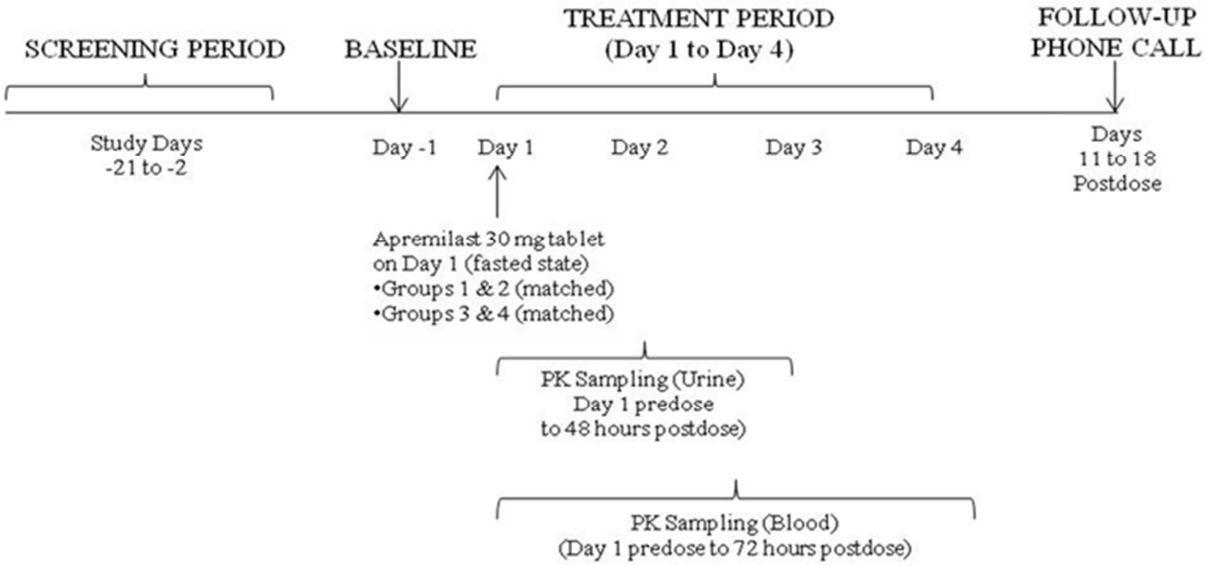
AUC、C_{max}、CL/F、Vz/F 及び CL_rについては、分散分析モデルを用いて、腎機能障害被験者群とマッチングさせた健康被験者群の幾何平均値比及びその 90%信頼区間を算出した。分散分析モデルには、固定効果として被験者群（軽度及び中等度）、健康状態（腎機能障害及び健康）及び被験者群と健康状態の交互作用項を、変量効果として被験者群内のネストされた matched pair を含めた。t_{max}については、腎機能障害被験者群とマッチングさせた健康被験者群の中央値の差及びその 90%信頼区間を Hodges-Lehmann 推定により算出し、Wilcoxon の符号順位検定を行った。

3.　安全性
有害事象は MedDRA Version 16.0 を用いてコーディングし、発現頻度、重症度及び治験薬との関連性によって要約した。有害事象の発現頻度を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表で示した。有害事象ごとの発現した被験者数には、同一被験者に同一事象が 2 回以上発現した場合も 1 名としてカウントした。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：CP-029 治験総括報告書 Figure 1

12.2.　試験成績の詳細

12.2.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。32 名が登録され、全員が試験を完了した。

Table 2:　被験者の内訳及び解析対象集団

	Group				
	1 Mild Renal Impairment N (%)	**2 Mild Renal Impairment Matched Control N (%)**	**3 Moderate Renal Impairment N (%)**	**4 Moderate Renal Impairment Matched Control N (%)**	**Total N (%)**
Number of Subjects Enrolled	8	8	8	8	32
Number of Subjects Completed	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)
Number of Subjects Discontinued	0	0	0	0	0
Number of Subjects in Safety Population	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)
Number of Subjects in PK Population	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)

N = total number of subjects; PK = pharmacokinetic.
All subjects received one 30 mg apremilast tablet administered under fasted conditions.
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 3

12.2.2.　　解析対象集団

解析対象集団を Table 2 に示した。32 名全員が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団となった。

12.2.3.　　被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を Table 3 に示す。性別では被験者の 62.5%が男性で、人種では 87.5%が白人、84.4%が非ヒスパニック・ラテン系であった。平均年齢は 52.8 歳で、腎機能障害が重いほど eGFR の平均値は低かった。

Table 3:　人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Group				
Demographics	**1 (Mild RI) (N = 8)**	**2 (Mild RI Matched HS) (N = 8)**	**3 (Moderate RI) (N = 8)**	**4 (Moderate RI Matched HS) (N = 8)**	**Total (N = 32)**
Age (years) Mean (range)	55.6 (51 to 64)	48.0 (43 to 57)	56.4 (33 to 72)	51.1 (41 to 59)	52.8 (33 to 72)
Height (cm) Mean (range)	170.90 (165.0 to 181.0)	169.59 (154.0 to 181.0)	176.31 (162.0 to 186.5)	174.98 (161.5 to 187.0)	172.94 (154.0 to 187.0)
Weight (kg) Mean (range)	75.84 (50.1 to 100.6)	82.20 (53.5 to 99.7)	88.73 (64.3 to 107.8)	86.83 (64.2 to 114.0)	83.40 (50.1 to 114.0)
Body mass index (kg/m^2) Mean (range)	26.01 (18.4 to 33.4)	28.51 (21.4 to 33.7)	28.28 (24.5 to 31.7)	28.23 (21.3 to 34.5)	27.76 (18.4 to 34.5)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$) Mean (range)	71.6 (67 to 77)	108.8 (91 to 139)	47.8 (34 to 57)	100.6 (94 to 110)	82.2 (34 to 139)
Gender, n (%) Male Female	5 (62.5) 3 (37.5)	5 (62.5) 3 (37.5)	5 (62.5) 3 (37.5)	5 (62.5) 3 (37.5)	20 (62.5) 12 (37.5)
Race, n (%) White Black or African American	8 (100) 0	7 (87.5) 1 (12.5)	5 (62.5) 3 (37.5)	8 (100) 0	28 (87.5) 4 (12.5)
Ethnicity, n (%) Hispanic or Latino	1 (12.5)	2 (25.0)	0	2 (25.0)	5 (15.6)
Not Hispanic or Latino	7 (87.5)	6 (75.0)	8 (100)	6 (75.0)	27 (84.4)

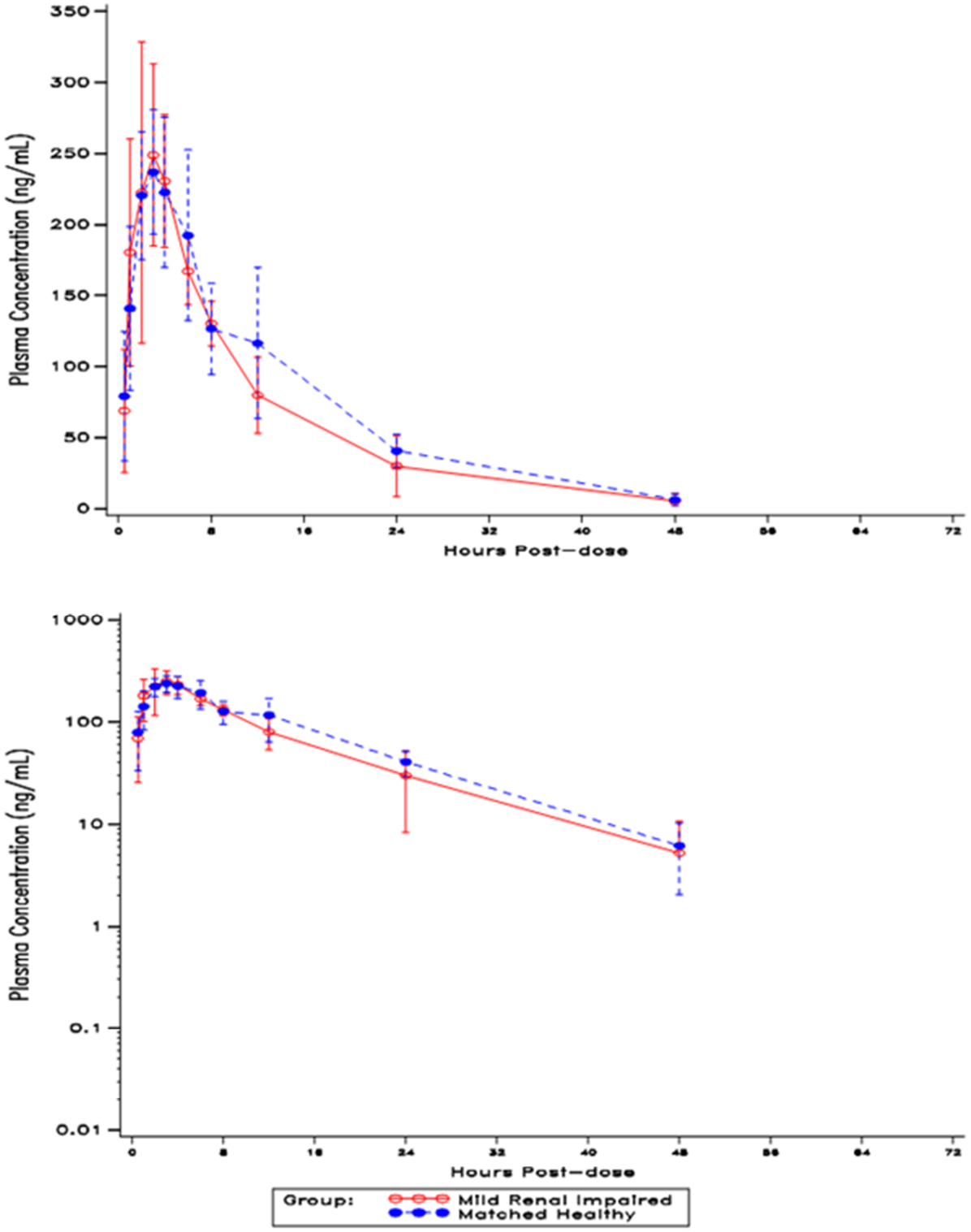
eGFR = estimated glomerular filtration rate; n = number of subjects within group; N = total number of subjects.
HS = healthy subject; RI = renal impairment.
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 4

12.2.4.　薬物動態の結果

12.2.4.1.　アプレミラスト

血漿中アプレミラスト濃度の推移を Figure 2（軽度腎機能障害被験者及び健康被験者）及び Figure 3（中等度腎機能障害被験者及び健康被験者）に示す。

Figure 2:　軽度の腎機能障害被験者群及びマッチングさせた健康被験者群の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）



Source：CP-029 治験総括報告書 Figure 2