Lu AA21004 の速放錠及び腸溶錠を女性に反復投与したとき、腸溶錠では投与初期の血漿中濃度は速放錠に比べ低かったが、$t_{max,ss}$ の中央値はいずれも 7～8 時間であり、製剤間で差はみられなかった。$t_{1/2z}$ の平均値は速放錠では 63～68 時間、腸溶錠では 54～55 時間であった。男性に反復投与したときの t_{max} の中央値は速放錠及び腸溶錠とも 8 時間、$t_{1/2z}$ の平均値は速放錠では 78.7 時間、腸溶錠では 66.8 時間であった。男性及び女性のいずれにおいても、CL/F_{ss} 及び V_z/F_{ss} に製剤間で明らかな違いはみられなかった。コホート F-2 と M-1 の比較では、速放錠では男性における Lu AA21004 の曝露量は女性に比べわずかに低かったが、一方、腸溶錠では男性における曝露量は女性に比べわずかに高く、全体として明らかな性差はみられなかった。

表 2.7.2.2-4　速放錠及び腸溶錠反復投与時の Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-002 試験）

パラメータ（単位）	平均値（SD）					
	女性				男性	
	速放錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=6)	速放錠 20/30 mg (n=6)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	33.67 (13.539)	29.15 (5.6408)	50.28 (18.299)	40.14 (7.7496)	45.31 (24.136)	46.06 (24.766)
$t_{max,ss}$ (h) [a]	8.0 (6, 8)	8.0 (6, 14)	7.0 (6, 14)	8.0 (6, 12)	8.0 (6, 8)	8.0 (6, 8)
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	679.5 (307.28)	569.6 (132.80)	1029 (390.28)	798.5 (154.99)	896.5 (493.66)	888.8 (507.46)
$t_{1/2z}$ (h)	63.24 (20.698)	54.89 (17.825)	67.64 (20.054)	53.74 (6.0920)	78.70 (51.147)	66.76 (28.541)
CL/F_{ss} (L/h)	35.50 (16.580)	36.77 (8.5978)	32.76 (11.882)	39.25 (10.230)	40.44 (15.855)	45.97 (27.131)
V_z/F_{ss} (L)	2906 (793.38)	2825 (968.79)	2965 (669.40)	2997 (555.28)	3696 (492.28)	3537 (640.77)

a. 中央値（最小, 最大）
総括報告書 Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c（5.3.1.2-1）から引用

（3）単回投与時の薬物動態（10272 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

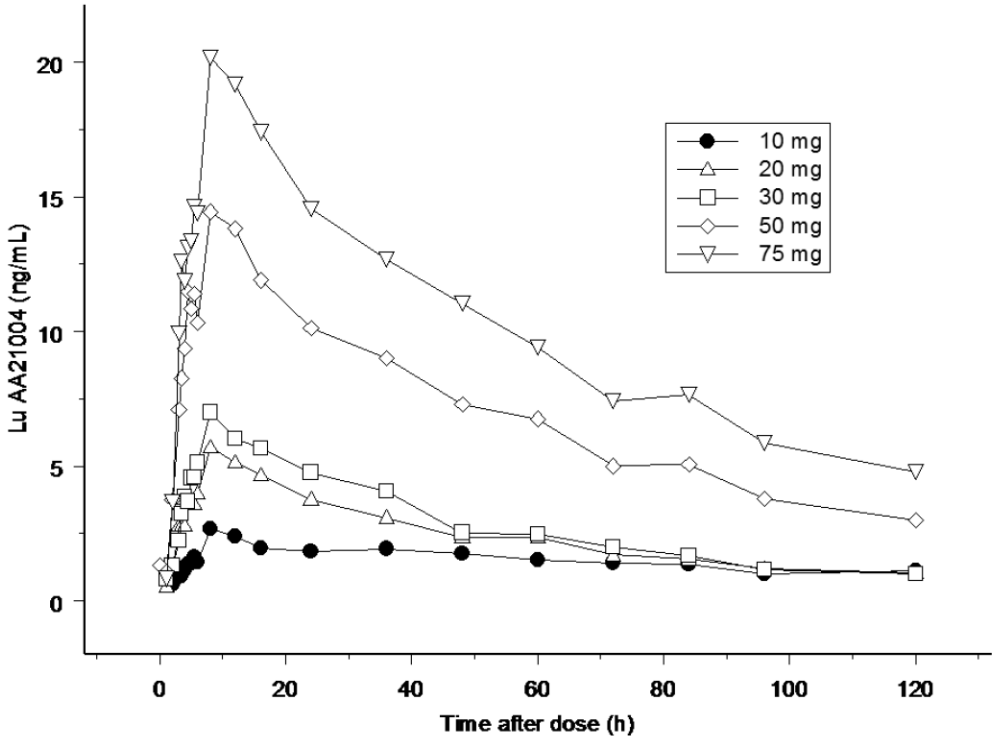
外国人の健康成人男性に Lu AA21004 を 10、20、30、50 又は 75 mg の用量で単回投与し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した。さらに、Lu AA21004 50 mg を空腹時投与、食後投与、空腹時投与の順で 14 日以上の休薬期間を設けた上で同一被験者に投与し、食事の影響及び薬物動態学的／薬力学的パラメータの被験者内変動を検討した。薬物動態評価用の採血は投与 120 時間後まで、採尿は投与 48 時間後まで実施した。

Lu AA21004 10～75 mg を単回投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。なお、食事が薬物動態に及ぼす影響については 2.7.1.2 に記載した。

Lu AA21004 を 10～75 mg の用量で男性に単回投与したときの t_{max} の中央値は 8～10 時間であり、吸収は比較的緩やかであった。用量比例性の検討では、Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{∞} は、概ね用量に比例して増加した。$t_{1/2z}$ の平均値は 37.1～59.2 時間、CL/F の平均値は 50.7～86.7 L/h であった。V_z/F の平均値は 3392～4325 L であった。$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F に用量に相関した変化はみられなかった。

薬力学的バイオマーカーとして、投与前後の血清中コルチゾール濃度及び体温の変化を検討した。Lu AA21004 群では投与後に血清中コルチゾール濃度の上昇がみられたが、用量反

応関係はみられなかった。一方、プラセボ群では投与後に血清中コルチゾール濃度の低下がみられた。体温については、Lu AA21004 群とプラセボ群との間で有意な差はみられなかった。



n=6
総括報告書 Table 2.1、Table 2.2、Table 2.3、Table 2.4、Table 2.5（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.2.2-3　単回投与時の Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値）（10272 試験）

表 2.7.2.2-5　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（10272 試験）

	平均値（%CV）				
パラメータ（単位）	10 mg (n=6)	20 mg (n=6)	30 mg (n=6)	50 mg (n=6)	75 mg (n=6)
AUC_{last} (h*ng/mL) [a]	157 (77)	282 (24)	324 (28)	805 (21)	1183 (38)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [a]	282 (88) [c]	349 (30)	379 (37)	999 (30)	1743 (70)
C_{max} (ng/mL) [a]	2.70 (37)	5.69 (18)	7.10 (15)	15.39 (11)	21.29 (23)
t_{max} (h) [b]	8.0 (8.0, 36.0)	8.0 (8.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (4.5, 12.0)	10.0 (8.0, 12.0)
$t_{1/2z}$ (h)	59.2 (44) [c]	45.9 (23)	37.1 (31)	46.0 (21)	57.1 (60)
CL/F (L/h)	50.7 (45) [c]	62.4 (35)	86.7 (30)	53.6 (27)	57.6 (46)
V_z/F (L)	3697 (30) [c]	3871 (12)	4325 (13)	3392 (9)	3772 (18)

a. SI 単位を慣用単位に換算した。
b. 中央値（最小，最大）
c. n=5
総括報告書 Table 4.1、Table 4.2、Table 4.3、Table 4.4、Table 4.5（5.3.3.1-2）から引用

（4）反復投与時の薬物動態（10467 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-3（参考）

外国人の健康成人男性及び女性並びに健康高齢男性及び女性に Lu AA21004 を 2.5～60 mg/日の用量で反復投与し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した。各コホートにおける用量及び投与期間を表 2.7.2.2-6 に示す。薬物動態評価用の採血はコホート 1～4 では最終投与 168 時間後まで、コホート 5 及び 6 では最終投与 264 時間後まで、コホート 7 及び 8 では最終投与 24 時間後まで実施し、採尿はコホート 1～5 で最終投与 24 時間後まで実施した。

健康成人男性に Lu AA21004 を 20、40 又は 60 mg/日の用量で 12 日間反復投与したとき、健康成人女性に 40 mg/日の用量で 12 日間反復投与したとき及び健康成人女性に 2.5 及び 5 mg/日の用量で 25 日間反復投与したときの、最終投与日における Lu AA21004 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に、各コホートにおける Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す。

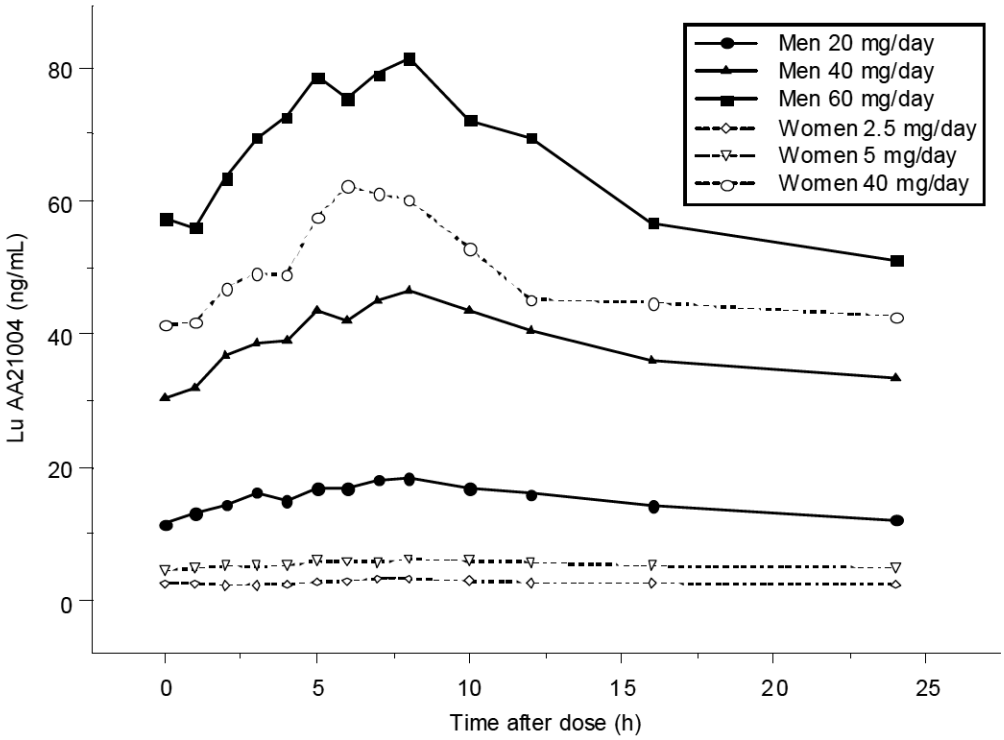
反復投与後の曝露量は単回投与後に比べ高く、初回投与及び最終投与時の AUC_{24} に基づいて算出した $R_{ac(AUC)}$ は 4.2～6.8 であった。また、血漿中濃度のトラフ値の推移から、Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 10 までにほぼ定常状態に達していたと考えられた。

Lu AA21004 を 20～60 mg/日の用量で健康成人男性に反復投与したとき、Lu AA21004 の曝露量は、用量比をわずかに上回る増加を示したが、成人女性に 2.5～40 mg/日の用量で反復投与したときは、概ね用量に比例した曝露量の増加がみられた。コホート全体を通して、Lu AA21004 の $t_{max,ss}$ の中央値は 5～8 時間であった。また、$t_{1/2z}$ の平均値は 39.3～87.4 時間、CL/F_{ss} の平均値は 32.7～61.8 L/h であり、用量に依存した変化はみられなかった。V_z/F_{ss} の平均値は 2147～4699 L であった。

Lu AA21004 を反復投与したときの未変化体の尿中排泄率は 1%未満と低かった。一方、Lu AA34443 の尿中排泄量は用量の 15%以下であった。

表 2.7.2.2-6　試験コホートの概要（10467 試験）

コホート	対象	Lu AA21004 用量	投与期間	例数 （Lu AA21004 : プラセボ）
1	成人男性	20 mg/日	12 日間反復投与	9 (6:3)
2		40 mg/日		9 (6:3)
3		60 mg/日		9 (6:3)
4	成人女性	60 mg 及び 40 mg/日	60 mg 単回投与後、3 日間の休薬の後、40 mg/日を 12 日間反復投与	9 (6:3)
5	高齢男女	20 mg/日	20 mg 単回投与後、3 日間の休薬の後、同用量を 12 日間反復投与	12 (8:4)
6	成人女性	10、20、40 mg/日	10、20 及び 40 mg/日をそれぞれ 3、3、4 日間反復投与	12 (8:4)
7		2.5 mg/日	25 日間反復投与	12 (8:4)
8		5 mg/日		12 (8:4)



成人女性の 2.5 mg/日及び 5 mg/日は n=8、それ以外はすべて n=6
総括報告書 Table 18、Table 21、Table 24、Table 27、Table 32、Table 34（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.2.2-4　反復投与時の最終投与日における Lu AA21004 の血漿中濃度推移（平均値）（10467 試験）

表 2.7.2.2-7　反復投与時の最終投与日における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（10467 試験）

	平均値（%CV）								
	2.5 mg (Day 25)	5 mg (Day 25)	20 mg (Day 16)	20 mg (Day 16)	20 mg (Day 12)	10/20/40 mg (Day 10)	40 mg (Day 12)	40 mg (Day 16)	60 mg (Day 12)
パラメータ（単位）	成人女性 (n=8)	成人女性 (n=8)	高齢男性 (n=2)	高齢女性 (n=6)	成人男性 (n=6)	成人女性 (n=8)	成人男性 (n=6)	成人女性 (n=6)	成人男性 (n=6)
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL) [a]	64 (48)	132 (20) [d]	478 (NC)	707 (33)	361 (35)	928 (33) [e]	922 (46)	1176 (16) [f]	1543 (16)
$C_{max,ss}$ (ng/mL) [a]	3.40 (42)	6.39 (16) [e]	26.23 (NC)	37.30 (33)	19.22 (34)	48.65 (29) [e]	47.16 (40)	63.89 (19) [f]	84.46 (12)
$t_{max,ss}$ (h) [b]	7.0 (7.0, 10.0)	7.9 (5.0, 10.0) [e]	8.0 (8.0)	7.0 (7.0, 10.0)	7.0 (5.0, 8.0)	5.0 (4.0, 8.0) [e]	8.0 (6.0, 10.0)	6.0 (5.0, 7.0) [f]	7.0 (4.0, 8.0)
$t_{1/2z}$ (h)	41.0 (NC) [g]	39.3 (40) [f]	76.7 (NC)	87.4 (26)	51.2 (19)	56.9 (32) [e]	67.6 (44)	52.2 (24) [f]	69.3 (20)
CL/F_{ss} (L/h) [c]	47.9 (50)	39.2 (22) [d]	44.4 (34)	32.7 (52)	61.9 (36)	47.4 (35) [e]	50.7 (40)	34.7 (18) [f]	39.7 (16)
V_z/F_{ss} (L) [c]	3594 (77) [g]	2147 (22) [f]	4699 (8)	3706 (19)	4340 (21)	3618 (19) [e]	4298 (15)	2555 (13) [f]	3990 (27)
$R_{ac(AUC)}$	5.46 (34)	5.35 (14) [d]	5.25 (NC)	6.82 (29)	4.16 (18)	4.29 (13) [e]	4.71 (30)	4.78 (23) [f]	4.98 (10)

NC：算出せず
a. SI 単位を慣用単位に換算した。
b. 中央値（最小, 最大）
c. CL/F は mL/min/kg から L/h に、V_z/F は mL/kg から L に変換した値を示す。
d. n=6
e. n=7
f. n=3
g. n=2
総括報告書 Table 90、Table 93、Table 96、Table 99、Table 102、Table 104、Table 106、Table 109、Table 112（5.3.3.1-3）から引用

薬力学的バイオマーカーとして、血清中コルチゾール濃度（コホート 1～3）、血清中プロラクチン濃度（コホート 1～3）、血小板中 5-HT 濃度（コホート 6～8）及び瞳孔径（コホート 1～8）の変化を評価した。コホート 7 及び 8 における血小板中 5-HT 濃度を表 2.7.2.2-8 に示す。

成人女性に Lu AA21004（2.5 及び 5 mg/日）を 25 日間反復投与したとき、用量依存的な血小板中 5-HT 濃度の低下がみられた。一方、プラセボ群では血小板中 5-HT 濃度に変化はみられなかった。

成人男性に Lu AA21004（20～60 mg/日）又はプラセボを 12 日間反復投与したとき、血清中コルチゾール濃度の変化に Lu AA21004 群とプラセボ群との間で一定の傾向はみられなかった。血清中プロラクチン濃度は、Lu AA21004 群でプラセボ群に比べ増加傾向がみられたが、用量依存的な増加ではなかった。

瞳孔径については、成人男性では Lu AA21004 群でプラセボ群に比べ散大傾向がみられたが、成人女性及び高齢男女では Lu AA21004 群とプラセボ群との間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.2.2-8　Lu AA21004 反復投与時の血小板中 5-HT 濃度（10467 試験）

	血小板中 5-HT 濃度（μg/L）、平均値（SD）							
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 9	Day 14	Day 20	Day 25	Day 32
プラセボ (n=8)	217.9 (95.57)	224.6 (103.23)	234 (102.12)	242.6 (93.77)	240.3 (112.70)	236.5 (111.77)	205.8 (80.76)	205.1 (88.06)
Lu AA21004 2.5 mg (n=8)	170.5 (65.89)	158.1 (66.44)	183.5 (75.79)	161.4 (76.29)	140.4 (72.04)	119.9 (64.38)	109.9 (72.47)	124.9 (78.16)
Lu AA21004 5 mg (n=8 [a])	191.4 (56.12)	186.0 (48.15)	181.0 (53.38)	145.9 (39.37)	120.1 (32.31)	103.1 (23.02)	97.4 (24.78)	95.3 (29.94)

a.　Day 9 以降 n=7
総括報告書 Table 155（5.3.3.1-3）から引用

（5）マスバランス（10477 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-4、4.2.2.4-5（参考）

外国人の健康成人男性に[^{14}C]Lu AA21004 50 mg（1.85MBq；50 μCi）溶液を単回経口投与し、Lu AA21004 の吸収、代謝及び排泄を検討した。薬物動態評価用及び放射能測定用の採血は投与 120 時間後まで実施し、採尿・採便は投与 360 時間後まで実施した。Lu AA21004 及び Lu AA34443 の血漿中濃度並びに血漿、全血及び赤血球中の総放射能を測定するとともに、尿中及び糞便中に排泄された放射能を測定した。

[^{14}C]Lu AA21004 50 mg を単回経口投与したときの Lu AA21004 及び総放射能の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。

Lu AA21004 の AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ 1200 h*ng/L 及び 16.0 ng/mL であり、t_{max} の中央値は 6.50 時間であった。血漿中総放射能の AUC_{last} 及び C_{max} は 7241 ng equiv*h/g 及び 201 ng equiv/g であり、t_{max} の中央値は 6.00 時間であった。

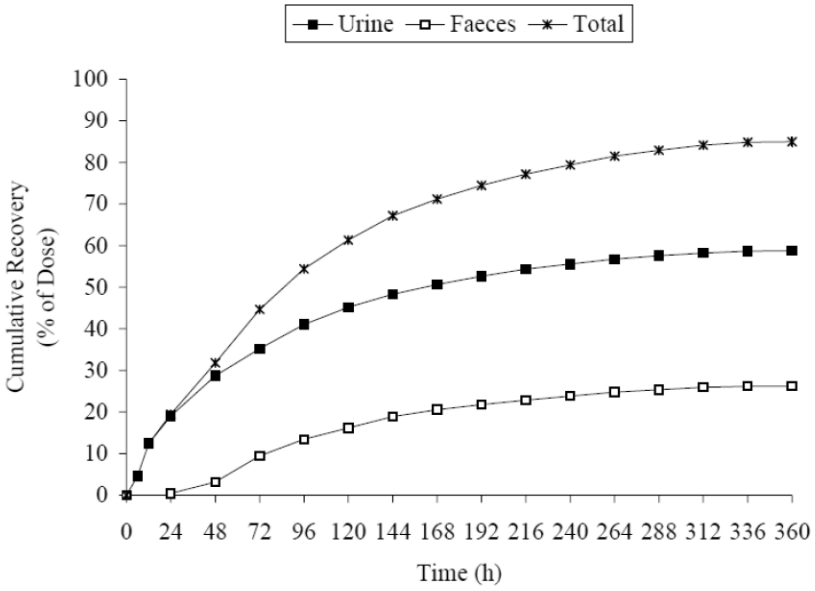
表 2.7.2.2-9　[^{14}C]Lu AA21004 50 mg 単回投与時の Lu AA21004 及び総放射能の薬物動態学的パラメータ（10477 試験）

	平均値（%CV）、n=6				
	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{last} [c] (h*ng/mL)	AUC_{∞} [c] (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
Lu AA21004	16.0 (27.4)	6.50 (6.00, 8.00)	868 (25.3)	1200 (34.0)	60.7 (23.7)
総放射能	201 (31.3)	6.00 (4.00, 8.00)	7241 (24.9)	NC	NC

NC：算出せず
a. 総放射能のデータでは、単位は ng equiv/g
b. 中央値（最小，最大）
c. 総放射能のデータでは、単位は ng equiv*h/g
総括報告書改訂版 1 Panel 6、Table 4（5.3.3.1-4）から引用

投与後 360 時間までの尿中及び糞便中総放射能回収率を図 2.7.2.2-5 に示す。

投与後 360 時間までの尿中回収率（幾何平均値）は 58.6%、糞便中回収率（幾何平均値）は 26.1%であり、投与した総放射能の約 85%が尿中及び糞便中に排泄された。



総括報告書 Panel 7（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-5　[^{14}C]Lu AA21004 50 mg 単回投与時の総放射能回収率（10477 試験）

さらに、10477 試験で得られたヒト試料中に含まれる代謝物を検討した（10882 試験）。その結果、尿中又は糞便中には、Lu AA21004 に加え 3 種類の代謝物〔Lu AA34443、M4(b)（Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体）及び Lu AA25790〕が検出された。このうち Lu AA34443 は尿中及び糞便中ともに最も多く検出され、尿中及び糞便中に排泄された放射能のうち、それぞれ約 33%及び約 68%を占めた。M4(b)は尿中にのみ排泄され、Lu AA21004 及び Lu AA25790 は糞便中にごく微量が排泄された。また、血漿中には、Lu AA21004 に加え 6 種類の代謝物（Lu AA34443、Lu AA39835、M4(b)、M3、M11 及び M12）が検出された。

（6）絶対的バイオアベイラビリティ（10982 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-3（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を単回静脈内及び経口投与し、絶対的バイオアベイラビリティを検討した。また、放射性同位体（^{99m}Tc 及び ^{111}In）を用いたシンチグラフィーにより Lu AA21004 が胃排出能に及ぼす影響を検討した。さらに Enterion™ カプセルを用いて Lu AA21004 を小腸上部又は下部で放出させ、Lu AA21004 の吸収プロファイルを検討した。

Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%であった。また、Lu AA21004 20 mg を Enterion™ カプセルを用いて小腸上部及び下部で放出させたときの、速放錠を経口投与したときに対する相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 102%及び 97.0%であり、Lu AA21004 は小腸全体にわたって吸収されると考えられた（2.7.1.2）。

2.7.2.2.2.2 内因性要因の検討

（1）高齢者の薬物動態（CPH-003 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

日本人の健康高齢男性及び女性（65 歳以上 85 歳以下）に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、薬物動態及び安全性を検討した。薬物動態評価用の採血及び採尿は投与 120 時間後まで実施した。

日本人の健康高齢男性及び女性に Lu AA21004 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

Lu AA21004 の t_{max} の中央値は健康高齢男性及び女性とも 6 時間であった。$t_{1/2z}$ の平均値は、高齢男性では 85.2 時間、健康高齢女性では 63.5 時間であった。Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの曝露量は高齢男性及び女性で同程度であり、CL/F 及び V_z/F についても健康高齢男性と健康高齢女性の間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.2.2-10　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（CPH-003 試験）

パラメータ（単位）	平均値（SD）	
	健康高齢男性 (n=8)	健康高齢女性 (n=7)
C_{max} (ng/mL)	4.218 (0.92768)	4.646 (0.61997)
t_{max} (h) [a]	6.0 (5, 8)	6.0 (6, 10)
AUC_{last} (h*ng/mL)	227.1 (60.421)	219.6 (41.360)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	378.0 (170.02)	305.0 (80.158)
$t_{1/2z}$ (h)	85.19 (29.819)	63.51 (10.655)
CL/F (L/h)	30.94 (11.760)	34.66 (8.4328)
V_z/F (L)	3443 (982.24)	3080 (421.98)

a. 中央値（最小, 最大）
総括報告書 Table 11.a（5.3.3.3-1）から引用

（2）年齢、性別及び人種の影響（111 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

年齢、性別及び人種の異なる健康成人に Lu AA21004 を投与し、これらの内因性要因が薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。年齢、性別及び人種によって 8 つのグ

ループに階層化した被験者に Lu AA21004 10 mg を単回投与（Day 1）及び 2 週間反復投与（Day 15～28）し、薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血は、単回投与後は投与 120 時間後まで、反復投与時では最終投与 24 時間後まで実施した。

年齢、性別及び人種が異なる被験者に Lu AA21004 10 mg を単回及び反復投与したときの薬物動態学的パラメータを比較した結果を、表 2.7.2.2-11、表 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-13 に示す。

反復投与後の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、高齢者と非高齢者の AUC_{24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.27 及び約 1.23 であった。

女性と男性の AUC_{24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.27 及び約 1.24 であった。

黒人と白人の AUC_{24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.25 及び約 1.33 であった。

表 2.7.2.2-11　非高齢者及び高齢者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（111 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]				LS mean の比（高齢者／非高齢者）[a]	
	n	高齢者	n	非高齢者	点推定値	90%CI
Day 1						
AUC_{last} (h*ng/mL)	24	282.13	24	270.04	1.0448	(0.8698, 1.2550)
C_{max} (ng/mL) [b]	24	4.81	24	5.39	0.8928	(0.7964, 1.0008)
Day 28						
AUC_{24} (h*ng/mL)	20	470.67	20	370.47	1.2705	(1.0225, 1.5786)
C_{max} (ng/mL)	20	24.45	20	19.80	1.2348	(1.0113, 1.5077)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。

b. Day 1 の C_{max} はベースラインの体重を共変量として ANCOVA により解析した。

総括報告書 Table 11.b、Table 15.2.3.4.1（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.2.2-12　男性及び女性における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（111 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]				LS mean の比（女性／男性）[a]	
	n	女性	n	男性	点推定値	90%CI
Day 1						
AUC_{last} (h*ng/mL)	24	299.66	24	254.25	1.1786	(0.9812, 1.4158)
C_{max} (ng/mL) [b]	24	5.49	24	4.72	1.1625	(1.0177, 1.3280)
Day 28						
AUC_{24} (h*ng/mL)	18	471.44	22	369.87	1.2746	(1.0246, 1.5856)
C_{max} (ng/mL)	18	24.46	22	19.80	1.2356	(1.0109, 1.5103)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。

b. Day 1 の C_{max} はベースラインの体重を共変量として ANCOVA により解析した。

総括報告書 Table 11.d、Table 15.2.3.4.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.2.2-13　白人及び黒人における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（111 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]				LS mean の比（黒人／白人）[a]	
	n	黒人	n	白人	点推定値	90%CI
Day 1						
AUC_{last} (h*ng/mL)	24	286.62	24	265.81	1.0783	(0.8977, 1.2953)
C_{max} (ng/mL) [b]	24	5.25	24	4.94	1.0632	(0.9497, 1.1902)
Day 28						
AUC_{24} (h*ng/mL)	19	467.03	21	373.36	1.2509	(1.0072, 1.5535)
C_{max} (ng/mL)	19	25.38	21	19.08	1.3296	(1.0894, 1.6227)

a. AUC、C_{max}は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. Day 1 の C_{max}はベースラインの体重を共変量として ANCOVA により解析した。
総括報告書 Table 11.f、Table 15.2.3.4.3（5.3.3.3-2）から引用

（3）肝機能障害の影響（114 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-3（参考）

外国人の肝機能障害者及びその対照となる健康成人に Lu AA21004 を単回投与し、肝機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Child-Pugh 分類で A 又は B に分類される軽度又は中等度の肝機能障害者、並びに肝機能障害者と年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴を一致させた健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血及び採尿は投与 168 時間後まで実施した。

軽度及び中等度の肝機能障害者並びに健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-14 に示す。

Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、軽度肝機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 0.91 及び約 0.86 であった。

中等度肝機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 0.98 及び約 0.84 であった。

なお、代謝物 Lu AA34443 については、軽度肝機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 1.03 及び約 1.12 であった。中等度肝機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 0.65 及び約 0.48 であった。

表 2.7.2.2-14　健康成人及び肝機能障害者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（114 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（肝機能障害者／健康成人）[a]	
	軽度肝機能障害者 (n=8)	健康成人 (n=8)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	299.96	329.89	0.9093	(0.7071, 1.1693)
C_{max} (ng/mL)	3.98	4.65	0.8555	(0.7252, 1.0093)
	中等度肝機能障害者 (n=8)	健康成人 (n=8)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	269.17	274.48	0.9807	(0.7429, 1.2946)
C_{max} (ng/mL)	3.41	4.07	0.8388	(0.6654, 1.0576)

a. AUC、C_{max}は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
総括報告書 Table 11.b、Table 11.c（5.3.3.3-3）から引用

（4）高度肝機能障害の影響（401 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-4（参考）

外国人の高度肝機能障害者及びその対照となる健康成人に Lu AA21004 を単回投与し、肝機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。Child-Pugh 分類で C に分類される高度肝機能障害者、並びに肝機能障害者と年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴を一致させた健康成人に Lu AA21004 5 mg を単回投与し、薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血及び採尿は投与 240 時間後まで実施した。

高度肝機能障害者並びに健康成人に Lu AA21004 5 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-15 に示す。

Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、高度肝機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ 1.10 及び 0.76 であった。

なお、代謝物 Lu AA34443 については、高度肝機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 0.62 及び約 0.55 であった。

表 2.7.2.2-15　健康成人及び肝機能障害者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（401 試験）

	幾何平均値		LS mean の比（肝機能障害者／健康成人）[a]	
パラメータ（単位）	高度肝機能障害者 (n=6)	健康成人 (n=6)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	176.899	161.710	1.10	(0.77, 1.59)
C_{max} (ng/mL)	1.535	2.039	0.76	(0.49, 1.15)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。

総括報告書 Table 15.2.1.2、Table 15.2.3.1（5.3.3.3-4）から引用

（5）腎機能障害の影響（112 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-5（参考）

外国人の腎機能障害者及びその対照となる健康成人に Lu AA21004 を単回投与し、腎機能障害が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。CLcr 値に基づいて分類した軽度（CLcr：51～80 mL/min）、中等度（CLcr：30～50 mL/min）及び高度（CLcr：<30 mL/min）の腎機能障害者、血液透析を行っている末期腎不全者（ESRD）、並びに腎機能障害者と年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴を一致させた健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与し、薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血及び採尿は投与 120 時間後まで実施した。ESRD は、動脈検体を投与 1～4 時間後に静脈検体とともに採取した。

腎機能障害者及び健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-16 に示す。

Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータについて、軽度腎機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.09 及び約 0.90 であった。

中等度腎機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.16 及び約 1.01 であった。

高度腎機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.11 及び約 1.08 であった。

ESRD と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 0.87 及び約 0.73 であった。

なお、代謝物 Lu AA34443 については、軽度腎機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.24 及び約 0.90 であった。中等度腎機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 1.73 及び約 1.23 であった。高度腎機能障害者と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 2.11 及び約 1.20 であった。ESRD と健康成人の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 2.19 及び約 1.27 であった。

表 2.7.2.2-16　健康成人及び腎機能障害者における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（112 試験）

	LS mean [a]		LS mean の比（腎機能障害／健康成人）[a]	
パラメータ（単位）	軽度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	250.56	229.60	1.0913	(0.9142, 1.3027)
C_{max} (ng/mL)	4.08	4.56	0.8950	(0.7505, 1.0674)
	中等度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	290.62	250.48	1.1603	(0.9570, 1.4068)
C_{max} (ng/mL)	4.23	4.20	1.0059	(0.8460, 1.1959)
	高度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	286.43	259.17	1.1052	(0.9256, 1.3196)
C_{max} (ng/mL)	4.69	4.33	1.0818	(0.9313, 1.2565)
	ESRD (n=8)	健康成人 (n=8)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	202.38	232.23	0.8715	(0.6438, 1.1797)
C_{max} (ng/mL)	3.47	4.72	0.7342	(0.5418, 0.9948)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。

総括報告書 Table 15.2.1.6（5.3.3.3-5）から引用

2.7.2.2.2.3 外因性要因の検討

（1）食事の影響（CPH-004 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

日本人の健康成人男性に Lu AA21004 10 mg をクロスオーバー法により空腹時及び食後に単回投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。薬物動態評価用の採血は、投与 168 時間後まで実施した。

Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC のいずれについても、投与条件間の調整済み平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であったことから、Lu AA21004 の薬物動態に対する食事の影響はないと考えた（2.7.1.2）。

（2）Bupropion との薬物相互作用（117 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 と CYP2D6 阻害剤である Bupropion を併用投与し、薬物相互作用を検討した。コホート 1 では Bupropion が Lu AA21004 の薬物動態に

及ぼす影響を検討するため、Lu AA21004 10 mg の反復投与時（Day 1～28）に Bupropion を反復併用投与し（Day 15～17：75 mg BID、Day 18～28：150 mg BID）、Lu AA21004 単独投与時と Bupropion 併用投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した。コホート 2 では Lu AA21004 が Bupropion の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、Bupropion の反復投与（Day 1～3：75 mg BID、Day 4～28：150 mg BID）に Lu AA21004 10 mg を反復併用投与し（Day 15～28）、Bupropion 単独投与時と Lu AA21004 併用投与時の Bupropion の薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血は Day 14 及び Day 28 の投与 24 時間後まで実施した。

Lu AA21004 を単独又は Bupropion と併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-17 に、また、Bupropion を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときの Bupropion の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-18 に示す。

Bupropion 併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 2.28 及び約 2.14 であった。

なお、Bupropion 併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の代謝物 Lu AA34443 の AUC_{24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 0.57 及び約 0.48 であった。

Lu AA21004 併用投与時と Bupropion 単独投与時の Bupropion の AUC_{12} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 0.99 及び約 1.18 であった。

なお、Bupropion の主要代謝物である Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の AUC_{12} 及び C_{max} については、Bupropion 単独投与時と Lu AA21004 併用投与時で同程度であった。

表 2.7.2.2-17　Lu AA21004 を単独又は Bupropion と併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（117 試験）

	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
パラメータ（単位）	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (n=25)	Lu AA21004 単独投与 [c] (n=28)	点推定値	90%CI
AUC_{24} (h*ng/mL)	702.22 [d]	307.59	2.2830	(2.0651, 2.5240)
C_{max} (ng/mL)	33.96	15.90	2.1357	(1.9366, 2.3553)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。

b Lu AA21004 10 mg QD + Bupropion 150 mg BID (Day 28)

c. Lu AA21004 10 mg QD (Day 14)

d. n=24

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-1）から引用

表 2.7.2.2-18　Bupropion を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときの Bupropion の薬物動態学的パラメータの比較（117 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	Bupropion ＋ Lu AA21004 併用投与 [b] (n=21)	Bupropion 単独投与 [c] (n=28)	点推定値	90%CI
AUC_{12} (h*ng/mL)	785.22	791.37	0.9922	(0.9412, 1.0460)
C_{max} (ng/mL)	177.39	150.36	1.1798	(1.0771, 1.2923)

a. AUC、C_{max}は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. Bupropion 150 mg BID + Lu AA21004 10 mg QD (Day 28)
c. Bupropion 150 mg BID (Day 14)
総括報告書 Table 11.f（5.3.3.4-1）から引用

（3）リファンピシンとの薬物相互作用（115 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 と CYP 分子種の誘導剤であるリファンピシンを併用投与し、薬物相互作用を検討した。リファンピシンが Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、Lu AA21004 20 mg の単回投与（Day 1）に続き、リファンピシン 600 mg/日の反復投与時（Day 15～25）に Lu AA21004 20 mg を単回併用投与（Day 25）し、Lu AA21004 単独投与時及びリファンピシン併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血は Lu AA21004 の投与 120 時間後まで実施した。

Lu AA21004 を単独又はリファンピシンと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-19 に示す。

リファンピシン併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 0.28 及び約 0.49 であった。

なお、リファンピシン併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の代謝物 Lu AA34443 の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 0.56 及び約 1.56 であった。

表 2.7.2.2-19　Lu AA21004 を単独又はリファンピシンと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（115 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	Lu AA21004 +リファンピシン 併用投与 [b] (n=14)	Lu AA21004 単独投与 [c] (n=14)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	121.63	438.47	0.2774	(0.2519, 0.3055)
C_{max} (ng/mL)	4.38	8.92	0.4911	(0.4295, 0.5615)

a. AUC、C_{max}は自然対数変換した値を用いて解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. Lu AA21004 20 mg +リファンピシン 600 mg QD (Day 25)
c. Lu AA21004 20 mg (Day 1)
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-2）から引用

（4）ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用（103 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 と CYP3A4/5 及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾール並びに CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の阻害剤であるフルコナゾールを併用投与し、薬物相互作用を検討した。フルコナゾール又はケトコナゾールの反復投与が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、Lu AA21004 10 mg の単回投与（Day 1）に続き、ケトコナゾール 400 mg/日又はフルコナゾール 200 mg/日の反復投与時（Day 15～21）に Lu AA21004 10 mg を単回併用投与（Day 21）し、Lu AA21004 単独投与時及びケトコナゾール／フルコナゾール併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血は Lu AA21004 の投与 120 時間後まで実施した。

Lu AA21004 を単独又はケトコナゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-20 に、Lu AA21004 を単独又はフルコナゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-21 に示す。

ケトコナゾール併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.30 及び約 1.26 であった。

なお、ケトコナゾールの併用投与は代謝物 Lu AA34443 の曝露量にほとんど影響を及ぼさなかった。

フルコナゾール併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 1.46 及び約 1.15 であった。

なお、フルコナゾール併用投与時と Lu AA21004 単独投与時の代謝物 Lu AA34443 の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 1.10 及び約 0.88 であった。

表 2.7.2.2-20　Lu AA21004 を単独又はケトコナゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（103 試験）

	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	
パラメータ（単位）	Lu AA21004 +ケトコナゾール 併用投与 [a] (n=17)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=17)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	341.64	261.84	1.3048	(1.2234, 1.3915)
C_{max} (ng/mL)	6.19	4.92	1.2573	(1.1920, 1.3262)

a. Lu AA21004 10 mg +ケトコナゾール 400 mg QD (Day 21)

b. Lu AA21004 10 mg (Day 1)

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-3）から引用

表2.7.2.2-21　Lu AA21004を単独又はフルコナゾールと併用投与したときのLu AA21004の薬物動態学的パラメータの比較（103試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	
	Lu AA21004 +フルコナゾール 併用投与 [a] (n=16)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=16)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	323.81	221.53	1.4617	(1.3264, 1.6108)
C_{max} (ng/mL)	5.18	4.52	1.1464	(1.0664, 1.2324)

a. Lu AA21004 10 mg +フルコナゾール 200 mg QD (Day 21)

b. Lu AA21004 10 mg (Day 1)

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-3）から引用

（5）オメプラゾールとの薬物相互作用（11826A試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-4（参考）

外国人の健康成人男性及び女性にLu AA21004とCYP2C19の基質及び阻害剤であるオメプラゾールを併用投与し、薬物相互作用を検討した。Lu AA21004の反復投与がオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、オメプラゾール40 mgの単回投与（Day 1）に続き、Lu AA21004 10 mg/日の反復投与時（Day 2～16）にオメプラゾール40 mgを単回併用投与し（Day 16）、オメプラゾール単独投与時及びLu AA21004併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。また、Lu AA21004反復投与時（Day 15）及びオメプラゾール併用投与時（Day 16）のLu AA21004の薬物動態学的パラメータを比較し、オメプラゾールの単回投与がLu AA21004の薬物動態に及ぼす影響についても検討した。薬物動態評価用の採血は投与16時間後まで実施した。

オメプラゾールを単独又はLu AA21004と併用投与したときのオメプラゾールの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表2.7.2.2-22に、Lu AA21004を単独又はオメプラゾールと併用投与したときのLu AA21004の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表2.7.2.2-23に示す。

Lu AA21004併用投与時とオメプラゾール単独投与時のオメプラゾールのAUC及びC_{max}の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約0.99及び約1.11であった。

なお、Lu AA21004の反復投与は主要代謝物5’-ヒドロキシオメプラゾールの曝露量に影響を及ぼさなかった。

オメプラゾール併用投与時とLu AA21004単独投与時のLu AA21004のAUC_{24}及びC_{max}は同程度であった。

表 2.7.2.2-22　オメプラゾールを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのオメプラゾールの薬物動態学的パラメータの比較（11826A 試験）

	平均値		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
パラメータ（単位）	オメプラゾール + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=15)	オメプラゾール 単独投与 [c] (n=15)	点推定値	90%CI
AUC_{∞} (h*ng/mL)	1046	1108	0.990	(0.870, 1.13)
C_{max} (ng/mL)	617	550	1.11	(0.947, 1.30)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて解析し、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. オメプラゾール 40 mg + Lu AA21004 10 mg QD (Day 16)
c. オメプラゾール 40 mg (Day 1)
総括報告書 Panel 10（5.3.3.4-4）から引用

表 2.7.2.2-23　Lu AA21004 を単独又はオメプラゾールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（11826A 試験）

	幾何平均値	
パラメータ（単位）	Lu AA21004 +オメプラゾール併用投与 [a] (n=15)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=15)
AUC_{24} (h*ng/mL)	256	243
C_{max} (ng/mL)	13.8	13.8

a. Lu AA21004 10 mg QD +オメプラゾール 40 mg (Day 16)
b. Lu AA21004 10 mg QD (Day 15)
総括報告書 Table 9.3（5.3.3.4-4）から引用

（6）Indiana Cocktail との薬物相互作用（101 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-5（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 と各種 CYP 分子種の基質〔Indiana Cocktail：カフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）、ミダゾラム（CYP3A4 基質）〕を併用投与し、薬物相互作用を検討した。Lu AA21004 の反復投与が各種 CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、CYP 混合基質の単回投与（Day 1）に続き、Lu AA21004 10 mg の反復投与時（Day 5～19）に CYP 混合基質を単回併用投与し（Day 19）、CYP 混合基質単独投与時と Lu AA21004 併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血は投与 120 時間後まで実施した。

CYP 混合基質を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときの各 CYP 基質の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-24 に示す。

Lu AA21004 の反復投与はカフェイン、トルブタミド及びミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった。デキストロメトルファン併用投与時と Lu AA21004 単独投与時のデキストロメトルファンの AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、それぞれ約 0.81 及び約 0.86 であった。

なお、各 CYP 基質の代謝物については、Lu AA21004 併用投与時と Lu AA21004 単独投与時のミダゾラムの主要代謝物（1'-ヒドロキシミダゾラム）の AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み平均値の比の点推定値は、約 1.17 及び 1.14 であった。その他の CYP 基質の代謝物については、Lu AA21004 併用投与の影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-24　CYP 混合基質を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときの各基質の薬物動態学的パラメータの比較（101 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	
	CYP 混合基質 + Lu AA21004 併用投与 [a] (n=24)	CYP 混合基質 単独投与 [b] (n=24)	点推定値	90%CI
カフェイン [c]				
AUC_{last} (h*ng/mL)	61480.09	58161.60	1.0571	(0.9623, 1.1611)
C_{max} (ng/mL)	5546.31	5743.38	0.9657	(0.9315, 1.0012)
トルブタミド				
AUC_{last} (h*μg/mL)	883.94	818.25	1.0803	(1.0394, 1.1228)
C_{max} (μg/mL)	62.57	59.14	1.0580	(1.0138, 1.1041)
デキストロメトルファン				
AUC_{last} (h*ng/mL)	7.66	9.46	0.8099	(0.6368, 1.0299)
C_{max} (ng/mL)	1.11	1.29	0.8608	(0.6830, 1.0849)
ミダゾラム				
AUC_{last} (h*ng/mL)	60.91	54.25	1.1228	(1.0373, 1.2154)
C_{max} (ng/mL)	21.41	20.33	1.0531	(0.9446, 1.1740)

a. CYP 混合基質+ Lu AA21004 10 mg QD (Day 19)
b. CYP 混合基質(Day 1)
c. n=22
総括報告書 Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c、Table 11.d（5.3.3.4-5）から引用

（7）経口避妊薬との薬物相互作用（102 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-6（参考）

外国人の健康成人女性に Lu AA21004 と経口避妊薬を併用投与し、薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討した。Lu AA21004 の反復投与が混合型経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg）の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、2 期 2 順のクロスオーバーデザインとし、各投与期に経口避妊薬＋プラセボ、又は経口避妊薬＋Lu AA21004 10 mg/日を 21 日間反復投与し、経口避妊薬単独投与時（プラセボ併用投与時）と Lu AA21004 併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。薬力学的相互作用としては、経口避妊薬単独投与時と Lu AA21004 併用投与時の 17-β-ヒドロキシエストラジオール、FSH、LH、プロゲステロン及び SHBG 濃度を比較した。薬物動態評価用の採血は最終投与 168 時間後まで実施し、各ホルモンの血清中濃度測定用の採血は Day 1、14 及び 21 の投与前に実施した。

経口避妊薬を単独（プラセボと併用）又は Lu AA21004 と併用投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-25 に示す。

Lu AA21004 と併用投与時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_{24} 及び C_{max} は経口避妊薬単独投与時と同程度であり、Lu AA21004 の反復投与は経口避妊薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-25　経口避妊薬を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのエチルエストラジオールおよびレボノルゲストレルの薬物動態学的パラメータの比較（102 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	経口避妊薬 + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=26)	経口避妊薬 単独投与 [c] (n=27)	点推定値	90%CI
エチニルエストラジオール				
AUC_{24} (h*pg/mL)	850.33	857.25	0.9919	(0.9620, 1.0228)
C_{max} (pg/mL)	81.58	86.90	0.9387	(0.8931, 0.9866)
レボノルゲストレル				
AUC_{24} (h*pg/mL)	88628.98	86834.61	1.0207	(0.9758, 1.0675)
C_{max} (pg/mL)	7233.37	6756.53	1.0706	(1.0085, 1.1365)

a. AUC、C_{max}は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg）+ Lu AA21004 10 mg QD (Day 21)
c. 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg）+プラセボ(Day 21)
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-6）から引用

経口避妊薬を単独（プラセボと併用）又は Lu AA21004 と併用投与したときの 17-β-ヒドロキシエストラジオール、FSH、LH、プロゲステロン及び SHBG 濃度の変化量（Day 21 – Day 1）を比較した結果を表 2.7.2.2-26 に示す。

Day 21 において、各ホルモンのベースラインからの変化量に統計学的に有意な差はみられなかった。LH に関しては、Day 14 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差（$p<0.05$）がみられたが、経口避妊薬単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時の Day 14 における LH 濃度には統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.2.2-26　経口避妊薬を単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのホルモン濃度の変化量の比較（102 試験）

パラメータ（単位）	LS mean		LS mean の差（併用投与－単独投与）	
	経口避妊薬 + Lu AA21004 併用投与 [a] (n=26)	経口避妊薬 単独投与 [b] (n=27)	点推定値	p 値
17-β-ヒドロキシエストラジオール (pmol/L)	-135.8	-88.7	-47.1	0.0628
FSH (mIU/mL)	-5.43	-7.11	1.68	0.1169
LH (IU/L)	-2.72	-3.37	0.65	0.0554
プロゲステロン (nmol/L)	0.42	0.56	-0.14	0.5071
SHBG (nmol/L)	33.1	25.8	7.3	0.2607

a. 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg）+ Lu AA21004 10 mg QD の各ホルモン濃度の変化量（Day 21 – Day 1）
b. 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg）+プラセボの各ホルモン濃度の変化量（Day 21 – Day 1）
総括報告書 Table 11.g（5.3.3.4-6）から引用

（8）ワルファリンとの薬物相互作用（109 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-7（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 と CYP1A2 及び CYP2C9 の基質であるワルファリンを併用投与し、薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討した。Lu AA21004 の反復投与がワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響を検討するため、ワルファリンの併用投与時〔用量は被験者ごとにプロトロンビン時間（INR）が 1.2～1.8 になるよう調整〕に Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを反復併用投与し（Day 1～14）、ワルファリン単独（プラセボ併用）投与時と Lu AA21004 併用投与時の *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの薬物動態学的パラメータを比較した。薬力学的相互作用としては、ワルファリン単独投与時と Lu AA21004 併用投与時のプロトロンビン時間を比較した。薬物動態評価用の採血は最終投与 24 時間後まで実施し、プロトロンビン時間測定用の採血は Day -1 及び 14 に実施した。

ワルファリンを単独（プラセボ併用）又は Lu AA21004 と反復併用投与したときの用量で補正した *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-27 に示す。

Lu AA21004 と併用投与時の *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの AUC_{24} 及び C_{max} は経口ワルファリン単独投与時と同程度であり、Lu AA21004 の反復投与は *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-27　ワルファリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのワルファリンの薬物動態学的パラメータの比較（109 試験）

	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
パラメータ（単位）	ワルファリン + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=26)	ワルファリン 単独投与 [c] (n=26)	点推定値	90%CI
R-ワルファリン				
AUC_{24} (h*ng/mL/mg)	3677.08	3768.85	0.9757	(0.9244, 1.0297)
C_{max} (ng/mL/mg)	208.49	215.22	0.9687	(0.9109, 1.0301)
S-ワルファリン				
AUC_{24} (h*ng/mL/mg)	2237.28	2287.88	0.9779	(0.9247, 1.0341)
C_{max} (ng/mL/mg)	153.24	155.82	0.9834	(0.9239, 1.0468)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. ワルファリン（1～10 mg）QD + Lu AA21004 10 mg QD 併用投与群(Day 14)
c. ワルファリン（1～10 mg）QD +プラセボ併用投与群(Day 14)
総括報告書 Table 11.d、Table 11.h（5.3.3.4-7）から引用

ワルファリンを単独（プラセボ併用）又は Lu AA21004 と反復併用投与したときのプロトロンビン時間（INR）の最大値（INR_{Max}）及び投与 24 時間までの INR-時間曲線下面積（AUCINR）を比較した結果を表 2.7.2.2-28 に示す。

Lu AA21004 の反復投与はプロトロンビン時間（INR）に影響を及ぼさなかった。AUCINR 及び INR_{Max} の実測値並びにこれらのベースラインからの変化量の調整済み平均値の差の 90%信頼区間はいずれも 0 を含み、ワルファリン単独投与時と Lu AA21004 併用投与時との間で統計学的に有意な差はなかった。

表 2.7.2.2-28　ワルファリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのプロトロンビン時間の比較（109 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の差（併用投与－単独投与）[a]	
	ワルファリン＋Lu AA21004 併用投与 [b] (n=26)	ワルファリン単独投与 [c] (n=26)	点推定値	90%CI
実測値				
INR_{Max} (ratio)	1.51	1.54	-0.04	(-0.19, 0.11)
AUCINR (h*Ratio)	34.96	35.87	-0.91	(-3.66, 1.85)
ベースラインからの変化量				
INR_{Max} (ratio)	-0.02	0.02	-0.04	(-0.19, 0.11)
AUCINR (h*Ratio)	1.16	2.07	-0.91	(-3.66, 1.85)

a. AUC は自然対数変換した値を用いて ANCOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. ワルファリン（1～10 mg）QD + Lu AA21004 10 mg QD 併用投与群(Day 14)
c. ワルファリン（1～10 mg）QD +プラセボ併用投与群(Day 14)
総括報告書 Table 11.o（5.3.3.4-7）から引用

（9）ジアゼパムとの薬物相互作用（113 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-8（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 と CYP2C19 基質であり、臨床で併用される可能性があるジアゼパム（抗不安薬）を併用投与し、薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討した。Lu AA21004 の反復投与がジアゼパムの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、2 期 2 順のクロスオーバーデザインとし、各投与期で Lu AA21004 10 mg/日又はプラセボの反復投与時（Day 1～21）にジアゼパム 10 mg を単回併用投与し（Day 15）、ジアゼパム単独投与時（プラセボ＋ジアゼパム）と Lu AA21004 併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。薬力学的作用としては、ジアゼパム単独投与時と Lu AA21004 併用投与時の各種認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性検査の結果を比較した。薬物動態評価用の採血は、ジアゼパムの投与 168 時間後まで実施した。また、各種認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性検査は、各投与期の Day 14 及び 15 の投与 23 時間後までの複数時点で実施した。

ジアゼパムを単独（プラセボと併用）又は Lu AA21004 と併用投与したときのジアゼパムの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-29 に示す。

Lu AA21004 と併用投与時のジアゼパムの AUC_{last} 及び C_{max} はジアゼパム単独投与時と同程度であり、Lu AA21004 の反復投与はジアゼパムの曝露量に影響を及ぼさなかった。また、Lu AA21004 の反復投与はジアゼパムの代謝物である N-デスメチルジアゼパムの曝露量にも影響を及ぼさなかった。

ジアゼパム単独投与時と Lu AA21004 の併用投与時の認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性検査の結果を比較した結果、全体としてジアゼパム単独投与時と Lu AA21004 併用投与時との間で明らかな違いはみられなかった。一部の検査項目の一部の評価時点で統計学的に有意な差（$p<0.05$）がみられたものの、検定の多重性を考慮すると、これらの差は臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

以上より Lu AA21004 の反復投与はジアゼパムの薬物動態び薬力学的作用に影響を及ぼさないと考えた。

表 2.7.2.2-29　ジアゼパムを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのジアゼパムの薬物動態学的パラメータの比較（113 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	ジアゼパム＋Lu AA21004 併用投与 [b] (n=34)	ジアゼパム単独投与 [c] (n=33)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	5843.41	5569.24	1.0492	(1.0297, 1.0691)
C_{max} (ng/mL)	231.53	243.89	0.9493	(0.8789, 1.0254)

a. AUC、C_{max}は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. ジアゼパム 10 mg + Lu AA21004 10 mg QD (Day 15)
c. ジアゼパム 10 mg +プラセボ (Day 15)
総括報告書 Table 11.c、Table 15.2.6.1（5.3.3.4-8）から引用

（10）エタノールとの薬物相互作用（110 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-9（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 とエタノールを併用投与し、薬力学的及び薬物動態学的相互作用を検討した。試験デザインは 4 期 4 順のクロスオーバーデザインとし、各投与期に a) Lu AA21004 カプセル（20 又は 40 mg）＋エタノール液剤（0.6 g/kg）、b) Lu AA21004 カプセル（20 又は 40 mg）＋プラセボ液剤、c) プラセボカプセル＋エタノール液剤（0.6 g/kg）又は d) プラセボカプセル＋プラセボ液剤のいずれかを単回投与し、Lu AA21004 を単独（プラセボ液剤との併用）又はエタノールと併用投与したとき、また、エタノールを単独（プラセボカプセルとの併用）又は Lu AA21004 と併用投与したときの薬力学的パラメータ（各種認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性検査）を比較した。さらに、エタノールが Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響及び Lu AA21004 がエタノールの薬物動態に及ぼす影響を検討した。投与群 1 では Lu AA21004 20 mg とエタノールとの相互作用、投与群 2 では Lu AA21004 40 mg とエタノールとの相互作用を検討した。エタノールの用量はいずれの投与群でも 0.6 g/kg とし、Lu AA21004 の投与 5 時間後に投与した。各種認知機能検査、視覚アナログスケール及び姿勢安定性検査は、エタノールの投与 21 時間後までの複数時点で実施した。また、薬物動態評価用の採血は、投与 24 時間後（エタノール）又は投与 120 時間後（Lu AA21004）まで実施した。

Lu AA21004 40 mg を単独又はエタノールと単回併用投与したとき及びエタノールを単独又は Lu AA21004 40 mg と単回併用投与したときの薬力学的パラメータ〔Digit Viglance Speed（認知機能検査）〕のベースラインからの変化量を比較した結果を表 2.7.2.2-30 に示す。

エタノールを単独又は Lu AA21004 40 mg と単回併用投与したとき、いずれの評価時点においても Digit Vigilance Speed のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差はみられなかった。その他の薬力学的パラメータについても、一部の評価項目又は評価時点を除き、Lu AA21004 とエタノールとの間で薬力学的パラメータに統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.2.2-30　Lu AA21004 を単独又はエタノールと併用投与したときの Digit Vigilance Speed のベースラインからの変化量の比較（110 試験）

	LS mean		LS mean の差（併用投与－単独投与）		
	Lu AA21004 +エタノール併用投与 [a] (n=21)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=21)	点推定値	90%CI	p 値
投与 1 時間後	40.93	5.17	35.76	(19.21, 52.32)	<0.001
投与 2 時間後	43.28	11.44	31.84	(17.09, 46.59)	<0.001
投与 4 時間後	30.37	15.37	14.99	(0.24, 29.75)	0.095
投与 6 時間後	15.56	16.80	-1.24	(-16.01, 13.53)	0.889
投与 8 時間後	10.37	16.50	-6.13	(-21.76, 9.49)	0.514
投与 18 時間後	10.63	12.47	-1.85	(-14.11, 10.42)	0.802
投与 21 時間後	24.92	14.85	10.07	(-4.07, 24.21)	0.239
	エタノール + Lu AA21004 併用投与 [a] (n=21)	エタノール 単独投与 [c] (n=21)	点推定値	90%CI	p 値
投与 1 時間後	40.93	40.92	0.01	(-16.57, 16.59)	0.999
投与 2 時間後	43.28	45.26	-1.98	(-16.76, 12.79)	0.823
投与 4 時間後	30.37	22.69	7.67	(-7.10, 22.45)	0.389
投与 6 時間後	15.56	11.38	4.18	(-10.62, 18.99)	0.638
投与 8 時間後	10.37	12.31	-1.94	(-17.60, 13.72)	0.837
投与 18 時間後	10.63	11.43	-0.80	(-13.10, 11.49)	0.914
投与 21 時間後	24.92	23.87	1.05	(-13.12, 15.23)	0.901

a. Lu AA21004 40 mg +エタノール 0.6 g/kg
b. Lu AA21004 40 mg +プラセボ
c. プラセボ+エタノール 0.6 g/kg
総括報告書 Table 11.c、Table 11.d（5.3.3.4-9）から引用

Lu AA21004 40 mg を単独又はエタノールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-31 に、また、エタノールを単独又は Lu AA21004 40 mg と併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-32 に示す。

エタノール併用投与時の Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} は Lu AA21004 40 mg 単回投与時と同程度であり、エタノールの併用投与は Lu AA21004 単回投与時の曝露量に影響を及ぼさなかった。

Lu AA21004 40 mg 併用投与時のエタノールの AUC_{last} 及び C_{max} はエタノール単回投与時と同程度であり、Lu AA21004 40 mg の併用投与はエタノール単回投与時の曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-31　Lu AA21004 を単独又はエタノールと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（110 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	Lu AA21004 +エタノール併用投与 [b] (n=30)	Lu AA21004 単独投与 [c] (n=30)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	939.17	880.77	1.0663	(1.0309, 1.1029)
C_{max} (ng/mL)	17.79	16.44	1.0825	(1.0357, 1.1314)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. Lu AA21004 40 mg +エタノール 0.6 g/kg
c. Lu AA21004 40 mg +プラセボ
総括報告書 Table 11.bb（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.2.2-32　エタノールを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのエタノールの薬物動態学的パラメータの比較（110 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	エタノール + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=30)	エタノール 単独投与 [c] (n=30)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	2354.455	2524.133	0.9328	(0.8854, 0.9827)
C_{max} (ng/mL)	748.94	789.11	0.9491	(0.9186, 0.9806)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. エタノール 0.6 g/kg + Lu AA21004 40 mg
c. エタノール 0.6 g/kg +プラセボ
総括報告書 Table 11.dd（5.3.3.4-9）から引用

（11）アスピリンとの薬物相互作用（116 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-10（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 とアスピリンを併用投与し、薬力学的及び薬物動態学的相互作用を検討した。Lu AA21004 の反復投与がアスピリンの血小板凝集阻害作用に及ぼす影響を検討するため、2 期 2 順のクロスオーバーデザインとし、各投与期で Lu AA21004 10 mg/日又はプラセボの反復投与時（Day 1～20）にアスピリン 150 mg/日を反復併用投与し（Day 15～20）、アスピリン単独投与時（プラセボ＋アスピリン）と Lu AA21004 併用投与時の薬力学的パラメータ（アラキドン酸、ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集能検査）を比較した。さらに、Lu AA21004 がアスピリンの薬物動態に及ぼす影響並びにアスピリンが Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。血小板凝集能検査は、Day 14、15 及び 20 の投与前、投与 2 及び 8 時間後に実施した。また、薬物動態評価用の採血は、Day 14 及び Day 20 の投与 24 時間後まで実施した。

アスピリンを単独（プラセボと併用）又は Lu AA21004 と反復併用投与したときのアラキドン酸、ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集の阻害率〔（ベースラインの血小板凝集能－各評価時点の血小板凝集能）／ベースラインの血小板凝集能×100（%）〕を比較した結果を表 2.7.2.2-33 に示す。

アスピリンを単独又は Lu AA21004 と併用して 6 日間反復投与したとき、いずれの誘発物質を用いた検査でも、血小板凝集の阻害率に統計学的に有意な差はみられなかった。また、

アスピリン投与前日（Day 14）及び投与初日（Day 15）の検査においても統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.2.2-33　アスピリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのアラキドン酸、ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集の阻害率の比較（116 試験）

	LS mean [a]		LS mean の差（併用投与－単独投与）[a]		
血小板凝集誘発物質 評価時点	アスピリン + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	アスピリン 単独投与 [c] (n=28)	点推定値	90%CI	p 値
アラキドン酸(1.5 μM)					
投与前	98.603	98.811	-0.21	(-0.84, 0.42)	0.580
投与後 2 時間	98.761	95.729	3.03	(-1.14, 7.21)	0.227
投与後 8 時間	97.798 [d]	98.305	-0.51	(-1.20, 0.19)	0.225
ADP(2.5 μM)					
投与前	1.365	15.446	-14.08	(-30.75, 2.59)	0.162
投与後 2 時間	7.482	17.685	-10.20	(-30.12, 9.71)	0.390
投与後 8 時間	23.082 [d]	28.976	-5.89	(-24.10, 12.31)	0.584
ADP(5 μM)					
投与前	18.370	29.302	-10.93	(-22.36, 0.50)	0.115
投与後 2 時間	21.949	28.908	-6.96	(-17.16, 3.24)	0.255
投与後 8 時間	31.672 [d]	38.998	-7.33	(-14.62, -0.03)	0.099
コラーゲン(2 μM)					
投与前	35.036	45.786 [e]	-10.75	(-67.17, 45.67)	0.748
投与後 2 時間	48.702	53.940 [e]	-5.24	(-41.37, 30.89)	0.806
投与後 8 時間	50.937 [d]	55.105 [e]	-4.17	(-43.72, 35.38)	0.858
コラーゲン(5 μM)					
投与前	65.338	62.915	2.42	(-8.15, 12.99)	0.699
投与後 2 時間	66.131	64.728	1.40	(-5.95, 8.76)	0.748
投与後 8 時間	72.671 [d]	74.524	-1.85	(-8.85, 5.14)	0.654

a. 各血小板凝集誘発物質の値は ANOVA により解析し、阻害率について LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間を算出した。
b. アスピリン 150 mg QD + Lu AA21004 10 mg QD (Day 20)
c. アスピリン 150 mg QD +プラセボ (Day 20)
d. n=25
e. n=27
総括報告書 Table 15.2.1.2（5.3.3.4-10）から引用

アスピリンを単独又は Lu AA21004 と併用して反復投与したときのアスピリンの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-34 に、また、Lu AA21004 を単独又はアスピリンと併用して反復投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-35 に示す。

Lu AA21004 併用投与時のアスピリンの AUC_{24} 及び C_{max} はアスピリン単回投与時と同程度であり、Lu AA21004 の反復投与はアスピリンの曝露量に影響を及ぼさなかった。

アスピリン併用投与時の Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} は Lu AA21004 単回投与時と同程度であり、アスピリンの反復投与は Lu AA21004 の曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-34　アスピリンを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのアスピリンの薬物動態学的パラメータの比較（116 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 [a]		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）[a]	
	アスピリン + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	アスピリン 単独投与 [c] (n=28)	点推定値	90%CI
AUC_{24} (h*ng/mL)	1.913	1.935	0.9888	(0.9385, 1.0418)
C_{max} (ng/mL)	2.693	2.522	1.0675	(0.9806, 1.1621)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析した。
b. アスピリン 150 mg QD + Lu AA21004 10 mg QD (Day 20)
c. アスピリン 150 mg QD +プラセボ(Day 20)
総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-10）から引用

表 2.7.2.2-35　Lu AA21004 を単独投与又はアスピリンと併用投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（116 試験）

パラメータ（単位）	幾何平均値 [a]		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）[a]	
	Lu AA21004 +アスピリン併用投与 [b] (n=28)	Lu AA21004 単独投与 [c] (n=28)	点推定値	90%CI
AUC_{24} (h*ng/mL)	306.913	306.595	1.0010	(0.9734, 1.0295)
C_{max} (ng/mL)	16.080	16.174	0.9942	(0.9689, 1.0202)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて 1 標本 t 検定により解析した。
b. Lu AA21004 10 mg QD +アスピリン 150 mg QD (Day 20)
c. Lu AA21004 10 mg QD (Day 14)
総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-10）から引用

（12）リチウムとの薬物相互作用（118 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-11（参考）

外国人の健康成人男性に Lu AA21004 と臨床で併用される可能性があるリチウムを併用投与し、薬物相互作用を検討した。Lu AA21004 の反復投与がリチウムの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、リチウム 450 mg、1 日 2 回反復投与時（Day 1～28）に Lu AA21004 10 mg/日を反復併用投与（Day 15～28）し、リチウム単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した。薬物動態評価用の採血は、Day 14 及び 28 の投与 12 時間後まで実施した。

リチウムを単独（プラセボと併用）又は Lu AA21004 と併用投与したときのリチウムの薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-36 に示す。

Lu AA21004 併用投与時のリチウムの AUC_{12} 及び C_{max} はリチウム単回投与時と同程度であり、Lu AA21004 の反復投与はリチウムの曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-36　リチウムを単独又は Lu AA21004 と併用投与したときのリチウムの薬物動態学的パラメータの比較（118 試験）

パラメータ（単位）	LS mean [a]		LS mean の比（併用投与／単独投与）[a]	
	リチウム＋Lu AA21004 併用投与 [b] (n=13)	リチウム単独投与 [c] (n=16)	点推定値	90%CI
AUC_{12} (h*ng/mL)	47867.43	46659.51	1.0259	(0.9526, 1.1048)
C_{max} (ng/mL)	4822.64	4705.80	1.0248	(0.9585, 1.0958)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean と LS mean の比及びその 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. リチウム 450 mg BID + Lu AA21004 10 mg QD (Day 28)
c. リチウム 450 mg BID +プラセボ(Day 14)
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-11）から引用

2.7.2.2.2.4 健康成人における薬力学的作用の検討

（1）QT/QTc 間隔に対する影響（104 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

Lu AA21004 が心室再分極に及ぼす影響を評価した QT/QTc 評価試験である。外国人の健康成人男性に Lu AA21004（10 及び 40 mg/日）又はプラセボを反復投与（Day 1～14）し、Day 14 の各評価時点における QTc 間隔のベースラインで調整した調整済み平均値を比較した。また、陽性対照群では Day 1～13 にプラセボを投与し、Day 14 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。QTc 間隔は、被験者ごとに線形回帰により補正した値〔QTcNi: QTc=QT+slope（1-RR）〕を用いたが、他の補正式〔Fridericia、Bazett、Framingham、被験者ごとの非線形回帰（QTcNi: $QTc=QT/RR^{\beta}$）〕を用いた値についても評価した。心電図データの収集及び評価は ICH-E14 ガイドラインにしたがって実施した。また、薬物動態評価用の採血は、Day 14 の投与 168 時間後まで実施した。

Lu AA21004（10 及び 40 mg/日）又はモキシフロキサシンを投与したときの、Day 14 の各評価時点における QTcNi 間隔（Linear）の時間を一致させたベースラインからの変化量（調整済み平均値）の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群、並びにモキシフロキサシン群とプラセボ群との差を表 2.7.2.2-37 に示す。

QTcNi 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の Lu AA21004 10 mg 及び 40 mg 群とプラセボ群との差はいずれの評価時点においても 5 msec 未満であり、両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。また、他の補正式を用いた場合でも、すべての評価時点において、プラセボ群との差の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。一方、陽性対照群（モキシフロキサシン）では、モキシフロキサシンの t_{max} 付近における QTcNi 間隔のプラセボ群との差は約 10 msec、両側 90%信頼区間の下限値は 5 msec を上回り、本試験が十分な分析感度を有していることが確認された。

以上より、Lu AA21004 10 又は 40 mg/日の反復投与は心室再分極に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-37　各評価時点における QTcNi 間隔（Linear）の Lu AA21004 群又はモキシフロキサシン群とプラセボ群との差（104 試験）

測定時間 (h)	QTcNi 間隔（LS mean）のプラセボ群との差 (msec) [a]					
	Lu AA21004 10 mg 群		Lu AA21004 40 mg 群		モキシフロキサシン群	
	点推定値	90%CI	点推定値	90%CI	点推定値	90%CI
投与前	0.4	(-3.1, 3.9)	4.9	(1.4, 8.4)	1.7	(-1.8, 5.2)
1	-0.4	(-3.9, 3.1)	4.0	(0.5, 7.5)	7.2	(3.7, 10.7)
2	0.7	(-2.8, 4.2)	3.8	(0.3, 7.3)	10.1	(6.6, 13.6)
3	1.0	(-2.5, 4.5)	3.8	(0.3, 7.3)	11.0	(7.5, 14.6)
4	1.4	(-2.1, 4.9)	4.4	(0.9, 7.9)	10.6	(7.1, 14.1)
5	0.5	(-3.0, 4.0)	3.1	(-0.4, 6.6)	7.6	(4.1, 11.1)
6	0.8	(-2.7, 4.3)	3.2	(-0.3, 6.7)	7.8	(4.3, 11.3)
7	0.5	(-3.0, 4.0)	2.2	(-1.3, 5.7)	6.8	(3.3, 10.3)
8	-0.4	(-3.9, 3.1)	2.4	(-1.1, 5.9)	5.6	(2.1, 9.1)
9	-0.0	(-3.5, 3.5)	2.1	(-1.4, 5.6)	6.1	(2.6, 9.6)
10	0.3	(-3.2, 3.8)	3.8	(0.3, 7.3)	7.9	(4.4, 11.4)
12	1.3	(-2.2, 4.8)	4.4	(0.9, 7.9)	6.0	(2.5, 9.5)
16	-0.3	(-3.8, 3.2)	3.3	(-0.2, 6.8)	6.2	(2.7, 9.7)
23.5	-0.6	(-4.1, 3.0)	4.4	(0.9, 7.9)	5.6	(2.1, 9.1)

a. QTcNi 間隔の値は混合効果モデルにより解析し、LS mean、LS mean の差及びその 90%信頼区間を算出した。
総括報告書 Table 11.a（5.3.4.1-1）から引用

Lu AA21004 10 又は 40 mg/日を反復投与したときの Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-38 に示す。

Lu AA21004 の C_{max} は概ね用量に比例して増加し、t_{max} の中央値は約 8 時間であった。

表 2.7.2.2-38　反復投与時の Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（104 試験）

パラメータ（単位）	平均値（%CV）	
	Lu AA21004 10 mg (n=82)	Lu AA21004 40 mg (n=82)
AUC_{24} (h*ng/mL)	316.85 (46.04)	1177.80 (33.65)
C_{max} (ng/mL)	16.84 (44.36)	63.35 (35.19)
t_{max} (h) [a]	8.10 (0.00, 16.10)	8.10 (4.10, 23.60)
$t_{1/2z}$ (h)	58.58 (47.93) [b]	56.41 (36.19)
CL/F (L/h)	37.42 (40.52)	37.94 (33.97)

a. 中央値（最小, 最大）
b. n=77
総括報告書 Table 11.h（5.3.4.1-1）から引用

（2）自動車運転能力に対する影響（12689A 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-2（参考）

外国人の健康成人男性及び女性に Lu AA21004 及びミルタザピンを単回及び反復投与し、自動車運転能力に及ぼす影響を評価した。Lu AA21004 及びミルタザピンが自動車運転能力に及ぼす影響を評価するため、3 期 6 順のクロスオーバーデザインとし、各投与期で Lu AA21004 10 mg/日、ミルタザピン 30 mg/日又はプラセボを 15 日間反復投与した。自動車運転能力は、主要評価項目として SDLP を評価し、初回及び最終投与翌日（Day 2 及び Day 16）に検査した。なお、副次評価項目の一つとして SDS を設定した。

Lu AA21004 10 mg/日又はプラセボ投与時の Day 2 及び 16 における SDLP を片側非劣性検定により比較した結果を表 2.7.2.2-39 に、ミルタザピン 30 mg/日又はプラセボ投与時及び Lu AA21004 10 mg/日又はミルタザピン 30 mg/日投与時の SDLP を両側検定により比較した結果を表 2.7.2.2-40 に示す。

Lu AA21004 投与時とプラセボ投与時の SDLP 差の 95%信頼区間の上限は、Day 2 及び 16 のいずれにおいても非劣性限界として設定した 2.0 cm より小さく、Lu AA21004 のプラセボに対する非劣性が認められた。ミルタザピン投与時とプラセボ投与時の比較では、Day 2 の SDLP の差の 90%信頼区間の下限は 0 を上回り、ミルタザピンのプラセボに対する劣性が認められた。また、Lu AA21004 投与時とミルタザピン投与時の比較では、Day 2 の SDLP の差の 90%信頼区間の上限は 0 を下回り、Lu AA21004 のミルタザピンに対する優越性が認められた。

以上より、Lu AA21004 10 mg の単回又は反復投与は、自動車運転能力に影響を及ぼさないと考えた。

表 2.7.2.2-39　Lu AA21004 又はプラセボ投与時の SDLP の比較（片側非劣性検定）（12689A 試験）

Test vs Reference	検査日	LS mean (cm) [a]				LS mean の差 [a] (Test – Reference)	
		n	Test	n	Reference	点推定値	95%CI の上限
Lu AA21004 10 mg vs プラセボ	Day 2	20	20.41	23	21.44	-1.03	0.05
	Day 16	21	20.18	22	20.41	-0.23	0.80

a. 自動車運転能力のパラメータは ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の差及びその 95%信頼区間の上限を算出した。
総括報告書 Panel 12（5.3.4.1-2）から引用

表 2.7.2.2-40　Lu AA21004、ミルタザピン又はプラセボ投与時の SDLP の比較（両側検定）（12689A 試験）

Test vs Reference	検査日	LS mean (cm) [a]				LS mean の差 [a] (Test – Reference)	
		n	Test	n	Reference	点推定値	90%CI
ミルタザピン 30 mg vs プラセボ	Day 2	22	22.96	23	21.44	1.52	(0.32, 2.71)
	Day 16	21	20.48	22	20.41	0.07	(-1.01, 1.15)
Lu AA21004 10 mg vs ミルタザピン 30 mg	Day 2	20	20.41	22	22.96	-2.55	(-3.61, -1.48)
	Day 16	21	20.18	21	20.48	-0.30	(-1.23, 0.64)

a. 自動車運転能力のパラメータは ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の差及びその 90%信頼区間の上限を算出した。
総括報告書 Panel 13（5.3.4.1-2）から引用

（3）白人における PET 占有率（10985 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-3（参考）

[^{11}C]-MADAM リガンドを用いた PET スキャンにより、Lu AA21004（2.5、10 及び 60 mg/日）を白人男性に 9 日間反復投与したときの 5-HTT 占有率を検討した。また、[^{11}C]-WAY 100635 リガンドを用い、Lu AA21004（30 mg/日）を 9 日間反復投与したときの 5-HT$_{1A}$受容体占有率を検討した。PET スキャンは、Day 1 及び 9 の投与約 7 時間後に実施し、また薬物

動態評価用の採血は、Day 1 の投与 6 時間後まで及び Day 9 の最終投与 120 時間後まで実施した。

Lu AA21004 を 2.5、10 及び 60 mg/日の用量で反復投与したときの縫線核における 5-HTT 占有率を表 2.7.2.2-41 に示す。

5-HTT 占有率は用量及び投与期間に依存して上昇し、Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg/日反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率は、それぞれ 34%、63%及び 93%であった。Lu AA21004 60 mg/日反復投与時の他の領域（前頭皮質、島及び海馬）における占有率は、56%～68%であった。

Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率の関係を非線形混合モデルを用いて解析した結果、限られたデータ数での検討であるものの、5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度との間には相関がみられた。縫線核における 5-HTT 占有率に対する Lu AA21004 の EC_{50} 値は 14 nmol/L（4.2 ng/mL）であった。

一方、[^{11}C]-WAY 100635 リガンドを用いた PET スキャンでは、結合能に Lu AA21004 の投与前後で一貫した変化がみられず、Lu AA21004 の $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体への結合は確認できなかった。

表 2.7.2.2-41 Lu AA21004 反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率（10985 試験）

	縫線核における 5-HTT 占有率（%）、平均値（SD）		
	Lu AA21004 2.5 mg (n=4)	Lu AA21004 10 mg (n=4)	Lu AA21004 60 mg (n=3)
Day 1	27 (9.2)	46 (8.0)	70 (16)
Day 9	34 (9.6)	63 (23)	93 (9.1)

総括報告書 Panel 6、Panel 13（5.3.4.1-3）から引用

（4）白人及び日本人における 5-HTT 占有率（12260A 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-4（参考）

[^{11}C]-DASB リガンドを用いた PET スキャンにより、Lu AA21004 を白人及び日本人男性に 14 日間反復投与したときの 5-HTT 占有率を評価した。また、Lu AA21004 反復投与時の白人及び日本人における薬物動態を比較した。PET スキャンはベースライン及び Day 13 の投与約 7 時間後に実施し、また、薬物動態評価用の採血は、Day 1 の投与 24 時間後まで及び Day 14 の最終投与 168 時間後まで実施した。

Lu AA21004 を 2.5、5 及び 20 mg/日の用量で白人及び日本人男性に反復投与したときの、Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-42 に、白人及び日本人における用量で補正した Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを比較した結果を表 2.7.2.2-43 に示す。

用量比例性の検討では、Lu AA21004 の曝露量はいずれの人種においても概ね用量に比例して増加した。Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} に関し、白人に対する日本人の調整済み平均値の比はほぼ 1 であり、90%信頼区間はいずれも 1 を含んでいた。したがって、Lu AA21004 の曝露量に白人と日本人の間で違いはないと考えた。

表 2.7.2.2-42　反復投与時の Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（12260A 試験）

	人種	平均値（%CV）				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) [a]	AUC_{24} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)
Lu AA21004	白人 (n=6) [b]	5.02 (38)	8 (1, 24)	93.3 (36)	85.4 (56)	30.4 (40)
2.5 mg	日本人 (n=6) [c]	6.61 (28)	9 (6, 24)	132 (34)	71.9 (20)	21.1 (37)
Lu AA21004	白人 (n=6)	8.23 (56)	7.5 (6, 12)	161 (55)	64.8 (49)	36.8 (35)
5 mg	日本人 (n=6) [b]	8.52 (17)	6.5 (6, 7)	154 (18)	51.2 (22)	33.3 (16)
Lu AA21004	白人 (n=6)	42.4 (24)	6 (3, 10)	804 (26)	64.6 (27)	26.9 (36)
20 mg	日本人 (n=6) [d]	35.5 (27)	6.5 (6, 7)	672 (27)	58.2 (22)	31.5 (25)

a. 中央値（最小, 最大）
b. 1 例の被験者は Day 18 に薬物動態の採血を行った。
c. 1 例の被験者は Day 16 に薬物動態の採血を行った。
d. 1 例の被験者は Day 15 に薬物動態の採血を行った。
総括報告書 Panel 11（5.3.4.1-4）から引用

表 2.7.2.2-43　白人及び日本人における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの比較（12260A 試験）

	LS mean [a]		LS mean の比（日本人／白人）[a]	
パラメータ（単位）	日本人 (n=18)	白人 (n=18)	点推定値	90%CI
AUC_{24} (h*ng/mL/mg) [b]	36.8	34.1	1.0778	(0.8776, 1.3236)
C_{max} (ng/mL/mg) [b]	1.95	1.79	1.0905	(0.8937, 1.3306)

a. AUC、C_{max} は自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、LS mean、LS mean の比及び 90%信頼区間は逆対数変換した値を示した。
b. Lu AA21004 2.5、5 及び 20 mg/日投与後の Day 14 のデータを用量で補正（1 mg 換算）した。
総括報告書 Panel 12（5.3.4.1-4）から引用

白人及び日本人男性に Lu AA21004 を反復投与したときの縫線核における 5-HTT 占有率を表 2.7.2.2-44 に示す。

Lu AA21004 20 mg 反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率の平均値は、白人及び日本人のいずれにおいても>80%であった。脳の他の領域（前葉体、島、線条体、中脳橋、視床、前頭前皮質）における 5-HTT 占有率は 72%～90%であった。

Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率の関係を E_{max} モデルを用いて解析した結果、縫線核における 5-HTT 占有率に対する Lu AA21004 の EC_{50} 値は、白人では 6.5 ng/mL、日本人では 5.4 ng/mL であった。人種を E_{max} モデルにおける共変量として検討した結果、人種は有意な共変量とならず、Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率の相関に人種差はないと考えた。

表 2.7.2.2-44　Lu AA21004 反復投与時の縫線核における 5-HTT 占有率（12260A 試験）

	縫線核における 5-HTT 占有率（%）、平均値（%CV）		
	Lu AA21004 2.5 mg	Lu AA21004 5 mg	Lu AA21004 20 mg
白人 (n=6、各用量)	43.2 (24)	52.0 (22) [a]	89.2 (7)
日本人 (n=6、各用量)	55.8 (19)	50.0 (21)	85.0 (11)

a. n=5
総括報告書 Panel 17（5.3.4.1-4）から引用

（5）脳脊髄液中の神経伝達物質に対する影響（124 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-5（参考）

Lu AA21004 が脳脊髄液中及び血漿中の神経伝達物質の濃度に及ぼす影響を検討した。外国人の健康成人男性に Lu AA21004 20 mg/日又はプラセボを 14 日間反復投与し、ベースライン（Day -1）、Day 1 及び 14 の投与前及び投与 1、2、4、8、12、16 及び 24 時間後に脳脊髄液及び血液を採取し、5-HT 及び 5-HIAA 濃度を測定した。また、その他の神経伝達物質／ホルモン／神経栄養因子（ノルエピネフリン、ドパミン、DOPAC、HVA、MHPG、VMA、アセチルコリン、ヒスタミン、コルチゾール、BDNF、アロプレグナノロン、DHEAS、オキシトシン、プロラクチン、CRH（CRF）、グルタミン酸、グリシン、ニューロペプチド Y 及びノルメタネフリン）についても測定を試みた。薬力学的パラメータとして、これら神経伝達物質／ホルモン／神経栄養因子の脳脊髄液／血漿中濃度から E_{max} 及び $AUEC_{24}$ 並びにそれらのベースラインからの変化率を算出し、Lu AA21004 群とプラセボ群との間で比較した。

Lu AA21004 20 mg/日又はプラセボを反復投与したときの Day 1 及び 14 における脳脊髄液中及び血漿中 5-HT 並びに 5-HIAA の薬力学的パラメータのベースラインからの変化率を表 2.7.2.2-45 に示す。

薬力学的パラメータには大きな個体間変動がみられた。脳脊髄液中 5-HT 及び 5-HIAA 濃度に関しては、Lu AA21004 群では Day 1 及び 14 のいずれにおいても 5-HT の $AUEC_{24}$ 及び E_{max} のベースラインからの一貫した増加がみられ、平均増加率は Day 1 では約 41%及び約 43%、Day 14 では約 176%及び約 157%であった。また、Day 14 では 5-HIAA の $AUEC_{24}$ 及び E_{max} のわずかな低下（約 19%及び約 24%）がみられた。一方、プラセボ群ではベースラインから一貫した変化はみられなかった。

血漿中 5-HT 濃度に関しては、Lu AA21004 群の Day 14 では、5-HT の $AUEC_{24}$ 及び E_{max} のベースラインからの低下（約 53%及び約 61%）がみられた。一方、プラセボ群では Day 1 及び 14 のいずれにおいても血漿中 5-HT 濃度に一貫した変化はみられなかった。

他の神経伝達物質／ホルモン／神経栄養因子の薬力学的パラメータについては、一貫した変化はみられず、Lu AA21004 群とプラセボ群の間で明らかな違いはみられなかった。

脳脊髄液中 5-HT の $AUEC_{24}$ 及び E_{max} は、Lu AA21004 群では Day 1 及び 14 のいずれでもベースラインに比べ増加した。Lu AA21004 の $t_{1/2z}$ が長いこと（66 時間）及び反復投与後に 5～6 倍の蓄積がみられることと一致して、$AUEC_{24}$ 及び E_{max} の増加は Day 1（それぞれ約 41%及び約 43%）と比較して Day 14（それぞれ約 176%及び約 157%）で顕著であった。一方、プラセボ群ではベースラインからの一貫した変化はみられなかった。

脳脊髄液中 5-HIAA の $AUEC_{24}$ 及び E_{max} は、Lu AA21004 群では Day 1 ではベースラインに比べ明らかな変化はみられなかったが、Day 14 ではベースラインに比べそれぞれ約 19%及び約 24%減少した。一方、プラセボ群を反復投与したとき、脳脊髄液中 5-HT に一貫した変化はみられず、Day 14 における 5-HIAA の AUC_{24} 及び E_{max} はそれぞれ約 6%及び約 7%低下した。

表 2.7.2.2-45　Lu AA21004 又はプラセボ投与時の脳脊髄液中及び血漿中 5-HT 及び 5-HIAA の薬力学的パラメータのベースラインからの変化率（124 試験）

		ベースラインからの変化率（%）、平均値（%CV）			
		Day 1		Day 14	
	パラメータ	Lu AA21004 (n=12)	プラセボ (n=5)	Lu AA21004 (n=9)	プラセボ (n=5)
CSF 5-HT	E_{max}	43.43 (187.6) [a]	-22.01 (-207)	156.71 (75.0) [b]	123.98 (175.0)
	$AUEC_{24}$	41.40 (122.8) [a]	-4.86 (-522)	175.55 (37.7) [b]	-3.12 (-1033)
CSF 5-HIAA	E_{max}	3.11 (299.2)	4.50 (270.7)	-23.70 (-68.9)	-6.99 (-386.1)
	$AUEC_{24}$	-2.72 (-992.1)	6.34 (121.4)	-19.1 (-143)	-5.84 (-471.1)
		Lu AA21004 (n=6)	プラセボ (n=4)	Lu AA21004 (n=8)	プラセボ (n=4)
Plasma 5-HT	E_{max}	-1.00 (-698)	16.98 (203.5)	-61.18 (-20.3)	6.57 (225.9)
	$AUEC_{24}$	6.23 (428.1)	2.39 (895.8)	-53.13 (-27.2)	7.81 (286.3)
Plasma 5-HIAA [c]	E_{max}	NA	NA	NA	NA
	$AUEC_{24}$	NA	NA	NA	NA

NA：該当せず

a. n=11

b. n=8

c. ベースラインの値が得られなかったため算出できなかった。

総括報告書 Table 11.g、Table 11.h、Table 11.i、Table 11.j、Table 11.n、Table 11.o、Table 11.p、Table 11.q（5.3.4.1-5）から引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 概要

個々の第 1 相試験で得られた薬物動態データを用いて、併合解析を実施し、健康成人に Lu AA21004 5、10 及び 20 mg を経口投与したときの薬物動態プロファイル（吸収、分布、代謝、排泄）、反復投与による薬物動態の変動及び曝露量の用量比例性について検討した。

また、Lu AA21004 の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因として、人種、性別、年齢、身長及び体重、薬物代謝酵素遺伝子多型、肝機能障害並びに腎機能障害の影響について、母集団薬物動態解析及び内因性要因の検討を目的に実施した第 1 相試験の結果に基づいて評価した。母集団薬物動態解析は、国内外の第 1 相試験に組み入れられた 887 例の被験者から得られた血漿中薬物濃度データ、さらに国内の第 2 及び第 3 相試験に組み入れられた 624 例の大うつ病性障害患者から得られた血漿中薬物濃度データを用いて実施した。また、外因性要因として薬物相互作用試験の結果をまとめた。

さらに、Lu AA21004 の薬力学的作用及び薬物濃度－反応関係については、Lu AA21004 の 5-HTT 占有率を検討した 2 つの第 1 相試験を合わせて検討した。

2.7.2.3.2 Lu AA21004 の薬物動態

2.7.2.3.2.1 第 1 相試験での薬物動態学的パラメータの併合解析結果

第 1 相試験において、健康成人に Lu AA21004 を 5、10 又は 20 mg の用量で単独投与したときの薬物動態成績を併合解析した。単回投与時（CPH-001、10272、10467、10982、106、123、13138A、CPH-003、111、114、112、115、103 及び 110 試験の併合）及び反復投与時（CPH-001、CPH-002、10467、13119A、111、117、11826A、113、116、104、10985 及び 12260A 試験の併合）の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-1　単回投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（ノンコンパートメント法）

用量 (mg)	被験者数（のべ人数）	平均値（%CV）						
		AUC_{∞} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h) [a]	V_z/F (L)
5	6 (6)	188.13 (36)	157.13 (31)	29.62 (35)	1.87 (5)	69.44 (30)	11 (7, 12)	2738 (15)
10	182 (228)	273.42 (39)	254.72 (36)	40.52 (40)	4.60 (29)	60.62 (69)	8 (3, 36)	2773 (27)
20	127 (165)	645.51 (41)	561.20 (37)	41.47 (60)	8.11 (27)	64.28 (35)	10 (4, 24)	3288 (35)

米国申請資料 Module2.7.2（5.3.5.3-1）Appendix 5 Table 5.1 から引用
a. 中央値（最小，最大）

表 2.7.2.3-2　反復投与時の Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（ノンコンパートメント法）

用量 (mg)	被験者数	平均値（%CV）						
		$R_{ac\ (AUC)}$	AUC_{24} (h*ng/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h) [a]	V_z/F (L)
5	30	5.17 (27)	175.15 (45)	32.96 (33)	8.69 (42)	60.05 (40)	7 (1, 12)	2497 (21)
10	242	4.87 (34)	344.00 (47)	38.27 (60)	17.92 (44)	58.84 (45)	8 (0, 24)	3293 (50)
20	56	5.68 (38)	645.78 (39)	40.11 (47)	33.03 (38)	64.23 (31)	8 (3, 14)	3372 (31)

米国申請資料 Module2.7.2（5.3.5.3-1）Appendix 5 Table 5.2 から引用
a. 中央値（最小，最大）

2.7.2.3.2.2 吸収

Lu AA21004 の速放錠を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であった（10982 試験）。

日本人の健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回又は反復経口投与した結果（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）、t_{max} の中央値は 8～12 時間であり、吸収は比較的緩やかであった（2.7.2.2.2）。外国人を含む併合解析の結果においては、Lu AA21004 を 5、10 又は 20 mg の用量で単回又は反復投与したときの、t_{max} の中央値は 7～11 時間であり（表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）、日本人の健康成人における t_{max} はこれらと同程度であった。

Enterion™カプセルを用いて Lu AA21004 を小腸上部又は下部で放出させたときのバイオアベイラビリティは類似しており、Lu AA21004 は小腸全体にわたって吸収されると考えられた（10982 試験）。また、Lu AA21004 の薬物動態に対する食事の影響はみられなかった（バイオアベイラビリティ及び食事の影響の詳細は 2.7.1.2 に記載）。

消化管からの吸収過程におけるトランスポーターの関与を検討するため、MDR1-MDCK 細胞及び MDCK 細胞を用いて *in vitro* で検討した結果、Lu AA21004 は P-gp の良好な基質ではないと考えた。（2.7.2.2.1.1）。また、Lu AA21004 を CYP3A4/5 及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したとき、Lu AA21004 の曝露量は増加したが、増加率は単独投与時と比較して約 30%であった（103 試験）。

以上より、Lu AA21004 の吸収に P-gp の関与は大きくないと考えた。

2.7.2.3.2.3 分布

日本人の健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回又は反復経口投与した結果（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）、V_z/F は約 2,200～4,000 L であった（2.7.2.2.2）。Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティが約 75%であったこと

を考慮すると、Lu AA21004 の分布容積は大きく、Lu AA21004 は組織中に広く分布すると考えられた。外国人を含む併合解析の結果においては、Lu AA21004 を 5、10 又は 20 mg の用量で単回又は反復経口投与したときの V_z/F は約 2,500～3,400 L であり（表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）、日本人の健康成人における V_z/F はこれらと同程度であった。また、後述する健康成人を対象とした母集団薬物動態解析においても同様な結果（約 2,600 L）が得られた（2.7.2.3.3.1）。

Lu AA21004 の *in vitro* での血漿たん白結合率は 98.2%～99.3%であり、10～12,000 ng/mL の広い濃度範囲で一定であった。肝機能障害者（軽度、中等度）又は腎機能障害者（軽度、中等度、高度、ESRD）と健康成人における Lu AA21004 の非結合型分率を *ex vivo* で検討した結果、これらの被験者間で Lu AA21004 の非結合型分率に明らかな違いはみられなかった（2.7.2.2.1.2）。

PET 試験では、Lu AA21004 の用量及び血漿中濃度に依存した 5-HTT 占有率の増加がみられた。このことから、Lu AA21004 は血液脳関門を通過することが示唆された（10985 及び 12260A 試験）。

2.7.2.3.2.4 代謝

Lu AA21004 はヒト体内で主として酸化及びグルクロン酸抱合により広範な代謝を受ける。Lu AA21004 の代謝には複数の CYP 分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2B6）が関与し（2.7.2.2.1.3）、Lu AA21004 から代謝物 Lu AA34443 への代謝には CYP2D6 が関与していると推定された（図 2.7.2.2-1）。なお、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP2C9 の遺伝子多型が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響については、2.7.2.3.4.4 に記載する。

[^{14}C]Lu AA21004 50 mg を単回投与したとき、投与 24 時間後までに検出された血漿中総放射能のうち 95%は Lu AA21004 及び 6 種類の代謝物に由来するものであった（2.7.2.2.2.1）。

2.7.2.3.2.5 排泄

日本人の健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回及び反復経口投与した結果（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）、$t_{1/2z}$ は約 55～68 時間、CL/F は約 24～70 L/h であった（2.7.2.2.2）。外国人を含む併合解析の結果、Lu AA21004 を 5、10 又は 20 mg を単回及び反復経口投与したときの $t_{1/2z}$ は約 60～70 時間、CL/F は約 30～40 L/h であり（表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）、日本人の健康成人男性及び女性における $t_{1/2z}$ 及び CL/F はこれらと同程度であった。この結果は、後述する健康成人を対象とした母集団薬物動態解析の結果（母集団平均の推定値、$t_{1/2z}$：66 時間、CL/F：33 L/h）とも一致していた（2.7.2.3.3.1）。

Lu AA21004 は主に肝代謝を経て消失し、代謝物は尿中及び糞便中に排泄されると考えられた。[^{14}C]Lu AA21004 50 mg を単回投与したとき、投与 360 時間後までに総放射能の約 59%が尿中に、26%が糞便中に回収された（10477 試験）。尿中及び糞便中には 3 種類の代謝物（Lu AA34443、M4(b)：Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体及び M4(a)）が検出され、このうち Lu AA34443 は尿中及び糞便中ともに最も多く検出され、尿中及び糞便中に排泄された放射能のうち、それぞれ約 33%及び約 68%を占めていた。また、Lu AA21004 は糞便中にのみ検出され、糞便中に排泄された放射能のうち約 2%を占めた（10882 試験）。

2.7.2.3.2.6 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

日本人健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 を 10 又は 20 mg の用量で単回又は反復投与した結果（CPH-001 試験）、$t_{1/2z}$ の平均値に明らかな違いはみられなかった。また、単回投与時の Lu AA21004 の AUC_{∞} と反復投与後の AUC_{24} は同程度であり、その他の薬物動態学的パラメータも単回投与時と反復投与時で大きな差はみられなかったことから、Lu AA21004 は時間依存的な薬物動態を示さないと考えられた。また、この時の Lu AA21004 の $R_{ac(AUC)}$（AUC_{24} に基づき算出）は 3～6 であった。この結果は、Lu AA21004 の $t_{1/2z}$（約 60～80 時間）から算出した蓄積係数と同程度であり、予測し得ない蓄積が生じる可能性は小さいと考えられた。

2.7.2.3.2.7 曝露量の用量比例性

Lu AA21004 を単回投与したときの曝露量の用量比例性について、CPH-001 試験（2.5～40 mg）及び 10272 試験（10～75 mg）から評価した。解析方法として、用量と C_{max} 又は AUC_{∞} を自然対数変換した以下の単回帰モデル（パワーモデル）を用いた。

$\log(Y) = \alpha + \beta \log(X)$ ：X = Dose、Y = C_{max} 又は AUC_{∞}

Lu AA21004 を単回投与したときの、C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性について、パワーモデルを用いた解析結果を表 2.7.2.3-3（CPH-001 試験）及び表 2.7.2.3-4（10272 試験）に示す。

CPH-001 試験では、AUC_{∞} に関して、回帰直線の傾き β の点推定値はほぼ 1 であり、95%信頼区間も 1 を含んでいた。一方、C_{max} については β の 95%信頼区間の下限値はわずかに 1 を上回ったが、点推定値は 1 に近かった。

10272 試験では、C_{max} 及び AUC_{∞} のいずれについても、回帰直線の傾き β は 1 に近く、95%信頼区間も 1 を含んでいた。

以上より、Lu AA21004 を単回投与したとき、曝露量は概ね用量に比例して増加すると考えられた。

表 2.7.2.3-3　Lu AA21004 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性（CPH-001 試験）

パラメータ	用量範囲	β	
		点推定値	95%CI
C_{max}	2.5～40 mg	1.11	(1.02, 1.20)
AUC_{∞}		1.05	(0.87, 1.24)

総括報告書 Table 11.d、Table 11.e（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.2.3-4　Lu AA21004 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性（10272 試験）

パラメータ	用量範囲	β	
		点推定値	95%CI
C_{max}	10～75 mg	1.06	(0.94, 1.19)
AUC_{∞}		1.00	(0.75, 1.26)

総括報告書 Panel 17（5.3.3.1-2）から引用

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1 健康成人の母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（参考）

健康成人の母集団薬物動態解析は、第 1 相試験 26 試験に組み入れられ、Lu AA21004 の速放錠、腸溶錠又は経口溶液を単独投与された 887 例の被験者から得られた、合計 21,758 検体の血漿中濃度データを用いて実施した（表 2.7.2.3-5）。

表 2.7.2.3-5　母集団薬物動態解析に用いた試験一覧

試験番号	実施国	用法	用量	被験者数（男性／女性）
CPH-001	国内	単回投与	2.5、5、10、20、40 mg	30 (30/0)
		反復投与	5、10、20 mg/日	30 (18/12)
CPH-002	国内	反復投与	10、20、30 mg/日	21 (7/14)
10272	英国	単回投与	10、20、30、50、75 mg	35 (35/0)
10467	英国	反復投与	2.5、5、10、20、40、60 mg/日	56 (20/36)
10477	英国	単回投与	50 mg（経口溶液）	6 (6/0)
10982	英国	単回投与	20 mg	22(11/11)
106	フランス	単回投与	10 mg	24 (15/9)
123	米国	単回投与	20 mg	24 (20/4)
13138A	英国	単回投与	20、30 mg	23 (11/12)
13119A	英国	単回投与	20 mg/日	18 (10/8)
		反復投与	20、30 mg/日	
CPH-003	国内	単回投与	10 mg	16 (8/8)
111	米国	単回投与	10 mg/日	48 (24/24)
		反復投与	10 mg/日	
114	米国	単回投与	10 mg	17 (10/7)
112	米国	単回投与	10 mg	25 (16/9)
117	米国	反復投与	10 mg/日	28 (17/11)
115	英国	単回投与	20 mg	14 (8/6)
103	米国	単回投与	10 mg	36 (18/18)
11826A	米国	反復投与	10 mg/日	18 (9/9)
101	米国	反復投与	10 mg/日	24 (12/12)
109	米国	反復投与	10 mg/日	26 (12/14)
113	米国	反復投与	10 mg/日	34 (26/8)
110	英国	単回投与	20、40 mg	66 (51/15)
116	フランス	反復投与	10 mg/日	28 (15/13)
104	米国	反復投与	10、40 mg/日	164 (164/0)
10985	スウェーデン	反復投与	2.5、10、30、60 mg/日	16 (16/0)
12260A	英国	反復投与	2.5、5、20 mg/日	38 (38/0)
計				887 (627/260)

第 1 相試験の母集団薬物動態解析の報告書 Panel 1、Panel 2（5.3.3.5-1）から引用

Lu AA21004 の用量は、2.5～75 mg（単回投与）及び 2.5～60 mg/日（反復投与）であった。母集団薬物動態解析は NONMEM®（Version 7.1）を用いて実施した。解析方法としては、個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付一次近似法（FOCE-Interaction 法）を用い、個体間変動は対数比例誤差モデル、残差変動は比例誤差モデルとした。

健康成人の母集団薬物動態解析における被験者背景を表 2.7.2.3-6 に示す。