（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-2　試験スケジュール

	スクリーニング	入院	投与	休薬期間	終了/中止 [a]	追跡調査（電話）
Day	-28～-2	-1	1	2～10	11	30±2
同意取得	X					
選択／除外基準	X	X				
既往歴／被験者背景	X					
診察 [b]	X	X			X	
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X	
身長、体重、BMI [d]	X	X			X	
12 誘導心電図 [e]	X	X	X		X	
C-SSRS	X					
臨床検査 [f]	X	X			X	
便潜血検査	X					
尿中薬物／アルコールスクリーニング [g]	X	X				
妊娠検査 [h]	X	X			X	
免疫学的検査	X					
治験薬投与			X			
薬物動態評価用採血 [i]			X	X	X	
薬物動態評価用採尿 [j]		X	X	X	X	
蛋白結合用採血 [k]			X			
CLcr [l]	X	X			X	
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X
CYP 遺伝子多型検討用採血			X			

a. 中止した被験者は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。
b. 神経学的検査は、Day -28～-2、Day -1、試験終了／中止時の診察と同時に実施した。
c. バイタルサインは、Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後、並びに試験終了／中止時に測定した。また、入院期間中（Day 3～10）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。
d. 身長及び BMI は、Day -28～-2 のみ測定した。
e. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 2、4、8、10 及び 24 時間後、並びに試験終了／中止時に測定した。
f. 臨床検査は、Day -28～-2、Day -1 及び試験終了／中止時に測定した。
g. 尿中薬物／アルコールスクリーニングは、Day -28～-2 及び Day -1 に測定した。
h. 妊娠検査（血清 hCG：妊娠する可能性のある女性のみ）は、Day -28～-2、Day -1 及び試験終了／中止時に測定した。
i. 血漿中薬物濃度測定のため、投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168 及び 240 時間後に採血した。
j. 尿中薬物濃度測定のため、Day -1～1 の投与前（-12～0 時間）及び Day 1 の投与 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216 及び 216～240 時間後に蓄尿した。
k. Lu AA21004 の血漿蛋白への結合率を測定するため、Day 1 の投与前に採血した。
l. CLcr は、Day -28～-2、Day -1 及び試験終了／中止時に Cockcroft-Gault の式を用いて算出した。

2.7.6.12.2 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 2.7.6.12-3 に示す。

12 例が組み入れられ、12 例全例が試験を完了した。

12 例を安全性データの解析対象集団及び薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.12-3　被験者の内訳

	健康成人	高度肝機能障害	全体
治験薬投与例	6	6	12
完了	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
中止	0	0	0
安全性データの解析対象集団	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)

例数（%）

総括報告書 Table 10.a、Table 15.1.7（5.3.3.3-4）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.12-4 に示す。

被験者背景に、高度肝機能障害を有する被験者及び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 2.7.6.12-4　被験者背景

		健康成人 (n=6)	高度肝機能障害 (n=6)	全体 (n=12)
性別	男性	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
	女性	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
年齢（歳）		50.3 (2.58)	54.8 (6.79)	52.6 (5.43)
人種	白人	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	その他	0	0	0
体重（kg）		80.65 (13.261)	82.17 (29.038)	81.41 (21.537)
身長（cm）		169.3 (10.31)	165.7 (10.41)	167.5 (10.06)
BMI（kg/m^2）		28.02 (2.927)	29.43 (7.554)	28.73 (5.512)

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 11.b（5.3.3.3-4）から引用

（3）薬物動態の結果

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

高度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人に、Lu AA21004 5 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高度肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.12-5 に示す。

対照となる健康成人に比べて高度肝機能障害を有する被験者の Lu AA21004 の C_{max}（最小二乗平均値）は 24%低く、AUC_{last}（最小二乗平均値）は 10%高かった。Lu AA21004 の t_{max}

（中央値）は、高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 8.000 及び 10.000 時間であった。

表 2.7.6.12-5　高度肝機能障害が 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）	幾何平均値				最小二乗平均値の比（高度肝機能障害／健康成人）	
	n	高度肝機能障害	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
C_{max} (ng/mL)	6	1.535	6	2.039	0.76	(0.49, 1.15)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	6	258.402	6	180.970	1.44	(0.95, 2.20)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6	176.899	6	161.710	1.10	(0.77, 1.59)
t_{max} (h) [a]	6	8.000	6	10.000	NA	NA
Lu AA34443						
C_{max} (ng/mL)	6	1.158	6	2.112	0.55	(0.24, 1.28)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	5	117.287	5	117.665	1.05	(0.71, 1.56)
AUC_{last} (h*ng/mL)	6	39.247	6	63.833	0.62	(0.12, 3.20)
t_{max} (h) [a]	6	4.000	6	5.500	NA	NA
Lu AA39835						
C_{max} (ng/mL) [b]	6	0.047	6	0.058	0.68	(0.10, 4.60)
AUC_{last} (h*ng/mL) [b]	6	0.466	6	2.275	0.15	(0.07, 0.32)
t_{max} (h) [a]	1	12.000	3	12.000	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定：Lu AA21004 p=0.498、Lu AA34443 p=0.236、Lu AA39835 p=1.000）
b. 最小二乗平均値の比の例数：高度肝機能障害（n=1）、健康成人（n=3）
総括報告書 Table 15.2.1.2、Table 15.2.3.1（5.3.3.3-4）から引用

2）蛋白結合

Lu AA21004 の血漿中蛋白結合型の割合を表 2.7.6.12-6 に示す。

高度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人の間で、Lu AA21004 の血漿中蛋白結合型の割合に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.12-6　Lu AA21004 の血漿中蛋白結合型の割合

	健康成人 (n=6)	高度肝機能障害 (n=6)
平均（標準偏差）（%）	99.04 (0.12)	99.12 (0.12)

総括報告書 Table 11.d（5.3.3.3-4）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 2.7.6.12-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、高度肝機能障害を有する被験者では 33.3%（2/6 例）及び対照となる健康成人では 0%であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、高度肝機能障害を有する被験者では 16.7%（1/6 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 2.7.6.12-7　有害事象の概略

		健康成人 (n=6)	高度肝機能障害 (n=6)	全体 (n=12)
すべての有害事象		0	2 (33.3)	2 (16.7)
すべての有害事象（件数）		0	2	2
因果関係	否定できない	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	なし	0	1 (16.7)	1 (8.3)
程度	軽度	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	中等度	0	0	0
	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	0

例数（%）
総括報告書 Table 12.b、16.2.7.3（5.3.3.3-4）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.12-8 に示す。

高度肝機能障害を有する被験者で、嘔吐及び血中カリウム増加がみられた。

表 2.7.6.12-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	健康成人 (n=6)	高度肝機能障害 (n=6)	全体 (n=12)
有害事象発現例数	0	2 (33.3)	2 (16.7)
胃腸障害	0	1 (16.7)	1 (8.3)
嘔吐	0	1 (16.7)	1 (8.3)
臨床検査	0	1 (16.7)	1 (8.3)
血中カリウム増加	0	1 (16.7)	1 (8.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 12.c（5.3.3.3-4）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（血液生化学検査）について、事前に設定した異常値に該当した項目は高度肝機能障害を有する被験者の AST、総ビリルビン、GGT 及びカリウムであった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサインについては、高度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人のいずれにおいても、ベースラインからの変化はわずかであった。体重についても、高度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人のいずれにおいても、最終来院時までの変化はわずかであった。心電図について、事前に設定した異常値に該当した項目が高度肝機能障害を有する被験者 2 例でみられた。

2.7.6.12.3 結論

（1）薬物動態

・高度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人にLu AA21004 5 mgを単回投与したとき、薬物動態学的パラメータに臨床的に意味のある差はみられなかった。対照となる健康成人に比べ、高度肝機能障害を有する被験者では、Lu AA21004のC_{max}は24%低く、AUC_{last}は10%高かった。

（2）安全性

・高度肝機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人にLu AA21004 5 mgを単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

・高度肝機能障害を有する被験者にLu AA21004 5 mgを単回投与したとき、血液生化学検査（AST、総ビリルビン、GGT及びカリウム）が事前に設定した異常値に該当したが、肝機能障害者でよくみられる程度であった。

2.7.6.13 海外第 1 相腎機能障害者対象 PK 試験（112 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.3-5

2.7.6.13.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 軽度から高度の腎機能障害者又は ESRD の被験者を対象として、Lu AA21004 を単回投与したとき、腎機能障害が 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** 軽度から高度の腎機能障害者又は ESRD の被験者を対象として、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。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、非盲検、並行群間比較試験である。 腎機能が正常な被験者及び軽度から高度の腎機能障害を有する又は ESRD の被験者を CLcr（Cockcroft-Gault の式を用いて推定）の値により、以下の 5 グループに層別した。 · グループ A（32 例）：健康成人（CLcr：>80 mL/min） · グループ B（8 例）：軽度腎機能障害を有する被験者（CLcr：51～80 mL/min） · グループ C（8 例）：中等度腎機能障害を有する被験者（CLcr：30～50 mL/min） · グループ D（8 例）：高度腎機能障害を有する被験者（CLcr：<30 mL/min） · グループ E（8 例）：血液透析を受けている ESRD の被験者 グループ A のうち、B～E 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。 被験者は Day -1 に入院し、Day 6 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。 治験薬は Day 1 に絶食下で単回投与した。グループ E の被験者では、投与後 30 分以内に血液透析が行われた。
実施施設数	2 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 腎機能障害者又は健康成人 **選択基準** 全被験者（グループ A、B、C、D 及び E） (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/m2 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、妊婦又は授乳婦でなく、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、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。 (8)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）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。

表 2.7.6.13-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	健康成人（グループ A） (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) スクリーニング時の CLcr が 80 mL/min を超える者。 軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者（グループ B 及び C） (11) 軽度の腎機能障害（CLcr: 51～80 mL/min）、又は中等度の腎機能障害（CLcr: 30～50 mL/min）を有する者。 高度腎機能障害を有する被験者（グループ D） (12) 高度の腎機能障害（CLcr: < 30 mL/min）を有する者。 ESRD の被験者（グループ E） (13) 間欠的血液透析を行っており、ESRD のため尿排出がない又はごくわずかである者。 **除外基準** 全被験者（グループ A、B、C、D 及び E） (1) ベースライン／入院（Day -1）前 30 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 30 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) 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、肝疾患、腎疾患（グループ A のみ）、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、グループ B～E では、腎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。 (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) ALT、AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者。 (10) 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。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 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。 (14) 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。 (15) 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。 (16) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (17) 尿失禁を呈する者。 (18) コントロール不良の高血圧、又は仰臥位拡張期血圧が 100 mmHg を超える若しくは仰臥位収縮期血圧が 160 mmHg を超える者。 (19) 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。 (20) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に、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、脳血管障害、心筋梗塞、冠動脈血管形成術又はバイパス移植術等の重大な心血管疾患の既往を有する者。

表 2.7.6.13-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(21) 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。 (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) スクリーニング時の検査で TSH が基準値外であり、治験責任医師又は治験分担医師とメディカルモニターとの協議により臨床的に問題と判断された者。 (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。 軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者（グループ B 及び C） (26) 腎移植歴を有する者。 (27) スクリーニングから入院までの間に腎機能が急激に低下した（腎機能が不安定で、クレアチニン値の変動が 1 週間に 30%を超えた）者。 (28) 現在透析を行っている又は試験期間中に透析が予定されている者。 (29) 腎炎症候群の既往を有する者（尿定量検査で尿蛋白が 1 日あたり 3g を超える）又はスクリーニング時の尿定性検査で尿蛋白が 3+の者。 (30) スクリーニング時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の者。
用法・用量及び投与期間	Lu AA21004 10 mg を絶食下（8 時間以上絶食下、血液透析を行う被験者は 2 時間以上絶食下）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 回投与された被験者のうち、少なくとも 1 つ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。 入院時の CLcr 推定値を独立変数、薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、C_{max}、t_{max}）を従属変数とした回帰分析を用いて、各グループの CLcr の代表値に対する薬物動態学的パラメータの予測値及びその 95%予測区間を算出した。 また、腎機能障害の程度が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、腎機能障害の程度（軽度、中等度、高度腎機能障害を有する被験者又は ESRD の被験者とそれぞれの対照となる健康成人）ごとに、被験者群を固定効果、ベースライン時の体重を共変量とした ANCOVA により解析した。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（腎機能障害を有する被験者／健康成人）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。腎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。 Lu AA34443 について、Ae_{120}、Ae_{24} 及び CL_R の要約統計量を算出した。

表 2.7.6.13-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現例数及び発現頻度を腎機能障害の程度（軽度、中等度、高度腎機能障害を有する被験者又は ESRD の被験者と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た。また、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、各評価時点の観測値の要約統計量を算出し、事前に設定した基準値外の項目の一覧表を作成した。
計画被験者数	64 例（健康成人 32 例、軽度腎機能障害を有する被験者 8 例、中等度腎機能障害を有する被験者 8 例、高度腎機能障害を有する被験者 8 例及び ESRD の被験者 8 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 7 月 21 日 試験終了日：2010 年 7 月 20 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示す。

表 2.7.6.13-2　試験スケジュール

	スクリーニング		投与日	休薬期間		終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Day	-21～-2	-1	1	2～6	7～13	14±2	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	
診察／神経学的検査	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	
便潜血検査	X						
免疫学的検査	X						
妊娠検査 [f]	X	X				X	
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X					
薬物動態評価用採血 [g]			X	X			
薬物動態評価用採尿 [h]		X	X	X			
CLcr [i]	X	X				X	
透析（グループ E）	X		X				
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	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 -21～-2 にのみ測定した。

d. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -21～-2、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 2～6 の毎朝及び来院時にも測定した（Day 1 の投与 24 時間後は Day 2 の朝にあたる）。グループ E は、Day 1 の透析時の投与 1、2 及び 4 時間後に血圧及び脈拍のみ測定した。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 -21～-2、Day -1、Day 1 の投与前、投与 2、4、6、8 及び 10 時間後、並びに終了／中止時に測定した。

f. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。

g. 血漿中濃度測定のため、Day 1～6 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採血した。また、血漿蛋白への結合率を測定するため、投与前、投与 4、8、12、16 及び 24 時間後に採血した。Day 1 の投与後 30 分以内に血液透析を行っている被験者（グループ E）では、Day 1 の投与 1、2、3 及び 4 時間後の動脈検体（静脈検体と対）も採取した。

h. 尿中濃度測定のため、Day -1～1 の投与前（-12～0 時間）及び Day 1～6 の投与 0～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～120 時間後に蓄尿した。

i. Day -21～-2、Day -1 及び終了／中止時に Cockcroft-Gault の式を用いて CLcr を算出した。Day -21～-2 及び Day -1 の結果を用いて、被験者を適切なグループに層別した。

2.7.6.13.2 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 2.7.6.13-3 に示す。

149 例がスクリーニングされ、そのうち 66 例が組み入れられた。66 例全例が試験を完了した。

66 例を安全性データの解析対象集団とし、そのうち 64 例を薬物動態データの解析対象集団とした。高度腎機能障害を有する被験者 1 例（グループ D）及び対照となる健康成人 1 例（グループ A）の薬物動態評価用検体が輸送中に融解したため、薬物動態データの解析対象集団から除外した。この 2 例の代わりに他の被験者を組み入れたため、高度腎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投与例数、並びに安全性データの解析対象集団はいずれも 9 例となったが、その他のグループはすべて 8 例であった。

表 2.7.6.13-3　被験者の内訳

	軽度腎機能障害	健康成人	中等度腎機能障害	健康成人	高度腎機能障害	健康成人	ESRD	健康成人	全体
スクリーニング	149								
治験薬投与例	8	8	8	8	9	9	8	8	66
完了	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	66 (100.0)
中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0
安全性データの解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	66 (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 (100.0)	8 (88.9)	8 (88.9)	8 (100.0)	8 (100.0)	64 (97.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1.1、Table 15.1.3.1、Table 15.1.5.1（5.3.3.3-5）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.13-4 に示す。

ESRD の被験者（グループ E）の年齢（平均値）は 48.1 歳と他のグループに比べて低く、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合が 75.0%と高かった。その他の被験者背景に、グループ間及び腎機能障害を有する被験者／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 2.7.6.13-4　被験者背景

		軽度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	高度腎機能障害 (n=9)	健康成人 (n=9)	ESRD (n=8)	健康成人 (n=8)	全体 (n=66)
性別	男性	6 (75.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (62.5)	5 (62.5)	38 (57.6)
	女性	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (37.5)	3 (37.5)	28 (42.4)
年齢（歳）		60.9 (12.40)	55.5 (10.10)	67.8 (4.89)	63.9 (6.08)	62.4 (8.13)	61.9 (5.69)	48.1 (11.52)	48.3 (9.02)	58.7 (10.73)
人種	白人	2 (25.0)	2 (25.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	7 (77.8)	7 (77.8)	2 (25.0)	2 (25.0)	34 (51.5)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (75.0)	6 (75.0)	26 (39.4)
	アジア人	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	6 (9.1)
民族	ヒスパニック/ラテン・アメリカ人	2 (25.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	8 (100.0)	7 (77.8)	8 (88.9)	2 (25.0)	6 (75.0)	43 (65.2)
	その他	6 (75.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (75.0)	2 (25.0)	23 (34.8)
体重(kg)		80.40 (13.200)	77.90 (11.790)	78.80 (17.370)	75.70 (9.240)	68.90 (11.370)	71.20 (10.440)	83.00 (20.130)	79.70 (7.500)	76.70 (13.260)
身長(cm)		167.8 (8.65)	168.3 (10.85)	163.5 (7.19)	163.3 (11.56)	163.6 (6.64)	164.3 (9.07)	171.9 (11.06)	166.5 (12.17)	166.1 (9.67)
BMI(kg/m^2)		28.40 (3.450)	27.40 (1.930)	29.40 (5.410)	28.40 (2.660)	25.70 (3.950)	26.30 (2.770)	27.90 (4.850)	28.90 (2.600)	27.70 (3.630)

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 15.1.6.1（5.3.3.3-5）から引用

（3）薬物動態の結果

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

軽度、中等度又は高度の腎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、各 CLcr の代表値（正常：CLcr=100 mL/min、軽度腎機能障害：CLcr=65 mL/min、中等度腎機能障害：CLcr=40 mL/min、高度腎機能障害：CLcr=20 mL/min）で分類し、回帰分析により推定した Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータの予測値及びその 95%予測区間を表 2.7.6.13-5 に示す。

Lu AA21004 に関しては、C_{max} の予測値は、腎機能障害の程度によらず、ほとんど変わらなかった。t_{max} の予測値は、腎機能の低下に伴ってわずかに延長したが、腎機能正常者と腎機能障害者の差は 3.7 時間以下であった。$AUC_{last,u}$（0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの非結合型の AUC）の予測値も腎機能の低下に伴ってわずかに増加したが、腎機能正常者と腎機能障害者の差は 32%未満であった〔総括報告書 11.2.5（5.3.3.3-5）〕。

表 2.7.6.13-5　正常及び軽度～高度の腎機能障害で予測される Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ（単位）	腎機能正常 (CLcr=100 mL/min)		軽度腎機能障害 (CLcr=65 mL/min)		中等度腎機能障害 (CLcr=40 mL/min)		高度腎機能障害 (CLcr=20 mL/min)	
	予測値	95%PI	予測値	95%PI	予測値	95%PI	予測値	95%PI
Lu AA21004								
AUC_{last} (h*ng/mL)	245.1	(106.9-383.3)	277.2	(139.4-415.1)	300.2	(161.2-439.3)	318.6	(177.8-459.4)
C_{max} (ng/mL)	4.48	(2.06-6.90)	4.58	(2.17-7.00)	4.65	(2.22-7.09)	4.71	(2.25-7.18)
t_{max} (h)	8.8	< 21.05 [a]	10.4	< 22.63 [a]	11.6	< 23.88 [a]	12.5	(0.02-24.95)
Lu AA34443								
AUC_{last} (h*ng/mL)	271.0	< 545.5 [a]	361.3	(87.5-635.1)	425.8	(149.6-701.9)	477.3	(197.8-756.9)
C_{max} (ng/mL)	8.45	< 17.07 [a]	8.93	(0.33-17.54)	9.28	(0.60-17.96)	9.56	(0.77-18.34)
t_{max} (h)	5.5	(0.17-10.75)	6.2	(0.96-11.52)	6.8	(1.48-12.13)	7.3	(1.86-12.64)
Lu AA39835								
AUC_{last} (h*ng/mL)	7.80	(0.94-14.67)	8.52	(1.67-15.36)	9.02	(2.12-15.93)	9.43	(2.43-16.43)
C_{max} (ng/mL)	0.1232	(0.02-0.23)	0.1223	(0.02-0.23)	0.1216	(0.01-0.23)	0.1211	(0.01-0.23)
t_{max} (h)	11.9	< 38.14 [a]	16.7	< 42.89 [a]	20.2	< 46.58 [a]	22.9	< 49.71 [a]

95%PI：95%予測区間

a. 計算上の下限値又は予測値は 0 未満

総括報告書 Table 11.d、Table 11.g（5.3.3.3-5）から引用

軽度、中等度又は高度の腎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 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ、並びに腎機能障害の程度が薬物動態に及ぼす影響の解析結果をそれぞれ表 2.7.6.13-6、表 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-8 に示す。

軽度腎機能障害を有する被験者では、Lu AA21004 の C_{max}（最小二乗平均値）は対照となる健康成人に比べ 10.50%低かったが、AUC_{last}（最小二乗平均値）では 9.13%高かった。t_{max}（中央値）は、軽度腎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 10 時間及び 6 時間であった。

中等度腎機能障害を有する被験者では、Lu AA21004 の C_{max}（最小二乗平均値）は対照となる健康成人と同程度であったが、AUC_{last}（最小二乗平均値）では 16.03%高かった。t_{max}（中央値）は、中等度腎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 11 時間及び 8 時間であった。

高度腎機能障害を有する被験者では、Lu AA21004 の C_{max}（最小二乗平均値）は対照となる健康成人に比べ 8.18%高く、AUC_{last}（最小二乗平均値）では 10.52%高かった。t_{max}（中央値）は、高度腎機能障害を有する被験者及び対照となる健康成人でともに 8 時間であった。

表 2.7.6.13-6　軽度腎機能障害が 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（軽度腎機能障害／健康成人）	
	n	軽度腎機能障害	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	250.564379	8	229.604103	1.0913	(0.9142, 1.3027)
C_{max} (ng/mL)	8	4.07716	8	4.55543	0.8950	(0.7505, 1.0674)
t_{max} (h) [a]	8	10.000	8	6.000	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	319.65567	8	258.80098	1.2351	(0.9111, 1.6745)
C_{max} (ng/mL)	8	7.5291	8	8.3757	0.8989	(0.5663, 1.4270)
t_{max} (h) [a]	8	6.000	8	5.000	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	7.025190	8	7.133468	0.9848	(0.6361, 1.5247)
C_{max} (ng/mL)	8	0.10100	8	0.11808	0.8554	(0.5915, 1.2369)
t_{max} (h) [a]	8	10.000	8	9.000	NA	NA

NA：該当せず

a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、Lu AA21004 p=0.122；Lu AA34443 p=0.031；Lu AA39835 p=0.622）

総括報告書 Table 15.2.1.6（5.3.3.3-5）から引用

表 2.7.6.13-7　中等度腎機能障害が 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（中等度腎機能障害／健康成人）	
	n	中等度腎機能障害	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	290.622502	8	250.476211	1.1603	(0.9570, 1.4068)
C_{max} (ng/mL)	8	4.22703	8	4.20242	1.0059	(0.8460, 1.1959)
t_{max} (h) [a]	8	11.000	8	8.000	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	403.52833	8	233.71904	1.7266	(1.1836, 2.5186)
C_{max} (ng/mL)	8	8.5357	8	6.9150	1.2344	(0.7579, 2.0103)
t_{max} (h) [a]	8	5.500	8	5.000	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	7	9.124351	8	7.370480	1.2380	(0.7368, 2.0800)
C_{max} (ng/mL)	7	0.11958	8	0.11496	1.0402	(0.7106, 1.5227)
t_{max} (h) [a]	7	12.000	8	12.000	NA	NA

NA：該当せず

a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、Lu AA21004 p=0.112；Lu AA34443 p=0.576；Lu AA39835 p=0.515）

総括報告書 Table 15.2.1.6（5.3.3.3-5）から引用

表 2.7.6.13-8　高度腎機能障害が 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（高度腎機能障害／健康成人）	
	n	高度腎機能障害	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	286.431130	8	259.168866	1.1052	(0.9256, 1.3196)
C_{max} (ng/mL)	8	4.68809	8	4.33377	1.0818	(0.9313, 1.2565)
t_{max} (h) [a]	8	8.000	8	8.000	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	516.36445	8	244.59853	2.1111	(1.6072, 2.7729)
C_{max} (ng/mL)	8	9.1792	8	7.6230	1.2042	(0.8116, 1.7865)
t_{max} (h) [a]	8	5.000	8	5.000	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	9.207217	8	7.643775	1.2045	(0.9040, 1.6050)
C_{max} (ng/mL)	8	0.11983	8	0.11092	1.0803	(0.8162, 1.4298)
t_{max} (h) [a]	8	8.000	8	7.000	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、Lu AA21004 p=0.950；Lu AA34443 p=0.706；Lu AA39835 p=0.546）
総括報告書 Table 15.2.1.6（5.3.3.3-5）から引用

2）血液透析が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響

ESRD の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、ESRD の被験者では投与後 30 分以内に血液透析を実施したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ及び血液透析が薬物動態に及ぼす影響の解析結果を表 2.7.6.13-9 に示す。

ESRD の被験者では、対照となる健康成人に比べ Lu AA21004 の C_{max}（最小二乗平均値）は 26.58%低く、AUC_{last}（最小二乗平均値）は 12.85%低かった。t_{max}（中央値）は、ESRD の被験者及び対照となる健康成人でそれぞれ 12 時間及び 6 時間であった。

表 2.7.6.13-9　血液透析が 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（ESRD／健康成人）	
	n	ESRD	n	健康成人	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	202.383723	8	232.231473	0.8715	(0.6438, 1.1797)
C_{max} (ng/mL)	8	3.46602	8	4.72113	0.7342	(0.5418, 0.9948)
t_{max} (h) [a]	8	12.000	8	6.000	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	8	390.32767	8	177.98506	2.1930	(1.4159, 3.3967)
C_{max} (ng/mL)	8	7.6383	8	6.0211	1.2686	(0.7753, 2.0757)
t_{max} (h) [a]	8	8.000	8	5.000	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	7	4.112400	6	4.738169	0.8679	(0.3511, 2.1455)
C_{max} (ng/mL)	7	0.07784	6	0.10609	0.7337	(0.4170, 1.2910)
t_{max} (h) [a]	7	24.000	6	5.000	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、Lu AA21004 p=0.001；Lu AA34443 p<0.001；Lu AA39835 p<0.001）
総括報告書 Table 15.2.1.6（5.3.3.3-5）から引用

3）腎機能障害が Lu AA34443 の腎排泄に及ぼす影響

軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者、ESRD の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 Lu AA34443 の尿中排泄量及び CL_R を表 2.7.6.13-10 に示す。

Lu AA34443 の尿中排泄量（平均値）及び CL_R（平均値）は、腎機能の低下に伴って低減した。健康成人における Lu AA34443 の CL_R（平均値）は 2.96～4.70 L/h であったが、軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者における CL_R（平均値）は、それぞれ 2.46、1.35 及び 0.42 L/h であった。回帰分析の結果、Lu AA34443 の CLcr と CL_R との間に統計学的に有意な線形相関がみられた〔総括報告書 Table 15.2.1.4（5.3.3.3-5）〕。

表 2.7.6.13-10　Lu AA34443 の尿中排泄量及び CL_R

パラメータ（単位）	軽度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	高度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	ESRD (n=8)	健康成人 (n=8)
Lu AA34443								
Ae_{120} (ng)	820845.79 (72.78)	883181.14 (62.37)	612079.55 (54.21)	1178231.04 (48.79)	276754.46 (103.61)	855695.70 (29.76)	NA	799574.78 (67.41)
Ae_{24} (ng)	354315.48 (86.04)	343375.14 (71.81)	216783.46 (65.52)	534604.88 (53.64)	113920.91 (98.45)	372520.71 (38.17) [a]	NA	389302.86 (82.40)
CL_R (L/h)	2.46 (60.10)	2.96 (58.23)	1.35 (30.26)	4.70 (21.84)	0.42 (94.14)	3.42 (32.56)	NA	3.79 (34.67)

平均値（%CV）
NA：該当せず
a. n=7
総括報告書 Table 11.f（5.3.3.3-5）から引用

4）蛋白結合

Lu AA21004 の血漿中蛋白非結合型の割合を表 2.7.6.13-11 に示す。

軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者、ESRD の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 2.7.6.13-11　Lu AA21004 の血漿中蛋白非結合型の割合

	軽度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	高度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	ESRD (n=8)	健康成人 (n=8)
平均（%）	1.0183	1.0198	1.0440	1.1026	0.9865	1.0404	0.8826	1.0249
%CV	27.8066	19.6033	15.0707	22.0936	19.7032	13.0174	19.3078	21.5233
中央値（%）	0.8855	1.0750	1.0350	1.0550	1.0150	0.9970	0.9450	0.9650
最小-最大（%）	0.774-1.53	0.647-1.23	0.757-1.32	0.837-1.58	0.715-1.26	0.842-1.24	0.572-1.03	0.863-1.55

総括報告書 Table 15.2.1.2（5.3.3.3-5）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 2.7.6.13-12 に示す。

有害事象の発現頻度は、軽度腎機能障害を有する被験者では 50.0%（4/8 例）、中等度腎機能障害を有する被験者では 0%、高度腎機能障害を有する被験者では 11.1%（1/9 例）及び ESRD の被験者では 12.5%（1/8 例）であり、対照となる健康成人ではそれぞれ 25.0%（2/8 例）、0%、33.3%（3/9 例）及び 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、軽度腎機能障害を有する被験者では 50.0%（4/8 例）、中等度腎機能障害を有する被験者、高度腎機能障害を有する被験者及び ESRD の被験者ではいずれも 0%であり、対照となる健康成人ではそれぞれ 12.5%（1/8 例）、0%、22.2%（2/9 例）及び 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 2.7.6.13-12　有害事象の概略

		軽度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	高度腎機能障害 (n=9)	健康成人 (n=9)	ESRD (n=8)	健康成人 (n=8)	全体 (n=66)
すべての有害事象		4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (12.5)	2 (25.0)	13 (19.7)
すべての有害事象（件数）		9	5	0	0	1	4	1	3	23
因果関係	否定できない	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (25.0)	9 (13.6)
	なし	0	1 (12.5)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	4 (6.1)
程度	軽度	4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (12.5)	2 (25.0)	13 (19.7)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.4、Table 15.3.1.6（5.3.3.3-5）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.13-13 に示す。

全体で最も発現頻度の高い有害事象は下痢であった。

表 2.7.6.13-13　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	軽度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=8)	健康成人 (n=8)	高度腎機能障害 (n=9)	健康成人 (n=9)	ESRD (n=8)	健康成人 (n=8)	全体 (n=66)
有害事象発現例数	4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (12.5)	2 (25.0)	13 (19.7)
心臓障害	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
徐脈	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	1 (11.1)	0	0	2 (25.0)	8 (12.1)
腹部不快感	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)
下腹部痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
下痢	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (12.5)	4 (6.1)
口内乾燥	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
悪心	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	2 (3.0)
嘔吐	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (1.5)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (1.5)
動静脈瘻閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (1.5)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.5)
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
筋攣縮	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
神経系障害	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	4 (6.1)
浮動性めまい	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	2 (3.0)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.5)
感覚鈍麻	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
傾眠	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
多尿	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
生殖系および乳房障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
月経困難症	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.3-5）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ず、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ず、関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.13.3 結論

（1）薬物動態

・軽度、中等度又は高度の腎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、腎機能の低下に伴うLu AA21004、Lu AA34443及びLu AA39835の曝露量の増加がみられたが、臨床的に意味のある程度ではなかった。

・ESRDの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、Lu AA21004及びLu AA39835の曝露量の低下、Lu AA34443の曝露量の増加がみられたが、血液透析を受けることによってESRDの被験者においても臨床的に意味のある影響はみられないと考えられた。

（2）安全性

・健康成人、軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者及びESRDの被験者にLu AA21004 10 mgを単回投与したときの忍容性は、腎機能障害の程度にかかわらず良好であった。

2.7.6.14 海外第 1 相 Bupropion との薬物相互作用試験（117 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-1

2.7.6.14.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1　試験の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主目的
· 健康成人を対象として、Bupropion 反復投与時に Lu AA21004 を反復併用投与したときの薬物相互作用を検討する。
· 健康成人を対象として、Lu AA21004 反復投与時に Bupropion を反復併用投与したときの薬物相互作用を検討する。
副目的
健康成人を対象として、Lu AA21004 を Bupropion と反復併用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、2 コホートからなる第 1 相、非盲検、反復投与試験である。試験デザインの概要を以下に示す。
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング</td><td>入院</td><td colspan="2">投与期間</td><td>終了</td><td>追跡調査</td></tr>
<tr><td>Day</td><td>-28～-2</td><td>-1</td><td>1～14</td><td>15～28</td><td>42 又は中止時</td><td>58</td></tr>
<tr><td>コホート 1
(n=30)</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td>Lu AA21004
単独投与</td><td>Lu AA21004
+ Bupropion
併用投与</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>コホート 2
(n=30)</td><td>Bupropion
単独投与</td><td>Bupropion
+ Lu AA21004
併用投与</td></tr>
</table>
被験者は Day -1 に入院し、Day 1 の投与後退院、その後 Day 10～28 まで再入院し、Day 29 に退院した。後観察期間では被験者は Day 42 に来院し、さらに治験薬の最終投与から 30 日後（Day 58）に電話による安全性の追跡調査を実施した。</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
健康成人
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性又は女性。
(2)　治験実施計画書を理解し遵守することが可能である者。
(3)　英語で記載された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、すべての試験手順の開始に先立って同意文書に署名した者。
(4)　体重が 50 kg 以上、かつ BMI が 19～30 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、Essure 法（スクリーニング時から 1 年以上前に、卵管が閉塞したことを医師が確認している）、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、妊婦又は授乳婦でなく、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、失敗率が 1%以下のものとした。
(6)　男性の場合、スクリーニング時から治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで、バリア型避妊（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。また、上記期間中の精子提供は控えること。
(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。
(8)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図）が 45～100 bpm の者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(9) 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) 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、リウマチ性疾患、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（自殺企図の既往を含む）の既往を有する又はその兆候がみられる者。 (6) Lu AA21004 や類縁化合物、又は類似の作用機序を有する薬剤（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。 (7) スクリーニング又は入院（Day -1）時のヘモグロビン値が基準値下限を下回った者。 (8) Bupropion や類縁化合物、又は類似の作用機序を有する薬剤（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。 (9) 頭部外傷又は痙攣発作、中枢神経系腫瘍、重度の肝硬変の既往を有する者、及び痙攣閾値を下げる薬剤（抗精神病薬、抗うつ薬、テオフィリン）又は全身性ステロイドの使用歴がある者。 (10) 胃バイパス術を受けた者、過食症又は神経性無食欲症の既往を有する者。 (11) 入院（Day -1）前 28 日以内に Bupropion を服用した者。 (12) 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。 (13) 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 単位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 1/2 パイント、スピリッツ 1 シングルショット、ワイン 1 グラス。 (14) 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。 (15) 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。 (16) 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。 (17) 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、これらに限らない）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。 (18) 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。 (19) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (20) 安静時の仰臥位収縮期血圧が 91 mmHg 以下若しくは 140 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 51 mmHg 以下若しくは 90 mmHg 以上の者。 (21) 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。 (22) 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、脳血管障害等の重大な心血管疾患の既往を有する者。 (23) 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、QTc 間隔が 450 msec を超えると判断された者。 (24) 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。 (25) 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。 (26) 英語、又はその他の言語に翻訳された同意文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。 (27) スクリーニング（Day -28～-2）時の検査で TSH が基準値外である者。

表 2.7.6.14-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は各コホートで以下のとおり投与した。Lu AA21004 は 1 日 1 回、朝（Day 1、14 及び 28 は 8 時間以上絶食）、Bupropion は 1 日 2 回、朝（Day 1、14 及び 28 は 8 時間以上絶食）及び夕食開始 2 時間後（1 回目投与の約 12 時間後）に経口投与した。
<table>
<tr><td></td><td>薬剤</td><td>Day 1～14</td><td>Day 15～17</td><td>Day 18～28</td></tr>
<tr><td rowspan="2">コホート 1
（n=30）</td><td>Lu AA21004</td><td colspan="3">10 mg QD</td></tr>
<tr><td>Bupropion</td><td>-</td><td>75 mg BID</td><td>150 mg BID</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td>薬剤</td><td>Day 1～3</td><td>Day 4～14</td><td>Day 15～28</td></tr>
<tr><td rowspan="2">コホート 2
（n=30）</td><td>Lu AA21004</td><td colspan="2">-</td><td>10 mg QD</td></tr>
<tr><td>Bupropion</td><td>75 mg BID</td><td colspan="2">150 mg BID</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の薬物動態学的パラメータ
· Bupropion（未変化体）、Hydroxybupropion（代謝物）、Threohydrobupropion（代謝物）及び Erythrohydrobupropion（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、身体所見、体重及び 12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
· 薬物動態データの解析対象集団：
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 単独投与時及び Bupropion 併用投与時における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 並びに Bupropion 単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時における Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の薬物動態学的パラメータ（$AUC_{24,ss}$ 又は $AUC_{12,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss}$）の要約統計量を算出した。
Bupropion の反復投与が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、投与日を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA を実施した。コホート 1 の Day 14 及び Day 28 における $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を自然対数変換した値を用いて、最小二乗平均値の比（併用投与時／単独投与時）の点推定値及びその 90%信頼区間を推定した。また、Lu AA21004 の反復併用投与が Bupropion 反復投与時の Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、コホート 2 における Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の $AUC_{12,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ についても同様に解析した。$t_{max,ss}$ の解析には、Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。
Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の定常状態は、Day 11～14（コホート 1）及び Day 25～28（コホート 1 及び 2）における投与前（トラフ）血漿中濃度から評価した。同様に、Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の定常状態も Day 11～14 及び Day 25～28 における投与前（トラフ）血漿中濃度から評価した。
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。各コホートにおける Lu AA21004 又は Bupropion の単独投与時（Day 1～14）及び併用投与時（Day 15～28）の有害事象の発現件数及び例数を集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (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及び基準値外の値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算出した。さらに、バイタルサインについて、事前に設定した基準値外の値の一覧表を作成した。
計画被験者数	60 例（各コホート 30 例）
試験期間	試験開始日：2009 年 4 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：2009 年 7 月 15 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 2.7.6.14-2 に示す。

表 2.7.6.14-2　試験スケジュール

	前観察期間		投与期間								
	スクリーニング	ベースライン	投与期間 コホート 1／コホート 2							終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Day	-28～-2	-1	1	2, 3	4	5～14	15～28	29	30～41	42	58
同意取得	X										
選択／除外基準	X	X									
既往歴／被験者背景	X	X									
身長、体重、BMI [c]	X	X								X	
診察 [d]	X	X				X		X		X	
バイタルサイン [e]	X	X	X		X	X	X	X		X	
12 誘導心電図 [f]	X	X				X	X			X	
臨床検査 [g]	X	X				X				X	
免疫学的検査	X										
妊娠検査 [h]	X	X				X				X	
尿中薬物スクリーニング	X	X									
尿中アルコールスクリーニング [i]	X	X				X					
薬物動態評価用採血 (Lu AA21004) [j]						X	X	X			
薬物動態評価用採血 (Bupropion) [k]						X	X				
前治療／併用薬	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
治験薬投与			X	X	X	X	X				
電話確認 [l]				X		X					X [b]
服薬状況（来院）					X						
CYP 遺伝子多型検討用採血 [m]			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、終了／中止時以降新たに発現した有害事象／重篤な有害事象、未回復の有害事象／重篤な有害事象の転帰、及び終了／中止時以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。

c. 身長は Day -28～-2 のみ測定した。

d. 診察は Day -28～-2、Day -1、Day 10、Day 29 及び終了／中止時に実施した。

e. バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数及び体温）は、Day -28～-2、Day -1 及び Day 10、並びに Day 14 及び Day 28 の投与前、投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に測定した。さらに、Day 1、Day 11～13 及び Day 16～27 は毎朝、また Day 4 及び終了／中止時にも測定した。

f. 12 誘導心電図は Day -28～-2、Day -1、Day 14 及び 28 の投与前、投与 3 及び 10 時間後、並びに終了／中止時に測定した。

g. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は Day -28～-2、Day -1、Day 14 及び終了／中止時に実施した。

h. 妊娠検査（血清 hCG：女性のみ）は Day -28～-2、Day -1、Day 10 及び終了／中止時に実施した。

i. 尿中アルコールスクリーニングは Day -28～-2、Day -1 及び Day 10 に実施した。

j. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体
コホート 1：Day 14 及び 28 の投与前、投与 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後、また定常状態を確認するため、Day 11、12、13、25、26 及び 27 の投与前に採血した。
コホート 2：Day 28 の投与前、投与 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後、また定常状態を確認するため、Day 25、26 及び 27 の投与前に採血した。

k. Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の血漿中濃度測定用検体
コホート 1：Day 28 の朝の投与前、朝の投与 1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間後、また定常状態を確認するため、Day 25、26 及び 27 の朝の投与前に採血した。
コホート 2：Day 14 及び 28 の朝の投与前、朝の投与 1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間後、また定常状態を確認するため、Day 11、12、13、25、26 及び 27 の朝の投与前に採血した。

l. Day 2、3、5、6、7、8 及び 9 の服薬状況、有害事象及び併用薬について、電話で確認した。

m. CYP 遺伝子多型検討用採血は、Day 1 の治験薬の初回投与前に実施した。

2.7.6.14.2 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 2.7.6.14-3 に示す。

129 例がスクリーニングされ、そのうち 60 例（各コホート 30 例）が組み入れられた。60 例のうち、44 例（73.3%）が治験薬投与を完了し、16 例（26.7%）が中止した。中止理由は、有害事象（9 例：コホート 1 で 3 例、コホート 2 で 6 例）及び自発的な中止（7 例：コホート 1 で 3 例、コホート 2 で 4 例）であった。

治験薬を 1 回以上投与された 60 例を安全性データの解析対象集団とした。安全性データの解析対象集団のうち、薬物動態学的パラメータの算出が可能な 56 例（各コホート 28 例）を薬物動態データの解析対象集団とし、Day 29 までに早期中止した 4 例（各コホート 2 例）は、薬物動態データの解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.14-3　被験者の内訳

	コホート 1	コホート 2
スクリーニング	129	
治験薬投与例	30	30
完了	24 (80.0)	20 (66.7)
中止	6 (20.0)	10 (33.3)
中止理由		
有害事象	3 (10.0)	6 (20.0)
自発的な中止	3 (10.0)	4 (13.3)
安全性データの解析対象集団	30 (100.0)	30 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	28 (93.3)	28 (93.3)

例数（%）

総括報告書 Table 15.1.1、Table 15.1.3、Table 15.1.5（5.3.3.4-1）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.14-4 に示す。

被験者背景のいずれの項目についても、コホート間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.14-4　被験者背景

		コホート 1 (n=30)	コホート 2 (n=30)	全体 (n=60)
性別	男性	18 (60.0)	16 (53.3)	34 (56.7)
	女性	12 (40.0)	14 (46.7)	26 (43.3)
年齢（歳）		30.6 (8.23)	27.8 (8.51)	29.2 (8.42)
人種	白人	26 (86.7)	25 (83.3)	51 (85.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
	アジア人	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
	アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (3.3)	0	1 (1.7)
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	0	0
	その他	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
	その他	27 (90.0)	24 (80.0)	51 (85.0)
体重（kg）		73.10 (11.010)	70.30 (13.280)	71.70 (12.170)
身長（cm）		171.6 (6.88)	170.9 (9.17)	171.3 (8.05)
BMI（kg/m^2）		24.80 (3.190)	23.90 (2.660)	24.30 (2.940)

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 15.1.6（5.3.3.4-1）から引用

（3）薬物動態の結果

1）Bupropion が Lu AA21004 の薬物動態に及ぼす影響（コホート 1）

Lu AA21004 を反復単独投与又は Bupropion と反復併用投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ及び薬物相互作用の解析結果を表 2.7.6.14-5 に示す。

Lu AA21004 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ の最小二乗平均値の比（Bupropion 併用投与時／Lu AA21004 単独投与時）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲を上回った。単独投与時に比べて Bupropion 併用投与時の、Lu AA21004 の $C_{max,ss}$（最小二乗平均値）及び $AUC_{24,ss}$（最小二乗平均値）は、それぞれ 113.57%及び 128.30%高かった。Lu AA21004 の $t_{max,ss}$（中央値）は、Lu AA21004 単独投与時及び Bupropion 併用投与時に、いずれも 8.00 時間であった。

Lu AA21004 を反復単独投与（Day 1～14）したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 11～14 及び Day 25～28 の血漿中濃度のトラフ値の推移から、Day 14 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.b（5.3.3.4-1）〕。

Lu AA21004 と Bupropion を反復併用投与（Day 15～28）したとき、Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の血漿中濃度は、Day 25～28 の血漿中濃度のトラフ値の推移から、Day 28 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.e（5.3.3.4-1）〕。

表 2.7.6.14-5　Bupropion が Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響（コホート 1）

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（併用投与／単独投与）	
	n	Lu AA21004 単独投与 [a] (Day 14)	n	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (Day 28)	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	28	307.59	24	702.22	2.2830	(2.0651, 2.5240)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	15.90	25	33.96	2.1357	(1.9366, 2.3553)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	25	8.00	25	8.00	NA [c]	NA [c]
Lu AA34443						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	28	212.37	24	120.99	0.5697	(0.5331, 0.6088)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	12.03	25	5.81	0.4832	(0.4443, 0.5254)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	25	6.00	25	6.00	NA [c]	NA [c]
Lu AA39835						
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	28	9.39	24	8.29	0.8824	(0.8113, 0.9598)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	0.46	25	0.39	0.8508	(0.7682, 0.9422)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	25	8.00	25	6.03	NA [c]	NA [c]

NA：該当せず
a. Lu AA21004 10 mg 1 日 1 回
b. Bupropion 150 mg 1 日 2 回 + Lu AA21004 10 mg 1 日 1 回
c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p=0.939、Lu AA34443 p=0.176、Lu AA39835 p=0.158）
総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-1）から引用

2）Lu AA21004 が Bupropion の薬物動態に及ぼす影響（コホート 2）

Bupropion を反復単独投与又は Lu AA21004 と反復併用投与したときの Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の薬物動態学的パラメータ及び薬物相互作用の解析結果を表 2.7.6.14-6 に示す。

Bupropion の $C_{max,ss}$ の最小二乗平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／Bupropion 単独投与時）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲を上回った。Bupropion 単独投与時に比べて Lu AA21004 併用投与時の、Bupropion の $C_{max,ss}$（最小二乗平均値）は 17.98%高かった。一方、Bupropion の $AUC_{12,ss}$（最小二乗平均値の比）、並びに Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の $C_{max,ss}$（最小二乗平均値の比）及び $AUC_{12,ss}$（最小二乗平均値の比）では、90%信頼区間はすべて 0.80～1.25 の範囲内であった。

Bupropion の $t_{max,ss}$（中央値）は、Bupropion 単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 1.00 時間であった。Hydroxybupropion 及び Threohydrobupropion の $t_{max,ss}$（中央値）はいずれも、単独投与時及び併用投与時に、それぞれ 3.00 時間及び 2.00 時間であったが、この差は統計学的に有意ではなかった。Erythrohydrobupropion の $t_{max,ss}$（中央値）は、単独投与時及び併用投与時にともに 4.00 時間であった。

Lu AA21004 と Bupropion を反復併用投与（Day 15～28）したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 25～28 の血漿中濃度のトラフ値の推移から、Day 28 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.b（5.3.3.4-1）〕。

Bupropion を反復単独投与（Day 1～14）したとき、Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の血漿中濃度は、Day 11～14 の血漿中濃度の

トラフ値の推移から、Day 14 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.e（5.3.3.4-1）〕。

表 2.7.6.14-6　Lu AA21004 が Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の薬物動態に及ぼす影響（コホート 2）

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比（併用投与／単独投与）	
	n	Bupropion 単独投与 [a] (Day 14)	n	Bupropion + Lu AA21004 併用投与 [b] (Day 28)	点推定値	90%CI
Bupropion						
$AUC_{12,ss}$ (h*ng/mL)	28	791.37	21	785.22	0.9922	(0.9412, 1.0460)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	150.36	21	177.39	1.1798	(1.0771, 1.2923)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	21	1.00	21	1.00	NA [c]	NA [c]
Hydroxybupropion						
$AUC_{12,ss}$ (h*ng/mL)	28	11634.86	21	12627.88	1.0853	(1.0099, 1.1665)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	1151.30	21	1268.50	1.1018	(1.0209, 1.1892)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	21	3.00	21	2.00	NA [c]	NA [c]
Threohydrobupropion						
$AUC_{12,ss}$ (h*ng/mL)	28	5540.85	21	5631.21	1.0163	(0.9672, 1.0680)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	545.89	21	563.80	1.0328	(0.9792, 1.0893)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	21	3.00	21	2.00	NA [c]	NA [c]
Erythrohydrobupropion						
$AUC_{12,ss}$ (h*ng/mL)	28	1205.46	21	1198.76	0.9944	(0.9380, 1.0542)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28	115.09	21	113.28	0.9843	(0.9246, 1.0479)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	21	4.00	21	4.00	NA [c]	NA [c]

NA：該当せず

a. Bupropion 150 mg 1 日 2 回

b. Bupropion 150 mg 1 日 2 回 + Lu AA21004 10 mg 1 日 1 回

c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Bupropion p=1.000、Hydroxybupropion p=0.639、Threohydrobupropion p=0.023、Erythrohydrobupropion p=0.794）

総括報告書 Table 11.f（5.3.3.4-1）から引用

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.14-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、コホート 1 では 90.0%（27/30 例）及びコホート 2 では 73.3%（22/30 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、コホート 1 では 86.7%（26/30 例）及びコホート 2 では 73.3%（22/30 例）であった。有害事象の程度は、コホート 2 の 1 例を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、コホート 2 で 1 例にみられた。中止に至った有害事象の発現頻度は、コホート 1 では 10.0%（3/30 例）、コホート 2 では 20.0%（6/30 例）であった。

表 2.7.6.14-7　有害事象の概略

		コホート 1			コホート 2		
		Lu AA21004 単独投与 [a] (n=30)	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)	Bupropion 単独投与 [a] (n=30)	Bupropion + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)
すべての有害事象		19 (63.3)	25 (89.3)	27 (90.0)	19 (63.3)	17 (60.7)	22 (73.3)
すべての有害事象（件数）		41	202	243	72	76	148
因果関係	否定できない	18 (60.0)	25 (89.3)	26 (86.7)	17 (56.7)	17 (60.7)	22 (73.3)
	なし	1 (3.3)	6 (21.4)	7 (23.3)	8 (26.7)	4 (14.3)	9 (30.0)
程度	軽度	18 (60.0)	24 (85.7)	26 (86.7)	18 (60.0)	14 (50.0)	20 (66.7)
	中等度	6 (20.0)	18 (64.3)	20 (66.7)	8 (26.7)	12 (42.9)	19 (63.3)
	高度	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
重篤な有害事象		0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
中止に至った有害事象		1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.0)	2 (6.7)	4 (14.3)	6 (20.0)

例数（%）
a. Day 1～14
b. Day 15～28
総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.14-8 に示す。

いずれかのコホートで 3 例以上で発現した有害事象は、動悸、回転性めまい、便秘、消化不良、悪心、嘔吐、疲労、上気道感染、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、記憶障害、傾眠、振戦、異常な夢、激越、不安、不眠症、口腔咽頭痛、多汗症及び蕁麻疹であった。

表 2.7.6.14-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	コホート 1			コホート 2		
	Lu AA21004 単独投与 [a] (n=30)	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)	Bupropion 単独投与 [a] (n=30)	Bupropion + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)
有害事象発現例数	19 (63.3)	25 (89.3)	27 (90.0)	19 (63.3)	17 (60.7)	22 (73.3)
心臓障害	2 (6.7)	4 (14.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	3 (10.7)	4 (13.3)
動悸	2 (6.7)	4 (14.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	3 (10.7)	4 (13.3)
頻脈	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
耳および迷路障害	0	6 (21.4)	6 (20.0)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
耳不快感	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
耳痛	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
耳鳴	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
回転性めまい	0	3 (10.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
眼障害	0	3 (10.7)	3 (10.0)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
眼運動障害	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
眼充血	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
霧視	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
胃腸障害	13 (43.3)	21 (75.0)	23 (76.7)	11 (36.7)	9 (32.1)	15 (50.0)
腹部不快感	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
腹痛	0	2 (7.1)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～28
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-1）から引用

表 2.7.6.14-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	コホート 1			コホート 2		
	Lu AA21004 単独投与 [a] (n=30)	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)	Bupropion 単独投与 [a] (n=30)	Bupropion + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)
下腹部痛	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
アフタ性口内炎	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
口唇のひび割れ	0	1 (3.6)	1 (3.3)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
便秘	3 (10.0)	5 (17.9)	7 (23.3)	0	0	0
下痢	1 (3.3)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
口内乾燥	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
消化不良	1 (3.3)	3 (10.7)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (10.0)
悪心	9 (30.0)	12 (42.9)	18 (60.0)	5 (16.7)	6 (21.4)	9 (30.0)
嚥下痛	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
直腸出血	0	2 (7.1)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
嘔吐	3 (10.0)	9 (32.1)	10 (33.3)	2 (6.7)	5 (17.9)	7 (23.3)
全身障害および投与局所様態	2 (6.7)	7 (25.0)	7 (23.3)	4 (13.3)	2 (7.1)	5 (16.7)
カテーテル留置部位血腫	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
胸部不快感	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
胸痛	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
疲労	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.0)	0	0	0
熱感	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
易刺激性	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
倦怠感	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	0	3 (10.7)	3 (10.0)	3 (10.0)	0	3 (10.0)
胃腸炎	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
皮膚感染	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (10.0)
尿路感染	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (7.1)	2 (6.7)
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
擦過傷	0	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
筋挫傷	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
皮膚裂傷	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	0	2 (7.1)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
食欲減退	0	2 (7.1)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7)	6 (21.4)	7 (23.3)	3 (10.0)	5 (17.9)	7 (23.3)
関節痛	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
背部痛	0	0	0	0	2 (7.1)	2 (6.7)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～28
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-1）から引用

表 2.7.6.14-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	コホート 1			コホート 2		
	Lu AA21004 単独投与 [a] (n=30)	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)	Bupropion 単独投与 [a] (n=30)	Bupropion + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)
筋痙縮	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
筋緊張	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
筋攣縮	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
筋骨格系胸痛	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)
筋骨格硬直	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
頚部痛	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
四肢痛	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
神経系障害	8 (26.7)	20 (71.4)	21 (70.0)	13 (43.3)	11 (39.3)	17 (56.7)
泣き	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
注意力障害	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
浮動性めまい	1 (3.3)	7 (25.0)	7 (23.3)	3 (10.0)	2 (7.1)	4 (13.3)
体位性めまい	2 (6.7)	6 (21.4)	7 (23.3)	2 (6.7)	2 (7.1)	4 (13.3)
味覚異常	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
頭痛	4 (13.3)	11 (39.3)	13 (43.3)	10 (33.3)	8 (28.6)	14 (46.7)
記憶障害	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (10.0)	0	0	0
錯感覚	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)
傾眠	0	0	0	3 (10.0)	1 (3.6)	4 (13.3)
振戦	0	4 (14.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.0)
精神障害	4 (13.3)	16 (57.1)	17 (56.7)	3 (10.0)	3 (10.7)	4 (13.3)
異常な夢	2 (6.7)	2 (7.1)	4 (13.3)	0	0	0
激越	0	4 (14.3)	4 (13.3)	0	0	0
不安	0	4 (14.3)	4 (13.3)	0	0	0
錯乱状態	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)
不快気分	0	2 (7.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
高揚状態	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
幻視	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
過覚醒	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
不眠症	1 (3.3)	9 (32.1)	10 (33.3)	1 (3.3)	2 (7.1)	2 (6.7)
悪夢	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0	0
妄想症	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
腎および尿路障害	0	3 (10.7)	3 (10.0)	0	0	0
排尿困難	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	0	0
尿意切迫	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
腹圧性尿失禁	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (7.1)	2 (6.7)	0	3 (10.7)	3 (10.0)
月経困難症	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	1 (3.6)	1 (3.3)
月経過多	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
月経障害	0	0	0	0	2 (7.1)	2 (6.7)
不規則月経	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～28
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-1）から引用

表 2.7.6.14-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	コホート 1			コホート 2		
	Lu AA21004 単独投与 [a] (n=30)	Lu AA21004 + Bupropion 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)	Bupropion 単独投与 [a] (n=30)	Bupropion + Lu AA21004 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (7.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	5 (17.9)	6 (20.0)
発声障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
鼻出血	0	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.3)
口腔咽頭痛	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	3 (10.7)	3 (10.0)
上気道うっ血	0	0	0	0	2 (7.1)	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.7)	7 (25.0)	8 (26.7)	4 (13.3)	9 (32.1)	13 (43.3)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
多汗症	0	6 (21.4)	6 (20.0)	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.0)
挫傷発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
寝汗	0	1 (3.6)	1 (3.3)	0	0	0
そう痒症	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)	0	2 (7.1)	2 (6.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
丘疹	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
蕁麻疹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	3 (10.7)	3 (10.0)
外科および内科処置	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
抗不安療法	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
血管障害	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
潮紅	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～28
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-1）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 2.7.6.14-9 に示す。

重篤な有害事象は、コホート 2 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 2.7.6.14-9　重篤な有害事象発現症例一覧

被験者識別コード	コホート	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]	2	白人 女性 1[redacted]歳	20[redacted]/05/19 20[redacted]/06/15	外傷性骨折	20[redacted]/06/22 （35）	継続中	関連なし	高度	投与量変更せず	軽快

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1（5.3.3.4-1）から引用

中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.14-10 に示す。

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。

表 2.7.6.14-10　中止に至った有害事象

被験者識別コード	コホート	有害事象名 ［基本語］	因果関係
[redacted]	1	蕁麻疹	たぶん関連あり
[redacted]	1	激越	たぶん関連あり
[redacted]	1	嘔吐	たぶん関連あり
[redacted]	2	蕁麻疹	たぶん関連あり
[redacted]	2	蕁麻疹	たぶん関連あり
[redacted]	2	斑状丘疹状皮疹	関連あるかもしれない
[redacted]	2	蕁麻疹	たぶん関連あり
[redacted]	2	うつ病	関連あるかもしれない
[redacted]	2	うつ病	関連あるかもしれない

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 15.3.3.3（5.3.3.4-1）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）に関連する有害事象はみられず、臨床検査項目の異常により中止に至った被験者はみられなかった。

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関連する有害事象はみられず、バイタルサイン及び心電図の異常により中止に至った被験者はみられなかった。

2.7.6.14.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人に Lu AA21004 10 mg 1 日 1 回反復単独投与時に Bupropion 150 mg を 1 日 2 回反復併用投与したとき、Lu AA21004 の定常状態の曝露量は単独投与時の約 2 倍であった。一方、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の定常状態の曝露量は単独投与時に比べ、約 12%～52%低かった。
- 健康成人に Bupropion 150 mg 1 日 2 回反復単独投与時に Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回反復併用投与したとき、Bupropion、Hydroxybupropion、Threohydrobupropion 及び Erythrohydrobupropion の定常状態の薬物動態に臨床的に意味のある影響はなかった。

（2）安全性

- 健康成人に Lu AA21004 10 mg 1 日 1 回反復単独投与時に Bupropion 150 mg を 1 日 2 回反復併用投与したとき（コホート 1 の Day 15～28）の有害事象の発現頻度は、Bupropion 150 mg 1 日 2 回反復単独投与時に Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回反復併用投与したとき（コホート 2 の Day 15～28）に比べ高かった。
- 健康成人に、コホート 1 で Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回反復単独投与したとき、及びコホート 2 で Bupropion 150 mg を 1 日 2 回反復併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.15 海外第 1 相リファンピシンとの薬物相互作用試験（115 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-2

2.7.6.15.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.15-1 に示す。

表 2.7.6.15-1　試験の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主目的
健康成人を対象として、リファンピシンの反復投与が Lu AA21004 を単回併用投与したときの 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
健康成人を対象として、Lu AA21004 をリファンピシンと単回併用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、単回投与試験である。試験デザインの概要を以下に示す。
<table>
<tr><th colspan="2">前観察期間</th><th colspan="8">投与期間</th></tr>
<tr><td>Day
-21～-2</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day
2～6</td><td>Day
7～13</td><td>Day
14</td><td>Day
15～24</td><td>Day 25</td><td>Day
26
～
30</td><td>Day 30</td><td>Day
55</td></tr>
<tr><td>スクリーニング</td><td>ベースライン／入院</td><td>Lu AA21004
単独投与</td><td colspan="3">休薬期間</td><td>リファンピシン
単独投与</td><td>Lu AA21004
+リファンピシン
併用投与</td><td>休薬期間</td><td>終了／中止時検査</td><td>追跡調査</td></tr>
</table>
被験者は Day -1 に入院し、Day 6 に退院した。その後 Day 14 に再入院し、Day 30 に退院した。さらに、治験薬の最終投与（Day 25）から 30 日後（Day 55）に電話による安全性の追跡調査を実施した。</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
健康成人
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性。
(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、すべての試験手順の開始に先立って同意文書に署名した者。
(3)　体重が 50 kg 以上かつ BMI が 19～30 kg/m^2 である者。
(4)　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、妊婦又は授乳婦でなく、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。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、いずれも殺精子剤クリーム又はゼリーとの併用とした。経口避妊薬、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、殺精子クリーム又はゼリーの単独使用は不可とした。
(5)　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。
(6)　スクリーニング時の検査で HBs 抗原、HCV 抗体及び HIV 抗体が陰性の者。
(7)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が 51～100 bpm 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。
(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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.15-1　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) 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) 過去に実施された試験で Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (3) 妊娠中又は授乳中の者。 (4) 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）。 (5) 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。 (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、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患又は精神疾患（自殺企図の既往を含む）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) リファンピシン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。 (9) 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〔一定の飲酒歴（1 日あたり女性は 2 単位、男性は 3 単位を超えるアルコール摂取。1 単位はビール 247 mL、スピリッツ 25 mL、ワイン 118 mL。）〕の既往を有する者。 (10) スクリーニング又は各入院時の尿中特定物質（コチニン及びアルコールを含む）検査の結果が陽性であった者。 (11) 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。 (12) ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者、活動性肝疾患又は黄疸を有する者。 (13) 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。 (14) 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）の既往があり、本治験薬の初回投与時点で寛解から 5 年未満の者。 (15) 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、これらに限らない）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。 (16) 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。 (17) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (18) コントロール不良の高血圧、又は仰臥位拡張期血圧が 90 mmHg を超える若しくは収縮期血圧が 140 mmHg を超える者。 (19) 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。 (20) スクリーニング時の検査で TSH が基準値外である者。 (21) 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。 (22) 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 を超えると判断された者。 (23) 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及び試験期間中にそれらを控える意思のない者。 (24) スクリーニング検査前 72 時間、入院（Day -1）前 72 時間及び試験期間中に激しい運動を控える意思のない者。 (25) 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。 (26) 英語、又はその他の言語に翻訳された同意文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。

表 2.7.6.15-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は以下のとおり投与した。いずれも 1 日 1 回、朝に経口投与した。
Lu AA21004 は 8 時間以上絶食した条件で投与し、さらに投与後 4 時間は絶食とした。
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>Day 1</th><th>Day 15～24</th><th>Day 25</th></tr>
<tr><td>Lu AA21004</td><td>20 mg</td><td>-</td><td>20 mg</td></tr>
<tr><td>リファンピシン [a]</td><td>-</td><td>600 mg</td><td>600 mg</td></tr>
</table>
a. CYP 分子種の誘導剤</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の薬物動態学的パラメータ
· リファンピシン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</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団
· 薬物動態データの解析対象集団：
安全性データの解析対象集団のうち、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 単独投与時及びリファンピシン併用投与時における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の要約統計量を算出した。また、薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} 及び t_{max}）の要約統計量を算出した。
Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} に及ぼすリファンピシンの影響を、自然対数変換した AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} を用いて、対応のある t 検定により検討し、最小二乗平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。t_{max} の解析には、Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。
リファンピシンの血漿中濃度の定常状態は、Day 22～25 におけるトラフ値で評価した。
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。投与期間ごとに有害事象の発現件数及び例数を集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。
有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。
たぶん関連あり
· 時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合
関連あるかもしれない
· 時間的に相関関係が認められるが、他の要因も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合
関連なし
· 時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他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た。さらに、基準値外の値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算出した。さらに、バイタルサインについて、事前に設定した基準値外の値の一覧表を作成した。12 誘導心電図について、基準値外の値の一覧表を作成した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.15-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	14 例
試験期間	試験開始日：2008 年 8 月 25 日（最初の被験者の治験薬初回投与日） 試験終了日：2008 年 10 月 18 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 2.7.6.15-2 に示す。

表 2.7.6.15-2　試験スケジュール

	前観察期間		投与期間							終了／中止[a]	追跡調査[b]
	スクリーニング										
Day	-21～-2	-1	1	2～6	7～13	14	15～24	25	26～29	30	55
同意取得	X										
選択／除外基準	X	X									
既往歴／被験者背景	X	X									
身長、体重、BMI[c]	X	X				X				X	
診察	X	X				X				X	
バイタルサイン[d]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
12 誘導心電図[e]	X	X	X			X		X		X	
臨床検査	X	X				X				X	
免疫学的検査	X										
妊娠検査[f]	X	X				X				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（Lu AA21004）[g]			X	X				X	X	X	
薬物動態評価用採血（リファンピシン）[h]							X	X	X		
薬物動態評価用採尿[i]		X	X	X			X	X	X	X	
前治療薬／併用薬	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
Lu AA21004 20 mg 投与			X					X			
リファンピシン 600 mg 投与							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 55（治験薬の最終投与から 30 日後）に、終了／中止時以後新たに発現した有害事象／重篤な有害事象、及び終了／中止時以後の併用薬について、電話で確認した。
c. 身長及び BMI は、Day -21～-2 のみ測定した。
d. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -21～-2、Day -1 及び Day 14、並びに Day 1 及び 25 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。治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、Day 3～6 及び Day 27～29 の朝並びに Day 15～24 の投与前に、追加のバイタルサイン測定を実施した。
e. 12 誘導心電図は、Day -21～-2、Day -1 及び Day 14、並びに Day 1 及び 25 の投与前、投与 4 及び 10 時間後、並びに終了／中止時に測定した。
f. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
g. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体：Day 1 及び 25 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採血した。
h. リファンピシンの血漿中濃度測定用検体：Day 22～24 の投与前並びに Day 25 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採血した。
i. 薬物動態評価用の尿を Day 1 及び 25 の投与前（-12～0 時間）、投与 0～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～120 時間後に採取した。

2.7.6.15.2 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 2.7.6.15-3 に示す。

36 例の被験者がスクリーニングされ、そのうち 14 例が組み入れられた。14 例全例が試験を完了した。治験薬を 1 回以上投与された 14 例全例を安全性データの解析対象集団及び薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.15-3　被験者の内訳

スクリーニング	36
治験薬投与例	14
完了	14 (100.0)
中止	0
安全性データの解析対象集団	14 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	14 (100.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1、Table 15.1.4、Table 15.1.6（5.3.3.4-2）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.15-4 に示す。

表 2.7.6.15-4　被験者背景

		n=14
性別	男性	8 (57.1)
	女性	6 (42.9)
年齢（歳）		27.8 (6.90)
人種	白人	14 (100.0)
体重（kg）		72.08 (11.45)
身長（cm）		175.7 (9.40)
BMI（kg/m^2）		23.24 (2.31)

平均値（標準偏差）、性別及び人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.3.4-2）から引用

（3）薬物動態の結果

Lu AA21004 20 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ及び薬物相互作用の解析結果を表 2.7.6.15-5 に示す。

Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{∞}の最小二乗平均値の比（リファンピシン併用投与時／Lu AA21004 単独投与時）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲を下回った。Lu AA21004 単独投与時に比べてリファンピシン併用投与時の、Lu AA21004 の C_{max}（最小二乗平均値）及び AUC_{∞}（最小二乗平均値）は、それぞれ 50.89%及び 77.20%低かった。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 単独投与時及びリファンピシン併用投与時に、それぞれ 8.00 及び 7.98 時間であった。

Day 22～25 における投与前のリファンピシンの血漿中濃度は、すべて定量下限未満であった〔総括報告書 11.2.2.2（5.3.3.4-2）〕。