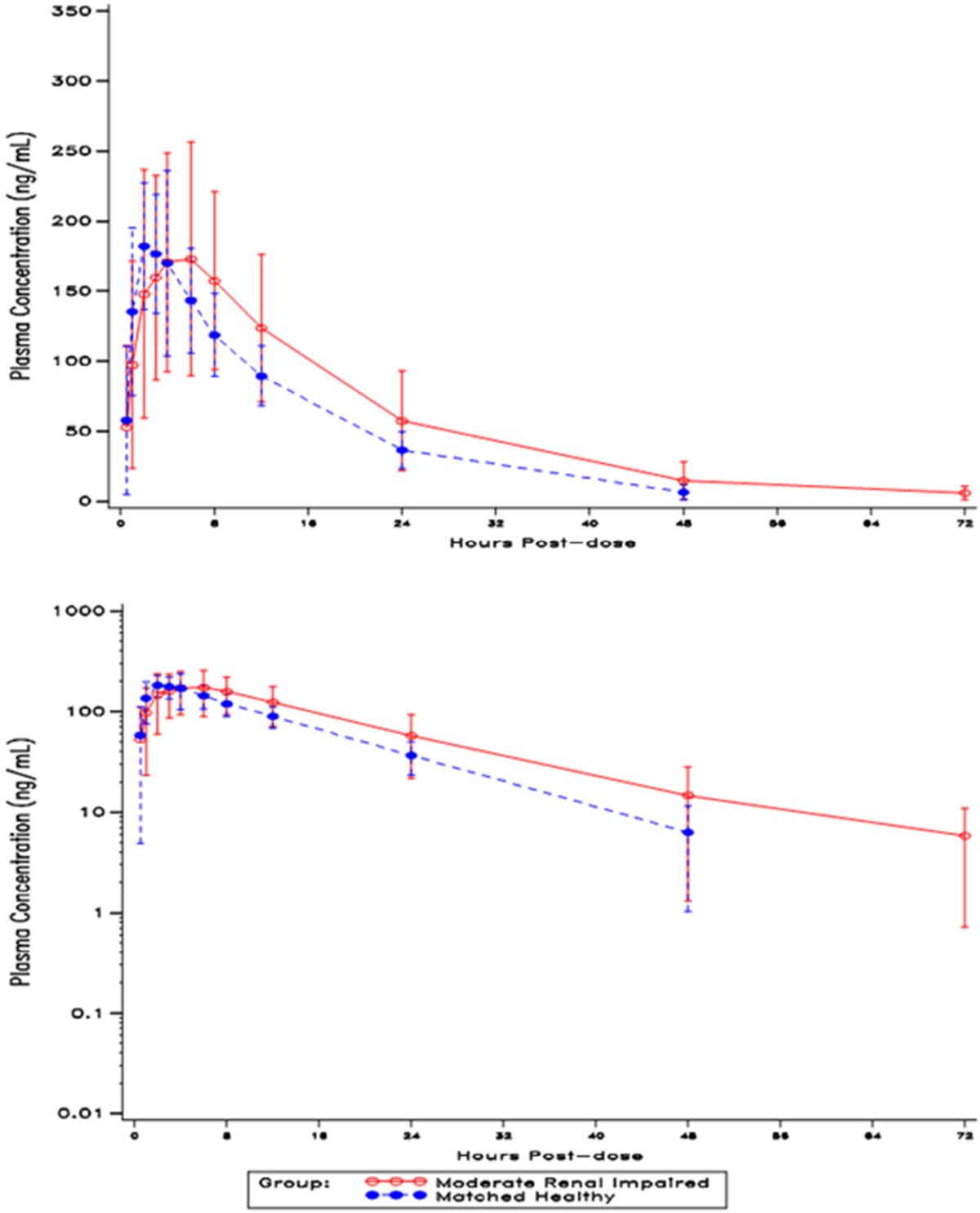
Figure 3:　中等度の腎機能障害被験者群及びマッチングさせた健康被験者群の血漿中アプレミラスト濃度の推移（平均値 ± SD）（上図：線形スケール、下図：片対数スケール）



Source：CP-029 治験総括報告書 Figure 3

アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータを Table 4 に、尿中排泄量及び腎クリアランスを Table 5 に、腎機能障害被験者群と健康被験者群の薬物動態パラメータの比較結果を Table 6 に示す。

軽度腎機能障害被験者群（Group 1）とマッチングさせた健康被験者群（Group 2）ではアプレミラストの薬物動態に臨床的に意義のある差はみられなかった。

中等度腎機能障害被験者群（Group 3）では、マッチングさせた健康被験者群（Group 4）より AUC_{∞} の幾何平均値は約 22%高く、C_{max} の幾何平均値は約 13%低かったが、これらの差は統計学的に有意ではなかった。また、Group 2 の健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群とマッチング）と比べたとき、AUC_{∞} の幾何平均値は同程度であり、C_{max} の幾何平均値は 18%低かったが統計学的に有意な差ではなかった。以上の結果から、中等度腎機能障害被験者群と健康被験者群の間の曝露量の差は、被験者間変動の範囲内で有意なものではないと考えられた。

アプレミラスト未変化体の尿中排泄量及びアプレミラストの腎クリアランスは、軽度及び中等度の腎機能障害被験者群ともに、マッチングさせた健康被験者群より低かったが、アプレミラストの薬物動態に意義のある影響を及ぼすものではなかった。これらの差は、アプレミラスト未変化体の尿中排泄率が低い（4.84%以下）ことに起因すると考えられた。すなわち、仮に腎機能障害によって尿中排泄が完全に遮断されたとしても、AUC の上昇は最大でも 4.84%以下に限定されると考えられる。したがって、腎機能障害被験者群で認められたアプレミラストの尿中排泄量の減少は、アプレミラストの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考える。

Table 4:　アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）

Parameter	Group			
	1 (Mild RI) (N = 8)	2 (Mild RI Matched HS) (N = 8)	3 (Moderate RI) (N = 8)	4 (Moderate RI Matched HS) (N = 8)
T_{max} (h)[a]	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-4.07)	3.50 (0.50-8.00)	2.00 (1.00-6.00)
C_{max} (ng/mL)	264.53 (29.7)	249.16 (16.6)	181.59 (46.6)	207.57 (32.1)
AUC (ng•h/mL)	2974.69 (21.2)	3464.47 (19.2)	3465.53 (66.6)	2838.26 (23.9)
AUC_t (ng•h/mL)	2935.91 (20.9)	3431.14 (19.4)	3394.50 (65.7)	2764.56 (26.7)
$t_{1/2,Z}$	8.41 (18.5)	8.14 (23.8)	10.46 (39.7)	8.30 (23.5)
CL/F (L/h)	10.09 (21.2)	8.66 (19.2)	8.66 (66.6)	10.57 (23.9)
Vz/F (L)	122.42 (12.6)	101.70 (36.1)	130.65 (48.6)	126.63 (21.3)

AUC = area under the plasma concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last time with detectable levels; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2,Z}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; Vz/F = apparent total volume of distribution.
HS = healthy subject; RI = renal impairment
[a] T_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum)
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 5

Table 5:　アプレミラストの尿中排泄量及び腎クリアランス（幾何平均値［幾何 CV%］）

Group	Ae72 (mg)	Fe72 (%)	CL_R (L/h)
1 (Mild RI)	0.85 (41.6)	2.85 (41.6)	0.29 (40.5)
2 (Matched HS)	1.45 (42.3)	4.84 (42.3)	0.42 (34.4)
3 (Moderate RI)	0.75 (44.0)	2.51 (44.0)	0.22 (78.0)
4 (Matched HS)	1.28 (32.8)	4.28 (32.8)	0.46 (32.3)

Ae72 (mg) = cumulative amount of drug excreted unchanged in urine through 72 hours postdose; Fe72 (%) = percentage of administered dose (30 mg); CL_R = renal clearance
CV = coefficient of variation; HS = healthy subject; RI = renal impairment
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 6

Table 6:　アプレミラストの薬物動態パラメータの軽度及び中等度の腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果

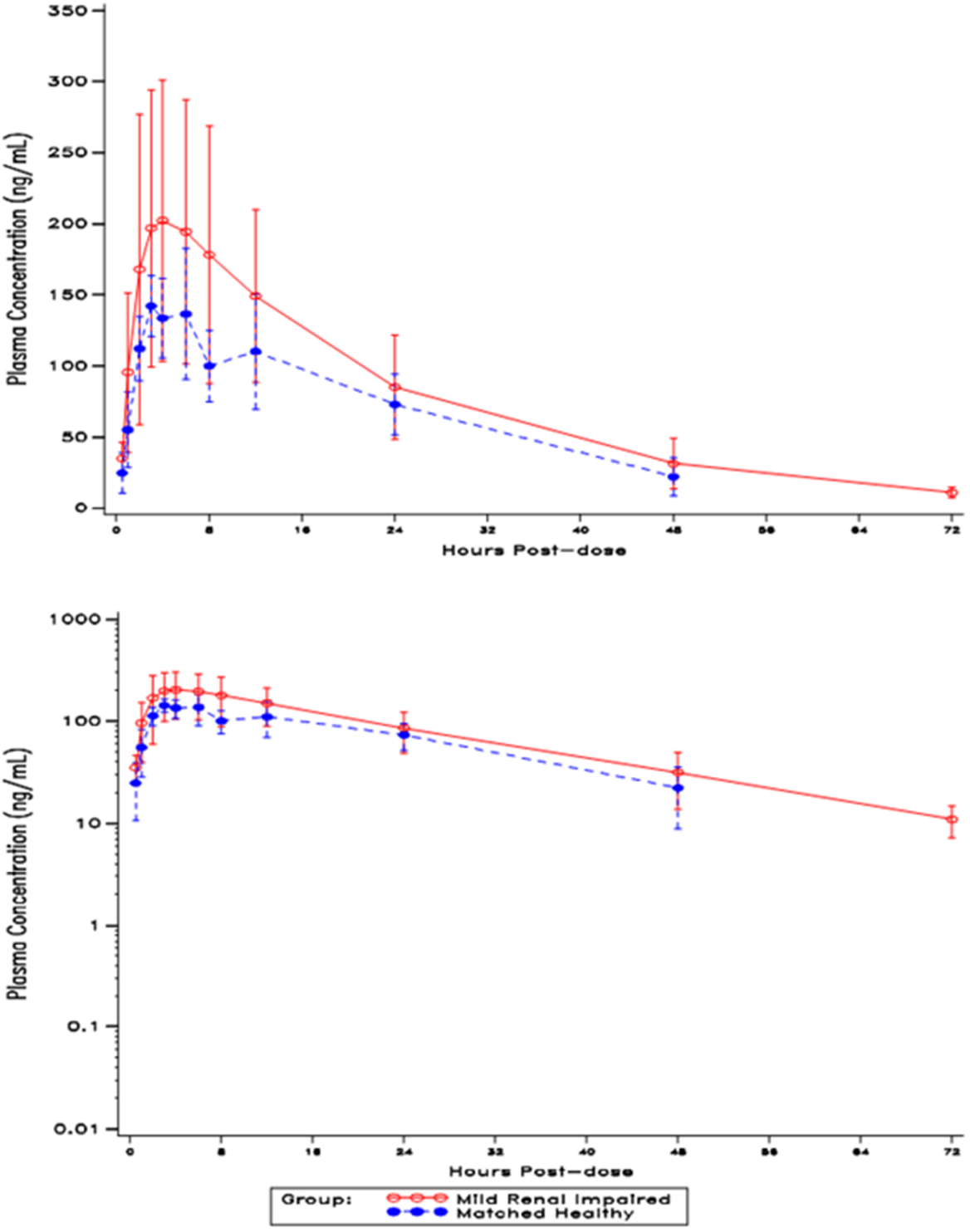
Parameter	Group	N	Geometric Mean	Comparison	Ratio (%) of Geometric Means (Impaired vs. Matched Healthy)	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	1 (Mild RI)	8	2974.7	Mild RI versus Matched HS	85.9	(65.8, 112.0)
	2 (Matched HS)	8	3464.5			
	3 (Moderate RI)	8	3465.5	Moderate versus Matched HS	122.1	(93.6, 159.3)
	4 (Matched HS)	8	2838.3			
C_{max} (ng/mL)	1 (Mild RI)	8	264.5	Mild RI versus Matched HS	106.2	(84.7, 133.1)
	2 (Matched HS)	8	249.2			
	3 (Moderate RI)	8	181.6	Moderate versus Matched HS	87.5	(69.8, 109.7)
	4 (Matched HS)	8	207.6			
CL/F (L/h)	1 (Mild RI)	8	10.1	Mild RI versus Matched HS	116.5	(89.3, 151.9)
	2 (Matched HS)	8	8.7			
	3 (Moderate RI)	8	8.7	Moderate versus Matched HS	81.9	(62.8, 106.8)
	4 (Matched HS)	8	10.6			
CL_R (L/h)	1 (Mild RI)	8	0.29	Mild RI versus Matched HS	68.7	(47.4, 99.7)
	2 (Matched HS)	8	0.42			
	3 (Moderate RI)	8	0.22	Moderate versus Matched HS	47.7	(32.9, 69.2)
	4 (Matched HS)	8	0.46			

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; CL/F = apparent total plasma clearance; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; HS = healthy subject; RI = renal impairment.
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 7

12.2.4.2.　代謝物 M12

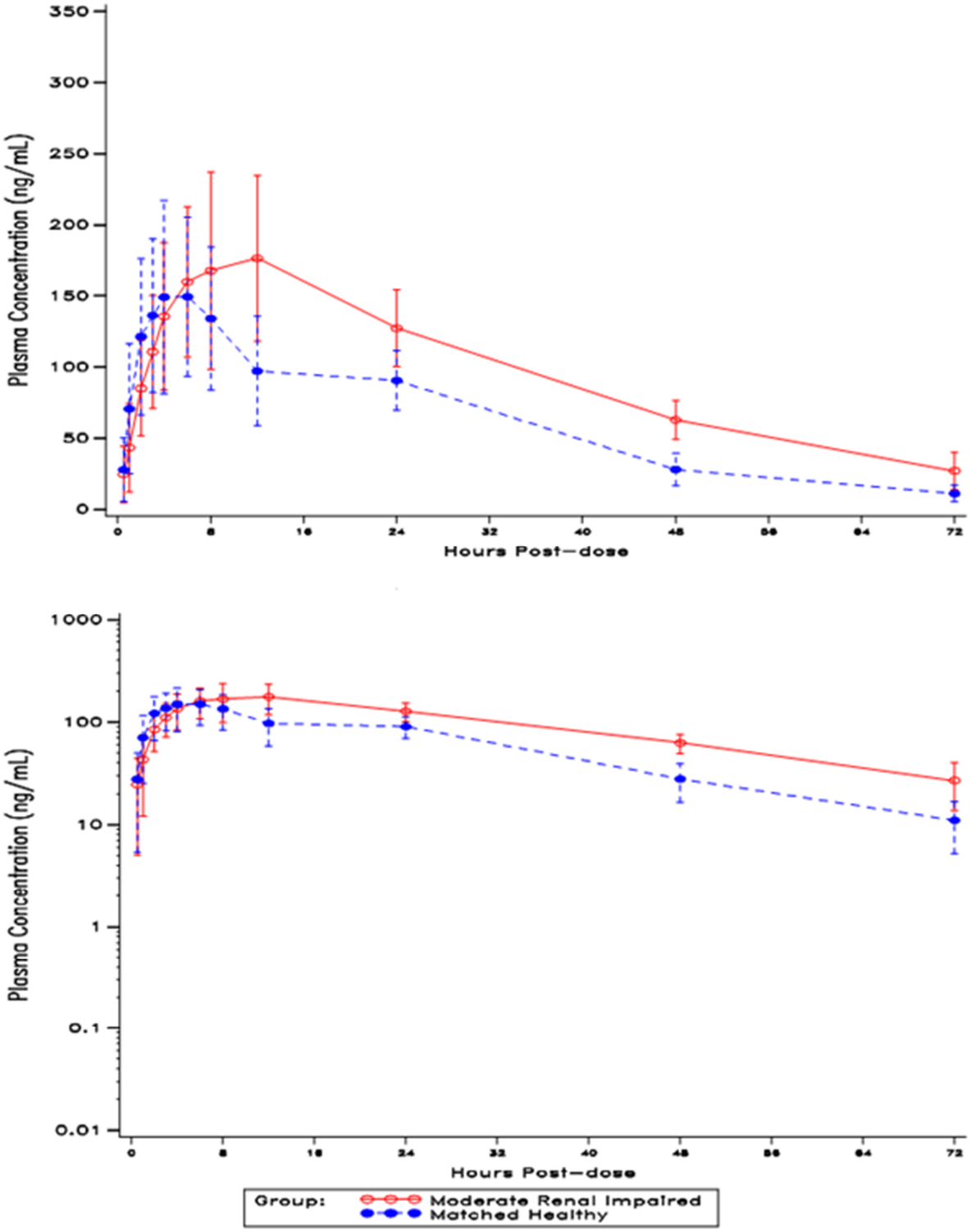
血漿中 M12 濃度の推移を Figure 4（軽度腎機能障害被験者及び健康被験者）及び Figure 5（中等度腎機能障害被験者及び健康被験者）に示す。血漿中 M12 濃度の平均値は、軽度及び中等度の腎機能障害被験者群ではマッチングさせた健康被験者群よりおおむね高かった。血漿中 M12 濃度は C_{max} に到達した後、投与 48 又は 72 時間後まで単相性の減少を示した。

Figure 4:　軽度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 M12 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 4

Figure 5:　中等度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 M12 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 5

M12 の血漿中薬物動態パラメータを Table 7 に、尿中排泄量及び腎クリアランスを Table 8 に、腎機能障害被験者群と健康被験者群の薬物動態パラメータの比較結果を Table 9 に示す。

軽度腎機能障害被験者群（Group 1）ではマッチングさせた健康被験者群（Group 2）より AUC_{∞}が 29.6%、C_{max} が 30.8%高かった。中等度腎機能障害被験者群（Group 3）ではマッチングさせた健康被験者群（Group 4）より AUC_{∞}が 61.4%、C_{max} が 16.9%高かった。M12 の腎クリアランスは、軽度及び中等度の腎機能障害被験者群ともに健康被験者群より約 40%低かった。

軽度及び中等度の腎機能障害によって、M12 のクリアランスはクレアチニンのような体内の親水性の低分子生体成分の場合と同様に低下し、排泄の遅延や血漿中濃度の上昇が生じる。以上のように、腎機能障害は、主に M12 やクレアチニン等の尿中排泄型の分子の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。一方、M12 は薬理活性を有さないため、有効性への影響はないと考えられる。

Table 7: 代謝物 M12 の血漿中薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）

Parameter	Group			
	1 Mild RI (N = 8)	2 Matched HS (N = 8)	3 Moderate RI (N = 8)	4 Matched HS (N = 8)
T_{max} (h)[a]	5.00 (2.00-12.00)	6.00 (3.00-8.00)	10.00 (4.00-12.07)	5.00 (2.00-24.00)
C_{max} (ng/mL)	199.79 (63.5)	152.77 (21.0)	180.78 (39.9)	154.68 (42.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	5010.71 (46.2)	3865.19 (25.3)	7719.80 (23.6)	4780.20 (21.9)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	4744.65 (47.6)	3627.24 (25.9)	6653.86 (23.0)	4233.06 (27.3)
$t_{1/2,z}$	14.20 (22.8)	13.15 (12.9)	21.85 (42.4)	15.03 (27.5)

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to the last time with detectable levels; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration
HS = healthy subject; RI = renal impairment
[a] T_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum)
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 8

Table 8: M12 の尿中排泄量及び腎クリアランス（幾何平均値［幾何 CV%］）

Group	A_{e72} (mg)	CL_R (L/h)
1 (Mild RI)	11.13 (30.8)	2.35 (35.8)
2 (Matched HS)	13.31 (21.4)	3.67 (24.2)
3 (Moderate RI)	12.24 (43.4)	1.84 (41.1)
4 (Matched HS)	12.80 (18.3)	3.02 (24.7)

Ae = cumulative amount of drug excreted unchanged in urine through 72 hours postdose; CL_R = renal clearance
HS = healthy subject; RI = renal impairment
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 9

Table 9: M12 の薬物動態パラメータの軽度及び中等度の腎機能障害被験者と健康被験者の比較結果

Parameter	Group	N	Geometric Mean	Comparison	Ratio (%) of Geometric Means (Impaired vs. Matched Healthy)	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	1 (Mild RI)	8	5010.7	Mild RI versus Matched HS	129.6	(99.5, 168.8)
	2 (Matched HS)	8	3865.2			
	3 (Moderate RI)	8	7719.8	Moderate versus Matched HS	161.4	(122.8, 212.3)
	4 (Matched HS)	7	4781.7			
C_{max} (ng/mL)	1 (Mild RI)	8	199.8	Mild RI versus Matched HS	130.8	(91.7, 186.6)
	2 (Matched HS)	8	152.8			
	3 (Moderate RI)	8	180.8	Moderate versus Matched HS	116.9	(81.9, 166.8)
	4 (Matched HS)	8	154.7			
CL_R (L/h)	1 (Mild RI)	8	2.35	Mild RI versus Matched HS	63.9	(49.4, 82.7)
	2 (Matched HS)	8	3.67			
	3 (Moderate RI)	8	1.84	Moderate versus Matched HS	60.8	(47.0, 78.8)
	4 (Matched HS)	8	3.02			

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from Time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CL_R = renal clearance
CI = confidence interval; HS = healthy subject; RI = renal impairment
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 10

12.2.5. 安全性の結果

12.2.5.1. 治験薬の曝露状況

32 名全員がアプレミラスト 30 mg 錠を 1 錠、空腹時に単回投与された。

12.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 10 に示す。全体で、有害事象は 32 名中 9 名（28.1%）に、重篤な有害事象は軽度腎機能障害被験者群の 1 名に発現した。試験期間中に死亡や試験の中止に至った有害事象はなかった。

Table 10: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Group				
	1 (Mild RI) (N = 8) n (%) E	2 (Mild RI Matched HS) (N = 8) n (%) E	3 (Moderate RI) (N = 8) n (%) E	4 (Moderate RI Matched HS) (N = 8) n (%) E	Total (N = 32) n (%) E
Subjects with at least one TEAE	2 (25.0) 11	2 (25.0) 4	2 (25.0) 3	3 (37.5) 4	9 (28.1) 22
Subjects with at least one TEAE related to study drug	2 (25.0) 3	2 (25.0) 3	1 (12.5) 2	1 (12.5) 1	6 (18.8) 9
Subjects with at least one SAE	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
Subjects with at least one SAE related to study drug	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to TEAE	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to TEAE related to study drug	0	0	0	0	0
Subjects who died	0	0	0	0	0

E = number of TEAEs; n = number of subjects with treatment-emergent adverse events; N = total number of subjects; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.
HS = healthy subject; RI = renal impairment
Note: % = n/N × 100.
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 11

12.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 11 に示す。有害事象は 32 名中 9 名（28.1%）に発現し、その内訳は健康被験者群（中等度腎機能障害被験者群とマッチング）が 3 名（37.5%）、軽度腎機能障害被験者群、中等度腎機能障害被験者群及び健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群とマッチング）が各 2 名（25.0%）であった。

多かったのは頭痛及び悪心で、いずれも 3 名（9.4%）に発現した。その他の有害事象はすべて各 1 名のみに発現した。頭痛は、軽度腎機能障害被験者群、中等度腎機能障害被験者群及び健康被験者群（中等度腎機能障害被験者群とマッチング）の各 1 名に発現した。悪心は、軽度腎機能障害被験者群の 1 名、健康被験者群（中等度腎機能障害被験者群とマッチング）の 2 名に発現した。すべての有害事象は試験終了までに消失した。

有害事象は、軽度腎機能障害被験者群の 1 名に発現した心筋梗塞（重篤）、筋肉痛、失神寸前の状態及び急性心不全（いずれも中等度）以外は軽度で、高度の事象はなかった。

Table 11: 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	Group 1 (Mild RI) (N = 8) n (%) E	2 (Mild RI Matched HS) (N = 8) n (%) E	3 (Moderate RI) (N = 8) n (%) E	4 (Moderate RI Matched HS) (N = 8) n (%) E	Total (N = 32) n (%) E
神経系障害	2 (25.0) 2	1 (12.5) 1	2 (25.0) 3	1 (12.5) 2	6 (18.8) 8
頭痛	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 1	1 (12.5) 2	3 (9.4) 4
浮動性めまい	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (3.1) 1
味覚異常	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (3.1) 1
失神寸前の状態	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
失神	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.1) 1
胃腸障害	1 (12.5) 4	1 (12.5) 1	0	2 (25.0) 2	4 (12.5) 7
悪心	1 (12.5) 2	0	0	2 (25.0) 2	3 (9.4) 4
口唇炎	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.1) 1
心窩部不快感	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
嘔吐	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5) 1	1 (12.5) 1	0	0	2 (6.3) 2
背部痛	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.1) 1
筋肉痛	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
心臓障害					
急性心不全	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
心筋梗塞	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
臨床検査	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.1) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.1) 1
代謝および栄養障害	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
2 型糖尿病	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
精神障害	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1
不安	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.1) 1

E = number of treatment-emergent adverse events; n = number of subjects with treatment-emergent adverse events; N = total number of subjects.
HS = healthy subject; RI = renal impairment
Note: % = n/N × 100.
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

12.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合を Table 12 に示す。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 6 名（18.8%）に発現し、内訳は、軽度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が各 2 名、中等度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が各 1 名であった。

多かったのは頭痛で、3 名（9.4%）（軽度腎機能障害被験者群、中等度腎機能障害被験者群及び健康被験者群［中等度腎機能障害被験者群とマッチング］の各 1 名）に発現し、その他はすべて各 1 名のみに発現した。

Table 12: 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	Group 1 (Mild RI) (N = 8) n (%)	2 (Mild RI Matched HS) (N = 8) n (%)	3 (Moderate RI) (N = 8) n (%)	4 (Moderate RI Matched HS) (N = 8) n (%)	Total (N = 32) n (%)
神経系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (9.4)
頭痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (9.4)
味覚異常	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (6.3)
悪心	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)
口唇炎	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
心窩部不快感	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
背部痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
臨床検査	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)

n = number of subjects with treatment-emergent adverse events; N = total number of subjects.
HS = healthy subject; RI = renal impairment
Note: % = n/N × 100.
Source：CP-029 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

12.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

12.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象として軽度腎機能障害被験者群 1 名に心筋梗塞が発現し、治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.34 項に示す。

12.2.5.7. 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。

12.2.5.8. 臨床検査

健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群とマッチング）で、Day 4 のクレアチンキナーゼの平均値が基準範囲を超えていた。同時期に 1 名で軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現しており（治験薬との関連性は否定されなかった）、これが平均値の上昇の原因と考えられた。臨床検査値には被験者群に関連する明らかな傾向は認められなかった。

12.2.5.9. バイタルサイン

健康被験者群（軽度腎機能障害被験者群とマッチング）の 1 名に、臨床的に重要な収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の低下が認められた。当該被験者には有害事象として失神が発現しており、その際に規定外で測定された値であった。バイタルサインには被験者群に関連する明らかな傾向は認められなかった。

12.2.5.10. 心電図

軽度腎機能障害被験者群の 1 名に臨床的に重要な心電図所見が認められた。当該被験者には重篤な有害事象として心筋梗塞が発現しており、その際に規定外で実施された 2 回の心電図検査の所見であった。心電図には、被験者群に関連する明らかな傾向は認められなかった。

12.3. 全体の結論

- 軽度及び中等度の腎機能障害がアプレミラストの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。
- 健康被験者、軽度及び中等度の腎機能障害被験者に対するアプレミラスト 30 mg の単回投与の忍容性は良好であった。
- 以上のことから、軽度及び中等度の腎機能障害患者にアプレミラストを投与する際、用量調整は不要であることが支持された。

13. 第 1 相試験【CC-10004-CP-020】（外国）【添付資料番号：5.3.3.4.1】（参考資料）

13.1. 試験の概要

健康女性被験者を対象に外国で実施した第 1 相試験【治験実施計画書番号：CC-10004-CP-020】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-020】の概要

治験の標題： A phase 1, open-label, randomized, 2-way crossover study to investigate the effects of apremilast (CC-10004) on the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy female 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】 経口避妊薬の薬物動態に対するアプレミラストの影響を AUC_{τ} 及び C_{max} で評価する。 【副次目的】 被験者の安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は非盲検、多施設共同、ランダム化、2 順序、2-way クロスオーバー試験で、健康女性被験者を対象とした。スクリーニング期、導入期（run-in phase）、投与期及び追跡調査の来院日で構成された。 スクリーニング期（最長 28 日間）の後、適格と判定された被験者は導入期に移行し、導入期の開始時に混合型経口避妊薬である（Ortho Tri-Cyclen® DIALPAKs®（エチニルエストラジオールとノルゲスチメートの合剤）を 1 又は 2 シート（1 シート 28 錠［実薬 21 錠、プラセボ 7 錠］）提供された。なお、試験前に他の経口避妊薬を使用していた被験者は Ortho Tri-Cyclen®に切り替え、投与期の前に連続 2 サイクル（1 サイクル 28 日）添付文書に従って服用し、試験前に Ortho Tri-Cyclen®又はその後発品を使用していた被験者は Ortho Tri-Cyclen®を投与期の前に 1 サイクル添付文書に従って服用した。また、可能な限り週に 1 回、服薬状況の確認のため来院した。 導入期の完了後、試験参加の適格性を維持していた被験者は投与期に移行した。投与期は 2 サイクル（サイクル 1 及び 2、各サイクル 28 日）で構成され、添付文書に従って Ortho Tri-Cyclen®の投与を継続した。各サイクルの Day −1 にベースラインの評価のため来院し、適格と判定された被験者は初回投与前に以下の 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。 ・投与順序 1：Treatment A→Treatment B ・投与順序 2：Treatment B→Treatment A 各被験者は、決められた順に以下の投与を受けた。 ・Treatment A：経口避妊薬 1 日 1 回投与（Day 1～28） ・Treatment B：経口避妊薬 1 日 1 回投与（Day 1～28）＋アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回経口投与（Day 12～21） Treatment A では Day 1～20 に外来で処方された経口避妊薬を被験者自身が服用した（ただし、Day 12～20 の間に服薬状況確認のための来院時に 1 回のみ治験実施施設で投与された）。Day 20 に被験者は	

入院し、Day 21 及び 22 は治験実施施設で経口避妊薬が投与された。試験手順が完了した Day 22、後に退院し、Day 23～28 は外来で経口避妊薬の服用を継続した。
Treatment B では、Day 1～11 は外来で処方された経口避妊薬を被験者自身が服用し、Day 12～21 のアプレミラストの単独投与及び経口避妊薬とアプレミラストの併用投与は治験実施施設で行った。朝にアプレミラストと経口避妊薬を併用投与し、夜にアプレミラストを単独投与した。被験者は Day 11 に来院して一晩入院し、Day 12～22 は継続して入院するが、試験手順を遵守している場合 Day 12～20 は日中に外出してよいこととした。ただし、外出は朝投与の約 2 時間後からで、夜投与のために治験実施施設に戻ることとした。Day 20 の夜から Day 22 までは継続して入院し、Day 22 に治験実施施設で経口避妊薬を服用して試験手順が完了した後に退院し、Day 23～28 は外来で経口避妊薬の服用を継続した。

投与期のサイクル 1 及び 2 に、エチニルエストラジオール（経口避妊薬のエストロゲン）、ノルゲスチメート（経口避妊薬のプロゲステロン）及び 17-デアセチルノルゲスチメート（ノルゲスチメートの活性代謝物）の血漿中濃度を測定するため、Day 21 の朝の投与前（0 時間）及び投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、30 時間後に血液検体を採取した。加えて、Treatment B のサイクルでは、血漿中アプレミラスト濃度を測定するため、Day 19～22 の朝の投与前及び投与 2 時間後に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、妊娠検査、身体所見、併用薬、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値であった。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を確認して記録した。安全性の最終評価は追跡調査時（サイクル 2 の退院後 7～10 日）に実施した。試験を中止した場合は中止後 7～10 日以内に中止時調査を実施することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：
　登録／割付被験者数：40 名（各投与順序 20 名）
解析時：
　完了被験者数：35 名
　安全性解析対象集団：40 名
　薬物動態解析対象集団：38 名

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上 42 歳以下の妊娠可能な健康女性で、スクリーニング前に混合型経口避妊薬を連続で 2 サイクル以上服薬している者。

投与期間：
1.　導入期
スクリーニング期終了後に適格と判定された被験者は導入期に移行し、Ortho Tri-Cyclen®（経口避妊薬）を 1 又は 2 サイクル（1 サイクル 28 日）服用した。

2.　投与期（サイクル 1 及び 2）
【各サイクルの Day 1～11】
被験者は外来ベースで添付文書に従って経口避妊薬を服用し、Day 6（± 2 日）に服薬状況の確認のため来院した。
Treatment B では、Day 11 の午後又は夜に来院して一晩入院した。

【各サイクルの Day 12～28】
Treatment A：
Day 12～20 は、被験者が外来で添付文書に従って経口避妊薬を服用し、Day 15（± 2 日）に服薬状況確認のため来院した。
Day 20 の午後又は夜に来院して入院し、Day 21 の投与前に一晩（8 時間以上）絶食した。
Day 21 及び 22 は、治験実施施設で朝に経口避妊薬を投与した。Day 22 に、試験手順が完了した後に退院した。
Day 23～28 は被験者が外来で経口避妊薬を服用した。

Treatment B：
Day 12～20 は、治験実施施設で朝にアプレミラスト 30 mg と経口避妊薬を併用投与し、夜（朝の投与の約 12 時間後）にアプレミラスト 30 mg を投与した。
Day 20 の夜から Day 21 の投与前まで 8 時間以上絶食した。
Day 21 は、治験実施施設で朝にアプレミラスト 30 mg と経口避妊薬を併用投与し、夜（朝の投与の約 12 時間後）にアプレミラスト 30 mg を投与した。
Day 22 は、治験実施施設で朝に経口避妊薬を投与した。Day 22 に、試験手順が完了した後に退院した。
Day 23～28 は、被験者が外来で経口避妊薬を服用した。

評価項目：

1.　薬物動態パラメータ

サイクル 1 及び 2 に、治験実施計画書で規定された時点のエチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中濃度を測定し、以下の定常状態での薬物動態パラメータを算出した（十分なデータがある場合）。

・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_τ：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（主要評価項目）
・C_{max}：最高血漿中濃度（主要評価項目）
・t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
・$t_{1/2}$：消失半減期
・CL/F：経口投与時のみかけのクリアランス
・Vz/F：経口投与時の終末相でのみかけの分布容積

加えて、Treatment B では、Day 19～22 の朝の投与前及び投与 2 時間後の血漿中アプレミラスト濃度を測定した。
薬物動態パラメータは、WinNonlin（Professional Version 5.3）を用いて算出した。算出には実採取時間を用いた。

2.　安全性

試験期間を通して、安全性を以下の項目により評価した。
・有害事象（重篤な有害事象を含む）
・妊娠検査
・身体所見
・有害事象に対する併用薬／重要な非薬物療法
・バイタルサイン
・心電図
・臨床検査

統計手法：

1.　解析対象集団

安全性解析対象集団は、投与期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
薬物動態解析対象集団は、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

エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中濃度の一覧表を作成し、nominal の採血時間ごとに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算出した（nominal の採血時間に基づく）。エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート及び 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法で実採血時間を用いて算出した。算出した薬物動態パラメータの一覧表及び要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、変動係数（CV%）、標準誤差、幾何平均値、幾何 CV%、中央値、最小値及び最大値）を示した。
ノルゲスチメートの主要代謝物は 17-デアセチルノルゲスチメートで、ノルゲスチメートは経口投与後

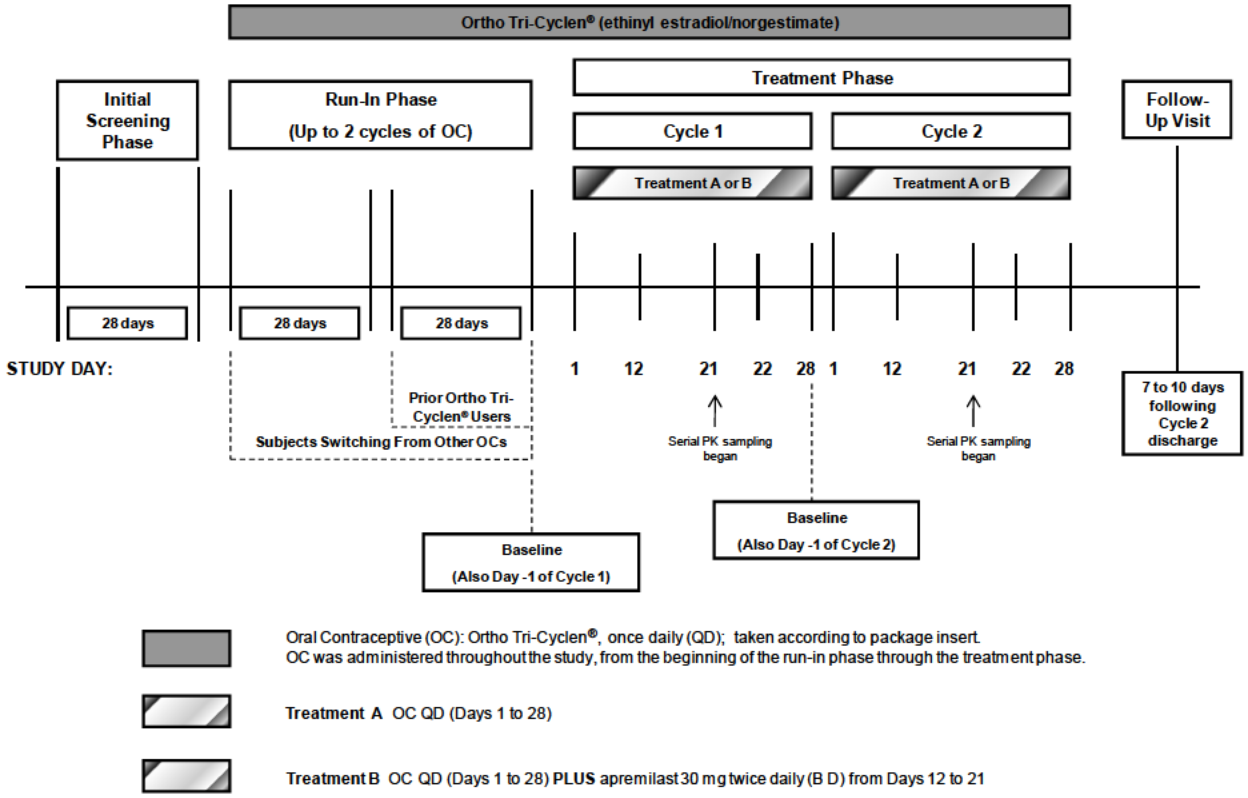
に広範に代謝されるため、ヒト血清中濃度が定量下限未満となることが多い。17-デアセチルノルゲスチメートは測定可能で、またノルゲスチメートの薬理学的特性と類似していてノルゲスチメートの薬理活性に寄与していることから、17-デアセチルノルゲスチメートはプロゲステロンの比較に用いるのに適切と考えられた。
エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態に対するアプレミラストの影響を評価するため、C_{max} 及び AUC_{τ} を自然対数変換し分散分析を行った。本モデルには、固定効果として投与、投与順序及びサイクルを、変量効果として投与順序内のネストされた被験者を含めた。t_{max} は、ノンパラメトリック法による解析で中央値の投与間の差を算出した。t_{max} の中央値、中央値の差及び中央値の差の 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出し、p 値は Wilcoxon の符号順位検定により算出した。
2 投与間（アプレミラストと経口避妊薬の併用投与及び経口避妊薬の単独投与）で、C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の間に含まれた場合、エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態に対するアプレミラストの影響はないとみなすこととした。
Day 19～22 の朝の投与前及び投与 2 時間後の血漿中アプレミラスト濃度については、要約統計量（被験者数、平均値、SD、CV%、標準誤差、幾何平均値、幾何 CV%、中央値、最小値及び最大値）を示した。

3.　安全性
有害事象は MedDRA Version 14.1 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、SD、最小値、中央値及び最大値）を示し、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記録した。
心電図、妊娠検査、身体所見及びすべての前治療及び併用薬は一覧を示した。
安全性の評価項目では被験者間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：
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



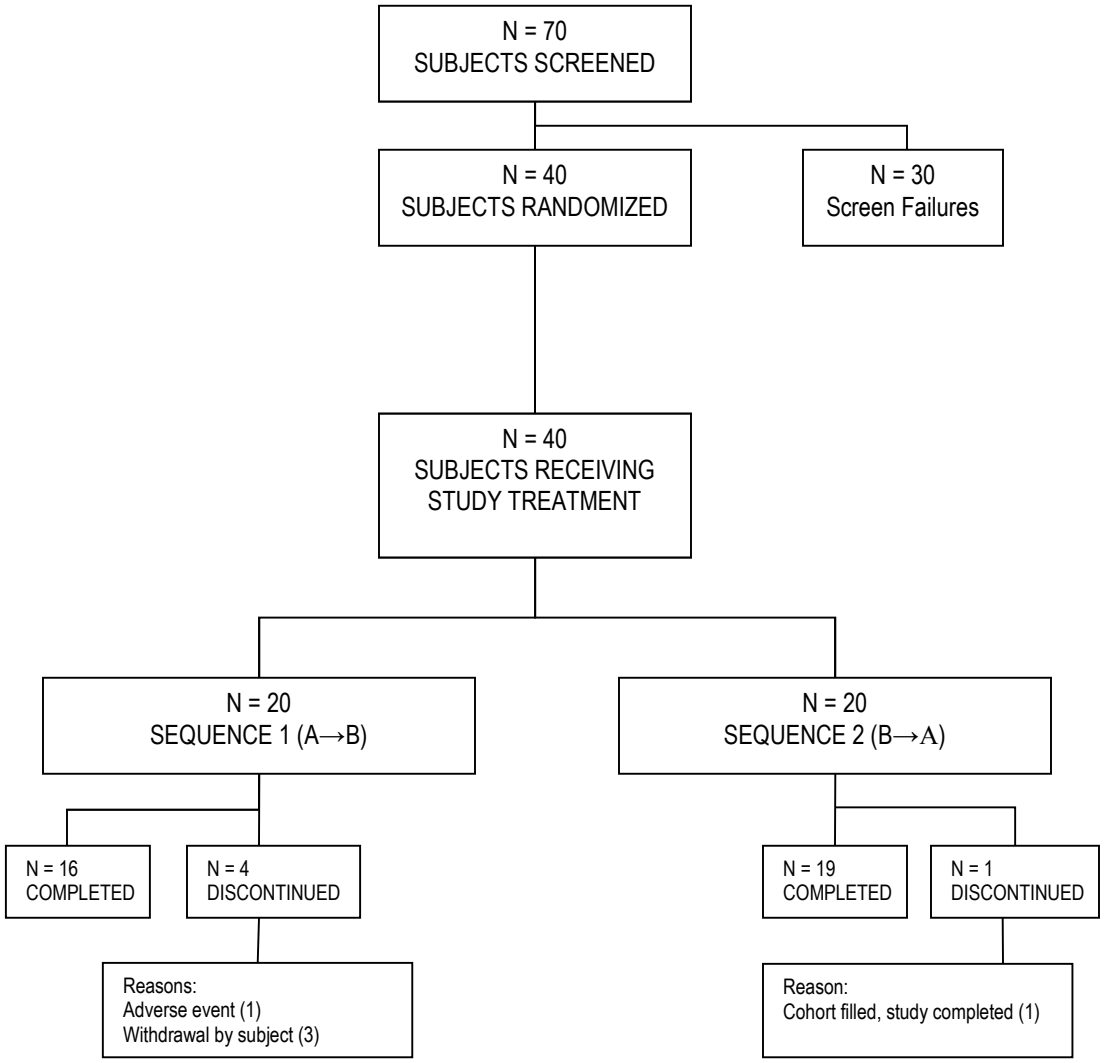
Source：CP-020 治験総括報告書 Figure 1

13.2. 試験成績の詳細

13.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。40 名が組み入れられ、各投与順序に 20 名ずつ割り付けられた。このうち 35 名が試験を完了し、5 名（12.5%）が試験を中止した。中止理由は、3 名が同意撤回、1 名が目標被験者数に達し試験が終了したため、1 名が有害事象（軽度のアレルギー性皮膚炎）であった。

Figure 2: 被験者の内訳



Source：CP-020 治験総括報告書 Figure 2

13.2.2. 解析対象集団

割り付けられた 40 名すべてを安全性解析対象とし、うち 38 名（95%）を薬物動態解析対象とした。薬物動態解析から除外された 2 名は、投与期に経口避妊薬の薬物動態測定用の血液検体を連続採取する前に試験を中止した被験者であった。

13.2.3. 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 2 に示す。

Table 2:　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）

Characteristic	Sequence 1 (AB) N = 20	Sequence 2 (BA) N = 20	Total N = 40
RACE			
White n (%)	14 (70.0)	19 (95.0)	33 (82.5)
Black or African American n (%)	5 (25.0)	1 (5.0)	6 (15.0)
Asian n (%)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
AGE (year)			
Mean ± SD	26.3 ± 6.29	29.1 ± 5.54	27.7 ± 6.01
Range	19 – 42	20 – 41	19 – 42
HEIGHT (cm)			
Mean ± SD	164.84 ± 7.087	167.7 ± 6.476	166.27 ± 6.855
Range	150.5 – 178	155 – 180.7	150.5 – 180.7
WEIGHT (kg)			
Mean ± SD	65.48 ± 10.507	66.26 ± 10.608	65.87 ± 10.429
Range	50.5 – 88	50.9 – 89.3	50.5 – 89.3
BMI (kg/m^2)			
Mean ± SD	24.05 ± 3.165	23.5 ± 3.06	23.78 ± 3.086
Range	19.1 – 29.1	18.5 – 29.8	18.5 – 29.8

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
BID = twice daily; BMI = body mass index; N = number of subjects; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); SD = standard deviation; QD = once dailySource：CP-020 治験総括報告書 Table 4

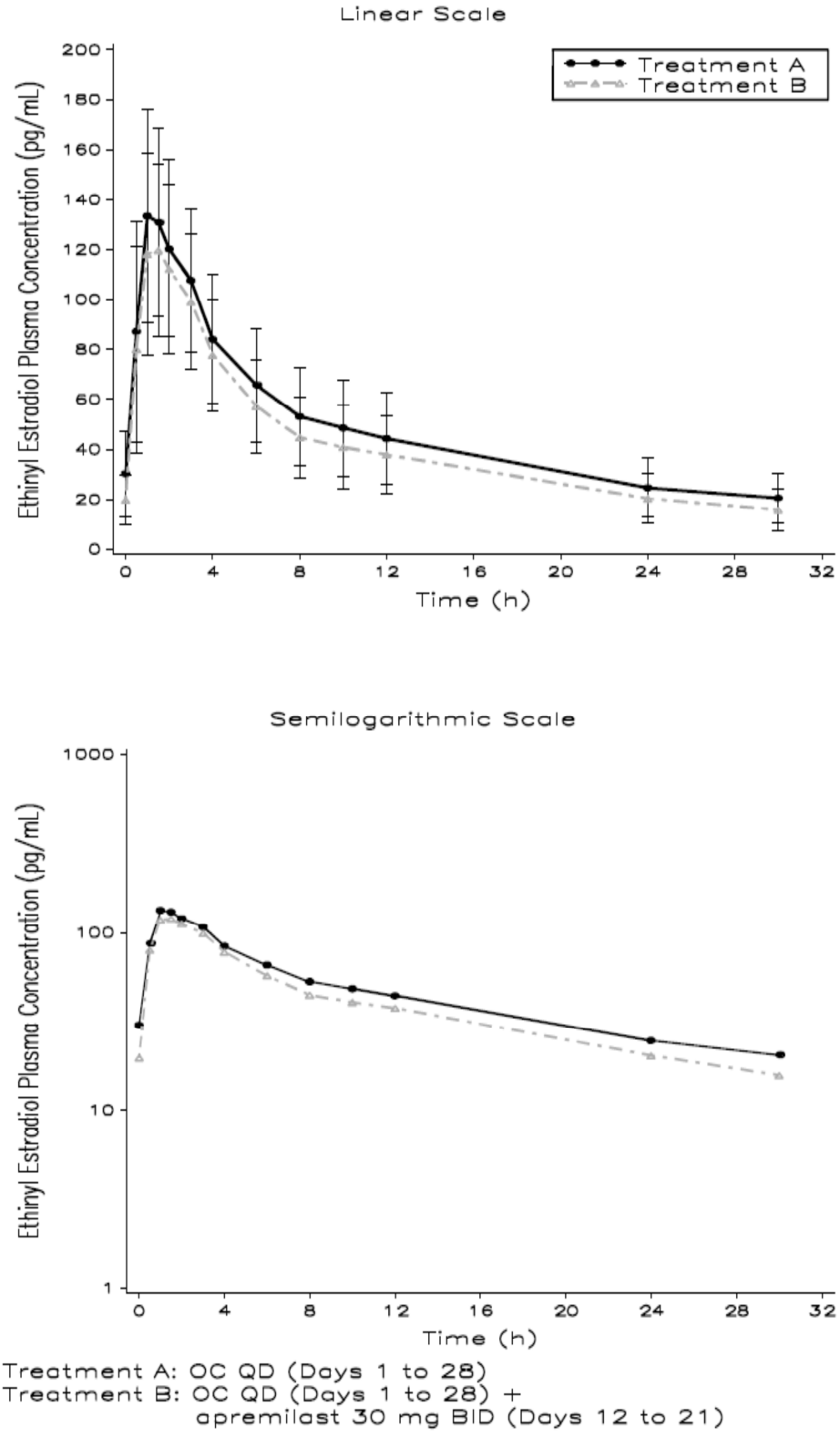
13.2.4.　　薬物動態の結果

13.2.4.1. 薬物動態パラメータ

13.2.4.1.1.　エチニルエストラジオール

エチニルエストラジオールの血漿中濃度の推移を Figure 3 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示す。エチニルエストラジオールは速やかに吸収され、C_{max} 到達後に二相性の消失を示した。また、エチニルエストラジオールの濃度-時間プロファイルは Treatment A と B で同様と考えられた。

Figure 3: 血漿中エチニルエストラジオール濃度の推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団）



Source：CP-020 治験総括報告書 Figure 3

Table 3:　エチニルエストラジオールの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

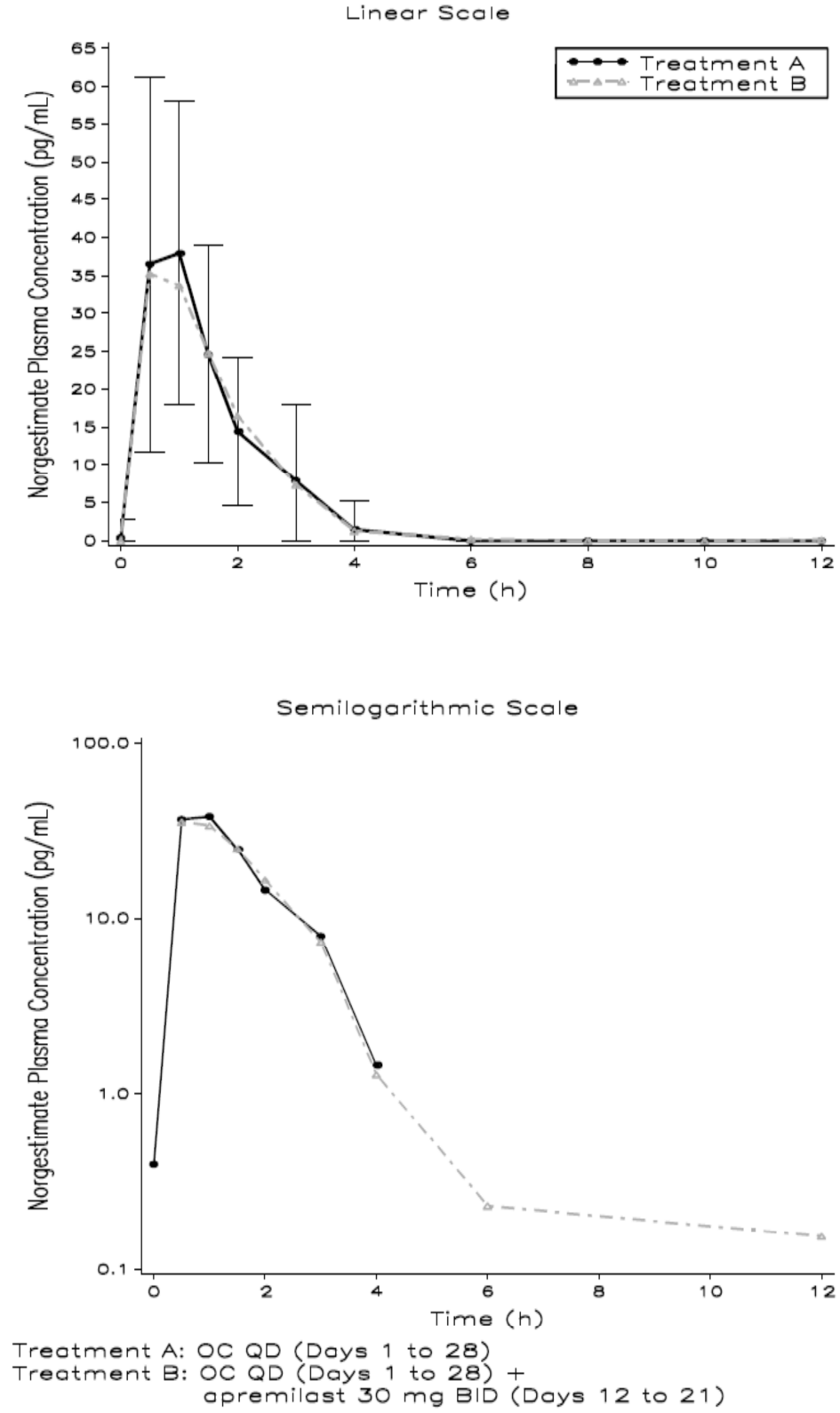
Treatment	**Treatment A (OC alone) N = 38**	**Treatment B (OC plus Apremilast) N = 35**
PK Parameter[a]	**Geometric Mean (Geometric CV%)**	**Geometric Mean (Geometric CV%)**
AUC_t (pg•h/mL)	1336 (35.8)	1159 (35.0)
AUC_τ (pg•h/mL)	1213 (34.8)	1063 (34.0)
AUC_∞ (pg•h/mL)	1772 (40.7)	1449 (41.4)
Cmax (pg/mL)	132 (29.6)	121 (30.6)
t_{max} (hr)	1.18 (0.5-3.0)	1.50 (0.5-2.1)
$t_{1/2}$ (hr)	15.8 (3.57)	13.8 (3.27)
CL/F (L/hr)	28.9 (34.8)	32.9 (34.0)
Vz/F (L)	640 (38.8)	640 (31.7)

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
BID = twice daily; CV% = percent coefficient of variation; hr = hour; N = number of subjects in each treatment group; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); PK = pharmacokinetic; QD = once daily
[a] Median (range: Min - Max) is presented for t_{max}; mean (SD) is presented for $t_{1/2}$.
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 5

13.2.4.1.2.　ノルゲスチメート

ノルゲスチメートの血漿中濃度の推移を Figure 4 に、薬物動態パラメータを Table 4 に示す。ノルゲスチメートは速やかに吸収されたが、投与 12 時間後以降はほとんどが定量限界以下であり、利用可能なデータが十分になかったことから、プロファイルの特徴を得ることはできなかった。

Figure 4: 血漿中ノルゲスチメート濃度の推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団）



Source：CP-020 治験総括報告書 Figure 4

Table 4:　ノルゲスチメートの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

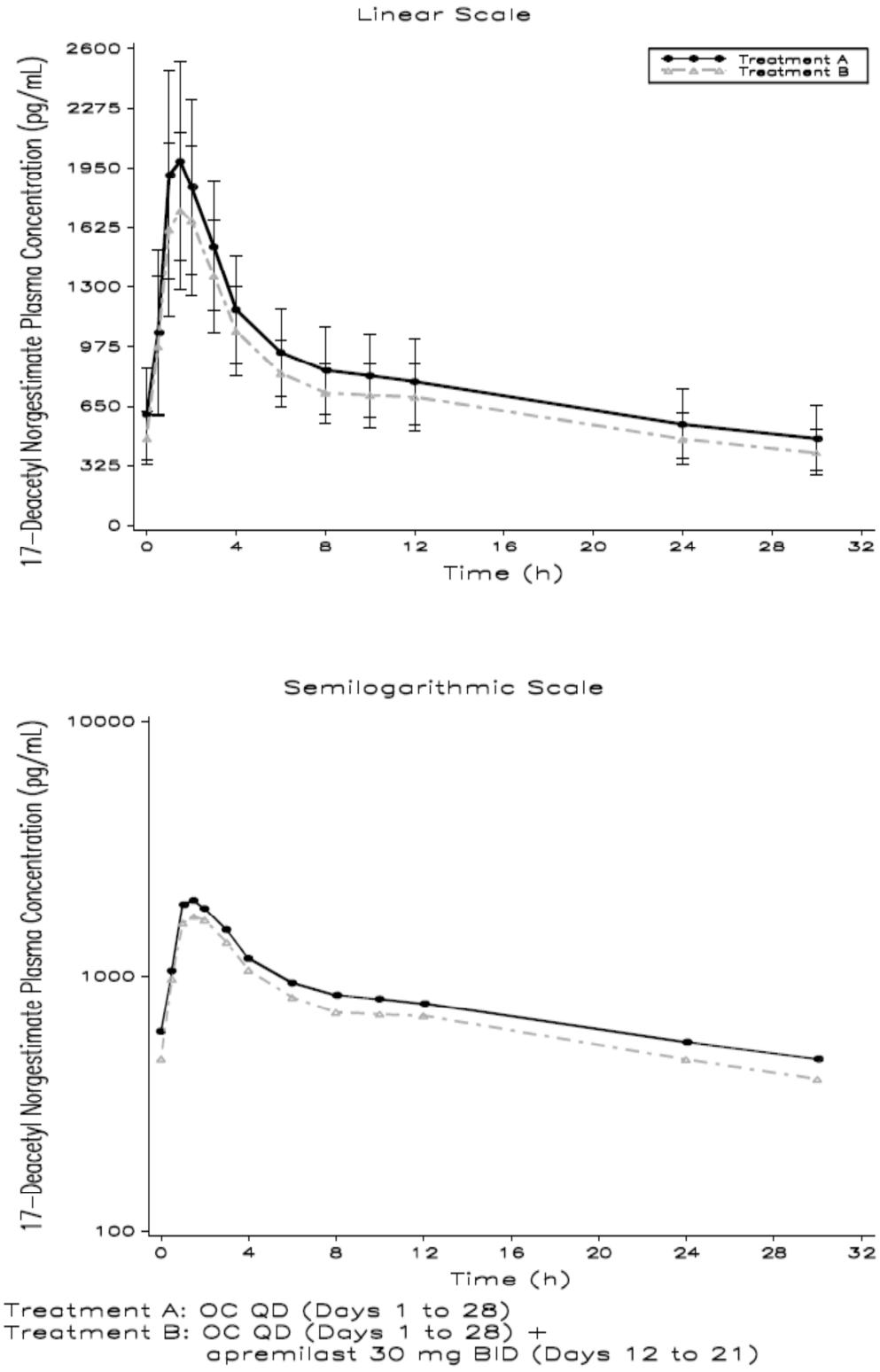
Treatment	Treatment A (OC alone) N = 38[a]	Treatment B (OC plus Apremilast) N = 35[b]
PK Parameter[c]	**Geometric Mean (Geometric CV%)**	**Geometric Mean (Geometric CV%)**
AUC_t (pg•h/mL)	59.6 (38.7)	60.5 (39.7)
AUC_τ (pg•h/mL)	64.4 (37.1)	66.0 (37.6)
AUC_∞ (pg•h/mL)	76.3 (26.7)	76.9 (30.9)
C_{max} (pg/mL)	45.7 (46.2)	42.1 (53.5)
t_{max} (hr)	1.00 (0.4-3.0)	0.98 (0.5-3.0)
$t_{1/2}$ (hr)	0.78 (0.293)	0.85 (0.648)
CL/F (L/hr)	3883 (37.1)	3786 (37.6)
Vz/F (L)	3667 (43.6)	3705 (62.7)

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
BID = twice daily; CV% = percent coefficient of variation; hr = hour; N = number of subjects in each treatment group; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation
a N = 19 for the following PK parameters for Treatment A: AUC_∞, $t_{1/2}$, and Vz/F.
b N = 18 for the following PK parameters for Treatment B: AUC_∞, $t_{1/2}$, and Vz/F.
c Median (range: Min - Max) is presented for t_{max}; mean (SD) is presented for $t_{1/2}$.
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 6

13.2.4.1.3.　17-デアセチルノルゲスチメート

17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中濃度の推移を Figure 5 に、薬物動態パラメータを Table 5 に示す。血漿中 17-デアセチルノルゲスチメート濃度は速やかに上昇し、C_{max} 到達後、二相性の消失を示した。血漿中 17-デアセチルノルゲスチメート濃度のプロファイルは、Treatment A と B で同様であった。

Figure 5: 血漿中 17-デアセチルノルゲスチメート濃度の推移（平均値 ± SD）（薬物動態解析対象集団）



Source：CP-020 治験総括報告書 Figure 5

Table 5:　17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Treatment	Treatment A (OC alone) N = 38	Treatment B (OC plus Apremilast) N = 35
PK Parameter[a]	Geometric Mean (Geometric CV%)	Geometric Mean (Geometric CV%)
AUC_t (pg•h/mL)	23404 (26.2)	20636 (22.6)
AUC_τ (pg•h/mL)	20497 (25.2)	18149 (21.5)
AUC_∞ (pg•h/mL)	39433 (38.6)	33161 (30.5)
C_{max} (pg/mL)	2077 (22.2)	1861 (18.8)
t_{max} (hr)	1.50 (0.9-3.0)	1.50 (1.0-3.0)
$t_{1/2}$ (hr)	24.7 (7.60)	22.5 (6.21)

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
BID = twice daily; CV% = percent coefficient of variation; hr = hour; N = number of subjects in each treatment group; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation
a Median (range: Min - Max) is presented for tmax; mean (SD) is presented for $t_{1/2}$.
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 7

13.2.4.2. 薬物動態パラメータの比較

エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中薬物動態パラメータを Treatment A と B で比較した結果を Table 6（AUC_τ及び C_{max}）及び Table 7（t_{max}）に示す。

エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの AUC_τ及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の間に完全に含まれており、エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの薬物動態に対するアプレミラストの影響はないことが示唆された。また、エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の符号順位検定の p 値に基づく）。

統計学的な解析は行っていないものの、ノルゲスチメートの薬物動態に対するアプレミラストの明らかな影響はなかった。

Table 6:　エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_τ及び C_{max}）の比較結果（薬物動態解析対象集団）

Analyte	PK Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means (B/A)	90% CI of Ratio of Geometric Means	Intra-subject CV%
EE	AUC_τ (pg•h/mL)	B	35	1077	88.8	(83.6, 94.3)	14.9
		A	38	1213			
	C_{max} (pg/mL)	B	35	121	91.3	(86.1, 96.9)	14.8
		A	38	132			
17-DNE	AUC_τ (pg•h/mL)	B	35	18295	89.3	(85.9, 92.8)	9.5
		A	38	20497			
	C_{max} (pg/mL)	B	35	1869	90.0	(85.0, 95.3)	14.3
		A	38	2077			

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
17-DNE = 17-deacetyl norgestimate; BID = twice daily; CI = confidence interval; CV% = percent coefficient of variation; EE = ethinyl estradiol; hr = hour; N = number of subjects in each treatment group; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); PK = pharmacokinetic; QD = once daily
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 8

Table 7:　エチニルエストラジオール及び 17-デアセチルノルゲスチメートの t_{max} の比較結果（薬物動態解析対象集団）

Analyte	PK Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference (B-A)	90% CI of Median Difference	*P*-value
EE	t_{max} (hr)	B	35	1.265	0.01	(0.0, 0.25)	0.3363
		A	38	1.25			
17-DNE	t_{max} (hr)	B	35	1.5	0.065	(0.0, 0.265)	0.4559
		A	38	1.435			

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
17-DNE = 17-deacetyl norgestimate; BID = twice daily; CI = confidence interval; EE = ethinyl estradiol; hr = hour; N = number of subjects in each treatment group; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); PK = pharmacokinetic; QD = once daily
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 9

13.2.5.　安全性の結果

13.2.5.1. 治験薬の曝露状況

投与期に 40 名が経口避妊薬を 1 回以上投与された。36 名がアプレミラストを 1 回以上投与され、このうち 33 名が治験実施計画書に従い Day 12～21 にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与された（各被験者は 10 日間で計 600 mg を投与された）。2 名は来院できなかったためアプレミラストを 1 回投与されず（1 名はサイクル 1 の Day 19 の夜、1 名はサイクル 2 の Day 13 の夜）、1 名は有害事象（サイクル 2 の Day 13）のためアプレミラストの投与を中止した。

13.2.5.2. 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 8 に示す。有害事象は 37 名（92.5%）に計 183 件発現した。このうち、経口避妊薬との関連性が否定できない有害事象は 4 名に、アプレミラストとの関連性が否定できない有害事象は 34 名に発現した。

死亡及び重篤な有害事象は認められず、1 名が有害事象により治験薬の投与を中止した。

有害事象は、経口避妊薬の単独投与時（Treatment A）に 18 名（46.2%）、経口避妊薬とアプレミラストの併用投与時（Treatment B）に 35 名（94.6%）に発現した。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は、いずれも経口避妊薬とアプレミラストの併用投与時（Treatment B）に発現し、経口避妊薬の単独投与時（Treatment A）には発現しなかった。

Table 8:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment						Total		
	A (N=39) n (%) E			B (N=37) n (%) E			(N=40) n (%) E		
Subjects with at least one adverse event	18	(46.2)	26	35	(94.6)	157	37	(92.5)	183
Subjects with at least one adverse event related to any study drug	0	(0.0)	0	35	(94.6)	128	35	(87.5)	128
Subjects with at least one adverse event related to OC	0	(0.0)	0	4	(10.8)	5	4	(10.0)	5
Subjects with at least one adverse event related to Apremilast	0	(0.0)	0	34	(91.9)	123	34	(85.0)	123
Subjects with at least one serious adverse event	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

Table 8:　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）(つづき)

	Treatment						Total		
	A (N=39) n (%) E			B (N=37) n (%) E			(N=40) n (%) E		
Subjects with at least one serious adverse event related to any study drug	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Subjects with at least one serious adverse event related to OC	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Subjects with at least one serious adverse event related to Apremilast	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Subjects who discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
Subjects who discontinued due to adverse event related to any study drug	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
Subjects who discontinued due to adverse event related OC	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Subjects who discontinued due to adverse event related to Apremilast	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
Subjects who died	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
BID = twice daily; n = number of subjects with TEAE; E = number of TEAEs; % = n/N*100; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); QD = once daily
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

13.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 9 に示す。経口避妊薬の単独投与時（Treatment A）に発現割合が高かった有害事象は、ウイルス性上気道感染（6 名 15.4%）、頭痛（5 名 12.8%）及び外陰膣真菌感染（2 名 5.1%）であった。経口避妊薬とアプレミラストの併用投与時（Treatment B）に発現割合が高かった有害事象は、頭痛（27 名 73.0%）、悪心（22 名 59.5%）、嘔吐（10 名 27.0%）、下痢（7 名 18.9%）、四肢痛（6 名 16.2%）、食欲減退（5 名 13.5%）、口腔咽頭痛（3 名 8.1%）、浮動性めまい（3 名 8.1%）、消化不良（3 名 8.1%）、腹部不快感（2 名 5.4%）、上腹部痛（2 名 5.4%）、耳痛（2 名 5.4%）及び不眠症（2 名 5.4%）であった。

経口避妊薬とアプレミラストの併用投与時（Treatment B）に膣出血が 1 名に発現した。本事象は軽度の膣からの不正出血であり、重篤ではなかった。

有害事象は軽度（32 名）又は中等度（5 名）であり、高度の有害事象は発現しなかった。Treatment 別では、Treatment A は軽度 17 名及び中等度 1 名、Treatment B は軽度 31 名及び中等度 4 名であった。アプレミラストとの関連性が否定できない有害事象は軽度の事象が 31 名、中等度の事象が 3 名に発現した。

すべての有害事象は、試験終了までに消失した。

Table 9:　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	Treatment						Total		
	A (N=39) n (%) E			B (N=37) n (%) E			(N=40) n (%) E		
神経系障害	5	(12.8)	5	28	(75.7)	64	28	(70.0)	69
頭痛	5	(12.8)	5	27	(73.0)	61	28	(70.0)	66
浮動性めまい	0	(0.0)	0	3	(8.1)	3	3	(7.5)	3
胃腸障害	1	(2.6)	3	26	(70.3)	54	26	(65.0)	57
悪心	1	(2.6)	1	22	(59.5)	27	22	(55.0)	28
嘔吐	1	(2.6)	1	10	(27.0)	11	10	(25.0)	12
下痢	1	(2.6)	1	7	(18.9)	7	8	(20.0)	8
消化不良	0	(0.0)	0	3	(8.1)	3	3	(7.5)	3
腹部不快感	0	(0.0)	0	2	(5.4)	3	2	(5.0)	3
上腹部痛	0	(0.0)	0	2	(5.4)	2	2	(5.0)	2
腹部膨満	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
感染症および寄生虫症	9	(23.1)	11	4	(10.8)	4	12	(30.0)	15
ウイルス性上気道感染	6	(15.4)	6	1	(2.7)	1	7	(17.5)	7
鼻咽頭炎	1	(2.6)	1	1	(2.7)	1	2	(5.0)	2
副鼻腔炎	1	(2.6)	1	1	(2.7)	1	2	(5.0)	2
外陰腟真菌感染	2	(5.1)	2	0	(0.0)	0	2	(5.0)	2
クラミジア感染	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
尿路感染	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.6)	1	8	(21.6)	10	8	(20.0)	11
四肢痛	0	(0.0)	0	6	(16.2)	8	6	(15.0)	8
背部痛	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
肋軟骨炎	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
筋痙縮	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	5	(13.5)	5	5	(12.5)	5
食欲減退	0	(0.0)	0	5	(13.5)	5	5	(12.5)	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.6)	2	4	(10.8)	5	5	(12.5)	7
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	3	(8.1)	3	3	(7.5)	3
副鼻腔うっ血	1	(2.6)	1	1	(2.7)	1	2	(5.0)	2
咳嗽	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
鼻漏	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	4	(10.8)	5	4	(10.0)	5
耳痛	0	(0.0)	0	2	(5.4)	2	2	(5.0)	2
耳不快感	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
外耳痛	0	(0.0)	0	1	(2.7)	2	1	(2.5)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	3	(8.1)	3	3	(7.5)	3
早期満腹	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
眼障害	1	(2.6)	1	1	(2.7)	1	2	(5.0)	2
結膜炎	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
羞明	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1

Table 9:　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	Treatment						Total		
	A (N=39) n (%) E			B (N=37) n (%) E			(N=40) n (%) E		
精神障害	0	(0.0)	0	2	(5.4)	2	2	(5.0)	2
不眠症	0	(0.0)	0	2	(5.4)	2	2	(5.0)	2
皮膚および皮下組織障害	1	(2.6)	1	2	(5.4)	2	2	(5.0)	3
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
接触性皮膚炎	1	(2.6)	1	1	(2.7)	1	1	(2.5)	2
血管障害	1	(2.6)	1	1	(2.7)	1	2	(5.0)	2
潮紅	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
静脈炎	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
免疫系障害	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
季節性アレルギー	1	(2.6)	1	0	(0.0)	0	1	(2.5)	1
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1
腟出血	0	(0.0)	0	1	(2.7)	1	1	(2.5)	1

Treatment A = OC QD (Days 1 to 28)
Treatment B = OC QD (Days 1 to 28) plus apremilast 30 mg BID (Days 12 to 21)
BID = twice daily; n = number of subjects with TEAE; E = number of TEAEs; % = n/N*100; OC = oral contraceptive (Ortho Tri-Cyclen®); QD = once daily
System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency of number of subject (n) for the Total column.
Source：CP-020 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

13.2.5.4. 死亡

死亡は認められなかった。

13.2.5.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.5.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象

1 名が有害事象により経口避妊薬とアプレミラストの併用投与（Treatment B）を中止した。サイクル 2 の Day 13 に軽度のアレルギー性皮膚炎が発現し、薬剤（Benadryl®）の投与により消失した。

13.2.5.7. 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。

13.2.5.8. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの所見は認められなかった。

13.2.5.9. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

13.3.　全体の結論

経口避妊薬の薬物動態に対するアプレミラストの併用投与の影響はなかった。

経口避妊薬の併用がアプレミラスト曝露量に影響しないことが示唆された。

経口避妊薬とアプレミラストの併用投与の忍容性はおおむね良好であった。

14. 第 1 相試験【CC-10004-CP-022】（外国）【添付資料番号：5.3.3.4.2】（参考資料）

14.1. 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-022】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-022】の概要

治験の標題： A phase 1, open-label, randomized, two-period, two-sequence crossover study to assess the effect of food on the pharmacokinetics of a single 30-mg tablet of apremilast (CC-10004) in healthy subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（米国）	
治験期間： 開始日：2012 年 2 月 25 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 3 月 21 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 を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価する。 【副次目的】 健康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安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は、第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、2 期、2 投与順序、クロスオーバー、食事の影響試験で、健康な男性及び女性被験者を対象とした。適格と判定された被験者は以下の経口投与を受けた。 ・Treatment A：空腹時にアプレミラスト 30 mg を単回投与 ・Treatment B：食後にアプレミラスト 30 mg を単回投与 スクリーニング期（最長 20 日間）に被験者の適格性を評価した。適格と判定された被験者は Period 1 の Day −1 にベースライン評価のため来院し、Period 1 及び 2 の Day −1 から Day 3 まで入院した。Period 1 の Day 1 に一晩（少なくとも 10 時間）絶食した後、2 つの投与順序（AB［空腹時／食後］又は BA［食後／空腹時］）のいずれかに被験者をランダムに割り付けた。空腹時投与（Treatment A）では投与前に朝食を摂取せず、食後投与（Treatment B）では米国食品医薬品局推奨の標準的な高脂肪の朝食（タンパク質、炭水化物及び脂肪からそれぞれ約 150、250 及び 500～600 カロリーを摂取）の開始 30 分後に、いずれも 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 錠投与し、投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。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。Period 1 の Day 3 の朝、試験手順が完了した後に退院し、Period 1 と Period 2 の間に 5～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Period 1 のウォッシュアウト期間後、Period 2 でもう一方の投与を受けた。Period 2 の Day 3 の朝に退院し、治験薬の最終投与後 5～10 日以内に追跡調査のため来院した。 Period 1 及び 2 の期間中、血漿中アプレミラスト濃度測定用に投与前及び投与 48 時間後まで連続して採血した。 安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見により評価した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：46 名	

解析時：
　薬物動態解析対象集団：45 名
　安全性解析対象集団：46 名

診断及び主な組入れ基準：
18 歳以上 65 歳以下の健康な男性、若しくは妊娠していない又は閉経後の女性で、人種は問わず、体格指数（BMI）が 18 kg/m^{2}以上 33 kg/m^{2}以下であり、臨床的に重大な疾患を有していない者。

投与期間：
Period 1 及び 2 の Day 1 に治験薬を投与した。

評価項目：
1.　薬物動態
Period 1 及び 2 の期間中、血漿中アプレミラスト濃度測定用の血液検体（5 mL）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。以下の薬物動態パラメータを算出した。
・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
・Vz/F：経口投与時の終末相のみかけの分布容積

以下の薬物動態パラメータを計算過程確認の目的で算出した。
・λz：みかけの消失速度定数
・λz lower：λz の算出に含めた下限時点
・λz upper：λz の算出に含めた上限時点
・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_∞の割合

2.　安全性
試験期間をとおして安全性を評価した。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見により評価した。試験期間中（同意取得時から治験薬投与終了 28 日後まで）に発現したすべての有害事象を確認した。スクリーニング期から追跡調査時までに使用したすべての薬剤（処方薬及び非処方薬）及び療法を記録した。

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 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アプレミラストを 1 回以上投与され、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。

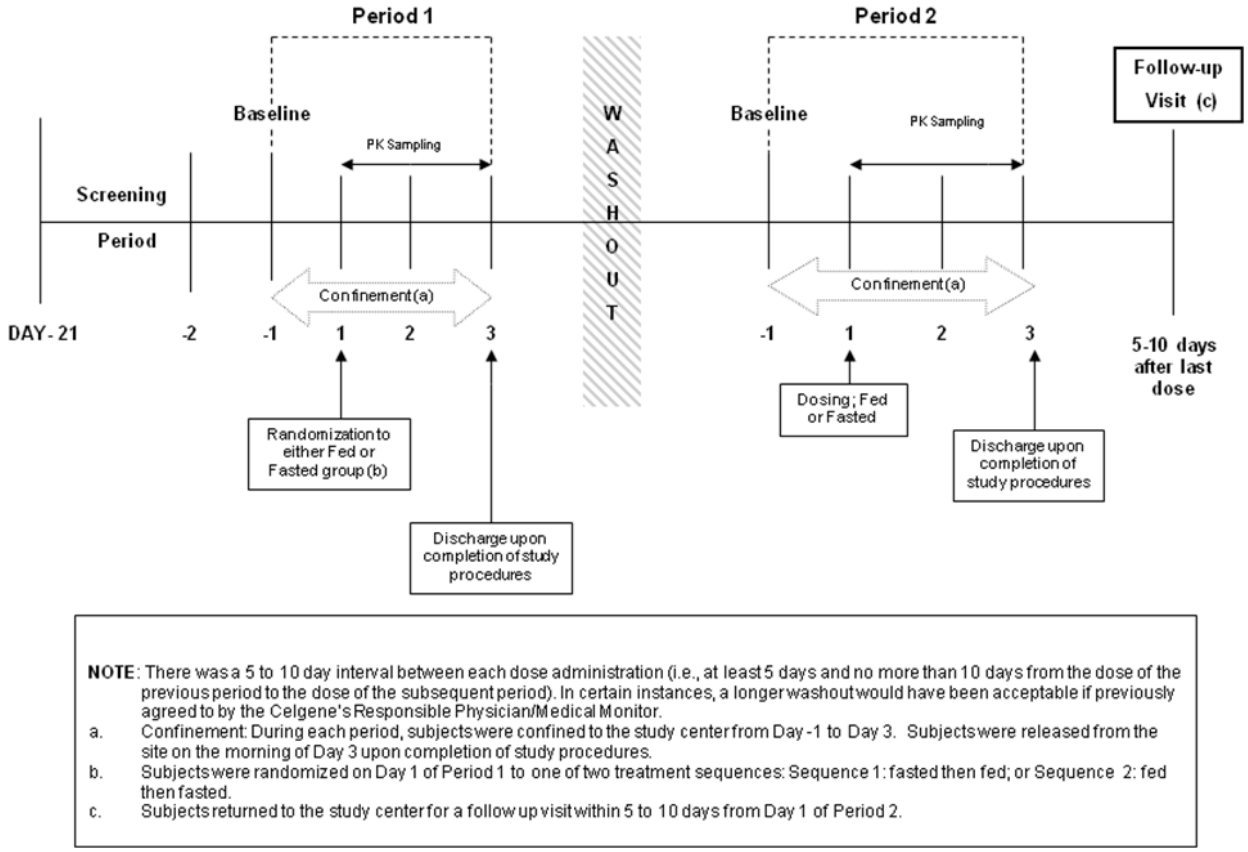
2.　薬物動態解析
血漿中濃度の一覧表を作成し、nominal の時点及び投与ごとに要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、変動係数（CV%）、標準誤差、幾何平均値、幾何 CV%、中央値、最小値及び最大値）を示した。各被験者及び平均の濃度-時間プロファイルを線形及び片対数スケールで示した。血漿中薬物動態パラメータはノンコンパートメント法で、実際の採血時刻を用いて算出した。

3.　食事の影響に関する解析
食事の影響を評価するために、アプレミラストの AUC_t、AUC_∞及び C_{max} を自然対数変換し、分散分析を行った。本モデルには、固定効果として投与、投与順序及び期を、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。最小二乗幾何平均値、最小二乗幾何平均値の 2 投与間（食後／空腹時）のパーセント比、及びその比の 90%信頼区間を示した。t_{max} については、投与間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。AUC_t 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容範囲（80%～125%）内であった場合、アプレミラストの薬物動態に対する食事の影響はないとみなした。 4.　安全性 有害事象は MedDRA Version 14.1 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を要約又は一覧で示した。
治験総括報告書作成日： 2012 年 8 月 7 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



Source：CP-022 治験総括報告書 Figure 1

14.2.　試験成績の詳細

14.2.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2 に示す。46 名の被験者が組み入れられ、そのうち 44 名（95.7%）が試験を完了した。2 名（4.3%）が試験を中止し、中止理由はいずれも有害事象（嘔吐）であった。

Table 2: 被験者の内訳及び解析対象集団

	Total N (%)
Number of subjects enrolled	46
Number of subjects completed	44 (95.7)
Number of subjects discontinued	2 (4.3)
Number of subjects in Safety population	46 (100.0)
Number of subjects in PK population	45 (97.8)
Primary reason for discontinuation from the study	
Adverse event	2 (100.0)

PK = pharmacokinetic; N = number
Percentages for the reasons for discontinuation were based on the number of subjects who prematurely withdrew from the study. All other percentages were based on the number of subjects enrolled.
Source：CP-022 治験総括報告書 Table 4

14.2.2. 解析対象集団

解析対象集団を Table 2 に示す。安全性解析対象集団は 46 名（100%）、薬物動態解析対象集団は 45 名（97.8%）となった。薬物動態解析対象集団から除外された 1 名は、Period 1 のアプレミラスト投与（食後投与）の後に嘔吐し、その後の薬物動態用の血液検体は採取されず、同日、試験を中止した。このため当該被験者では評価可能な薬物動態プロファイルが得られておらず、薬物動態解析対象集団から除外した。

14.2.3. 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を Table 3 に示す。被験者の多く（67.4%）は白人であり、年齢の平均値は 38.5 歳であった。男性と女性はほぼ同数（それぞれ 21 名及び 25 名）が組み入れられた。

Table 3: 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	**Total (N = 46)**
Age (years)	
Mean (SD)	38.5 (13.45)
Gender, n (%)	
Male	21 (45.7)
Female	25 (54.3)
Race, n (%)	
White	31 (67.4)
Black or African American	13 (28.3)
Asian	1 (2.2)
American Indian or Alaska Native	1 (2.2)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	17 (37.0)
Not Hispanic or Latino	29 (63.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	75.32 (12.529)
Height (cm)	
Mean (SD)	168.93 (9.455)
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.34 (3.309)

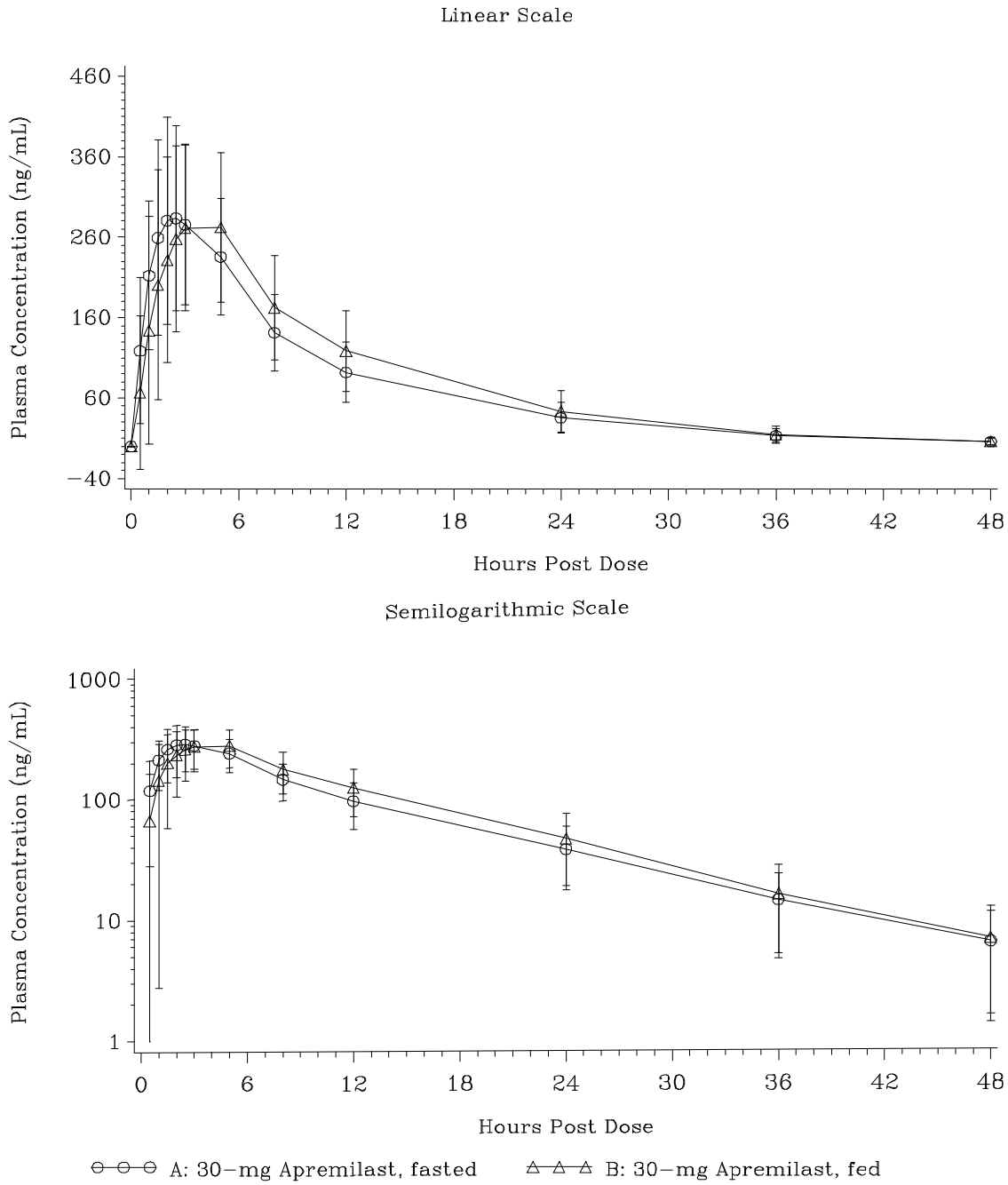
SD = standard deviation; N = number
Source：CP-022 治験総括報告書 Table 5

14.2.4. 薬物動態の結果

14.2.4.1. 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（平均値 ± SD）を Figure 2 に示す。アプレミラスト 30 mg を単回投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の平均値の経時的推移は、空腹時投与と食後投与で同様であった。血漿中アプレミラスト濃度の平均値は、空腹時投与では投与 2.50 時間後（t_{max} 中央値）、食後投与では投与 3.00 時間後（t_{max} 中央値）に C_{max} に到達し、投与 48 時間後までに C_{max} の約 2%に減少した。

Figure 2: 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）（薬物動態解析対象集団）



Source：CP-022 治験総括報告書 Figure 2

14.2.4.2. 薬物動態パラメータ

アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータを Table 4 に示す。アプレミラスト 30 mg 錠を単回経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度（平均値）の濃度時間プロファイルは、空腹時投与及び食後投与で類似していた。投与後 48 時間までの血漿中濃度時間データに基づいて、アプレミラスト薬物動態パラメータを算出した結果、t_{max}（中央値）は、空腹時投与では 2.5 時間であり、食後投与

では 3.0 時間であった。空腹時投与及び食後投与でのアプレミラストの AUC 及び C_{max} はほぼ同等であった。

Table 4:　アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Single 30-mg Apremilast Tablet	
	Fasted (N = 45)	**Fed (N = 44)**
AUC_{∞} (ng•hr/mL)[a]	3157.96 (34.6)	3506.19 (33.9)
AUC_t (ng•hr/mL)[a]	3083.05 (34.0)	3436.39 (33.0)
C_{max} (ng/mL)[a]	339.86 (26.5)	333.85 (30.0)
t_{max} (hr)[b]	2.50 (0.62, 5.02)	3.00 (1.00, 8.00)
$t_{1/2}$ (hr)[a]	8.88 (21.2)	7.99 (18.9)
CL/F (mL/hr)[a]	9499.80 (34.6)	8556.28 (33.9)
Vz/F (mL)[a]	121735.96 (38.2)	98582.15 (28.0)

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 last measurable time point; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = total number of subjects; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; t_{max} = time to maximum observed plasma concentration; Vz/F = apparent total volume of distribution.

[a] Geometric mean (geometric coefficient of variation).

[b] Median (minimum, maximum).

One subject (Subject 1001106) was excluded from the pharmacokinetic (PK) analysis because the subject did not have an evaluable PK profile. Subject 1001143 was excluded from the PK analysis for Period 2 (Treatment B) because the subject did not have an evaluable PK profile in Period 2.

Source：CP-022 治験総括報告書 Table 6

14.2.4.3.　食事の影響の評価

アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を Table 5（AUC_t、AUC_{∞}及び C_{max}）及び Table 6（t_{max}）に示す。アプレミラスト 30 mg 錠を空腹時及び食後投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値比%の 90%CI は、80%～125%の範囲に含まれており、アプレミラストの吸収及び曝露に対する食事の影響は認められなかった。t_{max} の中央値は食後投与で空腹時投与に比べて統計学的に有意に長かった（p = 0.0077）。

Table 5: アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較結果（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio (%) of Geometric LS Means (Fed/Fasted)	90% Confidence Interval of the Ratio of Geometric LS Means	Intrasubject Coefficient of Variation (%)
AUC_t (ng•hr/mL)	B (Fed)	44	3467.3	112.4	109.3 – 115.6	7.8
	A (Fasted)	45	3084.0	—	—	—
AUC_∞ (ng•hr/mL)	B (Fed)	44	3536.4	112.0	108.9 – 115.1	7.7
	A (Fasted)	45	3158.8	—	—	—
C_{max} (ng/mL)	B (Fed)	44	334.7	98.3	90.7 – 106.6	22.9
	A (Fasted)	45	340.4	—	—	—

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 measurable time point; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LS = least squares.
Treatment A: a single 30-mg apremilast tablet administered under fasted conditions.
Treatment B: a single 30-mg apremilast tablet administered under fed conditions.
Geometric least squares (LS) means, ratio (fed/fasted) and 90% confidence intervals (CIs) of the ratio of geometric LS means were from an analysis of variance (ANOVA) model with treatment, period, and sequence as fixed effects, and subject nested within sequence as a random effect on the natural log-transformed pharmacokinetics.
The ratio and 90% CI of the ratio were presented as a percentage.
Intrasubject coefficient of variation = square root of [exp(mean square error of ANOVA) – 1] × 100.
One subject (Subject 1001106) was excluded from the pharmacokinetic (PK) analysis because the subject did not have an evaluable PK profile. Subject 1001143 was excluded from the PK analysis for Period 2 (Treatment B) because the subject did not have an evaluable PK profile in Period 2.
Source：CP-022 治験総括報告書 Table 7

Table 6: アプレミラストの t_{max} の比較結果（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Treatment	N	Median	Median Difference (Fed/Fasted)	90% Confidence Interval of Median Difference	P-value
t_{max} (hr)	B (Fed)	44	3.50	0.75	0.25 – 1.25	0.0077
	A (Fasted)	45	2.50	—	—	—

t_{max} = time to maximum observed plasma concentration.
Treatment A: a single 30-mg apremilast tablet administered under fasted conditions.
Treatment B: a single 30-mg apremilast tablet administered under fed conditions.
The median, median difference (fed-fasted), and 90% confidence interval of the median difference were from the Hodges-Lehmann estimate.
The p-value was from the Wilcoxon signed-rank test.
One subject (Subject 1001106) was excluded from the pharmacokinetic (PK) analysis because the subject did not have an evaluable PK profile. Subject 1001143 was excluded from the PK analysis for Period 2 (Treatment B) because the subject did not have an evaluable PK profile in Period 2.
Source：CP-022 治験総括報告書 Table 8

14.2.5. 安全性の結果

14.2.5.1. 治験薬の曝露状況

45 名の被験者は、空腹時及び食後の両方でアプレミラスト 30 mg を単回投与された。1 名（投与順序 BA）は、食後のみでアプレミラスト 30 mg を単回投与された。

14.2.5.2. 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。

安全性解析対象集団 46 名のうち 11 名（23.9%）に 1 件以上の有害事象が発現し、発現割合は空腹時投与（20.0%、9 名に 10 件）で食後投与（10.9%、5 名に 8 件）に比べて高かった。治験薬との関連性が否定できない有害事象が発現したのは 5 名（10.9%）で、発現割合は空腹時投与（8.9%、4 名）と食後投与（6.5%、3 名）で同様であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。2 名の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。

Table 7: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

Category	Single 30-mg Apremilast Tablet		Total (N = 46) n (%) E
	Fasted (N = 45) n (%) E	Fed (N = 46) n (%) E	
Subjects with at least 1 TEAE	9 (20.0) 10	5 (10.9) 8	11 (23.9) 18
Subjects with at least 1 TEAE related to study drug	4 (8.9) 5	3 (6.5) 4	5 (10.9) 9
Subjects with at least 1 SAE	0	0	0
Subjects who discontinued due to a TEAE	0	2 (4.3) 2	2 (4.3) 2
Subjects who discontinued due to a TEAE related to study drug	0	1 (2.2) 1	1 (2.2) 1

E = number of TEAEs; n = number of subjects with TEAEs; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: % = n/N × 100.
Source：CP-022 治験総括報告書 Table 9

14.2.5.3. 有害事象

有害事象の発現割合を Table 8 に示す。全体で最も発現割合が高かった有害事象は悪心（5 名 10.9%）で、発現割合は空腹時投与（3 名 6.7%）と食後投与（2 名 4.3%）で同様であった。頭痛は空腹時投与で 3 名（6.7%）、食後投与で 1 名（2.2%）に発現した。嘔吐は空腹時投与では発現しなかったが、食後投与で 2 名（4.3%）に発現した。その他に 2 名に発現した有害事象は空腹時投与の下痢（4.4%、うち 1 名は食後投与でも発現）で、その他の有害事象はいずれも 1 名のみに発現した。いずれの有害事象も試験終了時までに消失した。

有害事象の重症度は中等度であった 2 件（1 名に発現した悪心及び嘔吐）を除き、いずれも軽度であった。

Table 8:　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

基本語	Single 30-mg Apremilast Tablet		Total
	Fasted (N = 45) n (%) E	Fed (N = 46) n (%) E	(N = 46) n (%) E
悪心	3 (6.7) 3	2 (4.3) 2	5 (10.9) 5
下痢	2 (4.4) 2	1 (2.2) 1	2 (4.3) 3
嘔吐	0	2 (4.3) 2	2 (4.3) 2
変色便	0	1 (2.2) 1	1 (2.2) 1
頭痛	3 (6.7) 3	1 (2.2) 1	3 (6.5) 4
鼻咽頭炎	1 (2.2) 1	0	1 (2.2) 1
筋痙縮	0	1 (2.2) 1	1 (2.2) 1
鼻閉	1 (2.2) 1	0	1 (2.2) 1

E = number of treatment-emergent adverse events; n = number of subjects with treatment-emergent adverse events.
Note: % = n/N × 100.
Source：CP-022 治験総括報告書 Table 11

14.2.5.4.　死亡

死亡は認められなかった。

14.2.5.5.　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

14.2.5.6.　治験薬の投与中止に至った有害事象

2 名が有害事象（高脂肪食の摂取直後に嘔吐）により治験薬の投与を中止し、1 名では治験薬との関連性が否定されなかった。

14.2.5.7.　臨床検査

臨床検査値に、投与に関連する明らかな傾向は認められなかった。

14.2.5.8.　バイタルサイン

バイタルサインに、投与に関連する明らかな傾向は認められなかった。

14.2.5.9.　心電図

心電図に、投与に関連する明らかな傾向は認められなかった。

14.3.　全体の結論

空腹時又は食後投与時のアプレミラストの AUC 及び C_{max} の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容範囲（80%～125%）内であったことから、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曝露量に食事の影響は認められなかった。アプレミラスト 30 mg を単回投与したとき、アプレミラストの t_{max} の中央値は食後投与で空腹時投与に比べて 0.75 時間延長した（$p < 0.05$）。

健康男性及び女性にアプレミラスト 30 mg を空腹時及び食後に単回投与したとき、忍容性は良好であった。

15. 第 1 相試験【CC-10004-CP-025】（外国）【添付資料番号：5.3.3.4.3】（参考資料）

15.1. 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-025】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-CP-025】の概要

治験の標題： A phase 1, open-label, 3-period, fixed-sequence study to evaluate the effects of rifampin on the pharmacokinetics of apremilast (CC-10004) in healthy subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（米国）	
治験期間： 開始日：2012 年 2 月 10 日（最初の被験者の登録日） 終了日：2012 年 4 月 24 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】 アプレミラストの薬物動態に対するリファンピシン反復経口投与の影響を評価する。 【副次目的】 アプレミラストの薬物動態に対するリファンピシン単回静脈内投与の影響を評価する。 【探索的目的】 Dry blood spot（DBS）法による全血中アプレミラスト濃度の測定の実施可能性（feasibility）を評価する。	
治験方法： 本試験は単施設、非盲検、3 投与期、順序固定試験で、健康被験者を対象とした。 本試験は以下の 3 つの投与期から成る。 ・Treatment Period 1（Day 1）：アプレミラスト 30 mg を単回経口投与（Treatment A） ・Treatment Period 2（Day 5）：アプレミラスト 30 mg を単回経口投与し、その 5 分後にリファンピシン 600 mg を 30 分かけて静脈内投与（Treatment B） ・Treatment Period 3（Day 7～21）：リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 15 日間（Day 7～21）経口投与し、Day 20 にアプレミラスト 30 mg を経口投与（Treatment C） 本試験は、スクリーニング期、3 つの投与及び検体採取期、並びに追跡調査の来院で構成された。適格と判定された被験者は初回投与前（Day −1）に入院した。ベースライン時に安全性及び本試験の規定の遵守状況を評価して適格と判定された被験者を登録し、Day 1 にアプレミラストの初回投与を行った。投与前から投与 48 時間後まで薬物動態用の血液検体を採取し、また同じ時点に DBS 用の血液検体も採取した。Day 5（Treatment Period 2 の開始日）に 2 回目のアプレミラスト投与を行い、その 5 分後にリファンピシン 600 mg を 30 分かけて静脈内投与し、アプレミラストの薬物動態用に血液検体を採取した。Day 7 に Treatment Period 2 の投与 48 時間後の採血をした後、Treatment Period 3 のリファンピシンの経口投与を開始した。リファンピシンの 1 日 1 回経口投与を 15 日間（Day 21 まで）継続した。Day 20（リファンピシンの 14 回目投与日）に、3 回目のアプレミラストをリファンピシンと併用で経口投与した。アプレミラストの投与直前から投与 48 時間後（Day 22）まで、アプレミラストの薬物動態用に血液検体を採取した。 Day −1 から Day 7 まで入院して Treatment Period 3 のリファンピシン経口投与の初回投与の後に退院し、Day 8～13 は、被験者はリファンピシンを 1 日 1 回服用した。Day 14 の朝のリファンピシン経口投	

与前に来院して Treatment Period 3 の終了まで入院し、Day 22 に薬物動態用の血液検体採取及び Treatment Period 3 の他の試験手順が完了した後に退院した。Day 22 の 5～10 日後に追跡調査のため来院した。
試験期間を通して安全性を評価し、安全性は有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値により評価した。同意取得時から追跡調査までに発現したすべての有害事象及び併用薬を記録した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：約 20 名
解析時：21 名（登録被験者数、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：
18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性（人種は問わない）で、身体所見により健康状態が良好であると判断され、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の者。

投与期間：
以下のとおり、3 つの投与期に治験薬を投与した。
- Treatment Period 1（Day 1）：アプレミラスト 30 mg を単回経口投与（Treatment A）
- Treatment Period 2（Day 5）：アプレミラスト 30 mg を単回経口投与し、その 5 分後にリファンピシン 600 mg を 30 分かけて静脈内投与（Treatment B）
- Treatment Period 3（Day 7～21）：リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 15 日間（Day 7～21）経口投与し、Day 20 にアプレミラスト 30 mg を経口投与（Treatment C）

評価項目：
1.　薬物動態
Day 1、5 及び 20 に、投与 48 時間後まで血漿中アプレミラスト濃度測定用に血液検体を採取した。血漿中アプレミラスト濃度を基に薬物動態解析を行い、以下のアプレミラストの薬物動態パラメータを算出した。
・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
・Vz/F：経口投与時の終末相のみかけの分布容積

2.　安全性
安全性の評価項目は、有害事象、併用薬、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であった。

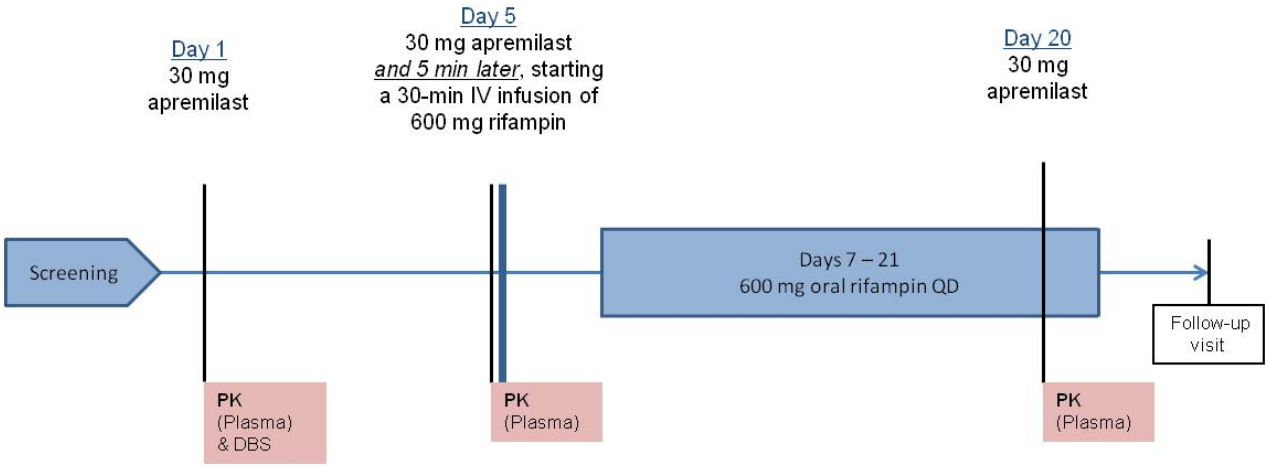
統計手法：
1.　解析対象集団
安全性解析対象集団は、アプレミラストを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
薬物動態解析対象集団は、アプレミラストを 1 回以上投与され、評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者と定義した。

2.　薬物動態
血漿中薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法で実際の採血時間を用いて算出した。必要に応じて、薬物動態の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、変動係数（CV%）、標準誤差、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値）を示した。
Treatment Period 1、2 及び 3 でのアプレミラストの AUC_t、AUC_∞及び C_{max} を自然対数変換し、分散分析（ANOVA）を行った。本モデルには、固定効果として投与を、変量効果として被験者を含めた。最小二乗幾何平均値の比（Treatment B/A［リファンピシン単回静脈内投与＋アプレミラストの併用／アプレミラスト単独］及び Treatment C/A［リファンピシン反復経口投与＋アプレミラストの併用／アプレ

ミラスト単独］）及びそれらの 90%信頼区間を算出した。t_{max} はノンパラメトリック法を用いて中央値の差を算出した。 3.　安全性 有害事象は MedDRA Version 15.0 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を要約又は一覧で示した。
治験総括報告書作成日： 2012 年 9 月 28 日

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



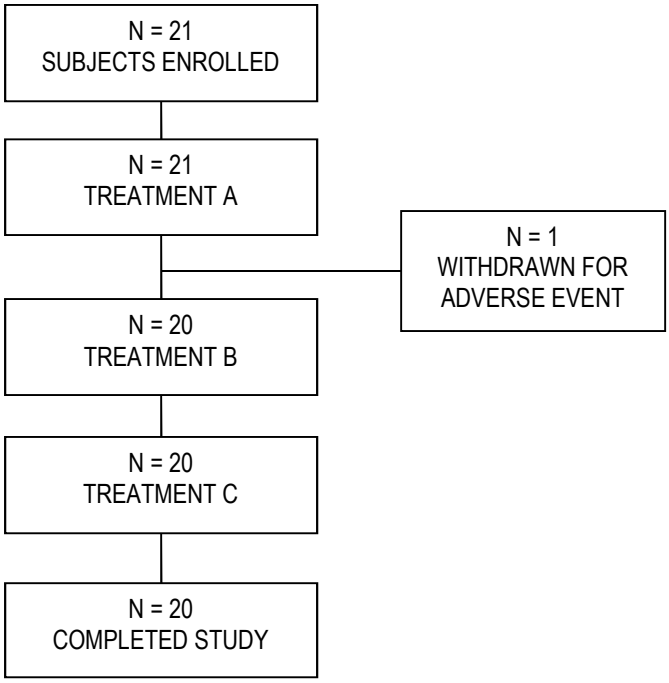
Note(s): DBS = dry blood spot; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; QD = once daily
Source：CP-025 治験総括報告書 Figure 1

15.2. 試験成績の詳細

15.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。本試験には 21 名の被験者が組み入れられ、そのうち 20 名（95.2%）が計画された治験薬をすべて投与されて試験を完了した。1 名は、Treatment A を投与された後に有害事象（H1N1 インフルエンザ）により試験を中止した。このため、被験者 1 名を新たに追加した。

Figure 2: 被験者の内訳



Source：CP-025 治験総括報告書 Figure 2

15.2.2. 解析対象集団

21 名すべてを安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。有害事象のため Treatment A 完了後に試験を中止した 1 名（被験者番号 0011101）は、Treatment A の薬物動態解析には含めたが、Treatment B 及び C の薬物動態解析には含めなかった。

また、他の 1 名（被験者番号 0011107）では、Treatment C の投与後の血漿中アプレミラスト濃度が検出されず、また Treatment B の投与後のアプレミラストの曝露量がわずかであった。したがって、これらの値は外れ値と判断し、この被験者のデータは Treatment B 及び C の薬物動態解析には含めず、Treatment A の薬物動態解析のみに含めた。

したがって、薬物動態解析対象集団は、Treatment A、B、C でそれぞれ、21 名、19 名、19 名であった。

15.2.3. 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。21 名の人口統計学的特性の平均値 ± SD（範囲）は、年齢が 34 ± 9.6 歳（19～54 歳）、体重が 90.7 ± 13.16 kg（57.6～112.7 kg）、身長が 176.1 ± 7.71 cm（161.4～189.6 cm）、BMI が 29.14 ± 2.974 kg/m^2（22.11～32.58 kg/m^2）であった。男性が 20 名（95.2%）、女性が 1 名（4.8%）であり、白人が 12 名（57.1%）、黒人が 9 名（42.9%）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=21)
Gender		
Male	n (%)	20 (95.2%)
Female	n (%)	1 (4.8%)
Race		
White	n (%)	12 (57.1%)
Black or African American	n (%)	9 (42.9%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	1 (4.8%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	20 (95.2%)
Age (years)	Mean	34
	SD	9.6
	Minimum	19
	Median	33
	Maximum	54
Height (cm)	Mean	176.1
	SD	7.71
	Minimum	161.4
	Median	177.3
	Maximum	189.6
Weight (kg)	Mean	90.7
	SD	13.16
	Minimum	57.6
	Median	91.8
	Maximum	112.7
Body Mass Index (kg/m²)	Mean	29.14
	SD	2.974
	Minimum	22.11
	Median	29.70
	Maximum	32.58

SD = standard deviation.
Source：CP-025 治験総括報告書 Table 14.1.2

15.2.4.　薬物動態の結果

15.2.4.1.　血漿中アプレミラスト濃度

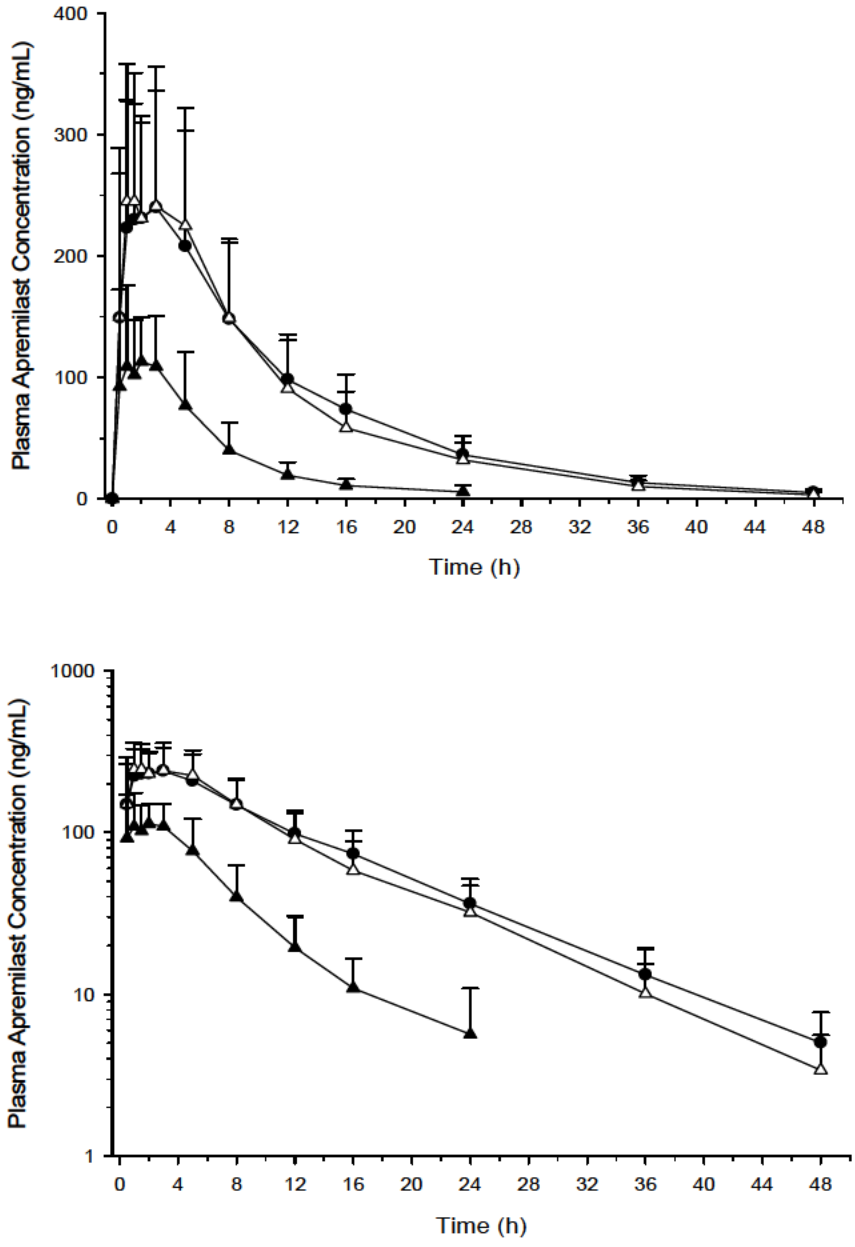
血漿中アプレミラスト濃度の推移を Figure 3 に示す。アプレミラストを単独で単回経口投与したとき（Treatment A）、血漿中アプレミラスト濃度は投与後に速やかに上昇し、投与 3 時間後に最高値に達した。最終採血時点（48 時間後）ではすべての被験者で濃度が低下していたが測定は可能であった。

アプレミラストを単回経口投与し、その後リファンピシンを静脈内投与したとき（Treatment B）、血漿中アプレミラスト濃度は投与後に速やかに上昇し、投与 1 時間後に最高値に達した。最終採血時点（48 時間後）では多くの被験者で濃度が低下していたが測定は可能であった。血漿中濃度の経時的推移は Treatment A と B で同様であった。

リファンピシンの反復経口投与（Day 7～21）と併用で、アプレミラストを単回経口投与（Day 20）したとき（Treatment C）、血漿中アプレミラスト濃度は投与後に速やかに上昇し、投与 2 時間後に最高値に達した。血漿中濃度は投与 36 時間後まで測定可能であった。血漿中濃度の平均値の経時的

推移は、Treatment C と Treatment A 及び B で類似していたものの Treatment C の曝露量は Treatment A 及び B より低下していた。

Figure 3: 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）（薬物動態解析対象集団）



Source：CP-025 治験総括報告書 Figure 3

15.2.4.2.　アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ

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。アプレミラストの薬物動態パラメータは、アプレミラストを単独で単回経口投与したとき（Treatment A）とアプレミラストを単回経口投与し、その後リファンピシンを静脈内投与したとき（Treatment B）で同様であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 7～8 時間、CL/F の幾何平均値は約 10 L/h、t_{max} の中央値は約 1.50～2.00 時間であった。

リファンピシンの反復経口投与と併用でアプレミラストを単回経口投与したとき（Treatment C）では、アプレミラストの CL/F の幾何平均値は Treatment A に比べて約 3.6 倍増加した。アプレミラストの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は顕著に減少し、t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の幾何平均値はわずかに短くなった。

Table 3:　アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Apremilast alone Day 1 n=21	Apremilast +IV Rifampin Day 5 n=19	MD Rifampin + Apremilast Day 20 n=19
AUC_{∞} (ng·h/mL)	3120 (31.5)	2980 (31.2)	869 (32.9)
AUC_t (ng·h/mL)	3070 (31.3)	2940 (31.3)	850 (33.7)
C_{max} (ng/mL)	290 (24.5)	331 (25.1)	166 (23.2)
T_{max} (h)[a]	2.00 (0.50-5.00)	1.50 (0.50-5.00)	1.00 (0.50-5.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.12 (14.1)	7.35 (18.5)	6.13 (24.8)
CL/F (L/h)	9.60 (31.5)	10.1 (31.2)	34.5 (32.9)
Vz/F (L)	112 (35.8)	107 (43.4)	305 (51.6)

AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_t = AUC from time zero to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IV = intravenous; MD = multiple dose; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; T_{max} = time to C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution; CV% = Coefficient of variation.

[a] T_{max}: median (range) presented.

Source：CP-025 治験総括報告書 Table 3

15.2.4.3.　薬物動態パラメータの比較

アプレミラストの薬物動態パラメータの比較結果を Table 4（AUC_{∞}、AUC_t 及び C_{max}）及び Table 5（t_{max}）に示す。

Treatment B では、AUC_{∞}、AUC_t 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（Treatment B/A）の 90%信頼区間がいずれも生物学的同等性の基準範囲（80%～125%）内に含まれていたことから、リファンピシンを単回静脈内投与したとき、アプレミラストの曝露に顕著な変化はないことが示された。以上から、アプレミラストの薬物動態に対して OATP1B1 及び OATP1B3 等の肝トランスポーター阻害による影響はないと考えられる。最近報告された in vitro のデータでは、アプレミラストは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示されており、本試験の結果と一致している。t_{max} の中央値は、Treatment B で Treatment A に比べてやや（0.25 時間）短くなったが、統計学的に有意な差ではなかった（$p = 0.2656$）。

Treatment C では、AUC_{∞}、AUC_t 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（Treatment C/A）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準範囲の下限未満であった。Treatment C での AUC_{∞}、AUC_t 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、Treatment A（アプレミラスト単独投与）に比べてそれぞれ 72%、72%及び 43%減少した。以上から、CYP3A4、他の CYP 酵素及び P 糖タンパク質の強力な誘導剤であるリファンピシンを反復経口投与したとき、アプレミラストの曝露は顕著に減少することが示された。t_{max} の中央値は、Treatment C で Treatment A に比べて約 0.5 時間短くなった。

Table 4: アプレミラストの曝露パラメータ（AUC_{∞}、AUC_t 及び C_{max}）の比較結果（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Treatments	N	Geometric LS Mean	Pair	Pairwise Comparisons (test/reference)[a]		Intra-Subject CV%
					Ratio (%)	90% CI	
AUC_{∞} (ng·h/mL)	A	21	3123	--	--	--	15.5
	B	19	2989	B/A	95.71	(87.99, 104.12)	
	C	19	873.2	C/A	27.96	(25.70, 30.41)	
AUC_t (ng·h/mL)	A	21	3066	--	--	--	15.6
	B	19	2954	B/A	96.35	(88.56, 104.82)	
	C	19	854.9	C/A	27.88	(25.63, 30.34)	
C_{max} (ng/mL)	A	21	289.5	--	--	--	17.0
	B	19	327.4	B/A	113.07	(103.18, 123.91)	
	C	19	164.5	C/A	56.80	(51.84, 62.25)	

AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_t = AUC from time zero to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LS = least-squares; CV% = Coefficient of variation.

[a] Treatment A: Single oral dose of 30 mg apremilast (Day 1).
Treatment B: Single oral dose of 30 mg apremilast followed by 600 mg intravenous rifampin (Day 5).
Treatment C: Multiple, daily oral doses of 600 mg rifampin (Days 7 to 21) with coadministration of a single oral dose of 30 mg apremilast on Day 20.

Note(s): Results based on linear mixed effect analysis of variance model with treatment as fixed effect, and subject as a random effect.

Source：CP-025 治験総括報告書 Table 4

Table 5: アプレミラストの t_{max} の比較結果（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Treatments	N	Median T_{max}	Comparison	Pairwise Comparisions[a]		p-value[c]
					Median Difference	90% CI[b]	
T_{max} (h)	A	21	2.00	--	--	--	--
	B	19	1.50	B-A	-0.25	(−0.75, 0.00)	0.2656
	C	19	1.00	C-A	-0.50	(−1.00, 0.00)	0.1141

CI = confidence interval; T_{max} = time to maximum concentration

[a] Treatment A: Single oral dose of 30 mg apremilast (Day 1).
Treatment B: Single oral dose of 30 mg apremilast followed by 600 mg intravenous rifampin (Day 5).
Treatment C: Multiple, daily oral doses of 600 mg rifampin (Days 7 to 21) with coadministration of a single oral dose of 30 mg apremilast on Day 20.

[b] Confidence intervals calculated using the method of Hollander & Wolfe.

[c] P-value for treatment difference in median T_{max} calculated using the Wilcoxon signed rank test.

Source：CP-025 治験総括報告書 Table 5

15.2.5. 安全性の結果

15.2.5.1. 治験薬の曝露状況

組み入れられた 21 名のうち 20 名が計画された治験薬をすべて投与され、1 名が Treatment A のみを投与された。したがって、Day 1 にアプレミラスト 30 mg を単独で単回経口投与されたのは 21 名、Day 5 にアプレミラスト 30 mg の単回経口投与とリファンピシン 600 mg の静脈内投与が併用されたのは 20 名、Day 7～19 及び Day 21 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与（計 14 回投与）さ

れたのは 20 名、Day 20 にアプレミラスト 30 mg の単回経口投与とリファンピシン 600 mg の経口投与が併用されたのは 20 名であった。

15.2.5.2. 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。有害事象は全体で 13 名（61.9%）に 41 件発現し、発現割合は Treatment C（9 名［45.0%］、19 件）で Treatment A（6 名［28.6%］、10 件）及び Treatment B（4 名［20.0%］、12 件）に比べて高かった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は全体で 5 名（23.8%）に 23 件発現し、発現割合に投与間で臨床的に重要な違いは認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 名が、Treatment A の投与後に H1N1 インフルエンザ（中等度、治験薬との関連性なし）により試験を中止した。

Table 6: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment[a]			
	Treatment A (N=21) n (%) E	**Treatment B (N=20) n (%) E**	**Treatment C (N=20) n (%) E**	**Overall (N=21) n (%) E**
Subjects with at least 1 TEAE	6 (28.6%) 10	4 (20.0%) 12	9 (45.0%) 19	13 (61.9%) 41
Subjects with at least 1 TEAE related to any study drug	3 (14.3%) 5	2 (10.0%) 10	3 (15.0%) 8	5 (23.8%) 23
Subjects with at least 1 TEAE related to apremilast	3 (14.3%) 5	2 (10.0%) 5	1 (5.0%) 2	4 (19.0%) 12
Subjects with at least 1 TEAE related to intravenous rifampin	0 (0.0%) 0	1 (5.0%) 7	0 (0.0%) 0	1 (4.8%) 7
Subjects with at least 1 TEAE related to oral rifampin	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	3 (15.0%) 6	3 (14.3%) 6
Subjects with at least 1 serious TEAE	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects with at least 1 serious TEAE related to any study drug	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects with at least 1 serious TEAE related to apremilast	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects with at least 1 serious TEAE related to intravenous rifampin	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects with at least 1 serious TEAE related to oral rifampin	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects who discontinued due to TEAE related to any study drug	1 (4.8%)	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	1 (4.8%)
Subjects who discontinued due to TEAE related to apremilast	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects who discontinued due to TEAE related to intravenous rifampin	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0	0 (0.0%) 0
Subjects who discontinued due to TEAE related to oral rifampin	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

TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects with TEAE; E: number of TEAEs; % = n/N*100.

[a] Treatment A: Single oral dose of 30 mg apremilast (Day 1).
Treatment B: Single oral dose of 30 mg apremilast followed by 600 mg intravenous rifampin (Day 5).
Treatment C: Multiple, daily oral doses of 600 mg rifampin (Days 7 to 21) with coadministration of a single oral dose of 30 mg apremilast on Day 20.

Source：CP-025 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

15.2.5.3. 有害事象

有害事象の要約を Table 7 に示す。全体で発現割合が高かった有害事象は頭痛（4 名 19.0%）及び鼻炎（2 名 9.5%）であった。

高度の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 件発現した（Treatment C）。治験担当医師は運動（被験者が報告）によると考え、治験薬との関連性を否定した。中等度の有害事象は H1N1 インフルエンザ（Treatment A、治験薬との関連性なし）、頭痛（Treatment A、アプレミラストとの関連性あり）、悪心（Treatment A、アプレミラストとの関連性あり）及び背部痛（Treatment C、治験薬との関連性なし）であった。その他の有害事象はいずれも軽度であった。すべての有害事象が試験終了までに消失した。

Table 7: 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	Number of Subjects (%), Number of Events			
	Treatment A N = 21	Treatment B N = 20	Treatment C N = 20	Overall[a] N = 21
All adverse events	6 (28.6%) 10	4 (20.0%) 12	9 (45.0%) 19	13 (61.9%) 41
Most frequently reported adverse events[b]				
頭痛	2 (9.5%) 2	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1	4 (19.0%) 4
鼻炎	0	0	2 (10.0%) 2	2 (9.5%) 2
All treatment-related adverse events	3 (14.3%) 5	2 (10.0%) 10	3 (15.0%) 8	5 (23.8%) 23

[a] Subjects may have had adverse events during more than one treatment, but were counted only once per treatment and once overall.
[b] Occurring in 2 or more subjects overall.
Treatment A: Single oral dose of 30 mg apremilast (Day 1).
Treatment B: Single oral dose of 30 mg apremilast followed by 600 mg intravenous rifampin (Day 5).
Treatment C: Multiple, daily oral doses of 600 mg rifampin (Days 7 to 21) with coadministration of a single oral dose of 30 mg apremilast on Day 20.
Source：CP-025 治験総括報告書 Table 6

15.2.5.4. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

最も発現割合の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（2 名［9.5%］、Treatment A 及び B で各 1 名）であった。

15.2.5.5. 死亡

死亡は認められなかった。

15.2.5.6. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

15.2.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

1 名が Treatment A の投与後（Day 1）に有害事象（H1N1 インフルエンザ）により治験薬の投与を中止した。本事象は中等度であり、治験薬との関連性は否定された。

15.2.5.8. 臨床検査

有害事象として発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除き、臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

15.2.5.9. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

15.2.5.10. 心電図

臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

15.3. 全体の結論

リファンピシンを 14 日間経口投与した後にアプレミラストを単回経口投与したとき、アプレミラストを単独で単回経口投与したときに比べて、アプレミラストの CL/F は約 3.6 倍増加、AUC は約 72%減少、C_{max} が約 43%減少した。CYP3A4 及びその他の CYP 分子種並びに P-gp の強力な誘導薬であるリファンピシンの反復経口投与により、アプレミラストの曝露量が有意に減少したことが示された。

リファンピシンの単回静脈内投与の併用時にはアプレミラストを単回経口投与したときの薬物動態に顕著な影響はみられなかった。リファンピシンを単回静脈内投与したとき、OATP1B1 及び OATP1B3 等の肝トランスポーターが阻害されることが知られているが、アプレミラストの薬物動態には影響を与えなかった。このことから、アプレミラストの薬物動態に対して OATP1B1 及び OATP1B3 等の肝トランスポーター阻害による影響はないことが示唆された。

アプレミラスト 30 mg を単回経口投与したときの忍容性は、単独投与時及びリファンピシン 600 mg の経口投与又は静脈内投与との併用時のいずれも良好であった。

16. 第 1 相試験【CC-10004-PK-005】（外国）【添付資料番号：5.3.3.4.4】（参考資料）

16.1. 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-005】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-PK-005】の概要

治験の標題： An open-label 2-period study to evaluate the influence of multiple oral doses of ketoconazole (NIZORAL®) on the single dose pharmacokinetics of CC-10004 in healthy adult male subjects	
治験実施施設（実施国）： 1 施設（英国）	
治験期間： 開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase：** 第 1 相
治験目的： 【主要目的】 アプレミラストを単回投与したときのアプレミラスト、CC-10007（アプレミラストの *R*-エナンチオマー）及び CC-10055（M7：アプレミラストの薬理活性代謝物）の薬物動態に対するケトコナゾール反復投与併用の影響を評価する。 以下の薬物動態パラメータを評価した。 C_{max}：最高血漿中濃度 t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 AUC_t：時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積 AUC_∞：時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積 $t_{1/2}$：消失半減期 CL/F：経口クリアランス Vz/F：経口投与時の終末相のみかけの分布容積 CLr：腎クリアランス Fe%：尿中排泄率 【副次目的】 アプレミラストを単回投与したとき及びアプレミラスト単回投与にケトコナゾール反復投与を併用したときの安全性を検討する。	
治験方法： 本試験は単施設、非盲検、2 期試験であり、アプレミラスト単回経口投与の薬物動態を、アプレミラストを単独投与したときとケトコナゾール 1 日 1 回 7 日間投与の Day 5 に併用投与したときで比較した。 被験者はスクリーニング後 28 日以内に Treatment Period A のため入院し、投与前に薬物乱用、アルコール、コチニン及び安全性の検査を実施した。また、標準的な質問票を用いて治験実施計画書で規定されている遵守事項について被験者に質問した。8 時間絶食した後アプレミラスト 20 mg を単回経口投与した。薬物動態用検体を 72 時間採取するため 4 日間入院した。 ウォッシュアウト期（治験薬の初回投与から 5～7 日間）の後、Treatment Period B の初日の夜（Day 0）に入院し、薬物乱用、アルコール、コチニン及び安全性の検査を実施した。治験実施計画書で規定されている遵守事項について被験者に質問した。 Day 1 の朝、ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回 7 日間投与）の初回投与を受けた後に退院し、Day 2 及び Day 3 にケトコナゾールの投与のために来院した。	

Day 4 に、再入院し、薬物乱用、アルコール、コチニン及び安全性の検査を実施し、試験の遵守事項について被験者に質問した。ケトコナゾールを投与した。
Day 5 に、8 時間絶食した後アプレミラスト 20 mg をケトコナゾールの併用下で投与した。薬物動態の検体をアプレミラスト最終投与から 72 時間採取するため Day 8 まで入院し、追跡調査を実施した後に退院した。
試験期間を通して定期的に、心電図、バイタルサイン、併用薬及び有害事象を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：18 名
解析時：18 名

診断及び主な組入れ基準：
1. 同意取得時に、18 歳以上 55 歳以下の男性（人種は問わない）。
2. 既往歴、身体所見、12 誘導心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及びウイルス検査から、健康状態が良好であると判断された者。
3. 治験薬の初回投与の 2 週間前から最終の薬物動態用の検体を採取するまで、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しないことに同意する者。
4. 治験薬の初回投与前 30 日以内の全身又は局所性の処方薬の使用及び初回投与前 7 日以内の全身又は局所性の一般薬（ビタミン／ミネラルサプリメントは除く）の使用は禁止した。
5. 薬物の吸収又は排泄過程を変化させることが知られている薬剤を治験薬の初回投与前 30 日以内に使用することは禁止した。

投与期間：
アプレミラストを単回投与した後、1 週間ウォッシュアウトし、その後ケトコナゾールを 7 日間連続で投与し、Day 5 にアプレミラストを単回で併用投与した。

評価項目：
1. 薬物動態
【主要評価項目】
・アプレミラストの AUC_{∞}

【副次評価項目】
・アプレミラスト、CC-10007 及び CC-10055（M7）の C_{max}、t_{max}、AUC_t、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F、CLr、Fe%
・CC-10007 及び CC-10055（M7）の AUC_{∞}

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

統計手法：
1. 解析対象集団
安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与され、評価可能な 2 つの投与期の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
アプレミラスト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血漿中濃度から算出した。C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_tは対数変換し、$t_{1/2}$は対数変換せずに分散分析を行い、最小二乗平均値の投与間の比（及びその 90%信頼区間）を算出した。t_{max}はノンパラメトリック法による解析で中央値の投与間の差を算出した。
CC-10007 及び CC-10055（M7）濃度を定量できる場合、アプレミラストと同様の解析を実施した。

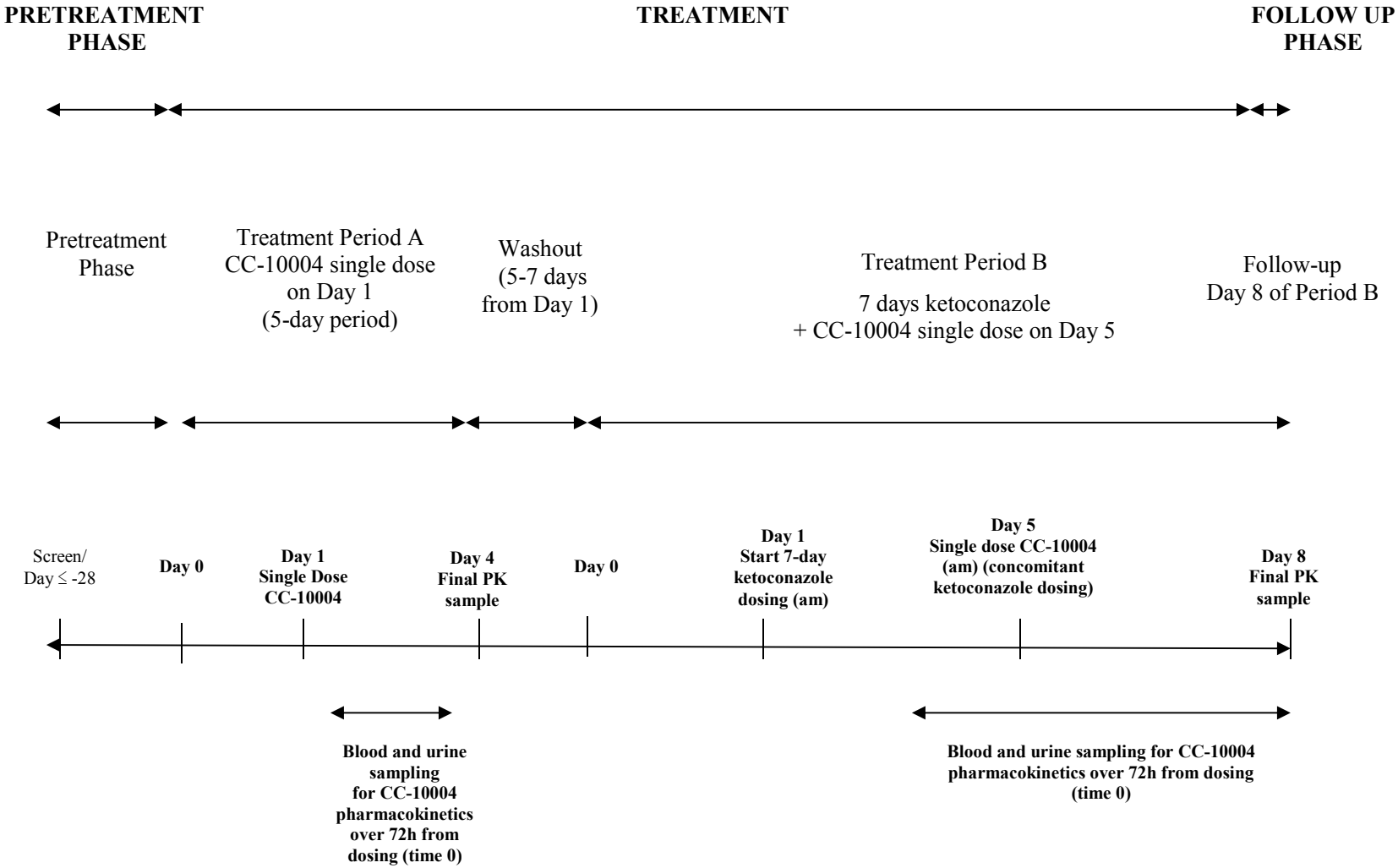
主要評価項目の AUC_{∞}及び他の薬物動態パラメータについて、投与間の比の両側 90%信頼区間が 80%～125%に含まれた場合にアプレミラストとケトコナゾールの間に有意な相互作用はないとみなすこととした。比の信頼区間が 0.5～2.0（50%～200%）に含まれなかった場合は臨床的に意義のある相互作用があるとみなすこととした。
尿中薬物動態データも、同様に適切な解析を実施した。

3.　安全性
安全性データの要約統計量を用いて、アプレミラストの安全性を、単独投与時とケトコナゾール併用投与時とで比較した。
有害事象は MedDRA Version 8.0 を用いてコーディングした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を要約又は一覧で示した。

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

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 試験デザイン



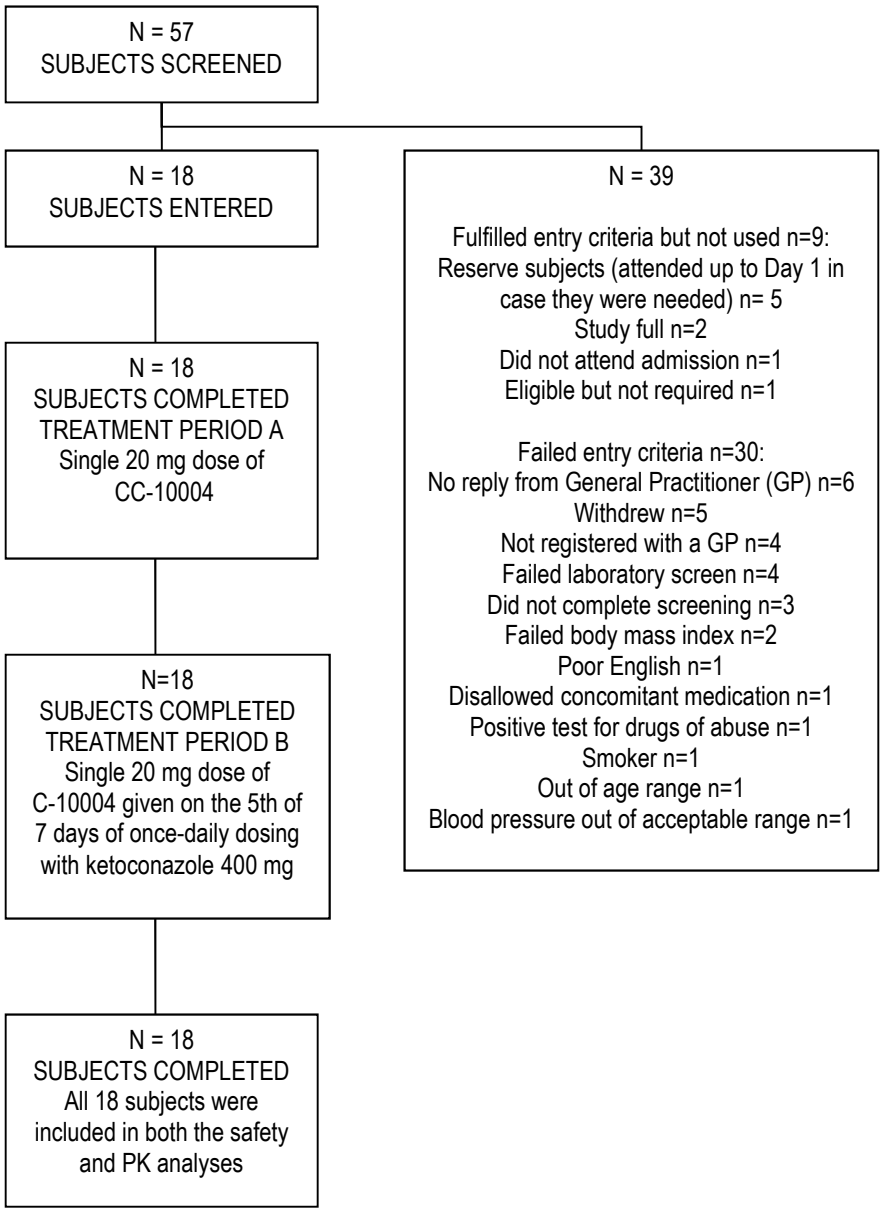
Source：PK-005 治験総括報告書 Figure 1

16.2. 試験成績の詳細

16.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 2 に示す。試験に組み入れられたのは 18 名で、全員が試験を完了した。

Figure 2: 被験者の内訳



Source：PK-005 治験総括報告書 Figure 2

16.2.2. 解析対象集団

組み入れられた 18 名全員を安全性及び薬物動態の解析対象とした。

16.2.3.　被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。 18 名全員が男性で、人種は白人が 15 名（83.3%）、アジア人又は太平洋諸島系が 3 名（16.7%）であった。

Table 2:　人口統計学的特性

Variable	N=18
Age (years) Mean (range)	29.8 (22-46)
Height (cm) Mean (range)	178.9 (165-189)
Weight (kg) Mean (range)	76.09 (64.7-94.5)
Body mass index (kg/m^2)	23.79 (19.8-27.6)

Source：PK-005 治験総括報告書 Table 3

16.2.4.　薬物動態の結果

16.2.4.1.　アプレミラストの血漿中及び尿中薬物動態パラメータ

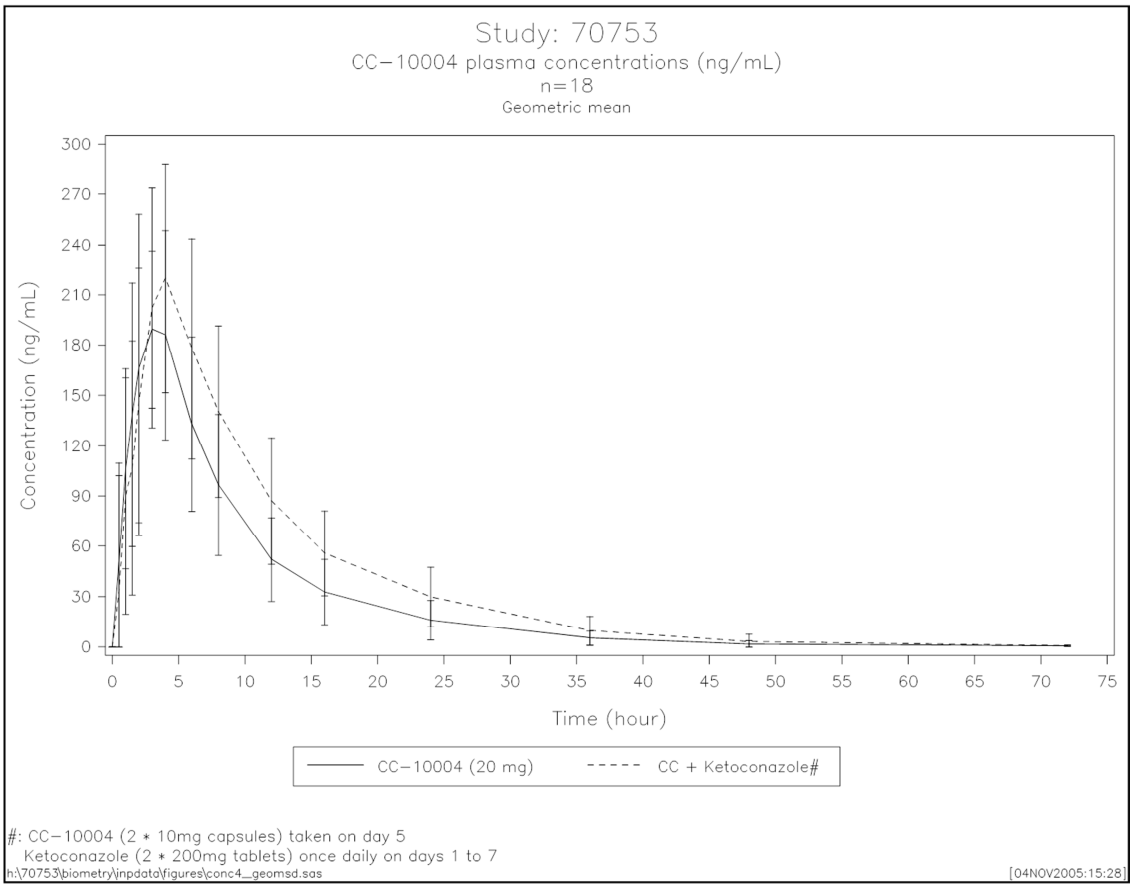
アプレミラストの血漿中濃度の推移を Figure 3 に、尿中への累積排泄量の推移を Figure 4 に示す。また、薬物動態パラメータとその比較結果を Table 3 及び Table 4 示す。

ケトコナゾールの併用投与により、アプレミラスト単独投与の場合に比べて AUC_∞の最小二乗平均値は 36%、C_{max} の最小二乗平均値は 5%増加した。AUC_∞は、最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（126.20%～147.49%）が 100%を含んでいなかったことから、ケトコナゾール併用投与による AUC_∞の増加は統計学的に有意であることが示されたが（生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の基準に基づく）、臨床的に重要ではないと判断された（事前に治験実施計画書で規定した 50%～200%の基準に基づく）。C_{max} は、最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（92.16%～119.30%）が 80%～125%の範囲に含まれていたことから、平均的にわずかな増加がみられたものの統計学的に有意ではないことが示された。

ケトコナゾールの併用投与によりアプレミラストの t_{max} の中央値は 0.74 時間長くなった。中央値の差の 90%信頼区間（0.06～1.10 時間）が 0 を含んでいなかったことから、ケトコナゾール併用投与によりアプレミラストの吸収が統計学的に有意に遅延することが示された。

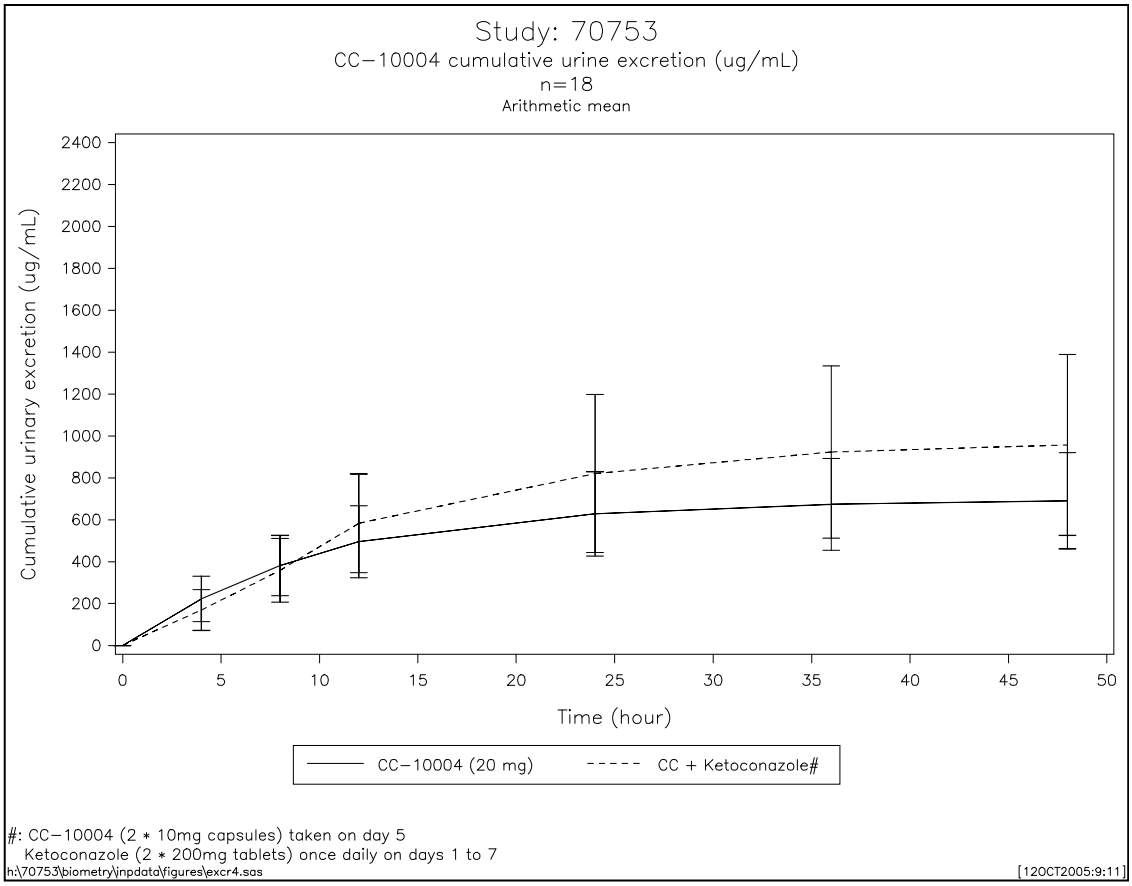
その他の薬物動態パラメータに対するケトコナゾールの併用投与の影響については、比の 90%信頼区間から統計学的に有意であることが示されたパラメータもあったが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

Figure 3: 血漿中アプレミラスト濃度の推移（幾何平均値 ± 標準偏差）



Source：PK-005 治験総括報告書 Figure 3

Figure 4: アプレミラストの尿中への累積排泄量の推移（算術平均値 ± 標準偏差）



Source：PK-005 治験総括報告書 Figure 4

Table 3:　アプレミラストの血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（パラメトリック）

Variable[a]	LSMean		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of Ratio	Intra CV%
	Treatment B (Test) CC-10004 with Ketoconazole	Treatment A (Reference) CC-10004 Alone			
Plasma PK					
C_{max} (ng/mL)	247.083	235.644	104.85	92.16; 119.30	22.5
AUC_t (ng•h/mL)	2795.405	2044.062	136.76	126.60; 147.73	13.4
AUC_∞ (ng•h/mL)	2827.492	2072.443	136.43	126.20; 147.49	13.5
$t_{1/2}$(h)	8.140	7.644	106.49	100.30; 112.68	10.7
CL/F (L/h)	7.073	9.650	73.30	67.80; 79.24	13.5
Vz/F (L)	81.385	104.954	77.54	69.82; 86.12	18.2
Urine PK					
fe (μg)	886.285	650.776	136.19	113.12; 163.97	32.8
CLr (mL/h)	317.051	318.374	99.58	83.47; 118.81	31.2

AUC_t = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; AUC_∞ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; CL/F = apparent total plasma clearance; CLr = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; fe = percentage excreted in urine; LS = least squares; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; Treatment A = single dose of 20 mg CC-10004; Treatment B = single dose of 20 mg CC-10004 given on the fifth day of 7 days of once-daily dosing with 400 mg ketoconazole; Vz/F = volume of distribution.

[a] N=18 for all variables

Source：PK-005 治験総括報告書 Table 4

Table 4:　血漿中アプレミラストの薬物動態パラメータ（ノンパラメトリック）

Variable	Median		Median Difference (Test-Reference)	90% Confidence Interval of Median Difference[a]
	Treatment B (Test) CC-10004 with Ketoconazole	Treatment A (Reference) CC-10004 Alone		
t_{max} (h)	3.975	2.525	0.74	0.06; 1.10

t_{max} = time to maximum plasma concentration (C_{max}); Treatment A = single dose of 20 mg CC-10004; Treatment B = single dose of 20 mg CC-10004 given on the fifth day of 7 days of once-daily dosing with 400 mg ketoconazole.

[a] Confidence Interval for the B – A median difference

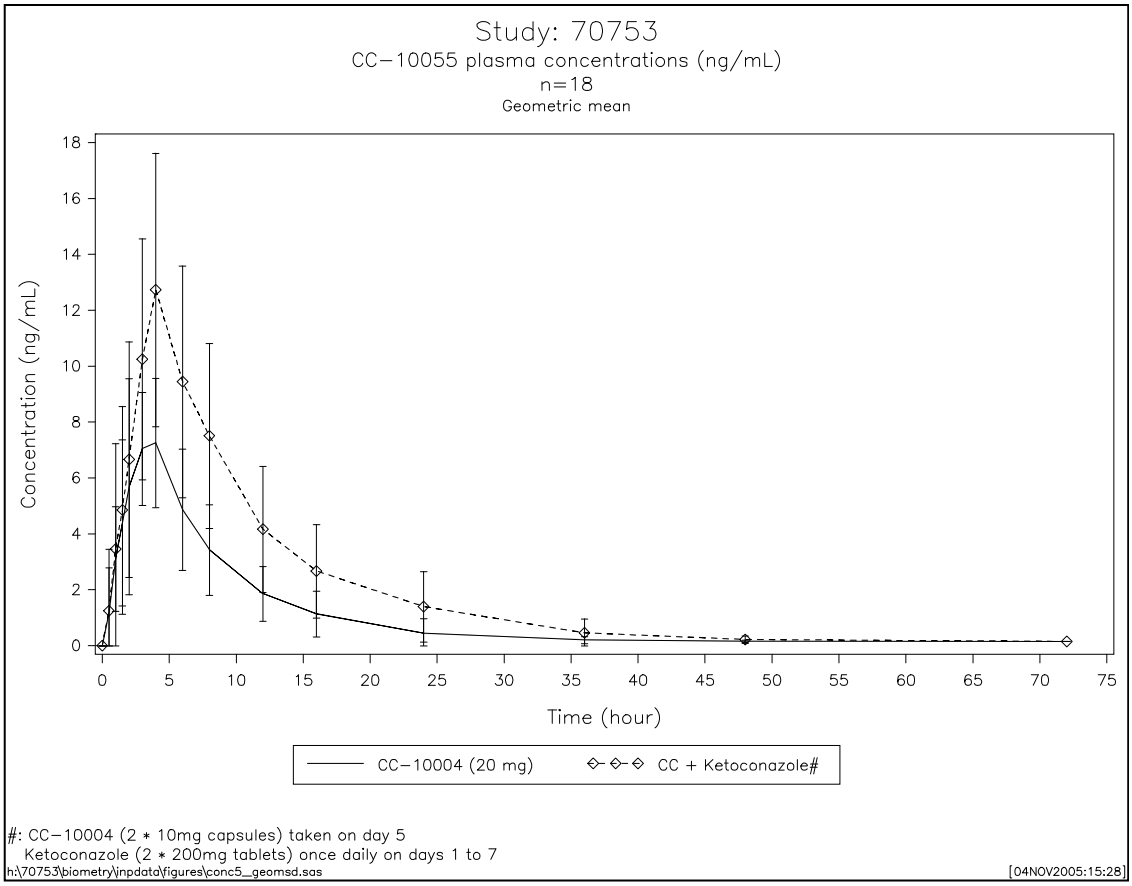
N=18

Source：PK-005 治験総括報告書 Table 5

16.2.4.2.　CC-10055（M7）の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ

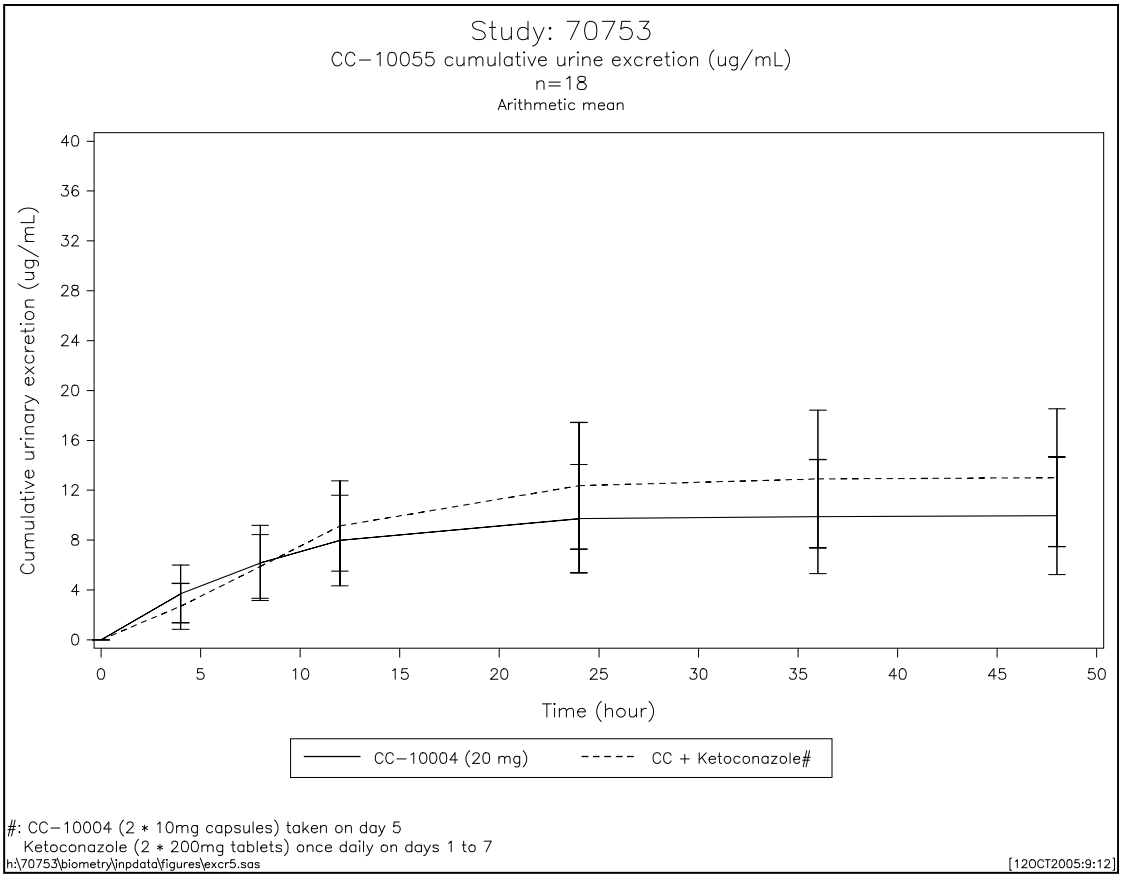
CC-10055（M7）の血漿中濃度の推移を Figure 5 に、尿中への累積排泄量の推移を Figure 6 に示す。また、薬物動態パラメータとその比較結果を Table 5 及び Table 6 に示す。CC-10055（M7）は血漿中及び尿中の両方で定量可能であったが、血漿中 CC-10055（M7）濃度は極めて低く、C_{max} はアプレミラストの 20 分の 1 未満であった。ケトコナゾールの併用投与により、CC-10055（M7）の AUC_∞ の最小二乗平均値は 96%、C_{max} の最小二乗平均値は 55%増加した。

Figure 5: 血漿中 CC-10055（M7）濃度の推移（幾何平均値 ± 標準偏差）



Source：PK-005 治験総括報告書 Figure 5

Figure 6: CC-10055（M7）の尿中への累積排泄量の推移（算術平均値 ± 標準偏差）



Source：PK-005 治験総括報告書 Figure 6

Table 5: CC-10055（M7）の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（パラメトリック）

Variable[a]	LSMean		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of Ratio	Intra CV%
	Treatment B (Test)	Treatment A (Reference)			
Plasma PK					
C_{max} (ng/mL)	13.541	8.756	154.65	131.08; 182.46	29.1
AUC_t (ng•h/mL)	135.228	67.208	201.21	177.81; 227.69	21.6
AUC_∞ (ng•h/mL)	144.079	73.659	195.60	173.41; 220.63	21.0
$t_{1/2}$ (h)	8.527	7.241	117.77	96.79; 138.74	36.2
CL/F (L/h)	138.813	271.522	51.12	45.32; 57.67	21.0
Vz/F (L)	1642.219	2490.842	65.93	54.73; 79.42	32.9
Urine PK					
fe (µg)	12.121	8.850	136.96	115.19; 162.85	30.5
CLr (mL/h)	89.637	131.683	68.07	56.44; 82.10	33.2

AUC_t = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to Time t; AUC_∞ = area under the plasma concentration time-curve from Time 0 extrapolated to infinity; CL/F = apparent total plasma clearance; CLr = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; fe = percentage excreted in urine; LS = least squares; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; Treatment A = single dose of 20 mg CC-10004; Treatment B = single dose of 20 mg CC-10004 given on the fifth day of 7 days of once-daily dosing with 400 mg ketoconazole; Vz/F = volume of distribution.

[a] N=18 for all variables

Source：PK-005 治験総括報告書 Table 6

Table 6:　血漿中 CC-10055（M7）の薬物動態パラメータ（ノンパラメトリック）

Variable	Median		Median difference (Test-Reference)	90% Confidence Interval of Median Difference[a]
	Treatment B (Test)	Treatment A (Reference)		
t_{max} (h)	4.000	3.033	1.00	0.09; 1.31

t_{max} = time to maximum plasma concentration (C_{max}); Treatment A = single dose of 20 mg CC-10004; Treatment B = single dose of 20 mg CC-10004 given on the fifth day of 7 days of once-daily dosing with 400 mg ketoconazole.
[a] Confidence Interval for the B – A median difference
N=18
Source：PK-005 治験総括報告書 Table 7

16.2.4.3.　CC-10007 の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ

CC-10007 濃度はすべての時点で検出限界未満であったため、薬物動態パラメータは算出できなかった。

16.2.5.　安全性の結果

16.2.5.1.　治験薬の曝露状況

18 名全員が、Treatment Period A ではアプレミラスト 20 mg を単回投与され、Treatment Period B ではケトコナゾールを 7 回（400 mg を 1 日 1 回、7 日間連続）、アプレミラスト 20 mg を単回（ケトコナゾール投与の Day 5）投与された。

16.2.5.2.　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。死亡及び重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象はなかった。有害事象は 16 名（88.9%）に 44 件発現し、投与期別では Treatment Period A で 5 名に 8 件、Treatment Period B で 14 名に 36 件発現した。

Table 7:　有害事象の発現状況の概要

Category	Number of Subjects (%)		
	Treatment Period A	Treatment Period B	Total
All adverse events	5 (27.8)	14 (77.8)	16 (88.9)
All serious adverse events	0	0	0
Withdrawals	0	0	0
Deaths	0	0	0

Treatment Period A = single dose of 20 mg CC-10004; Treatment Period B = single dose of 20 mg CC-10004 given on the fifth day of 7 days of once daily dosing with 400 mg ketoconazole.
Source：PK-005 治験総括報告書 Table 8

16.2.5.3.　有害事象

最も多く発現した有害事象は、頭痛（6 名［33.3%］に 12 件）及び悪心（11 名［61.1%］に 12 件）であった。2 件以上発現したのは、便秘、鼻閉及びざ瘡が各 2 名（11.1%）に 2 件ずつ、膿疱性皮疹が 1 名（5.6%）に 2 件であった。有害事象 44 件のうち 41 件が軽度であり、その他の 3 件は中等度（いずれも頭痛）であった。

投与レジメン（アプレミラスト単独投与［Treatment Period A］、ケトコナゾール単独投与［Treatment Period B の Day 1～4］、アプレミラストとケトコナゾールの併用投与［Treatment Period B の Day 5～7］）別の有害事象の発現割合を Table 8 に示す。悪心はアプレミラストとケトコナゾールの併用投与時（11 名に 11 件）で、アプレミラスト単独投与時（発現なし）及びケトコナゾール単独投与時（1 名に 1 件）に比べて多く発現した。すべての悪心は軽度であり、一過性であった。

Table 8: 投与レジメン別の有害事象の発現割合

MedDRA 基本語	Number (%) of Subjects		
	20 mg CC-10004 alone (Treatment Period A) N=18	400 mg Ketoconazole alone (Days 1 to 4 of Treatment Period B) N=18	Ketoconazole and CC-10004 (Days 5 to 7 of Treatment Period B) N=18
頭痛	1 (5.6)	4 (22.2)	5 (27.8)
悪心	0	1 (5.6)	11 (61.1)
ざ瘡	1 (5.6)	1 (5.6)	0
便秘	1 (5.6)	0	1 (5.6)
鼻閉	1 (5.6)	0	1 (5.6)
膿疱性皮疹	1 (5.6)	0	1 (5.6)
腹部不快感	0	0	1 (5.6)
腹痛	0	1 (5.6)	0
浮動性めまい	0	0	1 (5.6)
眼乾燥	0	1 (5.6)	0
口内乾燥	0	1 (5.6)	0
皮膚乾燥	0	1 (5.6)	0
咽喉乾燥	1 (5.6)	0	0
不快気分	0	1 (5.6)	0
鼻出血	0	1 (5.6)	0
四肢痛	1 (5.6)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.6)
口渇	1 (5.6)	0	0

N = total number of subjects.
Source：PK-005 治験総括報告書 Table 9

16.2.5.4. 死亡

死亡は認められなかった。

16.2.5.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

16.2.5.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

16.2.5.7. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

16.2.5.8. バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

16.2.5.9. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

16.3. 全体の結論

強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬として知られるケトコナゾールの併用により、アプレミラストの CL/F は 9.7 から 7.1 L/h に減少し、アプレミラストの AUC_{∞}平均値は約 36%増加し、C_{max} 平均値は約 5%増加した。アプレミラストの CYP3A4 による代謝経路が阻害されたことが示唆された。ケトコナゾール併用時及び単独投与時の AUC_{∞}に関する平均値比%の 90% 信頼区間（126.20%～147.49%）には 100%が含まれておらず、ケトコナゾール併用時に認められた AUC_{∞}の増加は統計学的に有意であることが示された（80%～125%基準に基づく）。しかし、臨床的には顕著な増加ではなかった（治験実施計画書で事前に定義した 50%～200%基準に基づく）。この結果から、臨床的に重要な曝露量への影響を考慮することなく、アプレミラストと他の既知の CYP3A4 阻害薬を併用できると結論づけられる。強力な CYP3A4 阻害薬により完全に阻害された場合でも、曝露量の増加は小さくて臨床的に重要なものではなく、個体間変動の範囲内であると予想される。

アプレミラストの薬理活性代謝物である M7 の AUC_{∞}は、単独投与時に比較してケトコナゾール併用投与時では、73.7 ng•h/mL から 144.1 ng•h/mL（未変化体 AUC_{∞}の 3.5%～5%）に増加した。M7 の in vitro での PDE4 阻害及び TNF-α 産生阻害作用はアプレミラストより弱く、ケトコナゾールによる M7 曝露のわずかな増加が臨床上問題となる薬物相互作用を惹起することはないと考えられた。

CC-10007 はヒト血漿中又は尿中に定量可能な量が存在しなかったことから、アプレミラストは *R*-エナンチオマー（CC-10007）へ光学異性体変換しないことが示された。

全般的に、アプレミラスト 20 mg を単回投与したときの忍容性はケトコナゾールを併用していないときと併用したときにも良好であった。有害事象の発現割合はアプレミラスト単独投与時に比べてケトコナゾールを併用したときの方が高かった。

17. 第 1 相試験【CC-10004-PK-010】（外国）【添付資料番号：5.3.3.4.5】（参考資料）

17.1. 試験の概要

局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患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-010】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 1 相試験【CC-10004-PK-010】の概要

治験の標題： Apremilast: a multi-center, open-label, 1-sequence, 3-period study to investigate the effects of multiple doses of apremilast on the pharmacokinetics of methotrexate in 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】 メトトレキサート（MTX）週 1 回（単回）投与時の薬物動態に対するアプレミラスト反復経口投与の影響を評価する。 【副次目的】 定常状態でのアプレミラストの薬物動態に対する MTX 週 1 回（単回）投与の影響を評価する。	
治験方法： 本試験は非盲検、多施設共同、3 期、1 シークエンス試験であり、局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチ患者を対象として、主に MTX 週 1 回（単回）投与時の薬物動態に対するアプレミラスト反復経口投与の影響を評価し、また定常状態でのアプレミラストの薬物動態に対する MTX 週 1 回（単回）投与の影響も検討した。 本試験には以下の 3 つの投与期が含まれた。 ・Treatment Period I（Day 1～2）：Day 1 の朝に MTX を単回経口投与した。MTX の用量は、過去 3 ヵ月間に維持用量として週 1 回投与されていた用量（7.5～20 mg）と同一とした。 ・Treatment Period II（Day 3～7）：Day 3～7 に、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回経口投与した。Day 3 の朝、Day 6 の午後及び Day 7 の投与は、治験実施施設で行った。残りの Day 3 の午後から Day 6 の朝までに投与するアプレミラストは、被験者が各自で服用した。 ・Treatment Period III（Day 8～9）：Day 8 の朝に MTX 7.5～20 mg をアプレミラスト 30 mg とともに単回経口投与し、その後（Day 8 の夜、Day 9 の朝夜）はアプレミラストを単独で 1 日 2 回投与した。 本試験は、スクリーニング期（Day −21～−2）、ベースライン（Day −1）、3 つの投与期（Day 1～9）、試験終了時の評価（Day 10）及び追跡調査の来院（Day 17～20）で構成された。 適格と判定された被験者は Day −1 に来院し、ベースラインの臨床的評価を受け、適格性が維持されているかを確認した。Treatment Period I（Day 1～2）の間は入院し、Day 3 の朝のアプレミラスト投与後に退院した。Day 3 の夜から Day 6 の朝は、被験者が各自でアプレミラストを服用した。服薬遵守状況及び投与時刻は、被験者日誌及び投与予定時刻の定期的な電話により確認した。Day 6 の午後に来院して Day 10 の朝に試験終了時の評価が完了するまで入院し、Day 17～20 のいずれかの日に安全性の追跡調査のため来院した。 血液検体は以下の時刻に採取した。 Treatment Period I：Day 1 朝の投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36 及び 48 時	

間後。
Treatment Period II：Day 6 夜の投与 0 時間後（投与前）、Day 7 朝の投与 0（朝の投与前）、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9 及び 12 時間後（夜の投与前）。
Treatment Period III：Day 8 朝の投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、36 及び 48 時間後。

12 誘導心電図検査は、スクリーニング期（Day −21～−2）、ベースライン（Day −1）、Day 1 の MTX 投与 2 及び 4 時間後に実施した。また、Treatment Period I の Day 1 の投与 24（Day 2）及び 48（Day 3）時間後、Treatment Period II の Day 7 の投与 2、4 及び 12 時間後、Treatment Period III の Day 8 の投与 2、4、12、24（Day 9）及び 48（Day 10）時間後、試験終了時並びに追跡調査でも実施した。
臨床検査及び臨床的評価はスクリーニング期、ベースライン、Treatment Period I、II 及び III の期間中、試験終了時並びに追跡調査で実施した。試験期間をとおして有害事象及び併用薬等により安全性を観察した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：最大 15 名
解析時：15 名（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：
【選択基準】
以下のすべての選択基準を満たす者を本試験の適格者とした。

1. すべての試験に関連する手順の開始前に、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、規定及び検査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. 局面型乾癬、乾癬性関節炎又は関節リウマチに罹患し、少なくとも 3 ヵ月間、経口 MTX 療法を毎週一定用量（7.5～20 mg を週 1 回）で受けており、他の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は免疫抑制剤を投与されていない者。
4. 18 歳以上 65 歳以下の者（人種は問わない）で、スクリーニング時及びベースライン時に、既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値から、MTX 投与の対象となる基礎疾患を除いて健康状態が良好であると判断された者。
5. 体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 31 kg/m^2 以下、体重が 60 kg 以上 100 kg 以下（132 lb 以上 222 lb 以下）の者。
6. 臨床検査値が、基礎疾患の病歴と一致する範囲内、又は治験担当医師及び治験依頼者の両方から許容可能と判断された範囲内にある者。
7. スクリーニング時及びベースライン時に、身体所見及び 12 誘導心電図所見が正常又は臨床的に許容可能であり、MTX 投与の対象となる基礎疾患に一致している者。Bazett の補正（QTcB）又は Fridericia の補正（QTcF）による値が、男性で 430 msec 以下、女性で 450 msec 以下の者（試験を通して、1 つの補正方法のみを使用すること）。
8. MTX 投与の対象となる疾患以外に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。
9. 妊娠可能な女性ではスクリーニング時（Visit 1）及びベースライン時（Day −1）に妊娠検査の結果が陰性であること。また、妊娠可能な女性は、試験期間中に次の適切な避妊法のうち 2 つの方法を用いることに同意しなければならない：経口、注射又は埋め込み型のホルモン避妊薬、卵管結紮術、子宮内避妊器具、殺精子剤付きバリア避妊法、パートナーの精管切除術。外科的不妊については、診療記録による裏付けがあり、症例報告書（CRF）の関連する既往歴の欄に記載されていること。外科的不妊に関する記録は原資料内に保管しておくこと。
10. 男性（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、二重バリア避妊法（すなわち、殺精子剤ゲル＋コンドーム）を行わなければならない。また、投与期間中、試験期間中及び治験薬最終投与後 84 日間は精子を提供しないことに同意しなければならない。精管切除術に関する記

録は原資料内に保管しておくこと。

【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することとした。
1. MTX 投与の対象となる基礎疾患以外に、同意書への署名を妨げるような、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. 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、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（3 年以内）を有する者。
4. 本試験への参加により、許容できないリスクに晒される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（臨床検査値異常を含む）にある者。
5. 薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的状態にある者。
6. 登録前の 90 日以内又は当該薬剤の薬物動態／薬力学的半減期の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に、治験薬（新規化学物質）を投与する臨床試験に参加した者、又は他の試験に現在登録している者。
7. 現在、セファロスポリン又はペニシリン系の抗生剤、若しくはグレープフルーツジュースを摂取している者。
8. 治験薬の初回投与前 8 週以内に血液又は血漿を提供した者。
9. 試験期間中及び試験終了後 3 ヵ月間に、精子（男性患者）、血液、血漿又は他の血液成分を提供しないことについて同意書に署名することを拒否する者。
10. スクリーニング時に 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常を有する者。
11. 複数の薬物アレルギーの既往を有する者。
12. 臨床的に重大なアレルギー疾患を有する者（非活動性の花粉症は除く）。
13. 悪性腫瘍又はその既往を有する者（スクリーニングの 3 年より前に治療された［すなわち治癒した］皮膚の基底細胞癌は除く）。
14. 投与前 2 年以内に、薬物乱用の既往を有する者、又は違法薬物のスクリーニング検査で陽性の者。
15. 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で陽性の者。

投与期間：
・Treatment Period I（Day 1～2）：Day 1 の朝に MTX を単回経口投与した。MTX の用量は、過去 3 ヵ月間に維持用量として週 1 回投与されていた用量（7.5～20 mg）と同一とした。
・Treatment Period II（Day 3～7）：Day 3～7 に、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回経口投与した。
・Treatment Period III（Day 8～9）：Day 8 の朝に MTX 7.5～20 mg をアプレミラスト 30 mg とともに単回経口投与し、その後（Day 8 の夜、Day 9 の朝夜）はアプレミラストを単独で 1 日 2 回投与した。

評価項目：
1.　薬物動態
利用可能な濃度-時間データが十分に得られた場合に薬物動態パラメータを評価した。血漿中薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により、実採血時間を用いて算出した。

2.　安全性
安全性は、有害事象、併用薬、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り評価した。

統計手法：
1.　解析対象集団
薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与され、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、試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

2.　薬物動態

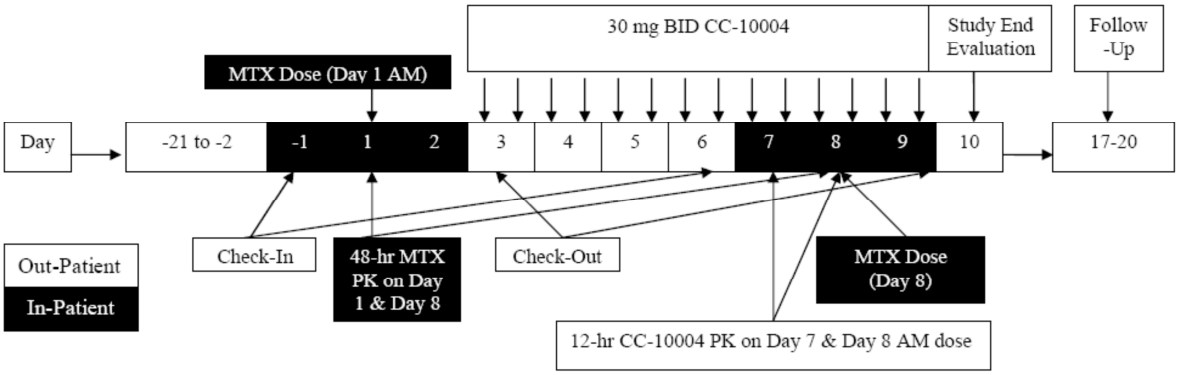
MTX の薬物動態に対するアプレミラスト反復投与の影響を評価するため、MTX 及びその代謝物 7-OH MTX の投与時（時間 0）から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）、時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_∞）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を自然対数変換して分散分析を行い、2 投与間（MTX の単独投与とアプレミラストとの併用投与）の幾何平均値の比を推定した。分散分析による平均二乗誤差を用いて幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、ノンパラメトリック解析を用いて 2 投与間の中央値の差を算出した。
定常状態でのアプレミラストの薬物動態に対する MTX の影響を評価するため、アプレミラストの AUC_t 及び C_{max} は自然対数変換し、t_{max} は対数変換せずに、同様の分散分析及びノンパラメトリック解析を用いて 2 つの投与（アプレミラストの単独投与と MTX との併用投与）を比較した。
定常状態の解析は、アプレミラストのトラフ濃度（Day 6 夜の投与前、Day 7 の投与前及び投与 12 時間後、及び Day 8 投与前）を自然対数変換し、Helmert 対比を用いた反復測定分散分析モデルにより行った。
要約統計量は、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、標準誤差、幾何平均値、幾何 CV%、中央値、最小値及び最大値とした。

3.　安全性
定量データは要約統計量（平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び被験者数）を算出し、定性データは分類の頻度を示した。有害事象は MedDRA Version 12.0 を用いてコーディングした。有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見、併用薬及び心電図所見等のすべての安全性評価を一覧表に示し、適切に要約した。安全性の評価項目では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：
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-010 治験総括報告書 Figure 1

17.2.　試験成績の詳細

17.2.1.　被験者の内訳

本試験に参加した 15 名すべてが治験薬を 1 回以上投与され、試験を完了した。

17.2.2. 解析対象集団

15 名すべてが薬物動態解析及び安全性解析の対象となった。

17.2.3. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 2 に示す。登録された 15 名（乾癬性関節炎患者 3 名及び関節リウマチ患者 12 名）のうち 4 名（27%）が男性、11 名（73%）が女性であった。年齢（平均値、以下同様）は 52 歳（範囲：35～64 歳）、体重は 80 kg（範囲：69～96 kg）、身長は 167 cm（範囲：155～183 cm）、BMI は 29 kg/m^2（範囲：24～32 kg/m^2）であった。人種は、白人が 13 名（87%）、黒人が 2 名（13%）であった。

Table 2: 人口統計学的特性

		Total (N=15)
Age (years)	n	15
	Mean	51.9
	SD	9.72
	Median	54
	Min, Max	35,64
Sex, n (%)	Male	4 (26.7)
	Female	11 (73.3)
Race	White	13 (86.7)
	Black or African American	2 (13.3)
Height at baseline (cm)	n	15
	Mean	167.42
	SD	7.959
	Median	166.9
	Min, Max	155.0,182.8
Weight at baseline (kg)	n	15
	Mean	80.44
	SD	8.176
	Median	79.3
	Min, Max	68.9,95.5
BMI at baseline (kg/m^2)	n	15
	Mean	28.74
	SD	2.606
	Median	29.0
	Min, Max	23.5,32.3

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 14.1.2

17.2.4. 薬物動態の結果

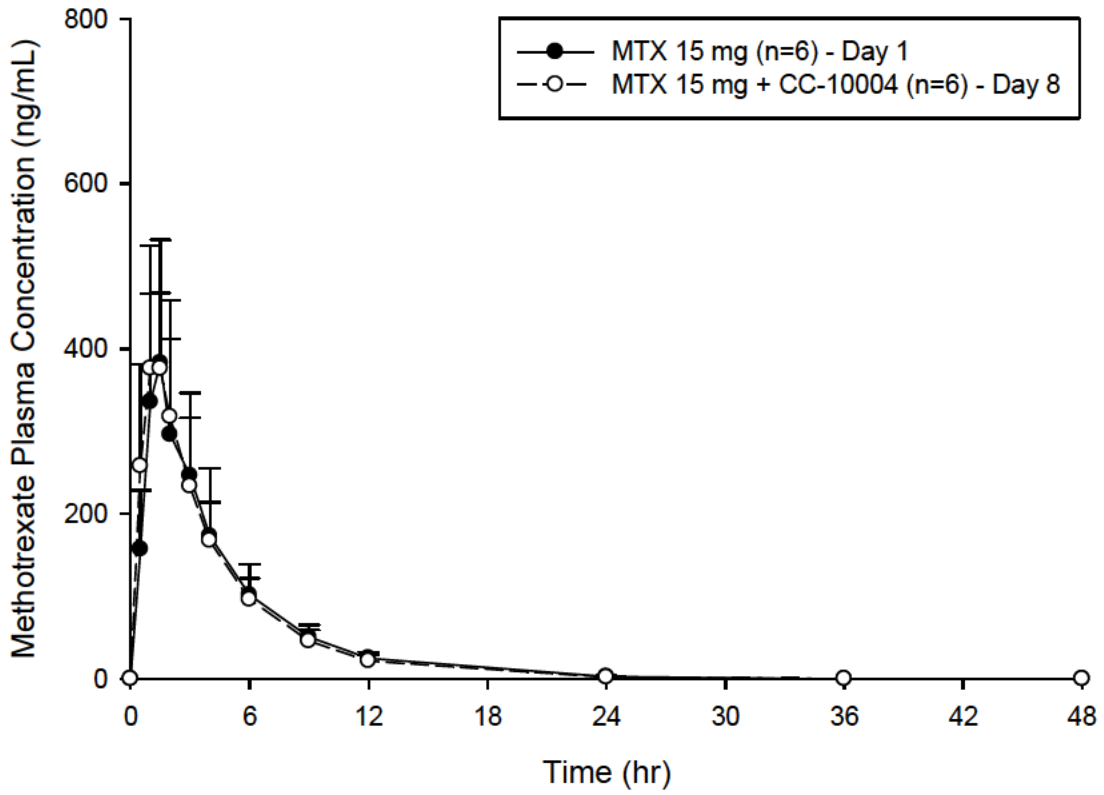
17.2.4.1. メトトレキサート（MTX）

MTX 15 及び 20 mg を単独又はアプレミラストと併用で投与したときの血漿中 MTX 濃度の推移をそれぞれ Figure 2 及び Figure 3 に示す。また、MTX の血漿中薬物動態パラメータを Table 3（Day 1）及び Table 4（Day 8）に、薬物動態パラメータの比較結果を Table 5（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）及び Table 6（t_{max}）に示す。

MTX 15 又は 20 mg を単回経口投与したときの血漿中 MTX 濃度の平均値は、単独投与時とアプレミラスト（30 mg 反復経口投与）との併用投与時でほぼ同じ推移を示した。MTX 10、12.5 及び 17.5 mg はそれぞれ 1 名のみに投与され、血漿中 MTX 濃度の平均値の推移は単独投与時とアプレミ

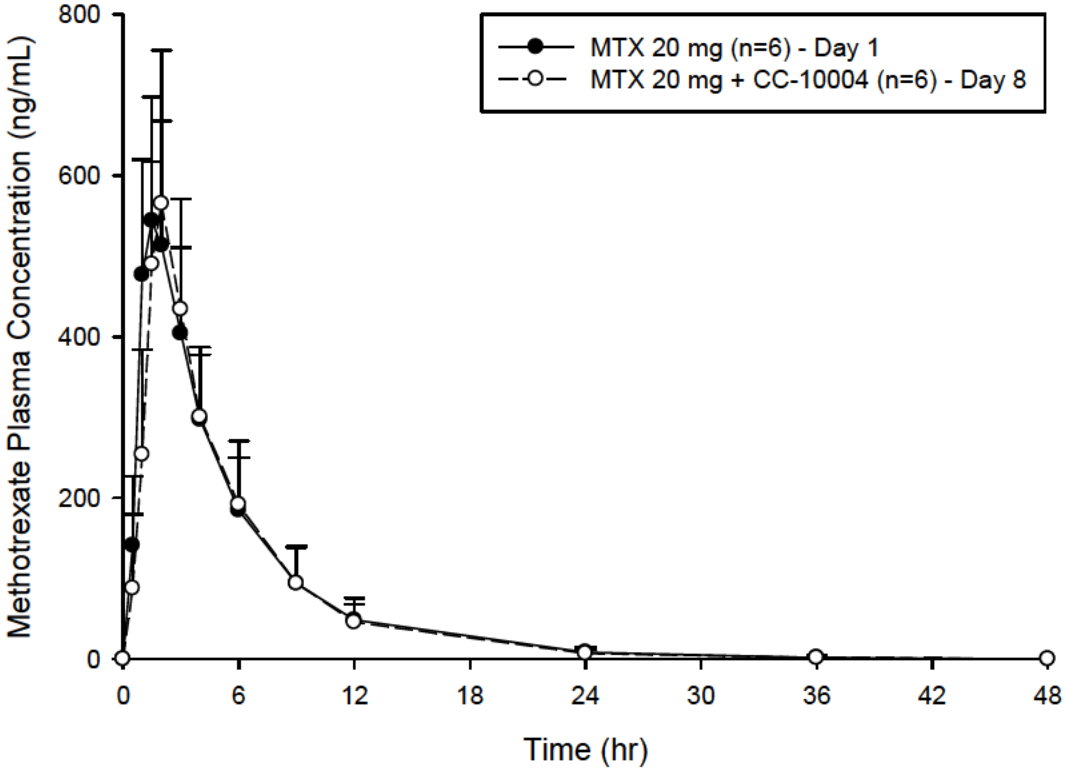
ラストとの併用投与時で同様であった。C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、米国食品医薬品局（FDA）が推奨する同等性の許容範囲（80%～125%）に含まれていた。t_{max} では 2 群間の中央値の差の 90%信頼区間が 0 を含んでおらず、また統計学的検定でも有意な差はなかった（p = 0.2646）。

Figure 2: MTX 15 mg を単独又はアプレミラストと併用で投与したときの血漿中 MTX 濃度の推移（平均値 + SD）（線形スケール）



Source：PK-010 治験総括報告書 Figure 5

Figure 3: MTX 20 mg を単独又はアプレミラストと併用で投与したときの血漿中 MTX 濃度の推移（平均値 + SD）（線形スケール）



Source：PK-010 治験総括報告書 Figure 7

Table 3:　MTX の血漿中薬物動態パラメータ（Day 1）

Treatment	Geometric Mean (Geometric %CV)[a]						
	t_{max}[b] (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (hr•ng/mL)	AUC_∞ (hr•ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	Vz/F (mL)
MTX 10 mg N = 1	1.45 (NA-NA)	323 (NA)	1390 (NA)	1380 (NA)	3.5 (NA)	120 (NA)	36800 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 12.5 mg N = 1	1.00 (NA-NA)	528 (NA)	2360 (NA)	2360 (NA)	3.6 (NA)	88 (NA)	27400 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 15 mg N = 6	1.27 (0.98-1.52)	411 (28.1)	1650 (40.2)	1520[c] (40.6)	3.5[c] (16.3)	165[c] (40.6)	49800[c] (28.4)
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 5	N = 5	N = 5	N = 5
MTX 17.5 mg N = 1	1.00 (NA-NA)	646 (NA)	2250 (NA)	2250 (NA)	5.6 (NA)	129 (NA)	62300 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 20 mg N = 6	1.50 (1.00-2.07)	593 (23.3)	2830 (31.0)	2840 (31.3)	5.1 (48.0)	117 (31.2)	51500 (48.6)
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6

Abbreviations: N = Number of subjects; CV = Coefficient of variation; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; t_{max} = Time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = Estimate of the terminal elimination half-life in plasma ; AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_∞ = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = Apparent total plasma clearance when dosed orally; Vz/F = Apparent total volume of distribution when dosed orally; NA = Not applicable.

[a] Geometric Mean when appropriate (ie, N > 1);

[b] t_{max} is summarized by median and range (minimum to maximum), when appropriate.

[c] Mean excludes data with $R^2 < 0.9$.

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 5

Table 4: MTX の血漿中薬物動態パラメータ（Day 8）

		Geometric Mean (Geometric %CV)[a]					
Treatment	**t_{max}[b] (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (hr•ng/mL)**	**AUC_∞ (hr•ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min)**	**Vz/F (mL)**
MTX 10 mg + apremilast	0.98 (NA-NA)	427 (NA)	1300 (NA)	1300 (NA)	3.5 (NA)	129 (NA)	39400 (NA)
N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 12.5 mg + apremilast	2.07 (NA-NA)	669 (NA)	3020 (NA)	3010 (NA)	3.2 (NA)	69 (NA)	19100 (NA)
N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 15 mg + apremilast	1.25 (0.50-1.52)	396 (31.5)	1670 (31.6)	1660 (32.4)	3.3 (14.4)	150 (32.5)	42800 (29.1)
N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
MTX 17.5 mg + apremilast	1.00 (NA-NA)	565 (NA)	2270 (NA)	NC (NA)	NC (NA)	NC (NA)	NC (NA)
N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 20 mg + apremilast	2.07 (1.00-2.08)	569 (26.4)	2700 (33.2)	2700 (33.5)	4.3 (30.1)	124 (33.7)	45800 (11.9)
N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6

Abbreviations: N = Number of subjects; CV = Coefficient of variation; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; t_{max} = Time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = Estimate of the terminal elimination half-life in plasma ; AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_∞ = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = Apparent total plasma clearance when dosed orally; Vz/F = Apparent total volume of distribution when dosed orally; NC = Not calculated; NA = Not applicable.

[a] Geometric Mean when appropriate (ie, N > 1);

[b] t_{max} is summarized by median and range (minimum to maximum), when appropriate.

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 6

Table 5: MTX の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較結果

PK Parameter	Treatment Received	N	Ratio of Geometric Means	90% CI of Ratio of Geometric Means	Intra-subject CV%
AUC_t (h•ng/mL)	MTX + Apremilast	15	99.90	(93.35, 106.90)	10.57
	MTX	15			
AUC_∞ (h•ng/mL)	MTX + Apremilast	14	100.39	(92.89, 108.50)	11.19
	MTX	14			
C_{max} (ng/mL)	MTX + Apremilast	15	99.49	(92.67, 106.81)	11.07
	MTX	15			

Note: Ratio ('MTX + Apremilast'/'MTX') and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effect and subject as random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented in percentage.

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 7

Table 6: MTX の血漿中薬物動態パラメータ（t_{max}）の比較結果

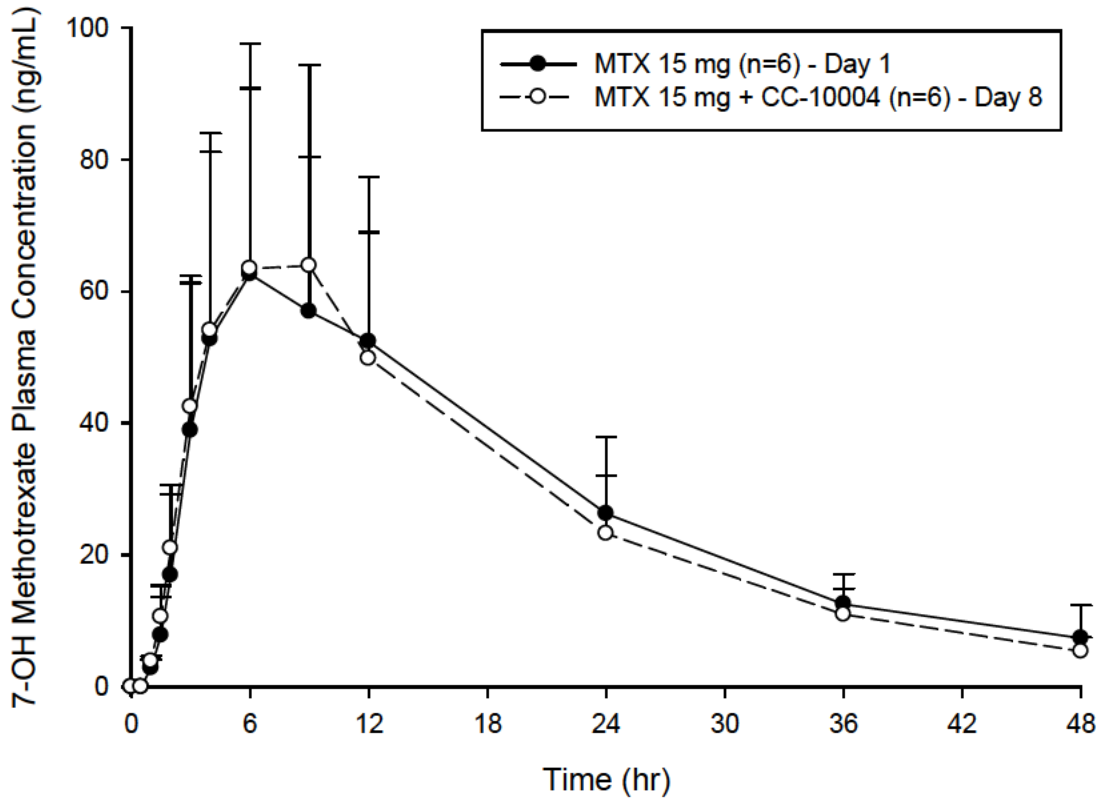
PK Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	P-value
t_{max} (hr)	MTX + Apremilast	15	1.52	0.235	(−0.22, 0.5)	0.2646
	MTX	15	1.25			

Note: The median, median difference ('MTX+Apremilast' − 'MTX') and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Source：PK-010 治験総括報告書 Table 8

17.2.4.2. 7-OH MTX

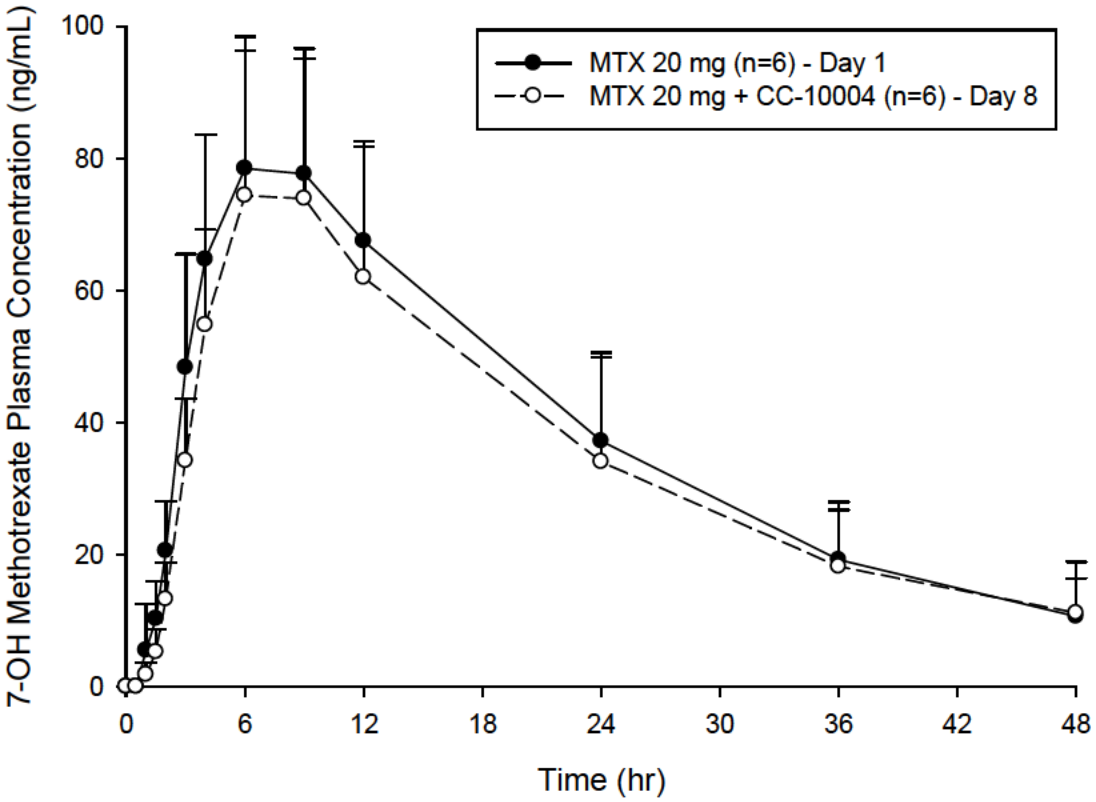
MTX 15 及び 20 mg を単独又はアプレミラストと併用で投与したときの血漿中 7-OH MTX 濃度の推移を Figure 4 及び Figure 5 に示す。また、7-OH MTX の血漿中薬物動態パラメータを Table 7（Day 1）及び Table 8（Day 8）に、薬物動態パラメータの比較結果を Table 9（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）及び Table 10（t_{max}）に示す。7-OH MTX の薬物動態に、MTX の単独投与時とアプレミラストとの併用投与時で差は認められなかった。

Figure 4: MTX 15 mg を単独又はアプレミラストと併用で投与したときの血漿中 7-OH MTX 濃度の推移（平均値 + SD）（線形スケール）



Source：PK-010 治験総括報告書 Figure 10

Figure 5: MTX 20 mg を単独又はアプレミラストと併用で投与したときの血漿中 7-OH MTX 濃度の推移（平均値 + SD）（線形スケール）



Source：PK-010 治験総括報告書 Figure 12

Table 7:　7-OH MTX の血漿中薬物動態パラメータ（Day 1）

		Geometric Mean (Geometric %CV)[a]			
Treatment	**t_{max}[b] (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (hr•ng/mL)**	**AUC_∞ (hr•ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**
MTX 10 mg N = 1	5.98 (NA-NA)	21.0 (NA)	430 (NA)	460 (NA)	11.9 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 12.5 mg N = 1	6.00 (NA-NA)	52.8 (NA)	1220 (NA)	1370 (NA)	14.2 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 15 mg N = 6	7.52 (6.00-12.0)	58.6 (49.8)	1230 (47.4)	1340 (50.0)	11.9 (14.3)
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
MTX 17.5 mg N = 1	6.00 (NA-NA)	45.4 (NA)	1170 (NA)	1300 (NA)	13.0 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 20 mg N = 6	7.54 (5.95-9.00)	81.2 (25.5)	1760 (24.2)	1920 (26.6)	11.8 (20.9)
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6

Abbreviations: N = Number of subjects; CV = Coefficient of variation; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; t_{max} = Time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = Estimate of the terminal elimination half-life in plasma; AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_∞ = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, NA = Not applicable.

[a] Geometric Mean when appropriate (ie., N > 1);

[b] t_{max} is summarized by median and rage (minimum to maximum), when appropriate.

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 9

Table 8:　7-OH MTX の血漿中薬物動態パラメータ（Day 8）

		Geometric Mean (Geometric %CV)[a]			
Treatment	**t_{max}[b] (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_t (hr•ng/mL)**	**AUC_∞ (hr•ng/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**
MTX 10 mg + apremilast N = 1	6.00 (NA-NA)	32.9 (NA)	620 (NA)	650 (NA)	10.9 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 12.5 mg + apremilast N = 1	6.00 (NA-NA)	72.8 (NA)	1670 (NA)	1820 (NA)	12.0 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 15 mg + apremilast N = 6	8.99 (6.00-9.07)	61.8 (40.2)	1210 (38.4)	1290 (38.1)	11.3 (15.7)
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
MTX 17.5 mg + apremilast N = 1	9.00 (NA-NA)	48.9 (NA)	1170 (NA)	1290 (NA)	12.2 (NA)
	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
MTX 20 mg + apremilast N = 6	6.09 (5.97-9.00)	73.8 (30.8)	1540 (43.7)	1710 (50.2)	12.7 (27.1)
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6

Abbreviations: N = Number of subjects; CV = Coefficient of variation; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; t_{max} = Time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = Estimate of the terminal elimination half-life in plasma; AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_∞ = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity. NA = Not applicable.

[a] Geometric Mean when appropriate (i.e., N > 1).

[b] t_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum), when appropriate

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 10

Table 9:　7-OH MTX の血漿中薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Treatment	N	Ratio of Geometric Means	90% CI of Ratio of Geometric Means	Intra-subject CV%
AUC_t (ng•hr/mL)	MTX + Apremilast	15	98.59	(86.86, 111.91)	19.89
	MTX	15			
AUC_∞ (ng•hr/mL)	MTX + Apremilast	15	98.24	(86.85, 111.13)	19.34
	MTX	15			
C_{max} (ng/mL)	MTX + Apremilast	15	104.01	(92.82, 116.55)	17.84
	MTX	15			

Note: Ratio ('MTX+Apremilast'/'MTX') and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effect and subject as random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented in percentage.
Source：PK-010 治験総括報告書 Table 11

Table 10: 7-OH MTX の血漿中薬物動態パラメータ（t_{max}）の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	P-value
t_{max} (hr)	MTX + Apremilast	15	7.5	0.005	(−1.405, 1.45)	0.9902
	MTX	15	7.5			

Note: The median, median difference ('MTX+Apremilast' − 'MTX') and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Source：PK-010 治験総括報告書 Table 12

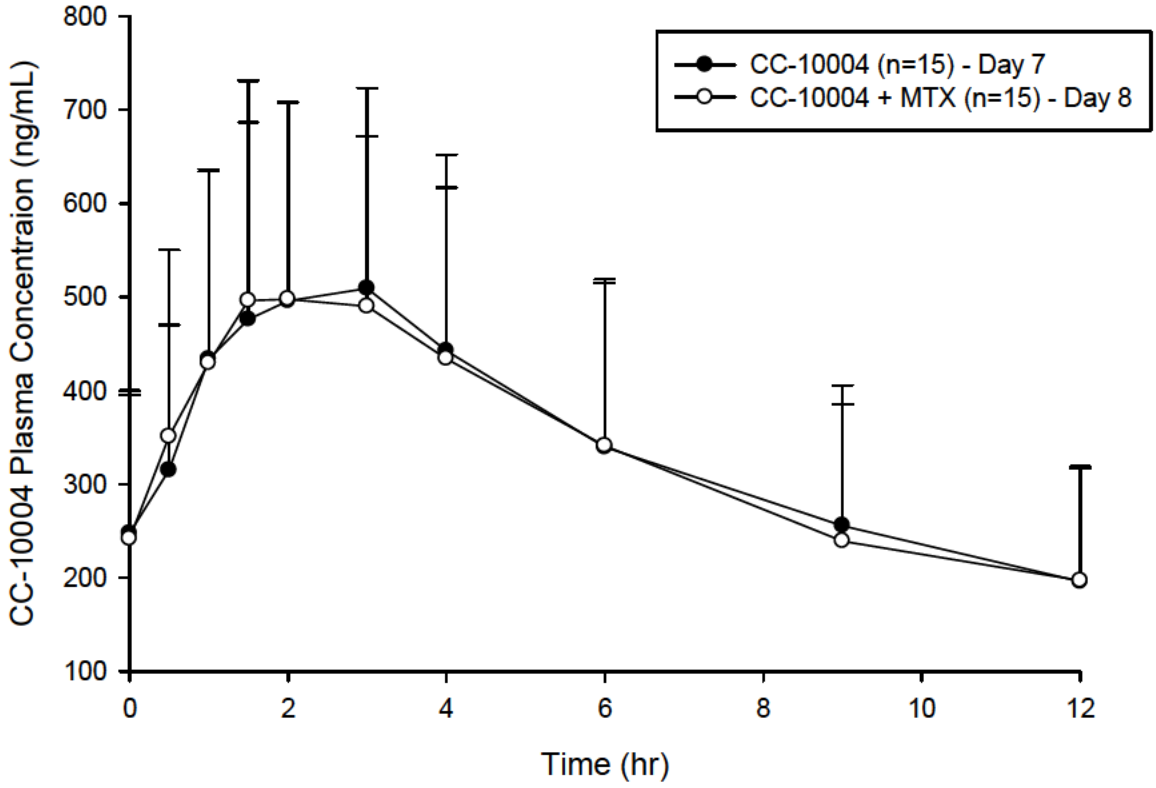
17.2.4.3.　アプレミラスト

アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回、単独又は MTX と併用で投与したときの血漿中 MTX 濃度の推移を Figure 6 に示す。また、アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータを Table 11 に、薬物動態パラメータの比較結果を Table 12（AUC_{tau}及び C_{max}）及び Table 13（t_{max}）に示す。

血漿中アプレミラスト濃度は Day 7 までに定常状態に到達した。アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中アプレミラスト濃度の平均値は、単独投与時と MTX（10～20 mg 単回経口投与）との併用投与時でほぼ同じ推移を示した。

C_{max}及び AUC_{tau}の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の許容範囲（80%～125%）に含まれていた。t_{max}では 2 群間の中央値の差の 90%信頼区間が 0 を含んでおらず、また統計学的検定でも有意な差はなかった（p = 1.000）。

Figure 6: アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回、単独又は MTX と併用で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）（線形スケール）



Source：PK-010 治験総括報告書 Figure 13

Table 11: アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ

		Geometric Mean (Geometric %CV)[a]			
Treatment	**t_{max}[b] (hr)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{min} (ng/mL)**	**AUC_{tau} (hr•ng/mL)**	**CL_{ss}/F (mL/min)**
Apremilast Day 7	2.00 (0.95-4.00)	554 (35.0)	207 (70.5)	3670 (53.8)	136 (53.8)
N = 15	N = 15	N = 15	N = 15	N = 15	N = 15
Apremilast + MTX Day 8	2.00 (0.98-4.08)	526 (42.2)	195 (81.0)	3660[c] (56.5)	137[c] (56.5)
N = 15	N = 15	N = 15	N = 15	N = 13	N = 13

Abbreviations: N = Number of subjects; CV = Coefficient of variation; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; C_{min} = Minimum observed plasma concentration (trough concentration); t_{max} = Time to maximum plasma concentration; AUC_{tau} = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the dosing interval; CL_{ss}/F = Apparent total plasma clearance at steady-state when dosed orally;

[a] Geometric Mean when appropriate (i.e., N > 1);

[b] t_{max} is summarized by median and range (minimum – maximum), when appropriate;

[c] Mean excludes data with $R^2 < 0.8$.

Source：PK-010 治験総括報告書 Table 13

Table 12: アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{tau}及びC_{max}）の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Treatment	N	Ratio of Geometric Means	90% CI of Ratio of Geometric Means	Intra-subject CV%
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	MTX + Apremilast	13	99.30	(92.84, 106.20)	9.66
	Apremilast	15			
C_{max} (ng/mL)	MTX + Apremilast	15	95.00	(87.93, 102.65)	12.07
	Apremilast	15			

Note: Ratio ('MTX+Apremilast'/'Apremilast') and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effect and subject as random effect on the natural log transformed PK values. The ratio and 90% CI of the ratio are presented in percentage.
Source：PK-010 治験総括報告書 Table 14

Table 13: アプレミラストの血漿中薬物動態パラメータ（t_{max}）の比較結果

Pharmacokinetic Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference	90% CI of Median Difference	P-value
t_{max}(hr)	MTX + Apremilast	15	2.04	0	(−0.75, 0.74)	1.000
	MTX	15	2.25			

Note: The median, median difference ('MTX+Apremilast' − 'Apremilast') and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann Estimate. The P-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Source：PK-010 治験総括報告書 Table 15

17.2.5.　安全性の結果

17.2.5.1.　治験薬の曝露状況

すべての被験者が MTX を Day 1 及び 8 にそれぞれ単回投与され（計 2 回、いずれも絶食下で投与）、MTX の用量は 20 又は 15 mg が各 6 名、17.5、12.5 又は 10 mg が各 1 名であった。また、すべての被験者がアプレミラスト 30 mg を Day 3 朝から Day 9 夜まで 1 日 2 回投与された（計 14 回、Day 1 及び 8 は絶食下で投与）。

17.2.5.2.　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を Table 14 に示す。本試験では、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間全体で、有害事象は、登録された 15 名のうち 10 名（67%）に 53 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、6 名（40%）に 41 件発現した。

有害事象の発現割合は、Treatment Period II（アプレミラスト単独投与：10 名［67%］に 45 件）で、Treatment Period I（MTX 単独投与：2 名［13%］に 2 件）及び Treatment Period III（MTX とアプレミラストの併用投与：5 名［33%］に 6 件）に比べて高かった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、Treatment Period II（6 名［40%］に 36 件）で、Treatment Period I（2 名［13%］に 2 件）及び Treatment Period III（2 名［13%］に 3 件）に比べて高かった。

Table 14: 有害事象の発現状況の概要

Adverse Event Category	Treatment Period[a]			Overall (N=15)
	I (N=15)	II (N=15)	III (N=15)	
Subjects with at least one TEAE	2 (13%)	10 (67%)	5 (33%)	10 (67%)
Subjects with at least one TEAE related to study drug	2 (13%)	6 (40%)	2 (13%)	6 (40%)
Subject with at least one serious TEAE	0	0	0	0
Subjects with at least one serious TEAE related to study drug	0	0	0	0
Subjects who discontinued due to TEAE	0	0	0	0
Subject who discontinued due to TEAE related to study drug	0	0	0	0
Subjects who died	0	0	0	0
Subjects with a TEAE leading to dose reduction/interruption	0	0	0	0

Abbreviation(s): BID = twice daily; MTX = methotrexate, TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Treatment Period I (Days 1-2): single dose of MTX on Day 1;
Treatment Period II (Days 3-7): apremilast BID;
Treatment Period III (Days 8-9): single dose of MTX and apremilast on Day 8 AM, followed by apremilast BID.
A subject with multiple occurrences of a TEAE is counted only once in the adverse event category.
Source：PK-010 治験総括報告書 Table 17

17.2.5.3.　有害事象

2 名以上に発現した有害事象の発現割合を Table 15 に示す。2 名以上に発現した有害事象は、頭痛（6 名［40%］に 12 件）、悪心（8 名［53%］に 11 件）、消化不良（3 名［20%］に 5 件）、下痢（3 名［20%］に 4 件）、腹痛（2 名［13%］に 3 件[*]）、味覚異常、疼痛及び不安（各 2 名［13%］に 2 件）であった。（[*]：Table 15 では 2 件と報告されている。）

有害事象の多くは軽度で、中等度は 4 件であり、高度は認められなかった。皮下組織膿瘍 1 件を除き、すべての有害事象が試験終了時までに自然に消失した。

Table 15: 2 名以上に発現した有害事象の発現割合

器官別大分類/ 基本語	Number of Subjects with AEs[a] (Percentage of Subjects with AEs) [Number of Events[b,c]]			
	Treatment Period			All Subjects (N=15)
	I (N=15)	II (N=15)	III (N=15)	
胃腸障害	**1 (7) [1]**	**8 (53) 24**	**1 (7) [1]**	**8 (53) [26]**
悪心	0	8 (53) [11]	0	8 (53) [11]
下痢	0	3 (20) [4]	0	3 (20) [4]
消化不良	1 (7) [1]	3 (20) [4]	0	3 (20) [5]
腹痛	0	2 (13) [2]	0	2 (13) [2]
神経系障害	**1 (7) [1]**	**6 (40) [14]**	**1 (7) [2]**	**6 (40) [17]**
頭痛	1 (7) [1]	6 (40) [10]	1 (7) [1]	6 (40) [12]
味覚異常	0	2 (13) [2]	0	2 (13) [2]
全身障害および投与局所様態	**0**	**2 (13) [3]**	**0**	**2 (13) [3]**
疼痛	0	2 (13) [2]	0	2 (13) [2]
精神障害	**0**	**2 (13) [2]**	**0**	**2 (13) [2]**
不安	0	2 (13) [2]	0	2 (13) [2]

Abbreviation(s): BID = twice daily; MTX = methotrexate, AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Treatment Period I (Days 1-2): single dose of MTX on Day 1;
Treatment Period II (Days 3-7): apremilast BID;
Treatment Period III (Days 8-9): single dose of MTX and apremilast on Day 8 AM, followed by apremilast BID.
[a] A subject with multiple occurrences of a TEAE is counted only once in the preferred term category within each treatment period.
[b] All occurrences of a TEAE experienced by an individual subject are counted.
[c] Only AEs that occurred during treatment periods included in count; pretreatment AEs and TEAEs recorded at study end evaluation (Day 10) through follow-up (Day 17 to 20) not included.
Source：K-010 治験総括報告書 Table 18

17.2.5.4. 死亡

死亡は認められなかった。

17.2.5.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

17.2.5.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

17.2.5.7. 臨床検査

臨床検査値に傾向又は臨床的に意義のある変化は認められなかった。

17.2.5.8. バイタルサイン

バイタルサインに傾向又は臨床的に意義のある変動は認められなかった。

17.2.5.9. 心電図

心電図に傾向又は臨床的に意義のある変化は認められなかった。

17.3. 全体の結論

乾癬性関節炎又は関節リウマチを有する患者で、アプレミラスト（30 mg を 1 日 2 回投与）と MTX との間に薬物動態に関する相互作用は認められなかった。本試験の被験者数は少なかったが、安全性プロファイルは過去に実施されたアプレミラストの臨床薬理試験の結果と同様であり、発現割合が最も高かった有害事象は頭痛及び悪心であった。