MR（平均値）は 1.06～1.56 であった。MR に投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.5-9　Lu AA34443 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)	2.55 (1.06)	2.25 (0.68)	4.72 (3.44)	8.38 (8.58)	25.32 (10.47)	46.63 (20.20)
t_{max} (h)	6.0 (4-7)	6.0 (6-8)	6.0 (5-7)	5.5 (5-6)	5.0 (4-6)	4.5 (4-7)
AUC_{216} (h*ng/mL)	65.16 (11.87)	66.48 (9.82)	161.3 (66.29)	266.2 (155.92)	790.2 (190.87)	1325 (295.25)
AUC_{last} (h*ng/mL)	62.17 (12.00)	62.74 (8.71)	151.5 (65.33)	261.5 (151.26)	790.2 (190.87)	1325 (295.25)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	80.42 (14.85)	82.90 (6.72)	190.3 (64.55)	294.8 (147.79)	835.5 (190.84)	1419 (289.41)
λ_z (1/h)	0.0157 (0.0053)	0.0128 (0.0031)	0.0098 (0.0041)	0.0109 (0.0044)	0.0136 (0.0031)	0.0125 (0.0035)
$t_{1/2z}$ (h)	50.61 (25.01)	56.64 (12.93)	81.23 (31.10)	70.63 (23.32)	53.37 (12.66)	58.72 (16.32)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	65.08 (31.94)	75.18 (17.51)	105.1 (45.13)	93.64 (34.78)	67.71 (22.08)	73.33 (25.07)
MR[a]	1.43 (0.56)	1.45 (0.39)	1.06 (0.60)	1.13 (1.24)	1.56 (0.63)	1.10 (0.43)

平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小-最大）

a. Lu AA34443 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}

総括報告書 Table 11.b（5.3.3.1-1）から引用

③ Lu AA39835 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 AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-10 に示す。

Lu AA39835 の AUC_{∞}（平均値）は、2.5 mg 群では定量下限未満であったため算出できず、5～40 mg 群では 4.80～45.28 h*ng/mL であった。Lu AA39835 の C_{max}（平均値）は 0.00～0.50 ng/mL であった。Lu AA39835 の t_{max}（中央値）は、6～10 時間、Lu AA39835 の $t_{1/2z}$（平均値）は 32.32～132.9 時間であった。

MR（平均値）はいずれの投与群でも 0.1 未満であった。

表 2.7.6.5-10　Lu AA39835 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)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.04 (0.05)	0.08 (0.02)	0.25 (0.12)	0.50 (0.11)
t_{max} (h)	- [a]	- [a]	8 (7-12) [c]	10 (6-48)	8 (6-24)	6 (5-8)
AUC_{216} (h*ng/mL)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.12 (2.26)	7.68 (2.20)	20.65 (7.15)	38.85 (8.15)
AUC_{last} (h*ng/mL)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.99 (2.06)	6.79 (1.71)	19.15 (6.64)	37.38 (9.68)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	- [a]	- [a]	4.80 (4.62) [d]	15.3 (1.86)	25.8 (7.11)	45.28 (10.99)
λ_z (1/h)	- [a]	- [a]	0.0257 (0.0148) [d]	0.0058 (0.0021)	0.0101 (0.0031)	0.0105 (0.0023)
$t_{1/2z}$ (h)	- [a]	- [a]	32.32 (18.59) [d]	132.9 (45.53)	74.40 (21.76)	69.16 (18.61)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	- [a]	- [a]	51.35 (26.31) [d]	199.9 (62.70)	113.3 (32.36)	103.9 (28.84)
MR[b]	- [a]	- [a]	0.04 (0.04) [d]	0.05 (0.02)	0.05 (0.01)	0.03 (0.01)

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小-最大）

a. すべての被験者ですべての時点の測定値が定量下限未満であったため算出せず。

b. Lu AA39835 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}

c. n=3、すべての時点の測定値が定量下限未満であった Lu AA21004 5 mg 群の 3 例では算出せず。

d. n=2、すべての時点の測定値が定量下限未満であった、又は消失相のデータが不十分であった被験者では算出せず。

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.1-1）から引用

④ 用量比例性

Lu AA21004 2.5～40 mg を単回投与したときの Lu AA21004 の用量比例性をパワーモデル（$Y=\alpha \times Dose^{\beta}$）を用いて検討した結果を表 2.7.6.5-11 に示す。

C_{max} については、係数 β の 95%信頼区間は 1 を含んでいなかったが（1.016～1.197）、点推定値は 1.107 であった。AUC については、いずれも係数 β の 95%信頼区間は 1 を含んでおり、点推定値は 1.053～1.100 であった。また、線形回帰モデル（$Y=\alpha+\beta \times Dose$）を用いて解析した結果、係数 α の 95%信頼区間は C_{max} を除いて 0 を含み、同様の結果が得られた〔総括報告書 Table 11.d、Table 11.e（5.3.3.1-1）〕。

表 2.7.6.5-11　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの用量比例性（パワーモデル）

パラメータ（単位）		点推定値	95%CI	
			下限	上限
C_{max} (ng/mL)	α	0.292	0.235	0.364
	β	1.107	1.016	1.197
AUC_{216} (h*ng/mL)	α	21.794	14.524	32.702
	β	1.076	0.909	1.243
AUC_{last} (h*ng/mL)	α	20.224	13.354	30.629
	β	1.100	0.930	1.271
AUC_{∞} (h*ng/mL)	α	25.615	16.315	40.216
	β	1.053	0.867	1.238

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

⑤ 食事の影響

ステップ 1 において、Lu AA21004 2.5 mg を絶食下及び食後に投与したときの食事が薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.6.5-12 に示す。

C_{max}の最小二乗平均値の比（食後／絶食下）の点推定値は0.856、90%信頼区間は0.760～0.964であり、食後投与時のC_{max}の最小二乗平均値は絶食下投与に比べ14%低かった。AUCの最小二乗平均値の比の点推定値はいずれもほぼ1であり、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。

表 2.7.6.5-12　Lu AA21004の薬物動態に及ぼす食事の影響

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／絶食下）		
			点推定値	90%CI	
				下限	上限
C_{max} (ng/mL)	絶食下	0.806	0.856	0.760	0.964
	食後	0.690			
AUC_{last} (h*ng/mL)	絶食下	44.112	1.002	0.882	1.137
	食後	44.182			
AUC_{216} (h*ng/mL)	絶食下	47.296	0.998	0.879	1.134
	食後	47.204			
AUC_{∞} (h*ng/mL)	絶食下	53.250	0.994	0.872	1.134
	食後	52.945			

総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-1）から引用

⑥ 尿中排泄率

Lu AA21004 2.5～40 mgを単回投与したときの投与48時間後までのLu AA21004、Lu AA34443、Lu AA39835及びこれらの合計の累積尿中排泄率を表2.7.6.5-13に示す。

投与48時間後までの合計の累積尿中排泄率（平均値）は投与量の10.17%～11.85%であり、投与量に関わらずほぼ一定であった。尿中に排泄されたのは主としてLu AA34443であり、Lu AA21004及びLu AA39835はほとんど尿中に排泄されなかった（いずれも0.04%未満）。

表 2.7.6.5-13　投与48時間後までの累積尿中排泄率（Part A）

		Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835	合計
絶食下投与	2.5 mg (n=6)	0.000 (0.0000)	11.61 (3.2340)	0.000 (0.0000)	11.61 (3.2340)
	5 mg (n=6)	0.000 (0.0000)	11.85 (5.4388)	0.000 (0.0000)	11.85 (5.4388)
	10 mg (n=6)	0.0073 (0.0180)	10.37 (7.8500)	0.000 (0.0000)	10.37 (7.8446)
	20 mg (n=6)	0.0230 (0.0230)	11.31 (3.3427)	0.0197 (0.0235)	11.35 (3.3268)
	40 mg (n=4)	0.0344 (0.0173)	11.80 (2.8880)	0.0057 (0.0066)	11.84 (2.8814)
食後投与	2.5 mg (n=6)	0.000 (0.0000)	10.17 (1.6940)	0.000 (0.0000)	10.17 (1.6940)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-1）から引用

2）Part B（反復投与）

① Lu AA21004の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 5～20 mgを反復投与したときのLu AA21004血漿中濃度の経時推移を図2.7.6.5-2に、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.5-14に示す。

Lu AA21004の血漿中濃度は反復投与に伴い徐々に上昇した。血漿中トラフ値の推移から、男性のLu AA21004 5及び20 mg群並びに女性の10 mg群では、Lu AA21004の血漿中濃度はDay 12にはほぼ定常状態に達していると考えられたが、男性の10 mg群及び女性の5 mg群ではDay 12においてもトラフ値の上昇がみられた。

Day 1 において、Lu AA21004 の AUC_{24}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 31.58～109.8 h*ng/mL 及び 1.81～6.54 ng/mL であった。

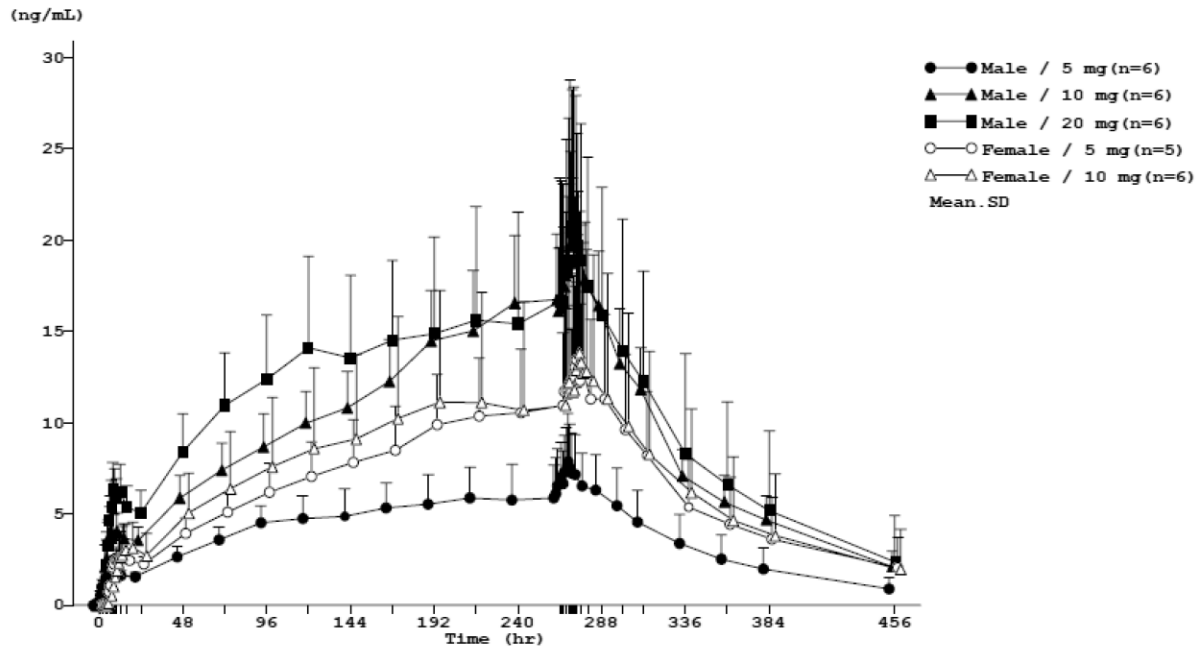
Day 12 において、Lu AA21004 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）はそれぞれ 162.9～432.6 h*ng/mL 及び 8.01～21.38 ng/mL であった。

Day 12 の $AUC_{24,ss}$（平均値）は Day 1 の AUC_{24}（平均値）の 3.891～6.247 倍、Day 12 の $C_{max,ss}$（平均値）は、Day 1 の C_{max}（平均値）の 3.236～5.074 倍であった。$AI_{(AUC)}$（平均値）は 1 に近く、Day 1 と Day 12 の吸収／代謝は大きく異ならなかった。

Day 12 の Lu AA21004 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）は、男性の Lu AA21004 5 及び 10 mg 群間では概ね用量比と同程度の増加がみられたが、男性の Lu AA21004 10 及び 20 mg 群間、並びに女性の 5 及び 10 mg 群間では用量比を下回る増加がみられた。

Day 12 の Lu AA21004 の CL/F_{ss}（平均値）は、女性の Lu AA21004 10 mg 群を除き 20.17～51.47 L/h であり、女性の 10 mg 群は 69.92 L/h と他の群と比べて大きかった。これは女性の Lu AA21004 10 mg 群の 1 例で 263 L/h と大きいためであった。

Day 12 の Lu AA21004 の V_z/F_{ss}（平均値）は 2082～3962 L であり、組織中に広く分布していることが示唆された。



総括報告書 Figure 11.h（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.6.5-2　Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移（Part B）

表 2.7.6.5-14　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（Part B）

時点	パラメータ（単位）	男性			女性	
		Lu AA21004 5 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=5)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	1.81 (0.24)	4.28 (1.31)	6.54 (1.49)	2.72 (0.42)	3.41 (1.40)
	t_{max} (h)	12.0 (7-16)	12.0 (8-24)	8.5 (7-12)	12.0 (7-12)	11.0 (5-24)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	31.58 (4.99)	70.99 (19.89)	109.8 (22.97)	47.05 (6.58)	53.3 (22.89)
Day 12	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	8.01 (2.57)	21.15 (4.05)	21.38 (7.73)	13.54 (4.36)	13.84 (7.72)
	$t_{max,ss}$ (h)	8.0 (7-12)	8.0 (6-12)	8.0 (6-10)	8.0 (1-8)	8.0 (7-8)
	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	162.9 (47.51)	431.7 (76.02)	432.6 (170.57)	284.5 (102.46)	294.8 (166.04)
	$t_{1/2z}$ (h)	58.00 (15.21)	65.06 (13.28)	56.76 (16.98)	79.83 (26.92)	58.04 (23.34)
	CL/F_{ss} (L/h)	33.14 (10.28)	23.80 (4.40)	51.47 (16.62)	20.17 (9.45)	69.92 (94.77)
	V_z/F_{ss} (L)	2597 (272.84)	2229 (579.85)	3962 (974.83)	2082 (362.03)	3674 (2083.6)
	$R_{ac(Cmax)}$	4.398 (1.1090)	5.074 (0.57176)	3.236 (0.68559)	4.988 (1.5044)	3.863 (1.4792)
	$R_{ac(AUC)}$	5.181 (1.3940)	6.247 (0.88450)	3.891 (1.0190)	6.001 (1.9739)	5.253 (2.1991)
	$AI_{(AUC)}$	0.8638 (0.12600) [a]	1.273 (0.55113) [a]	1.014 (0.26768)	1.026 (0.54980)	1.414 (0.42858) [b]

平均値（標準偏差）、t_{max} 及び $t_{max,ss}$ は中央値（最小-最大）

a. n=5

b. n=4

総括報告書 Table 11.i、Table 11.l（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 5～20 mg を反復投与したときの Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-15 に示す。

Lu AA34443 の血漿中濃度は反復投与に伴い上昇し、Day 9 でほぼ定常状態に達した〔総括報告書 Figure 11.i（5.3.3.1-1）〕。

Day 1 において、Lu AA34443 の AUC_{24}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 52.35～230.7 h*ng/mL 及び 4.14～20.72 ng/mL であった。

Day 12 において、Lu AA34443 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）はそれぞれ 176.8～510.8 h*ng/mL 及び 9.78～32.20 ng/mL であった。

反復投与後の Lu AA34443 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）は、男性及び女性のいずれも Lu AA21004 の投与量の増加に伴って増加した。

反復投与後の Lu AA34443 の MR（平均値）は、男性及び女性の Lu AA21004 5 mg 群では 1 に近かったが（0.74～1.25）、女性の 10 mg 群の 1 例では、Lu AA21004 の CL/F が著しく大きかったため、MR が大きくなり（11.34）、Day 12 における同群の MR（平均値）は 2.84 であった。

表 2.7.6.5-15　Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（Part B）

時点	パラメータ（単位）	男性			女性	
		Lu AA21004 5 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=5)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	4.23 (1.39)	8.32 (3.56)	20.72 (11.07)	4.14 (2.78)	17.16 (19.30)
	t_{max} (h)	7.5 (5-8)	7.5 (6-8)	5.5 (5-8)	7.0 (6-7)	9.0 (4-16)
	AUC_{24} (h*ng/mL)	54.55 (14.13)	100.6 (44.01)	230.7 (107.42)	52.35 (29.14)	161.1 (106.25)
Day 12	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	9.78 (2.19)	21.23 (7.62)	32.20 (12.01)	10.47 (3.83)	28.67 (16.02)
	$t_{max,ss}$ (h)	7.0 (4-10)	6.5 (4-8)	5.0 (4-10)	8.0 (5-10)	5.5 (4-10)
	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	176.8 (28.79)	384.8 (130.51)	510.8 (141.63)	187.9 (42.04)	412.0 (73.04)
	$t_{1/2z}$ (h)	63.06 (20.84)	65.99 (6.45)	55.08 (17.75)	76.69 (19.14)	74.76 (35.97)
	MR[a]	1.07 (0.39)	0.83 (0.31)	1.25 (0.64)	0.74 (0.54)	2.84 (4.18)
	$R_{ac(Cmax)}$	2.417 (0.50892)	2.643 (0.29652)	1.695 (0.36376)	2.836 (0.59578)	2.361 (0.94800)
	$R_{ac(AUC)}$	3.377 (0.78263)	3.993 (0.52459)	2.446 (0.69568)	4.019 (0.98688)	3.196 (1.3575)
	$AI_{(AUC)}$	2.045 (0.45384)	2.655 (0.43135)	1.456 (0.38514)	2.412 (0.50160)	2.039 (0.69062)[b]

平均値（標準偏差）、t_{max} 及び $t_{max,ss}$ は中央値（最小-最大）

a. Lu AA34443 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}

b. n=5

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

③ Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 5～20 mg を反復投与したときの Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-16 に示す。

Lu AA39835 の血漿中濃度は、男性の Lu AA21004 5 及び 20 mg 群並びに女性の 10 mg 群では Day 10 にはほぼ定常状態に達していると考えられたが、男性の 10 mg 群及び女性の 5 mg 群では、Lu AA21004 と同様に、Day 12 においてもトラフ値の上昇がみられた〔総括報告書 Figure 11.j（5.3.3.1-1）〕。

Day 1 において、Lu AA39835 の AUC_{24}（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 0.68～3.00 h*ng/mL 及び 0.04～0.18 ng/mL であった。

Day 12 において、Lu AA39835 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）はそれぞれ 5.63～14.42 h*ng/mL 及び 0.26～0.70 ng/mL であった。

反復投与後の Lu AA39835 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）は、男性の Lu AA21004 5 及び 10 mg 群並びに女性では Lu AA21004 の投与量の増加に伴って増加したが、男性の 20 mg 群における Lu AA39835 の $AUC_{24,ss}$（平均値）及び $C_{max,ss}$（平均値）は 10 mg 群と同程度であった。

反復投与後の Lu AA39835 の MR（平均値）は、いずれの投与群においても 0.04 以下であった。

表 2.7.6.5-16　Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（Part B）

時点	パラメータ（単位）	男性			女性	
		Lu AA21004 5 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=5)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	0.04 (0.03)	0.11 (0.04)	0.18 (0.05)	0.07 (0.03)	0.08 (0.04)
	t_{max} (h)	8.5 (7-12) [a]	12.0 (8-24)	8.5 (7-12)	16.0 (10-24)	16.0 (9-24) [a]
	AUC_{24} (h*ng/mL)	0.68 (0.56)	1.77 (0.77)	3.00 (0.86)	1.03 (0.31)	1.17 (0.67)
Day 12	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.26 (0.05)	0.67 (0.19)	0.70 (0.09)	0.35 (0.04)	0.48 (0.23)
	$t_{max,ss}$ (h)	7.5 (4-24)	8.0 (6-12)	7.5 (5-10)	7.0 (1-8)	7.5 (6-9)
	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	5.63 (0.93)	14.17 (3.78)	14.42 (1.54)	7.48 (1.00)	10.44 (5.18)
	$t_{1/2z}$ (h)	66.37 (17.86)	73.88 (12.32)	60.10 (18.02)	83.06 (24.47)	67.09 (32.24)
	MR[b]	0.04 (0.01)	0.03 (0.01)	0.04 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.00)
	$R_{ac(Cmax)}$	4.713 (1.0926) [c]	6.595 (0.80158)	4.24 (1.3000)	5.878 (1.8797)	6.174 (1.7117) [d]
	$R_{ac(AUC)}$	5.795 (1.3418) [c]	8.411 (1.2684)	5.212 (1.9220)	7.828 (2.3444)	9.230 (2.9103) [d]
	$AI_{(AUC)}$	0.2339 (0.19243) [c]	1.085 (0.55582) [d]	0.8027 (0.51542)	1.114 (-) [e]	2.418 (0.10991) [f]

平均値（標準偏差）、t_{max} 及び $t_{max,ss}$ は中央値（最小-最大）

a. Lu AA21004 5 mg 群の男性は n=4、Lu AA21004 10 mg 群の女性は n=5。すべての時点の測定値が定量下限未満であった Lu AA21004 5 mg 群の男性 2 例及び Lu AA21004 10 mg 群の女性 1 例は算出せず。

b. Lu AA39835 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}

c. n=4

d. n=5

e. n=1

f. n=2

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

④ 性差の影響

Lu AA21004 5～10 mg を反復投与したときの性差が薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を表 2.7.6.5-17 に示す。

女性に Lu AA21004 5 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ の最小二乗平均値の比の点推定値は、男性のそれぞれ 1.754 倍及び 1.776 倍であった。

女性に Lu AA21004 10 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ の最小二乗平均値の比の点推定値は、男性のそれぞれ 0.463 倍及び 0.465 倍であった。

Lu AA21004 5 及び 10 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ に、性差による一貫した影響はみられなかった。

表 2.7.6.5-17　Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす性差の影響

			最小二乗平均値	最小二乗平均値の比（女性／男性）		
				点推定値	95%CI	
					下限	上限
Lu AA21004 5 mg	$C_{max,ss}$ (Day 12)	男性	89.008	1.754	1.100	2.796
		女性	156.081			
	$AUC_{24,ss}$ (Day 12)	男性	1820.548	1.776	1.087	2.902
		女性	3233.754			
Lu AA21004 10 mg	$C_{max,ss}$ (Day 12)	男性	125.911	0.463	0.219	0.978
		女性	58.238			
	$AUC_{24,ss}$ (Day 12)	男性	2575.716	0.465	0.201	1.075
		女性	1197.925			

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

⑤ 尿中排泄率

Lu AA21004 5 mg を反復投与したときの投与 384 時間後（最終投与 120 時間後）までの Lu AA21004、Lu AA34443、Lu AA39835 及びこれらの合計の累積尿中排泄率を表 2.7.6.5-18 に示す。

最終投与 120 時間後までの累積尿中排泄率（Lu AA21004 + Lu AA34443 + Lu AA39835）（平均値）は、男性で 19.9%、女性で 17.2%であった。単回投与時と同様に、尿中には主として Lu AA34443 がみられ、Lu AA21004 及び Lu AA39835 の尿中への排泄量はほとんどないか又は定量下限未満であった。

表 2.7.6.5-18　最終投与 120 時間後までの累積尿中排泄率（Part B）

	Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835	合計
男性 5 mg (n=6)	0.0072 (0.0177)	19.84 (3.2330)	0.000 (0.0000)	19.85 (3.2185)
女性 5 mg (n=6)	0.0653 (0.1245)	17.16 (2.5358)	0.000 (0.0000)	17.23 (2.5311)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 11.o（5.3.3.1-1）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 2.7.6.5-19（Part A）及び表 2.7.6.5-20（Part B）に示す。

Part A において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群（絶食下投与）では 33.3%（5/15 例）、Lu AA21004 2.5、5 及び 10 mg 群では各 0%、20 mg 群では 16.7%（1/6 例）、40 mg 群では 50.0%（3/6 例）並びにプラセボ群（食後投与）及び 2.5 mg 群（食後投与）では各 0%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、プラセボ群（絶食下投与）では 26.7%（4/15 例）、Lu AA21004 20 mg 群では 0%、40 mg 群では 50.0%（3/6 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はすべての投与群でみられなかった。

Part B の男性において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 33.3%（3/9 例）、Lu AA21004 5 mg 群及び 20 mg 群では 33.3%（2/6 例）並びに 10 mg 群では 16.7%（1/6 例）であった。Part B の女性において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 83.3%（5/6 例）、Lu AA21004 5 mg 群では 50.0%（3/6 例）及び 10 mg 群では 66.7%（4/6 例）であった。Part B の男性において、

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、プラセボ群では 11.1%（1/9 例）、Lu AA21004 5 及び 20 mg 群では 33.3%（2/6 例）並びに 10 mg 群では 0%であった。Part B の女性において、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、プラセボ群では 0%、Lu AA21004 5 mg 群では 16.7%（1/6 例）及び 10 mg 群では 33.3%（2/6 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、すべての投与群でみられなかった。

表 2.7.6.5-19　有害事象の概略（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)	
すべての有害事象		5 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0
すべての有害事象（件数）		7	0	0	0	1	7	0	0
因果関係	否定できない	4 (26.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0
	なし	1 (6.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
程度	軽度	5 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	2 (33.3)	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

例数（%）
a. 食後投与
総括報告書 12.3.1.2、16.1.9.3_2.1.1.1、2.1.1.2、2.1.1.3、2.1.1.4、16.2.7.b (Part A)（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.5-20　有害事象の概略（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)
すべての有害事象		3 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
すべての有害事象（件数）		5	5	1	2	7	3	9
因果関係	否定できない	1 (11.1)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)
	なし	2 (22.2)	0	1 (16.7)	0	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
程度	軽度	3 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
	中等度	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象[a]		0	0	0	0	0	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又は中断した有害事象。
総括報告書 12.3.1.2、16.1.9.3_2.1.2.1、2.1.2.2、2.1.2.3、2.1.2.4、16.2.7.b (Part B)（5.3.3.1-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.5-21（Part A）及び表 2.7.6.5-22（Part B）に示す。

Part A において、Lu AA21004 のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、40 mg 群の下痢及び嘔吐であった。

Part B において、Lu AA21004 のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、女性の 10 mg 群の頭痛及び異常感であった。

表 2.7.6.5-21　すべての有害事象（Part A）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004 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)	プラセボ [a] 群 (n=3)	Lu AA21004 2.5 mg [a] 群 (n=6)
有害事象発現例数	5 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0
神経系障害	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (13.3)	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0
腹部膨満	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
口渇	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (13.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
尿中血陽性	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 食後投与
総括報告書 Table 12.b（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.5-22　すべての有害事象（Part B）

有害事象 器官別大分類 基本語	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)
有害事象発現例数	3 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
神経系障害	1 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
ほてり	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
悪心	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
腹痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
頻尿	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
尿管結石	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
全身障害および投与局所様態	1 (11.1)	0	0	0	0	0	2 (33.3)
異常感	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
口渇	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
臨床検査	2 (22.2)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1(16.7)	0	0
熱傷	0	0	0	0	1(16.7)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c（5.3.3.1-1）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 2.7.6.5-23（Part A）及び表 2.7.6.5-24（Part B）に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Part A の Lu AA21004 2.5、5、10、20 及び 40 mg 群では、40 mg 群のみにみられ、下痢 50.0%（3/6 例）、嘔吐 33.3%（2/6 例）、湿疹及び発熱が各 16.7%（1/6 例）にみられた。Part A のプラセボ群では絶食下投与時のみに、頭痛、傾眠、腹部膨満、悪心、口渇、尿中血陽性が各 6.7%（1/15 例）にみられた。

Part B では、男性の Lu AA21004 5 及び 20 mg 群の両群でアラニン・アミノトランフェラーゼ増加及び尿中蛋白陽性が各 16.7%（1/6 例）、5 mg 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加及び尿中血陽性が各 16.7%（1/6 例）にみられた。女性の

Lu AA21004 5 mg 群では悪心が 16.7%（1/6 例）、10 mg 群では頭痛 33.3%（2/6 例）、浮動性めまい、悪心及び異常感が各 16.7%（1/6 例）にみられた。男性のプラセボ群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 11.1%（1/9 例）にみられ、女性のプラセボ群ではみられなかった。

表 2.7.6.5-23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Part A）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=15)	Lu AA21004 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)	プラセボ[a]群 (n=3)	Lu AA21004 2.5 mg[a]群 (n=6)
有害事象発現例数	4 (26.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0
神経系障害	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (13.3)	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0
腹部膨満	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
口渇	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. 食後投与
総括報告書 16.1.9.3_2.1.1.4（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.5-24　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Part B）

有害事象 器官別大分類 基本語	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)
有害事象発現例数	1 (11.1)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
悪心	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
臨床検査	1 (11.1)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.3_2.1.2.4（5.3.3.1-1）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（血液学的検査及び血液生化学検査）については、Part A 及び Part B とも基準値外の値が散見され、このうち有害事象として報告されたものもみられたが、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群の間で一定の傾向はみられず、Lu AA21004 各投与群で用量依存的な変化を示す項目もみられなかった。

ホルモン検査及び尿検査については、Part A 及び Part B とも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン及び体重については、Part A 及び Part B とも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

心電図については、Part A 及び Part B とも臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人男性及び女性に Lu AA21004 2.5～40 mg を、単回又は反復投与したときの吸収及び消失は緩やかであった。健康成人男性に Lu AA21004 2.5～40 mg を単回投与したときの Lu AA21004 の t_{max} は 6.0～12.0 時間、$t_{1/2z}$ は 48.92～69.44 時間であった。

・健康成人男性に Lu AA21004 2.5～40 mg を絶食下で単回投与したときの Lu AA21004 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、概ね用量比例性を示した。
・健康成人男性に Lu AA21004 5～20 mg を食後に反復投与した結果、Day 12 の $AUC_{24,ss}$（平均値）は Day 1 の AUC_{24}（平均値）の 3.891～6.247 倍、Day 12 の $C_{max,ss}$（平均値）は、Day 1 の C_{max}（平均値）の 3.236～5.074 倍であった。Day 12 の Lu AA21004 の曝露量は、男性の 10 及び 20 mg 群間、並びに女性の 5 及び 10 mg 群間では用量比と同程度の増加はみられなかった。
・健康成人男性に Lu AA21004 2.5 mg を絶食下又は食後に単回投与した結果、Lu AA21004 の AUC に及ぼす食事の影響はほとんどみられなかったが、食後投与では C_{max} がやや低下した。
・健康成人男性及び女性に Lu AA21004 5～10 mg を食後に反復投与したときの、Lu AA21004 の曝露量に及ぼす性差の影響は明らかにならなかった。

（2）安全性

・健康成人男性に Lu AA21004 2.5～20 mg を絶食下又は食後に単回投与したとき、忍容性は良好であった。Lu AA21004 40 mg を絶食下で単回投与したときも忍容性は良好であったが、下痢及び嘔吐の胃腸障害がみられた。
・健康成人男性に Lu AA21004 5～20 mg、健康成人女性に Lu AA21004 を 5 及び 10 mg を食後に反復投与したとき、忍容性は良好であった。有害事象の発現頻度は女性の方が高かったが、男性及び女性のいずれも Lu AA21004 各投与群とプラセボ群で同程度であった。有害事象の程度はほとんどが軽度であった。
・臨床検査値異常が散見されたが、一定の傾向はみられなかった。バイタルサイン、体重及び心電図に、治験薬の投与に関連する臨床的に問題となる異常はみられなかった。

2.7.6.6 海外第 1 相単回投与試験（10272 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.1-2

2.7.6.6.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**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安全性及び忍容性を検討する。 **副目的** ・健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回投与したときの最大耐用量（MTD）を決定する。 ・健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを検討する。 ・健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回投与したときの体温の変化量を検討する。 ・健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回投与したときの血清中コルチゾールの変化量を検討する。 ・健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を食後に単回投与したときの食事の影響を検討する。 ・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学的／薬力学的パラメータの個体内変動を推定する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験であり、6 つの投与群（Panel 1～6）よりなる。Panel 1～5 では、Lu AA21004 10、20、30、50、75 mg 又はプラセボを単回投与した。Panel 6 では、食事（高脂肪食）が Lu AA21004 の安全性、忍容性、薬物動態学的／薬力学的パラメータに及ぼす影響及び薬物動態学的／薬力学的パラメータの個体内変動を検討するため、Lu AA21004 50 mg 又はプラセボを、絶食下投与、食後投与、絶食下投与の順番で、計 3 回単回投与した。各投与後の休薬期間は少なくとも 14 日間とした。 各 Panel に 9 例を組み入れ、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。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人男性 **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)　試験の各手順が始まる前に、同意書に署名した者。 (3)　男性。 (4)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下である者。 (5)　BMI が 19～29 kg/m^2 である者。 (6)　安静時の脈拍数が 51～100 bpm の基準値範囲内である者。身体状態良好な者では、45～100 bpm でも可とした。 (7)　安静時の仰臥位収縮期血圧が 91～179 mmHg 及び仰臥位拡張期血圧が 51～100 mmHg の基準値範囲内である者。 (8)　起立時の血圧低下（仰臥位及び立位の収縮期血圧の差）が 20 mmHg 未満である者。 (9)　正常な概日リズム（通常午前 6:00～9:00 に起床し、午後 9:00～12:00 に就寝する）を有する者。 (10)　スパイロメーターによる検査で、肺機能が基準値範囲内である者。 (11)　試験前の診察、既往歴、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、尿検査、血液学的検査、免疫学的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。

表 2.7.6.6-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** (1) 治験薬の初回投与前 2 週間以内（一般用医薬品の場合は 1 週間以内）に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤又は一般用医薬品の消失半減期の 5 倍がそれぞれの期間を超える場合はその期間内に使用した者）。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又は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 28 単位を超えるアルコール摂取）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。1 単位はビール 1 パイント、ワイン 1 グラス、スピリッツ 1 シングルショット。 (3) 薬物療法又は非薬物療法（カウンセリング等）を要する精神疾患の既往を有する者。 (4) 気管支喘息又は慢性肺障害の既往を有する者。 (5) 治験薬の投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (6) 治験薬に対する過敏症を有する者。 (7) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (8) 乳糖不耐症を有する者。 (9) 鉄不耐症を有する者。 (10) 肝機能障害、腎機能障害、心血管障害、肺障害、消化管障害、内分泌障害、神経障害、感染症、悪性新生物、代謝障害等の重大な疾患に罹患している者。 (11) スクリーニング時の検査で HIV 感染、HBs 抗原及び HCV 抗体が陽性の者。 (12) 治験薬の投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。 (13) 喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（パッチ、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スクリーニング 3 ヵ月以上前に禁煙していること。 (14) スクリーニング又はベースライン時のアルコール検査又は薬物乱用検査（オピエート、メサドン、コカイン、メタンフェタミン、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。 (15) 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 法の補正式を用いて補正した QTc 間隔が 430 msec を超えると判断された者。 (16) 過去 3 週間以内に夜勤を含む交代勤務を行った者。 (17) 治験薬の投与前 3 週間以内に海外（英国との時差が 3 時間を超える場所）にいた者。 (18) 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。
用法・用量及び投与期間	治験薬は以下のように投与した。 Panel 1～5 Lu AA21004 10、20、30、50、75 mg 又はプラセボを朝食絶食下で単回経口投与 Panel 6 Part A：Lu AA21004 50 mg 又はプラセボを朝食絶食下で単回経口投与 Part A1：Lu AA21004 50 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与 Part A2：Lu AA21004 50 mg 又はプラセボを朝食絶食下で単回経口投与 *各投与後の休薬期間は少なくとも 14 日間とした。
評価項目	**薬物動態** Lu AA21004（未変化体）及び Lu AA34443（主要代謝物）の薬物動態学的パラメータ **薬力学的作用** 血清中コルチゾール及び体温の薬力学的パラメータ **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、肺機能検査及び身体所見

表 2.7.6.6-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	**解析対象集団** · 治験薬投与集団： 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 · 薬物動態データの解析対象集団： 治験薬投与集団のうち、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 · 薬力学的データの解析対象集団： 治験薬投与集団のうち、少なくとも 1 つ以上の薬力学的マーカーについて薬力学的パラメータの算出が可能なすべての被験者 **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、Lu AA21004 及び Lu AA34443 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}、$t_{1/2z}$、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F、V_z/F、Ae、CL_R、MR）の要約統計量を算出した。 AUC_{∞}及び C_{max} の用量比例性を、自然対数変換した AUC_{∞}、C_{max} 及び投与量を用いて、パワーモデルにより検討した。回帰直線の傾き及び 95%信頼区間を算出し、95%信頼区間が 1 を含む場合は用量比例性が示されたとした。 食事の影響を検討するため、自然対数変換した AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} を用い、投与方法（絶食下又は食後）及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA により、AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} の投与方法における最小二乗平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。 C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び $t_{1/2z}$ の個体内変動及び個体間変動を、自然対数変換した C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2z}$ を用いて、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA により検討した。 **薬力学的作用の解析** 薬力学的データの解析対象集団を対象として、血清中コルチゾールの AUC_8 について、投与量を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA を用いて解析し、ベースライン（Day -1）と Day 1 の最小二乗平均値の差（Lu AA21004 各投与群－プラセボ群）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。さらに、AUC_8 のベースラインからの変化量について、投与群を固定効果、ベースラインの AUC_8 を共変量とした ANCOVA を用いて解析し、最小二乗平均値の差（Lu AA21004 各投与群－プラセボ群）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。 投与 8 時間後までの体温曲線下面積（AUT_8）についても血清中コルチゾールと同様の解析を実施した。

表 2.7.6.6-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**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を投与群及び投与期ごとに集計した。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、併用処置等の他の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、12 誘導心電図及び肺機能検査 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算出した。さらに、PCS を示した被験者数を集計した。
計画被験者数	54 例
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 13 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 14 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 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	PD	投与期間						追跡調査 [a]
Day	-21～-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	8
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		X								
身長 [b]、体重	X	X [c]								X
診察	X	X [c]						X		X
バイタルサイン [d]	X	X [c]	X	X	X	X	X	X	X	X
体温 [e]	X	X [c]	X	X	X	X	X	X		X
12 誘導心電図 [f]	X	X [c]	X	X	X					X
臨床検査 [g]	X	X [c]			X					X
肺機能検査 [h]	X	X	X	X						X
免疫学的検査	X									
神経学的検査	X									
薬物／アルコールスクリーニング	X	X [c]							X	
薬物動態評価用採血 [i]				X	X	X	X	X	X	
薬物動態評価用採尿 [j]			X	X	X	X				
コルチゾール測定用採血 [k]			X	X						
前治療薬／併用薬	X	X [c]	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与				X						
CYP 遺伝子多型検討用採血		X [l]								

a. 中止した被験者は中止時検査を実施した。
b. 身長は Day -21～-3 のみ測定した。
c. Panel 6 では被験者が Part A1 及び Part A2 に参加する前に再度実施した。
d. バイタルサインは、Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1 以降は投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後並びに追跡調査時に測定した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。
e. 体温は、Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1 の投与前及び投与後 8 時間まで 15 分ごとに測定した。その後は投与 16、24、36、48、72 及び 96 時間後並びに追跡調査時に測定した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。
f. 12 誘導心電図は、Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 2、4、6、8、16 及び 24 時間後並びに追跡調査時に測定した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。
g. 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）は Day -21～-3、Day -2、Day 1 の投与 24 時間後及び追跡調査時に測定した。
h. 肺機能検査は Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 3、4 及び 9 時間後並びに追跡調査時に実施した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。
i. Lu AA21004 及び Lu AA34443 の血漿中濃度測定のため、Day 1 の投与前、投与 1、2、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96 及び 120 時間後に採血した。
j. 投与期間の Lu AA21004 の尿中濃度測定のため、Day 1 の投与前 24～0 時間、投与後 0～4、4～8、8～12、12～24 及び 24～48 時間に蓄尿した。
k. コルチゾールの測定のため、Day 1 の投与前及び投与後 8 時間まで 15 分ごとに採血した。Day -1 は Day 1 と同時刻に採血した。
l. CYP 遺伝子多型検討用採血は Day -2 に実施した。Panel 6 では Part A のみ実施した。

2.7.6.6.2 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 2.7.6.6-3 に示す。

54 例が組み入れられ、全例が少なくとも 1 回以上治験薬を投与された。そのうち 53 例が試験を完了したが、Panel 6 の 1 例は Part A に Lu AA21004 50 mg の投与を受けた後に同意を撤回し、試験を中止した。

治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 54 例全例を、治験薬投与集団及び薬力学的データの解析対象集団とした。Panel 1～6 で Lu AA21004 の投与を受けた 36 例のうち、Panel 6 の Part A に試験を中止した 1 例を除く 35 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳

	Panel 1～5						Panel 6	
	プラセボ群	Lu AA21004					プラセボ群	Lu AA21004
		10 mg 群	20 mg 群	30 mg 群	50 mg 群	75 mg 群		50 mg 群
組入れ例	15	6	6	6	6	6	3	6
完了	15 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	5 (83.3)
中止	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
中止理由								
同意の撤回	0	0	0	0	0	0	0	1
治験薬投与集団	15 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	6 (100)
薬物動態データの解析対象集団	NA	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	NA	5 (83.3)
薬力学的データの解析対象集団	15 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	6 (100)

例数（%）
NA：該当せず
総括報告書 Panel 6、II.1、II.2_Study Dates（5.3.3.1-2）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6-4 に示す。

人口統計学的データについて、いずれの項目も投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.6-4　被験者背景

		プラセボ群 (n=18)	Lu AA21004					
			10 mg 群 (n=6)	20 mg 群 (n=6)	30 mg 群 (n=6)	50 mg [a] 群 (n=6)	75 mg 群 (n=6)	50 mg [b] 群 (n=6)
年齢（歳）		22.8 (4.00)	23.8 (3.43)	23.3 (3.93)	22.2 (2.64)	22.3 (1.75)	21.8 (2.23)	27.0 (5.66)
人種	白人 [c]	17 (94.4)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)
	黒人	1 (5.6)	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
	アジア人	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0
体重（kg）		83.4 (9.45)	84.5 (10.80)	76.0 (8.88)	76.0 (11.08)	74.2 (9.26)	84.3 (6.15)	76.2 (11.20)
身長（cm）		182.1 (5.67)	187.2 (8.18)	182.8 (8.42)	179.2 (3.43)	175.3 (1.86)	182.8 (5.27)	177.0 (5.51)
BMI（kg/m^2）		25.1 (2.24)	24.2 (3.06)	22.7 (1.86)	23.7 (3.44)	24.0 (3.22)	25.5 (2.17)	24.3 (2.94)

平均値（標準偏差）、人種カテゴリは例数（%）
a. Panel 4
b. Panel 6
c. ヒスパニックを含む
総括報告書 Panel 7（5.3.3.1-2）から引用

（3）薬物動態の結果

1）薬物動態学的パラメータ

Panel 1～6 における、Lu AA21004 10～75 mg を単回投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-5（Panel 1～5）及び表 2.7.6.6-6（Panel 6）に示す。

各投与群の Lu AA21004 の AUC_{∞}（平均値）は 944～5841 h*nmol/L、C_{max}（平均値）は 9.05～71.33 nmol/L であった。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は 8.00～12.00 時間、$t_{1/2z}$（平均値）は 37.1～63.1 時間であった。

各投与群の Lu AA34443 の AUC_{∞}（平均値）は 768～4434 h*nmol/L、C_{max}（平均値）は 31.0～174.5 nmol/L であった。MR（平均値）は、Lu AA21004 10 mg 群で 3.38 と高かったが、10 mg 群を除いては 0.98～1.60 であった。Lu AA34443 の t_{max}（中央値）は 5.00～8.00 時間、$t_{1/2z}$（平均値）は 29.0～74.1 時間であった。

Panel 6 において、食後投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータは、絶食下投与と比べ大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.6-5　Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（Panel 1～5）

パラメータ（単位）	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 30 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 50 mg 群 (n=6)	Lu AA21004 75 mg 群 (n=6)
Lu AA21004					
C_{max} (nmol/L)	9.05 (37.1)	19.05 (18.0)	23.78 (15.2)	51.57 (11.4)	71.33 (23.2)
t_{max} (h) [a]	8.00 (8.0-36.0)	8.00 (8.0-8.0)	8.00 (6.0-8.0)	8.00 (4.5-12.0)	10.01 (8.0-12.0)
AUC_{last} (h*nmol/L)	526 (77.3)	946 (24.3)	1086 (28.4)	2699 (21.2)	3965 (38.4)
AUC_{∞} (h*nmol/L)	944 (88.2) [b]	1170 (29.7)	1271 (37.0)	3348 (30.0)	5841 (69.8)
$t_{1/2z}$ (h)	59.2 (43.5) [b]	45.9 (23.1)	37.1 (31.3)	46.0 (21.5)	57.1 (60.4)
CL/F (L/h)	50.7 (44.8) [b]	62.4 (35.3)	86.7 (29.6)	53.6 (27.1)	57.6 (45.6)
V_z/F (L)	3697.36 (29.54) [b]	3870.85 (12.49)	4324.57 (12.70)	3391.99 (9.45)	3771.64 (17.85)
CL_R (L/h)	0.024 (91.1)	0.032 (48.4)	0.083 (34.2)	0.063 (26.0)	0.065 (30.9)
Ae (% dose)	0.021 (104.2)	0.029 (53.3)	0.055 (25.9)	0.060 (27.2)	0.055 (17.6)
Lu AA34443					
C_{max} (nmol/L)	31.0 (128.1)	60.0 (59.4)	66.8 (52.3)	135.7 (70.4)	174.5 (79.2)
t_{max} (h) [a]	5.77 (4.5-8.0)	5.50 (5.0-6.0)	5.00 (4.5-8.0)	5.25 (3.5-6.0)	5.25 (4.0-8.0)
AUC_{last} (h*nmol/L)	445 (85.8)	1328 (62.4)	1384 (34.3)	3194 (52.7)	3773 (57.0)
AUC_{∞}(h*nmol/L)	768 (53.3) [c]	1668 (48.2)	1590 (30.0)	3623 (47.9)	4434 (43.9)
$t_{1/2z}$ (h)	29.0 (10.6) [c]	74.1 (68.3)	40.2 (38.1)	42.2 (23.6)	57.2 (57.8)
CL_R (L/h)	16.44 (56.2) [d]	8.21 (27.7)	10.55 (19.3)	7.48 (22.1)	9.46 (67.4)
MR [e]	3.38 (115.6) [c]	1.60 (58.2)	1.39 (43.8)	1.26 (63.3)	1.17 (67.0)

平均値（%CV）

a. 中央値（最小-最大）

b. n=5

c. n=3

d. n=4

e. Lu AA34443 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}

総括報告書 Panel 13、Panel 15、Table 4.1、Table 4.2、Table 4.3、Table 4.4、Table 4.5（5.3.3.1-2）から引用

表 2.7.6.6-6　Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（Panel 6）

パラメータ（単位）	Lu AA21004 50 mg		
	絶食下投与（Part A）(n=5)	食後投与（Part A1）(n=5)	絶食下投与（Part A2）(n=5)
Lu AA21004			
C_{max} (nmol/L)	47.8 (20.4)	59.2 (16.2)	56.0 (15.0)
t_{max} (h) [a]	12.00 (8.0-12.0)	8.00 (4.5-12.0)	8.00 (4.0-12.0)
AUC_{last} (h*nmol/L)	2736 (28.0)	3253 (29.3)	3108 (38.1)
AUC_{∞} (h*nmol/L)	3850 (41.8)	4561 (44.1)	4465 (55.7)
$t_{1/2z}$ (h)	63.1 (34.9)	59.3 (33.0)	60.1 (42.5)
CL/F (L/h)	49.6 (37.0)	42.6 (39.9)	47.3 (46.8)
Vz/F (L)	4087.44 (11.86)	3283.12 (14.38)	3461.76 (14.68)
CL_R (L/h)	0.075 (41.6)	0.103 (62.9)	0.064 (42.5)
Ae (% dose)	0.065 (41.3)	0.112 (71.7)	0.063 (38.8)
Lu AA34443			
C_{max} (nmol/L)	101.7 (46.5)	90.9 (41.0)	105.7 (51.4)
t_{max} (h) [a]	5.00 (4.0-6.0)	8.00 (4.5-8.0)	5.50 (4.0-8.0)
AUC_{last} (h*nmol/L)	2992 (33.7)	2996 (29.2)	3014 (30.0)
AUC_{∞} (h*nmol/L)	3981 (26.8)	3869 (23.1)	3777 (24.1)
$t_{1/2z}$ (h)	63.9 (51.3)	58.1 (35.1)	55.1 (43.5)
CL_R (L/h)	5.91 (34.8)	6.60 (39.1)	7.35 (33.6)
MR [b]	1.17 (46.3)	0.98 (50.2)	1.08 (59.7)

平均値（%CV）

a. 中央値（最小-最大）

b. Lu AA34443 AUC_{∞} / Lu AA21004 AUC_{∞}

総括報告書 Panel 14、Panel 16、Table 4.6、Table 4.7、Table 4.8（5.3.3.1-2）から引用

2）用量比例性

Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A において、Lu AA21004 を単回投与したときの Lu AA21004 の用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.6-7 に示す。

C_{max} 及び AUC_{∞}のいずれも回帰直線の傾きの 95%信頼区間は 1 を含んでいた。

表 2.7.6.6-7　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの用量比例性

パラメータ	傾きの点推定値	95%CI	
		下限	上限
C_{max}	1.0628	0.9402	1.1854
AUC_{∞}	1.0038	0.7507	1.2570

総括報告書 Panel 17（5.3.3.1-2）から引用

3）食事の影響

Panel 6 の Part A1 及び Part A2 において、Lu AA21004 50 mg を食後及び絶食下に投与したときの食事（高脂肪食）の影響を検討した結果を表 2.7.6.6-8 に示す。

絶食下及び食後の C_{max}（最小二乗平均値）の比（食後／絶食下）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）を上回ったが、AUC の 90%信頼区間は生物学的同等性の範囲内であった。

表 2.7.6.6-8　Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす食事の影響

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／絶食下）	
		絶食下	食後	点推定値	90%CI
C_{max} (nmol/L)	(n=5)	55.88	58.20	1.0415	(0.8201, 1.3228)
AUC_{last} (h*nmol/L)	(n=5)	2947.43	3132.09	1.0627	(0.9379, 1.2041)
AUC_{∞} (h*nmol/L)	(n=5)	3971.41	4196.80	1.0568	(0.9042, 1.2350)

総括報告書 Panel 18（5.3.3.1-2）から引用

4）薬物動態学的パラメータの個体内変動及び個体間変動

Panel 6 の Part A 及び Part A2 のデータを用い、Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの個体内及び個体間変動を検討した結果を表 2.7.6.6-9 に示す。

C_{max} の個体内及び個体間変動はそれぞれ 14.28%及び 10.46%であり、AUC 及び $t_{1/2z}$ については、個体間変動の方が個体内変動よりも 3～5 倍大きかった。

表 2.7.6.6-9　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの個体内及び個体間変動

	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2z}$
個体内変動	14.28	9.45	10.81	12.00
個体間変動	10.46	31.79	49.94	36.49

%CV

総括報告書 Panel 19（5.3.3.1-2）から引用

（4）薬力学的作用の結果

1）血清中コルチゾール

Day 1 の AUC_8 をベースライン（Day -1）の AUC_8 と比較した結果を表 2.7.6.6-10 に示す。

Lu AA21004 50 mg 群（Panel 4 並びに Panel 6 の Part A 及び Part A2）では、Day 1 の血清中コルチゾールの AUC_8（最小二乗平均値）は、いずれも Day -1 の AUC_8（最小二乗平均値）と比べ統計学的に有意に大きかった。プラセボ群を除く他の投与群でも Day 1 の血清中コルチゾールの AUC_8（最小二乗平均値）は、いずれも Day -1 の AUC_8（最小二乗平均値）と比べ大きかったが、統計学的に有意な差はみられなかった。

血清中コルチゾールの Day -1 と Day 1 の AUC_8 の差について、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群を比べて Lu AA21004 10、50（Panel 4 及び 6）及び 75 mg 群とプラセボ群の間には統計学的に有意な差がみられたが、他の投与群では統計学的に有意な差はみられなかった〔総括報告書 Panel 23（5.3.3.1-2）〕。

表 2.7.6.6-10　血清中コルチゾールの AUC_8

		AUC_8 の最小二乗平均値 (h*nmol/L)		最小二乗平均値の差（Day 1 - Day -1）		p 値
		Day 1	Day -1	点推定値	90%CI	
プラセボ群	(n=18)	2051.46	2167.01	-115.55	-257.87, 26.77	0.1759
Lu AA21004 10 mg 群	(n=6)	2516.17	2093.12	423.04	-205.65, 1051.73	0.2331
Lu AA21004 20 mg 群	(n=6)	2447.41	2378.52	68.89	-79.59, 217.38	0.3928
Lu AA21004 30 mg 群	(n=6)	2654.26	2368.52	285.75	-185.82, 757.31	0.2765
Lu AA21004 50 mg [a] 群	(n=6)	2516.23	2200.51	315.73	76.85, 554.61	0.0447
Lu AA21004 75 mg 群	(n=6)	2557.10	2214.47	342.63	-225.22, 910.48	0.2783
Lu AA21004 50 mg [b] 群	(n=6)	2347.47	1990.51	356.97	208.68, 505.25	0.0047
プラセボ [c] 群	(n=3)	2491.41	2195.08	296.33	-453.41, 1046.08	0.3677
Lu AA21004 50 mg [c] 群	(n=5)	2071.41	1726.43	344.98	150.93, 539.03	0.0193

a. Panel 4
b. Panel 6 の Part A
c. Panel 6 の Part A2
総括報告書 Table 15.1～Table 15.9、Table 16（5.3.3.1-2）から引用

2）体温

Day 1 の AUT_8 をベースライン（Day -1）の AUT_8 と比較した結果を表 2.7.6.6-11 に示す。

Lu AA21004 20、30、50（Panel 4）及び 75 mg 群並びにプラセボ群（Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A）の Day 1 の AUT_8（最小二乗平均値）は、いずれも Day -1 の AUT_8 と比べ統計学的に有意に大きかった。また、自然対数変換した AUT_8 を用いて解析した場合も同様の結果であった〔総括報告書 Panel 25（5.3.3.1-2）〕。

体温の Day -1 と Day 1 の AUT_8 の差について、Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群を比べて Panel 1～5 及び Panel 6 の Lu AA21004 の各投与群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった〔総括報告書 Panel 26（5.3.3.1-2）〕。

表 2.7.6.6-11　体温の AUT_8

		AUT_8 の最小二乗平均値 (ºC*h)		最小二乗平均値の差（Day 1 - Day -1）		p 値
		Day 1	Day -1	点推定値	90%CI	
プラセボ群	(n=18)	297.89	293.07	4.82	1.81, 7.83	0.0126
Lu AA21004 10 mg 群	(n=6)	298.87	298.77	0.11	-6.57, 6.78	0.9778
Lu AA21004 20 mg 群	(n=6)	297.80	291.10	6.70	3.12, 10.28	0.0130
Lu AA21004 30 mg 群	(n=6)	296.88	293.13	3.75	1.13, 6.36	0.0345
Lu AA21004 50 mg [a] 群	(n=6)	296.27	292.04	4.23	3.64, 4.82	<0.0001
Lu AA21004 75 mg 群	(n=6)	298.67	292.17	6.49	2.45, 10.53	0.0155
Lu AA21004 50 mg [b] 群	(n=6)	296.25	292.11	4.14	0.39, 7.89	0.0768
プラセボ [c] 群	(n=3)	301.91	298.10	3.82	-6.63, 14.26	0.3977
プラセボ [d] 群	(n=3)	303.04	291.39	11.65	-5.47, 28.77	0.2204
Lu AA21004 50 mg [c] 群	(n=5)	297.18	292.82	4.36	0.78, 7.94	0.0603
Lu AA21004 50 mg [d] 群	(n=5)	301.00	291.38	9.62	0.79, 18.44	0.0772

a. Panel 4
b. Panel 6 の Part A
c. Panel 6 の Part A1
d. Panel 6 の Part A2
総括報告書 Table 15.1～Table 15.11、Table 19（5.3.3.1-2）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 2.7.6.6-12（Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A）及び表 2.7.6.6-13（Panel 6 の Part A1 及び Part A2）に示す。

Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 8/18 例、Lu AA21004 10 mg 群では 3/6 例、20 mg 群では 6/6 例、30 mg 群では 4/6 例、50 mg 群（Panel 4）では 5/6 例、75 mg 群では 5/6 例及び 50 mg 群（Panel 6 の Part A）では 4/6 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、プラセボ群では 5/18 例、Lu AA21004 10 mg 群では 3/6 例、20 mg 群では 6/6 例、30 mg 群では 2/6 例、50 mg 群（Panel 4）では 5/6 例、75 mg 群では 5/6 例及び 50 mg 群（Panel 6 の Part A）では 3/6 例であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。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。

Panel 6 の Part A1 において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 1/3 例及び Lu AA21004 50 mg 群では 4/5 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、プラセボ群では 1/3 例及び Lu AA21004 50 mg 群では 2/5 例であった。有害事象の程度はすべて軽度であり、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。

Panel 6 の Part A2 において、有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 50 mg 群では 1/5 例であり、プラセボ群では有害事象がみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 50 mg 群の 1/5 例であった。有害事象の程度は、すべて軽度であり、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 2.7.6.6-12　有害事象の概略（Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A）

		プラセボ群 (n=18)	Lu AA21004					
			10 mg 群 (n=6)	20 mg 群 (n=6)	30 mg 群 (n=6)	50 mg [a] 群 (n=6)	75 mg 群 (n=6)	50 mg [b] 群 (n=6)
すべての有害事象		8	3	6	4	5	5	4
すべての有害事象（件数）		14	6	7	7	12	15	8
因果関係	否定できない	5	3	6	2	5	5	3
高度の有害事象		0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0	0	0	0

例数

a. Panel 4

b. Panel 6 の Part A

総括報告書 Panel 27（5.3.3.1-2）から引用

表 2.7.6.6-13　有害事象の概略（Panel 6 の Part A1 及び Part A2）

		Part A1（食後投与）		Part A2（絶食下投与）	
		プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004 50 mg 群 (n=5)	プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004 50 mg 群 (n=5)
すべての有害事象		1	4	0	1
すべての有害事象（件数）		2	4	0	1
因果関係	否定できない	1	2	0	1
高度の有害事象		0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0

例数
総括報告書 Panel 27（5.3.3.1-2）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.6-14（Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A）及び表 2.7.6.6-15（Panel 6 の Part A1 及び Part A2）に示す。

Lu AA21004 のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、腹痛、下痢、悪心、浮動性めまい及び頭痛であった。

表 2.7.6.6-14　すべての有害事象（Panel 1～5 及び Panel 6 の Part A）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=18)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=6)	 20 mg 群 (n=6)	 30 mg 群 (n=6)	 50 mg [a] 群 (n=6)	 75 mg 群 (n=6)	 50 mg [b] 群 (n=6)
有害事象発現例数	8 (44)	3 (50)	6 (100)	4 (67)	5 (83)	5 (83)	4 (67)
胃腸障害							
腹部不快感	0	0	0	0	1 (17)	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (17)	2 (33)	0
下痢	0	0	0	0	2 (33)	2 (33)	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (17)	0
消化不良	0	0	0	0	1 (17)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (17)	0	0	0
悪心	0	0	0	0	2 (33)	3 (50)	3 (50)
歯痛	2 (11)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態							
カニューレ挿入部位反応	1 (6)	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (6)	0	0	1 (17)	0	1 (17)	0
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (17)
感染症および寄生虫症							
単純ヘルペス	1 (6)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症							
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1 (17)
臨床検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11)	0	1 (17)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (17)	0	0	0	0
代謝および栄養障害							
食欲減退	1 (6)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害							
胤径部痛	1 (6)	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	1 (17)	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (6)	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (17)
四肢痛	0	1 (17)	0	0	0	0	0
神経系障害							
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)
体位性めまい	0	1 (17)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (6)	3 (50)	3 (50)	1 (17)	1 (17)	0	1 (17)
感覚減退	0	0	0	0	1 (17)	0	0
血管迷走神経性失神	0	0	1 (17)	0	0	0	0
精神障害							
異常な夢	1 (6)	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	1 (17)	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (17)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	0	0	0	1 (17)	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (17)	0	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	1 (17)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害							
ざ瘡	0	0	0	1 (17)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (6)	0	0	0	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Panel 4
b. Panel 6 の Part A
総括報告書 Table 21（5.3.3.1-2）から引用

表 2.7.6.6-15　すべての有害事象（Panel 6 の Part A1 及び Part A2）

有害事象	Part A1（食後投与）		Part A2（絶食下投与）	
器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004 50 mg 群 (n=5)	プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004 50 mg 群 (n=5)
有害事象発現例数	1 (33)	4 (80)	0	1 (20)
胃腸障害 悪心	0	2 (40)	0	1 (20)
傷害、中毒および処置合併症 サンバーン	1 (33)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 筋攣縮	0	1 (20)	0	0
神経系障害 体位性めまい	1 (33)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻漏	0	1 (20)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 22（5.3.3.1-2）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）については、臨床的な問題はみられなかった。

4）バイタルサイン、心電図及びスパイロメータによる肺機能検査

バイタルサイン、心電図及びスパイロメータによる肺機能検査については、臨床的な問題はみられなかった。

2.7.6.6.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人男性に Lu AA21004 10～75 mg を絶食下で単回投与したときの Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{∞}は、検討した用量範囲で用量比例性を示すと考えられた。
- 健康成人男性に Lu AA21004 50 mg を絶食下又は朝食後に単回投与した結果、絶食下投与に比べ食後投与の Lu AA21004 の C_{max} は増加したが、AUC は絶食下投与及び食後投与で同程度であり、食事は Lu AA21004 の吸収に影響を与えないと考えられた。
- 健康成人男性に Lu AA21004 50 mg を単回投与したとき、C_{max} の個体内及び個体間変動は同程度であったが、AUC 及び $t_{1/2z}$ の個体間変動は個体内変動よりも大きかった。

（2）薬力学的作用

- 健康成人男性に Lu AA21004 10～75 mg を絶食下に単回投与した結果、Lu AA21004 のすべての投与群で投与後に血清中コルチゾールが上昇したが、用量反応関係はみられなかった。

・健康成人男性に Lu AA21004 10～75 mg を絶食下に単回投与した結果、ベースラインからの体温変化に、Lu AA21004 各投与群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった。

（3）安全性

・健康成人男性に Lu AA21004 10～75 mg を絶食下又は朝食後に単回投与したときの忍容性は良好であった。したがって、MTD は決定できなかった。

2.7.6.7 海外第 1 相反復投与試験（10467 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.1-3

2.7.6.7.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　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
健康非高齢男女又は健康高齢男女を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの忍容性及び安全性を検討する。
副目的
· 健康非高齢男性を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態を検討する。
· 健康非高齢女性を対象として、Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態を検討する。
· 健康高齢男女を対象として、Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態を検討する。
· 健康非高齢男性を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの薬力学的作用（血清中のコルチゾール及びプロラクチンの変化量）を検討する。
· 健康非高齢男女又は健康高齢男女を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの薬力学的作用（瞳孔径の変化量）を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験である。本試験は以下の 8 つのコホートよりなる。
<table>
<tr><th>コホート</th><th>対象</th><th>Lu AA21004 用量</th><th>投与期間</th><th>例数
(Lu AA21004：プラセボ)</th></tr>
<tr><td>1</td><td rowspan="3">非高齢男性</td><td>20 mg</td><td rowspan="3">12 日間反復投与</td><td>9 (6:3)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>40 mg</td><td>9 (6:3)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>60 mg</td><td>9 (6:3)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>非高齢女性</td><td>60 mg：Day 1
40 mg：Day 5~16</td><td rowspan="2">単回投与後、3 日間の休薬後に 12 日間反復投与</td><td>9 (6:3)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>高齢男女</td><td>20 mg：
Day 1 及び Day 5~16</td><td>12 (8:4)</td></tr>
<tr><td>6</td><td rowspan="3">非高齢女性</td><td>10 mg：Day 1~3
20 mg：Day 4~6
40 mg：Day 7~10</td><td>10 日間反復投与</td><td>12 (8:4)</td></tr>
<tr><td>7</td><td>2.5 mg</td><td rowspan="2">25 日間反復投与</td><td>12 (8:4)</td></tr>
<tr><td>8</td><td>5 mg</td><td>12 (8:4)</td></tr>
</table>
コホート 1～4 では、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。コホート 5～8 では、12 例を Lu AA21004 群（8 例）又はプラセボ群（4 例）に無作為に割り付けた。
スクリーニング期間は Day -21～-3（コホート 1～6）又は Day -21～-2（コホート 7 及び 8）とした。被験者は Day -2（コホート 1～6）又は Day -1（コホート 7 及び 8）に入院し、最終投与後 4 日目（コホート 1～4）、8 日目（コホート 5 及び 6）又は 3 日目（コホート 7 及び 8）に退院した。さらに、被験者は最終投与後 7 日目（コホート 1～4、7 及び 8）又は 11 日目（コホート 5 及び 6）に追跡調査のため来院した。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>1 施設（海外）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康非高齢者（18～45 歳）又は健康高齢者（66 歳以上） **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) 試験の各手順が始まる前に、同意文書に署名した者。 (3) 性別不問。 (4) 女性の場合、子宮摘出手術を受けた者、又は経口避妊薬とコンドーム、子宮内避妊器具とコンドーム、子宮頸管キャップとコンドーム、デポ避妊薬とコンドーム等のダブルバリア型避妊を行っている者、又は閉経後 2 年以上経過した者。 (5) 年齢が 18 歳以上 45 歳以下、又は 66 歳以上の者。 (6) BMI が 19～29 kg/m^2 である者。 (7) 安静時の脈拍数が 45～100 bpm の基準値内である者。高齢者では、51～100 bpm とした。 (8) 安静時の仰臥位収縮期血圧が 91～179 mmHg、及び仰臥位拡張期血圧が 51～100 mmHg の基準値内である者。 (9) 起立時の血圧低下（1 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 以下の者。 (10) 正常な概日リズム（通常、午前 6:00～9:00 に起床し、午後 9:00～12:00 に就寝する）を有する者。 (11) 試験前の診察、既往歴、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、免疫学的検査及び尿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 2 週間以内（一般用医薬品の場合は 1 週間以内）に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤又は一般用医薬品の消失半減期の 5 倍がそれぞれの期間を超える場合はその期間内に使用した者）。高齢者に対しては、アスピリンを 75 mg/日まで投与できるものとした。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又は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 28 単位を超えるアルコール摂取）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。1 単位はビール 1/2 パイント、ワイン 1 グラス、スピリッツ 1 シングルショット。 (3) 4 週間以上の精神安定薬、抗精神病薬、及び／又は抗うつ薬による治療、又は非薬物療法（例：カウンセリング）を要する精神疾患の既往を有する者。 (4) 自殺を考えたことがある者。 (5) 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。 (6) 甲状腺機能が低下している高齢者。 (7) ホルター心電図検査で、臨床的に問題となる異常が見つかった高齢者。 (8) スクリーニング又はベースライン時の心電図で、PR 間隔が 0.20 秒を超えた者。 (9) 治験薬に対する過敏症を有する者。 (10) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (11) 乳糖不耐症を有する者。 (12) 妊娠中又は授乳中の者。 (13) 肝機能障害、腎機能障害、心血管障害、肺障害、消化管障害、内分泌障害、神経障害、感染症、悪性新生物、代謝障害等の重大な疾患に罹患している者。 (14) スクリーニング時の検査で HIV 抗体、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者。 (15) 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。 (16) 喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（パッチ、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スクリーニング 3 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アルコール検査又は薬物乱用検査（オピエート、メサドン、コカイン、メタンフェタミン、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。

表 2.7.6.7-1　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>(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 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) 過去 3 週間以内に夜勤を含む交代勤務を行った者。
(20) 治験薬の初回投与前 3 週間以内に海外（英国との時差が 3 時間を超える場所）にいた者。
(21) 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。
(22) 過去に Lu AA21004 を投与された者。</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。治験薬はいずれも 1 日 1 回経口投与した。
<table>
<tr><th>コホート</th><th>投与期間</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>1</td><td rowspan="3">Day 1~12</td><td>Lu AA21004 20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Lu AA21004 40 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Lu AA21004 60 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4</td><td>Day 1</td><td>Lu AA21004 60 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>Day 5~16</td><td>Lu AA21004 40 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">5</td><td>Day 1</td><td>Lu AA21004 20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>Day 5~16</td><td>Lu AA21004 20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="3">6</td><td>Day 1~3</td><td>Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>Day 4~6</td><td>Lu AA21004 20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>Day 7~10</td><td>Lu AA21004 40 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>7</td><td rowspan="2">Day 1~25</td><td>Lu AA21004 2.5 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Lu AA21004 5 mg 又はプラセボ</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· Lu AA21004（未変化体）及び Lu AA34443（主要代謝物）の血漿中及び尿中濃度
· 薬物動態学的パラメータ
薬力学的作用
· 瞳孔径
· 血清中のコルチゾール及びプロラクチンの薬力学的パラメータ（コホート 1～3 のみ）
· 血小板中 5-HT 濃度（コホート 6～8 のみ）
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、身体所見及び体重</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
· 治験薬投与集団：
無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者
· 薬物動態データの解析対象集団：
治験薬投与集団のうち、C_{max} 及び AUC が算出可能なすべての被験者。さらに、t_{max} の 2 倍以内に発現した嘔吐等の有害事象により全身曝露量の推定にバイアスが生じたと判断された被験者のデータについては、除外できることとした
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、各コホートの Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、AUC_{24}、AUC_{∞}、CL/F、MR、Ae、Ae_{24}、CL_R、$R_{ac(AUC)}$）の要約統計量を算出した。
非高齢男女における AUC_{24} 及び C_{max} の用量比例性をパワーモデル（$Y=\alpha X^{\beta}$：X=投与量、Y=AUC_{24} 又は C_{max}）を用いて検討した。
年齢及び性別が薬物動態に及ぼす影響は、非高齢男女及び高齢男女の AUC_{24} 及び C_{max} の自然対数変換した値を用いて、年齢及び性別を固定効果とした ANOVA により検討し、薬物動態パラメータの比（女性／男性、高齢／非高齢）の点推定値及びその 95% 信頼区間を推定した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**薬力学的作用の解析** 治験薬投与集団を対象として、コホート 1～3 の Day 6 及び Day 11 におけるコルチゾール及びプロラクチンの血清中濃度時間曲線下面積（AUC）のベースライン（Day -1）からの変化量の要約統計量を算出した。 瞳孔径の各評価時点の観測値及びそのベースライン（Day -1）からの変化量の要約統計量を算出した。また、血小板中 5-HT 濃度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。 投与群及び投与期ごとに有害事象の発現件数及び例数を集計した。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については次のように分類・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た。 (2) 臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 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算出した。さらに、基準値外の値又は PCS を示した被験者数を集計した。
計画被験者数	84 例
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 27 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 17 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 2.7.6.7-2（コホート 1～3）、表 2.7.6.7-3（コホート 4）、表 2.7.6.7-4（コホート 5）、表 2.7.6.7-5（コホート 6）及び表 2.7.6.7-6（コホート 7 及び 8）に示す。

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール（コホート 1～3）

	スクリーニング	ベースライン	PD	投与期間						追跡調査
Day	-21～-3	-2	-1	1	2～5	6	7～11	12	13～16	19
同意取得	X									
選択／除外基準	X									
既往歴	X									
被験者背景、身長	X									
無作為化		X								
体重	X	X								X
診察 [a]	X	X							X	X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [d]	X	X			X	X	X		X	X
免疫学的検査	X									
甲状腺機能検査	X									
神経学的検査	X									
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X								
薬物動態評価用採血 [e]				X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿 [f]			X					X		
コルチゾール／プロラクチン測定用採血 [g]			X			X	X			
瞳孔径測定 [h]			X	X				X		
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象 [i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与				X	X	X	X	X		
CYP 遺伝子多型検討用採血		X								

a. 診察は、Day -21～-3、Day -2 及び追跡調査時（各コホート）並びに Day 16（コホート 2 及び 3 のみ）に実施した。

b. 血圧、脈拍数及び呼吸数は、Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10 及び 12 時間後）、Day 2～12（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 13～16（最終投与 24、48、72 及び 96 時間後）及び追跡調査時に測定した。体温は、Day -2 及び Day 16 に測定した。

c. 12 誘導心電図は Day -21～-3、Day -2、Day -1（投与予定時刻の前及び 4、5、6、7、8、9、10、11、12 時間後に連続 3 回）、Day 1、3、6、9 の投与前、Day 12（投与前、投与 4、6、8、10 及び 12 時間後に連続 3 回）、Day 13 及び 16（投与予定時刻の前）並びに追跡調査時に測定した。

d. 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）は Day -21～-3、Day -2、Day 3、Day 6、Day 10、Day 15 及び追跡調査時に実施した。

e. 血漿中薬物濃度測定のため、Day 1 及び 12（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 16 時間後）、Day 6（投与前、投与 1、2、4、8 及び 12 時間後）、Day 2～5 及び 7～11（投与前）、Day 13～15（投与予定時刻の前及び 12 時間後）、Day 16（投与予定時刻の前）並びに追跡調査時に各 2 mL 採血した。

f. 尿中薬物濃度測定のため、Day -1（Day 1 の投与 24～0 時間前）、Day 12 の投与 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間後に採尿した。

g. 血清中コルチゾール濃度測定用検体として、Day -1、Day 6 及び Day 11 の投与 2、1.75、1.5、1.25 及び 1 時間前に各 2 mL 採血した。血清中プロラクチン濃度測定用検体として、Day -1、Day 6 及び Day 11 の投与 6 時間後から 20 分おきに 8 時間 20 分まで、さらに投与 9 時間後に各 2 mL 採血した。いずれも Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 6 及び Day 11 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に採血した。

h. 瞳孔径測定は Day -1、Day 1 及び 12 の投与前、投与 7.75、8.25、8.75、9.25、9.75、10.25、10.75 及び 11.25 時間後に実施した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 及び Day 12 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。

i. 有害事象に関する自由回答式質問を、Day 1（投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10 及び 12 時間後）、Day 2～12（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 12（投与 24、48、72 及び 96 時間後）及び追跡調査時に実施した。

表 2.7.6.7-3　試験スケジュール（コホート 4）

	スクリーニング	ベースライン	PD	投与期間								追跡調査
Day	-21～-3	-2	-1	1	2～4	5	6～8	9	10～15	16	17～20	23
同意取得	X											
選択／除外基準	X											
既往歴	X											
被験者背景、身長	X											
無作為化		X										
体重	X	X										X
診察 [a]	X	X									X	X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [d]	X	X			X		X		X		X	X
免疫学的検査	X											
甲状腺機能検査	X											
妊娠検査	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	X	X										
薬物動態評価用採血 [e]				X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿 [f]			X	X	X					X		
瞳孔径測定 [g]			X	X						X		
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象 [h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与				X		X	X	X	X	X		
CYP 遺伝子多型検討用採血		X										

a. 診察は Day -21～-3、Day -2、Day 20 及び追跡調査時に実施した。

b. 血圧、脈拍数及び呼吸数は Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 時間後）、Day 2～4（投与 24、36、48 及び 72 時間後）、Day 5～16（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 17～20（最終投与 24、48、72 及び 96 時間後）及び追跡調査時に測定した。体温は、Day -2、Day -1、Day 20 及び追跡調査時に測定した。

c. 12 誘導心電図は Day -21～-3、Day -2、Day -1（投与予定時刻の前及び 4、5、6、7、8、9、10、11、12 時間後に各連続 3 回）、Day 1（投与前、投与 4、6、8、10 及び 12 時間後）、Day 2（投与予定時刻の前）、Day 5、7、9 及び 13 の投与前、Day 16（投与前、投与 4、6、8、10 及び 12 時間後の時間で連続 3 回）、Day 17 及び 20（投与予定時刻の前）並びに追跡調査時に測定した。

d. 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）は Day -21～-3、Day -2、Day 3、Day 7、Day 10、Day 14、Day 19 及び追跡調査時に実施した。

e. 血漿中薬物濃度測定のため、Day 1 及び 16（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 16 時間後）、Day 9（投与前、投与 1、2、4、8 及び 12 時間後）、Day 5～8 及び 10～15（投与前）、Day 2～4 及び 17～19（投与予定時刻の前及び 12 時間後）、Day 20（投与予定時刻の前）並びに追跡調査時に各 2 mL 採血した。

f. 尿中薬物濃度測定用及び代謝物探索のため、Day -1（Day 1 の投与 24～0 時間前）、Day 1 の投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間後、Day 16 の投与 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間後に採尿した。

g. 瞳孔径測定は Day -1、Day 1 及び 16 の投与前、投与 7.75、8.25、8.75、9.25、9.75、10.25、10.75 及び 11.25 時間後に実施した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 及び Day 16 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。

h. 有害事象に関する自由回答式質問を、Day 1（投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48 及び 72 時間後）、Day 5～16（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 16（投与 24、48、72 及び 96 時間後）及び追跡調査時に実施した。

表 2.7.6.7-4　試験スケジュール（コホート 5）

	スクリーニング	ベースライン	PD	投与期間								追跡調査
Day	-21～-3	-2	-1	1	2～4	5	6～8	9	10～15	16	17～24	27
同意取得	X											
選択／除外基準	X											
既往歴	X											
被験者背景、身長	X											
無作為化		X										
体重	X	X										X
診察 [a]	X	X									X	X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ホルター心電図 [d]	X											
臨床検査 [e]	X	X			X		X		X		X	X
免疫学的検査	X											
甲状腺機能検査	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	X	X										
薬物動態評価用採血 [g]				X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿 [h]			X	X	X					X		
瞳孔径測定 [i]			X	X						X		
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象 [j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与				X		X	X	X	X	X		
CYP 遺伝子多型検討用採血		X										

a. 診察は Day -21～-3、Day -2、Day 23 及び追跡調査時に実施した。

b. 血圧、脈拍数及び呼吸数は Day -21～-3、Day -2、Day -1、Day 1（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 時間後）、Day 2～4（投与 24、36、48 及び 72 時間後）、Day 5～16（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 17～24（最終投与 24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間後）及び追跡調査時に測定した。体温は、Day -2、Day -1、Day 20 及び追跡調査時に測定した。

c. 12 誘導心電図は Day -21～-3、Day -2、Day -1（投与予定時刻の前及び 4、5、6、7、8、9、10、11、12 時間後に各連続 3 回）、Day 1（投与前、投与 4、6、8、10 及び 12 時間後）、Day 2（投与予定時刻の前）、Day 5、7、9、13 の投与前、Day 16（投与前、投与 4、6、8、10 及び 12 時間後の時間で連続 3 回）、Day 17 及び 20（投与予定時刻の前）並びに追跡調査時に測定した。

d. ホルター心電図は 24 時間記録した。

e. 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）は Day -21～-3、Day -2、Day 3、Day 7、Day 10、Day 14、Day 19 及び追跡調査時に実施した。

f. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。

g. 血漿中薬物濃度測定のため、Day 1 及び 16（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 16 時間後）、Day 9（投与前、投与 1、2、4、8 及び 12 時間後）、Day 5～8 及び 10～15（投与前）、Day 2～4 及び 17～19（投与予定時刻の前及び 12 時間後）、Day 20～24（投与予定時刻の前）並びに追跡調査時に各 2 mL 採血した。

h. 尿中薬物濃度測定のため、Day -1（Day 1 の投与 24～0 時間前）、Day 1 の投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間後、Day 16 の投与 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間後に採尿した。

i. 瞳孔径測定は Day -1、Day 1 及び 16 の投与前、投与 7.75、8.25、8.75、9.25、9.75、10.25、10.75 及び 11.25 時間後に実施した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 1 及び Day 16 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。

j. 有害事象に関する自由回答式質問を、Day 1（投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48 及び 72 時間後）、Day 5～16（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 16（投与 24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間後）及び追跡調査時に実施した。