2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

番号	実施地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
7	海外	1	10467 （参考）	反復投与試験	健康成人男性	無作為化、二重盲検、用量漸増	コホート 1～3：プラセボ、Lu AA21004 20、40 又は 60 mg を 1 日 1 回投与	84	12 日間	1	20[redacted] 20[redacted]	5.3.3.1-3
					健康成人女性		コホート 4：プラセボ又は Lu AA21004 60 mg を投与（Day 1）、プラセボ又は Lu AA21004 40 mg を 1 日 1 回投与（Day 5～16）		13 日間			
					健康高齢者		コホート 5：プラセボ又は Lu AA21004 20 mg を 1 日 1 回投与（Day 1、5～16）					
					健康成人女性		コホート 6：プラセボ、Lu AA21004 10 mg（Day 1～3）、20 mg（Day 4～6）又は 40 mg（Day 7～10）を 1 日 1 回投与		10 日間			
							コホート 7～8：プラセボ、Lu AA21004 2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回投与		25 日間			
8	海外	1	10477 （参考）	マスバランス試験	健康成人男性	非盲検	[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を投与	6	単回投与	1	20[redacted] 20[redacted]	5.3.3.1-4
9	国内	1	CPH-003 （評価）	高齢男女対象単回投与試験	健康高齢者	無作為化、二重盲検	プラセボ又は Lu AA21004 10 mg を投与	20	単回投与	1	2010/12	5.3.3.3-1
10	海外	1	111 （参考）	単回、反復投与試験	健康成人又は健康高齢者	無作為化、単盲検、並行群間比較	単回投与期：プラセボ又は Lu AA21004 10 mg を投与	63	単回投与	2	2008/7～2010/3	5.3.3.3-2
							反復投与期：プラセボ又は Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回投与		14 日間			
11	海外	1	114 （参考）	肝機能障害者対象 PK 試験	肝機能障害者又は健康成人	非盲検、並行群間比較	Lu AA21004 10 mg、オメプラゾール 20 mg を投与	33	単回投与 ×2 日	1	2008/9～2008/12	5.3.3.3-3
12	海外	1	401 （参考）	高度肝機能障害者対象 PK 試験	肝機能障害者又は健康成人	非盲検、並行群間比較	Lu AA21004 5 mg を投与	12	単回投与	1	2014/7～2014/12	5.3.3.3-4
13	海外	1	112 （参考）	腎機能障害者対象 PK 試験	腎機能障害者又は健康成人	非盲検、並行群間比較	Lu AA21004 10 mg を投与	66	単回投与	2	2008/7～2010/7	5.3.3.3-5

2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

番号	実施地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
14	海外	1	117 （参考）	Bupropion との薬物相互作用試験	健康成人	非盲検	コホート 1：Lu AA21004 10 mg（Day 1～28）を 1 日 1 回投与、Bupropion 75 mg（Day 15～17）、150 mg（Day 18～28）を 1 日 2 回投与 コホート 2：Lu AA21004 10 mg（Day 15～28）を 1 日 1 回投与、Bupropion 75 mg（Day 1～3）、150 mg（Day 4～28）を 1 日 2 回投与	60	28 日間	1	2009/4～2009/7	5.3.3.4-1
15	海外	1	115 （参考）	リファンピシンとの薬物相互作用試験	健康成人	非盲検	Lu AA21004 20 mg（Day 1、25）、リファンピシン 600 mg（Day 15～25）を 1 日 1 回投与	14	12 日間	1	2008/8～2008/10	5.3.3.4-2
16	海外	1	103 （参考）	フルコナゾール、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	健康成人	無作為化、非盲検	Lu AA21004 10 mg（Day 1、21）、フルコナゾール 200 mg 又はケトコナゾール 400 mg（Day 15～21）を 1 日 1 回投与	36	8 日間	1	2008/6～2008/8	5.3.3.4-3
17	海外	1	11826A （参考）	オメプラゾールとの薬物相互作用試験	健康成人	非盲検	Lu AA21004 10 mg（Day 2～16）を 1 日 1 回投与、オメプラゾール 40 mg（Day 1、16）を単回投与	18	16 日間	1	20[redacted] 20[redacted]	5.3.3.4-4
18	海外	1	101 （参考）	カクテル基質試験	健康成人	非盲検	Lu AA21004 10 mg（Day 5～19）を 1 日 1 回投与、カクテル基質（カフェイン 200 mg、トルブタミド 500 mg、デキストロメトルファン 30 mg、ミダゾラム 4 mg）（Day 1、19）を単回投与	24	16 日間	1	2008/2～2008/3	5.3.3.4-5
19	海外	1	102 （参考）	経口避妊薬との薬物相互作用試験	健康成人女性	無作為化、単盲検、クロスオーバー	第 1 期：プラセボ又は Lu AA21004 10 mg（Day 1～21）、経口避妊薬（Day 1～21、Day 29～49）を 1 日 1 回投与 第 2 期：プラセボ又は Lu AA21004 10 mg（Day 1～21）、経口避妊薬（Day 1～21）を 1 日 1 回投与	28	63 日間	1	2008/3～2008/8	5.3.3.4-6
20	海外	1	109 （参考）	ワルファリンとの薬物相互作用試験	健康成人	無作為化、単盲検	プラセボ、Lu AA21004 10 mg（Day 1～14）又はワルファリン（Day -9～14）を 1 日 1 回投与	54	23 日間	1	2009/4～2009/5	5.3.3.4-7
21	海外	1	113 （参考）	ジアゼパムとの薬物相互作用試験	健康成人	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	プラセボ又は Lu AA21004 10 mg（各期の Day 1～21）、プラセボ又はジアゼパム 10 mg（各期の Day 1～21）を 1 日 1 回投与	54	42 日間	1	2008/11～2009/5	5.3.3.4-8

2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

番号	実施地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
22	海外	1	110 （参考）	エタノールとの薬物相互作用試験	健康成人	無作為化、二重盲検、並行群間比較、クロスオーバー	プラセボ、Lu AA21004 20 又は 40 mg を投与後、プラセボ又はエタノール 0.6 g/kg を投与（各期の Day 1）	77	単回投与 ×4 日	1	2008/9～ 2009/6	5.3.3.4-9
23	海外	1	116 （参考）	アスピリンとの薬物相互作用試験	健康成人	無作為化、単盲検、クロスオーバー	プラセボ又は Lu AA21004 10 mg（各期 Day 1～20）、アスピリン 150 mg（各期 Day 15～20）を 1 日 1 回投与	28	40 日間	1	2008/11～ 2009/4	5.3.3.4-10
24	海外	1	118 （参考）	炭酸リチウムとの薬物相互作用試験	健康成人男性	単盲検	プラセボ（Day 1～14）、Lu AA21004 10 mg（Day 15～28）を 1 日 1 回投与、炭酸リチウム 450 mg（Day 1～28）を 1 日 2 回投与	18	28 日間	1	2009/4～ 2009/7	5.3.3.4-11
25	海外	1	104 （参考）	QT/QTc 評価試験	健康成人男性	無作為化、二重盲検、並行群間比較	プラセボ、Lu AA21004 10 又は 40 mg 群：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 40 mg を 1 日 1 回投与 モキシフロキサシン群：プラセボ（Day -1～14）を 1 日 1 回投与、モキシフロキサシン（Day 14）を投与	340	15 日間	1	2008/7～ 2009/1	5.3.4.1-1
26	海外	1	12689A （参考）	自動車運転能力評価試験	健康成人	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	プラセボ、Lu AA21004 10 mg、ミルタザピン 30 mg、を 1 日 1 回投与（各期 Day 1～15）	24	45 日間	1	20[redacted]/ 20[redacted]	5.3.4.1-2
27	海外	1	10985 （参考）	5-HTT、5-HT_{1A}受容体占有率検討試験	健康成人男性	非盲検	Lu AA21004 2.5、10、30 又は 60 mg を 1 日 1 回投与	17	9 日間	1	20[redacted]/ 20[redacted]	5.3.4.1-3
28	海外	1	12260A （参考）	5-HTT 占有率検討試験	健康成人男性	無作為化、非盲検	Lu AA21004 2.5、5 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	38	14 日間	1	20[redacted]/ 20[redacted]	5.3.4.1-4
29	海外	1	124 （参考）	CSF 中の神経伝達物質濃度に対する影響検討試験	健康成人男性	無作為化、単盲検	プラセボ又は Lu AA21004 20 mg を 1 日 1 回投与	17	15 日間	1	2011/3～ 2011/6	5.3.4.1-5

2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

番号	実施地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
30	国内 海外	2/3	CCT-002 （評価）	用量設定試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg） 投与中止期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	600	10 週間	90	2010/11～ 2012/4	5.3.5.1-1
31	国内	3	CCT-003 （評価）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 後観察期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、2 週間投与	366	10 週間	57	2011/5～ 2012/12	5.3.5.1-2
32	国内	3	CCT-004 （評価）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較	プラセボリードイン期間（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回、1 週間投与 二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（20 mg 群の第 1 週目は 10 mg）	493	9 週間	64	2015/4～ 2018/3	5.3.5.1-3
33	海外	2	11492A （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5、10 mg（固定用量）又はベンラファキシン 225 mg（Day 1～4 は 75 mg、Day 5～7 は 150 mg、Day 8 以降 225 mg）を 6 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群、Lu AA21004 5 mg 群はプラセボを 2 週間投与 Lu AA21004 10 mg 群は第 1 週目に Lu AA21004 5 mg、第 2 週目にプラセボを投与 ベンラファキシン群は第 1 週目にベンラファキシン 150 mg、第 2 週目にベンラファキシン 75 mg を投与	429	8 週間	49	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.1-4
34	海外	3	11984A （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 2.5、5、10 mg 又はデュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30 mg を 1 週間投与	776	9 週間	100	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.1-5
35	海外	3	305 （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	プラセボ、Lu AA21004 1、5 又は 10 mg を 1 日 1 回、8 週間投与	560	8 週間	62	2008/8～ 2009/8	5.3.5.1-6

2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

番号	実施地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
36	海外	3	13267A （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 15、20 mg 又はデュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（Lu AA21004 15、20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与、デュロキセチン群の第 1 週目は 30 mg を投与） 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群、Lu AA21004 15、20 mg 群では、プラセボを 2 週間投与。デュロキセチン群では第 1 週目に 30 mg に漸減し、第 2 週目にプラセボを投与	608	10 週間	72	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.1-7
37	海外	3	315 （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 15、20 mg 又はデュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（Lu AA21004 15、20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与、デュロキセチン群の第 1 週目は 30 mg を投与） 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群、Lu AA21004 15、20 mg 群では、プラセボを 2 週間投与。デュロキセチン群では第 1 週目に 30 mg に漸減し、第 2 週目にプラセボを投与	614	10 週間	58	2010/6～ 2012/3	5.3.5.1-8
38	海外	3	316 （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 10 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（Lu AA21004 20 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与） 単盲検漸減投与期間：プラセボを 2 週間投与	462	10 週間	37	2010/7～ 2012/1	5.3.5.1-9
39	海外	3	303 （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	プラセボ又は Lu AA21004 5 mg を 1 日 1 回投与	600	6 週間	47	2008/4～ 2008/11	5.3.5.1-10
40	海外	3	304 （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 2.5、5 mg 又はデュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30 mg を 1 日 1 回、1 週間投与	611	9 週間	47	2008/4～ 2008/12	5.3.5.1-11
41	海外	3	317 （参考）	二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	プラセボ、Lu AA21004 10 又は 15 mg を 1 日 1 回投与（Lu AA21004 15 mg 群の第 1 週目は 10 mg を投与）	469	8 週間	65	2010/8～ 2012/6	5.3.5.1-12

2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

番号	実施地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間	添付資料番号
42	海外	3	12541A （参考）	高齢者対象二重盲検比較試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 mg 又はデュロキセチン 60 mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30 mg を 1 週間投与	453	9 週間	81	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.1-13
43	海外	3	11985A （参考）	再燃予防試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検	非盲検期間：Lu AA21004 5 mg（Week 1～2）、Lu AA21004 5 又は 10 mg（可変用量、Week 3～8）、Lu AA21004 5 又は 10 mg（固定用量、Week 9～12）を 1 日 1 回投与	639	12 週間	66	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.1-14
							二重盲検投与期間：プラセボ、Lu AA21004 5 又は 10 mg（非盲検期間の最終投与量と同一用量）を 1 日 1 回投与	400	24～64 週間			
44	海外	3	13926A （参考）	ベンラファキシンに対する非劣性試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間： Lu AA21004 10 mg 又はベンラファキシン 150 mg を 1 日 1 回、8 週間投与（ベンラファキシン群の最初の 4 日間は 75 mg を投与） 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はベンラファキシン 75 mg を 1 週間投与	443	9 週間	31	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.1-15
45	海外	3	318 （参考）	性機能障害に対する影響検討試験	大うつ病性障害患者	無作為化、二重盲検、並行群間比較、可変用量	二重盲検投与期間： Lu AA21004 10～20 mg 又はエスシタロプラム 10～20 mg を 8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はエスシタロプラム 10 mg を 1 週間投与	447	9 週間	66	2011/6～2013/12	5.3.5.1-16
46	国内	3	OCT-001 （評価）	長期継続投与試験	大うつ病性障害患者	非盲検、可変用量	第 1～2 週目は Lu AA21004 10 mg を、第 3～52 週目は Lu AA21004 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	120	52 週間	44	2011/7～2013/5	5.3.5.2-1
47	海外	2	11492C （参考）	長期継続投与試験	大うつ病性障害患者	非盲検、可変用量	第 1 週目は Lu AA21004 10 mg を、第 2～52 週目は Lu AA21004 5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与	74	52 週間	28	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.2-2
48	海外	3	11984B （参考）	長期継続投与試験	大うつ病性障害患者	非盲検、固定・可変用量	第 1 週目は Lu AA21004 5 mg を、第 2～52 週目は Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与	535	52 週間	92	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.2-3
49	海外	3	301 （参考）	長期継続投与試験	大うつ病性障害患者	非盲検、可変用量	第 1 週目は Lu AA21004 5 mg を、第 2～52 週目は Lu AA21004 2.5、5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与	836	52 週間	88	2008/6～2010/8	5.3.5.2-4
50	海外	3	13267B （参考）	長期継続投与試験	大うつ病性障害患者	非盲検、可変用量	第 1 週目は Lu AA21004 10 mg を、第 2～52 週目は Lu AA21004 15 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	71	52 週間	22	20[redacted] 20[redacted]	5.3.5.2-5
51	海外	3	314 （参考）	長期継続投与試験	大うつ病性障害患者	非盲検、可変用量	第 1 週目に Lu AA21004 10 mg を、第 2～52 週目は Lu AA21004 15 又は 20 mg を 1 日 1 回投与	1075	52 週間	143	2010/9～2013/5	5.3.5.2-6

2.7.6.1 国内第 1 相食事の影響試験（CPH-004 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.1.1-1

2.7.6.1.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主目的
健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回投与したときの薬物動態及び食事が薬物動態に及ぼす影響を検討する。
副目的
健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を絶食下又は食後に単回投与したときの安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、非盲検下、クロスオーバー法（2 期 2 順）による、第 1 相試験である。試験デザインの概要を以下に示す。
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング期</td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="2">第 2 期</td></tr>
<tr><td></td><td>Day -28～-1</td><td>Day 1</td><td>Day 2～14</td><td>Day 15</td><td>Day 16～22</td></tr>
<tr><td>投与順序 A</td><td rowspan="2"></td><td>Lu AA21004
10 mg
絶食下投与</td><td rowspan="2"></td><td>Lu AA21004
10 mg
食後投与</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>投与順序 B</td><td>Lu AA21004
10 mg
食後投与</td><td>Lu AA21004
10 mg
絶食下投与</td></tr>
</table>
被験者を 2 つの投与順序（A 又は B）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。被験者は第 1 期及び第 2 期ともに、治験薬投与前日（Day -1 及び Day 14）に入院し、Day 8 及び Day 22 に退院した。第 1 期の治験薬投与から第 2 期の治験薬投与までの間隔は 14 日間とした。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>1 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準</td><td>対象
健康成人男性
選択基準
試験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。
(1)　試験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者による署名及び日付記入ができる者。
(2)　日本人の健康成人男性。
(3)　同意取得時に 20 歳以上 45 歳以下である者。
(4)　スクリーニング検査時及び Day -1 に体重が 50 kg 以上、BMI が 18.5 以上 24.9 kg/m^2 以下である者。
除外基準
(1)　スクリーニング検査開始前 90 日以内に治験薬の投与を受けた者。
(2)　過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。
(3)　コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器又は内分泌疾患その他の異常を有しており、試験参加や試験結果に影響を与える可能性がある者。
(4)　薬物に対して過敏症を有する者。
(5)　スクリーニング検査時の尿中薬物スクリーニング結果が陽性である者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(6) スクリーニング検査時の来院前 2 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）若しくはアルコール依存症の既往がある者、又は試験期間中、アルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者。 (7) 併用禁止薬及び食品の表に記載されている医薬品、サプリメント及び食品をスクリーニング期間に服用／摂取した者、又は試験期間中にそれらが必要な者。 (8) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、頻繁な（週に 1 回以上）胸やけ〕を現在認める者又は最近（6 ヵ月以内）認めた者、又は外科的介入（胃、胆嚢摘出等）の既往がある者。 (9) 癌の既往がある者。 (10) スクリーニング検査時に B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体／抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者。 (11) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (12) 治験薬初回投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上又は治験薬初回投与開始前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取した者。 (13) 治験薬初回投与開始前 52 週（364 日）以内に合計 800 mL 以上の全血を採取した者。 (14) 治験薬初回投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取した者。 (15) スクリーニング検査時又は Day -1 に臨床的に問題のあるバイタルサイン又は心電図の異常が認められた者。 (16) スクリーニング検査時又は Day -1 に臨床的に問題のある疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目の異常値が認められた者：正常上限の 1.5 倍を超える ALT 及び／又は AST。 (17) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で不適と治験責任医師又は治験分担医師が判断する者。
用法・用量及び投与期間	Lu AA21004 の 10 mg 錠 1 錠を以下のとおり経口投与した。なお、絶食下投与では、前夜より 10 時間以上絶食後に投与した。食後投与では、高脂肪食（総カロリー ≥900 kcal、脂肪エネルギー比 ≥35%）を 20 分以内に摂取し、食後 10 分以内に投与した。 投与順序 A：Lu AA21004 10 mg を第 1 期は絶食下投与、第 2 期は食後投与した。 投与順序 B：Lu AA21004 10 mg を第 1 期は食後投与、第 2 期は絶食下投与した。
評価項目	**薬物動態** Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の血漿中濃度及び尿中排泄率 **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び体重
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団： 治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態の評価が可能な被験者 · 安全性データの解析対象集団： 治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者 **薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の要約統計量を投与方法（絶食下投与、食後投与）ごとに算出するとともに推移図を作成した。また、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{168}、C_{max}、t_{max}、$MRT_{last,ev}$、$MRT_{\infty,ev}$、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F）の要約統計量を投与方法ごとに算出した。 食事が薬物動態に及ぼす影響は、AUC_{168}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} を自然対数変換した値を用いて、ANOVA により解析し、投与方法の差（食後投与－絶食下投与）の両側 90%信頼区間を算出した。t_{max} の比較は Wilcoxon の符号付順位検定を用いて解析した。 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の各採尿間隔までの累積尿中排泄率の要約統計量を投与方法ごとに算出し、累積尿中排泄率の推移図を作成した。さらに、Lu AA34443 について CL_R の要約統計量を投与方法ごとに算出した。

表 2.7.6.1-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	**安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等を投与方法ごとに集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の事象が複数回発現した場合、その事象に 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。同様に、同一の被験者において、同一の器官別大分類内で複数回発現した場合、その器官別大分類に 1 例として計上した。程度の取扱いでは、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類内で複数回発現した場合、その器官別大分類と基本語それぞれに、最も程度の高いカテゴリとして、1 例を計上した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。又は、治験薬以外の原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い有害事象 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因の可能性も同程度又は可能性は低いものの考えられる有害事象 関連なし ・当該被験薬との時間的に明白な相関関係がない。又は、原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与方法ごとに算出した。計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のシフトテーブルを投与方法ごとに作成した。
計画被験者数	20 例（1 投与順序 10 例）
試験期間	試験開始日：2012 年 1 月 31 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2012 年 3 月 5 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール

	スクリーニング		第 1 期									
			投与期間								-	
Day[a]	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8[b]	9～13	14
初回投与開始日からの日数	-	-	1	2	3	4	5	6	7	8	9～13	14
同意取得	X											
被験者背景、身長	X											
既往歴、現病歴、前治療薬	X											
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
体重[d]	X	X								X		X
バイタルサイン[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
12 誘導心電図	X	X	X							X		X
臨床検査[f]	X	X								X		X
薬物動態評価用採血[g]			X	X	X	X	X	X	X	X		
薬物動態評価用採尿[h]			X	X	X	X	X	X	X	X		
CYP 遺伝子多型検討用採血			X									
治験薬投与			X									

	第 2 期							
	投与期間							
Day[a]	1	2	3	4	5	6	7	8[b]
初回投与開始日からの日数	15	16	17	18	19	20	21	22
同意取得								
被験者背景、身長								
既往歴、現病歴、前治療薬								
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
診察[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
体重[d]								X
バイタルサイン[e]	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X							X
臨床検査[f]								X
薬物動態評価用採血[g]	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿[h]	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血								
治験薬投与	X							

a. 治験薬の初回投与前日を Day -1、各投与期間の投与日を Day 1 とした。
b. 中止した場合は Day 8 と同じ検査を中止時検査として実施した。
c. 診察は、Day -28～-2、Day -1 及び Day 14、並びに各投与期の Day 1 は投与前、投与 4 及び 8 時間後、Day 2 以降は投与 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に実施した。
d. 体重は、Day -28～-2、Day -1 及び Day 14、並びに各投与期の Day 8 は投与 168 時間後に測定した。
e. バイタルサインは、Day -28～-2、Day -1 及び Day 14、並びに各投与期の Day 1 は投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 2 以降は投与 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に測定した。
f. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は Day -28～-2、Day -1 及び Day 14、並びに各投与期の Day 8 は投与 168 時間後に実施した。免疫検査及び尿中薬物検査は Day -28～-2 にのみ実施した。
g. 各投与期の Day 1 は投与前、投与 1、2、4、6、8、10、12、14 及び 16 時間後、Day 2 以降は投与 24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採血した。
h. 各投与期の Day 1 は投与前（スポット尿）、投与 0～6、6～12 及び 12～24 時間後、Day 2 以降は投与 24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間後に蓄尿した。

2.7.6.1.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示す。

37 例がスクリーニングされ、そのうち 24 例が組み入れられた。組み入れられた被験者のうち、20 例が治験薬の投与を受け、18 例が試験を完了し、2 例が中止した。中止理由の内訳は、有害事象が 1 例（投与順序 B）、自発的な中止が 1 例（投与順序 A）であった。

少なくとも第 1 期に治験薬が投与された 20 例全例を安全性データの解析対象集団とし、そのうち中止した 2 例を除く 18 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳

	投与順序 A	投与順序 B	全体
スクリーニング	37		37
治験薬投与例	10	10	20
完了	9 (90.0)	9 (90.0)	18 (90.0)
中止	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
中止理由			
有害事象	0	1	1
自発的な中止	1	0	1
安全性データの解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	9 (90.0)	9 (90.0)	18 (90.0)

例数（%）
総括報告書 16.1.9.3_Figure 1.1.1、Table 1.1.4、Table 1.1.5.2.3（5.3.1.1-1）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1-4 に示す。

被験者背景の各項目に、投与順序 A、B 間で明らかな違いはみられなかった。

CYP2C19 の表現型は、投与順序 A の 2 例及び投与順序 B の 3 例が PM であった。CYP2D6 の表現型は、投与順序 A の 3 例及び投与順序 B の 1 例が IM であった。

表 2.7.6.1-4　被験者背景

		投与順序 A (n=10)	投与順序 B (n=10)	全体 (n=20)
年齢（歳）		30.2 (7.44)	27.6 (3.63)	28.9 (5.85)
身長（cm）		172.0 (5.60)	172.2 (7.74)	172.1 (6.58)
体重（kg）		64.74 (4.949)	63.67 (8.709)	64.21 (6.916)
BMI（kg/m^2）		21.89 (1.408)	21.39 (1.511)	21.64 (1.445)
CLcr（mL/min）		110.4 (13.44)	133.1 (26.09)	121.8 (23.31)
CYP2C19 表現型	EM	8 (80.0)	7 (70.0)	15 (75.0)
	PM	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (25.0)
CYP2D6 表現型	UM	0	0	0
	EM	6 (60.0)	9 (90.0)	15 (75.0)
	IM	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (20.0)
	PM	0	0	0
	NC	1 (10.0)	0	1 (5.0)

平均値（標準偏差）、CYP のカテゴリは例数（%）
NC：No Call（判定不能）
総括報告書 Table 11.a、Table 11.b（5.3.1.1-1）から引用

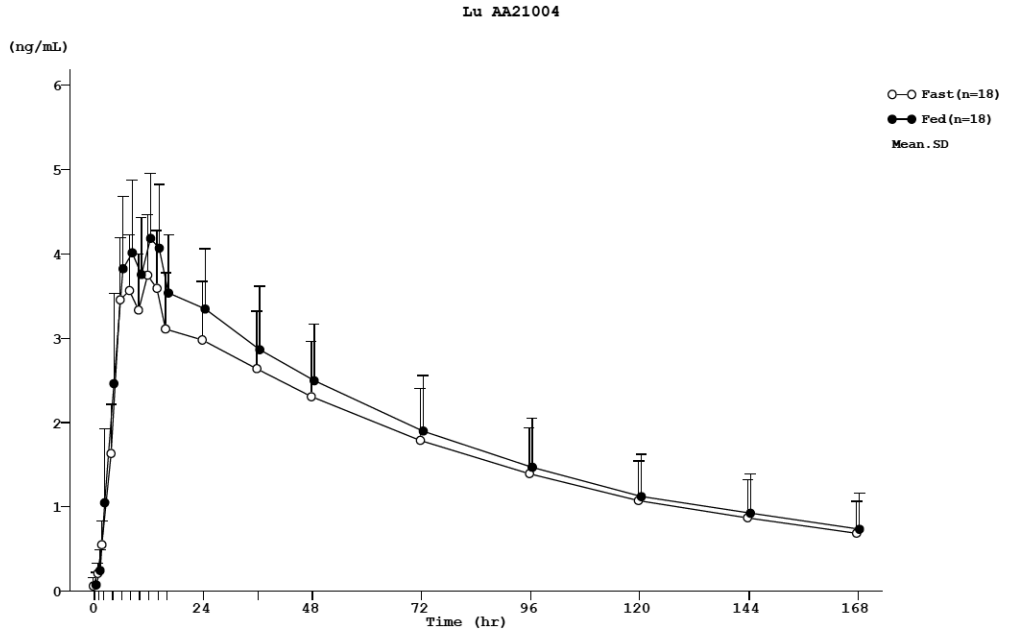
（3）薬物動態の結果

1）Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.1-1 に、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す。

Lu AA21004 10 mg を絶食下投与及び食後投与したときの薬物動態プロファイルは類似していた。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、絶食下投与及び食後投与のいずれにおいても 12.0 時間であり、また、$t_{1/2z}$（平均値）は絶食下投与で 67.63 時間、食後投与で 68.07 時間であった。AUC_{∞}（平均値）は絶食下投与で 365.9 h*ng/mL、食後投与で 400.4 h*ng/mL であり、C_{max}（平均値）は絶食下投与で 3.923 ng/mL、食後投与で 4.419 ng/mL であった。

Lu AA21004 と同様に、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態プロファイルは絶食下投与と食後投与との間で類似していた。



総括報告書 Figure 11.a（5.3.1.1-1）から引用

図 2.7.6.1-1　Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移

表 2.7.6.1-5　絶食下投与及び食後投与における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ（単位）	絶食下投与 (n=18)		食後投与 (n=18)	
	平均値（標準偏差）	%CV	平均値（標準偏差）	%CV
Lu AA21004				
AUC_{last} (h*ng/mL)	289.9 (88.126)	30.4	315.7 (92.325)	29.2
AUC_{∞} (h*ng/mL)	365.9 (141.85)	38.8	400.4 (166.32)	41.5
AUC_{168} (h*ng/mL)	289.9 (88.126)	30.4	315.7 (92.325)	29.2
C_{max} (ng/mL)	3.923 (0.70785)	18.0	4.419 (0.80477)	18.2
t_{max} (h) [a]	12.0 (6-14)	-	12.0 (6-14)	-
$MRT_{last,ev}$ (h)	61.56 (6.6304)	10.8	60.24 (6.4816)	10.8
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	100.1 (27.347)	27.3	99.31 (34.103)	34.3
λ_z (1/h)	0.01102 (0.0031408)	28.5	0.01103 (0.0029137)	26.4
$t_{1/2z}$ (h)	67.63 (18.516)	27.4	68.07 (23.558)	34.6
CL/F (L/h)	31.78 (13.282)	41.8	28.91 (10.973)	38.0
V_z/F (L)	2822 (548.49)	19.4	2574 (479.71)	18.6
Lu AA34443				
AUC_{last} (h*ng/mL)	210.6 (54.040)	25.7	211.3 (57.159)	27.1
AUC_{∞} (h*ng/mL)	252.6 (70.837)	28.0	257.0 (80.634)	31.4
AUC_{168} (h*ng/mL)	210.9 (54.095)	25.7	211.7 (57.118)	27.0
C_{max} (ng/mL)	6.012 (2.3207)	38.6	5.687 (1.9969)	35.1
t_{max} (h) [a]	6.0 (4-8)	-	6.0 (4-8)	-
$MRT_{last,ev}$ (h)	52.37 (8.9620)	17.1	54.67 (8.7544)	16.0
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	88.97 (33.659)	37.8	92.23 (30.976)	33.6
λ_z (1/h)	0.01136 (0.0037125)	32.7	0.01115 (0.0034461)	30.9
$t_{1/2z}$ (h)	67.42 (22.498)	33.4	67.91 (20.151)	29.7
MR	0.716 (0.3024)	42.2	0.653 (0.2404)	36.8
Lu AA39835				
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.882 (2.8140)	40.9	7.079 (2.8565)	40.3
AUC_{∞} (h*ng/mL)	12.78 (3.7986)	29.7	13.25 (3.6839)	27.8
AUC_{168} (h*ng/mL)	7.385 (2.7646)	37.4	7.594 (2.7625)	36.4
C_{max} (ng/mL)	0.09388 (0.027409)	29.2	0.09197 (0.022239)	24.2
t_{max} (h) [a]	10.0 (6-36)	-	13.0 (6-48)	-
$MRT_{last,ev}$ (h)	49.54 (13.338)	26.9	50.38 (12.625)	25.1
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	141.2 (60.126)	42.6	141.9 (45.065)	31.8
λ_z (1/h)	0.008705 (0.0030642)	35.2	0.008277 (0.0027144)	32.8
$t_{1/2z}$ (h)	92.08 (40.911)	44.4	92.42 (30.991)	33.5
MR	0.034 (0.0098)	28.6	0.034 (0.0092)	27.0

a. 中央値（最小-最大）
総括報告書 Table 11.c、Table 11.d、Table 11.e（5.3.1.1-1）から引用

2）食事の影響

Lu AA21004 10 mg を絶食下及び食後に投与したときの食事が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.6.1-6 に示す。

Lu AA21004 の AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{168} 及び C_{max} については、最小二乗平均値の比（食後投与／絶食下投与）の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。t_{max}（中央値）は、絶食下投与及び食後投与のいずれにおいても 12 時間であった。

同様に、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{168} 及び C_{max} についても、最小二乗平均値の比（食後投与／絶食下投与）の両側 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.6.1-6　絶食下投与及び食後投与における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータの解析結果

パラメータ（単位）	最小二乗平均値		最小二乗平均値の比（食後投与／絶食下投与）	
	絶食下投与	食後投与	点推定値	90%CI
Lu AA21004 (n=18)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	277.05	303.16	1.0942	(1.0537, 1.1364)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	339.97	371.35	1.0923	(1.0457, 1.1409)
AUC_{168} (h*ng/mL)	277.05	303.16	1.0942	(1.0537, 1.1364)
C_{max} (ng/mL)	3.86	4.35	1.1258	(1.0822, 1.1712)
t_{max} (h) [a]	12.00	12.00	NA	NA
Lu AA34443 (n=18)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	203.00	204.41	1.0070	(0.9718, 1.0434)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	244.08	247.97	1.0159	(0.9837, 1.0491)
AUC_{168} (h*ng/mL)	203.25	204.85	1.0079	(0.9733, 1.0437)
C_{max} (ng/mL)	5.54	5.32	0.9590	(0.9037, 1.0177)
t_{max} (h) [a]	6.00	6.00	NA	NA
Lu AA39835 (n=18)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.38	6.62	1.0372	(0.9600, 1.1206)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	12.33	12.87	1.0441	(0.9932, 1.0977)
AUC_{168} (h*ng/mL)	6.93	7.18	1.0358	(0.9673, 1.1092)
C_{max} (ng/mL)	0.09	0.09	0.9925	(0.9373, 1.0509)
t_{max} (h) [a]	10.00	13.00	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004：p=0.842、Lu AA34443：p=0.807、Lu AA39835：p=0.035）
総括報告書 Table 11.f（5.3.1.1-1）から引用

3）尿中排泄率

絶食下投与及び食後投与のいずれにおいても、尿中には Lu AA34443 のみが検出され、Lu AA21004 及び Lu AA39835 の尿中濃度は、すべての評価時点で定量下限を下回った。絶食下及び食後における投与 168 時間後までの累積尿中排泄率はそれぞれ 15.164%及び 15.534%、また、Lu AA34443 の CL_R はそれぞれ 6.704 L/h 及び 6.820 L/h であった〔総括報告書 Table 11.g、Table 11.h（5.3.1.1-1）〕。

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.1-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、絶食下投与では 5.3%（1/19 例）、食後投与では 10.5%（2/19 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、食後投与で 5.3%（1/19 例）であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は、食後投与で 5.3%（1/19 例）にみられた。

表 2.7.6.1-7　有害事象の概略

		絶食下投与 (n=19)	食後投与 (n=19)
すべての有害事象		1 (5.3)	2 (10.5)
すべての有害事象（件数）		1	2
因果関係	否定できない	0	1 (5.3)
	なし	1 (5.3)	1 (5.3)
程度	軽度	1 (5.3)	2 (10.5)
	中等度	0	0
	高度	0	0
重篤な有害事象		0	0
中止に至った有害事象 [a]		0	1 (5.3)

例数（%）
a. 当該事象に対する処置として、治験薬の投与を中止した有害事象
総括報告書 Table 12.a（5.3.1.1-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.1-8 に示す。

絶食下投与では、不快気分が 5.3%（1/19 例）にみられた。食後投与では、嘔吐及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 5.3%（1/19 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、嘔吐のみであった。

表 2.7.6.1-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	絶食下投与 (n=19)		食後投与 (n=19)	
	因果関係 否定できない	因果関係 なし	因果関係 否定できない	因果関係 なし
有害事象発現例数	0	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
胃腸障害	0	0	1 (5.3)	0
嘔吐	0	0	1 (5.3)	0
臨床検査	0	0	0	1 (5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (5.3)
精神障害	0	1 (5.3)	0	0
不快気分	0	1 (5.3)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.3_Table 3.1.2.4（5.3.1.1-1）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象は、食後投与の 1 例でみられた嘔吐であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、絶食下投与及び食後投与ともに基準値外の値が散見されたが、一定の傾向はみられなかった。

1 例で血中クレアチンホスホキナーゼ増加がみられたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図については、絶食下投与及び食後投与ともに臨床的に問題となる変化又は一定の傾向はみられなかった。バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象は、絶食下投与及び食後投与でともにみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人男性に Lu AA21004 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したとき、Lu AA21004 の吸収及び血漿中からの消失は緩やかであった。
- 健康成人男性に Lu AA21004 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したとき、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータに食事の影響はみられなかった。

（2）安全性

- 健康成人男性に Lu AA21004 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2 国内第 1 相生物学的同等性試験（Vortioxetine-1001 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.1.1-2

2.7.6.2.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主目的
日本人の健康成人を対象として、Lu AA21004 20 mg 錠と Lu AA21004 10 mg 錠を単回投与したときの生物学的同等性を検討する。
副目的
日本人の健康成人を対象として、Lu AA21004 20 mg を単回投与したときの安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、非盲検下、クロスオーバー法（2 期 2 順）による、第 1 相試験である。試験デザインの概要を以下に示す。
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング期</td><td colspan="4">治験薬投与期</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">第 1 期</td><td colspan="2">第 2 期</td></tr>
<tr><td>Day [a]</td><td>Day -28～-1</td><td>Day 1</td><td>Day 2～21</td><td>Day 22</td><td>Day 23～25</td></tr>
<tr><td>投与順序 A</td><td rowspan="2"></td><td>Lu AA21004
20 mg 錠 1 錠
絶食下単回投与</td><td rowspan="2"></td><td>Lu AA21004
10 mg 錠 2 錠
絶食下単回投与</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>投与順序 B</td><td>Lu AA21004
10 mg 錠 2 錠
絶食下単回投与</td><td>Lu AA21004
20 mg 錠 1 錠
絶食下単回投与</td></tr>
</table>
(a)　第 1 期の治験薬投与前日を Day -1、第 1 期の治験薬投与から第 2 期の治験薬投与までの期間を 3 週間とした場合

被験者を 2 つの投与順序（A 又は B）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。被験者は第 1 期及び第 2 期ともに、治験薬投与前日（Day -1 及び Day 21）に入院し、Day 4 及び Day 25 に退院した。第 1 期の治験薬投与から第 2 期の治験薬投与までの間隔は 3 週間以上とした。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>1 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準</td><td>対象
健康成人
選択基準
(1)　日本人の健康成人志願者
(2)　試験の内容を理解し、試験参加に対して文書による同意ができる者
(3)　すべての試験手順及び規定を遵守する意思がある者
(4)　スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下である者
(5)　スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 24.9 kg/m^2 以下及び体重が 50 kg 以上である者
(6)　スクリーニング時の CYP2D6 遺伝子多型検査で extensive metabolizer (EM)である者
(7)　避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間を通して、かつ治験薬最終投与後 4 週間まで日常的に適切な避妊の実施に同意する者
除外基準
(1)　スクリーニング開始前 90 日以内に治験薬の投与を受けた者
(2)　過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者
(3)　治験依頼者及び治験実施医療機関の従業員、その家族又は本試験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者
(4)　コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、心血管、肺、肝、腎、代謝、消化器若しくは内分泌疾患又はその他の異常を有しており、試験参加や試験結果に影響を与える可能性がある者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5) 複数回の若しくは重症のアレルギー（例：食品アレルギー、薬剤アレルギー、ラテックスアレルギー）の既往がある者又は処方薬、市販薬、食品に対するアナフィラキシー反応若しくは重大な不耐症の既往がある者 (6) スクリーニング時又は Day -1 の妊娠検査で陽性である者 (7) 妊娠中又は授乳中の女性 (8) スクリーニング時又は Day -1 の尿中薬物検査結果が陽性である者 (9) スクリーニング開始前 2 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用と定義）若しくはアルコール依存症の既往がある者又は試験期間中にアルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者 (10) 1 日あたり 6 杯（カフェイン約 720 mg）以上のコーヒー、紅茶、コーラ、エナジードリンク又はその他のカフェイン含有飲料を摂取する者 (11) 第 1 期の治験薬投与前 6 ヵ月以内にたばこやニコチン含有製品（例：ニコチンパッチ）を使用した喫煙者 (12) 併用禁止薬、併用禁止栄養補助食品及び併用禁止食品の表に記載した期間に併用を禁止した薬剤、栄養補助食品若しくは食品を摂取した者又は試験期間中にそれらが必要な者 (13) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍、びらん性食道炎、頻繁な（週に 1 回以上）胸やけ〕を現在認める若しくは既往がある者又は外科的介入（胃、胆のう摘出等）の既往歴がある者 (14) 癌の既往がある者 (15) スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体／抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者 (16) 末梢静脈からの採血が困難な者 (17) 第 1 期の治験薬投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上又は第 1 期の治験薬投与開始前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取された者 (18) 第 1 期の治験薬投与開始前 52 週（364 日）以内に合計 800 mL 以上の全血を採取された者 (19) 第 1 期の治験薬投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取された者 (20) スクリーニング時又は第 1 期の Day -1 に臨床的に問題のあるバイタルサイン又は 12 誘導心電図の異常が認められた者 (21) スクリーニング時又は第 1 期の Day -1 に臨床的に問題のある臨床検査値の異常を認めた者又は、ALT や AST の検査値（両方又はいずれか）が正常値上限の 1.5 倍を超える者 (22) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断する者
用法・用量及び投与期間	第 1 期及び第 2 期の Day 1 に Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠又は Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠を絶食下で経口投与した。 投与順序 A：第 1 期に Lu AA21004 20 mg　1 錠、第 2 期に Lu AA21004 10 mg　2 錠を投与 投与順序 B：第 1 期に Lu AA21004 10 mg　2 錠、第 2 期に Lu AA21004 20 mg　1 錠を投与
評価項目	**薬物動態** 主要評価項目：Lu AA21004 未変化体の AUC_{last}、Lu AA21004 未変化体の C_{max} 副次評価項目：Lu AA21004 未変化体の AUC_{∞}、t_{max}、MRT、λ_z 及び $t_{1/2z}$ **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団： 治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬物動態が評価可能な被験者 · 安全性データの解析対象集団： 治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者

表 2.7.6.2-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	**薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　血漿中薬物濃度及び薬物動態学的パラメータ 治験実施計画書規定の採血時間ごとに Lu AA21004 未変化体の血漿中濃度の要約統計量を投与製剤（Lu AA21004 20 mg 錠、Lu AA21004 10 mg 錠）別に算出するとともに、各投与製剤を同一グラフ上に表示した推移図を作成した。 (2)　生物学的同等性 Lu AA21004 20 mg 錠と Lu AA21004 10 mg 錠の生物学的同等性を評価した。 Lu AA21004 未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} を自然対数変換した値を従属変数、投与製剤、投与順序、投与時期を固定効果因子とした分散分析に基づき、投与製剤間及び投与時期間の差の両側 90%信頼区間を算出した。また、薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、$MRT_{\infty,ev}$、$MRT_{last,ev}$、λ_z、$AUMC_{\infty}$、$AUMC_{last}$）を算出した。 なお、生物学的同等性の判定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づくものとし、下記を満たす場合に、生物学的に同等であると判定した。Lu AA21004 の未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の自然対数変換後の平均値の差の両側信頼区間（信頼係数：90%）が ln(0.80)～ln(1.25)の範囲にある **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象を Treatment emergent adverse event（TEAE）（以下、有害事象）と定義した。有害事象について、以下の解析を投与製剤別に行った。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で以下の頻度集計を行った。 · すべての有害事象の頻度集計 · 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の頻度集計 · すべての有害事象の程度別頻度集計 · 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度別頻度集計 · 治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計 · 重篤な有害事象の頻度集計 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり · 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬（対照薬）による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし · 当該被験薬（対照薬）と時間的な相関関係がない、又は原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2)　臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 計量値については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与製剤別に算出した。また、観測地の個別推移図を作成した。計数値については、投与前後のシフトテーブルを投与製剤別に作成した。
計画被験者数	28 例（各投与順序 14 例）
試験期間	試験開始日：2018 年 2 月 16 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 4 月 13 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		治験薬投与期									
			第 1 期						第 2 期			
			投与期間				休薬期間		投与期間			
Day [1)]	スクリーニング -28～-2	-1	1	2	3	4 [9)]	5～20	21	1	2	3	4 [9)]
第 1 期治験薬投与からの日数 [2)]	-	-	1	2	3	4	5～20	21	22	23	24	25
同意取得	X											
人口統計学的データ、身長	X											
既往歴、現病歴、前治療薬	X											
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察 [4)]	X	X		X		X		X		X		X
体重	X	X										
バイタルサイン [5)]	X	X		X		X		X		X		X
12 誘導心電図 [6)]	X					X						X
臨床検査 [7)]	X	X				X		X				X
薬物動態測定用採血 [8)]			X	X	X	X			X	X	X	X
CYP2D6 遺伝子多型検討用採血	X											
コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）	X	X				X		X				X
治験薬投与			X						X			

1) 第 1 期の治験薬投与前日を Day -1、第 2 期の治験薬投与前日を Day 21、第 1 期及び第 2 期の治験薬投与日を Day 1 とした
2) 第 1 期の治験薬投与から第 2 期の治験薬投与までの期間を 3 週間とした場合
3) 有害事象の収集は、同意取得時点より開始し、第 2 期終了まで継続して行った
4) 診察は、Day -28～-2、Day -1、各投与期の治験薬投与後 24 及び 72 時間に実施した
5) バイタルサインは、Day -28～-2、Day -1、各投与期の治験薬投与後 24 及び 72 時間に測定した
6) 12 誘導心電図は、Day -28～-2、各投与期の治験薬投与後 72 時間に実施した
7) 免疫検査は、スクリーニング時のみ実施した。尿中薬物検査及び妊娠検査は、スクリーニング時、Day- 1 及び 21 のみ実施した。妊娠検査は、妊娠する可能性のある女性のみ実施した
8) 薬物動態測定用採血は、Day 1 の治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、6、8、10、12、14、16、24、36、48 及び 72 時間に実施した
9) 中止した場合は各投与期の Day 4 と同じ検査を中止時検査として実施した

2.7.6.2.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

同意取得した被験者は 66 例で、28 例が治験薬の投与を受けた。28 例全例が試験を完了した。

治験薬が投与された 28 例全例を安全性データの解析対象集団及び薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳

	投与順序 A	投与順序 B	全体
治験薬投与例	14	14	28
完了	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
中止	0	0	0
安全性データの解析対象集団	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)

例数（%）
総括報告書 15.1_Table 15.1.1.4、Table 15.1.1.5.2.2（5.3.1.1-2）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示す。

被験者背景の各項目に、投与順序 A、B 間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-4　被験者背景

		投与順序 A (n=14)	投与順序 B (n=14)	全体 (n=28)
性別	男性	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
	女性	0	0	0
年齢（歳）		24.0 (6.52)	24.0 (4.96)	24.0 (5.68)
身長（cm）		172.4 (3.94)	170.2 (6.48)	171.3 (5.38)
体重（kg）		63.86 (6.694)	61.91 (6.254)	62.89 (6.434)
BMI（kg/m^2）		21.46 (1.812)	21.33 (1.175)	21.39 (1.500)

平均値（標準偏差）、性別のカテゴリは例数（%）
総括報告書 15.1_Table 15.1.2.1.2（5.3.1.1-2）から引用

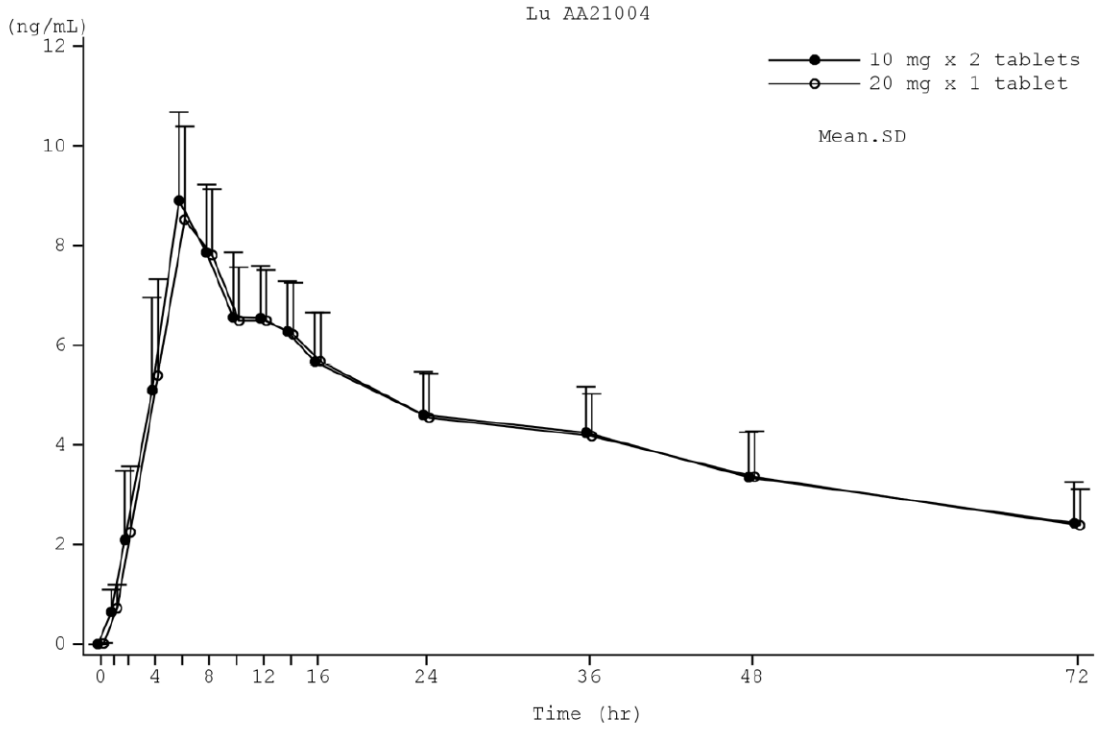
（3）薬物動態の結果

1）Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠又は 10 mg 錠 2 錠を絶食下単回投与したときの Lu AA21004 の血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.2-1 に、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.2-5 に示す。

Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠を投与したときと Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠を投与したときの薬物動態プロファイルは類似していた。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与及び Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与のいずれにおいても 6.000 時間であり、また、$t_{1/2z}$（平均値）は Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与で 45.36 時間、Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与で 46.44 時間であった。AUC_{last}（平均値）は Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与で 299.3 h*ng/mL、

Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与で 301.1 h*ng/mL であり、C_{max}（平均値）は Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与で 8.744 ng/mL、Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与で 8.976 ng/mL であった。



総括報告書 15.1_Figure 15.2.1.1.1.2（5.3.1.1-2）から引用

図 2.7.6.2-1　Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移

表 2.7.6.2-5　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ（単位）	Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与 (n=28)	Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与 (n=28)
	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）
Lu AA21004		
AUC_{last} (h*ng/mL)	299.3 (59.820)	301.1 (62.070)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	463.9 (135.58)	477.6 (164.83)
C_{max} (ng/mL)	8.744 (1.7838)	8.976 (1.6936)
t_{max} (h) [a]	6.000 (6.00-8.00)	6.000 (6.00-8.00)
$t_{1/2z}$ (h)	45.36 (9.7694)	46.44 (13.090)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	67.27 (14.145)	68.84 (18.646)
$MRT_{last,ev}$ (h)	30.12 (1.8274)	30.12 (1.8335)
λ_z (1/h)	0.01608 (0.0040090)	0.01599 (0.0041766)

a. 中央値（最小-最大）

総括報告書 15.1_Table 15.2.1.1.2（5.3.1.1-2）から引用

2）生物学的同等性の評価

Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠を絶食下単回投与したときと Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠を絶食下単回投与したときの生物学的同等性を検討した結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

Lu AA21004 の AUC_{last} 及び C_{max} について、自然対数変換した値の投与製剤間の調整済み平均値の差（Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与－Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与）の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。

表 2.7.6.2-6　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの解析結果

パラメータ（単位）	調整済み平均値		自然対数変換した値の調整済み平均値[b]の差（Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与－Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与）	
	Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与	Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与	点推定値	90%CI
Lu AA21004				
AUC_{last} (h*ng/mL)	293.982	295.121	ln(0.996)	[ln(0.967), ln(1.026)]
C_{max} (ng/mL)	8.573	8.823	ln(0.972)	[ln(0.937), ln(1.008)]
AUC_{∞} (h*ng/mL)	446.717	452.938	ln(0.986)	[ln(0.941), ln(1.033)]
t_{max} (h)[a]	6.5714	6.1429	0.4286	[0.1045, 0.7527]
$t_{1/2z}$ (h)	44.264	44.830	ln(0.987)	[ln(0.934), ln(1.044)]
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	65.704	66.574	ln(0.987)	[ln(0.938), ln(1.038)]
$MRT_{last,ev}$ (h)	30.062	30.066	ln(1.000)	[ln(0.990), ln(1.010)]
λ_z (1/h)	0.016	0.015	ln(1.013)	[ln(0.958), ln(1.071)]

a. 中央値
b. t_{max}は調整済み平均値
総括報告書 15.1_Table 15.2.1.1.3.1、Table 15.2.1.1.3.2、Table 15.2.1.1.3.3（5.3.1.1-2）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.2-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与では 3.6%（1/28 例）、Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与ではみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与における 1 例のみであり、程度は軽度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.2-7　有害事象の概略

		Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与 (n=28)	Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与 (n=28)
すべての有害事象		1 (3.6)	0
すべての有害事象（件数）		1	0
因果関係	否定できない	1 (3.6)	0
	なし	0	0
程度	軽度	1 (3.6)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
重篤な有害事象		0	0
中止に至った有害事象[a]		0	0

例数（%）
a. 当該事象に対する処置として、治験薬の投与を中止した有害事象。
総括報告書 15.1_Table 15.3.1.1（5.3.1.1-2）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.2-8 に、治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を表 2.7.6.2-9 に示す。

Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.6%（1/28 例）にみられ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与では、有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.2-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与 (n=28)	Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与 (n=28)
有害事象発現例数	1 (3.6)	0
臨床検査 　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6) 1 (3.6)	0 0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.1_Table 15.3.1.2.1（5.3.1.1-2）から引用

表 2.7.6.2-9　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与 (n=28)	Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与 (n=28)
有害事象発現例数	1 (3.6)	0
臨床検査 　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6) 1 (3.6)	0 0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.1_15.3.1.2.4（5.3.1.1-2）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）について、Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与及び Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与ともにいずれの検査項目も投与前後の変動は軽微であり、臨床的に問題となるものではなかった。1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がみられ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図について、Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠投与及び Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠投与ともに臨床的に問題となる変化又は一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人に Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠を絶食下単回投与したときと Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠を絶食下単回投与したときの生物学的同等性を検討した結果、両製剤は生物学的に同等であった。

（2）安全性

・健康成人に Lu AA21004 20 mg 錠 1 錠又は Lu AA21004 10 mg 錠 2 錠を絶食下単回投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 海外第 1 相絶対的バイオアベイラビリティ試験（10982 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.1.1-3

2.7.6.3.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康成人を対象として、Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 **副目的** ・健康成人を対象として、胃排出シンチグラフィーを用いて Lu AA21004 の吸収プロファイルを検討する。 ・健康成人を対象として、Lu AA21004 を静脈内投与及び経口投与（速放錠）並びに小腸の異なる部位で放出させたときの忍容性を検討する。 ・健康成人を対象として、Lu AA21004 を静脈内投与及び経口投与並びに小腸の異なる部位で放出させたときの、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、非盲検、単回投与、5 期、一部無作為化、クロスオーバー試験である。第 1～5 期に先立ち、静脈内投与時の用量を決定するための予備試験を行った。予備試験では 3 例の健康成人女性に Lu AA21004 5 mg を静脈内投与し、その結果から第 3 期（静脈内投与）の用量を 10 mg に決定した。 第 1～5 期は、非盲検、5 期よりなり、第 4 及び 5 期はクロスオーバーデザインとした。試験デザインの概略を以下に示す。 第 1 期：Regimen A　第 2 期：Regimen B　第 3 期：Regimen C　第 4 期：Regimen D / Regimen E　第 5 期：Regimen E / Regimen D 第 1 期では、胃排出シンチグラフィーのベースライン評価のため、すべての被験者に ^{99m}Tc-DTPA 標識水、次いで ^{111}In-DTPA 標識水を経口投与した（Regimen A）。第 2 期では、Lu AA21004 が胃排出能に及ぼす影響を検討するため、Lu AA21004 20 mg 及び ^{99m}Tc-DTPA 標識水、次いで ^{111}In-DTPA 標識水を経口投与した（Regimen B）。第 3 期では、Lu AA21004 10 mg を静脈内投与した（Regimen C）。第 4 及び 5 期はクロスオーバーデザインとし、薬物の放出をコントロールできるカプセル（Enterion™カプセル）に封入した Lu AA21004 20 mg 溶液を経口投与した。Regimen D では小腸上部で薬物を放出させ、Regimen E では小腸下部で薬物を放出させた。各投与期の休薬期間は 18 日以上（第 1 期と第 2 期の間は 3 日以上）とした。 被験者は各投与期の投与前日（Day -1）に入院し、Day 3 に退院した（第 1 期では ^{99m}Tc-DTPA 標識水の投与から 14 時間後以降に退院）。その後、被験者は Day 4～9 及び Day 11 に来院し、さらに追跡調査のため Day 15 に来院した。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人（予備試験：健康成人女性、第 1～5 期：健康成人男性及び女性） **選択基準** (1)　同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　スクリーニングを含む試験の各手順が始まる前に、同意文書に本人及び医師が署名した者。 (3)　性別不問。

表 2.7.6.3-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(4)　以下のいずれかに該当する者。 男性の場合 ・妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性の場合、試験開始から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、2 重の避妊法〔1 つはバリア型避妊とする。許容している避妊法は、コンドーム、殺精子剤とペッサリー、IUD、避妊インプラント、ミニピル（黄体ホルモンのみ）、黄体ホルモンの注射、複数のホルモン剤の使用（タブレット、パッチ、エチニルエストラジオール及び黄体ホルモンを含む膣リング）である。〕を行うことに同意した者。 ・女性パートナーがいない男性の場合、試験参加後に女性パートナーができた場合は、治験薬の最終投与 3 ヵ月後までのダブルバリア型避妊の実施に同意した者。 ・不妊手術を受け、かつバリア型避妊を行うことに同意した男性。 ・閉経後 2 年以上経過している女性パートナーを有する男性。 ・子宮摘出術を受けた女性パートナーを有する男性。 ・不妊手術を受けた女性パートナーを有する男性。 女性の場合 ・妊娠する可能性がある女性の場合、試験開始から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、2 重の避妊法〔1 つはバリア型避妊とする。許容している避妊法は、コンドーム、殺精子剤とペッサリー、IUD、避妊インプラント（黄体ホルモンのみ）である。〕を行うことに同意した者。 ・男性パートナーがいない女性で、試験参加後に男性パートナーができた場合は、治験薬の最終投与 3 ヵ月後までのダブルバリア型避妊の実施に同意した者。 ・閉経後 2 年以上経過した女性。 ・子宮摘出術を受けた女性。 ・不妊手術を受けた女性。 ・男性パートナーが不妊手術を受け、かつバリア型避妊を行うことに同意した女性。 (5)　年齢が 21 歳以上 55 歳以下である者。 (6)　BMI が 19～29 kg/m^2 である者。 (7)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が、51 bpm 以上 100 bpm 以下である者。健康状態が良好であれば、下限を 45 bpm とした。 (8)　安静時の収縮期血圧が 91 mmHg 以上 140 mmHg 以下及び拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下である者。45 歳以上では、収縮期血圧の上限を 150 mmHg とした。 (9)　起立時の血圧低下（3 分以上空けて測定した仰臥位及び立位の収縮期血圧の差）が 20 mmHg 未満の者。 (10)　臨床検査値が基準値内であった者。基準値外であるが基準値に近い値の者は、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意味のある異常ではないと判断された場合、組入れ可能とした。 (11)　静脈内投与時のカニューレ挿入に問題がない者。 (12)　000 号サイズの空カプセルを飲み込むことができる者（第 1～5 期にのみ適用）。 (13)　既往歴、診察、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫学的検査及びその他の臨床検査の結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者。 **除外基準** (1)　治験薬の初回投与前 1 週間以内に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤の消失半減期の 5 倍が 1 週間を超える場合はその期間内に使用した者）。併用禁止薬は、処方薬、一般用医薬品及び CYP 代謝に影響を与えることが知られている薬草（セントジョーンズワート等）を示す。また、治験責任医師又は治験分担医師が、試験手順や被験者の安全性に影響を与えないと判断した一般用医薬品及び一般用局所作用薬の使用は可とした。 (2)　重大なアルコール乱用〔1 週間あたり 21 単位（男性）又は 14 単位（女性）を超えるアルコール摂取。1 単位はビール 250 mL、ワイン 100 mL、スピリッツ 25 mL〕又は薬物乱用（最近 6 ヵ月以内）の既往を有する者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師により問題と判断された物質乱用の既往を有する者。 (3)　治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。

表 2.7.6.3-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(4) 本試験において、治験薬を投与されたことがある者。第 1～5 期の間に治験薬を投与された者は除く。 (5) 治験薬又はその賦形剤に対する過敏症を有する者。 (6) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (7) 妊娠中又は授乳中の者。 (8) 重大な免疫学的、心血管系、呼吸器系、代謝、腎臓、肝臓、消化器系（特に消化性潰瘍、消化管出血、潰瘍性大腸炎、クローン病又は過敏性腸症候群）、内分泌的、血液学的、皮膚、性病、神経学的又は精神疾患、若しくはその他の重大な障害又はそれらの既往を有する者。 (9) 癌（皮膚の基底細胞癌及びステージ 1 の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、寛解から治験薬の初回投与まで 5 年以上経過していない者。 (10) 治験薬の初回投与前 12 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術、単純性虫垂切除術、精管切除術又は女性不妊手術を除く）又は胸部若しくは大血管手術の既往を有する者。 (11) 治験薬の特定の標的又は代謝に影響を及ぼす可能性のある疾患に罹患している者。 (12) 治験薬の初回投与前 4 週間以内に重大な疾患に罹患していた者。 (13) 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に大量の出血を伴う手術や外傷を受けた者。 (14) 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。 (15) HIV 抗体、HBs 抗原及び HCV 抗体が陽性の者。 (16) 喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、タバコの類似品、インヘーラー）を使用している者。以前喫煙していた者は治験薬の初回投与 12 ヵ月以上前に禁煙していること。 (17) スクリーニング又はベースライン時の薬物乱用検査（オピエート、メサドン、コカイン、アンフェタミン（エクスタシーを含む）、バルビツール系、ベンゾジアゼピン系、カンナビノイド）が陽性の者。 (18) スクリーニング又はベースライン時に、12 誘導心電図で治験責任医師又は治験分担医師により、Bazett 法又は Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTc 間隔が 430 msec（男性）又は 450 msec（女性）を超えると判断された者。 (19) マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。 (20) 金属プレートやネジ等の取り外すことができない金属製品を腹部に付けている者（避妊用クリップを除く）。 (21) 試験開始予定日の前 7 日以内に急性の下痢又は便秘の症状があった者。スクリーニングが試験開始日から 8 日以上前であった場合、本除外基準は試験開始日に改めて確認する。1 日 3 回以上の水様便がみられた場合、下痢とする。1 日おきに排泄がなかった場合、便秘とする。 (22) 本試験を含む臨床試験及び X 線診断による放射線曝露量が、バックグラウンド放射線を除いて、過去 12 ヵ月間に 5 mSv 又は過去 5 年間に 10 mSv を超える者。電離放射線規則（1999 年）に記載のある放射線業務従事者は本試験に参加してはならない。 (23) 過去に 2 週間以上の、又は最近 6 ヵ月以内に抗不安薬若しくは抗うつ薬による治療を受けた者、又は重大な不安症、うつ病若しくは自傷行為の既往を有する者。 (24) 治験責任医師又は治験分担医師により治験実施計画書を遵守できない、又はその他の理由で不適格と判断された者。

表 2.7.6.3-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量及び投与期間	治験薬は以下のとおり投与した。 予備試験 Lu AA21004 約 5 mg 溶液を 4 時間かけて静脈内投与した。実際の投与量は投与前後のシリンジの重量差から計算した。 第 1～5 期 Regimen A：^{99m}Tc-DTPA 標識水（4 MBq 以下）を経口投与し、6 時間後に ^{111}In-DTPA 標識水（1 MBq 以下）を経口投与した。 Regimen B：Lu AA21004 10 mg 速放錠 2 錠及び ^{99m}Tc-DTPA 標識水（4 MBq 以下）を単回経口投与し、6 時間後に ^{111}In-DTPA 標識水（1 MBq 以下）を経口投与した。 Regimen C : Lu AA21004 約 10 mg 溶液を 6 時間以上かけて静脈内投与した。実際の投与量は投与前後のシリンジの重量差から計算した。 Regimen D：Lu AA21004 20 mg 溶液を含む Enterion™カプセルを ^{99m}Tc-DTPA 標識水（4 MBq 以下）とともに単回経口投与し、小腸上部で薬物を放出させた。 Regimen E：Lu AA21004 20 mg 溶液を含む Enterion™カプセルを ^{99m}Tc-DTPA 標識水（4 MBq 以下）とともに単回経口投与し、小腸下部で薬物を放出させた。
評価項目	**薬物動態** Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の薬物動態学的パラメータ、絶対的バイオアベイラビリティ（Regimen B／Regimen C）及び相対的バイオアベイラビリティ（Regimen D 又は E／Regimen B） **胃排出シンチグラフィー** Regimen A 及び B： 胃排出時間（$T_{10\%}$、$T_{50\%}$、$T_{90\%}$）、小腸通過時間（$T_{10\%}$、$T_{50\%}$、$T_{90\%}$）及び大腸到達時間（$T_{10\%}$、$T_{50\%}$、$T_{90\%}$）の評価 Regimen D 及び E： Enterion™カプセルを用いた胃腸管吸収の部位特異性の評価 **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び身体所見
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団（AB）： Regimen A 及び B において、胃排出、腸管輸送の少なくとも 1 つ以上のパラメータの算出が可能なすべての被験者 · 薬物動態データの解析対象集団（BC）： Regimen B 及び C において、AUC_{∞}の算出が可能なすべての被験者 · 薬物動態データの解析対象集団（BDE）： Regimen B 及び D、又は Regimen B 及び E において、AUC_{∞}の算出が可能で、かつ標的部位で Enterion™カプセルからの薬物放出が可能であったすべての被験者 · 薬物動態データの解析対象集団（1）： Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの算出が可能なすべての被験者 · 治験薬投与集団： 予備試験又は第 1～5 期で治験薬（Regimen A の標識水を含む）を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者

表 2.7.6.3-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、F 及び MR）の要約統計量を算出した。 Regimen B 及び Regimen C を完了した被験者を対象に、下記の式を用いて被験者ごとの絶対的バイオアベイラビリティ（F）を算出した。 $F = [AUC_{\infty}$(経口投与時)/D(経口投与時)]/[AUC_{∞}(静脈投与時)/D(静脈投与時)]（D はそれぞれの Regimen における Lu AA21004 の投与量） また、線形混合効果モデルに基づいた絶対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 95%信頼区間を、AUC_{∞}及び投与量を自然対数変換した値を用いて算出した。 Regimen B 及び Regimen D 又は E を完了した被験者を対象に、下記の式を用いて被験者ごとの相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）を算出した。 $F_{rel} = [AUC_{\infty}$(R)/D(R)]/[AUC_{∞}(Regimen B)/D(Regimen B)]（R は該当する Regimen、D はその Regimen における Lu AA21004 の投与量） また、線形混合効果モデルに基づいた相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 95%信頼区間を、AUC_{∞}及び投与量を自然対数変換した値を用いて算出した。 **胃排出シンチグラフィーの解析** 胃排出シンチグラフィーのデータは、一般化線形混合効果モデルを用いて探索的に解析した。また、各パラメータの要約統計量を算出した。 **安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等の要約統計量を Regimen ごとに集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合。 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合。 関連なし ・時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない）。 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を Regimen ごとに算出した。また、PCS を被験者ごとに示した。
計画被験者数	**予備試験** 健康成人女性 3 例 **第 1～5 期** 健康成人 24 例（男女各 12 例）
試験期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月 16 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 7 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-2（予備試験）及び表 2.7.6.3-3（第 1～5 期）に示す。

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（予備試験）

	スクリーニング	ベースライン[a]	投与期間										追跡調査[b]
Day	-28～-3	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	15
同意取得	X												
選択／除外基準	X												
既往歴／被験者背景	X												
身長、体重[c]	X	X											X
診察	X				X								X
バイタルサイン[d]	X	X	X	X	X								X
12 誘導心電図[e]	X	X	X	X	X							X	X
臨床検査	X	X			X								X
免疫学的検査	X												
妊娠検査[f]	X	X											X
神経学的検査	X												
尿中薬物／アルコールスクリーニング[g]	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採血[h]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血		X											
治験薬投与			X										

a. Day -1 に、女性に月経周期、月経期間、異常の有無及び前回の月経開始日を尋ねた。

b. 被験者は Day 15 ± 2 日の範囲内で追跡調査を実施した。また、中止した被験者についても追跡調査を実施した。

c. 身長は Day -28～-3 にのみ測定した。

d. 血圧及び脈拍数は、Day -28～-3、Day -1、Day 1 の投与前、投与 1、2、4、8、12、24、36 及び 48 時間後、並びに追跡調査時に測定した。呼吸数及び体温は、Day -28～-3 及び Day -1 に測定した。

e. 12 誘導心電図は Day -28～-3、Day -1、Day 1 の投与前、投与 4、24 及び 48 時間後、Day 11、並びに追跡調査時に測定した。12 誘導心電図は各評価日のほぼ同時刻に測定した。

f. 妊娠する可能性のある女性を対象に実施した。

g. 尿中薬物及びアルコールスクリーニングは、Day -28～-3、Day -1、Day 4～9 及び Day 11 に実施した。尿中薬物のスクリーニングは追跡調査時にも実施した。

h. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中薬物濃度測定のため、投与前、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、192 及び 240 時間後に採血した。

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（第 1～5 期）

	スクリーニング	ベースライン [a]	第 1～5 期 [b]										追跡調査 [c]
Day	-28～-3	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	15
同意取得	X												
選択／除外基準	X												
既往歴／被験者背景	X												
無作為化 [d]		X											
身長、体重 [e]	X	X											X
診察 [f]	X				X								X
バイタルサイン [g]	X	X	X	X	X								X
12 誘導心電図 [h]	X	X	X	X	X							X	X
臨床検査 [i]	X	X			X								X
免疫学的検査	X												
妊娠検査 [j]	X	X											X
神経学的検査	X												
尿中薬物／アルコールスクリーニング [k]	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採血 [l]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
シンチグラフィー [m]			X	X									
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血 [n]		X											
治験薬投与			X										

a. 第 1～5 期の Day -1 にベースラインの評価を実施した。第 1 期の Day -1 に、女性に月経周期、月経期間及び異常の有無を尋ねた。各期の Day -1 に前回の月経開始日を尋ねた。

b. 第 1 期では被験者に Lu AA21004 を投与していないため、有害事象の評価を除く安全性評価及び薬物動態評価用採血は実施しなかった。また、投与 14 時間後以降に退院したため、Day 2～11 の評価も実施しなかった。

c. 被験者は最終投与期の Day 15 ± 2 日の範囲内で追跡調査を実施した。また、中止した被験者についても追跡調査を実施した。

d. 無作為化は、第 4 期の Day -1 に実施した。

e. 身長は Day -28～-3 にのみ測定した。

f. 診察は Day -28～-3、第 2～5 期の Day 3 及び追跡調査時に実施した。

g. 血圧及び脈拍数は、Day -28～-3、Day -1、Day 1 の投与前、投与開始（第 2 及び 3 期）又は薬物放出（第 4 及び 5 期）の 1、2、4、8、12、24、36 及び 48 時間後、並びに追跡調査時に測定した。呼吸数及び体温は、Day -28～-3 及び Day -1 に測定した。

h. 12 誘導心電図は Day -28～-3、Day -1、Day 1 の投与前、投与開始（第 2 及び 3 期）又は薬物放出（第 4 及び 5 期）の 6、24 及び 48 時間後、Day 11、並びに追跡調査時に測定した。12 誘導心電図の各評価日の測定時刻は、各期でほぼ同時刻に測定した。

i. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は、Day -28～-3、Day -1、第 2～5 期の Day 3 及び追跡調査時に実施した。

j. 妊娠する可能性のある女性を対象に実施した。

k. 尿中薬物及びアルコールのスクリーニングは、Day -28～-3、Day -1、第 2～5 期の Day 4～9 及び Day 11 に実施した。尿中薬物のスクリーニングは追跡調査時にも実施した。

l. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中薬物濃度測定のため、投与前（第 2、4 及び 5 期）、薬物放出前（第 4 及び 5 期）、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、192 及び 240 時間後（第 2、4 及び 5 期）、又は投与前（第 3 期）、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、192 及び 240 時間後（第 3 期）に採血した。

m. 胃排出シンチグラフィーは、第 1 及び 2 期では投与 12 時間後まで約 10 分間隔で、その後投与 14 時間後まで約 30 分間隔で実施した。第 4 及び 5 期では、薬物の放出まで約 10 分間隔で、その後 8 時間又はカプセルの横行結腸到達のいずれか早い方まで約 20 分間隔で実施した。

n. CYP 遺伝子多型検討用採血は、第 1 期の Day -1 にのみ実施した。

2.7.6.3.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 に示す。

予備試験では、3 例に治験薬が投与され、全例が治験薬の投与を完了した。治験薬が投与された 3 例全例を治験薬投与集団とした。

第 1～5 期では、23 例に治験薬が投与され、19 例が治験薬の投与を完了した。治験薬が投与された 23 例全例を治験薬投与集団及び薬物動態データの解析対象集団（1）とした。第 2 期で中止した 1 例（被験者識別コード：0123）を除く 22 例を薬物動態データの解析対象集団（AB）及び薬物動態データの解析対象集団（BC）とした。第 4 期までに中止した 2 例（被験者識別コード：0121 及び 0123）を除く 21 例を薬物動態データの解析対象集団（BDE）とした。

表 2.7.6.3-4　被験者の内訳（予備試験）

	Lu AA21004 5 mg i.v.
治験薬投与例	3
完了	3 (100)
中止	0
治験薬投与集団	3 (100)

例数（%）
総括報告書 Panel 7（5.3.1.1-3）から引用

表 2.7.6.3-5　被験者の内訳（第 1～5 期）

	Regimen A	Regimen B	Regimen C	Regimen D	Regimen E
治験薬投与例	23	23	22	20 [a]	20 [b]
完了	23 (100)	22 (96)	22 (100)	20 (100)	19 (95)
中止	0	1 (4)	0	0	1 (5)
中止理由					
有害事象	0	1	0	0	1
治験薬投与集団	23 (100)	23 (100)	22 (100)	20 (100)	20 (100)
薬物動態データの解析対象集団（AB）	22 (96) [c]	22 (96)	NA	NA	NA
薬物動態データの解析対象集団（BC）	NA	22 (96)	22 (100)	NA	NA
薬物動態データの解析対象集団（BDE）	NA	21 (91)	NA	20 (100)	20 (100)
薬物動態データの解析対象集団（1）	23 (100)	23 (100)	22 (100)	20 (100)	20 (100)

例数（%）
NA：該当なし
a. 2 例（被験者識別コード：0111 及び 0121）は Regimen C を完了したが、Regimen D の前に中止した。
b. 2 例（被験者識別コード：0112 及び 0121）は Regimen C を完了したが、Regimen E の前に中止した。
c. 1 例（被験者識別コード：0123）は Regimen A しか完了していないため除外した。
総括報告書 Panel 8、Listing A:2、Listing C:1（5.3.1.1-3）から引用