表 2.7.6.15-5　リファンピシンが 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（併用投与／単独投与）	90%CI
	n	Lu AA21004 単独投与 [a]	n	Lu AA21004 +リファンピシン併用投与 [b]		
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	14	438.47	14	121.63	0.2774	(0.2519, 0.3055)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	7	566.38	14	129.11	0.2280	(0.2066, 0.2515)
C_{max} (ng/mL)	14	8.92	14	4.38	0.4911	(0.4295, 0.5615)
t_{max} (h) [c]	14	8.00	14	7.98	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	14	352.18	14	198.85	0.5646	(0.5044, 0.6320)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	8	488.87	13	223.55	0.4573	(0.4114, 0.5083)
C_{max} (ng/mL)	14	13.50	14	21.05	1.5593	(1.3194, 1.8429)
t_{max} (h) [c]	14	5.00	14	4.98	NA	NA
Lu AA39835 [d]						
AUC_{last} (h*ng/mL)	14	15.03	14	4.01	0.2664	(0.2309, 0.3075)
C_{max} (ng/mL)	14	0.22	14	0.20	0.9120	(0.6556, 1.2687)
t_{max} (h) [c]	14	7.98	14	5.98	NA	NA

NA：該当せず

a. Lu AA21004 20 mg (Day 1)

b. リファンピシン 600 mg + Lu AA21004 20 mg (Day 25)

c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p = 0.205、Lu AA34443 p = 0.897、Lu AA39835 p = 0.065）

d. 薬物動態データの解析対象集団 14 例すべてで、Day 25 に十分なデータがなかったため、Lu AA39835 の AUC_{∞}を算出しなかった。

総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-2）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 2.7.6.15-6 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 単独投与時では 35.7%（5/14 例）、リファンピシン単独投与時では 100.0%（14/14 例）及び Lu AA21004 とリファンピシン併用投与時では 78.6%（11/14 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 単独投与時では 28.6%（4/14 例）、リファンピシン単独投与時では 100.0%（14/14 例）及び Lu AA21004 とリファンピシン併用投与時では 64.3%（9/14 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、いずれの投与時期にもみられなかった。

表 2.7.6.15-6　有害事象の概略

		Lu AA21004 単独投与 [a] (n=14)	リファンピシン 単独投与 [b] (n=14)	Lu AA21004 + リファンピシン 併用投与 [c] (n=14)	全体 (n=14)
すべての有害事象		5 (35.7)	14 (100.0)	11 (78.6)	14 (100.0)
すべての有害事象（件数）		8	31	19	58
因果関係	否定できない	4 (28.6)	14 (100.0)	9 (64.3)	14 (100.0)
	なし	1 (7.1)	0	2 (14.3)	0
程度	軽度	5 (35.7)	14 (100.0)	10 (71.4)	13 (92.9)
	中等度	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
	高度	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0

例数（%）

a. Day 1～14

b. Day 15～24

c. Day 25～55

総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-2）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.15-7 に示す。

全体で 3 例以上で発現した有害事象は、悪心、上腹部痛、尿色調異常及び頭痛であった。

表 2.7.6.15-7　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	Lu AA21004 単独投与 [a] (n=14)	リファンピシン 単独投与 [b] (n=14)	Lu AA21004 + リファンピシン 併用投与 [c] (n=14)	全体 (n=14)
有害事象発現例数	5 (35.7)	14 (100.0)	11 (78.6)	14 (100.0)
心臓障害	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
頻脈	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
胃腸障害	3 (21.4)	3 (21.4)	8 (57.1)	9 (64.3)
悪心	3 (21.4)	0	7 (50.0)	7 (50.0)
上腹部痛	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (21.4)
下痢	0	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (14.3)
鼓腸	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
嘔吐	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
口渇	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
引っかき傷	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
臨床検査	0	14 (100.0)	0	14 (100.0)
尿色調異常	0	14 (100.0)	0	14 (100.0)
神経系障害	2 (14.3)	4 (28.6)	3 (21.4)	6 (42.9)
頭痛	2 (14.3)	4 (28.6)	2 (14.3)	6 (42.9)
浮動性めまい	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
緊張性頭痛	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
月経困難症	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
腟出血	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (14.3)
咽喉頭疼痛	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
鼻漏	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	2 (14.3)	0	3 (21.4)
紅斑	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
点状出血	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
斑状皮疹	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver. [redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～24
c. Day 25～55
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-2）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）に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。

2.7.6.15.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人に Lu AA21004 20 mg を単回単独投与及びリファンピシン（CYP 分子種の誘導剤）600 mg 反復投与時に単回併用投与したとき、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。

（2）安全性

・健康成人に Lu AA21004 20 mg を単回単独投与及びリファンピシン 600 mg 反復投与時に単回併用投与したときの忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.16 海外第 1 相フルコナゾール、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（103 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-3

2.7.6.16.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1　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、フルコナゾール又はケトコナゾールの反復投与が Lu AA21004 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 を単回単独投与又はフルコナゾール若しくはケトコナゾール反復投与時に Lu AA21004 を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、無作為化、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></th><th>スクリーニング</th><th>入院</th><th>投与期間</th><th>休薬期間</th><th>投与期間</th><th>投与期間</th><th>終了/中止</th></tr>
<tr><td>Day</td><td>-21～-2</td><td>-1</td><td>1</td><td>2～14</td><td>15～20</td><td>21</td><td>27</td></tr>
<tr><td>フルコナゾール群 (n=18)</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Lu AA21004 単独投与</td><td rowspan="2"></td><td>フルコナゾール単独投与</td><td>フルコナゾール + Lu AA21004 併用投与</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール群 (n=18)</td><td>ケトコナゾール単独投与</td><td>ケトコナゾール + Lu AA21004 併用投与</td></tr>
</table>
被験者は Day -1 に入院し、Day 6 に退院、その後 Day 14 に再入院し、Day 27 に退院した。さらに、治験薬の最終投与から 30 日後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 19～30 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、卵管結紮、両側卵巣摘出術）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。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。
(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の使用）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 抗体が陰性の者。
(8)　安静時の脈拍数が 45～100 bpm の基準値内である者。
(9)　試験前の診察、既往歴、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、免疫学的検査及び尿検査の結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.16-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準（続き）</td><td>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ことがある者。
(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) 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 90 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、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患又は精神疾患の既往を有する又はその兆候がみられる者。
(6) 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。
(7) ケトコナゾール、フルコナゾールや類縁化合物、又はその他のトリアゾール系若しくはイミダゾール系抗真菌薬に対する過敏症の既往を有する者。
(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) 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) 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) HIV 感染歴がある者。
(12) 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。
(13) 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。
(14) 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。
(15) 末梢静脈からの採血が困難な者。
(16) 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 を超える若しくは仰臥位収縮期血圧が 140 mmHg を超える者。
(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 20 mmHg を超える者。
(18) 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。
(19) 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 QTc 間隔が男女ともに 450 msec を超えると判断された者。
(20) 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。
(21) 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。
(22) 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。
(23) 妊娠中又は授乳中の者。</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は、各投与群で以下のとおり投与した。いずれも 1 日 1 回経口投与した。Day 1 及び Day 21 は、8 時間以上絶食下で経口投与し、投与後 4 時間絶食とした。
<table>
<tr><th></th><th>薬剤</th><th>Day 1</th><th>Day 15～20</th><th>Day 21</th></tr>
<tr><td rowspan="2">フルコナゾール [a] 群（n=18）</td><td>Lu AA21004</td><td>10 mg</td><td>-</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>フルコナゾール</td><td>-</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ケトコナゾール [b] 群（n=18）</td><td>Lu AA21004</td><td>10 mg</td><td>-</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>ケトコナゾール</td><td>-</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr>
</table>
a. CYP2C9 及び CYP3A4/5 の阻害剤
b. CYP3A4/5 及び P-gp の阻害剤</td></tr>
</table>

表 2.7.6.16-1　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 · フルコナゾール（未変化体）及びケトコナゾール（未変化体）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
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 単独投与時、及びフルコナゾール又はケトコナゾール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}、C_{max} 及び t_{max}）の要約統計量を算出した。AUC_{last} 及び C_{max} に及ぼすフルコナゾール又はケトコナゾールの影響を、自然対数変換した AUC_{last} 及び C_{max} を用いて、対応のある t 検定により検討し、幾何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。フルコナゾール又はケトコナゾールの血漿中濃度の定常状態は、Day 18～21 におけるそれぞれのトラフ値を用いて ANOVA モデルで評価した。 **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又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。 投与群及び投与期間ごとに有害事象の例数及び発現頻度を集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 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（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の当該治験薬以外の要因がほぼ除外される場合 関連あるかもしれない · 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、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*も考えられる場合 * 例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの 関連なし · 時間的に相関関係がないと考えられる場合 · 原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると考えられる場合 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値について、各評価時点の観測値、基準値外の値及び事前に設定した異常値の基準に該当する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、事前に設定した異常値の基準に該当する値及び事前に設定した基準値外の値の一覧表並びに 12 誘導心電図について、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	36 例（各投与群 18 例）

表 2.7.6.16-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験期間	試験開始日：2008 年 6 月 4 日（最初の被験者における治験薬の初回投与日） 試験終了日：2008 年 8 月 14 日（最後の被験者におけるすべての評価の完了日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示す。

表 2.7.6.16-2　試験スケジュール

	スクリーニング	投与期間								終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
		Lu AA21004 投与期間			休薬期間	ケトコナゾール／フルコナゾール投与期間		ケトコナゾール／フルコナゾール＋Lu AA21004 投与期間			
Day	-21～-2	-1	1	2～6	7～13	14	15～20	21	22～26	27	51
同意取得	X										
選択／除外基準	X	X									
既往歴／被験者背景 [c]	X										
身長、体重、BMI [d]	X	X								X	
診察	X	X				X				X	
バイタルサイン [e]	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]、採尿 [i]			X	X			X	X	X		
前治療薬／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
Lu AA21004 投与			X					X			
フルコナゾール又はケトコナゾール投与							X	X			
CYP 遺伝子多型検討用採血			X								

a. 中止した被験者は 7 日以内に中止時検査を実施した。
b. 治験薬の最終投与から 30 日後に、最終投与以降新たに発現した有害事象／重篤な有害事象、及び最終投与以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。
c. 女性の場合は、最終月経の情報も収集した。
d. 身長は、Day -21～-2 に測定した。BMI は、Day -21～-2 及び Day -1 に測定した。
e. 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 21 の投与前、投与 1、4 及び 24 時間後、Day 15～20 の投与前、Day 3～6 及び Day 23～26 に 1 日 1 回、並びに終了／中止時に測定した。
f. 12 誘導心電図は Day -21～-2、Day -1 及び Day 14、並びに Day 1 及び 21 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。
g. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
h. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体（各 6 mL）：Day 1 及び 21 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。
フルコナゾール又はケトコナゾールの血漿中濃度測定用検体（各 6 mL）：Day 18～20 の投与前、Day 21 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採血した。
i. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の尿中濃度測定用検体：Day 1 及び 21 の投与前（-12～0 時間）、投与 0～24、24～48 及び 48～72 時間後に採尿した。

2.7.6.16.2 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 2.7.6.16-3 に示す。

132 例がスクリーニングされ、そのうち 36 例が無作為化された（フルコナゾール群 18 例、ケトコナゾール群 18 例）。36 例のうち、33 例（フルコナゾール群 16 例、ケトコナゾール群 17 例）が試験を完了し、3 例が中止した。中止理由は、フルコナゾール群では治験実施計画書からの逸脱及び自発的な中止、ケトコナゾール群では有害事象であった。

治験薬が投与された 36 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 2.7.6.16-3　被験者の内訳

	フルコナゾール群	ケトコナゾール群
スクリーニング	132	
無作為化例	18	18
治験薬投与例	18	18
完了	16 (88.9)	17 (94.4)
中止	2 (11.1)	1 (5.6)
中止理由		
有害事象	0	1 (5.6)
治験実施計画書からの逸脱	1 (5.6)	0
自発的な中止	1 (5.6)	0
安全性データの解析対象集団	18 (100.0)	18 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	18 (100.0)	18 (100.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1.1、Table 15.1.3.1、Table 15.1.5.1（5.3.3.4-3）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.16-4 に示す。

表 2.7.6.16-4　被験者背景

		フルコナゾール群 (n=18)	ケトコナゾール群 (n=18)
性別	男性	8 (44.4)	10 (55.6)
	女性	10 (55.6)	8 (44.4)
年齢（歳）		28.6 (8.67)	26.5 (8.61)
人種	白人	12 (66.7)	13 (72.2)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	5 (27.8)	2 (11.1)
	アジア人	1 (5.6)	2 (11.1)
	アメリカインディアン／アラスカ先住民	0	0
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	1 (5.6)
	その他	0	0
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	6 (33.3)	10 (55.6)
	その他	12 (66.7)	8 (44.4)
体重（kg）		73.00 (13.46)	71.90 (11.10)
身長（cm）		169.4 (7.78)	169.9 (10.60)
BMI（kg/m^2）		25.30 (3.21)	24.90 (2.66)

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（5.3.3.4-3）から引用

（3）薬物動態の結果

1）フルコナゾール

Lu AA21004 10 mg を単独投与又はフルコナゾール 200 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 2.7.6.16-5 に示す。

Lu AA21004 の C_{max} の幾何平均値の比（フルコナゾール併用投与時／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 の範囲内だったが、AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲を上回った。Lu AA21004 単独投与時に比べてフルコナゾール併用投与時の、Lu AA21004 の AUC_{last}（幾何平均値）は 46.17%高かった。Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 単独投与時及びフルコナゾール併用投与時にいずれも 12.00 時間であった。

フルコナゾールの血漿中濃度は、Day 18～21 のトラフ値の推移から、Lu AA21004 併用投与時までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 11.2.2.2（5.3.3.4-3）〕。

表 2.7.6.16-5　フルコナゾールが 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）[a]	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	
	Lu AA21004 +フルコナゾール 併用投与 [b]	Lu AA21004 単独投与 [c]	点推定値	90%CI
Lu AA21004 (n=16)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	323.81	221.53	1.4617	(1.3264, 1.6108)
C_{max} (ng/mL)	5.18	4.52	1.1464	(1.0664, 1.2324)
t_{max} (h) [d]	12.00	12.00	NA	NA
Lu AA34443 (n=16)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	281.80	255.41	1.1033	(0.9572, 1.2718)
C_{max} (ng/mL)	8.05	9.16	0.8785	(0.7170, 1.0765)
t_{max} (h) [d]	5.00	5.00	NA	NA
Lu AA39835 (n=15)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	11.55	6.21	1.8607	(1.4314, 2.4188)
C_{max} (ng/mL)	0.15	0.10	1.4165	(1.1963, 1.6773)
t_{max} (h) [d]	24.00	12.00	NA	NA

NA：該当せず

a. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{∞}は、対応のあるデータが被験者数の 50%未満でしか得られなかったため、算出しなかった。

b. Lu AA21004 10 mg + フルコナゾール 200 mg (Day 21)

c. Lu AA21004 10 mg (Day 1)

d. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p=0.488、Lu AA34443 p=0.694、Lu AA39835 p=0.173）。

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-3）から引用

2）ケトコナゾール

Lu AA21004 10 mg を単独投与又はケトコナゾール 400 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 2.7.6.16-6 に示す。

Lu AA21004 の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用投与時／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 を上回った。Lu AA21004 単独投与時に比べてケトコナゾール併用投与時の、Lu AA21004 の C_{max}（幾何平均値）及び AUC_{last}（幾何平均値）は、それぞれ 25.73%及び 30.48%高かった。

Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 単独投与時及びケトコナゾール併用投与時に、それぞれ 12.00 及び 10.00 時間であった。

ケトコナゾールの血漿中濃度は、Day 18～21 のトラフ値の推移から、Lu AA21004 併用投与時までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 11.2.2.2（5.3.3.4-3）〕。

表 2.7.6.16-6　ケトコナゾールが 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）[a]	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	
	Lu AA21004 +ケトコナゾール 併用投与[b]	Lu AA21004 単独投与[c]	点推定値	90%CI
Lu AA21004 (n=17)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	341.64	261.84	1.3048	(1.2234, 1.3915)
C_{max} (ng/mL)	6.19	4.92	1.2573	(1.1920, 1.3262)
t_{max} (h)[d]	10.00	12.00	NA	NA
Lu AA34443 (n=17)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	268.13	243.96	1.0990	(1.0257, 1.1777)
C_{max} (ng/mL)	9.00	7.94	1.1345	(1.0380, 1.2399)
t_{max} (h)[d]	5.00	6.00	NA	NA
Lu AA39835 (n=17)				
AUC_{last} (h*ng/mL)	9.89	6.78	1.4597	(1.3156, 1.6197)
C_{max} (ng/mL)	0.16	0.11	1.4749	(1.3897, 1.5652)
t_{max} (h)[d]	12.00	12.00	NA	NA

NA：該当せず

a. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{∞}は、対応のあるデータが被験者数の 50%未満でしか得られなかったため、算出しなかった。

b. Lu AA21004 10 mg + ケトコナゾール 400 mg (Day 21)

c. Lu AA21004 10 mg (Day 1)

d. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p=0.011、Lu AA34443 p=0.106、Lu AA39835 p=0.983）。

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-3）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 2.7.6.16-7（フルコナゾール群）及び表 2.7.6.16-8（ケトコナゾール群）に示す。

フルコナゾール群において、有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 単独投与時では 22.2%（4/18 例）、フルコナゾール単独投与時では 18.8%（3/16 例）及び Lu AA21004 とフルコナゾール併用投与時では 31.3%（5/16 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 単独投与時では 22.2%（4/18 例）、フルコナゾール単独投与時では 6.3%（1/16 例）及び Lu AA21004 とフルコナゾール併用投与時では 31.3%（5/16 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

ケトコナゾール群において、有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 単独投与時では 50.0%（9/18 例）、ケトコナゾール単独投与時では 23.5%（4/17 例）及び Lu AA21004 とケトコナゾール併用投与時では 23.5%（4/17 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 単独投与時では 38.9%（7/18 例）、ケトコナゾール単独投与時では 23.5%（4/17 例）及び Lu AA21004 とケトコナゾール併用投与時では 23.5%（4/17 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 単独投与時では 5.6%（1/18 例）、

並びにケトコナゾール単独投与時及び Lu AA21004 とケトコナゾール併用投与時ではともに 0%であった。

表 2.7.6.16-7　有害事象の概略（フルコナゾール群）

		Lu AA21004 単独投与 [a] (n=18)	フルコナゾール 単独投与 [b] (n=16 [d])	Lu AA21004 +フルコナゾール 併用投与 [c] (n=16 [d])	全体 (n=18)
すべての有害事象		4 (22.2)	3 (18.8)	5 (31.3)	8 (44.4)
すべての有害事象（件数）		8	3	9	20
因果関係	否定できない	4 (22.2)	1 (6.3)	5 (31.3)	6 (33.3)
	なし	1 (5.6)	2 (12.5)	0	3 (16.7)
程度	軽度	4 (22.2)	2 (12.5)	4 (25.0)	7 (38.9)
	中等度	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (11.1)
	高度	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0

例数（%）
a. Day 1～14
b. Day 15～20
c. Day 21～27
d. 2 例は試験中止により Day 15～21 の投与を受けなかったため Day 15～27 の安全性評価から除外した。
総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-3）から引用

表 2.7.6.16-8　有害事象の概略（ケトコナゾール群）

		Lu AA21004 単独投与 [a] (n=18)	ケトコナゾール 単独投与 [b] (n=17 [d])	Lu AA21004 +ケトコナゾール 併用投与 [c] (n=17 [d])	全体 (n=18)
すべての有害事象		9 (50.0)	4 (23.5)	4 (23.5)	10 (55.6)
すべての有害事象（件数）		13	5	8	26
因果関係	否定できない	7 (38.9)	4 (23.5)	4 (23.5)	8 (44.4)
	なし	3 (16.7)	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (22.2)
程度	軽度	7 (38.9)	4 (23.5)	3 (17.6)	10 (55.6)
	中等度	3 (16.7)	0	1 (5.9)	3 (16.7)
	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		1 (5.6)	0	0	1 (5.6)

例数（%）
a. Day 1～14
b. Day 15～20
c. Day 21～27
d. 1 例は試験中止により Day 15～21 の投与を受けなかったため Day 15～27 の安全性評価から除外した。
総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-3）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.16-9 に示す。

フルコナゾール群において 2 例以上で発現した有害事象は、悪心、浮動性めまい及び頭痛であった。

ケトコナゾール群において 2 例以上で発現した有害事象は、下痢、悪心、歯痛、嘔吐、頭痛及び月経困難症であった。

表 2.7.6.16-9　すべての有害事象

	フルコナゾール群				ケトコナゾール群			
	Lu AA21004 単独投与[a] (n=18)	フルコナゾール 単独投与[b] (n=16)	Lu AA21004 +フルコナゾール 併用投与[c] (n=16)	全体 (n=18)	Lu AA21004 単独投与[a] (n=18)	ケトコナゾール 単独投与[b] (n=17)	Lu AA21004 +ケトコナゾール 併用投与[c] (n=17)	全体 (n=18)
有害事象発現例数	4 (22.2)	3 (18.8)	5 (31.3)	8 (44.4)	9 (50.0)	4 (23.5)	4 (23.5)	10 (55.6)
心臓障害	0	1 (6.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
動悸	0	1 (6.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	0	0
視力障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	0	0
胃腸障害	3 (16.7)	0	5 (31.3)	6 (33.3)	7 (38.9)	1 (5.9)	4 (23.5)	8 (44.4)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
下痢	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (11.1)
おくび	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	0	0
悪心	1 (5.6)	0	4 (25.0)	5 (27.8)	4 (22.2)	1 (5.9)	3 (17.6)	4 (22.2)
歯痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (11.1)
嘔吐	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	2 (11.1)	0	1 (5.9)	2 (11.1)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
酩酊感	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
筋肉痛	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
神経系障害	3 (16.7)	2 (12.5)	1 (6.3)	6 (33.3)	1 (5.6)	3 (17.6)	0	4 (22.2)
浮動性めまい	2 (11.1)	1 (6.3)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
頭痛	1 (5.6)	0	1 (6.3)	2 (11.1)	0	3 (17.6)	0	3 (16.7)
失神	0	1 (6.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
精神障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
不眠症	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.9)	0	2 (11.1)
月経困難症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.9)	0	2 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
しゃっくり	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～20
c. Day 21～27
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-3）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、ケトコナゾール群の 1 例でみられた歯痛であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

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。

2.7.6.16.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人に、フルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A4/5 の阻害剤）200 mg 反復投与時に Lu AA21004 10 mg を単回併用投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{last}（幾何平均値）は Lu AA21004 単回単独投与時に比べ 46.17%高かったが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

・健康成人に、ケトコナゾール（CYP3A4/5 及び P-gp の阻害剤）400 mg 反復投与時に Lu AA21004 10 mg を単回併用投与したとき、Lu AA21004 の AUC_{last}（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）は Lu AA21004 単回単独投与時に比べそれぞれ 30.48%及び 25.73%高かったが、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

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg を単回単独投与したとき、及びフルコナゾール 200 mg 又はケトコナゾール 400 mg の反復投与時に Lu AA21004 10 mg を単回併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.17 海外第 1 相オメプラゾールとの薬物相互作用試験（11826A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-4

2.7.6.17.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康成人を対象として、Lu AA21004 の反復投与がオメプラゾールの AUC_{∞}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 の反復投与がオメプラゾールの C_{max} 及び t_{max} に及ぼす影響を検討する。 ・健康成人を対象として、Lu AA21004 の反復投与が 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態学的パラメータ（AUC_{∞}、C_{max}、t_{max} 及び MR）に及ぼす影響を検討する。 ・健康成人を対象として、Lu AA21004 を単独投与又はオメプラゾール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（AUC_{24}、C_{max}、C_{min} 及び t_{max}）を検討する。 ・健康成人を対象として、Lu AA21004 の血漿中濃度の定常状態において、オメプラゾールを単回併用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、反復投与試験である。 被験者は、Day 1 にオメプラゾール 40 mg を単回投与した。Day 2～15 に Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 16 に Lu AA21004 10 mg とオメプラゾール 40 mg を併用投与した。 被験者は Day -1 から Day 20 まで入院した。その後 Day 23 に来院し、追跡調査を実施した。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人 **選択基準** (1)　同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　スクリーニングを含む試験の各手順が始まる前に、同意文書に本人及び医師が署名した者。 (3)　性別不問。 (4)　以下のいずれかに該当する者。 ・妊娠する可能性がある女性の場合、本人及びパートナーが試験期間を通して妊娠を希望しておらず、かつ治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、適切な避妊の実施に同意した者。また、ダブルバリア型避妊〔コンドームと別の避妊法（ペッサリーと殺精子剤、IUD など）の併用〕を実施することに同意した者。 ・ベースラインの時点で、本人又はパートナーが閉経後 2 年以上経過した者。 ・ベースラインの時点で、本人又はパートナーが不妊手術を受けた者。 ・ベースラインの時点で、本人又はパートナーが子宮摘出手術を受けた者。 ・試験の組入れ時にパートナーがおらず、パートナーができた場合でも試験期間中及び治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで適切な避妊の実施に同意した者。 ・男性の場合、コンドームの使用に加え、本試験に参加していないパートナーがホルモン避妊法を実施する者。 (5)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者。 (6)　BMI が 19～29 kg/m^2 である者。 (7)　安静時の脈拍数が 51 bpm 以上 100 bpm 以下（基準値内）の者。健康状態良好な被験者に対しては、下限を 45 bpm とした。 (8)　安静時の仰臥位収縮期血圧が 91 mmHg 以上 140 mmHg 以下（基準値内）、及び仰臥位拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下（基準値内）の者。

表 2.7.6.17-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準（続き）</td><td>(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) 治験薬の初回投与前 1 週間以内に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤の消失半減期の 5 倍が 1 週間を超える場合はその期間内に使用した者）。併用禁止薬は、処方薬、非処方箋医薬品及び CYP 代謝に影響を与えることが知られている薬草を示す。また、治験責任医師又は治験分担医師が、試験手順や被験者の安全性に影響を与えないと判断した非処方箋医薬品及び局所作用薬の使用は可とした。
(2) 治験薬の初回投与前 6 週間以内に、CYP 誘導薬（CYP3A：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール及び他のバルビツール系薬剤、CYP2C19：ノルエチンドロン及びプレドニゾン、CYP2D6：デキサメタゾン）、又はセント・ジョーンズ・ワートを使用した者。
(3) 重大なアルコール乱用〔1 週間あたり 21 単位（男性）又は 14 単位（女性）を超えるアルコール摂取〕若しくは薬物乱用（最近 6 ヵ月以内）の既往を有する者、又は治験責任医師又は治験分担医師により問題と判断された物質乱用の既往を有する者。1 単位はビール 250 mL、ワイン 100 mL、スピリッツ 25 mL。
(4) 過去に 2 週間超又は最近 6 ヵ月以内に抗不安薬又は抗うつ薬の治療を受けた者、又は重大な不安症若しくはうつ病の既往を有する者。
(5) 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。
(6) 過去に Lu AA21004 の試験に参加したことがある者。
(7) 本試験で使用する治験薬又は製剤成分に対する過敏症を有する者。
(8) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。
(9) 妊娠中又は授乳中の者。
(10) スクリーニング時の検査で HIV 抗体、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者。
(11) 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。
(12) 喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、タバコの類似品、インヘーラー）を使用した者。以前喫煙していた者は治験薬の初回投与 3 ヵ月以上前に禁煙していること。
(13) スクリーニング又はベースライン時のアルコール又は薬物乱用検査〔オピエート、メサドン、コカイン、アンフェタミン（エクスタシー、メタンフェタミンを含む）、バルビツール系、フェンシクリジン、ベンゾジアゼピン系、カンナビノイド〕が陽性の者。
(14) スクリーニング又はベースライン時に、12 誘導心電図で治験責任医師又は治験分担医師により、QTc 間隔が 430 msec（男性）又は 450 msec（女性）を超えると判断された者。
(15) 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。</td></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、朝食前に経口投与した。Day 1、15 及び 16 は約 8 時間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（投与時を除き、投与前後 2 時間以内の水の飲用も禁止した）。
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>Day 1</th><th>Day 2～15</th><th>Day 16</th></tr>
<tr><td>Lu AA21004</td><td>-</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>オメプラゾール [a]</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>40 mg</td></tr>
</table>
a. CYP2C19 基質</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· オメプラゾール（未変化体）及び 5-ヒドロキシオメプラゾール（代謝物）の薬物動態学的パラメータ
· 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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.17-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	**解析対象集団** · 治験薬投与集団： 治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 · 薬物動態データの解析対象集団： 治験薬投与集団のうち、治験薬の投与を完了し、かつ Day 1 及び Day 16 のオメプラゾールの AUC_{∞}がいずれも算出可能なすべての被験者 **薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として、オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール並びに Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の要約統計量とともに、薬物動態学的パラメータ（AUC_{∞}、AUC_{24}、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）の要約統計量を算出した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 では C_{min} も算出した。 Lu AA21004 の反復投与がオメプラゾールの AUC_{∞}に及ぼす影響を、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより検討し、最小二乗平均値の比（Lu AA21004 とオメプラゾール併用投与時／オメプラゾール単独投与時）の点推定値及びその 90%信頼区間を示した。また、オメプラゾールの C_{max}、5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{∞}及び C_{max} についても、同様に解析した。t_{max} の解析には、Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。 **安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等を投与期間ごとに集計した。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、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、事前に設定した基準値外の値及び PCS の一覧表を作成した。体重について、各評価時点の観測値の要約統計量を算出した。
計画被験者数	18 例
試験期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月 7 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月 21 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.17-2 に示す。

表 2.7.6.17-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	投与期間					追跡調査 [a]
Day	-21～-2	-1	1	2～14	15	16	17～20	23
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 [b]	X	X			X			X
診察		X			X			X
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [d]	X	X	X	X		X		X
臨床検査 [e]	X	X		X			X	X
免疫学的検査	X							
妊娠検査 [f]	X	X						X
神経学的検査		X						
尿中薬物／呼気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	
薬物動態評価用採血（オメプラゾール）[h]			X			X		
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象		X	X	X	X	X	X	X
Lu AA21004 投与				X	X	X		
オメプラゾール投与			X			X		
CYP 遺伝子多型検討用採血		X						

a. すべての被験者に対し、Day 23 に追跡調査を実施した。来院日の許容範囲を-1～2 日とした。また、中止した被験者についても追跡調査を実施した。

b. 身長は Day -21～-2 にのみ測定した。

c. バイタルサインは Day -21～-2、Day -1、Day 1、2、15 及び 16 の投与前、投与 2、6 及び 12 時間後、Day 3～14 の投与前、Day 17～20（投与予定時刻の前）及び追跡調査時に測定した。

d. 12 誘導心電図は Day -21～-2、Day -1、Day 1、10 及び 16 の投与 4 時間後並びに追跡調査時に測定した。

e. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は、Day -21～-2、Day -1、Day 2、10 及び 17 の投与前、及び追跡調査時に実施した。

f. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。

g. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体：Day 15 及び 16 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 及び 16 時間後、Day 2、6、10、12、13 及び 14 の投与前、Day 17～20（投与予定時刻の前）に採血した。

h. オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度測定用検体：Day 1 及び 16 の投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7 及び 8 時間後に採血した。

2.7.6.17.2 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 2.7.6.17-3 に示す。

18 例が組み入れられ、そのうち 16 例が試験を完了し、2 例が中止した。中止理由は、有害事象及びその他（静脈からの採血が困難及び採血部位挫傷のため、Day 16、18 及び 19 の検体が得られなかった）であった。

治験薬を 1 回以上投与された 18 例全例を治験薬投与集団とした。治験薬投与集団のうち、投与を完了し、かつ Day 1 及び Day 16 のオメプラゾールの AUC_{∞}がいずれも算出可能な 15 例を薬物動態データの解析対象集団とした。Day 1 又は Day 16 のオメプラゾールの AUC_{∞}が算出できなかった 3 例は、薬物動態データの解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.17-3　被験者の内訳

治験薬投与例	18
完了	16 (89)
中止	2 (11)
中止理由	
有害事象	1 (6)
その他	1 (6)
治験薬投与集団	18 (100)
薬物動態データの解析対象集団	15 (83)

例数（%）
総括報告書 Table 1、Table 2（5.3.3.4-4）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.17-4 に示す。

表 2.7.6.17-4　被験者背景

性別	男性	9
	女性	9
年齢（歳）		25 (8.0)
人種	白人	15 (83)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (11)
	アジア人	1 (6)
体重（kg）		70 (8.3)
身長（cm）		169 (7.0)
BMI（kg/m^2）		25 (2.3)

平均値（標準偏差）、性別のカテゴリは例数、及び人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 3、Table 4（5.3.3.4-4）から引用

（3）薬物動態の結果

オメプラゾール 40 mg を単独投与又は Lu AA21004 10 mg と併用投与したときのオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール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 2.7.6.17-5 に示す。

オメプラゾールの AUC_{∞}の最小二乗平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／オメプラゾール単独投与時）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。一方、C_{max} の最小二乗平均値の比は 90%信頼区間が生物学的同等性の基準を超えており、C_{max}

（平均値）は Lu AA21004 併用投与時にはオメプラゾール単独投与時に比べ 11%上昇した。5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であった。オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの t_{max}（中央値）は、いずれも Lu AA21004 併用投与時が 1.50 時間であり、オメプラゾール単独投与時の 2.00 時間に比べわずかに短かった。

表 2.7.6.17-5　Lu AA21004 がオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	平均値		最小二乗平均値の比（併用投与[a]／単独投与[b]）	
	オメプラゾール + Lu AA21004 併用投与[a]	オメプラゾール 単独投与[b]	点推定値	90%CI
オメプラゾール (n=15)				
AUC_{∞} (h*ng/mL)	1046	1108	0.990	(0.870, 1.13)
C_{max} (ng/mL)	617	550	1.11	(0.947, 1.30)
t_{max} (h)[c]	1.50	2.00	NA	NA
5-ヒドロキシオメプラゾール (n=15)				
AUC_{∞} (h*ng/mL)	976	997	0.979	(0.912, 1.05)
C_{max} (ng/mL)	411	392	1.04	(0.925, 1.16)
t_{max} (h)[c]	1.50	2.00	NA	NA

NA：該当せず
a. Day 16
b. Day 1
c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、オメプラゾール p=0.207、5-ヒドロキシオメプラゾール p=0.132）
総括報告書 Panel 10、Panel 11（5.3.3.4-4）から引用

Lu AA21004 10 mg をオメプラゾール 40 mg と併用投与及び Lu AA21004 10 mg を単独投与したときの 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 2.7.6.17-6 に示す。

Lu AA21004 の $AUC_{24,ss}$（平均値）は、Lu AA21004 単独投与時及びオメプラゾール併用投与時にそれぞれ 257 h*ng/mL 及び 268 h*ng/mL、$C_{max,ss}$（平均値）はそれぞれ 14.5 ng/mL 及び 14.6 ng/mL であった。

Lu AA21004 10 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 12～16 のトラフ値の推移から、Day 12 までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 9.3（5.3.3.4-4）〕。

表 2.7.6.17-6　オメプラゾールが 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）	Lu AA21004 (n=15)		Lu AA34443 (n=15)		Lu AA39835 (n=15)	
	Lu AA21004 +オメプラゾール 併用投与 [a]	Lu AA21004 単独投与 [b]	Lu AA21004 +オメプラゾール 併用投与 [a]	Lu AA21004 単独投与 [b]	Lu AA21004 +オメプラゾール 併用投与 [a]	Lu AA21004 単独投与 [b]
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	268 (33.1)	257 (35.2)	302 (40.9)	310 (38.4)	8.52 (30.4)	7.71 (27.1)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	14.6 (33.6)	14.5 (34.0)	18.3 (42.3)	20.0 (46.7)	0.443 (28.5)	0.407 (28.8)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	7.48 (38.5)	7.26 (32.3)	8.34 (40.1)	7.86 (43.3)	0.277 (28.6)	0.263 (28.0)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	10.0 (6.12-23.8)	8.00 (5.00-16.0)	6.00 (4.03-10.0)	6.00 (2.00-12.0)	7.00 (2.00-12.0)	6.00 (2.00-23.8)
$t_{1/2z}$ (h)	55.8 (32.1) [d]	NC	61.0 (42.7) [e]	NC	63.6 (35.5) [f]	NC

平均値（%CV）
NC：算出せず
a. Day 16
b. Day 15
c. 中央値（最小-最大）
d. n=11
e. n=10
f. n=14
総括報告書 Panel 16、Panel 17、Panel 18（5.3.3.4-4）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 2.7.6.17-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、オメプラゾール単独投与時では 11%（2/18 例）、Lu AA21004 単独投与時では 56%（10/18 例）、オメプラゾールと Lu AA21004 併用投与時では 0%及びオメプラゾールと Lu AA21004 併用投与後（追跡調査）では 6%（1/17 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、オメプラゾールと Lu AA21004 併用投与後（追跡調査）では 6%（1/17 例）、並びにオメプラゾール単独投与時、Lu AA21004 単独投与時及びオメプラゾールと Lu AA21004 併用投与時ではともに 0%であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 単独投与時では 6%（1/18 例）、並びにオメプラゾール単独投与時、オメプラゾールと Lu AA21004 併用投与時及びオメプラゾールと Lu AA21004 併用投与後（追跡調査）ではともに 0%であった。

表 2.7.6.17-7　有害事象の概略

	オメプラゾール 単独投与 [a] (n=18)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=18)	オメプラゾール + Lu AA21004 併用投与 [c] (n=17)	オメプラゾール + Lu AA21004 併用投与（追跡調査）[d] (n=17)
すべての有害事象	2 (11)	10 (56)	0	1 (6)
すべての有害事象（件数）	2	28	0	1
重篤な有害事象	0	0	0	1 (6)
中止に至った有害事象	0	1 (6)	0	0

例数（%）
a. Day 1
b. Day 2～15
c. Day 16
d. Day 17～試験終了
総括報告書 Panel 19（5.3.3.4-4）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.17-8 に示す。

いずれかの投与期間において 2 例以上で発現した有害事象は、悪心、頭痛及び膣分泌物であった。

表 2.7.6.17-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	オメプラゾール 単独投与 [a] (n=18)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=18)	オメプラゾール + Lu AA21004 併用投与 [c] (n=17)	オメプラゾール + Lu AA21004 併用投与 （追跡調査）[d] (n=17)
有害事象発現例数	2 (11)	10 (56)	0	1 (6)
胃腸障害	0	4 (22)	0	0
悪心	0	3 (17)	0	0
腹痛	0	1 (6)	0	0
下痢	0	1 (6)	0	0
変色便	0	1 (6)	0	0
神経系障害	1 (6)	2 (11)	0	0
頭痛	0	2 (11)	0	0
浮動性めまい	1 (6)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	3 (17)	0	0
腟分泌物	0	3 (17)	0	0
外陰腟そう痒症	0	1 (6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (17)	0	0
斑状出血	0	1 (6)	0	0
皮膚疼痛	0	1 (6)	0	0
痂皮	0	1 (6)	0	0
裂毛	0	1 (6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (11)	0	0
擦過傷	0	1 (6)	0	0
処置によるめまい	0	1 (6)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (6)	0	0
熱感	0	1 (6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (6)	0	0	0
尿路感染	1 (6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (6)	0	0
食欲不振	0	1 (6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6)	0	0
関節痛	0	1 (6)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (6)
自然流産	0	0	0	1 (6)
血管障害	0	1 (6)	0	0
ほてり	0	1 (6)	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1
b. Day 2～15
c. Day 16
d. Day 17～試験終了
総括報告書 Table 12（5.3.3.4-4）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 2.7.6.17-9 に示す。

重篤な有害事象は、オメプラゾールと Lu AA21004 併用投与後（追跡調査）に 1 例みられ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.17-9　重篤な有害事象発現症例一覧

被験者番号	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]	白人 女性 4[redacted]	20[redacted]/05/30 20[redacted]/06/14	自然流産	20[redacted]/07/27 （59）	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし	―

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Listing 8、Listing 11（5.3.3.4-4）から引用

中止に至った有害事象は、Lu AA21004 単独投与時に 1 例でみられた食欲不振であり、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）では、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン、体重及び心電図では、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

5）妊娠

1 例の妊娠が報告された。本被験者はスクリーニング時及び Day -1 の妊娠検査では陰性であったが、追跡調査時（オメプラゾール及び Lu AA21004 最終投与 7 日後）に陽性であり、妊娠 7～8 週と診断された。このことから、スクリーニング時及び Day -1 の妊娠検査では陰性であったが、試験開始前に受胎していたと推定された。追跡調査の約 5 週間後に自然流産し、重篤な有害事象として報告された（表 2.7.6.17-9）。

2.7.6.17.3 結論

（1）薬物動態

- 健康成人に Lu AA21004 10 mg の反復単独投与時にオメプラゾール（CYP2C19 基質）40 mg を単回併用投与したとき、オメプラゾールを単回単独投与したときと比べて、オメプラゾールの AUC_{∞} に影響はみられなかった。また、オメプラゾールの C_{max} 及び t_{max}、並びに 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{∞}、C_{max} 及び t_{max} にも影響はみられなかった。
- 健康成人に Lu AA21004 10 mg を反復単独投与後の Lu AA21004 の血漿中濃度の定常状態時に、オメプラゾール 40 mg を単回併用投与したとき、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（$AUC_{24,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $t_{max,ss}$）に影響はなかった。

（2）安全性

- 健康成人にオメプラゾール 40 mg を、Lu AA21004 10 mg の反復投与時に単回併用投与したときの安全性及び忍容性は、オメプラゾール単独投与時と同様に良好であった。

2.7.6.18 海外第 1 相カクテル基質試験（101 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-5

2.7.6.18.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康成人を対象として、Lu AA21004 の反復投与が各種 CYP（CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4）のプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を、カクテル基質（Indiana Cocktail）を用いて検討する。 **副目的** 健康成人を対象として、Lu AA21004 の反復投与時にカクテル基質を単回併用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、反復投与試験である。被験者は、Day 1 にカクテル基質を単回投与した。Day 5～18 に Lu AA21004 10 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 19 に Lu AA21004 10 mg とカクテル基質を併用投与した。 被験者は Day -1 から Day 25 の朝まで入院した。治験薬の最終投与から 30 日後に電話による安全性の追跡調査を実施した。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び選択／除外基準	**対象** 健康成人 **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 19～30 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、卵管結紮、卵巣摘出術）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。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。 (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の使用）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 抗体が陰性の者。 (8) 安静時の脈拍数が 45～100 bpm の基準値内である者。 (9) 試験前の診察、既往歴、バイタルサイン、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、免疫学的検査及び尿検査の結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者。 **除外基準** (1) 入院（Day -1）前 90 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (2) 過去に 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 90 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、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患又は精神疾患の既往を有する又はその兆候がみられる者。

表 2.7.6.18-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準（続き）</td><td>(6) 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。
(7) カフェイン、ミダゾラム、トルブタミド又はデキストロメトルファンの有効成分又は賦形剤に対して過敏症又は不耐症の既往を有する者。
(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) 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) 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) HIV 感染歴がある者。
(12) 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。
(13) 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。
(14) 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。
(15) 末梢静脈からの採血が困難な者。
(16) 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 を超える若しくは仰臥位収縮期血圧が 140 mmHg を超える者。
(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 20 mmHg を超えた者。
(18) 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。
(19) 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 QTc 間隔が男女ともに 450 msec を超えると判断された者。
(20) 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。
(21) 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。
(22) 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。</td></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。Day 1、5 及び 19 は 8 時間以上絶食下で投与した。
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>Day 1</th><th>Day 5～18</th><th>Day 19</th></tr>
<tr><td>Lu AA21004</td><td>-</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>カクテル基質 [a]</td><td>単回投与</td><td>-</td><td>単回投与</td></tr>
</table>
a. Indiana Cocktail〔カフェイン（CYP1A2 基質）200 mg、トルブタミド（CYP2C9 基質）500 mg、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）30 mg、ミダゾラム（CYP3A4 基質）4 mg からなる。〕</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· カフェイン（未変化体）及び 1,7-パラキサンチン（代謝物）、トルブタミド（未変化体）、4-ヒドロキシトルブタミド（代謝物）及びカルボキシトルブタミド（代謝物）、デキストロメトルファン（未変化体）及びデキストロファン（代謝物）並びにミダゾラム（未変化体）及び 1'-ヒドロキシミダゾラム（代謝物）の薬物動態学的パラメータ
· 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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.18-1　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、カクテル基質を単独投与及び Lu AA21004 10 mg 併用投与時の各種 CYP 基質（カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン及びミダゾラム）及び 1,7-パラキサンチン、4-ヒドロキシトルブタミド、カルボキシトルブタミド、デキストロファン及び 1'-ヒドロキシミダゾラム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_{∞}、C_{max}、t_{max}）の要約統計量を算出した。各種 CYP 基質の AUC_{∞}及び C_{max} に及ぼす Lu AA21004 の影響を、自然対数変換した AUC_{∞}及び C_{max} を用いて、対応のある t 検定により検討し、幾何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。Lu AA21004 の血漿中濃度の定常状態は、Day 16～19 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。 明らかに関連あり · 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合 再投与により同様の所見を認める場合 薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合 体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合 たぶん関連あり · 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の治験薬以外の要因がほぼ除外される場合 関連あるかもしれない · 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因も推定されるが、治験薬による可能性*も考えられる場合 · *例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの 関連なし · 時間的に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 「明らかに関連あり」「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、各評価時点の観測値の要約統計量を算出した。さらに、臨床検査値について、基準値外の値を示した一覧表を作成した。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	24 例
試験期間	試験開始日：2008 年 1 月 31 日（最初の被験者のスクリーニング日） 試験終了日：2008 年 3 月 7 日（最後の被験者の最終評価日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.18-2 に示す。

表 2.7.6.18-2　試験スケジュール

	スクリーニング	投与期間							終了／中止 [a]
Day	-21～-2	-1	1	2～4	5～16	17～18	19	20～24	25
同意取得	X								
選択／除外基準	X	X							
既往歴／被験者背景 [b]	X								
身長、体重、BMI [c]	X	X							X
診察	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
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,h]、採尿 [i]			X	X	X	X	X	X	
前治療薬／併用薬 [j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
カクテル基質投与			X				X		
Lu AA21004 投与					X	X	X		
CYP 遺伝子多型検討用採血			X						

a. 中止した被験者は 7 日以内に中止時検査を実施した。
b. 女性の場合は、最終月経の情報も収集した。
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、Day 2～4、Day 6～18、Day 20～25 並びに Day 1、5 及び 19 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。
e. 12 誘導心電図は Day -21～-2、Day -1、Day 1、5 及び 19 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. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体 : Day 16～18 の投与前、Day 5 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間後、Day 19 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. カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン及びミダゾラム並びに 1,7-パラキサンチン、4-ヒドロキシトルブタミド、カルボキシトルブタミド、デキストロファン及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度測定用検体：Day 1 及び 19 の投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間後に採血した。
i. カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン及びミダゾラム並びに 1,7-パラキサンチン、4-ヒドロキシトルブタミド、カルボキシトルブタミド、デキストロファン及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの尿中濃度測定用検体：Day 1 及び 19 の投与前（-12～0 時間）、投与 0～12、12～24、24～36、36～48、48～60 及び 60～72 時間後に採尿した。
j. スクリーニング前 30 日以内に投与を終了した治療薬を前治療薬、スクリーニング時及び試験期間中に投与した治療薬を併用薬として記録した。

2.7.6.18.2 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 2.7.6.18-3 に示す。

49 例がスクリーニングされ、そのうち 24 例が組み入れられた。24 例全例が試験を完了した。

治験薬が投与された 24 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 2.7.6.18-3　被験者の内訳

スクリーニング	49
治験薬投与例	24
完了	24 (100.0)
中止	0
安全性データの解析対象集団	24 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	24 (100.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1、Table 15.1.4、Table 15.1.6（5.3.3.4-5）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.18-4 に示す。

表 2.7.6.18-4　被験者背景

		n=24
性別	男性	12 (50.0)
	女性	12 (50.0)
年齢（歳）		39.2 (10.48)
人種	白人	22 (91.7)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (8.3)
体重（kg）		74.26 (7.835)
身長（cm）		165.9 (7.45)
BMI（kg/m^2）		26.96 (2.177)

平均値（標準偏差）、性別及び人種カテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.3.4-5）から引用

（3）薬物動態の結果

1）カフェイン（CYP1A2 基質）

カクテル基質を単独投与又はLu AA21004 10 mg と併用投与したときのカフェイン及び1,7-パラキサンチン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 2.7.6.18-5 に示す。

カフェイン及び 1,7-パラキサンチンの C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／カクテル基質単独投与時）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 の範囲内であった。カフェインの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 1.00 時間であった。1,7-パラキサンチンの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 8.00 時間であった。

表 2.7.6.18-5　Lu AA21004 がカフェイン及び 1,7-パラキサンチンの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	90%CI
	カクテル基質単独投与 [a]	Lu AA21004 + カクテル基質併用投与 [b]		
カフェイン(n=22)				
AUC_∞ (h*ng/mL) [c]	58725.33	59473.22	1.0127	(0.9259, 1.1077)
C_{max} (ng/mL)	5743.38	5546.31	0.9657	(0.9315, 1.0012)
t_{max} (h) [d]	1.00	1.00	NA	NA
1,7-パラキサンチン(n=24)				
AUC_∞ (h*ng/mL) [e]	36291.54	37003.19	1.0196	(0.9481, 1.0965)
C_{max} (ng/mL)	1408.39	1375.29	0.9765	(0.9397, 1.0148)
t_{max} (h) [d]	8.00	8.00	NA	NA

NA：該当せず
a. Day 1
b. Day 19
c. n = 19
d. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、カフェイン p=0.170、1,7-パラキサンチン p=0.309）
e. n = 22
総括報告書 Table 11.a（5.3.3.4-5）から引用

2）トルブタミド（CYP2C9 基質）

カクテル基質を単独投与又は Lu AA21004 10 mg と併用投与したときのトルブタミド、4-ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミド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 2.7.6.18-6 に示す。

トルブタミド、4-ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミドの C_{max} 及び AUC_∞ の幾何平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／カクテル基質単独投与時）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 の範囲内であった。トルブタミドの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にそれぞれ 4.00 時間及び 3.00 時間であった。4-ヒドロキシトルブタミドの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 4.00 時間であった。カルボキシトルブタミドの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 4.00 時間であった。

表 2.7.6.18-6　Lu AA21004 がトルブタミド、4-ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミドの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	90%CI
	カクテル基質単独投与 [a]	Lu AA21004 + カクテル基質併用投与 [b]		
トルブタミド(n=24)				
AUC_∞ (h*μg/mL)	824.04	889.13	1.0790	(1.0382, 1.1214)
C_{max} (μg/mL)	59.14	62.57	1.0580	(1.0138, 1.1041)
t_{max} (h) [c]	4.00	3.00	NA	NA
4-ヒドロキシトルブタミド(n=24)				
AUC_∞ (h*μg/mL)	10.33	10.19	0.9866	(0.9504, 1.0241)
C_{max} (μg/mL)	0.65	0.61	0.9398	(0.8959, 0.9857)
t_{max} (h) [c]	4.00	4.00	NA	NA
カルボキシトルブタミド(n=24)				
AUC_∞ (h*μg/mL)	28.38	28.75	1.0129	(0.9909, 1.0354)
C_{max} (μg/mL)	1.89	1.77	0.9356	(0.8983, 0.9743)
t_{max} (h) [c]	4.00	4.00	NA	NA

NA：該当せず

a. Day 1

b. Day 19

c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、トルブタミド p=0.033、4-ヒドロキシトルブタミド p=0.893、カルボキシトルブタミド p=0.237）

総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-5）から引用

3）デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）

カクテル基質を単独投与又は Lu AA21004 10 mg と併用投与したときのデキストロメトルファン及びデキストロファン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 2.7.6.18-7 に示す。

デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC_∞ の幾何平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／カクテル基質単独投与時）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 の範囲をわずかに下回った。カクテル基質単独投与時に比べて Lu AA21004 併用投与時のデキストロメトルファンの C_{max}（幾何平均値）及び AUC_∞（幾何平均値）は、それぞれ 13.92%及び 23.92%低かった。一方、デキストロファンの C_{max} 及び AUC_∞ の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。デキストロメトルファンの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 3.00 時間であった。デキストロファンの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時にいずれも 2.00 時間であった。

表 2.7.6.18-7　Lu AA21004 がデキストロメトルファン及びデキストロファンの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	90%CI
	カクテル基質単独投与 [a]	Lu AA21004 ＋ カクテル基質併用投与 [b]		
デキストロメトルファン(n=24)				
AUC_{∞} (h*ng/mL) [c]	26.35	20.05	0.7608	(0.5837, 0.9917)
C_{max} (ng/mL)	1.29	1.11	0.8608	(0.6830, 1.0849)
t_{max} (h) [d]	3.00	3.00	NA	NA
デキストロファン(n=24)				
AUC_{∞} (h*ng/mL)	2255.84	2342.76	1.0385	(1.0013, 1.0771)
C_{max} (ng/mL)	444.29	503.56	1.1334	(1.0709, 1.1996)
t_{max} (h) [d]	2.00	2.00	NA	NA

NA：該当せず
a. Day 1
b. Day 19
c. n =14
d. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、デキストロメトルファン p=0.485、デキストロファン p=0.750）。
総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-5）から引用

4）ミダゾラム（CYP3A4 基質）

カクテル基質を単独投与又は Lu AA21004 10 mg と併用投与したときのミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラム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 2.7.6.18-8 に示す。

ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／カクテル基質単独投与時）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 の範囲内であった。一方、1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲をわずかに上回った。カクテル基質単独投与時に比べて Lu AA21004 併用投与時の 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max}（幾何平均値）及び AUC_{∞}（幾何平均値）は、それぞれ 13.96%及び 17.04%高かった。ミダゾラムの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時に、それぞれ 0.50 時間及び 1.00 時間であった。1'-ヒドロキシミダゾラムの t_{max}（中央値）は、カクテル基質単独投与時及び Lu AA21004 併用投与時に、いずれも 1.00 時間であった。

表 2.7.6.18-8　Lu AA21004 がミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（併用投与／単独投与）	90%CI
	カクテル基質単独投与 [a]	Lu AA21004 ＋ カクテル基質併用投与 [b]		
ミダゾラム(n=24)				
AUC_{∞} (h*ng/mL)	55.91	62.83	1.1238	(1.0411, 1.2130)
C_{max} (ng/mL)	20.33	21.41	1.0531	(0.9446, 1.1740)
t_{max} (h) [c]	0.50	1.00	NA	NA
1'-ヒドロキシミダゾラム(n=24)				
AUC_{∞} (h*ng/mL)	21.02	24.60	1.1704	(1.0744, 1.2750)
C_{max} (ng/mL)	7.75	8.83	1.1396	(0.9955, 1.3047)
t_{max} (h) [c]	1.00	1.00	NA	NA

NA：該当せず
a. Day 1
b. Day 19
c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、ミダゾラム p=0.754、1'-ヒドロキシミダゾラム p=0.613）。
総括報告書 Table 11.d（5.3.3.4-5）から引用

5）Lu AA21004 の血漿中濃度の定常状態

Lu AA21004 10 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 18 及び 19 のトラフ値の推移から、Day 18 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.f（5.3.3.4-5）〕。

（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 2.7.6.18-9 に示す。

有害事象の発現頻度は、カクテル基質単独投与時では 25.0%（6/24 例）、Lu AA21004 単独投与時では 62.5%（15/24 例）並びに Lu AA21004 及びカクテル基質併用投与時では 37.5%（9/24 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、カクテル基質単独投与時では 12.5%（3/24 例）、Lu AA21004 単独投与時では 45.8%（11/24 例）並びに Lu AA21004 及びカクテル基質併用投与時では 20.8%（5/24 例）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.18-9　有害事象の概略

		カクテル基質 単独投与 [a] (n=24)	Lu AA21004 単独投与 [b] (n=24)	Lu AA21004 + カクテル基質 併用投与 [c] (n=24)	全体 (n=24)
すべての有害事象		6 (25.0)	15 (62.5)	9 (37.5)	17 (70.8)
すべての有害事象（件数）		8	26	15	49
因果関係	否定できない	3 (12.5)	11 (45.8)	5 (20.8)	13 (54.2)
	なし	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)
程度	軽度	6 (25.0)	12 (50.0)	7 (29.2)	12 (50.0)
	中等度	0	3 (12.5)	2 (8.3)	5 (20.8)
	高度	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0

例数（%）
a. Day 1
b. Day 5～18
c. Day 19
総括報告書 Table 12.a、Table 15.3.1.1（5.3.3.4-5）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.18-10 に示す。

全体で 2 例以上に発現した有害事象は、下痢、口唇乾燥、悪心、上気道感染、血圧上昇、背部痛、浮動性めまい及び頭痛であった。

表 2.7.6.18-10　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	カクテル基質 単独投与 (n=24)	Lu AA21004 単独投与 (n=24)	Lu AA21004 + カクテル基質 併用投与 (n=24)	全体 (n=24)
有害事象発現例数	6 (25.0)	15 (62.5)	9 (37.5)	17 (70.8)
心臓障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
動悸	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
胃腸障害	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	9 (37.5)
便秘	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
歯不快感	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
下痢	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
口唇乾燥	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)
悪心	0	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (12.5)
全身障害および投与局所様態	2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.3)
胸痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
活力増進	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
非心臓性胸痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	2 (8.3)	0	3 (12.5)
上気道感染	1 (4.2)	2 (8.3)	0	3 (12.5)
臨床検査	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
血圧上昇	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (12.5)	2 (8.3)	4 (16.7)
背部痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
筋骨格痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
筋痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
四肢痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
腱炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	6 (25.0)	4 (16.7)	8 (33.3)
浮動性めまい	0	3 (12.5)	3 (12.5)	5 (20.8)
頭痛	1 (4.2)	4 (16.7)	2 (8.3)	6 (25.0)
傾眠	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
会陰痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)
鼻閉	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
咽喉頭疼痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
鼻漏	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)
ざ瘡	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
皮膚炎	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
そう痒症	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
発疹	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver. [redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-5）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ついては、血圧上昇（2 例）を除き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。

2.7.6.18.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg 反復投与時にカクテル基質を単回併用投与したとき、カフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）、及びミダゾラム（CYP3A4 基質）の薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

（2）安全性

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg 反復投与時にカクテル基質を単回併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.19 海外第 1 相経口避妊薬との薬物相互作用試験（102 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-6

2.7.6.19.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1　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
健康成人女性を対象として、Lu AA21004 の反復投与が定常状態にある経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
副目的
· 健康成人女性を対象として、Lu AA21004 の反復投与が経口避妊薬の薬力学的作用（LH、FSH、17-β-ヒドロキシエストラジオール、プロゲステロン及び SHBG 濃度）に及ぼす影響を検討する。
· 健康成人女性を対象として、経口避妊薬の反復投与時に Lu AA21004 を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、第 1 相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与、2 期 2 順のクロスオーバー試験である。試験デザインの概要を以下に示す。
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="4">第 1 期</th><th colspan="2">第 2 期</th></tr>
<tr><th></th><th>被験者数</th><th>投与期間
Day 1-21</th><th>休薬期間
Day 22-28</th><th>休薬期間
Day 29-49</th><th>休薬期間
Day 50-56</th><th>投与期間
Day 1-21</th><th>休薬期間
Day 22-28</th></tr>
<tr><td>投与順序 I</td><td>14</td><td>プラセボ
＋ 経口避妊薬</td><td>投与なし</td><td>経口避妊薬</td><td>投与なし</td><td>Lu AA21004
10 mg
＋ 経口避妊薬</td><td>投与なし</td></tr>
<tr><td>投与順序 II</td><td>14</td><td>Lu AA21004
10 mg
＋ 経口避妊薬</td><td>投与なし</td><td>経口避妊薬</td><td>投与なし</td><td>プラセボ
＋ 経口避妊薬</td><td>投与なし</td></tr>
</table>
投与順序 I 又は II のいずれかに各 14 例を無作為に割り付けた。各投与期とも、Day -1～Day 1 の朝及び Day 17～28 の朝は入院とし、さらに Day 14 の朝に来院することとした。最終来院は第 2 期の Day 28 としたが、治験薬の最終投与から 14 日後まで有害事象の調査を実施した。</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
健康成人女性
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康かつ妊娠する可能性がある女性（閉経前、不妊手術を受けていない）で、スクリーニング時から治験薬の最終投与 3 ヵ月後までの適切な避妊の実施に同意した者。
(2)　無作為化前に経口避妊薬を 2 サイクル以上服用している者。無作為化直前のサイクルでは、エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg 又は同等のジェネリック医薬品を服用している者。
(3)　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（110 lb）以上かつ BMI が 18～30 kg/m^2 である者。
(5)　安静時の脈拍数が 40～100 bpm の基準値内である者。
(6)　試験前の既往歴、診察、心電図、臨床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。
(7)　スクリーニング及び入院（Day -1）時の尿中薬物検査結果（アルコール検査結果を含む）が陰性であった者。
(8)　スクリーニング及び入院（Day -1）時の臨床検査結果〔血液生化学検査（8 時間以上絶食下）、血液学的検査及び尿検査〕が検査実施機関の基準値内であった者、又は検査結果が基準値外であったが、治験責任医師、治験分担医師又は治験依頼者により臨床的に問題ないと判断された者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.19-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(9)　HBs 抗原、HBs 抗体及び HCV 抗体が陰性であり、HIV 感染歴がない者。 (10)　妊婦又は授乳婦でなく、スクリーニング時の妊娠検査（血清 hCG）及び入院（Day -1）時の妊娠検査（尿中 hCG）が陰性であった者。 **除外基準** (1)　入院（Day -1）前 3 ヵ月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 90 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、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。 (6)　スクリーニング又は入院（Day -1）時の収縮期血圧が 140 mmHg を超える、若しくは拡張期血圧が 90 mmHg を超える者。 (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)　エチニルエストラジオール、レボノルゲストレルや賦形剤、又はその他のホルモン避妊薬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（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。 (10)　第 1 期の入院（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。 (11)　第 1 期の入院（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。 (12)　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。 (13)　第 1 期の入院（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（巻きタバコ、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。 (14)　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。 (15)　末梢静脈からの採血が困難な者。 (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 20 mmHg を超えた者。 (17)　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。 (18)　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。 (19)　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。 (20)　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。 (21)　パパニコロウ試験（子宮頚部スミア試験）の結果が異常で、治療を受けていない者又は経過観察を行っていない者。 (22)　試験開始前 9 ヵ月以内にメドロキシプロゲステロン酢酸エステルのデポ製剤を使用した者。 (23)　試験開始前 2 ヵ月以内にホルモン剤（経口避妊薬を除く）を使用した者。 (24)　経口避妊薬の製品ラベルに規定された禁忌を有する者。

表 2.7.6.19-1　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>治験薬は各投与順序で以下のとおり投与した。
<table>
<tr><td>Day</td><td>投与順序 I</td></tr>
<tr><td>第 1 期の Day 1-21
第 1 期の Day 22-56

第 2 期の Day 1-21

第 2 期の Day 22-28
第 2 期の Day 28（最終来院日）以降</td><td>経口避妊薬 1 錠及びプラセボ 1 カプセルを併用投与
Day 29-49 に経口避妊薬を単独投与（Day 22-28 及び Day 50-56 は投与なし）
経口避妊薬 1 錠及び Lu AA21004 10 mg 1 カプセルを併用投与
投与なし
投与なし</td></tr>
<tr><td>Day</td><td>投与順序 II</td></tr>
<tr><td>第 1 期の Day 1-21

第 1 期の Day 22-56

第 2 期の Day 1-21
第 2 期の Day 22-28
第 2 期の Day 28（最終来院日）以降</td><td>経口避妊薬 1 錠及び Lu AA21004 10 mg 1 カプセルを併用投与
Day 29-49 に経口避妊薬を単独投与（Day 22-28 及び Day 50-56 は投与なし）
経口避妊薬 1 錠及びプラセボ 1 カプセルを併用投与
投与なし
投与なし</td></tr>
</table>
経口避妊薬は第 1 期の Day 1 がサイクル開始日（月経第 1 日目）になるよう投与した。治験薬はいずれも 1 日 1 回、毎朝ほぼ一定の時刻に経口投与した。なお、入院中は 8 時間以上の朝食絶食下、自宅では朝食の 1 時間以上前に投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態学的パラメータ
· 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
薬力学的作用
LH、FSH、17-β-ヒドロキシエストラジオール、プロゲステロン及び SHBG の血清中濃度、並びにベースラインからの変化量
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：
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
· 薬力学的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 つ以上のホルモン（LH、FSH、17-β-ヒドロキシエストラジオール、プロゲステロン及び SHBG）の評価が可能なすべての被験者
· 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、経口避妊薬単独投与時及び Lu AA21004 との併用投与時におけるエチニルエストラジオール、レボノルゲストレル、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（$AUC_{24,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss}$）の要約統計量を算出した。Lu AA21004 の反復投与がエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に及ぼす影響を、投与順序、投与期、及び投与薬剤を固定効果、投与順序でネストした被験者を変量効果とした ANOVA により検討した。エチニルエストラジオール又はレボノルゲストレルの $AUC_{24,ss}$ 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（Lu AA21004 + 経口避妊薬／プラセボ + 経口避妊薬）の点推定値及びその 90%信頼区間を推定した。t_{max} の解析には、Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。</td></tr>
</table>