ルラシドン塩酸塩

製造販売承認申請

CTD　第 2 部

2.7　臨床概要

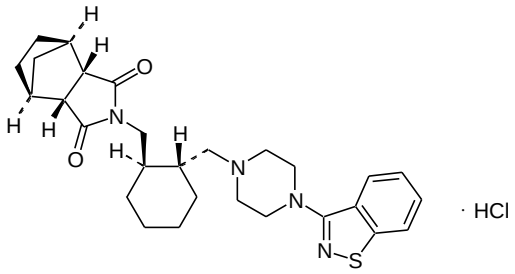
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 ヒト試料中のルラシドン及び代謝物の濃度測定法 10
1.3 生物薬剤学試験 11
1.3.1 生物学的同等性 11
1.3.2 食事の影響 12
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 ヒト試料中のルラシドン及び代謝物の濃度測定法 13
2.2 生物学的同等性検討試験 16
2.2.1 溶出試験（資料番号：3.2.P.2.03、3.2.P.2.04） 16
2.2.2 BE-J053 試験（資料番号：5.3.1.2.01） 16
2.2.3 BE-G263 試験（資料番号：5.3.1.2.02） 17
2.3 バイオアベイラビリティ検討試験 18
2.3.1 FE-JP12 試験（資料番号：5.3.1.1.01） 18
2.3.2 FE-J054 試験（資料番号：5.3.3.4.01） 20
2.3.3 FE-G267 試験（資料番号：5.3.3.4.02） 21
2.3.4 FE-G294 試験（資料番号：5.3.3.4.03） 23
2.3.5 BA-G251 試験（資料番号：5.3.1.2.03） 24
2.3.6 BA-G252 試験（資料番号：5.3.1.2.04） 24
3. 全体を通しての結果の比較と解析 25
3.1 生物学的同等性 25
3.2 バイオアベイラビリティ 25

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl] cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t	投与後 0 時間から投与後 t 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	濃度-時間曲線下面積；無限大時間までの外挿値。以下の式で算出する。 $AUC_{0-\infty}=AUC_{0-last}+C_{last}/\lambda z$ （AUC_{0-last}：投与後 0 時間から最終濃度検出時間までの AUC、C_{last}：最終測定濃度）
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F CLss/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス CL/F=用量／$AUC_{0-\infty}$
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
F	The absolute oral bioavailability	絶対経口バイオアベイラビリティ F＝（経口 AUC／静注 AUC）×（静注投与量／経口投与量）×100
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LUR	Lurasidone	ルラシドン
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half life	消失半減期 $t_{1/2}=0.693/ke$
λz、ke	Terminal elimination rate constant	消失速度定数
t_{max}	Time to maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

ルラシドンの開発では、臨床試験の進捗に伴い製剤の処方を改善した。処方の一覧を表 2.7.1. 1-1 に、製剤の一覧を表 2.7.1. 1-2 に示した。国内外の臨床試験に使用した製剤及び申請製剤の処方は、4 種類（Pre-A、A、B 及び C）に分類される（2.3.P.2.2.2 項参照）。

処方 Pre-A の製剤は、最初に国内で実施した第 1 相試験［国内単回投与試験（SAD-J019）、国内反復投与試験（MD-JP13）、国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）］で使用し、処方 A の製剤は、海外で最初に実施した第 1 相試験［海外単回投与試験（SAD-G001）、海外反復投与試験（MD-G002）、海外最大耐量試験#1（MTD-G160）］及び海外 P2a 試験（P2-G006）で使用した（3.2.P.2.2.1.1 項参照）。

処方 B は 40 mg 錠の服用性を考慮して小型化を図り、有効成分含量比率を 12.5%としている。処方 B の製剤は、主に統合失調症患者を対象とした国内外の第 2 相/第 3 相試験で使用した。処方 B の含量違い製剤（10 mg 錠、20 mg 錠及び 40 mg 錠）は、内核の処方成分の組成比は同一となる比例処方を採用している（3.2.P.2.2.1.1 項参照）。

処方 C は申請製剤の処方であり、有効成分含量比率 25%の製剤へと小型化し、服用性を向上させた。処方 C の製剤は、国内 BE 試験（BE-J053）、国内食事の影響検討試験#2（FE-J054）、海外 BE 試験（BE-G263）、海外食事の影響検討試験#1（FE-G267）、海外食事の影響検討試験#2（FE-G294）、統合失調症患者を対象とした国内外の第 3 相試験及び長期投与試験、双極 I 型障害患者を対象とした国内外の第 3 相試験及び長期投与試験で使用した。処方 C の含量違い製剤（20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠及び 80 mg 錠）は比例処方で、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」（以下、「含量違いガイドライン」）での A 水準に該当した（2.3.P.2.2.1 項参照）。

国内申請製剤は、統合失調症及び双極性障害うつでの用法・用量を鑑み、処方 C の含量違いの 4 製剤（20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠、80 mg 錠）とした。なお、60 mg 錠及び 80 mg 錠は、臨床試験で使用していない。

表 2.7.1. 1-1　製剤の処方一覧

処方		Pre-A		A	B			C				
用量（mg）		0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20	30	10	10	20	40	20 [2,3)]	40 [2,3)]	60 [2, 3, 4)]	80 [2,4)]	120 [3)]
成分名		成分含量（mg）										
素錠	ルラシドン塩酸塩	0.1~20	30	10	10	20	40	20	40	60	80	120
	D-マンニトール	－	－	－	47	94	188	35.5	71	106.5	142	213
	乳糖水和物	ルラシドン塩酸塩との合計が 60	60	50	15.5	31	62	－	－	－	－	－
	部分アルファー化デンプン	－	－	－	－	－	－	20	40	60	80	120
	クロスカルメロースナトリウム	6	9	6	4	8	16	1	2	3	4	6
	ポリビニルアルコール	1.2	1.8	1.2	－	－	－	－	－	－	－	－
	無水リン酸水素カルシウム	35	53	35	－	－	－	－	－	－	－	－
	結晶セルロース	17	25	17	－	－	－	－	－	－	－	－
	ヒプロメロース	－	－	－	2.5	5	10	2.5	5	7.5	10	15
	ステアリン酸マグネシウム	0.8	1.2	0.8	1	2	4	1	2	3	4	6
フィルムコーティング層	ヒプロメロース	1.95	1.95	1.95	－	－	－	－	－	－	－	－
	濃グリセリン	0.45	0.45	0.45	－	－	－	－	－	－	－	－
	酸化チタン	0.6	0.6	0.6	－	－	－	－	－	－	－	－
	オパドライ 03F48969 [1)]	－	－	－	2	3	4	1.638	2.6	3.4	4.128	5.408
	カルナウバロウ	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
	シリコーン樹脂	微量	微量	－	－	－	－	－	－	－	－	－
合計		123	183	123	82	163	324	81.638	162.6	243.4	324.128	485.408

1) ヒプロメロース（置換度タイプ：2910、粘度: 6 mPa·s）（日局）、酸化チタン（日局）、マクロゴール 6000（日局）を配合比率 65:20:15 で物理的に混合したプレミックス添加剤、2) 日本申請処方、3) 米国市販製剤の処方、4) 臨床試験では使用していない

2.3.P.2.2.2 表 2.3.P.2-3～5 編集

表 2.7.1. 1-2　製剤の一覧

試験略名（試験略号）	製剤処方の種類及び用量（mg）					プラセボ
	Pre-A	A	B	C	その他	
国内単回投与試験（SAD-J019）	0.1~30					●
国内反復投与試験（MD-JP13）	5					●
国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）	20					
海外単回投与試験（SAD-G001）		10				●
海外反復投与試験（MD-G002）		10				●
海外最大耐量試験#1（MTD-G160）		10				●
海外 P2a 試験（P2-G006）		10				●
国内定量脳波検討試験（EEG-J013）			20			●
国内高齢者 PK 試験（ELD-J049）			20			
国内患者 PK 試験（PK-J017）			20			
国内 P2a 試験（P2-J016）			20			
国内 P2b 試験（P2-J001）			20			●
国内 P2b 継続長期試験（P2E-J036）			20			
Pan-AsiaP3 試験（P3-J002）			20			●
海外最大耐量試験#2（MTD-G217）			40			●
海外 PET 試験（PET-G180）			10			
海外 T-QT 試験（QT-G249）			40 ([redacted]) [1)]			●
海外 DDI（ケトコナゾール）試験（KTZ-G183）			10			
海外 DDI（経口避妊薬）試験（OC-G246）			40			●
海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）			20 ([redacted]) [1)]			●
海外 DDI（リファンピシン）試験（RFP-G270）			40			
海外 DDI（リチウム）試験（Li-G247）			40			
海外 DDI（ミダゾラム）試験（MDZ-G269）			40			
海外 DDI（ジゴキシン）試験（DGX-G279）			40			
海外肝障害患者 PK 試験（HEP-G264）			20			
海外腎障害患者 PK 試験（REN-G265）			40			
海外高齢者 PK 試験（ELD-G253）			20 ([redacted]) [1)]			●
海外 P2b 試験（P2-G049）			20			●
海外 P2 試験（P2-G196）			40			●
海外ジプラシドン対照試験（P2-G254）			40 ([redacted]) [1)]			●
海外 P3（Pearl#1）試験（P3-G229）			40			●
海外 P3（Pearl#2）試験（P3-G231）			40			●
海外 P3（Pearl#3）試験（P3-G233）			40			●

試験略名（試験略号）	製剤処方の種類及び用量（mg）					プラセボ
	Pre-A	A	B	C	その他	
海外スイッチング試験（SWT-G289）			40			
海外 P2b 継続長期試験（P2E-G174）			20			●
海外 P2 継続長期試験（P2E-G199）			40			
海外 P3（Pearl#1）継続長期試験（P3E-G229）			40			●
海外 P3（Pearl#2）継続長期試験（P3E-G231）			40			●
海外 P3（Pearl#3）継続長期試験（P3E-G234）			40			
海外 P3（Pearl safety）試験（LTS-G237）			40			●
海外 P3（Pearl safety）継続長期試験（LTSE-G237）			40			●
海外スイッチング継続長期試験（SWTE-G290）			40			
国内食事の影響検討試験#2（FE-J054）				40		
Pan-Asia 追加 P3 試験（P3-J056）				40		●
海外食事の影響検討試験#1（FE-G267）				120		
海外食事の影響検討試験#2（FE-G294）				120		
国内 BE 試験（BE-J053）			20	40		
海外 BE 試験（BE-G263）			40	120		
海外 BA 試験#1（BA-G251）			20 ([redacted]) [1)]		20 ([redacted]) [1)]	
海外 BA 試験#2（BA-G252）			20 ([redacted]) [1)]		20 ([redacted]) [1)]	
海外 RI-カルボニル PK 試験（RIC-G184）					懸濁液	
海外 RI-イソチアゾリル PK 試験（RIT-G262）					懸濁液	
海外メンテナンス試験（MTN-G238）				40		●
海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307）				40		
海外 P3（Pearl safety）試験（LTS-G237）			40			●
Pan-asia 追加 P3 継続長期試験（P3E-J057）				40		
海外 LDHD 試験（LDHD-G303）				20 40		●
JEWEL 試験（P3-J066）				40		●
JEWEL 継続試験（P3E-J067）				40		
ELEVATE 試験（BP-P3-J001）				20		●
ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）				20		
海外 P3（PREVAIL#1）試験（BP-P3-G235）			20 40			●
海外 P3（PREVAIL#2）試験（BP-P3-G236）			20 40			●
海外 P3（PREVAIL#3）試験（BP-P3-G292）			20 40			●

試験略名（試験略号）	製剤処方の種類及び用量（mg）					プラセボ
	Pre-A	A	B	C	その他	
海外 P3（PREVAIL）継続長期試験（BP-P3E-G256）			20 40	20 40		
PERSIST 試験（BP-P3-J296）				20 40		●
PERSIST 継続試験（BP-P3E-J308）				20 40		

1) 処方[redacted]は、ルラシドン錠の開発権が Merck Research Laboratories（MRL）社に導出されていた期間に[redacted]で開発された処方である。処方[redacted]と処方 B は同じである。処方[redacted]は塩酸塩として 21.5 mg 相当（表記はフリー体換算での用量を示す）。処方[redacted]及び[redacted]は有効成分としてフリー体を 20 mg 含む。なお、処方[redacted]及び[redacted]の製剤は食事の影響を改善する目的で開発され、海外 BA 試験#2 でのみ使用された。

2.3.P.2.2.2. 表 2.3.P.2-6～11 編集

1.2　ヒト試料中のルラシドン及び代謝物の濃度測定法

ルラシドン（SM-13496）は生体内で広範な代謝を受けるため、多くの代謝物が認められており（2.7.2.3.1.3 項参照）、その中で、ID-20219、ID-20220、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 について、ヒト試料中での濃度を測定した。

ID-20219 及び ID-20220 は、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日付　薬食審査発 0219 第 4 号）」で、非臨床試験で特徴づける必要があるヒト代謝物の要件の 1 つである、ヒトで投与薬物に関連するすべての物質の曝露量の 10%を超えた代謝物である（2.6.4.5.3.7 項及び 2.6.4.5.3.8 項参照）。いずれの代謝物も、薬理活性は示さなかった（2.4.5 項参照）が、上記ガイダンスへの対応として、毒性試験での最大曝露量とヒト曝露量を比較する目的で測定した。

ID-14283 及び ID-14326 は、生成量はルラシドン由来総曝露量の 10%以下だが、ルラシドンと同様の脳内各種受容体結合特性、機能活性、in vivo（静脈内投与）での動物モデル誘発行動抑制反応を示した（2.4.5 項参照）。そこで、ID-14283 及び ID-14326 がルラシドンの薬理作用に寄与する可能性を考慮して測定した。

ID-11614 も、生成量はルラシドン由来総曝露量の 10%以下だが、安全性薬理試験でルラシドンより強い血圧低下作用及び心拍数減少作用を示したことから（2.6.2.4.10.2.3 項参照）、測定した。

生体試料中の SM-13496 及び代謝物 ID-20219、ID-20220、ID-14283、ID-14326、ID-11614 は、予めバリデーションを行った高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。また、SM-13496 及び代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 について、生体試料中の凍結保存安定性、血清抽出物中での保存安定性を検討した。

1.3　生物薬剤学試験

国内及び海外で実施した生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1. 1-3 に示した。

表 2.7.1. 1-3　生物薬剤学試験の一覧表

試験略名／ 試験略号／資料番号	薬物動態解析対象被験者数	試験デザイン	被験薬:投与量 投与経路	実施国	区分
国内食事の影響検討試験#1／ FE-JP12／5.3.1.1.01	健康成人男性 16 名	非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	LUR:20 mg 経口	日本	評価
国内食事の影響検討試験#2／ FE-J054／5.3.3.4.01	健康成人男性 11 名	非盲検、ランダム化、2 用法 2 期クロスオーバー	LUR:40 mg 経口	日本	評価
国内 BE 試験／ BE-J053／5.3.1.2.01	健康成人男性 36 名	非盲検、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー	LUR:40 mg 経口	日本	評価
海外食事の影響検討試験#1／ FE-G267／5.3.3.4.02	統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害の患者 22 名	非盲検、ランダム化、6 群 6 期クロスオーバー	LUR:120 mg/日 経口	米国	参考
海外食事の影響検討試験#2／ FE-G294／5.3.3.4.03	統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害の患者 16 名	非盲検、ランダム化、4 群 4 期クロスオーバー	LUR:120 mg/日 経口	米国	参考
海外 BE 試験／ BE-G263／5.3.1.2.02	統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害の患者 48 名	非盲検、無作為化、3 期 2 順序クロスオーバー、不完全繰り返し	LUR:120 mg/日 経口	米国	参考
海外 BA 試験#1／ BA-G251／5.3.1.2.03	健康成人 18 名	非盲検、ランダム化、4 群 4 期クロスオーバー	LUR:20 mg 経口	米国	参考
海外 BA 試験#2／ BA-G252／5.3.1.2.04	健康成人 18 名	非盲検、ランダム化、12 群 4 期クロスオーバー	LUR:20 mg 経口	米国	参考

1.3.1　生物学的同等性

有効性及び安全性を検討した大部分の臨床試験は処方 B の製剤を用いていることから、処方 B と処方 C の製剤の生物学的同等性を検討した。処方 B の製剤と処方 C の製剤（申請処方の製剤）を生物学的に同等と判断した根拠を図 2.7.1. 1-1 に示した。

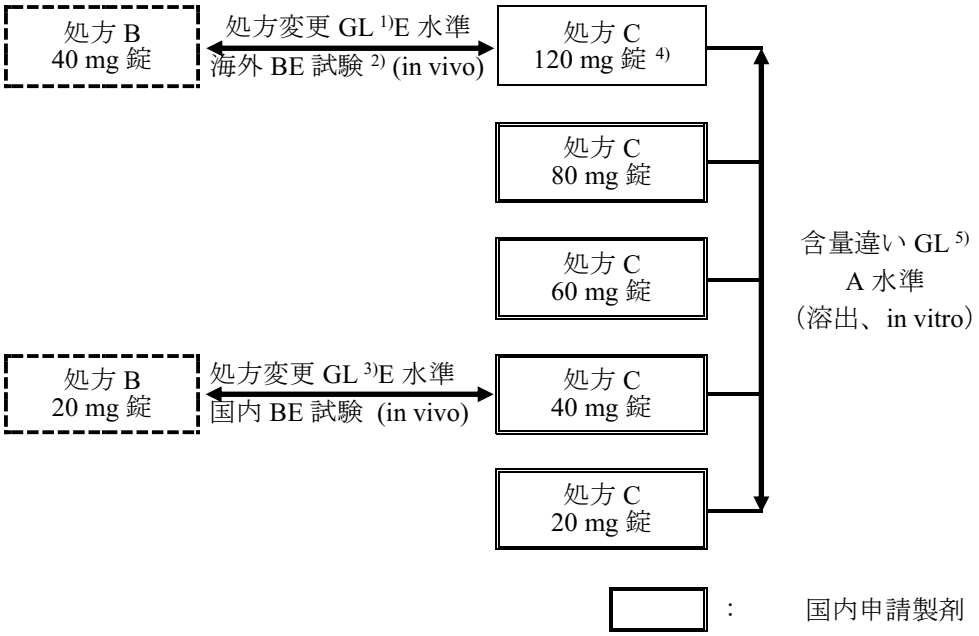
処方 B から処方 C への変更は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」（以下、「処方変更ガイドライン」）での E 水準に該当するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）」（以下、「BE 試験ガイドライン」）に準じて、処方 B の 20 mg 錠を標準製剤、処方 C の 40 mg 錠を試験製剤として健康成人を対象とした国内 BE 試験（BE-J053）を実施し、生物学的同等性を検討した。

海外 BE 試験（BE-G263）では、処方 B の 40 mg 錠を標準製剤、処方 C の 120 mg 錠を試

験製剤として、反復投与定常状態での処方 B の 40 mg 錠 3 錠と処方 C の 120 mg 錠 1 錠の生物学的同等性を検討した。この試験では、高用量（120 mg）で検討するため、被験者での忍容性を考慮して、健康成人ではなく統合失調症患者を対象とした。

なお、処方 C の含量違い製剤（20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠、80 mg 錠、120 mg 錠）は「含量違いガイドライン」で A 水準に該当する比例処方製剤であり、同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を評価した結果、溶出挙動は同等であった（2.3.P.2.2.5 項参照）。

図 2.7.1. 1-1　処方 B 製剤と処方 C 製剤（申請処方の製剤）の生物学的同等性



1) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）
2) 本試験は国内の処方変更 GL に従って実施されたものではない。
3) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号）
4) 米国市販製剤（国内では申請しない）
5) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

2.3.P.2.2.3 図 2.3.P.2-1 引用

1.3.2　食事の影響

動物での試験でルラシドンの吸収が食後投与に比べて空腹時投与では大きく低下することが示されたため（2.6.4.3.1.3 表 2.6.4.3-6 参照）、最初の臨床試験である SAD-J019 試験で食後投与での忍容性を検討し、続いて FE-JP12 試験で空腹時投与と食後投与での曝露を検討した。

FE-J054 試験では、処方 C の 40 mg 錠を用いて食事の影響を検討し、同様に、海外では、処方 C の 120 mg 錠を用いて各種食事条件で食事の影響を検討した（FE-G267 試験及び FE-G294 試験）。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト試料中のルラシドン及び代謝物の濃度測定法

ヒト試料中のルラシドン及び代謝物の測定に用いた分析法のバリデーション結果の概要を表 2.7.1. 2-1 に示した。いずれの分析法も十分にバリデートされていたことから、測定結果は信頼できると考えられた。

表 2.7.1. 2-1　分析法バリデーション結果の概要

試料	試験番号／資料番号	測定対象	定量範囲（ng/mL）	日内・日間再現性（%）試料濃度(ng/mL）：precision, accuracy	用いた試験
血清	N/A／5.3.1.4.13、5.3.1.4.15	Lurasidone	0.02-10	0.02:≤12.3, ≤1.5 0.499:≤2.4, ≤3.9 9.95:≤1.9, ≤0.8	SAD-J019, FE-JP12, MD-JP13
		ID-14283	0.02-10	0.0199:≤19.2, ≤51.2 0.498:≤2.8, ≤6.0 9.95:≤2.7, ≤1.8	
		ID-14326	0.02-10	0.0199:≤19.4, ≤2.2 0.498:≤5.0, ≤4.5 9.95:≤3.9, ≤3.9	
血清	N/A ／5.3.1.4.16	ID-11614	0.1-10	0.1:≤9.1, ≤3.8 1.0:≤2.2, ≤0.5 10.0:≤4.3, ≤-4.8	FE-JP12, MD-JP13
血清	[redacted] ／5.3.1.4.01	Lurasidone	0.02-10.0	0.02:≤10.8, ≤16.4 1:≤5.8, ≤5.1 10:≤5.5, ≤4.5	EEG-J013, ELD-J049, PK-J017, P2-G049, BE-J053, FE-J054, SAD-G001, MD-G002, MTD-G160, PET-G180, KTZ-G183, P2-G196, P3-J002
		ID-14283	0.02-10.0	0.02:≤14.7, ≤6.2 1:≤6.9, ≤9.3 10:≤8.7, ≤-3.2	
		ID-14326	0.02-10.0	0.02:≤18.3, ≤-3.6 1.00:≤8.0, ≤13.7 10:≤6.8, ≤-4.5	
		ID-11614	0.1-10.0	0.1:≤12.4, ≤-13.7 1:≤7.0, ≤10.9 10:≤4.4, ≤2.7	
血清	7589-101 ／5.3.1.4.02	Lurasidone	0.02-10.0	0.06:≤7.3, ≤7.3 2.5:≤8.9, ≤5.2 7.5:≤3.7, ≤-2.3	RIC-G184, MTD-G217, P3-G229, P3-G231, Li-G247, P2-G254, RIT-G262, BE-G263, HEP-G264, REN-G265, MDZ-G269, RFP-G270, DGX-G279, OC-G246
		ID-14283	0.02-10.0	0.06:≤9.3, ≤4.7 2.5:≤11.2, ≤7.6 7.5:≤5.2, ≤-8.7	
		ID-14326	0.02-10.0	0.06:≤6.8, ≤4.5 2.5:≤5.8, ≤6.4 7.5:≤6.0, ≤-8.4	
		ID-11614	0.1-10.0	0.3:≤3.5, ≤5.0 2.5:≤4.4, ≤2.8 7.5:≤3.5, ≤6.4	

試料	試験番号 ／資料番号	測定対象	定量範囲 （ng/mL）	日内･日間再現性（%） 試料濃度(ng/mL）： precision, accuracy	用いた試験
血清	8200-092 ／5.3.1.4.03	SM-13496	0.02-10.0	0.06:≤3.9, ≤2.3 2.5:≤2.9, ≤1.2 7.5:≤2.4, ≤-7.9	P3-G233, P3E-G234, LTS-G237, FE-G267, FE-G294
		ID-14283	0.02-10.0	0.06:≤4.9, ≤4.0 2.5:≤4.4, ≤6.8 7.5:≤3.2, ≤1.2	
		ID-14326	0.02-10.0	0.06:≤4.6, ≤5.5 2.5:≤3.5, ≤6.8 7.5:≤3.0, ≤-1.1	
		ID-11614	0.02-10.0	0.06:≤3.7, ≤3.8 2.5:≤2.9, ≤6.0 7.5:≤2.2, ≤3.6	
血清	[redacted] ／5.3.1.4.04	SM-13496	0.02-20	0.05:≤9.8, ≤2.0 1.00: ≤3.0, ≤9.1 16.0: ≤4.2, ≤1.8	DIZ-G250, BA-G251, BA-G252
		ID-14283	0.02-20	0.05:≤ 8.0, ≤0 1.00:≤2.8 ,≤9.4 16.0:≤4.1, ≤3.2	
血清	[redacted] ／5.3.1.4.05	SM-13496	0.2-200	0.5:≤2.5, ≤0 10:≤1.2, ≤2 160:≤0.94, ≤-4.3	QT-G249, BA-G252, ELD-G253
	[redacted] ／5.3.1.4.05	ID-14283	0.2-50	0.5:≤3.3, ≤6 5:≤1.5, ≤7 40:≤2.4, ≤6	ELD-G253
尿	N/A ／5.3.1.4.17	SM-13496	0.5-200	0.5:≤15.7, ≤-12.0 9.95:≤9.2, ≤-10.7 199:≤6.5, ≤-6.0	SAD-J019, FE-JP12, MD-JP13
		ID-14283	0.5-200	0.5:≤9.9, ≤12.0 9.95:≤9.9, ≤4.7 199:≤2.8, ≤7.8	
		ID-14326	0.5-200	0.5:≤14.3, ≤26.0 9.95:≤3.3, ≤4.1 199:≤4.6, ≤9.0	
尿	N/A ／5.3.1.4.18	ID-11614	5-2000	5:≤7.0, ≤2.4 100:≤1.9, ≤4.4 2000:≤2.2, ≤7.4	FE-JP12, MD-JP13
尿	[redacted] ／5.3.1.4.07	SM-13496	0.5-200	0.5:≤6.0, ≤-2.0 10:≤2.2, ≤-1.9 200:≤2.2, ≤2.9	SAD-G001, MD-G002
		ID-14283	0.5-200	0.5:≤13.0, ≤11.4 10:≤1.9, ≤-0.8 200:≤1.7, ≤3.7	
		ID-14326	0.5-200	0.5:≤7.3, ≤9.4 10:≤1.0, ≤-1.5 200:≤1.6, ≤3.2	

試料	試験番号 ／資料番号	測定対象	定量範囲 （ng/mL）	日内･日間再現性（%） 試料濃度(ng/mL）： precision, accuracy	用いた試験
		ID-11614	5-2000	5:≤5.8, ≤19.7 100:≤2.5, ≤-8.3 2000:≤2.4, ≤2.4	
血清	7589-156 ／5.3.1.4.08	ID-20219	0.5-500	1.5:≤2.4, ≤7.3 37.5:≤2.0, ≤6.7 375:≤1.5, ≤-2.1	Li-G247
		ID-20220	0.5-500	1.5:≤4.9, ≤2.0 37.5:≤2.6, ≤4.8 375:≤1.5, ≤2.1	
血清	[redacted] ／5.3.1.4.19	SM13496	0.1-100	0.1: ≤7.0, ≤-10.9 0.2: ≤6.0, ≤-3.0 40: ≤3.9, ≤-5.2 80: ≤2.4, ≤-8.4	BP-P3-J001
		ID-14283	0.05-50	0.05:≤5.6 ≤-8.6 0.1: ≤4.7, ≤-8.1 20: ≤5.6, ≤-6.0 40: ≤2.5, ≤-5.7	
		ID-14326	0.05-50	0.05:≤8.4 ≤-7.0 0.1: ≤3.3, ≤-5.7 20: ≤6.0, ≤7.5 40: ≤2.1, ≤-6.0	
		ID-11614	0.05-50	0.05:≤6.4 ≤12.2 0.1: ≤4.5, ≤-8.9 20: ≤4.5, ≤9.5 40: ≤2.2, ≤8.3	

N/A : not aplicable

血清中の凍結保存安定性については、SM-13496 並びに代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 はいずれも−30°C～−10°C 凍結保存で 744 日（5.3.1.4.20 項参照）及び 902 日（5.3.1.4.09 項参照）まで、−80°C 凍結保存で 363 日（5.3.1.4.06 項参照）及び 526 日（5.3.1.4.20 項参照）まで安定であることが確認された。

尿中の凍結保存安定性については、−20°C 凍結保存で SM-13496、ID-14283、ID-14326 は 371 日まで、ID-11614 は 365 日まで、−80°C 凍結保存で SM-13496、ID-14283 及び ID-14326 は 744 日まで、ID-11614 は 552 日まで安定であることが確認された（5.3.1.4.12 項及び 5.3.1.4.06 項参照）。

血清抽出物中では、10°C で SM-13496 及び ID-11614 は 48 時間、ID-14283 及び ID-14326 は 72 時間安定であることが確認された（5.3.1.4.01 項参照）。

また、高濃度試料の希釈測定について、血清中 SM-13496、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 では 100 倍希釈測定の妥当性、尿中 SM-13496、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 ではそれぞれ 10 倍、50 倍、50 倍及び 10 倍希釈測定の妥当性を確認した（5.3.1.4.10 項参照）。

さらに、国内は“Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation (May, 2001)”への対応

としてマトリックス効果、血清追加希釈倍率（1、2、5、10、20、50 倍）での希釈妥当性、分析施設固有温度条件での分析操作中の安定性を追加で確認した（5.3.1.4.11 項参照）。

2.2　生物学的同等性検討試験

2.2.1　溶出試験（資料番号：3.2.P.2.03、3.2.P.2.04）

処方 C の含量違い製剤（20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠及び 80 mg 錠）並びに海外 BE 試験（BE-G263）に使用した海外市販製剤である 120 mg 錠間の処方変更水準は、「含量違いガイドライン」で A 水準に該当する。同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を評価した結果、処方 C の含量違い製剤間の溶出挙動は同等であった（2.3.P.2.2.5 項参照）。

2.2.2　BE-J053 試験（資料番号：5.3.1.2.01）

日本人健康成人男性に、処方 B の 20 mg 錠 2 錠（標準製剤）と処方 C の 40 mg 錠 1 錠（試験製剤）を 2 剤 2 期クロスオーバー法で単回経口投与した。36 名が組み入れられ、第 1 期に治験薬を投与された 36 名を薬物動態解析対象、治験を完了した 33 名を生物学的同等性評価の対象とした。

試験製剤の標準製剤に対するルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ の幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} が 81.51～102.90%、$AUC_{0\text{-}48}$ が 94.28～107.82%であり、いずれも生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。この結果から、処方 B の 20 mg 錠 2 錠と処方 C の 40 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが検証された。

表 2.7.1. 2-2　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ（N=33）

製剤		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)
試験製剤	平均値*	48.690	187.166	202.983	21.852	2.00	216.160
処方 C	標準偏差**	16.945	52.120	58.016	4.638	(1.0-4.0)	74.313
標準製剤	平均値*	55.536	188.329	203.320	21.831	1.50	219.395
処方 B	標準偏差**	25.822	62.498	67.518	5.067	(0.5-4.0)	74.224

*：t_{max} は中央値、**：t_{max} は最大値-最小値
表 2.7.6. 2-4 改変

表 2.7.1. 2-3　生物学的同等性の評価結果（N=33）

パラメータ	幾何平均値		幾何平均値比 (%)	
	処方 C：40 mg 錠×1 錠	処方 B：20 mg 錠×2 錠	点推定値	(90%CI)
$AUC_{0\text{-}48}$(ng·h/mL)	179.955	178.491	100.82	(94.28, 107.82)
C_{max} (ng/mL)	45.602	49.794	91.58	(81.51, 102.90)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	194.814	192.735	101.08	(94.78, 107.79)
CL/F (L/h)	205.324	207.539	98.93	(92.77, 105.50)
λz(1/h)	0.032	0.033	99.12	(92.62, 106.09)

パラメータ	中央値		製剤間差	
	処方 C：40 mg 錠×1 錠	処方 B：20 mg 錠×2 錠	点推定値（90%CI）	
t_{max}(h)	2	1.5	0.25	(0.25, 0.5)

表 2.7.6. 2-5 改変

2.2.3　BE-G263 試験（資料番号：5.3.1.2.02）

米国の統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者に、処方 B の 40 mg 錠 3 錠（標準製剤）と処方 C の 120 mg 錠 1 錠（試験製剤）を 3 期 2 順序クロスオーバー法（順序 1 は試験製剤→標準製剤→試験製剤、順序 2 は標準製剤→試験製剤→標準製剤の順）で、1 日 1 回各期 7 日間反復経口投与して、各期投与 7 日目の定常状態の薬物動態を測定した。54 名が治験薬を 1 回以上投与され、すべての期を完了した被験者は 47 名であった。第 2 期を完了する前に治験を中止した 7 名を除く 48 名を薬物動態解析対象としたが、48 名のうち 6 名は少なくともいずれかの期のデータが不採用となった。

試験製剤の標準製剤に対するルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} が 94.37～108.39%、$AUC_{0\text{-}24}$ が 95.40～103.27%であり、いずれも 80～125%の範囲内であった。この結果から、処方 B の 40 mg 錠 3 錠と処方 C の 120 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが検証された。

表 2.7.1. 2-4　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

製剤	治療期		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
試験製剤	第 1 期	N	23	23	16	23	23
		Mean (CV%)*	124(49.4)	3.00(0.500 - 6.00)	11.7 (24.8)	620(41.3)	223(38.1)
	第 2 期	N	22	22	14	22	22
		Mean (CV%)*	116(41.2)	3.00(1.00 - 6.00)	12.9(51.0)	671(44.1)	206(33.1)
	第 3 期	N	24	24	13	24	24
		Mean (CV%)*	134(48.6)	3.00(1.00 - 6.00)	13.6(28.6)	784(42.6)	175(34.2)
標準製剤	第 1 期	N	22	22	12	22	22
		Mean (CV%)*	104(42.3)	2.00(0.500 - 8.00)	10.9(21.5)	553(39.6)	244(31.5)
	第 2 期	N	24	24	13	24	24
		Mean (CV%)*	129(46.1)	3.00(1.00 - 8.00)	12.6(39.4)	744(35.6)	182(37.0)
	第 3 期	N	22	22	16	22	22
		Mean (CV%)*	117(33.3)	2.59(1.00 - 6.00)	16.0(62.2)	701(43.3)	198(38.0)

*:t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6. 3-4 改変

表 2.7.1. 2-5　生物学的同等性の評価結果（N=48）

パラメータ	幾何平均値		幾何平均値比 (%) 点推定値 (90%CI 上限，90%CI 下限)	
	処方 C 120 mg 錠×1 錠	処方 B 40 mg 錠×3 錠		
C_{max} (ng/mL)	110.74	109.50	101.14	(94.37, 108.39)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	623.87	628.54	99.26	(95.40, 103.27)

表 2.7.6. 3-6 改変

2.3　バイオアベイラビリティ検討試験

2.3.1　FE-JP12 試験（資料番号：5.3.1.1.01）

日本人健康成人男性に処方 Pre-A の 20 mg 錠を 2 群 2 期クロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与した。食後投与では 10 時間絶食したのち朝食摂取 30 分後に単回経口投与した。16 名が組み入れられ、13 名が治験を完了した。16 名全員を薬物動態解析対象とした。

ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-48} 共に食後投与の方が空腹時投与より高く、t_{max} は変わらず、$t_{1/2}$ は空腹時投与の方が短かった。

また、分散分析の結果、ルラシドンの薬物動態パラメータは t_{max} を除き食後投与先行群と空腹時投与先行群との群の効果が認められたため、これらの評価項目は第 I 期の解析結果のみを用いて評価した。空腹時投与に対して食後投与では第 I 期 C_{max} は約 4 倍、AUC_{0-48} は約 3 倍に増大し、$t_{1/2}$ は約 1.4 倍に延長した（$p<0.001$）。

同様に代謝物 ID-14283 及び ID-14326 では C_{max} 及び AUC_{0-48} について群の効果がみられたため、第 I 期の結果を用いて解析したところ、空腹時投与に対して食後投与では ID-14283 は C_{max} が約 2.7 倍、AUC_{0-48} が約 2.3 倍に増大し、ID-14326 は C_{max} が約 3.5 倍、AUC_{0-48} が約

2.7 倍に増大した（いずれも $p<0.001$）。ID-11614 では C_{max} 及び AUC_{0-48} が、空腹時投与に対して食後投与では約 1.7 倍に増大した（$p<0.001$）。ルラシドンに対する各代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-48} の比は、いずれも食後投与に比べ空腹時投与で高かった。

表 2.7.1. 2-6　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

		食後投与			空腹時投与		
		第 I 期	第 II 期	第 I 期 +第 II 期	第 I 期	第 II 期	第 I 期 +第 II 期
N		8	6	14	8	7	15
t_{max}	(h)	2.0 （1.0-2.5）	1.5 （1.0-2.5）	1.75 （1.0-2.5）	1.75 （0.5-4.0）	2.0 （1.0-2.0）	2.0 （0.5-4.0）
C_{max}	(ng/mL)	26.4 ± 4.7	18.5 ± 7.2	23.0 ± 7.0	6.5 ± 2.8	10.3 ± 6.8	8.3 ± 5.3
AUC_{0-48}	(ng·h/mL)	88.1 ± 21.4	59.3 ± 16.0	75.7 ± 23.7	29.7 ± 7.0	36.8 ± 13.9	33.0 ± 11.0
$t_{1/2}$	(h)	18.8 ± 1.8	17.8 ± 2.6	18.4 ± 2.1	13.4 ± 2.3	17.6 ± 2.7	15.4 ± 3.2

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6. 1-3 改変

表 2.7.1. 2-7　ルラシドンの食事の影響評価

パラメータ		幾何平均値				幾何平均値比 (%)	
		食後投与	N	空腹時投与	N	点推定値 (90%CI)	
C_{max} (ng/mL)	第 1 期	26.05	8	5.97	8	436.00	(323.12, 588.32)
	第 2 期	17.12	6	8.86	7	193.25	(115.29, 323.94)
	第 1 期＋第 2 期	21.76	14	7.18	15	300.31	(241.69, 373.15)
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	第 1 期	85.91	8	29.05	8	295.76	(240.87, 363.16)
	第 2 期	57.20	6	34.84	7	164.19	(117.78, 228.89)
	第 1 期＋第 2 期	72.17	14	31.62	15	222.01	(194.15, 253.87)

表 2.7.1. 2-8　血清中代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の薬物動態パラメータ

			食後投与			空腹時投与		
			第 I 期	第 II 期	第 I 期 +第 II 期	第 I 期	第 II 期	第 I 期 +第 II 期
	N		8	6	14	8	7	15
ID-14283	t_{max}	(h)	2.25 （1.0-2.5）	1.5 （1.0-4.0）	1.75 （1.0-4.0）	1.75 （1.0-6.0）	2.0 （1.0-2.5）	2.0 （1.0-6.0）
	C_{max}	(ng/mL)	7.1 ± 1.5	5.3 ± 1.6	6.3 ± 1.7	2.6 ± 0.8	4.3 ±1.6	3.4 ± 1.5
	AUC_{0-48}	(ng·h/mL)	31.8 ± 7.1	23.4 ± 6.4	28.2 ± 7.9	14.1 ± 3.6	19.6 ± 6.4	16.7 ± 5.7
	$t_{1/2}$	(h)	9.8 ± 4.4	7.1 ± 4.5	8.0 ± 4.1	6.2 ± 1.7	17.6 ± 2.7	6.6 ± 3.2
ID-14326	t_{max}	(h)	2.25 （1.0-2.5）	1.5 （1.5-4.0）	2.0 （1.0-4.0）	2.0 （1.0-6.0）	2.5 （1.0-2.5）	2.0 （1.0-6.0）
	C_{max}	(ng/mL)	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2
	AUC_{0-48}	(ng·h/mL)	3.8 ± 0.9	2.2 ± 0.4	3.1 ± 1.1	1.4 ± 0.4	2.9 ± 1.1	2.1 ± 1.1
	$t_{1/2}$	(h)	4.6 ± 2.7	8.5 ± 9.1	6.3 ± 6.3	5.7 ± 3.5	3.2 ± 1.0	4.5 ± 2.9
ID-11614	t_{max}	(h)	2.0 （1.0-2.5）	1.5 （1.0-2.5）	1.75 （1.0-2.5）	2.0 （1.0-2.5）	2.0 （1.0-2.5）	2.0 （1.0-2.5）
	C_{max}	(ng/mL)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2
	AUC_{0-48}	(ng·h/mL)	3.3 ± 0.5	3.5 ± 1.6	3.4 ± 1.1	1.8 ± 0.8	2.3 ± 0.6	2.0 ± 0.7
	$t_{1/2}$	(h)	1.9 ± 0.2	2.2 ± 0.7	2.0 ± 0.5	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.5

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6. 1-6 改変

2.3.2　FE-J054 試験（資料番号：5.3.3.4.01）

日本人健康成人男性に処方 C の 40 mg 錠を 2 用法 2 期クロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与した。食後投与では 10 時間絶食したのち朝食（低脂肪食 ; 700 kcal 以下、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下）摂取開始 30 分後に単回経口投与した。12 名が組み入れられ、治験を完了した 11 名を薬物動態解析対象とした。

血清中ルラシドン濃度は、食後投与の方が空腹時投与よりも高く、いずれも投与後約 1.5 時間で C_{max} に達し、その後はそれぞれ約 22 時間及び約 16 時間の半減期で消失した。

空腹時投与と比べて食後投与の C_{max} は 2.4 倍、AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.7 倍に増大したが、t_{max} は食事による影響を受けなかった。

代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）はいずれも食事により曝露が増加したが、ルラシドンに対する各代謝物の比は食後投与と空腹時投与で大きな違いはなかった。

表 2.7.1. 2-9　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

食事条件		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)
食後投与	N	11	11	11	11	11	11
	平均値 (SD)*	52.732 (21.920)	193.197 (66.180)	212.371 (76.131)	22.446 (6.991)	1.50 (1.5 - 4.0)	207.18 (60.78)
空腹時投与	N	11	11	11	11	11	11
	平均値 (SD)*	22.097 (8.647)	115.993 (39.098)	125.637 (47.056)	15.974 (6.403)	1.50 (1.0 - 4.0)	363.81 (143.00)

*: t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6. 20-4 改変

表 2.7.1. 2-10　食事の影響評価

従属変数	最小二乗幾何平均		比（食後/空腹時）（%）
	食後投与	空腹時投与	点推定値(90%CI)
Ln (AUC_{0-48})	185.523	111.718	166.06 (146.96, 187.65)
Ln ($AUC_{0-\infty}$)	202.666	119.935	168.98 (149.71, 190.73)
Ln (CL/F)	197.369	333.514	59.18 (52.43, 66.80)
Ln (C_{max})	49.682	20.941	237.25 (179.67, 313.28)
Ln ($t_{1/2}$)	21.506	15.058	142.82 (125.56, 162.46)
Ln (λ_z)	0.032	0.046	70.02 (61.55, 79.64)

従属変数	中央値　(h)		差（食後−空腹時）（h）
	食後投与	空腹時投与	点推定値(90%CI)
t_{max}	1.5	1.5	0 (−0.5, 0.25)

表 2.7.6. 20-5 改変

2.3.3　FE-G267 試験（資料番号：5.3.3.4.02）

米国の統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者に、処方 C のルラシドン 120 mg 錠 1 錠を 6 群 6 期クロスオーバーで空腹時（条件 A）又は B～F の 5 種類の食事条件（表 2.7.1. 2-11）での食後投与で 1 日 1 回各期 5 日間反復投与し、各期投与 5 日目の定常状態の薬物動態に対する食事の影響を検討した。26 名が少なくとも 1 回治験薬を投与され、19 名が治験を完了し、予定されていたすべての食事条件で治験薬を投与された。1 期を完了前に中止した 3 名及び嘔吐の 1 名を除く 22 名を薬物動態解析対象とした。

表 2.7.1. 2-11　食事条件

食事条件	投与日：総カロリー／脂肪量
A	Day 1、2：低カロリー／高脂肪食、Day 3～5：10 時間絶食下
B	Day 1～5：低カロリー／高脂肪食
C	Day 1～5：中カロリー／低脂肪食
D	Day 1～5：中カロリー／高脂肪食
E	Day 1～5：高カロリー／低脂肪食
F	Day 1～5：高カロリー／高脂肪食

総カロリー：低カロリーは 350 kcal、中カロリーは 500 kcal、高カロリーは 800～1000 kcal
脂肪量：低脂肪は総カロリーの 15%、高脂肪は総カロリーの 50%
表 2.7.6. 21-1～2 編集

各種条件の食後投与時のルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の平均血清中濃度は空腹時に比べ明らかに高かった。

各種食事条件での食後投与時の血清中ルラシドンの AUC_{0-24} は、空腹時に対して約 1.65～1.97 倍に増加し、C_{max} は約 2.41～3.05 倍に増加した。高脂肪の食事条件での AUC_{0-24} は低脂肪の食事条件に比べてわずかに高かったが、実質的に影響はないと考えられた。C_{max} の増加に食事条件の影響はないと考えられた。

食事条件の違いは、ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の曝露量の増加にほとんど影響しなかった。

表 2.7.1. 2-12　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
絶食（A）	N	19	19	19	19
	Mean (SD)*	61.9 (46.3)	1.47 (0.97 - 2.97)	460 (321)	339 (159)
低カロリー/高脂肪（B）	N	19	19	19	19
	Mean (SD)*	173 (60.5)	1.50 (0.98 - 3.97)	842 (455)	174 (76.8)
中カロリー/低脂肪（C）	N	19	19	19	19
	Mean (SD)*	163 (63.4)	1.50 (0.97 - 4.00)	722 (314)	204 (104)
中カロリー/高脂肪（D）	N	20	20	20	20
	Mean (SD)*	148 (62.4)	2.49 (0.98 - 5.97)	806 (400)	181 (80.1)
高カロリー/低脂肪（E）	N	21	21	21	21
	Mean (SD)*	140 (68.8)	1.97 (0.50 - 4.00)	764 (444)	197 (88.2)
高カロリー/高脂肪（F）	N	20	20	20	20
	Mean(SD)*	150 (91.3)	2.00 (1.00 - 6.00)	869 (493)	168 (67.9)

*: t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）
表 2.7.6. 21-10 改変

表 2.7.1. 2-13　空腹時に対する各食事条件の影響評価

パラメータ	食事条件	N	幾何平均値	Pair	平均値比(%)	
					点推定値	90%CI(下限, 上限)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	絶食（A）	19	390	-	-	-
	低カロリー/高脂肪（B）	19	743	B/A	190.51	(175.41, 206.92)
	中カロリー/低脂肪（C）	19	642	C/A	164.61	(151.56, 178.79)
	中カロリー/高脂肪（D）	20	727	D/A	186.46	(171.69, 202.50)
	高カロリー/低脂肪（E）	21	691	E/A	177.29	(163.31, 192.46)
	高カロリー/高脂肪（F）	20	769	F/A	197.17	(181.62, 214.04)
C_{max} (ng/mL)	絶食（A）	19	52.9	-	-	-
	低カロリー/高脂肪（B）	19	161	B/A	304.98	(267.60, 347.57)
	中カロリー/低脂肪（C）	19	149	C/A	281.33	(246.85, 320.62)
	中カロリー/高脂肪（D）	20	135	D/A	255.16	(223.98, 290.69)
	高カロリー/低脂肪（E）	21	128	E/A	241.02	(211.70, 274.41)
	高カロリー/高脂肪（F）	20	131	F/A	248.39	(218.13, 282.86)

表 2.7.6.21-14 改変

2.3.4　FE-G294 試験（資料番号：5.3.3.4.03）

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者に、処方 C の 120 mg 錠 1 錠を 4 群 4 期クロスオーバーで空腹時又は各種食事条件下での食後投与で 1 日 1 回各期 5 日間反復投与した。各期投与 5 日目の定常状態の薬物動態に対する食事の影響を検討した。16 名が少なくとも 1 回治験薬を投与され、16 名をすべて薬物動態解析対象とした。15 名が治験を完了し、予定されていたすべての食事条件で治験薬を投与された。

空腹時（条件 A）に比べて条件 D（FDA 標準高脂肪食）（$p<0.0001$）、条件 B（100 kcal/中脂肪食）及び条件 C（200 kcal/中脂肪食）（$p<0.001$）では有意にルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-24} が増大した。AUC_{0-24} の増大は条件 D（2.09 倍）と比較して、条件 B（1.25 倍）及び条件 C（1.35 倍）は低かった。C_{max} は AUC_{0-24} よりも増大の程度は大きかったが、食事による増大は条件 D（2.17 倍）より条件 B（1.81 倍）及び条件 C（1.98 倍）は約 20%低かった。

表 2.7.1. 2-14　空腹時に対する各食事条件の影響評価

パラメータ	食事条件	N	幾何平均値	Pair	平均値比(%)	
					点推定値	90% CI（下限，上限）
AUC_{0-24}	絶食（A）	16	360.0	-	-	-
(ng·h/mL)	100 kcal/中脂肪（B）	15	448.4	B/A	124.5	(111.78, 138.73)
	200 kcal/中脂肪（C）	15	486.2	C/A	135.0	(121.22, 150.45)
	FDA 標準高脂肪（D）	16	752.4	D/A	208.9	(188.09, 232.16)
C_{max}	絶食（A）	16	56.71	-	-	-
(ng/mL)	100 kcal/中脂肪（B）	15	102.8	B/A	181.2	(150.28, 218.68)
	200 kcal/中脂肪（C）	15	112.3	C/A	198.0	(164.16, 238.88)
	FDA 標準高脂肪（D）	16	123.0	D/A	216.8	(180.61, 260.43)

食事条件 B、C：総カロリーに占める脂肪量 25%
食事条件 D：総カロリー800~1000 kcal 総カロリーに占める脂肪量 50%
表 2.7.6. 22-14 改変

2.3.5　BA-G251 試験（資料番号：5.3.1.2.03）

米国で健康成人男性及び女性に、処方[redacted]の 20 mg 錠及び処方[redacted]の 20 mg 錠を、4 群 4 期クロスオーバー法で空腹時又は食後単回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティを比較検討した。23 名が組み入れられ、4 期すべてを完了した 18 名を薬物動態解析対象とした。

処方[redacted]及び処方[redacted]の製剤は、いずれも空腹時投与に比べ食後投与のルラシドンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が約 2 倍高かった。

表 2.7.1. 2-15　食事の影響評価

パラメータ	幾何平均値				幾何平均値比（食後/空腹時）　(%)	
	[redacted]		[redacted]		点推定値　90%CI（上限，下限）	
	食後	空腹時	食後	空腹時	[redacted]	[redacted]
C_{max}(ng/mL)	22.2	12.4	22.4	11.1	179(148.90, 215.26)	203(168.61, 243.75)
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	97.3	57.5	96.2	50.2	169(153.55, 186.37)	192(174.08, 211.30)

表 2.7.6. 4-4 改変

2.3.6　BA-G252 試験（資料番号：5.3.1.2.04）

米国で健康成人男性及び女性に、処方[redacted]の 20 mg 錠、処方[redacted]の 20 mg 経口圧縮錠及び処方[redacted]の 20 mg 充填ドライカプセルを、4 期クロスオーバー法で空腹時又は食後単回経口投与して、相対的バイオアベイラビリティを比較検討した。19 名が組み入れられ、18 名が治験を完了した。2 期を完了しなかった 1 名を除く 18 名を薬物動態解析対象とした。

処方[redacted]及び[redacted]の製剤の血清中ルラシドン濃度は、いずれも処方[redacted]の製剤に対する食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値比の 90%CI は 0.5～2.0 の範囲であり、いずれも空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値比の 90%CI は

0.5～2.0 の範囲であった。

3. 全体を通しての結果の比較と解析

3.1 生物学的同等性

ルラシドンの有効性及び安全性を評価した主な臨床試験で使用された処方 B の含量違い製剤 10 mg 錠、20 mg 錠及び 40 mg 錠は、内核の処方成分の組成比は同一となる比例処方である。

処方 B の製剤と処方 C（申請処方）の製剤は「処方変更ガイドライン」で E 水準に該当し、国内の「BE 試験ガイドライン」に従って、処方 B の 20 mg 錠と処方 C の 40 mg 錠は BE-J053 試験で生物学的に同等であることが示され、米国の同様のガイドラインに従って、処方 B の 40 mg 錠と処方 C の 120 mg 錠は BE-G263 試験で、生物学的に同等であることが示された。

処方 C の含量違い製剤（20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠及び 80 mg 錠）並びに海外市販製剤の 120 mg 錠は、「含量違いガイドライン」で A 水準に該当し、「BE 試験ガイドライン」に従って溶出挙動が同等であることから生物学的に同等であることが示された。

以上より、処方 B の含量違い製剤及び処方 C の含量違い製剤はすべて生物学的に同等であることが示された。

3.2 バイオアベイラビリティ

食事の影響を検討した試験で、ルラシドンの曝露は食後投与では空腹時投与に比べて約 2 倍上昇することが示された。食後投与では C_{max} と AUC がいずれも増大し、t_{max} には影響がなかったことから、食後投与によりルラシドンの吸収量が増大するが、吸収に遅れはないと考えられる。

ルラシドン塩酸塩

製造販売承認申請

CTD　第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

大日本住友製薬株式会社

目次

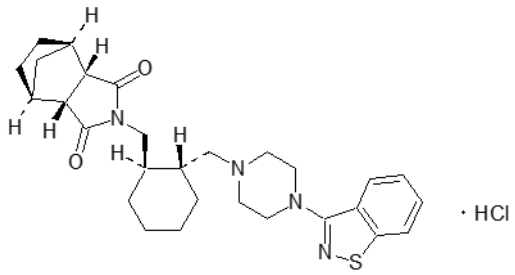
1. 背景及び概観 6

2. 個々の試験結果の要約 10
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 10
2.1.1 たん白結合及び血球移行（資料番号：4.2.2.3.02、4.2.2.3.03） 10
2.1.2 In vitro 及び in vivo 代謝物の同定（資料番号：4.2.2.4.01、4.2.2.4.14、4.2.2.4.03） 10
2.1.3 代謝 CYP の同定（資料番号：5.3.2.2.01、5.3.2.2.02、5.3.2.2.03） 11
2.1.4 薬物相互作用 11
2.2 臨床試験 12
2.2.1 健康成人を対象とした薬物動態試験 12
2.2.2 統合失調症患者を対象とした薬物動態試験 20
2.2.3 薬物動態に影響する内因性要因を検討した試験 25
2.2.4 薬物動態に影響する外因性要因を検討した試験 33
2.2.5 薬力学的試験 41

3. 全体を通しての結果の比較と解析 45
3.1 吸収、分布、代謝、排泄 45
3.1.1 吸収 45
3.1.2 分布 45
3.1.3 代謝 45
3.1.4 排泄 47
3.1.5 線形性 47
3.1.6 統合失調症及び双極性障害患者 49
3.2 薬物動態に影響を与える内因性要因 50
3.2.1 性別 50
3.2.2 年齢 50
3.2.3 人種 50
3.2.4 肝機能障害及び腎機能障害 51
3.3 薬物動態に影響を与える外因性要因 60
3.3.1 食事 60
3.3.2 薬物相互作用 60

4. 特別な試験 61

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl] cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the concentration- time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC from time 0 to t	投与後 0 時間から投与後 t 時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from time 0 to last measurement	投与後 0 時間から最終濃度検出時点までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した AUC 以下の式で算出する。 $AUC_{0-\infty}=AUC_{0-last}+C_{last}/\lambda z$ （C_{last}：最終測定濃度、λz：消失速度定数）
BCRP	Breast cancer resistance protein	--
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BSEP	Bile salt export pump	--
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス CL/F=用量／$AUC_{0-\infty}$
C_{max}	Maximum measured serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中濃度
C_{min}	Minimum measured serum (plasma) concentration	最小血清（血漿）中濃度
C_{trough} C_{tau}	Trough measured serum (plasma) concentration	トラフ血清（血漿）中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
fe_{0-48}	% excreted in urine from time 0 to 48 hours	投与後 0 時間から投与後 48 時間までの尿中排泄率
IC_{50}	Concentration of the drug that inhibits binding of a ligand by 50%	50%阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
MDR1	Multi-drug resistance 1	--
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量

略号	省略しない表現	日本語
ND	Not detected	検出下限未満
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	半減期
t_{max}	Time to maximum drug concentration	最高血清（血漿）中濃度到達時間
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	消失相における見かけの分布容積

1. 背景及び概観

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験として、たん白結合及びたん白結合を介した薬物相互作用可能性、血球移行性、代謝物の同定、代謝に関与する酵素の同定及び代謝酵素阻害能、酵素誘導能、トランスポーターの基質となる可能性及びトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した。また、ヒト生体試料を用いた in vivo 試験で代謝物の検討を行った。ヒト生体試料を用いた試験を表 2.7.2. 1-1 に示した。

表 2.7.2. 1-1 ヒト生体試料を用いた試験

試験番号/資料番号	試験の種類	試験系	投与方法	実施施設
[redacted] 4.2.2.3.02	各種 in vitro たん白結合、血球移行	マウス、ラット、モルモット、イヌ、サル、ヒト	in vitro	[redacted]
[redacted] 4.2.2.3.03	代謝物の in vitro たん白結合	イヌ、ヒト	in vitro	[redacted]
[redacted] 4.2.2.4.01	各種 in vitro 代謝（1）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト肝ミクロソームおよび肝細胞	in vitro	[redacted]
[redacted] 4.2.2.4.14	各種 in vitro 代謝（2）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]
8202272/ 4.2.2.4.03	各種 in vivo 代謝（ヒト比較）	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト	経口	[redacted]
6645-129/ 5.3.2.2.01	代謝 CYP 同定（1）	ヒト CYP 発現系ミクロソーム、ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.02	代謝 CYP 同定（2）	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.03	代謝物 ID-14283 の代謝 CYP 同定	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.04	ヒト肝 in vitro 酵素誘導	ヒト肝細胞	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.05	ヒト CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.06	ヒト CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.07	In vitro たん白結合相互作用	ヒト血清	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.08	P-gp 親和性	ヒト P-gp 発現細胞	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.09	P-gp 及び BCRP 親和性	Caco-2 細胞	in vitro	[redacted]
	OATP1B1 及び OATP1B3 親和性	ヒト OATP 発現細胞		
[redacted] 5.3.2.2.10	P-gp 阻害	ヒト P-gp 発現細胞	in vitro	[redacted]

試験番号/資料番号	試験の種類	試験系	投与方法	実施施設
[redacted] 5.3.2.2.11	P-gp 以外の各種トランスポーター阻害	ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、BSEP	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.12	代謝物 ID-14283 の OATP1B1 及び OATP1B3 親和性	ヒト OATP 発現細胞	in vitro	[redacted]
[redacted] 5.3.2.2.13	CYP2B6 及び CYP2C8 時間依存的阻害	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]

[redacted]

国内外で実施した、ルラシドンの臨床試験 29 試験（健康成人対象の薬物動態試験 7 試験、統合失調症患者対象の薬物動態試験 3 試験、内因性要因検討試験 4 試験、外因性要因検討試験 11 試験、薬力学検討試験 2 試験及び比較対照試験 2 試験）をルラシドンの臨床薬理関連評価に使用した。

ルラシドンは、非臨床試験で食後投与により吸収が増加し、絶食下投与に比べて曝露が約 3 倍になった。国内単回投与試験（SAD-J019、食後投与）後に実施した国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）でも、食後投与で曝露が 3～4 倍上昇することが示された。このため、以後の臨床試験は基本的に食後投与とした。国内外で健康成人を対象とした第 1 相試験を実施したが、健康成人に抗精神病薬であるルラシドンの統合失調症の臨床用量を投与すると、薬理作用に基づき錐体外路症状などの精神症状が発現し、忍容性が十分でなかった。海外で健康成人の最大耐量は単回投与で 80 mg［海外単回投与試験（SAD-G001）］、反復投与では 1 回 40 mg［海外単回投与試験（MD-G002）］であったことから、その後の臨床薬理試験で投与量が 40 mg を超える場合は統合失調症患者を対象として実施した。

ルラシドンの ^{14}C 標識体を用いたマスバランス試験では、ルラシドンの主要な代謝反応（2.7.2.3.1.3 項参照）であるシクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂後の、ノルボルナン骨格側になるカルボニルの ^{14}C 標識体（カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン）［海外 RI-カルボニル PK 試験（RIC-G184）］及びイソチアゾリル環側になるイソチアゾリル環 3 位の ^{14}C 標識体（イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン）［海外 RI-イソチアゾリル PK 試験（RIT-G262）］の 2 種類を用いた試験を実施した。薬物相互作用試験について、ルラシドンは体内から主に代謝により消失し、非臨床試験の結果より主として CYP3A4 によって代謝されることが明らかとなったことから、CYP3A4 の強い阻害剤のケトコナゾール、中程度の阻害剤のジルチアゼム、強い誘導剤のリファンピシン、代表的な基質のミダゾラム及び経口避妊薬との相互作用試験を実施した。また、薬物トランスポーターの P-gp の代表的な基質のジゴキシン、統合失調症治療で併用される機会の多いリチウムと相互作用試験を実施した。

また、統合失調症患者を対象として日本、台湾及び韓国で実施した Pan-Asia P3 試験（P3-J002）及び双極性 I 型障害患者を対象として日本を含む 8 ヵ国で実施した ELEVATE 試験（BP-P3-J001）で各国の被験者の血清中ルラシドン濃度を測定した結果、及び海外にて実施したポピュレーション薬物動態（以下ポピュレーション PK）、PK/PD モデルを用いた解析の結果についても本項に要約した。

海外で実施した試験データを用いてルラシドンのポピュレーション PK モデルを構築し、試験の進捗に合わせてモデルを見直すとともに、ポピュレーション PK 解析の手法を用いて薬物動態に影響を及ぼす要因解析や、薬物動態と薬力学（QTc 間隔）の関係について PK/PD モデルを用いた解析を行った（5.3.3.5.01～5.3.3.5.06、5.3.4.2.02 項参照）。

本項で用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2. 1-2 に示した。

表 2.7.2. 1-2　臨床薬理関連評価に用いた臨床試験の一覧表

試験略名／ 試験略号／資料番号	薬物動態解析対象被験者数	試験デザイン	被験薬:投与量、 投与経路	実施国	区分
国内単回投与試験／ SAD-J019／5.3.3.1.01	健康成人男性 延べ 42 名	単盲検、プラセボ対照	LUR:0.1～30 mg、 経口	日本	評価
国内反復投与試験／ MD-JP13／5.3.3.1.02	健康成人男性 7 名	単盲検、プラセボ対照、ランダム化	LUR: 10 mgBID、 経口	日本	評価
国内定量脳波検討試験／ EEG-J013／5.3.3.1.03	健康成人男性 15 名	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、3 用量 3 期クロスオーバー	LUR:20、40 mg、 経口	日本	評価
海外単回投与試験／ SAD-G001／5.3.3.1.04	健康成人男性 21 名	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、交互進行群	LUR:10、20、40、 80、100 mg、経口	英国	参考
海外反復投与試験／ MD-G002／5.3.3.1.05	健康成人男性 13 名	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	LUR:40 mgBID、 80 mgQD、経口	英国	参考
海外 RI-カルボニル PK 試験／RIT-G184／5.3.3.1.06	健康成人男性 5 名	非盲検	LUR: 40 mg、経口	米国	参考
海外 RI-イソチアゾリル PK 試験／RIT-G262／5.3.3.1.07	健康成人男性 6 名	非盲検	LUR: 40 mg、経口	米国	参考
国内患者 PK 試験／ PK-J017／5.3.3.2.01	統合失調症患者 20 名	非盲検、無対照、漸増漸減法	LUR:20～80 mg/日、経口	日本	評価
海外最大耐量試験#1／ MTD-G160／5.3.3.2.02	統合失調症患者 23 名	単盲検、固定用量、用量漸増	LUR:120、140、 160 mg/日、経口	米国	参考
海外最大耐量試験#2／ MTD-G217／5.3.3.2.03	統合失調症患者 52 名	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	LUR:160～520 mg 固定、600 mg 漸増、経口	米国	参考
国内高齢者 PK 試験／ ELD-J049／5.3.3.3.01	健康成人男性 20 名	無対照、非盲検、並行群間比較	LUR:20 mg、経口	日本	評価

試験略名／ 試験略号／資料番号	薬物動態解析対象被験者数	試験デザイン	被験薬:投与量、 投与経路	実施国	区分
海外高齢者 PK 試験／ ELD-G253／5.3.3.3.04	健康成人 9 名	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	LUR:20 mg、経口	米国	参考
海外肝障害患者 PK 試験／ HEP-G264／5.3.3.3.02	健康/肝機能障害成人男性 21 名	非盲検	LUR: 20 mg、経口	チェコ、スロバキア	参考
海外腎障害患者 PK 試験／ REN-G265／5.3.3.3.03	健康/腎機能障害成人男性 36 名	非盲検	LUR: 40 mg、経口	ドイツ、チェコ	参考
国内食事の影響検討試験 #1／FE-JP12／5.3.1.1.01	健康成人男性 16 名	非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	LUR:20 mg、経口	日本	評価
国内食事の影響検討試験 #2／FE-J054／5.3.3.4.01	健康成人男性 12 名	非盲検、ランダム化、2 用法 2 期クロスオーバー	LUR:40 mg、経口	日本	評価
海外食事の影響検討試験 #1／FE-G267／5.3.3.4.02	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者 22 名	非盲検、ランダム化、6 群 6 期クロスオーバー	LUR:120 mg/日、経口	米国	参考
海外食事の影響検討試験 #2／FE-G294／5.3.3.4.03	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者 16 名	非盲検、ランダム化、4 群 4 期クロスオーバー	LUR:120 mg/日、経口	米国	参考
海外 DDI（ケトコナゾール）試験／KTZ-G183／5.3.3.4.04	健康成人男性 10 名	非盲検、1-way シーケンシャル	LUR:10 mg、経口 KTZ: 400 mg/日、経口	米国	参考
海外 DDI（ジルチアゼム）試験／DIZ-G250／5.3.3.4.10	健康成人 10 名	部分的二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、順序固定 2 期	LUR:20 mg、経口 DIZ: 240 mg/日、経口	米国	参考
海外 DDI（経口避妊薬）試験／OC-G246／5.3.3.4.05	健康成人女性 20 名	二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー	LUR:40 mg/日、経口 Ortho Tri-Cyclen:経口	米国	参考
海外 DDI（ミダゾラム）試験／MDZ-G269／5.3.3.4.07	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者 24 名	非盲検、逐次	LUR:120 mg、 120 mg/日、経口 MID: 5 mg、経口	米国	参考
海外 DDI（リファンピシン）試験／RFP-G270／5.3.3.4.08	健康成人 20 名	非盲検、2 期逐次	LUR:40 mg、経口 RFP: 600 mg/日、経口	米国	参考
海外 DDI（ジゴキシン）試験／DGX-G279／5.3.3.4.09	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者 23 名	非盲検、逐次	LUR:120 mg/日、経口 DGX: 0.25 mg/日、経口	米国	参考

試験略名／ 試験略号／資料番号	薬物動態解析対象被験者数	試験デザイン	被験薬:投与量、投与経路	実施国	区分
海外 DDI（リチウム）試験／Li-G247／5.3.3.4.06	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者 20 名	非盲検、2 期逐次	LUR:120 mg/日、経口 Li: 600 mgBID、経口	米国	参考
海外 PET 試験／ PET-G180／5.3.4.1.01	健康成人男性 20 名	非盲検、用量漸増投与	LUR:10、20、40、60、80 mg、経口	米国	参考
海外 T-QT 試験／ QT-G249／5.3.4.2.01	統合失調症又は統合失調感情障害の患者 47 名	二重盲検、実薬対照、ランダム化、ダブルダミー、3 群並行群間比較	LUR:120 mg/日、600 mg/日、経口 ZIP: 160 mg/日、経口	米国	評価
Pan-Asia P3 試験／ P3-J002／5.3.5.1.01-S	統合失調症患者 151 名	多施設共同、二重盲検（観察期は単盲検）、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	LUR:40、80 mg/日、経口	日本、台湾、韓国	評価
ELEVATE 試験／ BP-P3-J001／5.3.5.1.01-B	双極 I 型障害患者 353 名	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	LUR 20-60 mg/日、80-120 mg/日、経口	日本、リトアニア、マレーシア、フィリピン、ロシア、スロバキア、台湾、ウクライナ	評価

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1 たん白結合及び血球移行（資料番号：4.2.2.3.02、4.2.2.3.03）

平衡透析法で求めたルラシドンのヒト血清たん白結合率は、99.8%以上と高く、100～1000 ng/mL の濃度範囲で変動は認められなかった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖たん白の両方のたん白に結合していると考えられた。活性代謝物である ID-14283 及び ID-14326 のヒト血清たん白結合率は、それぞれ 98.8%～98.9%及び 98.8%～99.0%（10～100 ng/mL）であった。ルラシドンのヒトの血球移行率は 9.0%と低かった（2.6.4.1.3.4 項参照）。

2.1.2 In vitro 及び in vivo 代謝物の同定（資料番号：4.2.2.4.01、4.2.2.4.14、4.2.2.4.03）

ヒト肝ミクロソーム及び凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝で、ルラシドンの代謝物としてノルボルナン骨格の水酸化体（ID-14283）、イソチアゾリル環の S-酸化体（ID-14324）、水酸化と S-酸化を受けた代謝物（ID-20221、ID-20222）イソチアゾリル環の N-S 結合の開裂後に S-メチル化を受けた代謝物（M21）、及びシクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂体（ID-11614、ID-20219）が検出された（2.6.4.5.2 項参照）。

^{14}C 標識体を投与したヒト及び動物の糞以外の生体試料に占める未変化体の割合は低く、複雑で多種多様な代謝物が検出された。ヒト血清中で同定された全ての代謝物は、非臨床試

験動物種の 1 種以上で検出され、ヒト特有代謝物は認められなかった。カルボニル ^{14}C 標識ルラシドン投与後の血清中で、2 種の代謝物（ID-20219 及び ID-20220）は総放射能 AUC の 10%を超える割合で存在していた。イソチアゾリル ^{14}C 標識ルラシドン投与後の血清中で、総放射能 AUC の 10%を超える代謝物は存在しなかった（2.6.4.5.3.7、2.6.4.5.3.8、2.6.4.1.4.1 項参照）。

2.1.3 代謝 CYP の同定（資料番号：5.3.2.2.01、5.3.2.2.02、5.3.2.2.03）

10 種のヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた検討で、ルラシドンの減少速度は CYP3A4 が最も大きく、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝活性の検討で、ルラシドンの減少速度は CYP3A4 及び CYP2B6 活性との間に相関が認められた。更に、ヒト肝ミクロソームによるルラシドンの代謝は、CYP2B6 阻害剤では阻害されず、CYP3A4 阻害剤及び抗 CYP3A4 抗体により顕著に阻害された。以上の結果から、ルラシドンは主として CYP3A4 によって代謝されることが示唆された（2.6.4.1.4.2 項参照）。

活性代謝物 ID-14283 も、10 種のヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた検討及びヒト肝ミクロソームによる代謝に及ぼす CYP 阻害剤の影響の検討結果から、主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された（2.6.4.5.4.4 項参照）。

2.1.4 薬物相互作用

2.1.4.1 たん白結合における相互作用（資料番号：5.3.2.2.07）

抗精神病薬であるルラシドンと臨床上併用される可能性の高い、抗パーキンソン薬、睡眠薬、抗精神病薬及び抗不安薬から、ビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドール及びジアゼパムをそれぞれ選択し、ルラシドンとのたん白結合における相互作用を平衡透析法で検討した結果、臨床血中濃度範囲でルラシドンとこれら併用薬剤は互いのたん白結合にほとんど影響を与えなかった（2.6.4.7.1 項参照）。

2.1.4.2 薬物代謝酵素活性に対する相互作用

2.1.4.2.1 薬物代謝酵素の阻害（資料番号：5.3.2.2.05、5.3.2.2.06、5.3.2.2.13）

代表的な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の酵素活性に対するルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-20219 及び ID-11614）の影響を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ルラシドンが示した最も低い IC_{50} 5.9 µmol/L（CYP2C19）について「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年」のカットオフ基準に基づき相互作用のリスクを評価したところ、臨床薬物相互作用試験は不要と判定された。ID-20219 及び ID-11614 はいずれの CYP 分子種に対しても顕著な阻害能を示さなかった。また、ルラシドン及び ID-14283 は 10 µmol/L で CYP3A4 活性に対して、ルラシドンは 30 µmol/L 以上で CYP2B6 活性に対して、それぞれわずかに時間依存的な阻害能を示した（2.6.4.5.6 項参照）。

2.1.4.2.2　薬物代謝酵素の誘導（資料番号：5.3.2.2.04）

ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で、ルラシドンは添加濃度 10 µmol/L でも CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性、ならびに CYP2B6 の mRNA 量にほとんど影響を及ぼさなかった。また、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量を 10 µmol/L で上昇させたが、上昇率は陽性対照の 15%未満（それぞれ 1.22%及び 14.1%）であった。以上の結果から、10 µmol/L までのルラシドンは CYP 酵素に対する誘導能はほとんどないと考えられた（2.6.4.5.5.2 項参照）。

2.1.4.3　トランスポーターを介した相互作用

2.1.4.3.1　膜透過における P-gp 及び BCRP の関与（資料番号：5.3.2.2.09）

ヒト P-gp（MDR1）を発現させた LLC-PK1 細胞を用いた検討結果から、ルラシドン及び ID-14283 は、共に P-gp 基質ではないと考えられた。また Caco-2 細胞を用いた検討結果から、ルラシドンは P-gp 及び BCRP いずれの基質でもないと考えられた（2.6.4.7.2.1 項参照）。

2.1.4.3.2　肝取り込みにおける OATP1B1 及び OATP1B3 の関与（資料番号：5.3.2.2.09、5.3.2.2.12）

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討結果から、ルラシドンと ID-14283 はいずれも、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された（2.6.4.7.2.2 項参照）。

2.1.4.4　各種トランスポーターに対する相互作用（資料番号：5.3.2.2.10、5.3.2.2.11）

ヒト P-gp 発現細胞を用いた検討の結果、ジゴキシン輸送に対して ID-20219 は影響を与えなかったが、ルラシドンには阻害活性（IC_{50}；約 1 µmol/L）が認められた。

P-gp 以外の主要なトランスポーターの発現細胞あるいは膜ベシクルを用いて検討した結果、ルラシドンは BCRP、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1 の活性に対して阻害作用を示し、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP の活性に対しても弱い阻害作用を示した。OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の IC_{50} について「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年」のカットオフ基準に基づき相互作用のリスクを評価したところ、臨床薬物相互作用試験は不要と判定された。（2.6.4.7.2.3、2.6.4.1.6.3 項参照）。

2.2　臨床試験

2.2.1　健康成人を対象とした薬物動態試験

2.2.1.1　SAD-J019 試験（資料番号：5.3.3.1.01）

健康成人男性にルラシドン 0.1～30 mg を単回経口投与した。延べ 54 名が組み入れられ、ルラシドンが投与された延べ 42 名を薬物動態解析対象とした。

未変化体の血清中濃度は投与量が増すほど高く、2.5～40 mg のいずれの投与量でも投与後約 2 時間（中央値）で t_{max} に達した後、2 相性で低下した。C_{max} 及び AUC は投与量の増

加に伴い増加した。代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の血清中濃度は、投与後約 2～3 時間（中央値）で t_{max} に達した後 2 相性で低下した。C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した（表 2.7.2. 2-1）。

ID-14283 の C_{max} は未変化体の約 13～22%、AUC は約 21～29%であった。ID-14326 の C_{max} は未変化体の約 1.2～2.4%、AUC は 4.0%以下であった［2.7.6.6.3.1(2)項参照］。

未変化体、ID-14283 及び ID-14326 の尿中排泄量は、投与量にかかわらず非常に少量で、尿中排泄率は投与後 48 時間までに投与量に対して未変化体は 0.2%以下、ID-14283 は 0.4%以下、ID-14326 は 0.1%未満であった。ルラシドン未変化体として尿中に排泄される比率が非常に低いことから、主に肝臓で代謝を受けて消失していると考えられた（5.3.3.1.01 表 12.3.2.2 参照）。

表 2.7.2. 2-1　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

		LUR 2.5 mg	LUR 5 mg	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 30 mg
		N=6	N=6	N=6	N=6	N=6
SM-13496						
t_{max}	(h)	1.8（1.0-2.0）	1.8（1.0-2.0）	1.8（1.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	1.8（1.5-4.0）
C_{max}	(ng/mL)	2.54 ± 1.24	6.52 ± 1.57	12.46 ± 5.49	30.62 ± 17.82	43.47 ± 20.56
AUC_{0-48}	(ng·h/mL)	7.8 ± 3.2	23.5 ± 7.8	42.0 ± 15.9	85.6 ± 38.3	139.1 ± 48.9
$t_{1/2(\alpha)}$	(h)	－	－	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.3
$t_{1/2(\beta)}$	(h)	－	－	17.5 ± 2.5	16.1 ± 5.4	26.1 ± 10.2
ID-14283						
t_{max}	(h)	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	3.0（1.5-4.0）
C_{max}	(ng/mL)	0.53 ± 0.16	1.09 ± 0.37	2.72 ± 1.05	3.91 ± 1.43	8.45 ± 2.51
AUC	(ng·h/mL)	2.1 ± 0.6	6.1 ± 2.8	10.6 ± 4.3	18.1 ± 6.5	40.6 ± 12.4
$t_{1/2(\alpha)}$	(h)	－	－	－	－	1.8 ± 0.3[a)]
$t_{1/2(\beta)}$	(h)	－	－	－	－	15.2 ± 6.0[a)]
ID-14326						
t_{max}	(h)	2.0（1.0-4.0）	3.0（2.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	3.0（2.0-4.0）
C_{max}	(ng/mL)	0.06 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.16 ± 0.05	0.38 ± 0.09	0.94 ± 0.24
AUC	(ng·h/mL)	－	－	0.7 ± 0.2	2.0 ± 0.5	5.6 ± 1.8

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）、a) 5 例の平均値±SD
－：算出不能
表 2.7.6.6-3～5、添付資料 5.3.3.1.01 表 12.3.1.8 編集

2.2.1.2　MD-JP13 試験（資料番号：5.3.3.1.02）

健康成人男性にルラシドン 10 mg/回を 1 日 2 回朝夕 7 日間反復投与した。11 名が組み入れられ、中止した 1 名を除く 7 名を薬物動態解析対象とした。

血清中未変化体濃度は初回投与後約 1.5 時間（中央値、以下同様）に最高値に達した。反復投与 3 日目以降 6 日目までの投与前 2 時間値はほぼ同程度であり、最終投与（7 日目）後 47 時間には定量下限（0.02 ng/mL）未満に低下したことから、臨床的に問題となる蓄積性はないと考えられた。血清中未変化体の薬物動態パラメータについて、初回投与後（1 日目）

と最終投与後（7 日目）を比較すると、t_{max} は 1.5 及び 1.0 時間（中央値）、C_{max} は 1.26 倍（平均値）でほぼ同様であったが C_{min}（朝の投与後 9 時間値）は最終投与後が初回投与後の約 4.5 倍高かった。代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータについて、初回投与後（1 日目）と最終投与後（7 日目）を比較すると、いずれの代謝物も、t_{max} 及び C_{max} はほぼ同様であったが C_{min} は最終投与時でやや高かった。未変化体及び代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の C_{max} は初回投与後（1 日目）と比較して最終投与後（7 日目）で増加しなかったことから、蓄積性はないと考えられた（表 2.7.2. 2-2）。

1 日投与量に対する未変化体及び代謝物の尿中排泄率は、1 日目から投与 7 日目まで、未変化体では 0.09～0.23%（平均値、以下同様）、ID-14283 では 0.36～0.55%、ID-14326 では 0.04～0.06%及び ID-11614 では 0.22～0.30%であり、反復投与により著しい変動は認められなかった。総投与量に対する総尿中排泄率（平均値）は、未変化体が 0.14%、ID-14283 が 0.43%、ID-14326 が 0.05%、ID-11614 が 0.26%といずれも低かった（5.3.3.1.02 表 11.1.2J 参照）。

表 2.7.2. 2-2　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

	測定時期	N	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{1-47} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
SM-13496	1 日目	7	1.5（1.0-2.0）	23.52 ± 12.56	0.67 ± 0.18	–	–
	7 日目	7	1.0（1.0-2.0）	28.09 ± 12.88	2.96 ± 0.67	133.26 ± 40.14	29.1 ± 4.6
ID-14283	1 日目	7	2.0（1.0-2.0）	4.67 ± 1.37	0.42 ± 0.10	–	–
	7 日目	7	1.5（1.0-2.0）	4.95 ± 1.77	0.65 ± 0.12	25.44 ± 6.24	–
ID-14326	1 日目	7	2.0（1.0-4.0）	0.34 ± 0.09	0.06 ± 0.02	–	–
	7 日目	7	2.0（1.5-4.0）	0.36 ± 0.11	0.09 ± 0.02	2.45 ± 0.89	–
ID-11614	1 日目	7	1.5（1.0-2.0）	0.58 ± 0.11	ND	–	–
	7 日目	7	1.5（1.0-2.0）	0.57 ± 0.15	ND	1.84 ± 0.62	–

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）、
–：算出不能、ND：ID-11614 の検出限界（0.10 ng/mL）未満、C_{min}：朝の投与後 9 時間の値
表 2.7.6.7-3、添付資料 5.3.3.1.02 表 11.1.1 編集

SAD-J019 試験で 10 mg を投与した 6 名のうち、血清中未変化体濃度が最も高濃度で推移した被験者と最も低濃度で推移した被験者のそれぞれの薬物動態パラメータを基に、反復投与時の推定血清中濃度曲線（シミュレーション曲線）を求めた。

シミュレーション曲線から推定した C_{max}（平均値、以下同様）は、初回投与後 15.5 ng/mL、定常状態 16.4 ng/mL であり、反復投与により 1.1 倍に増加することが予測され、MD-JP13 試験での C_{max} 増加率（7 日目は初回投与後の 1.2 倍）とほぼ一致した。C_{max} 推定値に対して実測値は、初回投与時は 1.5 倍、最終投与時は定常状態推定値の 1.7 倍であり、やや大きかった。C_{min} の推定値（投与後 12 時間）は、初回投与時が 0.4 ng/mL、定常状態が 0.9 ng/mL で、反復投与により 2.3 倍増加が予測されたが、C_{min}（投与後 9 時間）実測値の増加率は 4.5 倍で予測よりも高かった。C_{min} 推定値に対して実測値は、初回投与時は 1.7 倍、最終投与時は定常状態推定値の 3.3 倍であった（2.7.6.7.3.1(3)項参照）。

未変化体の薬物動態パラメータについて、SAD-J019 試験での 10 mg 単回投与時に比べて、MD-JP13 試験の 10 mg 初回投与時では、t_{max}（SAD-J019 試験 1.8 時間、MD-JP13 試験 1.5 時間、以下同順）は短く、C_{max}（12.46 ng/mL、23.52 ng/mL）は 1.9 倍に増大した（表 2.7.2. 2-3）。同様に SAD-J019 試験での 10 mg 単回投与時に比べて、MD-JP13 試験の 10 mg 最終投与時では、t_{max}（SAD-J019 試験 1.8 時間、MD-JP13 試験 1.0 時間、以下同順）は短く、C_{max}（12.5 ng/mL、28.09 ng/mL）は 2.3 倍に増大、$AUC_{0\text{-}48}$（42.04 ng/mL、147.24 ng/mL）は 3.5 倍に増大、$t_{1/2}$（17.5 時間、29.1 時間）は 1.7 倍に延長した（表 2.7.2. 2-4）。代謝物 ID-14283 及び ID-14326 でもほぼ同様の結果であった。ID-11614 は SAD-J019 試験時には測定法が確立されていなかったためデータがなく比較できなかった。

表 2.7.2. 2-3　SAD-J019 試験と MD-JP13 試験初回投与時の
血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ比較

	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)	
	SAD-J019 10 mg	MD-JP13 初回投与	SAD-J019 10 mg	MD-JP13 初回投与
N	6	7	6	7
平均値±SD*	1.8（1.0-4.0）	1.5（1.0-2.0）	12.46±5.49	23.52±12.56

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.7-4 改変

表 2.7.2. 2-4　SAD-J019 試験と MD-JP13 試験最終投与時の
血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ比較

	t_{max} (h)		C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
	SAD-J019 10 mg	MD-JP13 最終投与	SAD-J019 10 mg	MD-JP13 最終投与	SAD-J019 10 mg	MD-JP13 最終投与	SAD-J019 10 mg	MD-JP13 最終投与
N	6	7	6	7	6	7	6	7
平均値±SD*	1.8（1.0-4.0）	1.0（1.0-2.0）	12.5 ±5.5	28.09 ±12.88	42.04 ±15.91	147.24 ±47.55	17.5 ±2.5	29.1 ±4.6

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.7-5 改変

2.2.1.3　SAD-G001 試験（資料番号：5.3.3.1.04）

健康成人白人男性にルラシドン 10、20、40、80 及び 100 mg を用量漸増法により単回経口投与した。22 名が組み入れられ、ルラシドンを投与された延べ 21 名を薬物動態解析対象とした。

血清中未変化体濃度は投与後約 1～1.5 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、$t_{1/2}$ は投与量間で同様で、12～18 時間であった。血清中未変化体の AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴い増加した。未変化体の尿中排泄率はいずれの投与量でも約 0.1%と小さかった（表 2.7.2. 2-5）。代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の AUC 及び C_{max} は、投与量の増加に伴って増加した。ID-14283 濃度は未変化体濃度の約 30%であり他の 2 代謝物より量的に多

かった。これらの 3 代謝物の尿中排泄率の合計は、いずれの投与量でも、投与量に対して 1%未満であった（2.7.6.9.3 項参照）。

表 2.7.2. 2-5　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	LUR 20 mg N=5	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6
C_{max} (ng/mL)	21.6 ±14.5	53.8 ± 11.6	63.8 ± 28.9	105 ± 39.0
t_{max} (h)	1.5 (1.0-1.5)	1.3 (1.0-1.5)	1.0 (1.0-2.0)	1.3 (1.0-2.0)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	62.5 ± 28.3	162 ± 30.9	264 ± 102	406 ± 164
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	65.4 ± 29.0	173 ± 33.3	277 ± 104	421 ± 169
$t_{1/2}$ (h)	16.4 ± 1.95	18.3 ± 1.24	14.1 ± 3.85	12.2 ± 1.53
CL/F (mL/min)	5883 ± 2298	3946 ± 646	5400 ± 1930	4802 ± 2772
Vz/F (L)	8583 ± 3969	6238 ± 998	6813 ± 3721	4937 ± 2420
$fe_{0\text{-}48}$ (%)	0.10 ± 0.051	0.11 ± 0.040	0.10 ± 0.039	0.12 ± 0.041

平均値±SD；ただし、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
添付資料 5.3.3.1.04Table18.1, 18.5, 18.7, 18.9, 18.10, 18.12, 18.14, 18.17 編集

2.2.1.4　MD-G002 試験（資料番号：5.3.3.1.05）

健康成人白人男性にルラシドンを反復経口投与した。19 名が試験に組み入れられ、ルラシドンを投与された 13 名を薬物動態解析対象とした。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与（BID）と 80 mg の 1 日 1 回投与（QD）のいずれの用法でも、投与日によらず t_{max} の中央値は同様に 1～3 時間の範囲内であった。単回投与後（投与 1 日目）の AUC 及び C_{max} は投与量に比例して増加した（表 2.7.2. 2-6）。

血清中未変化体濃度が定常状態に達したのは、40 mg の 1 日 2 回投与では Day 3（反復投与開始日）～Day 6 の間であり、80 mg の 1 日 1 回投与では Day 5～Day 6 の間であった。

単回投与後及び反復投与後のいずれも血清中 ID-14283 の平均 C_{max} は未変化体の平均 C_{max} の約 30%であった（2.7.6.10.3 項参照）。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で、未変化体の尿中排泄率は Day 1～11 累積で投与量の 0.16%と低かった。ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の尿中排泄率も低く、代謝物合計で投与量の 1%未満であった（2.7.6.10.3 項参照）。

表 2.7.2. 2-6　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	LUR 40 mg BID		LUR 80 mg QD
	Day 1	Day 9	Day 1
	N=6	N=5	N=5
C_{max} (ng/mL)	53.5 ± 24.7	60.0 ± 17.8	110 ± 35.3
t_{max} (h)	1.5 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-1.5)	1.5 (1.0-2.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	182 ± 104	230 ± 72.6	381 ± 127
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	211 ± 119	NA	416 ± 143
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	223 ± 124	NA	453 ± 158
$t_{1/2}$ (h)	17.1 ± 6.07	35.6 ± 4.46	21.5 ± 6.90
C_{min} (ng/mL)	2.03 ± 1.13	7.36 ± 2.45	2.16 ± 1.05
CL/F (mL/min)	4133 ± 2962	3162 ± 1099	3262 ± 1160
fe_{0-48} (%)	0.0944 ± 0.0430	0.313 ± 0.143	0.165 ± 0.0460

平均値±SD；ただし、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
τ=12 h（LUR 40 mg BID）又は 24 h（LUR 80 mg QD）
NA：該当せず
添付資料 5.3.3.1.05Table19.1, 19.4, 19.8, 19.12, 19.15, 19.16, 19.20, 19.26, 19.31 編集

2.2.1.5　^{14}C 標識体を投与した薬物動態試験

2.2.1.5.1　RIC-G184 試験（資料番号：5.3.3.1.06）

健康成人男性に、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂後のノルボルナン骨格側となるカルボニルを ^{14}C 標識したルラシドン 40 mg［150 μCi（5.55 MBq）］を懸濁液として単回経口投与した。5 名が試験に組み入れられ、全員が治験を完了し、薬物動態解析対象とした。

血清中の総放射能濃度は投与後 4～6 時間に t_{max} を示したのち低下して、投与後 24 時間までに検出限界以下（約 13.0～16.3 ng eq./mL）となった。総放射能に対する未変化体の AUC_{0-12}（平均値）の割合は 10.7%であり、このことから体循環している総放射能の大部分は代謝物に由来することが示唆された（表 2.7.2. 2-7、2.7.6.11.3.1 項参照）。

代謝物の AUC_{0-12} の総放射能に対する割合は ID-14283 が 2.8%、ID-11614 が 0.9%、ID-14326 が 0.4%であり、ID-14283 は ID-11614 及び ID-14326 に比べて血清中総放射能に占める比率が高かったが、総放射能の大部分は他の代謝物に由来した（表 2.7.2. 2-7）。

代謝物分析により、ルラシドンは広範な代謝を受け、多くの代謝物を生成することが示唆された。血清中の AUC が総放射能の 10%を超える代謝物は ID-20219 及び ID-20220 であり、AUC_{0-8} は総放射能のそれぞれ約 24%及び約 11%であった（2.6.4.1.4.1 項参照）。

表 2.7.2. 2-7　血清中総放射能、ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-12}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F	AUC_{0-12}	AUC_{0-t}
	ng/mL	h	ng·h/mL	ng·h/mL	ng·h/mL	h	mL/h	代謝物/総放射能	代謝物/未変化体
総放射能 a)	117 (15)	6.00 (4.00-6.00)	746 (103)	732 (133)	861 (175)	3.13 (0.86)	NA	NA	NA
SM-13496	14.1 (6.2)	3.07 (3.00-4.05)	79.5 (33.3)	134 (69)	149 (81)	62.4 (12.4)	329 (155)	0.107	NA
ID-11614	0.438 (0.126)	4.00 (4.00-6.00)	2.84 (0.90)	2.78 (0.95)	3.80 (1.33)	4.06 (1.44)	NA	0.009	0.045 (0.025)
ID-14283	3.17 (1.17)	4.00 (4.00-6.00)	20.9 (7.5)	32.9 (16.7)	33.6 (16.8)	12.8 (8.0)	NA	0.028	0.243 (0.036)
ID-14326	0.385 (0.140)	6.00 (4.00-6.00)	2.67 (0.92)	4.19 (2.19)	4.42 (2.24)	6.10 (1.86)	NA	0.0036	0.031 (0.003)

NA：該当せず
平均値（SD）、ただし t_{max} は中央値（最小値-最大値）
a)　総放射能の単位は、C_{max} は ng eq./mL、AUC は ng eq.·h/mL
表 2.7.6.11-3 改変

投与後 168 時間までの放射能排泄率は、糞便中 67.2%、尿中 19.1%、合計 86.2%であり、主な排泄経路は糞便中であることが示された（表 2.7.2. 2-8）。尿中に回収された総放射能の大部分が投与後 24 時間までに回収された（2.7.6.11.3.1 項参照）。

表 2.7.2. 2-8　総放射能の尿中及び糞便中排泄率

	総放射能排泄率（投与後 0-168 時間）（%）		
	糞便中（N=5）	尿中（N=5）	合計（N=5）
平均値（SD）	67.2 (3.9)	19.1 (1.2)	86.2 (4.7)

表 2.7.6.11-4 改変

2.2.1.5.2　RIT-G262 試験（資料番号：5.3.3.1.07）

健康成人男性に、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂後のイソチアゾリル環側となるイソチアゾリル環の 3 位を ^{14}C 標識したルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を懸濁液として単回経口投与した。6 名が試験に組み入れられ、1 名が投与翌日に治験を中止したが、ルラシドンを投与された 6 名すべてを薬物動態解析対象とした。

血清中の総放射能は投与後 4 時間に、ルラシドンは投与後 3 時間 t_{max} を示したのち低下した（表 2.7.2. 2-9）。

血清中で最も比率の高い放射性成分は未変化体のルラシドンであり、血清中未変化体の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（いずれも平均値）は、それぞれ総放射能の 11.6%、12.0%、9.73%であった。総放射能の大部分が代謝物に由来していることが示唆されたが、総放射能の AUC の 10%を超える代謝物は存在しなかった（2.6.4.5.3.7 項参照）。

総放射能の血球分配率は投与後 1.5 及び 4 時間後の時点で約 12%であった。このことか

ら、時点にかかわらず血液中総放射能の大部分が、血球以外（血漿）に存在していることが示唆された（2.7.6.12.3.3 項参照）。

総放射能の尿中及び糞便中排泄率は、それぞれ 9.19%及び 80.1%で、合計約 89.3%であった（表 2.7.2. 2-10）。尿中及び糞便中への総放射能排泄の大部分は、投与後 72 時間までに認められた（5.3.3.1.07 Figure2 参照）。

表 2.7.2. 2-9　血清中ルラシドン及び総放射能の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
総放射能 a)	N	6	6	6	4	5
		49.2（16.8）	4.00（2.00-8.00）	453（226）	596（280）	8.66（4.05）
SM-13496	N	6	6	6	6	6
		5.70（2.11）	3.02（1.50-6.00）	54.3（35.4）	58.0（39.0）	49.4（42.2）

平均値（SD）、ただし t_{max} は中央値（最小値-最大値）
a)　総放射能の単位は、C_{max} は ng eq./mL、AUC は ng eq.·h/mL
表 2.7.6.12-3 改変

表 2.7.2. 2-10　尿中及び糞便中の総放射能の排泄量及び排泄率

	総放射能排泄（投与後 0-216 時間）（%）	
	糞便中	尿中
N	5	6
平均値（SD）	80.1（6.21）	9.19（2.39）

表 2.7.6.12-5 抜粋

2.2.1.6　EEG-J013 試験（資料番号：5.3.3.1.03）

健康成人男性に、ルラシドン 20 mg、40 mg 及びプラセボを 3 期のランダム割付け・二重盲検・クロスオーバー法にて投与し、定量脳波学的検討並びにフリッカーテストによる中枢薬理作用及び薬物動態を検討した。15 名が試験に組み入れられ、1 回以上ルラシドンを投与された 15 名を薬物動態解析対象とした。

血清中未変化体の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増加した。$t_{1/2}$（平均値）は 20 mg（19.28 時間）と 40 mg（20.76 時間）で同様であった。ID-14283 の C_{max} は未変化体の約 1/4、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は未変化体の約 1/3 であった。ID-14326、ID-11614 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は未変化体の 1/10 未満であった。ID-14283、ID-14326、ID-11614 の $t_{1/2}$ は未変化体よりも短く、t_{max} はいずれの代謝物とも未変化体と同程度の値であった（表 2.7.2. 2-11）。

定量脳波学的検討では、各周波数帯域（delta：1.5～6 Hz、theta：6.5～8 Hz、alpha 1：8.5～10 Hz、alpha 2：10.5～12 Hz、beta 1：12.5～18 Hz、beta 2：18.5～21 Hz、beta 3：21.5～30 Hz）ごとの Global Field Power（GFP）値が GFP 値の総和の中で占める割合（GFP%値）、GFP%値変化量及び GFP%値変化量の AUC 値を算出した。ルラシドン 40 mg は alpha 1 帯域 GFP%値をやや増加させ、alpha 2 及び beta 1 帯域の GFP%値をやや低下させる傾向を示したが、

これらの変化はいずれも有意ではなかった。その他、delta、theta、beta 2、beta 3 帯域の GFP%値変化量及び GFP%値変化量の AUC 値に対して何ら影響しなかった（2.7.6.8.3.1 項参照）。

フリッカーテストでは、ルラシドン 20 mg 及び 40 mg で閃光弁別閾値が低下したが、閃光融合閾値変化量の AUC 値の有意な変化はみられなかった（2.7.6.8.3.2 項参照）。

表 2.7.2. 2-11　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)
SM-13496	20 mg (N=15)	20.80 (10.34)	65.13 (28.36)	68.99 (30.03)	19.28 (1.99)	1.50 (1.00-4.00)	344.30 (138.70)
	40 mg (N=14)	47.25 (24.09)	149.53 (63.36)	159.73 (67.05)	20.76 (3.90)	1.75 (1.00-4.00)	290.63 (109.39)
ID-14283	20 mg (N=15)	5.19 (2.20)	23.16 (9.76)	23.20 (9.83)	5.88 (1.30)	2.00 (1.00-4.00)	—
	40 mg (N=14)	12.30 (6.13)	52.64 (23.51)	52.89 (23.70)	6.84 (1.20)	2.00 (1.00-4.00)	—
ID-14326	20 mg (N=15)	0.43 (0.13)	2.41 (0.78)	2.41 (0.78)	3.05 (0.48)	2.00 (1.00-4.00)	—
	40 mg (N=14)	1.00 (0.44)	5.69 (1.92)	5.69 (1.92)	4.14 (1.41)	2.00 (1.50-4.00)	—
ID-11614	20 mg (N=15)	1.05 (0.39)	4.43 (1.25)	4.43 (1.25)	3.32 (0.66)	2.00 (1.00-4.00)	—
	40 mg (N=14)	1.84 (0.42)	8.61 (1.79)	8.61 (1.79)	3.72 (0.29)	2.00 (1.00-4.00)	—

平均値（SD）、ただし t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.8-9 改変

2.2.2　統合失調症患者を対象とした薬物動態試験

2.2.2.1　PK-J017 試験（資料番号：5.3.3.2.01）

統合失調症患者に、ルラシドン 20～80 mg/日を漸増漸減法により 8 週間投与し、同一用量が 6 日間以上投与されたときの薬物動態を検討した。20 名に治験薬が投与され、同一用量の治験薬が 6 日間以上投与された 20 名全てを薬物動態解析対象とした。20、40、60 及び 80 mg/日の薬物動態の評価可能被験者数は、併用禁止薬が投与された 2 名を除いてそれぞれ、6、9、8 及び 7 名であった。

ルラシドンを同一用量で 6 日間以上反復投与した後の血清中未変化体濃度は、投与量が高い程高く、いずれの投与量でも約 2～3 時間で最高濃度に達した。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24}（いずれも平均値、以下同様）は、20、40、60 及び 80 mg/日投与で、それぞれ 16.37、48.33、65.97、79.39 ng/mL 及び 95.16、285.56、362.83、487.39 ng·h/mL であり、同様に C_{min} は、それぞれ 1.60、4.34、5.01、7.32 ng/mL であった。C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} は、いずれも投与量の増加に伴い増加した。t_{max}（中央値）は、20、40、60 及び 80 mg/日投与で、それぞれ 2.75、3.80、2.00、2.00 時間であり、投与量にかかわらずほぼ一定の値を示した(表 2.7.2.

2-12)。

血清中代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 は、いずれも投与量にかかわらず未変化体より低い濃度で推移した。未変化体に対する各代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、ID-14283（それぞれ約 23～26%及び約 24～29%）では約 1/4、ID-14326（それぞれ約 2～3%及び約 2～4%）及び ID-11614（それぞれ約 3～5%及び約 4～6%）では 1/10 以下であり、投与量によって変化しなかった（2.7.6.13.3.1 項参照）。

表 2.7.2. 2-12　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

	投与量（ /日）	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24} [a] (ng·h/mL)
SM-13496	20 mg	6	16.37 ± 8.99	2.75（1.1-7.8）	1.60 ± 0.59	95.16 ± 29.01
	40 mg	9	48.33 ± 25.35	3.80（1.5-5.9）	4.34 ± 2.15	285.56 ± 113.37
	60 mg	8	65.97 ± 37.42	2.00（1.0-4.0）	5.01 ± 1.91	362.83 ± 175.77
	80 mg	7	79.39 ± 41.39	2.00（0.5-3.8）	7.32 ± 4.33	487.39 ± 211.90
ID-14283	20 mg	6	4.20 ± 2.17	4.00（1.5-7.8）	0.30 ± 0.14	27.23 ± 7.50
	40 mg	9	12.04 ± 4.52	3.90（1.5-6.1）	0.80 ± 0.46	83.45 ± 33.62
	60 mg	8	14.98 ± 10.65	2.90（1.8-4.0）	0.86 ± 0.39	94.42 ± 50.12
	80 mg	7	18.73 ± 12.54	2.00（1.3-4.0）	0.98 ± 0.81	114.78 ± 67.22
ID-14326	20 mg	6	0.47 ± 0.23	4.00（2.0-23.9）	0.06 ± 0.03	3.71 ± 1.21
	40 mg	9	1.04 ± 0.41	3.90（1.5-6.1）	0.11 ± 0.06	8.64 ± 3.18
	60 mg	8	1.45 ± 0.89	3.90（1.8-4.0）	0.13 ± 0.07	12.28 ± 6.46
	80 mg	7	1.32 ± 0.81	2.00（1.3-4.1）	0.14 ± 0.11	11.95 ± 6.68
ID-11614	20 mg	6	0.83 ± 0.38	2.75（1.1-7.8）	0.02 ± 0.04	5.30 ± 2.35
	40 mg	9	1.73 ± 0.48	3.80（1.5-5.9）	0.13 ± 0.08	13.13 ± 1.94
	60 mg	8	1.94 ± 0.62	2.00（1.0-4.0）	0.18 ± 0.05	14.23 ± 3.95
	80 mg	6	2.13 ± 0.56	2.05（1.3-4.0）	0.21 ± 0.04	17.64 ± 3.49

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

a) 20 mg 投与時のルラシドン未変化体及び代謝物の AUC_{0-24} は、24 時間後の血清中濃度が欠測であった被験者 1 名について AUC_{0-8} 値を代用して算出した。

表 2.7.6.13-5、添付資料 5.3.3.2.01 表 11.4.1.2-1 編集

未変化体の C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} について、投与量（mg/body）に対する反応性をべき乗モデル（パワーモデル）により回帰して検討した（体重補正なし）。投与量に対する $Log(C_{max})$の傾きは 1.11856（95%信頼区間：0.67408～1.56305）、$Log(AUC_{0-24})$の傾きは 1.09832（95%信頼区間：0.75167～1.44498）、$Log(C_{min})$の傾きは 1.00764（95%信頼区間：0.64298～1.37230）であり、C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} のいずれも投与量に対してほぼ線形であった（2.7.6.13.3.2 項参照）。

2.2.2.2　MTD-G160 試験（資料番号：5.3.3.2.02）

統合失調症患者に、ルラシドン 120 mg/日、140 mg/日、160 mg/日を単回投与後 2 日休薬して 5 日間反復投与し、最大耐量（MTD）を検討した。23 名に治験薬が投与され、23 名全

てが治験を完了し、薬物動態解析対象とした。

単回投与後及び 5 日間反復投与後共に AUC はほぼ投与量に比例して増加した。単回投与後及び反復投与後共に、C_{max} は用量増加に伴って増加したが、C_{max} の個別値の範囲は広く、投与群間で重複していた。反復投与後の C_{max} は単回投与後と比べて、すべての投与群でわずかに高かった（表 2.7.2. 2-13）。

いずれの投与量でも忍容性は良好であり、MTD は特定されなかった（2.7.6.14.6 項参照）。

表 2.7.2. 2-13　血清中ルラシドン未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

	パラメータ	SM-13496	ID-14283	ID-14326	ID-11614
単回投与					
LUR 120 mg N=8	t_{max} (h)	1.3（1.0-2.0）	1.5（1.0-3.0）	2.5（1.5-3.0）	1.5（1.0-2.0）
	C_{max} (ng/mL)	125.3 ± 56.8	32.5 ± 14.8	1.3 ± 0.4	3.7 ± 0.8
	AUC_{0-72} (ng·h/mL)	451.5 ± 251.9	135.5 ± 44.9	9.3 ± 3.1	18.6 ± 4.2
	$t_{1/2}$ (h)	31.2 ± 10.2	18.0 ± 8.0	8.1 ± 4.7	5.4 ± 1.6
LUR 140 mg N=8	t_{max} (h)	1.5（1.0-2.0）	1.8（1.0-3.0）	2.0（1.5-4.0）	1.5（1.0-2.0）
	C_{max} (ng/mL)	170.4 ± 55.2	40.0 ± 15.5	1.7 ± 0.7	5.4 ± 1.0
	AUC_{0-72} (ng·h/mL)	682.6 ± 304.5	206.8 ± 61.5	13.1 ± 3.2	25.3 ± 6.4
	$t_{1/2}$ (h)	28.8 ± 13.2	21.5 ± 6.3	10.6 ± 3.0	9.0 ± 2.4
LUR 160 mg N=7	t_{max} (h)	3.0（2.0-6.0）	3.0（2.0-6.0）	3.0（3.0-6.0）	3.0（2.0-6.0）
	C_{max} (ng/mL)	196.5 ± 137.1	35.0 ± 10.8	3.0 ± 1.0	3.9 ± 1.1
	AUC_{0-72} (ng·h/mL)	817.3 ± 354.3	217.7 ± 52.8	24.9 ± 7.2	25.5 ± 4.7
	$t_{1/2}$ (h)	37.4 ± 13.1	20.5 ± 10.0	17.0 ± 6.8	7.0 ± 1.4
反復投与					
LUR 120 mg/日 N=8	t_{max} (h)	1.0（1.0-2.0）	1.5（1.0-3.0）	3.0（1.5-4.0）	1.5（1.0-2.0）
	C_{max} (ng/mL)	164.7 ± 86.4	34.2 ± 11.8	1.6 ± 0.3	3.4 ± 0.5
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	686.6 ± 435.0	174.4 ± 46.2	13.0 ± 1.8	19.0 ± 2.5
LUR 140 mg/日 N=8	t_{max} (h)	1.5（1.0-2.0）	1.5（1.0-3.0）	2.0（2.0-3.0）	1.5（1.0-3.0）
	C_{max} (ng/mL)	194.0 ± 40.1	45.2 ± 13.9	2.0 ± 0.4	4.0 ± 1.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	793.3 ± 210.9	237.7 ± 83.4	15.1 ± 3.6	21.1 ± 7.6
LUR 160 mg/日 N=7	t_{max} (h)	1.5（1.0-4.0）	1.5（1.0-4.0）	2.0（1.5-4.0）	1.5（1.0-4.0）
	C_{max} (ng/mL)	233.4 ± 101.7	44.3 ± 15.4	2.9 ± 0.8	4.6 ± 1.0
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	899.3 ± 324.1	232.9 ± 89.9	22.1 ± 7.1	23.2 ± 4.0

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.14-13、添付資料 5.3.3.2.02 End-of-text Table 6 編集

2.2.2.3　MTD-G217 試験（資料番号：5.3.3.2.03）

統合失調症患者に、ルラシドンを固定用量で 6 日間反復投与したときの MTD を検討した。また、ルラシドンを 200 mg/日、400 mg/日、520 mg/日、600 mg/日の順に 2 日間ずつ漸増投与したときの MTD を検討した。68 名が治験に組み入れられ、ルラシドンを投与された 52 名を薬物動態解析対象、そのうち治験を完了した 35 名を薬物動態解析対象とした。

固定用量で 1 日 1 回 6 日間反復投与したときの MTD は 400 mg/日、MID は 520 mg/日で

あった。200 mg/日を開始投与量として 600 mg/日まで漸増投与した場合の忍容性は良好であった。

ルラシドンを固定用量で 6 日間反復投与した場合、最終投与前の平均血清中未変化体濃度は 5.9 ng/mL（160 mg/日、n=5）～39.6 ng/mL（400 mg/日、n=2）であった。各測定時点の濃度は、Day 1 よりも Day 6 が高くなる傾向がみられた。血清中未変化体及び代謝物の Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね投与量の増加に伴って増加したが、C_{max} はすべての投与量で、AUC_{0-24} はほとんどの投与量で用量比より増加率が低かった。Day 6 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね投与量の増加に伴って増加したが、C_{max} はほとんどの投与量で用量比より増加率が低く、AUC_{0-24} は投与量の増加に伴う増加がみられた投与量と、みられなかった投与量があった。$t_{1/2}$ はおおむね投与量の増加に伴う延長がみられた（表 2.7.2. 2-14）。

血清中未変化体の C_{max} と AUC_{0-24} の Day 1 に対する Day 6 の比（Day 6/Day 1）は、いずれもすべての投与量で 1 より大きく、蓄積性が示唆された。血清中未変化体の C_{max} と AUC_{0-24} の Day 6/Day 1 は投与量の増加に伴って徐々に大きくなり、ルラシドン 520 mg/日では、Day 1 に対する Day 6 の C_{max} は約 2 倍、AUC_{0-24} は約 4 倍であった。代謝物 ID-14283 でも同様に反復投与に伴う蓄積性が示唆された（表 2.7.2. 2-15）。

表 2.7.2. 2-14　固定用量投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg
	N=5	N=4	N=6	N=5	N=7	N=2	N=3
Day 1							
C_{max} (ng/mL)	218.6 (59.45)	175.3 (118.41)	255.4 (167.23)	310.6 (129.68)	229.3 (88.43)	229.5 (65.76)	259.3 (171.19)
t_{max} (h)	1.50 (1.00-4.00)	2.50 (1.50-3.00)	3.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.00 (1.00-4.00)	2.75 (1.50-4.00)	2.00 (0.50-3.00)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	810.7 (370.03)	839.8 (469.50)	1251.2 (809.63)	1260.5 (396.19)	1095.6 (506.32)	1285.4 (354.54)	980.9 (749.72)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	827.5 (375.01)	868.1 (480.03)	1294.0 (847.96)	1301.5 (412.89)	1135.2 (522.87)	1371.1 (341.03)	1014.2 (787.83)
$t_{1/2}$ (h)	3.67 (0.189)	4.30 (0.361)	4.11 (0.428)	4.04 (0.245)	4.25 (0.382)	5.06 (0.556)	3.80 (0.400)
Day 6							
C_{max} (ng/mL)	228.0 (65.34)	304.5 (237.44)	336.8 (257.72)	284.8 (107.16)	334.6 (130.47)	348.0 (154.15)	417.0 (134.10)
t_{max} (h)	1.50 (1.00-3.00)	1.50 (1.00-1.50)	1.50 (1.00-3.00)	1.00 (1.00-4.00)	3.00 (1.00-4.17)	2.00 (1.00-3.00)	4.00 (3.00-6.00)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	964.0 (419.13)	1220.8 (734.21)	1581.9 (954.34)	1557.5 (321.43)	2025.5 (644.74)	2298.6 (527.66)	2466.9 (548.67)
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	1104.4 (462.13)	1502.4 (921.51)	1915.3 (1117.05)	1934.5 (418.83)	2436.4 (751.14)	3133.8 (581.97)	2994.5 (625.23)
$t_{1/2}$ (h)	9.12 (0.421)	10.38 (1.336)	10.71 (1.861)	10.90 (1.679)	10.87 (1.898)	14.69 (2.579)	12.43 (1.100)

平均値（SD）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

表 2.7.6.15-5、添付資料 5.3.3.2.03 Section 14.2 Table3.2.1 編集

表 2.7.2. 2-15　血清中ルラシドン及び代謝物の C_{max} と AUC_{0-24} の Day 6/Day 1 比

LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg
	N=5	N=4	N=6	N=5	N=7	N=2	N=3
	Day 6/Day 1 の平均値						
SM-13496							
C_{max} (ng/mL)	1.039	1.662	1.271	1.105	1.499	1.481	1.912
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.210	1.418	1.268	1.293	2.082	1.800	3.737
ID-14283							
C_{max} (ng/mL)	1.103	1.393	1.534	1.066	1.425	1.602	1.804
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.128	1.233	1.177	1.292	1.964	1.653	3.139
ID-14326							
C_{max} (ng/mL)	0.999	1.248	1.580	1.078	1.403	1.500	1.954
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.110	1.192	1.203	1.343	1.915	1.661	2.995
ID-11614							
C_{max} (ng/mL)	0.966	1.384	1.313	0.966	1.265	0.873	1.197
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.060	1.131	0.974	1.152	1.531	1.031	2.148

表 2.7.6.15-6 改変

ルラシドンを用量漸増法で反復投与時の各投与前の血清中未変化体濃度は投与日ごとに上昇し、Day 7（600 mg/日開始日）では 34.5 ng/mL であった。投与後 1.5 時間の濃度もおおむね投与日ごとに上昇し、Day 1（200 mg/日開始日）では 122.1 ng/mL、Day 7 では 645.3 ng/mL であった（表 2.7.2. 2-16）。用量漸増投与 Day 7（600 mg/日開始日）の血清中未変化体の C_{max} は 748.7 ng/mL であり、固定用量で 520 mg/日を反復投与時の Day 6（417.0 ng/mL）から予測されるより高値であった。また、t_{max} は 2.0 時間であった。$t_{1/2}$ は 16.62 時間で、固定用量で 520 mg/日を反復投与時の Day 6（12.43 時間）よりやや延長した（表 2.7.2. 2-17）。

表 2.7.2. 2-16　用量漸増投与時の血清中ルラシドン濃度

LUR 投与量		血清中 SM-13496 濃度（ng/mL）、N=3			
		投与前		投与後 1.5 時間	
Day 1	200 mg	0.00	（0.000）	122.10	（104.946）
Day 2	200 mg	3.77	（0.298）	221.33	（194.330）
Day 3	400 mg	6.32	（1.541）	406.20	（294.573）
Day 4	400 mg	12.86	（3.983）	318.33	（132.515）
Day 5	520 mg	18.27	（7.143）	329.00	（146.980）
Day 6	520 mg	25.77	（7.559）	593.00	（428.984）
Day 7	600 mg	34.47	（15.079）	645.33	（337.968）

平均値（SD）
表 2.7.6.15-7 改変

表 2.7.2. 2-17　用量漸増投与 Day 7 の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	パラメータ（単位）N=3				
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	AUC_{0-48}(ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 7	748.7（270.73）	2.00（1.50-3.00）	6764.5（1610.69）	13778.3（4054.73）	16.62（3.361）

LUR を 200 mg/日（Day 1～2）、400 mg/日（Day 3～4）、520 mg/日（Day 5～6）、600 mg/日（Day 7～8）の順に用量漸増投与した。
Day 8 にも LUR600 mg が投与され、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-48} の算出には Day 7 投与後 24 時間以降は Day 8 治験薬投与後の値が使用されている。また、Day 7 の投与後 24 時間の濃度測定用採血は Day 8 治験薬投与後 2 時間に行われた。このため AUC_{0-24} 及び AUC_{0-48} は高値になっている。
平均値（SD）、ただし t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.15-8 及び添付資料 5.3.3.2.03 Section 14.2 Table3.2.1 編集

2.2.3　薬物動態に影響する内因性要因を検討した試験

2.2.3.1　ELD-J049 試験（資料番号：5.3.3.3.01）

健康高齢男性及び健康非高齢男性に、ルラシドン 20 mg を単回経口投与した。健康高齢者 12 名及び健康非高齢者 8 名が試験に組み込まれ、全員が試験を完了して薬物動態解析対象となった。

高齢者では非高齢者に比べて吸収の遅れによると考えられる血清中未変化体濃度の t_{max} の遅延（非高齢者 1.50 時間、高齢者 2.00 時間、中央値）と C_{max} の低下傾向（非高齢者 31.56 ng/mL、高齢者 22.53 ng/mL、平均値、以下同様）が認められたが、$AUC_{0-\infty}$（非高齢者 97.57 ng·h/mL、高齢者 106.87 ng·h/mL）に大差なく、代謝物の生成にも違いがないことから、ルラシドンの薬物動態に高齢者と非高齢者で臨床上特に問題となる差はなかった（表 2.7.2. 2-18、表 2.7.2. 2-19）。

表 2.7.2. 2-18　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
高齢者 N=12	22.53 （10.90）	97.93 （41.96）	106.87 （46.44）	2..00 （1.0-4.0）	19.87 （4.05）	231.51 （121.75）	6587.43 （3399.84）
非高齢者 N=8	31.56 （12.98）	86.11 （29.44）	97.57 （39.59）	1.50 （1.0-2.0）	29.96 （12.91）	235.46 （93.59）	9251.85 （2875.36）

平均値（SD）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.16-3 改変

表 2.7.2. 2-19　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	高齢者幾何平均[A]	非高齢者幾何平均[B]	A/B （%） [C]	C の 90%CI（%）
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	88.92	81.61	108.96	77.24-53.70
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	96.75	90.99	106.33	74.21-152.36
C_{max} (ng/mL)	20.17	29.17	69.14	47.49-100.66
$t_{1/2}$ (h)	19.51	28.01	69.64	55.75-87.01

パラメータ	高齢者平均[A]	非高齢者平均[B]	(A-B)/B (%) [C]	C の 90%CI （%）
t_{max} (h)	2.3	1.4	66.67	16.6-116.7

表 2.7.6.16-4 改変

2.2.3.2　ELD-G253 試験（資料番号：5.3.3.3.04）

健康男女高齢者にルラシドン 20 mg を単回経口投与した。9 名（男性 5 名、女性 4 名）にルラシドンが投与され、全て薬物動態解析対象とした。また、海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）で健康非高齢者 10 名にルラシドン 20 mg を単独で単回経口投与した結果と高齢者の薬物動態パラメータを比較した。

血清中未変化体濃度は、t_{max} の中央値（最小値-最大値）は高齢者 3.00 時間（1.50-6.00 時間）と非高齢者 3.00 時間（1.50-4.00 時間）で同様であった。$t_{1/2}$（平均値）は高齢者では 27.8 時間で非高齢者の 39.7 時間と比較して短縮した（表 2.7.2. 2-20、表 2.7.2. 2-34）。未変化体の $AUC_{0-\infty}$について高齢女性が非高齢女性より高い傾向がみられたのを除き、未変化体及び ID-14283 の AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）及び C_{max} には高齢者と非高齢者で臨床的に意義のある差はないことが示された（表 2.7.2. 2-21）。

また、未変化体の $AUC_{0-\infty}$に高齢女性が高齢男性より高い傾向がみられたのを除き、未変

化体及び ID-14283 の AUC（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）及び C_{max} には高齢女性と高齢男性で臨床的に意義のある差はないことが示された（表 2.7.2. 2-22）。

表 2.7.2. 2-20　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL) N=9	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) N=9	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) N=7	t_{max} (h) N=9	$t_{1/2}$ (h) N=7	CL/F (L/h) N=7	Vz/F (L) N=7
高齢者	22.3 （5.57）	107 （32.7）	120 （40.9）	3..00 （1.50-6.00）	27.8 （7.04）	184 （58.7）	7120 （2345）

平均値（SD）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.19-3 改変

表 2.7.2. 2-21　血清中ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態パラメータの比較

	パラメータ	幾何平均値 [N]		高齢者／非高齢者(%)	p 値
		高齢者	非高齢者	点推定値（90%CI）	
SM-13496	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	105[9]	96.2[10]	108.68 (87.87-134.41)	0.1055
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	128[7]	106[10]	121.04 (96.03-152.57)	0.0406
	C_{max} (ng/mL)	21.7[9]	22.6[10]	96.11 (76.03-121.48)	0.7897
ID-14283	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	25.9[9]	27.2[10]	95.05 (76.66-117.84)	0.7344
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	28.9[9]	27.8[10]	104.00 (84.52-127.97)	0.6829
	C_{max} (ng/mL)	4.66[9]	4.84[10]	96.28 (77.99-118.86)	0.6059

非高齢者のデータには、DIZ-G250 試験のデータを用いた。
表 2.7.6.19-4、19-7 編集

表 2.7.2. 2-22　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	比較	幾何平均値 [N]		被験群／対照群(%)	p 値
	被験群 v.s. 対照群	被験群	対照群	点推定値（90%CI）	
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	124[4]	88.5[5]	139.58 (102.46-190.17)	0.1055
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	167[2]	97.7[5]	171.33 (118.42-247.87)	0.0406
	高齢女性 v.s. 非高齢女性	167[2]	103[5]	162.93 (112.62-235.72)	
	高齢男性 v.s. 非高齢男性	97.7[5]	109[5]	89.93 (68.02-118.89)	
	非高齢女性 v.s. 非高齢男性	103[5]	109[5]	94.56 (71.52-125.01)	
C_{max} (ng/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	24.0[4]	19.7[5]	122.22 (86.91-171.87)	0.7897

非高齢者のデータには、DIZ-G250 試験のデータを用いた。
表 2.7.6.19-5 改変

2.2.3.3　HEP-G264 試験（資料番号：5.3.3.3.02）

肝機能障害度が軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害被験者 15 名並びに肝機能障害被験者と性別、年齢及び体重をマッチさせた健康成人被験者 6 名に、ルラシドン 20 mg を単回経口投与した。21 名全てを薬物動態解析対象とした。

血清中ルラシドンの t_{max} の中央値は、各障害度の肝機能障害被験者では 1.5～3 時間、健康成人被験者では 2 時間であった（表 2.7.2. 2-23）。

表 2.7.2. 2-23　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

		N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
SM-13496	健康成人	6	22.9 (44.8)	2.00 (1.00-3.00)	83.2 (41.9)	94.0 (44.1)	93.1 (33.6)	279 (71.9)
	軽度肝機能障害	6	29.3 (49.2)	3.00 (1.50-3.00)	121 (41.9)	123 [b)] (50.5)	90.7 [b)] (18.8)	192 [b)] (48.0)
	中等度肝機能障害	6	26.6 (43.3)	1.50 (0.50-3.00)	131 (31.1)	155 [b)] (39.8)	112 [b)] (29.8)	144 [b)] (41.5)
	重度肝機能障害	3	25.8 (23.7)	1.50 (1.03-4.00)	225 (5.3)	—	—	—
ID-14283	健康成人	6	4.28 (30.3)	2.50 (1.00-3.00)	21.5 (29.7)	22.0 (30.1)	15.2 (48.0)	—
	軽度肝機能障害	6	6.61 (45.7)	3.00 (1.50-4.00)	39.4 (44.2)	38.5 [a)] (50.0)	22.4 [a)] (60.0)	—
	中等度肝機能障害	6	6.05 (55.4)	2.50 (0.500-3.00)	48.7 (37.9)	50.3 (38.8)	38.9 (69.3)	—
	重度肝機能障害	3	4.04 (28.2)	3.00 (3.00-4.00)	59.0 (21.2)	67.8 [c)] (16.0)	52.8 [c)] (15.0)	—

a) n=5、b) n=3、c) n=2：外挿した $AUC_{0\text{-}\infty}$が 20%を超える被験者の $AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F は記述統計量の算出に含めなかった。
平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
—：算出不能
表 2.7.6.17-3 改変

肝機能障害被験者では、健康成人に比べて未変化体の $AUC_{0\text{-last}}$ は高値を示し［軽度 45%、中等度 57%、重度 170%高値：平均値（以下同様）］、$AUC_{0\text{-}\infty}$も同様であった（軽度 31%、中等度 65%高値、重度は算出できず）。ID-14283 及び ID-14326 の $AUC_{0\text{-last}}$（ID-14283 は軽度 83%、中等度 127%、重度 174%高値、ID-14326 は軽度 65%、中等度 86%、重度 99%高値）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（ID-14283 は軽度 75%、中等度 129%、重度 208%高値、ID-14326 は軽度 63%、中等度 90%、重度 104%高値）も肝機能障害が重い群ほど高値を示した。ID-11614 の $AUC_{0\text{-last}}$ は、健康成人と比較して軽度肝機能障害被験者では同様であったが、中等度及び重度肝機能障害被験者では低値であった（軽度 0%、中等度 26%、重度 70%低値）。C_{max} は、未変化体（軽度 28%、中等度 16%、重度 13%高値）、ID-14283（軽度 54%、中等度 41%高値、重度 6%低値）及び ID-14326（軽度 32%、中等度 22%高値、重度 21%低値）は健康成人と肝機能障害被験者でほぼ同様であったが、ID-11614（軽度 4%、中等度 35%、重度 72%低値）は中等度及び重度肝機能障害被験者では低値であった（表 2.7.2. 2-24）。

表 2.7.2. 2-24　ルラシドン及び ID-14283 の曝露量に対する肝機能障害の影響

			N	幾何平均値	肝機能障害／健康成人（%）		p 値
					点推定値	90%CI	
SM-13496	$AUC_{0\text{-}last}$	健康成人	6	75.2			
	(ng·h/mL)	軽度肝機能障害	6	112	148.64	(88.29-250.24)	0.1975
		中等度肝機能障害	6	125	166.15	(103.00-268.02)	0.0837
		重度肝機能障害	3	225	299.08	(191.64-466.77)	0.0040
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	健康成人	6	84.0			
	(ng·h/mL)	軽度肝機能障害	3	113	134.59	(62.32-290.66)	0.4667
		中等度肝機能障害	3	147	175.04	(90.60-338.18)	0.1488
		重度肝機能障害	0	NA	NA	NA	NA
	C_{max}	健康成人	6	20.3			
	(ng/mL)	軽度肝機能障害	6	25.5	125.53	(65.82-239.40)	0.5375
		中等度肝機能障害	6	24.3	119.70	(67.55-212.11)	0.5805
		重度肝機能障害	3	25.4	125.06	(73.95-211.50)	0.4459
ID-14283	$AUC_{0\text{-}last}$	健康成人	6	20.5			
	(ng·h/mL)	軽度肝機能障害	6	35.4	172.46	(105.48-281.97)	0.0730
		中等度肝機能障害	6	44.9	219.02	(140.71-340.91)	0.0099
		重度肝機能障害	3	58.1	283.29	(197.13-407.11)	0.0012
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	健康成人	6	21.0			
	(ng·h/mL)	軽度肝機能障害	5	34.0	161.80	(90.51-289.27)	0.1593
		中等度肝機能障害	6	46.2	220.00	(140.40-344.72)	0.0104
		重度肝機能障害	2	67.3	320.59	(219.19-468.88)	0.0021
	C_{max}	健康成人	6	4.09			
	(ng/mL)	軽度肝機能障害	6	6.11	149.41	(98.93-225.64)	0.1079
		中等度肝機能障害	6	5.25	128.48	(75.43-218.87)	0.4070
		重度肝機能障害	3	3.92	96.02	(60.61-152.12)	0.8647

NA：算出不能
表 2.7.6.17-4 改変

2.2.3.4　REN-G265 試験（資料番号：5.3.3.3.03）

Cockcroft-Gault 式で算出した推定クレアチニンクリアランス値（CLcr）に基づき、腎機能障害が軽度（CLcr：50 mL/min 以上 80 mL/min 以下）、中等度（CLcr：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）及び重度（CLcr：30 mL/min 未満）で安定している腎機能障害被験者 27 名並びに腎機能障害被験者と性別、年齢及び体重（BMI）をマッチさせた健康成人被験者 9 名にルラシドン 40 mg を単回経口投与した。36 名全てを薬物動態解析対象とした。

表 2.7.2. 2-25　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
SM-13496 (N=9)	健康成人	42.8 (57.6)	1.5 (1.0-6.0)	166.7 (36.1)	184.7 (38.9)	52.3 (28.1)	242.9 (32.9)
	軽度腎機能障害	59.2 (51.3)	2.0 (1.0-4.0)	259.3 (40.7)	291.9 (44.2)	57.4 (48.9)	165.8 (48.1)
	中等度腎機能障害	76.3 (33.0)	2.0 (1.5-3.0)	317.6 (45.5)	362.6 (49.2)	58.3 (21.5)	129.1 (34.8)
	重度腎機能障害	66.1 (58.0)	2.0 (1.0-3.0)	302.7 (37.1)	378.6 (41.7)	67.2 (24.6)	121.3 (36.1)
ID-14283 (N=9)	健康成人	11.2 (45.1)	2.0 (1.0-6.0)	56.8 (32.0)	57.8 (32.3)	21.0 (11.1)	−
	軽度腎機能障害	12.7 (49.1)	2.0 (2.0-4.0)	72.2 (39.7)	73.6 (40.1)	22.9 (25.7)	−
	中等度腎機能障害	13.4 (37.4)	2.0 (1.5-3.0)	82.2 (53.0)	84.7 (53.5)	28.0 (22.4)	−
	重度腎機能障害	11.1 (38.5)	3.0 (1.5-6.0)	86.5 (42.9)	90.4 (44.0)	30.3 (31.6)	−

平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）、−：算出せず
表 2.7.6.18-3 改変

表 2.7.2. 2-26　ルラシドン及び ID-14283 の曝露量に対する腎機能障害の影響

		幾何平均値比（腎機能障害/健康成人）（%）点推定値（90%CI）		
		軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害
SM-13496	C_{max} (ng/mL)	140.31 (100.39, 196.11)	192.10 (137.45, 268.49)	154.38 (110.46, 215.77)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	151.32 (114.60, 199.80)	186.13 (140.96, 245.77)	181.05 (137.11, 239.06)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	153.06 (113.13, 207.08)	191.01 (141.18, 258.43)	202.60 (149.75, 274.11)
ID-14283	C_{max} (ng/mL)	112.92 (83.80, 152.15)	122.08 (90.60, 164.50)	101.55 (75.36, 136.83)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	125.07 (93.63, 167.06)	136.66 (102.31, 182.54)	149.63 (112.02, 199.86)
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	125.24 (93.41, 167.91)	138.11 (103.01, 185.17)	153.16 (114.23, 205.34)

表 2.7.6.18-4 改変

健康成人と比較して、未変化体の曝露量は腎機能障害度に伴い増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ は軽度腎機能障害 55%、中等度腎機能障害 90%、重度腎機能障害 82%高値（平均値、以下同じ）、$AUC_{0\text{-}\infty}$は軽度 58%、中等度 96%、重度 105%高値、C_{max} は軽度 38%、中等度 78%、重度 54%高値であった。健康成人と比較して、ID-14283 の $AUC_{0\text{-}last}$ は軽度 27%、中等度 45%、重度 52%（平均値、以下同じ）高値、$AUC_{0\text{-}\infty}$は軽度 27%、中等度 47%、重度 56%高値であったが、ID-14283 の C_{max} は健康成人の 99~120%で同様であった（表 2.7.2. 2-25、表 2.7.2. 2-26）。

未変化体及び ID-14283 のたん白結合率は、腎機能障害被験者及び健康成人のいずれでも約 99.5%であり、腎機能障害の影響は認められなかった（2.7.6.18.3(2)項参照）。

2.2.3.5　P3-J002 試験（資料番号：5.3.5.1.01-S）

統合失調症患者を対象として日本、台湾及び韓国で実施した第 3 相試験（2.7.6.32 項参照）で、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を反復投与した定常状態で、C_{max} に相当する投与後 2 時間付近の血清中未変化体及び代謝物濃度を測定した。151 名が薬物動態解析対象となった。血清中未変化体及び代謝物共に実施国間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.2. 2-27）。

表 2.7.2. 2-27　C_{max} 付近の血清中ルラシドン及び代謝物濃度

	血清中濃度(ng/mL)							
	LUR 40 mg/日				LUR 80 mg/日			
	全体 N=75	日本 N=42	台湾 N=18	韓国 N=15	全体 N=76	日本 N=36	台湾 N=22	韓国 N=18
SM-13496	40.020 (26.1582)	34.941 (19.6533)	52.321 (32.6754)	39.479 (30.2799)	86.662 (57.3490)	89.112 (47.0976)	97.460 (62.8696)	68.564 (67.4539)
ID-14283	10.270 (5.7848)	9.298 (5.0587)	14.224 (6.5181)	8.245 (4.7978)	20.687 (12.4262)	21.053 (10.5207)	23.632 (12.0134)	16.356 (15.6107)
ID-14326	0.597 (0.3297)	0.559 (0.2925)	0.829 (0.3867)	0.427 (0.1943)	1.227 (0.7104)	1.329 (0.6845)	1.363 (0.6831)	0.857 (0.7028)
ID-11614	1.668 (0.9203)	1.549 (0.7020)	2.053 (0.8145)	1.539 (1.4061)	2.563 (1.3673)	2.769 (1.3071)	2.935 (1.1225)	1.697 (1.4528)

平均値（SD）
添付資料 5.3.5.1.01 Table 15.3.8 改変

2.2.3.6　BP-P3-J001 試験（資料番号：5.3.5.1.01-B）

双極 I 型障害の大うつ病エピソードを有する患者を対象として日本、リトアニア、マレーシア、フィリピン、ロシア、スロバキア、台湾、ウクライナで実施した第 3 相試験（2.7.6.65 項参照）で、ルラシドン 20～120 mg を反復投与した定常状態（Week 3、4 及び 6）での血清中未変化体及び代謝物濃度を測定した。安全性解析対象集団とされ、実薬の投与を受けた 353 名のうち、少なくとも 5 日間同じ用量のルラシドンを投与され、前日の投与から 13～15 時間後に採取された検体の濃度を集計した（表 2.7.2. 2-28）。血清中未変化体及び代謝物濃度は、20～120 mg/日の間で用量に依存して高くなり、採血時期を通して大きな差はなかった。また、日本人の人数が少ない時点があるものの、血清中未変化体及び代謝物濃度共に、日本人と全体で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.2. 2-28　血清中ルラシドン及び代謝物濃度

		血清中濃度(ng/mL)					
用量		20 mg		40 mg		60 mg	
集計対象		全体	日本	全体	日本	全体	日本
SM-13496	Week 3	28 3.17 (2.45)	4 2.64 (1.21)	29 9.98 (19.22)	7 8.48 (5.92)	41 8.92 (5.46)	8 9.61 (4.73)
	Week 4	21 3.16 (2.27)	3 2.50 (0.58)	27 7.03 (3.72)	6 8.97 (2.46)	49 10.56 (8.74)	11 9.56 (5.24)
	Week 6	21 3.31 (2.14)	3 4.26 (3.39)	17 6.35 (3.36)	4 10.01 (2.59)	57 11.07 (6.28)	12 10.43 (5.45)
ID-14283	Week 3	24 1.02 (0.88)	4 0.74 (0.32)	29 2.46 (3.45)	7 2.54 (1.63)	41 2.43 (1.53)	8 2.36 (1.07)
	Week 4	19 0.82 (0.45)	3 0.69 (0.17)	27 1.73 (1.02)	6 2.33 (0.61)	49 2.63 (1.90)	11 2.38 (1.04)
	Week 6	17 0.88 (0.49)	3 0.86 (0.59)	17 1.43 (0.58)	4 1.96 (0.28)	57 2.78 (1.80)	12 3.08 (1.99)
ID-14326	Week 3	21 0.15 (0.11)	3 0.13 (0.02)	28 0.31 (0.22)	7 0.36 (0.20)	37 0.37 (0.19)	8 0.38 (0.21)
	Week 4	17 0.12 (0.05)	3 0.10 (0.02)	25 0.25 (0.12)	6 0.32 (0.09)	45 0.40 (0.22)	11 0.38 (0.18)
	Week 6	16 0.13 (0.05)	3 0.12 (0.07)	16 0.21 (0.07)	4 0.25 (0.03)	55 0.39 (0.22)	11 0.50 (0.26)
ID-11614	Week 3	24 0.23 (0.25)	4 0.17 (0.10)	29 0.26 (0.19)	7 0.32 (0.16)	37 0.37 (0.20)	8 0.43 (0.31)
	Week 4	19 0.23 (0.32)	3 0.13 (0.05)	25 0.24 (0.09)	6 0.30 (0.14)	45 0.40 (0.27)	11 0.48 (0.44)
	Week 6	17 0.23 (0.29)	3 0.19 (0.10)	17 0.20 (0.08)	4 0.24 (0.07)	56 0.35 (0.15)	12 0.36 (0.09)

		血清中濃度(ng/mL)					
用量		80 mg		100 mg		120 mg	
集計対象		全体	日本	全体	日本	全体	日本
SM-13496	Week 3	30 11.48 (6.35)	3 11.56 (1.44)	26 17.21 (24.13)	3 17.50 (2.98)	21 19.54 (8.46)	5 20.54 (6.64)
	Week 4	24 12.34 (6.33)	1 9.21 (-)	25 15.05 (11.19)	3 22.63 (6.43)	24 19.60 (10.41)	5 19.35 (11.62)
	Week 6	24 12.56 (9.20)	1 7.51 (-)	21 17.38 (10.71)	3 19.67 (7.75)	25 24.09 (13.91)	4 25.35 (15.65)
ID-14283	Week 3	30 3.21 (1.79)	3 3.91 (0.19)	26 4.60 (5.38)	3 4.94 (1.67)	21 5.59 (3.08)	5 5.58 (2.80)
	Week 4	24 2.96 (1.76)	1 4.20 (-)	24 4.72 (4.15)	3 5.82 (2.92)	24 4.81 (3.36)	5 4.61 (4.02)
	Week 6	24 3.61 (3.21)	1 2.47 (-)	21 4.22 (3.29)	3 5.13 (2.69)	25 6.27 (4.94)	4 6.68 (6.28)
ID-14326	Week 3	28 0.46 (0.20)	3 0.53 (0.03)	24 0.62 (0.48)	3 0.75 (0.23)	20 0.80 (0.34)	5 0.78 (0.31)
	Week 4	21 0.44 (0.22)	1 0.59 (-)	21 0.71 (0.46)	3 0.87 (0.43)	23 0.69 (0.40)	4 0.75 (0.35)
	Week 6	19 0.59 (0.38)	1 0.3 (-)	19 0.63 (0.42)	3 0.77 (0.42)	24 0.85 (0.53)	4 0.86 (0.67)
ID-11614	Week 3	30 0.40 (0.18)	3 0.51 (0.13)	26 0.50 (0.35)	3 0.55 (0.08)	20 0.61 (0.15)	5 0.66 (0.15)
	Week 4	24 0.34 (0.14)	1 0.56 (-)	22 0.47 (0.20)	3 0.61 (0.08)	24 0.62 (0.30)	5 0.47 (0.22)
	Week 6	23 0.38 (0.18)	1 0.34 (-)	19 0.45 (0.20)	3 0.52 (0.14)	25 0.68 (0.32)	4 0.62 (0.11)

上段：n、下段：平均値（SD）－：算出せず
添付資料 5.3.5.1.01-B Table14.3.10.2.1 改変

2.2.4　薬物動態に影響する外因性要因を検討した試験

2.2.4.1　食事

2.2.4.1.1　FE-JP12 試験（資料番号：5.3.1.1.01）

健康成人男性に、ルラシドン 20 mg をクロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与した。16 名にルラシドンが投与され、全て薬物動態解析対象とした。

空腹時投与に対して食後投与では未変化体の C_{max} は平均値（以下同じ）で約 4.0 倍、AUC_{0-48} は約 3.0 倍に増大した（いずれも $p<0.001$）、t_{max} は変わらず、$t_{1/2}$ は食後投与の方が長かった（2.7.1.2.3.1 項参照）。

2.2.4.1.2　FE-J054 試験（資料番号：5.3.3.4.01）

健康成人男性に、ルラシドン 40 mg をクロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与した。12 名が試験に組み入れられ、ルラシドンを投与され、12 名を薬物動態解析対象、第 2 期開始前に中止した 1 名を除く 11 名を薬物動態評価対象とした。

空腹時投与に対して食後投与では未変化体の C_{max} は平均値（以下同じ）で約 2.4 倍、AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.7 倍に増大したが、t_{max} は食事の影響を受けず、$t_{1/2}$ は 1.4 倍であった（2.7.1.2.3.2 項参照）。

表 2.7.2. 2-29　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

食事条件	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)
食後投与 (N=11)	52.732 (21.920)	193.197 (66.180)	212.371 (76.131)	22.446 (6.991)	1.50 (1.5-4.0)	207.18 (60.78)
空腹時投与 (N=11)	22.097 (8.647)	115.993 (39.098)	125.637 (47.056)	15.974 (6.403)	1.50 (1.0-4.0)	363.81 (143.00)
食後/空腹時 (N=11)	2.731 (1.748)	1.740 (0.470)	－	－	－	－

平均値 (SD)、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.20-4 改変
－：算出せず

2.2.4.1.3　FE-G267 試験（資料番号：5.3.3.4.02）

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者に、カロリー（低：350 kcal、中：500 kcal、高：800～1000 kcal）と総カロリーに対する脂肪含有量（低：15%、高：50%）の様々な組み合わせの食事条件（A：絶食、B：低カロリー/高脂肪、C：中カロリー/低脂肪、D：中カロリー/高脂肪、E：高カロリー/低脂肪、F：高カロリー/高脂肪）での 6 群 6 期クロスオーバーでルラシドン 120 mg を 1 日 1 回各期 5 日間反復投与した。26 名が試験に組み入れられ、中止 3 名、嘔吐 1 名を除く 22 名を薬物動態解析対象とした。

定常状態の薬物動態パラメータは、絶食下（空腹時）投与に対して様々な食事条件での食後投与の AUC_{0-tau} は 1.6～1.7 倍に増加し、C_{max} は 2.3～2.8 倍に増加したが、増加の程度に食後投与の食事条件はほとんど影響しなかった（表 2.7.2. 2-30、2.7.1.2.3.3 項参照）。

表 2.7.2. 2-30　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

食事条件	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
絶食（A）	19	61.9（46.3）	1.47（0.97-2.97）	460（321）	339（159）
低カロリー/高脂肪（B）	19	173（60.5）	1.50（0.98-3.97）	842（455）	174（76.8）
中カロリー/低脂肪（C）	19	163（63.4）	1.50（0.97-4.00）	722（314）	204（104）
中カロリー/高脂肪（D）	20	148（62.4）	2.49（0.98-5.97）	806（400）	181（80.1）
高カロリー/低脂肪（E）	21	140（68.8）	1.97（0.50-4.00）	764（444）	197（88.2）
高カロリー/高脂肪（F）	20	150（91.3）	2.00（1.00-6.00）	869（493）	168（67.9）

平均値（SD）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）、tau は 24 hr
表 2.7.6.21-10 改変

2.2.4.1.4　FE-G294 試験（資料番号：5.3.3.4.03）

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者に、条件 A（絶食）、条件 B（100 kcal/中脂肪（総カロリーに占める脂肪含有量 25%））、条件 C（200 kcal/中脂肪）及び条件 D（FDA 標準高脂肪；800～1000 kcal/総カロリーに占める脂肪含有量 50%）の各種食事条件での 4 群 4 期クロスオーバーでルラシドン 120 mg を 1 日 1 回各期 5 日間反復投与した。16 名が試験に組み入れられ、全て薬物動態解析対象とした。

条件 A（絶食）に比べて食後投与の条件 B～D では未変化体の $AUC_{0\text{-}24}$（条件 B は 1.25 倍、条件 C は 1.35 倍、条件 D は 2.1 倍）及び C_{max}（条件 B は 1.81 倍、条件 C は 1.98 倍、条件 D は 2.2 倍）はいずれも増大したが、条件 B 及び C の増大の程度は条件 D より低かった（表 2.7.2. 2-31、2.7.1.2.3.4 項参照）。

表 2.7.2. 2-31　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

食事条件	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
絶食（A）	16	67.0（36.9）	1.00（1.00-3.00）	400（172）	381（230）
100 kal/中脂肪（B）	15	109（38.6）	1.50（0.50-4.00）	496（196）	301（200）
200 kal/中脂肪（C）	15	123（55.9）	2.00（1.00-4.00）	540（243）	282（172）
FDA 標準高脂肪（D）	16	132（48.8）	4.00（1.00-8.00）	813（336）	174（83.2）

平均値（SD）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6. 22-10 改変

2.2.4.2　肝代謝酵素 CYP3A4 関連薬物相互作用

2.2.4.2.1　KTZ-G183 試験（資料番号：5.3.3.4.04）

健康成人男性にルラシドン 10 mg を単独又は CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾール（KTZ）400 mg/日（反復経口投与後の定常状態）との併用下、単回経口投与した。10 名が試験に組み入れられ、全て薬物動態解析対象とした。

平均血清中未変化体濃度は、ルラシドン単独投与時に比べてケトコナゾール併用投与時

が高濃度で推移した（表 2.7.2. 2-32）。ルラシドン単独投与に比べてケトコナゾール併用投与時では、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 6.8 倍及び 9.3 倍に増大し（表 2.7.2. 2-33、5.3.3.4.04 p.48 Table10.2.1-1 脚注参照）、$t_{1/2}$ は約 1.5 倍に延長して、CL は 91%低下した（表 2.7.2. 2-32）。同様にルラシドン単独投与に比べてケトコナゾール併用投与時では ID-14283 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 2.8 倍及び 5.5 倍に増大した。ID-14326 と ID-11614 の AUC はルラシドン単独投与に比べてケトコナゾール併用投与時ではそれぞれ 1.1 倍及び 2.3 倍であった（2.7.6.23.3.2 項参照）。

表 2.7.2. 2-32　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

パラメータ		Day 1	Day 11
		LUR 単独投与（N=10）	LUR+KTZ 併用投与（N=9）
C_{max}	(ng/mL)	6.517（2.992）	44.028（9.198）
C_{min}	(ng/mL)	0.035（0.032）	0.523（0.165）
t_{max}	(h)	2.00（1.00-3.00）	2.00（1.00-3.00）
$t_{1/2}$	(h)	30.299（12.870）	42.820（10.209）
$AUC_{0\text{-}last}$	(ng·h/mL)	21.688（9.677）	201.813（30.212）
$AUC_{0\text{-}24}$	(ng·h/mL)	18.954（7.804）	164.223（20.514）
CL	(L/h)	479.093（129.760）	43.497（6.722）

平均値（SD）、tmax は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.23-4 改変

表 2.7.2. 2-33　ルラシドンの曝露量に対するケトコナゾール併用の影響（対数変換）

パラメータ	N	パラメータ比（LUR+KTZ 併用投与）/LUR 単独投与		
		平均値（SD）	中央値（最小, 最大）	90%CI（下限, 上限）
C_{max} (ng/mL)	9	1.934（0.295）	1.91（1.44, 2.33）	（1.751, 2.116）
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	9	2.192（0.276）	2.25（1.66, 2.62）	（2.020, 2.363）
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	9	2.268（0.282）	2.29（1.72, 2.69）	（2.094, 2.43）

LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与
表 2.7.6.23-5 改変

2.2.4.2.2　DIZ-G250 試験（資料番号：5.3.3.4.10）

健康成人男女に、ルラシドン 20 mg を単独又は CYP3A4 の中程度の阻害剤であるジルチアゼム（DIZ）240 mg/日（反復経口投与の定常状態）との併用下、単回経口投与した。12 名が治験に組み入れられ、第 1 期及び第 2 期を完了した 10 名を薬物動態評価対象とした。

ルラシドン単独投与時に対してジルチアゼム併用投与時の血清中未変化体及び ID-14283 の C_{max} は 2.1 倍及び 2.1 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 2.1 倍及び 2.4 倍であった（表 2.7.2. 2-34、表 2.7.2. 2-35）。

表 2.7.2. 2-34　血清中ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態パラメータ

		N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
SM-13496	LUR 単独投与	10	23.3（6.75）	3.0 (1.5-4.0)	108.6 (25.46)	39.7（8.43）
	LUR＋DIZ 併用投与	10	49.4（14.51）	2.8 (1.0-4.0)	233.1 (44.40)	61.2 (41.78)
ID-14283	LUR 単独投与	10	5.0（1.46）	3.5 (1.5-4.0)	28.6（7.03）	13.2（4.03）
	LUR＋DIZ 併用投与	10	10.6（2.63）	2.8 (1.5-4.0)	68.3（17.96）	21.8（3.58）

平均値（SD）、t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.29-4 改変

表 2.7.2. 2-35　ルラシドンの曝露量に対するジルチアゼム併用の影響

	パラメータ	幾何平均値		p 値	比：（LUR+DIZ 併用投与）/LUR 単独投与	
		LUR＋DIZ 併用投与	LUR 単独投与		点推定値	90%CI
SM-13496	C_{max} (ng/mL)	47.37	22.61	< 0.0001	2.10	(1.77, 2.47)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	228.58	105.70	< 0.0001	2.16	(1.92, 2.44)
ID-14283	C_{max} (ng/mL)	10.37	4.84	< 0.0001	2.14	(1.76, 2.61)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	65.94	27.76	< 0.0001	2.38	(2.10, 2.68)

表 2.7.6.29-5 改変

2.2.4.2.3　OC-G246 試験（資料番号：5.3.3.4.05）

健康成人女性に、経口避妊薬 Ortho Tri-Cyclen™を各期の Day 1～28 を 1 周期として経口投与し、クロスオーバー法でルラシドン 40 mg/日又はプラセボを Day 12 から Day 21 まで 10 日間反復経口併用投与し、経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール（EE）及びノルエルゲストロミン（NGMN）の薬物動態に及ぼすルラシドンの影響を検討した。23 名が試験に組み込まれ、20 名が薬物動態解析対象、17 名が薬物相互作用解析対象となった。

Ortho Tri-Cyclen™を投与後の血漿中 EE 及び NGMN の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）は、ルラシドン 40 mg/日の併用投与により変化せず、ルラシドンの併用投与は EE 及び NGMN の曝露量に対して影響しないことが示された（表 2.7.2. 2-36）。また、血清中性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度にも影響しないことが示された（表 2.7.2. 2-37）。

表 2.7.2. 2-36　EE 及び NGMN の曝露量に対するルラシドン併用の影響

	パラメータ	N	最小二乗幾何平均		比：LUR 併用/Placebo 併用（%）	
			LUR 併用	Placebo 併用	点推定値	90%CI
EE	C_{max} (pg/mL)	17	88.4	90.2	98.0	(86.94, 110.37)
	AUC_{0-24} (pg·h/mL)	17	1016	991	103	(91.74, 114.72)
NGMN	C_{max} (pg/mL)	17	1828	1693	108	(96.65, 120.57)
	AUC_{0-24} (pg·h/mL)	17	20801	18584	112	(105.75, 118.46)

表 2.7.6.24-8、24-9 編集

表 2.7.2. 2-37　SHBG 濃度に対するルラシドン併用の影響

パラメータ	N	最小二乗幾何平均		差：LUR 併用−Placebo 併用	
		LUR 併用	Placebo 併用	点推定値	90%CI
SHBG 濃度（nmol/L）	17	41.1	41.7	-0.60	(-21.37, 20.18)

表 2.7.6.24-10 改変

2.2.4.2.4　MDZ-G269 試験（資料番号：5.3.3.4.07）

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者に、CYP3A4 の代表的な基質であるミダゾラム（MDZ）5 mg 単回経口投与を単独投与（Day 1）、ルラシドン 120 mg 単回経口投与と単回併用投与（Day 6）、さらにルラシドン 120 mg/日反復投与での定常状態で単回併用投与（Day 13）した。24 名が試験に組み入れられ、全員を薬物動態評価対象とした。血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2. 2-38 に示した。

単独投与時（Day 1）に対するルラシドン単回併用投与時（Day 6）の血漿中ミダゾラムの各薬物動態パラメータの幾何平均値比の両側 90%信頼区間は、C_{max} 及び AUC_{0-24} では 80～125%の範囲内であったが、$AUC_{0-\infty}$では範囲を外れた。ミダゾラム単独投与に対するルラシドン併用投与時のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値比はそれぞれ 1.04、1.17 及び 1.18 で、幾何平均値比の点推定値はそれぞれ 1.05、1.18 及び 1.20 であった（表 2.7.2. 2-39）。

単独投与時（Day 1）に対するルラシドン定常状態での併用投与時（Day 13）の血漿中ミダゾラムの各薬物動態パラメータの幾何平均値比の両側 90%信頼区間は、C_{max}、AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれも 80～125%の範囲を外れた。ミダゾラム単独投与に対するルラシドン併用投与時のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値比はそれぞれ 1.18、1.36 及び 1.43、幾何平均値比の点推定値はそれぞれ 1.21、1.38 及び 1.44 であった（表 2.7.2. 2-39）。

表 2.7.2. 2-38　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ		MDZ 単独（Day 1）		MDZ＋LUR 単回併用（Day 6）		MDZ＋LUR 反復併用（Day 13）	
		N	平均値（SD）*	N	平均値（SD）*	N	平均値（SD）*
C_{max}	(ng/mL)	24	11.4 (4.39)	24	11.9 (4.49)	23	13.4 (3.75)
t_{max}	(h)	24	1.00 (0.250-4.00)	24	1.00 (0.25-4.00)	23	0.500 (0.500-2.00)
$t_{1/2}$	(h)	24	6.23 (1.42)	24	6.51 (1.38)	23	7.55 (2.41)
AUC_{0-24}	(ng·h/mL)	24	62.7 (17.0)	24	73.1 (16.4)	23	85.4 (21.8)
$AUC_{0-\infty}$	(ng·h/mL)	24	66.5 (19.1)	24	78.7 (18.4)	23	95.1 (28.4)
CL/F	(L/h)	24	82. 2 (27.1)	24	67.8 (20.1)	23	57.6 (18.7)

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）

表 2.7.6.26-5 改変

表 2.7.2. 2-39　ミダゾラムの曝露量に対するルラシドン併用の影響

パラメータ		N	最小二乗幾何平均	比：（MDZ+LUR 併用）/MDZ 単独（%） 点推定値（90%CI）
AUC_{0-24}	MDZ 単独	24	60.32	
(ng·h/mL)	MDZ＋LUR 単回併用	24	71.15	117.95 (111.62, 124.64)
	MDZ＋LUR 反復併用	23	83.19	137.92 (125.81, 151.21)
$AUC_{0-\infty}$	MDZ 単独	24	63.71	
(ng·h/mL)	MDZ＋LUR 単回併用	24	76.33	119.82 (113.08, 126.97)
	MDZ＋LUR 反復併用	23	91.65	143.87 (129.60, 159.71)
C_{max}	MDZ 単独	24	10.59	
(ng/mL)	MDZ＋LUR 単回併用	24	11.11	104.93 (92.95, 118.46)
	MDZ＋LUR 反復併用	23	12.86	121.47 (108.77, 135.65)

表 2.7.6.26-7 改変

2.2.4.2.5　RFP-G270 試験（資料番号：5.3.3.4.08）

健康成人男女に、ルラシドン 40 mg 単回経口投与を単独投与又は CYP3A4 の強い誘導剤であるリファンピシン（REP）600 mg 反復経口投与 8 日目の定常状態と併用投与した。20 名が試験に組み入れられ、全て薬物動態解析対象とした。血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.2. 2-40 に示した。

ルラシドン単独投与時と比較して、リファンピシン併用投与時のルラシドン未変化体の C_{max} 及び AUC は有意に低下した（C_{max} は約 85%、AUC_{0-last} は約 83%、$AUC_{0-\infty}$は約 82%低下）。分散分析により求めた、単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のルラシドン C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値比（点推定値）及びその両側 90%信頼区間は、80～125%の範囲を大きく外れ、有意な低下が示された（表 2.7.2. 2-41）。

表 2.7.2. 2-40　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

パラメータ		LUR 単独		LUR＋REP 併用	
		N	平均値（SD）*	N	平均値（SD）*
C_{max}	(ng/mL)	20	33.4（11.1）	20	4.94（1.65）
t_{max}	(h)	20	3.00（1.00-4.00）	20	3.00（1.00-4.02）
$t_{1/2}$	(h)	20	39.2（6.78）	14	60.7（47.6）
AUC_{0-last}	(ng·h/mL)	20	140（42.0）	20	23.3（6.39）
$AUC_{0-\infty}$	(ng·h/mL)	20	153（47.2）	14	28.0（9.60）
CL/F	(L/h)	20	287（87.4）	14	1.58×10^3（485）

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）

表 2.7.6.27-3 改変

表 2.7.2. 2-41　ルラシドンの曝露量に対するリファンピシン併用の影響

パラメータ	幾何平均値		比：（LUR+RFP 併用）/LUR 単独（%）
	LUR＋RFP 併用	LUR 単独	点推定値（90%CI）
C_{max} (ng/mL)	4.68	31.89	14.67 (12.29, 17.52)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	22.52	133.78	16.83 (15.06, 18.82)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	28.12	145.85	19.28 (16.90, 21.99)

表 2.7.6.27-4 改変

2.2.4.3　薬物輸送トランスポーター関連薬物相互作用

2.2.4.3.1　DGX-G279 試験（資料番号：5.3.3.4.09）

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者に、P-gp の代表的な基質であるジゴキシン（DGX）0.25 mg を単独又はルラシドン 120 mg/日（反復経口投与による定常状態）との併用下、単回経口投与した。24 名が試験に組み入れられ、中止した 1 名を除く 23 名を薬物動態解析対象とした。ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2. 2-42 に示した。

単独投与時に対するルラシドン併用投与時の血漿中ジゴキシンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値比はそれぞれ 1.06、1.12 及び 1.10 であり、幾何平均値比の点推定値はそれぞれ 1.09、1.13 及び 1.11 であった。各薬物動態パラメータの幾何平均値比の両側 90%信頼区間は、C_{max} では 80～125%の範囲を外れたが（93.14～128.54%）、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ では範囲内であった（表 2.7.2. 2-43）。

表 2.7.2. 2-42　血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ

パラメータ		DGX 単独		DGX＋LUR 併用	
		N	平均値（SD）*	N	平均値（SD）*
C_{max}	(ng/mL)	24	0.646（0.269）	23	0.686（0.216）
t_{max}	(h)	24	2.50（0.50-6.00）	23	2.00（1.00-6.00）
$AUC_{0\text{-}24}$	(ng·h/mL)	24	4.55（1.24）	23	5.11（1.09）
$AUC_{0\text{-last}}$	(ng·h/mL)	24	6.97（1.86）	23	7.68（1.65）
$t_{1/2}$	(h)	12	40.9（9.17）	15	41.9（15.8）

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.28-3 改変

表 2.7.2. 2-43　ジゴキシンの曝露量に対するルラシドン併用の影響

パラメータ	N	最小二乗幾何平均		比：（DGX＋LUR 併用）/DGX 単独（%）
		DGX＋LUR 併用	DGX 単独	点推定値（90%CI）
C_{max} (ng/mL)	23	0.651	0.595	109.42 (93.14, 128.54)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	23	4.99	4.41	113.15 (104.31, 122.73)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	23	7.49	6.78	110.53 (102.22, 119.51)

DGX 単独：DGX 0.25 mg 単回投与
DGX＋LUR 併用：LUR 120 mg 反復投与 8 日目に DGX 0.25 mg 単回投与
t_{last} = 投与後 48 時間
表 2.7.6.28-4 改変

2.2.4.4　その他の併用薬との薬物相互作用

2.2.4.4.1　Li-G247 試験（資料番号：5.3.3.4.06）

統合失調症患者、統合失調感情障害患者又は統合失調症様障害患者に、ルラシドン 120 mg 1 日 1 回 8 日間反復経口投与を、単独投与又はリチウム（Li）600 mg 1 日 2 回経口投与と併用投与した。24 名が試験に組み入れられ、完了した 20 名を薬物動態解析対象とした。ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.2. 2-44 に示した。

表 2.7.2. 2-44　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

パラメータ		LUR 単独		LUR+Li 併用	
		N	平均値（SD）*	N	平均値（SD）*
C_{max}	(ng/mL)	22	118（43.8）	20	124（85.9）
t_{max}	(h)	22	3.00（1.00-6.00）	20	3.50（0.50-6.00）
$t_{1/2}$	(h)	18	12.3（5.07）	12	12.0（5.16）
$AUC_{0\text{-}last}$	(ng·h/mL)	22	647（289）	20	749（391）
$AUC_{0\text{-}tau}$	(ng·h/mL)	22	647（289）	20	749（391）
CL/F	(L/h)	22	220（88.7）	20	211（129）

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）
LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回
表 2.7.6.25-3 改変

ルラシドン単独投与時に対するリチウム併用投与時の未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の平均値比は 1.05 及び 1.16 であり、幾何平均値の比の点推定値は 0.92 及び 1.07 で両側 90%信頼区間は、C_{max} では 80～125%の範囲を超えていたが（75.52～112.15%）、$AUC_{0\text{-}tau}$ では 80～125%の範囲内であった。リチウム 600 mg 1 日 2 回投与を併用したとき、ルラシドンの薬物動態に臨床的及び統計学的に影響をほとんど及ぼさないことが示唆された（表 2.7.2. 2-45）。

表 2.7.2. 2-45　ルラシドンの曝露量に対するリチウム併用の影響

パラメータ	N	幾何平均値		比：（LUR+Li 併用）/LUR 単独（%）
		LUR+Li 併用	LUR 単独	点推定値（90%CI）
C_{max}	20	103.74	112.72	92.03 (75.52, 112.15)
$AUC_{0\text{-}tau}$	20	644.00	600.39	107.26 (95.54, 120.43)

LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回
表 2.7.6.25-4 改変

2.2.5　薬力学的試験

2.2.5.1　PET-G180 試験（資料番号：5.3.4.1.01）

健康成人男性に、ルラシドン 10、20、40、60 又は 80 mg を単回経口投与して、positron emission tomography（PET）により脳内ドパミン D_2 受容体（以下、D_2 受容体）占有率を検討した。21 名が試験に組み入れられ、試験を完了した 20 名を薬物動態解析対象とした。

血清中ルラシドン濃度は投与後 0.5～1.5 時間に最高濃度を示した（表 2.7.2. 2-46）。

D_2 受容体の平均占有率は、検討した 3 つの線条体領域（被殻、尾状核及び腹側線条体）間で類似しており、10 mg で 41.3～43.3%、20 mg で 51.0～54.8%、40 mg で 63.1～67.5%、60 mg で 77.4～84.3%及び 80 mg で 72.9～78.9%であった。D_2 受容体の平均占有率は血清中未変化体の平均最高濃度と相関しており、60 mg 及び 80 mg の投与量では約 80%の D_2 受容体占有率が示された（表 2.7.2. 2-47）。

表 2.7.2. 2-46　血清中ルラシドン濃度

測定時間	血清中ルラシドン濃度（ng/mL）				
	LUR 10 mg N=4	LUR 20 mg N=4	LUR 40 mg N=4	LUR 60 mg N=4	LUR 80 mg N=4
投与前（0 時間）	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
投与後 0.5 時間	7.3 ± 4.64	1.3 ± 0.95	6.1 ± 7.06	8.0 ± 8.85	8.0 ± 6.96
投与後 1.0 時間	5.9 ± 2.06	8.1 ± 5.93	18.7 ± 10.60	36.5 ± 29.96	21.5 ± 18.43
投与後 1.5 時間	4.5 ± 1.38	11.5 ± 9.97	17.4 ± 3.58	42.7 ± 36.25	20.9 ± 16.61
投与後 2.0 時間	3.7 ± 0.76	9.0 ± 5.73	17.5 ± 6.26	36.2 ± 27.97	20.0 ± 13.24
投与後 2.5 時間	3.0 ± 0.35	8.1 ± 4.85	19.4 ± 4.77	30.8 ± 17.05	17.9 ± 8.78
投与後 3.0 時間	2.3 ± 0.17	8.6 ± 5.18	17.8 ± 6.16	26.9 ± 13.66	17.6 ± 4.07

平均値± SD
表 2.7.6.30-8 改変

表 2.7.2. 2-47　D_2 受容体占有率（投与後 1.5 時間）

部位	受容体占有率（%）				
	LUR 10 mg N=4	LUR 20 mg N=4	LUR 40 mg N=4	LUR 60 mg N=4	LUR 80 mg N=4
被殻	41.26 (9.106)	51.03 (18.064)	66.69 (3.230)	80.52 (14.404)	75.31 (12.977)
尾状核	43.31 (12.173)	53.53 (19.164)	67.50 (6.058)	84.25 (13.300)	78.88 (13.839)
腹側線条体	42.88 (13.980)	54.83 (20.086)	63.07 (11.532)	77.40 (13.459)	72.93 (12.857)

平均値（SD）
表 2.7.6.30-5～7 編集

2.2.5.2　QT-G249 試験（資料番号：5.3.4.2.01）

統合失調症又は統合失調感情障害の患者に、ルラシドンを臨床用量 120 mg/日［1 日 1 回（QD）11 日間］及び臨床用量を数倍上回る高用量 600 mg/日（120 mg QD を 1 日間、200 mg QD を 1 日間、400 mg QD を 2 日間、520 mg QD を 2 日間、600 mg QD を 5 日間）で反復経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を、QTc 間隔延長を示すことが知られている抗精

神病薬ジプラシドンを 160 mg/日［40 mg 1 日 2 回（BID）を 4 日間、80 mg BID を 7 日間］で反復経口投与した場合を陽性対照として評価した。87 名が試験に組み入れられ、ルラシドン群にランダム化され、薬物動態パラメータの推定に十分なデータが得られた 47 名を薬物動態解析対象とした。

Day 11 までに血清中未変化体濃度は定常状態に達し、C_{max} は 600 mg/日では 120 mg/日から投与量比で予測されるより低かったが、$AUC_{0\text{-}24}$ は 120 mg/日と 600 mg/日でおおむね投与量に比例した（表 2.7.2. 2-48）。

表 2.7.2. 2-48　Day 11 の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	LUR 120 mg/日（N=25）		LUR 600 mg/日（N=22）	
	N	平均値（CV%）*	N	平均値（CV%）*
C_{max}（ng/mL）	24	135 (53.5)	20	516 (37.4)
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	22	745 (39.2)	19	3420 (30.3)
t_{max}（h）	24	2.17 (1.08-4.25)	20	4.00 (1.17-6.00)
CL/F（L/h）	22	187 (40.2)	19	193 (33.9)
C_{trough}（ng/mL）	15	9.72 (55.7)	16	34.5 (53.2)

*：t_{max} は中央値（最小値-最大値）
表 2.7.6.31-5 改変

陽性対照としたジプラシドン 160 mg/日では、すべての評価時点で QTc 間隔のベースライン（投与前）からの変化量（dQTcI）の 90%信頼区間の下限値は 0 msec を上回り、最小二乗平均値は 5 msec を上回り、QTc 間隔の延長が示された。また、QTc 間隔の最大値が 450 msec を超えた被験者が 1 名、dQTcI の最大値が 30 msec を超えた被験者が 4 名認められた。このことから本試験が QTc 間隔延長を検出する十分な感度を有することが検証された（表 2.7.2. 2-49）。

ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日では、一部の評価時点で dQTcI の 90%信頼区間の下限値が 0 msec を上回り、QTc 間隔の延長が示された。dQTcI の 90%信頼区間の上限値は、120 mg/日では投与後 2 時間（14.7 msec、最小二乗平均値は 9.4 msec）に、600 mg/日では投与後 4 時間（11.5 msec、最小二乗平均値は 5.8 msec）に最大となった。QTc 間隔延長の程度は 120 mg/日より 600 mg/日で小さかった（表 2.7.2. 2-49）。

ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日で、QTc 間隔の最大値又は dQTcI の最大値が臨床的に問題となるような基準（QTc 間隔は 450 msec、 dQTcI は 30 msec）を超えた被験者はなかった（表 2.7.2. 2-50）。

表 2.7.2. 2-49　QTcI のベースラインからの変化量（dQTcI）の統計学的評価

評価時点（h）	LUR 120 mg/日			LUR 600 mg/日			ZIP 160 mg/日		
	N	幾何平均値	90% CI	N	幾何平均値	90% CI	N	幾何平均値	90% CI
1	23	3.2	(-2.3, 8.7)	19	4.4	(-1.5, 10.2)	24	13.8	(8.7, 18.8)
2	23	9.4	(4.2, 14.7)	20	5.3	(-0.2, 10.9)	24	15.8	(11.0, 20.7)
4	23	8.0	(2.7, 13.3)	19	5.8	(0.2, 11.5)	23	17.7	(12.8, 22.6)
6	23	4.6	(-0.1, 9.4)	19	4.8	(-0.3, 9.8)	23	18.1	(13.9, 22.4)
8	21	4.5	(-0.4, 9.3)	19	6.4	(1.4, 11.4)	22	14.3	(10.0, 18.6)

単位：msec
各群で 90% CI の上限値の最大となった時点のデータを下線で示した。
表 2.7.6.31-7 改変

表 2.7.2. 2-50　QTcI 及び dQTcI の最大値のカテゴリカル解析

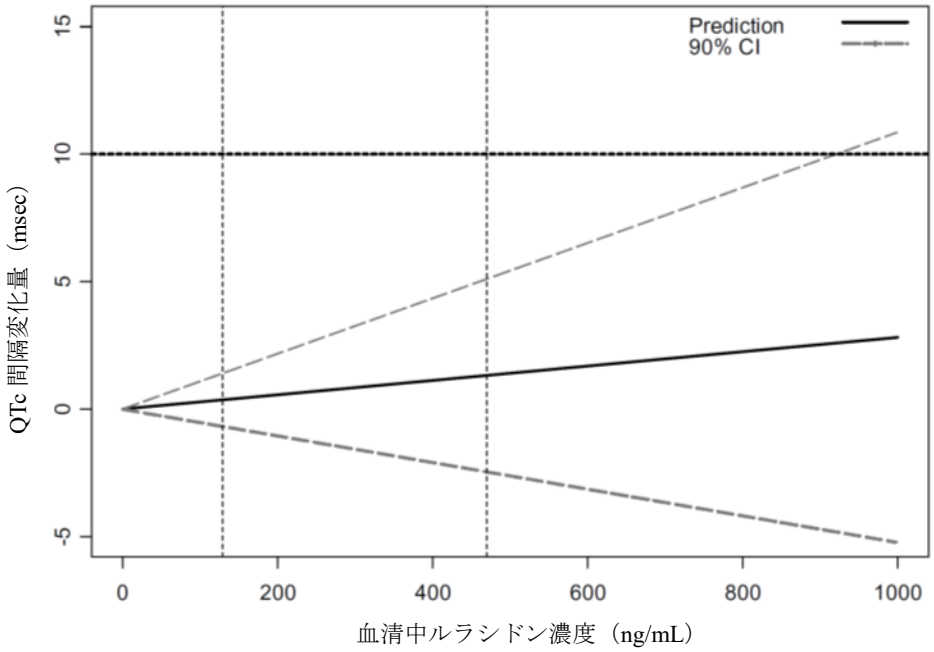
時期	外れ値の基準	LUR 120 mg/日 N=23	LUR 600 mg/日 N=20	ZIP 160 mg/日 N=24
Day 0	500 msec < QTc 間隔最大値	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	480 msec < QTc 間隔最大値 ≤ 500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	450 msec < QTc 間隔最大値 ≤ 480 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Day 11	500 msec < QTc 間隔最大値	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	480 msec < QTc 間隔最大値 ≤ 500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	450 msec < QTc 間隔最大値 ≤ 480 msec	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
	60 msec < dQTc 間隔最大値	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	30 msec < dQTc 間隔最大値 ≤ 60 msec	0 (0)	0 (0)	4 (16.7)

被験者数（%）
同一被験者が、外れ値の基準に複数回該当した場合にも、同一時期内で 1 回のみ集計した。
表 2.7.6.31-8 改変

本試験は患者を対象とした並行群間比較試験で検出力が低く、QTc 間隔への影響に投与量相関性も認められなかったため、血清中ルラシドン濃度と QTc 間隔変化量の PK/PD モデルを構築して、血清中ルラシドン濃度と QTc 間隔変化量の相関性を調べた（5.3.4.2.02 参照）。その結果から、ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日で QTc 間隔変化量の 90%信頼区間上限は 10 msec 未満であり、120 mg/日及び 600 mg/日で 10 msec を超えて QTc 間隔が延長する可能性は低いことが示された（図 2.7.2. 2-1）。

日本人と欧米人の薬物動態はほぼ同様であり（2.7.2.3.1.5 項及び 2.7.2.3.2.3 項参照）、日本人の臨床用量を超える曝露量で 10 msec を超えて QTc 間隔が延長する可能性は低いことが評価されていることから、本試験の結果を日本人に利用可能と考えられる。従って、日本人の患者に臨床用量を投与した場合に 10 msec を超えて QTc 間隔が延長する可能性は低いことが示された。

図 2.7.2. 2-1　ルラシドン濃度と QTc 間隔変化量予測値



10 msec の横線は、QTc 間隔変化量 10 msec の域値レベルを示す。
129 ng/mL 及び 470 ng/mL の縦線は、それぞれ 120 mg/日及び 600 mg/日の定常状態平均 C_{max} を示す。
添付資料 5.3.4.2.02 Figure 10 引用

なお、本剤の米国申請時、FDA は本 PK/PD モデルとは別に FDA 自身が独自の解析を実施し、結果を Medical Review[1)]に記載している。以下、その概要を記載する。

QT に関する学際的評価チーム（Interdisciplinary Review Team、IRT）は、ΔQTcI の解析に混合モデルを用いた。被験者ごとの補正式を用いて補正した QTc 間隔（QTcI）をベースラインで調整した値（ΔQTcI）の 90%信頼区間上限は、120 mg 群で投与 2 時間後、600 mg 群で投与 4 時間後に最大値を示し、平均値（90% 信頼区間上限）はそれぞれ 7.5（11.7） msec 及び 4.6（9.5） msec であった。

表 2.7.2. 2-51　QT IRT Analysis Results of ΔQTcI for Lurasidone and Ziprasidone

（msec）

	ΔQTcI: Lurasidone 120 mg/day				ΔQTcI: Lurasidone 600 mg/day				ΔQTcI: Ziprasidone 160 mg/day			
Time（hr）	N	Mean	SD	90%CI	N	Mean	SD	90%CI	N	Mean	SD	90%CI
1	23	1.0	2.6	(-3.4, 5.4)	19	3.2	2.6	(-1.6, 8.0)	24	12.3	2.6	(8.0, 16.6)
2	23	7.5	2.5	(3.3, 11.7)	20	3.3	2.7	(-1.2, 7.8)	24	13.6	2.4	(9.5, 17.7)
4	23	5.4	2.7	(0.9, 9.8)	19	4.6	2.9	(-0.2, 9.5)	23	15.1	2.7	(10.6, 19.5)
6	23	2.3	2.4	(-1.7, 6.2)	19	3.9	2.6	(-0.5, 8.3)	23	16.3	2.4	(12.3, 20.3)
8	21	1.5	2.3	(-2.4, 5.3)	19	5.2	2.4	(1.1, 9.2)	22	12.2	2.3	(8.4, 15.9)

3. 全体を通しての結果の比較と解析

3.1 吸収、分布、代謝、排泄

3.1.1 吸収

食後経口投与後血清中未変化体濃度は 1～4 時間後に C_{max} を示し、吸収は速やかであった。

ルラシドンは非常に難溶性であり静脈内投与での薬物動態試験が実施できない。ルラシドンを食後投与した場合の消化管からの吸収率は、ルラシドンの ^{14}C 標識体 40 mg を食後に単回経口投与した場合の尿中放射能排泄率から少なくとも 9.2%（RIT-G262 試験）～19%（RIC-G184 試験）、糞中に未吸収と考えられる未変化体が投与量の 50.8%排泄された（RIT-G262 試験）ことから最大 49%と推定された。消化管及び肝臓での代謝を受けずに循環血に到達した割合は、血清中総放射能の AUC_{0-t} に対する未変化体の比率から 12.0%（RIT-G262 試験）～18.3%（RIC-G184 試験）と推定された。RIT-G262 試験の結果から消化管吸収率を約 50%、初回通過代謝を逃れる割合を 12%と見積もると、両者の積からルラシドンの絶対的バイオアベイラビリティは約 6%と見積もられた。

3.1.2 分布

ヒト血清たん白と 100～1000 ng/mL の濃度範囲で 99.8%以上の高い結合率を示し、血清アルブミン及び α_1-酸性糖たん白に結合していた。代謝物 ID-14283 も高いたん白結合率を示した。ルラシドンの in vitro 血球移行性は 9.0%と低く、ルラシドン ^{14}C 標識体 40 mg を健康成人に単回経口投与後（RIT-G262 試験）の血液中総放射能のうち血球中に存在する総放射能の割合は 11.9（投与後 1.5 時間）～12.6%（投与後 4 時間）と低く、未変化体及び代謝物の血球への移行性は低いと考えられた。

健康成人にルラシドン 10～80 mg 投与した時、用量依存的な脳内のドパミン D_2 受容体占有率の増加がみられたことから、ルラシドンは脳内に移行すると考えられる。

3.1.3 代謝

ルラシドンの ^{14}C 標識体投与後（RIC-G184 試験、RIT-G262 試験）の血清及び尿中総放射能に占める未変化体の割合は非常に低く、大部分が代謝物に由来し、ルラシドンは体内から主に代謝により消失することが示された。また、ルラシドンの代謝反応には主に CYP3A4 が関与することが示された。ルラシドンは体内でノルボルナン骨格の水酸化、シクロヘキサン環の水酸化、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂、イソチアゾリル環の S-酸化並びに N-S 結合の開裂及びそれに続く S-メチル化を受け、これらの代謝反応の単一又は複数の組合せによる多くの代謝物に変換されるが、いずれの代謝物も非臨床安全性試験を実施した動物種にも認められた（2.7.2.2.1.2 項参照）。

代謝物のうち血清中の AUC が総放射能の 10%を超えるのはシクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合が開裂したノルボルナン骨格側代謝物である ID-20220 及び ID-20219 のみであった（2.7.2.2.2.1.5.1 項参照）。ノルボルナン骨格の水酸化により産生される代謝物

ID-14283 及び ID-14326 は、in vivo で未変化体と同程度の薬理活性を示す活性代謝物であるが、いずれもヒトの血清中濃度は未変化体より低く推移し、統合失調症患者 20 名に 1 日 1 回 20 mg から 80 mg を反復投与した場合の定常状態での AUC は、それぞれ未変化体の約 24～29%及び 4～6%であった（PK-J017 試験）。

ヒトにおけるルラシドンの推定代謝反応及び推定代謝経路を図 2.7.2. 3-1 及び図 2.7.2. 3-2 に示した。

図 2.7.2. 3-1　ルラシドンの推定代謝反応

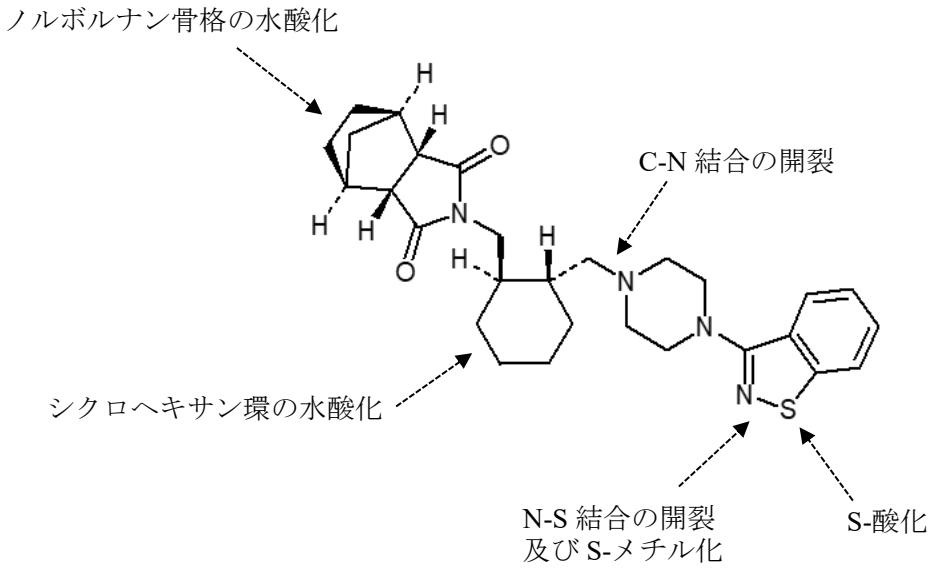
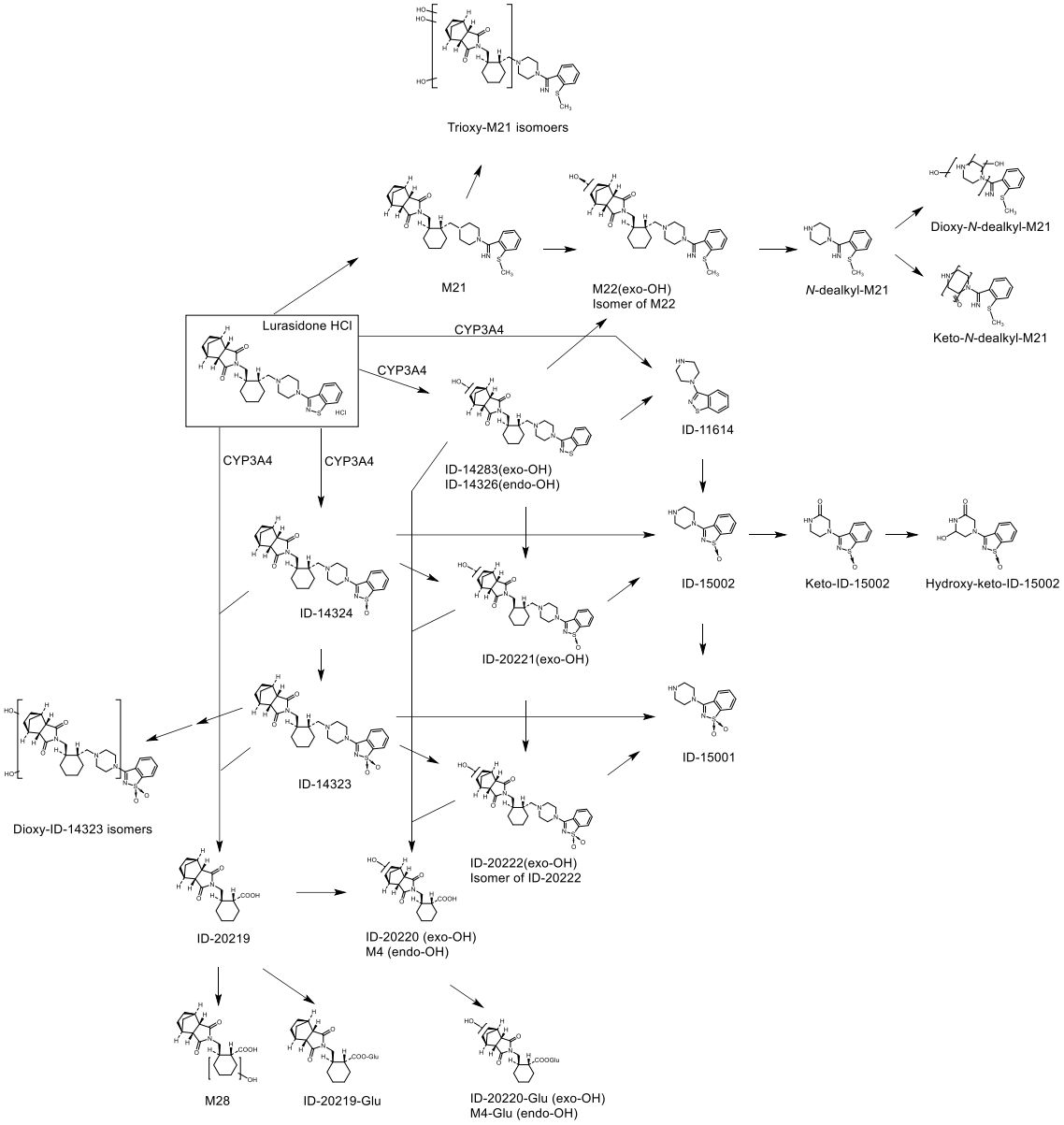


図 2.7.2. 3-2　ヒトでの推定代謝経路



3.1.4　排泄

ルラシドンの ^{14}C 標識体を経口投与した場合、投与後 216 時間までの尿及び糞中における放射能の平均回収率は投与量の 86～89%（尿 9～19%、糞 67～80%）であり、主たる排泄経路は糞中であった。尿及び糞中への排泄は、ほぼ投与後 72 時間までに認められた（2.7.2.2.2.1.5 項参照）。

3.1.5　線形性

これまでに国内外で実施した試験（表 2.7.2. 3-1）で得られた血清中未変化体の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）と投与量との関係を図 2.7.2. 3-3 及び図 2.7.2. 3-4 に示した。血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC は、健康成人でも統合失調症患者でも 160 mg までの範

囲では投与量に伴って増加し、用量相関性が認められた。

海外で血清中ルラシドン濃度のポピュレーション PK モデルを構築し（5.3.3.5.02 及び 5.3.3.5.01 参照）、各投与量での血清中濃度推移を推定した結果、ルラシドンの C_{max} は 10～160 mg/日の範囲で用量に比例して上昇し、曝露は 10～600 mg/日の範囲で線形に増加すると予測された（5.3.3.5.04 参照）。

表 2.7.2. 3-1　国内外の薬物動態比較に用いた臨床試験

単回／定常状態	実施国	対象	試験の略名（試験の略号）	投与量/日（被験者数）
単回	日本	健康成人（日本人）	国内単回投与試験（SAD-J019）	2.5 mg（6）、5 mg（6）、10 mg（6）、20 mg（6）、30 mg（6）
			国内 BE 試験（BE-J053）	40 mg（33）
	英国	健康成人（白人）	海外単回投与試験（SAD-G001）	20 mg（5）、40 mg（4）、80 mg（6）、100 mg（6）
	米国	統合失調症患者（白人、黒人等）	海外最大耐量試験#1（MTD-G160）	120 mg（8）、140 mg（8）、160 mg（7）
定常状態	日本	統合失調症患者（日本人）	国内患者 PK 試験（PK-J017）	20 mg（6）、40 mg（9）、60 mg（8）、80 mg（7）
	米国	統合失調症患者（白人、黒人等）	海外最大耐量試験#1（MTD-G160）	120 mg（8）、140 mg（8）、160 mg（7）

図 2.7.2. 3-3　投与量とルラシドンの薬物動態パラメータ（C_{max}）

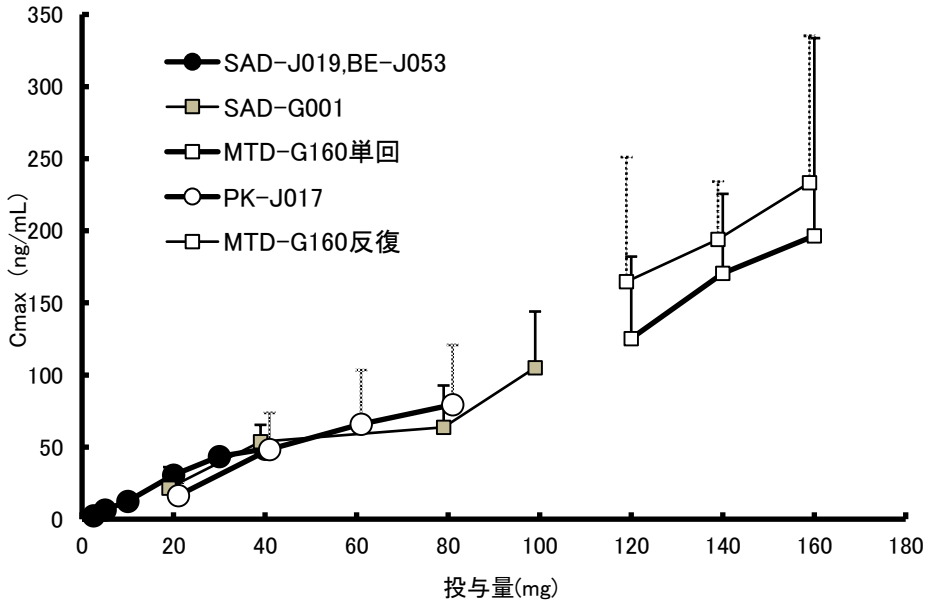
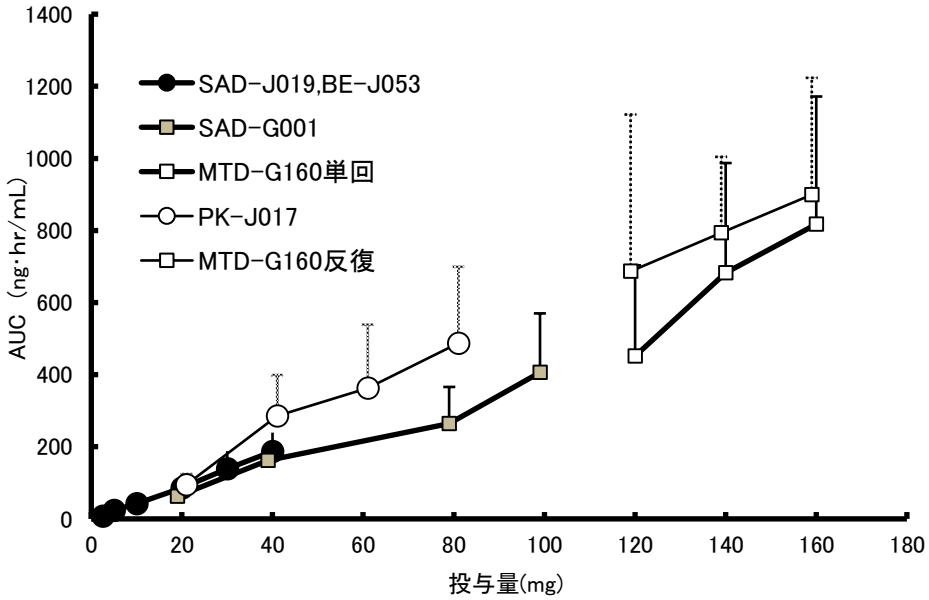


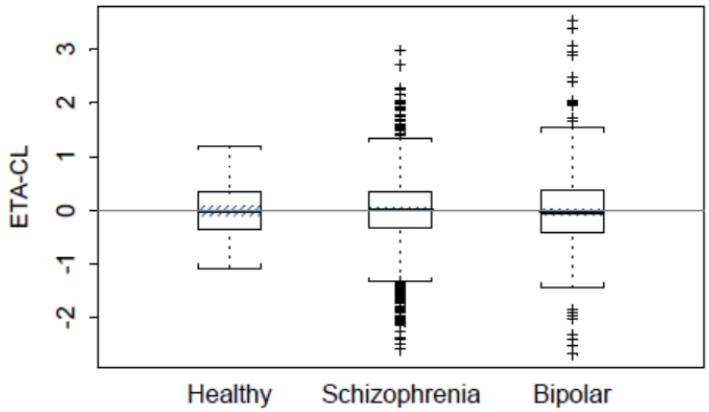
図 2.7.2. 3-4　投与量とルラシドンの薬物動態パラメータ（AUC）



3.1.6　統合失調症患者及び双極性障害患者

海外で実施した 24 試験（第 1 相の 16 試験、第 2 相の 2 試験、第 3 相の 6 試験）でルラシドンの投与を受けた 2077 名（血清中ルラシドン濃度 17008 時点）のデータからポピュレーション PK モデルを構築した。薬物動態パラメータの変動要因を検討した結果、被験者集団（健康成人、統合失調症患者及び双極 I 型障害患者）間で、クリアランスに対する変量効果の個別推定値の分布は類似しており、各被験者集団間の薬物動態は同様であると考えられた（5.3.3.5.05 参照）。

図 2.7.2. 3-5　クリアランスに対する変量効果の個別推定値



3.2 薬物動態に影響を与える内因性要因

海外 22 試験からルラシドンのポピュレーション PK モデルを構築した結果では、アジア人と非アジア人、絶食投与と食後投与、女性と男性、ベースラインの体重が共変動因子であった。

3.2.1 性別

高齢男女被験者にルラシドン 20 mg を単回経口投与した海外高齢者 PK 試験（ELD-G253）及び非高齢男女被験者にルラシドン 20 mg を単回経口投与した海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）の結果から、ルラシドンの薬物動態に高齢男性と高齢女性、非高齢男性と非高齢女性で臨床的に意義のある差は無かった（2.7.2.2.2.3.2 項参照）。

海外で被験者 1353 名、血清中ルラシドン濃度 11735 データから構築したルラシドンのポピュレーション PK モデルを用いて解析した結果、男性に対して女性の C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加するが、2 倍以内であり、臨床的に問題となる差はないことが示された（5.3.3.5.04 参照）。

3.2.2 年齢

健康高齢者を対象とした国内高齢者 PK 試験（ELD-J049）及び海外高齢者 PK 試験（ELD-G253）の結果から、ルラシドンの薬物動態に高齢者と非高齢者で臨床上問題となる差はなかった（2.7.2.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.2.3.2 項参照）。

海外ポピュレーション PK モデルを用いた検討で、65 歳未満 514 名に 65 歳以上 9 名を合わせた場合と合わせない場合で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対する年齢及び体格指数（BMI）影響は変わらなかった（5.3.3.5.03 参照）。また、被験者 1353 名、血清中ルラシドン濃度 11735 データから構築したモデルでの解析で、ルラシドンの薬物動態に年齢の影響は認められなかった（5.3.3.5.04 参照）。

3.2.3 人種

海外で実施した 22 試験（第 1 相の 16 試験、第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 4 試験）及び日本で実施した 5 試験（第 1 相の 3 試験、第 2 相の 1 試験及び第 3 相の 1 試験）でルラシドンの投与を受けた 2014 名（血清中ルラシドン濃度 17106 時点）のデータから構築されたポピュレーション PK モデルに基づき、ルラシドンの薬物動態に対する人種の影響を検討した。同じ投与量でルラシドンを反復投与後定常状態での日本人の AUC は欧米人の 1.32 倍、C_{max} は 1.25 倍と推定され（表 2.7.2. 3-2）、両者に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、日本人と日本以外のアジア人に差は認められなかった。

表 2.7.2. 3-2 健康成人にルラシドン 40 mg/日を反復投与したとき、定常状態で推定される薬物動態パラメータ

	C_{maxss}[a)]（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
欧米人	28.3（25.6, 29.2）	184（160, 187）
日本人	35.3（31.2, 36.9）	243（207, 256）
比（日本人/欧米人）	1.25	1.32

a） 定常状態での C_{max}

3.2.4　肝機能障害及び腎機能障害

3.2.4.1　肝腎障害患者 PK 試験

海外肝障害患者 PK 試験（HEP-G264）でルラシドンを単回投与したところ、軽度、中等度及び重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類のクラス A、B 及び C に該当）を有する被験者では、肝機能障害のない被験者に比べて未変化体の C_{max}（幾何平均値比で 1.3 倍、1.2 倍、1.3 倍）は大きく変化しなかったが、AUC_{0-last}（幾何平均値比で 1.5 倍、1.7 倍、3.0 倍）は肝機能障害度が重くなるに伴い上昇した。ルラシドンは主に肝代謝によって体内から消失するため、肝機能障害により代謝消失速度が低下するためと考えられた。

海外腎障害患者 PK 試験（REN-G265）でルラシドンを単回投与したところ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害（それぞれ CLcr が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満、30 mL/min 未満）を有する被験者では、腎機能障害のない被験者に比べて未変化体の C_{max}（1.4 倍、1.8 倍、1.5 倍）、AUC_{0-last}（1.6 倍、1.9 倍、1.8 倍）が増大した。ルラシドンの消失には主に肝代謝が関与し、腎排泄の寄与は少ないが、腎機能障害に伴う全身機能の低下が体内動態にある程度影響した可能性も考えられる。

3.2.4.2　仮想健康成人と肝腎機能障害被験者の血清中ルラシドン濃度推移比較

HEP-G264 又は REN-G265 試験で得られた血清中ルラシドン濃度推移（実測値）を、ポピュレーション PK モデルから予測した対応する仮想健康成人での血清中ルラシドン濃度の予測区間と重ねることで、肝又は腎機能障害を有する被験者と肝又は腎機能が正常な被験者の血清中ルラシドン濃度推移を比較した。

用いたモデルは、以下の式で記述される。

$ka_{i,j}=1.13\cdot(1-0.309)^{ASNi}\cdot(1+1.31)^{FASTi,j}\cdot(1+0.372)^{LOWFATi,j}\cdot(1-0.431)^{ST233i}\cdot e^{\eta kai}$

$ALAG1=0.424$

$CL/F_i=196\cdot(1-0.320)^{ASNi}\cdot(1-0.155)^{SEXFi}\cdot(1-0.274)^{ST233i}\cdot e^{\eta CL/Fi}$

$V2/F_i=794\cdot(BWT_i/80)^{0.355}\cdot e^{\eta V2/Fi}$

$Q3/F_i=[((Q4/F)/(V4/F_i))+0.0676]\cdot 827$

$V3/F=827$

$Q4/F=101$

$V4/F=13300 \cdot e^{\eta V4/Fi}$

$F1_{i,j}=1 \cdot (1-0.535)^{FASTi,j} \cdot (1-0.206)^{ST233i} \cdot e^{\eta F1i}$

where ASN is an indicator variable equal to one for Asian subjects and zero for other subjects, FAST is an indicator variable equal to one for subjects receiving lurasidone in the fasted condition and zero for other meal conditions, LOWFAT is an indicator variable equal to one for subjects receiving lurasidone with a non-high-fat meal, ST233 is an indicator variable equal to one for subjects in Study 233 and zero otherwise, SEXF is an indicator variable equal to one for female subjects and zero for male subjects

3.2.4.2.1 肝機能障害

HEP-G264 試験の各肝機能障害度群の例数及び個別共変数を用いて、各障害度群に対応する仮想健康成人にルラシドン 20 mg 及び 40 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度推移を予測した。平滑化パラメトリックブートストラップ法で、ポピュレーション PK パラメータ推定値とその変動を用い、HEP-G264 試験で実際に得られた共変数と例数に基づき障害度群別に 1000 回推定した幾何平均値を算出し、その 5%値と 95%値から 90%予測区間を決定した。

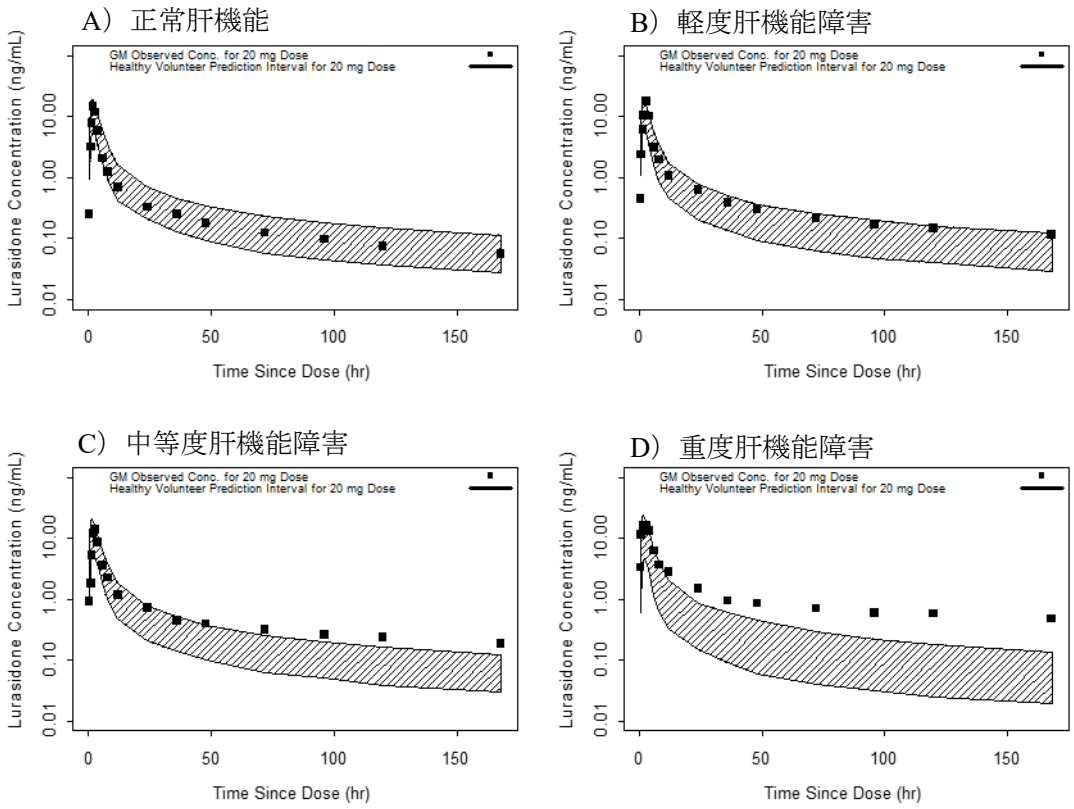
仮想健康成人にルラシドン 20 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度推移の 90%予測区間（斜線の区域）及び HEP-G264 試験（ルラシドン 20 mg 単回投与）で得られた正常肝機能被験者及び肝機能障害被験者の濃度の幾何平均値（実測値）を図 2.7.2. 3-6 に、仮想健康成人にルラシドン 40 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度推移の 90%予測区間（斜線の区域）及び HEP-G264 試験で得られた正常肝機能被験者（投与量を 40 mg に補正）及び肝機能障害被験者の濃度の幾何平均値（実測値）を図 2.7.2. 3-7 に示した。

図 2.7.2. 3-6 で、肝機能障害度が重くなるにつれて、20 mg 単回投与時のルラシドン濃度推移実測値は、モデルから予測した仮想健康成人に 20 mg 単回投与時の 90%予測区間との一致性が悪くなった。すなわち、軽度肝機能障害被験者のルラシドン濃度は仮想健康成人の 90%予測区間内であったが（図 2.7.2. 3-6 B）、中等度肝機能障害被験者では 90%予測区間よりわずかに高くなり（図 2.7.2. 3-6 C）、重度肝機能障害被験者では 90%予測区間より高く推移した（図 2.7.2. 3-6 D）。

図 2.7.2. 3-7 で、軽度及び中等度肝機能障害被験者に 20 mg 単回投与時の実測値は、モデルから予測した仮想健康成人に 40 mg 単回投与時より低めの C_{max} を示したが、仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間にほぼ含まれた。重度肝機能障害被験者に 20 mg 単回投与時の実測値は、仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間より投与 72 時間後以降の終末相付近でやや高値傾向を示したものの、投与 72 時間までは 90%予測区間に含まれた。

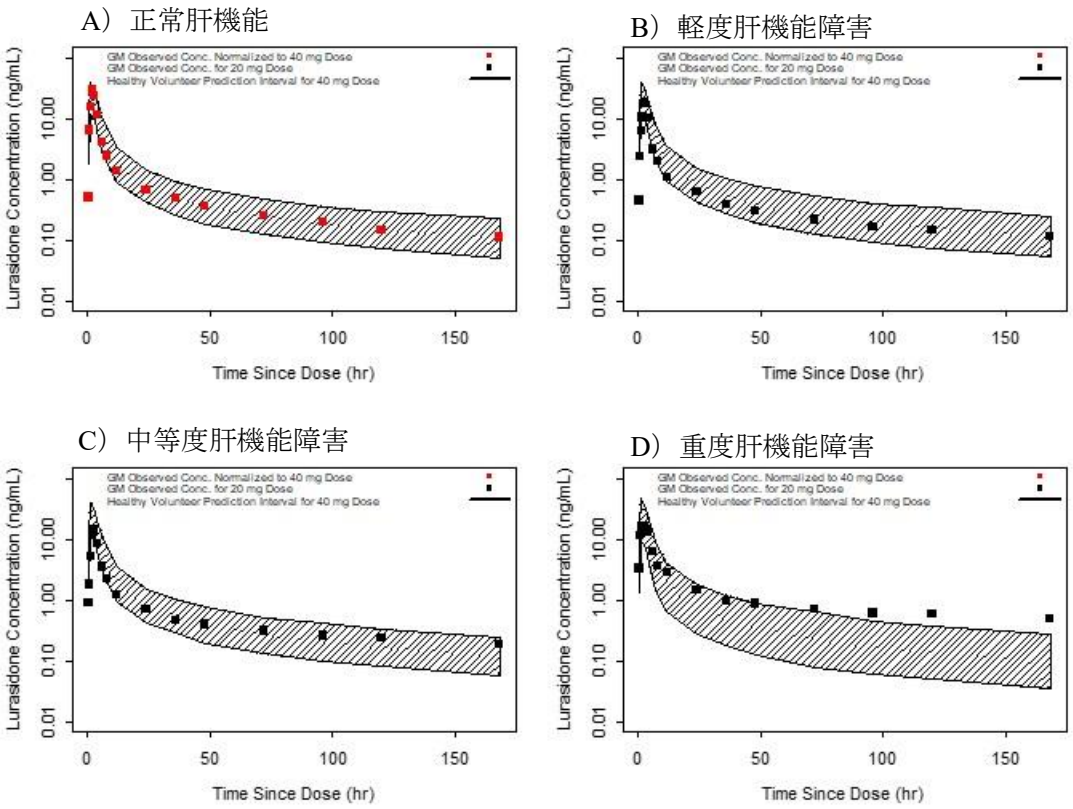
以上から、例数と実際の共変量で補正すると、中等度及び重度肝機能障害被験者に 20 mg 単回投与時の血清中ルラシドン濃度は、正常肝機能被験者に 40 mg 単回投与時と同様であることが示された。

図 2.7.2. 3-6　モデルから推定した仮想健康成人に 20 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度（90%予測区間）と HEP-G264 試験で正常肝機能及び各種肝機能障害被験者に 20 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度実測値の比較



黒色■は、HEP-G264 試験で正常肝機能、肝機能障害（軽度、中等度、重度）の被験者に 20 mg 単回投与時のルラシドン濃度幾何平均値推移実測値。斜線の区域は、ポピュレーション PK モデルを用いて予測した各群に対応する仮想健康成人に 20 mg 単回投与時の 90%予測区間。4 種類の肝機能区分で予測区間が異なるのは、それぞれの肝機能障害群での例数と実際の共変量（すなわち食事、性別、人種及び体重）の違いのみに由来している。

図 2.7.2. 3-7　モデルから推定した仮想健康成人に 40 mg を単回投与後の血清中ルラシドン濃度（90%予測区間）と HEP-G264 試験で正常肝機能及び各種肝機能障害被験者に 20 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度実測値（正常肝機能被験者は投与量 40 mg に補正）の比較



黒色■は、HEP-G264 試験で軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する被験者に 20 mg 単回投与時のルラシドン濃度幾何平均値推移実測値。赤色■は、同じく正常肝機能被験者に 20 mg 単回投与時の濃度実測値を投与量 40 mg に補正して示した。斜線の区域は、ポピュレーション PK モデルを用いて予測した各群に対応する仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間。4 種類の肝機能区分で予測区間が異なるのは、それぞれの肝機能障害群での例数と実際の共変量（すなわち食事、性別、人種及び体重）の違いのみに由来している。

3.2.4.2.2　腎機能障害

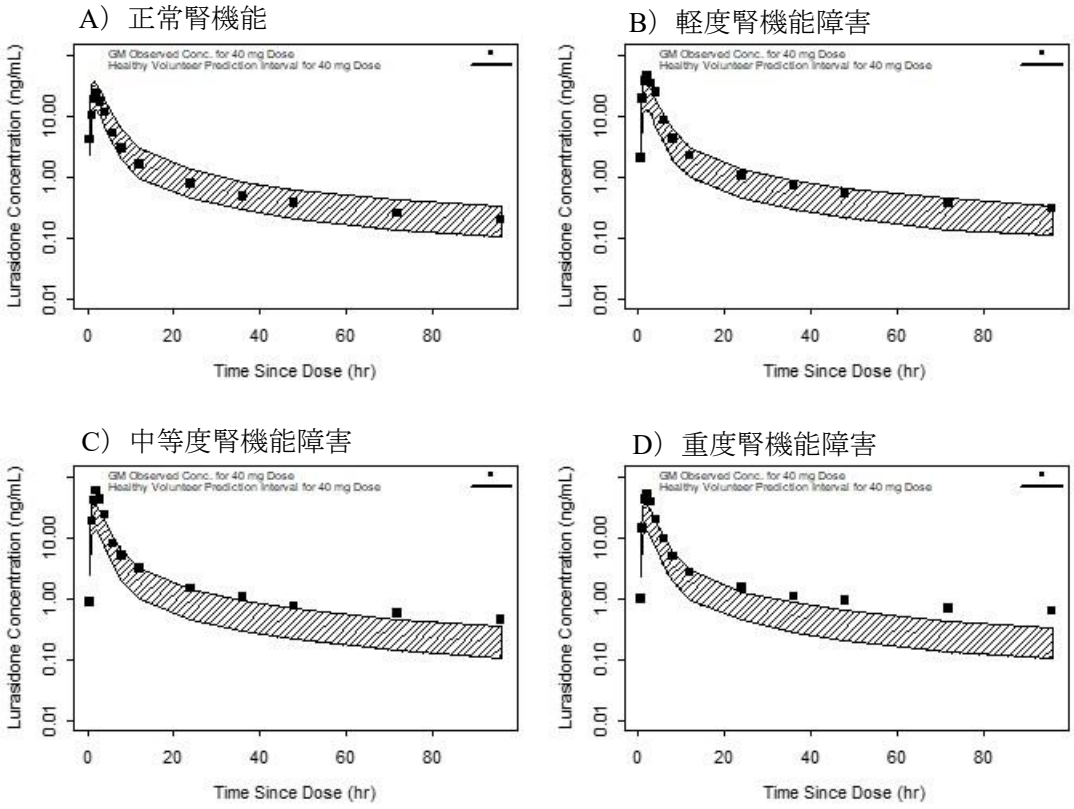
REN-G265 試験の各腎機能障害度群の例数及び個別共変数を用いて、各障害度群に対応する仮想健康成人にルラシドン 40 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度推移を予測した。平滑化パラメトリックブートストラップ法で、ポピュレーション PK パラメータ推定値とその変動を用い、REN-G265 試験で実際に得られた共変数と例数に基づき障害度群別に 1000 回推定した幾何平均値を算出し、その 5%値と 95%値から 90%予測区間を決定した。

仮想健康成人にルラシドン 40 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度推移の 90%予測区間（斜線の区域）及び REN-G265 試験（ルラシドン 40 mg 単回投与）で得られた正常腎機能被験者及び腎機能障害被験者の濃度の幾何平均値を（実測値）を図 2.7.2. 3-8 に、仮想健康成人にルラシドン 40 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度の 90%予測区間（斜線の区域）及び REN-G265 試験で得られた正常腎機能被験者及び腎機能障害被験者（投与量 20 mg に補正）の濃度の幾何平均値（実測値）を図 2. 7. 2. 3-9 に示した。

図 2.7.2. 3-8 で、腎機能障害度が重くなるにつれて、40 mg 単回投与時のルラシドン濃度推移実測値は、モデルから予測した各障害度群に対応する仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間との一致性が悪くなった。すなわち、軽度腎機能障害被験者のルラシドン濃度は仮想健康成人の 90%予測区間内であったが（図 2.7.2. 3-8 B）、中等度腎機能障害被験者では 90%予測区間よりわずかに高くなり（図 2.7.2. 3-8 C）、重度腎機能障害被験者では 90%予測区間より高く推移した（図 2.7.2. 3-8 D）。図 2.7.2. 3-9 で、投与量を 20 mg に補正した軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者の血清中ルラシドン濃度実測値は、仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間に概ね含まれた（図 2.7.2. 3-9 B~D）。

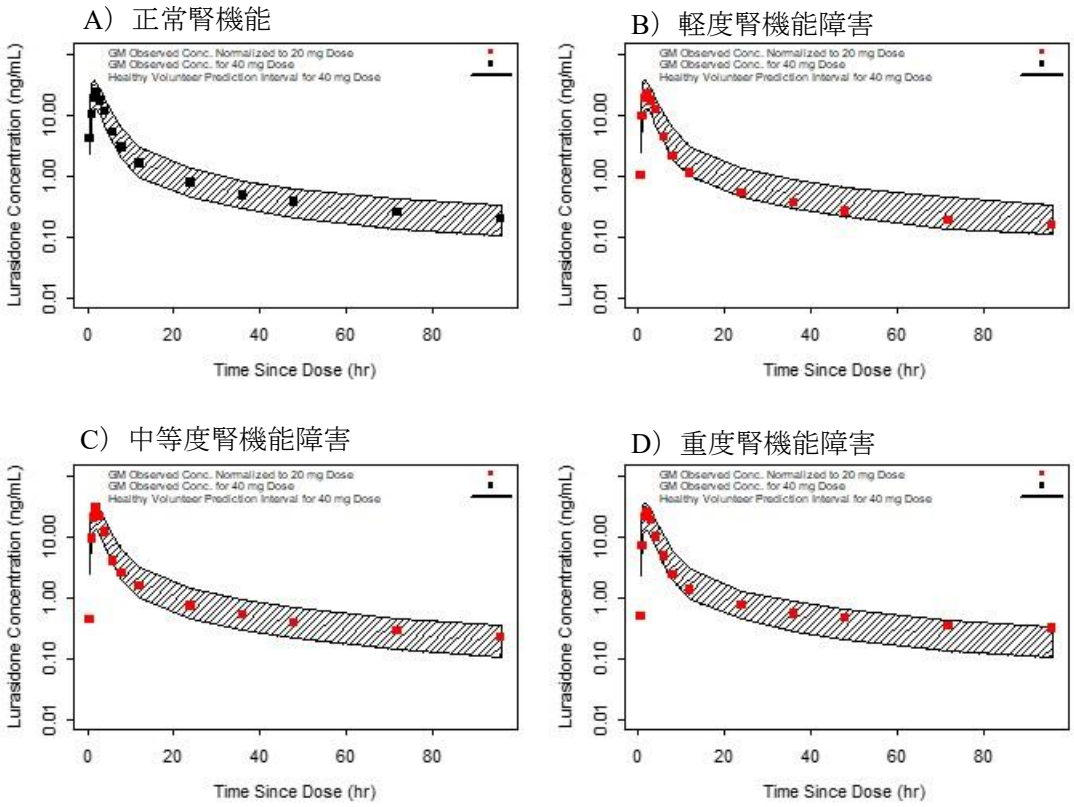
以上から、例数と実際の共変量で補正すると、中等度及び重度腎機能障害被験者に 20 mg 単回投与時の血清中ルラシドン濃度は、正常腎機能被験者に 40 mg 単回投与時と同様であることが示された。

図 2.7.2. 3-8　モデルから推定した仮想健康成人に 40 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度（90%予測区間）と REN-G265 試験で正常腎機能及び各種腎機能障害被験者に 40 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度実測値の比較



黒色■は、REN-G265 試験で正常腎機能、腎機能障害（軽度、中等度、重度）の被験者に 40 mg 単回投与時のルラシドン濃度幾何平均値推移実測値。斜線の区域は、ポピュレーション PK モデルを用いて予測した各群に対応する仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間。4 種類の腎機能区分で予測区間が異なるのは、それぞれの腎機能障害群での例数と実際の共変量（すなわち食事、性別、人種及び体重）の違いのみに由来している。

図 2.7.2. 3-9　モデルから推定した仮想健康成人に 40 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度（90%予測区間）と REN-G265 試験で正常腎機能及び各種腎機能障害被験者に 40 mg 単回投与後の血清中ルラシドン濃度実測値（腎機能障害被験者は投与量 20 mg に補正）との比較



黒色■は、REN-G265 試験で正常腎機能被験者に 40 mg 単回投与時のルラシドン濃度幾何平均値推移実測値。赤色■は、同じく軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する被験者に 40 mg 単回投与時の実測値を投与量 20 mg に補正して示した。斜線の区域は、ポピュレーション PK モデルを用いて予測した各群に対応する仮想健康成人に 40 mg 単回投与時の 90%予測区間。4 種類の腎機能区分で予測区間が異なるのは、それぞれの腎機能障害群での例数と実際の共変量（すなわち食事、性別、人種及び体重）の違いのみに由来している。ポピュレーション PK モデルに腎機能に関連する共変量は組み込まれていないため、モデルを用いた推定に腎機能に基づく補正は特にしていない。

3.2.4.3　反復投与時の健康成人と肝腎機能障害患者の血清中ルラシドン濃度推移比較（シミュレーション）

海外で実施した 22 試験（第 1 相の 16 試験、第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 4 試験）及び日本で実施した 5 試験（第 1 相の 3 試験、第 2 相の 1 試験及び第 3 相の 1 試験）でルラシドンの投与を受けた 2014 名（血清中ルラシドン濃度 17106 時点）のデータから、以下の式で表記されるポピュレーション PK モデルを構築した。

$$ka_{i,j} = 1.14 \cdot (1-0.397)^{ASN_i} \cdot (1+0.825)^{\mathrm{FAST}_{i,j}} \cdot (1+0.445)^{\mathrm{LOWFAT}_{i,j}} \cdot (1-0.398)^{\mathrm{ST233}_i} \cdot e^{\eta \mathrm{ka}_i}$$

$$ALAG1 = 0.429$$

$$CL/Fi = 232 \cdot (1-0.104)^{ASN_i} \cdot (1-0.143)^{SEXF_i} \cdot (1-0.256)^{ST233_i} \cdot (1-0.415)^{MODH_i} \cdot (1-0.770)^{SEVH_i} (1-0.270)^{SEVR_i} \cdot (1-0.177)^{SPAR_i} \cdot \cdot e^{\eta \mathrm{CL/F}_i}$$

$$V2/F_i = 820 \cdot \left(\frac{BWTi}{80}\right)^{0.369} \cdot e^{\eta \mathrm{V2/F}_i}$$

$$Q3/F_i = \left[\left(\frac{Q4/F}{V4/Fi}\right) + 0.0729\right] \cdot 873$$

$$V3/F = 873$$

$$Q4/F = 105$$

$$V4/F = 13300 \cdot e^{\eta V4/Fi}$$

$$F1_{i,j} = 1 \cdot (1-0.484)^{\mathrm{FAST}_{i,j}} \cdot (1-0.209)^{\mathrm{ST233}_i} \cdot (1+0.278)^{ASN_i} \cdot (1+0.534)^{RI_i} \cdot e^{\eta \mathrm{F1}_i}$$

where

- ASN is an indicator variable equal to one for Asian subjects and zero for other subjects
- FAST is an indicator variable equal to one for subjects receiving lurasidone in the fasted condition and zero for other meal conditions
- LOWFAT is an indicator variable equal to one for subjects receiving lurasidone with a non-high-fat meal
- ST233 is an indicator variable equal to one for subjects in Study 233 and zero otherwise
- SEXF is an indicator variable equal to one for female subjects and zero for male subjects
- MODH is an indicator variable equal to one for moderate hepatic impairment and zero otherwise
- SEVH is an indicator variable equal to one for severe hepatic impairment and zero otherwise
- SEVR is an indicator variable equal to one for severe renal impairment and zero otherwise
- RI is an indicator variable equal to one for subjects with mild, moderate or severe renal impairment and zero for subjects without renal impairment
- SPAR is an indicator variable equal to one for studies with sparse sampling designs and zero otheriwse

Note that more than one type of meal may have been administered to an individual, i, and therefore has been indexed for each occasion of meal status, j.

上記ポピュレーション PK モデルに基づき、日本人健康成人、肝及び腎機能障害患者にルラシドンを反復投与した定常状態での血清中ルラシドン濃度推移をシミュレートした。健

康成人及び肝機能障害患者にルラシドンを反復投与したときの結果を表 2.7.2. 3-3 に、健康成人及び腎機能障害患者にルラシドンを反復投与したときの結果を表 2.7.2. 3-4 に示した。

軽度の肝機能障害を有する被験者で、C_{max} 及び AUC_{0-24} の中央値は健康成人と変わらなかった。中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、健康成人と比較して C_{max} が 1.24 倍及び 1.81 倍、AUC_{0-24} が 1.65 倍及び 3.47 倍になった。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者で、各パラメータの中央値は健康成人と比較して C_{max} が 1.52 倍、1.52 倍及び 1.72 倍、AUC_{0-24} が 1.52 倍、1.52 倍及び 2.08 倍になった（5.3.3.5.06 参照）。

表 2.7.2. 3-3　健康成人及び肝機能障害患者にルラシドン 40 mg/日を反復投与後定常状態での血清中ルラシドンの推定薬物動態パラメータ及び健康成人に対する比

		C_{maxss}[b)]（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
健康成人		35.3 (31.2, 36.9)	243 (207, 256)
パラメータ	軽度肝機能障害	35.3 (31.2, 36.9)	243 (207, 256)
	中等度肝機能障害	43.7 (35.1, 36.9)	400 (266,554)
	重度肝機能障害	65.1 (43.9, 116)	871 (440, 2036)
比 [a)]	軽度肝機能障害	1	1
	中等度肝機能障害	1.24 (1.08, 1.49)	1.65 (1.22, 2.42)
	重度肝機能障害	1.81 (1.33, 3.36)	3.47 (1.95, 9.02)

中央値（90%信頼区間下限、上限）
a)　健康成人の値に対する比　b）定常状態での C_{max}
添付資料 5.3.3.5.06 Table13, 14, 16 編集

表 2.7.2. 3-4　健康成人及び腎機能障害患者にルラシドン 40 mg/日を反復投与後定常状態での血清中ルラシドンの推定薬物動態パラメータ及び健康成人に対する比

		C_{maxss}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
健康成人		35.3 (31.2, 36.9)	243 (207, 256)
パラメータ	軽度腎機能障害	54.2 (40.2, 67.5)	372 (269, 469)
	中等度腎機能障害	54.2 (40.2, 67.5)	372 (269, 469)
	重度腎機能障害	61.3 (43.1, 78.2)	500 (296、791)
比 [a)]	軽度腎機能障害	1.52 (1.17, 1.94)	1.52 (1.17, 1.94)
	中等度腎機能障害	1.52 (1.17, 1.94)	1.52 (1.17, 1.94)
	重度腎機能障害	1.72 (1.32, 2.28)	2.08 (1.37, 3.33)

中央値（90%信頼区間下限、上限）
a）健康成人の値に対する比　b）定常状態での C_{max}
添付資料 5.3.3.5.06 Table13, 14, 16 編集

3.3 薬物動態に影響を与える外因性要因

3.3.1 食事

日本人健康成人に 40 mg を単回経口投与した場合、空腹時投与に比較して食後投与で C_{max} 及び AUC 共に約 2 倍上昇した。これは食事によりルラシドンの吸収率が上昇するためと考えられた。

3.3.2 薬物相互作用

3.3.2.1 たん白結合

ルラシドンは血清たん白結合率が 99.8%以上と高く（2.7.2.2.1.1 項参照）、併用薬剤とたん白結合部位での追い出し効果による相互作用が懸念される。抗精神病薬であるルラシドンと臨床上併用される可能性の高い各領域の薬剤から、たん白結合率の高いビペリデン（抗パーキンソン薬）、フルニトラゼパム（睡眠薬）、ハロペリドール（抗精神病薬）及びジアゼパム（抗不安薬）を選び、各薬剤の臨床血中濃度でルラシドンと共存させた場合、ルラシドンの血清たん白結合率は併用薬剤共存下と非共存下で変化せず、これら併用薬剤の血清たん白結合率もルラシドン共存下と非共存下で変わらなかった（2.7.2.2.1.4.1 項参照）。したがって、併用薬剤とルラシドンの併用により、たん白結合を介した相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられた。

3.3.2.2 代謝

ルラシドンは主に代謝により消失し、ルラシドン及び ID-14283 の代謝には主として CYP3A4 が関与することが示されており（2.7.2.2.1.3 項参照）、CYP3A4 の基質となる薬剤や CYP3A4 酵素活性に影響を与える薬剤との併用により薬物相互作用の可能性が推定される。

ルラシドンを CYP3A4 の中等度の阻害剤であるジルチアゼムと併用投与した場合、併用しない場合に比べてルラシドン未変化体の C_{max}（2.1 倍）及び $AUC_{0-\infty}$（2.1 倍）を示した（2.7.2.2.2.4.2.2 項参照）。また、CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾールと併用投与した場合、CYP3A4 阻害に基づくと考えられる未変化体の C_{max}（6.8 倍）及び AUC_{0-last}（9.3 倍）の大きな増大が認められた（2.7.2.2.2.4.2.1 項参照）。一方、CYP3A4 の強い誘導剤であるリファンピシンと併用投与した場合、未変化体の C_{max}（0.15 倍）、AUC_{0-last}（0.17 倍）及び $AUC_{0-\infty}$（0.18 倍）は大きく低下した（2.7.2.2.2.4.2.5 項参照）。

CYP3A4 は性ホルモンやステロイドの代謝に関与しているが、ルラシドンと経口避妊薬を併用投与した場合、経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミンの薬物動態パラメータ、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度にルラシドン併用の影響はないことが示された（2.7.2.2.2.4.2.3 項参照）。

in vitro 試験の結果から、ルラシドンは CYP 酵素に対する誘導能はほとんどなく、臨床でルラシドンによる CYP 酵素の誘導に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.4.3.5 項参照）。また、代表的な CYP 分子種の酵素活性に対しても、薬物動態学的相互作用のリスクについてのカットオフ基準（医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作

用ガイドライン、2018 年）を用いて評価したところ、臨床相互作用試験が必要な阻害能を示さないと判定された。ルラシドンは CYP3A4 活性に対して弱い時間依存的な阻害能を示したが、CYP3A4 の代表基質であるミダゾラムとの臨床相互作用試験で、ルラシドンの併用によるミダゾラムの C_{max}（1.0～1.2 倍）AUC_{0-24}（1.2～1.4 倍）及び $AUC_{0-\infty}$（1.2～1.4 倍）はミダゾラムの用量調節を必要としない程度であった。以上の結果から、臨床でルラシドンによる CYP を介した薬物代謝の阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.4.3.5 項参照）。

3.3.2.3　トランスポーター

In vitro 試験の結果から、ルラシドン及び ID-14283 は P-gp 及び BCRP の基質でなく、また、ルラシドン及び ID-14283 は OATP1B1、OATP1B3 の基質ではないことが示された。したがって、臨床でこれら薬物輸送トランスポーターの阻害剤と併用された場合でもルラシドンの薬物動態は影響を受けないと推察された（2.4.3.7 項参照）。

主要なトランスポーターのうち OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP に対する阻害は、それぞれに対するルラシドン IC_{50} 値が、薬物動態学的相互作用のリスクについてのカットオフ基準（医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン、2018 年）のカットオフ値を超えたことから、臨床相互作用試験は不要と判定された。P-gp に対する IC_{50} はカットオフ値を超えなかったが、P-gp の代表的基質であるジゴキシンとの臨床相互作用試験（DGX-G279 試験）でルラシドン併用はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさず、ルラシドンは臨床では P-gp を阻害しないと考えられた。BCRP に対する IC_{50} は P-gp と同程度でありカットオフ値を超えなかった。BCRP と P-gp は局在や機能面で類似しており、ルラシドンがヒトで P-gp に影響を与えないことが確認されていることから、BCRP に対してもルラシドンが臨床で影響を与える可能性は低いと推察された。以上のように、臨床でルラシドンによるトランスポーター阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.4.3.7 項参照）。

3.3.2.4　その他

リチウムは統合失調症や統合失調感情障害治療で多く用いられており、ルラシドンと併用される可能性が高い。臨床用量のリチウム反復投与とルラシドン 120 mg/日を併用投与した場合、リチウムを併用しない場合に比べてルラシドンの C_{max}（0.9 倍）及び AUC_{0-tau}（1.1 倍）は共に変化しなかった。したがって、リチウムの反復併用投与はルラシドンの薬物動態に影響しないことが示された（2.7.2.2.2.4.4.1 項参照）。

4.　特別な試験

該当しない。

参考文献

1) Medical Review(s). Center For Drug Evaluation And Research. Application Number: 200603 Lurasidone.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000MedR. pdf