表 2.7.6.22-8　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－C)		p 値
	n	Lu AA21004 20 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A)	n	プラセボ+エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (C)	点推定値	90%CI	
Digit Vigilance Speed							
投与 1 時間後	26	46.13	26	39.34	6.78	(-7.61, 21.18)	0.435
投与 2 時間後	26	46.56	26	41.20	5.36	(-9.05, 19.76)	0.538
投与 4 時間後	26	41.02	26	33.90	7.11	(-5.19, 19.41)	0.339
投与 6 時間後	26	17.77	26	8.60	9.17	(-2.42, 20.77)	0.192
投与 8 時間後	26	17.16	26	4.67	12.49	(0.07, 24.91)	0.098
投与 18 時間後	26	14.41	26	18.44	-4.02	(-15.46, 7.42)	0.560
投与 21 時間後	26	20.72	26	19.63	1.08	(-11.40, 13.57)	0.885
Postural Stability							
投与 1 時間後	25	0.27	25	7.59	-7.32	(-11.05, -3.60)	0.002
投与 2 時間後	26	1.57	25	1.67	-0.10	(-3.54, 3.34)	0.961
投与 4 時間後	25	-1.05	25	0.47	-1.52	(-4.50, 1.46)	0.398
投与 6 時間後	26	0.05	25	2.09	-2.05	(-4.99, 0.90)	0.250
投与 8 時間後	25	-3.64	24	-1.38	-2.26	(-4.86, 0.33)	0.150
投与 18 時間後	25	-0.11	24	4.97	-5.08	(-10.73, 0.58)	0.139
投与 18 時間後 [a]	25	-0.20	23	0.12	-0.33	(-2.72, 2.07)	0.820
投与 21 時間後	25	0.22	24	-1.94	2.16	(-0.88, 5.20)	0.240
Self-rated Alertness							
投与 1 時間後	26	-5.48	26	-10.83	5.35	(0.55, 10.14)	0.067
投与 2 時間後	26	-7.26	26	-13.59	6.32	(1.23, 11.42)	0.042
投与 4 時間後	26	-9.58	26	-7.92	-1.66	(-6.93, 3.60)	0.600
投与 6 時間後	26	-6.88	26	-5.21	-1.67	(-6.06, 2.73)	0.529
投与 8 時間後	26	-8.01	26	-5.50	-2.51	(-6.82, 1.79)	0.334
投与 18 時間後	26	-3.20	26	-7.26	4.06	(-0.89, 9.00)	0.176
投与 21 時間後	26	-6.61	26	-7.29	0.68	(-3.89, 5.26)	0.804

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

2）Lu AA21004 40 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 2）

Lu AA21004 40 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 E 又は F）、及びエタノール 0.6 g/kg と Lu AA21004 40 mg 又はプラセボを併用投与したとき（Treatment E 又は G）の、主な薬力学的作用の評価項目（Digit Vigilance Speed、Postural Stability、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 2.7.6.22-9 及び表 2.7.6.22-10 に示す。

Lu AA21004 40 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 及び 2 時間後の Digit Vigilance Speed、エタノール投与 8 時間後の Postural Stability 及びエタノール投与 1 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。

エタノールと Lu AA21004 40 mg 又はプラセボを併用投与したとき、いずれの評価時点においても、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 2.7.6.22-9　Lu AA21004 40 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 2）

パラメータ	最小二乗平均値				最小二乗平均値の差 (E－F)		p 値
	n	Lu AA21004 40 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (E)	n	Lu AA21004 40 mg +プラセボ併用投与 (F)	点推定値	90%CI	
Digit Vigilance Speed							
投与 1 時間後	21	40.93	21	5.17	35.76	(19.21, 52.32)	<0.001
投与 2 時間後	21	43.28	21	11.44	31.84	(17.09, 46.59)	<0.001
投与 4 時間後	21	30.37	21	15.37	14.99	(0.24, 29.75)	0.095
投与 6 時間後	21	15.56	21	16.80	-1.24	(-16.01, 13.53)	0.889
投与 8 時間後	21	10.37	21	16.50	-6.13	(-21.76, 9.49)	0.514
投与 18 時間後	21	10.63	21	12.47	-1.85	(-14.11, 10.42)	0.802
投与 21 時間後	21	24.92	21	14.85	10.07	(-4.07, 24.21)	0.239
Postural Stability							
投与 1 時間後	21	1.75	22	-1.79	3.54	(-0.37, 7.45)	0.136
投与 2 時間後	22	0.85	22	-2.99	3.84	(0.33, 7.35)	0.072
投与 4 時間後	18	-3.26	18	-4.22	0.95	(-2.44, 4.34)	0.639
投与 6 時間後	19	0.53	19	-2.13	2.66	(-0.97, 6.29)	0.225
投与 8 時間後	17	-1.16	19	-5.07	3.91	(0.98, 6.84)	0.030
投与 18 時間後	16	-2.21	17	-1.04	-1.16	(-5.16, 2.84)	0.627
投与 21 時間後	19	-1.84	18	-2.63	0.79	(-2.21, 3.79)	0.660
Self-rated Alertness							
投与 1 時間後	22	-11.80	22	-4.98	-6.82	(-11.64, -2.00)	0.021
投与 2 時間後	22	-13.25	22	-7.88	-5.37	(-10.45, -0.30)	0.082
投与 4 時間後	22	-11.15	22	-10.13	-1.01	(-4.79, 2.76)	0.655
投与 6 時間後	22	-12.65	22	-9.49	-3.16	(-7.19, 0.88)	0.196
投与 8 時間後	22	-12.77	22	-11.56	-1.21	(-4.53, 2.10)	0.543
投与 18 時間後	22	-7.87	21	-8.35	0.48	(-3.13, 4.09)	0.823
投与 21 時間後	22	-8.22	22	-7.89	-0.33	(-5.01, 4.35)	0.907

総括報告書 Table 15.2.3.3（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-10　エタノールと Lu AA21004 40 mg 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 2）

パラメータ	最小二乗平均値				最小二乗平均値の差 (E－G)		p 値
	n	Lu AA21004 40 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (E)	n	プラセボ+エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (G)	点推定値	90%CI	
Digit Vigilance Speed							
投与 1 時間後	21	40.93	21	40.92	0.01	(-16.57, 16.59)	0.999
投与 2 時間後	21	43.28	21	45.26	-1.98	(-16.76, 12.79)	0.823
投与 4 時間後	21	30.37	21	22.69	7.67	(-7.10, 22.45)	0.389
投与 6 時間後	21	15.56	21	11.38	4.18	(-10.62, 18.99)	0.638
投与 8 時間後	21	10.37	21	12.31	-1.94	(-17.60, 13.72)	0.837
投与 18 時間後	21	10.63	21	11.43	-0.80	(-13.10, 11.49)	0.914
投与 21 時間後	21	24.92	21	23.87	1.05	(-13.12, 15.23)	0.901
Postural Stability							
投与 1 時間後	21	1.75	21	1.74	0.00	(-4.00, 4.01)	0.999
投与 2 時間後	22	0.85	20	0.87	-0.02	(-3.65, 3.60)	0.992
投与 4 時間後	18	-3.26	18	-3.39	0.12	(-3.32, 3.57)	0.952
投与 6 時間後	19	0.53	20	-2.74	3.27	(-0.34, 6.88)	0.135
投与 8 時間後	17	-1.16	19	-3.62	2.46	(-0.48, 5.41)	0.166
投与 18 時間後	16	-2.21	17	-2.46	0.25	(-3.79, 4.29)	0.917
投与 21 時間後	19	-1.84	20	-1.41	-0.43	(-3.39, 2.54)	0.810
Self-rated Alertness							
投与 1 時間後	22	-11.80	22	-12.85	1.04	(-3.79, 5.87)	0.720
投与 2 時間後	22	-13.25	22	-13.54	0.29	(-4.80, 5.37)	0.925
投与 4 時間後	22	-11.15	22	-12.61	1.46	(-2.32, 5.24)	0.521
投与 6 時間後	22	-12.65	22	-13.69	1.04	(-3.00, 5.08)	0.668
投与 8 時間後	22	-12.77	22	-9.81	-2.96	(-6.28, 0.36)	0.142
投与 18 時間後	22	-7.87	22	-5.35	-2.52	(-6.08, 1.04)	0.242
投与 21 時間後	22	-8.22	22	-4.65	-3.57	(-8.26, 1.12)	0.209

総括報告書 Table 15.2.3.3（5.3.3.4-9）から引用

（4）薬物動態の結果

1）Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 20 mg（投与群 1）又は 40 mg（投与群 2）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 2.7.6.22-11 及び表 2.7.6.22-12 に示す。

投与群 1、2 ともに、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗平均値の比（エタノール併用投与時／プラセボ併用投与時）の 90%信頼区間は、すべて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。また、Lu AA21004 の t_{max}（中央値）は、いずれの投与群においても、エタノール併用投与時とプラセボ併用投与時でともに 7.00 時間であった。

表 2.7.6.22-11　エタノールが Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響（投与群 1）

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比 (A/B)	
	n	Lu AA21004 20 mg +プラセボ 併用投与 (B)	n	Lu AA21004 20 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A)	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	36	476.96	38	474.66	0.9952	(0.9496, 1.0430)
C_{max} (ng/mL)	36	8.97	38	9.26	1.0323	(0.9738, 1.0943)
t_{max} (h) [a]	36	7.00	38	7.00	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	36	310.47	38	305.57	0.9842	(0.9462, 1.0237)
C_{max} (ng/mL)	36	10.08	38	9.20	0.9129	(0.8619, 0.9669)
t_{max} (h) [a]	36	5.50	38	5.48	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	36	13.23	38	13.11	0.9912	(0.9500, 1.0341)
C_{max} (ng/mL)	36	0.18	38	0.18	1.0028	(0.9236, 1.0888)
t_{max} (h) [a]	36	10.48	38	6.53	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p=0.468；Lu AA34443 p=0.065；Lu AA39835 p=0.311）
総括報告書 Table 11.aa（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-12　エタノールが Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響（投与群 2）

パラメータ（単位）	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比 (E/F)	
	n	Lu AA21004 40 mg +プラセボ 併用投与 (F)	n	Lu AA21004 40 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (E)	点推定値	90%CI
Lu AA21004						
AUC_{last} (h*ng/mL)	30	880.77	30	939.17	1.0663	(1.0309, 1.1029)
C_{max} (ng/mL)	30	16.44	30	17.79	1.0825	(1.0357, 1.1314)
t_{max} (h) [a]	30	7.00	30	7.00	NA	NA
Lu AA34443						
AUC_{last} (h*ng/mL)	30	614.17	30	611.79	0.9961	(0.9672, 1.0259)
C_{max} (ng/mL)	30	20.24	30	19.03	0.9400	(0.8822, 1.0016)
t_{max} (h) [a]	30	5.50	30	4.07	NA	NA
Lu AA39835						
AUC_{last} (h*ng/mL)	30	25.61	30	26.25	1.0248	(0.9952, 1.0553)
C_{max} (ng/mL)	30	0.36	30	0.37	1.0346	(0.9911, 1.0801)
t_{max} (h) [a]	30	10.48	30	6.53	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p=0.637；Lu AA34443 p=0.082；Lu AA39835 p=0.272）
総括報告書 Table 11.bb（5.3.3.4-9）から引用

2）エタノールの薬物動態学的パラメータ

エタノール 0.6 g/kg と Lu AA21004 20 mg（投与群 1）、40 mg（投与群 2）又はプラセボを併用投与したときの、エタノ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 2.7.6.22-13 に示す。

投与群 1、2 ともに、エタノールの 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、すべて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。また、エタノールの t_{max}（中央値）は、いずれの投与群においても、Lu AA21004 併用投与時とプラセボ併用投与時でともに 1.50 時間であった。

表 2.7.6.22-13　Lu AA21004 がエタノールの薬物動態に及ぼす影響

投与群 1	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比 (A/C)	
	n	プラセボ+エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (C)	n	Lu AA21004 20 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	35	2378.043	38	2354.472	0.9901	(0.9508, 1.0310)
C_{max} (ng/mL)	35	785.83	38	788.54	1.0034	(0.9763, 1.0314)
t_{max} (h) [a]	35	1.50	38	1.50	NA	NA
投与群 2	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比 (E/G)	
	n	プラセボ+エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (G)	n	Lu AA21004 40 mg +エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (E)	点推定値	90%CI
AUC_{last} (h*ng/mL)	30	2524.133	30	2354.455	0.9328	(0.8854, 0.9827)
C_{max} (ng/mL)	30	789.11	30	748.94	0.9491	(0.9186, 0.9806)
t_{max} (h) [a]	30	1.50	30	1.50	NA	NA

NA：該当せず
a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、投与群 1 p=0.965；投与群 2 p=0.153）
総括報告書 Table 11.dd（5.3.3.4-9）から引用

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を投与群別に表 2.7.6.22-14（投与群 1）及び表 2.7.6.22-15（投与群 2）に示す。

有害事象の発現頻度は、投与群 1 において、Lu AA21004 20 mg とエタノール併用投与時（Treatment A）では 60.5%（23/38 例）、Lu AA21004 20 mg とプラセボ併用投与時（Treatment B）では 50.0%（18/36 例）、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment C）では 34.3%（12/35 例）及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment D）では 34.2%（13/38 例）であった。投与群 2 において、Lu AA21004 40 mg とエタノール併用投与時（Treatment E）では 43.3%（13/30 例）、Lu AA21004 40 mg とプラセボ併用投与時（Treatment F）では 36.7%（11/30 例）、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment G）では 13.3%（4/30 例）及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment H）では 31.0%（9/29 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、投与群 1 において、Lu AA21004 20 mg とエタノール併用投与時（Treatment A）では 42.1%（16/38 例）、Lu AA21004 20 mg とプラセボ併用投与時（Treatment B）では 22.2%（8/36 例）、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment C）では 11.4%（4/35 例）及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment D）では 21.1%（8/38 例）であった。投与群 2 において、Lu AA21004 40 mg とエタノール併用投与時（Treatment E）では 26.7%（8/30 例）、Lu AA21004 40 mg とプラセボ併用投与時（Treatment F）では 30.0%（9/30 例）、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment G）では 3.3%（1/30 例）及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment H）では 20.7%（6/29 例）であった。

有害事象の程度は、投与群 2 の 1 例でみられた高度の嘔吐を除き、すべて軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、投与群 1 において、Lu AA21004 20 mg とエタノール併用投与時（Treatment A）及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment D）では 2.6%（1/38 例）並びに Lu AA21004 20 mg とプラセボ併用投与時（Treatment B）及びプラセボとエタノール併用投与時（Treatment C）では 0%であった。投与群 2 において、Lu AA21004 40 mg とエタノール併用投与時（Treatment E）では 3.3%（1/30 例）、Lu AA21004 40 mg とプラセボ併用投与時（Treatment F）では 6.7%（2/30 例）、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment G）では 0%及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment H）では 3.4%（1/29 例）であった。

表 2.7.6.22-14　有害事象の概略（投与群 1）

		Lu AA21004 20 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A) (n=38)	Lu AA21004 20 mg + プラセボ 併用投与 (B) (n=36)	プラセボ+ エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (C) (n=35)	プラセボ+ プラセボ 併用投与 (D) (n=38)	全体 (n=45)
すべての有害事象		23 (60.5)	18 (50.0)	12 (34.3)	13 (34.2)	36 (80.0)
すべての有害事象（件数）		56	50	36	41	183
因果関係	否定できない	16 (42.1)	8 (22.2)	4 (11.4)	8 (21.1)	25 (55.6)
	なし	7 (18.4)	10 (27.8)	8 (22.9)	5 (13.2)	11 (24.4)
程度	軽度	19 (50.0)	15 (41.7)	10 (28.6)	10 (26.3)	26 (57.8)
	中等度	4 (10.5)	3 (8.3)	2 (5.7)	3 (7.9)	10 (22.2)
	高度	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		1 (2.6)	0	0	1 (2.6)	2 (4.4)

例数（%）
総括報告書 Table 12.a、Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.5 ~ 7（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-15　有害事象の概略（投与群 2）

		Lu AA21004 40 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (E) (n=30)	Lu AA21004 40 mg + プラセボ 併用投与 (F) (n=30)	プラセボ+ エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (G) (n=30)	プラセボ+ プラセボ 併用投与 (H) (n=29)	全体 (n=32)
すべての有害事象		13 (43.3)	11 (36.7)	4 (13.3)	9 (31.0)	22 (68.8)
すべての有害事象（件数）		25	25	10	25	85
因果関係	否定できない	8 (26.7)	9 (30.0)	1 (3.3)	6 (20.7)	17 (53.1)
	なし	5 (16.7)	2 (6.7)	3 (10.0)	3 (10.3)	5 (15.6)
程度	軽度	13 (43.3)	10 (33.3)	3 (10.0)	8 (27.6)	19 (59.4)
	中等度	0	0	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (6.3)
	高度	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.1)
重篤な有害事象		0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		1 (3.3)	2 (6.7)	0	1 (3.4)	4 (12.5)

例数（%）
総括報告書 Table 12.a、Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.5 ~ 7（5.3.3.4-9）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を投与群別に表 2.7.6.22-16（投与群 1）及び表 2.7.6.22-17（投与群 2）に示す。

投与群 1 において、全体で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、下痢、上腹部痛、嘔吐、頭痛、口腔咽頭痛及び鼻閉であった。最も発現頻度の高い有害事象は、Lu AA21004 20 mg とエタノール併用投与時（Treatment A）では悪心及び頭痛、Lu AA21004 20 mg とプラセボ併用投与時（Treatment B）では悪心、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment C）及びプラセボとプラセボ併用投与時（Treatment D）ではいずれも頭痛であった。

投与群 2 において、全体で 10%以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、下痢、上腹部痛、嘔吐、頭痛及び口腔咽頭痛であった。最も発現頻度の高い有害事象は、Lu AA21004 40 mg とエタノール併用投与時（Treatment E）では下痢、Lu AA21004 40 mg とプラセボ併用投与時（Treatment F）では上腹部痛、プラセボとエタノール併用投与時（Treatment G）では頭痛、プラセボとプラセボ併用投与時（Treatment H）では上腹部痛であった。

表 2.7.6.22-16　すべての有害事象（投与群 1）

有害事象 器官別大分類 　基本語	Lu AA21004 20 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A) (n=38)	Lu AA21004 20 mg + プラセボ 併用投与 (B) (n=36)	プラセボ+ エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (C) (n=35)	プラセボ+ プラセボ 併用投与 (D) (n=38)	全体 (n=45)
有害事象発現例数	23 (60.5)	18 (50.0)	12 (34.3)	13 (34.2)	36 (80.0)
耳および迷路障害	0	1 (2.8)	0	1 (2.6)	2 (4.4)
耳痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
聴覚障害	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
眼障害	1 (2.6)	3 (8.3)	0	0	4 (8.9)
流涙増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
眼瞼痙攣	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
結膜炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
眼痛	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
胃腸障害	13 (34.2)	9 (25.0)	3 (8.6)	7 (18.4)	22 (48.9)
悪心	9 (23.7)	6 (16.7)	1 (2.9)	2 (5.3)	14 (31.1)
下痢	5 (13.2)	2 (5.6)	1 (2.9)	3 (7.9)	8 (17.8)
上腹部痛	1 (2.6)	3 (8.3)	2 (5.7)	3 (7.9)	7 (15.6)
嘔吐	4 (10.5)	2 (5.6)	0	1 (2.6)	6 (13.3)
腹痛	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
消化不良	2 (5.3)	0	0	0	2 (4.4)
鼓腸	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
歯痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
腹部膨満	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
便秘	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
歯肉出血	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
歯肉痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
変色歯	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
歯の脱落	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
全身障害および投与局所様態	1 (2.6)	2 (5.6)	2 (5.7)	2 (5.3)	7 (15.6)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (4.4)
胸部不快感	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
疲労	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
炎症	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
非心臓性胸痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
疼痛	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
帯状疱疹	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	1 (2.6)	4 (8.9)
挫傷	0	0	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (4.4)
眼窩周囲血腫	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
交通事故	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
歯牙損傷	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
臨床検査	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-16　すべての有害事象（投与群 1）（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	Lu AA21004 20 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (A) (n=38)	Lu AA21004 20 mg + プラセボ 併用投与 (B) (n=36)	プラセボ+ エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (C) (n=35)	プラセボ+ プラセボ 併用投与 (D) (n=38)	全体 (n=45)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.6)	2 (5.6)	2 (5.7)	1 (2.6)	6 (13.3)
背部痛	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	2 (4.4)
頚部痛	1 (2.6)	1 (2.8)	0	0	2 (4.4)
四肢痛	1 (2.6)	1 (2.8)	0	1 (2.6)	3 (6.7)
関節痛	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
筋骨格硬直	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
神経系障害	9 (23.7)	4 (11.1)	7 (20.0)	8 (21.1)	16 (35.6)
頭痛	9 (23.7)	4 (11.1)	7 (20.0)	7 (18.4)	15 (33.3)
浮動性めまい	1 (2.6)	0	1 (2.9)	1 (2.6)	3 (6.7)
失神	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
精神障害	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
不安	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
腎および尿路障害	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
排尿困難	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
月経困難症	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (13.2)	5 (13.9)	5 (14.3)	1 (2.6)	12 (26.7)
口腔咽頭痛	2 (5.3)	1 (2.8)	3 (8.6)	0	6 (13.3)
鼻閉	2 (5.3)	3 (8.3)	3 (8.6)	0	6 (13.3)
鼻漏	0	0	2 (5.7)	1 (2.6)	3 (6.7)
咳嗽	2 (5.3)	1 (2.8)	0	0	3 (6.7)
鼻出血	1 (2.6)	1 (2.8)	0	0	2 (4.4)
鼻部不快感	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6)	3 (8.3)	1 (2.9)	3 (7.9)	5 (11.1)
発疹	1 (2.6)	0	1 (2.9)	1 (2.6)	3 (6.7)
皮膚乾燥	0	2 (5.6)	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (4.4)
ざ瘡	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.2)
紅斑	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.2)
社会環境	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)
身体的暴行	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.2)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-9）から引用

表 2.7.6.22-17　すべての有害事象（投与群 2）

有害事象 器官別大分類 基本語	Lu AA21004 40 mg + エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (E) (n=30)	Lu AA21004 40 mg + プラセボ 併用投与 (F) (n=30)	プラセボ+ エタノール 0.6 g/kg 併用投与 (G) (n=30)	プラセボ+ プラセボ 併用投与 (H) (n=29)	全体 (n=32)
有害事象発現例数	13 (43.3)	11 (36.7)	4 (13.3)	9 (31.0)	22 (68.8)
眼障害	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
流涙増加	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
眼そう痒症	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
胃腸障害	8 (26.7)	8 (26.7)	2 (6.7)	4 (13.8)	15 (46.9)
悪心	3 (10.0)	2 (6.7)	0	2 (6.9)	6 (18.8)
下痢	4 (13.3)	3 (10.0)	0	1 (3.4)	8 (25.0)
上腹部痛	1 (3.3)	4 (13.3)	0	3 (10.3)	8 (25.0)
嘔吐	1 (3.3)	3 (10.0)	0	1 (3.4)	5 (15.6)
腹痛	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.1)
鼓腸	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.1)
歯痛	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.1)
口唇のひび割れ	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
血便排泄	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.1)
全身障害および投与局所様態	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	2 (6.3)
適用部位発疹	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.1)
口渇	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	1 (3.1)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
食欲減退	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.4)	4 (12.5)
背部痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	2 (6.3)
頚部痛	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	2 (6.3)
側腹部痛	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.1)
神経系障害	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10.0)	3 (10.3)	9 (28.1)
頭痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	2 (6.9)	8 (25.0)
錯感覚	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	2 (6.3)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.9)	5 (15.6)
口腔咽頭痛	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.4)	4 (12.5)
鼻閉	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
鼻漏	0	2 (6.7)	0	0	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	1 (3.3)	0	2 (6.9)	4 (12.5)
発疹	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.1)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)
そう痒症	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.1)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.1)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.4-9）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を表 2.7.6.22-18 に示す。

中止に至った有害事象は、投与群 1 の 2 例、投与群 2 の 4 例でみられた。投与群 2 でみられた嘔吐（2 例）、血便排泄及び発疹（各 1 例）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.22-18　中止に至った有害事象

被験者識別コード	投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	投与群 1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連なし
[redacted]	投与群 1	帯状疱疹	関連なし
[redacted]	投与群 2	嘔吐	たぶん関連あり
[redacted]	投与群 2	血便排泄	関連あるかもしれない
		嘔吐	関連あるかもしれない
[redacted]	投与群 2	発疹	たぶん関連あり
[redacted]	投与群 2	上腹部痛	関連なし
		食欲減退	関連なし
		下痢	関連なし

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.3.4-9）から引用

3）臨床検査

器官別大分類が「臨床検査」の有害事象として、1 例に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報告された。これらの有害事象の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。血液生化学検査のその他の異常値については、臨床的に問題となる変化はみられず、関連する有害事象もみられなかった。

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、臨床的に問題となる変化はみられず、関連する有害事象もみられなかった。

2.7.6.22.3 結論

（1）薬力学的作用

・健康成人に、エタノール 0.6 g/kg と Lu AA21004 20 mg 又は 40 mg を単回併用投与したとき、薬力学的パラメータに臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（2）薬物動態

・健康成人に、Lu AA21004 20 mg 又は 40 mg とエタノール 0.6 g/kg を単回併用投与したとき、エタノールは Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
・健康成人に、エタノール 0.6 g/kg と Lu AA21004 20 mg 又は 40 mg を単回併用投与したとき、Lu AA21004 はエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

（3）安全性

・健康成人に、Lu AA21004 20 mg 又は 40 mg 及びエタノールをそれぞれ単独投与並びに併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.23 海外第 1 相アスピリンとの薬物相互作用試験（116 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-10

2.7.6.23.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.23-1 に示す。

表 2.7.6.23-1　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 の反復投与がアスピリンの血小板凝集阻害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、アスピリンの反復投与が Lu AA21004 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 の反復投与がアスピリン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 の反復投与時にアスピリン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、無作為化、プラセボ対照、単盲検、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 colspan="2">第 1 期</th><th></th><th colspan="2">第 2 期</th><th colspan="2"></th></tr>
<tr><th></th><th>Day 1～14</th><th>Day 15～20</th><th>21 日間</th><th>Day 1～14</th><th>Day 15～20</th><th>Day 41</th><th>Day 50</th></tr>
<tr><td>投与順序 I（n=14）</td><td>Lu AA21004</td><td>Lu AA21004 +アスピリン 併用投与</td><td rowspan="2">休薬期間</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ +アスピリン 併用投与</td><td rowspan="2">終了/中止時検査</td><td rowspan="2">追跡調査</td></tr>
<tr><td>投与順序 II（n=14）</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ +アスピリン 併用投与</td><td>Lu AA21004</td><td>Lu AA21004 +アスピリン 併用投与</td></tr>
</table>
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 に退院、その後 Day 10～20 まで再入院し、Day 21 に退院した。被験者は 21 日間の休薬期間後、第 2 期の Day 41 に来院し、さらに治験薬の最終投与から 30 日後（第 2 期の Day 50）に電話による安全性の追跡調査を実施した。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>1 施設（海外）</td></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準</td><td>対象
健康成人
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性又は女性。
(2)　治験実施計画書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。
(6)　男性の場合、治験薬の最終投与 30 日後まで避妊（ラテックス製コンドームと殺精子剤クリーム又はゼリーの併用）を実施することに同意した者。
(7)　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 45～100 bpm の者。
(9)　男性の場合、治験薬の最終投与 30 日後まで避妊（ラテックス製コンドームと殺精子剤クリーム又はゼリーの併用）を実施することに同意した者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.23-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** (1) 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 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 や類縁化合物、又は類似の作用機序を有する薬剤（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (7) ヘモグロビン値が基準値下限を下回った者。 (8) アスピリンや類縁化合物、又は類似の作用機序を有する薬剤（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。 (9) あざができやすい若しくは出血しやすい体質、貧血若しくは血小板減少症を有する者、又は本人若しくは一等親血縁者が出血性疾患（フォン・ヴィレブランド病、血友病 A 及び B を含む）の既往を有する者。 (10) 胃若しくは十二指腸潰瘍、胃炎の合併又は既往、最近頭部外傷を受けた者、又はスクリーニング前 1 週間以内にその他の外傷、広汎性斑状出血、喀血、歯肉出血、吐血、反復性若しくは重大な鼻出血、眼窩周囲血腫、網膜剥離、月経過多、血尿、下血があった者。 (11) 便潜血検査が陽性であった者。 (12) スクリーニング前 4 週間以内にアスピリンを使用した者。 (13) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）時の検査でサリチル酸が検出された者。 (14) スクリーニング又はベースライン／入院（Day -1）時のプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、血小板数（$< 150 \times 10^9$ /L）又は血小板凝集能に異常が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。 (16) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用〔1 日あたり 2 単位を超えるアルコール摂取（女性）又は 1 日あたり 3 単位を超えるアルコール摂取（男性）〕の既往を有する者。1 単位はビール 1/2 パイント、スピリッツ 1 シングルショット、ワイン 1 グラス。 (17) 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。 (18) 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。 (19) 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。 (20) 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。 (21) 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。 (22) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (23) 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。 (24) 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。 (25) 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。

表 2.7.6.23-1　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>(26) 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。
(27) 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。
(28) 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。
(29) 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。
(30) スクリーニング（Day -28～-2）時の検査で TSH が基準値外である者。
(31) 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。
(32) 妊娠する可能性のある女性（閉経前、生殖不能ではない）。
(33) 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。</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。いずれも 1 日 1 回経口投与した。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">薬剤</th><th colspan="2">第 1 期</th><th colspan="2">第 2 期</th></tr>
<tr><th>Day 1～14</th><th>Day 15～20</th><th>Day 1～14</th><th>Day 15～20</th></tr>
<tr><td rowspan="3">投与順序 I
（n=14）</td><td>Lu AA21004</td><td colspan="2">10 mg QD</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td colspan="2">-</td><td colspan="2">QD</td></tr>
<tr><td>アスピリン</td><td>-</td><td>150 mg QD</td><td>-</td><td>150 mg QD</td></tr>
<tr><td rowspan="3">投与順序 II
（n=14）</td><td>Lu AA21004</td><td colspan="2">-</td><td colspan="2">10 mg QD</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td colspan="2">QD</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td>アスピリン</td><td>-</td><td>150 mg QD</td><td>-</td><td>150 mg QD</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬力学的作用
アラキドン酸、アデノシン 5′-二リン酸（ADP）及びコラーゲン誘発性血小板凝集の阻害率
薬物動態
· アスピリン（未変化体）及びサリチル酸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、少なくとも 1 つ以上の薬力学的パラメータのベースラインからの変化が評価可能（ベースライン前後両方のデータを有する）なすべての被験者
· 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
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 の反復投与がアスピリンの血小板凝集阻害作用に及ぼす影響を、投与順序、投与期及び Treatment（Lu AA21004 +アスピリン又はプラセボ+アスピリン）を固定効果、投与順序でネストした被験者を変動効果とした ANOVA により検討した。血小板凝集の阻害率について、最小二乗平均値の差〔（Lu AA21004 +アスピリン）－（プラセボ+アスピリン）〕の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.23-1　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、アスピリン、サリチル酸、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ（AUC_{24}、C_{max}、t_{max}）の要約統計量を算出した。Lu AA21004 の反復投与がアスピリン及びサリチル酸の薬物動態に及ぼす影響を、投与順序、投与期及び Treatment（Lu AA21004 +アスピリン又はプラセボ+アスピリン）を固定効果、投与順序でネストした被験者を変動効果とした ANOVA により検討した。Day 20 におけるアスピリン及びサリチル酸の AUC_{24} 及び C_{max} の自然対数変換した値を用いて、幾何平均値の比（Lu AA21004 +アスピリン／プラセボ+アスピリン）及びその 90%信頼区間を算出した。 アスピリンが Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に及ぼす影響については、Day 14（Lu AA21004 単独投与）及び Day 20（Lu AA21004 +アスピリン併用投与）における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の AUC_{24} 及び C_{max} の自然対数変換した値を用いて、1 標本 t 検定により検討した。t_{max} の比較には、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 11～15 及び Day 17～20 における投与前血漿中濃度（トラフ値）により評価した。 **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。有害事象の発現例数及び発現頻度の要約統計量を Treatment（Lu AA21004 単独投与、Lu AA21004 +アスピリン併用投与、プラセボ単独投与、プラセボ+アスピリン併用投与）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）がある。又は、治験薬以外の原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他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 ・時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）が認められるが、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他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 臨床検査値は一覧表を作成した。また、基準値外の値を示した被験者数を集計した。 バイタルサイン及び 12 誘導心電図については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量の一覧表を作成し、事前に設定した基準値外の値を示した被験者数及び PCS に該当する値を示した被験者数を集計した。
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 11 月 24 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 4 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 2.7.6.23-2 に示す。

表 2.7.6.23-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	第 1 及び 2 期			休薬期間	終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Day	-28～-2	-1 (41)[c]	1～10	11～14	15～20	21～40	41	50
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X						
既往歴／被験者背景	X							
身長、体重、BMI [d]	X	X					X	
診察	X	X					X	
バイタルサイン [e]	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図 [f]	X	X		X	X		X	
臨床検査	X	X					X	
免疫学的検査	X							
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X					X	
妊娠検査 [g]	X	X					X	
便潜血検査	X	X					X	
サリチル酸濃度の評価	X	X						
PT、aPTT 測定	X							
血小板凝集能検査 [h]	X	X		X	X			
薬物動態評価用採血（Lu AA21004）[i]				X	X	X		
薬物動態評価用採血（アスピリン及びサリチル酸）[j]					X	X		
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与			X	X	X			
アスピリン投与					X			
治験薬の交付／管理の記録			X					
CYP 遺伝子多型検討用採血 [k]			X					

a. 第 2 期の Day 41 に終了時検査を実施した。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. 第 2 期の Day 50（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. 第 1 期の Day 41 は第 2 期の Day -1 に該当する。
d. 身長は Day -28～-2 にのみ測定した。
e. バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）は、Day -28～-2、入院時、各投与期の Day 1、11～13、15～19 の朝及び終了／中止時、並びに各投与期の Day 14 及び 20 の投与前、投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に測定した。各投与期の Day 14 の投与 24 時間後は Day 15 の朝に該当する。
f. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、各投与期の Day -1、Day 14 及び 20 の投与前、投与 2、4、8 及び 10 時間後、並びに終了／中止時に測定した。
g. 女性のみ実施した。
h. アラキドン酸誘発性血小板凝集能検査：Day -28～-2、Day 14、15 及び 20 の投与前、投与 2 及び 8 時間後に実施した。アデノシン 5'-二リン酸（ADP）及びコラーゲン誘発性血小板凝集能検査：各投与期の Day -1、Day 14、15 及び 20 の投与前、投与 2 及び 8 時間後に実施した。
i. 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 及び 17～19 の投与前、Day 14 及び 20 の投与前、投与 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採血した。ただし、プラセボ群では、Day 20 の採血は実施しなかった。
j. アスピリン及びサリチル酸の血漿中濃度測定用検体：各投与期の Day 20 の投与前、投与 10、30 及び 45 分後、投与 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採血した。
k. CYP 遺伝子多型検討用採血は、第 1 期の Day 1 のみ実施した。

2.7.6.23.2 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 2.7.6.23-3 に示す。

47 例がスクリーニングされ、そのうち 28 例が無作為化された。28 例全例が試験を完了した。

治験薬が投与された 28 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 2.7.6.23-3　被験者の内訳

	投与順序 I	投与順序 II
スクリーニング	47	
治験薬投与例	14	14
完了	14 (100.0)	14 (100.0)
中止	0	0
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 15.1.5（5.3.3.4-10）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.23-4 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 2.7.6.23-4　被験者背景

		投与順序 I (n=14)	投与順序 II (n=14)	全体 (n=28)
性別	男性	8 (57.1)	7 (50.0)	15 (53.6)
	女性	6 (42.9)	7 (50.0)	13 (46.4)
年齢（歳）		29.6 (5.03)	33.9 (7.31)	31.8 (6.53)
人種	白人	13 (92.9)	11 (78.6)	24 (85.7)
	黒人	1 (7.1)	3 (21.4)	4 (14.3)
体重（kg）		72.9 (12.11)	68.2 (10.07)	70.5 (11.18)
身長（cm）		174.9 (9.49)	172.6 (9.06)	173.8 (9.18)
BMI（kg/m^2）		23.74 (2.820)	22.81 (2.293)	23.28 (2.565)

平均値（標準偏差）、性別及び人種のカテゴリは例数（%）
総括報告書改訂版 1.0 Table 10.a（5.3.3.4-10）から引用

（3）薬力学的作用の結果

Lu AA21004 10 mg 又はプラセボ単独投与（Day 14）及び Lu AA21004 10 mg 又はプラセボとアスピリン 150 mg を併用投与（Day 15 及び 20）したときの、投与前、投与 2 及び 8 時間後における、アラキドン酸（1.5 μM）、ADP（2.5 及び 5 μM）、及びコラーゲン（2 及び 5 μM）誘発性血小板凝集の阻害率（%）を表 2.7.6.23-5 に示す。

Day 14（投与前、投与 2 及び 8 時間後）及び Day 15（投与前）のアラキドン酸、ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集の阻害率（最小二乗平均値）に、Lu AA21004 投与時とプラセボ投与時の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

Day 15（投与 2 及び 8 時間後）及び Day 20（投与前、投与 2 及び 8 時間後）においても、Lu AA21004 及びアスピリンの併用投与時とプラセボ及びアスピリンの併用投与時の間で血小板凝集の阻害率に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.23-5　Lu AA21004 がアスピリンの薬力学的作用に及ぼす影響

血小板凝集誘発物質 測定時間	最小二乗平均値				最小二乗平均値の差（Lu AA21004 併用－プラセボ併用）		p 値
	n	プラセボ+アスピリン併用投与[a]	n	Lu AA21004+アスピリン併用投与[a]	点推定値	90%CI	
アラキドン酸(1.5 μM)							
Day 14　投与前	28	10.507	28	13.965	3.46	(-7.60, 14.52)	0.598
投与後 2 時間	28	7.665	28	12.503	4.84	(-5.40, 15.08)	0.428
投与後 8 時間	28	22.789	26	25.012	2.22	(-11.06, 15.51)	0.777
Day 15　投与前	28	6.162	28	14.512	8.35	(-0.31, 17.01)	0.112
投与後 2 時間	28	98.217	28	98.615	0.40	(-0.30, 1.10)	0.340
投与後 8 時間	28	93.640	27	98.672	5.03	(-3.09, 13.15)	0.300
Day 20　投与前	28	98.811	28	98.603	-0.21	(-0.84, 0.42)	0.580
投与後 2 時間	28	95.729	28	98.761	3.03	(-1.14, 7.21)	0.227
投与後 8 時間	28	98.305	25	97.798	-0.51	(-1.20, 0.19)	0.225
ADP (2.5 μM)							
Day 14　投与前	28	-4.981	28	-12.737	-7.76	(-36.38, 20.87)	0.648
投与後 2 時間	28	-10.742	28	-4.250	6.49	(-23.33, 36.31)	0.713
投与後 8 時間	28	3.487	26	12.529	9.04	(-14.88, 32.97)	0.524
Day 15　投与前	28	-12.837	28	-7.332	5.51	(-28.74, 39.75)	0.786
投与後 2 時間	28	13.131	28	9.114	-4.02	(-22.96, 14.92)	0.720
投与後 8 時間	28	22.913	27	17.783	-5.13	(-22.66, 12.40)	0.622
Day 20　投与前	28	15.446	28	1.365	-14.08	(-30.75, 2.59)	0.162
投与後 2 時間	28	17.685	28	7.482	-10.20	(-30.12, 9.71)	0.390
投与後 8 時間	28	28.976	25	23.082	-5.89	(-24.10, 12.31)	0.584
ADP (5 μM)							
Day 14　投与前	28	-2.019	28	-4.974	-2.96	(-18.90, 12.99)	0.754
投与後 2 時間	28	-1.585	28	-0.960	0.62	(-18.73, 19.98)	0.957
投与後 8 時間	28	7.361	26	8.476	1.11	(-13.54, 15.77)	0.898
Day 15　投与前	28	2.560	28	-13.896	-16.46	(-32.57, -0.34)	0.093
投与後 2 時間	28	31.205	28	23.209	-8.00	(-16.83, 0.83)	0.134
投与後 8 時間	28	36.412	27	31.475	-4.94	(-13.56, 3.68)	0.337
Day 20　投与前	28	29.302	28	18.370	-10.93	(-22.36, 0.50)	0.115
投与後 2 時間	28	28.908	28	21.949	-6.96	(-17.16, 3.24)	0.255
投与後 8 時間	28	38.998	25	31.672	-7.33	(-14.62, -0.03)	0.099

Day 14 及び Day 15（投与前）に、Lu AA21004 単独投与時及びプラセボ単独投与時の評価を行った。Day 15（投与後）及び Day 20 には、Lu AA21004 とアスピリンの併用投与時及びプラセボとアスピリンの併用投与時の評価を行った。

a. 血小板凝集阻害率（%）は、ベースラインからの変化率〔100 ×（ベースライン値－ベースライン後の値）／ベースライン値〕に基づき算出した。アラキドン酸誘発性血小板凝集のベースライン値には、スクリーニング来院時の値を用いた。ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集のベースライン値には、第 1 期の Day -1 の値を用いた。

総括報告書 Table 15.2.1.2（5.3.3.4-10）から引用

表 2.7.6.23-5　Lu AA21004 がアスピリンの薬力学的作用に及ぼす影響（続き）

血小板凝集誘発物質 測定時間	最小二乗平均値				最小二乗平均値の差（Lu AA21004 併用－プラセボ併用）		p 値
	n	プラセボ+アスピリン併用投与 [a]	n	Lu AA21004+アスピリン併用投与 [a]	点推定値	90%CI	
コラーゲン(2 μM)							
Day 14　投与前	27	-52.933	28	-167.782	-114.85	(-269.00, 39.31)	0.215
投与後 2 時間	27	-88.610	28	-9.992	78.62	(-58.98, 216.22)	0.338
投与後 8 時間	27	-65.212	26	-86.548	-21.34	(-209.50, 166.83)	0.848
Day 15　投与前	27	-156.447	28	-143.402	13.04	(-179.38, 205.47)	0.909
投与後 2 時間	27	43.128	28	39.626	-3.50	(-43.07, 36.06)	0.881
投与後 8 時間	27	47.751	27	58.922	11.17	(-35.84, 58.18)	0.688
Day 20　投与前	27	45.786	28	35.036	-10.75	(-67.17, 45.67)	0.748
投与後 2 時間	27	53.940	28	48.702	-5.24	(-41.37, 30.89)	0.806
投与後 8 時間	27	55.105	25	50.937	-4.17	(-43.72, 35.38)	0.858
コラーゲン(5 μM)							
Day 14　投与前	28	0.027	28	-4.286	-4.31	(-15.35, 6.72)	0.511
投与後 2 時間	28	0.695	28	2.356	1.66	(-9.03, 12.35)	0.793
投与後 8 時間	28	10.295	26	3.832	-6.46	(-15.61, 2.69)	0.239
Day 15　投与前	28	-2.221	28	-2.444	-0.22	(-8.92, 8.47)	0.965
投与後 2 時間	28	60.493	28	65.892	5.40	(0.06, 10.73)	0.096
投与後 8 時間	28	68.140	27	67.261	-0.88	(-6.29, 4.53)	0.784
Day 20　投与前	28	62.915	28	65.338	2.42	(-8.15, 12.99)	0.699
投与後 2 時間	28	64.728	28	66.131	1.40	(-5.95, 8.76)	0.748
投与後 8 時間	28	74.524	25	72.671	-1.85	(-8.85, 5.14)	0.654

Day 14 及び Day 15（投与前）に、Lu AA21004 単独投与時及びプラセボ単独投与時の評価を行った。Day 15（投与後）及び Day 20 には、Lu AA21004 とアスピリンの併用投与時及びプラセボとアスピリンの併用投与時の評価を行った。

a. 血小板凝集阻害率（%）は、ベースラインからの変化率［100 ×（ベースライン値－ベースライン後の値）／ベースライン値］に基づき算出した。アラキドン酸誘発性血小板凝集のベースライン値には、スクリーニング来院時の値を用いた。ADP 及びコラーゲン誘発性血小板凝集のベースライン値には、第 1 期の Day -1 の値を用いた。

総括報告書 Table 15.2.1.2（5.3.3.4-10）から引用

（4）薬物動態の結果

1）アスピリン及びサリチル酸の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 10 mg 又はプラセボとアスピリン 150 mg を併用投与したときの、アスピリン及びサリチル酸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 2.7.6.23-6 に示す。

アスピリン及びサリチル酸の AUC_{24} 及び C_{max} の幾何平均値の比（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。

アスピリンの 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 0.500 時間であった。サリチル酸の t_{max}（中央値）は、Lu AA21004 併用投与時及びプラセボ併用投与時でそれぞれ 0.625 及び 0.750 時間であった。

表 2.7.6.23-6　Lu AA21004 がアスピリン及びサリチル酸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（Lu AA21004 併用／プラセボ併用）	
	プラセボ +アスピリン 併用投与 (n=28)	Lu AA21004 +アスピリン 併用投与 (n=28)	点推定値	90%CI
アスピリン				
AUC_{24} (h*ng/mL)	1.935	1.913	0.9888	(0.9385, 1.0418)
C_{max} (ng/mL)	2.522	2.693	1.0675	(0.9806, 1.1621)
t_{max} (h) [a]	0.500	0.500	NA	NA
サリチル酸				
AUC_{24} (h*ng/mL)	32.748	32.932	1.0056	(0.9648, 1.0481)
C_{max} (ng/mL)	8.783	8.924	1.0161	(0.9914, 1.0413)
t_{max} (h) [a]	0.750	0.625	NA	NA

NA：該当せず

a. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、アスピリン p=0.223；サリチル酸 p=0.247）

総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-10）から引用

2）Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

Lu AA21004 10 mg を単独投与又はアスピリン 150 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 2.7.6.23-7 に示す。

Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比（アスピリン併用投与時／Lu AA21004 単独投与時）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。

Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の $t_{max,ss}$（中央値）は、Lu AA21004 単独投与時とアスピリン併用投与時ともに、それぞれ 8.000、6.000 及び 8.000 時間であった。

Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度は、Day 12～14 のトラフ値の推移から、いずれも Day 14 までに定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 Table 11.f（5.3.3.4-10）〕。

表 2.7.6.23-7　アスピリンが 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）	幾何平均値		幾何平均値の比（アスピリン併用投与／Lu AA21004 単独投与）	
	Lu AA21004 単独投与 [a] (n=28)	Lu AA21004 +アスピリン 併用投与 [b] (n=28)	点推定値	90%CI
Lu AA21004				
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	306.595	306.913	1.0010	(0.9734, 1.0295)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	16.174	16.080	0.9942	(0.9689, 1.0202)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	8.000	8.000	NA	NA
Lu AA34443				
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	237.655	250.228	1.0529	(1.0316, 1.0747)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	13.950	15.014	1.0763	(1.0389, 1.1150)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	6.000	6.000	NA	NA
Lu AA39835				
$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	10.560	10.834	1.0260	(0.9998, 1.0528)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.535	0.541	1.0099	(0.9787, 1.0421)
$t_{max,ss}$ (h) [c]	8.000	8.000	NA	NA

NA：該当せず

a. Day 14

b. Day 20

c. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、Lu AA21004 p=0.162；Lu AA34443 p=0.563；Lu AA39835 p=0.121）

総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-10）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 2.7.6.23-8 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 単独投与時では 35.7%（10/28 例）、Lu AA21004 及びアスピリン併用投与時では 17.9%（5/28 例）、プラセボ単独投与時では 25.0%（7/28 例）及びプラセボ及びアスピリン併用投与時では 7.1%（2/28 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%（8/28 例）、Lu AA21004 及びアスピリン併用投与時では 14.3%（4/28 例）、プラセボ単独投与時では 0%及びプラセボ及びアスピリン併用投与時では 7.1%（2/28 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 2.7.6.23-8　有害事象の概略

		Lu AA21004 単独投与[a] (n=28)	Lu AA21004 +アスピリン 併用投与[b] (n=28)	プラセボ 単独投与[a] (n=28)	プラセボ +アスピリン 併用投与[b] (n=28)	全体 (n=28)
すべての有害事象		10 (35.7)	5 (17.9)	7 (25.0)	2 (7.1)	17 (60.7)
すべての有害事象（件数）		17	9	10	4	40
因果関係	否定できない	8 (28.6)	4 (14.3)	0	2 (7.1)	11 (39.3)
	なし	3 (10.7)	1 (3.6)	7 (25.0)	1 (3.6)	11 (39.3)
程度	軽度	10 (35.7)	4 (14.3)	4 (14.3)	2 (7.1)	15 (53.6)
	中等度	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (14.3)	1 (3.6)	5 (17.9)
	高度	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0	0

例数（%）

a. Day 1～14

b. Day 15～20

総括報告書 Table 12.a、Table 15.3.1.6（5.3.3.4-10）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.23-9 に示す。

全体で 3 例以上で発現した有害事象は、悪心、腹痛、下痢、無力症、鼻咽頭炎及び頭痛であった。

表 2.7.6.23-9　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=28)	Lu AA21004 + アスピリン 併用投与 [b] (n=28)	プラセボ 単独投与 [a] (n=28)	プラセボ +アスピリン 併用投与 [b] (n=28)	全体 (n=28)
有害事象発現例数	10 (35.7)	5 (17.9)	7 (25.0)	2 (7.1)	17 (60.7)
心臓障害	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
動悸	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
耳および迷路障害	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
耳鳴	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
眼障害	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
結膜炎	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
胃腸障害	6 (21.4)	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	10 (35.7)
悪心	4 (14.3)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	7 (25.0)
腹痛	2 (7.1)	0	1 (3.6)	0	3 (10.7)
下痢	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)	3 (10.7)
直腸出血	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
嘔吐	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
全身障害および投与局所様態	3 (10.7)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	6 (21.4)
無力症	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	5 (17.9)
倦怠感	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	2 (7.1)	0	2 (7.1)	0	4 (14.3)
鼻咽頭炎	2 (7.1)	0	1 (3.6)	0	3 (10.7)
歯膿瘍	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
関節痛	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
神経系障害	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.6)	6 (21.4)
頭痛	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.6)	6 (21.4)
精神障害	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
不眠症	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
生殖系および乳房障害	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
月経困難症	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
血管障害	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
起立性低血圧	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～20
総括報告書 Table 12.b、Table 15.3.1.2（5.3.3.4-10）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、異常値により中止に至った被験者もみられなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサインに関連する有害事象は、プラセボ単独投与時に 1 例でみられた起立性低血圧であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。異常値により中止に至った被験者はみられなかった。

心電図に関連する有害事象はみられず、異常値により中止に至った被験者もみられなかった。

2.7.6.23.3 結論

（1）薬力学的作用

・健康成人に Lu AA21004 10 mg を反復投与したとき、アスピリンの血小板凝集阻害作用に対して臨床的に意味のある影響はなかった。

（2）薬物動態

・健康成人に Lu AA21004 10 mg とアスピリン 150 mg を反復併用投与したとき、アスピリン及びサリチル酸の薬物動態に影響はなかった。

・健康成人に Lu AA21004 10 mg をアスピリン 150 mg と反復併用投与したとき、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態に影響はなかった。

（3）安全性

・健康成人に Lu AA21004 10 mg とアスピリン 150 mg を反復併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.24 海外第 1 相炭酸リチウムとの薬物相互作用試験（118 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.3.4-11

2.7.6.24.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.24-1 に示す。

表 2.7.6.24-1　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
健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の反復投与が、定常状態にあるリチウムの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
副目的
健康成人男性を対象として、Lu AA21004 と炭酸リチウムを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、単盲検の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>スクリーニング</td><td>入院</td><td colspan="2">投与期間</td><td colspan="3">後観察期間</td></tr>
<tr><td>Day -28～-2</td><td>Day -1</td><td>Day 1～14</td><td>Day 15～28</td><td>Day 29～32</td><td>Day 42</td><td>Day 58</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>炭酸リチウム+
プラセボ
併用投与</td><td>炭酸リチウム+
Lu AA21004
併用投与</td><td>休薬期間</td><td>終了/
中止時
検査</td><td>追跡
調査</td></tr>
</table>
被験者は Day -1 に入院し、Day 32 に退院した。治験薬の最終投与（Day 28）から 30 日後（Day 58）に電話による安全性の追跡調査を実施した。
Day 11、12、13 の各日の血清中リチウム濃度の平均値が 1.0 mEq/L を超える場合、又は Day 11 と 12、Day 12 と 13 の血清中リチウム濃度の差が 0.2 mEq/L（20%）を超える場合、Day 15 以降の炭酸リチウムと Lu AA21004 の併用投与を中止した。Day 15～28 の各日の血清中リチウム濃度の各評価日における平均値が 1.5 mEq/L 以下であった場合、炭酸リチウム及び Lu AA21004 の併用投与を継続した。</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
健康成人男性
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性。
(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)　治験薬の最終投与 1 ヵ月後までの適切な避妊（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、上記期間中の精子提供は控えること。
(6)　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。
(7)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が 45～100 bpm の者。
(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)　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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.24-1　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>(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 や類縁化合物、又は類似の作用機序を有する薬剤（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。
(7) リチウムや類縁化合物、又は類似の作用機序を有する薬剤（賦形剤を含む）に対する過敏症又はアレルギーの既往を有する者。
(8) スクリーニング又は入院（Day -1）時に血清クレアチニンが 1.2 mg/dL を超える者。
(9) スクリーニング前 12 ヵ月以内にリチウムを服用し、スクリーニング又は入院（Day -1）時に血清中リチウム濃度が検出された者。
(10) スクリーニング又は入院（Day -1）時に ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者、活動性肝疾患や活動性胆嚢疾患又は黄疸を有する者。
(11) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用（1 日 4 杯を超えるアルコール摂取）の既往を有する者。
(12) 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) 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) 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。
(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 20 mmHg 以上の者。
(20) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞、冠動脈形成術若しくはバイパス移植、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 若しくは 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。
(21) スクリーニング又は入院（Day -1）時の 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。
(22) マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。
(23) 治験実施計画書や予定の来院を遵守する意思がない、又は遵守できない者。
(24) 英語、又はその他の言語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。
(25) スクリーニング時の検査で TSH が基準値外である者。
(26) 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。</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。炭酸リチウムは、1 日 2 回朝食後及び夕食後の、少なくとも 2 時間経過した後に投与した。Lu AA21004 又はプラセボは、朝食後、炭酸リチウムと同じ時刻に 1 日 1 回経口投与した。
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>Day 1～14</th><th>Day 15～28</th></tr>
<tr><td>炭酸リチウム</td><td>450 mg BID</td><td>450 mg BID</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>QD</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Lu AA21004</td><td>-</td><td>10 mg QD</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.24-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	**薬物動態** ・リチウム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、リチウムの薬物動態学的パラメータ（AUC_{12}、C_{max}、t_{max}）の要約統計量を算出した。Lu AA21004 の反復投与がリチウムの薬物動態に及ぼす影響を、投与薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA モデルにより検討した。Day 14（炭酸リチウム+プラセボ併用投与）及び Day 28（炭酸リチウム+Lu AA21004 併用投与）におけるリチウムの AUC_{12} 及び C_{max} の自然対数変換した値を用いて、最小二乗平均値の比（炭酸リチウム+Lu AA21004／炭酸リチウム+プラセボ）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。 定常状態にあるリチウムの血清中濃度は、Day 11～14 及び Day 25～28 における投与前血清中濃度（トラフ）により評価した。 **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。有害事象の発現例数及び発現頻度の要約統計量を投与期間（Day 1～14 及び Day 15～28）ごとに集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・定義した。 たぶん関連あり ・時間的に明白な相関関係がある若しくは再投与により再度発現した場合、又は治験薬以外の他の要因が考えられない若しくは明らかにその可能性が低い場合 関連あるかもしれない ・時間的に相関関係が認められるが、他の要因も同程度又は可能性は低いものの考えられる場合 関連なし ・時間的に明白な相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 臨床検査値は一覧表を作成した。また、事前に設定した異常値を集計した。 バイタルサインについては、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量の一覧表を作成し、事前に設定した基準値外の項目を集計した。 12 誘導心電図については、一覧表を作成し、事前に設定した基準値外の項目を集計した。
計画被験者数	18 例
試験期間	試験開始日：2009 年 4 月 15 日（最初の被験者のスクリーニングを実施した日） 試験終了日：2009 年 7 月 3 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 2.7.6.24-2 に示す。

表 2.7.6.24-2　試験スケジュール

	スクリーニング		炭酸リチウム+プラセボ併用投与	炭酸リチウム+Lu AA21004併用投与	休薬期間	休薬期間	終了／中止[a]	追跡調査
Day	-28～-2	-1	1～14	15～28	29～32	33～41	42	58
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X						
被験者背景／既往歴	X							
身長、体重、BMI[b]	X	X					X	
診察[c]	X	X			X		X	
バイタルサイン[d]	X	X	X	X	X		X	
12 誘導心電図[e]	X	X	X	X			X	
臨床検査[f]	X	X	X				X	
免疫学的検査	X							
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X						
薬物動態評価用採血（Lu AA21004）[g]				X	X			
薬物動態及び安全性評価用採血及び採尿（リチウム）[h]	X	X	X	X				
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
Lu AA21004 又はプラセボ投与			X	X				
炭酸リチウム投与			X	X				
CYP 遺伝子多型検討用採血[i]			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. 身長及び BMI は Day -28～-2 にのみ測定した。
c. 診察は、Day -28～-2、Day -1、Day 32 及び終了／中止時に実施した。
d. バイタルサイン（血圧及び脈拍）は、Day -28～-2、Day -1、Day 1～13 及び 15～27 の炭酸リチウム投与後 30 分以内に 1 日 2 回、Day 14 及び 28 の朝投与前、朝投与 1、2、4、8 及び 12 時間後、Day 29 の朝、Day 32、並びに終了／中止時に測定した。
バイタルサイン（呼吸数及び体温）は、Day -28～-2、Day -1、Day 1～28 の投与前に 1 日 1 回、Day 29 の朝、Day 32 及び終了／中止時に測定した。
e. 12 誘導心電図は、Day -28～-2、Day -1、Day 14 及び 28 の朝投与前、朝投与 3 及び 10 時間後、並びに終了／中止時に測定した。
f. 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）は Day -28～-2、Day -1、Day 14 及び終了／中止時に実施した。
g. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定用検体：
Day 25～27 の朝投与前、Day 28 の朝投与前、朝投与 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採血した。
h. リチウムの血清中濃度測定用検体（薬物動態）：
Day 11～13 及び 25～27 の朝投与及び夜投与前、Day 14 及び 28 の朝投与前、朝投与 1、2、4、6、8、10 及び 12 時間後に採血した。
リチウムの尿中濃度測定用検体（薬物動態）：
Day 1 の朝投与 12～0 時間前、Day 14 及び 28 の朝投与 0～12 時間後に蓄尿した。
リチウムの血清中濃度測定用検体（安全性）：
Day -28～-2、Day -1、Day 3～27 の朝投与及び夜投与前、Day 28 の朝投与前に採血した。
i. CYP 遺伝子多型検討用採血は、Day 15 の投与継続が適格な被験者のみ Day 14 に実施した。

2.7.6.24.2 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 2.7.6.24-3 に示す。

41 例がスクリーニングされ、そのうち 18 例が組み入れられた。18 例のうち 13 例が試験を完了し、5 例が中止した。中止理由は、有害事象が 3 例、自発的な中止が 1 例、その他（Day 12 のリチウム濃度が定量下限未満）が 1 例であった。

治験薬を 1 回以上投与された 18 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、Day 13 までに投与を中止した 2 例を除く 16 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.24-3　被験者の内訳

	全体
スクリーニング	41
治験薬投与例	18
完了	13 (72.2)
中止	5 (27.8)
中止理由	
有害事象	3 (16.7)
自発的な中止	1 (5.6)
その他	1 (5.6)
安全性データの解析対象集団	18 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	16 (88.9)

例数（%）
総括報告書 Table 15.1.1、Table 15.1.3、Table 15.1.5（5.3.3.4-11）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.24-4 に示す。

表 2.7.6.24-4　被験者背景

		全体 (n=18)
年齢（歳）		33.2 (6.32)
人種	白人	14 (77.8)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	4 (22.2)
民族	ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	15 (83.3)
	その他	3 (16.7)
体重（kg）		77.7 (6.06)
身長（cm）		175.6 (7.70)
BMI（kg/m^2）		25.3 (1.90)

平均値（標準偏差）、人種及び民族のカテゴリは例数（%）
総括報告書 Table 10.a（5.3.3.4-11）から引用

（3）薬物動態の結果

Lu AA21004 10 mg 又はプラセボと炭酸リチウム 450 mg を併用投与したときの血清中リチウ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 2.7.6.24-5 に示す。

血清中リチウムの $AUC_{12,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の最小二乗平均値の比〔Lu AA21004 併用投与時（Day 28）／プラセボ併用投与時（Day 14）〕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。血清中リチウムの $t_{max,ss}$（中央値）は、プラセボ併用投与時（Day 14）と Lu AA21004 併用投与時（Day 28）でともに 4.00 時間であった。

リチウムの血清中濃度は、Day 11～14 及び Day 25～28 のトラフ値の推移から、それぞれ Day 14 及び Day 28 の時点で定常状態に達していたと考えられた〔総括報告書 Table 15.2.1.4（5.3.3.4-11）〕。

表 2.7.6.24-5　Lu AA21004 が血清中リチウ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）	
	Day 14 n	炭酸リチウム+プラセボ併用投与	Day 28 n [a]	炭酸リチウム+Lu AA21004 併用投与	点推定値	90%CI
リチウム						
$AUC_{12,ss}$ (h*ng/mL)	16	46659.51	13	47867.43	1.0259	(0.9526, 1.1048)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	16	4705.80	13	4822.64	1.0248	(0.9585, 1.0958)
$t_{max,ss}$ (h) [b]	13	4.00	13	4.00	NA	NA

NA：該当せず

a. 薬物動態データの解析対象集団 16 例のうち、3 例が投与を中止したため、Day 28 の血清中リチウムの薬物動態学的パラメータ評価用データが得られなかった。

b. 中央値（Wilcoxon の符号付順位検定、p=0.031）

総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-11）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 2.7.6.24-6 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ併用投与時では 44.4%（8/18 例）及び Lu AA21004 併用投与時では 62.5%（10/16 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、プラセボ併用投与時では 38.9%（7/18 例）及び Lu AA21004 併用投与時では 62.5%（10/16 例）であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ併用投与時では 5.6%（1/18 例）、Lu AA21004 併用投与時では 12.5%（2/16 例）であった。

表 2.7.6.24-6　有害事象の概略

		炭酸リチウム+ プラセボ併用投与 [a] (n=18)	炭酸リチウム+ Lu AA21004 併用投与 [b] (n=16 [c])	全体 (n=18)
すべての有害事象		8 (44.4)	10 (62.5)	14 (77.8)
すべての有害事象（件数）		15	17	32
因果関係	否定できない	7 (38.9)	10 (62.5)	14 (77.8)
	なし	2 (11.1)	2 (12.5)	4 (22.2)
程度	軽度	8 (44.4)	10 (62.5)	14 (77.8)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0
中止に至った有害事象		1 (5.6)	2 (12.5)	3 (16.7)

例数（%）

a. Day 1～14

b. Day 15～28

c. 2 例は Day 9 及び Day 13 に投与を中止したため、Day 15～28 に治験薬の投与を受けなかった。

総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-11）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象の発現頻度を表 2.7.6.24-7 に示す。

全体で 2 例以上に発現した有害事象は、血圧上昇、頭痛、浮動性めまい及び鼻閉であった。

表 2.7.6.24-7　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	炭酸リチウム+ プラセボ併用投与 [a] (n=18)	炭酸リチウム+ Lu AA21004 併用投与 [b] (n=16 [c])	全体 (n=18)
有害事象発現例数	8 (44.4)	10 (62.5)	14 (77.8)
心臓障害	1 (5.6)	0	1 (5.6)
洞性頻脈	1 (5.6)	0	1 (5.6)
耳および迷路障害	0	1 (6.3)	1 (5.6)
耳不快感	0	1 (6.3)	1 (5.6)
眼障害	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (11.1)
結膜出血	0	1 (6.3)	1 (5.6)
眼刺激	1 (5.6)	0	1 (5.6)
流涙増加	1 (5.6)	0	1 (5.6)
胃腸障害	1 (5.6)	4 (25.0)	5 (27.8)
上腹部痛	0	1 (6.3)	1 (5.6)
便秘	1 (5.6)	0	1 (5.6)
歯肉出血	0	1 (6.3)	1 (5.6)
悪心	0	1 (6.3)	1 (5.6)
嘔吐	0	1 (6.3)	1 (5.6)
全身障害および投与局所様態	1 (5.6)	0	1 (5.6)
適用部位皮膚炎	1 (5.6)	0	1 (5.6)
臨床検査	1 (5.6)	3 (18.8)	4 (22.2)
血圧上昇	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6.3)	1 (5.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (6.3)	1 (5.6)
神経系障害	4 (22.2)	2 (12.5)	5 (27.8)
頭痛	3 (16.7)	1 (6.3)	4 (22.2)
浮動性めまい	2 (11.1)	0	2 (11.1)
失神	0	1 (6.3)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.1)	6 (37.5)	8 (44.4)
鼻閉	1 (5.6)	5 (31.3)	6 (33.3)
咳嗽	1 (5.6)	0	1 (5.6)
口腔咽頭痛	0	1 (6.3)	1 (5.6)
鼻漏	1 (5.6)	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)	0	1 (5.6)
乾皮症	1 (5.6)	0	1 (5.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
a. Day 1～14
b. Day 15～28
c. 2 例は Day 9 及び Day 13 に中止したため、Day 15～28 に治験薬の投与を受けなかった。
総括報告書 Table 12.b（5.3.3.4-11）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、プラセボ併用投与時の 1 例及び Lu AA21004 併用投与時の 2 例でみられた。プラセボ併用投与時の 1 例は血圧上昇であり、Lu AA21004 併用投与時の 2 例は、それぞれ失神、トランスアミナーゼ上昇であった。中止に至った有害事象は、すべて治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液生化学検査）に関連する有害事象は、各 1 例でみられた血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇であった。トランスアミナーゼ上昇は、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、中止に至った。その他の異常値については、臨床的に問題となる変化はみられず、関連する有害事象もみられなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサインに関連する有害事象は、1 例でみられた血圧上昇であった。血圧上昇は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、中止に至った。その他のバイタルサインに関連する有害事象はみられなかった。心電図については、臨床的に問題となる変化はみられず、関連する有害事象もみられなかった。

2.7.6.24.3 結論

（1）薬物動態

・健康成人男性に Lu AA21004 10 mg と炭酸リチウムを反復併用投与したとき、血清中リチウムの薬物動態に影響はなかった。

（2）安全性

・健康成人男性に Lu AA21004 10 mg と炭酸リチウムを反復併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.25 海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（104 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.4.1-1

2.7.6.25.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.25-1 に示す。

表 2.7.6.25-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの心室再分極に及ぼす影響をプラセボを対照として検討する。 **副目的** · 健康成人男性を対象として、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。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 健康成人男性を対象として、モキシフロキサシンを単回投与したときの QT/QTc 間隔延長を確認し、分析感度を確立する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、モキシフロキサシン陽性対照、4 群並行群間比較試験である。 すべての被験者へ Day -1 にプラセボを投与し、ベースラインの心電図を測定した。その後、被験者を Lu AA21004 10、40 mg 群、プラセボ群又はモキシフロキサシン群のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。 投与期間は Day 1～14 の 14 日間とし（モキシフロキサシン群ではプラセボを 13 日間反復投与した後、モキシフロキサシンを Day 14 に単回投与）、Day 14 に QT/QTc 解析のため、心電図を測定した。 被験者は Day -2 に入院し、Day 22 に退院した。その後 Day 28 に終了時の検査を実施し、さらに治験薬の最終投与 30 日後（Day 44）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** 健康成人男性 **選択基準** (1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性。 (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 19～32 kg/m^2 である者。 (5)　治験薬の最終投与 1 ヵ月後までの適切な避妊（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。 (6)　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。 (7)　安静時の心拍数が 45～100 bpm の基準値内である者。 (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)　入院（Day -2）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 500 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。

表 2.7.6.25-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(5) 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、内分泌系疾患、神経学的疾患、リウマチ、肝疾患、腎疾患、泌尿器系疾患、免疫学的疾患、感染症、皮膚及び皮下組織障害又は精神疾患（自殺企図を含む）の既往を有する又はその兆候がみられる者。 (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) モキシフロキサシン又はキノロン系抗生物質に対する過敏症の既往を有する者。 (8) スクリーニング時の心電図で 2 度若しくは 3 度の房室ブロック、又は心電図パラメータの異常（PR > 220 msec、QRS > 120 msec 又は QTcF > 450 msec）が 1 回でも認められた者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師により洞調律以外の臨床的に問題となる異常があると判断された者。 (9) 入院（Day -2）前 2 年以内に、先天性 QT 延長症候群、狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋炎、運動性の胸痛、運動性の呼吸困難、低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症等の電解質障害、特発性心筋症、失神、てんかん、肥大型心筋症、冠動脈形成術若しくはバイパス移植、一過性脳虚血発作、NYHA 分類で III 若しくは IV 度の心不全等の重大な心疾患又は脳血管障害の既往を有する者。 (10) QT 延長症候群の家族歴を有する者。 (11) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール乱用（1 日あたり 4 杯を超えるアルコール摂取）の既往を有する者。 (12) 入院（Day -2）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) 入院（Day -2）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) HIV 感染歴を有する者。 (15) 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。 (16) 入院（Day -2）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。 (17) 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。 (18) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (19) スクリーニング又は入院（Day -2）時の仰臥位収縮期血圧が 140 mmHg を超える若しくは 100 mmHg 未満、又は仰臥位拡張期血圧が 90 mmHg を超える者。5 分以上空けた場合、2 回測定可能とした。収縮期血圧又は拡張期血圧が前述の基準に 3 回合致した者は持続的な血圧の異常があると判断し、無作為化しなかった。 (20) 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。 (21) 入院（Day -2）時のカフェイン検査で陽性であった者。 (22) マラソン、トライアスロンや競技レベルのスポーツ等、普段から激しい運動を行っている者。 (23) 治験実施計画書や予定の来院を遵守する意思がない又は遵守できない者。 (24) 英語又はその他の言語の同意文書の内容を、口頭又は書面による説明で理解できない者。

表 2.7.6.25-1　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>治験薬は各投与日で以下のように投与した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>Day -1</th><th>Day 1～13</th><th>Day 14</th></tr>
<tr><td>Lu AA21004
10 mg 群</td><td rowspan="4">プラセボ</td><td colspan="2">Lu AA21004 10 mg（1 カプセル）
プラセボ（3 カプセル）</td></tr>
<tr><td>Lu AA21004
40 mg 群</td><td colspan="2">Lu AA21004 10 mg（4 カプセル）</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td colspan="2">プラセボ（4 カプセル）</td></tr>
<tr><td>モキシフロキサシン群</td><td>プラセボ（4 カプセル）</td><td>モキシフロキサシン
400 mg 錠 1 錠
プラセボ（3 カプセル）</td></tr>
</table>
治験薬は 1 日 1 回、経口投与した。Day -1 及び Day 14 は 10 時間以上絶食下で投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬力学的作用
· Lu AA21004 10 又は 40 mg 群とプラセボ群の時間を一致させたベースライン値により調整した QTc 間隔の最小二乗平均値の差の最大値。なお、QTc 間隔の主解析には被験者ごとに線形回帰による傾き（slope）を用いて補正した値〔QTcNi: QTc=QT+slope（1-RR）〕を用い、QTcF（Fridericia の補正法）、QTcB（Bazett の補正法）及び QTcFm（Framingham の補正法）についても同様に評価した。追加解析として QTcNi（Nonlinear）〔被験者ごとに非線形回帰（QTcNi: QTc=QT/RR$^{\beta}$）により補正した値〕についても同様に評価した。
· Lu AA21004 10 又は 40 mg 群とプラセボ群の時間を一致させたベースライン値により調整した心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔の最小二乗平均値の差。
· Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の各 t_{max} 付近の Lu AA21004 10 又は 40 mg 群とプラセボ群のベースライン値により調整した QTc 間隔の最小二乗平均値の差。
· QTc 間隔の絶対値が 450、480 及び 500 msec を超えた被験者数及び割合、ベースラインから 30 及び 60 msec を超える QTc 延長がみられた被験者数及び割合。
· T 波及び U 波の異常波形がみられた被験者数及び割合。
· 心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔の外れ値。
薬物動態
Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）、Lu AA39835（代謝物）及びモキシフロキサシン（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、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
· 薬力学的データの解析対象集団：
治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者のうち、QTcNi 算出における代数的な定数（algebraic constant）を推定可能な投与前の心電図データ及び Day 14 の投与後 5 時点以上の心電図データを有するすべての被験者
· 薬物動態データの解析対象集団：
安全性データの解析対象集団のうち、少なくとも 1 つ以上の薬物動態学的パラメータの算出が可能な血漿中薬物濃度データを有するすべての被験者
· 安全性データの解析対象集団：
Day -1 にプラセボの投与を受けたすべての被験者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25-1　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以下の集計を行った。 Day 14 の各評価時点における QTc 間隔のベースラインからの差について、投与群、時間、投与群と時間の交互作用を固定効果、ベースラインの QTc 値を共変量とし、また共分散構造を 1 次の自己回帰過程、被験者を変量効果として、反復測定データに対する混合効果モデルにより解析を行った。上記の分散分析の枠組みにおいて、Day 14 の各評価時点における Lu AA21004 の各投与群とプラセボ群の最小二乗平均値の群間差及びその 90%信頼区間を算出した。同様に、モキシフロキサシン群とプラセボ群の最小二乗平均値の群間差の両側 90%信頼区間を算出し、分析感度を評価した。 カテゴリカル解析として、いずれかの評価時点において QTc 間隔が 450、480 及び 500 msec を超えた被験者、ベースラインから 30 及び 60 msec を超える QTc 延長がみられた被験者、T 波及び U 波の異常波形がみられた被験者の割合を算出した。心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔については、外れ値分析を行った。 **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 及びモキシフロキサシンの薬物動態学的パラメータ（AUC_{24}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F）の要約統計量を算出した。また、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度の定常状態は、Day 11～14 における投与前血漿中濃度（トラフ値）により評価した。 **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。有害事象の発現例数及び発現頻度の要約統計量を投与群ごとに集計した。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。 被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語が複数回発現した場合、その基本語に 1 例として計上した。程度ごとの被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、基本語又は器官別大分類それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。治験薬との因果関係ごとの被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の基本語又は同一の器官別大分類が複数回発現した場合、基本語又は器官別大分類それぞれの最も因果関係の強いカテゴリに 1 例として計上した。 有害事象の治験薬との因果関係は次のように分類・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は一覧表を作成した。また、基準値外の値を示した被験者数を集計した。 バイタルサイン及び 12 誘導心電図については、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量の一覧表を作成し、事前に設定した基準値外の値を示した被験者数を集計した。
計画被験者数	340 例（各投与群 85 例）
試験期間	試験開始日：2008 年 7 月 14 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 1 月 5 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 2.7.6.25-2 に示す。

表 2.7.6.25-2　試験スケジュール

	スクリーニング		治験薬投与期				休薬期間		終了／中止 [a]	追跡調査 [b]
Day	-28～-3	-2	-1	1	2～13	14	15～21	22～27	28	44
同意取得	X									
選択／除外基準	X	X								
既往歴	X	X								
被験者背景	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	
12 誘導心電図（QT/QTc 解析）[e]			X			X				
12 誘導心電図（安全性評価）[f]	X	X		X		X			X	
臨床検査	X	X				X			X	
免疫学的検査	X									
血清中カフェインスクリーニング	X	X								
尿中薬物スクリーニング	X	X								
薬物動態評価用採血 [g]				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	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中止時検査を実施した。
b. Day 44（治験薬の最終投与から 30 日後）に、終了／中止時以降新たに発現した又は未回復の有害事象／重篤な有害事象、及び終了／中止時以降新たに使用した併用薬について、電話で確認した。
c. 身長及び BMI は、スクリーニング時にのみ測定した。
d. バイタルサインは Day -28～-3、Day -2、Day -1、Day 1～13 の投与前、投与 4、6 及び 10 時間後、Day 14 の投与前、並びに終了／中止時に測定した。Day -1 の投与 4、6 及び 10 時間後並びに Day 14 の投与 4、6、10、12 及び 24 時間後は脈拍及び血圧のみ測定した。
e. QT/QTc 解析のため、ホルター心電計を用い、Day -1 及び 14 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16 及び 23.5 時間後に心電図を測定した。
f. 安全性評価のため、Day -28～-3、Day -2、Day 1 及び 14 の投与 3、5、7、9、11、13、15 及び 17 時間後、並びに終了／中止時に心電図を測定した。
g. 薬物濃度測定のため、Day 1、11、12 及び 13 の投与前、並びに Day 14 の投与前、投与 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、23.5、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採血した。

2.7.6.25.2 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 2.7.6.25-3 に示す。

606 例がスクリーニングされ、そのうち 340 例が試験に組み入れられた。組み入れられた被験者のうち、328 例が試験を完了し、12 例（プラセボ群 2 例、Lu AA21004 10 mg 群 4 例、40 mg 群 3 例、モキシフロキサシン群 3 例）が中止した。中止理由の内訳は、有害事象 8 例（各投与群 2 例）、自発的な中止 5 例（Lu AA21004 10 mg 群 1 例、40 mg 群 2 例、モキシフロキサシン群 2 例）であった。

340 例全例を安全性データの解析対象集団とし、327 例を薬力学的データの解析対象集団とした。また、安全性データの解析対象集団のうち、246 例を薬物動態データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.25-3　被験者の内訳

	プラセボ群	Lu AA21004 10 mg 群	Lu AA21004 40 mg 群	モキシフロキサシン群	全体
スクリーニング	606				606
治験薬投与例	85	85	85	85	340
完了	83 (97.6)	81 (95.3)	82 (96.5)	82 (96.5)	328 (96.5)
中止	2 (2.4)	4 (4.7)	3 (3.5)	3 (3.5)	12 (3.5)
中止理由					
有害事象	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4) [a]	2 (2.4) [c]	8 (2.4)
自発的な中止	0	1 (1.2)	2 (2.4) [a]	2 (2.4) [c]	5 (1.5)
その他	0	1 (1.2) [b]	1 (1.2) [a]	0	2 (0.6)
安全性データの解析対象集団	85 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	340 (100.0)
薬力学的データの解析対象集団	82 (96.5)	82 (96.5)	82 (96.5)	81 (95.3)	327 (96.2)
薬物動態データの解析対象集団	0	82 (96.5)	82 (96.5)	82 (96.5)	246 (72.4)

例数（%）
中止理由が複数選択されている場合は、それぞれのカテゴリに 1 例ずつ計上した。
a. 有害事象及び自発的中止により中止した被験者 1 例及び有害事象及びその他（治験責任医師又は治験分担医師の判断）により中止した被験者 1 例を含む。
b. ホルター心電計装着不備により中止した被験者。
c. 有害事象及び自発的中止により中止した被験者 1 例を含む。
総括報告書 Figure 10.a、Table 15.1.3.1、Table 15.1.5.1、16.2.1.2（5.3.4.1-1）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.25-4 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 2.7.6.25-4　被験者背景

		プラセボ群 (n=85)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=85)	Lu AA21004 40 mg 群 (n=85)	モキシフロキサシン群 (n=85)	全体 (n=340)
年齢（歳）		31.7 (7.93)	32.6 (7.69)	33.6 (7.28)	32.6 (8.02)	32.6 (7.73)
人種	白人	66 (77.6)	71 (83.5)	71 (83.5)	69 (81.2)	277 (81.5)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	19 (22.4)	14 (16.5)	13 (15.3)	16 (18.8)	62 (18.2)
	アメリカンインディアン／アラスカ先住民	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
体重（kg）		77.8 (9.27)	77.4 (10.50)	83.1 (11.24)	80.7 (10.74)	79.7 (10.67)
身長（cm）		172.7 (6.37)	173.1 (7.00)	176.0 (5.95)	174.7 (6.67)	174.1 (6.61)
BMI（kg/m^2）		26.1 (2.74)	25.8 (2.90)	26.8 (2.97)	26.4 (2.95)	26.3 (2.90)

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（5.3.4.1-1）から引用

（3）薬力学的作用の結果

1）QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化

① QTcNi 間隔（Linear）

Day 14 の各評価時点における QTcNi 間隔（Linear）の時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群、並びにモキシフロキサシン群とプラセボ群との差を表 2.7.6.25-5 に示す。

Lu AA21004 10 及び 40 mg 群とプラセボ群との、各評価時点の QTcNi 間隔（Linear）の差の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 3.0～4.9 msec 及び 5.6～8.4 msec であり、すべての評価時点で 10 msec を下回った。モキシフロキサシンの投与 2～4 時間後における QTcNi 間隔（Linear）のプラセボ群との差では、90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、十分な分析感度が示された。また、モキシフロキサシンの効果（最大値及び時間経過）は、他の QT/QTc 試験と類似していた。

表 2.7.6.25-5　QTcNi 間隔（Linear）の時間を一致させたベースラインからの変化量の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群並びにモキシフロキサシン群とプラセボ群との差

投与後時間（h）	QTcNi 間隔（Linear）（最小二乗平均値）のプラセボ群との差 (msec)					
	Lu AA21004 10 mg 群		Lu AA21004 40 mg 群		モキシフロキサシン群	
	点推定値	90%CI	点推定値	90%CI	点推定値	90%CI
投与前	0.4	(-3.1, 3.9)	4.9	(1.4, 8.4)	1.7	(-1.8, 5.2)
1	-0.4	(-3.9, 3.1)	4.0	(0.5, 7.5)	7.2	(3.7, 10.7)
2	0.7	(-2.8, 4.2)	3.8	(0.3, 7.3)	10.1	(6.6, 13.6)
3	1.0	(-2.5, 4.5)	3.8	(0.3, 7.3)	11.0	(7.5, 14.6)
4	1.4	(-2.1, 4.9)	4.4	(0.9, 7.9)	10.6	(7.1, 14.1)
5	0.5	(-3.0, 4.0)	3.1	(-0.4, 6.6)	7.6	(4.1, 11.1)
6	0.8	(-2.7, 4.3)	3.2	(-0.3, 6.7)	7.8	(4.3, 11.3)
7	0.5	(-3.0, 4.0)	2.2	(-1.3, 5.7)	6.8	(3.3, 10.3)
8	-0.4	(-3.9, 3.1)	2.4	(-1.1, 5.9)	5.6	(2.1, 9.1)
9	-0.0	(-3.5, 3.5)	2.1	(-1.4, 5.6)	6.1	(2.6, 9.6)
10	0.3	(-3.2, 3.8)	3.8	(0.3, 7.3)	7.9	(4.4, 11.4)
12	1.3	(-2.2, 4.8)	4.4	(0.9, 7.9)	6.0	(2.5, 9.5)
16	-0.3	(-3.8, 3.2)	3.3	(-0.2, 6.8)	6.2	(2.7, 9.7)
23.5	-0.6	(-4.1, 3.0)	4.4	(0.9, 7.9)	5.6	(2.1, 9.1)

総括報告書 Table 11.a（5.3.4.1-1）から引用

② QTcF 間隔

時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群とプラセボ群との、各評価時点の QTcF 間隔の差の 90%信頼区間の上限は、それぞれ 2.4～5.1 msec 及び 5.4～8.3 msec であり、すべての評価時点で 10 msec を下回った。モキシフロキサシンの投与 2～5 時間後における QTcF 間隔のプラセボ群との差の 90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、十分な分析感度が示された。また、モキシフロキサシンの効果（最大値及び時間経過）は、他の QT/QTc 試験と類似していた〔総括報告書 Table 11b（5.3.4.1-1）〕。

③ QTcB 間隔

時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群とプラセボ群との、各評価時点の QTcB 間隔の差の 90%信頼区間の上限は、それぞ

れ-1.4～2.0 msec 及び 1.9～7.0 msec であり、すべての評価時点で 10 msec を下回った。モキシフロキサシンの投与 1～4 時間後における QTcB 間隔のプラセボ群との差の 90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、十分な分析感度が示された。また、モキシフロキサシンの効果（最大値及び時間経過）は、他の QT/QTc 試験と類似していた〔総括報告書 Table 11c（5.3.4.1-1）〕。

④ QTcFm 間隔

時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群とプラセボ群との、各評価時点の QTcFm 間隔の差の 90%信頼区間の上限は、それぞれ 1.6～4.5 msec 及び 5.1～8.0 msec であり、すべての評価時点で 10 msec を下回った。モキシフロキサシンの投与 2～4 時間後における QTcFm 間隔のプラセボ群との差の 90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、十分な分析感度が示された。また、モキシフロキサシンの効果（最大値及び時間経過）は、他の QT/QTc 試験と類似していた〔総括報告書 Table 11d（5.3.4.1-1）〕。

⑤ QTcNi 間隔（Nonlinear）

時間を一致させたベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の Lu AA21004 10 及び 40 mg 群とプラセボ群との、各評価時点の QTcNi 間隔（Nonlinear）の差の 90%信頼区間の上限は、それぞれ 3.0～5.0 msec 及び 5.4～8.5 msec であり、すべての評価時点で 10 msec を下回った。モキシフロキサシンの投与 2～6 時間後における QTcNi 間隔（Nonlinear）のプラセボ群との差の 90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、十分な分析感度が示された。また、モキシフロキサシンの効果（最大値及び時間経過）は、他の QT/QTc 試験と類似していた〔総括報告書 Table 11e（5.3.4.1-1）〕。

2）QTc 間隔のカテゴリカル解析

① QTcNi 間隔（Linear）

各評価時点において、QTcNi 間隔（Linear）が 450、480 及び 500 msec を超えた被験者の割合、並びに QTcNi 間隔（Linear）がベースラインから 30 及び 60 msec を超えて延長した被験者の割合を表 2.7.6.25-6 に示す。

QTcNi 間隔（Linear）が 450 msec を超えた被験者は、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例（Day 14 の投与 5 時間後）を除き、モキシフロキサシン群のみにみられ、一定の傾向はみられなかった。QTcNi 間隔（Linear）が、480 msec 若しくは 500 msec を超えた被験者又はベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はみられなかった。Lu AA21004 10 及び 40 mg 群で QTcNi 間隔（Linear）の延長がみられた被験者の割合は、プラセボ群と同程度であった。

表 2.7.6.25-6　QTcNi 間隔（Linear）のカテゴリカル解析

測定時間 QTcNi（Linear）カテゴリ （msec）	プラセボ群 (n=82)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=82)	Lu AA21004 40 mg 群 (n=82)	モキシフロキサシン群 (n=81)
Day -1, predose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, predose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	1 (1.2)	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 1 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 1 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 2 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 2 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	1 (1.2)	2 (2.5)
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 3 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 3 hr postdose				
>450	0	0	0	2 (2.5)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	1 (1.2)	0	3 (3.7)
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1,4 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 4 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	1 (1.2)
Increase from Baseline >60	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 11.g（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-6　QTcNi 間隔（Linear）のカテゴリカル解析（続き）

測定時間 QTcNi（Linear）カテゴリ （msec）	プラセボ群 (n=82)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=82)	Lu AA21004 40 mg 群 (n=82)	モキシフロキサシン群 (n=81)
Day -1, 5 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 5 hr postdose				
>450	0	1 (1.2)	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 6 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 6 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	1 (1.2)
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 7 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 7 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	1 (1.2)
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 8 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 8 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	1 (1.2)	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 9 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 9 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 11.g（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-6　QTcNi 間隔（Linear）のカテゴリカル解析（続き）

測定時間 QTcNi（Linear）カテゴリ （msec）	プラセボ群 (n=82)	Lu AA21004 10 mg 群 (n=82)	Lu AA21004 40 mg 群 (n=82)	モキシフロキサシン群 (n=81)
Day -1, 10 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 10 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	1 (1.2)	0	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day -1, 12 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 12 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	1 (1.2)	0	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day 1, 16 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 16 hr postdose				
>450	0	0	0	1 (1.2)
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	0
Increase from Baseline >60	0	0	0	0
Day 1, 23.5 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Day 14, 23.5 hr postdose				
>450	0	0	0	0
>480	0	0	0	0
>500	0	0	0	0
Increase from Baseline >30	0	0	0	1 (1.2)
Increase from Baseline >60	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 11.g（5.3.4.1-1）から引用

② QTcF 間隔

QTcF 間隔を用いたカテゴリカル解析において、450、480 及び 500 msec を超えた被験者並びにベースラインから 30 及び 60 msec を超えた被験者の割合は、いずれの投与群においても低く、投与群間で明らかな差はみられなかった。QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者又はベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者は、みられなかった〔総括報告書 Table 15.2.8.1（5.3.4.1-1）〕。