表 2.7.6.7-5　試験スケジュール（コホート 6）

	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	7～9	10	11～14	15～18	21
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
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	X
免疫学的検査	X										
神経学的検査	X										
妊娠検査	X	X									X
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X									X
薬物動態評価用採血[e]				X	X	X	X	X	X	X	X
5-HT 測定用採血[f]				X	X	X	X	X	X	X	X
瞳孔径測定[g]			X	X							
前治療／併用薬	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
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、Day 18 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 及び 12 時間後）、Day 2～10（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 11～18（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 18 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、3、6、8 及び 10（投与前）、Day 11、12、13、15 及び 18（投与予定時刻の前）及び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 9、Day 14、Day 17 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 10（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（投与前及び投与 12 時間後）、Day 7～9（投与前）、Day 11～13（投与予定時刻の前及び 12 時間後）、Day 14～18（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. 血小板中 5-HT 濃度測定のため、Day 1～10（投与前）、Day 14 及び 17（投与予定時刻）並びに追跡調査時に各 4 mL 採血した。

g. 瞳孔径測定は Day -1 及び Day 1 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 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 及び 12 時間後）、Day 2～10（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 10（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。

表 2.7.6.7-6　試験スケジュール（コホート 7 及び 8）

	スクリーニング	ベースライン	投与期間					追跡調査
Day	-21～-2	-1	1	2～14	15～24	25	26～28	32
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		X
診察 [a]	X	X					X	X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [c]	X	X	X	X	X	X		X
臨床検査 [d]	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		
5-HT 測定用採血 [f]			X	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
PTE、有害事象 [h]		X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与			X	X	X	X		
CYP 遺伝子多型検討用採血		X						

a. 診察は Day -21～-2、Day -1、Day 28 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～-2、Day -1、Day 1、3、6、9、12、14、17、20、23 及び 25（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 26（最終投与 24 時間後）、Day 28（投与予定時刻の前）及び追跡調査時に測定した。体温は、Day -1、Day 28 及び追跡調査時に測定した。

c. 12 誘導心電図は Day -21～-2、Day -1、Day 1、3、9、14、20 及び 25（投与前）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～-2、Day -1、Day 3、Day 9、Day 14、Day 20、Day 25 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 25（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16 及び 24 時間後）、Day 3、9 及び 14（投与前）に各 2 mL 採血した。

f. 血小板中 5-HT 濃度測定のため、Day 1、2、3、9、14、20 及び 25（投与前）並びに追跡調査時（投与予定時刻）に各 4 mL 採血した。

g. 瞳孔径測定は Day -1、Day 1 及び 25 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 25 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（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10 及び 12 時間後）、Day 2～10（投与前、投与 4、8 及び 12 時間後）、Day 10（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。

2.7.6.7.2 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 2.7.6.7-7 に示す。

84 例（コホート 1～3：27 例、コホート 4：9 例、コホート 5：12 例、コホート 6：12 例、コホート 7 及び 8：24 例）が無作為化された。84 例のうち 79 例が試験を完了し、5 例（コホート 4 の 3 例、コホート 6 及び 8 の各 1 例）が中止した。中止理由の内訳は、有害事象が 4 例（コホート 4 の 3 例、コホート 8 の 1 例）、その他が 1 例（コホート 6）であった。

治験薬を 1 回以上投与された 84 例全例を治験薬投与集団とした。治験薬投与集団のうち、C_{max} 及び AUC が算出可能な 56 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.7-7　被験者の内訳

	コホート 1～3	コホート 4	コホート 5	コホート 6	コホート 7、8
無作為化例	27	9	12	12	24
治験薬投与例	27	9	12	12	24
完了	27	6	12	11	23
中止	0	3	0	1	1
中止理由					
有害事象	0	3	0	0	1
その他	0	0	0	1	0
治験薬投与集団	27	9	12	12	24
薬物動態データの解析対象集団	18	6	8	8	16

例数
総括報告書 Panel 11（5.3.3.1-3）から引用

（2）被験者背景

各コホートの被験者背景を表 2.7.6.7-8（コホート 1～3）、表 2.7.6.7-9（コホート 4）、表 2.7.6.7-10（コホート 5）、表 2.7.6.7-11（コホート 6）及び表 2.7.6.7-12（コホート 7 及び 8）に示す。

下表に示す各コホートのいずれの項目においても、それぞれの投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.7-8　被験者背景（コホート 1～3：非高齢男性）

		プラセボ群 (n=9)	Lu AA21004		
			20 mg 群 (n=6)	40 mg 群 (n=6)	60 mg 群 (n=6)
年齢（歳）		23.8 (3.27)	25.0 (3.35)	26.8 (1.83)	25.5 (5.65)
人種	白人	8 (89)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
	アジア人	1 (11)	0	0	0
体重（kg）		75.3	79.7	77.7	82.7
身長（cm）		180.6 (5.48)	179.3 (6.95)	178.3 (5.16)	185.8 (6.77)
BMI（kg/m^2）		23.1 (1.76)	24.8 (2.32)	24.5 (1.52)	23.7 (3.50)

平均値（標準偏差）、人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 13、Table 8（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-9　被験者背景（コホート 4：非高齢女性）

		プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004 60/40 mg 群 (n=6)
年齢（歳）		25.3 (5.13)	28.3 (7.06)
人種	白人	2 (67)	6 (100)
	その他	1 (33)	0
体重（kg）		62.0	64.0
身長（cm）		168.3 (9.07)	166.2 (5.27)
BMI（kg/m^2）		21.7 (2.08)	23.3 (2.73)

平均値（標準偏差）、人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 14、Table 9（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-10　被験者背景（コホート 5：高齢男女）

		プラセボ群 (n=4)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=8)
性別	男性	2 (50)	2 (25)
	女性	2 (50)	6 (75)
年齢（歳）		73.0 (5.29)	68.8 (3.49)
人種	白人	4 (100)	8 (100)
体重（kg）		66.5	75.0
身長（cm）		166.5 (10.41)	166.6 (7.50)
BMI（kg/m^2）		23.8 (2.99)	27.0 (1.85)

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 Panel 15、Table 10（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-11　被験者背景（コホート 6：非高齢女性）

		プラセボ群 (n=4)	Lu AA21004 10/20/40 mg 群 (n=8)
年齢（歳）		25.0 (2.16)	24.6 (3.46)
人種	白人	4 (100)	6 (75)
	黒人	0	1 (13)
	その他	0	1 (13)
体重（kg）		61.3	62.8
身長（cm）		169.3 (0.50)	162.1 (8.44)
BMI（kg/m^2）		21.5 (1.29)	23.8 (3.45)

平均値（標準偏差）、人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 16、Table 11（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-12　被験者背景（コホート 7 及び 8：非高齢女性）

		プラセボ群 (n=8)	Lu AA21004	
			2.5 mg 群 (n=8)	5 mg 群 (n=8)
年齢（歳）		26.0 (3.42)	22.5 (3.51)	24.6 (4.14)
人種	白人	8 (100)	8 (100)	6 (75)
	アジア人	0	0	1 (13)
	その他	0	0	1 (13)
体重（kg）		62.8	59.6	63.3
身長（cm）		167.3 (6.76)	164.8 (6.65)	167.5 (2.88)
BMI（kg/m^2）		22.4 (1.51)	21.9 (1.81)	22.6 (2.92)

平均値（標準偏差）、人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Panel 17、Table 12（5.3.3.1-3）から引用

（3）薬物動態の結果

1）薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 2.5～60 mg を単回及び反復投与したときの Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータを、それぞれ表 2.7.6.7-13（初回投与時）及び表 2.7.6.7-14（反復投与後）に示す。また、Lu AA21004 2.5～60 mg を単回及び反復投与したときの Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを、それぞれ表 2.7.6.7-15 及び表 2.7.6.7-16 に示す。

Lu AA21004 2.5～60 mg の初回投与時の Lu AA21004 の AUC_{24}（幾何平均値）は 37.4～1190 h*nmol/L、C_{max}（幾何平均値）は 2.54～80.8 nmol/L であり、t_{max}（中央値）は 6.50～8.03 時間であった。

Lu AA21004 2.5～60 mg の反復投与後の Lu AA21004 の AUC_{24}（幾何平均値）は 194～5120 h*nmol/L、C_{max}（幾何平均値）は 10.5～281 nmol/L であり、t_{max}（中央値）は 5.05～8.04 時間であった。また、$t_{1/2z}$（幾何平均値）は 37.5～84.1 時間、CL/F（幾何平均値）は 30.1～58.6 L/h、$R_{ac(AUC)}$（幾何平均値）は 4.10～6.53 であった。

Lu AA21004 2.5～60 mg の初回投与時の Lu AA34443 の AUC_{24}（幾何平均値）は 8.92～1710 h*nmol/L、C_{max}（幾何平均値）は 2.40～153 nmol/L であり、t_{max}（中央値）は 4.53～7.00 時間であった。

Lu AA21004 2.5～60 mg の反復投与後の Lu AA34443 の AUC_{24}（幾何平均値）は 205～3680 h*nmol/L、C_{max}（幾何平均値）は 9.94～226 nmol/L であり、t_{max}（中央値）は 5.00～8.00 時間であった。また、$t_{1/2z}$（幾何平均値）は 12.2～82.8 時間、$R_{ac(AUC)}$（幾何平均値）は 1.96～6.60 であった。

Lu AA21004 及び Lu AA34443 の血漿中濃度のトラフ値の推移から、Lu AA21004 及び Lu AA34443 の血漿中濃度は、ほぼ Day 10 までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 Figure 17（5.3.3.1-3）〕。

表 2.7.6.7-13　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（初回投与時）

コホート	Lu AA21004	被験者	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [a] (h)	AUC_{24} (h*nmol/L)	AUC_{∞} (h*nmol/L)
1	20 mg 群 (Day 1)	非高齢男性 (n=6)	17.0 (14.2)	7.02 (4.02-10.0)	279 (19.0)	NC
2	40 mg 群 (Day 1)	非高齢男性 (n=6)	39.8 (14.2)	7.00 (5.00-8.05)	629 (18.8)	NC
3	60 mg 群 (Day 1)	非高齢男性 (n=6)	69.4 (8.52)	6.50 (3.00-7.05)	1030 (14.2)	NC
4	60/40 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=6)	80.8 (21.3)	6.50 (3.00-8.03)	1190 (16.2)	4210 (17.1)
5	20 mg 群 (Day 1)	高齢男性 (n=2)	20.7 (NC)	7.18 (7.15-7.20)	301 (NC)	1420 (NC)
5	20 mg 群 (Day 1)	高齢女性 (n=6)	22.5 (22.3)	7.06 (6.00-8.07)	341 (16.4)	1830 [b] (43.3)
6	10/20/40 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=8)	11.2 (21.6)	7.50 (5.00-16.0)	177 (24.1)	NA
7	2.5 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=8)	2.54 (10.3)	8.03 (7.00-12.0)	37.4 (20.3)	NA
8	5 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=8)	5.45 (25.5)	8.01 (7.00-10.0)	89.1 (24.0)	NA

幾何平均値（%CV）、NA：該当せず、NC：算出せず

a. 中央値（最小-最大）

b. n=5

総括報告書 Panel 29、Panel 31、Panel 33（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-14　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ（反復投与後）

コホート	Lu AA21004	被験者	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [a] (h)	AUC_{24} (h*nmol/L)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	$R_{ac(AUC)}$
1	20 mg 群 (Day 12)	非高齢男性 (n=6)	61.3 (33.7)	7.00 (5.00-8.02)	1140 (34.8)	50.4 (18.5)	58.6 (36.0)	4.10 (17.9)
2	40 mg 群 (Day 12)	非高齢男性 (n=6)	149 (39.8)	8.04 (6.00-10.0)	2850 (45.5)	62.7 (43.7)	47.1 (39.6)	4.53 (30.1)
3	60 mg 群 (Day 12)	非高齢男性 (n=6)	281 (11.8)	7.00 (4.00-8.00)	5120 (15.9)	68.1 (20.0)	39.3 (15.6)	4.96 (10.3)
4	60/40 mg 群 (Day 16)	非高齢女性 (n=6)	211 [b] (18.6)	6.00 [b] (5.00-7.00)	3900 [b] (16.3)	51.2 [b] (23.8)	34.4 [b] (18.0)	4.70 [b] (22.8)
5	20 mg 群 (Day 16)	高齢男性 (n=2)	85.3 (NC)	8.00 (8.00)	1550 (NC)	75.4 (NC)	43.1 (NC)	5.17 (NC)
5	20 mg 群 (Day 16)	高齢女性 (n=6)	117 (32.6)	7.01 (7.00-10.0)	2230 (33.0)	84.1 (26.2)	30.1 (51.8)	6.53 (29.3)
6	10/20/40 mg 群 (Day 10)	非高齢女性 (n=8)	157 [c] (28.8)	5.05 [c] (4.05-8.03)	2970 [c] (32.5)	54.6 [c] (31.8)	45.2 [c] (35.3)	4.25 [c] (13.1)
7	2.5 mg 群 (Day 25)	非高齢女性 (n=8)	10.5 (42.3)	7.01 (7.00-10.0)	194 (48.0)	38.2 [d] (NC)	43.1 (49.6)	5.20 (34.0)
8	5 mg 群 (Day 25)	非高齢女性 (n=8)	21.1 [c] (15.8)	7.88 [c] (5.03-10.0)	435 [e] (20.4)	37.5 [b] (39.8)	38.5 [e] (21.9)	5.30 [e] (14.0)

幾何平均値（%CV）、NC：算出せず

a. 中央値（最小-最大）

b. n=3

c. n=7

d. n=2

e. n=6

総括報告書 Panel 29、Panel 31、Panel 33、Table 90、Table 93、Table 96、Table 99、Table 102、Table 104、Table 106、Table 109、Table 112（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-15　Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（初回投与時）

コホート	Lu AA21004	被験者	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [a] (h)	AUC_{24} (h*nmol/L)	AUC_{∞} (h*nmol/L)	MR
1	20 mg 群 (Day 1)	非高齢男性 (n=6)	41.7 (29.1)	5.00 (4.02-7.08)	510 (31.0)	NC	1.83 (21.5)
2	40 mg 群 (Day 1)	非高齢男性 (n=6)	61.9 (46.6)	5.00 (4.00-7.00)	734 (46.8)	NC	1.17 (50.7)
3	60 mg 群 (Day 1)	非高齢男性 (n=6)	126 (19.7)	5.01 (3.00-6.00)	1490 (18.2)	NC	1.44 (18.5)
4	60/40 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=6)	153 (31.6)	4.53 (3.00-6.00)	1710 (25.2)	4520 [b] (18.3)	1.44 (19.9)
5	20 mg 群 (Day 1)	高齢男性 (n=2)	54.9 (NC)	6.08 (5.00-7.15)	625 (NC)	1460 (NC)	2.08 (NC)
5	20 mg 群 (Day 1)	高齢女性 (n=6)	35.7 (80.6)	7.00 (5.00-10.1)	453 (68.8)	1580 [c] (34.5)	1.33 [g] (80.1)
6	10/20/40 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=8)	18.3 (42.2)	6.00 (5.00-7.25)	175 (56.6)	NA	0.986 (68.7)
7	2.5 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=8)	2.40 [d] (NC)	6.63 [e] (5.00-8.25)	8.92 [d] (NC)	NA	NC
8	5 mg 群 (Day 1)	非高齢女性 (n=8)	12.3 [d] (61.5)	7.00 [f] (5.00-8.00)	100 [d] (87.5)	NA	NC (88.0)

幾何平均値（%CV）、NA：該当せず、NC：算出せず

a. 中央値（最小-最大）

b. n=5

c. n=4

d. 平均値。一部の推定値が 0 であったため、幾何平均値は算出できなかった。

e. n=2

f. n=7

g. n=6

総括報告書 Panel 30、Panel 32、Panel 34、Table 113、Table 116、Table 119、Table 122、Table 125、Table 128、Table 130、Table 132、Table 135（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-16　Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（反復投与後）

コホート	Lu AA21004	被験者	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [a] (h)	AUC_{24} (h*nmol/L)	$t_{1/2z}$ (h)	$R_{ac(AUC)}$	MR
1	20 mg 群 (Day 12)	非高齢男性 (n=6)	62.6 (29.7)	5.00 (4.00-5.00)	998 (30.1)	53.9 [b] (49.2)	1.96 (24.5)	0.873 (31.3)
2	40 mg 群 (Day 12)	非高齢男性 (n=6)	120 (49.3)	5.00 (4.02-7.00)	1940 (44.8)	56.3 (23.4)	2.64 (39.0)	0.681 (61.4)
3	60 mg 群 (Day 12)	非高齢男性 (n=6)	226 (24.1)	5.00 (4.00-5.00)	3680 (17.5)	66.7 (27.0)	2.47 (13.5)	0.719 (21.8)
4	60/40 mg 群 (Day 16)	非高齢女性 (n=6)	214 [c] (37.9)	5.00 [c] (4.00-6.00)	3580 [c] (31.4)	55.5 [c] (27.6)	3.07 [c] (11.8)	0.918 [c] (41.9)
5	20 mg 群 (Day 16)	高齢男性 (n=2)	113 (NC)	7.50 (7.00-8.00)	1880 (NC)	61.9 (NC)	3.01 (NC)	1.21 (NC)
5	20 mg 群 (Day 16)	高齢女性 (n=6)	87.5 (48.1)	7.01 (3.05-10.0)	1640 (34.3)	82.8 (29.1)	3.63 (34.9)	0.738 (94.5)
6	10/20/40 mg 群 (Day 10)	非高齢女性 (n=8)	142 [d] (28.3)	5.00 [d] (2.00-8.03)	2190 [d] (22.1)	61.2 [d] (35.4)	2.65 [d] (37.1)	0.739 [d] (51.3)
7	2.5 mg 群 (Day 25)	非高齢女性 (n=8)	9.94 [e] (50.8)	8.00 [d] (4.00-10.0)	205 [b] (13.5)	19.3 [f] (12.7)	6.60 [g] (NC)	1.15 [b] (62.0)
8	5 mg 群 (Day 25)	非高齢女性 (n=8)	23.5 [d] (37.4)	5.03 [d] (4.00-8.03)	346 [b] (39.7)	12.2 [g] (NC)	5.83 [b] (155)	0.835 [b] (47.9)

幾何平均値（%CV）、NC：算出せず
a. 中央値（最小-最大）
b. n=5
c. n=3
d. n=7
e. 平均値。一部の推定値が 0 であったため、幾何平均値は算出できなかった。
f. n=4
g. n=2
総括報告書 Panel 30、Panel 32、Panel 34、Table 115、Table 118、Table 121、Table 124、Table 127、Table 129、Table 131、Table 134、Table 137（5.3.3.1-3）から引用

2）用量比例性

Lu AA21004 の単回投与時及び反復投与後の定常状態における Lu AA21004 の用量比例性を、パワーモデル（$Y=\alpha X^{\beta}$）を用いて検討した結果を表 2.7.6.7-17 に示す。

非高齢男性の初回投与時及び反復投与後の AUC_{24} の係数 β の点推定値は 1.19（95%信頼区間：[1.00, 1.37]）及び 1.36（95%信頼区間：[1.00, 1.72]）であった。初回投与時及び反復投与後の C_{max} の係数 β の点推定値は 1.27（95%信頼区間：[1.13, 1.41]）及び 1.37（95%信頼区間：[1.05, 1.70]）であった。

非高齢女性の初回投与時及び反復投与後の AUC_{24} の係数 β の点推定値は 1.08（95%信頼区間：[1.01, 1.15]）及び 1.08（95%信頼区間：[0.89, 1.27]）であった。初回投与時及び反復投与後の C_{max} の係数 β の点推定値は 1.09（95%信頼区間：[1.02, 1.15]）及び 1.08（95%信頼区間：[0.92, 1.25]）であった。

表 2.7.6.7-17　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータの用量比例性

化合物	被験者	パラメータ（単位）	評価時点	β の点推定値	95%CI
Lu AA21004	非高齢男性	C_{max} (nmol/L)	初回投与時	1.27	(1.13, 1.41)
			反復投与後	1.37	(1.05, 1.70)
		AUC_{24} (h*nmol/L)	初回投与時	1.19	(1.00, 1.37)
			反復投与後	1.36	(1.00, 1.72)
	非高齢女性	C_{max} (nmol/L)	初回投与時	1.09	(1.02, 1.15)
			反復投与後	1.08	(0.92, 1.25)
		AUC_{24} (h*nmol/L)	初回投与時	1.08	(1.01, 1.15)
			反復投与後	1.08	(0.89, 1.27)

総括報告書 Table 138（5.3.3.1-3）から引用

3）年齢及び性別の影響

Lu AA21004 を単回又は反復投与したときの年齢及び性別が曝露量に及ぼす影響を ANOVA により検討した。

Lu AA21004 20 mg を単回又は反復投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{24} が高齢男性では非高齢男性と比べ、単回投与時は 1.08 倍（95%信頼区間：[0.78, 1.49]）、反復投与時は 1.36 倍（95%信頼区間：[0.74, 2.49]）であった。非高齢女性と高齢女性は用量が異なるため、女性を対象とした年齢の影響は検討しなかった。

Lu AA21004 60 mg を単回又は 40 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{24} が非高齢女性は非高齢男性と比べ、60 mg 単回投与時は 1.15 倍（95%信頼区間：[0.92, 1.45]）、40 mg 反復投与時は 1.37 倍（95%信頼区間：[0.81, 2.32]）であった。高齢男性のデータが 2 例と少なく、高齢男女を対象とした性別の影響は検討できなかった。AUC_{24} の差は男女の体重差による可能性が考えられた。

いずれも比較可能なデータが限られていることから、明確な結論は得られなかった〔総括報告書 Table 140（5.3.3.1-3）〕。

4）尿中排泄率

コホート 1～5 において、Lu AA21004 20、40 又は 60 mg を単回投与したときの Lu AA21004 の Ae 及び反復投与したときの Lu AA21004 の Ae_{24}（平均値）は 0～402 nmol であり、投与量の 1%未満であった。Lu AA21004 の CL_R（平均値）は 0～0.0791 L/h であった〔総括報告書 Table 88～Table 112（5.3.3.1-3）〕。

一方、Lu AA34443 の Ae 及び Ae_{24}（平均値）は 6090～32900 nmol であり、投与量の 15%以下であった。Lu AA34443 の CL_R（平均値）は 4.55～9.01 L/h であった〔総括報告書 Table 113～Table 137（5.3.3.1-3）〕。

（4）薬力学的作用の結果

1）血清中コルチゾール

コホート 1～3（非高齢男性）において、Lu AA21004 又はプラセボを反復投与したときのコルチゾールの AUC ベースライン（Day -1）からの変化量を表 2.7.6.7-18 に示す。

コルチゾールの AUC ベースラインからの変化量は非常に大きなばらつきを示し、投与量に依存した一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.7-18　血清中コルチゾールの AUC ベースラインからの変化量（コホート 1～3）

	プラセボ群 (n=9)	Lu AA21004		
		20 mg 群 (n=6)	40 mg 群 (n=6)	60 mg 群 (n=6)
Day 6	12.8 (93.2)	56.1 (103.5)	2.1 (93.0)	25.6 (48.3)
Day 11	-9.4 (106.1)	-9.6 (168.8)	4.0 (64.1)	21.9 (61.0)

単位：h*nmol/L、平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 143（5.3.3.1-3）から引用

2）血清中プロラクチン

コホート 1～3（非高齢男性）において、Lu AA21004 又はプラセボを反復投与したときのプロラクチンの AUC ベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-19 に示す。

プロラクチンの AUC ベースライン（Day -1）からの変化量は大きなばらつきを示した。Day 6 及び Day 11 とも、Lu AA21004 群ではプラセボ群に比べベースラインからの変化量は増加傾向を示したが、明らかな用量反応性はみられなかった。

表 2.7.6.7-19　血清中プロラクチンの AUC ベースラインからの変化量（コホート 1～3）

	プラセボ群 (n=9)	Lu AA21004		
		20 mg 群 (n=6)	40 mg 群 (n=6)	60 mg 群 (n=6)
Day 6	-4.15 (8.08)	1.66 (6.15)	0.97 (1.98)	1.03 (12.58)
Day 11	-0.67 (7.87)	2.29 (4.65)	8.31 (5.69)	4.48 (9.76)

単位：h*µg/L、平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 147（5.3.3.1-3）から引用

3）瞳孔径

コホート 1～3（非高齢男性）の Day 1 及び Day 12 において、プラセボ群に比べ Lu AA21004 群では、ベースライン（Day -1）と比べ瞳孔径の散大傾向がみられた。コホート 4（非高齢女性）及び 5（高齢男女）では、コホート 1～3（非高齢男性）と比べ、程度は小さかったものの、瞳孔径のベースラインからの変化量がプラセボ群と比べ Lu AA21004 群で散大傾向にあった。コホート 6～8（非高齢女性）では、Lu AA21004 群とプラセボ群の間で瞳孔径の変化量に大きな違いはみられなかった。

4）血小板中 5-HT 濃度

コホート 6～8（非高齢女性）において、Lu AA21004 又はプラセボを反復投与したときの 5-HT 濃度を表 2.7.6.7-20（コホート 6）及び表 2.7.6.7-21（コホート 7 及び 8）に示す。

コホート 6 のプラセボ群では、5-HT 濃度の低下はみられなかったが、Lu AA21004 群では投与量の増加に伴う 5-HT 濃度の低下がみられた。また、コホート 7 及び 8 では、コホート 6 と比べ、程度は小さかったものの Lu AA21004 群で 5-HT 濃度の低下がみられた。

表 2.7.6.7-20　血小板中 5-HT 濃度（コホート 6）

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 14	Day 17	Day 21
プラセボ群 (n=4)	178.5 (18.81)	200.3 (23.56)	195.3 (19.38)	205.0 (19.10)	197.8 (25.63)	190.8 (22.82)	201.3 (17.33)	200.8 (27.74)	229.5 (10.38)	208.8 (21.34)	211.0 (8.87)	200.3 (15.88)	205.5 (8.66)
Lu AA21004 10/20/40 mg 群 (n=8 [a])	195.6 (62.76)	196.9 (71.14)	170.6 (46.45)	164.6 (44.61)	144.1 (42.20)	122.1 (37.08)	114.4 (37.35)	101.7 (32.64)	90.3 (35.84)	73.1 (29.98)	50.9 (19.65)	51.7 (31.26)	72.3 (40.38)

単位：μg/L、平均値（標準偏差）
a. Day 3 以降 n=7
総括報告書 Table 154（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-21　血小板中 5-HT 濃度（コホート 7 及び 8）

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 9	Day 14	Day 20	Day 25	Day 32
プラセボ群 (n=8)	217.9 (95.57)	224.6 (103.23)	234.0 (102.12)	242.6 (93.77)	240.3 (112.70)	236.5 (111.77)	205.8 (80.76)	205.1 (88.06)
Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=8)	170.5 (65.89)	158.1 (66.44)	183.5 (75.79)	161.4 (76.29)	140.4 (72.04)	119.9 (64.38)	109.9 (72.47)	124.9 (78.16)
Lu AA21004 5 mg 群 (n=8 [a])	191.4 (56.12)	186.0 (48.15)	181.0 (53.38)	145.9 (39.37)	120.1 (32.31)	103.1 (23.02)	97.4 (24.78)	95.3 (29.94)

単位：μg/L、平均値（標準偏差）
a. Day 9 以降 n=7
総括報告書 Table 155（5.3.3.1-3）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 2.7.6.7-22（コホート 1～3）、表 2.7.6.7-23（コホート 4）、表 2.7.6.7-24（コホート 5）、表 2.7.6.7-25（コホート 6）及び表 2.7.6.7-26（コホート 7 及び 8）に示す。

コホート 1～3（非高齢男性）において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 67%（6/9 例）並びに Lu AA21004 20、40 及び 60 mg 群では 100%（6/6 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 56%（5/9 例）、Lu AA21004 20 mg 群では 100%（6/6 例）、40 mg 群では 83%（5/6 例）及び 60 mg 群では 100%（6/6 例）であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、中等度の有害事象はプラセボ群では 22%（2/9 例）、Lu AA21004 20、40 及び 60 mg 群ではいずれも 17%（1/6 例）にみられた。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。

コホート 4（非高齢女性）において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 67%（2/3 例）並びに Lu AA21004 60 mg 単回投与時及び 40 mg 反復投与時では 100%（6/6 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 67%（2/3 例）並びに Lu AA21004 60 mg 単回投与時及び 40 mg 反復投与時では 100%（6/6 例）であった。有害事象の程度は、プラセボ群ではすべて軽度であったが、Lu AA21004 60 mg 単回投与時及び 40 mg 反復投与時では軽度の有害事象に加え、中等度の有害事象が 67%（4/6 例）にみられた。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は、Lu AA21004 40 mg 反復投与時の 50%（3/6 例）にみられた。

コホート 5（高齢男女）において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 75%（3/4 例）、Lu AA21004 20 mg 群では 100%（8/8 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 75%（3/4 例）、Lu AA21004 20 mg 群では 100%（8/8 例）であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、中等度の有害事象は Lu AA21004 20 mg 群で 13%（1/8 例）にみられた。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。

コホート 6（非高齢女性）において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 100%（4/4 例）、Lu AA21004 10 mg 投与では 63%（5/8 例）並びに 20 mg 及び 40 mg 投与では 86%（6/7 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 75%（3/4 例）、Lu AA21004 10 mg 投与では 63%（5/8 例）並びに 20 mg 及び 40 mg 投与では 86%（6/7 例）であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、中等度の有害事象は Lu AA21004 40 mg 投与で 29%（2/7 例）にみられた。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。

コホート 7 及び 8（非高齢女性）において、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 100%（8/8 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 100%（8/8 例）及び 5 mg 群では 88%（7/8 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 88%（7/8 例）、Lu AA21004 2.5 mg 群では 100%（8/8 例）及び 5 mg 群では 75%（6/8 例）であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、中等度の有害事象はプラセボ群並びに Lu AA21004 2.5 mg 群及び 5 mg 群では 13%（1/8 例）にみられた。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は、Lu AA21004 5 mg 群の 13%（1/8 例）にみられた。

表 2.7.6.7-22　有害事象の概略（コホート 1～3：非高齢男性）

		プラセボ群 (n=9)	Lu AA21004		
			20 mg 群 (n=6)	40 mg 群 (n=6)	60 mg 群 (n=6)
すべての有害事象		6 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
すべての有害事象（件数）		19	18	27	23
因果関係	関連あるかもしれない	5 (56)	6 (100)	5 (83)	6 (100)
	なし	3 (33)	2 (33)	4 (67)	2 (33)
程度	軽度	6 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
	中等度	2 (22)	1 (17)	1 (17)	1 (17)
	高度	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 38、Table 196、Table 201、Table 206、Table 211（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-23　有害事象の概略（コホート 4：非高齢女性）

		プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004	
			60 mg 単回投与 [a] (n=6)	40 mg 反復投与 [b] (n=6)
すべての有害事象		2 (67)	6 (100)	6 (100)
すべての有害事象（件数）		6	54	38
因果関係	関連あるかもしれない	2 (67)	6 (100)	6 (100)
	なし	1 (33)	0	3 (50)
程度	軽度	2 (67)	6 (100)	6 (100)
	中等度	0	4 (67)	4 (67)
	高度	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	3 (50)

例数（%）

a. Day 1

b. Day 5～16

総括報告書 Panel 39、Table 197、Table 202、Table 207、Table 212（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-24　有害事象の概略（コホート 5：高齢男女）

		プラセボ群 (n=4)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=8)
すべての有害事象		3 (75)	8 (100)
すべての有害事象（件数）		10	39
因果関係	関連あるかもしれない	3 (75)	8 (100)
	なし	2 (50)	6 (75)
程度	軽度	3 (75)	8 (100)
	中等度	0	1 (13)
	高度	0	0
重篤な有害事象		0	0
中止に至った有害事象		0	0

例数（%）

総括報告書 Panel 40、Table 198、Table 203、Table 208、Table 213（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-25　有害事象の概略（コホート 6：非高齢女性）

		プラセボ群 (n=4)	Lu AA21004		
			10 mg [a] (n=8)	20 mg [b] (n=7)	40 mg [c] (n=7)
すべての有害事象		4 (100)	5 (63)	6 (86)	6 (86)
すべての有害事象（件数）		12	6	14	15
因果関係	関連あるかもしれない	3 (75)	5 (63)	6 (86)	6 (86)
	なし	2 (50)	0	1 (14)	2 (29)
程度	軽度	4 (100)	5 (63)	6 (86)	6 (86)
	中等度	0	0	0	2 (29)
	高度	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（%）

a. Day 1～3

b. Day 4～6

c. Day 7～10

総括報告書 Panel 41、Table 199、Table 204、Table 209、Table 214（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-26　有害事象の概略（コホート 7 及び 8：非高齢女性）

		プラセボ群 (n=8)	Lu AA21004	
			2.5 mg 群 (n=8)	5 mg 群 (n=8)
すべての有害事象		8 (100)	8 (100)	7 (88)
すべての有害事象（件数）		28	44	42
因果関係	関連あるかもしれない	7 (88)	8 (100)	6 (75)
	なし	3 (38)	5 (63)	4 (50)
程度	軽度	8 (100)	8 (100)	7 (88)
	中等度	1 (13)	1 (13)	1 (13)
	高度	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	1 (13)

例数（%）
総括報告書 Panel 42、Table 200、Table 205、Table 210、Table 215（5.3.3.1-3）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-27（コホート 1～3）、表 2.7.6.7-28（コホート 4）、表 2.7.6.7-29（コホート 5）、表 2.7.6.7-30（コホート 6）及び表 2.7.6.7-31（コホート 7 及び 8）に示す。

コホート 1～3 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、頭痛、腹部不快感、腹痛、下痢、全身性そう痒症及び処置後局所反応であった。

コホート 4 において、Lu AA21004 60 mg 単回投与時又は Lu AA21004 40 mg 反復投与時のいずれかで 2 例以上に発現した有害事象は、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、傾眠、眼痛、腹部不快感、便秘、下痢、歯肉出血、悪心、嘔吐、そう痒症、全身性そう痒症、発疹、丘疹、上気道感染及び潮紅であった。

コホート 5 において、Lu AA21004 20 mg 群で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛、傾眠、悪心、挫傷、処置後局所反応及び睡眠障害であった。

コホート 6 において、Lu AA21004 10、20 又は 40 mg 投与のいずれかで 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛、悪心及び全身性そう痒症であった。

コホート 7 及び 8 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、体位性めまい、頭痛、眼刺激、腹痛、下痢、口内乾燥、口唇乾燥、悪心、食欲減退、処置後局所反応、月経困難症、気分動揺及び睡眠障害であった。

表 2.7.6.7-27　すべての有害事象（コホート 1～3：非高齢男性）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=9)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=6)	 40 mg 群 (n=6)	 60 mg 群 (n=6)
有害事象発現例数	6 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
神経系障害	4 (44)	3 (50)	3 (50)	3 (50)
浮動性めまい	0	0	1 (17)	1 (17)
体位性めまい	0	1 (17)	1 (17)	0
頭痛	4 (44)	2 (33)	3 (50)	3 (50)
傾眠	1 (11)	1 (17)	1 (17)	0
血管迷走神経性失神	1 (11)	0	0	0
眼障害	0	1 (17)	1 (17)	0
眼精疲労	0	1 (17)	0	0
眼痛	0	0	1 (17)	0
眼充血	0	0	1 (17)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11)	1 (17)	1 (17)	1 (17)
鼻閉	0	1 (17)	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	1 (17)
鼻漏	1 (11)	0	1 (17)	0
くしゃみ	0	1 (17)	1 (17)	0
胃腸障害	3 (33)	6 (100)	3 (50)	5 (83)
腹部不快感	2 (22)	2 (33)	2 (33)	4 (67)
腹痛	0	2 (33)	1 (17)	0
下痢	1 (11)	3 (50)	2 (33)	4 (67)
口内乾燥	0	0	1 (17)	0
鼓腸	1 (11)	0	0	0
排便回数増加	1 (11)	0	0	0
悪心	1 (11)	0	0	1 (17)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (17)	1 (17)	3 (50)
脱毛症	0	0	0	1 (17)
冷汗	0	1 (17)	0	0
紅斑	0	0	0	1 (17)
そう痒症	0	0	1 (17)	0
全身性そう痒症	0	0	0	3 (50)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11)	0	0	0
背部痛	1 (11)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (17)	1 (17)
食欲減退	0	0	1 (17)	1 (17)
傷害、中毒および処置合併症	3 (33)	2 (33)	4 (67)	2 (33)
処置後局所反応	3 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (33)
皮膚裂傷	0	0	1 (17)	0
血管障害	0	0	0	1 (17)
潮紅	0	0	0	1 (17)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (17)	0
勃起不全	0	0	1 (17)	0
精神障害	1 (11)	0	2 (33)	0
異常な夢	0	0	1 (17)	0
睡眠障害	1 (11)	0	1 (17)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 191（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-28　すべての有害事象（コホート 4：非高齢女性）

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004 60 mg 単回投与 [a] (n=6)	Lu AA21004 40 mg 反復投与 [b] (n=6)
有害事象発現例数	2 (67)	6 (100)	6 (100)
心臓障害	0	0	1 (17)
動悸	0	0	1 (17)
神経系障害	1 (33)	5 (83)	6 (100)
浮動性めまい	0	2 (33)	3 (50)
体位性めまい	1 (33)	2 (33)	4 (67)
頭痛	0	2 (33)	5 (83)
錯感覚	0	0	1 (17)
傾眠	0	0	4 (67)
振戦	0	0	1 (17)
眼障害	0	0	2 (33)
眼痛	0	0	2 (33)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (17)
咳嗽	0	0	1 (17)
呼吸困難	0	0	1 (17)
鼻出血	0	0	1 (17)
鼻漏	0	0	1 (17)
胃腸障害	0	6 (100)	6 (100)
腹部不快感	0	4 (67)	2 (33)
便秘	0	2 (33)	1 (17)
下痢	0	4 (67)	0
口内乾燥	0	0	1 (17)
歯肉出血	0	0	2 (33)
悪心	0	6 (100)	5 (83)
嘔吐	0	2 (33)	1 (17)
腎および尿路障害	0	1 (17)	0
着色尿	0	1 (17)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (33)	5 (83)	4 (67)
多汗症	0	0	1 (17)
そう痒症	1 (33)	2 (33)	0
全身性そう痒症	0	3 (50)	1 (17)
発疹	0	0	2 (33)
丘疹	0	0	2 (33)
皮膚剥脱	0	0	1 (17)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (17)	1 (17)
関節痛	0	1 (17)	0
筋骨格痛	0	0	1 (17)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (33)
上気道感染	0	0	2 (33)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33)	0	1 (17)
挫傷	1 (33)	0	0
処置後局所反応	1 (33)	0	1 (17)
血管障害	0	6 (100)	3 (50)
潮紅	0	6 (100)	2 (33)
ほてり	0	0	1 (17)
起立性低血圧	0	1 (17)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1
b. Day 5～16
総括報告書 Table 192（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-28　すべての有害事象（コホート 4：非高齢女性）（続き）

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=3)	Lu AA21004	
		60 mg 単回投与 [a] (n=6)	40 mg 反復投与 [b] (n=6)
全身障害および投与局所様態	1 (33)	0	0
無力症	1 (33)	0	0
精神障害	0	0	1 (17)
抑うつ気分	0	0	1 (17)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1
b. Day 5～16
総括報告書 Table 192（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-29　すべての有害事象（コホート 5：高齢男女）

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=4)	Lu AA21004 20 mg 群 (n=8)
有害事象発現例数	3 (75)	8 (100)
神経系障害	2 (50)	6 (75)
注意力障害	0	1 (13)
浮動性めまい	0	1 (13)
頭痛	1 (25)	4 (50)
嗜眠	0	1 (13)
傾眠	1 (25)	2 (25)
眼障害	0	2 (25)
結膜炎	0	1 (13)
霧視	0	1 (13)
視覚障害	0	1 (13)
耳および迷路障害	1 (25)	0
耳不快感	1 (25)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (13)
鼻閉	0	1 (13)
胃腸障害	3 (75)	4 (50)
腹痛	0	1 (13)
便習慣変化	1 (25)	1 (13)
便秘	0	1 (13)
下痢	0	1 (13)
鼓腸	1 (25)	1 (13)
胃食道逆流性疾患	1 (25)	0
悪心	0	2 (25)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (13)
そう痒性皮疹	0	1 (13)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25)	0
筋痛	1 (25)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (50)	6 (75)
挫傷	0	2 (25)
擦過傷	0	1 (13)
処置後局所反応	2 (50)	5 (63)
全身障害および投与局所様態	0	1 (13)
上肢腫瘤	0	1 (13)
精神障害	0	4 (50)
異常な夢	0	1 (13)
悪夢	0	1 (13)
睡眠障害	0	3 (38)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 193（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-30　すべての有害事象（コホート 6：非高齢女性）

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (n=4)	Lu AA21004		
		10 mg [a] (n=8)	20 mg [b] (n=7)	40 mg [c] (n=7)
有害事象発現例数	4 (100)	5 (63)	6 (86)	6 (86)
神経系障害	3 (75)	2 (25)	3 (43)	3 (43)
浮動性めまい	0	0	0	1 (14)
体位性めまい	1 (25)	1 (13)	0	1 (14)
味覚異常	0	0	1 (14)	0
頭痛	2 (50)	0	2 (29)	1 (14)
感覚減退	0	0	0	1 (14)
錯感覚	1 (25)	0	0	0
傾眠	0	1 (13)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50)	1 (13)	0	0
鼻出血	2 (50)	1 (13)	0	0
胃腸障害	1 (25)	0	2 (29)	3 (43)
腹痛	0	0	0	1 (14)
口内乾燥	0	0	1 (14)	0
口唇痛	0	0	1 (14)	0
悪心	1 (25)	0	0	3 (43)
嘔吐	0	0	0	1 (14)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (25)	2 (29)	0
皮膚乾燥	0	1 (13)	0	0
そう痒症	0	1 (13)	0	0
全身性そう痒症	0	1 (13)	2 (29)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (14)	0
背部痛	0	0	1 (14)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (29)
クラミジア感染	0	0	0	1 (14)
上気道感染	0	0	0	1 (14)
傷害、中毒および処置合併症	2 (50)	0	1 (14)	1 (14)
挫傷	0	0	1 (14)	1 (14)
処置後局所反応	2 (50)	0	1 (14)	0
血管障害	0	0	1 (14)	1 (14)
潮紅	0	0	1 (14)	0
ほてり	0	0	0	1 (14)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (14)	1 (14)
無力症	0	0	1 (14)	0
胸部不快感	0	0	0	1 (14)
熱感	0	0	1 (14)	0
精神障害	0	0	1 (14)	1 (14)
睡眠障害	0	0	1 (14)	1 (14)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～3
b. Day 4～6
c. Day 7～10
総括報告書 Table 194（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-31　すべての有害事象（コホート 7 及び 8：非高齢女性）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=8)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=8)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=8)
有害事象発現例数	8 (100)	8 (100)	7 (88)
心臓障害	1 (13)	1 (13)	0
動悸	1 (13)	1 (13)	0
神経系障害	5 (63)	5 (63)	6 (75)
健忘	0	1 (13)	0
浮動性めまい	0	1 (13)	1 (13)
体位性めまい	1 (13)	3 (38)	4 (50)
味覚異常	0	1 (13)	0
頭痛	5 (63)	3 (38)	6 (75)
嗜眠	1 (13)	0	0
血管迷走神経性失神	0	1 (13)	0
眼障害	1 (13)	0	2 (25)
眼刺激	0	0	2 (25)
眼部不快感	0	0	1 (13)
霧視	1 (13)	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (13)
耳不快感	0	0	1 (13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25)	2 (25)	2 (25)
咳嗽	1 (13)	0	0
咽喉乾燥	1 (13)	0	1 (13)
労作性呼吸困難	1 (13)	0	0
鼻閉	1 (13)	1 (13)	1 (13)
鼻乾燥	0	0	1 (13)
咽喉頭疼痛	0	1 (13)	1 (13)
扁桃障害	1 (13)	0	0
胃腸障害	3 (38)	5 (63)	5 (63)
腹部膨満	0	1 (13)	0
腹痛	0	1 (13)	2 (25)
便秘	1 (13)	0	0
下痢	2 (25)	3 (38)	1 (13)
口内乾燥	0	0	3 (38)
口唇乾燥	0	0	2 (25)
悪心	0	3 (38)	3 (38)
口腔そう痒症	0	0	1 (13)
嘔吐	1 (13)	1 (13)	1 (13)
腎および尿路障害	0	0	1 (13)
排尿困難	0	0	1 (13)
皮膚および皮下組織障害	1 (13)	1 (13)	1 (13)
湿疹	0	1 (13)	0
紅斑	1 (13)	0	0
光線過敏性反応	1 (13)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (13)
筋骨格系および結合組織障害	1 (13)	2 (25)	1 (13)
背部痛	1 (13)	1 (13)	1 (13)
筋骨格硬直	0	1 (13)	1 (13)
代謝および栄養障害	0	2 (25)	0
食欲減退	0	2 (25)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (13)
単純ヘルペス	0	0	1 (13)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 195（5.3.3.1-3）から引用

表 2.7.6.7-31　すべての有害事象（コホート 7 及び 8：非高齢女性）（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=8)	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=8)	Lu AA21004 5 mg 群 (n=8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (25)	3 (38)	1 (13)
四肢損傷	0	1 (13)	0
処置後局所反応	2 (25)	2 (25)	1 (13)
軟部組織損傷	0	1 (13)	0
血管障害	1 (13)	0	0
ほてり	1 (13)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (13)	1 (13)
熱感	0	1 (13)	0
血管穿刺部位挫傷	0	0	1 (13)
生殖系および乳房障害	1 (13)	2 (25)	0
月経困難症	1 (13)	2 (25)	0
精神障害	0	5 (63)	0
異常な夢	0	1 (13)	0
気分動揺	0	2 (25)	0
睡眠障害	0	3 (38)	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 195（5.3.3.1-3）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

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、コホート 4 の 3 例のそれぞれ悪心、上気道感染及び呼吸困難であり、コホート 8 の 1 例の悪心であった。これらの中止に至った有害事象のうち、上気道感染は治験薬との因果関係は関連なしと判断された。その他の中止に至った有害事象は、すべて治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、一定の傾向はみられなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図については、一定の傾向はみられなかった。

2.7.6.7.3 結論

（1）薬物動態

・コホート 1～8 において、健康非高齢男女及び健康高齢男女に Lu AA21004 2.5～60 mg を単回又は反復投与したときの、Lu AA21004 及び Lu AA34443 の t_{max} はそれぞれ約 4～10 時間及び約 4～8 時間であった。

・コホート 1～6 において、健康非高齢男女及び健康高齢男女に Lu AA21004 10～60 mg を単回又は反復投与したときの、Lu AA21004 及び Lu AA34443 の $t_{1/2z}$ はそれぞれ約 55～84 時間及び約 61～83 時間であった。Lu AA21004 及び Lu AA34443 の $t_{1/2z}$ が同程度であったことから、Lu AA34443 の消失は生成速度律速である可能性が示唆された。

・コホート 1～8 において、Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの年齢及び性別が曝露量に及ぼす影響については、データが限られていることから明確な結論は得られなかった。
・コホート 1～8 において、健康非高齢男女及び健康高齢男女に Lu AA21004 を反復投与したとき、Lu AA21004 及び Lu AA34443 の血漿中濃度は、ほぼ Day 10 までに定常状態に達した。

（2）薬力学的作用

・コホート 1～3 において、健康非高齢男性に Lu AA21004 20～60 mg を反復投与したとき、Day 6 及び 11 のコルチゾールの AUC のベースラインからの変化量に、一定の傾向はみられず、臨床的に問題ないと判断された。
・コホート 1～3 において、健康非高齢男性に Lu AA21004 20～60 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 群ではプラセボ群に比べ、Day 6 及び 11 でプロラクチンの増加傾向がみられたが、明らかな用量反応性はみられなかった。
・コホート 1～3 において、健康非高齢男性に Lu AA21004 20～60 mg を反復投与したとき、プラセボ群と比べベースラインからの瞳孔径の散大傾向がみられた。コホート 6～8 において、健康非高齢女性に Lu AA21004 の用量を 10 mg から 40 mg に漸増しながら反復投与したとき並びに Lu AA21004 2.5 及び 5 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 群とプラセボ群の間で瞳孔径の変化量に明らかな差はみられなかった。
・コホート 6～8 において、健康非高齢女性に Lu AA21004 の用量を 10 mg から 40 mg に漸増しながら反復投与したとき、血小板中 5-HT 濃度の低下がみられた。健康非高齢女性を対象として、Lu AA21004 2.5 及び 5 mg を反復投与したときにも、同程度の血小板中 5-HT 濃度の低下がみられたが、Lu AA21004 の用量を 10 mg から 40 mg に漸増しながら反復投与したときよりも、その程度は小さかった。

（3）安全性

・コホート 1～3 において、健康非高齢男性に Lu AA21004 を 60 mg までの用量で反復投与したときの忍容性は概ね良好であった。
・コホート 4 において、健康非高齢女性に Lu AA21004 を 60 mg 単回投与後、休薬後に 40 mg に減量して反復投与したときの忍容性は良好ではなかった。
・コホート 5 において、健康高齢男性及び健康高齢女性に Lu AA21004 を 20 mg の用量で単回投与及び反復投与したときの忍容性は概ね良好であった。
・コホート 6 において、健康非高齢女性に Lu AA21004 の用量を漸増しながら反復投与したとき、10 及び 20 mg 投与したときの忍容性は概ね良好であったが、40 mg まで増量したときの忍容性は良好ではなかった。
・コホート 7 及び 8 において、健康非高齢女性に Lu AA21004 を 2.5 又は 5 mg の用量で反復投与したときの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.8 海外第 1 相マスバランス試験（10477 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.1-4

2.7.6.8.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　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、[^{14}C]-Lu AA21004 を単回投与したときの血漿、全血及び赤血球中の総放射能の薬物動態、並びに Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態を検討する。 **副目的** · 健康成人男性を対象として、尿中及び糞便中の放射能の排泄よりマスバランスを検討する。 · 健康成人男性を対象として、[^{14}C]-Lu AA21004 のヒト血漿蛋白結合率を推定する。 · 健康成人男性を対象として、代謝様式及び代謝物同定のための試料を採取する。 · 健康成人男性を対象として、[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、非盲検、単回投与試験である。 被験者は Day -1 に入院し、Day 1 に朝食絶食下で[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与した。その後 Day 13 まで尿及び糞便試料の採取のために来院した（放射能の排泄状況に合わせ退院日及び来院期間は調節した）。最終来院日に追跡調査を実施した。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人男性 **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、同意文書に署名した者。 (3) 男性。 (4) 年齢が 40 歳以上 55 歳以下である者。 (5) BMI が 19～29 kg/m^2 かつ体重が 60 kg 以上である者。 (6) 安静時の脈拍数が 51～100 bpm の基準値範囲内である者。健康状態が良好な被験者については、45～100 bpm 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（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 以下である者。 (9) 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。 (10) 試験期間中及び試験終了 3 ヵ月後まで適切な避妊（例：コンドームの使用）の実施に同意した者。

表 2.7.6.8-1　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、治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) 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。 (4) Lu AA21004 に対する過敏症を有する者。 (5) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (6) 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。 (7) 痙攣発作の既往を有する者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師により痙攣発作のリスクがあると判断された者。 (8) CYP2D6 の PM 又は UM と判定された者。 (9) 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。 (10) 治験薬の投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。 (11) 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）を使用した者。以前喫煙していた者はスクリーニング前 3 ヵ月以上禁煙していること。 (12) 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、アンフェタミン、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。 (13) 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。 (14) 試験開始前 12 ヵ月以内に X 線検査（歯科 X 線検査を除く）、又は放射性ラベルされた物質の投与を受けた者。 (15) 治験責任医師又は治験分担医師により、排便習慣が本試験に適さないと判断された者。 (16) 消化器手術（虫垂切除を除く）の既往を有する者。 (17) 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	[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg（1.85 MBq）を朝食絶食下（10 時間絶食）で単回経口投与した。
評価項目	**薬物動態** · 血漿中の 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 · 全血、血漿及び赤血球中の総放射能の薬物動態学的パラメータ **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、体重、12 誘導心電図及び身体所見

表 2.7.6.8-1　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、試料採取を完了し、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 の血漿中濃度並びに総放射能の血漿中濃度及び全血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_{last}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F）の要約統計量を算出した。尿及び糞便中に排泄された総放射能の累積量から放射能の総排泄量及び投与量に対する総回収量を算出した。 **安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として、以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。 有害事象の発現頻度等を集計した。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） (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	6 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 10 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 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン							追跡調査 [a]
Day	-21～-8	-1	1	2	3～6	7～13	14	15	
同意取得	X								
選択／除外基準	X	X							
既往歴	X	X							
被験者背景、身長	X								
体重	X								X
診察	X	X							X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X					X
12 誘導心電図 [c]	X	X	X						X
臨床検査	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							
薬物動態評価用採血、放射能測定用採血 [d]			X	X	X				
代謝物分析用採血 [e]			X	X	X				
蛋白結合率測定用採血 [f]			X	X					
放射能測定用採尿・採便 [g]		X	X	X	X	X	X	X	
代謝物分析用採尿 [h]		X	X	X	X	X	X	X	
代謝物分析用採便 [i]		X	X	X	X	X	X	X	
クレアチニン測定用採尿 [j]		X	X						
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Baseline event、有害事象		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								

a. 被験者は最終来院時に追跡調査を実施した。
b. バイタルサインは Day -21～-8、Day -1、Day 1 の投与前、投与 6.25、8.25、12.25 及び 24.25 時間後並びに追跡調査時に測定した。
c. 12 誘導心電図は Day -21～-8、Day -1、Day 1 の投与前及び投与 8.25 時間後並びに追跡調査時に実施した。
d. 血漿中薬物濃度及び放射能測定のため、Day 1 の投与前、投与 1、2、4、6、7、8、9、10、12、15、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採血した。
e. 代謝物分析のため、Day 1 の投与前、投与 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に採血した。
f. 蛋白結合率測定のため、Day 1 の投与前、投与 4、8、12 及び 24 時間後に採血した。
g. 尿･糞便中放射能測定のため、Day 1 の投与前 24 時間、及び投与後 24 時間の間隔で投与 336 時間後まで採尿･採便した。1 例は投与後 360 時間まで採取した。
h. 尿中代謝物分析のため、Day 1 の投与 24～0 時間前及び投与 0～6、6～12、12～24 時間後、その後 24 時間の間隔で投与 336 時間後まで採尿した。
i. 糞便中代謝物分析のため、Day 1 の投与前 24 時間、及び投与後 24 時間の間隔で投与後 336 時間まで採便した。
j. クレアチニンクリアランスの算出のため、Day 1 の投与 24～0 時間前、及び投与 0～24 時間後に採尿した。

2.7.6.8.2 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 2.7.6.8-3 に示す。

6 例が組み入れられた。全例が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。治験薬が投与された 6 例全例を治験薬投与集団及び薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.8-3　被験者の内訳

治験薬投与例	6
完了	6
中止	0
治験薬投与集団	6
薬物動態データの解析対象集団	6

例数
総括報告書 Listing 1（5.3.3.1-4）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.8-4 に示す。

表 2.7.6.8-4　被験者背景

		(n=6)
年齢（歳）		43.2 (2.64)
人種	白人	5
	黒人	1
体重（kg）		83.7 (7.94)
身長（cm）		179.8 (7.03)
BMI（kg/m^2）		25.85 (1.294)

平均値（標準偏差）、人種のカテゴリは例数
総括報告書 Table 1、Listing 2（5.3.3.1-4）から引用

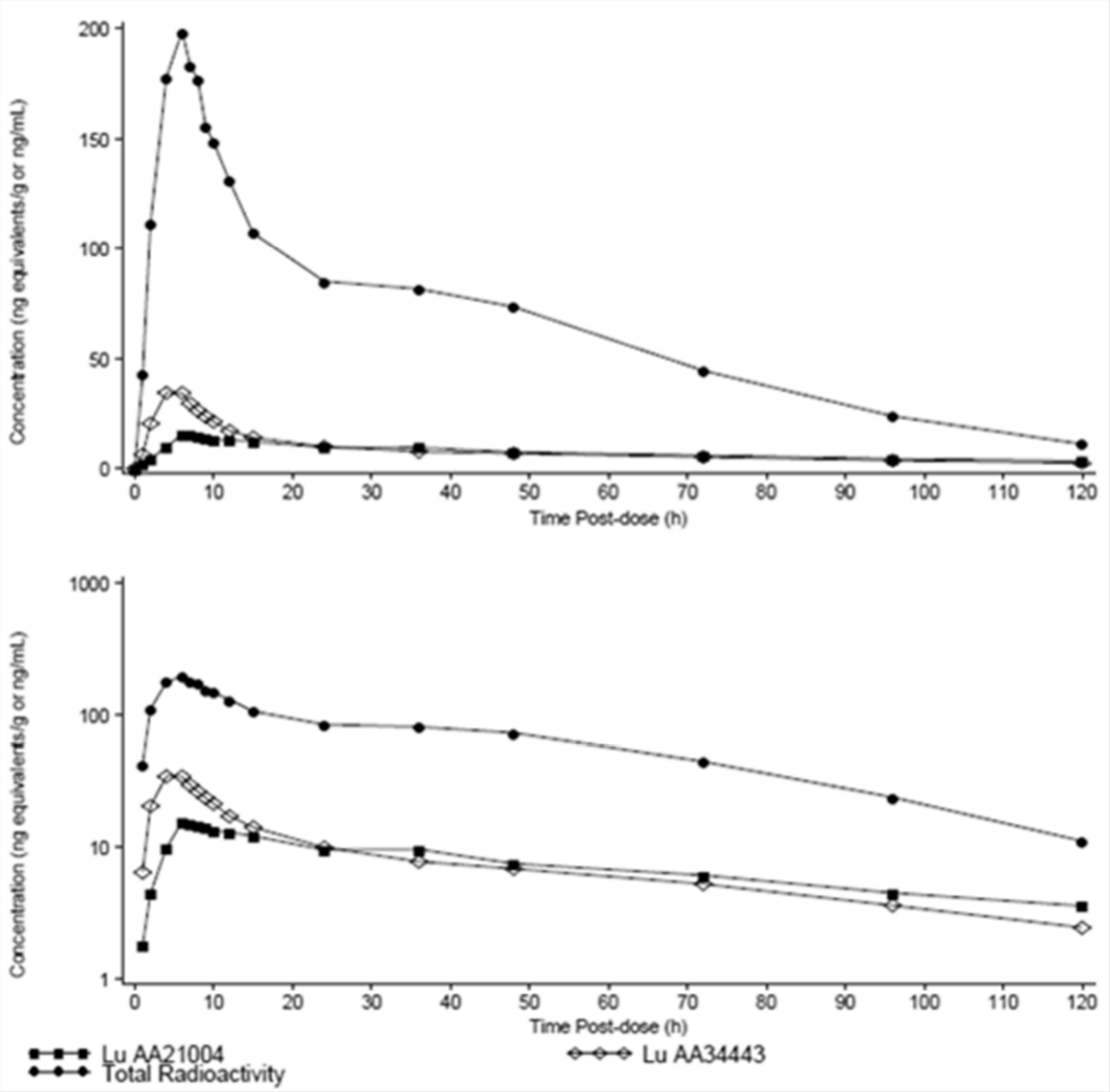
（3）薬物動態の結果

1）薬物動態学的パラメータ

[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg（1.85 MBq）を単回投与したときの、Lu AA21004、Lu AA34443 及び総放射能の血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.8-1 に、血漿中及び全血中総放射能濃度の経時推移を図 2.7.6.8-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.8-5 に示す。

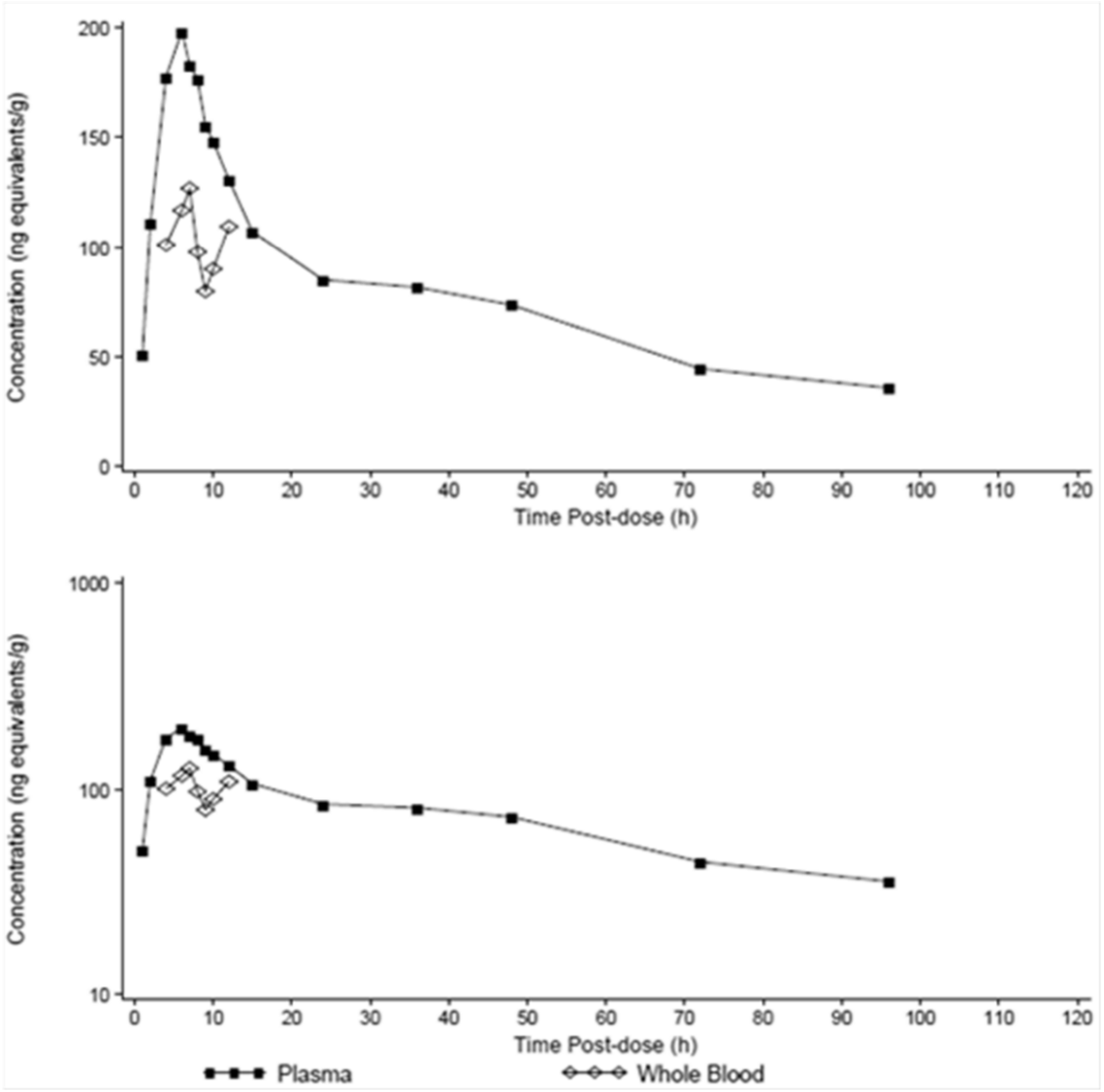
Lu AA21004 の AUC_∞（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 1200 h*ng/mL 及び 16.0 ng/mL であり、Lu AA34443 の AUC_∞（平均値）及び C_{max}（平均値）はそれぞれ 1189 h*ng/mL 及び 35.8 ng/mL であった。

血漿中総放射能の C_{max}（平均値）は 201 ng equiv/g であり、全血中総放射能の C_{max}（平均値）は 137 ng equiv/g であった。血漿中総放射能及び全血中総放射能の AUC_∞は算出しなかった。t_{max}（中央値）は、Lu AA34443 及び血漿中総放射能で 6.00 時間、Lu AA21004 で 6.50 時間、全血中総放射能で 7.00 時間であった。Lu AA21004 及び Lu AA34443 の $t_{1/2z}$（平均値）はそれぞれ 60.7 時間及び 57.2 時間であった。



総括報告書改訂版 1 Panel 4（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.6.8-1　[^{14}C]-Lu AA21004 投与時の Lu AA21004、Lu AA34443 及び総放射能の血漿中濃度の経時推移



総括報告書改訂版 1 Panel 5（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.6.8-2　[^{14}C]-Lu AA21004 投与時の血漿中及び全血中総放射能濃度の経時推移

表 2.7.6.8-5　Lu AA21004、Lu AA34443 及び総放射能の薬物動態学的パラメータ

試料	化合物	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{last} [c] (h*ng/mL)	AUC_{∞} [c] (h*ng/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
血漿	Lu AA21004	16.0 (27.4)	6.50 (6.00-8.00)	868 (25.3)	1200 (34.0)	0.0120 (26.1)	60.7 (23.7)	45.7 (32.0)	3789 (19.5)
血漿	Lu AA34443	35.8 (62.0)	6.00 (4.00-8.00)	955 (35.1)	1189 (25.0)	0.0128 (27.6)	57.2 (25.0)	NC	NC
血漿	総放射能	201 (31.3)	6.00 (4.00-8.00)	7241 (24.9)	NC	NC	NC	NC	NC
全血	総放射能	137 [d] (37.0)	7.00 [d] (6.00-12.0)	1116 [d] (78.1)	NC	NC	NC	NC	NC

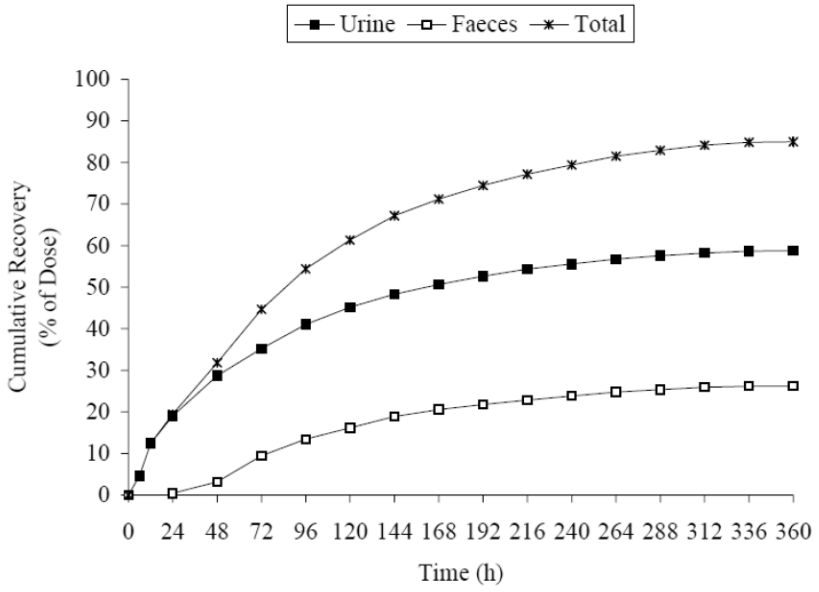
平均値（%CV）、n = 6、NC：算出せず
a. 総放射能のデータでは、単位は ng equiv/g
b. 中央値（最小-最大）
c. 総放射能のデータでは、単位は h*ng equiv/g
d. n = 5
総括報告書改訂版 1 Panel 6（5.3.3.1-4）から引用

血漿中の総放射能の共通の時点までの AUC に対する全血中の総放射能の割合は約 50%であった〔総括報告書改訂版 1 Table 6（5.3.3.1-4）〕。ほとんどの被験者で赤血球中の総放射能濃度は定量下限未満であった〔総括報告書改訂版 1 Table 11（5.3.3.1-4）〕。

2）総放射能の尿中及び糞便中排泄

[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg（1.85 MBq）を単回投与したときの投与後 360 時間までの尿中及び糞便中総放射能回収率を図 2.7.6.8-3 に示す。

尿中回収率（幾何平均値）は 58.6%、糞便中回収率（幾何平均値）は 26.1%であり、投与した[^{14}C]-Lu AA21004 の約 85%の総放射能が尿中及び糞便中に排泄された〔総括報告書 Table 14、Table 15（5.3.3.1-4）〕。



総括報告書 Panel 7（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.6.8-3　尿中及び糞便中総放射能回収率

（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 2.7.6.8-6 に示す。

有害事象の発現頻度は、83%（5/6 例）であった。治験薬との因果関係がたぶん関連ありと判断された有害事象の発現頻度は 50%（3/6 例）、関連あるかもしれないと判断された有害事象の発現頻度は 33%（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みられなかった。

表 2.7.6.8-6　有害事象の概略

		全体 (n=6)
すべての有害事象		5 (83)
すべての有害事象（件数）		12
因果関係	たぶん関連あり	3 (50)
	関連あるかもしれない	2 (33)
	なし	4 (67)
程度	軽度	4 (67)
	中等度	2 (33)
	高度	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 8、Table 21、Table 22、Table 23、Table 24、Table 25、Listing 20（5.3.3.1-4）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.8-7 に示す。

2 例以上に発現した有害事象は、頭痛及び下痢であった。

表 2.7.6.8-7　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	全体 (n=6)
有害事象発現例数	5 (83)
神経系障害	2 (33)
頭痛	2 (33)
胃腸障害	3 (50)
上腹部痛	1 (17)
下痢	2 (33)
歯痛	1 (17)
筋骨格系および結合組織障害	1 (17)
背部痛	1 (17)
代謝および栄養障害	1 (17)
脱水	1 (17)
感染症および寄生虫症	1 (17)
上気道感染	1 (17)
全身障害および投与局所様態	1 (17)
冷感	1 (17)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 20（5.3.3.1-4）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、体重及び心電図については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.8.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人男性に[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与したとき、Lu AA21004 の曝露量は Lu AA34443 と同程度であり、代謝比は約 1.1 であった。
- 健康成人男性に[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与したときの血漿中の総放射能の曝露量に対する全血中の総放射能の曝露量の割合は約 50%であった。
- 健康成人男性に[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与したときの赤血球中の総放射能濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。
- 健康成人男性に[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与したときの総放射能の尿中回収率は 58.6%、糞便中回収率は 26.1%であり、総放射能の回収率は約 85%であった。

（2）安全性

- 健康成人男性に[^{14}C]-Lu AA21004 50 mg を単回投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.9 国内第 1 相高齢男女対象単回投与試験（CPH-003 試験：評価資料）

：添付資料番号 5.3.3.3-1

2.7.6.9.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	健康高齢男女を対象として、Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態及び安全性を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、単回投与試験である。 高齢男女各 10 例を Lu AA21004 群又はプラセボ群に 8:2 の比で無作為に割り付けた。 被験者は投与開始前日（Day -1）に入院し、Day 6 の最終検査終了後に退院した。治験薬は Day 1 の朝食絶食下で単回投与した。
実施施設数	1 施設（日本）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康高齢男性及び女性（65 歳以上 85 歳以下） **選択基準** (1) 日本人の健康な男性又は女性志願者。 (2) 同意取得時の年齢が 65 歳以上 85 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 17.6 以上 26.4 kg/m^2 未満である者。 (6) 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。 (7) 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、12 誘導心電図、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 12 誘導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) 治験薬投与開始時までに薬物乱用（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。 (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。

表 2.7.6.9-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(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) 妊娠する可能性のある（最終月経から 5 年未満の）女性。 (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
用法・用量及び投与期間	Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを朝食絶食下で単回経口投与した。
評価項目	**薬物動態** Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の血漿中濃度及び尿中排泄率 **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、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
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団： 治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反もなく、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 **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ごとに実施した。 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及び薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{120}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$MRT_{\infty,ev}$、$MRT_{last,ev}$、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、MR）の要約統計量を算出した。 各採尿間隔までの累積尿中排泄率の要約統計量を算出した。 **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。性別及び投与群ごとに有害事象の発現例数及び発現頻度を集計した。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ごとに集計した。同一被験者において事象が複数回発現した場合、のべ例数ではなく 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象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。同一の被験者において、同一の基本語の事象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。同一の被験者において、同一の器官別大分類の事象又は同一の基本語の事象が複数回発現した場合、器官別大分類又は基本語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。

表 2.7.6.9-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	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 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、併用処置等の他の要因によると十分に考えられる場合 「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た。 (2)　臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図については、各評価時点で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。計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を作成した。
計画被験者数	20 例（男女各 10 例）
試験期間	試験開始日：2010 年 12 月 9 日 試験終了日：2010 年 12 月 15 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		治験薬投与期					
Day	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6 又は中止時
同意取得	X							
被験者背景、身長	X							
既往歴、現病歴、薬剤使用状況	X							
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の調査	X	X	X	X	X	X	X	X
診察[a]	X	X	X	X	X	X	X	X
体重[b]	X	X						X
バイタルサイン[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[d]	X	X	X					X
臨床検査[e]	X	X		X				X
薬物動態評価用採血[f]			X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿[g]			X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血			X					
治験薬投与			X					

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

b. 体重は、Day -28～-2、Day -1、Day 6 は投与 120 時間後に測定した。

c. バイタルサインは、Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 2 以降は投与 24、48、72、96 及び 120 時間後に測定した。

d. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 4、8 及び 12 時間後、Day 6 は投与 120 時間後に測定した。

e. 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 2 の投与 24 時間後、Day 6 の投与 120 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 及び Day -1 にのみ実施した。

f. 血漿中濃度測定のため、Day 1 は投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12 及び 16 時間後、Day 2 以降は投与 24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採血した。

g. 尿中濃度測定のため、Day 1 は投与前（スポット尿）、投与後は 24 時間ごとに蓄尿した。

2.7.6.9.2 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 2.7.6.9-3 に示す。

42 例がスクリーニングされ、そのうち 20 例が無作為化された。20 例全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

治験薬が投与された 20 例を安全性データの解析対象集団とし、そのうち 19 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳

	高齢男性	高齢女性
スクリーニング	42	
治験薬投与例	10	10
完了	10	10
中止	0	0
安全性データの解析対象集団	10	10
薬物動態データの解析対象集団	10	9

例数（%）

総括報告書 Table 10.a、16.1.9.3_2.1.1（5.3.3.3-1）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.9-4 に示す。

被験者間のばらつきが比較的大きかった CLcr を除き、被験者背景に投与群間で明らかな違いはみられなかった。体重及び身長は、高齢女性に比べて高齢男性で大きかった。

表 2.7.6.9-4　被験者背景

		高齢男性		高齢女性		全体
		プラセボ群 (n=2)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=8)	プラセボ群 (n=2)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=8)	(n=20)
年齢（歳）		69.0 (2.83)	71.6 (4.17)	70.5 (0.71)	68.9 (3.18)	70.2 (3.51)
身長（cm）		165.0 (5.66)	162.5 (4.60)	156.5 (9.19)	150.6 (5.21)	157.4 (7.77)
体重（kg）		61.85 (3.748)	61.81 (3.066)	54.15 (12.940)	49.23 (2.254)	56.02 (7.239)
BMI（kg/m^2）		22.70 (0.141)	23.41 (0.874)	21.90 (2.687)	21.75 (1.540)	22.53 (1.471)
CLcr（mL/min）		75.5 (16.26)	59.5 (13.68)	76.5 (28.99)	63.5 (16.39)	64.4 (16.28)
CYP2C19 表現型	EM	1 (50.0)	6 (75.0)	2 (100.0)	6 (75.0)	15 (75.0)
	PM	1 (50.0)	2 (25.0)	0	2 (25.0)	5 (25.0)
CYP2D6 表現型	UM	0	0	0	0	0
	EM	1 (50.0)	5 (62.5)	1 (50.0)	8 (100.0)	15 (75.0)
	IM	1 (50.0)	2 (25.0)	1 (50.0)	0	4 (20.0)
	PM	0	0	0	0	0
	NC	0	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)

平均値（標準偏差）、CYP のカテゴリは例数（%）

NC: No Call（判定不能）

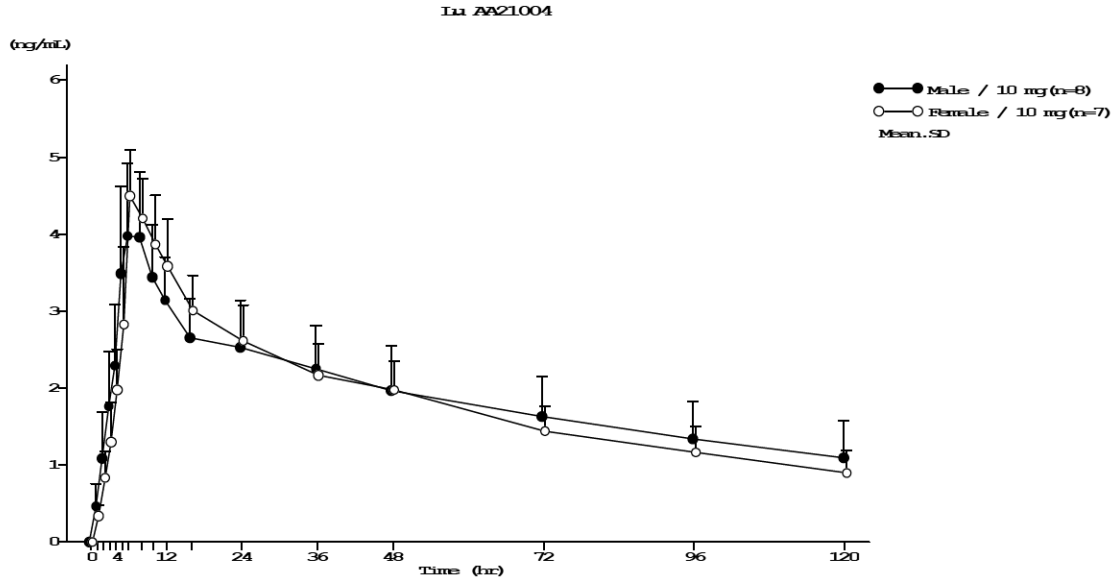
総括報告書 Table 10.b、Table 10.c（5.3.3.3-1）から引用

（3）薬物動態の結果

1）Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

高齢男女に Lu AA21004 10 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 2.7.6.9-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.9-5 に示す。

Lu AA21004 の C_{max}（平均値）は、高齢男性では 4.218 ng/mL、高齢女性では 4.646 ng/mL であった。AUC_{∞}（平均値）は、高齢男性では 378.0 h*ng/mL、高齢女性では 305.0 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は、高齢男女ともに 6 時間であった。$t_{1/2z}$（平均値）は、高齢男性では 85.19 時間、高齢女性では 63.51 時間であった。



総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.3-1）から引用

図 2.7.6.9-1　Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移

表 2.7.6.9-5　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

	高齢男性 (n=8)	高齢女性 (n=7)
C_{max} (ng/mL)	4.218 (0.92768)	4.646 (0.61997)
t_{max} (h)	6.0 (5-8)	6.0 (6-10)
AUC_{120} (h*ng/mL)	227.1 (60.421)	219.6 (41.360)
AUC_{last} (h*ng/mL)	227.1 (60.421)	219.6 (41.360)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	378.0 (170.02)	305.0 (80.158)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	122.5 (43.118)	91.53 (14.286)
$MRT_{last,ev}$ (h)	49.26 (3.6154)	46.84 (1.8265)
λ_z (1/h)	0.009015 (0.0029971)	0.01119 (0.0018840)
$t_{1/2z}$ (h)	85.19 (29.819)	63.51 (10.655)
CL/F (L/h)	30.94 (11.760)	34.66 (8.4328)
V_z/F (L)	3443 (982.24)	3080 (421.98)

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（5.3.3.3-1）から引用