表 2.7.6.19-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度の定常状態は、Day 18～21 におけるトラフ値により評価した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の定常状態は、Day 18～21 におけるトラフ値により探索的に評価した。 **薬力学的作用の解析** 薬力学的データの解析対象集団を対象として、各ホルモン濃度の Day 1、14 及び 21 の投与前値、並びに Day 14 及び 21 のベースライン（Day 1）からの変化量の要約統計量を算出した。投与薬剤間の差を、投与順序、投与期及び投与薬剤を固定効果、投与順序にネストされた被験者を変量効果とした ANOVA を用いて評価した。 **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。投与薬剤ごと（Lu AA21004 + 経口避妊薬又はプラセボ + 経口避妊薬）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、併用処置等の当該被験薬・対照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、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合 * 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、併用処置等他の要因によると考えられる場合 「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、基準値外の値を示した被験者数を集計した。バイタルサインについて、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、事前に設定した基準値外の値を示した被験者数を集計した。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、基準値外の値を示した被験者の一覧表を作成した。
計画被験者数	28 例（各投与順序 14 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 3 月 21 日（最初の被験者の治験薬初回投与日） 試験終了日：2008 年 8 月 20 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 2.7.6.19-2 に示す。

表 2.7.6.19-2　試験スケジュール

			第 1 期										第 2 期								
	スクリーニング		投与期間							35 日間休薬期間			投与期間							7 日間休薬期間	終了/中止[a]
Day	-28～-2	-1	1	2～13	14	15～18	19	20	21	22	23～56	56 (-1)[b]	1	2～13	14	15～18	19	20	21	22～27	28
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
現病歴[e]、診察	X	X																			X
バイタルサイン[f]	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	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（Lu AA21004）[h]			X			X	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採血（経口避妊薬）[i]			X			X	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	X
ホルモン濃度[j]			X		X				X				X		X				X		
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
経口避妊薬投与	X[k]	X[k]	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X		
Lu AA21004 又はプラセボ投与			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X		
治験薬／服薬日誌の交付			X										X								
服薬状況（服薬日誌）の確認					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（7 日以内）に来院し、中止時検査を実施した。
b. 第 1 期の Day 56 は第 2 期の Day -1 に該当する。
c. 経口避妊薬服用時の月経中間期出血又は月経不順の既往歴を含む。
d. 身長及び BMI は Day -28～-2 のみ測定した。
e. 現病歴は Day -28～-2 及び第 1 期の Day -1 に確認した。
f. バイタルサインは、Day -28～-2、各投与期の Day -1、各投与期の Day 18～20 及び 22～28 の投与前、各投与期の Day 1 及び 21 の投与前、投与 1、2、4、6、8、12 時間後並びに終了／中止時に測定した。
g. 血清 hCG による妊娠検査は Day -28～-2 及び終了／中止時に、尿中 hCG による妊娠検査は各投与期の Day -1 に実施した。
h. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体（各 6 mL）：各投与期（Lu AA21004 投与時のみ）の Day 1 及び Day 18～21 の投与前、Day 21 の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採血した。
i. エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度測定用検体（各 5 mL）：各投与期の Day 1 及び Day 18～21 の投与前、Day 21 の投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採血した。
j. 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 の血清中濃度測定用検体（各 6 mL）：各投与期の Day 1、14 及び 21 の投与直前に採血した。
k. Day -1 の時点で、経口避妊薬を少なくとも 2 サイクル以上服用している被験者を対象とした。各投与期の Day 22～28 及び第 1 期の Day 50～56 は経口避妊薬の休薬期間とした。

2.7.6.19.2 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 2.7.6.19-3 に示す。

52 例がスクリーニングされ、そのうち 28 例（各投与順序 14 例）が無作為化された。28 例のうち 25 例（投与順序 I 12 例、投与順序 II 13 例）が試験を完了し、3 例が中止した。中止理由は、有害事象 1 例（投与順序 I）、その他 2 例（各投与順序 1 例）であった。

治験薬を 1 回以上投与された 28 例全例を安全性データの解析対象集団、薬物動態データの解析対象集団及び薬力学的データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.19-3　被験者の内訳

	投与順序 I	投与順序 II
スクリーニング	52	
無作為化例	28	
治験薬投与例	14	14
完了	12 (85.7)	13 (92.9)
中止	2 (14.3)	1 (7.1)
中止理由		
有害事象	1 (7.1)	0
その他	1 (7.1)	1 (7.1)
安全性データの解析対象集団	14 (100.0)	14 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	14 (100.0)	14 (100.0)
薬力学的データの解析対象集団	14 (100.0)	14 (100.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1、Table 15.1.3、Table 15.1.4、Table 15.1.5（5.3.3.4-6）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.19-4 に示す。

被験者背景に、投与順序間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.19-4　被験者背景

		投与順序 I (n=14)	投与順序 II (n=14)
年齢（歳）		25.9 (4.98)	27.6 (7.31)
人種	白人	12 (85.7)	13 (92.9)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (14.3)	0
	アジア人	0	1 (7.1)
体重（kg）		63.24 (8.22)	64.67 (8.53)
身長（cm）		165.6 (5.51)	164.3 (5.40)
BMI（kg/m^2）		23.00 (2.30)	23.92 (2.57)

平均値（標準偏差）、人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.3.4-6）から引用

（3）薬物動態の結果

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）と Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを併用投与したとき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 2.7.6.19-5 に示す。

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の最小二乗平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／プラセボ併用投与時）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。エチニルエストラジオールの $t_{max,ss}$（中央値）は、Lu AA21004 併用投与時及びプラセボ併用投与時にいずれも 1.50 時間であり、レボノルゲストレルではいずれも 1.00 時間であった。

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）を反復投与したとき、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度は、Day 18～21 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。また、Lu AA21004 10 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 の血漿中濃度は、Day 18～21 のトラフ値の推移から、Day 19 までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 11.2.1.3 及び 11.2.2.3（5.3.3.4-6）〕。

表 2.7.6.19-5　Lu AA21004 が経口避妊薬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（Lu AA21004 併用／プラセボ併用）	
	Lu AA21004 +経口避妊薬 併用投与 (n=26)	プラセボ +経口避妊薬 併用投与 (n=27)	点推定値	90%CI
エチニルエストラジオール				
$AUC_{24,ss}$ (h*pg/mL)	850.33	857.25	0.9919	(0.9620, 1.0228)
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	81.58	86.90	0.9387	(0.8931, 0.9866)
$t_{max,ss}$ (h) [a]	1.50	1.50	NA	NA
レボノルゲストレル				
$AUC_{24,ss}$ (h*pg/mL)	88628.98	86834.61	1.0207	(0.9758, 1.0675)
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	7233.37	6756.53	1.0706	(1.0085, 1.1365)
$t_{max,ss}$ (h) [a]	1.00	1.00	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、エチニルエストラジオール $p > 0.999$；レボノルゲストレル $p = 0.007$）
総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-6）から引用

（4）薬力学的作用の結果

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）と Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを併用投与したときの薬力学的パラメータ〔各ホルモン（17-β-ヒドロキシエストラジオール、FSH、LH、プロゲステロン、SHBG）の投与前濃度及びベースライン（Day 1）からの変化量〕を表 2.7.6.19-6 に示す。

Day 21 の FSH の投与前濃度（最小二乗平均値）及び Day 14 の LH のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に、統計学的に有意な差（$p<0.05$）がみられたが、これらの差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。その他の薬力学的パラメータ（各ホルモンの投与前濃度及びベースラインからの変化量）に、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.19-6　Lu AA21004 が経口避妊薬の薬力学的作用に及ぼす影響

パラメータ（単位）		Day	最小二乗平均値 Lu AA21004 +経口避妊薬 併用投与 (n=26)	最小二乗平均値 プラセボ +経口避妊薬 併用投与 (n=27)	最小二乗平均値の差（Lu AA21004 併用－プラセボ併用）	p 値
17-β-ヒドロキシエストラジオール (pmol/L)	投与前濃度	Day 1	154.4	109.9	44.5	0.0962
		Day 14	34.8	21.6	13.2	0.1975
		Day 21	17.9	21.1	-3.2	0.7415
	変化量	Day 14 - Day 1	-119.4	-87.6	-31.7	0.2113
		Day 21 - Day 1	-135.8	-88.7	-47.1	0.0628
FSH (mIU/mL)	投与前濃度	Day 1	6.74	7.84	-1.10	0.3060
		Day 14	1.99	1.35	0.64	0.0754
		Day 21	1.30	0.73	0.57	0.0325
	変化量	Day 14 - Day 1	-4.75	-6.50	1.75	0.0957
		Day 21 - Day 1	-5.43	-7.11	1.68	0.1169
LH (IU/L)	投与前濃度	Day 1	3.55	3.93	-0.39	0.2610
		Day 14	1.30	0.91	0.40	0.0860
		Day 21	0.83	0.56	0.27	0.1677
	変化量	Day 14 - Day 1	-2.25	-3.03	0.78	0.0067
		Day 21 - Day 1	-2.72	-3.37	0.65	0.0554
プロゲステロン (nmol/L)	投与前濃度	Day 1	3.47	3.36	0.11	0.6485
		Day 14	3.34	3.27	0.07	0.7559
		Day 21	3.89	3.92	-0.03	0.9143
	変化量	Day 14 - Day 1	-0.15	-0.10	-0.06	0.8648
		Day 21 - Day 1	0.42	0.56	-0.14	0.5071
SHBG (nmol/L)	投与前濃度	Day 1	60.0	64.8	-4.8	0.2005
		Day 14	88.2	91.7	-3.5	0.5889
		Day 21	95.0	90.4	4.6	0.4039
	変化量	Day 14 - Day 1	25.7	27.3	-1.6	0.8137
		Day 21 - Day 1	33.1	25.8	7.3	0.2607

総括報告書 Table 11.g（5.3.3.4-6）から引用

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.19-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、経口避妊薬とプラセボの併用投与時では 92.6%（25/27 例）及び Lu AA21004 との併用投与時では 92.3%（24/26 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ併用投与時では 85.2%（23/27 例）及び Lu AA21004 併用投与時では 92.3%（24/26 例）であった。有害事象の程度は、プラセボ併用投与時の 1 例にみられた高度の有害事象（嘔吐）を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ併用投与時では 0%及び Lu AA21004 併用投与時では 3.8%（1/26 例）であった。中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ併用投与時では 3.7%（1/27 例）及び Lu AA21004 併用投与時では 0%であった。

表 2.7.6.19-7　有害事象の概略

		プラセボ+ 経口避妊薬 併用投与 (n=27)	Lu AA21004 + 経口避妊薬 併用投与 (n=26)	全体 (n=28)
すべての有害事象		25 (92.6)	24 (92.3)	28 (100.0)
すべての有害事象（件数）		120	130	250
因果関係	否定できない	23 (85.2)	24 (92.3)	28 (100.0)
	なし	2 (7.4)	0	0
程度	軽度	11 (40.7)	12 (46.2)	8 (28.6)
	中等度	13 (48.1)	12 (46.2)	19 (67.9)
	高度	1 (3.7)	0	1 (3.6)
重篤な有害事象		0	1 (3.8)	1 (3.6)
中止に至った有害事象		1 (3.7)	0	1 (3.6)

例数（%）
総括報告書改訂版 1.0 Table 12.a（5.3.3.4-6）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.19-8 に示す。

全体で 5 例以上に発現した有害事象は、悪心、下痢、嘔吐、頭痛、浮動性めまい、月経困難症、咽喉頭疼痛及び鼻閉であった。

表 2.7.6.19-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ+ 経口避妊薬 併用投与 (n=27)	Lu AA21004 + 経口避妊薬 併用投与 (n=26)	全体 (n=28)
有害事象発現例数	25 (92.6)	24 (92.3)	28 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (3.7)	0	1 (3.6)
リンパ節症	1 (3.7)	0	1 (3.6)
耳および迷路障害	0	1 (3.8)	1 (3.6)
片耳難聴	0	1 (3.8)	1 (3.6)
眼障害	3 (11.1)	2 (7.7)	4 (14.3)
眼刺激	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (10.7)
眼そう痒症	2 (7.4)	0	2 (7.1)
流涙増加	0	1 (3.8)	1 (3.6)
胃腸障害	11 (40.7)	15 (57.7)	21 (75.0)
悪心	7 (25.9)	11 (42.3)	16 (57.1)
下痢	4 (14.8)	6 (23.1)	10 (35.7)
嘔吐	2 (7.4)	3 (11.5)	5 (17.9)
腹痛	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (10.7)
腹部不快感	1 (3.7)	0	1 (3.6)
腹部膨満	1 (3.7)	0	1 (3.6)
下腹部痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
上腹部痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
肛門そう痒症	1 (3.7)	0	1 (3.6)
肛門直腸不快感	1 (3.7)	0	1 (3.6)
便秘	1 (3.7)	0	1 (3.6)
口内乾燥	0	1 (3.8)	1 (3.6)
胃食道逆流性疾患	1 (3.7)	0	1 (3.6)
口唇障害	0	1 (3.8)	1 (3.6)
口唇乾燥	0	1 (3.8)	1 (3.6)
直腸出血	1 (3.7)	0	1 (3.6)
胃不快感	0	1 (3.8)	1 (3.6)
全身障害および投与局所様態	8 (29.6)	8 (30.8)	11 (39.3)
疲労	2 (7.4)	2 (7.7)	4 (14.3)
血管穿刺部位血腫	2 (7.4)	2 (7.7)	4 (14.3)
カテーテル留置部位紅斑	1 (3.7)	0	1 (3.6)
カテーテル留置部位血腫	1 (3.7)	0	1 (3.6)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
カテーテル留置部位関連反応	0	1 (3.8)	1 (3.6)
胸部不快感	0	1 (3.8)	1 (3.6)
熱感	0	1 (3.8)	1 (3.6)
体温変動感	1 (3.7)	0	1 (3.6)
易刺激性	1 (3.7)	0	1 (3.6)
局所腫脹	1 (3.7)	0	1 (3.6)
静脈穿刺部位腫脹	0	1 (3.8)	1 (3.6)
血管穿刺部位疼痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
血管穿刺部位反応	0	1 (3.8)	1 (3.6)
免疫系障害	1 (3.7)	0	1 (3.6)
季節性アレルギー	1 (3.7)	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	3 (11.1)	3 (11.5)	4 (14.3)
鼻咽頭炎	2 (7.4)	0	2 (7.1)
胃腸炎	0	1 (3.8)	1 (3.6)
インフルエンザ	0	1 (3.8)	1 (3.6)
下気道感染	0	1 (3.8)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (3.7)	0	1 (3.6)

表 2.7.6.19-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ+ 経口避妊薬 併用投与 (n=27)	Lu AA21004 + 経口避妊薬 併用投与 (n=26)	全体 (n=28)
傷害、中毒および処置合併症	3 (11.1)	2 (7.7)	5 (17.9)
挫傷	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.1)
節足動物咬傷	1 (3.7)	0	1 (3.6)
頭部損傷	1 (3.7)	0	1 (3.6)
皮膚裂傷	0	1 (3.8)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	3 (11.1)	1 (3.8)	4 (14.3)
食欲亢進	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (10.7)
食欲減退	1 (3.7)	0	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (18.5)	4 (15.4)	9 (32.1)
背部痛	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (10.7)
重感	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.1)
腋窩腫瘤	1 (3.7)	0	1 (3.6)
筋骨格痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
筋痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
四肢痛	0	1 (3.8)	1 (3.6)
神経系障害	14 (51.9)	17 (65.4)	19 (67.9)
頭痛	11 (40.7)	15 (57.7)	18 (64.3)
浮動性めまい	5 (18.5)	4 (15.4)	9 (32.1)
体位性めまい	0	1 (3.8)	1 (3.6)
味覚減退	0	1 (3.8)	1 (3.6)
嗅覚減退	0	1 (3.8)	1 (3.6)
嗜眠	1 (3.7)	0	1 (3.6)
片頭痛	0	1 (3.8)	1 (3.6)
精神障害	3 (11.1)	1 (3.8)	4 (14.3)
異常な夢	1 (3.7)	0	1 (3.6)
不安	1 (3.7)	0	1 (3.6)
失見当識	1 (3.7)	0	1 (3.6)
不眠症	0	1 (3.8)	1 (3.6)
神経過敏	1 (3.7)	0	1 (3.6)
腎および尿路障害	0	1 (3.8)	1 (3.6)
尿臭異常	0	1 (3.8)	1 (3.6)
生殖系および乳房障害	9 (33.3)	8 (30.8)	14 (50.0)
月経困難症	7 (25.9)	5 (19.2)	10 (35.7)
月経遅延	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (10.7)
不正子宮出血	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.1)
乳房痛	1 (3.7)	0	1 (3.6)
月経過多	0	1 (3.8)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (40.7)	6 (23.1)	14 (50.0)
咽喉頭疼痛	5 (18.5)	3 (11.5)	8 (28.6)
鼻閉	3 (11.1)	2 (7.7)	5 (17.9)
鼻漏	1 (3.7)	3 (11.5)	4 (14.3)
咳嗽	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.1)
鼻出血	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (7.1)
くしゃみ	0	2 (7.7)	2 (7.1)
呼吸困難	0	1 (3.8)	1 (3.6)
副鼻腔うっ血	1 (3.7)	0	1 (3.6)

表 2.7.6.19-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ+ 経口避妊薬 併用投与 (n=27)	Lu AA21004 + 経口避妊薬 併用投与 (n=26)	全体 (n=28)
皮膚および皮下組織障害	7 (25.9)	6 (23.1)	12 (42.9)
全身性そう痒症	0	4 (15.4)	4 (14.3)
多汗症	2 (7.4)	0	2 (7.1)
そう痒症	0	2 (7.7)	2 (7.1)
発疹	2 (7.4)	0	2 (7.1)
水疱	0	1 (3.8)	1 (3.6)
皮膚乾燥	1 (3.7)	0	1 (3.6)
紅斑	1 (3.7)	0	1 (3.6)
嵌入爪	1 (3.7)	0	1 (3.6)
蕁麻疹	1 (3.7)	0	1 (3.6)
血管障害	0	1 (3.8)	1 (3.6)
潮紅	0	1 (3.8)	1 (3.6)
血栓性静脈炎	0	1 (3.8)	1 (3.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書改訂版 1.0 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-6）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 2.7.6.19-9 に示す。

重篤な有害事象は、投与順序 I の 1 例でみられ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.19-9　重篤な有害事象発現症例一覧

被験者識別コード	投与順序	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日[a] 最終投与日[a]	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）[b]	消失日	因果関係	程度	処置	転帰
[redacted]	I	白人 女性 2[redacted] 歳	20[redacted]/07/02 20[redacted]/07/22	胸部不快感	20[redacted]/07/27 （26）	20[redacted]/07/28	関連あるかもしれない	中等度	該当せず	回復
				呼吸困難	20[redacted]/07/27 （26）	20[redacted]/07/28	関連あるかもしれない	中等度	該当せず	回復

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. 第 2 期の投与開始日／最終投与日

b. 第 2 期の投与開始日からの投与後日数

総括報告書 Table 15.3.2.2、16.2.5.1（5.3.3.4-6）から引用

中止に至った有害事象は、投与順序 I の 1 例でみられた下腹部痛、下痢、肛門そう痒症、直腸出血、肛門直腸不快感及び局所腫脹であり、これらの有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）に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。

2.7.6.19.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人女性に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）と Lu AA21004 10 mg を反復併用投与したとき、Lu AA21004 は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臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

（2）薬力学的作用

・健康成人女性に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）と Lu AA21004 10 mg を反復併用投与したとき、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 の濃度には、経口避妊薬をプラセボと反復併用投与したときと比べて臨床的に意味のある違いはなかった。

（3）安全性

・健康成人女性に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）と Lu AA21004 10 mg を反復併用投与したときの忍容性は良好であった。

健康成人女性に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg／レボノルゲストレル 150 μg）と Lu AA21004 10 mg を反復併用投与したとき、Lu AA21004 は経口避妊薬の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.20 海外第 1 相ワルファリンとの薬物相互作用試験（109 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-7

2.7.6.20.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1　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、Lu AA21004 の反復投与が、ワルファリン反復併用投与時の R-ワルファリン及び S-ワルファリン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 の反復投与が、ワルファリン反復併用投与時の薬力学的作用に及ぼす影響を検討する。
· 健康成人を対象として、Lu AA21004 反復併用投与時の薬物動態を検討する。
· 健康成人を対象として、ワルファリンの反復投与時に 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、2 群からなる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 colspan="3">ワルファリン用量調節期間</td><td>併用期間</td><td>後観察期間</td><td>休薬期間</td><td>試験終了</td><td>追跡調査</td></tr>
<tr><td></td><td>Day -28～-10</td><td>Day -9</td><td>Day -8</td><td>Day -7～-1</td><td>Day 1～14</td><td>Day 15～18</td><td>Day 19～27</td><td>Day 28</td><td>Day 44</td></tr>
<tr><td>プラセボ群 (n=27)</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">ワルファリン</td><td rowspan="2">ワルファリン</td><td rowspan="2">ワルファリン</td><td>プラセボ ＋ ワルファリン併用投与</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)</td><td>Lu AA21004 10 mg ＋ ワルファリン併用投与</td></tr>
</table>
ワルファリン用量調節期間では被験者ごとにワルファリンの用量を増減し、用量を固定した後 INR が Day -1 を含め連続 3 日間以上 1.2～1.8 で維持できた被験者を、Day 1 にプラセボ群及び Lu AA21004 10 mg 群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。被験者は Day -9 に入院し、被験者の INR が 1.2 以下に戻るまで入院し、Day 18 以降に退院した。被験者は Day 28 に来院し、さらに Day 44 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)　治験実施計画書の要件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、卵管結紮）を受けた者。
· 閉経後 2 年以上経過した者。
· 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。適切な避妊とは、失敗率が 1%以下のバリア型避妊（IUD、男性用コンドーム、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、殺精子剤クリーム又はゼリーとの併用とした。）及びホルモン避妊薬（インプラント、ホルモンショット／注射、混合ピル、ミニピル、パッチ）とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.20-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(6) 男性の場合、スクリーニング時から治験薬の最終投与 30 日後までの避妊（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）が心電図上 45～100 bpm の者。 (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) ベースライン／入院（Day -9）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) 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、皮膚及び皮下組織障害、感染症、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患又は精神疾患（自殺企図を含む）の既往を有する又はその兆候がみられる者。 (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) ワルファリ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。 (8) 出血性疾患の家族歴を有する者。 (9) 出血を誘発する可能性のある疾患（例：子宮内膜症）、出血傾向、血液疾患、血栓塞栓性疾患、重度の活動性歯肉炎、先天性若しくは後天性のプロテイン C、又はプロテイン S 欠損症の既往を有する者。 (10) スクリーニング前 6 ヵ月以内に中枢神経系若しくは眼の手術を受けた者、又は検討している者。 (11) 活動性潰瘍に関連する出血傾向、消化管、泌尿生殖器系若しくは気道の明らかな出血、又は脳血管系の出血若しくは動脈瘤を有する者。 (12) 出血の可能性を高めるような外傷を受けた者、又は出血を誘発する可能性があるスポーツに参加する者。 (13) ワルファリンの投与前 2 ヵ月以内に、ビタミン K（25 μg/日超過）を毎日服用した者、大量（平均して 1 日に 4 人前を超える量）の濃緑野菜（ほうれん草、ケール、コラードの若葉、ブロッコリー、メキャベツ）又は大量のニンニクを摂取した者。 (14) スクリーニング時の PT、aPTT、血小板数（$< 150 \times 10^9$/L）又は出血時間が基準範囲外であった者。スクリーニング又は入院（Day -9）時の INR が基準値（0.9～1.1）外であった者、又は便潜血検査が陽性であった者。 (15) 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。 (16) 男性の場合、試験期間中又は試験終了後 30 日まで、パートナーの妊娠を希望する者、又は精子提供を予定している者。 (17) 女性の場合、試験前から試験終了後 1 ヵ月まで、妊娠中又は授乳中の者、妊娠を希望する者、又は卵子提供を予定している者。 (18) ベースライン／入院（Day -9）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。 (19) ベースライン／入院（Day -9）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。 (20) 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。 (21) ベースライン／入院（Day -9）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。

表 2.7.6.20-1　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>(22) 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。
(23) 末梢静脈からの採血が困難な者。
(24) 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。
(25) 起立時の血圧低下（1 分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 を超えた者。
(26) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -9）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。
(27) ベースライン／入院（Day -9）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、又は脳血管疾患の既往を有する者。
(28) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -9）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。
(29) 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。
(30) 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。
(31) 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。
(32) スクリーニング（Day -28～-10）時の検査で TSH が基準値外である者。</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、朝（8 時間以上絶食）経口投与した。
<table>
<tr><th></th><th>薬剤</th><th>Day -9</th><th>Day -8</th><th>Day -7～-1</th><th>Day 1～14</th></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボ群 (n=27)</td><td>プラセボ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>6 又は 5 mg [a]</td><td>4 又は 3 mg [a]</td><td>1～10 mg [b]</td><td>1～10 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)</td><td>Lu AA21004</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>6 又は 5 mg [a]</td><td>4 又は 3 mg [a]</td><td>1～10 mg [b]</td><td>1～10 mg</td></tr>
</table>
a. ワルファリンの開始用量として、体重が 67 kg 以上の被験者には Day -9 に 6 mg 及び Day -8 に 4 mg を、体重が 67 kg 未満の被験者にはそれぞれ 5 及び 3 mg を投与した。
b. INR が 1.2～1.8 になるようワルファリンの用量を調節し、ワルファリンの用量を固定した後、INR が Day -1 を含め 3 日以上連続して 1.2～1.8 の被験者を無作為化した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· R-ワルファリン及び S-ワルファリン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
INR、AUCINR 及び INRMax
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>
<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、ベースライン及びベースライン後の時点で少なくとも 1 つ以上の薬力学的作用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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.20-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004 及びワルファリンの併用投与時における *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリン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}、C_{max} 及び t_{max}）の要約統計量を算出した。 *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの AUC_{24} 及び C_{max} に及ぼす Lu AA21004 の影響を、投与量で補正した AUC_{24} 及び C_{max} を従属変数、投与薬剤を固定効果、Day -1 の *R*-ワルファリン又は *S*-ワルファリンの薬物動態学的パラメータを共変量とした ANCOVA により検討した。*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの AUC_{24} 及び C_{max} 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 + ワルファリン／プラセボ + ワルファリン）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 の順位和検定を用いた。 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の定常状態は、Day 11～14 におけるそれぞれのトラフ値により評価した。*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの血漿中濃度の定常状態は、Day 11～14 におけるそれぞれのトラフ値により評価した。 **薬力学的作用の解析** 薬力学的データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004 の反復併用投与がワルファリンの薬力学的作用に及ぼす影響を、AUCINR 及び INRMax の観測値を従属変数、投与薬剤を固定効果、Day -1 の AUCINR 及び INRMax を共変量とした ANCOVA により検討した。AUCINR 及び INRMax の観測値を用いて、最小二乗平均値の差〔（Lu AA21004 + ワルファリン）－（プラセボ + ワルファリン）〕の 90%信頼区間を算出した。AUCINR 及び INRMax のベースラインからの変化量についても、観測値と同様の解析を行った。 **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。投与期ごとに有害事象の発現頻度及び例数を集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン及び 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、基準値外の値を示した被験者数を集計し、事前に設定した異常値を示した被験者の一覧表を作成した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。さらに、事前に設定した基準値外の値を示した被験者の一覧表を作成した。
計画被験者数	60 例（各投与群 30 例）
試験期間	試験開始日：2009 年 4 月 3 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 5 月 26 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 2.7.6.20-2 に示す。

表 2.7.6.20-2　試験スケジュール

	前観察期間		投与期間								後観察期間		
	スクリーニング	ベースライン										終了/中止	追跡調査
Day	-28～-10	-9	-8	-7～-2	-1	1	2～10	11～12	13	14	15～18	28	44
同意取得	X												
選択／除外基準	X	X											
無作為化						X							
既往歴、現病歴	X												
身長、体重[a]	X	X										X	
診察	X	X										X	
バイタルサイン[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図[c]	X	X			X					X		X	
臨床検査[d]	X	X			X							X	
免疫学的検査	X												
妊娠検査[e]	X	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（Lu AA21004）[f]								X	X	X	X		
薬物動態評価用採血（ワルファリン）[g]				X	X	X		X	X	X	X		
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与（ワルファリン）[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬投与（Lu AA21004 又はプラセボ）[h]						X	X	X	X	X			
出血検査		X											
便潜血検査	X[i]	X[i]										X	
PT 及び INR 測定[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CYP 遺伝子多型検討用採血[k]						X							

a. 身長は Day -28～-10 にのみ測定した。
b. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -28～-10、Day -9 及び-1、Day 14 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 -8～-2、Day 1～13 及び Day 15～18 の朝及び終了／中止時に測定した。
c. 12 誘導心電図は Day -1 及び 14 の投与前、投与 2、4、6 及び 8 時間後、Day -28～-10、Day -9 並びに終了／中止時に測定した。
d. 臨床検査（血液生化学検査及び尿検査）は Day -28～-10、Day -1 及び終了／中止時に実施した。臨床検査（血液学的検査）は Day -9 の投与前、Day -28～-10、Day -1 及び終了／中止時に実施した。
e. 妊娠検査（血清 hCG：女性のみ）は Day -28～-10、Day -9、Day -2 及び終了／中止時に実施した。
f. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体（各 6 mL）：Day 11～13 の投与前、Day 14 の投与前、投与 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採血した。
g. ワルファリンの血漿中濃度測定用検体（各 4 mL）：Day -4～-2 及び Day 11～13 の投与前、Day -1 及び 14 の投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採血した。Day 1 の投与 24 時間後の採血は Lu AA21004 又はプラセボの投与前に実施した。
h. 併用投与開始後の INR が 2.6 以上の場合は再検査を実施した。再検査で INR が 2.6 以上 2.9 以下の場合は、Lu AA21004（又はプラセボ）及びワルファリンの投与を継続した。INR が 2.9 を超えた場合、被験者は試験を中止した。再検査で INR が 2.6 未満の場合は、治験責任医師が試験の継続可否を判断した。
i. 便潜血検査を Day -28～-10 又は Day -9、及び終了／中止時に実施した。
j. プロトロンビン時間測定用検体：Day -28～-10、終了来院時及び Day -9 に採血した。Day -8～-2 及び 1～13 は、投与 5 及び 12 時間後に採血し、Day 15～18 もほぼ同じ時刻に採血した（ただし、INR が 1.2 以下で Day 18 の朝に退院した被験者は Day 18 の投与 12 時間後の採血は実施しなかった）。Day -1 及び 14 の採血は、投与前、投与 2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に実施した。
k. CYP 遺伝子多型検討用採血は、無作為化後、Day 1 の治験薬投与前に実施した。

2.7.6.20.2 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 2.7.6.20-3 に示す。

119 例がスクリーニングされ、60 例が組み入れられた。そのうち、ワルファリンの用量調節期に INR を目標値（1.2～1.8）に維持できた 54 例が無作為化された。52 例が試験を完了し、2 例（Lu AA21004 10 mg 群及びプラセボ群各 1 例）が中止した。中止理由は、有害事象 1 例（プラセボ群）、その他 1 例（Lu AA21004 10 mg 群）であった。

治験薬が投与された 54 例全例を、安全性データ、薬物動態データ及び薬力学的データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.20-3　被験者の内訳

	Lu AA21004 10 mg 群	プラセボ群
スクリーニング	119	
治験薬投与例	27	27
完了	26 (96.3)	26 (96.3)
中止	1 (3.7)	1 (3.7)
中止理由		
有害事象	0	1 (3.7)
その他	1 (3.7)	0
安全性データの解析対象集団	27 (100.0)	27 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	27 (100.0)	27 (100.0)
薬力学的データの解析対象集団	27 (100.0)	27 (100.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1.1、Table 15.1.3.1、Table 15.1.5.1（5.3.3.4-7）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.20-4 に示す。

被験者背景に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.20-4　被験者背景

		Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)	全体 (n=54)
性別	男性	12 (44.4)	17 (63.0)	29 (53.7)
	女性	15 (55.6)	10 (37.0)	25 (46.3)
年齢（歳）		41.2 (7.68)	38.7 (8.77)	39.9 (8.26)
人種	白人	24 (88.9)	24 (88.9)	48 (88.9)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (11.1)	3 (11.1)	6 (11.1)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	27 (100.0)	26 (96.3)	53 (98.1)
	その他	0	1 (3.7)	1 (1.9)
体重（kg）		74.21 (10.774)	73.75 (10.155)	73.98 (10.372)
身長（cm）		166.3 (8.79)	168.6 (8.53)	167.4 (8.65)
BMI（kg/m^2）		26.75 (2.455)	25.90 (2.476)	26.32 (2.479)

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（5.3.3.4-7）から引用

（3）薬物動態の結果

ワルファリンと Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを併用投与したときの、*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの薬物動態学的パラメータ並びに薬物相互作用の解析結果を表 2.7.6.20-5 に示す。

投与量で補正した *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの AUC_{24} 及び C_{max} の最小二乗平均値の比（Lu AA21004 10 mg 群／プラセボ群）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。*R*-ワルファリンの t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.00 時間及び 0.50 時間であった。同様に、*S*-ワルファリンでは、いずれも 0.50 時間であった。

ワルファリンと Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを反復併用投与したとき、*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの血漿中濃度は、Day 11～14 のそれぞれ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 11.2.2（5.3.3.4-7）〕。また、ワルファリンと Lu AA21004 10 mg を反復併用投与したとき、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度は、Day 11～14 のそれぞれ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 11.2.3（5.3.3.4-7）〕。

表 2.7.6.20-5　Lu AA21004 が *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリン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（Lu AA21004 10 mg 群／プラセボ群）	
	Lu AA21004 10 mg 群 (n=26)	プラセボ群 (n=26)	点推定値	90%CI
R-ワルファリン				
AUC_{24} (h*ng/mL/mg)	3677.08	3768.85	0.9757	(0.9244, 1.0297)
C_{max} (ng/mL/mg)	208.49	215.22	0.9687	(0.9109, 1.0301)
t_{max} (h) [a]	1.00	0.50	NA	NA
S-ワルファリン				
AUC_{24} (h*ng/mL/mg)	2237.28	2287.88	0.9779	(0.9247, 1.0341)
C_{max} (ng/mL/mg)	153.24	155.82	0.9834	(0.9239, 1.0468)
t_{max} (h) [a]	0.50	0.50	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の順位和検定、R-ワルファリン p = 0.590；S-ワルファリン p = 0.311）
総括報告書 Table 11.d、Table 11.h（5.3.3.4-7）から引用

（4）薬力学的作用の結果

薬力学的パラメータ（INRMax 及び AUCINR）の観測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-6 に示す。

AUCINR 及び INRMax の観測値（最小二乗平均値）並びにこれらのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）には、投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.20-6　Lu AA21004 がワルファリンの薬力学的作用に及ぼす影響

パラメータ（単位）		最小二乗平均値		最小二乗平均値の差（Lu AA21004 10 mg 群－プラセボ群）		p 値
		Lu AA21004 10 mg 群 (n=26)	プラセボ群 (n=26)	点推定値	90%CI	
観測値	INRMax (ratio)	1.51	1.54	-0.04	(-0.19, 0.11)	0.667
	AUCINR (h*Ratio)	34.96	35.87	-0.91	(-3.66, 1.85)	0.584
変化量	INRMax (ratio)	-0.02	0.02	-0.04	(-0.19, 0.11)	0.667
	AUCINR (h*Ratio)	1.16	2.07	-0.91	(-3.66, 1.85)	0.584

総括報告書 Table 11.o（5.3.3.4-7）から引用

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.20-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、ワルファリン用量調節期間において、Lu AA21004 10 mg 群では 14.8%（4/27 例）及びプラセボ群では 11.1%（3/27 例）であり、併用期間において、Lu AA21004 10 mg 群では 70.4%（19/27 例）及びプラセボ群では 51.9%（14/27 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、ワルファリン用量調節期間において、Lu AA21004 10 mg 群では 14.8%（4/27 例）及びプラセボ群では 3.7%（1/27 例）であり、併用期間において、Lu AA21004 10 mg 群では 48.1%（13/27 例）及びプラセボ群では 18.5%（5/27 例）であった。

有害事象の程度は、併用期間においてプラセボ群の 1 例にみられた高度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除き、すべて軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、ワルファリン用量調節期間において、Lu AA21004 10 mg 群では 0%及びプラセボ群では 3.7%（1/27 例）であり、併用期間において、Lu AA21004 10 mg 群及びプラセボ群ではともに 0%であった。

表 2.7.6.20-7　有害事象の概略

		ワルファリン用量調節期間 [a]		併用期間 [b]	
		Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)
すべての有害事象		4 (14.8)	3 (11.1)	19 (70.4)	14 (51.9)
すべての有害事象（件数）		10	3	40	26
因果関係	否定できない	4 (14.8)	1 (3.7)	13 (48.1)	5 (18.5)
	なし	2 (7.4)	2 (7.4)	10 (37.0)	11 (40.7)
程度	軽度	4 (14.8)	3 (11.1)	18 (66.7)	14 (51.9)
	中等度	1 (3.7)	0	3 (11.1)	0
	高度	0	0	0	1 (3.7)
重篤な有害事象		0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	1 (3.7)	0	0

例数（%）

a. ワルファリンのみを服用している期間

b. ワルファリンを Lu AA21004 又はプラセボと併用している期間

総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-7）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.20-8 に示す。

両投与群のワルファリン用量調節期間に 2 例以上に発現した有害事象はなかった。併用期間に 10%以上の頻度で発現した有害事象は、Lu AA21004 10 mg 群では腹痛、便秘、下痢及び悪心であり、プラセボ群では腹痛及び下痢であった。

表 2.7.6.20-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	ワルファリン用量調節期間 [a]		併用期間 [b]	
	Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)
有害事象発現例数	4 (14.8)	3 (11.1)	19 (70.4)	14 (51.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
貧血	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
心臓障害	2 (7.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)
動悸	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
洞性頻脈	1 (3.7)	0	0	0
頻脈	1 (3.7)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (3.7)	2 (7.4)
結膜炎	0	0	0	1 (3.7)
眼刺激	0	0	1 (3.7)	0
眼の異物感	0	0	0	1 (3.7)
胃腸障害	1 (3.7)	0	13 (48.1)	5 (18.5)
腹痛	0	0	4 (14.8)	4 (14.8)
口唇のひび割れ	1 (3.7)	0	2 (7.4)	0
便秘	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)
下痢	0	0	3 (11.1)	3 (11.1)
悪心	0	0	5 (18.5)	2 (7.4)
嘔吐	0	0	0	1 (3.7)
全身障害および投与局所様態	1 (3.7)	0	3 (11.1)	0
疲労	0	0	1 (3.7)	0
倦怠感	0	0	1 (3.7)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (3.7)	0
血管穿刺部位血腫	1 (3.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (3.7)	0	2 (7.4)	3 (11.1)
毛包炎	0	0	0	1 (3.7)
上気道感染	1 (3.7)	0	2 (7.4)	2 (7.4)
臨床検査	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
血圧上昇	1 (3.7)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (3.7)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.7)	0
体液貯留	0	0	1 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.4)
背部痛	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)
筋骨格痛	0	0	0	1 (3.7)
四肢痛	0	0	1 (3.7)	0
神経系障害	1 (3.7)	0	3 (11.1)	1 (3.7)
味覚異常	0	0	1 (3.7)	0
頭痛	1 (3.7)	0	2 (7.4)	1 (3.7)

表 2.7.6.20-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 　基本語	ワルファリン用量調節期間 [a]		併用期間 [b]	
	Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=27)	プラセボ群 (n=27)
精神障害	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0
不安	0	0	1 (3.7)	0
睡眠障害	1 (3.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (3.7)	0	0
不正子宮出血	0	1 (3.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (7.4)	0
鼻出血	0	0	1 (3.7)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7)	0	5 (18.5)	2 (7.4)
皮膚炎	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
斑状出血	0	0	1 (3.7)	0
紅斑	0	0	0	1 (3.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
乾皮症	0	0	1 (3.7)	0
血管障害	1 (3.7)	0	0	0
低血圧	1 (3.7)	0	0	0

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. ワルファリンのみを服用している期間
b. ワルファリンを Lu AA21004 又はプラセボと併用している期間
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-7）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、プラセボ群の 1 例でみられたトランスアミナーゼ上昇であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）に関連する有害事象は 3 例でみられた。プラセボ群の 1 例でトランスアミナーゼ上昇がみられ、中止に至った。2 例（Lu AA21004 10 mg 群及びプラセボ群各 1 例）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加がみられたが、中止には至らなかった。その他の異常値について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサインについて、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例で断続的な血圧上昇がみられ、有害事象と判断された。本事象は回復し、中止には至らなかった。その他のバイタルサインに臨床的に問題となる変化はみられなかった。心電図については、すべての投与群でベースライン時と比べて臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.20.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg とワルファリンを反復併用投与したとき、Lu AA21004 はワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

（2）薬力学的作用

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg とワルファリンを反復併用投与したとき、Lu AA21004 はワルファリンの薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

（3）安全性

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg とワルファリンを反復併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.21 海外第 1 相ジアゼパムとの薬物相互作用試験（113 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-8

2.7.6.21.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.21-1 に示す。

表 2.7.6.21-1　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、Lu AA21004 の反復投与が、ジアゼパム単回併用投与時のジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの薬物動態及び薬力学的作用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 を反復投与したときの、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態を検討する。
· 健康成人を対象として、Lu AA21004 の反復投与時に、ジアゼパム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、二重盲検、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><td></td><td>スクリーニング</td><td>入院</td><td colspan="4">第 1 期</td><td colspan="5">第 2 期</td></tr>
<tr><td>Day</td><td>-28～-2</td><td>-1</td><td>1～14</td><td>15</td><td>16～21</td><td>22～36[a]</td><td>1～14</td><td>15</td><td>16～21</td><td>22</td><td>51</td></tr>
<tr><td>投与順序 I (n=18)</td><td></td><td></td><td colspan="3">Lu AA21004</td><td></td><td colspan="3">プラセボ</td><td rowspan="2">終了/中止時検査</td><td rowspan="2">追跡調査</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>プラセボ</td><td>ジアゼパム</td><td>プラセボ</td><td></td><td>プラセボ</td><td>ジアゼパム</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>投与順序 II (n=18)</td><td></td><td></td><td colspan="3">プラセボ</td><td></td><td colspan="3">Lu AA21004</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>プラセボ</td><td>ジアゼパム</td><td>プラセボ</td><td></td><td>プラセボ</td><td>ジアゼパム</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
a. 第 1 期の Day 36 は第 2 期の Day -1 に該当する。
被験者は第 1 期の Day 1 に投与順序 I 又は II のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。被験者は第 1、2 期ともに、Day -1 に入院し Day 1 の朝退院、その後 Day 10～21 まで再入院し、Day 22 に退院した。治験薬の最終投与から 30 日後（第 2 期の Day 51）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 19 歳以上 45 歳以下の健康な男性又は女性。
(2)　治験実施計画書の要件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)　スクリーニング時の体重が 50 kg 以上かつ BMI が 19～30 kg/m^2 である者。
(5)　妊娠する可能性がある女性及び性機能に問題のない男性の場合、スクリーニング時から治験薬の最終投与 30 日後又は次の正常生理周期開始のいずれか長い方までの期間、適切な避妊の実施に同意した者。妊娠する可能性がない女性とは、不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮）を受けた者又は閉経後 1 年以上経過しており、かつスクリーニング時の FSH が 40 mIU/mL 以上である者とした。
(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 45～100 bpm である者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.21-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(8) 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（睡眠時無呼吸症候群を含む）、心血管系疾患、消化管疾患、神経学的疾患、リウマチ、皮膚及び皮下組織障害、感染症、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患（重症筋無力症を含む）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) 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) ジアゼパム又は類似の作用機序を有する化合物（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (8) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用（1 日あたり 4 杯を超えるアルコール摂取）の既往を有する者。 (9) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）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。 (10) 女性の場合、試験前から試験終了後 30 日まで、妊娠中又は授乳中の者、妊娠を希望する者、又は卵子提供を予定している者。 (11) 男性の場合、試験期間中又は試験終了後 90 日まで、パートナーの妊娠を希望する者、又は精子提供を予定している者。 (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) ベースライン／入院（Day -1）前 6 週以内に、タバコ等ニコチンを含有する何らかの製品（タバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンガムを含むが、これらに限らない）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) 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。 (19) 起立時の血圧低下（1 分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) ベースライン／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、又は脳血管疾患の既往を有する者。 (21) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）時に、12 誘導心電図で治験責任医師又は治験分担医師により、Bazett 法又は Fridericia 法の補正式を用いて補正した QTc 間隔が 470 msec（女性）又は 450 msec（男性）を超えると判断された者。 (22) スクリーニング又はベースライン／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。 (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により臨床的に問題があると判断された者。

表 2.7.6.21-1　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>(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。</td></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><th></th><th>第 1 期（Day 1～21）</th><th>第 2 期（Day 1～21）</th></tr>
<tr><td>投与順序 I
(n=18)</td><td>Treatment A
Day 1～14 及び Day 16～21：
Lu AA21004 10 mg 及びプラセボ
Day 15 : Lu AA21004 10 mg 及びジアゼパム 10 mg</td><td>Treatment B
Day 1～14 及び Day 16～21：プラセボ
Day 15：プラセボ及びジアゼパム 10 mg</td></tr>
<tr><td>投与順序 II
(n=18)</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td></tr>
</table>
治験薬はいずれも 1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻に経口投与した。なお、入院中の Day 14 及び 15 は朝食後約 1.5 時間経過後に投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· ジアゼパム（未変化体）及び N-デスメチルジアゼパム（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
薬力学的作用
コンピュータによる以下の薬力学的検査バッテリーの結果、及びこれらから算出したコンポジットスコア（Critical Flicker Fusion Threshold、Power of Attention、Continuity of Attention、Quality of Working Memory、Quality of Episodic Secondary Memory 及び Speed of Memory）
· Immediate Word Recall（Words Correctly Recalled、Errors）
· Picture Presentation
· Simple Reaction Time
· Digit Vigilance（Targets Detected、Speed、False Alarms）
· Choice Reaction Time（Choice Reaction Time Accuracy）
· Spatial Working Memory（Sensitivity Index、Speed）
· Numeric Working Memory（Sensitivity Index、Speed）
· Delayed Word Recall（Words Correctly Recalled、Errors）
· Word Recognition（Sensitivity Index、Speed、Original Stimuli Accuracy、New Stimuli Accuracy）
· Picture Recognition（Sensitivity Index、Speed、Original Stimuli Accuracy、New Stimuli Accuracy）
· Bond-Lader Visual Analogue Scale of Mood and Alertness（self-related alertness、self-related contentment、self-related calmness）
· Critical Flicker Fusion (CFF) Threshold Test
· Postural Stability（1/3 degree Angle of Arc）
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 つ以上の薬物動態学的パラメータの算出が可能で、ベースライン及びベースライン後の時点で少なくとも 1 つ以上の薬力学的作用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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.21-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**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、ジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、C_{max}、t_{max}）の要約統計量を算出した。Lu AA21004 の反復投与がジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの薬物動態に及ぼす影響を、投与順序、Treatment（A 又は B）及び投与期を固定効果、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。ジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの AUC_{last} 及び C_{max} 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+ジアゼパム／プラセボ+ジアゼパム）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。 Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の定常状態は、Day 11～14 のそれぞれの投与前血漿中濃度（トラフ値）により評価した。 **薬力学的作用の解析** 薬力学的データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004 の反復投与がジアゼパムの薬力学的作用に及ぼす影響を、各評価項目の Day 14 及び 15 の各評価時点におけるベースラインからの変化量を従属変数、各投与期のベースライン値を共変量、投与順序、Treatment（A 又は B）及び投与期を固定効果、投与順序でネストした被験者を変量効果とした ANCOVA により検討した。 **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。有害事象の発現例数及び発現頻度の要約統計量を Treatment（A 又は B）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、基準値外の値を示した被験者数を集計し、事前に設定した異常値を示した被験者の一覧表を作成した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、各評価時点の観測値の要約統計量を算出した。さらに、事前に設定した基準値外の値を示した被験者の一覧表を作成した。
計画被験者数	36 例（各投与順序 18 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 11 月 13 日 試験終了日：2009 年 5 月 3 日

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.21-2 に示す。

表 2.7.6.21-2　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（第 1 期）							休薬期間			投与期間（第 2 期）							終了/中止	追跡調査[a]
Day	-28～-2	-1	1	2～9	10	11～13	14	15	16～21	22	23～35	36	1	2～9	10	11～13	14	15	16～21	22	51（第 2 期）
同意取得	X																				
選択／除外基準	X	X																			
既往歴／被験者背景	X																				
身長、BMI	X																				
診察	X	X			X					X		X			X					X	
バイタルサイン[b]	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図[c]	X	X					X	X				X					X	X		X	
臨床検査[d]	X	X										X								X	
免疫学的検査	X																				
妊娠検査[e]	X	X			X							X			X					X	
尿中薬物／アルコール／コチニンスクリーニング	X	X			X							X			X						
薬物動態評価用採血（Lu AA21004）[f]						X	X	X								X	X	X			
薬物動態評価用採血（ジアゼパム）[g]								X	X	X								X	X	X	
薬力学的作用の評価[h]	X	X					X	X									X	X			
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬／服薬日誌の交付			X										X								
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X		
ジアゼパム投与								X										X			
CYP 遺伝子多型検討用採血			X																		

a. Day 51（治験薬の最終投与から 30 日後）に、最終来院以降新たに発現した有害事象／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。

b. バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数及び体温）は、Day -28～-2、各投与期の Day -1、Day 10、第 1 期の Day 22 及び終了／中止時並びに各投与期の Day 1、Day 11～21 の投与前に測定した。血圧及び脈拍数は、各投与期の Day 14 及び 15 の投与 1、2、4、8 及び 12 時間後にも測定した。

c. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、各投与期の Day -1、各投与期の Day 14 及び 15 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。

d. 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、各投与期の Day -1 及び終了／中止時に実施した。閉経後の女性は、Day -28～-2 に FSH 検査を実施した。

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

f. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体：各投与期の Day 11～13 の投与前、Day 14 の投与前、投与 1、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採血した。

g. ジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの血漿中濃度測定用検体：各投与期の Day 15 の投与前、投与 0.5、1、3、4、6、8、10、12、16、24、48、72、96、120、132、144、156 及び 168 時間後に採血した。

h. 薬力学的作用は、各投与期の Day 14 及び 15 の投与前、投与 4.5、6.5、8.5、10.5、12.5 及び 23 時間後（Day 14 の投与 23 時間後は Day 15 の投与前にあたる）に評価した。トレーニングは、Day -28～-2 及び第 1 期の Day -1 に、各 2 回実施した。

2.7.6.21.2 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 2.7.6.21-3 に示す。

174 例がスクリーニングされ、そのうち 54 例（各投与順序 27 例）が無作為化された。54 例のうち 32 例（各投与順序 16 例）が試験を完了し、22 例（各投与順序 11 例）が中止した。中止理由は、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（投与順序 I）、自発的な中止が 1 例（投与順序 II）、その他が 20 例（各投与順序 10 例）であった。その他の内訳は、治験依頼者による試験中止が 18 例、コカイン検査結果陽性が 1 例、及び第 2 期入院時の CK 検査値基準値外が 1 例であった。

治験薬を 1 回以上投与された 54 例（各投与順序 27 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、第 1 期の Day 14 までに投与を中止した 19 例（投与順序 I で 9 例、投与順序 II で 10 例）を除く 35 例（投与順序 I で 18 例、投与順序 II で 17 例）を薬物動態データ及び薬力学的データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.21-3　被験者の内訳

	投与順序 I	投与順序 II
スクリーニング	174	
治験薬投与例	27	27
完了	16 (59.3)	16 (59.3)
中止	11 (40.7)	11 (40.7)
中止理由		
治験実施計画書からの逸脱	1 (3.7)	0
自発的な中止	0	1 (3.7)
その他	10 (37.0)	10 (37.0)
安全性データの解析対象集団	27 (100.0)	27 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	18 (66.7)	17 (63.0)
薬力学的データの解析対象集団	18 (66.7)	17 (63.0)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1.1、Table 15.1.3.1、Table 15.1.5.1（5.3.3.4-8）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.21-4 に示す。

被験者背景に、投与順序間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.21-4　被験者背景

		投与順序 I (n=27)	投与順序 II (n=27)	全体 (n=54)
性別	男性	19 (70.4)	20 (74.1)	39 (72.2)
	女性	8 (29.6)	7 (25.9)	15 (27.8)
年齢（歳）		28.4 (7.47)	28.3 (8.38)	28.3 (7.87)
人種	白人	25 (92.6)	23 (85.2)	48 (88.9)
	黒人	2 (7.4)	4 (14.8)	6 (11.1)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	2 (7.4)	4 (14.8)	6 (11.1)
	その他	25 (92.6)	23 (85.2)	48 (88.9)
体重（kg）		76.3 (13.08)	82.3 (13.06)	79.3 (13.30)
身長（cm）		173.9 (10.51)	176.1 (9.40)	175.0 (9.93)
BMI（kg/m^2）		25.1 (2.93)	26.4 (2.54)	25.8 (2.80)

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.b（5.3.3.4-8）から引用

（3）薬物動態の結果

Lu AA21004 10 mg 又はプラセボとジアゼパム 10 mg を併用投与したときの、ジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパ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 2.7.6.21-5 に示す。

ジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗平均値の比（Lu AA21004 併用投与時／プラセボ併用投与時）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。

ジアゼパムの t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 併用投与時とプラセボ併用投与時でともに 1.00 時間であった。N-デスメチルジアゼパムの t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 併用投与時とプラセボ併用投与時でそれぞれ 131.98 及び 131.97 時間であった。

Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度は、Day 11～14 のそれぞれのトラフ値の推移から、ジアゼパムと併用投与する Day 15 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 15.2.3.1（5.3.3.4-8）〕。

表 2.7.6.21-5　Lu AA21004 がジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパム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（Lu AA21004 併用／プラセボ併用）	
	n	Lu AA21004 +ジアゼパム 併用投与	n	プラセボ +ジアゼパム 併用投与	点推定値	90%CI
ジアゼパム						
AUC_{last} (h*ng/mL)	34	5843.41	33	5569.24	1.0492	(1.0297, 1.0691)
C_{max} (ng/mL)	34	231.53	33	243.89	0.9493	(0.8789, 1.0254)
t_{max} (h) [a]	32	1.00	32	1.00	NA	NA
N-デスメチルジアゼパム						
AUC_{last} (h*ng/mL)	29	4663.56	31	4473.28	1.0425	(1.0185, 1.0671)
C_{max} (ng/mL)	29	36.36	31	35.05	1.0372	(1.0098, 1.0654)
t_{max} (h) [a]	25	131.98	25	131.97	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、ジアゼパム p=0.421；N-デスメチルジアゼパム p=0.138）
総括報告書 Table 11.c、Table 15.2.6.1（5.3.3.4-8）から引用

（4）薬力学的作用の結果

Lu AA21004 10 mg 又はプラセボとジアゼパム 10 mg を併用投与したときの、各投与期の Day 15 における各コンポジットスコア（Critical Flicker Fusion Threshold、Power of Attention、Continuity of Attention、Quality of Working Memory、Quality of Episodic Secondary Memory 及び Speed of Memory）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.21-6 に示す。

Day 15 の各評価時点において、Lu AA21004 の反復投与時にジアゼパムを併用投与したとき、及びプラセボの反復投与時にジアゼパムを併用投与したときの各コンポジットスコアのベースラインからの変化量に統計学的に有意な差はみられなかった。

Day 14 の各評価時点における比較においても、Lu AA21004 投与時とプラセボ投与時の各コンポジットスコアの変化量に統計学的に有意な差はみられなかった〔総括報告書 Table 11.g（5.3.3.4-8）〕。

Day 15 の各評価時点における各サブタスクのスコアのベースラインからの変化量は、一部の項目で統計学的に有意な差がみられたものの（投与 10.5 時間後の Digit Vigilance Targets Detected、投与 10.5 時間後の Spatial Working Memory Sensitivity Index、投与 23 時間後の Picture Recognition Sensitivity Index 及び投与 6.5 時間後の Self-rated Contentment）、全体として Lu AA21004 にジアゼパムを併用投与したときとプラセボにジアゼパムを併用投与したときの間で明らかな違いはみられなかった。Day 14 における各サブタスクのスコアの変化量についても、一部の項目で統計学的に有意な差がみられたものの（投与 23 時間後の Spatial Working Memory Speed Mean、投与 4.5 時間後の Numeric Working Memory Sensitivity Index、投与 10.5 及び 23 時間後の Picture Recognition Sensitivity Index）、Lu AA21004 投与時とプラセボ投与時の間で明らかな違いはみられなかった〔総括報告書 Table 15.2.10.1（5.3.3.4-8）〕。

表 2.7.6.21-6　Lu AA21004 がジアゼパムの薬力学的作用に及ぼす影響

パラメータ（単位）	最小二乗平均値（標準誤差）				最小二乗平均値の差（Lu AA21004 併用－プラセボ併用）		p 値
	n	Lu AA21004 +ジアゼパム 併用投与	n	プラセボ +ジアゼパム 併用投与	点推定値	90%CI	
Critical Flicker Fusion Threshold (Hz)							
投与 4.5 時間後	34	-0.3 (0.47)	33	-0.8 (0.47)	0.5	(-0.4, 1.4)	0.359
投与 6.5 時間後	34	1.0 (0.60)	33	-0.3 (0.61)	1.3	(-0.0, 2.6)	0.111
投与 8.5 時間後	34	-0.0 (0.67)	32	-0.5 (0.69)	0.5	(-1.2, 2.1)	0.638
投与 10.5 時間後	34	-1.3 (0.70)	32	0.2 (0.72)	-1.4	(-3.1, 0.3)	0.165
投与 12.5 時間後	34	-0.6 (0.66)	32	-0.8 (0.68)	0.2	(-1.4, 1.7)	0.864
投与 23 時間後	34	-1.0 (0.72)	33	-0.6 (0.73)	-0.5	(-2.2, 1.3)	0.660
Power of Attention (msec)							
投与 4.5 時間後	34	-7.24 (12.920)	33	0.09 (13.116)	-7.33	(-36.98, 22.33)	0.679
投与 6.5 時間後	34	3.37 (16.749)	33	12.32 (17.015)	-8.95	(-48.94, 31.05)	0.710
投与 8.5 時間後	34	-25.64 (13.799)	33	-22.61 (13.995)	-3.03	(-33.07, 27.01)	0.865
投与 10.5 時間後	34	-0.89 (22.203)	32	10.75 (22.847)	-11.64	(-64.84, 41.55)	0.716
投与 12.5 時間後	34	-3.69 (15.098)	32	-7.75 (15.515)	4.06	(-27.83, 35.95)	0.830
投与 23 時間後	34	31.31 (17.978)	33	45.90 (18.225)	-14.59	(-57.14, 27.96)	0.566
Continuity of Attention							
投与 4.5 時間後	34	-0.98 (0.666)	33	-1.64 (0.676)	0.66	(-0.94, 2.25)	0.495
投与 6.5 時間後	34	-1.21 (0.721)	33	-2.73 (0.729)	1.52	(0.25, 2.78)	0.051
投与 8.5 時間後	34	-1.44 (0.666)	33	-1.76 (0.676)	0.32	(-1.13, 1.77)	0.711
投与 10.5 時間後	34	-1.41 (0.792)	32	-2.98 (0.814)	1.58	(-0.15, 3.30)	0.131
投与 12.5 時間後	34	-1.04 (0.675)	32	-2.31 (0.695)	1.27	(-0.37, 2.90)	0.199
投与 23 時間後	34	-1.43 (0.791)	33	-3.06 (0.802)	1.63	(-0.12, 3.39)	0.124
Quality of Working Memory (SI)							
投与 4.5 時間後	34	0.06 (0.029)	33	-0.01 (0.029)	0.070	(0.00, 0.14)	0.084
投与 6.5 時間後	34	-0.01 (0.025)	33	-0.06 (0.025)	0.047	(-0.01, 0.11)	0.195
投与 8.5 時間後	34	-0.05 (0.043)	32	-0.09 (0.044)	0.038	(-0.05, 0.13)	0.489
投与 10.5 時間後	34	-0.04 (0.034)	32	-0.10 (0.035)	0.056	(-0.02, 0.13)	0.232
投与 12.5 時間後	34	0.01 (0.025)	32	-0.02 (0.026)	0.033	(-0.02, 0.09)	0.338
投与 23 時間後	34	-0.01 (0.043)	33	-0.07 (0.044)	0.062	(-0.02, 0.14)	0.215
Quality of Episodic Secondary Memory (%)							
投与 4.5 時間後	34	-21.18 (7.000)	33	-8.98 (7.081)	-12.20	(-27.27, 2.86)	0.179
投与 6.5 時間後	34	-20.10 (8.697)	33	-31.97 (8.804)	11.87	(-7.63, 31.37)	0.310
投与 8.5 時間後	34	-22.56 (8.401)	32	-29.70 (8.599)	7.13	(-9.52, 23.78)	0.473
投与 10.5 時間後	34	-27.16 (9.705)	32	-29.92 (9.882)	2.76	(-13.49, 19.01)	0.774
投与 12.5 時間後	34	-30.95 (9.058)	32	-31.92 (9.262)	0.97	(-16.40, 18.34)	0.925
投与 23 時間後	34	-15.18 (9.351)	33	-11.13 (9.418)	-4.05	(-19.79, 11.68)	0.663
Speed of Memory (msec)							
投与 4.5 時間後	34	41.20 (47.228)	33	-48.06 (47.877)	89.26	(-23.14, 201.65)	0.188
投与 6.5 時間後	34	-4.13 (47.001)	33	-65.36 (47.649)	61.24	(-50.54, 173.01)	0.364
投与 8.5 時間後	34	-120.57 (49.800)	32	-147.25 (51.050)	26.68	(-68.00, 121.35)	0.636
投与 10.5 時間後	34	21.15 (62.550)	32	8.26 (64.061)	12.89	(-105.67, 131.45)	0.855
投与 12.5 時間後	34	-65.93 (46.635)	32	-78.33 (47.986)	12.40	(-99.36, 124.16)	0.854
投与 23 時間後	34	58.84 (46.355)	33	49.79 (46.974)	9.05	(-93.22, 111.31)	0.882

総括報告書 Table 11.f、Table 15.2.9.1（5.3.3.4-8）から引用

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.21-7 に示す。

有害事象の発現頻度は、Treatment A では 43.2%（19/44 例）及び Treatment B では 37.2%（16/43 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、Treatment A では 34.1%（15/44 例）及び Treatment B では 34.9%（15/43 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 2.7.6.21-7　有害事象の概略

		Treatment A [a] (n=44)	Treatment B [b] (n=43)	全体 (n=54)
すべての有害事象		19 (43.2)	16 (37.2)	27 (50.0)
すべての有害事象（件数）		52	64	116
因果関係	否定できない	15 (34.1)	15 (34.9)	23 (42.6)
	なし	6 (13.6)	6 (14.0)	10 (18.5)
程度	軽度	18 (40.9)	16 (37.2)	26 (48.1)
	中等度	4 (9.1)	2 (4.7)	6 (11.1)
	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（%）

a. Day 1～14 及び Day 16～21：Lu AA21004 10 mg +プラセボ併用投与、Day 15：Lu AA21004 10 mg +ジアゼパム 10 mg 併用投与

b. Day 1～14 及び Day 16～21：プラセボ投与、Day 15：プラセボ+ジアゼパム 10 mg 併用投与

総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-8）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.21-8 に示す。

Treatment A で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、上腹部痛、悪心、嘔吐及び頭痛であった。Treatment B で 5%以上の頻度で発現した有害事象は、浮動性めまい、頭痛、不眠症及び口腔咽頭痛であった。

表 2.7.6.21-8　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 　基本語	Treatment A [a] (n=44)	Treatment B [b] (n=43)	全体 (n=54)
有害事象発現例数	19 (43.2)	16 (37.2)	27 (50.0)
眼障害	1 (2.3)	3 (7.0)	4 (7.4)
眼乾燥	0	2 (4.7)	2 (3.7)
眼刺激	1 (2.3)	0	1 (1.9)
眼充血	0	2 (4.7)	2 (3.7)
羞明	0	2 (4.7)	2 (3.7)
胃腸障害	13 (29.5)	4 (9.3)	15 (27.8)
腹部不快感	1 (2.3)	0	1 (1.9)
下腹部痛	0	1 (2.3)	1 (1.9)
上腹部痛	3 (6.8)	0	3 (5.6)
アフタ性口内炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
便秘	1 (2.3)	0	1 (1.9)
下痢	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (5.6)
鼓腸	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (5.6)
消化器痛	0	2 (4.7)	2 (3.7)
粘液便	0	1 (2.3)	1 (1.9)
悪心	8 (18.2)	2 (4.7)	9 (16.7)
嘔吐	3 (6.8)	1 (2.3)	4 (7.4)
全身障害および投与局所様態	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (5.6)
無力症	0	1 (2.3)	1 (1.9)
疲労	0	1 (2.3)	1 (1.9)
熱感	0	1 (2.3)	1 (1.9)
歩行障害	0	1 (2.3)	1 (1.9)
不活発	1 (2.3)	0	1 (1.9)
臨床検査	0	1 (2.3)	1 (1.9)
体温上昇	0	1 (2.3)	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.5)	2 (4.7)	4 (7.4)
関節痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
背部痛	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (5.6)
筋肉痛	0	1 (2.3)	1 (1.9)
神経系障害	4 (9.1)	10 (23.3)	12 (22.2)
注意力障害	0	2 (4.7)	2 (3.7)
浮動性めまい	2 (4.5)	4 (9.3)	5 (9.3)
頭痛	4 (9.1)	6 (14.0)	9 (16.7)
傾眠	1 (2.3)	0	1 (1.9)
失神	0	1 (2.3)	1 (1.9)
精神障害	1 (2.3)	4 (9.3)	5 (9.3)
怒り	0	1 (2.3)	1 (1.9)
多幸気分	1 (2.3)	0	1 (1.9)
不眠症	0	3 (7.0)	3 (5.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3)	1 (1.9)
月経困難症	0	1 (2.3)	1 (1.9)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

a. Day 1～14 及び Day 16～21：Lu AA21004 10 mg +プラセボ併用投与、Day 15：Lu AA21004 10 mg +ジアゼパム 10 mg 併用投与

b. Day 1～14 及び Day 16～21：プラセボ投与、Day 15：プラセボ+ジアゼパム 10 mg 併用投与

総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-8）から引用

表 2.7.6.21-8　すべての有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	Treatment A [a] (n=44)	Treatment B [b] (n=43)	全体 (n=54)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.1)	6 (14.0)	9 (16.7)
咳嗽	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (3.7)
咽喉乾燥	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.9)
鼻出血	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (3.7)
鼻閉	1 (2.3)	0	1 (1.9)
口腔咽頭痛	2 (4.5)	3 (7.0)	4 (7.4)
肺うっ血	0	1 (2.3)	1 (1.9)
鼻漏	0	1 (2.3)	1 (1.9)
副鼻腔うっ血	0	1 (2.3)	1 (1.9)
咽喉刺激感	0	1 (2.3)	1 (1.9)
外科および内科処置	1 (2.3)	0	1 (1.9)
人工流産	1 (2.3)	0	1 (1.9)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14 及び Day 16～21：Lu AA21004 10 mg +プラセボ併用投与、Day 15：Lu AA21004 10 mg +ジアゼパム 10 mg 併用投与
b. Day 1～14 及び Day 16～21：プラセボ投与、Day 15：プラセボ+ジアゼパム 10 mg 併用投与
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-8）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なかった。投与順序 I の 1 例は、異常値（第 2 期の入院時にみられた基準値外の CK）のため中止に至ったが、運動によるものであると判断された。

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なかった。

5）妊娠

1 例に妊娠が報告された。被験者識別コード 110（投与順序 I）は、第 2 期 Day 36 の妊娠検査で陽性となり、試験を中止した。Day 61 に人工妊娠中絶し、本事象（人工流産）は治験薬との因果関係は関連なしと判断された。追跡調査（Day 95）で実施された妊娠検査は陰性であった。

2.7.6.21.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg の反復投与時にジアゼパム 10 mg を単回併用投与したとき、ジアゼパム及び N-デスメチルジアゼパムの薬物動態に影響はなかった。

（2）薬力学的作用

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg の反復投与時にジアゼパム 10 mg を単回併用投与したとき、ジアゼパムの薬力学的作用（コンポジットスコアに基づく認知機能評価）に影響はなかった。

（3）安全性

・健康成人に、Lu AA21004 10 mg の反復投与時にジアゼパム 10 mg を単回併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.22 海外第 1 相エタノールとの薬物相互作用試験（110 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-9

2.7.6.22.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.22-1 に示す。

表 2.7.6.22-1　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、Lu AA21004 とエタノールを併用投与したときの薬力学的作用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 とエタノールを併用投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
· 健康成人を対象として、Lu AA21004 とエタノールを併用投与したときの安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、第 1 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間比較、4 期 4 順のクロスオーバー試験である。
第 1 期の Day 1 に、投与群 1 では 48 例の男女を投与順序 I、II、III 及び IV にそれぞれ 12 例を割り付けることとした。投与群 2 では 32 例の男性を投与順序 I、II、III 及び IV にそれぞれ 8 例を割り付けることとした。各投与期とも被験者は Day -1 に入院し、Day 6 に退院した。各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上設けた。治験薬の最終投与から 30 日後に電話による追跡調査を実施した。
投与順序を以下に示す。
<table>
<tr><th></th><th>投与順序</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th><th>第 4 期</th></tr>
<tr><td rowspan="4">投与群 1</td><td>I</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>II</td><td>B</td><td>A</td><td>D</td><td>C</td></tr>
<tr><td>III</td><td>C</td><td>D</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>D</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td rowspan="4">投与群 2</td><td>I</td><td>E</td><td>F</td><td>G</td><td>H</td></tr>
<tr><td>II</td><td>F</td><td>E</td><td>H</td><td>G</td></tr>
<tr><td>III</td><td>G</td><td>H</td><td>E</td><td>F</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>H</td><td>G</td><td>F</td><td>E</td></tr>
</table>
Treatment A：Lu AA21004 20 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与
Treatment B：Lu AA21004 20 mg +プラセボ併用投与
Treatment C：プラセボ+エタノール 0.6 g/kg 併用投与
Treatment D：プラセボ+プラセボ併用投与
Treatment E：Lu AA21004 40 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与
Treatment F：Lu AA21004 40 mg +プラセボ併用投与
Treatment G：プラセボ+エタノール 0.6 g/kg 併用投与
Treatment H：プラセボ+プラセボ併用投与</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、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、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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.22-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	・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、ホルモン剤の使用（避妊インプラント、注射、混合ピル、ミニピル、パッチ）、バリア型避妊（殺精子剤入り男性用コンドーム、殺精子剤入りキャップと男性用コンドーム、殺精子剤入りダイアフラムと男性用コンドーム）、並びに IUD とした。 (6) 男性の場合、治験薬の最終投与 1 ヵ月後まで適切な避妊（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、治験薬の最終投与 30 日後までの精子提供は控えること。 (7) 一定の飲酒歴（1 週間あたり 2 単位以上 14 単位以下のアルコール摂取）を有する者。1 単位はビール 247 mL、スピリッツ（25 mL）、ワイン 118 mL。 (8) 安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）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) ベースライン／入院（第 1 期の 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 Lu AA21004 の投与を受けたことがある者。 (3) 治験実施医療機関の従業員、又は本試験の実施に関与する従業員の近親者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）。 (4) 試験開始前 45 日以内に 400 mL を超える輸血若しくは献血を行った者、又は試験期間中に献血を行う予定のある者。 (5) Lu AA21004 又は類似の作用機序を有する化合物（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (6) アルコールや関連化合物に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (7) DSM-IV-TR による物質若しくはアルコールの乱用又は依存症の既往を有する者、又は 1 日あたり 4 杯以上のアルコール飲料を摂取している者。 (8) 入院時に治験実施医療機関で実施した尿中薬物検査又は尿中アルコール検査が陽性であった者。 (9) 入院（第 1 期の Day -1）前 30 日以内に臨床的に問題となる急性疾患に罹患した者。 (10) ベースライン／入院（第 1 期の Day -1）前 6 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純性虫垂切除術を除く）、胸部外科手術又は大血管手術を受けた者。 (11) 癌（皮膚の基底細胞癌及びステージ 1 の扁平上皮癌を除く）の既往を有し、本治験薬の初回投与時点で寛解から 5 年未満の者。 (12) 併用禁止の一覧表に示されている薬剤、補助食品又は食品を摂取した者。ただし、タケダグローバル研究開発センターの裁量で使用を許可したものを除く。 (13) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (14) スクリーニング又は入院（第 1 期の Day -1）時に血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超えた者。 (15) スクリーニング又は入院（第 1 期の Day -1）時に CK が基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた者。 (16) 仰臥位拡張期血圧が 90 mmHg を超える、又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 分空けて測定した仰臥位及び立位の収縮期血圧の差）が 25 mmHg 以上の者。 (18) 入院（第 1 期の 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（第 1 期の 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。

表 2.7.6.22-1　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>(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及び試験期間中にそれらを控える意思のない者。
(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) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体が陽性の者。
(24) スクリーニング又は入院時に ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者、説明のつかないトランスアミナーゼ値上昇を認める者、若しくは活動性肝疾患や活動性胆嚢疾患又は黄疸を有する者。
(25) TSH が基準値外である者。</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>Treatment A～H の各投与内容を以下に示す。
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Lu AA21004</th><th>エタノール</th></tr>
<tr><td>A</td><td>20 mg</td><td>0.6 g/kg</td></tr>
<tr><td>B</td><td>20 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>C</td><td>プラセボ</td><td>0.6 g/kg</td></tr>
<tr><td>D</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>E</td><td>40 mg</td><td>0.6 g/kg</td></tr>
<tr><td>F</td><td>40 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>G</td><td>プラセボ</td><td>0.6 g/kg</td></tr>
<tr><td>H</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
各投与期の Day 1 に Lu AA21004 又はプラセボカプセルを朝食 1.5 時間後に単回経口投与した。投与 5 時間後、かつ食事を摂取して少なくとも 2 時間経過した後、エタノール又はプラセボ液剤を 3 回に分けて 30 分以内に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬力学的作用
コンピュータによる以下の薬力学的評価バッテリー
主な評価項目
· Speed of detections on the digit vigilance task
· Body sway/postural stability
· Self-rated alertness as documented on the Bond-Lader scale
その他の評価項目
· Power of attention
· Continuity of attention
· Quality of working memory
· Quality of episodic memory
· Speed of Memory
· Self-rated calmness and contentment from the Bond-Lader Scale
薬物動態
Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）、Lu AA39835（代謝物）及びエタノール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、4 つの投与期の投与をすべて完了した被験者
· 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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.22-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**薬力学的作用の解析** 薬力学的データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004 とエタノールを併用投与したときの薬力学的相互作用を検討するため、各評価項目の各評価時点におけるベースラインからの変化量について、各投与期のベースライン値を共変量、投与順序、Treatment 及び投与期を固定効果、投与順序でネストした被験者を変量効果とした ANCOVA を用いて評価した。各評価時点において、4 つの異なる Treatment 間の検査スコアについて対比較を行った。対比較は、Lu AA21004 +エタノール併用投与時とプラセボ+エタノール併用投与時（Treatment A vs C 及び Treatment E vs G）、及び Lu AA21004 +エタノール併用投与時と Lu AA21004 +プラセボ併用投与時（Treatment A vs B 及び Treatment E vs F）で行った。 **薬物動態の解析** 薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443、Lu AA39835 及びエタノールの薬物動態学的パラメータ（AUC_{∞}、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}）の要約統計量を算出した。Lu AA21004 とエタノールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用を検討するため、投与順序、Treatment 及び投与期を固定効果、投与順序でネストした被験者を変量効果とした ANOVA を用いて評価した。Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の C_{max} 及び AUC_{∞} の自然対数変換した値を用いて、Lu AA21004 +プラセボ併用投与時に対する Lu AA21004 +エタノール併用投与時の最小二乗平均値の比（Lu AA21004 +エタノール／Lu AA21004 +プラセボ）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。エタノールの C_{max} 及び AUC_{last} についても同様に点推定値及び 90%信頼区間を算出した。t_{max} の比較には、Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。 **安全性の解析** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等の要約統計量を Treatment（Lu AA21004 +エタノール、Lu AA21004 +プラセボ、プラセボ+エタノール、プラセボ+プラセボ）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（投与中止後の経過を含む）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他の要因がほぼ除外される場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係（投与中止後の経過を含む）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、薬理作用又は化学構造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及び基準値外の項目の一覧表を作成した。 バイタルサインについて、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。また、事前に設定した基準値外の項目を集計した。 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。また、基準値外の項目を集計した。
計画被験者数	80 例（投与群 1：48 例、投与群 2：32 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 9 月 22 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 6 月 27 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 2.7.6.22-2 に示す。

表 2.7.6.22-2　試験スケジュール

	スクリーニング	第 1 期			第 2～4 期			第 4 期	終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Day	-28～-2	-1	1	2～6	-1	1	2～6	7～13	14	31
同意取得	X									
選択／除外基準	X	X			X					
既往歴／被験者背景	X	X								
無作為化			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	
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 [g]			X	X		X	X			
薬力学的作用の評価 [h]			X	X		X	X			
前治療／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
治験薬投与			X			X				
エタノール投与			X			X				
CYP 遺伝子多型検討用採血			X							

a. 中止した被験者は可能な限り速やかに来院し、中止時検査を実施した。

b. Day 31（治験薬の最終投与から 30 日後）に、最終来院以降新たに発現した有害事象／重篤な有害事象、及び最終来院以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。

c. 身長及び BMI は Day -28～-2 にのみ測定した。

d. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -28～-2、各投与期の Day -1、及び各投与期の Day 1 の治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間、Day 3～6 の毎朝、並びに終了／中止時に測定した。

e. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、各投与期の Day -1、及び各投与期の Day 1 の治験薬投与前、治験薬投与後 4 及び 10 時間、並びに終了／中止時に測定した。

f. 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：各投与期の治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、3、4、5.5、6.5、7.5、9.5、11.5、13.5、23.5、36、48、72、96 及び 120 時間に採血した。
エタノールの血漿中濃度測定用検体：各投与期のエタノール又はプラセボ液剤の投与前、投与後 0.5、1.5、2.5、4.5、6.5、8.5、18.5 及び 24 時間に採血した。

h. 薬力学的作用の評価は、各投与期の Day 1 の治験薬投与前、エタノール又はプラセボ液剤の投与後 1、2、4、6、8、18 及び 21 時間に実施した。薬力学的作用の評価のトレーニングは、Day -28～-2 及び第 1 期の Day -1 に、それぞれ 2 回ずつ実施した。

2.7.6.22.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を投与群別に表 2.7.6.22-3（投与群 1）及び表 2.7.6.22-4（投与群 2）に示す。

208 例がスクリーニングされ、そのうち 77 例（投与群 1：45 例、投与群 2：32 例）が無作為化された。

投与群 1 では、45 例のうち 28 例が試験を完了し、17 例が中止した。45 例を安全性データの解析対象集団とし、うち 42 例を薬物動態データの解析対象集団とした。投与順序 IV の第 1 期はプラセボのみの投与のため、第 1 期で投与中止した投与群 1 の 3 例は、薬物動態データの解析対象集団から除外した。また、26 例を薬力学的データの解析対象集団とした。

投与群 2 では、32 例のうち 27 例が試験を完了し、5 例が中止した。32 例を安全性データ及び薬物動態データの解析対象集団とし、22 例を薬力学的データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.22-3　被験者の内訳（投与群 1）

	投与順序 I	投与順序 II	投与順序 III	投与順序 IV	全体
治験薬投与例	11	12	11	11	45
完了 [a]	6 (54.5)	9 (75.0)	7 (63.6)	6 (54.5)	28 (62.2)
中止	5 (45.5)	3 (25.0)	4 (36.4)	5 (45.5)	17 (37.8)
安全性データの解析対象集団	11 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	45 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	11 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	8 (72.7)	42 (93.3)
薬力学的データの解析対象集団	6 (54.5)	8 (66.7)	6 (54.5)	6 (54.5)	26 (57.8)

例数（%）

a. 最終投与以後に中止した 2 例を含む。

総括報告書 Table 15.1.4、Table 15.1.6（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-4　被験者の内訳（投与群 2）

	投与順序 I	投与順序 II	投与順序 III	投与順序 IV	全体
治験薬投与例	8	8	8	8	32
完了 [a]	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	27 (84.4)
中止	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (15.6)
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)	32 (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)	32 (100.0)
薬力学的データの解析対象集団	6 (75.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	22 (68.8)

例数（%）

a. 最終投与以後に中止した 5 例を含む。

総括報告書 Table 15.1.4、Table 15.1.6（5.3.3.4-9）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を投与群別に表 2.7.6.22-5（投与群 1）及び表 2.7.6.22-6（投与群 2）に示す。

被験者背景に、各投与群とも投与順序間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.22-5　被験者背景（投与群 1）

		投与順序 I (n=11)	投与順序 II (n=12)	投与順序 III (n=11)	投与順序 IV (n=11)	全体 (n=45)
性別	男性	7 (63.6)	8 (66.7)	5 (45.5)	6 (54.5)	26 (57.8)
	女性	4 (36.4)	4 (33.3)	6 (54.5)	5 (45.5)	19 (42.2)
年齢（歳）		26.4 (5.24)	24.7 (6.40)	26.4 (4.80)	25.5 (4.78)	25.7 (5.24)
人種	白人	11 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	45 (100.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0
体重（kg）		76.65 (10.156)	71.72 (14.881)	75.14 (12.325)	74.03 (9.677)	74.32 (11.747)
身長（cm）		174.8 (8.39)	172.9 (9.05)	171.9 (12.58)	177.9 (8.17)	174.4 (9.64)
BMI（kg/m^2）		25.05 (2.728)	23.78 (3.336)	25.29 (1.771)	23.35 (2.254)	24.36 (2.650)

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.b、Table 15.1.7（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-6　被験者背景（投与群 2）

		投与順序 I (n=8)	投与順序 II (n=8)	投与順序 III (n=8)	投与順序 IV (n=8)	全体 (n=32)
性別	男性	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
	女性	0	0	0	0	0
年齢（歳）		29.6 (6.09)	31.9 (10.01)	28.1 (6.62)	33.3 (8.36)	30.7 (7.79)
人種	白人	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	31 (96.9)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
体重（kg）		77.19 (8.753)	78.34 (8.023)	77.04 (10.312)	78.26 (9.868)	77.71 (8.843)
身長（cm）		177.6 (5.88)	179.4 (4.93)	177.6 (8.99)	178.5 (5.78)	178.3 (6.30)
BMI（kg/m^2）		24.44 (2.518)	24.38 (2.572)	24.38 (1.980)	24.53 (2.494)	24.43 (2.284)

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.b、Table 15.1.7（5.3.3.4-9）から引用

（3）薬力学的作用の結果

1）Lu AA21004 20 mg とエタノール又はプラセボを併用投与したときの薬力学的パラメータ（投与群 1）

Lu AA21004 20 mg とエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボを併用投与したとき（Treatment A 又は B）及びエタノール 0.6 g/kg と Lu AA21004 20 mg 又はプラセボを併用投与したとき（Treatment A 又は C）の、主な薬力学的作用の評価項目（Digit Vigilance Speed、Postural Stability、及び Self-rated Alertness）のベースラインからの変化量及び薬物相互作用の解析結果を表 2.7.6.22-7 及び表 2.7.6.22-8 に示す。

Lu AA21004 20 mg とエタノール又はプラセボを併用投与したとき、エタノール投与 1、2 及び 4 時間後の Digit Vigilance Speed の変化量を除き、各評価時点の薬力学的パラメータの変化量の最小二乗平均値の差に統計学的に有意な差はみられなかった。

エタノールと Lu AA21004 20 mg 又はプラセボを併用投与したとき、エタノール投与 1 時間後の Postural Stability 及びエタノール投与 2 時間後の Self-rated Alertness を除き、各評価時

点の薬力学的パラメータの変化量の最小二乗平均値の差に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.22-7　Lu AA21004 20 mg とエタノール又はプラセボを併用投与したときの薬力学的作用に及ぼす影響（投与群 1）

パラメータ	最小二乗平均値				最小二乗平均値の差 (A－B)		p 値
	n	Lu AA21004 20 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A)	n	Lu AA21004 20 mg +プラセボ 併用投与 (B)	点推定値	90%CI	
Digit Vigilance Speed							
投与 1 時間後	26	46.13	26	13.24	32.89	(18.49, 47.28)	<0.001
投与 2 時間後	26	46.56	26	16.68	29.89	(15.47, 44.30)	<0.001
投与 4 時間後	26	41.02	26	10.58	30.44	(18.13, 42.74)	<0.001
投与 6 時間後	26	17.77	26	22.27	-4.49	(-16.09, 7.10)	0.521
投与 8 時間後	26	17.16	26	13.62	3.54	(-8.88, 15.97)	0.636
投与 18 時間後	26	14.41	26	13.11	1.30	(-10.14, 12.74)	0.850
投与 21 時間後	26	20.72	25	15.04	5.67	(-6.98, 18.33)	0.457
Postural Stability							
投与 1 時間後	25	0.27	25	-2.65	2.92	(-0.81, 6.65)	0.196
投与 2 時間後	26	1.57	26	-0.94	2.51	(-0.90, 5.91)	0.224
投与 4 時間後	25	-1.05	26	-2.46	1.41	(-1.55, 4.36)	0.431
投与 6 時間後	26	0.05	26	-0.41	0.46	(-2.45, 3.37)	0.794
投与 8 時間後	25	-3.64	25	-0.82	-2.82	(-5.39, -0.24)	0.072
投与 18 時間後	25	-0.11	24	-0.58	0.47	(-5.21, 6.15)	0.890
投与 18 時間後 [a]	25	-0.20	24	-1.21	1.01	(-1.36, 3.37)	0.480
投与 21 時間後	25	0.22	25	-2.76	2.97	(-0.04, 5.99)	0.105
Self-rated Alertness							
投与 1 時間後	26	-5.48	26	-2.71	-2.78	(-7.56, 2.01)	0.337
投与 2 時間後	26	-7.26	26	-4.70	-2.56	(-7.64, 2.53)	0.404
投与 4 時間後	26	-9.58	26	-6.57	-3.01	(-8.27, 2.24)	0.343
投与 6 時間後	26	-6.88	26	-6.99	0.11	(-4.27, 4.50)	0.966
投与 8 時間後	26	-8.01	26	-7.89	-0.12	(-4.42, 4.17)	0.961
投与 18 時間後	26	-3.20	26	-3.23	0.03	(-4.91, 4.96)	0.993
投与 21 時間後	26	-6.61	25	-6.31	-0.30	(-4.92, 4.32)	0.915

a. 被験者番号 052 は除外した

総括報告書 Table 15.2.3.3（5.3.3.4-9）から引用