2）Lu AA34443 及び Lu AA39835 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 AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.9-6 及び表 2.7.6.9-7 に示す。

Lu AA34443 の C_{max}（平均値）は、高齢男性では 9.674 ng/mL、高齢女性では 13.09 ng/mL であった。AUC_{∞}（平均値）は、高齢男性では 419.3 h*ng/mL、高齢女性では 439.3 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は、高齢男性では 7.0 時間、高齢女性では 5.0 時間であった。$t_{1/2z}$（平均値）は、高齢男性では 93.56 時間、高齢女性では 71.53 時間であった。

Lu AA39835 の C_{max}（平均値）は、高齢男性では 0.1188 ng/mL、高齢女性では 0.1533 ng/mL であった。AUC_{∞}（平均値）は、高齢男性では 14.06 h*ng/mL、高齢女性では 14.88 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は、高齢男性では 8.0 時間、高齢女性では 6.0 時間であった。$t_{1/2z}$（平均値）は、高齢男性では 95.27 時間、高齢女性では 82.20 時間であった。

表 2.7.6.9-6　Lu AA34443 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)	9.674 (4.6911)	13.09 (2.1334)
t_{max} (h)	7.0 (5-8)	5.0 (5-8)
AUC_{120} (h*ng/mL)	289.0 (116.53)	326.6 (80.944)
AUC_{last} (h*ng/mL)	289.0 (116.53)	326.6 (80.944)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	419.3 (138.96)	439.3 (158.58)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	114.1 (35.839)	82.24 (21.284)
$MRT_{last,ev}$ (h)	40.61 (3.5663)	36.39 (1.8261)
λ_z (1/h)	0.008065 (0.0026604)	0.01014 (0.0022657)
$t_{1/2z}$ (h)	93.56 (27.604)	71.53 (16.927)
MR [a]	1.295 (0.8070)	1.310 (0.2371)

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（5.3.3.3-1）から引用

表 2.7.6.9-7　Lu AA39835 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)	0.1188 (0.061196)	0.1533 (0.050761)
t_{max} (h)	8.0 (5-8) [a]	6.0 (6-10)
AUC_{120} (h*ng/mL)	6.848 (3.3728)	8.654 (3.8375)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.553 (3.3686)	8.404 (4.0835)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	14.06 (1.3340) [a]	14.88 (6.8975)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	143.6 (62.744) [a]	122.0 (22.421)
$MRT_{last,ev}$ (h)	46.26 (7.9183) [a]	45.17 (10.219)
λ_z (1/h)	0.008493 (0.0032395) [a]	0.008814 (0.0020585)
$t_{1/2z}$ (h)	95.27 (45.138) [a]	82.20 (17.832)
MR [b]	0.043 (0.0138) [a]	0.046 (0.0098)

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小-最大）

a. n=7〔Lu AA39835 血漿中濃度が全測定時点で定量下限未満（< 0.0400 ng/mL）であったため、1 例を除外した〕

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

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.3-1）から引用

3）尿中排泄率

高齢男女にLu AA21004 10 mgを単回投与したとき､尿中にはLu AA34443のみが検出され、Lu AA21004及びLu AA39835はすべての測定時点で定量下限未満であった。

Lu AA21004投与後120時間にわたるLu AA34443の累積尿中排泄率（平均値）は、高齢男性では9.3%、高齢女性では13.0%であった〔総括報告書Table 11.d（5.3.3.3-1）〕。

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表2.7.6.9-8に示す。

有害事象の発現頻度は、高齢男性のプラセボ群では50.0%（1/2例）、Lu AA21004 10 mg群では12.5%（1/8例）であった。高齢女性のプラセボ群では0%、Lu AA21004 10 mg群では25.0%（2/8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、高齢男性ではプラセボ群及びLu AA21004 10 mg群でともに0%であった。高齢女性のプラセボ群では0%、Lu AA21004 10 mg群では25.0%（2/8例）であった。

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

表2.7.6.9-8　有害事象の概略

		高齢男性		高齢女性	
		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)
すべての有害事象		1 (50.0)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
すべての有害事象（件数）		1	1	0	4
因果関係	否定できない	0	0	0	2 (25.0)
	なし	1 (50.0)	1 (12.5)	0	0
程度	軽度	1 (50.0)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
	中等度	0	0	0	0
	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[a]		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Table 12.a（5.3.3.3-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表2.7.6.9-9に示す。

発現した有害事象は、高齢男性では、ざ瘡（プラセボ群及びLu AA21004 10 mg群の各1例）であった。高齢女性のプラセボ群では有害事象はみられず、Lu AA21004 10 mg群では下痢、嘔吐及び尿中β_2ミクログロブリン増加がみられた。

表 2.7.6.9-9　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	高齢男性		高齢女性	
	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)
有害事象発現例数	1 (50.0)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
胃腸障害	0	0	0	1 (12.5)
下痢	0	0	0	1 (12.5)
嘔吐	0	0	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	1 (12.5)	0	0
ざ瘡	1 (50.0)	1 (12.5)	0	0
臨床検査	0	0	0	1 (12.5)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	0	0	0	1 (12.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.b（5.3.3.3-1）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 2.7.6.9-10 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高齢男性ではみられなかった。同様に、高齢女性のプラセボ群ではみられず、Lu AA21004 10 mg 群では、下痢、嘔吐及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加がみられた。

表 2.7.6.9-10　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	高齢男性		高齢女性	
	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)
有害事象発現例数	0	0	0	2 (25.0)
胃腸障害	0	0	0	1 (12.5)
下痢	0	0	0	1 (12.5)
嘔吐	0	0	0	1 (12.5)
臨床検査	0	0	0	1 (12.5)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	0	0	0	1 (12.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 16.1.9.3_4.1.2.4（5.3.3.3-1）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、複数例で基準値外の項目がみられたが、Lu AA21004 10 mg 群とプラセボ群の間で一定の傾向はみられなかった。また、尿中 β_2 ミクログロブリン増加を除き、臨床検査項目に関連する有害事象はみられなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、心電図パラメータ（平均値）については、一定の傾向はみられなかった。バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.9.3 結論

（1）薬物動態

- 健康高齢男女に Lu AA21004 10 mg を単回投与したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は男女で同程度であった。
- Lu AA21004 の血漿中濃度は、健康非高齢者（CPH-001 試験）と健康高齢者で同程度であった。

（2）安全性

- 健康高齢男女に Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの忍容性は、男女とも良好であった。

2.7.6.10 海外第 1 相単回、反復投与試験（111 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.3-2

2.7.6.10.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康非高齢男女又は健康高齢男女を対象として、年齢、性別及び人種が Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。 **副目的** 健康非高齢男女又は健康高齢男女を対象として、年齢、性別及び人種が、Lu AA21004 の安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、単回及び反復投与試験である。 被験者は年齢（18～45 歳又は 65～85 歳）、性別（男性又は女性）及び人種（黒人又は白人）によって以下の 8 つのグループに層別した。 グループ 1：非高齢黒人女性 グループ 2：高齢黒人女性 グループ 3：非高齢黒人男性 グループ 4：高齢黒人男性 グループ 5：非高齢白人女性 グループ 6：高齢白人女性 グループ 7：非高齢白人男性 グループ 8：高齢白人男性 各グループ 8 例の被験者を、Lu AA21004 群又はプラセボ群に 6:2 の比で無作為に割り付けた。 被験者は、Day -1 に入院し Day 6 の朝に退院、その後 Day 14 に再入院し Day 29 に退院した。その後被験者は Day 33 に来院した。治験薬の最終投与（Day 28）から 30 日後（Day 58）に電話による安全性の追跡調査を実施した。
実施施設数	2 施設（海外）
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（65～85 歳） **選択基準** (1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下（非高齢者）又は 65 歳以上 85 歳以下（高齢者）で、健康な白人又は黒人の男性又は女性。 (2)　治験実施計画書を理解し、要件を遵守することが可能である者。 (3)　すべての試験手順の開始に先立って、同意文書に本人又はその代諾者が署名した者。 (4)　体重が 50 kg 以上かつ BMI が 19～34 kg/m^2 である者。 (5)　女性の場合、以下のいずれかに該当する者。 · 不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮）を受けた者。 · 閉経後 2 年以上経過した者。 · 妊娠する可能性のある女性の場合、授乳婦でなく、試験期間を通して妊娠を希望しておらず、かつスクリーニング時から治験薬の最終投与 1 ヵ月後までの適切な避妊の実施に同意した者。適切な避妊法は、ダブルバリア型避妊とした。リズム法、膣外射精、禁欲、パートナーの精管切除、パートナーの生殖不能性、殺精子剤クリーム又はゼリーの単独使用は不可とした。 (6)　男性の場合、治験薬の最終投与 1 ヵ月後までの避妊（ラテックス製コンドームと殺精子剤クリーム又はゼリーの併用）を実施することに同意した者。 (7)　スクリーニング時の検査で HBs 抗原及び HCV 抗体が陰性であり、HIV 感染歴がない者。

表 2.7.6.10-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(8)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が 51～100 bpm である者。18 歳以上 45 歳以下の健康状態良好な者に対しては、下限を 45 bpm とした。 (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。 **除外基準** (1)　ベースライン／入院（Day -1）前 45 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (2)　過去に治験で、又は治療行為として Lu AA21004 の投与を受けた者。 (3)　治験実施医療機関の従業員、又は本試験の実施に関与する従業員の近親者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）。 (4)　試験開始前 45 日以内に 400 mL を超える輸血若しくは献血を行った者、又は試験期間中に献血を行う予定のある者。 (5)　妊娠中又は授乳中の者。 (6)　重大な代謝障害（糖尿病、高コレステロール血症、脂質異常症を含む）、血液学的疾患、肺疾患、心血管系疾患、消化管疾患、神経学的疾患、リウマチ、皮膚及び皮下組織障害、感染症、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患又は精神疾患（自殺企図を含む）の既往を有する又はその兆候がみられる者。 (7)　Lu AA21004 又は類似の作用機序を有する化合物（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (8)　スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用（1 日あたり 4 杯を超えるアルコール摂取）の既往を有する者。 (9)　ベースライン／入院（Day -1）前 30 日以内に臨床的に問題となる急性疾患に罹患した者。 (10)　ベースライン／入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純性虫垂切除術を除く）、胸部外科手術又は大血管手術を受けた者。 (11)　癌（皮膚の基底細胞癌及びステージ 1 の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、本治験薬の初回投与時点で寛解から 5 年未満の者。 (12)　ベースライン／入院（Day -1）前 6 週以内に、タバコ等ニコチンを含有する何らかの製品（タバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンガムを含むが、これら限らない）を使用した者又は試験期間中にこれらの製品を控える意思のない者。 (13)　併用禁止の一覧表に示されている薬剤、補助食品又は食品を摂取した者。 (14)　末梢静脈からの採血が困難な者。 (15)　安静時の仰臥位収縮期血圧が 91 mmHg 以下若しくは 160 mmHg 以上、又は仰臥位拡張期血圧が 51 mmHg 以下若しくは 90 mmHg 以上の者。 (16)　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 25 mmHg 以上の者。 (17)　入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞、冠動脈形成術又はバイパス移植、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、臨床的に問題となる心電図異常、NYHA 分類で III 又は IV 度の心不全等の重大な心血管疾患、又は脳血管障害の既往を有する者。 (18)　スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）時に、12 誘導心電図で治験責任医師又は治験分担医師により、Bazett 法又は Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTc 間隔が 450 msec を超えると判断された者。 (19)　マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。 (20)　治験実施計画書や予定の来院を遵守する意思がない、又は遵守できない者。 (21)　英語、又はその他の言語の同意文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。 (22)　スクリーニング時の検査で TSH が基準値外である者。
用法・用量及び投与期間	単回投与期（Day 1）：プラセボ又は Lu AA21004 10 mg を経口投与した。 反復投与期（Day 15～28）：プラセボ又は Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 1 及び 28 は 8 時間以上絶食下で投与した。

表 2.7.6.10-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	**薬物動態** Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の薬物動態学的パラメータ **安全性** 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重、身体所見及び神経学的検査
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団： 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、少なくとも 1 つ以上の薬物動態学的パラメータの算出が可能な血漿中薬物濃度データを有するすべての被験者 · 安全性データの解析対象集団： 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 **薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 Lu AA21004 の血漿中濃度の要約統計量を層別（年齢、性別及び人種）に算出した。また、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（AUC_{∞}、AUC_{last}、AUC_{24}、C_{max}、t_{max}）の要約統計量を層別に算出した。 年齢、性別及び人種が Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの薬物動態に及ぼす影響は、年齢、性別、人種、及びこれらの交互作用（年齢と人種、年齢と性別、人種と性別、及び年齢と人種と性別）を固定効果、体重を共変量とした ANCOVA により評価した。各交互作用又は体重については、有意水準 10%で有意な影響が認められなかった場合はモデルから除外した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の t_{max} 並びに自然対数変換した AUC_{last} 及び C_{max} について、最小二乗平均値の差（高齢者－非高齢者、女性－男性、及び黒人－白人）の点推定値及びその 90%信頼区間を推定し、AUC_{last} 及び C_{max} については逆対数変換することにより比（高齢者／非高齢者、女性／男性、及び黒人／白人）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の自然対数変換した Day 1 の AUC_{∞}及び Day 28 の AUC_{24} を、年齢、人種、性別、これらの交互作用（年齢と人種、年齢と性別、人種と性別、及び年齢と人種と性別）及び投与日を固定効果、年齢と人種と性別の交互作用でネストした被験者を変量効果とした ANOVA により評価した。各交互作用については、有意水準 10%で有意な影響が認められなかった場合はモデルから除外した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 について、自然対数変換した Day 1 の AUC_{∞}及び Day 28 の AUC_{24} の値を用いて、最小二乗平均値の比（Day 28 の AUC_{24}／Day 1 の AUC_{∞}）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の定常状態は、Day 25～28 の投与前血漿中濃度（トラフ）により評価した。

表 2.7.6.10-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現例数及び発現頻度を層別に集計した。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、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（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、12 誘導心電図及び身体所見／神経学的検査 臨床検査値については、各評価時点の観測値の一覧表を作成し、基準値外の項目及び事前に設定した異常値を集計した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量の一覧表を作成し、事前に設定した基準値外の項目を集計した。身体所見／神経学的検査は一覧表を作成した。
計画被験者数	64 例（各グループ 8 例：Lu AA21004 群 6 例、プラセボ群 2 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 7 月 8 日 試験終了日：2010 年 3 月 10 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール

	スクリーニング		単回投与期				反復投与期				終了／中止[a]	追跡調査[b]
Day	-28～-2	-1	1	2～6	7～13	14	15～24	25,26,27	28	29～32	33	58
同意取得	X											
選択／除外基準	X	X				X						
既往歴／被験者背景	X											
身長、体重、BMI[c]	X	X				X					X	
診察[d]	X	X				X					X	
バイタルサイン[e]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図[f]	X	X	X			X			X		X	
臨床検査	X	X				X					X	
免疫学的検査	X											
妊娠検査[g]	X	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[h]			X	X				X	X	X		
薬物動態評価用採尿[i]		X	X	X				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	X	X	X	X	X	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. 中止した被験者は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。

b. Day 58（治験薬の最終投与から 30 日後）に、最終来院以降新たに発現した又は未回復の有害事象／重篤な有害事象、及び最終来院以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。

c. 身長及び BMI は Day -28～-2 にのみ測定した。

d. 神経学的検査を Day -28～-2、Day -1 及び 14 及び終了／中止時の診察時に実施した。

e. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -28～-2、Day -1 及び 14、Day 1 及び 28 の投与前、投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間に測定した。また、Day 1～6 及び 15～33 の毎朝及び終了／中止時に測定した。さらに、治験責任医師又は治験分担医師の判断により必要に応じて測定した。バイタルサインの測定及び採血が同じタイミングで予定されている場合は、採血前にバイタルサインを測定した。

f. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、Day -1 及び 14、Day 1 及び 28 の投与前、投与後 6 及び 8 時間、並びに終了／中止時に測定した。

g. 妊娠する可能性がある女性のみ実施した。

h. Lu AA21004、Lu 344443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定のため、Day 1～6 の投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間、Day 25～27 の投与前、並びに Day 28～29 の投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間に採血した。

i. 尿中濃度測定のため、Day -1、Day 1～6 の投与前（-12～0 時間）、投与後 0～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～120 時間、並びに Day 27～29 の最終投与前（-12～0 時間）、投与後 0～6、6～12 及び 12～24 時間に蓄尿した。

2.7.6.10.2 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 2.7.6.10-3 に示す。

148 例がスクリーニングされ、年齢、性別及び人種別に 8 グループに層別された 63 例が無作為化され、治験薬を投与された〔各グループ 8 例、ただしグループ 4（高齢黒人男性）は 7 例〕。63 例のうち 54 例が試験を完了し、9 例が中止した。中止理由は、有害事象 6 例及び治験実施計画書からの逸脱 3 例であった。

治験薬を 1 回以上投与された 63 例を安全性データの解析対象集団とし、そのうち Lu AA21004 10 mg を 1 回以上投与された 48 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.10-3　被験者の内訳

	年齢		性別		人種		全体
	非高齢者	高齢者	男性	女性	黒人	白人	
スクリーニング	-	-	-	-	-	-	148
無作為化例							63
完了	28 (87.5)	26 (83.9)	28 (90.3)	26 (81.3)	25 (80.6)	29 (90.6)	54 (85.7)
中止	4 (12.5)	5 (16.1)	3 (9.7)	6 (18.8)	6 (19.4)	3 (9.4)	9 (14.3)
中止理由							
有害事象	2 (6.3)	4 (12.9)	0 (0.0)	6 (18.8)	4 (12.9)	2 (6.3)	6 (9.5)
治験実施計画書からの逸脱	2 (6.3)	1 (3.2)	3 (9.7)	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.1)	3 (4.8)
安全性データの解析対象集団	32 (100.0)	31 (100.0)	31 (100.0)	32 (100.0)	31 (100.0)	32 (100.0)	63 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	24 (75.0)	24 (77.4)	24 (77.4)	24 (75.0)	24 (77.4)	24 (75.0)	48 (76.2)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1、Table 15.1.3、Table 15.1.5（5.3.3.3-2）から引用

（2）被験者背景

全体及び層別（年齢、性別及び人種）の被験者背景を表 2.7.6.10-4 に示す。

被験者背景に、年齢、性別及び人種の各層で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.10-4　被験者背景

		年齢		性別		人種		全体
		非高齢者 (n=32)	高齢者 (n=31)	男性 (n=31)	女性 (n=32)	黒人 (n=31)	白人 (n=32)	(n=63)
性別	男性	16 (50.0)	15 (48.4)	31 (100.0)	0	15 (48.4)	16 (50.0)	31 (49.2)
	女性	16 (50.0)	16 (51.6)	0	32 (100.0)	16 (51.6)	16 (50.0)	32 (50.8)
年齢（歳）		34.4 (7.05)	68.7 (2.91)	49.8 (19.35)	52.8 (17.05)	49.7 (19.41)	52.8 (16.99)	51.3 (18.14)
人種	白人	16 (50.0)	16 (51.6)	16 (51.6)	16 (50.0)	0	32 (100.0)	32 (50.8)
	黒人	16 (50.0)	15 (48.4)	15 (48.4)	16 (50.0)	31 (100.0)	0	31 (49.2)
民族	ヒスパニック/ラテン・アメリカ人	24 (75.0)	25 (80.6)	20 (64.5)	29 (90.6)	19 (61.3)	30 (93.8)	49 (77.8)
	その他	8 (25.0)	6 (19.4)	11 (35.5)	3 (9.4)	12 (38.7)	2 (6.3)	14 (22.2)
体重（kg）		77.60 (10.78)	74.10 (10.08)	81.60 (8.73)	70.30 (9.04)	75.90 (9.65)	75.80 (11.43)	75.90 (10.51)
身長（cm）		167.5 (8.42)	164.4 (8.28)	172.2 (5.64)	159.9 (5.93)	166.2 (8.57)	165.7 (8.43)	166.0 (8.43)
BMI（kg/m^2）		27.60 (3.01)	27.40 (2.74)	27.60 (2.94)	27.40 (2.83)	27.50 (3.00)	27.50 (2.77)	27.50 (2.86)

平均値（標準偏差）、性別、人種及び民族のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.3.3-2）から引用

（3）薬物動態の結果

1）年齢が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

Lu AA21004 10 mg を単回及び反復投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ、並びに年齢が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.10-5 に示す。

高齢者における Day 1 の Lu AA21004 の AUC_{∞}（最小二乗平均値）は非高齢者に比べ 8%高く、C_{max}（最小二乗平均値）は 11%低かった。同様に、Day 28 の $AUC_{24,ss}$（最小二乗平均値）及び $C_{max,ss}$（最小二乗平均値）は、非高齢者に比べそれぞれ 27%及び 23%高かった。また、Day 1 及び Day 28 の t_{max}（最小二乗平均値）は、非高齢者に比べそれぞれ 1.008 及び 1.449 時間長かった。

表 2.7.6.10-5　年齢が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（高齢者／非高齢者）[a]	
	n	非高齢者	n	高齢者	点推定値	90%CI
Lu AA21004 Day 1						
AUC_{∞} (h*ng/mL)	13	267.876941	6	289.361810	1.0802	(0.8030, 1.4531)
C_{max} (ng/mL)	24	5.38775	24	4.81014	0.8928	(0.7964, 1.0008)
t_{max} (h)	24	10.414	24	11.422	1.008	(-0.012, 2.028)
Lu AA21004 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	20	370.468558	20	470.673143	1.2705	(1.0225, 1.5786)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	20	19.80393	20	24.45406	1.2348	(1.0113, 1.5077)
$t_{max,ss}$ (h)	20	8.605	20	10.054	1.449	(0.192, 2.707)
Lu AA34443 Day 1						
AUC_{∞} (h*ng/mL)	9	270.75988	5	431.78798	1.5947	(1.2108, 2.1004)
C_{max} (ng/mL)	24	7.8806	24	7.4281	0.9426	(0.7075, 1.2557)
t_{max} (h)	24	5.875	24	8.667	2.792	(-1.873, 7.457)
Lu AA34443 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	20	300.99615	20	347.46188	1.1544	(0.9680, 1.3767)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	20	18.1888	20	20.4456	1.1241	(0.9092, 1.3898)
$t_{max,ss}$ (h)	20	5.100	20	5.512	0.412	(-0.268, 1.092)
Lu AA39835 Day 1						
AUC_{last} (h*ng/mL)	24	8.245605	24	7.578217	0.9191	(0.7304, 1.1565)
C_{max} (ng/mL)	24	0.12196	24	0.11628	0.9534	(0.8155, 1.1146)
t_{max} (h)	24	14.249	24	20.670	6.422	(0.153, 12.690)
Lu AA39835 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	20	12.809521	20	15.718835	1.2271	(1.0635, 1.4159)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	20	0.67916	20	0.81027	1.1930	(1.0328, 1.3781)
$t_{max,ss}$ (h)	20	8.050	20	10.490	2.440	(0.549, 4.332)

a. t_{max}は最小二乗平均値の差（高齢者－非高齢者）
総括報告書 Table 15.2.3.4.1（5.3.3.3-2）から引用

2）性別が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

Lu AA21004 10 mg を単回及び反復投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ、並びに性別が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.10-6 に示す。

女性における Day 1 の Lu AA21004 の AUC_{∞}（最小二乗平均値）及び C_{max}（最小二乗平均値）は、男性に比べそれぞれ 36%及び 16%高かった。同様に、Day 28 の $AUC_{24,ss}$（最小二乗平均値）及び $C_{max,ss}$（最小二乗平均値）は、男性に比べそれぞれ 27%及び 24%高かった。ま

た、t_{max}（最小二乗平均値）は Day 1 では男性に比べ 1.327 時間短く、Day 28 では 0.084 時間長かった。

表 2.7.6.10-6　性別が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（女性／男性）[a]	
	n	男性	n	女性	点推定値	90%CI
Lu AA21004 Day 1						
AUC_{∞} (h*ng/mL)	10	238.758842	9	324.651250	1.3597	(1.0499,1.7611)
C_{max} (ng/mL)	24	4.72154	24	5.48885	1.1625	(1.0177, 1.3280)
t_{max} (h)	24	11.581	24	10.254	-1.327	(-2.515, -0.138)
Lu AA21004 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	22	369.868584	18	471.436636	1.2746	(1.0246, 1.5856)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	22	19.79744	18	24.46209	1.2356	(1.0109, 1.5103)
$t_{max,ss}$ (h)	22	9.288	18	9.372	0.084	(-1.173, 1.342)
Lu AA34443 Day 1						
AUC_{∞} (h*ng/mL)	8	302.77773	6	386.12767	1.2753	(0.9963, 1.6324)
C_{max} (ng/mL)	24	6.6733	24	8.7721	1.3145	(0.9867, 1.7512)
t_{max} (h)	24	8.875	24	5.667	-3.208	(-7.873, 1.457)
Lu AA34443 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	22	279.70812	18	373.90652	1.3368	(1.1198, 1.5958)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	22	16.0743	18	23.1352	1.4393	(1.1628, 1.7815)
$t_{max,ss}$ (h)	22	5.527	18	5.086	-0.441	(-1.125, 0.242)
Lu AA39835 Day 1						
AUC_{last} (h*ng/mL)	24	6.641950	24	9.407928	1.4164	(1.1257, 1.7823)
C_{max} (ng/mL)	24	0.10212	24	0.13888	1.3600	(1.1633, 1.5900)
t_{max} (h)	24	20.335	24	14.583	-5.752	(-12.021, 0.516)
Lu AA39835 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	22	11.581099	18	17.386153	1.5013	(1.2678, 1.7777)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	22	0.58528	18	0.94024	1.6065	(1.3550, 1.9047)
$t_{max,ss}$ (h)	22	8.757	18	9.783	1.026	(-0.876, 2.928)

a. t_{max}は最小二乗平均値の差（女性－男性）
総括報告書 Table 15.2.3.4.2（5.3.3.3-2）から引用

3）人種が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

Lu AA21004 10 mg を単回及び反復投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ、並びに人種が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.10-7 に示す。

黒人における Day 1 の Lu AA21004 の AUC_{∞}（最小二乗平均値）は白人に比べ 1%低く、C_{max}（最小二乗平均値）は 6%高かった。同様に、Day 28 の $AUC_{24,ss}$（最小二乗平均値）及び $C_{max,ss}$（最小二乗平均値）は、白人に比べそれぞれ 25%及び 33%高かった。また、Day 1 及び Day 28 の t_{max}（最小二乗平均値）は、白人に比べそれぞれ 0.224 及び 0.593 時間長かった。

表 2.7.6.10-7　人種が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（黒人／白人）[a]	
	n	白人	n	黒人	点推定値	90%CI
Lu AA21004 Day 1						
AUC_{∞} (h*ng/mL)	15	279.952484	4	276.880403	0.9890	(0.7096, 1.3785)
C_{max} (ng/mL)	24	4.93722	24	5.24908	1.0632	(0.9497, 1.1902)
t_{max} (h)	24	10.806	24	11.030	0.224	(-0.785, 1.232)
Lu AA21004 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	21	373.355628	19	467.033540	1.2509	(1.0072, 1.5535)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	21	19.08493	19	25.37534	1.3296	(1.0894, 1.6227)
$t_{max,ss}$ (h)	21	9.033	19	9.626	0.593	(-0.665, 1.850)
Lu AA34443 Day 1						
AUC_{∞} (h*ng/mL)	11	332.21478	3	351.91349	1.0593	(0.7669, 1.4631)
C_{max} (ng/mL)	24	8.2985	24	7.0541	0.8500	(0.6381, 1.1324)
t_{max} (h)	24	6.167	24	8.375	2.208	(-2.457, 6.873)
Lu AA34443 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	21	343.60281	19	304.37670	0.8858	(0.7433, 1.0557)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	21	20.7136	19	17.9535	0.8667	(0.7014, 1.0711)
$t_{max,ss}$ (h)	21	4.742	19	5.871	1.129	(0.451, 1.808)
Lu AA39835 Day 1						
AUC_{last} (h*ng/mL)	24	8.406245	24	7.433400	0.8843	(0.7027, 1.1127)
C_{max} (ng/mL)	24	0.12923	24	0.10974	0.8492	(0.7264, 0.9928)
t_{max} (h)	24	15.083	24	19.835	4.752	(-1.516, 11.021)
Lu AA39835 Day 28						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	21	14.146174	19	14.233584	1.0062	(0.8785, 1.1524)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	21	0.72945	19	0.75441	1.0342	(0.9021, 1.1857)
$t_{max,ss}$ (h)	21	8.443	19	10.098	1.655	(-0.232, 3.543)

a. t_{max}は最小二乗平均値の差（黒人－白人）
総括報告書 Table 15.2.3.4.3（5.3.3.3-2）から引用

4）Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態の時間依存性

Day 1 の AUC_{∞}に対する Day 28 の $AUC_{24,ss}$の最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、Lu AA21004 では 1.1983[1.1338, 1.2666]、Lu AA34443 では 1.0363[0.9864, 1.0888]であり、薬物動態の時間依存性は、ほとんどなかった〔総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.3.3-2）〕。Lu AA39835 については、AUC_{∞}のデータが不十分であったため、解析は実施しなかった。

5）Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の定常状態

年齢、性別及び人種の各層において、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度は、Day 25～28 のトラフ値の推移から、すべて Day 28 まで（反復投与開始 14 日目まで）に定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 Table 11.j（5.3.3.3-2）〕。

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

投与群別及び層別（年齢別、性別、人種別）の有害事象の概略を表 2.7.6.10-8（投与群別）、表 2.7.6.10-9（年齢別）、表 2.7.6.10-10（性別）及び表 2.7.6.10-11（人種別）に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 58.3%（28/48 例）及びプラセボ群では 26.7%（4/15 例）であった。Lu AA21004 10 mg 群の非高齢者では 50.0%（12/24 例）及び高齢

者では 66.7%（16/24 例）であり、プラセボ群の非高齢者では 12.5%（1/8 例）及び高齢者では 42.9%（3/7 例）であった。以下同様に、Lu AA21004 10 mg 群の男性では 41.7%（10/24 例）及び女性では 75.0%（18/24 例）であり、プラセボ群の男性では 42.9%（3/7 例）及び女性では 12.5%（1/8 例）であった。Lu AA21004 10 mg 群の黒人では 66.7%（16/24 例）及び白人では 50.0%（12/24 例）であり、プラセボ群の黒人では 28.6%（2/7 例）及び白人では 25.0%（2/8 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、Lu AA21004 10 mg 群では 37.5%（18/48 例）及びプラセボ群では 0%であった。

有害事象の程度は、プラセボ群の 1 例でみられた高度の有害事象を除き、すべて軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例でみられた。中止に至った有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 12.5%（6/48 例）及びプラセボ群では 0%であった。

表 2.7.6.10-8　有害事象の概略（投与群別）

		Lu AA21004 10 mg 群 (n=48)	プラセボ群 (n=15)	全体 (n=63)
すべての有害事象		28 (58.3)	4 (26.7)	32 (50.8)
すべての有害事象（件数）		61	4	65
因果関係	否定できない	18 (37.5)	0	18 (28.6)
	なし	19 (39.6)	4 (26.7)	23 (36.5)
程度	軽度	28 (58.3)	2 (13.3)	30 (47.6)
	中等度	4 (8.3)	1 (6.7)	5 (7.9)
	高度	0	1 (6.7)	1 (1.6)
重篤な有害事象		0	1 (6.7)	1 (1.6)
中止に至った有害事象		6 (12.5)	0	6 (9.5)

例数（%）
総括報告書 Table 12.a（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-9　有害事象の概略（年齢別）

		Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
		非高齢者 (n=24)	高齢者 (n=24)	非高齢者 (n=8)	高齢者 (n=7)
すべての有害事象		12 (50.0)	16 (66.7)	1 (12.5)	3 (42.9)
すべての有害事象（件数）		22	39	1	3
因果関係	否定できない	8 (33.3)	10 (41.7)	0	0
	なし	8 (33.3)	11 (45.8)	1 (12.5)	3 (42.9)
程度	軽度	12 (50.0)	16 (66.7)	0	2 (28.6)
	中等度	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (12.5)	0
	高度	0	0	0	1 (14.3)
重篤な有害事象		0	0	0	1 (14.3)
中止に至った有害事象		2 (8.3)	4 (16.7)	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-10　有害事象の概略（性別）

		Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
		男性 (n=24)	女性 (n=24)	男性 (n=7)	女性 (n=8)
すべての有害事象		10 (41.7)	18 (75.0)	3 (42.9)	1 (12.5)
すべての有害事象（件数）		17	44	3	1
因果関係	否定できない	6 (25.0)	12 (50.0)	0	0
	なし	8 (33.3)	11 (45.8)	3 (42.9)	1 (12.5)
程度	軽度	10 (41.7)	18 (75.0)	1 (14.3)	1 (12.5)
	中等度	0	4 (16.7)	1 (14.3)	0
	高度	0	0	1 (14.3)	0
重篤な有害事象		0	0	1 (14.3)	0
中止に至った有害事象		0	6 (25.0)	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-11　有害事象の概略（人種別）

		Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
		黒人 (n=24)	白人 (n=24)	黒人 (n=7)	白人 (n=8)
すべての有害事象		16 (66.7)	12 (50.0)	2 (28.6)	2 (25.0)
すべての有害事象（件数）		25	36	2	2
因果関係	否定できない	8 (33.3)	10 (41.7)	0	0
	なし	12 (50.0)	7 (29.2)	2 (28.6)	2 (25.0)
程度	軽度	16 (66.7)	12 (50.0)	1 (14.3)	1 (12.5)
	中等度	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (14.3)	0
	高度	0	0	0	1 (12.5)
重篤な有害事象		0	0	0	1 (12.5)
中止に至った有害事象		4 (16.7)	2 (8.3)	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.b（5.3.3.3-2）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を投与群別及び層別（年齢別、性別、人種別）に表 2.7.6.10-12（投与群別）、表 2.7.6.10-13（年齢別）、表 2.7.6.10-14（性別）及び表 2.7.6.10-15（人種別）に示す。

Lu AA21004 10 mg 群で 3 例以上に発現した有害事象は、悪心、腹痛、血圧上昇、頭痛及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.10-12　すべての有害事象（投与群別）

有害事象 器官別大分類 基本語	Lu AA21004 10 mg 群 (n=48)	プラセボ群 (n=15)	全体 (n=63)
有害事象発現例数	28 (58.3)	4 (26.7)	32 (50.8)
血液およびリンパ系障害	2 (4.2)	0	2 (3.2)
白血球増加症	1 (2.1)	0	1 (1.6)
血小板減少症	1 (2.1)	0	1 (1.6)
心臓障害	3 (6.3)	0	3 (4.8)
頻脈	2 (4.2)	0	2 (3.2)
動悸	1 (2.1)	0	1 (1.6)
胃腸障害	11 (22.9)	2 (13.3)	13 (20.6)
悪心	7 (14.6)	0	7 (11.1)
腹痛	3 (6.3)	0	3 (4.8)
便秘	2 (4.2)	0	2 (3.2)
嘔吐	2 (4.2)	0	2 (3.2)
アフタ性口内炎	0	1 (6.7)	1 (1.6)
口唇のひび割れ	1 (2.1)	0	1 (1.6)
出血性腸憩室	0	1 (6.7)	1 (1.6)
消化不良	1 (2.1)	0	1 (1.6)
舌潰瘍	1 (2.1)	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	1 (2.1)	0	1 (1.6)
非心臓性胸痛	1 (2.1)	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	2 (4.2)	1 (6.7)	3 (4.8)
外陰部腟カンジダ症	2 (4.2)	0	2 (3.2)
大腸菌性尿路感染	0	1 (6.7)	1 (1.6)
臨床検査	5 (10.4)	0	5 (7.9)
血圧上昇	3 (6.3)	0	3 (4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	0	1 (1.6)
収縮期血圧上昇	1 (2.1)	0	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (2.1)	0	1 (1.6)
食欲減退	1 (2.1)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.3)	0	3 (4.8)
背部痛	1 (2.1)	0	1 (1.6)
頚部痛	1 (2.1)	0	1 (1.6)
顎関節症候群	1 (2.1)	0	1 (1.6)
神経系障害	10 (20.8)	0	10 (15.9)
頭痛	7 (14.6)	0	7 (11.1)
浮動性めまい	3 (6.3)	0	3 (4.8)
傾眠	1 (2.1)	0	1 (1.6)
失神	1 (2.1)	0	1 (1.6)
振戦	1 (2.1)	0	1 (1.6)
精神障害	1 (2.1)	0	1 (1.6)
不安	1 (2.1)	0	1 (1.6)
不眠症	1 (2.1)	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.2)	0	2 (3.2)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	0	1 (1.6)
鼻漏	1 (2.1)	0	1 (1.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-12　すべての有害事象（投与群別）（続き）

有害事象 器官別大分類 　基本語	Lu AA21004 10 mg 群 (n=48)	プラセボ群 (n=15)	全体 (n=63)
皮膚および皮下組織障害	7 (14.6)	1 (6.7)	8 (12.7)
血管浮腫	2 (4.2)	0	2 (3.2)
乾皮症	2 (4.2)	0	2 (3.2)
接触性皮膚炎	1 (2.1)	0	1 (1.6)
皮膚乾燥	0	1 (6.7)	1 (1.6)
湿疹	1 (2.1)	0	1 (1.6)
全身性そう痒症	1 (2.1)	0	1 (1.6)
血管障害	1 (2.1)	0	1 (1.6)
ほてり	1 (2.1)	0	1 (1.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-13　すべての有害事象（年齢別）

有害事象	Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
器官別大分類	非高齢者	高齢者	非高齢者	高齢者
基本語	(n=24)	(n=24)	(n=8)	(n=7)
有害事象発現例数	12 (50.0)	16 (66.7)	1 (12.5)	3 (42.9)
血液およびリンパ系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
白血球増加症	0	1 (4.2)	0	0
血小板減少症	1 (4.2)	0	0	0
心臓障害	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
頻脈	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
動悸	1 (4.2)	0	0	0
胃腸障害	3 (12.5)	8 (33.3)	0	2 (28.6)
悪心	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0
腹痛	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
便秘	0	2 (8.3)	0	0
嘔吐	0	2 (8.3)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (14.3)
口唇のひび割れ	0	1 (4.2)	0	0
出血性腸憩室	0	0	0	1 (14.3)
消化不良	0	1 (4.2)	0	0
舌潰瘍	0	1 (4.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (4.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (4.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	0	0	1 (14.3)
外陰部腟カンジダ症	2 (8.3)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (14.3)
臨床検査	1 (4.2)	4 (16.7)	0	0
血圧上昇	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.2)	0	0
収縮期血圧上昇	0	1 (4.2)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (4.2)	0	0
食欲減退	0	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
背部痛	1 (4.2)	0	0	0
頚部痛	0	1 (4.2)	0	0
顎関節症候群	0	1 (4.2)	0	0
神経系障害	6 (25.0)	4 (16.7)	0	0
頭痛	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0
浮動性めまい	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
傾眠	1 (4.2)	0	0	0
失神	1 (4.2)	0	0	0
振戦	0	1 (4.2)	0	0
精神障害	0	1 (4.2)	0	0
不安	0	1 (4.2)	0	0
不眠症	0	1 (4.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (8.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (4.2)	0	0
鼻漏	0	1 (4.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-13　すべての有害事象（年齢別）（続き）

有害事象	Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
器官別大分類	非高齢者	高齢者	非高齢者	高齢者
基本語	(n=24)	(n=24)	(n=8)	(n=7)
皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)	4 (16.7)	1 (12.5)	0
血管浮腫	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
乾皮症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (4.2)	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (12.5)	0
湿疹	0	1 (4.2)	0	0
全身性そう痒症	1 (4.2)	0	0	0
血管障害	0	1 (4.2)	0	0
ほてり	0	1 (4.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-14　すべての有害事象（性別）

有害事象	Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
器官別大分類	男性	女性	男性	女性
基本語	(n=24)	(n=24)	(n=7)	(n=8)
有害事象発現例数	10 (41.7)	18 (75.0)	3 (42.9)	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
白血球増加症	0	1 (4.2)	0	0
血小板減少症	1 (4.2)	0	0	0
心臓障害	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
頻脈	2 (8.3)	0	0	0
動悸	0	1 (4.2)	0	0
胃腸障害	2 (8.3)	9 (37.5)	2 (28.6)	0
悪心	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0
腹痛	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
便秘	0	2 (8.3)	0	0
嘔吐	0	2 (8.3)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (14.3)	0
口唇のひび割れ	0	1 (4.2)	0	0
出血性腸憩室	0	0	1 (14.3)	0
消化不良	0	1 (4.2)	0	0
舌潰瘍	0	1 (4.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (4.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (4.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (8.3)	0	1 (12.5)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (8.3)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (12.5)
臨床検査	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0
血圧上昇	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2)	0	0	0
収縮期血圧上昇	1 (4.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (4.2)	0	0
食欲減退	0	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
背部痛	1 (4.2)	0	0	0
頚部痛	0	1 (4.2)	0	0
顎関節症候群	0	1 (4.2)	0	0
神経系障害	3 (12.5)	7 (29.2)	0	0
頭痛	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0
浮動性めまい	0	3 (12.5)	0	0
傾眠	0	1 (4.2)	0	0
失神	0	1 (4.2)	0	0
振戦	0	1 (4.2)	0	0
精神障害	0	1 (4.2)	0	0
不安	0	1 (4.2)	0	0
不眠症	0	1 (4.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (8.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (4.2)	0	0
鼻漏	0	1 (4.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-14　すべての有害事象（性別）（続き）

有害事象	Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
器官別大分類	男性	女性	男性	女性
基本語	(n=24)	(n=24)	(n=7)	(n=8)
皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)	4 (16.7)	1 (14.3)	0
血管浮腫	0	2 (8.3)	0	0
乾皮症	2 (8.3)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (4.2)	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	0
湿疹	1 (4.2)	0	0	0
全身性そう痒症	0	1 (4.2)	0	0
血管障害	0	1 (4.2)	0	0
ほてり	0	1 (4.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-15　すべての有害事象（人種別）

有害事象	Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
器官別大分類	黒人	白人	黒人	白人
基本語	(n=24)	(n=24)	(n=7)	(n=8)
有害事象発現例数	16 (66.7)	12 (50.0)	2 (28.6)	2 (25.0)
血液およびリンパ系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
白血球増加症	0	1 (4.2)	0	0
血小板減少症	1 (4.2)	0	0	0
心臓障害	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
頻脈	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
動悸	1 (4.2)	0	0	0
胃腸障害	5 (20.8)	6 (25.0)	0	2 (25.0)
悪心	3 (12.5)	4 (16.7)	0	0
腹痛	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
便秘	0	2 (8.3)	0	0
嘔吐	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (12.5)
口唇のひび割れ	0	1 (4.2)	0	0
出血性腸憩室	0	0	0	1 (12.5)
消化不良	0	1 (4.2)	0	0
舌潰瘍	1 (4.2)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (4.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (4.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (8.3)	1 (14.3)	0
外陰部腟カンジダ症	0	2 (8.3)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (14.3)	0
臨床検査	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0
血圧上昇	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2)	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	1 (4.2)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (4.2)	0	0
食欲減退	0	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
背部痛	1 (4.2)	0	0	0
頚部痛	1 (4.2)	0	0	0
顎関節症候群	0	1 (4.2)	0	0
神経系障害	5 (20.8)	5 (20.8)	0	0
頭痛	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0
浮動性めまい	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
傾眠	0	1 (4.2)	0	0
失神	1 (4.2)	0	0	0
振戦	0	1 (4.2)	0	0
精神障害	0	1 (4.2)	0	0
不安	0	1 (4.2)	0	0
不眠症	0	1 (4.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (8.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (4.2)	0	0
鼻漏	0	1 (4.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.10-15　すべての有害事象（人種別）（続き）

有害事象	Lu AA21004 10 mg 群		プラセボ群	
器官別大分類	黒人	白人	黒人	白人
基本語	(n=24)	(n=24)	(n=7)	(n=8)
皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)	2 (8.3)	1 (14.3)	0
血管浮腫	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
乾皮症	2 (8.3)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (4.2)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	0
湿疹	0	1 (4.2)	0	0
全身性そう痒症	1 (4.2)	0	0	0
血管障害	0	1 (4.2)	0	0
ほてり	0	1 (4.2)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-2）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

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.10-16 に示す。

重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例でみられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.6.10-16　重篤な有害事象発現症例一覧

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	プラセボ群	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]/07/08 20[redacted]/08/04	出血性腸憩室	20[redacted]/08/10 （34）	20[redacted]/09/05	関連なし	高度	投与量変更せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1（5.3.3.3-2）より引用

中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.10-17 に示す。

中止に至った有害事象は、Lu AA21004 10 mg 群の 6 例でみられた。

表 2.7.6.10-17　中止に至った有害事象

被験者識別コード	グループ	有害事象名 ［基本語］	因果関係
[redacted]	グループ 1	血圧上昇	関連あるかもしれない
[redacted]	グループ 2	嘔吐	たぶん関連あり
[redacted]	グループ 2	血管浮腫	関連あるかもしれない
[redacted]	グループ 2	血圧上昇	関連なし
[redacted]	グループ 5	血管浮腫	関連あるかもしれない
[redacted]	グループ 6	白血球増加症	関連あるかもしれない

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.3.3-2）から引用

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、Lu AA21004 10 mg 群 3 例でみられた血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血小板減少症及び白血球増加症を除き、関連する有害事象はみられなかった。白血球増加症は、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、中止に至った。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサインについては、Lu AA21004 10 mg 群 1 例で血圧上昇（立位及び仰臥位拡張期血圧高値）がみられ、中止に至った。血圧上昇は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

心電図については、臨床的に問題となる変化及び関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.10.3 結論

（1）薬物動態

・健康非高齢男女又は健康高齢男女に、Lu AA21004 10 mg を単回及び反復投与したときの Lu AA21004 の曝露量は、年齢、性別及び人種の比較においては、それぞれ高齢者、女性及び黒人で大きかった。それぞれの曝露量（AUC 及び C_{max}）の差は、単回投与時は 1%～36%、反復投与時は 23%～33%であり、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

（2）安全性

・健康非高齢男女又は健康高齢男女に、Lu AA21004 10 mg を単回及び反復投与したときの忍容性は、年齢、性別又は人種にかかわらず良好であった。

2.7.6.11 海外第 1 相肝機能障害者対象 PK 試験（114 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.3-3

2.7.6.11.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　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
軽度又は中等度の肝機能障害者を対象として、Lu AA21004 を単回投与したとき、肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
副目的
軽度又は中等度の肝機能障害者を対象として、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。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、第 1 相、非盲検、並行群間比較試験である。
軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類で A 又は B）及びその対照となる健康成人を組み入れた。健康成人のうち、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者の各グループと年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴を合わせた被験者を各グループの対照とした。
＜Child-Pugh 分類＞
以下の各カテゴリ（ビリルビン、アルブミン、PT、肝性脳症及び腹水）で被験者の状態及び満たした基準に基づいて 1、2 又は 3 の点数を付けた合計点数が Child-Pugh スコアである。合計点数が 5 又は 6 点であれば Child-Pugh 分類の A（軽度）、7~9 点であれば Child-Pugh 分類の B（中等度）となる。
<table>
<tr><th>点数</th><th>ビリルビン (mg/dL)</th><th>アルブミン (g/dL)</th><th>PT (秒)[INR]</th><th>肝性脳症のグレード[a]</th><th>腹水</th></tr>
<tr><td>1</td><td><2.0</td><td>>3.5</td><td><4 [<1.7]</td><td>0（なし）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>2</td><td>2.0～3.0</td><td>2.8～3.5</td><td>4～6 [1.7~2.3]</td><td>1～2</td><td>軽度</td></tr>
<tr><td>3</td><td>>3.0</td><td><2.8</td><td>>6 [>2.3]</td><td>3～4</td><td>中等度</td></tr>
</table>
a. 肝性脳症はグレード 0～4 の評価尺度による評価を行った。
被験者は Day -1 に入院し、Day 8 に退院した。その後被験者は Day 14 に再来院し、終了時検査を実施した。さらに、Day 30 に電話による安全性の追跡調査を実施した。
CYP2C19 の遺伝子多型の判定のため、Day -27～-7 にオメプラゾールを単回投与した。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>1 施設（海外）</td></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準</td><td>対象
肝機能障害者又は健康成人
選択基準
<u>全被験者</u>
(1)　年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性。
(2)　治験実施計画書を理解し、要件を遵守することが可能である者。
(3)　すべての試験手順の開始に先立って、同意文書に本人又はその代諾者が署名した者。
(4)　体重が 50 kg 以上かつ BMI が 19～36 kg/m^2 である者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5)　女性の場合、以下のいずれかに該当する者。 ・不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮）を受けた者。 ・閉経後 2 年以上経過した者。 ・妊娠する可能性のある女性の場合、授乳婦でなく、試験期間を通して妊娠を希望しておらず、かつスクリーニング時から治験薬の最終投与 1 ヵ月後までの適切な避妊の実施に同意した者。適切な避妊法は、ダブルバリア型避妊（性交時に 2 種類のバリア型避妊を同時に用いる）とした。許容されるバリア型避妊は、IUD、男性用コンドーム、女性用コンドーム、ペッサリー、子宮頸管キャップとした。ペッサリーと子宮頸管キャップは、いずれも殺精子剤との併用とした。リズム法及び膣外射精は不可とした。ホルモン IUD、禁欲、パートナーの精管切除、パートナーの生殖不能性及び殺精子剤の単独使用は不可とした。 (6)　男性の場合、治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで、避妊（ラテックス製コンドームと殺精子剤クリーム又はゼリーの併用）を実施することに同意した者。 (7)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が 51～100 bpm の者。18 歳以上 45 歳以下の健康状態良好な者に対しては、下限を 45 bpm とした。 健康成人 (8)　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。 肝機能障害を有する被験者 (9)　Child-Pugh 分類で A 又は B に該当する､軽度又は中等度の肝機能障害を有する者。 (10)　医療記録に基づき、スクリーニング前 3 ヵ月以内の血液生化学検査値が安定していると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者。 (11)　医療記録に基づき、肝硬変の臨床診断に一致する身体的所見（触診での肝臓の硬化、脾臓の腫大、クモ状血管腫、手掌紅斑、耳下腺肥大、精巣萎縮、腹水、女性化乳房等）を有する者。 **除外基準** 全被験者 (1)　治験薬（オメプラゾールを含む）の初回投与前 45 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (2)　過去に治験で、又は治療行為として Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (3)　治験実施医療機関の従業員、又は本試験の実施に関与する従業員の近親者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）。 (4)　試験開始前 45 日以内に 400 mL を超える輸血若しくは献血を行った者、又は試験期間中に献血を行う予定のある者。 (5)　Lu AA21004 又は類似の作用機序を有する化合物（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (6)　あざができやすい又は出血しやすい体質、貧血、血小板減少症を有する者。又は、本人若しくは一等親血縁者が出血性疾患（フォン・ウィルブランド病、血友病 A 及び B を含む）の既往を有する者。 (7)　胃又は十二指腸潰瘍、胃炎の合併又は既往、最近頭部外傷を受けた者、又はスクリーニング前 1 週間以内にその他の外傷、広範囲の斑状出血、喀血、歯肉出血、吐血、反復性又は重大な鼻出血、眼窩周囲血腫、網膜剥離、月経過多、血尿若しくは下血があった者。 (8)　便潜血検査が陽性であった者。 (9)　治験薬（オメプラゾールを含む）の初回投与前 30 日以内に臨床的に問題となる急性疾患に罹患した者。 (10)　治験薬（オメプラゾールを含む）の初回投与前 6 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純性虫垂切除術を除く）、胸部外科手術又は大血管手術を受けた者。 (11)　癌（皮膚の基底細胞癌及びステージ 1 の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、本治験薬の初回投与時点で寛解から 5 年未満の者。 (12)　併用禁止薬の一覧表に示されている薬剤、補助食品又は食品を摂取した者。ただし、肝機能障害を有する被験者に対して治験実施計画書で許可したもの又は武田グローバル研究開発センターの裁量で使用を許可したものを除く。

表 2.7.6.11-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(13) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (14) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）時の血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超えた者。 (15) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）時に血清 CK が基準値上限の 3 倍を超えた者。 (16) 拡張期血圧が 100 mmHg 超過、又は収縮期血圧が 160 mmHg 超過の者。 (17) 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 25 mmHg 以上の者。 (18) HIV 感染歴がある者。 (19) HBs 抗原が陽性の者。 (20) スクリーニング又は入院（Day -1）時に、12 誘導心電図で治験責任医師又は治験分担医師により、Bazett 法又は Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTc 間隔が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超えると判断された者。 (21) 重大な腎機能障害、血液学的疾患、肺疾患、心血管系疾患、消化管疾患、神経学的疾患、リウマチ、泌尿器系疾患、免疫学的疾患、感染症、皮膚及び皮下組織障害又は精神疾患（自殺企図を含む）の既往を有する又はその兆候がみられる者。ただし、肝機能障害を有する被験者が肝疾患に伴うこれらの症状を有する場合は除外しないこととした。 (22) マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。 (23) 治験実施計画書や予定の来院を遵守する意思がない、又は遵守できない者。 (24) 英語、又はその他の言語の同意文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。 (25) 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。 <u>健康成人</u> (26) 臨床的に問題となる既往歴、身体的所見、心電図又は臨床検査値の異常により治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加を不適格と判断した者。 (27) 肝疾患及び／又は内分泌疾患を有する者。 (28) HCV 抗体が陽性の者。 (29) スクリーニング又は入院（Day -1）時に ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者、活動性肝疾患や活動性胆嚢疾患又は黄疸を有する者。 (30) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用（1 日あたり 4 杯を超えるアルコール摂取。1 単位はビール 250 mL、スピリッツ 20 mL、ワイン 118 mL）の既往を有する者。 <u>肝機能障害を有する被験者</u> (31) 肝機能障害による異常値以外に、臨床的に問題となる臨床検査値の異常を有する者。 (32) 肝機能障害に関連したコントロール良好の高血圧又は糖尿病以外に、何らかの重篤な疾患を有する者。 (33) 治験薬の投与前 2 週間以内に肝疾患の臨床症状が悪化（腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振又は発熱）した者。 (34) 臨床的に明らかな大量の緊張性腹水を有する者。 (35) 治験薬（オメプラゾールを含む）の初回投与前 1 ヵ月以内に急性ウイルス性肝炎の兆候がある者。 (36) 肝腎症候群の兆候がある者。 (37) DSM-IV-TR により定義されるアルコール依存症と診断された者。
用法・用量及び投与期間	Day -27～-7：オメプラゾール 20 mg を朝（8 時間以上の絶食下）に単回経口投与した。 Day 1：Lu AA21004 10 mg を朝（8 時間以上の絶食下）に単回経口投与した。
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 2.7.6.11-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	**解析対象集団** · 薬物動態データの解析対象集団： 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、少なくとも 1 つ以上の薬物動態学的パラメータの算出が可能な血漿中薬物濃度データを有するすべての被験者 · 安全性データの解析対象集団： 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 **薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、C_{max} 及び t_{max}）の要約統計量を算出した。 肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響は、肝機能障害の程度（軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及びそれぞれの対照となる健康成人）ごとに、肝機能を固定効果、ベースライン時の体重を共変量とした ANCOVA により検討した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{last} 及び C_{max} の自然対数変換した値を用いて、最小二乗平均値の比（肝機能障害を有する被験者／健康成人）及びその 90%信頼区間を算出した。肝機能障害を有する被験者及び健康成人の t_{max} の比較には、Wilcoxon の順位和検定を用いた。治験薬投与前の血漿サンプルを用い、Lu AA21004 の血漿中蛋白非結合型の割合を算出した。 **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として、以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現例数及び発現頻度を肝機能障害の程度（軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及びそれぞれの対照となる健康成人）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 臨床検査値について、各評価時点の観測値の一覧表を作成し、基準値外の値を示した被験者数を集計した。さらに、事前に設定した異常値を示した被験者の一覧表を作成した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、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肝機能障害の程度ごとに算出した。さらに、事前に設定した基準値外の値を示した被験者の一覧表を作成した。
計画被験者数	32 例（健康成人 16 例、軽度肝機能障害を有する被験者 8 例及び中等度肝機能障害を有する被験者 8 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 9 月 16 日（最初の被験者のスクリーニングを実施した日） 試験終了日：2008 年 12 月 31 日（最後の被験者のすべての評価が完了した日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示す。

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール

	スクリーニング	CYP2C19 遺伝子多型検査	ベースライン	Lu AA21004 10 mg 投与日	休薬期間		終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Day	-28～-7	-27～-7	-1	1	2～8	9～13	14±3	30
同意取得	X							
選択／除外基準	X		X					
既往歴／被験者背景	X							
身長、体重、BMI [c]	X		X		X		X	
診察	X		X				X	
バイタルサイン [d]	X		X	X	X		X	
12 誘導心電図 [e]	X		X	X			X	
臨床検査	X		X		X[f]		X	
便潜血検査	X							
免疫学的検査	X							
妊娠検査 [g]	X	X	X				X	
尿中薬物／アルコールスクリーニング [h]	X	X	X					
薬物動態評価用採血 [i]				X	X			
薬物動態評価用採尿 [j]			X	X	X			
CYP2C19 遺伝子多型検討用採血		X						
治験薬投与（オメプラゾール）								
オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール検討用採血 [k]		X						
CLcr [l]			X		X		X	
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、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. 中止した被験者は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。
b. Day 30 に、最終来院以降新たに発現した又は未回復の有害事象／重篤な有害事象、及び最終来院以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。
c. 身長及び BMI は Day -28～-7 にのみ測定した。体重は、Day -28～-7、Day -1、Day 2 及び終了／中止時に測定した。
d. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -28～-7、Day -1、Day 1 の投与前、投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後、並びに終了／中止時に測定した。また、Day 3～8 は毎朝測定した。さらに、治験責任医師又は治験分担医師の判断により必要に応じて測定した。
e. 12 誘導心電図は Day -28～-7、Day -1、Day 1 の投与前、投与 2、4、6、8、10 及び 16 時間後、並びに終了／中止時に測定した。
f. 血清クレアチニンを、Day 2 のみ測定した。
g. 妊娠の可能性のある女性を対象に血清 hCG 検査を Day -28～-7、Day -1 及び終了／中止時に、尿中 hCG 検査を CYP2C19 遺伝子多型検査時に実施した。
h. 尿中薬物及びアルコール検査を Day -28～-7、Day -1 に実施した。アルコールスクリーニング検査を CYP2C19 遺伝子多型検査時に実施した。
i. 血漿中濃度測定のため、Day 1～8 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採血した。また、血漿蛋白との結合を検討するため、投与 4、8、12、16 及び 24 時間後に採血した。
j. 尿中濃度測定のため、Day -1～8 の投与前（-12～0 時間）、投与 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間後に蓄尿した。
k. オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール検討のため、投与前及び投与 2 時間後に採血した。
l. CLcr は Day -1、Day 2 及び終了／中止時に算出した。

2.7.6.11.2 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 2.7.6.11-3 に示す。

46 例がスクリーニングされ、そのうち 33 例（軽度肝機能障害を有する被験者 8 例及びその対照となる健康成人 8 例、中等度肝機能障害を有する被験者 8 例及びその対照となる健康成人 9 例）が組み入れられた。33 例のうち、32 例が試験を完了し、中等度肝機能障害を有する被験者の対照となる健康成人 1 例が有害事象のため中止した。治験薬が投与された 33 例全例を安全性データの解析対象集団とし、そのうち薬物動態学的パラメータの算出が可能な 32 例を薬物動態データの解析対象集団とした。有害事象のため中止した健康成人 1 例は、薬物動態データの解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳

	軽度肝機能障害	健康成人	中等度肝機能障害	健康成人	全体
スクリーニング	46				
治験薬投与例	8	8	8	9	33
完了	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (88.9)	32 (97.0)
中止	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)
中止理由					
有害事象	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)
安全性データの解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (88.9)	32 (97.0)

例数（%）

総括報告書改訂版 1.0 Table 15.1.1.1、Table 15.1.3.1、Table 15.1.5.1（5.3.3.3-3）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.11-4 に示す。

被験者背景に、肝機能障害を有する被験者及びその対照となる健康成人の間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.11-4　被験者背景

		軽度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=9)	全体 (n=33)
性別	男性	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	6 (66.7)	19 (57.6)
	女性	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	14 (42.4)
年齢（歳）		54.5 (5.32)	49.1 (7.02)	55.8 (7.74)	55.0 (3.20)	53.6 (6.29)
人種	白人	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	7 (87.5)	8 (100.0)	7 (87.5)	9 (100.0)	31 (93.9)
	その他	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (6.1)
体重（kg）		75.90 (11.27)	71.40 (10.75)	80.30 (18.99)	70.10 (4.55)	74.30 (12.40)
身長（cm）		165.5 (9.41)	165.5 (11.59)	166.0 (9.52)	163.7 (6.28)	165.1 (8.90)
BMI（kg/m^2）		27.70 (3.28)	26.10 (3.06)	28.90 (4.92)	26.20 (2.03)	27.20 (3.47)

平均値（標準偏差）、性別、人種及び民族のカテゴリは例数（%）

総括報告書改訂版 1.0 Table 15.1.6.1（5.3.3.3-3）から引用

（3）薬物動態の結果

1）軽度肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

軽度肝機能障害を有する被験者及びその対照となる健康成人に、Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ及び軽度肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.11-5 に示す。

対照となる健康成人に比べて軽度肝機能障害を有する被験者の Lu AA21004 の AUC_{last}（最小二乗平均値）は 9.07%、C_{max}（最小二乗平均値）は 14.45%低かった。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、軽度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人でそれぞれ 8.00 及び 11.00 時間であった。

表 2.7.6.11-5　軽度肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害／健康成人）	
	n	軽度肝機能障害	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	299.96	8	329.89	0.9093	(0.7071, 1.1693)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	5	272.66	4	308.29	0.8844	(0.6839, 1.1439)
C_{max} (ng/mL)	8	3.98	8	4.65	0.8555	(0.7252, 1.0093)
t_{max} (h) [a]	8	8.00	8	11.00	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	190.19	8	184.72	1.0296	(0.5629, 1.8835)
C_{max} (ng/mL)	8	5.25	8	4.69	1.1211	(0.5371, 2.3399)
t_{max} (h) [a]	8	5.00	8	5.00	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	7	6.65	7	7.50	0.8868	(0.3762, 2.0905)
C_{max} (ng/mL)	7	0.10	7	0.11	0.9926	(0.6742, 1.4615)
t_{max} (h) [a]	7	8.00	7	12.00	NA	NA

NA：該当せず

a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、Lu AA21004 p=0.674；Lu AA34443 p=1.000；Lu AA39835 p=0.536）

総括報告書改訂版 1.0 Table 11.b（5.3.3.3-3）から引用

2）中等度肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

中等度肝機能障害を有する被験者及びその対照となる健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ及び中等度肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.11-6 に示す。

対照となる健康成人と比べて中等度肝機能障害を有する被験者の Lu AA21004 の AUC_{last}（最小二乗平均値）は 1.93%、C_{max}（最小二乗平均値）は 16.12%低かった。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、中等度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人でそれぞれ 12.00 及び 7.00 時間であった。

表 2.7.6.11-6　中等度肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（中等度肝機能障害／健康成人）	
	n	中等度肝機能障害	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	269.17	8	274.48	0.9807	(0.7429, 1.2946)
C_{max} (ng/mL)	8	3.41	8	4.07	0.8388	(0.6654, 1.0576)
t_{max} (h) [a]	8	12.00	8	7.00	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	156.81	8	240.00	0.6533	(0.4052, 1.0534)
C_{max} (ng/mL)	8	3.52	8	7.28	0.4838	(0.2548, 0.9185)
t_{max} (h) [a]	8	5.00	8	5.00	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	6	7.03	8	8.07	0.8715	(0.5021, 1.5128)
C_{max} (ng/mL)	6	0.09	8	0.13	0.7244	(0.4941, 1.0621)
t_{max} (h) [a]	6	10.00	8	7.00	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、Lu AA21004 p=0.313；Lu AA34443 p=0.846；Lu AA39835 p=0.544）
総括報告書改訂版 1.0 Table 11.c（5.3.3.3-3）から引用

3）蛋白結合

Lu AA21004 の血漿中蛋白非結合型の割合を表 2.7.6.11-7 に示す。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者及びそれぞれの対照となる健康成人の間で、Lu AA21004 の血漿中蛋白非結合型の割合に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.11-7　Lu AA21004 の血漿中蛋白非結合型の割合

	軽度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=7)	中等度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=9)
平均（標準偏差）（%）	0.9975 (0.28766)	1.0594 (0.15705)	0.9014 (0.12009)	0.9071 (0.17443)
%CV	28.8384	14.8240	13.3228	19.2294
中央値（%）	0.9555	1.0800	0.9045	0.8730
最小-最大（%）	0.677-1.63	0.857-1.27	0.724-1.06	0.690-1.19

総括報告書改訂版 1.0 Table 11.d（5.3.3.3-3）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 2.7.6.11-8 に示す。

有害事象の発現頻度は、軽度肝機能障害を有する被験者では 0%及び中等度肝機能障害を有する被験者では 37.5%（3/8 例）であり、対照となる健康成人ではそれぞれ 0%及び 44.4%（4/9 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、中等度肝機能障害を有する被験者では 25.0%（2/8 例）であり、その対照となる健康成人では 22.2%（2/9 例）であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、中等度肝機能障害を有する被験者では 0%であり、その対照となる健康成人では 11.1%（1/9 例）であった。

表 2.7.6.11-8　有害事象の概略

		軽度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=9)	全体 (n=33)
すべての有害事象		0	0	3 (37.5)	4 (44.4)	7 (21.2)
すべての有害事象（件数）		0	0	3	4	7
因果関係	否定できない	0	0	2 (25.0)	2 (22.2)	4 (12.1)
	なし	0	0	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (9.1)
程度	軽度	0	0	3 (37.5)	4 (44.4)	7 (21.2)
	中等度	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)

例数（%）
総括報告書改訂版 1.0 Table 12.a（5.3.3.3-3）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.11-9 に示す。

全体で最も発現頻度の高い有害事象は悪心であった。

表 2.7.6.11-9　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	軽度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度肝機能障害 (n=8)	健康成人 (n=9)	全体 (n=33)
有害事象発現例数	0	0	3 (37.5)	4 (44.4)	7 (21.2)
胃腸障害	0	0	3 (37.5)	1 (11.1)	4 (12.1)
悪心	0	0	2 (25.0)	1 (11.1)	3 (9.1)
嘔吐	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.0)
臨床検査	0	0	0	2 (22.2)	2 (6.1)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)
神経系障害	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)
血管迷走神経性失神	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.0)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書改訂版 1.0 Table 12.b（5.3.3.3-3）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、中等度肝機能障害を有する被験者の対照となる健康成人 1 例でみられた血管迷走神経性失神であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、中等度肝機能障害を有する被験者の対照となる健康成人 2 例で臨床検査項目に関連する有害事象として肝酵素上昇及び血中カリウム増加がみられたが、いずれも転帰は回復であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。基準値外の値が複数みられたが、ほとんどが軽度な異常値であり、ベースラインからの大きな変化はなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に問題となる所見及び有害事象はみられなかった。

2.7.6.11.3 結論

（1）薬物動態

・軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及びそれぞれの対照となる健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与したとき、Lu AA21004 の曝露量及び血漿中蛋白非結合型の割合はいずれも同程度であった。

（2）安全性

・軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及びそれぞれの対照となる健康成人に Lu AA21004 10 mg を単回投与したときの忍容性は、概ね良好であった。

2.7.6.12 海外第 1 相高度肝機能障害者対象 PK 試験（401 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.3-4

2.7.6.12.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1　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
高度肝機能障害者を対象として、Lu AA21004 を単回投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態を健康成人と比較する。
副目的
健康成人及び高度肝機能障害者を対象として、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。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、第 1 相、非盲検、並行群間比較、単回投与試験である。
高度肝機能障害を有する被験者及びその対照となる健康成人を組み入れた。健康成人は、高度肝機能障害を有する被験者と年齢、性別、人種、体重及び喫煙歴を合わせた正常肝機能被験者とした。
＜Child-Pugh 分類＞
以下の各カテゴリ（ビリルビン、アルブミン、PT 延長、肝性脳症及び腹水）で被験者の状態及び満たした基準に基づいて 1、2 又は 3 の点数を付けた合計点数が Child-Pugh スコアである。合計点数が 10～15 点であれば Child-Pugh 分類の C（高度）となる。
<table>
<tr><th>点数</th><th>ビリルビン (mg/dL)</th><th>アルブミン (g/dL)</th><th>PT 延長（秒）</th><th>肝性脳症 [a] （グレード）</th><th>腹水</th></tr>
<tr><td>1</td><td><2.0</td><td>>3.5</td><td><4</td><td>なし（グレード 0）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>2</td><td>2.0～3.0</td><td>2.8～3.5</td><td>4～6</td><td>1～2</td><td>少量</td></tr>
<tr><td>3</td><td>>3.0</td><td><2.8</td><td>>6</td><td>3～4</td><td>中等量</td></tr>
</table>
a. 肝性脳症はグレード 0～4 の評価尺度で評価した。
被験者は Day -1 に入院し、Day 11 に退院した。Day 30 に電話による安全性の追跡調査を実施した。治験薬は Day 1 に絶食下で単回投与した。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>1 施設（海外）</td></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準</td><td>対象
肝機能障害者又は健康成人
選択基準
<u>全被験者</u>
(1) 治験実施計画書を理解し、要件を遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。
(2) すべての試験手順の開始に先立って、同意説明文書に本人又はその代諾者が署名した者。
(3) 同意取得時及び治験薬投与時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下である者。
(4) スクリーニング時の体重が 50 kg 以上かつ BMI が 19～38 kg/m^2 である者。
(5) 不妊手術を受けておらず、妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性の場合、同意取得時から治験薬の最終投与 30 日後までの適切な避妊の実施に同意した者。
(6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から試験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意した者。
(7) 安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が 51～100 bpm の者。18 歳以上 45 歳以下の健康状態良好な者に対しては、下限を 45 bpm とした。
(8) スクリーニング時の便潜血検査が陰性である者。
<u>健康成人</u>
(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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.12-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	高度肝機能障害を有する被験者 (10) Child-Pugh 分類で高度肝機能障害を有する者。 (11) 医療記録に基づき、スクリーニング前の血液生化学検査値が安定していると治験責任医師又は治験分担医師により判断された者。 (12) 医療記録に基づき、肝機能障害の臨床診断に一致する身体的所見（触診での肝臓の硬化、脾臓の腫大、クモ状血管腫、手掌紅斑、耳下腺肥大、精巣萎縮、腹水、女性化乳房等）を有する者。 (13) 肝性脳症を有する被験者の場合、同意能力に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師により判断された者（高度肝性脳症を有する被験者のグレードは 3 又は 4 であり、このグレードは無治療時の肝性脳症の程度を示すものとして医療記録に記録された）。 **除外基準** 全被験者 (1) 治験薬の初回投与前 45 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (2) 過去に治験で、又は治療行為として Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (3) 治験実施医療機関の従業員、又は本試験の実施に関与する従業員の近親者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制下に同意するおそれがある者。 (4) 試験開始前 45 日以内に 400 mL を超える輸血若しくは献血を行った者、又は試験期間中に献血を行う予定のある者。 (5) Lu AA21004 又は類似の作用機序を有する化合物（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (6) 胃又は十二指腸潰瘍、胃炎の合併又は既往を有する者、最近頭部外傷を受けた者、又はスクリーニング前 1 週間以内にその他の外傷、広範囲な斑状出血、喀血、歯肉出血、吐血、反復性又は重大な鼻出血、眼窩周囲血腫、網膜剥離、月経過多、血尿若しくは下血があった者。 (7) 治験薬の初回投与前 30 日以内に臨床的に問題となる急性疾患に罹患した者。 (8) 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純性虫垂切除術を除く）、胸部外科手術又は大血管手術を受けた者。 (9) 癌（皮膚の基底細胞癌及びステージ 1 の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、本治験薬の初回投与時点で寛解から 5 年未満の者。 (10) 併用禁止の一覧表に示されている薬剤、補助食品又は食品を摂取した者。ただし、肝機能障害を有する被験者に対して許可したもの又は治験依頼者の裁量で使用を許可したものを除く。 (11) 女性の場合、妊娠中又は授乳中の者、本試験前から試験終了後 30 日までに妊娠を希望する者、又は卵子提供を予定している者。 (12) 男性の場合、試験期間中又は試験終了後 30 日までに、精子提供を予定している者。 (13) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (14) スクリーニング又は入院（Day -1）時の血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超える者。 (15) 活動性のステージ 3 又は 4 の肝性脳症を有する者。 (16) スクリーニング又は入院（Day -1）時の仰臥位拡張期血圧が 100 mmHg を超える者、又は仰臥位収縮期血圧が 160 mmHg を超える者。 (17) スクリーニング又は入院（Day -1）時の起立時の血圧低下（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 25 mmHg 以上の者。 (18) HIV 感染歴を有する者。 (19) HBs 抗原が陽性の者。 (20) スクリーニング又は入院（Day -1）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 QTcB 間隔が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超えると判断された者。 (21) 重大な腎機能障害、血液学的疾患、肺疾患、心血管系疾患、消化管疾患、神経学的疾患、リウマチ、泌尿器系疾患、免疫学的疾患、感染症、皮膚及び皮下組織障害又は精神疾患（自殺企図を含む）の既往を有する又はその兆候がみられる者。ただし、肝機能障害を有する被験者が肝疾患に伴うこれらの症状を有する場合は除外しないものとした。 (22) マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。

表 2.7.6.12-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(23) スクリーニング時に、C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動の項目のいずれかの質問に対して「はい」と回答した者。 (24) 治験実施計画書や予定の来院を遵守する意思がない、又は遵守できない者。 (25) 英語又はその他の言語の同意説明文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。 (26) 治験責任医師又は治験分担医師により治験実施計画書の遵守が困難、又はその他の理由で不適格と判断された者。 (27) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用（1 日あたり 2 杯を超えるアルコール摂取）の既往を有する者（1 単位はビール 250 mL、スピリッツ 20 mL 又はワイン 118 mL に相当する）。処方薬により尿中薬物検査が陽性となった肝機能障害を有する被験者は、治験責任医師及び治験依頼者の許可が得られた場合のみ参加可能とした。 <u>健康成人</u> (28) 臨床的に問題となる既往歴、身体所見、心電図又は臨床検査値の異常により治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加を不適格と判断した者。 (29) 肝疾患及び／又は内分泌疾患を有する者。 (30) HCV 抗体が陽性の者。 (31) スクリーニング又は入院（Day -1）時に ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者、活動性肝疾患、活動性胆嚢疾患又は黄疸を有する者。 (32) あざができやすい又は出血しやすい体質、貧血、血小板減少症を有する者。又は、本人若しくは一等親血縁者が出血性疾患（フォン・ウィルブランド病、血友病 A 及び B を含む）の既往を有する者。 (33) 便潜血検査が陽性であった者。 <u>高度肝機能障害を有する被験者</u> (34) 肝機能障害による異常値を除き、臨床的に問題となる臨床検査値の異常を有する者。 (35) コントロール良好の高血圧又は糖尿病、高度肝機能障害に関連した症状、又は治験責任医師及び治験依頼者の許可が得られた他の疾患を除く、何らかの重篤な疾患を有する者。 (36) 治験薬の投与前 2 週間以内に肝疾患の臨床症状が悪化（腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振又は発熱）した者。 (37) 臨床的に著明な大量の緊張性腹水を有する者。 (38) 治験薬の投与前 1 ヵ月以内に急性ウイルス性肝炎の兆候がある者。 (39) 肝腎症候群の兆候がある者。 (40) 出血性疾患（フォン・ウィルブランド病、血友病 A 及び B を含む）の既往を有する者。 (41) DSM-IV-TR により定義されるアルコール依存症と診断された者。
用法・用量及び投与期間	Lu AA21004 5 mg を絶食下（8 時間以上絶食）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、12 誘導心電図、体重及び身体所見

表 2.7.6.12-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	**解析対象集団** ・薬物動態データの解析対象集団： 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、少なくとも 1 つ以上の測定可能な血漿中薬物濃度データを有するすべての被験者 ・安全性データの解析対象集団： 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 **薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} 及び t_{max}）の要約統計量を算出した。 肝機能障害が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響は、肝機能を固定効果、ベースライン時の体重を共変量とした ANCOVA により検討した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の自然対数変換した値を用いて、最小二乗平均値及びその 90%信頼区間を算出した。肝機能障害を有する被験者及び健康成人の t_{max} の比較には、Wilcoxon の順位和検定を用いた。治験薬投与前の血漿サンプルを用い、Lu AA21004 の血漿中蛋白結合型の割合を算出した。 **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象、又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現例数及び発現頻度等を、高度肝機能障害を有する被験者、対照となる健康成人及び全体について集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 関連あり ・時間的に明白な相関関係（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、当該治験薬による可能性も考えられる有害事象。 関連なし ・時間的に相関関係がない。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有害事象。 「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、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の一覧表を作成し、事前に設定した異常値を示した被験者数を集計した。
計画被験者数	16 例（健康成人 8 例、高度肝機能障害を有する被験者 8 例）
試験期間	試験開始日：2014 年 7 月 9 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2014 年 12 月 1 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）