（2）被験者背景

予備試験及び第 1～5 期における被験者背景を表 2.7.6.3-6 に示す。

表 2.7.6.3-6　被験者背景

		予備試験 (n=3)	第 1～5 期 (n=23)
性別	男性	0	12 (52)
	女性	3 (100)	11 (48)
年齢（歳）		36 (13.6)	35 (11.4)
人種	白人	3 (100)	18 (78)
	黒人	0	4 (17)
	アジア人	0	1 (4)
体重（kg）		60 (8.2)	74 (14.3)
身長（cm）		156 (3.6)	171 (10.3)
BMI（kg/m^2）		25 (2.5)	25 (3.0)

平均値（標準偏差）、性別及び人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table A:7、Table A:8、Table A:9、Table A:10（5.3.1.1-3）から引用

（3）薬物動態の結果

1）予備試験

女性に Lu AA21004 5 mg（実際の投与量は 4.4 mg）を単回静脈内投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-7 に示す。

Lu AA21004 血漿中濃度は静脈内投与後速やかに上昇し、t_{max}（中央値）は 4 時間であった。また、$t_{1/2z}$（平均値）は 89.6 時間であった。Lu AA21004 の AUC_{∞}（平均値）及び C_{max}（平均値）は、それぞれ 304 h*ng/mL 及び 2.92 ng/mL であった。

これらの結果をもとに、Regimen C の投与量を 10 mg に決定した。

表 2.7.6.3-7　Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（予備試験）

パラメータ（単位）	Lu AA21004 (n=3)	Lu AA34443 (n=3)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	304 (53.6)	108 (9.79)
$C_{infusion}$ (ng/mL) [a]	2.74 (14.1)	NC
C_{max} (ng/mL)	2.92 (21.8)	0.929 (79.9)
t_{max} (h)	4.00 (3.50-4.50)	12.0 (8.00-12.0)
$t_{1/2z}$ (h)	89.6 (60.9)	126 (80.3)
MR [b]	-	0.442 (61.8)

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）
NC：算出せず
a. 静脈投与終了時の血漿中薬物濃度
b. Lu AA34443 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}
総括報告書 Panel 13（5.3.1.1-3）から引用

2）第 1～5 期

① Regimen B 及び C

Lu AA21004 20 mg を単回経口投与（速放錠）したとき（Regimen B）及び 10 mg（実際の投与量は 8.8～9.2 mg）を単回静脈内投与したとき（Regimen C）の、線形混合効果モデルにより算出した Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.3-8 に示す。

線形混合効果モデルにより算出した絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%（95%信頼区間：[71.3, 78.8]%）であった。

表 2.7.6.3-8　線形混合モデルにより算出した Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティ

	n	推定値	標準誤差	95%CI
絶対的バイオアベイラビリティ（Regimen B／Regimen C）	22	0.749	0.0242	(0.713, 0.788)

総括報告書 Table B:16（5.3.1.1-3）から引用

Lu AA21004 20 mg を単回経口投与（速放錠）したとき（Regimen B）及び 10 mg（実際の投与量は 8.8～9.2 mg）を単回静脈内投与したとき（Regimen C）の Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-9 に示す。

Regimen B における Lu AA21004 の絶対的バイオアベイラビリティは 75.4%（範囲：64.6%～94.0%）であった。

Regimen B における Lu AA21004 の AUC_{∞}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 642 h*ng/mL 及び 6.36 ng/mL であった。$t_{1/2z}$（平均値）は 69.1 時間であった。

Regimen C における Lu AA21004 の AUC_{∞}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 376 h*ng/mL 及び 5.35 ng/mL であった。$t_{1/2z}$（平均値）は 68.9 時間であった。

表 2.7.6.3-9　Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（Regimen B、C）

パラメータ（単位）	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835
Regimen B (n=22)			
AUC_{∞} (h*ng/mL)	642 (35.5)	525 (33.2)	22.5 (27.9) [a]
C_{max} (ng/mL)	6.36 (28.2)	13.6 (42.8)	0.176 (29.2)
t_{max} (h)	16.0 (5.00-24.0)	6.50 (4.00-10.0)	12.0 (6.00-48.0)
$t_{1/2z}$ (h)	69.1 (28.9)	72.3 (29.5)	94.7 (33.1) [a]
F	0.754 (11.7)	-	-
MR	-	0.938 (50.3) [d]	0.0375 (25.2) [a,e]
Regimen C (n=22)			
AUC_{∞} (h*ng/mL)	376 (28.0)	240 (31.3) [a]	16.1 (10.6) [c]
$C_{infusion}$ (ng/mL)	4.95 (22.5)	1.38 (53.8)	NC
C_{max} (ng/mL)	5.35 (24.1)	2.38 (47.8)	0.0601 (47.3)
t_{max} (h)	5.50 (4.50-6.50)	12.0 (8.00-36.0)	48.0 (6.50-96.0) [b]
$t_{1/2z}$ (h)	68.9 (31.5)	78.1 (35.4) [a]	121 (17.2) [c]
MR	-	0.704 (44.6) [a,d]	0.0432 (24.1) [c,e]

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）
NC：算出せず、F：絶対的バイオアベイラビリティ
a. n=21
b. n=19
c. n=5
d. Lu AA34443 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}
e. Lu AA39835 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}
総括報告書 Panel 17、Panel 18（5.3.1.1-3）から引用

② Regimen D 及び E

小腸上部での放出を目的とした Regimen D では Lu AA21004 を投与平均 3.62 時間後（範囲：0.43～9.57 時間後、1 例は胃内滞留のため 20.17 時間後）に放出させた。小腸下部での放出を

目的とした Regimen E では Lu AA21004 を投与平均 5.12 時間後（範囲：2.17～11.15 時間後）に放出させた。なお、Regimen E の 1 例では薬物が放出されなかった〔総括報告書 Panel 30、Table B:42、Table B:43（5.3.1.1-3）〕。

Lu AA21004 20 mg 単回経口投与（速放錠）に対する、Lu AA21004 20 mg を小腸上部（Regimen D）又は下部（Regimen E）で放出させたときの、線形混合効果モデルにより算出した Lu AA21004 の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.3-10 に示す。

線形混合効果モデルにより算出した相対的バイオアベイラビリティは、Regimen D 及び Regimen E でそれぞれ 102%（95%信頼区間：[95.6, 110]%）及び 97.0%（95%信頼区間：[88.2, 107]%）であった。

表 2.7.6.3-10　線形混合モデルにより算出した Lu AA21004 の相対的バイオアベイラビリティ

	n	推定値	標準誤差	95%CI
相対的バイオアベイラビリティ（Regimen D／Regimen B）	21	1.02	0.0328	(0.956, 1.10)
相対的バイオアベイラビリティ（Regimen E／Regimen B）	21	0.970	0.0441	(0.882, 1.07)

総括報告書 Table B:16（5.3.1.1-3）から引用

Lu AA21004 20 mg を小腸上部（Regimen D）又は下部（Regimen E）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表 2.7.6.3-11 に示す。

Lu AA21004 20 mg 単回経口投与（速放錠）に対する、Lu AA21004 を小腸上部及び小腸下部で放出させたときの相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 103%（範囲：79.1%～146%）及び 101%（範囲：63.5%～150%）であった。

Regimen D における Lu AA21004 の AUC_{∞}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 639 h*ng/mL 及び 7.13 ng/mL であった。$t_{1/2z}$（平均値）は 64.8 時間であった。

Regimen E における Lu AA21004 の AUC_{∞}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 616 h*ng/mL 及び 6.72 ng/mL であった。$t_{1/2z}$（平均値）は 68.7 時間であった。

表 2.7.6.3-11　Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（Regimen D、E）

パラメータ（単位）	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835
Regimen D (n=20)			
AUC_∞ (h*ng/mL)	639 (39.3)	496 (32.0)	20.3 (22.1) [a]
C_{max} (ng/mL)	7.13 (23.8)	13.3 (46.2)	0.171 (29.0)
t_{max} (h)	10.0 (5.00-16.0)	4.50 (3.00-8.00)	10.0 (4.00-48.0)
$t_{1/2z}$ (h)	64.8 (27.4)	67.4 (26.2)	85.0 (33.3) [a]
F_{rel}	1.03 (15.2)	-	-
MR	-	0.896 (47.9) [c]	0.0351 (28.7) [a,d]
Regimen E (n=19)			
AUC_∞ (h*ng/mL)	616 (38.3)	481 (27.7)	20.7 (21.0) [b]
C_{max} (ng/mL)	6.72 (26.1)	12.8 (49.2)	0.160 (33.5)
t_{max} (h)	8.00 (4.00-16.0)	4.00 (3.00-7.00)	7.00 (4.00-48.0)
$t_{1/2z}$ (h)	68.7 (34.4)	74.8 (34.8)	88.5 (28.7) [b]
F_{rel}	1.01 (17.7)	-	-
MR	-	0.917 (46.8) [c]	0.0370 (27.9) [b,d]

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）
F_{rel}：20 mg を単回経口投与（速放錠）したときと比較した相対的バイオアベイラビリティ
a. n=19
b. n=18
c. Lu AA34443 AUC_∞ / Lu AA21004 AUC_∞
d. Lu AA39835 AUC_∞ / Lu AA21004 AUC_∞
総括報告書 Panel 22、Panel 23（5.3.1.1-3）から引用

（4）胃排出シンチグラフィーの結果

1）胃排出時間

Regimen A 及び B における胃排出時間及び Lu AA21004 20 mg の単回経口投与が胃排出時間に及ぼす影響（Regimen B - Regimen A）を検討した結果を表 2.7.6.3-12 に示す。

Regimen B で Lu AA21004 20 mg を単回経口投与したとき、^{99m}Tc（Lu AA21004 と同時投与）及び ^{111}In（Lu AA21004 の 6 時間後に投与）の胃排出開始時間、$T_{10\%}$及び $T_{50\%}$の値は標識体のみを投与したとき（Regimen A）と同程度であった。しかし、Lu AA21004 を投与したときの ^{99m}Tc の $T_{90\%}$は標識体のみを投与したときに比べ統計学的に有意に長く、胃排出時間のわずかな遅延がみられた。一方、^{111}In の $T_{90\%}$は Lu AA21004 を投与したときの方が、標識体のみを投与したときに比べわずかに短く、胃排出完了時間も Lu AA21004 を投与したときの方が短かった。

表 2.7.6.3-12　胃排出時間（Regimen A、B）

	胃排出開始時間	$T_{10\%}$ [a]	$T_{50\%}$ [b]	$T_{90\%}$ [c]	胃排出完了時間
^{99m}Tc 標識水（n=22）					
Regimen A（ベースライン）	0.10 (0.07)	0.05 (0.05)	0.22 (0.08)	0.68 (0.33)	1.59 (0.82)
Regimen B	0.11 (0.05)	0.07 (0.05)	0.26 (0.11)	1.01 (0.50)	1.75 (0.73)
Regimen B - Regimen A 点推定値（95%CI）	-	0.02 (-0.01, 0.05)	0.04 (-0.02, 0.10)	0.34 (0.08, 0.59)	-
^{111}In 標識水(n=22)					
Regimen A（ベースライン）	0.13 (0.07)	0.08 (0.09)	0.36 (0.51)	0.95 (0.81)	1.34 (0.89)
Regimen B	0.09 (0.06)	0.06 (0.04)	0.24 (0.10)	0.72 (0.36)	0.94 (0.44)
Regimen B - Regimen A 点推定値（95%CI）	-	-0.023 (-0.064, 0.017)	-0.129 (-0.346, 0.089)	-0.228 (-0.610, 0.155)	-

平均値（標準偏差）（h）
a. 放射能の 10%が胃から排出された時間
b. 放射能の 50%が胃から排出された時間
c. 放射能の 90%が胃から排出された時間
総括報告書 Panel 24、Panel 27（5.3.1.1-3）から引用

2）小腸通過時間

Regimen A 及び B における小腸通過時間及び Lu AA21004 20 mg の単回経口投与が小腸通過時間に及ぼす影響（Regimen B - Regimen A）を検討した結果を表 2.7.6.3-13 に示す。

Regimen B で Lu AA21004 20 mg を単回経口投与したとき、^{99m}Tc（Lu AA21004 と同時投与）及び ^{111}In（Lu AA21004 の 6 時間後に投与）の小腸通過時間は、標識体のみを投与したときに比べ統計学的に有意に短かった。小腸通過完了時間も Lu AA21004 を投与したときの方が、標識体のみを投与したときに比べ短かった。

表 2.7.6.3-13　小腸通過時間（Regimen A、B）

	小腸通過開始時間	$T_{10\%}$ [a]	$T_{50\%}$ [b]	$T_{90\%}$ [c]	小腸通過完了時間
^{99m}Tc 標識水(n=22)					
Regimen A（ベースライン）	3.76 (1.74)	3.83 (1.71)	4.29 (1.58)	5.29 (1.44)	4.65 (1.35)
Regimen B	1.74 (0.94)	1.79 (0.97)	2.19 (0.94)	2.68 (1.29) [d]	2.52 (1.33)
Regimen B - Regimen A 点推定値（95%CI）	-	-2.04 (-2.87, -1.21)	-2.10 (-2.88, -1.33)	-2.57 (-3.43, -1.70)	-
^{111}In 標識水(n=22)					
Regimen A（ベースライン）	3.31 (0.77)	3.42 (0.78)	3.87 (1.22)	4.12 (1.08) [e]	3.81 (1.13) [f]
Regimen B	1.89 (0.61)	1.98 (0.58)	2.35 (0.59)	3.07 (1.51) [d]	2.67 (1.05) [f]
Regimen B - Regimen A 点推定値（95%CI）	-	-1.45 (-1.85, -1.05)	-1.51 (-2.09, -0.937)	-0.926 (-1.82, -0.028)	-

平均値（標準偏差）（h）
a. 放射能の 10%が大腸に到達した時間（$T_{10\%}$）-胃排出時間（$T_{10\%}$）
b. 放射能の 50%が大腸に到達した時間（$T_{50\%}$）-胃排出時間（$T_{50\%}$）
c. 放射能の 90%が大腸に到達した時間（$T_{90\%}$）-胃排出時間（$T_{90\%}$）
d. n=21
e. n=20
f. n=19
総括報告書 Panel 25、Panel 28（5.3.1.1-3）から引用

3）大腸到達時間

Regimen A 及び B における大腸到達時間及び Lu AA21004 20 mg の単回経口投与が大腸到達時間に及ぼす影響（Regimen B - Regimen A）を検討した結果を表 2.7.6.3-14 に示す。

小腸通過時間と同様に、Regimen B で Lu AA21004 20 mg を単回経口投与したとき、^{99m}Tc（Lu AA21004 と同時投与）及び ^{111}In（Lu AA21004 の 6 時間後に投与）の大腸到達時間は、標識体のみを投与したときに比べ統計学的に有意に短かった。大腸到達完了時間も Lu AA21004 を投与したときの方が、標識体のみを投与したときに比べ早かった。

表 2.7.6.3-14　大腸到達時間（Regimen A、B）

	大腸到達開始時間	$T_{10\%}$ [a]	$T_{50\%}$ [b]	$T_{90\%}$ [c]	大腸到達完了時間
^{99m}Tc 標識水(n=22)					
Regimen A（ベースライン）	3.86 (1.75)	3.88 (1.70)	4.50 (1.56)	5.96 (1.45)	6.24 (1.35)
Regimen B	1.85 (0.95)	1.86 (0.97)	2.44 (0.96)	3.71 (1.24) [d]	4.27 (1.24)
Regimen B - Regimen A 点推定値（95%CI）	-	-2.02 (-2.85, -1.20)	-2.06 (-2.83, -1.29)	-2.23 (-3.06, -1.40)	-
^{111}In 標識水(n=22)					
Regimen A（ベースライン）	3.45 (0.76)	3.51 (0.75)	4.23 (1.12)	4.92 (1.13) [e]	5.05 (1.09) [f]
Regimen B	1.98 (0.61)	2.04 (0.58)	2.59 (0.58)	3.75 (1.45) [d]	3.60 (0.98) [f]
Regimen B - Regimen A 点推定値（95%CI）	-	-1.47 (-1.87, -1.07)	-1.64 (-2.18, -1.11)	-1.15 (-1.97, -0.333)	-

平均値（標準偏差）（h）
a. 放射能の 10%が大腸に到達した時間
b. 放射能の 50%が大腸に到達した時間
c. 放射能の 90%が大腸に到達した時間
d. n=21
e. n=20
f. n=19
総括報告書 Panel 26、Panel 29（5.3.1.1-3）から引用

（5）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 2.7.6.3-15（予備試験）及び表 2.7.6.3-16（第 1～5 期）に示す。

予備試験において、有害事象の発現頻度は、67%（2/3 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、67%（2/3 例）であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

第 1～5 期において、有害事象の発現頻度は、Regimen A では 9%（2/23 例）、Regimen B では 78%（18/23 例）、Regimen C では 55%（12/22 例）、Regimen D では 55%（11/20 例）、Regimen E では 50%（10/20 例）及び追跡調査では 4%（1/23 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、Regimen A では 0%、Regimen B では 74%（17/23 例）、Regimen C では 27%（6/22 例）、Regimen D では 35%（7/20 例）、Regimen E では 30%（6/20 例）及び追跡調査では 4%（1/23 例）であった。有害事象の程度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はみられなかったが、中止に至った有害事象が、Regimen B で 4%（1/23 例）、Regimen E で 5%（1/20 例）、追跡調査で 4%（1/23 例）にみられた。

表 2.7.6.3-15　有害事象の概略（予備試験）

		Lu AA21004 5 mg i.v. (n=3)
すべての有害事象 すべての有害事象（件数）		2 (67) 6
因果関係	否定できない なし	2 (67) 0
程度	軽度 中等度 高度	2 (67) 0 0
重篤な有害事象		0
中止に至った有害事象		0

例数（%）
総括報告書 Panel 31、Table C:10、Table C:15（5.3.1.1-3）から引用

表 2.7.6.3-16　有害事象の概略（第 1～5 期）

		Regimen A (n=23)	Regimen B (n=23)	Regimen C (n=22)	Regimen D (n=20)	Regimen E (n=20)	追跡調査 [a] (n=23)
すべての有害事象 すべての有害事象（件数）		2 (9) 3	18 (78) 49	12 (55) 20	11 (55) 19	10 (50) 15	1 (4) 3
因果関係	否定できない なし	0 2 (9)	17 (74) 8 (35)	6 (27) 8 (36)	7 (35) 5 (25)	6 (30) 4 (20)	1 (4) 1 (4)
程度	軽度 中等度 高度	1 (4) 1 (4) 0	18 (78) 4 (17) 0	10 (45) 5 (23) 0	10 (50) 1 (5) 0	8 (40) 3 (15) 0	1 (4) 0 0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	1 (4)	0	0	1 (5)	1 (4)

例数（%）
a. 最終投与期である第 5 期の Day 11 より後に発現した有害事象
総括報告書 Panel 32、Table C:11、Table C:13、Table C:14、Table C:16（5.3.1.1-3）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.3-17（予備試験）及び表 2.7.6.3-18（第 1～5 期）に示す。

予備試験では、1 例で味覚異常、頭痛、浮動性めまい、聴覚過敏が発現し、他の 1 例では起立性低血圧がみられた。

Regimen A では、処置後局所反応、不安及び不眠症が各 1 例にみられた。Regimen B～E で 2 例以上に発現した有害事象は、Regimen B では悪心、下痢、腹痛、嘔吐、疲労、頭痛、体位性めまい、浮動性めまい及び月経困難症、Regimen C では悪心、上気道感染、頭痛、月経困難症及び起立性低血圧、Regimen D では悪心、下痢、腹痛及び頭痛、Regimen E では悪心、下痢、頭痛及び起立性低血圧であった。追跡調査では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び口腔咽頭痛が各 1 例にみられた。

悪心の発現頻度は、Regimen B では 39%（9/23 例）、Regimen D では 20%（4/20 例）であったが、Regimen C 及び E では 10%以下〔Regimen C：9%（2/22 例）、Regimen E：10%（2/20 例）〕であった。同様に、下痢の発現頻度も Regimen B が 26%（6/23 例）と最も高く、Regimen D では 15%（3/20 例）、Regimen C 及び E ではそれぞれ 5%（1/22 例）及び 10%（2/20 例）であった。頭痛の発現頻度は Regimen B では 22%（5/23 例）、Regimen C では 18%（4/22 例）であったが、Regimen D 及び E ではいずれも 10%（2/20 例）であった。

表 2.7.6.3-17　すべての有害事象（予備試験）

有害事象 器官別大分類 　基本語	Lu AA21004 5 mg i.v. (n=3)
有害事象発現例数	2 (67)
耳および迷路障害	
聴覚過敏	1 (33)
神経系障害	
頭痛	1 (33)
浮動性めまい	1 (33)
味覚異常	1 (33)
血管障害	
起立性低血圧	1 (33)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table C:3（5.3.1.1-3）から引用

表 2.7.6.3-18　すべての有害事象（第 1～5 期）

有害事象 器官別大分類 　基本語	Regimen A (n=23)	Regimen B (n=23)	Regimen C (n=22)	Regimen D (n=20)	Regimen E (n=20)	追跡調査 [a] (n=23)
有害事象発現例数	2 (9)	18 (78)	12 (55)	11 (55)	10 (50)	1 (4)
血液およびリンパ系障害						
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (5)	0
心臓障害						
頻脈	0	1 (4)	0	0	0	0
胃腸障害						
悪心	0	9 (39)	2 (9)	4 (20)	2 (10)	0
下痢	0	6 (26)	1 (5)	3 (15)	2 (10)	0
腹痛	0	2 (9)	0	2 (10)	0	0
嘔吐	0	2 (9)	0	1 (5)	0	0
レッチング	0	1 (4)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	0	2 (9)	0	1 (5)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (5)	0	0	0
体温変動感	0	1 (4)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (5)	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (5)	0	0	0
免疫系障害						
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (5)	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	0	1 (4)	2 (9)	1 (5)	0	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (5)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
処置後局所反応	1 (4)	1 (4)	0	1 (5)	0	0
挫傷	0	1 (4)	0	1 (5)	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (5)	0	0	0
神経損傷	0	1 (4)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 最終投与期の Day 11 より後に発現した有害事象
総括報告書 Table C:4（5.3.1.1-3）から引用

表 2.7.6.3-18　すべての有害事象（第 1～5 期）（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	Regimen A (n=23)	Regimen B (n=23)	Regimen C (n=22)	Regimen D (n=20)	Regimen E (n=20)	追跡調査 [a] (n=23)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害						
筋骨格痛	0	1 (4)	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	0	5 (22)	4 (18)	2 (10)	2 (10)	0
体位性めまい	0	3 (13)	0	1 (5)	1 (5)	0
浮動性めまい	0	2 (9)	0	0	1 (5)	0
精神障害						
不安	1 (4)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (4)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
月経困難症	0	2 (9)	2 (9)	1 (5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咽喉乾燥	0	0	0	1 (5)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (4)
皮膚および皮下組織障害						
水疱	0	0	0	0	1 (5)	0
接触性皮膚炎	0	1 (4)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (5)	0
発疹	0	0	0	0	1 (5)	0
血管障害						
起立性低血圧	0	1 (4)	3 (14)	0	2 (10)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 最終投与期の Day 11 より後に発現した有害事象
総括報告書 Table C:4（5.3.1.1-3）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

予備試験では、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。

第 1～5 期では、死亡及び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、下痢（男性 1 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（他の男性 1 例）及び鉄欠乏性貧血（女性 1 例）であった。鉄欠乏性貧血を除き、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

臨床検査項目については、Lu AA21004 に関連する臨床的に問題となる所見はみられなかったが、1 例でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がみられ、中止した。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサインについては、臨床的に問題となる所見はみられなかったが、10 例 29 件で PCS に該当し、その多くは起立性低血圧、体位性めまい、浮動性めまい及び頻脈等の有害事象として報告された。体重については注目すべき所見はみられず、心電図については臨床的に問題となる所見はみられなかったが、体位性めまい及び頻脈が各 1 例でみられた。

2.7.6.3.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人を対象として、Lu AA21004 を単回経口投与（20 mg）及び静脈内投与（10 mg）したときの、絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%であった。
- 健康成人を対象として、Lu AA21004 20 mg を小腸上部及び下部で放出させたときの、経口投与（速放錠）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%であった。
- 健康成人を対象として、Lu AA21004 を単回経口投与（速放錠）したときと比べ、Lu AA21004 を小腸上部及び下部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に、明らかな違いはみられなかった。

（2）胃排出シンチグラフィー

- 健康成人を対象として、Lu AA21004 20 mg を単回経口投与（速放錠）したときの胃排出完了時間は、標識体のみを投与したときと比べて、統計学的に有意な影響はみられなかった。小腸通過完了時間及び大腸到達時間は、Lu AA21004 を投与したときの方が、標識体のみを投与したときに比べ、統計学的に有意に短かった。

（3）安全性

- 健康成人を対象として、Lu AA21004 20 mg の単回経口投与時（速放錠）、小腸上部及び下部での放出時、並びに 10 mg の単回静脈内投与時の安全性に概ね問題はみられず、忍容性は良好であった。有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 20 mg の単回経口投与時（速放錠）と比べ、小腸上部又は下部での放出時の方が低く、忍容性はより良好であった。

2.7.6.4 国内第 1 相反復投与試験（CPH-002 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.1.2-1

2.7.6.4.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	健康成人男性及び女性を対象として、Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。また、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、強制的漸増、反復投与試験である。本試験は 3 つのコホート（F-1、M-1、F-2）からなり、F-1 及び F-2 は女性、M-1 は男性を対象とした。各コホートとも 18 例を Lu AA21004 の速放錠群、プラセボの速放錠群、Lu AA21004 の腸溶錠群及びプラセボの腸溶錠群に 7:2:7:2 の比で無作為に割り付けた。コホート F-1 では、Lu AA21004 10 mg を 7 日間反復投与した後、投与 8 日目に 20 mg に増量し、さらに 7 日間反復投与した。コホート M-1 及び F-2 では、Lu AA21004 20 mg を 7 日間反復投与した後、投与 8 日目に 30 mg に増量し、さらに 7 日間反復投与した。投与は F-1、M-1、F-2 の順に実施し、各コホートで被験者は治験薬投与前日（Day -1）に入院し、Day 19 に退院した。
実施施設数	1 施設（日本）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人男性及び女性 **選択基準** (1)　日本人の健康成人男性及び女性。 (2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下である者。 (3)　試験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者。 (4)　試験への参加に先立って、文書により同意が得られる者。 (5)　スクリーニング検査時の体重が男性 50 kg 以上、女性 45 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満である者。 (6)　妊娠する可能性のある女性の場合（閉経前、不妊手術を受けていない）、スクリーニング検査時から最終投与後 4 週間が経過するまで適切な避妊の実施に同意する者。 (7)　HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体及び梅毒血清反応検査がすべて陰性である者。 (8)　スクリーニング検査時及び治験薬投与前の診察・身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査等の結果、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当であると認めた者[注)]。 [注)] スクリーニング検査時及び治験薬投与前の検査において臨床検査結果が医療機関の基準値から逸脱せず、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン及び心電図に異常所見を認めない者。なお、基準値からの逸脱又は異常所見が認められてもそれが必ずしも臨床的に意味があるとはいえない場合、治験責任医師又は治験分担医師が関連項目、関連所見を総合的に考慮した上で、医学的な判断のもとに本試験に組み入れることは可能とする。 **除外基準** (1)　肝障害、腎障害、心血管系疾患、血液疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患等の本試験の参加に不適当と考えられる現病歴又は既往歴のある者。 (2)　薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者。 (3)　薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者。 (4)　末梢静脈からの採血が困難な者。 (5)　治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までに 200 mL 以上の全血採血又は治験薬投与開始の 12 週間（84 日）前から治験薬投与開始時までに 400 mL 以上の全血採血を行った者。

表 2.7.6.4-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準（続き）</td><td>(6)　治験薬投与開始の 52 週間（364 日）前から治験薬投与開始時までに実施した全血採血の総量が 800 mL 以上の者。
(7)　治験薬投与開始の 2 週間（14 日）前から治験薬投与開始時までに成分採血[注)] を実施した者。
(8)　治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までに医薬品（市販薬を含む）を使用した者。
(9)　治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までにビタミン剤、漢方薬又はサプリメント（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、メラトニンを含む）を使用した者。
(10)　治験薬投与開始の 72 時間前から治験薬投与開始時までにグレープフルーツ（果汁、果肉）、カフェイン、アルコールを含む食物・飲料を摂取した者。
(11)　治験薬投与開始の 16 週間（112 日）前から治験薬投与開始時までに他の治験薬の投与を受けた者。
(12)　過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。
(13)　妊婦又は授乳婦。
(14)　その他治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した者。
注) 成分採血：血漿成分採血（乏血小板血漿成分採血及び多血小板血漿成分採血）及び血小板成分採血</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は各コホートで以下のとおり投与した。すべて 1 日 1 回朝食後に経口投与した。
<table>
<tr><th>コホート</th><th>製剤</th><th>投与群</th><th>Day 1～7</th><th>Day 8～14</th></tr>
<tr><td rowspan="2">F-1
女性</td><td rowspan="2">速放錠</td><td>Lu AA21004（n=7）</td><td>10 mg 速放錠 1 錠</td><td>20 mg 速放錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=2）</td><td colspan="2">プラセボ速放錠 1 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">腸溶錠</td><td>Lu AA21004（n=7）</td><td>10 mg 腸溶錠 1 錠</td><td>20 mg 腸溶錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=2）</td><td colspan="2">プラセボ腸溶錠 1 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="4">M-1
男性</td><td rowspan="2">速放錠</td><td rowspan="2">Lu AA21004（n=7）</td><td>20 mg 速放錠 1 錠
プラセボ速放錠 1 錠</td><td>10 mg 速放錠 1 錠
20 mg 速放錠 1 錠</td></tr>
<tr><td colspan="2">プラセボ速放錠 2 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="2">腸溶錠</td><td rowspan="2">Lu AA21004（n=7）</td><td>20 mg 腸溶錠 1 錠
プラセボ腸溶錠 1 錠</td><td>10 mg 腸溶錠 1 錠
20 mg 腸溶錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=2）</td><td colspan="2">プラセボ腸溶錠 2 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="4">F-2
女性</td><td rowspan="2">速放錠</td><td rowspan="2">Lu AA21004（n=7）</td><td>20 mg 速放錠 1 錠
プラセボ速放錠 1 錠</td><td>10 mg 速放錠 1 錠
20 mg 速放錠 1 錠</td></tr>
<tr><td colspan="2">プラセボ速放錠 2 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="2">腸溶錠</td><td rowspan="2">Lu AA21004（n=7）</td><td>20 mg 腸溶錠 1 錠
プラセボ腸溶錠 1 錠</td><td>10 mg 腸溶錠 1 錠
20 mg 腸溶錠 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ（n=2）</td><td colspan="2">プラセボ腸溶錠 2 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>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
安全性
有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び体重</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>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もなく、最低限の試験計画規定を完了し、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：
治験薬が投与されたすべての被験者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　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、以下の集計を性別、投与群及び投与製剤ごとに行った。 各採血時間における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の要約統計量を算出した。また、薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{24}、AUC_{last}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、$MRT_{last,ev}$、$MRT_{\infty,ev}$、MR）の要約統計量を算出した。 Day 14 の Lu AA21004 の AUC_{24} 及び C_{max} を自然対数変換した値について、ANOVA により解析し、最小二乗平均値の製剤間の差（腸溶錠－速放錠）の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。 **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、性別、投与群及び投与製剤ごとに集計した。ただし、プラセボ群は両投与製剤の被験者を併合して集計した。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が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。治験薬との因果関係ごとの被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、基本語又は器官別大分類それぞれの最も因果関係の強いカテゴリに 1 例として計上した。程度ごとの被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、基本語又は器官別大分類それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり ・当該被験薬、対照薬が関与したと疑われる場合。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、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、対照薬による可能性も考えられる有害事象 関連なし ・当該被験薬、対照薬の関与が考えにくい場合。当該被験薬、対照薬との時間的に明白な相関関係がない。又は、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 「関連あり」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 性別、投与製剤、投与群ごとに各評価時点での要約統計量を算出した。さらに、投与前後差（投与後の各評価時点－投与前）の要約統計量を性別、投与製剤、投与群ごとに算出した。
計画被験者数	54 例
試験期間	試験開始日：2010 年 5 月 17 日 試験終了日：2010 年 7 月 15 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		観察期																	
Day	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19 又は中止時
同意取得	X																				
被験者背景、身長	X																				
既往歴、現病歴、薬剤歴	X																				
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察 [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X															X				X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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 [c]	X	X								X							X				X
妊娠検査 [d]	X	X																			X
薬物動態評価用採血 [e]			X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					

a. 診察は、Day -28～-2、Day -1、Day 1 は投与前、投与 4 及び 8 時間後、Day 2～7 は投与 8 時間後、Day 8 は投与前、投与 4 及び 8 時間後、Day 9～14 は投与 8 時間後、Day 15 以降は最終投与 24、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。

b. バイタルサインは、Day -28～-2、Day -1、Day 1 は投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 2～6 は投与 8 時間後、Day 7 は投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 8～13 は投与 8 時間後、Day 14 は投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 15 以降は最終投与 24、48、72、96 及び 120 時間後に測定した。

c. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査）は Day -28～-2、Day -1、Day 8 は投与前、Day 15 は最終投与 24 時間後、Day 19 は最終投与 120 時間後に実施した。Day -28～-2 では免疫学的検査及び尿中薬物検査も実施した。

d. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。

e. 血漿中薬物濃度測定のため、Day 1 は投与前、投与 1、2、4、6、8、10、12、14 及び 16 時間後、Day 2～7 は投与前、Day 8 は投与前、投与 4、6、8、10 及び 12 時間後、Day 9～13 は投与前、Day 14 は投与前、投与 1、2、4、6、8、10、12、14 及び 16 時間後、Day 15 以降は最終投与 24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採血した。

2.7.6.4.2 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 2.7.6.4-3 に示す。

78 例がスクリーニングされ、そのうち 61 例が組み入れられた。組み入れられた被験者のうち、54 例（各コホート 18 例）が治験薬の投与を受け、52 例が試験を完了し、2 例（コホート F-1）が中止した。中止理由の内訳は、PTE 及び妊娠であった。

安全性データの解析対象集団は治験薬が投与された 54 例とし、2 例（コホート F-1）及び 1 例（コホート F-2）を除外した 51 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳

	コホート F-1	コホート M-1	コホート F-2
スクリーニング	78		
治験薬投与例	18	18	18
完了	16 (88.9)	18 (100.0)	18 (100.0)
中止	2 (11.1)	0	0
中止理由			
PTE	1 (50.0)	-	-
妊娠	1 (50.0)	-	-
安全性データの解析対象集団	54 (100.0)		
薬物動態データの解析対象集団	51 (94.4)		

例数（%）

総括報告書 Figure 10.a、16.1.9.3_1.1.3.3.1、16.1.9.3_1.1.3.3.2、16.1.9.3_1.1.3.3.3、16.1.9.3_1.3.1（5.3.1.2-1）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4-4 に示す。

被験者背景に、投与群間及び製剤間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-4　被験者背景

		女性（コホート F-1、F-2）					男性（コホート M-1）			全体
		プラセボ [a] (n=8)	速放錠 10/20 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	プラセボ (n=4)	速放錠 20/30 mg (n =7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	(n=54)
年齢（歳）		32.8 (7.67)	33.0 (11.31)	29.9 (10.29)	31.4 (6.53)	31.4 (5.74)	29.3 (6.08)	31.1 (6.77)	25.3 (3.82)	30.6 (7.57)
身長（cm）		157.8 (4.03)	155.1 (4.34)	155.6 (7.63)	155.0 (5.03)	159.9 (4.38)	169.0 (3.37)	174.1 (7.80)	170.4 (7.44)	161.6 (9.14)
体重（kg）		54.61 (7.459)	52.50 (6.638)	51.07 (7.590)	49.20 (3.690)	52.79 (5.385)	60.65 (7.074)	65.20 (7.932)	63.94 (7.174)	55.97 (8.555)
BMI（kg/m^2）		21.90 (2.320)	21.76 (1.927)	21.00 (1.434)	20.47 (1.235)	20.64 (1.690)	21.18 (1.857)	21.47 (1.617)	22.00 (2.099)	21.32 (1.778)
CLcr（mL/min）		126.6 (11.95)	113.3 (16.54)	131.0 (31.76)	120.7 (4.96)	117.4 (15.87)	118.5 (14.82)	122.6 (19.90)	135.0 (21.89)	123.5 (18.84)
CYP2C19 表現型	EM	4(50.0)	5(71.4)	2(28.6)	7(100.0)	7(100.0)	3(75.0)	6(85.7)	5(71.4)	39(72.2)
	PM	4(50.0)	2(28.6)	5(71.4)	0	0	1(25.0)	1(14.3)	2(28.6)	15(27.8)
CYP2D6 表現型	UM	0	0	0	0	0	0	0	1(14.3)	1(1.9)
	EM	6(75.0)	6(85.7)	5(71.4)	6(85.7)	6(85.7)	3(75.0)	5(71.4)	3(42.9)	40(74.1)
	IM	1(12.5)	1(14.3)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)	1(25.0)	2(28.6)	2(28.6)	11(20.4)
	PM	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NC	1(12.5)	0	0	0	0	0	0	1(14.3)	2(3.7)

平均値（標準偏差）、CYP のカテゴリは例数（%）
NC: No Call（判定不能）
a. コホート F-1 及び F-2 のプラセボ群を併合
総括報告書 Table 10.a、Table 10.b（5.3.1.2-1）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

① コホート F-1

女性に Lu AA21004 10 mg の速放錠又は腸溶錠を 7 日間、次いで 20 mg を 7 日間反復投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-5 に示す。

Day 1、Day 8 及び Day 14 における C_{max}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 4.204、20.06 及び 33.67 ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 3.348、16.40 及び 29.15 ng/mL であった。Day 1 における AUC_{∞}（平均値）は、速放錠群及び腸溶錠群でそれぞれ 360.1 及び 186.6 h*ng/mL であった。Day 14 における AUC_{24}（平均値）は、速放錠群及び腸溶錠群でそれぞれ 679.5 及び 569.6 h*ng/mL であった。

t_{max}（中央値）は速放錠群では 8 時間、腸溶錠群では 8～11 時間、反復投与後の $t_{1/2z}$（平均値）は、速放錠群では 63.24 時間、腸溶錠群では 54.89 時間であった。

表 2.7.6.4-5　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（コホート F-1）

パラメータ (単位)	Day 1		Day 8		Day 14	
	速放錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=6)	速放錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=6)	速放錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	4.204 (0.79465)	3.348 (0.76924)	20.06 (6.7054)	16.40 (3.3805)	33.67 (13.539)	29.15 (5.6408)
t_{max} (h)	8.0 (6-12)	11.0 (8-24)	8.0 (6-8)	8.0 (8-10)	8.0 (6-8)	8.0 (6-14)
AUC_{24} (h*ng/mL)	72.64 (16.350)	52.73 (13.268)	-	-	679.5 (307.28)	569.6 (132.80)
AUC_{last} (h*ng/mL)	72.64 (16.350)	52.73 (13.268)	-	-	-	-
AUC_{∞} (h*ng/mL) [a]	360.1 (168.39)	186.6 (42.314)	-	-	-	-
λ_z (1/h) [a]	0.01477 (0.0083371)	0.01979 (0.0038717)	-	-	0.01188 (0.0034082)	0.01406 (0.0056430)
$t_{1/2z}$ (h) [a]	56.87 (21.629)	36.13 (7.1465)	-	-	63.24 (20.698)	54.89 (17.825)
CL/F (L/h) [a]	35.43 (19.929)	55.73 (12.024)	-	-	35.50 (16.580)	36.77 (8.5978)
V_z/F (L) [a]	2387 (450.83)	2860 (634.94)	-	-	2906 (793.38)	2825 (968.79)
$MRT_{last,ev}$ (h)	13.48 (0.44535)	14.34 (0.68218)	-	-	-	-
$MRT_{\infty,ev}$ (h) [a]	86.75 (31.363)	58.21 (10.525)	-	-	-	-

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小-最大）

a. n=5。腸溶錠が投与された女性 1 例は、消失相のデータが不十分であったため、Day 1 の消失速度定数を算出することができなかった。

総括報告書 Table 11.a（5.3.1.2-1）から引用

② コホート F-2

女性に Lu AA21004 20 mg の速放錠又は腸溶錠を 7 日間、次いで 30 mg を 7 日間反復投与したときの、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-6 に示す。

Day 1、Day 8 及び Day 14 における C_{max}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 8.868、38.05 及び 50.28 ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 6.806、28.51 及び 40.14 ng/mL であった。Day 1 における AUC_{∞}（平均値）は、速放錠群及び腸溶錠群でそれぞれ 617.4 及び 413.3 h*ng/mL であった。Day 14 における AUC_{24}（平均値）は、速放錠群及び腸溶錠群でそれぞれ 1029 及び 798.5 h*ng/mL であった。

t_{max}（中央値）は速放錠群では 7～8 時間、腸溶錠群では 8 時間、反復投与後の $t_{1/2z}$（平均値）は、速放錠群では 67.64 時間、腸溶錠群では 53.74 時間であった。

表 2.7.6.4-6　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（コホート F-2）

パラメータ（単位）	Day 1		Day 8		Day 14	
	速放錠 20/30 mg (n=6)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=6)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=6)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)
C_{max} (ng/mL)	8.868 (2.9134)	6.806 (0.70765)	38.05 (8.6259)	28.51 (5.3356)	50.28 (18.299)	40.14 (7.7496)
t_{max} (h)	8.0 (4-12)	8.0 (6-24)	8.0 (8-8)	8.0 (6-24)	7.0 (6-14)	8.0 (6-12)
AUC_{24} (h*ng/mL)	151.4 (49.684)	107.8 (11.869)	-	-	1029 (390.28)	798.5 (154.99)
AUC_{last} (h*ng/mL)	151.4 (49.684)	107.8 (11.869)	-	-	-	-
AUC_{∞} (h*ng/mL) [a]	617.4 (236.01)	413.3 (131.66)	-	-	-	-
λ_z (1/h) [a]	0.01566 (0.0048229)	0.01738 (0.0040099)	-	-	0.01109 (0.0036348)	0.01305 (0.0015163)
$t_{1/2z}$ (h) [a]	51.20 (27.798)	42.06 (11.413)	-	-	67.64 (20.054)	53.74 (6.0920)
CL/F (L/h) [a]	38.21 (20.125)	52.29 (14.810)	-	-	32.76 (11.882)	39.25 (10.230)
V_z/F (L) [a]	2566 (1273.6)	2985 (300.47)	-	-	2965 (669.40)	2997 (555.28)
$MRT_{last,ev}$ (h)	13.12 (0.72113)	13.94 (0.51028)	-	-	-	-
$MRT_{\infty,ev}$ (h) [a]	78.21 (39.985)	66.00 (16.644)	-	-	-	-

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小-最大）

a. n=6。腸溶錠が投与された女性 1 例は、消失相のデータが不十分であったため、Day 1 の消失速度定数を算出することができなかった。

総括報告書 Table 11.b（5.3.1.2-1）から引用

③ コホート M-1

男性に Lu AA21004 20 mg の速放錠又は腸溶錠を 7 日間、次いで 30 mg を 7 日間反復投与したときの、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-7 に示す。

Day 1、Day 8 及び Day 14 における C_{max}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 7.171、30.39 及び 45.31 ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 6.456、32.14 及び 46.06 ng/mL であった。Day 1 における AUC_{∞}（平均値）は、速放錠群及び腸溶錠群でそれぞれ 392.1 及び 368.1 h*ng/mL であった。Day 14 における AUC_{24}（平均値）は、速放錠群及び腸溶錠群でそれぞれ 896.5 及び 888.8 h*ng/mL であった。

t_{max}（中央値）は速放錠群では 6～8 時間、腸溶錠群では 8 時間、反復投与後の $t_{1/2z}$（平均値）は、速放錠群では 78.70 時間、腸溶錠群では 66.76 時間であった。

表 2.7.6.4-7　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（コホート M-1）

パラメータ（単位）	Day 1		Day 8		Day 14	
	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=7)	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} (ng/mL)	7.171 (1.1723)	6.456 (2.1582)	30.39 (11.162)	32.14 (13.246)	45.31 (24.136)	46.06 (24.766)
t_{max} (h)	6.0 (6-10)	8.0 (6-12)	8.0 (6-8)	8.0 (6-8)	8.0 (6-8)	8.0 (6-8)
AUC_{24} (h*ng/mL)	117.5 (24.348)	102.9 (38.167)	-	-	896.5 (493.66)	888.8 (507.46)
AUC_{last} (h*ng/mL)	117.5 (24.348)	102.9 (38.167)	-	-	-	-
AUC_{∞} (h*ng/mL)	392.1 (261.86)	368.1 (226.51)	-	-	-	-
λ_z (1/h)	0.02360 (0.010551)	0.02161 (0.0064873)	-	-	0.01130 (0.0049816)	0.01228 (0.0054607)
$t_{1/2z}$ (h)	36.07 (19.221)	34.92 (11.483)	-	-	78.70 (51.147)	66.76 (28.541)
CL/F (L/h)	64.87 (26.746)	73.20 (38.751)	-	-	40.44 (15.855)	45.97 (27.131)
V_z/F (L)	2759 (357.42)	3218 (1100.1)	-	-	3696 (492.28)	3537 (640.77)
$MRT_{last,ev}$ (h)	12.77 (0.49157)	14.08 (0.52636)	-	-	-	-
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	56.02 (27.572)	56.34 (16.809)	-	-	-	-

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小-最大）
総括報告書 Table 11.c（5.3.1.2-1）から引用

2）Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を 14 日間反復投与したときの、Day 14 における Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-8 に示す。

コホート F-1、F-2、M-1 における C_{max}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 47.56、95.20 及び 53.47 ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 39.73、68.80 及び 48.67 ng/mL であった。コホート F-1、F-2、M-1 における AUC_{24}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 757.4、1454 及び 828.8 h*ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 648.5、1171 及び 793.8 h*ng/mL であった。MR（平均値）は、速放錠群では 1.107～1.528、腸溶錠群では 1.091～1.403 であった。

表 2.7.6.4-8　Day 14 における Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ（単位）	コホート F-1		コホート F-2		コホート M-1	
	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} (ng/mL)	47.56 (18.628)	39.73 (14.538)	95.20 (46.687)	68.80 (20.035)	53.47 (22.537)	48.67 (18.722)
t_{max} (h)	6.0 (4-6)	7.0 (6-10)	4.0 (4-6)	8.0 (6-8)	4.0 (4-4)	8.0 (4-10)
AUC_{24} (h*ng/mL)	757.4 (209.08)	648.5 (201.90)	1454 (563.43)	1171 (327.25)	828.8 (276.07)	793.8 (177.07)
λ_z (1/h)	0.01272 (0.0038119)	0.01442 (0.0048994)	0.01262 (0.0033711)	0.01351 (0.0018525)	0.01166 (0.0058306)	0.01381 (0.0057193)
$t_{1/2z}$ (h)	59.16 (18.689)	52.07 (14.893)	58.09 (14.373)	52.12 (6.9118)	88.89 (79.823)	59.54 (28.654)
MR[a]	1.316 (0.8972)	1.091 (0.4703)	1.528 (0.9020)	1.403 (0.5437)	1.107 (0.6748)	1.207 (0.8927)

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小-最大）
a. Lu AA34443 AUC_{24} / Lu AA21004 AUC_{24}
総括報告書 Table 11.d、Table 11.e、Table 11.f（5.3.1.2-1）から引用

3）Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を 14 日間反復投与したときの、Day 14 における Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-9 に示す。

コホート F-1、F-2、M-1 における C_{max}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 1.496、2.583 及び 1.546 ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 1.110、1.517 及び 1.603 ng/mL であった。コホート F-1、F-2、M-1 における AUC_{24}（平均値）は、速放錠群ではそれぞれ 30.28、53.71 及び 31.02 h*ng/mL、腸溶錠群ではそれぞれ 22.20、30.94 及び 31.61 h*ng/mL であった。女性では、MR（平均値）は速放錠群で 0.048～0.054、腸溶錠群で 0.038 であった。男性では、Lu AA39835 の曝露量は製剤間でほぼ同程度であり、MR（平均値）は速放錠群で 0.039、腸溶錠群で 0.040 であった。

表 2.7.6.4-9　Day 14 における Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ（単位）	コホート F-1		コホート F-2		コホート M-1	
	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} (ng/mL)	1.496 (0.46586)	1.110 (0.19323)	2.583 (1.0970)	1.517 (0.29244)	1.546 (0.39635)	1.603 (0.48524)
t_{max} (h)	8.0 (6-8)	8.0 (8-14)	8.0 (6-24)	8.0 (6-12)	8.0 (4-8)	8.0 (8-8)
AUC_{24} (h*ng/mL)	30.28 (10.205)	22.20 (3.7375)	53.71 (22.653)	30.94 (5.1575)	31.02 (8.5845)	31.61 (10.603)
λ_z (1/h) [a]	0.01172 (0.0035046) [b]	0.01295 (0.0035486) [b]	0.01108 (0.0032819) [c]	0.01185 (0.0021994) [d]	0.01095 (0.0047326)	0.01160 (0.0043155) [d]
$t_{1/2z}$ (h) [a]	64.00 (19.419) [b]	56.83 (15.301) [b]	66.34 (15.860) [c]	60.28 (11.370) [d]	78.42 (43.069)	67.23 (24.126) [d]
MR [e]	0.048 (0.0178)	0.038 (0.0083)	0.054 (0.0268)	0.038 (0.0106)	0.039 (0.0149)	0.040 (0.0150)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小-最大）

a. 一部の被験者では、消失相のデータが不十分であったため、Day 1 の消失速度定数を算出することができなかった。

b. n=4

c. n=5

d. n=6

e. Lu AA39835 AUC_{24} / Lu AA21004 AUC_{24}

総括報告書 Table 11.g、Table 11.h、Table 11.i（5.3.1.2-1）から引用

4）速放錠又は腸溶錠を反復投与したときの曝露量の比較

Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を 14 日間反復投与したときの、Day 14 における曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）の製剤間の最小二乗平均値の比（腸溶錠／速放錠）の点推定値及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.4-10 に示す。

コホート F-1 では、C_{max} 及び AUC_{24} の最小二乗平均値（腸溶錠／速放錠）の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 0.915（[0.657, 1.276]）及び 0.899（[0.613, 1.319]）であり、腸溶錠を投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} は速放錠を投与したときに比べ、それぞれ 8.5%及び 10.1%低かった。また、コホート F-2 においても、C_{max} 及び AUC_{24} の最小二乗平均値（腸溶錠／速放錠）の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 0.826（[0.616, 1.108]）及び 0.807（[0.596, 1.094]）であり、腸溶錠を投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} は速放錠を投与したときに比べ、それぞれ 17.4%及び 19.3%低かった。コホート M-1 の男性では、速放錠及び腸溶錠を投与したときの Lu AA21004 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）の最小二乗平均値に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-10　Lu AA21004 の速放錠又は腸溶錠を反復投与したときの C_{max} 及び AUC の比較

コホート	パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（腸溶錠／速放錠）	
		n	速放錠	n	腸溶錠	点推定値	90%CI
F-1 (10/20 mg)	C_{max} (ng/mL)	7	31.342	6	28.688	0.915	(0.657, 1.276)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	7	619.324	6	556.661	0.899	(0.613, 1.319)
F-2 (20/30 mg)	C_{max} (ng/mL)	6	47.638	7	39.356	0.826	(0.616, 1.108)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	6	969.874	7	782.941	0.807	(0.596, 1.094)
M-1 (20/30 mg)	C_{max} (ng/mL)	7	41.147	7	40.507	0.984	(0.609, 1.592)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	7	806.652	7	763.108	0.946	(0.562, 1.592)

総括報告書 Table 11.j（5.3.1.2-1）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 2.7.6.4-11 に示す。

有害事象の発現頻度は、女性において、プラセボ群では 62.5%（5/8 例）、速放錠 10/20 mg 群では 71.4%（5/7 例）、速放錠 20/30 mg 群では 85.7%（6/7 例）、腸溶錠 10/20 mg 群では 85.7%（6/7 例）及び腸溶錠 20/30 mg 群では 100%（7/7 例）であった。男性において、プラセボ群では 50.0%（2/4 例）、速放錠 20/30 mg 群では 42.9%（3/7 例）及び腸溶錠 20/30 mg 群では 57.1%（4/7 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の発現頻度は、女性において、プラセボ群では 62.5%（5/8 例）、速放錠 10/20 mg 群では 57.1%（4/7 例）、速放錠 20/30 mg 群及び腸溶錠 10/20 mg 群ではともに 85.7%（6/7 例）並びに腸溶錠 20/30 mg 群では 100%（7/7 例）であった。男性において、プラセボ群では 50.0%（2/4 例）、速放錠 20/30 mg 群では 14.3%（1/7 例）及び腸溶錠 20/30 mg 群では 57.1%（4/7 例）であった。

有害事象の程度はすべて軽度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-11　有害事象の概略

		女性（コホート F-1、F-2）					男性（コホート M-1）		
		プラセボ [a] (n=8)	速放錠 10/20 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	プラセボ (n=4)	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)
すべての有害事象		5 (62.5)	5 (71.4)	6 (85.7)	6 (85.7)	7 (100)	2 (50.0)	3 (42.9)	4 (57.1)
すべての有害事象（件数）		7	12	11	13	12	5	4	4
因果関係	否定できない	5 (62.5)	4 (57.1)	6 (85.7)	6 (85.7)	7 (100)	2 (50.0)	1 (14.3)	4 (57.1)
	なし	0	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (28.6)	0
程度	軽度	5 (62.5)	5 (71.4)	6 (85.7)	6 (85.7)	7 (100)	2 (50.0)	3 (42.9)	4 (57.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象 [b]		0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）

a. コホート F-1 及び F-2 のプラセボ群を併合

b. 当該事象に対する処置として、治験薬の投与を中止又は投与中断した有害事象

総括報告書 Table 12.a、16.1.9.3_3.1.2、16.1.9.3_3.1.3（5.3.1.2-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.4-12 に示す。

プラセボ群を除くいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、食欲減退、頭痛、下痢、便秘、悪心、そう痒症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

表 2.7.6.4-12　すべての有害事象

有害事象	女性（コホート F-1、F-2）					男性（コホート M-1）		
器官別大分類	プラセボ [a]	速放錠	速放錠	腸溶錠	腸溶錠	プラセボ	速放錠	腸溶錠
基本語		10/20 mg	20/30 mg	10/20 mg	20/30 mg		20/30 mg	20/30 mg
	(n=8)	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=4)	(n=7)	(n=7)
有害事象発現例数	5 (62.5)	5 (71.4)	6 (85.7)	6 (85.7)	7 (100)	2 (50.0)	3 (42.9)	4 (57.1)
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	1 (25.0)	0	0
頭痛	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	1 (25.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (37.5)	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (71.4)	5 (71.4)	1 (25.0)	1 (14.3)	0
下痢	1 (12.5)	1 (14.3)	0	3 (42.9)	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0
便秘	2 (25.0)	1 (14.3)	0	0	3 (42.9)	0	0	0
悪心	0	0	3 (42.9)	0	0	1 (25.0)	0	0
下腹部痛	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	3 (42.9)	3 (42.9)	4 (57.1)	2 (28.6)	0	1 (14.3)	2 (28.6)
そう痒症	1 (12.5)	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	2 (28.6)
全身性そう痒症	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (12.5)	0	0	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0	0
頻尿	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0	0
排尿困難	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
陰茎痛	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (12.5)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
異常感	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
熱感	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. コホート F-1 及び F-2 のプラセボ群を併合
総括報告書 Table 12.b（5.3.1.2-1）から引用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-13 に示す。

プラセボ群を除くいずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、食欲減退、頭痛、下痢、便秘、悪心、そう痒症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 2.7.6.4-13　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

有害事象	女性（コホート F-1、F-2）					男性（コホート M-1）		
器官別大分類 基本語	プラセボ [a] (n=8)	速放錠 10/20 mg (n=7)	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 10/20 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)	プラセボ (n=4)	速放錠 20/30 mg (n=7)	腸溶錠 20/30 mg (n=7)
有害事象発現例数	5 (62.5)	4 (57.1)	6 (85.7)	6 (85.7)	7 (100)	2 (50.0)	1 (14.3)	4 (57.1)
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	2 (28.6)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	1 (25.0)	0	0
頭痛	0	0	1 (14.3)	0	3 (42.9)	1 (25.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (37.5)	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (71.4)	5 (71.4)	1 (25.0)	1 (14.3)	0
下痢	1 (12.5)	1 (14.3)	0	3 (42.9)	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0
便秘	2 (25.0)	1 (14.3)	0	0	3 (42.9)	0	0	0
悪心	0	0	3 (42.9)	0	0	1 (25.0)	0	0
下腹部痛	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	2 (28.6)	3 (42.9)	4 (57.1)	2 (28.6)	0	1 (14.3)	2 (28.6)
そう痒症	1 (12.5)	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	2 (28.6)
全身性そう痒症	0	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0
発疹	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0
排尿困難	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
陰茎痛	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (12.5)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
異常感	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0
熱感	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (28.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. コホート F-1 及び F-2 のプラセボ群を併合
総括報告書 16.1.9.3_3.1.4（5.3.1.2-1）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、血液凝固系検査及び尿検査）については、基準値外の値が散見されたが、ほとんどは臨床的に問題でなかった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が複数例でみられたが、肝機能検査値について一定の傾向はみられず、用量依存的な変化もみられなかった。2

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、体重及び心電図ついては、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

5）妊娠

2 例の妊娠が報告された。このうち 1 例（被験者識別コード：102、コホート F-1）は、ベースライン時の妊娠検査では陰性であったが、最終投与 2 日後に陽性と認められ、妊娠 5 週と診断された。本被験者はプラセボ群であったため、その後の追跡調査は実施しなかった。他の 1 例（被験者識別コード：316、コホート F-2）は、治験終了時（最終投与 5 日後）の妊娠検査では陰性であったが、最終投与 46 日後に陽性と認められた。本被験者は最終投与の約 3 週間後に妊娠したと推定されたが、被験者は人工妊娠中絶手術を受けたため追跡調査はその時点で終了した。

2.7.6.4.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を速放錠又は腸溶錠を用いて 30 mg までの用量で反復投与したとき、男性における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の曝露量は、速放錠群及び腸溶錠群間で同程度であった。女性では、腸溶錠群に比べて速放錠群で曝露量は高かったが、臨床的に意味のある差ではなかった。

（2）安全性

- 健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を速放錠又は腸溶錠を用いて 30 mg までの用量で反復投与したときの有害事象の発現頻度は、男性に比べて女性で高かった。
- 健康成人男性及び女性に Lu AA21004 を速放錠又は腸溶錠を用いて 30 mg までの用量で反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.5 国内第 1 相単回、反復投与試験（CPH-001 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.3.1-1

2.7.6.5.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回投与したとき及び健康成人男女を対象として Lu AA21004 を反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	本試験は、Part A（単回投与）及び Part B（反復投与）からなる第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。 Part A は男性を対象とし、Lu AA21004 2.5 mg（ステップ 1）を開始用量として、40 mg（ステップ 5）まで漸増した。また、ステップ 1 では絶食下で投与後 14 日間以上の休薬期間を置いた後、食後条件で同用量を同一被験者に投与し、食事が薬物動態に与える影響を探索的に評価した。 各ステップ 9 例の男性を、Lu AA21004 群（6 例）又はプラセボ群（3 例）に無作為に割り付けた。 Part B は男性及び女性を対象とし、Lu AA21004 を 5、10 及び 20 mg の用量で 12 日間反復投与した（ステップ 6～8、女性はステップ 6 及び 7 のみ）。 ステップ 6 及び 7 では、男性 9 例と女性 9 例を、それぞれ Lu AA21004 群（6 例）又はプラセボ群（3 例）に無作為に割り付けた。ステップ 8 では、男性 9 例を Lu AA21004 群（6 例）又はプラセボ群（3 例）に無作為に割り付けた。
実施施設数	1 施設（日本）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人男性及び女性 **選択基準** (1) 日本人の健康成人志願者。 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下である者。 (3) 試験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者。 (4) 試験への参加に先立って、文書により同意が得られる者。 (5) スクリーニング検査時の体重が男性は 50 kg 以上、女性は 45 kg 以上、かつ BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満である者。 (6) 妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない）の場合、スクリーニング検査時から治験薬投与終了後 4 週まで適切な避妊の実施に同意する者（Part B のステップ 6 及び 7 のみ）。 (7) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体及び梅毒血清反応検査がいずれも陰性である者。 (8) スクリーニング検査時及び治験薬投与前の診察・身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査等の結果、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当であると認めた者[注)]。 [注)] スクリーニング検査時及び治験薬投与までの検査において臨床検査結果（Day-1 のホルモン検査を除く）が医療機関の基準値から逸脱せず、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン及び心電図に異常所見を認めない者。なお、基準値からの逸脱又は異常所見が認められてもそれが必ずしも臨床的に意味があるとはいえない場合、治験責任医師又は治験分担医師が関連項目、関連所見を総合的に考慮した上で、医学的な判断の下に本試験に組み入れることは可能とする。 **除外基準** (1) 肝障害、腎障害、心血管系疾患、血液疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患及び精神疾患等の本試験の参加に不適当と考えられる現病歴又は既往歴のある者。 (2) 薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者。 (3) 薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者。 (4) 末梢静脈からの採血が困難な者。

表 2.7.6.5-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5)　治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までに 200 mL 以上の全血採血又は治験薬投与開始の 12 週間（84 日）前から治験薬投与開始時までに 400 mL 以上の全血採血を行った者。 (6)　治験薬投与開始の 52 週間（364 日）前から治験薬投与開始時までに実施した全血採血の総量が 800 mL 以上の者。 (7)　治験薬投与開始の 2 週間（14 日）前から治験薬投与開始時までに成分採血を実施した者。 (8)　治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までに医薬品（市販薬を含む）を使用した者。 (9)　治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までにビタミン剤、漢方薬又はサプリメント（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、メラトニンを含む）を使用した者。 (10)　治験薬投与開始の 72 時間前から治験薬投与開始時までにグレープフルーツ（果汁、果肉）、カフェイン、アルコールを含む食物・飲料を摂取した者。 (11)　治験薬投与開始の 16 週間（112 日）前から治験薬投与開始時までに他の治験薬の投与を受けた者。 (12)　過去に Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (13)　妊婦又は授乳婦である女性（Part B のステップ 6 及び 7 のみ）。 (14)　その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した者。
用法・用量及び投与期間	治験薬は、各ステップで以下のとおり経口投与した。 Part A 1a（2.5 mg）：Lu AA21004 2.5 mg 又はプラセボ 1 カプセルを絶食下で単回投与した。 1b（2.5 mg）：Lu AA21004 2.5 mg 又はプラセボ 1 カプセルを朝食開始 30 分後に単回投与した。なお、ステップ 1a と同一被験者に、14 日間以上の休薬期間の後、同用量を食後投与した。 2（5 mg）：　Lu AA21004 5 mg 又はプラセボ 1 カプセルを絶食下で単回投与した。 3（10 mg）：Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ 1 カプセルを絶食下で単回投与した。 4（20 mg）：Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ 2 カプセルを絶食下で単回投与した。 5（40 mg）：Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ 4 カプセルを絶食下で単回投与した。 Part B 6（5 mg）：　Lu AA21004 5 mg 又はプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回 12 日間朝食開始 30 分後に投与した。 7（10 mg）：Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回 12 日間朝食開始 30 分後に投与した。 8（20 mg）：Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ 2 カプセルを 1 日 1 回 12 日間朝食開始 30 分後に投与した。
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、尿中排泄率及び薬物動態学的パラメータ **安全性** 有害事象、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、ホルモン検査及び尿検査）
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団（血漿中）： 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もなく、最低限の試験計画規定を完了し、血漿中の薬物動態が評価可能な被験者 · 薬物動態データの解析対象集団（尿中）： 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もなく、最低限の試験計画規定を完了し、尿中の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： 治験薬が投与されたすべての被験者

表 2.7.6.5-1　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（プラセボ群の被験者を除く）を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の要約統計量を投与量、投与方法（絶食下又は食後投与、Part A のみ）及び性別（Part B のみ）ごとに算出した。また、薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{216}、AUC_{last}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、$MRT_{\infty,ev}$）の要約統計量を投与量、投与方法（Part A のみ）及び性別（Part B のみ）ごとに算出した。 単回投与時のデータを対象に、パワーモデル（$Y=\alpha \times Dose^{\beta}$）及び線形回帰モデル（$Y=\alpha+\beta \times Dose$）を用いて Lu AA21004 の AUC 及び C_{max} の用量比例性を検討した。 食事の影響を探索的に検討するため、ステップ 1a 及び 1b のデータを用い、Lu AA21004 の AUC 及び C_{max} を自然対数変換した後、ANOVA により投与方法における差（食後投与－絶食下投与）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。 薬物動態の性差を検討するため、ステップ 6 及び 7 の Day 12 のデータを対象とし、Lu AA21004 の単位体重あたりの投与量で補正した AUC_{24} 及び C_{max} を自然対数変換した後、ANOVA により性別における差（女性－男性）の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。 累積尿中排泄率の要約統計量を投与量、投与方法（Part A のみ）及び性別（Part B のみ）ごとに算出した。また、Lu AA34443 の CL_R の要約統計量を投与量、投与方法（Part A のみ）及び性別（Part B のみ）ごとに算出した。 **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。有害事象については、投与量、投与方法（Part A のみ）及び性別（Part B のみ）ごとに頻度集計した。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、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、その基本語又は器官別大分類に 1 例として計上した。治験薬との因果関係別の被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、基本語又は器官別大分類それぞれの最も因果関係の強いカテゴリに 1 例として計上した。程度別の被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、基本語又は器官別大分類それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。 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。 明らかに関連あり ・時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合 偶然の再投与により同様の所見を認める場合 薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合 体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ現病歴、併用薬、併用処置等の当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合 関連あるかもしれない ・時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、現病歴、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合 * 例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの 関連なし ・時間的に相関関係がないと考えられる場合 ・現病歴、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合 「明らかに関連あり」、「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量、投与方法（Part A のみ）及び性別（Part B のみ）ごとに算出した。

表 2.7.6.5-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	90 例 Part A：45 例（男性 45 例） Part B：45 例（男性 27 例、女性 18 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 6 月 10 日（最初の被験者を組み入れた日） 試験終了日：2008 年 9 月 22 日（最後の被験者の観察終了日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-2（Part A）及び表 2.7.6.5-3（Part B）に示す。

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール（Part A）

	スクリーニング	投与前日	投与期間								終了／中止 [a]
Day	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8, 9	10
同意取得	X										
被験者背景、身長	X										
既往歴、現病歴、薬剤歴	X										
無作為化		X[b]									
診察 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
体重 [d]	X	X			X				X		X
バイタルサイン [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
12 誘導心電図 [f]	X	X	X	X		X		X			X
臨床検査 [g]	X	X		X			X				X[h]
薬物動態評価用採血 [i]			X	X	X	X	X	X	X		X
薬物動態評価用採尿 [j]			X	X	X						
治験薬投与			X								
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血			X								

a. 中止した被験者は最終来院時の検査を実施した。
b. 無作為化は、適格性確認後、Day -1 から Day 1 の投与開始前までに行った。
c. 診察は Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 3 及び 8 時間後、Day 2 以降は投与 32、56、80、104、128、144 及び 216 時間後に実施した。
d. 体重は Day -28～-2、Day -1、Day 3 以降は投与 48、144 及び 216 時間後に測定した。
e. バイタルサインは Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前（ステップ 1b では朝食前）、投与 1、4、8 及び 12 時間後、Day 2 以降は投与 24、48、72、96、120、144 及び 216 時間後に測定した。
f. 12 誘導心電図は Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前（ステップ 1b では朝食前）、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 2 以降は投与 32、80、128 及び 216 時間後に測定した。
g. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、ホルモン検査及び尿検査）は Day -28～-2、Day -1、Day 2 以降は投与 24、96 及び 216 時間後に実施した。免疫学的検査及び尿中薬物検査は Day -28～-2 にのみ実施した。
h. Day 6 以降に被験者の自発的な中止等の理由により中止した被験者については、治験責任医師の判断により必要に応じて実施した。
i. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定のため、Day 1 の投与前（ステップ 1b では朝食前）、投与 1、2、4、5、6、7、8、9、10、12 及び 16 時間後、Day 2 以降は投与 24、36、48、72、96、120、144 及び 216 時間後に採血した。
j. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の尿中濃度測定のため、Day 1～3 の投与前（スポット尿）、投与 0～6、6～12、12～24 及び 24～48 時間後に蓄尿を実施した。

表 2.7.6.5-3　試験スケジュール（Part B）

	スクリーニング	投与前日	投与期間									終了／中止[a]
Day	-28～-2	-1	1	2～11	12	13	14	15	16	17	18, 19	20
同意取得	X											
被験者背景、身長	X											
既往歴、現病歴、薬剤歴	X											
無作為化		X[b]										
診察[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
体重[d]	X	X		X	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[f]	X	X	X	X	X		X					X
臨床検査[g]	X	X		X			X			X		X[h]
妊娠検査[i]	X	X										X
薬物動態評価用採血[j]			X	X	X	X	X	X	X	X		X
薬物動態評価用採尿[k]			X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬投与			X	X	X							
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血			X									

a. 中止した被験者は最終来院時の検査を実施した。
b. 無作為化は、適格性確認後、Day -1 から Day 1 の投与開始前までに行った。
c. 診察は Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 3 及び 8 時間後、Day 2～11 の投与 8 時間後、Day 13 以降は最終投与 32、56、80、104、120 及び 192 時間後に実施した。
d. 体重は Day -28～-2、Day -1、Day 6 及び 12 の投与前、Day 15 以降は最終投与 72、120 及び 192 時間後に測定した。
e. バイタルサインは Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 1、4、8 及び 12 時間後、Day 2～11 の投与前及び投与 8 時間後、Day 12 の投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 13 以降は最終投与 24、48、72、96、120 及び 192 時間後に測定した。
f. 12 誘導心電図は Day -28～-2、Day -1、Day 1 及び 12 の投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 3、6 及び 9 の投与 8 時間後、Day 14 以降は最終投与 56 及び 192 時間後に測定した。
g. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、ホルモン検査及び尿検査）は Day -28～-2、Day -1、Day 5 及び 10 の投与前、Day 14 以降は最終投与 48、120 及び 192 時間後に実施した。免疫学的検査及び尿中薬物検査は Day -28～-2 にのみ実施した。
h. Day 18 以降に被験者の自発的な中止等の理由により中止した被験者については、治験責任医師の判断により必要に応じて実施した。
i. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
j. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定のため、Day 1 及び 12 の投与前、投与 1、2、4、5、6、7、8、9、10、12 及び 16 時間後、Day 2～11 の投与前、Day 13 以降は最終投与 24、36、48、72、96、120 及び 192 時間後に採血した。
k. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の尿中濃度測定のため、ステップ 6 では投与前（スポット尿）及び Day 1～16 に連日 24 時間蓄尿を実施した。ステップ 7 及び 8 では投与前（スポット尿）並びに Day 1 及び 12 に 24 時間蓄尿を実施した。

2.7.6.5.2 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 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示す。

444 例がスクリーニングされ、そのうち 130 例が試験に組み入れられた。組み入れられた被験者のうち、Part A 及び B でそれぞれ 45 例が無作為化され、全例に治験薬が投与された。Part A 及び B ともすべての被験者が試験を完了した。

Part A では、治験薬が投与されたのべ 54 例を安全性データの解析対象集団例とし、そのうち、ステップ 5 の 2 例を薬物動態データの解析対象集団（血漿中）及び薬物動態データの解析対象集団（尿中）から除外した。なお、ステップ 1a の 1 例は、絶食下の薬物動態データの解析集団（血漿中）から除外した。

Part B では、治験薬が投与された 45 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（尿中）とし、そのうち、ステップ 6 の 1 例を薬物動態データの解析対象集団（血漿中）から除外した。

表 2.7.6.5-4　被験者の内訳（Part A）

	プラセボ群	Lu AA21004					プラセボ[a]群	Lu AA21004 2.5 mg[a]群
		2.5 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群		
治験薬投与例	-[b]	6	6	6	6	6	3	6
完了	-[b]	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
中止	-[b]	0	0	0	0	0	0	0
安全性データの解析対象集団	15 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団（血漿中）	15 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	3 (100.0)	6 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団（尿中）	15 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	3 (100.0)	6 (100.0)

例数（%）

a. 食後投与

b. 各ステップのいずれもプラセボ投与例は 3 例〔完了 3 例（100.0%）、中止 0 例（0.0%）〕

総括報告書 16.1.9.3_1.1.3.4.1 ~ 1.1.3.4.6、1.3.1.1（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.5-5　被験者の内訳（Part B）

	男性				女性		
	プラセボ群	Lu AA21004			プラセボ群	Lu AA21004	
		5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群		5 mg 群	10 mg 群
治験薬投与例	-[a]	6	6	6	-[a]	6	6
完了	-[a]	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	-[a]	6 (100.0)	6 (100.0)
中止	-[a]	0	0	0	-[a]	0	0
安全性データの解析対象集団	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団（血漿中）	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団（尿中）	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)

例数（%）

a. 各ステップのいずれもプラセボ投与例は 3 例〔完了 3 例（100.0%）、中止 0 例（0.0%）〕

総括報告書 16.1.9.3_1.1.3.4.7 ~ 1.1.3.4.11、1.3.1.2（5.3.3.1-1）から引用

（2）被験者背景

Part A 及び B における被験者背景を表 2.7.6.5-6 及び表 2.7.6.5-7 に示す。

Part B の女性の体重を除き、いずれの項目についても投与群間で明らかな違いはみられなかった。Part B の女性の体重（平均値）は、プラセボ群及び Lu AA21004 10 mg 群に比べ 5 mg 群で高かった。

表 2.7.6.5-6　被験者背景（Part A）

	プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004					プラセボ[a]群 (n=3)	Lu AA21004 2.5 mg[a]群 (n=6)
		2.5 mg 群 (n=6)	5 mg 群 (n=6)	10 mg 群 (n=6)	20 mg 群 (n=6)	40 mg 群 (n=6)		
年齢（歳）	26.1 (4.49)	25.7 (4.55)	24.5 (6.47)	27.2 (3.25)	27.7 (8.85)	25.5 (4.85)	22.3 (3.21)	25.7 (4.55)
身長（cm）	171.5 (4.47)	182.0 (5.22)	170.0 (4.60)	174.5 (6.66)	168.7 (6.53)	172.5 (6.60)	174.0 (3.00)	182.0 (5.22)
体重（kg）	60.70 (4.557)	70.57 (6.173)	60.75 (4.942)	66.88 (6.532)	61.58 (7.841)	64.03 (2.893)	60.13 (1.704)	70.57 (6.173)
BMI（kg/m^2）	20.69 (1.774)	21.27 (1.467)	21.00 (1.051)	21.97 (1.353)	21.57 (1.724)	21.58 (1.805)	19.87 (0.115)	21.27 (1.467)
CLcr（mL/min）	129.8 (21.21)	142.8 (10.83)	130.2 (26.57)	139.7 (36.33)	132.0 (19.16)	123.8 (13.92)	152.3 (27.57)	142.8 (10.83)

平均値（標準偏差）

a. 食後投与

総括報告書 Table 10.a、Table 10.b（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.5-7　被験者背景（Part B）

	男性				女性		
	プラセボ群 (n=9)	Lu AA21004			プラセボ群 (n=6)	Lu AA21004	
		5 mg 群 (n=6)	10 mg 群 (n=6)	20 mg 群 (n=6)		5 mg 群 (n=6)	10 mg 群 (n=6)
年齢（歳）	26.9 (5.97)	25.3 (3.83)	28.5 (7.87)	29.3 (10.07)	25.3 (5.61)	25.8 (6.68)	32.3 (8.26)
身長（cm）	170.7 (4.64)	171.5 (3.62)	169.2 (1.60)	173.8 (4.58)	156.8 (2.32)	164.2 (3.43)	160.0 (4.05)
体重（kg）	61.67 (6.556)	58.08 (3.233)	60.62 (4.749)	60.05 (2.956)	50.58 (3.781)	60.98 (3.525)	51.95 (3.438)
BMI（kg/m^2）	21.14 (1.536)	19.75 (0.582)	21.17 (1.450)	19.87 (0.776)	20.58 (1.422)	22.67 (1.769)	20.32 (1.673)
CLcr（mL/min）	129.8 (18.97)	125.7 (10.54)	122.2 (24.22)	141.3 (22.58)	129.0 (15.85)	159.2 (32.85)	136.3 (41.03)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Table 10.c、Table 10.d（5.3.3.1-1）から引用

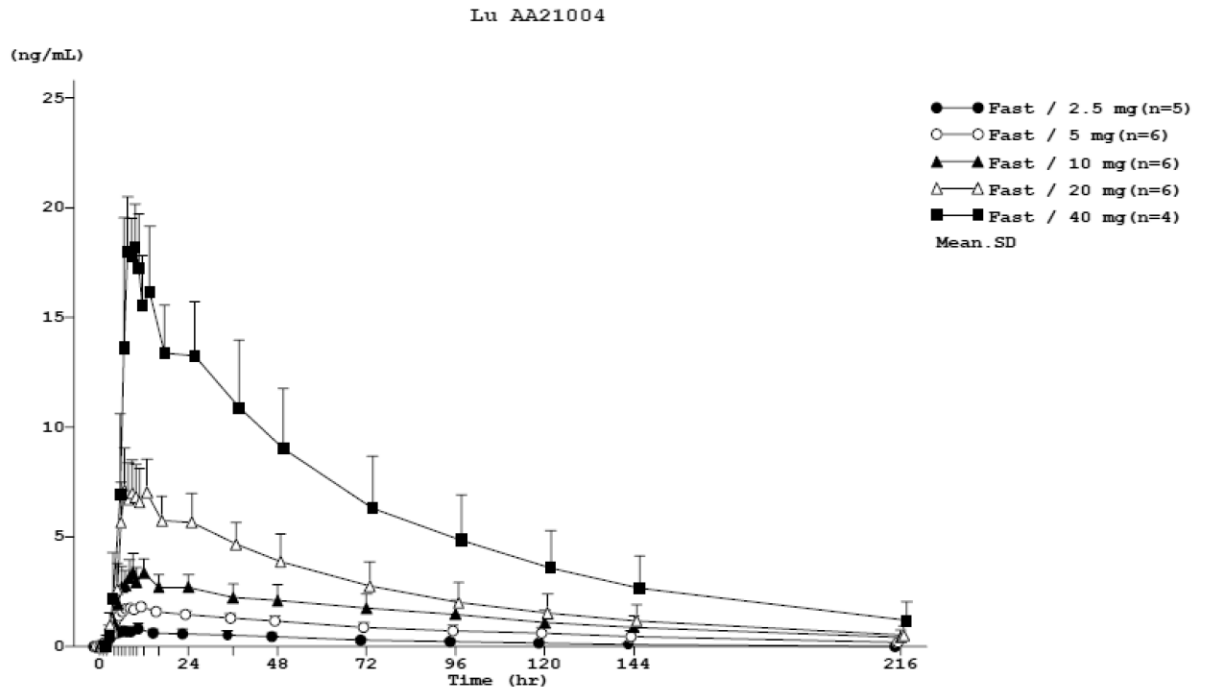
（3）薬物動態の結果

1）Part A（単回投与）

① Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 2.5～40 mg を単回投与したときの Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.5-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-8 に示す。

AUC_∞（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 54.98～1308 h*ng/mL 及び 0.72～19.43 ng/mL であり、いずれも用量の増加に伴い増加した。投与後の Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は 6.0～12.0 時間、$t_{1/2z}$（平均値）は 48.92～69.44 時間であった。



総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.6.5-1　Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移（Part A）

表 2.7.6.5-8　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（Part A）

パラメータ（単位）	Lu AA21004					
	2.5 mg 群（絶食下）(n=5)	2.5 mg 群（食後）(n=6)	5 mg 群 (n=6)	10 mg 群 (n=6)	20 mg 群 (n=6)	40 mg 群 (n=4)
C_{max} (ng/mL)	0.84 (0.26)	0.72 (0.16)	1.87 (0.09)	3.52 (0.77)	7.68 (1.70)	19.43 (2.39)
t_{max} (h)	12.0 (6-12)	10.5 (6-12)	10.5 (7-12)	10.5 (6-12)	9.0 (6-12)	6.0 (5-8)
AUC_{216} (h*ng/mL)	50.82 (20.27)	49.80 (14.10)	159.8 (44.64)	299.8 (114.42)	511.7 (181.92)	1200 (380.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	47.08 (18.04)	46.25 (12.25)	157.1 (48.10)	298.6 (116.36)	511.7 (181.92)	1200 (380.00)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	56.54 (20.75)	54.98 (14.08)	188.1 (68.32)	348.1 (153.52)	560.2 (228.39)	1308 (475.47)
λ_z (1/h)	0.0144 (0.0022)	0.0142 (0.0019)	0.0107 (0.0030)	0.0115 (0.0043)	0.0135 (0.0037)	0.0127 (0.0027)
$t_{1/2z}$ (h)	48.92 (7.22)	49.58 (6.26)	69.44 (20.83)	66.04 (20.03)	55.10 (16.00)	56.55 (13.00)
CL/F (L/h)	50.03 (20.01)	48.39 (13.78)	29.62 (10.33)	35.23 (19.17)	41.39 (17.55)	33.97 (13.08)
V_z/F (L)	3412 (1030.7)	3414 (875.94)	2738 (415.47)	2935 (606.57)	2987 (523.73)	2609 (482.19)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	74.63 (11.72)	76.50 (8.36)	104.5 (32.52)	101.9 (28.80)	79.81 (23.94)	80.22 (20.13)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小-最大）
総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-1）から引用

② Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 2.5～40 mg を単回投与したときの Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-9 に示す。

Lu AA34443 の AUC_{∞}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 80.42～1419 h*ng/mL 及び 2.25～46.63 ng/mL であった。Lu AA34443 の t_{max}（中央値）は 4.5～6.0 時間であり、Lu AA21004 の t_{max}（中央値）より短かった。Lu AA34443 の $t_{1/2z}$（平均値）は 50.61～81.23 時間であった。