③ QTcB 間隔

QTcB 間隔を用いたカテゴリカル解析において、ベースラインから 30 及び 60 msec を超えた被験者の割合にプラセボ群と比べ Lu AA21004 10 及び 40 mg 群で明らかな差はみられなかった。QTcB 間隔がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者の割合は、プラセボ群と比べモキシフロキサシン群では、ほとんどの評価時点で高かった。QTcB 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）〕。

④ QTcFm 間隔

QTcFm 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に、投与群間で明らかな差はみられなかった。QTcFm 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）〕。

⑤ QTcNi 間隔（Nonlinear）

QTcNi 間隔（Nonlinear）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に、プラセボ群と比べ Lu AA21004 10 及び 40 mg 群で、明らかな差はみられなかった。QTcNi 間隔（Nonlinear）がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者の割合は Day 14 の投与 2、3、6、10 及び 12 時間後において、プラセボ群と比べモキシフロキサシン群で高かった〔総括報告書 Table 15.2.8.1（5.3.4.1-1）〕。

⑥ 心電図波形解析

U 波の異常波形はみられなかった。ベースライン及び Day 14 において、陰性 T 波、二相性 T 波、平低 T 波を示した被験者の割合は低く、投与群間で明らかな差はみられなかった〔総括報告書 Table 15.2.9.1（5.3.4.1-1）〕。

3）心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量に及ぼす影響

Day 14 における心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量は、プラセボ群では 5.5（投与 1 時間後）～8.9 bpm（投与 12 時間後）、モキシフロキサシン群では 7.5（投与 23.5 時間後）～11.1 bpm（投与 12 時間後）であった。また、Lu AA21004 10 及び 40 mg 群ではそれぞれ 2.9（投与 8 時間後）～5.6 bpm（投与 3 時間後）及び 1.3（投与 1 時間後）～5.1 bpm（投与 7 時間後）であった〔総括報告書 Table 15.2.7.1（5.3.4.1-1）〕。

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔の外れ値を示した被験者の割合に、投与群間で明らかな差はみられなかった。心拍数がベースラインから 25%を超える減少を示した被験者の割合に、投与群間で明らかな差はみられなかった。ベースラインから 25%を超える増加を示した被験者の割合は、投与前を含むほとんどの時点において、プラセボ群及びモキシフロキサシン群で高かった〔総括報告書 Table 15.2.10.1（5.3.4.1-1）〕。

（4）薬物動態の結果

Day 14 における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.25-7 に、モキシフロキサシンの薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.25-8 に示す。

Lu AA21004 10 mg を投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の $AUC_{24,ss}$（平均値）は、それぞれ 316.85、290.73 及び 10.29 h*ng/mL であった。同様に $C_{max,ss}$（平均値）は、それぞれ 16.84、17.86 及び 0.53 ng/mL であり、$t_{max,ss}$（中央値）は、それぞれ 8.10、5.10 及び 7.10 時間であった。

Lu AA21004 40 mg を投与したときの Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の $AUC_{24,ss}$（平均値）は、それぞれ 1177.80、1180.80 及び 47.12 h*ng/mL であった。同様に $C_{max,ss}$（平均値）は、それぞれ 63.35、73.27 及び 2.46 ng/mL であり、$t_{max,ss}$（中央値）は、それぞれ 8.10、4.10 及び 7.10 時間であった。

また、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度は、Day 11～14 のトラフ値から、Day 14 までに定常状態に達していると考えられた〔総括報告書 Table 15.2.5.1（5.3.4.1-1）〕。

モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの AUC_{24}（平均値）及び C_{max}（平均値）は、それぞれ 20716 h*ng/mL 及び 1703 ng/mL であった。t_{max}（中央値）は、2.10 時間であった。

表 2.7.6.25-7　Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

		Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835
Lu AA21004 10 mg 群 (n=82)	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	316.85 (46.04)	290.73 (36.84)	10.29 (29.66)
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	16.84 (44.36)	17.86 (43.70)	0.53 (33.98)
	$t_{max,ss}$ (h)	8.10 (0.00-16.10)	5.10 (3.10-16.10)	7.10 (0.00-16.10)
	$t_{1/2z}$ (h)	58.58 (47.93) [a]	60.83 (43.63) [b]	64.71 (40.94) [c]
	CL/F_{ss} (L/h)	37.42 (40.52)	NA	NA
Lu AA21004 40 mg 群 (n=82)	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	1177.80 (33.65)	1180.80 (27.11)	47.12 (26.08)
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	63.35 (35.19)	73.27 (32.57)	2.46 (27.09)
	$t_{max,ss}$ (h)	8.10 (4.10-23.60)	4.10 (3.10-8.10)	7.10 (3.10-12.10)
	$t_{1/2z}$ (h)	56.41 (36.19)	56.13 (33.90)	61.85 (36.85)
	CL/F_{ss} (L/h)	37.94 (33.97)	NA	NA

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）
NA：該当せず
a. n=77
b. n=78
c. n=76
総括報告書 Table 11.h（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-8　モキシフロキサシンの薬物動態学的パラメータ

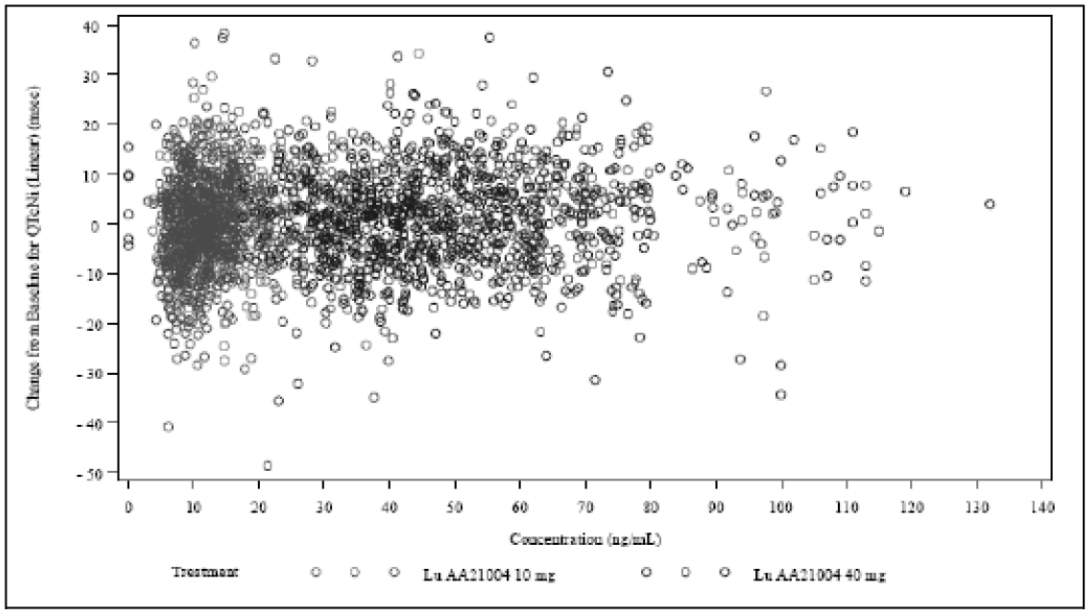
モキシフロキサシン群 (n=82)	AUC_{24} (h*ng/mL)	20716 (14)
	C_{max} (ng/mL)	1703 (16)
	t_{max} (h)	2.10 (1.10-5.10)
	$t_{1/2z}$ (h)	16.69 (26.08)

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）
総括報告書 Table 11.i（5.3.4.1-1）から引用

（5）薬物動態／薬力学的作用の関係

Lu AA21004 10 及び 40 mg 群において、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と Lu AA21004 の血漿中濃度との関係を図 2.7.6.25-1 に示す。

QTcNi 間隔（Linear）の変化量と Lu AA21004 の血漿中濃度との間には相関関係はみられなかった。同様に、QTcNi 間隔（Linear）の変化量と Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度との間にも相関関係はみられなかった。



総括報告書 Figure 11.h（5.3.4.1-1）から引用

図 2.7.6.25-1　QTcNi 間隔（Linear）のベースラインからの変化量と Lu AA21004 の血漿中濃度の関係

（6）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 2.7.6.25-9 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 68.2%（58/85 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 70.6%（60/85 例）、40 mg 群では 74.1%（63/85 例）及びモキシフロキサシン群では 67.1%（57/85 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、プラセボ群では 25.9%（22/85 例）、Lu AA21004 10 mg 群では 36.5%（31/85 例）、40 mg 群では 45.9%（39/85 例）及びモキシフロキサシン群では 23.5%（20/85 例）であった。有害事象の程度は、Lu AA21004 10 mg 群の 1 例でみられた高度の有害事象（血管迷走神経性失神）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、プラセボ群、Lu AA21004 10 mg 群、40 mg 群及びモキシフロキサシン群でいずれも 2.4%（2/85 例）であった。

表 2.7.6.25-9　有害事象の概略

		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)
すべての有害事象		58 (68.2)	60 (70.6)	63 (74.1)	57 (67.1)	238 (70.0)
すべての有害事象（件数）		122	125	152	109	508
因果関係	否定できない	22 (25.9)	31 (36.5)	39 (45.9)	20 (23.5)	112 (32.9)
	なし	36 (42.4)	29 (34.1)	24 (28.2)	37 (43.5)	126 (37.1)
程度	軽度	53 (62.4)	52 (61.2)	59 (69.4)	52 (61.2)	216 (63.5)
	中等度	5 (5.9)	7 (8.2)	4 (4.7)	5 (5.9)	21 (6.2)
	高度	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
重篤な有害事象		0	0	0	0	0
中止に至った有害事象 [a]		2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	8 (2.4)

例数（%）

a. 当該事象に対する処置として中止した有害事象

総括報告書 Table 12.a、Table 15.3.1.5（5.3.4.1-1）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.25-10 に示す。

全体において、最も発現頻度の高い有害事象は、接触性皮膚炎であり、心電計の電極装着によるものと考えられた。Lu AA21004 10 又は 40 mg 群で 5%以上の頻度、かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で発現した有害事象は、便秘、下痢、悪心、頭痛及びそう痒症であった。

表 2.7.6.25-10　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)
有害事象発現例数	58 (68.2)	60 (70.6)	63 (74.1)	57 (67.1)	238 (70.0)
心臓障害	7 (8.2)	7 (8.2)	8 (9.4)	4 (4.7)	26 (7.6)
狭心症	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
動悸	2 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (1.2)
洞性頻脈	4 (4.7)	3 (3.5)	5 (5.9)	1 (1.2)	13 (3.8)
頻脈	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	8 (2.4)
耳および迷路障害	3 (3.5)	0	0	0	3 (0.9)
耳垢栓塞	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
耳管機能障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
耳鳴	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
眼障害	2 (2.4)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	4 (1.2)
結膜炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
眼乾燥	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
眼痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
霧視	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)

例数（%）

MedDRA/J（Ver.[redacted]）

総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-10　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)
胃腸障害	12 (14.1)	20 (23.5)	28 (32.9)	17 (20.0)	77 (22.6)
腹部不快感	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
腹部膨満	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
腹痛	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.2)	7 (2.1)
下腹部痛	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
上腹部痛	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
口唇のひび割れ	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (1.5)
便秘	0	0	5 (5.9)	3 (3.5)	8 (2.4)
下痢	4 (4.7)	7 (8.2)	12 (14.1)	4 (4.7)	27 (7.9)
消化不良	0	2 (2.4)	4 (4.7)	1 (1.2)	7 (2.1)
鼓腸	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
胃炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
口唇乾燥	5 (5.9)	0	0	4 (4.7)	9 (2.6)
悪心	0	9 (10.6)	14 (16.5)	4 (4.7)	27 (7.9)
嘔吐	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (0.9)
全身障害および投与局所様態	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.4)	9 (2.6)
無力症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (0.6)
胸部不快感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
熱感	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	3 (0.9)
末梢冷感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	9 (10.6)	10 (11.8)	7 (8.2)	8 (9.4)	34 (10.0)
膿瘍	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
四肢膿瘍	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
ダニ皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
体部白癬	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
毛包炎	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	4 (1.2)
せつ	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
ウイルス性リンパ節炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
外耳炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.6)
中耳炎	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
毛巣嚢胞	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
股部白癬	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
歯感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
上気道感染	1 (1.2)	2 (2.4)	0	3 (3.5)	6 (1.8)
クラミジア性尿道炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
ウイルス感染	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	4 (4.7)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	6 (1.8)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-10　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)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	8 (2.4)
挫傷	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (0.6)
転倒・転落	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
損傷	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
関節捻挫	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
裂傷	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.6)
皮膚裂傷	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
臨床検査	4 (4.7)	5 (5.9)	6 (7.1)	4 (4.7)	19 (5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血圧上昇	4 (4.7)	4 (4.7)	6 (7.1)	3 (3.5)	17 (5.0)
心電図 ST-T 変化	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
心電図 T 波逆転	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
食欲減退	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血液量減少症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)	3 (3.5)	4 (4.7)	6 (7.1)	15 (4.4)
関節痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (1.2)
筋痙縮	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	5 (1.5)
筋肉痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
頚部痛	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
四肢痛	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (0.6)
横紋筋融解	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
神経系障害	9 (10.6)	13 (15.3)	20 (23.5)	8 (9.4)	50 (14.7)
浮動性めまい	5 (5.9)	4 (4.7)	6 (7.1)	3 (3.5)	18 (5.3)
頭痛	5 (5.9)	9 (10.6)	12 (14.1)	5 (5.9)	31 (9.1)
錯感覚	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.6)
坐骨神経痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
傾眠	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
血管迷走神経性失神	0	2 (2.4)	2 (2.4)	0	4 (1.2)
精神障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
悪夢	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
精巣上体炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5)	2 (2.4)	6 (7.1)	1 (1.2)	12 (3.5)
気管支反応性亢進	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
鼻出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
鼻閉	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (0.9)
口腔咽頭痛	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (0.9)
後鼻漏	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
咽喉刺激感	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	2 (0.6)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-10　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)
皮膚および皮下組織障害	44 (51.8)	40 (47.1)	38 (44.7)	36 (42.4)	158 (46.5)
ざ瘡	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
脱毛症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	39 (45.9)	38 (44.7)	33 (38.8)	36 (42.4)	146 (42.9)
皮膚乾燥	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	3 (0.9)
斑状出血	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	3 (0.9)
多汗症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
眼窩周囲浮腫	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
白色粃糠疹	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
そう痒症	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (5.9)	0	8 (2.4)
全身性そう痒症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
発疹	0	2 (2.4)	0	0	2 (0.6)
乾皮症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
血管障害	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
血腫	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.4.1-1）から引用

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.25-11 に示す。

全体において、最も発現頻度の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であった。Lu AA21004 10 又は 40 mg 群で 5%以上の頻度、かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、便秘、下痢、悪心及び頭痛であった。

表 2.7.6.25-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	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)
有害事象発現例数	22 (25.9)	31 (36.5)	39 (45.9)	20 (23.5)	112 (32.9)
心臓障害	7 (8.2)	7 (8.2)	8 (9.4)	4 (4.7)	26 (7.6)
狭心症	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
動悸	2 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (1.2)
洞性頻脈	4 (4.7)	3 (3.5)	5 (5.9)	1 (1.2)	13 (3.8)
頻脈	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	8 (2.4)
眼障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
霧視	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	5 (5.9)	13 (15.3)	25 (29.4)	13 (15.3)	56 (16.5)
腹部不快感	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
腹部膨満	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
腹痛	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.2)	7 (2.1)
下腹部痛	0	0	0	2 (2.4)	2 (0.6)
便秘	0	0	5 (5.9)	3 (3.5)	8 (2.4)
下痢	3 (3.5)	5 (5.9)	11 (12.9)	4 (4.7)	23 (6.8)
消化不良	0	1 (1.2)	3 (3.5)	1 (1.2)	5 (1.5)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.5（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.25-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（続き）

有害事象 器官別大分類 基本語	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)
鼓腸	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
胃炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
悪心	0	6 (7.1)	13 (15.3)	3 (3.5)	22 (6.5)
嘔吐	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (0.9)
全身障害および投与局所様態	3 (3.5)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	6 (1.8)
無力症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
胸部不快感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
熱感	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
末梢冷感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
臨床検査	4 (4.7)	5 (5.9)	6 (7.1)	4 (4.7)	19 (5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血圧上昇	4 (4.7)	4 (4.7)	6 (7.1)	3 (3.5)	17 (5.0)
心電図 ST-T 変化	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
心電図 T 波逆転	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
食欲減退	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.6)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
筋肉痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
神経系障害	8 (9.4)	11 (12.9)	16 (18.8)	5 (5.9)	40 (11.8)
浮動性めまい	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (4.7)	2 (2.4)	13 (3.8)
頭痛	5 (5.9)	7 (8.2)	11 (12.9)	4 (4.7)	27 (7.9)
傾眠	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
血管迷走神経性失神	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
精神障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
悪夢	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.6)
呼吸困難	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.4)	9 (2.6)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
多汗症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
そう痒症	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	4 (1.2)
全身性そう痒症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
発疹	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
血管障害	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.1.5（5.3.4.1-1）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡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の一覧を表 2.7.6.25-12 に示す。

中止に至った有害事象は、Lu AA21004 40 mg 群の 1 例を除き、すべて治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.25-12　中止に至った有害事象の一覧

被験者識別コード	投与群	有害事象名［基本語］	因果関係
[redacted]	プラセボ群	血圧上昇	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ群	浮動性めまい	たぶん関連あり
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	血圧上昇	関連あるかもしれない
		洞性頻脈	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 10 mg 群	血管迷走神経性失神	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 40 mg 群	洞性頻脈	関連あるかもしれない
[redacted]	Lu AA21004 40 mg 群	ブドウ球菌感染	関連なし
[redacted]	モキシフロキサシン群	頭痛	関連あるかもしれない
		食欲減退	関連あるかもしれない
		腹痛	関連あるかもしれない
[redacted]	モキシフロキサシン群	起立性低血圧	たぶん関連あり

MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 15.3.2.1（5.3.4.1-1）から引用

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、PCS に該当する項目が複数例にみられたが、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。モキシフロキサシン群の 1 例でアラニン･アミノトランスフェラーゼ増加がみられたが、PCS に該当せず、中止には至らなかった。

4）バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図については、PCS に該当する項目が複数例にみられた。血圧上昇が 17 例（プラセボ群 4 例、Lu AA21004 10 mg 群 4 例、40 mg 群 6 例、モキシフロキサシン群 3 例）にみられ、そのうち 2 例（プラセボ群、Lu AA21004 10 mg 群各 1 例）が中止に至った。心電図 T 波逆転が 1 例（Lu AA21004 10 mg 群）及び心電図 ST-T 変化が 1 例（モキシフロキサシン群）にみられたが、中止には至らなかった。起立性低血圧が 1 例（モキシフロキサシン群）にみられ、中止に至った。

5）妊娠

プラセボ群の 1 例のパートナーに妊娠が報告された。治験薬の最終投与の 34 日後に妊娠検査で陽性と認められ、妊娠 4 週頃と診断された。報告時点で妊娠の経過に異常はなく、パートナーの希望により、追加情報は入手していない。

2.7.6.25.3 結論

（1）薬力学的作用

･健康成人男性に Lu AA21004 10 又は 40 mg を反復投与したとき、心室再分極に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

（2）安全性

･健康成人男性に Lu AA21004 10 又は 40 mg を反復投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.26 海外第 1 相自動車運転能力評価試験（12689A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.4.1-2

2.7.6.26.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.26-1 に示す。

表 2.7.6.26-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 健康成人を対象として、Lu AA21004 又はプラセボの単回及び反復投与が自動車運転能力に及ぼす影響を、側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差（SDLP: Standard Deviation of Lateral Position）を用いて比較する。 **副目的** · 健康成人を対象として、ミルタザピン又はプラセボの単回及び反復投与が自動車運転能力に及ぼす影響を SDLP を用いて比較する。 · 健康成人を対象として、Lu AA21004 又はミルタザピンの単回及び反復投与が自動車運転能力に及ぼす影響を SDLP を用いて比較する。 · 健康成人を対象として、Lu AA21004 又はミルタザピンの単回及び反復投与が自動車運転能力に及ぼす影響を、走行速度の標準偏差（SDOS: Standard Deviation of Speed）を用いて検討する。 · 健康成人を対象として、Lu AA21004 又はミルタザピンの単回及び反復投与が精神運動機能及び認知機能に及ぼす影響を探索的に検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期のクロスオーバー試験である。 被験者を、Lu AA21004（Treatment A）、ミルタザピン（Treatment B）及びプラセボ（Treatment C）の投与順序が異なる 6 つのグループに無作為に割り付けた。各投与期での投与期間は 15 日間とし、次の投与期まで 14 日間以上の休薬期間を設けた。 被験者は各投与期とも Day 1 に来院し、Day 1 の夜から治験薬の服用を開始した。その後被験者は各投与期の Day 2 及び 16 に来院し、自動車運転能力評価試験及びその他の検査等を実施した。さらに、第 3 期の最終投与 13 日後に安全性のための追跡調査を実施した。
実施施設数	1 施設（海外）
対象及び 選択／除外基準	**対象** 健康成人 **選択基準** (1)　同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　スクリーニングを含む試験の各手順が始まる前に、同意文書に本人及び医師が署名した者。 (3)　以下のいずれかに該当する者。 男性の場合 · 妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性の場合、試験開始から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、2 重の避妊法〔1 つはバリア型避妊とする。許容している避妊法は、コンドーム、殺精子剤とペッサリー、IUD、避妊インプラント、ミニピル（黄体ホルモンのみ）、黄体ホルモンの注射、複数のホルモン剤の使用（タブレット、パッチ、エチニルエストラジオール及び黄体ホルモンを含む膣リング）である。〕を行うことに同意した者。 · 女性パートナーがいない男性で、試験参加後に女性パートナーができた場合は、治験薬の最終投与 3 ヵ月後までダブルバリア型避妊を実施することに同意した者。 · 不妊手術を受け、かつバリア型避妊を行うことに同意した者。 · 閉経後 2 年以上経過している、子宮摘出術を受けた、又は不妊手術を受けた女性パートナーを有する者。

表 2.7.6.26-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	女性の場合 ・妊娠する可能性のある女性の場合、試験開始から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、2 重の避妊法〔1 つはバリア型避妊とする。許容している避妊法は、コンドーム、殺精子剤とペッサリー、IUD、避妊インプラント（黄体ホルモンのみ）、黄体ホルモンの注射、複数のホルモン剤の使用（タブレット、パッチ、エチニルエストラジオール及び黄体ホルモンを含む膣リング）である〕を行うことに同意した者。 ・男性パートナーがいない女性で、試験参加後に男性パートナーができた場合は、治験薬の最終投与 3 ヵ月後までダブルバリア型避妊を実施することに同意した者。 ・閉経後 2 年以上経過している、子宮摘出術を受けた、又は不妊手術を受けた者。 ・男性パートナーが不妊手術を受け、かつバリア型避妊を行うことに同意した者。 (4)　年齢が 21 歳以上 45 歳以下の者。 (5)　BMI が 19～29 kg/m^2 である者。 (6)　安静時の脈拍数及び心拍数（12 誘導心電図上）が 51 bpm 以上 100 bpm 以下の者。健康状態が良好な被験者については、下限を 45 bpm とした。 (7)　安静時の仰臥位収縮期血圧が 91 mmHg 以上 140 mmHg 以下、及び仰臥位拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下の者。スクリーニング時の仰臥位収縮期血圧が基準値の範囲外であり、医学的に妥当な理由がある場合（白衣高血圧、気温の低い場所から移動したなど）、追加で 1 回までの再測定を可能とした。また、治験責任医師又は治験分担医師はその理由を記録し、署名した。 (8)　起立時の血圧低下（仰臥位及び立位の収縮期血圧の差）が 20 mmHg 未満の者。 (9)　臨床検査値が基準値内であった者。基準値外であるが基準値に近い値の者は、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意味のある異常ではないと判断された場合、組入れ可能とした。 (10)　有効な運転免許証を 3 年以上有している者。 (11)　年間平均 5000 km 以上の運転経験を有する者。 (12)　試験期間中の禁酒に同意した者。 (13)　両眼とも正常の視力を有する者（裸眼又は矯正視力）。 (14)　治験責任医師又は治験分担医師により、正常な睡眠パターンが 3 日間以上持続していると判断された者。 (15)　試験に協力的で、全試験期間の参加が可能な者。 (16)　既往歴、診察、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫学的検査及びその他の検査結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者。 **除外基準** (1)　治験薬の初回投与前 2 週間以内に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤の消失半減期の 5 倍が 2 週間を超える場合はその期間内に使用した者）。併用禁止薬（選択基準 3 で規定された経口避妊薬を除く）は、処方薬、一般用医薬品及び CYP 代謝に影響を与えることが知られている薬草（セントジョーンズワート等）を示す。また、治験責任医師又は治験分担医師が、試験手順、試験結果及び被験者の安全性に影響を与えないと判断した一般用医薬品及び一般用局所作用薬の使用は可とした。 (2)　重大なアルコール乱用〔1 週間あたり 21 単位（男性）又は 14 単位（女性）を超えるアルコール摂取〕若しくは薬物乱用（最近 6 ヵ月以内）の既往を有する者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師により問題と判断された物質乱用の既往を有する者。アルコール 1 単位はビール 250 mL、ワイン 100 mL、スピリッツ 25 mL。 (3)　治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (4)　治験薬又はその賦形剤に対する過敏症を有する者。 (5)　重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (6)　妊娠中又は授乳中の者。 (7)　重大な免疫学的疾患、心血管系疾患、呼吸器系疾患、代謝疾患、腎疾患、肝疾患、消化器系疾患、内分泌疾患、血液学的疾患、皮膚疾患、性病、神経学的疾患又は精神障害、若しくはその他の重大な障害又はそれらの既往を有する者。 (8)　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、寛解から治験薬の初回投与まで 5 年未満の者。

表 2.7.6.26-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象及び
選択／除外基準
（続き）</td><td>(9)　治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内に、腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術及び単純虫垂切除術を除く）又は胸部若しくは大血管手術の既往を有する者。
(10)　治験薬の特定の標的又は代謝に影響を及ぼす可能性のある疾患に罹患している者。
(11)　治験薬の初回投与前 4 週間以内に重大な疾患に罹患していた者。
(12)　治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に大量の出血を伴う手術又は外傷を受けた者。
(13)　治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。
(14)　HIV 抗体、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者。
(15)　緑内障の既往を有する者。
(16)　喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、タバコの類似品、インヘーラー）を使用している者。以前喫煙していた者は治験薬の初回投与 3 ヵ月以上前から禁煙していること。
(17)　レギュラーコーヒー（カフェイン含有）を 1 日 6 杯超摂取する者。
(18)　スクリーニング時又は各投与期のベースライン時（Day 1、投与前）のアルコール又は乱用薬物検査において、〔オピエート、メサドン、コカイン、アンフェタミン（エクスタシー及びメタンフェタミンを含む）、バルビツール系、ベンゾジアゼピン系、カンナビノイド、フェンサイクリジン、三環系抗うつ薬〕が陽性の者。
(19)　スクリーニング時に、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。スクリーニング時に基準値外又は心電図異常を示した場合は再測定を可能とした。心電図検査は 3 回連続で実施し、治験責任医師又は治験分担医師は、その結果を評価する。QTc 間隔が少なくとも 2 回 450 msec を超えた場合、除外とした。
(20)　治験薬の初回投与前 3 週間以内に、夜勤を含む交替勤務を行った者。
(21)　マラソン、トライアスロン等、普段から激しい運動を行っている者。
(22)　過去に 2 週間以上の、又は最近 6 ヵ月以内に抗不安薬又は抗うつ薬の治療を受けた者、又は重大な不安症、うつ病若しくは自傷行為の既往を有する者。
(23)　2 回の自動車運転のトレーニングを問題なく完了できなかった者。
(24)　治験責任医師又は治験分担医師により治験実施計画書を遵守できない、又はその他の理由で不適格と判断された者。</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は、各投与順序で以下のとおり投与した。
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>4</td><td>A</td><td>C</td><td>B</td></tr>
<tr><td>5</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td></tr>
<tr><td>6</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>
· Treatment A：Lu AA21004 10 mg
· Treatment B：ミルタザピン 30 mg
· Treatment C：プラセボ
治験薬は各投与期の Day 1 から 15 まで 1 日 1 回 15 日間経口投与した。服用時刻は夜とし、夕食後 2 時間以降遅くとも就寝 20 分前までに服用した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
· Lu AA21004（未変化体）、Lu AA34443（主要代謝物）及び Lu AA39835（代謝物）の血漿中濃度
· ミルタザピン（未変化体）の血漿中濃度
薬力学的作用
· 自動車運転能力評価試験
- SDLP
- SDOS
· 精神運動機能及び認知機能
- Word learning task：直後再生スコア、遅延再生スコア、相対再生スコア、認知スコア及び認知時間
- Critical tracking task：λ_{cAvr}</td></tr>
</table>

表 2.7.6.26-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	- Divided attention task：トラッキングエラー及び平均反応時間 - Psychomotor vigilance task：反応時間の中央値及び時間内に反応できなかった回数 - Bond and Lader VAS（visual analogue scales）：覚醒度、満足度及び平穏さ · Subjective driving evaluation：運転指導員による評価（冷静さ及び運転の質）及び被験者による評価（運転の質及び主観的成果） · Sleep quality questionnaire：睡眠症状数、入眠までの時間、覚醒回数、合計睡眠時間及び睡眠効率（就床時間に対する睡眠時間） **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
解析方法	**解析対象集団** · 治験薬投与集団： 無作為化され、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** 治験薬投与集団を対象として、Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 並びにミルタザピンの血漿中濃度の要約統計量を算出した。 **薬力学的作用の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の解析を行った。 自動車運転能力評価試験、精神運動機能及び認知機能の各パラメータは、Treatment、投与期及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした ANOVA により解析した。主要評価項目である SDLP の主解析として、非劣性限界を 2.0 cm とし、Lu AA21004 のプラセボに対する片側非劣性検定（有意水準 5%）を実施した。副解析として、有意水準 10%の両側検定によりミルタザピンとプラセボ、及び Lu AA21004 とミルタザピンを比較した。SDOS、精神運動機能及び認知機能のパラメータは、有意水準 5%の両側検定により対比較を行った。 **安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を有害事象と定義した。有害事象の発現件数、例数及び発現頻度を Treatment ごと（Lu AA21004、ミルタザピン及びプラセボ）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 ·時間的に相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値について、事前に設定した基準値外の臨床検査値及び PCS 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。さらに、PCS 及び基準値外の結果の一覧表を作成した。体重について、各評価時点の観測値の要約統計量を算出した。12 誘導心電図について異常値の一覧表を作成した。
計画被験者数	21 例
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 24 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 31 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.26-2 に示す。

表 2.7.6.26-2　試験スケジュール

	スクリーニング	トレーニング 1 回目・2 回目	第 1 期～第 3 期				追跡調査 [a]
Day	-28～-4	1 回目：-28～-4 2 回目：-7～-3	1	2	3～15	16	
同意取得	X						
選択／除外基準	X						
無作為化 [b]			X				
既往歴	X						
被験者背景、身長	X						
体重	X						X
診察	X						X
体温	X		X				X
バイタルサイン [c]	X		X	X		X	X
12 誘導心電図	X						X
臨床検査 [d]	X	X[e]					X
免疫学的検査	X						
妊娠検査 [f]	X	X[e]	X			X	X
神経学的検査	X						
薬物スクリーニング	X		X	X		X	
アルコールスクリーニング	X		X	X		X	
薬物動態評価用採血 [g]				X		X	
Sleep Quality Questionnaire				X		X	
Word Learning Task		X		X		X	
Critical Tracking Task		X		X		X	
Divided Attention Task		X		X		X	
Psychomotor Vigilance Task		X		X		X	
Bond and Lader VAS		X		X		X	
自動車運転能力評価試験		X		X		X	
Driving Instructor VAS				X		X	
Perceived Effort VAS				X		X	
Subjective Driving Quality VAS				X		X	
前治療薬／併用薬	X	X[e]	X	X	X	X	X
PTE、有害事象		X[e]	X	X	X	X	X
治験薬投与			X	X	X		
治験薬の返却						X	
試験前日（夜）の服薬時間の記録				X		X	

a. 第 3 期の最終投与 13 日後（± 2 日）に安全性の追跡調査を実施した。
b. 第 1 期の Day 1（投与前）に無作為化を実施した。
c. バイタルサインは、Day -28～-4、Day 1 の投与前、Day 2 及び 16 の投与 12～13 時間後、並びに追跡調査時に測定した。
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～-4、2 回目のトレーニング時（スクリーニングから 4 日以上あいている場合のみ）及び追跡調査時に実施した。
e. 2 回目のトレーニング時のみ実施した。
f. 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
g. Lu AA21004、Lu AA34443、Lu AA39835 及びミルタザピンの血漿中濃度測定のため、各投与期の Day 2 及び 16 の投与 13 時間後に採血した。

2.7.6.26.2 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 2.7.6.26-3 に示す。

24 例が無作為化された。無作為化例のうち 21 例が試験を完了し、3 例が中止した。中止理由は、自発的な中止 2 例及び追跡不能 1 例であった。

治験薬を 1 回以上投与された 24 例全例を治験薬投与集団とした。

表 2.7.6.26-3　被験者の内訳

無作為化例	24
完了	21 (88)
中止	3 (13)
中止理由	
自発的な中止	2
追跡不能	1
治験薬投与集団	24

例数（%）
総括報告書 Table 2、Listing 2（5.3.4.1-2）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.26-4 に示す。

表 2.7.6.26-4　被験者背景

		n=24
性別	男性	11 (46)
	女性	13 (54)
年齢（歳）		31 (8.3)
人種	白人	21 (88)
	黒人	1 (4)
	アジア人	1 (4)
	その他	1 (4)
体重（kg）		72 (14.6)
身長（cm）		174 (13.1)
BMI（kg/m^2）		24 (2.6)

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 Panel 9、Table 3（5.3.4.1-2）から引用

（3）薬物動態の結果

Day 2 及び 16 の Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 並びにミルタザピンの血漿中濃度を表 2.7.6.26-5 に示す。

Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 並びにミルタザピンの血漿中濃度（平均値）は、いずれも Day 2 に比べ Day 16 で高かった。

表 2.7.6.26-5　Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 並びにミルタザピン反復投与時の血漿中濃度

		Lu AA21004	Lu AA34443	Lu AA39835	ミルタザピン
Day 2	n	20	20	20	22
	血漿中濃度（ng/mL）	3.31 (1.42)	5.07 (2.57)	0.0948 (0.0395)	15.8 (5.57)
Day 16	n	21	21	21	21
	血漿中濃度（ng/mL）	12.8 (7.12)	11.1 (4.63)	0.427 (0.199)	27.5 (13.0)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Panel 11（5.3.4.1-2）から引用

（4）薬力学的作用の結果

1）自動車運転能力評価試験

① SDLP

Lu AA21004 又はプラセボを投与したときの SDLP の比較結果を表 2.7.6.26-6 に示す。

Lu AA21004 投与時とプラセボ投与時の SDLP の最小二乗平均値の差（Lu AA21004 – プラセボ）は、Day 2 及び 16 でそれぞれ-1.03 及び-0.23 cm であった。片側 95%信頼区間の上限は、Day 2 及び 16 のいずれも非劣性限界である 2.0 cm より小さく、プラセボに対する Lu AA21004 の非劣性が認められた。

表 2.7.6.26-6　SDLP

Treatment		n	最小二乗平均値 (cm)	最小二乗平均値の差（Lu AA21004－プラセボ）	
				点推定値	片側 95%信頼区間の上限
Lu AA21004 vs プラセボ					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	20	20.41	-1.03	0.05
	プラセボ	23	21.44		
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	20.18	-0.23	0.80
	プラセボ	22	20.41		

総括報告書 Panel 12（5.3.4.1-2）から引用

ミルタザピンとプラセボ、及び Lu AA21004 とミルタザピンの比較結果を表 2.7.6.26-7 に示す。

ミルタザピン投与時とプラセボ投与時の Day 2 の SDLP の最小二乗平均値の差（ミルタザピン – プラセボ）の両側 90%信頼区間の下限は 0 を上回り、プラセボに対するミルタザピンの SDLP の増加傾向がみられた。Day 16 の両側 90%信頼区間の下限は 0 を下回った。

Lu AA21004 投与時とミルタザピン投与時の Day 2 の SDLP の最小二乗平均値の差（Lu AA21004 – ミルタザピン）の両側 90%信頼区間の上限は 0 を下回り、ミルタザピンに対する Lu AA21004 の SDLP の減少傾向がみられた。Day 16 の両側 90%信頼区間の上限は 0 を上回った。

表 2.7.6.26-7　SDLP

Treatment		n	最小二乗平均値 (cm)	最小二乗平均値の差		
				点推定値	両側 90%信頼区間	
					下限	上限
ミルタザピン vs プラセボ						
Day 2	ミルタザピン 30 mg	22	22.96	1.52	0.32	2.71
	プラセボ	23	21.44			
Day 16	ミルタザピン 30 mg	21	20.48	0.07	-1.01	1.15
	プラセボ	22	20.41			
Lu AA21004 vs ミルタザピン						
Day 2	Lu AA21004 10 mg	20	20.41	-2.55	-3.61	-1.48
	ミルタザピン 30 mg	22	22.96			
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	20.18	-0.30	-1.23	0.64
	ミルタザピン 30 mg	21	20.48			

総括報告書 Panel 13（5.3.4.1-2）から引用

② SDOS

Lu AA21004、ミルタザピン又はプラセボを投与したときの SDOS の比較結果を表 2.7.6.26-8 に示す。

Lu AA21004 及びプラセボの間並びにミルタザピン及びプラセボの間に統計学的に有意な差はみられなかった。Lu AA21004 投与時の Day 2 の SDOS は、ミルタザピン投与時に比べ統計学的に有意に低かった（$p < 0.05$）。Day 16 では Lu AA21004 及びミルタザピンの間に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.26-8　SDOS

Treatment		n	最小二乗平均値 (km/h)	最小二乗平均値の差			
				点推定値	両側 95%信頼区間		p 値
					下限	上限	
Lu AA21004 vs プラセボ							
Day 2	Lu AA21004 10 mg	20	2.21	-0.04	-0.26	0.17	$p \geq 0.05$
	プラセボ	23	2.25				
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	2.17	-0.05	-0.21	0.10	$p \geq 0.05$
	プラセボ	22	2.22				
ミルタザピン vs プラセボ							
Day 2	ミルタザピン 30 mg	22	2.36	0.11	-0.08	0.30	$p \geq 0.05$
	プラセボ	23	2.25				
Day 16	ミルタザピン 30 mg	21	2.13	-0.10	-0.28	0.09	$p \geq 0.05$
	プラセボ	22	2.22				
Lu AA21004 vs ミルタザピン							
Day 2	Lu AA21004 10 mg	20	2.21	-0.15	-0.27	-0.03	$p < 0.05$
	ミルタザピン 30 mg	22	2.36				
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	2.17	0.04	-0.15	0.24	$p \geq 0.05$
	ミルタザピン 30 mg	21	2.13				

総括報告書 Panel 14（5.3.4.1-2）から引用

2）精神運動機能及び認知機能

精神運動機能及び認知機能検査の各パラメータに関して、各 Treatment 間で対比較を実施した。

Word learning task の結果を表 2.7.6.26-9 に示す。

Word learning task のうち、Lu AA21004 投与時の Day 2 の遅延再生スコアではミルタザピン投与時と比べ統計学的に有意に優れていた（$p < 0.05$）。その他の直後再生スコア、遅延再生スコア、相対再生スコア、認知スコア及び認知時間ではすべて、Lu AA21004 及びプラセボの間、ミルタザピン及びプラセボの間並びに Lu AA21004 及びミルタザピンの間に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.26-9　Word learning task

Treatment		n	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差 点推定値（両側 95%信頼区間）	
				vs ミルタザピン 30 mg	vs プラセボ
直後再生スコア					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	14.0	0.3 (-0.4, 1.1)	0.0 (-0.4, 0.5)
	ミルタザピン 30 mg	22	13.7	-	-0.3 (-1.1, 0.5)
	プラセボ	23	14.0	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	14.5	0.2 (-0.2, 0.7)	0.3 (-0.2, 0.8)
	ミルタザピン 30 mg	21	14.2	-	0.1 (-0.5, 0.7)
	プラセボ	23	14.2	-	-
遅延再生スコア					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	12.5	0.9* (0.0, 1.8)	0.4 (-0.4, 1.3)
	ミルタザピン 30 mg	22	11.6	-	-0.5 (-1.5, 0.5)
	プラセボ	23	12.1	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	12.5	0.3 (-0.6, 1.2)	0.0 (-0.5, 0.5)
	ミルタザピン 30 mg	21	12.2	-	-0.3 (-1.2, 0.6)
	プラセボ	23	12.6	-	-
相対再生スコア（%）					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	89.5	5.05 (-0.49, 10.59)	3.81 (-2.51, 10.13)
	ミルタザピン 30 mg	22	84.4	-	-1.24 (-7.65, 5.17)
	プラセボ	23	85.7	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	86.0	0.63 (-4.84, 6.10)	-2.21 (-5.51, 1.09)
	ミルタザピン 30 mg	21	85.4	-	-2.83 (-8.47, 2.80)
	プラセボ	23	88.2	-	-
認知スコア					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	14.1	0.2 (-0.4, 0.8)	0.3 (-0.1, 0.8)
	ミルタザピン 30 mg	22	13.8	-	0.1 (-0.6, 0.8)
	プラセボ	23	13.7	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	14.3	0.5 (-0.1, 1.1)	0.0 (-0.4, 0.4)
	ミルタザピン 30 mg	21	13.8	-	-0.5 (-1.1, 0.1)
	プラセボ	23	14.3	-	-
認知時間（msec）					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	693	-3.03 (-51.90, 45.83)	-22.20 (-52.41, 8.02)
	ミルタザピン 30 mg	22	696	-	-19.16 (-73.82, 35.49)
	プラセボ	23	715	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	675	-36.29 (-80.10, 7.52)	-20.79 (-60.10, 18.52)
	ミルタザピン 30 mg	21	711	-	15.50 (-21.24, 52.23)
	プラセボ	23	696	-	-

*$p < 0.05$

総括報告書 Panel 15、Table 15（5.3.4.1-2）から引用

Critical tracking task の結果を表 2.7.6.26-10 に示す。

Critical tracking task（λ_{cAvr}）では、Lu AA21004 及びプラセボの間には統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 及び 16 のミルタザピン投与時の λ_{cAvr} は、プラセボ投与時と比べ統

計学的に有意に劣っていた（$p < 0.05$）。Day 2 の Lu AA21004 投与時の λ_{cAvr} は、ミルタザピン投与時と比べ統計学的に有意に優れていたが（$p < 0.001$）、Day 16 には統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.26-10　Critical tracking task（λ_{cAvr}）

Treatment		n	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差 点推定値（両側 95%信頼区間）	
				vs ミルタザピン 30 mg	vs プラセボ
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	3.52	0.34*** (0.16, 0.52)	0.11 (-0.03, 0.24)
	ミルタザピン 30 mg	22	3.18	-	-0.24* (-0.45, -0.02)
	プラセボ	23	3.42	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	3.52	0.15 (-0.02, 0.33)	-0.07 (-0.18, 0.04)
	ミルタザピン 30 mg	21	3.37	-	-0.22* (-0.40, -0.04)
	プラセボ	23	3.59	-	-

*$p < 0.05$、***$p < 0.001$
総括報告書 Panel 16（5.3.4.1-2）から引用

Divided attention task の結果を表 2.7.6.26-11 に示す。

Divided attention task では、Lu AA21004 及びプラセボの間には統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 のミルタザピン投与時のトラッキングエラー及び平均反応時間は、プラセボ投与時と比べ統計学的に有意に劣っていたが（それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$）、Day 16 には統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 及び 16 の Lu AA21004 投与時のトラッキングエラー及び平均反応時間は、ミルタザピン投与時と比べ統計学的に有意に優れていた（それぞれいずれも $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$）。

表 2.7.6.26-11　Divided attention task

Treatment		n	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差 点推定値（両側 95%信頼区間）	
				vs ミルタザピン 30 mg	vs プラセボ
トラッキングエラー（mm）					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	17.7	-3.16** (-4.93, -1.40)	-0.34 (-1.99, 1.31)
	ミルタザピン 30 mg	22	20.9	-	2.82* (0.74, 4.91)
	プラセボ	23	18.1	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	17.5	-2.34** (-3.80, -0.88)	-1.32 (-2.91, 0.27)
	ミルタザピン 30 mg	21	19.9	-	1.02 (-0.34, 2.38)
	プラセボ	23	18.9	-	-
平均反応時間（msec）					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	1861	-163* (-281, -46)	28 (-79, 136)
	ミルタザピン 30 mg	22	2025	-	192** (70, 314)
	プラセボ	23	1833	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	1765	-173* (-306, -40)	-73 (-203, 58)
	ミルタザピン 30 mg	21	1938	-	100 (-48, 249)
	プラセボ	23	1838	-	-

*p < 0.05、**p < 0.01
総括報告書 Panel 17（5.3.4.1-2）から引用

Psychomotor vigilance task の結果を表 2.7.6.26-12 に示す。

Psychomotor vigilance task では、Lu AA21004 及びプラセボの間に統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 及び 16 のミルタザピン投与時の Psychomotor vigilance task は、Day 16 の時間内に反応できなかった回数を除き、プラセボ投与時と比べ統計学的に有意に劣っていた（Day 2 の反応時間の中央値 $p < 0.001$、Day 16 の反応時間の中央値 $p < 0.05$ 及び Day 2 の時間内に反応できなかった回数 $p < 0.01$）。Day 2 及び 16 の Lu AA21004 投与時の Psychomotor vigilance task は、Day 16 の時間内に反応できなかった回数を除き、ミルタザピン投与時と比べ統計学的に有意に優れていた（Day 2 の反応時間の中央値 $p < 0.001$、Day 16 の反応時間の中央値 $p < 0.01$ 及び Day 2 の時間内に反応できなかった回数 $p < 0.01$）。

表 2.7.6.26-12　Psychomotor vigilance task

Treatment		n	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差 点推定値（両側 95%信頼区間）	
				vs ミルタザピン 30 mg	vs プラセボ
反応時間の中央値（msec）					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	258	-39.0*** (-52.1, -25.8)	-2.7 (-12.8, 7.3)
	ミルタザピン 30 mg	22	297	-	36.2*** (20.1, 52.4)
	プラセボ	23	261	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	261	-19.1** (-32.4, -5.8)	-5.2 (-17.2, 6.8)
	ミルタザピン 30 mg	21	281	-	13.9* (1.4, 26.5)
	プラセボ	23	267	-	-
時間内に反応できなかった回数					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	1.4	-4.0** (-6.3, -1.6)	0.0 (-1.9, 1.9)
	ミルタザピン 30 mg	22	5.4	-	3.9** (1.1, 6.7)
	プラセボ	23	1.4	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	1.3	-1.4 (-3.2, 0.3)	-0.3 (-1.4, 0.8)
	ミルタザピン 30 mg	21	2.7	-	1.1 (-0.5, 2.8)
	プラセボ	23	1.6	-	-

*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001
総括報告書 Panel 18（5.3.4.1-2）から引用

Bond and Lader VAS の結果を表 2.7.6.26-13 に示す。

Bond and Lader VAS を用いた評価は、平穏さではいずれの Treatment 間にも統計学的に有意な差はみられなかった。覚醒度では、Lu AA21004 及びプラセボの間に統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 の覚醒度は、ミルタザピン投与時にはプラセボ投与時と比べ統計学的に有意に劣り（$p < 0.001$）、Lu AA21004 投与時にはミルタザピン投与時と比べ統計学的に有意に優れていた（$p < 0.001$）。Day 16 にはいずれも統計学的に有意な差はみられなかった。満足度では、Lu AA21004 及びプラセボの間に統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 の満足度は、ミルタザピン投与時にはプラセボ投与時と比べ統計学的に有意に劣っていたが（$p < 0.01$）、Day 16 には統計学的に有意な差はみられなかった。Day 2 及び 16 の Lu AA21004 投与時の満足度は、ミルタザピン投与時と比べ統計学的に有意に優れていた（それぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$）。

表 2.7.6.26-13　Bond and Lader VAS

Treatment		n	最小二乗平均値 (mm)	最小二乗平均値の差 点推定値（両側 95%信頼区間）	
				vs ミルタザピン 30 mg	vs プラセボ
覚醒度					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	65.8	28.28*** (18.61, 37.95)	-2.69 (-12.28, 6.91)
	ミルタザピン 30 mg	22	37.6	-	-30.97*** (-39.34, -22.59)
	プラセボ	23	68.5	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	66.6	7.65 (-0.84, 16.13)	6.63 (-2.39, 15.65)
	ミルタザピン 30 mg	21	58.9	-	-1.01 (-6.00, 3.97)
	プラセボ	23	60.0	-	-
平穏さ					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	83.4	2.41 (-1.05, 5.86)	0.39 (-5.75, 6.52)
	ミルタザピン 30 mg	22	81.0	-	-2.02 (-7.75, 3.71)
	プラセボ	23	83.0	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	83.7	4.02 (-1.45, 9.49)	3.50 (-0.89, 7.88)
	ミルタザピン 30 mg	21	79.7	-	-0.53 (-7.19, 6.13)
	プラセボ	23	80.2	-	-
満足度					
Day 2	Lu AA21004 10 mg	21	76.5	10.05** (3.48, 16.62)	2.24 (-3.71, 8.19)
	ミルタザピン 30 mg	22	66.4	-	-7.81** (-13.10, -2.52)
	プラセボ	23	74.2	-	-
Day 16	Lu AA21004 10 mg	21	74.8	3.86* (0.23, 7.49)	3.51 (-2.07, 9.09)
	ミルタザピン 30 mg	21	71.0	-	-0.35 (-6.75, 6.05)
	プラセボ	23	71.3	-	-

*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001
総括報告書 Panel 19、Table 27（5.3.4.1-2）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 2.7.6.26-14 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 投与時では 62%（13/21 例）、ミルタザピン投与時では 73%（16/22 例）及びプラセボ投与時では 65%（15/23 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 投与時では 48%（10/21 例）、ミルタザピン投与時では 73%（16/22 例）及びプラセボ投与時では 61%（14/23 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 2.7.6.26-14　有害事象の概略

		Lu AA21004 10 mg (n=21)	ミルタザピン 30 mg (n=22)	プラセボ (n=23)
すべての有害事象		13 (62)	16 (73)	15 (65)
すべての有害事象（件数）		26	29	30
因果関係	否定できない	10 (48)	16 (73)	14 (61)
	なし	5 (24)	3 (14)	7 (30)
程度	軽度	12 (57)	16 (73)	13 (57)
	中等度	2 (10)	1 (5)	4 (17)
	高度	0	0	0
重篤な有害事象		0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0

例数（%）
総括報告書 Panel 23、Table 38、Table 39（5.3.4.1-2）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.26-15 に示す。

Lu AA21004 投与時に 10%以上の頻度で発現した有害事象は、傾眠、上腹部痛、疲労及び鼻咽頭炎であった。ミルタザピン投与時に 10%以上の頻度で発現した有害事象は、頭痛、傾眠、疲労及び食欲亢進であった。プラセボ投与時に 10%以上の頻度で発現した有害事象は、頭痛、疲労及び鼻咽頭炎であった。

表 2.7.6.26-15　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	Lu AA21004 10 mg (n=21)	ミルタザピン 30 mg (n=22)	プラセボ (n=23)
有害事象発現例数	13 (62)	16 (73)	15 (65)
神経系障害	4 (19)	12 (55)	9 (39)
頭痛	1 (5)	8 (36)	7 (30)
傾眠	3 (14)	3 (14)	2 (9)
浮動性めまい	0	2 (9)	0
胃腸障害	6 (29)	4 (18)	4 (17)
悪心	0	2 (9)	2 (9)
上腹部痛	3 (14)	0	0
口内乾燥	1 (5)	2 (9)	0
下痢	1 (5)	0	0
消化不良	1 (5)	0	0
食道痛	1 (5)	0	0
歯痛	1 (5)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (4)
嘔吐	0	0	1 (4)
全身障害および投与局所様態	6 (29)	5 (23)	4 (17)
疲労	5 (24)	4 (18)	4 (17)
インフルエンザ様疾患	1 (5)	1 (5)	1 (4)
宿酔	1 (5)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (14)	0	3 (13)
鼻咽頭炎	2 (10)	0	3 (13)
眼感染	1 (5)	0	0
代謝および栄養障害	1 (5)	3 (14)	0
食欲亢進	1 (5)	3 (14)	0
精神障害	2 (10)	1 (5)	1 (4)
初期不眠症	1 (5)	1 (5)	0
リビドー減退	1 (5)	0	0
睡眠障害	0	0	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	1 (5)	0	0
発疹	1 (5)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5)	1 (4)
月経困難症	0	1 (5)	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4)
挫傷	0	0	1 (4)
臨床検査	0	0	1 (4)
体重増加	0	0	1 (4)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 33（5.3.4.1-2）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

4）バイタルサイン、体重及び心電図

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。試験期間中、16 例に体重の増加がみられ、そのうち 8 例が有害事象として報告された。

2.7.6.26.3 結論

（1）薬力学的作用

- 健康成人に Lu AA21004 10 mg 又はプラセボを反復投与したとき、Day 2 及び 16 の自動車運転能力（SDLP を用いた評価）では、Lu AA21004 のプラセボに対する非劣性が認められた。
- 健康成人にミルタザピン 30 mg 又はプラセボを反復投与したとき、Day 2 の自動車運転能力（SDLP を用いた評価）では、ミルタザピンのプラセボに対する減少傾向がみられた。
- 健康成人に Lu AA21004 10 mg 又はミルタザピン 30 mg を反復投与したとき、Day 2 の自動車運転能力（SDLP を用いた評価）では、Lu AA21004 のミルタザピンに対する増加傾向がみられた。
- 健康成人に Lu AA21004 10 mg、ミルタザピン 30 mg 又はプラセボを反復投与したとき、Day 2 及び 16 の自動車運転能力（SDOS を用いた評価）では、Lu AA21004 及びプラセボの間並びにミルタザピン及びプラセボの間に統計学的に有意な差はみられなかった。
  Lu AA21004 投与時の Day 2 の自動車運転能力（SDOS を用いた評価）では、ミルタザピン投与時と比べ有意に優れていたが、Day 16 には統計学的に有意な差はみられなかった。
- 健康成人に Lu AA21004 10 mg を反復投与したとき、探索的な精神運動機能及び認知機能評価では影響はみられなかった。ミルタザピン 30 mg を反復投与したとき、Day 2 には中等度の影響がみられたが、Day 16 にみられた影響は軽度であった。

（2）安全性

- 健康成人に Lu AA21004 10 mg を反復投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.7.6.27 海外第 1 相 5-HTT、5-HT_{1A} 受容体占有率検討試験（10985 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.4.1-3

2.7.6.27.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.27-1 に示す。

表 2.7.6.27-1　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 を単回及び反復投与したときの 5-HTT 占有率を[^{11}C]-MADAM を用いて検討する。 **副目的** · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 を単回及び反復投与したときの 5-HT_{1A} 受容体占有率を[^{11}C]-WAY-100635 を用いて検討する。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率の関係を検討する。 · 健康成人男性を対象として、Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HT_{1A} 受容体占有率の関係を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、反復投与、非盲検の PET 試験である。 Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を 9 日間反復投与したときの 5-HTT 占有率を[^{11}C]-MADAM を用いて測定するとともに、Lu AA21004 30 mg を 9 日間反復投与したときの 5-HT_{1A} 受容体占有率を[^{11}C]-WAY-100635 を用いて測定した。 PET スキャンはベースライン（治験薬の投与開始前 2 週間以内）、治験薬の初回投与後（Day 1）及び最終投与後（Day 9）に実施した。 被験者は Day -1 に入院し、治験薬の最終投与の翌日（Day 10）に退院した。その後被験者は Day 14 まで毎日来院し、Day 14 又は 15 に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) 同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2) 試験の各手順が始まる前に、同意文書に本人及び医師が署名した者。 (3) 男性。 (4) 20 歳以上 45 歳以下の者。 (5) BMI が 19～29 kg/m^2 である者。 (6) 安静時の心拍数が 51 bpm 以上 100 bpm 以下（基準値内）の者。健康状態が良好であれば、下限を 45 bpm とした。 (7) 安静時の仰臥位収縮期血圧が 91 mmHg 以上 140 mmHg 以下（基準値内）、及び仰臥位拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下（基準値内）の者。 (8) 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 未満の者。 (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) 治験薬の初回投与前 1 週間以内に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤の消失半減期の 5 倍が 1 週間を超える場合はその期間内に使用した者）。併用禁止薬は、処方薬、一般用医薬品及び CYP 代謝に影響を与えることが知られている薬草（セントジョーンズワート等）を示す。また、治験責任医師又は治験分担医師が、試験手順や被験者の安全性に影響を与えないと判断した一般用医薬品及び一般用局所作用薬の使用は可とした。 (2) 重大なアルコール乱用（1 週間あたり 21 単位を超えるアルコール摂取）若しくは薬物乱用（最近 6 ヵ月以内）の既往を有する者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師により問題と判断された物質乱用の既往を有する者。1 単位はビール 1/2 パイント、ワイン 1 グラス、スピリッツ 1 シングルショット。

表 2.7.6.27-1　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>(3)　過去に 2 週間以上の、又は最近 6 ヵ月以内に抗不安薬若しくは抗うつ薬の治療を受けた者、又は重大な不安症若しくはうつ病の既往を有する者。
(4)　治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。
(5)　治験薬に対する過敏症を有する者。
(6)　重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。
(7)　乳糖不耐症を有する者。
(8)　肝機能障害、腎機能障害、心血管障害、肺障害、消化管障害、内分泌障害、神経障害、感染症、悪性新生物、代謝障害等の重大な疾患に罹患している者。
(9)　HIV 抗体、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者。
(10)　治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に献血を行った者。
(11)　喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、タバコの類似品、インヘーラー）を使用している者。以前喫煙していた者は、スクリーニング 3 ヵ月以上前に禁煙していること。
(12)　スクリーニング又はベースライン時のアルコール又は乱用薬物検査（オピエート、メサドン、コカイン、アンフェタミン、エクスタシー、カンナビノイド）が陽性の者。
(13)　スクリーニング又はベースライン時に、12 誘導心電図で治験責任医師又は治験分担医師により、Bazett 法の補正式を用いて補正した QTc 間隔が 430 msec 以上であると判断された者。
(14)　職業的に放射線に曝露されている者。
(15)　試験開始前 12 ヵ月以内に X 線検査（歯科 X 線検査を除く）、又は放射性同位元素で標識された物質の投与を受けた者。
(16)　MRI 検査で脳に形態学的異常が認められた者。
(17)　治験責任医師又は治験分担医師により治験実施計画書を遵守できない、又はその他の理由で不適格と判断された者。</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は以下のとおり投与した。
<table>
<tr><th>Lu AA21004 用量</th><th>被験者数</th><th>投与期間</th><th>リガンド</th></tr>
<tr><td>2.5 mg</td><td>4</td><td>9 日間</td><td>[^{11}C]-MADAM</td></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>4</td><td>9 日間</td><td>[^{11}C]-MADAM</td></tr>
<tr><td>60 mg</td><td>4</td><td>9 日間</td><td>[^{11}C]-MADAM</td></tr>
<tr><td>30 mg</td><td>4</td><td>9 日間</td><td>[^{11}C]-WAY-100635</td></tr>
</table>
Lu AA21004 は 1 日 1 回、9 日間、PET スキャン実施予定時刻の 7 時間前に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
Lu AA21004（未変化体）及び Lu AA34443（主要代謝物）の薬物動態学的パラメータ
薬力学的作用
· 脳の各領域（前頭皮質、島、海馬及び縫線核）における 5-HTT 占有率（Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg 群）及び 5-HT$_{1A}$受容体占有率（Lu AA21004 30 mg 群）
· 血漿中薬物濃度と占有率の関係及び最大占有率の 50%を与える血漿中薬物濃度（K_d）の推定値
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
· 治験薬投与集団：
治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者
· 薬物動態データの解析対象集団：
治験薬投与集団のうち、C_{max} 及び AUC_{24} の算出が可能なすべての被験者
· 薬力学的データの解析対象集団：
薬物動態データの解析対象集団のうち、ベースライン時及び投与後 1 時点以上の PET スキャンデータを有するすべての被験者
薬物動態の解析
薬物動態データの解析対象集団を対象として、Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{24}、$t_{1/2z}$、CL/F、$R_{ac(AUC)}$、MR）の要約統計量を投与群ごとに算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.27-1　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、脳の各領域における結合能を算出し、5-HTT 及び 5-HT_{1A}受容体占有率の要約統計量を投与日及び投与群ごとに算出した。 Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率との関係は、非線形混合モデルを用いて解析し、最大占有率の 50%を与える血漿中薬物濃度（K_d）を推定した。 **安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等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。 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 ・時間的に相関関係がない又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他の要因によると十分に考えられる場合（すなわち、治験薬と有害事象の間に因果関係がない） 「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 (2)　臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図について、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、基準値外の値又は PCS を示した被験者を集計した。
計画被験者数	16 例（各投与群 4 例）
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 20 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 14 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.27-2 に示す。

表 2.7.6.27-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	投与期間							追跡調査[a]
Day	-21～-2	-1	1	2～5	6	7～8	9	10	11～14	14/15
同意取得	X									
選択／除外基準	X									
既往歴	X									
被験者背景、身長	X									
体重	X	X								X
診察	X									X
バイタルサイン[b]	X	X	X		X		X	X		X
12 誘導心電図	X	X								X
臨床検査	X	X			X			X		X
免疫学的検査	X									
神経学的検査	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[c]			X	X	X	X	X	X	X	
MRI スキャン[d]	X									
PET スキャン[e]	X		X				X			
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
baseline event、有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与			X	X	X	X	X			
リガンドの静脈内投与[f]	X		X				X			
無作為化		X								
CYP 遺伝子多型検討用採血		X								

a. 中止した被験者は、中止時に追跡調査を実施した。
b. 血圧及び脈拍数は、Day -21～-2、Day -1、Day 1、6 及び 9 の投与前、投与 2、6、10 時間後、Day 10 並びに追跡調査時に測定した。体温は、Day -21～-2、Day -1 及び追跡調査時に測定した。
c. 血漿中薬物濃度測定のため、Day 1 の投与 1、2、3、4 及び 6 時間後、Day 2～8 の投与前、並びに Day 9 の投与 1、2、3、4、6、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、12、14、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採血した。
d. MRI スキャンは、治験薬の初回投与開始前 3 週間以内、かつベースライン値となる PET スキャンに先立って実施した。
e. ベースライン値となる PET スキャンは､治験薬の初回投与開始前 2 週間以内に実施した｡投与期間中の PET スキャンは、Day 1 及び 9 の投与 7 時間後に実施した。
f. 放射性リガンドは、治験薬の投与 7 時間後に静脈内投与した。

2.7.6.27.2 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 2.7.6.27-3 に示す。

17 例が無作為化され、16 例に治験薬が投与された。そのうち、15 例は試験を完了し、1 例が中止した。中止理由は有害事象であった。

治験薬が投与された 16 例を治験薬投与集団及び薬物動態データの解析対象集団とし、そのうち中止した Lu AA21004 60 mg 群の 1 例を除く 15 例を薬力学的データの解析対象集団とした。

表 2.7.6.27-3　被験者の内訳

	Lu AA21004			
	2.5 mg 群	10 mg 群	30 mg 群	60 mg 群
無作為化例	5	4	4	4
治験薬投与例	4	4	4	4
完了	4	4	4	3
中止	1 [a]	0	0	1
中止理由				
有害事象	0	0	0	1
その他	1 [a]	0	0	0
治験薬投与集団	4	4	4	4
薬物動態データの解析対象集団	4	4	4	4
薬力学的データの解析対象集団	4	4	4	3

例数

a. PET スキャナーの不足により、1 例でベースラインの PET スキャンが実施できなかった。当該被験者は、治験薬の投与前に別の被験者に置き替えられた。

総括報告書 Panel 6、Listing 1（5.3.4.1-3）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.27-4 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 2.7.6.27-4　被験者背景

	Lu AA21004			
	2.5 mg 群 (n=4)	10 mg 群 (n=4)	30 mg 群 (n=4)	60 mg 群 (n=4)
年齢（歳）	28.5 (8.58)	26.5 (5.45)	26.8 (4.99)	24.5 (2.38)
身長（m）	1.805 (0.0526)	1.870 (0.0510)	1.850 (0.0141)	1.785 (0.0520)
BMI（kg/m^2）	22.8 (2.22)	24.5 (0.58)	23.8 (2.63)	23.3 (1.50)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Table 2（5.3.4.1-3）から引用

（3）薬物動態の結果

Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を反復投与したときの Day 1 及び 9 における Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.27-5 及び表 2.7.6.27-6 に示す。

Lu AA21004 の各投与群の t_{max}（中央値）は 6.00～14.00 時間、$t_{1/2z}$（幾何平均値）は 43.8～60.4 時間であった。各投与群における Lu AA34443 の t_{max}（中央値）は 3.50～8.00 時間、$t_{1/2z}$（幾何平均値）は 56.0～61.9 時間であった。

Lu AA21004 及び Lu AA34443 の血漿中濃度は、いずれも Day 9 には定常状態に達していると考えられた〔総括報告書 Table 21～28（5.3.4.1-3）〕。

表 2.7.6.27-5　Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

		C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)	AUC_{24} (h*nmol/L)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	$R_{ac(AUC)}$
Day 1	2.5 mg 群(n=3)	2.19 (45)	14.0 (10.0-14.0)	22.1 (72)	-	-	-
	10 mg 群(n=4)	7.25 (4) [a]	6.00 (6.00-12.0) [a]	120 (10)	-	-	-
	30 mg 群(n=4)	34.3 (11)	6.38 (6.00-14.0)	570 (12)	-	-	-
	60 mg 群(n=2)	52.5	14.0 (14.0-14.0)	892	-	-	-
Day 9	2.5 mg 群(n=3)	6.96 (53)	10.0 (6.02-10.0)	139 (56)	43.8 (45)	60.3 (46)	6.27 (27)
	10 mg 群(n=3)	28.0 (44)	10.0 (9.55-14.0)	558 (41)	53.2 (30)	60.1 (42)	4.67 (34)
	30 mg 群(n=4)	136 (39)	6.75 (4.00-12.0)	2680 (42)	48.9 (18)	37.5 (29.9)	4.70 (41)
	60 mg 群(n=3)	235 (44)	7.45 (7.10-9.50)	4590 (44)	60.4 (49)	43.8 (38.7)	6.18 [b]

幾何平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）

a. n=3

b. n=2

総括報告書改訂版 1 Panel 11（5.3.4.1-3）から引用

表 2.7.6.27-6　Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ

		C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)	AUC_{24} (h*nmol/L)	$t_{1/2z}$ (h)	$R_{ac(AUC)}$	MR[d]
Day 1	2.5 mg 群(n=4)	6.68 [a] (115)	6.00 (6.00-6.00) [b]	51.6 [a] (117)	-	-	-
	10 mg 群(n=4)	20.5 (49)	5.00 (4.00-7.03)	120 (77)	-	-	-
	30 mg 群(n=4)	55.1 (35)	6.00 (6.00-7.07)	711 (35)	-	-	-
	60 mg 群(n=2)	53.1	8.00 (6.00-10.0)	624	-	-	-
Day 9	2.5 mg 群(n=4)	11.0 (28)	5.00 (3.92-6.02)	NC [c]	NC [c]	NC [c]	NC [c]
	10 mg 群(n=4)	38.0 (29)	5.00 (4.00-7.03)	598 (29)	56.0 (30)	4.97 (173)	1.16 (45)
	30 mg 群(n=4)	121 (9)	3.50 (3.00-6.00)	1990 (7)	61.9 (43)	2.80 (40)	0.744 (35)
	60 mg 群(n=3)	168 (67)	4.00 (4.00-6.95)	2880 (60)	56.9 [b]	3.39 [b]	0.627 (84)

幾何平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）

NC：算出せず

a. 平均値（0 の被験者がいるため幾何平均値の算出は不可）

b. n=2

c. n=1

d. Lu AA34443 AUC_{24} / Lu AA21004 AUC_{24}

総括報告書改訂版 1 Panel 12（5.3.4.1-3）から引用

（4）薬力学的作用の結果

1）5-HTT 占有率

[^{11}C]-MADAM を用い、Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を反復投与したときの、Day 1 及び 9 における 5-HTT 占有率を表 2.7.6.27-7 に示す。

5-HTT 占有率は用量依存的に上昇し、Day 1 よりも Day 9 で高かった。Day 9 における縫線核での占有率（平均値）は、Lu AA21004 10 及び 60 mg 群でそれぞれ 63%及び 93%であり、最も高かった。

表 2.7.6.27-7　5-HTT 占有率

領域	5-HTT 占有率（%）		
	Lu AA21004 の用量	Day 1	Day 9
前頭皮質	2.5 mg	16 (9.0)	26 (4.0)
	10 mg	34 (12)	55 (12)
	60 mg	44 (24)	56 (28)
島	2.5 mg	8.4 (4.2)	23 (19)
	10 mg	33 (8.5)	48 (7.8)
	60 mg	50 (12)	59 (20)
海馬	2.5 mg	20 (8.4)	27 (10)
	10 mg	25 (6.7)	54 (15)
	60 mg	55 (9.0)	68 (17)
縫線核	2.5 mg	27 (9.2)	34 (9.6)
	10 mg	46 (8.0)	63 (23)
	60 mg	70 (16)	93 (9.1)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Panel 13（5.3.4.1-3）から引用

2）5-HT_{1A} 受容体結合能及び占有率

[^{11}C]-WAY-100635 を用い、Lu AA21004 30 mg を反復投与したときの、Day 1 及び 9 における 5-HT_{1A} 受容体占有率を表 2.7.6.27-8 に示す。

5-HT_{1A} 受容体に対する結合能に投与期間中の明らかな変化はみられず、Day 1 及び 9 における占有率（平均値）は、前頭皮質で 4.2%及び-0.56%、島で 3.8%及び 0.35%、海馬で-6.0%及び-9.2%、縫線核で-1.8%及び-22%であった。

表 2.7.6.27-8　5-HT_{1A} 受容体占有率

領域	5-HT_{1A} 受容体占有率（%）		
	Lu AA21004 の用量	Day 1	Day 9
前頭皮質	30 mg	4.2 (1.7)	-0.56 (6.7)
島		3.8 (5.9)	0.35 (8.7)
海馬		-6.0 (12)	-9.2 (22)
縫線核		-1.8 (34)	-22 (44)

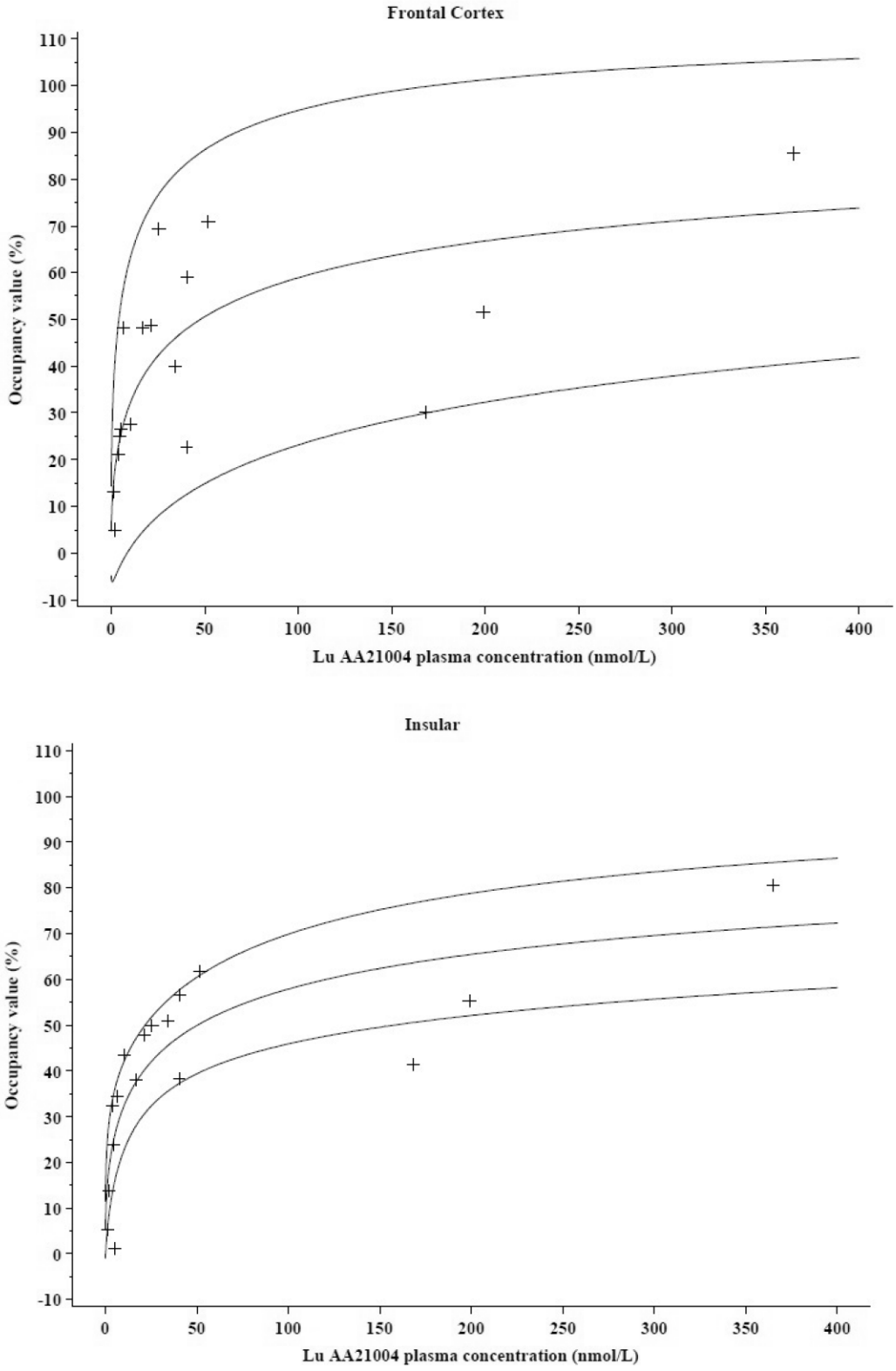
平均値（標準偏差）
総括報告書 Panel 14（5.3.4.1-3）から引用

（5）薬物動態／薬力学的作用の関係

Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を反復投与したときの、Day 1 及び 9 における投与 7 時間後の Lu AA21004 の血漿中濃度と脳の各領域における 5-HTT 占有率の関係を、非線形混合モデルを用いて解析した結果を図 2.7.6.27-1 に示す。また、モデルから予測した K_d 値を表 2.7.6.27-9 に示す。

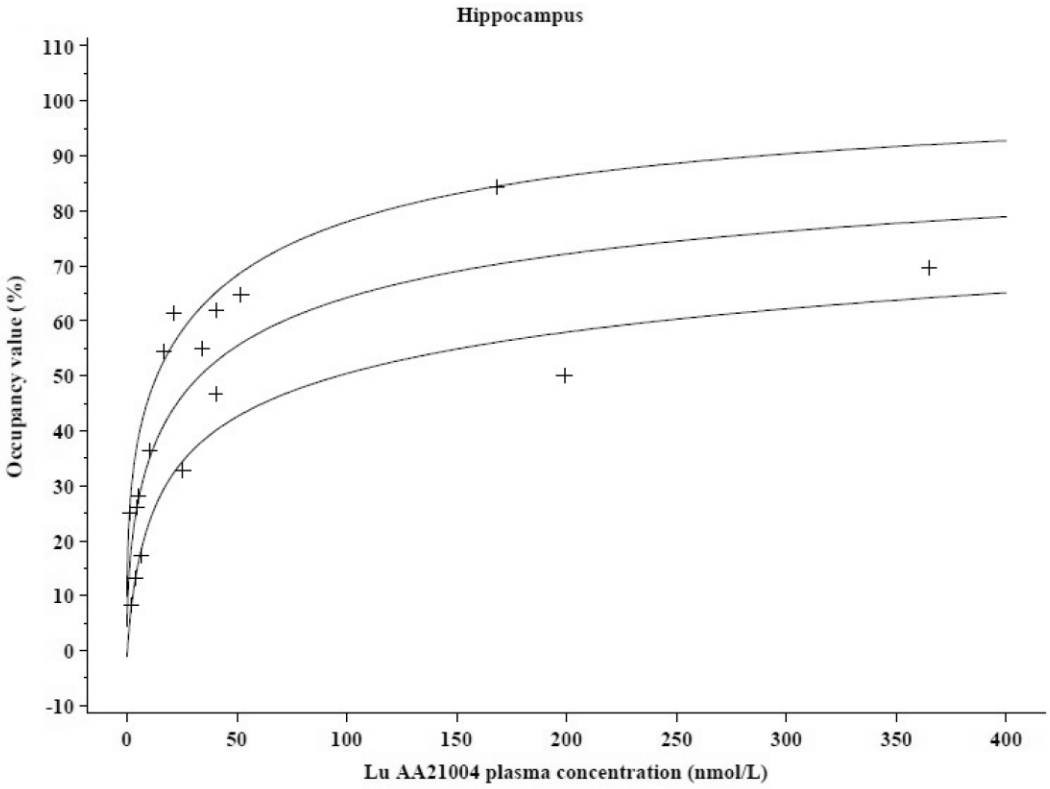
被験者数及び測定回数が限られていたため、占有率の個体間変動が大きく、また K_d 値の推定値の信頼区間の幅が大きかったため、Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率との関係を検討するデータとしては信頼性に乏しかった。

K_d 値は、前頭皮質及び島と比べ、海馬及び縫線核で小さかった。



frontal cortex：前頭皮質、insular：島、hippocampus：海馬、raphe nuclei：縫線核
非線形混合モデルに当てはめた曲線及びその 95%予測区間（上限及び下限）を示す。
総括報告書改訂版 1 Panel 15、Panel 16、Panel 17、Panel 18（5.3.4.1-3）から引用

図 2.7.6.27-1　Lu AA21004 の投与 7 時間後の血漿中濃度と 5-HTT 占有率



frontal cortex：前頭皮質、insular：島、hippocampus：海馬、raphe nuclei：縫線核
非線形混合モデルに当てはめた曲線及びその 95%予測区間（上限及び下限）を示す。
総括報告書改訂版 1 Panel 15、Panel 16、Panel 17、Panel 18（5.3.4.1-3）から引用

図 2.7.6.27-1　Lu AA21004 の投与 7 時間後の血漿中濃度と 5-HTT 占有率（続き）

表 2.7.6.27-9　Lu AA21004 の K_d の推定値

領域	K_d 値 (nmol/L)	95%CI
前頭皮質	47.8	(14.7, 155)
島	50.4	(24.3, 104)
海馬	33.4	(18.0, 61.9)
縫線核	14.0	(7.86, 24.9)

総括報告書改訂版 1 Panel 19（5.3.4.1-3）から引用

（6）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 2.7.6.27-10 に示す。

有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 2.5 mg 群では 0%、10 mg 群では 100%（4/4 例）、30 mg 群では 75%（3/4 例）及び 60 mg 群では 100%（4/4 例）であった。治験薬との因果関係がたぶん関連ありの有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 0%、30 mg 群では 25%（1/4 例）及び 60 mg 群では 100%（4/4 例）であった。治験薬との因果関係が関連あるかもしれない有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 10 mg 群では 50%（2/4 例）、30 mg 群では 25%（1/4 例）及び 60 mg 群では 50%（2/4 例）であった。有害事象の程度は、Lu AA21004 60 mg 群 1 例での高度な有害事象（嘔吐）を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象の発現頻度は、Lu AA21004 2.5、10 及び 30 mg 群ではいずれも 0%並びに 60 mg 群では 25%（1/4 例）であった。

表 2.7.6.27-10　有害事象の概略

		Lu AA21004			
		2.5 mg 群 (n=4)	10 mg 群 (n=4)	30 mg 群 (n=4)	60 mg 群 (n=4)
すべての有害事象		0	4 (100)	3 (75)	4 (100)
すべての有害事象（件数）		0	12 [a]	4	25
因果関係	たぶん関連あり	0	0	1 (25)	4 (100)
	関連あるかもしれない	0	2 (50)	1 (25)	2 (50)
	関連なし	0	4 (100)	1 (25)	2 (50)
程度	軽度	0	4 (100)	3 (75)	3 (75)
	中等度	0	1 (25)	0	3 (75)
	高度	0	0	0	1 (25)
重篤な有害事象		0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	1 (25)

例数（%）

a. 治験薬投与前に発現した 2 件を含む。

総括報告書 Panel 20、Table 57、Table 58、Table 59、Table 60、Table 61、Table 62、Listing 20（5.3.4.1-3）から引用

② 有害事象の分析

すべての有害事象を表 2.7.6.27-11 に示す。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛、耳そう痒症、悪心、嘔吐及びそう痒症であった。

表 2.7.6.27-11　すべての有害事象

有害事象 器官別大分類 基本語	Lu AA21004 2.5 mg 群 (n=4)	 10 mg 群 (n=4)	 30 mg 群 (n=4)	 60 mg 群 (n=4)
有害事象発現例数	0	4 (100)	3 (75)	4 (100)
心臓障害	0	0	0	1 (25)
動悸	0	0	0	1 (25)
神経系障害	0	3 (75)	2 (50)	3 (75)
浮動性めまい	0	0	1 (25)	0
頭痛	0	1 (25)	1 (25)	2 (50)
神経痛	0	1 (25)	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (25)
口の錯感覚	0	0	0	1 (25)
緊張性頭痛	0	1 (25)	0	0
振戦	0	0	0	1 (25)
眼障害	0	1 (25)	0	0
眼痛	0	1 (25)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	2 (50)
耳そう痒症	0	0	0	2 (50)
胃腸障害	0	3 (75)	1 (25)	2 (50)
腹痛	0	0	0	1 (25)
下痢	0	0	0	1 (25)
鼓腸	0	1 (25)	1 (25)	0
悪心	0	2 (50)	0	2 (50)
嘔吐	0	0	0	2 (50)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (25)	0	2 (50)
湿疹	0	1 (25)	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (25)
そう痒症	0	0	0	2 (50)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (25)	0	0
筋痛	0	1 (25)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (25)	0	1 (25)
咽頭炎	0	1 (25)	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (25)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (25)
冷感	0	0	0	1 (25)

例数（%）
MedDRA/J（Ver.[redacted]）
総括報告書 Table 56（5.3.4.1-3）から引用

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象は、Lu AA21004 60 mg 群の 1 例でみられた嘔吐であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については、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

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.27.3 結論

（1）薬物動態及び薬力学的作用

- 健康成人男性に Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を反復投与したとき、Lu AA21004 及び Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータは、過去の試験成績と同様であった。
- 健康成人男性に Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を反復投与したとき、10 及び 60 mg 群の 5-HTT 占有率はほぼすべての領域で 50%を上回った。占有率は、すべての投与群において縫線核で最も高かった。
- 健康成人男性に Lu AA21004 2.5、10 及び 60 mg を反復投与したとき、K_d 値は縫線核で最も低く、島で最も高かった。
- 健康成人男性に Lu AA21004 30 mg を反復投与したとき、5-HT_{1A} 受容体占有率の明確な結論を得ることはできなかった。
- 健康成人男性に Lu AA21004 30 mg を反復投与したとき、5-HT_{1A} 受容体占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度との相関については、検討できなかった。

（2）安全性

- 健康成人男性に Lu AA21004 2.5、10、30 及び 60 mg を反復投与したとき、60 mg での忍容性は他の用量より低かったが、30 mg までの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.28 海外第 1 相 5-HTT 占有率検討試験（12260A 試験：参考資料）

：添付資料番号 5.3.4.1-4

2.7.6.28.1 試験方法

（1）概要

試験の概要を表 2.7.6.28-1 に示す。

表 2.7.6.28-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	･健康な白人及び日本人の成人男性を対象として、Lu AA21004 を反復投与したときの 5-HTT 占有率と Lu AA21004 の投与量又は血漿中濃度の関係を[^{11}C]-DASB を用いて比較検討する。 ･健康な白人及び日本人の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 の薬物動態を比較検討する。 ･健康な白人及び日本人の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について比較検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、無作為化、非盲検の PET 試験である。 Lu AA21004 2.5、5 及び 20 mg を反復投与したときの 5-HTT 占有率を[^{11}C]-DASB を用いて測定した。 投与期間は 14 日間（Day 1～14）、スクリーニングは Day -23～-3 とした。ベースラインの PET スキャンは Day -21～-2 に実施し、安全性のベースラインは Day -1 とした。 各コホートで同数の白人及び日本人被験者を組み入れた。コホート 1、2 及び 3 の用量はそれぞれ 5、2.5 及び 20 mg としたが、コホート 2 及び 3 では薬物動態及び 5-HTT 占有率の結果によって、20 mg を超えない範囲で変更してよいこととした。 被験者は Day -1 に入院し、PET スキャンの 2 日後（Day 15）に退院した。その後被験者は Day 21 まで毎日来院し、Day 21 に終了時の検査を行った。さらに、治験薬の最終投与後 15 日目（Day 28）に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)　英語及び日本語で記載された同意説明文書を読み、その内容を理解できる者。 (2)　試験の各手順が始まる前に、英語で記載された同意文書に署名した者（日本人には日本語訳が提供されるが、署名には英文の同意文書を用いる）。 (3)　男性。 (4)　以下のいずれかに該当する者。 ･妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性の場合、試験開始から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、ダブルバリア型避妊〔コンドーム、殺精子剤とペッサリー、IUD、避妊インプラント、ミニピル（黄体ホルモンのみ）、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモンを含む）のうち 2 種類の避妊法の併用〕を実施することに同意した者。 ･女性パートナーがいない男性の場合、試験参加後に女性パートナーができた場合は、治験薬の最終投与 3 ヵ月後までの適切な避妊の実施に同意した者。 ･ベースラインの時点で、閉経後 2 年以上経過している、子宮摘出術を受けた又は不妊手術を受けた女性パートナーを有する男性。 (5)　23 歳以上 35 歳以下の者。 (6)　BMI が 19～29 kg/m^2 である者。BMI は白人と日本人で偏りがないようにし、各人種の代表的な体格の者を組み入れることとした。20 歳代の日本人の平均体重及び BMI はそれぞれ 63～67 kg 及び 22 kg/m^2 である。標準的でない日本人の体重（85 kg）及び BMI（27 kg/m^2）を超える被験者の組入れは最小限にすることとした。 (7)　日本人の場合、スクリーニング時に日本国の旅券を有し、日本で生まれ、両祖父母がすべて日本人であり、かつ日本出国から 5 年未満の者。

表 2.7.6.28-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	(8) 白人の場合、特に皮膚の色素沈着が無～茶褐色で、頭髪がストレート、ウェイビー又はカーリーヘアであることにより他の人種と区別される者。また、ヨーロッパ、北アフリカ、西アジア又はインドで生まれ育った者。したがって、本試験は北アメリカ、オーストラリア及び南アフリカからの白人も含む可能性がある。 (9) 安静時の脈拍数が 40 bpm 以上 100 bpm 以下（基準値内）の者。 (10) 安静時の仰臥位収縮期血圧が 80 mmHg 以上 140 mmHg 以下（基準値内）、及び仰臥位拡張期血圧が 40 mmHg 以上 90 mmHg 以下（基準値内）の者。 (11) 起立時の血圧低下が 20 mmHg 未満の者。 (12) 試験前の診察、既往歴、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び免疫学的検査の結果に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により健康であると判断された者。 **除外基準** (1) 治験薬の初回投与前 1 週間以内に併用禁止薬を使用した者（当該薬剤の消失半減期の 5 倍が 1 週間を超える場合はその期間内に使用した者）。併用禁止薬は、処方薬、一般用医薬品及び CYP 代謝に影響を与えることが知られている薬草（セントジョーンズワート等）を示す。また、治験責任医師又は治験分担医師が、試験手順、試験結果及び被験者の安全性に影響を与えないと判断した一般用医薬品及び一般用局所作用薬の使用は可とした。 (2) 重大なアルコール乱用（1 週間あたり 21 単位を超えるアルコール摂取）若しくは薬物乱用（最近 6 ヵ月以内）の既往を有する者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師により問題と判断された物質乱用の既往を有する者。アルコール 1 単位はビール 250 mL、ワイン 100 mL、スピリッツ 25 mL。 (3) 過去に 2 週間以上の、又は最近 6 ヵ月以内に抗不安薬若しくは抗うつ薬の治療を受けた者、又は重大な不安症若しくはうつ病の既往を有する者。 (4) 治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた者。 (5) 過去に本試験に参加し、ベースラインの PET 検査又は治験薬の投与を受けたことがある者。 (6) 治験薬又は製剤のその他の成分に対して過敏症を有する者。 (7) 重度の薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する者。 (8) 肝機能障害、腎機能障害、心血管障害、肺障害、消化管障害、内分泌障害、神経障害、感染症、悪性新生物、代謝障害等の重大な疾患に罹患している者。 (9) HIV 抗体、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者。 (10) ベースライン前 3 ヵ月以内に献血を行った者。 (11) 喫煙者又はニコチンを含有する何らかの製品（嗅ぎタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンチューインガム、タバコの類似品、インヘーラー）を使用している者。以前喫煙していた者は治験薬の初回投与 3 ヵ月以上前に禁煙していること。 (12) スクリーニング又はベースライン時のアルコール又は乱用薬物検査〔オピエート、メサドン、コカイン、アンフェタミン（エクスタシーを含む）、バルビツール系、ベンゾジアゼピン系、カンナビノイド〕が陽性の者。 (13) スクリーニング又はベースライン（安全性）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。 (14) 職業的に電離放射線に曝露されている者。 (15) 試験開始前 12 ヵ月以内に X 線検査（歯科 X 線検査、胸部又は手足の X 線検査を除く）、又は放射性同位元素で標識された物質の投与を受けた者。 (16) MRI 検査で脳に形態学的異常が認められた者。 (17) 閉所恐怖症を有する者。 (18) MRI 検査に影響を与える金属製のインプラントを使用している者。 (19) 治験責任医師又は治験分担医師により治験実施計画書を遵守できない、又はその他の理由で不適格と判断された者。

表 2.7.6.28-1　試験の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>治験薬は、各コホートで以下のとおり投与した。
<table>
<tr><th>コホート</th><th>被験者数</th><th>Lu AA21004 用量</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>12（白人：日本人=6:6）</td><td>5 mg</td><td>14 日間 [a]</td></tr>
<tr><td>2</td><td>12（白人：日本人=6:6）</td><td>2.5 mg</td><td>14 日間 [b]</td></tr>
<tr><td>3</td><td>14（白人：日本人=7:7）</td><td>20 mg</td><td>14 日間 [c]</td></tr>
</table>
a. 日本人 1 例は 18 日間投与した。
b. 白人 1 例は 18 日間、日本人 1 例は 16 日間投与した。
c. 日本人 1 例は 15 日間投与した。
Lu AA21004 は 1 日 1 回、14 日間、PET スキャン実施予定時刻の 7 時間前に経口投与した。一部の被験者では、PET スキャンが他の被験者と同日に実施できなかったため、投与期間を延長した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬物動態
Day 1 及び 14 における 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
· 5-HTT 占有率
· Lu AA21004 の血漿中濃度と 5-HTT 占有率の関係
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
· 治験薬投与集団：
治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者
· 薬物動態データの解析対象集団：
治験薬投与集団のうち、Day 14 における薬物動態学的パラメータ（C_{max} 及び AUC_{24}）の算出が可能なすべての被験者
· 薬力学的データの解析対象集団：
治験薬投与集団のうち、ベースライン及び投与後の 5-HTT 占有率の算出が可能なすべての被験者
薬物動態の解析
薬物動態データの解析対象集団を対象として、各採血時間における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度、及び薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{24}、CL/F、$t_{1/2z}$、MR）の要約統計量をコホート及び人種ごとに算出した。
Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{24} の自然対数変換した値を用いて ANOVA により解析し、人種間の差（日本人－白人）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。
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、5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の関係を、E_{max} モデルを用いた回帰分析により評価した。人種を要因に含めた E_{max} モデル及び含めないモデルを比較し、5-HTT 占有率と Lu AA21004 の血漿中濃度の関係の人種差を検討した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.28-1　試験の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**安全性の解析** 治験薬投与集団を対象として以下の集計を行った。 (1)　有害事象 治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）と定義した。有害事象の発現頻度等の要約統計量をコホート及び人種ごとに集計した。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 臨床検査値及び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 PCS に該当する項目を集計した。12 誘導心電図について、各評価時点の観測値の要約統計量を算出した。また、事前に設定した PCS に該当する項目を集計した。
計画被験者数	36 例（各コホート 12 例）
試験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 21 日（最初の被験者の初回来院日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 7 日（最後の被験者の最終来院日）

（2）試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.28-2 に示す。

表 2.7.6.28-2　試験スケジュール

	スクリーニング	ベースライン（MRI/PET）	ベースライン（安全性）	投与期間						追跡調査[a]
Day	-23～-3	-21～-2	-1	1	2～12	13	14	15	16～21	28
同意取得	X									
選択／除外基準	X	X	X							
既往歴	X									
被験者背景、身長	X									
民族／人種の確認	X									
体重	X		X							X
診察	X									X
バイタルサイン[b]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[c]	X		X		X					X
臨床検査	X		X				X			X
免疫学的検査	X									
神経学的検査	X									
尿中薬物スクリーニング／呼気アルコール検査[d]	X		X						X	
薬物動態評価用採血[e]				X	X	X	X	X	X	X
PET スキャン[f]		X				X				
MRI[g]		X								
血小板中 5-HT[h]			X		X		X			X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE、有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の投与[i]				X	X	X	X			
CYP 遺伝子多型検討用採血	X									

a. 被験者は Day 15 から 13 日後（± 2 日）に追跡調査を実施した。また、中止した被験者についても追跡調査を実施した。
b. バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温）は、Day -23～-3、Day -1、Day 1～16（投与前）及び追跡調査時に測定した。
c. 12 誘導心電図は、Day -23～-3、Day -1、Day 2、Day 5、Day 10 及び追跡調査時に測定した。
d. 尿中薬物スクリーニング及び呼気アルコール検査は、Day -23～-3、Day -1 及び Day 21 に実施した。
e. Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の血漿中濃度測定のため、Day 1（投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後）、Day 3、5、7、9、11 及び 13（投与前）、PET スキャンの前後 30 分以内、Day 14（投与前、投与 1、2、3、4、6、7、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後）に採血した。PET スキャンが延期された場合は投与を Day 15、16、17 又は 18 まで延期し、採血ポイントも併せて変更した。
f. ベースラインの PET スキャンは、Day -21～-2 に MRI 検査後に実施した。投与期間中の PET スキャンは、Day 13 の投与約 7 時間後に実施したが、PET スキャンが予定日に実施できなかった場合は投与を継続し、Day 14、15、16 又は 17 に実施した。
g. MRI 検査は、Day -21～-2 の期間に安全性パラメータが基準値内である被験者に対してのみ、ベースラインの PET スキャンの前に実施した。治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に実施した脳 MRI 検査で、異常が認められなかった被験者（除外基準 16）は組入れ可とした。
h. 血小板中 5-HT 濃度測定のため、Day -1、Day 4 及び 14 の投与前並びに追跡調査時に採血した。Day -1 では治験薬を投与していないが、Day 4 及び 14 の投与予定時刻を基準として同じ時刻に測定した。
i. 治験薬は 1 日 1 回、14 日間投与した。投与時刻は、PET スキャンの実施予定時刻（18:00）のおよそ 7 時間前とした。PET スキャンが予定日に実施できなかった場合は、投与期間を延長した（～Day 18）。

2.7.6.28.2 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 2.7.6.28-3 に示す。

38 例（白人 19 例及び日本人 19 例）が無作為化された。そのうち 36 例は完了し、2 例が中止した。中止理由は、有害事象（コホート 3：日本人）及び治験実施計画書からの逸脱（コホート 3：白人）であった。

治験薬を 1 回以上投与された 38 例全例を治験薬投与集団とした。そのうち、37 例を薬物動態データの解析対象集団とし、35 例を薬力学的データの解析対象集団とした。コホート 3（20 mg 群）で投与開始から 3 日間 5 mg が投与された白人 1 例は薬物動態データの解析対象集団から除外し、また治験薬投与後の 5-HTT 占有率データが得られなかった 3 例（コホート 1：白人、コホート 3：白人及び日本人各 1 例）は薬力学的データの解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.28-3　被験者の内訳

	コホート 1（5 mg）		コホート 2（2.5 mg）		コホート 3（20 mg）	
	白人	日本人	白人	日本人	白人	日本人
治験薬投与例	6	6	6	6	7	7
完了	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (85.7)	6 (85.7)
中止	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
中止理由						
有害事象	0	0	0	0	0	1
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	1 [a]	0
治験薬投与集団	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)
薬物動態データの解析対象集団	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (85.7)	7 (100)
薬力学的データの解析対象集団	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (85.7)	6 (85.7)

例数（%）

a. 当該被験者は、投与開始から 3 日間 5 mg が投与された

総括報告書 Table 1、Listing 2（5.3.4.1-4）から引用

（2）被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.28-4 に示す。

被験者背景にコホート間又は人種間の明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.28-4　被験者背景

	コホート 1（5 mg）		コホート 2（2.5 mg）		コホート 3（20 mg）	
	白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=6)	日本人 (n=6)	白人 (n=7)	日本人 (n=7)
年齢（歳）	26.5 (3.27)	26.5 (2.26)	31.5 (3.08)	27.3 (2.73)	25.3 (2.87)	29.3 (2.98)
身長（cm）	178.5 (5.47)	171.2 (5.31)	176.7 (8.29)	168.5 (2.26)	178.4 (5.38)	173.9 (6.09)
体重（kg）	80.7 (5.54)	63.0 (5.37)	77.8 (8.23)	60.2 (3.54)	73.9 (14.55)	69.1 (7.76)
BMI（kg/m^2）	25.3 (1.97)	21.3 (1.86)	25.0 (2.53)	21.2 (0.75)	23.0 (3.27)	22.9 (3.39)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Panel 7（5.3.4.1-4）から引用

（3）薬物動態の結果

Lu AA21004 を反復投与したときの Day 14 における Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.28-5、表 2.7.6.28-6 及び表 2.7.6.28-7 に示す。

Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 の曝露量〔$C_{max,ss}$（平均値）、$AUC_{24,ss}$（平均値）〕は、いずれの人種においても概ね投与量に依存して増加した。CL/F_{ss}（平均値）では日本人の 2.5 mg 群を除いて、コホート間で明らかな違いはみられなかった。

Lu AA34443 の MR は 0.749～1.11、Lu AA39835 の MR は 0.0279～0.0383 であり、人種間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.28-5　Day 14 における Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ

コホート（用量）	人種	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F_{ss} (L/h)
1	白人 (n=6)	8.23 (56)	7.5 (6-12)	161 (55)	64.8 (49)	36.8 (35)
(5 mg)	日本人 (n=6) [a]	8.52 (17)	6.5 (6-7)	154 (18)	51.2 (22)	33.3 (16)
2	白人 (n=6) [a]	5.02 (38)	8 (1-24)	93.3 (36)	85.4 (56)	30.4 (40)
(2.5 mg)	日本人 (n=6) [b]	6.61 (28)	9 (6-24)	132 (34)	71.9 (20)	21.1 (37)
3	白人 (n=6)	42.4 (24)	6 (3-10)	804 (26)	64.6 (27)	26.9 (36)
(20 mg)	日本人 (n=6) [c]	35.5 (27)	6.5 (6-7)	672 (27)	58.2 (22)	31.5 (25)

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）

a. 1 例は Day 18 に採血

b. 1 例は Day 16 に採血

c. 1 例は Day 15 に採血

総括報告書 Panel 11（5.3.4.1-4）から引用

表 2.7.6.28-6　Day 14 における Lu AA34443 の薬物動態学的パラメータ

コホート（用量）	人種	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	MR[d]
1	白人 (n=6)	7.52 (44)	4 (4-12)	137 (40)	66.4 (32)	1.02 (45)
(5 mg)	日本人 (n=6) [a]	10.3 (17)	6.5 (4-8)	163 (16)	54.5 (17)	1.08 (18)
2	白人 (n=6) [a]	4.71 (45)	7 (1-12)	86.2 (49)	72.9 (22)	1.1 (80)
(2.5 mg)	日本人 (n=6) [b]	4.89 (29)	8 (4-10)	86.1 (14)	90.2 (30)	0.749 (49)
3	白人 (n=6)	30.9 (79)	5 (3-6)	499 (68)	76.1 (69)	0.667 (68)
(20 mg)	日本人 (n=6) [c]	41.4 (24)	6 (4-7)	690 (21)	59.1 (24)	1.11 (40)

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）

a. 1 例は Day 18 に採血

b. 1 例は Day 16 に採血

c. 1 例は Day 15 に採血

d. Lu AA34443 $AUC_{24,ss}$ / Lu AA21004 $AUC_{24,ss}$

総括報告書 Panel 13（5.3.4.1-4）から引用

表 2.7.6.28-7　Day 14 における Lu AA39835 の薬物動態学的パラメータ

コホート（用量）	人種	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	$AUC_{24,ss}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	MR[d]
1	白人 (n=6)	0.246 (27)	10 (6-24)	4.79 (28)	80.4 (32)	0.0334 (32)
(5 mg)	日本人 (n=6) [a]	0.272 (27)	6.5 (4-8)	5.10 (30)	57.9 (16)	0.0328 (13)
2	白人 (n=6) [a]	0.146 (29)	7 (1-12)	2.92 (25)	102 (23)	0.033 (24)
(2.5 mg)	日本人 (n=6) [b]	0.175 (22)	10 (4-24)	3.50 (24)	92.3 (28)	0.0279 (22)
3	白人 (n=6)	1.28 (43)	6 (3-24)	24.3 (35)	70.3 (25)	0.0313 (34)
(20 mg)	日本人 (n=6) [c]	1.27 (16)	6.5 (6-12)	24.8 (14)	65.7 (26)	0.0383 (19)

平均値（%CV）、t_{max} は中央値（最小-最大）

a. 1 例は Day 18 に採血

b. 1 例は Day 16 に採血

c. 1 例は Day 15 に採血

d. Lu AA39835 $AUC_{24,ss}$ / Lu AA21004 $AUC_{24,ss}$

総括報告書 Panel 15（5.3.4.1-4）から引用