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
2.7.6　個々の試験のまとめ

大日本住友製薬株式会社

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AE	adverse event	有害事象
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}xh}$	Area under the concentration-time $curve_{0\text{-}xh}$	0～投与後 x 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration-time $curve_{0\text{-}t}$	0～投与後 t 時間（t：最終測定可能時点）までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time $curve_{0\text{-}\infty}$	投与後無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BARS	Brief Adherence Rating Scale	—
BAS	Barnes Akathisia Scale	Barnes アカシジア尺度
β -hCG	Beta-subunit of human chorionic gonadotropin	—
BMI	Body mass index	肥満度指数
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CAI	Cognitive Assessment Interview	—
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia	—
CGI-BP-S	Clinical Global Impression: Bipolar Version - Severity of Illness	全般印象評価尺度：双極性障害－重症度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	全般印象評価尺度-重症度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance	—
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DGX	Digoxin	ジゴキシン

略号	省略しない表現	日本語
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬剤原性錐体外路症状評価尺度
DIZ	Diltiazem	ジルチアゼム
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, Text Revision)	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版改訂版
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry	二重 X 線吸収法
ECG	Electrocardiogram	心電図
eCRF	Electronic case report form	—
ECT	Electroconvulsive therapy	電気痙攣療法
ENR	—	早期ノンレスポンダー
EPS	extrapyramidal symptom	錐体外路症状
EQ-5D	Euroqol-5 Dimensions	—
EQ-5D-3L	Euroqol-5 Dimensions-3 Levels	—
EQ VAS	Euroqol visual analogue scale	—
ER	—	早期レスポンダー
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle-stimulating hormone	—
GAF	Global Assessment of Functioning	—
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HAL	Haloperidol	ハロペリドール
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety	—
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein	—
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance	インスリン抵抗性指標
HSUQ	Health Services Utilization Questionnaire	—
ITA	Intent to attend	—
ITT	Intent-to-treat	—
KTZ	Ketoconazole	ケトコナゾール
LDL	Low-density lipoprotein	—
Li	Lithium	リチウム

略号	省略しない表現	日本語
LOCF	Last observation carried forward	—
LS Mean	Least-square mean	最小二乗平均値
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	モントゴメリー・アスバーグうつ病評価尺度
MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MAPLV	markedly abnormal post-baseline laboratory values	—
MAPVS	markedly abnormal post-baseline vital signs	—
MAR	missing at random	—
MCCB	MATRICS Consensus Cognitive Battery	—
MDZ	Midazolam	ミダゾラム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
mITT	modified intent-to-treat population	—
MMRM	Mixed Model Repeated Measure	反復測定型の混合モデル（法）
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire	—
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	—
NNT	Numbers needed to treat	—
OC	Oral contraceptive	経口避妊薬
OLZ	Olanzapine	オランザピン
OTC drug	over-the-counter drug	一般用医薬品
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PANSS-P	Positive and Negative Syndrome Scale Positive Subscale	PANSS 陽性症状サブスケール
PIRS-2	Pittsburgh Insomnia Rating Scale	—
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
QIDS-SR$_{16}$	Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report	—
Q-LES-Q-SF	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction	—

略号	省略しない表現	日本語
	Questionnaire-Short Form	
QOL	Quality of Life	—
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcB	Bazett's corrected QT interval	Bazett 補正 QT
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 補正 QT
QTcS	Sagie's corrected QT interval	Sagie 補正 QT
QTP	Quetiapine XR	クエチアピン徐放製剤
RFP	Rifampicin	リファンピシン
RIS	Risperidone	リスペリドン
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects	Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度
SCID-CT	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinical Trials Version	DSM-IV 精神障害のための構造化面接－臨床試験版
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale	—
SE	Standard error	標準誤差
SF-12	SF-12 Health Survey	—
SF-12v2	Short Form-12v2 Health Survey	—
SLOF	Modified Specific levels of functioning	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TEAE	treatment-emergent adverse event	—
TSH	Thyroid-stimulating hormone	—
UPSA-B	UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA) Brief Version	UCSD 日常生活技能簡易評価尺度
VPA	valproate/divalproex	バルプロ酸
Vz/F	Apparent volume of distribution at terminal phase (correlated with λ_Z)	—
YMRS	Young Mania Rating Scale	—
ZIP	Ziprasidone	ジプラシドン
λ_Z	Terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の試験の概要を、第 5 部の試験報告書と同じ順序で記載した。有害事象名の記載は第 5 部の試験報告書どおりとした。臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
国内食事の影響検討試験#1 （FE-JP12）	ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討	非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	健康成人男性	各期 LUR 20 mg を朝食後又は空腹時に単回経口投与	16 名 [a]（食後投与先行群 8 名、空腹時投与先行群 8 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.1.1.01 /2.7.6.1
国内 BE 試験 （BE-J053）	ルラシドン 40 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性の検討	非盲検、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー	健康成人男性	各期 LUR 40 mg を朝食後に単回経口投与（試験製剤 40 mg 錠、標準製剤 20 mg 錠）	36 名（試験製剤先行群 18 名、標準製剤先行群 18 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.1.2.01 /2.7.6.2
海外 BE 試験 （BE-G263）	ルラシドン 25%[c] 含有製剤と 12.5%[c] 含有製剤の生物学的同等性の検討 c) フィルムコーティング層を除く素錠の有効成分の含有率（以下、海外 BA 試験#1,2 同様）	非盲検、ランダム化、3 期 2 順序クロスオーバー、	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	各期 LUR 120 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与（合計 21 日間）（試験製剤 120 mg 錠、標準製剤 40 mg 錠）	55 名（試験→標準→試験製剤投与群 27 名、標準→試験→標準製剤投与群 28 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.1.2.02 /2.7.6.3
海外 BA 試験#1 （BA-G251）	ルラシドン 25% [c] 含有製剤と 12.5% [c] 含有製剤の相対的 BA、食事の影響及び安全性の検討	非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー	健康成人（男性及び女性）	各期 LUR 20 mg（25%含有製剤 [c] 又は 12.5%含有製剤 [c]）を朝食後又は空腹時に単回経口投与	23 名 [b]	完了、完全な報告書	参考	5.3.1.2.03 /2.7.6.4

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 BA 試験#2 （BA-G252）	ルラシドン 12.5%[c]含有製剤と、6.4%[c]含有製剤又は 15.8%[c]含有製剤の相対的 BA、及び各剤の安全性の検討 ルラシドン（6.4%[c]含有製剤又は 15.8%[c]含有製剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響検討	非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー	健康成人（男性及び女性）	各期 LUR 20 mg（12.5%含有製剤 [c]、6.4%含有製剤 [c]又は 15.8%含有製剤 [c]）を朝食後又は空腹時に単回経口投与	19 名	完了、完全な報告書	参考	5.3.1.2.04 /2.7.6.5
国内単回投与試験 （SAD-J019）	ルラシドンを単回投与したときの安全性、薬物動態及び臨床薬理学的特性の検討	単施設、単盲検、プラセボ対照	健康成人男性	LUR 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、20、30 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与	54 名 [a]［LUR 群 42 名（0.1～1 mg 各 3 名、2.5～30 mg 各 6 名）、プラセボ群 12 名］	完了、完全な報告書	評価	5.3.3.1.01 /2.7.6.6
国内反復投与試験 （MD-JP13）	ルラシドンを反復投与したときの安全性、薬物動態及び心理作業検査に及ぼす影響の検討	ランダム化、単盲検、プラセボ対照	健康成人男性	LUR 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に 7 日間反復経口投与（7 日目は朝食後のみ）	11 名（LUR 群 8 名、プラセボ群 3 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.3.1.02 /2.7.6.7
国内定量脳波検討試験（EEG-J013）	ルラシドンを投与したときの中枢薬理作用、安全性及び薬物動態の検討、及び定量脳波学的検討	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	健康成人男性	各期 LUR 20 mg、40 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与	15 名（P→20 mg→40 mg 投与群 5 名、20 mg→P→40 mg 投与群 5 名、20 mg→40 mg→P 投与群 5 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.3.1.03 /2.7.6.8

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外単回投与試験（SAD-G001）	ルラシドンを単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の検討	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、交互進行群	健康成人男性	LUR 10、40、100、140 mg 又はプラセボ（A 群）、20、80、120、160 mg 又はプラセボ（B 群）を朝食後に単回経口投与。A 群・B 群に交互に投与	18 名 [a]（A 群 9 名、B 群 9 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.1.04 /2.7.6.9
海外反復投与試験（MD-G002）	ルラシドンを反復投与したときの安全性、忍容性及びの検討	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人男性	LUR 40 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（A 群）、80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回（B 群）、朝夕食後に 6 日間反復経口投与	19 名（LUR 40 mg 群 7 名、80 mg 群 6 名、プラセボ群 6 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.1.05 /2.7.6.10
海外 RI-カルボニル PK 試験（RIC-G184）	Carbonyl-^{14}C で標識したルラシドンを単回投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態の検討	非盲検	健康成人男性	Carbonyl-^{14}C 標識 LUR 40 mg（懸濁液）を朝食後に単回経口投与	5 名 [b]	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.1.06 /2.7.6.11
海外 RI-イソチアゾリル PK 試験（RIT-G262）	Isothiazolyl-3-^{14}C で標識したルラシドンを単回投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態の検討	非盲検	健康成人男性	Isothiazolyl-3-^{14}C 標識 LUR 40 mg（懸濁液）を朝食後に単回経口投与	6 名 [b]	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.1.07 /2.7.6.12
国内患者 PK 試験（PK-J017）	ルラシドンの定常状態下での薬物動態、有効性及び安全性の検討	非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	LUR 20～80 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与。初回投与量 20 mg、増減は 20 mg 単位	20 名 [a]	完了、完全な報告書	評価	5.3.3.2.01 /2.7.6.13

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外最大耐量試験 #1（MTD-G160）	ルラシドンの最大耐量の検討	単盲検、固定用量、用量漸増	統合失調症患者	ウォッシュアウト期： プラセボを 1 日 1 回朝食後に 4 日間経口投与 治療期： LUR 120、140 又は 160 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 日間経口投与	23 名 [a]（LUR 120 mg/日群 8 名、140 mg/日群 8 名、160 mg/日群 7 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.2.02 /2.7.6.14
海外最大耐量試験 #2（MTD-G217）	ルラシドンの最大耐量の検討	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	統合失調症患者	固定用量投与（コホート 1～7）： LUR 160、200、240、280、320、400、520 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 6 日間経口投与（逐次用量漸増） コホート 8： LUR 200、400、520、600 mg を 1 日 1 回 2 日間ずつ漸増しながら計 8 日間経口投与	68 名（LUR 投与 52 名、プラセボ投与 16 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.2.03 /2.7.6.15
国内高齢者 PK 試験（ELD-J049）	ルラシドンを高齢者及び非高齢者に単回投与したときの薬物動態及び安全性の比較	無対照、非盲検、並行群間比較	健康成人男性（高齢者又は非高齢者）	LUR 20 mg を朝食後に単回経口投与	20 名 [a]（高齢者 12 名、非高齢者 8 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.3.3.01 /2.7.6.16
海外肝障害患者 PK 試験（HEP-G264）	ルラシドンの薬物動態及び安全性に対する肝機能障害の有無による影響の検討	非盲検	肝機能障害患者又は健康成人	LUR 20 mg を朝食後に単回経口投与	21 名 [a]（肝機能障害患者 15 名、健康成人 6 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.3.02 /2.7.6.17

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外腎障害患者 PK 試験 （REN-G265）	ルラシドンの薬物動態及び安全性に対する腎機能障害の有無による影響の検討	非盲検	腎機能障害患者又は健康成人	LUR 40 mg を朝食後に単回経口投与	36 名 [a]（腎機能障害患者 27 名、健康成人 9 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.3.03 /2.7.6.18
海外高齢者 PK 試験（ELD-G253）	ルラシドンを高齢者に単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の検討	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人（高齢者又は非高齢者）	LUR 20 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与	12 名（20 mg 群 9 名、プラセボ群 3 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.3.04 /2.7.6.19
国内食事の影響検討試験#2 （FE-J054）	ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	非盲検、ランダム化、2 用法 2 期クロスオーバー	健康成人男性	各期 LUR 40 mg を朝食後（低脂肪食）又は空腹時に単回経口投与	12 名（食後先行投与群 6 名、空腹時投与先行群 6 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.3.4.01 /2.7.6.20
海外食事の影響検討試験#1 （FE-G267）	ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響［条件（カロリー、脂肪）］の検討	非盲検、ランダム化、6 群 6 期クロスオーバー	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	各期 LUR 120 mg を 1 日 1 回朝食後に 5 日間経口投与（合計 30 日間）。各期の食事条件は、カロリー、脂肪、空腹時の有無を組み合わせて 6 種類を設定	26 名 [a]	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.02 /2.7.6.21
海外食事の影響検討試験#2 （FE-G294）	ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響［条件（カロリー、脂肪）］の検討	非盲検、ランダム化、4 群 4 期クロスオーバー	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	各期 LUR 120 mg を 1 日 1 回朝食後に 5 日間経口投与（合計 20 日間）。各期の食事条件は、カロリー、脂肪、空腹時の有無を組み合わせて 4 種類を設定。	16 名 [a]	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.03 /2.7.6.22

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 DDI（ケトコナゾール）試験（KTZ-G183）	ルラシドンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響及び併用時の安全性の検討	非盲検、1-way シーケンシャル	健康成人男性	KTZ を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復投与。そのうち 1 日のみ LUR を併用投与。	9 名 [a)]（KTZ を併用投与した被験者で薬物動態解析対象集団となったもの）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.04 /2.7.6.23
海外 DDI（経口避妊薬）試験（OC-G246）	経口避妊薬の薬物動態に及ぼすルラシドンの影響及び併用時の安全性の検討	二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー	健康成人女性	導入期、第 1 期、第 2 期（各 28 日間）経口避妊薬を 1 日 1 回経口投与（第 1 期及び第 2 期の Day 12～21 の 10 日間は LUR 40 mg 又はプラセボ併用投与）。	23 名 [a)]（LUR 先行投与群 12 名、プラセボ先行投与群 11 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.05 /2.7.6.24
海外 DDI（リチウム）試験（Li-G247）	ルラシドンの薬物動態に及ぼすリチウムの影響及び併用時の安全性の検討	非盲検、2 期逐次	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	LUR 120 mg を Li 600 mg と共に 8 日間経口投与（LUR は 1 日 1 回朝食後、Li は 1 日 2 回朝夕食後）。	20 名 [a)]（Li を併用投与した被験者で薬物動態解析対象集団となったもの）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.06 /2.7.6.25
海外 DDI（ミダゾラム）試験（MDZ-G269）	ミダゾラムの薬物動態に対するルラシドンの影響（単回又は反復）及び併用時の安全性の検討	非盲検、逐次	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	LUR 120 mg を Day 6～13 に朝食後 8 日間反復経口投与。MDZ 5 mg を Day 1、6、13 の朝食後単回経口投与（Day 6、13 は LUR と MDZ の併用投与）。	23 名 [a)]（MDZ を併用投与した被験者で薬物動態解析対象集団となったもの）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.07 /2.7.6.26
海外 DDI（リファンピシン）試験（RFP-G270）	ルラシドンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響及び併用時の安全性の検討	非盲検、2 期逐次	健康成人	LUR 40 mg を Day 1、8 に朝食後単回投与。RFP 600 mg を Day 1～8 に朝食後反復投与（Day1、8 は LUR と RFP の併用投与）。	20 名 [a)]（RFP を併用投与した被験者で薬物動態解析対象集団となったもの）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.08 /2.7.6.27

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 DDI（ジゴキシン）試験（DGX-G279）	ジゴキシンの薬物動態に対するルラシドンの影響（単回又は反復）及び併用時の安全性の検討	非盲検、逐次的	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	LUR 120 mg を Day 6～13、1 日 1 回 8 日間反復経口投与。DGX 0.25 mg を Day 1、13 に単回経口投与（Day 13 は LUR と DGX の併用投与）。	23 名 a)（DGX を併用投与した被験者で薬物動態解析対象集団となったもの）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.09 /2.7.6.28
海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）	ルラシドンの薬物動態に及ぼすジルチアゼムの影響及び併用時の安全性の検討	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、順序固定 2 期	健康成人	LUR 20 mg 又はプラセボを Day 5 に単回経口投与。DIZ 240 mg を Day 1～7 に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（Day 5 は LUR と DIZ の併用投与）。	14 名 a)（LUR 群 12 名、プラセボ群 2 名）（DIZ 併用）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.4.10 /2.7.6.29
海外 PET 試験（PET-G180）	ルラシドンを単回投与したときの脳内ドーパミンタイプ 2 受容体占有率の検討	非盲検、用量漸増投与	健康成人男性	LUR 10、20、40、60 又は 80 mg を朝食後に単回投与	21 名 a)（10、20、40 及び 80 mg 各 4 名、60 mg 5 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.4.1.01 /2.7.6.30
海外 T-QT 試験（QT-G249）	ルラシドンの QT 間隔に及ぼす影響の検討	実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、3 群並行群間比較	統合失調症又は統合失調感情障害患者	LUR 120、120～600 mg 又は ZIP 160 mg を 1 日 1 回朝食後に 11 日間反復投与。120～600 mg の初回投与量は 120 mg、7 日目以降 600 mg	87 名（LUR 120 mg 群 29 名、120～600 mg 群 29 名、ZIP 群 29 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.4.2.01 /2.7.6.31

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
Pan-AsiaP3 試験 （P3-J002）	ルラシドンを統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	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	統合失調症患者	観察期（単盲検）： プラセボを 1 日 2 回朝夕食後 1 週間経口投与 治療期： LUR 40 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回朝食後に、あるいは RIS4 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に 6 週間経口投与。ただし、LUR 80 mg は 40 mg から、RIS は 2 mg から 2 週間で漸増。	460 名（LUR 40 mg 群 131 名、80 mg 群 131 名、RIS 群 65 名、プラセボ群 133 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.01-S /2.7.6.32
Pan-Asia 追加 P3 試験（P3-J056）	ルラシドンを統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	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	急性増悪期の統合失調症患者	観察期（単盲検）： プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間食後に経口投与 治療期： LUR 40 mg、80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与。ただし LUR 80 mg は 40 mg を 1 週間投与した後、80 mg を 5 週間投与。	457 名（LUR 40 mg 群 150 名、80 mg 群 155 名、プラセボ群 152 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.02-S /2.7.6.33
国内 P2b 試験 （P2-J001）	ルラシドンを統合失調症患者に 8 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、無対照、並行群間比較	統合失調症患者	減量期： LUR 非投与（最大 4 週間）。前治療薬の減量（ハロペリドール換算 12 mg/超）。 治療期： LUR 20、40 又は 80 mg を 1 日 1 回食後に 8 週間経口投与	208 名（LUR 20 mg 群 71 名、40 mg 群 72 名、80 mg 群 65 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.03-S /2.7.6.34

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 P3（Pearl#1）試験（P3-G229）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	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	急性増悪期の統合失調症患者	ウォッシュアウト期（単盲検）： プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間食後に経口投与 二重盲検期： LUR 40、80、120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与	500 名（LUR 40 mg 群 125 名、80 mg 群 123 名、120 mg 群 124 名、プラセボ群 128 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.04-S /2.7.6.35
海外 P3（Pearl#2）試験（P3-G231）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	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	急性増悪期の統合失調症患者	ウォッシュアウト期（単盲検）： プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間食後に経口投与 二重盲検期： LUR 40、120 mg、OLZ 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与	478 名（LUR 40 mg 群 120 名、120 mg 群 119 名、OLZ 群 123 名、プラセボ群 116 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.05-S /2.7.6.36
海外 P3（Pearl#3）試験（P3-G233）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	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	急性増悪期の統合失調症患者	ウォッシュアウト期（単盲検）： プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間朝食後に経口投与 二重盲検期： LUR 80、160 mg、QTP 600 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与	488 名（LUR 80 mg 群 125 名、160 mg 群 121 名、QTP 群 120 名、プラセボ群 122 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.06-S /2.7.6.37

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 P3（Pearl#3）継続長期試験（P3E-G234）	ルラシドンを P3-G233 試験を完了した統合失調症患者に 12 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、漸増漸減法、並行群間比較	P3-G233 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40～160 mg、又は QTP 200～800 mg を 1 日 1 回 12 ヵ月間食後に経口投与	移行被験者 292 名（LUR 80 mg→LUR 群 72 名、LUR 160 mg→LUR 群 79 名、プラセボ→LUR 群 56 名、QTP→QTP 群 85 名） 各投与群名は、P3-G233 試験及び P3E-G234 試験で投与された薬剤を示す。	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.07-S /2.7.6.38
海外 P3（Pearl safety）試験（LTS-G237）	ルラシドンを慢性統合失調症又は統合失調感情障害の患者に 12 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、実薬対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較	臨床的に安定な慢性統合失調症、又は統合失調感情障害の患者	移行期： 抗精神病薬を中止 二重盲検期： LUR 40～120 mg 又は RIS 2～6 mg を 1 日 1 回 12 ヵ月間食後に経口投与	629 名（LUR 群 427 名、RIS 群 202 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.08-S /2.7.6.39
海外 P2a 試験（P2-G006）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	ウォッシュアウト期： プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間食後に経口投与（単盲検） 二重盲検期： LUR 40、120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与	149 名（LUR 40 mg 群 50 名、120 mg 群 49 名、プラセボ群 50 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.09-S /2.7.6.40

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 P2b 試験 （P2-G049）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	ウォッシュアウト期： プラセボを 1 日 1 回 3～4 日間食後に経口投与 二重盲検期： LUR 20、40、80 mg、プラセボ又は HAL 10 mg を 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与	356 名（LUR 20 mg 群 71 名、40 mg 群 67 名、80 mg 群 71 名、HAL 群 72 名、プラセボ群 72 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.10-S /2.7.6.41
海外 P2b 継続長期試験（P2E-G174）	ルラシドンを P2-G049 試験を完了した統合失調症患者に 26 週間投与したときの安全性の検討	多施設共同、無対照、ランダム化、非盲検（投与量は盲検）、並行群間比較	P2-G049 試験を完了した統合失調症患者	移行期： LUR 20、40 又は 80 mg を 1 日 1 回食後に 1 週間経口投与 非盲検期： LUR 20、40 又は 80 mg を 1 日 1 回 25 週間食後に経口投与	移行被験者数 98 名（LUR 20 mg 群 32 名、40 mg 群 33 名、80 mg 群 33 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.11-S /2.7.6.42
海外 P2 試験 （P2-G196）	ルラシドンを統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	統合失調症患者	ウォッシュアウト期（単盲検）： プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間食後に経口投与 二重盲検期： LUR 80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与	180 名（LUR 80 mg 群 90 名、プラセボ群 90 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.12-S /2.7.6.43

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外ジプラシドン対照試験 （P2-G254）	ルラシドンを慢性統合失調症又は統合失調感情障害の患者に 3 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	臨床的に安定な慢性統合失調症、又は統合失調感情障害の患者	ウォッシュアウト期： プラセボを 1 日 1 回 1～7 日間食後に経口投与 二重盲検期： LUR 120 mg 又は ZIP160 mg を 1 日 1 回朝食後に 3 週間経口投与	307 名（LUR 120 mg 群 154 名、ZIP 群 153 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.13-S /2.7.6.44
海外スイッチング試験（SWT-G289）	ルラシドンを症候性の統合失調症又は統合失調感情障害の患者に、他の抗精神病薬から切り替えて 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較	臨床的に安定だが症候性の統合失調症、又は統合失調感情障害の患者	LUR40～120 mg を 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与。最初の 2 週間で 40 mg 又は 80 mg に漸増	244 名（LUR 40→40 mg 群 74 名、40→80 mg 群 88 名、80→80 mg 群 82 名） 各投与群名は、最初の 2 週間での漸増用量を示す。	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.14-S /2.7.6.45
国内 P2a 試験 （P2-J016）	ルラシドンを統合失調症患者に 8 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	減量期： LUR 非投与（2～4 週間）。前治療薬を減量又は中止。 治療期： LUR 20～80 mg を 1 日 1 回食後に 8 週間経口投与。初回投与量 20 mg、増減量は 20 mg 単位	69 名 [a)]	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.2.01-S /2.7.6.46

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
国内 P2b 継続長期試験（P2E-J036）	ルラシドンを P2-J001 試験を完了した統合失調症患者に 44 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	P2-J001 試験を完了した統合失調症患者	LUR 20～80 mg を 1 日 1 回食後に 44 週間経口投与。初回投与量 40 mg で 120 mg まで増量可、増減量は 20 mg 単位	99 名 [a]	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.2.02-S /2.7.6.47
国内追加長期試験（LTS-J048）	ルラシドンを統合失調症患者に 52 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	減量期： LUR 非投与（最大 4 週間）。前治療薬を減量。 治療期： LUR 40～120 mg を 1 日 1 回食後に 52 週間経口投与。初回投与量 40 mg、増減量は 20 mg 単位	186 名 [b]	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.2.03-S /2.7.6.48
海外 P3（Pearl#1）継続長期試験（P3E-G229）	ルラシドンを P3-G229 試験を完了した統合失調症患者に 22 ヵ月間投与したときの安全性の検討	多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法	P3-G229 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40～120 mg を 1 日 1 回食後に 22 ヵ月間経口投与。初回投与量 80 mg、漸増漸減は 4 回まで可	移行被験者数 251 名（LUR 40→LUR mg 群 62 名、80→LUR 群 65 名、120→LUR 群 65 名、プラセボ→LUR 群 59 名） 各投与群名は、P3-G229 試験及び P3E-G229 試験で投与された薬剤を示す。	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.04-S /2.7.6.49

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 P3（Pearl#2）継続長期試験（P3E-G231）	ルラシドンを P3-G231 試験を完了した統合失調症患者に 6 ヵ月間投与したときの安全性の検討	多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法	P3-G231 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40～120 mg を 1 日 1 回食後に 6 ヵ月間経口投与。初回投与量 80 mg、漸増漸減は 4 回まで可	移行被験者数 254 名（LUR 40→LUR mg 群 69 名、120→LUR 群 49 名、QLZ→LUR 群 71 名、プラセボ→LUR 群 65 名） 各投与群名は、P3-G231 試験及び P3E-G231 試験で投与された薬剤を示す。	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.05-S /2.7.6.50
海外 P3（Pearl safety）継続長期試験（LTSE-G237）	ルラシドンを LTS-G237 試験を完了した慢性統合失調症又は統合失調感情障害の患者に 6 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	LTS-G237 試験を完了した、臨床的に安定な統合失調症又は統合失調感情障害の患者	移行期： プラセボを 1 日 1 回 3 日間食後に経口投与 非盲検期： LUR 40～120 mg を 1 日 1 回食後に 6 ヵ月間経口投与。最初の 1 週間は 80 mg	移行被験者数 223 名（LUR 群 136 名、RIS 群 87 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.06-S /2.7.6.51
海外 P2 継続長期試験（P2E-G199）	ルラシドンを P2-G196 試験を完了した統合失調症患者に 12 ヵ月間投与したときの安全性の検討	多施設共同、無対照、非盲検	P2-G196 試験を完了した統合失調症患者	LUR 80 mg を 1 日 1 回食後に 12 ヵ月間経口投与	61 名 [b)]	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.07-S /2.7.6.52

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外スイッチング継続長期試験（SWTE-G290）	ルラシドンを SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害の患者に 24 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法	SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害の患者	SWT-G289 試験の最終投与時と同じ用量の LUR を 1 日 1 回 1 週間経口投与後、LUR 40～120 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	移行被験者数 149 名	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.08-S /2.7.6.53
海外メンテナンス試験（MTN-G238）	ルラシドンを統合失調症の患者に 28 週間投与したときの維持療法での有効性及び安全性の検討	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	統合失調症患者	非盲検期： LUR 40 mg を 1 日 1 回夕食後後に 3 日間経口投与。その後 LUR 40 又は 80 mg を 1 日 1 回 12～24 週間経口投与（漸増漸減）。最後の 4 週間は 40 又は 80 mg で固定 二重盲検期： LUR（40～80 mg 漸増漸減）又はプラセボを 1 日 1 回夕食後後に 28 週間経口投与。LUR の開始用量は非盲検期の最終投与量	285 名（LUR 群 144 名、プラセボ群 141 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.15-S /2.7.6.54

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307）	ルラシドンを統合失調症患者に12週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検	以下のいずれかを満たした統合失調症患者 ・MTN-G238試験で再発が認められた ・MTN-G238試験の二重盲検期を完了した ・MTN-G238試験の中止時点でMTN-G238試験の非盲検期又は二重盲検期に組み入れられていた	最初の7日間はLUR 40 mg、8日目以降は40又は80 mgを1日1回夕食後に12週間経口投与（漸増漸減）	移行被験者数 191名（LUR→LUR群97名、プラセボ→LUR群88名、NR→LUR群*6名） *MTN-G238試験の中止時点で非盲検期にLURを投与された被験者	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.09-S /2.7.6.55
海外P3（Pearl safety）サブスタディ（LTS-G237サブスタディ）	LTS-G237試験の被験者のうち認知機能の評価に同意が得られたものにルラシドンを6ヵ月以上投与したときの認知機能障害の改善効果の検討	多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較	LTS-G237試験の被験者のうち、治験依頼者が指定した米国の実施医療機関で、認知機能の評価に同意が得られたもの	LTS-G237試験と同じく以下の通り 移行期： 抗精神病薬を中止 二重盲検期： LUR 40～120 mg又はRIS 2～6 mgを1日1回12ヵ月間食後に経口投与	323名（LUR群220名、RIS群103名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.08-C-S /2.7.6.56
Pan-asia追加P3継続長期試験（P3E-J057）	ルラシドンをP3-J056試験を完了した統合失調症患者に26週間投与したときの安全性と有効性の検討	多施設共同、非盲検	P3-J056試験を完了した統合失調症患者	LUR 40又は80 mgを1日1回食後に26週間経口投与。（漸増漸減）初回投与は40 mg。	移行被験者数283名（プラセボ→LUR群95名、LUR 40 mg→LUR群91名、LUR 80 mg→LUR群97名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.2.10-S /2.7.6.57

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 LDHD 試験 （LDHD-G303）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性と安全性の検討	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	急性増悪期の統合失調症患者	LUR 20 mg、80 mg、160 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間夕食後に経口投与	412 名（LUR 20 mg 群 101 名、LUR 80 mg 群 199 名、プラセボ群 112 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.16-S /2.7.6.58
JEWEL 試験 （P3-J066）	ルラシドンを急性増悪期の統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性と安全性の検討	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	急性増悪期の統合失調症患者	LUR 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間夕食後に経口投与	483 名（LUR 40 mg 群 247 名、プラセボ群 236 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.17-S /2.7.6.59
JEWEL 継続試験 （P3E-J067）	ルラシドンを P3-J066 試験を完了した統合失調症患者に 12 週間投与したときの有効性と安全性の検討	多施設共同、非盲検	P3-J066 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与。（漸増漸減）初回投与量は 40 mg。	移行被験者数 289 名（プラセボ→LUR 群 141 名、LUR 40 mg→LUR 群 148 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.2.11-S /2.7.6.60
中国単回投与試験 （SAD-CN002）	ルラシドンを単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の検討	単施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人男性	LUR 20 mg、40 mg、80 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与	37 名（LUR 20 mg 群 8 名、LUR 40 mg 群 8 名、LUR 80 mg 群 12 名、プラセボ群 9 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.1.08 /2.7.6.61
中国反復投与試験 （MD-CN003）	ルラシドンを反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の検討	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	健康成人男性	LUR 40 mg 又はプラセボを朝食後に 5 日間反復経口投与	14 名（LUR 40 mg 群 10 名、プラセボ群 4 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.3.1.09 /2.7.6.62

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
中国 P3 試験（P3-CN004）	ルラシドンを統合失調症患者に 6 週間投与したときの有効性と安全性の検討	多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較	統合失調症	LUR 40 mg～80 mg 又は RIS 2～6 mg を夕食後に 6 週間経口投与。	388 名（LUR 群 194 名、RIS 群 194 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.18-S /2.7.6.63
海外 Extended Use 試験（P3E-G298）	P-P3E-G256 試験又は MTNE-G307 試験を完了したものにルラシドンを長期投与したときの安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検	統合失調症、双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）	LUR 20～80 mg を最大 18 ヵ月 1 日 1 回食後に経口投与。（漸増漸減）初回投与は P-P3E-G256 又は MTNE-G307 試験の最終の用量。 治験依頼者の都合により早期に試験中止。	移行被験者数 162 名（256-Lur 群 122 名、307-Lur 群 40 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.12-S /2.7.6.64
ELEVATE 試験（BP-P3-J001）	ルラシドンを双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	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	双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）	LUR 20～60 mg、80～120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与（漸増漸減）初回投与は 20 mg。	525 名（LUR 20-60 mg 群 184 名、LUR 80-120 mg 群 169 名、プラセボ群 172 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.01-B /2.7.6.65
ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）	ルラシドンを双極 I 型障害患者に長期投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検	双極 I 型障害患者	LUR 20～120 mg を 1 日 1 回夕食後に 28 週間（日本以外）又は 52 週間（日本）経口投与。（漸増漸減）初回投与は 60 mg（先行試験を完了した患者）及び 20 mg（先行試験に参加していない患者）。	495 名（LUR 20-LUR 群 152 名、LUR 80-LUR 群 129 名、NR-LUR 群 82 名、PBO-LUR 群 132 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.2.01-B /2.7.6.66

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
海外 P3（PREVAIL#1）試験（BP-P3-G235）	ルラシドンを双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）	LUR 20～120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与。（漸増漸減）初回投与は 20 mg。	348 名（LUR 20-120 mg 群 183 名、プラセボ群 165 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.02-B /2.7.6.67
海外 P3（PREVAIL#2）試験（BP-P3-G236）	ルラシドンを双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）	LUR 20～60 mg、80～120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与。初回投与は 20 mg。	505 名（LUR 20-60 mg 群 166 名、80-120 mg 群 169 名、プラセボ群 170 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.03-B /2.7.6.68
海外 P3（PREVAIL#3）試験（BP-P3-G292）	ルラシドンを双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）に 6 週間投与したときの有効性及び安全性の検討	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）	LUR 20～120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与。初回投与は 20 mg。	356 名（LUR 20-120 mg 群 180 名、プラセボ群 176 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.1.04-B /2.7.6.69
海外 P3（PREVAIL）継続長期試験（BP-P3E-G256）	BP-P3-G235 試験、BP-P3-G236 試験又は BP-P3-G292 試験を完了したものにルラシドンを 24 週間投与したときの安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検	双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）	LUR 20～120 mg を 1 日 1 回夕食後に 24 週間経口投与。（漸増漸減）初回投与は 60 mg。	817 名（Adj-Lur 群 254 名、Adj-Pbo 群 244 名、Mono-Lur 群 212 名、Mono-Pbo 群 107 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.02-B /2.7.6.70

試験名（試験略号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量・投与方法 投与期間	ランダム化被験者数 （ただし a) 投与被験者数、b) 登録被験者数）	試験の進行状況、報告書の種類	区分	資料番号 /CTD2.7.6.X
PERSIST 試験 （BP-P3-J296）	ルラシドンを双極 I 型障害患者に 28 週間投与したときの維持療法での有効性及び安全性の検討	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	双極 I 型障害患者	非盲検期： LUR 20～80 mg を 1 日 1 回夕食後に 12～20 週間投与。（漸増漸減）初回投与は 20 mg。 二重盲検期： LUR 20～80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 28 週間経口投与。（漸増漸減）初回投与は非盲検期の最後の用量。	非盲検期： 962 名 二重盲検期： 496 名（LUR 20-80 mg 群 246 名、プラセボ群 250 名）	完了、完全な報告書	評価	5.3.5.1.05-B /2.7.6.71
PERSIST 継続試験 （BP-P3E-J308）	ルラシドンを双極 I 型障害患者に 12 週間投与したときの安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検	以下のいずれかを満たした双極 I 型障害患者 ・BP-P3-J296 試験の二重盲検期を完了した ・BP-P3-J296 試験で再発が認められた ・BP-P3-J296 試験の中止時点で BP-P3-J296 試験の非盲検期に組み入れられていた	LUR 20～80 mg を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与。（漸増漸減）初回投与は 40 mg。	377 名（LUR-LUR+ Li/VPA 群 190 名、PBO-LUR+ Li/VPA 群 182 名、NR-LUR+ Li/VPA 群 5 名）	完了、完全な報告書	参考	5.3.5.2.03-B /2.7.6.72

a) 投与開始被験者数、b) 登録被験者数、c) フィルムコーティング層を除く素錠の有効成分の含有率

LUR, Lurasidone; HAL, Haloperidol; OLZ, Olanzapine; QTP, Quetiapine XR; RIS, Risperidone; ZIP, Ziprasidone; KTZ, Ketoconazole; Li, Lithium; MDZ, Midazolam; RFP, Rifampicin; DGX, Digoxin; DIZ, Diltiazem

1. 国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）

評価資料 5.3.1.1.01

1.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

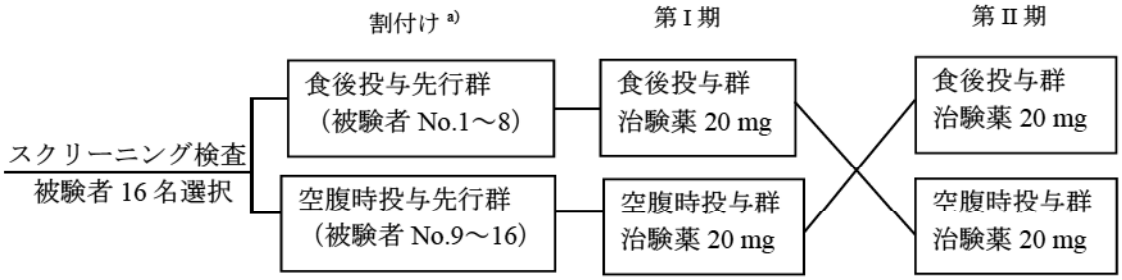
試験の目的

健康成人男性を対象として、ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響並びに安全性について検討する。

試験デザイン

非盲検、2 群 2 期クロスオーバー

図 2.7.6. 1-1　治験のフローチャート



a) 被験者を食後投与先行群と空腹時投与先行群に割り付け、第 I 期と第 II 期に投与方法を変えて実施した。

治験期間

第 I 期の投与日の 8 日後に第 I 期の事後検査、15 日目に第 II 期の投与、22 日目に第 II 期の事後調査を行うこととした。第 I 期と第 II 期の投与日の間隔は 2 週間とした。

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) 性別：男性
2) 年齢：20 歳以上 35 歳未満の者
3) 「説明文書および同意文書」によりスクリーニング検査前の同意を得た者

【除外基準】

＜スクリーニング検査時の除外基準＞

1) 体重が「(身長 －100) × 0.9」の ±20%以内に入らない者
2) 自他覚症状に治療又は追跡観察を要すると判断される所見が認められる者
3) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、胃潰瘍などの消化器系の疾患、神経系疾患、胃腸管部位の手術歴のある者
4) 薬物過敏症又はアレルギー性疾患の既往のある者
5) 神経学的所見が認められる者
6) 日中の眠気又は夜間の不眠が日常生活に支障を来している者
7) 薬物常用歴のある者
8) 本治験開始 1 週間前から 4 週間に本治験薬以外の薬剤を服用する必要がある者
9) アルコール常用者（1 日平均ビール中瓶 2 本又は日本酒二合以上の量のアルコールを飲む者）
10) 投与当日の 7:00 から翌日の 9:00 の観察・検査後まで禁煙できない者
11) 慢性の下痢の者
12) 暴飲、暴食を毎食行う者
13) 入院中、コーヒー、コーラ、紅茶、緑茶などのカフェイン飲料の摂取を止められない者
14) 本治験の第 1 期投薬日前 6 ヵ月以内に新有効成分医薬品の第 1 相臨床試験に参加した者、4 ヵ月以内にその他の臨床試験に参加した者
15) 本治験の第 1 期投薬日前 3 ヵ月以内に献血（400 mL 以上の採取）に参加した者
16) 高血圧（収縮期 150／拡張期 90 mmHg 以上）の者
17) 息切れが認められる者
18) 心電図、脳波検査、臨床検査、及びウイルス検査において、治験責任医師又は治験分担医師が施設の基準と比較して医学的に問題がある（治療又は追跡検査の必要がある）と判断した者
19) 血清中プロラクチンが実施医療機関の基準値の上限を超えている者
20) ホルター心電図にて 2 連発以上の心室性期外収縮を認めた者
21) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断する理由のある者

＜第 I 期の投薬直前の除外基準＞

1) 投与前日に、問診を実施し、次の除外基準に抵触していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
   - 自他覚症状に問題がある（治療又は経過観察の必要がある）者
   - 第 I 期の投与日の前 1 週間以内に何らかの薬物を服用した者
   - 第 II 期の事後検査時までに治験薬以外の他の薬物の投与される必要のある者
2) 投与前日に、次の検査を実施し、医療機関の基準値と比較して医学的に問題がある（治

療又は追跡検査の必要がある）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

a) 臨床検査

i) 血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC

ii) 生化学的検査：総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、CPK

iii) 尿検査（定性）：蛋白、糖、ウロビリノーゲン

b) バイタルサイン

体温（腋下）、血圧・脈拍数（臥位）、呼吸数

c) 12 誘導心電図

3) 投与日に、臨床観察、バイタルサイン測定、12 誘導心電図を実施し、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に問題がある（治療、経過観察又は追跡検査が必要）と判断した者

4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断する理由がある者

目標被験者数

16 名（食後投与先行群 8 名、空腹時投与先行群 8 名）

［目標被験者数の設定根拠］

国内単回投与試験（SAD-J019）では試験途中で中止した被験者はおらず、薬物動態の解析は各ステップ 6 名で可能であった。このことより、1 群 6 名でルラシドンの薬物動態の統計学的な解析が可能であると考えられた。SAD-J019 試験の投与後観察・検査期間は 1 週間であったのに対し、本治験では第 I 期の投与から第 II 期の事後検査終了まで 3 週間を要すること、除外（中止）基準を SAD-J019 試験より厳しくしたことより、中止被験者が出現する可能性を考慮し、1 群 8 名、合計 16 名と設定した。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドンを 20 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

各期ルラシドン 20 mg を単回経口投与

投与前日の午後 9 時以降は絶食とし、食後投与の場合は投与 30 分前に朝食を摂らせ、空腹時投与の場合は摂らせなかった。

食後投与先行群は第 I 期に食後投与、第 II 期に空腹時投与、空腹時投与先行群は第 I 期に空腹時投与、第 II 期に食後投与とした。

［投与量の設定根拠］

先に実施した SAD-J019 試験で安全性が確認されている 30 mg より低用量で実施することと

した。一方、SAD-J019 試験では、全被験者でルラシドンの薬物動態パラメータが算出可能であった投与量は 10 mg 以上であり、血清中濃度がルシラドンより低かった代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の血清中濃度を測定するためにも 10 mg 以上の投与量が必要であると考えられた。更に、非臨床試験で絶食下のサルではルシラドンの吸収率の低下が確認されており、ヒトでも同様に空腹時には吸収率が低下して血清中薬物濃度が食後投与時と比べて低くなる可能性が考えられたことから投与量を 20 mg とした。

［投与方法の設定根拠］

一般的に「食後」とは食直後から 1 時間から 12 時間くらいまでをさし、「空腹時」とは 1 番絶食（前夜から朝まで 8 時間から 12 時間の絶食）の条件がよくとられる。また、投与後 4 時間は絶食を続け、薬物が投与された後、吸収がほぼ完了するまで、空腹条件を保つことが原則とされていることから投与方法を設定した。

休薬期間は持ち越し効果の影響を考慮し、SAD-J019 試験の 10 mg、20 mg 及び 30 mg 投与群の β 相半減期の平均値（約 20 時間）の 10 倍以上である 2 週間とした。

併用治療

第 I 期の投与日の 1 週間前から第 II 期の事後検査終了時まで他の薬剤の使用を禁止した。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物濃度測定

- 血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度
- 尿中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は事象名、発現期間、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 心電図（12 誘導、ホルター）：各所見を評価し、正常・異常を判定した。
- 臨床検査、バイタルサイン：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 1-1　調査・観察、検査項目及び時期

		第 I 期および第 II 期 [4]																									
試験日	事前 [1]	投与前日			1 日目																		日目				3 日目	8 日目
時刻		13:00	15:00	18:00	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	21:00	23:00	8:00	8:30	9:00	21:00	9:00	事後検査
投与後時間							0	30min	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	4hr	6hr	7hr	8hr	9hr	10hr	12hr	14hr	23hr	23.5hr	24hr	36hr	48hr	1week
入院期間	来院	●	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●	来院
治験薬投与							●																				
食事				●		●[2]								●				●					●				
身長・体重	●																										
問診	●		●		●				●		●			●			●							●		●	●
臨床観察					●				●		●			●			●							●		●	●
バイタルサイン	●		●		●						●			●			●			●				●		●	●
心電図（12 誘導）	●		●		●						●			●			●							●			●
心電図（ホルター）	●						●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●			
臨床検査	●		●[3]		●																	●					●
血清中プロラクチン	●				●						●											●					
血清中薬物濃度					●			●	●	●	●	●		●	●		●			●		●			●	●	
尿中薬物濃度					●		●	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	●	
脳波	●																										
ウイルス検査	●																										

1) スクリーニング検査のこと
2) 食後投与群のみ
3) 血液学的検査は 8 項目（赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC）、生化学的検査は 6 項目（GPT、GOT、CPK、LDH、ALP、総ビリルビン）実施する。
4) 第 I 期の投薬日から 2 週間の休薬期間をあけて第 II 期を実施する。

評価項目

(1) 薬物動態

血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の以下のパラメータとした。

- C_{max}、t_{max}、AUC_{0-48}、$t_{1/2}$ 及び尿中排泄率

(2) 安全性

有害事象及び副作用の発現件数及び発現率

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象

以下の被験者は解析対象に含めないこととした。

- 不適格：選択基準に合致しない者、除外基準に抵触している者
- 遵守事項違反者：被験者が遵守すべき事項のいずれかに違反し、治験責任医師が薬物動態又は安全性に影響があると判断した者
- 治験責任医師又は治験分担医師の行為が治験実施計画書に違反した者：用法・用量違反、併用薬違反などがあった者

なお、中止被験者（有害事象発現による者、被験者からの同意の撤回の申し出による者、被験者の転居など治験と直接関係のない理由により打ち切られた者）は、中止時までのデータを可能な限りすべて採用した。

欠測や異常なデータ、不採用データが生じた場合、その理由を十分調査し、それらのデータ以外を可能な限りすべて採用することとした。

2) 安全性解析対象

治験薬が投与されたすべての被験者を安全性の解析対象とした。

(2) 薬物動態評価項目

被験者ごとに各薬物動態パラメータを算出した。各薬物動態パラメータに対する食事の影響を分散分析により解析した。また、各薬物動態パラメータについて食事の影響による平均値の差の推定値及びその 95%信頼区間を算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：医薬品副作用用語集 1996 を用いて読み替えた。発現件数及び発現率を項目ごとに表示した。
- 臨床検査値及び血清中プロラクチン：計量値については項目ごとに平均値、標準偏差を表示し、計数値については項目ごとに度数分布をまとめた。また、空腹時投与先行群内と食後投与先行群内での第I期と第II期の投与前の臨床検査値及び血清中プロラ

クチンについて、計量値は paired t 検定を行い、計数値は Wilcoxon 1 標本検定を行った

(4) 有意水準

有意水準は両側 5%とした。

ただし、分散分析での群の効果の判定では有意水準を 15%とした。

実施国及び実施医療機関

日本の 1 医療機関

試験期間

19■年■月～■月

1.2 治験対象被験者

1.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 31 名のうち、食後投与先行群 8 名、空腹時投与先行群 8 名に治験薬が投与された。うち 3 名（食後投与先行群 1 名、空腹時投与先行群 2 名）が第 I 期投与後第 II 期投与前に中止となり、13 名（食後投与先行群 7 名、空腹時投与先行群 6 名）が治験を完了した。

中止理由の内訳は、食後投与先行群の 1 名が有害事象の発現［心室性期外収縮 3 連発（ホルター心電図)］、空腹時投与先行群の 2 名が第 II 期投与前の適格性判断での臨床検査値の異常［血小板数減少及び白血球数増加（各 1 名)］であった。

1.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された 16 名全員を薬物動態及び安全性の解析対象集団とした。

1.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団（薬物動態解析対象集団と同じ）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 1-2 に示した。

表 2.7.6. 1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目	食後投与先行群（8 名）	空腹時投与先行群（8 名）	合計（16 名）
年齢（歳）	21.6 ± 0.7	24.3 ± 4.5	22.9 ± 3.4
身長（cm）	172.3 ± 5.6	169.4 ± 4.1	170.9 ± 4.9
体重（kg）	63.3 ± 10.8	60.2 ± 4.0	61.8 ± 8.1

平均値±SD
添付資料 5.3.1.1.01 表 12.1a 引用

1.3　薬物動態

1.3.1　血清中濃度

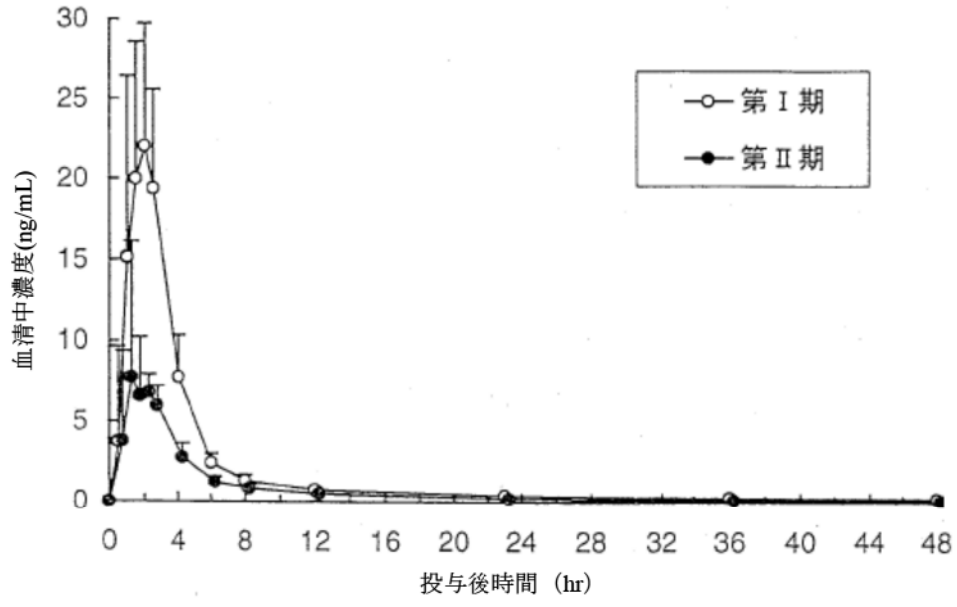
(1) ルラシドン

食後投与先行群及び空腹時投与先行群のそれぞれ第 I 期及び第 II 期の血清中ルラシドン濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6. 1-2 及び図 2.7.6. 1-3 に示した。

血清中ルラシドン濃度は、食後投与先行群及び空腹時投与先行群のいずれも食後投与の方が空腹時投与よりも高かった。

図 2.7.6. 1-2　血清中ルラシドン濃度推移（食後投与先行群）

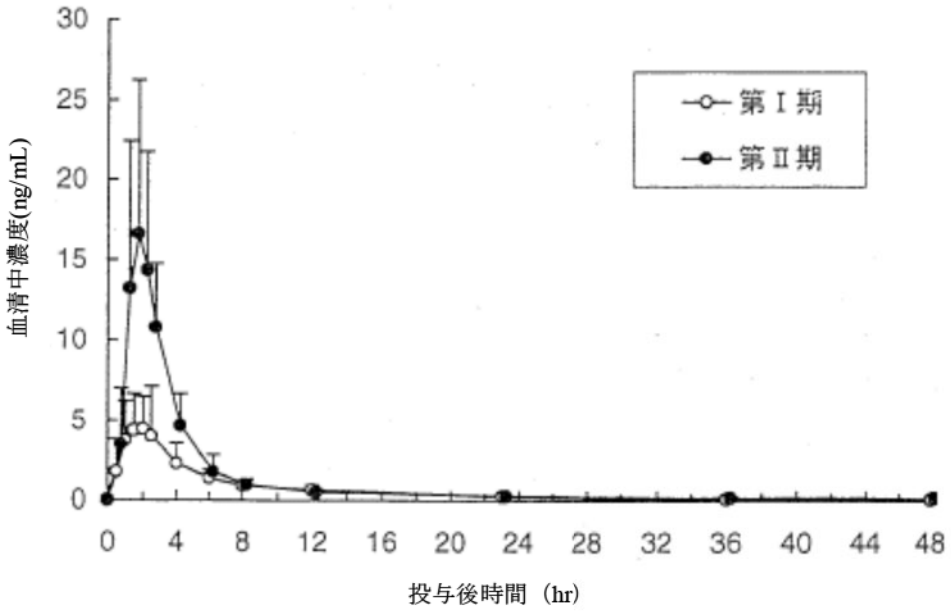
平均値±SD、○：第 I 期（食後投与）n=8、●：第 II 期（空腹時投与）n=7



添付資料 5.3.1.1.01 図 9.4.1a 引用

図 2.7.6. 1-3　血清中ルラシドン濃度推移（空腹時投与先行群）

平均値±SD、○：第 I 期（空腹時投与）n=8、●：第 II 期（食後投与）n=6



添付資料 5.3.1.1.01 図 9.4.1a 引用

ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 1-3 に、薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響に対する分散分析の結果を表 2.7.6. 1-4 に、食後投与と空腹時投与の薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6. 1-5 に示した。

薬物動態パラメータは、C_{max} 及び AUC_{0-48} は共に、食後投与先行群及び空腹時先行群の両群で食後投与の方が空腹時投与よりも高かった。t_{max} はいずれの投与群、投与時期でも変わりはなく、$t_{1/2}$ はいずれの投与群でも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間に差が認められたため、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。第 I 期の食後投与及び空腹時投与の C_{max} はそれぞれ 26.4 ng/mL（平均値、以下同様）及び 6.5 ng/mL、AUC_{0-48} は 88.1 ng/hr/mL 及び 29.7 ng/hr/mL、$t_{1/2}$ は 18.8 時間及び 13.4 時間であった。空腹時投与に対して食後投与では C_{max} は約 4.0 倍、AUC_{0-48} は約 3.0 倍に増大し、$t_{1/2}$ は約 1.4 倍延長し、いずれも食事の影響が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6. 1-3　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}	(hr)	1.9 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.8 ± 1.1	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.8
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·hr/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
$t_{1/2}$	(hr)	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
添付資料 5.3.1.1.01 表 9.4.1e (2) 引用

表 2.7.6. 1-4　ルラシドンの薬物動態パラメータの分散分析

解析対象：第 I 期及び第 II 期の投与を完了した被験者 13 名

	要因	自由度	平方和	分散	F 値	p 値
t_{max}	群	1	0.02	0.02	0.01	0.909
	誤差	11	18.21	1.66		
C_{max}	群	1	505.5	505.5	4.72	0.053
	誤差	11	1177.3	107.0		
AUC_{0-48}	群	1	4528.3	4528.3	5.54	0.038
	誤差	11	8996.4	817.9		
$t_{1/2}$	群	1	66.7	66.7	5.32	0.042
	誤差	11	137.9	12.5		

添付資料 5.3.1.1.01 表 9.4.1q (1)～(4) 引用

表 2.7.6. 1-5　食後と空腹時投与のルラシドンの薬物動態パラメータの比較解析

		投与方法	被験者数*	Mean ± SD	差の推定値	95%CI		p 値
						下限	上限	
t_{max}	(hr)	食後	14	1.8 ± 0.6	-0.09	-0.66	0.48	0.738
		空腹時	15	1.8 ± 0.8				
C_{max}	(ng/mL)	食後	8	26.4 ± 4.7	19.9	15.7	24.1	<0.001
		空腹時	8	6.5 ± 2.8				
AUC_{0-48}	(ng·hr/mL)	食後	8	88.1 ± 21.4	58.3	41.2	75.4	<0.001
		空腹時	8	29.7 ± 7.0				
$t_{1/2}$	(hr)	食後	8	18.8 ± 1.8	5.5	3.3	7.7	<0.001
		空腹時	8	13.4 ± 2.3				

*　t_{max} 以外のパラメータでは食後投与先行群と空腹時投与先行群との間に差が認められたため、第 I 期の解析結果のみを評価した。
添付資料 5.3.1.1.01 表 9.4.1e (2)、表 9.4.1q (1)～(4) 引用

(2) 代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）

各代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 1-6 に示した。分散分析の結果、ID-14283 では C_{max} 及び AUC_{0-48} で群の効果がみられたため、第 I 期の解析をおこなったところ、食事の影響が認められた（いずれも $p<0.001$）。空腹時投与に対して食後投与では C_{max} は約 2.7 倍、

AUC_{0-48} は約 2.3 倍に増大した。ID-14326 では C_{max} 及び AUC_{0-48} で群の効果が認められ、第 I 期の解析を行ったところ食事の影響が認められた（いずれも $p<0.001$）。空腹時投与に対して食後投与では C_{max} は約 3.5 倍、AUC_{0-48} は約 2.7 倍に増大した。ID-11614 では空腹時投与に対して食後投与では C_{max} は約 1.7 倍に増大した。

代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度はルラシドンに比べ低く推移し、全体的には空腹時投与に比べ食後投与で高かった。ルラシドンに対する各代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-48} の比を表 2.7.6. 1-7 に示した。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 2.7.6. 1-6　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}	(hr)	2.0 ± 0.6	1.9 ± 1.1	2.0 ± 0.8	2.2 ± 1.6	1.9 ± 0.7	2.1 ± 1.2
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·hr/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
$t_{1/2}$	(hr)	9.8± 4.4	5.5 ± 1.8	8.0± 4.1	6.2± 1.7	7.1 ± 4.5	6.6 ± 3.2
ID-14326							
t_{max}	(hr)	2.1 ± 0.6	2.0 ±1.0	2.0 ± 0.7	2.4 ± 1.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 1.2
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·hr/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
$t_{1/2}$	(hr)	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}	(hr)	1.9 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.6	1.9 ± 0.7	1.8. ± 0.6
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·hr/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
$t_{1/2}$	(hr)	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

* n=7

添付資料 5.3.1.1.01 表 9.4.1f、表 9.4.1g 引用

表 2.7.6. 1-7　ルラシドンに対する代謝物の比率

		ID-14283		ID-14326		ID-11614	
C_{max} 比	食後投与	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期
	n	9	7	9	7	9	7
	Mean	0.2610508	0.2941370	0.0252022	0.0230289	0.0929782	0.1342029
	SD	0.0324574	0.0680336	0.0025030	0.0062853	0.0178631	0.0297966
	Min	0.2181737	0.2142063	0.0220771	0.0174725	0.0684839	0.1009585
	Max	0.3163518	0.4124272	0.0281008	0.0344587	0.1154286	0.1884608
	空腹時投与	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期
	n	9	8	9	8	9	8
	Mean	0.4218597	0.4608936	0.0384430	0.0606709	0.2293296	0.1995017
	SD	0.1007878	0.1362001	0.0143844	0.0189092	0.0618272	0.0767827
	Min	0.3207005	0.3029727	0.0244895	0.0377052	0.1568858	0.1090645
	Max	0.6131829	0.6778617	0.0634039	0.0968374	0.3310579	0.3499473
AUC_{0-48} 比	食後投与	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期
	n	9	7	9	7	9	7
	Mean	0.3539273	0.3886369	0.0422978	0.0375708	0.0924863	0.1407270
	SD	0.0499392	0.0669449	0.0048183	0.0044677	0.0187848	0.0331779
	Min	0.3189931	0.3060072	0.0347559	0.0320829	0.0690174	0.0913662
	Max	0.4750118	0.4878994	0.0493133	0.0429961	0.1246119	0.1968908
	空腹時投与	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期	第 I 期	第 II 期
	n	9	8	9	8	9	8
	Mean	0.4630297	0.5226311	0.0455582	0.0774589	0.1524708	0.1632435
	SD	0.0661342	0.0609783	0.0138778	0.0108178	0.0753608	0.0660119
	Min	0.3435986	0.4407360	0.0262225	0.0681210	0.0704706	0.1024706
	Max	0.5460574	0.6127222	0.0772270	0.1027282	0.2733517	0.2969011

添付資料 5.3.1.1.01 表 12.3.1a 引用

1.3.2　尿中排泄

最終累積排泄率は、ルラシドンで 0.05～0.13%、主要代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 では、それぞれ 0.15～0.36%、0.02～0.04%及び 0.16～0.25%といずれも 1%未満であったが、代謝物 ID-14283 及び ID-11614 の排泄率はルラシドンよりも高かった。

1.4　安全性

1.4.1　有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連なし」「関連があるかもしれない」「おそらく関連あり」「明らかに関連あり」「関連不明」の 5 段階で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。

また、同一の有害事象が繰り返し発現している場合、第 I 期及び第 II 期の各期中では複数回発現しても 1 件とし、期が異なるときはそれぞれ 1 件とした。

(1) 概要

第 1 期に治験薬を投与した 16 名、第 2 期に治験薬を投与した 13 名の延べ 29 名を安全性の解析対象とした。このうち、食後投与は延べ 14 名、空腹時投与は延べ 15 名であった。

有害事象は食後投与で 14 名全員に 23 件、空腹時投与で 15 名中 14 名に 21 件、副作用は食後投与で 14 名中全員に 21 件、空腹時投与で 15 名中 14 名に 17 件発現した。死亡及び重篤な有害事象はなかった。

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 1-8 及び表 2.7.6. 1-9 に示した。食後投与及び空腹時投与共に、発現が最も多かった有害事象はプロラクチン上昇で、それぞれ 14 名全員、15 名中 13 名に発現し、いずれも治験薬との関連性が否定されず、副作用と判断された。また、食後投与の 1 名に発現した血清カリウム低下のみが中等度であった以外は軽度であった。

表 2.7.6. 1-8　個々の有害事象の発現被験者数

	食後投与		空腹時投与	
有害事象の種類	食後投与先行群 第 I 期 (8 名)	空腹時投与先行群 第 II 期 (6 名)	空腹時投与先行群 第 I 期 (8 名)	食後投与先行群 第 II 期 (7 名)
中枢・末梢神経系障害				
頭痛			1	
ふらつき			1	
自律神経系障害				
軟便			1	
精神障害				
眠気	2	1	1	1
ぼんやり	1			
代謝・栄養障害				
血清カリウム低下	1			
内分泌障害				
プロラクチン上昇	8	6	7	6
心・血管障害				
T 波二相性変化（ホルター心電図）		1	1	
心拍数・心リズム障害				
心室性期外収縮 3 連発（ホルター心電図）	1			
心室性期外収縮多源性（ホルター心電図）				1
AV ブロック第二度（ホルター心電図）		1		
呼吸器系障害				
咽頭痛	1			
鼻汁			1	

医薬品副作用用語集 1996
添付資料 5.3.1.1.01 表 10.2.3c (1)～(2) 引用

表 2.7.6. 1-9　個々の副作用の発現被験者数

	食後投与		空腹時投与	
副作用の種類	食後投与先行群 第 I 期 (8 名)	空腹時投与先行群 第 II 期 (6 名)	空腹時投与先行群 第 I 期 (8 名)	食後投与先行群 第 II 期 (7 名)
中枢・末梢神経系障害				
頭痛			1	
精神障害				
眠気	2	1	1	1
ぼんやり	1			
代謝・栄養障害				
血清カリウム低下	1			
内分泌障害				
プロラクチン上昇	8	6	7	6
心拍数・心リズム障害				
心室性期外収縮 3 連発（ホルター心電図）	1			
心室性期外収縮多源性（ホルター心電図）				1
AV ブロック第二度（ホルター心電図）		1		

医薬品副作用用語集 1996
添付資料 5.3.1.1.01 表 10.2.3d (1)～(2) 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

1.4.2　安全性に関連する他の観察項目

ホルター心電図では、食後投与で心室性期外収縮 3 連発、T 波二相性変化及び AV ブロックが各 1 件認められた。空腹時投与で心室性期外収縮多源性及び T 波二相性変化が各 1 件認められた。治験薬との因果関係は、T 波二相性変化の 2 件は「関連なし」と判定されたが、それ以外は否定されなかった。いずれも軽度と判断され、不変であった T 波二相性変化の 2 件を除き、いずれも処置することなく、回復した。

血清中プロラクチンの上昇が、食後投与で 14 名全員に、空腹時投与では 15 名中 13 名に発現したが、いずれも投与後 23 時間にはほぼ投与直前値又は基準範囲内に回復した。すべて軽度であったが、治験薬との関連性は「明らかに関連あり」と判断された。

臨床検査値の評価では、食後投与で 1 名に中等度の血清中カリウム濃度の低下が認められ、処置することなく発現後 4 日目には回復したが、治験薬との関連性は「関連不明」と判断された。

食後投与で、投与前日又は投与直前の臨床検査の結果から 2 名が投与を中止に至った。血小板減少は治験薬との関連性は否定的であり、白血球数増加は個人の変動内と判断された。

その他の臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図については、いずれの投与でも特に変動はみられなかった。

1.5 まとめ

健康成人男性 16 名を対象に、ルラシドン 20 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときのルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性について、クロスオーバー法により検討した。

- ルラシドン及び代謝物共に、C_{max} 及び AUC_{0-48} はいずれも食後投与の方が空腹時投与よりも高く、食事の影響が認められた。
- 安全性については、血清中プロラクチンの上昇がほぼ全被験者でみられ、心電図関連の治験薬との関連性が否定できない有害事象として、心室性期外収縮 3 連発が 1 件、心室性期外収縮 3 個の多源性が 1 件、AV ブロックが 1 件認められた。発現した有害事象はすべて処置を必要とせず、最終観察時には消失、回復又は臨床上問題ないことが確認された。有害事象の発現について食後投与と空腹時投与で差はみられなかった。

2. 国内 BE 試験（BE-J053）

評価資料 5.3.1.2.01

2.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

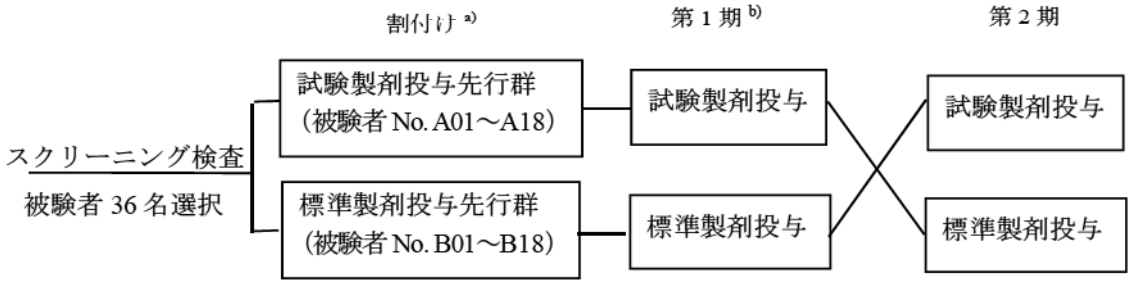
申請予定製剤であるルラシドン 40 mg 錠（以下、試験製剤）1 錠と治験製剤であるルラシドン 20 mg 錠（以下、標準製剤）2 錠を単回経口投与したときの生物学的同等性を検証する。

試験デザイン

非盲検、無作為化、2 剤 2 期クロスオーバー

本試験で被験者数不足のため生物学的同等性が示せず（不成立）かつ被験者数を追加することによって生物学的同等性が成立する可能性が高いと判断した場合には、例数追加試験を実施し、本試験と例数追加試験とのデータを併合して生物学的同等性を判定することとした。

図 2.7.6. 2-1　治験のフローチャート



a) 被験者を試験投与先行群と標準製剤投与先行群に割り付け、第 1 期と第 2 期に投与方法を変えて実施した。
b) 休薬期間（第 1 期投与翌日から第 2 期投与前日まで）は 6 日間以上とした。

治験のステップ

本試験を実施し、その結果を評価した後に、以下に示したケース 1～ケース 3 の中からその後のステップを選択した。

（ケース 1）

本試験で生物学的同等性を示すことができた場合（成立）、例数追加試験は実施しない。

（ケース 2）

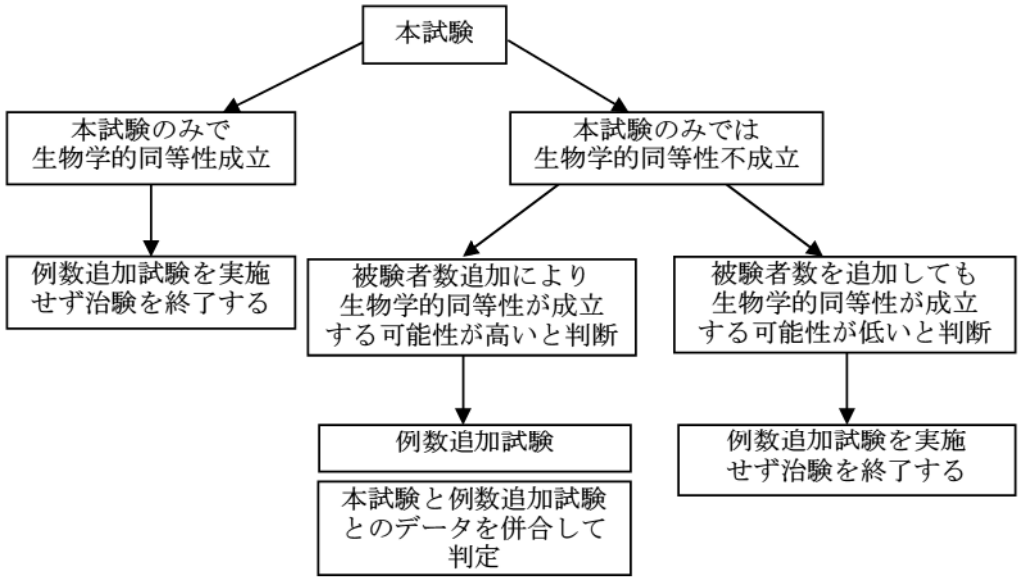
本試験で被験者数不足のため生物学的同等性が示せず（不成立）かつ被験者数を追加することによって生物学的同等性が成立する可能性が高いと判断した場合には、例数

追加試験を実施し、本試験と例数追加試験とのデータを併合して生物学的同等性について判定を行う。

（ケース 3）

本試験で被験者数不足のため生物学的同等性が示せず（不成立）かつ被験者数を追加しても生物学的同等性が成立する可能性が低いと判断した場合は、例数追加試験を実施せず治験を終了する。

図 2.7.6. 2-2　治験のステップ



（ケース 1）　（ケース 2）　（ケース 3）

対象

健康成人男性志願者

【選択基準】

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者
3) スクリーニング検査時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者「BMI＝ 体重（kg） ÷ ［身長（m）］^{2}」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外することとした。

1) スクリーニング検査時､投与前日及び投与日投与前の診察及び検査で現在の健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に問題がある（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者
2) 免疫学的検査で陽性の者
3) 糖尿病の既往歴のある者
4) スクリーニング検査時の HbA1c 値が 5.8%以上の者
5) 胃・腸管の手術歴のある者（虫垂炎は除く）
6) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（特にてんかんなどの痙攣性疾患）などの既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
7) 薬剤アレルギーの既往のある者
8) 第 1 期投与日の 7 日前から第 1 期投与日投与前までにグレープフルーツ､グレープフルーツジュース、第 1 期投与日の 2 週間（14 日）前から第 1 期投与日投与前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者
9) 第 1 期投与日の 7 日前から第 1 期投与日投与前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者
10) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とする）
11) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とする）
12) 薬物乱用の履歴のある者及び尿中薬物検査で陽性の者
13) 1 日平均 20 本を超える喫煙者
14) 第 1 期投与日の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
15) これまでにルラシドンの投与を受けたことのある者
16) 第 1 期投与日の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血、又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者
17) 第 1 期投与日の 3 日前から第 1 期投与日投与前までにアルコール類を摂取した者
18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

目標被験者数

1) 本試験：36 名（試験製剤投与先行群 18 名、標準製剤投与先行群 18 名）
2) 例数追加試験：本試験の成績に基づき 18～72 名を目安とし、決定することとした。

［目標被験者数の設定根拠］

目標被験者数は、健康成人を対象とした国内定量脳波検討試験（EEG-J013）で得られた変動係数（CV）を参考に設定した。

上記試験で 20 mg 及び 40 mg を服用した被験者 14 名の血清中ルラシドン濃度から CV を算出した結果、C_{max} 及び AUC_{0-t} の CV はそれぞれ 0.305 及び 0.150 であった。C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比をそれぞれ 1 と仮定し、CV を 0.305 として有意水準を両側 10%で計算した。その結果、検出力 80%を超える被験者数は 32 名と算出されたことから、中止例を考慮して 36 名（各群 18 名）と設定した。

治験薬

試験製剤：ルラシドン 40 mg 錠

1 錠中にルラシドン 40 mg を含有するフィルムコート錠

標準製剤：ルラシドン 20 mg 錠

1 錠中にルラシドン 20 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

試験製剤 1 錠及び標準製剤 2 錠（ルラシドンとして 40 mg）を単回経口投与した。

10 時間以上絶食した後、試験製剤又は標準製剤のいずれかをそれぞれの期に 1 回ずつ、朝食開始 30 分後（低脂肪食：700 kcal 以下、かつ、総エネルギーに対する脂質エネルギーの占める割合は 20%以下）に、約 150 mL の水と共に経口投与した。休薬期間（第 1 期投与翌日から第 2 期投与前日まで）を 6 日間以上とした。第 2 期の投与を行ったいずれの被験者も休薬期間は 13 日間であった。

［投与量の設定根拠］

投与量及び投与方法は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）（以下、「後発医薬品の BE ガイドライン」）に従い設定した。投与量は、試験製剤の 1 投与単位である 40 mg が日本人の健康成人に対する忍容性が確認されていることから、40 mg とした。投与方法はルラシドンの投与経路である経口投与とした。また、絶食投与ではバイオアベイラビリティーが明らかに低下するため、食後単回投与とした。

［休薬期間の設定根拠］

休薬期間は、本邦でのルラシドンの健康成人を対象とした EEG-J013 試験で 20 mg 及び 40 mg を投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 19.28 ± 1.99 及び 20.76 ± 3.90 時間（平均値±標準偏差）であったことから、「後発医薬品の BE ガイドライン」に従い、$t_{1/2}$ の 5 倍以上の 6 日間以上と設定した。

併用療法

第 1 期投与 7 日前より事後検査終了時までは、治験薬以外の薬剤（被験者による使用を含む）を投与しないこととした。ただし、有害事象の処置などでやむを得ず薬剤を投与す

る場合は、治験責任医師又は治験分担医師は症例報告書に使用薬剤名、投与期間、投与量、投与経路及び使用理由を記載することとした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中薬物濃度（ルラシドン）

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は事象名、発現時期（第 1 期又は第 2 期）、発現日、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 臨床検査値：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査：異常変動・異常所見の有無を評価した。

表 2.7.6. 2-1　観察、検査項目及び時期

項目		スクリーニング検査	本試験・例数追加試験：第1期及び第2期[a]														事後検査[b]
			投与2日前	投与前日	投与日									投与翌日		投与2日後	投与7～10日後
			午後		投与前	9:00 (0 hr)	9:30 (0.5 hr)	10:00 (1 hr)	10:30 (1.5 hr)	11:00 (2 hr)	13:00 (4 hr)	15:00 (6 hr)	17:00 (8 hr)	21:00 (12 hr)	9:00 (24 hr)	21:00 (36 hr)	9:00 (48 hr)	
入院期間		通院	入院	←													退院	通院
同意取得		●																
食　事[c]			夕食	朝食 昼食 夕食	朝食						昼食			夕食	朝食 昼食 夕食		朝食	(空腹時)
診　察[d]		●		●	●					●	●				●		●	●
治験薬投与						●												
身　長		●																
体　重		●																
バイタルサイン		●		●	●					●					●		●	●
心電図（12誘導）		●			●										●			●
臨床検査	血液学的検査	●		●											●			●
	血液生化学的検査[e]	●		●											●			●
	内分泌学的検査	●		●											●			●
	尿検査	●		●											●			●
免疫学的検査		●																
尿中薬物検査		●																
薬物濃度測定（血清）					●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象						→												

治験薬を 9:00 に投与した場合の各項目の実施時刻を示した。
a) 休薬期間（第 1 期投与翌日から第 2 期投与前日まで）は 6 日間以上とした。
b) 第 2 期投与 7～10 日後（投与翌日を投与 1 日後とした）のいずれか 1 日のみ実施した。
c) 投与前日の朝食は採血などの終了後とした。投与日の昼食並びに投与翌日及び 2 日後の朝食は、それぞれ投与 4、24、48 時間後の採血などの終了後とした。
d) 診察は指定した時期以外にも自覚症状・他覚所見などから治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断したときに実施した。
e) HbA1c はスクリーニング検査時のみ測定した。

評価項目

(1) 生物学的同等性評価項目

- ルラシドンの以下のパラメータとした。

1) 主要パラメータ

C_{max}、AUC_{0-t}

2) 参考パラメータ

$AUC_{0-\infty}$、k_{el}、t_{max}、MRT、CL/F、Vz/F

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 生物学的同等性評価

治験薬を投与された被験者のうち以下の被験者以外を、生物学的同等性の評価対象とした。

- 選択基準逸脱又は除外基準に抵触した被験者
- 薬物動態データが不完全な被験者

2) 安全性評価

治験薬を投与されたすべての被験者を、安全性の評価対象とした。

(2) 生物学的同等性の判定方法

1) 対数変換

t_{max} を除く各薬物動態パラメータは、対数変換値を解析に用いた。

2) 生物学的同等性判定のパラメータ

判定の主要パラメータは、C_{max} 及び AUC_{0-t} とした。$AUC_{0-\infty}$、k_{el}、t_{max}、MRT、CL/F 及び Vz/F は参考パラメータとした。

3) 統計的手法

各薬物動態パラメータの対数変換値について試験製剤と標準製剤の平均値の差（点推定値）を求め、更に分散分析により得られる残差分散の値を用いてその 90%信頼区間を算出した。ただし、t_{max} については未変換値をノンパラメトリック法で解析し、差の中央値とその 90%信頼区間を算出した。

本試験のみにて生物学的同等性を示すことができた場合は、例数追加試験は実施せず、本試験のデータのみを解析することとした。例数追加試験を実施した場合は、本試験と例数追加試験のデータを併合し、試験を変動要因の 1 つとして解析することと

した。

4) 生物学的同等性の判定基準

「後発医薬品の BE ガイドライン」に基づき、試験製剤と標準製剤の主要パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定した。

(3) 安全性評価項目

1) 有害事象及び副作用

MedDRA/J version 12.0 を用いて読み替えた。試験製剤及び標準製剤ごとに重症度及び治験薬との関連性別の発現被験者数を集計した。

例数追加試験を実施した場合は、本試験に例数追加試験を併合して集計することとした。

2) 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

計量値は、試験製剤及び標準製剤ごとに投与前及び投与後の値の要約統計量を算出した。計数値（順序分類値）は、試験製剤及び標準製剤ごとに投与前及び投与後の値の頻度を集計した。

例数追加試験を実施した場合は、本試験に例数追加試験を併合して集計することとした。

実施国及び実施医療機関

日本の 1 医療機関

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

2.2 治験対象被験者

2.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 77 名のうち、36 名（試験製剤投与先行群 18 名、標準製剤投与先行群 18 名）が無作為化され、治験薬を投与された。治験薬を投与された被験者のうち、33 名が治験を完了し、3 名（試験製剤投与先行群 1 名、標準製剤投与先行群 2 名）が第 1 期の投与後に中止した。3 名はいずれも有害事象による中止であった。

2.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された全被験者 36 名を安全性の評価対象とした。また、第 1 期投与後第 2 期開始前に中止した 3 名を除く 33 名を生物学的同等性の評価対象とした。

表 2.7.6. 2-2　解析対象集団の内訳

解析対象集団	採用	不採用	合計
安全性評価対象被験者	36	0	36
生物学的同等性評価対象被験者	33	3	36

添付資料 5.3.1.2.01 表 10.3-1 引用

2.2.3 被験者背景

安全性の評価対象とした被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 2-3 に示した。

表 2.7.6. 2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性評価対象被験者）

		試験製剤投与先行群 N=18	標準製剤投与先行群 N=18	全体 N=36
性別	男性	18	18	36
	女性	0	0	0
年齢（歳）	n	18	18	36
	平均値	28.8	26.9	27.9
	標準偏差	3.91	4.13	4.09
	最小値	22	21	21
	中央値	29.0	26.0	27.0
	最大値	39	36	39
身長（cm）	n	18	18	36
	平均値	172.50	172.77	172.63
	標準偏差	5.312	5.094	5.131
	最小値	160.1	161.9	160.1
	中央値	173.75	173.85	173.85
	最大値	179.4	184.6	184.6
体重（kg）	n	18	18	36
	平均値	63.75	64.31	64.03
	標準偏差	5.226	6.255	5.687
	最小値	54.8	54.5	54.5
	中央値	63.85	63.85	63.85
	最大値	73.6	75.8	75.8
BMI	n	18	18	36
	平均値	21.41	21.53	21.47
	標準偏差	1.313	1.659	1.475
	最小値	19.2	19.0	19.0
	中央値	21.96	21.48	21.55
	最大値	23.6	24.3	24.3

添付資料 5.3.1.2.01 表 10.4-1 引用

2.3 薬物動態

2.3.1 血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ

生物学的同等性の評価対象とした被験者 33 名の血清中ルラシドン濃度の推移を図 2.7.6. 2-3 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6. 2-4 に、生物学的同等性の評価結果を表 2.7.6. 2-5 に示した。

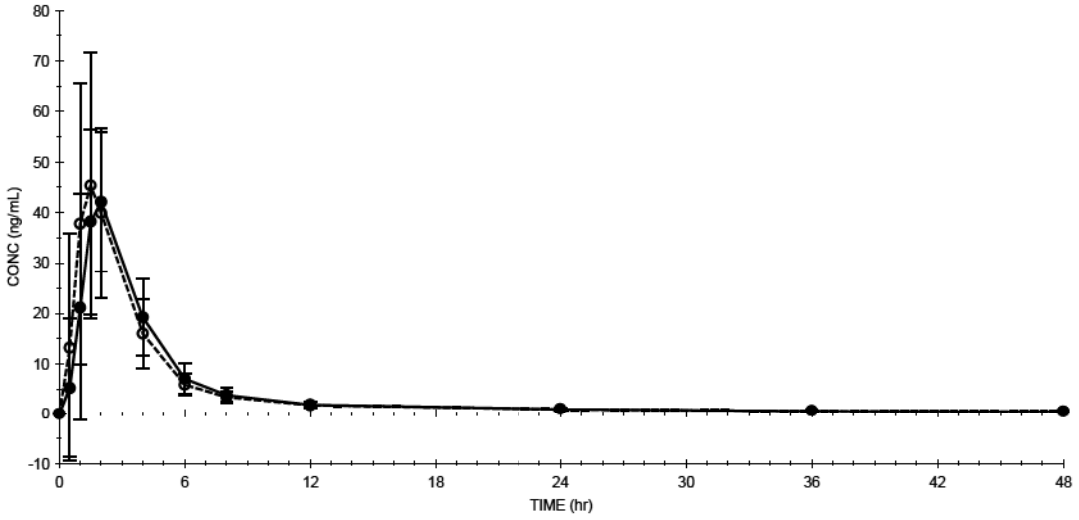
試験製剤及び標準製剤のいずれも、血清中ルラシドン濃度は投与約 2 時間後に最高に達し、その後は約 22 時間の半減期で消失した。血清中ルラシドン濃度推移には個体差が認められたが、同じ被験者内では試験製剤と標準製剤で同様の濃度推移を示した。

主要パラメータの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ の平均値は試験製剤と標準製剤で大きな違いはなく、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値比の 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とした 80～125%の範囲内であった。以上から、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが検証された。

参考パラメータのうち $AUC_{0\text{-}\infty}$、λz（k_{el}）、MRT、CL/F 及び Vz/F についても、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判定基準とした 80～125%の範囲内であった。t_{max} の中央値は試験製剤が 2.0 時間（範囲：1.0～4.0 時間）、標準製剤が 1.5 時間（0.5～4.0 時間）であった。両製剤の差の中央値は 0.25 時間（90%信頼区間は 0.25～0.5 時間、95%信頼区間は 0.25～0.5 時間）であり、試験製剤の t_{max} が長かった。

図 2.7.6. 2-3　血清中ルラシドン濃度の推移（生物学的同等性評価対象被験者）

●：試験製剤　○：標準製剤（平均値 ±SD）



添付資料 5.3.1.2.01 図 11.2-1 引用

表 2.7.6. 2-4　薬物動態パラメータの要約（生物学的同等性評価対象被験者）

製剤		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC_{0-t}* (ng・hr/mL)	AUC 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	λz** (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	MRT (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
試験製剤	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
	平均	48.690	0.993	187.166	1.034	202.983	0.0330	21.852	1.85	12.947	216.160	6678.0
	標準偏差	16.945	0.448	52.120	0.254	58.016	0.0066	4.638	0.51	2.965	74.313	2188.8
	最小値	15.78	0.44	87.81	0.70	91.05	0.020	14.87	1.0	9.08	112.56	3766
	中央値	47.420	0.852	192.085	0.971	208.672	0.0335	20.698	2.00	11.936	191.688	5990.0
	最大値	93.83	2.43	311.60	1.97	355.36	0.047	34.17	4.0	20.66	439.31	12081
	変動係数	34.8	45.1	27.8	24.6	28.6	19.9	21.2	27.5	22.9	34.4	32.8
	幾何平均	45.586	0.917	179.611	1.007	194.369	0.0324	21.404	1.79	12.653	205.794	6354.7
幾何平均値の変動係数		40.2	40.6	30.8	22.9	31.6	20.7	20.7	26.5	21.5	31.6	32.6

製剤		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t}* (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	λz** (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	MRT (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
標準製剤	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33
	平均	55.536	188.329	203.320	0.0334	21.831	1.62	12.512	219.395	6839.8
	標準偏差	25.822	62.498	67.518	0.0077	5.067	0.71	3.671	74.224	2812.8
	最小値	14.91	100.82	111.29	0.021	13.23	0.5	8.77	110.62	3185
	中央値	51.650	187.805	202.789	0.0324	21.406	1.50	11.237	197.249	6144.4
	最大値	111.98	336.15	361.61	0.052	33.34	4.0	27.20	359.43	15435
	変動係数	46.5	33.2	33.2	22.9	23.2	43.6	29.3	33.8	41.1
	幾何平均	49.711	178.320	192.609	0.0326	21.275	1.51	12.107	207.675	6374.4
幾何平均値の変動係数		52.5	34.9	34.7	23.4	23.4	39.4	25.1	34.7	38.5

*：本治験では t=48hr。　　**：k_{el} と同義。

添付資料 5.3.1.2.01 表 11.2-2 引用

表 2.7.6. 2-5　生物学的同等性の評価結果（生物学的同等性評価対象被験者）

従属変数	試験製剤の最小二乗幾何平均	標準製剤の最小二乗幾何平均	製剤比 (%)	90%CI 下限	90%CI 上限	95%CI 下限	95%CI 上限
$Ln(AUC_{0-t}^{*})$	179.955	178.491	100.82	94.28	107.82	93.00	109.30
$Ln(C_{max})$	45.602	49.794	91.58	81.51	102.90	79.61	105.36

従属変数	試験製剤の最小二乗幾何平均	標準製剤の最小二乗幾何平均	製剤比 (%)	90%CI 下限	90%CI 上限	95%CI 下限	95%CI 上限
$Ln(AUC_{0-\infty})$	194.814	192.735	101.08	94.78	107.79	93.56	109.21
Ln(CL/F)	205.324	207.539	98.93	92.77	105.50	91.57	106.89
$Ln(\lambda z^{**})$	0.032	0.033	99.12	92.62	106.09	91.35	107.56
Ln(MRT)	12.686	12.079	105.03	98.40	112.10	97.11	113.59
Ln(Vz/F)	6348.333	6360.655	99.81	90.69	109.84	88.94	111.99

従属変数	試験製剤の中央値 (hr)	標準製剤の中央値 (hr)	製剤間差の中央値 (hr)	90%CI 下限 (hr)	90%CI 上限 (hr)	95%CI 下限 (hr)	95%CI 上限 (hr)
t_{max}	2	1.5	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5

試験製剤 =ルラシドン 40 mg 錠、標準製剤 = ルラシドン 20 mg 錠

*：本治験では t=48hr。　　**：k_{el} と同義。

添付資料 5.3.1.2.01 表 11.2-3 引用

2.4 安全性

2.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連の可能性あり」「関連なし」「判定困難」の 5 段階で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。

第 1 期に発現し継続している有害事象で第 2 期投与以降に悪化したものは、悪化した日を発現日とし、第 2 期に発現した有害事象としても取り扱うこととした。

(1) 概要

治験薬を投与された 36 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 2-6 に示した。有害事象は、試験製剤投与時に 34 名中 13 名で 18 件、標準製剤投与時に 35 名中 19 名で 32 件発現した。このうち、副作用は、試験製剤投与時の 13 名で 18 件、標準製剤投与時の 18 名で 27 件であった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。中止に至った有害事象は、試験製剤投与時に 1 名（1 件)、標準製剤投与時に 2 名（3 件）に発現した。

表 2.7.6. 2-6　有害事象の発現状況（安全性評価対象被験者）

	試験製剤 N=34		標準製剤 N=35	
	発現被験者数	発現件数	発現被験者数	発現件数
有害事象	13	18	19	32
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1	1	2	3
副作用	13	18	18	27
死亡に至った副作用	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0
中止に至った副作用	1	1	2	3

添付資料 5.3.1.2.01 表 12.1-1 引用

(2) 有害事象

個々の有害事象及び副作用の発現被験者数を表 2.7.6. 2-7 に示した。試験製剤投与時、標準製剤投与時のいずれかで 2 名以上に発現した有害事象は、傾眠（試験製剤投与時：5 名、標準製剤投与時：10 名、以下同様)、落ち着きのなさ（4 名、4 名)、熱感（1 名、4 名)、倦怠感（2 名、2 名)、アカシジア（2 名、1 名）であった。重度の有害事象は、試験製剤投与時に 1 名（落ち着きのなさ)、標準製剤投与時に 2 名（悪心、熱感及びアカシジア）に発現した。中等度の有害事象は、試験製剤投与時に 5 名、標準製剤投与時に 7 名に発現した。第 1 期投与後に発現した有害事象により、3 名の被験者で治験が中止された。中止に至った有害事象は、試験製剤投与先行群で落ち着きのなさが 1 名、標準製剤投与先行群でアカシジアが 1 名、悪心と熱感が 1 名に発現した。これらの有害事象は、いずれも重度と判定さ

れたが、臥位の処置又は治療薬投与にて発現日翌日までに消失又は回復した。

表 2.7.6. 2-7　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数（安全性評価対象被験者）

		試験製剤（N=34）		標準製剤（N=35）	
SOC	PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計		13	13	19	18
胃腸障害	下痢	1	1		
	消化不良			1	1
	悪心			1	1
全身障害および投与局所様態	冷感	1	1		
	熱感	1	1	4	4
	倦怠感	2	2	2	2
傷害、中毒および処置合併症	挫傷			1	
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	
	血中トリグリセリド増加			1	
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下			1	1
	重感	1	1		
神経系障害	アカシジア	2	2	1	1
	頭痛			1	1
	鎮静	1	1	1	1
	傾眠	5	5	10	10
精神障害	落ち着きのなさ	4	4	4	4
皮膚および皮下組織障害	多汗症			1	1

MedDRA/J Ver.12.0
添付資料 5.3.1.2.01 表 12.1-2 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

2.4.2 安全性に関連する他の観察項目

治験期間を通して、臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動はみられなかった。

第 2 期標準製剤投与 9 日後の事後検査でトリグリセリドの異常高値及び CK（CPK）の異常高値が認められた。これらの異常高値は有害事象と判定された。CK の上昇については事

後検査前日に被験者が荷物を運搬したことなどによると考えられ、その後の追跡検査で回復が確認された。

その他、臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常、バイタルサインの異常変動、12 誘導心電図検査で臨床的意義のある異常所見は認められなかった。

2.5 まとめ

健康成人男性を対象に、申請予定製剤である試験製剤ルラシドン 40 mg 錠 1 錠と治験製剤である標準製剤ルラシドン 20 mg 錠 2 錠を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で単回経口投与したときの生物学的同等性を検証した。例数追加試験は実施しなかった。

- 治験薬を食後単回投与したときの主要パラメータの標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} が 81.51～102.90%、AUC_{0-48} が 94.28～107.82%であり、いずれも生物学的同等性の判定基準とした 80～125%の範囲内であり、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが検証された。
- 有害事象は、試験製剤投与時に 34 名中 13 名で 18 件、標準製剤投与時に 35 名中 19 名で 32 件発現した。死亡及び重篤な有害事象はなかった。第 1 期の治験薬投与後に発現した有害事象により 3 名が治験を中止したが、処置あるいは治験薬投与により消失又は回復した。
- 発現した有害事象は、いずれもこれまでの試験と大きく変わるものではなく、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査でも臨床的に問題となる異常や変動は認められなかった。試験製剤と標準製剤で安全性に大きな違いは認められなかった。

3. 海外 BE 試験（BE-G263）

参考資料 5.3.1.2.02

3.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

ルラシドンの新処方錠（25%含有率）と旧処方錠（12.5%含有率）の生物学的同等性を検証する。

主要目的：

- ルラシドン 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）（以下、試験製剤）1 錠と、ルラシドン 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）（以下、標準製剤）3 錠のバイオアベイラビリティを比較する。

副次目的：

- ルラシドンの代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）について、試験製剤 1 錠と、標準製剤 3 錠のバイオアベイラビリティを比較する。
- 試験製剤 1 錠と、標準製剤 3 錠の安全性及び忍容性を比較する。

試験デザイン

非盲検、無作為化、3 期 2 順序クロスオーバー、不完全繰り返しデザイン

(1) スクリーニング期（Day −28～Day −1）

- Day −28～Day −6 に被験者の使用中の抗精神病薬の減量方法及び時期を検討した。
- Day −5 に被験者を治験実施医療機関へ入院させ、抗精神病薬のウォッシュアウトの状況を調査し、適格性を再確認した。

(2) 治療期第 1 期（Day 1～Day 7）、第 2 期（Day 8～Day 14）、第 3 期（Day 15～Day 21）

- 治療期は 7 日間ずつの 3 期から成り、治験薬を各期 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

(3) 再安定化期（Day 22～Day 25）

- 治療期第 3 期終了後、少なくとも 3 日間は被験者を入院させたままとした。この期間中に、前治療の抗精神病薬の投与を再開して被験者を再安定化し、安全性を評価した後、Day 25 に被験者を治験実施医療機関から退院させた。

(4) 事後観察（Day 39）

- 治験実施医療機関からの退院後 14 日目（Day 39）に、被験者を来院させて、安全性を評価した。

図 2.7.6. 3-1　治験のフローチャート

	スクリーニング期		治療期			再安定化期		事後観察
		入院	第 1 期	第 2 期	第 3 期		退院	
通算日	Day -28～-6	Day -5～-1	Day 1～7	Day 8～14	Day 15～21	Day 22～24	Day 25	Day 39
	未投与	未投与	1 日 1 回 7 日間反復投与 投与順序 1：			未投与	未投与	未投与
			T：試験製剤 1 錠/回	R：標準製剤 3 錠/回	T：試験製剤 1 錠/回			
			投与順序 2：					
			R：標準製剤 3 錠/回	T：試験製剤 1 錠/回	R：標準製剤 3 錠/回			
	適格性の確認	抗精神病薬の ウォッシュアウト、 適格性の再確認	安全性評価 PK 評価	安全性評価 PK 評価	安全性評価 PK 評価	安全性評価、 抗精神病薬の 投与再開		安全性評価

PK：薬物動態

対象

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

【選択基準】

1) 18～65 歳の男女
2) DSM-IV 又は DSM-IV-TR 診断基準で統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害と診断され、過去 6 ヵ月間、臨床的に安定していると治験担当医師が判断した患者
3) BMI が 19.5～37 の患者
4) 臨床的に重要な臨床検査値異常のない患者
5) 12 誘導心電図で臨床的に重要な所見のない患者：
   - 男性の場合、QTcF が 450 msec 未満の患者
   - 女性の場合、QTcF が 470 msec 未満の患者
6) バイタルサイン所見に臨床的に重要な所見のない患者
7) 治験の内容の説明を受けた後で、あらゆる治験手順を開始する前に、内容を理解し、文書により同意する患者
8) 女性の場合、以下のいずれかに該当する患者：
   - 妊娠可能でない患者（閉経後、卵管結紮術後、子宮摘出術後など）
   - Day −5～事後観察来院時まで性行為をしないことに同意した患者
   - Day −5～事後観察来院時まで、適切な避妊法を 2 種類（パートナーがコンドームを使用し、女性患者は避妊ペッサリー、避妊スポンジ、殺精子薬又は避妊リングをするなど）併用することに同意した患者
9) Day −5～事後観察来院時まで、性行為をしない、又は適切な避妊法（コンドームなど）使用することに同意した男性患者

【除外基準】

1) 癌又はその疑いのある患者
2) 腎機能不全若しくは肝機能不全の合併、又はその既往のある患者
3) 診察の結果、治験期間中に健康上の問題を引き起こす重大な疾患、又は臨床的に重要な所見があると治験責任医師が判断した患者
4) 抗精神病薬（非定型抗精神病薬など）に不耐性、又はその既往のある患者
5) 登録前 6 ヵ月間に、DSM-IV 診断基準に基づくアルコール依存又は薬物依存の既往のある患者
6) 重大な起立性低血圧（すなわち、起立時に収縮期血圧 30 mmHg 以上の低下及び／又は拡張期血圧 20 mmHg 以上の低下）が認められる患者
7) 経口投与されたルラシドンの吸収、代謝、排出の妨げになりうる内科的若しくは外科的症状（胃腸疾患など）の合併、又は既往（過去 1 年以内）のある患者

8) てんかんの既往がある、又はてんかん発作を起こす危険性のある患者
9) 治験開始前 30 日以内に以下の検査結果が陽性であった患者
   - ヒト免疫不全ウイルス（HIV）
   - B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎抗体
   - 尿中薬物依存検査（マリファナ、アンフェタミン、バルビツール酸塩、コカイン、アヘン剤、ベンゾジアゼピン、メタドン）
   - 妊娠を示す血清 β-hCG（女性のみ）
10) 治験薬投与前 30 日間に特別食（流動食、タンパク質食、ローフード食など）を摂取した患者
11) スクリーニング検査前 30 日以内に他の治験に参加した者又は他の治験薬の投与を受けた患者
12) 治験期間中、併用薬の使用を変更する可能性のある患者
13) 治験実施医療機関への入院前 30 日以内に CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤を使用した患者
14) 絶食又は標準食の摂取が困難な患者
15) 静脈穿刺に耐えられない患者
16) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は治験期間中に妊娠する可能性のある女性
17) 治療期第 1 期の投与前 14 日以内に経口若しくは経皮ホルモン避妊薬を使用した女性、又は治療期第 1 期の投与前 6 ヵ月以内に埋め込み若しくは注射ホルモン避妊薬を使用した女性
18) 治験薬投与前に、以下に該当する全血の献血又は失血をした患者
   - 治験薬投与前 30 日以内：499 mL 以下
   - 治験薬投与前 56 日以内：500 mL 以上
19) スクリーニング検査時にプロラクチン濃度が 100 ng/mL 以上の患者

目標被験者数

52 名（各コホート 26 名）以上

［目標被験者数の設定根拠］

2 種類の投与順序コホート（以下、コホート）の合計で、最少 52 名（各コホート約 26 名）を組み入れる計画とした。被験者をまずコホート 1 に組み入れ、コホート 1 終了後、コホート 1 のデータを盲検下で解析中に、新たな被験者をコホート 2 に組み入れた。コホート 1 の約 26 名に初めに治験薬を投与する計画とした。薬物動態評価用検体を各被験者から反復採取する、クロスオーバー、不完全繰り返しデザインとした本治験で、合理的に分散を推定するために十分な被験者数として 26 名を設定した。コホート 1 の薬物動態データを用いて盲検下で被験者数を再推定した。被験者の投与順序や投与内容を一切知らせていない第 3 者の統計担当者が、対数変換した AUC_{tau} 及び C_{max} によりプールした個体内分散を推定し、

得られた個体内分散を用いて、検出力 90%で同等性を検証できる正規の被験者数を推定した。被験者数は最少 52 名で計画し、被験者数の再推定結果に基づき、追加の被験者を組み入れることとした。盲検下で被験者数を再推定する特性より α は補正せず、コホート 1 の被験者は最終的な被験者数に含まれ、最終的なデータ解析の一部として用いた。

治験薬

試験製剤（T）：ルラシドン 120 mg を含有するフィルムコート錠（25%含有率[注)]）

標準製剤（R）：ルラシドン 40 mg を含有するフィルムコート錠（12.5%含有率[注)]）

注）フィルムコーティング層を除く素錠の有効成分の含有率

用法・用量

治療期第 1 期、第 2 期及び第 3 期の 1～7 日目に、ルラシドン 120 mg を試験製剤 1 錠又は標準製剤 3 錠として、1 日 1 回、朝食（FDA 標準高脂肪食）開始から約 30 分後に 240 mL の水とともに反復経口投与した。

各被験者は、治療期第 1 期投与開始日（Day 1）の投与前に無作為化された投与順序［投与順序 1（TRT）又は投与順序 2（RTR）］に従って、各治療期に試験製剤又は標準製剤のいずれかを投与された。

［投与量の設定根拠］

本治験での投与量として、対象疾患の患者に対して想定する最大臨床 1 日用量である 120 mg を選択した。

［投与方法及び投与期間の設定根拠］

本治験以前の試験で、ルラシドンの血清中濃度データに高い個体内分散が確認されたことから、定常状態に到達させるため、治療期第 1～3 期にルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与することとした。ルラシドンの生物学的利用能を最大化するため、食後投与とした。過去に実施した食事の影響検討試験で明らかな食事の影響がみられ、ルラシドン食後投与時の AUC は、空腹時投与時と比較して 3 倍上昇した。ルラシドン代謝物の AUC も同様に上昇したが、上昇の程度は低かった。

併用治療

前治療の抗精神病薬は、治験薬投与前にウォッシュアウトした。前治療の抗精神病薬は、被験者が治療期第 3 期を完了するか、治験を中止するまで使用禁止とした。その他、用法・用量が安定している併用薬は、以下を除いて使用してよいこととした：

- Day −14～治験実施医療機関退院時までの、経口又は経皮ホルモン避妊薬の使用
- 治療期第 1 期投与前 6 ヵ月以内の埋め込み若しくは注射ホルモン避妊薬の使用
- 治療期第 1 期投与前 30 日以内の他の治験薬の使用

- 治験実施医療機関入院前 30 日以内の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の使用

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）濃度

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現期間、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 臨床検査、バイタルサイン、診察、12 誘導心電図：異常所見又は異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 3-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング期				治療期（第 1 期、第 2 期、第 3 期：各 7 日間）												再安定化期 [g]				事後観察
		入院/ウォッシュアウト																			
通算日	Day -28～-6	Day -5	Day -4～-2	Day -1	Day 1, 8, 15	Day 2～6, 9～13, 16～20	Day 7, 14 ,21										Day 22	Day 23 [g]	Day 24 [g]	Day 25 [g]	Day 39 [g]
試験日	Day -28～-6	Day -5	Day -4～-2	Day -1	Day 1	Day 2～6	Day 7										Day 8 [f]	Day 9	Day 10	Day 11	Day 25
							投与前	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24				
入院・退院		入院	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	退院	
同意取得	X																				
DSM-IV 診断	X																				
人口統計学的データ	X																				
身長・体重	X																				
既往歴	X	X																			
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	X	X	X	X
診察	X	X															X			X	
臨床検査 [a]	X	X		X													X			X	X
尿中薬物検査	X	X																			
血清中アルコール検査	X	X																			
血清学的検査	X																				
血清中 β-hCG（女性）	X	X																			
12 誘導心電図 [b]	X	X		X [b]			X [b]							X [b]				X [b]			X	X
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X	X	X										X			X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	X	X	X	X
治験薬投与 [d]					X [d]	X [d]		X [d]													
薬物動態評価用採血						X [e]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

a) 血液生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査、尿検査

b) 3 回連続 12 誘導心電図検査は Day −1 と各治療期の Day 7（投与前、投与後 4 時間目、24 時間目）に行った。その他の時点は標準 12 誘導心電図検査を行った。
c) 血圧、脈拍数、体温
d) 朝食（FDA 標準高脂肪食）を 7 時 30 分頃に摂取し、治験薬を 8 時頃に投薬した。
e) 治験薬投薬前の薬物動態評価用採血は各治療期の Day 5 及び Day 6 のみ行った。
f) 治療期第 1 期及び第 2 期の Day 8（各期の投与後 24 時間）の評価は、次の期の Day 1 の投与前とした。
g) 再安定化期及び事後観察期は治療期第 3 期の後にのみ設定した。

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の C_{max}、C_{min}、t_{max}、t_{last}、λz、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{tau}、C_{avg}、percent fluctuation、CL/F（ルラシドンのみ）、Vz/F（ルラシドンのみ）

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、併用薬評価、診察、12 誘導心電図

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

少なくとも治療期第 1 期及び第 2 期の両期に治験薬投与を完了した被験者で、治験薬投与前に朝食を完食し、t_{max} 中央値の 2 倍の時間以内に嘔吐せず、評価可能な血清中濃度 - 時間データを有する被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

治験薬（試験製剤又は標準製剤）を 1 回以上投与された被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の血清中濃度の一覧表を作成し、投与製剤別に記述統計量を要約表及び図に示した。ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の薬物動態パラメータの一覧表を作成し、投与製剤別に記述統計量を要約表に示した。ルラシドンの AUC_{tau} 及び C_{max} を自然対数変換し、投与製剤、時期及び投与順序を固定効果とし、投与順序内の被験者集団を変動効果とする分散分析を適用した。ルラシドンの AUC_{tau} 及び C_{max} について、自然対数変換したデータに基づき、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。得られた 90%信頼区間が AUC_{tau} 及び C_{max} のいずれについても 80.00～125.00%の範囲内にある場合、両投与製剤が生物学的に同等であるとした。しかし、個体内変動係数（CV%）が 30%を超える薬物動態パラメータに対しては、変動の大きい薬剤に対する生物学的同等性の判定基準を適用することとした。

(3) 安全性評価項目

有害事象及び副作用の集計では、症例報告書に記載された用語を MedDRA version 10.1 に従って読み替えた。安全性データの一覧表を作成し、投与製剤別に記述統計量を要約表に示した。血圧、心拍数、QT、QTcB 及び QTcF について、ベースラインからの変化量の一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。

(4) 有意水準

本治験では、統計学的推定により主要な検討を行った。推定には信頼係数 90%の両側信頼区間を用いた。

実施国及び実施医療機関

米国の単一施設

試験期間

2008 年 7 月～[redacted]月

3.2 治験対象被験者

3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。スクリーニングされた 78 名のうち、55 名［投与順序 1（試験製剤-標準製剤-試験製剤の順、以下 TRT）：27 名、投与順序 2（標準製剤-試験製剤-標準製剤の順、以下 RTR）：28 名］が無作為化され、そのうち 54 名が治験薬を 1 回以上投与された。治療期第 1 期、第 2 期及び第 3 期のすべてを完了した被験者は 47 名であった。治験を中止した被験者 8 名の中止理由は、5 名では同意撤回、3 名では有害事象であった。このうち 1 名は治験薬投与前に有害事象により治験を中止した。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳

	投与順序 1（TRT）	投与順序 2（RTR）	全体
スクリーニング実施	-	-	78
スクリーニング脱落	-	-	23
無作為化	27	28	55
治験薬未投与	0	1	1
有害事象（投与前）	-	1	1
治験薬投与	27 (100.0)	27 (100.0)	54
第 1 期投与	T：27	R：27	-
第 2 期投与	R：25	T：24	-
第 3 期投与	T：25	R：23	-
完了	24 (88.9)	23 (85.2)	47
中止（投与後）	3 (11.1)	4 (14.8)	7
有害事象	1 (3.7)	1 (3.7)	2
同意の撤回	2 (7.4)	3 (11.1)	5

被験者数（%）；完了・中止被験者の割合（%）は、治験薬投与被験者数を分母として算出した。
T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与
R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与
添付資料 5.3.1.2.02 Table 14.1.1.1、Figure 2、Table 8 引用

3.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為化された 55 名中のうち治験薬未投与の 1 名を除く 54 名［投与順序 1（TRT）、投与順序 2（RTR）：各 27 名］であった。薬物動態解析対象集団は、治療期第 2 期を完了する前に治験を中止した 7 名を除く 48 名［投与順序 1（TRT）：25 名、投与順序 2（RTR）：23 名］であった。薬物動態解析対象集団 48 名のうち 6 名のデータは、当該被験者が嘔吐した、朝食を完食しなかった、又は治療期第 2 期以降に治験を中止したために、少なくとも 1 期について不採用となった。

3.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 3-3 に示した。

表 2.7.6. 3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

		薬物動態解析対象集団		安全性解析対象集団	
		投与順序 1（TRT）	投与順序 2（RTR）	投与順序 1（TRT）	投与順序 2（RTR）
		N=25	N=23	N=27	N=27
連続変数 Mean (SD)					
年齢（歳）		41.6 (10.80)	42.3 (10.64)	41.0 (10.76)	42.6 (10.12)
身長（cm）		172.30 (7.080)	173.07 (7.221)	172.86 (7.445)	174.12 (7.163)
体重（kg）		85.29 (14.744)	86.46 (13.004)	84.71 (14.347)	88.45 (12.985)
BMI		28.74 (4.698)	28.89 (4.082)	28.41 (4.757)	29.17 (3.848)
カテゴリー変数 n (%)					
民族	ヒスパニック／ラテン	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	2 (7.4)
	その他	23 (92.0)	23 (100.0)	24 (88.9)	25 (92.6)
人種	Asian	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
	Black/African American Or Of African Her	13 (52.0)	16 (69.6)	15 (55.6)	18 (66.7)
	Other	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (3.7)
	White	8 (32.0)	7 (30.4)	8 (29.6)	8 (29.6)
性別	女性	7 (28.0)	7 (30.4)	7 (25.9)	7 (25.9)
	男性	18 (72.0)	16 (69.6)	20 (74.1)	20 (74.1)

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与
R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与
添付資料 5.3.1.2.02 Table 10、14.1.2、14.1.3、14.1.4、14.1.5 引用

3.3 薬物動態

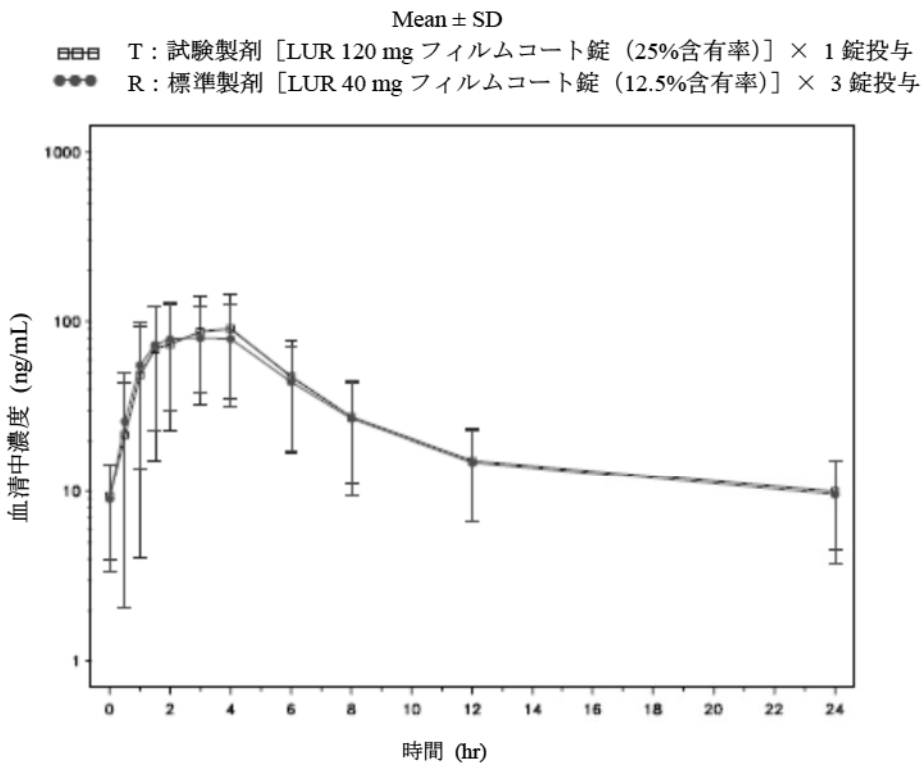
3.3.1 ルラシドン及び代謝物の血清中濃度及び薬物動態パラメータ

試験製剤又は標準製剤投与時の血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 3-2、図 2.7.6. 3-3、図 2.7.6. 3-4 及び図 2.7.6. 3-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 3-4（ルラシドン）及び表 2.7.6. 3-5（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）に示した。定常状態の血清中ルラシドンの濃度推移は、試験製剤投与時と標準製剤投与時で同様であった。投与開始後 7 日目では、血清中ルラシドン濃度は試験製剤投与時で 3.0 時間（中央値）、標準製剤投与時で 2～3 時間で最高に達した。血清中ルラシドンの C_{max} は試験製剤投与時で 116～134 ng/mL、標準製剤投与時で 104～129 ng/mL であり、AUC_{tau} は試験製剤投与時で 620～784 ng·hr/mL、標準製剤投与時で 553～744 ng·hr/mL であった。血清中ルラシドンの C_{max} の CV%は試験製剤投与時で 41～49%、標準製剤投与時で 33～46%であり、AUC_{tau} の CV%は試験製剤投与時で 41～44%、標準製剤投与時で 36～43%であった。

血清中ルラシドンの $t_{1/2}$ は試験製剤投与時で 12～14 時間、標準製剤投与時で 11～16 時間であり、CL/F は試験製剤投与時で 175～223 L/hr、標準製剤投与時で 182～244 L/hr であった。Vz/F は試験製剤投与時に 3.36×10^3～3.84×10^3 L、標準製剤投与時 3.22×10^3～4.41×10^3 L であった。

また、定常状態の血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の濃度推移は試験製剤投与時と標準製剤投与時でそれぞれ同様であった。

図 2.7.6. 3-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）



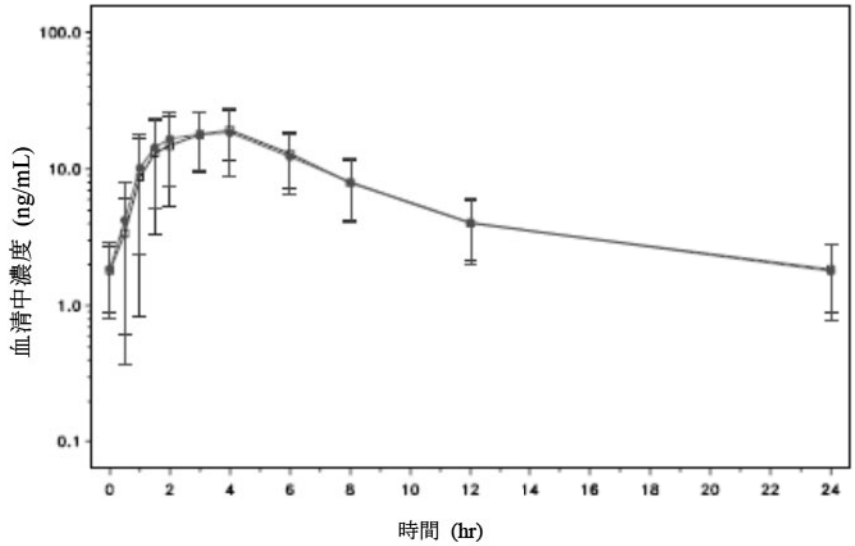
添付資料 5.3.1.2.02 Figure 4 引用

図 2.7.6. 3-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与

R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与



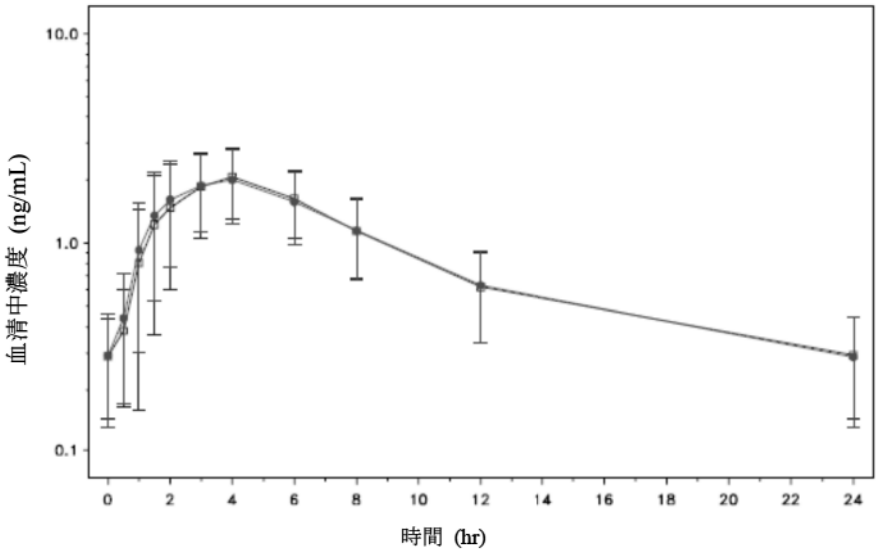
添付資料 5.3.1.2.02 Figure 6 引用

図 2.7.6. 3-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与

R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与



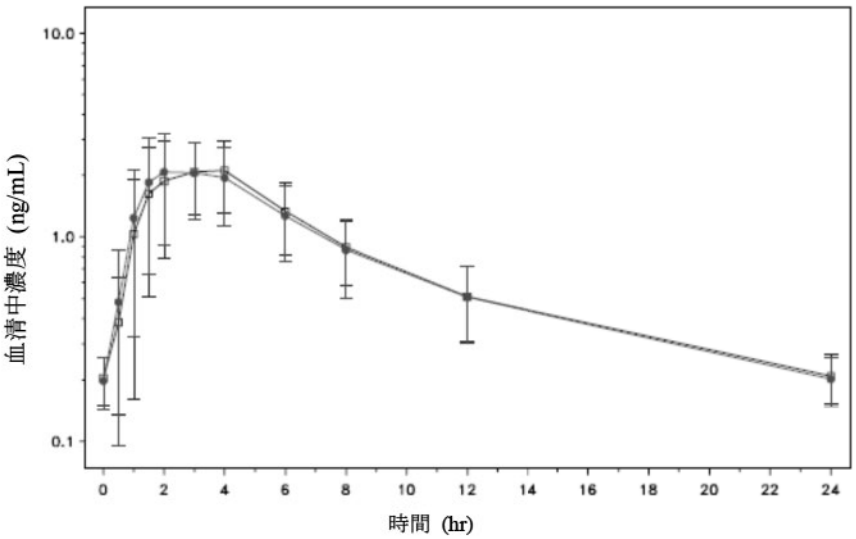
添付資料 5.3.1.2.02 Figure 8 引用

図 2.7.6. 3-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与

R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与



添付資料 5.3.1.2.02 Figure 10 引用

表 2.7.6. 3-4　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

製剤	治療期		C_{max} (ng/mL)	Fluctuation (%)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
T	第 1 期	n	23	23	23	16	23	23	16
		Mean	124	448	3.00	11.7	620	223	3.72×10^3
		CV%	49.4	24.8	0.500 – 6.00	24.8	41.3	38.1	52.4
	第 2 期	n	22	22	22	14	22	22	14
		Mean	116	402	3.00	12.9	671	206	3.84×10^3
		CV%	41.2	39.7	1.00 – 6.00	51.0	44.1	33.1	62.6
	第 3 期	n	24	24	24	13	24	24	13
		Mean	134	370	3.00	13.6	784	175	3.36×10^3
		CV%	48.6	26.2	1.00– 6.00	28.6	42.6	34.2	44.1
R	第 1 期	n	22	22	22	12	22	22	12
		Mean	104	442	2.00	10.9	553	244	3.85×10^3
		CV%	42.3	39.4	0.500 – 8.00	21.5	39.6	31.5	33.6
	第 2 期	n	24	24	24	13	24	24	13
		Mean	129	376	3.00	12.6	744	182	3.22×10^3
		CV%	46.1	29.6	1.00 – 8.00	39.4	35.6	37.0	46.3
	第 3 期	n	22	22	22	16	22	22	16
		Mean	117	386	2.59	16.0	701	198	4.41×10^3
		CV%	33.3	32.4	1.00 – 6.00	62.2	43.3	38.0	56.6

a)　t_{max} のみ n、Median、Min – Max を示した。

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与

R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与

添付資料 5.3.1.2.02 Table 16 引用

表 2.7.6. 3-5　血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

	製剤	治療期		C_{max} (ng/mL)	Fluctuation (%)	t_{max} [a)] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)
ID-14283	T	第 1 期	n	23	23	23	22	23
			Mean	25.3	361	3.00	8.04	157
			CV%	32.7	19.4	1.00 – 6.00	19.5	31.7
		第 2 期	n	22	22	22	21	22
			Mean	20.9	327	3.50	7.89	148
			CV%	33.1	35.1	1.00 – 6.00	24.8	36.4
		第 3 期	n	24	24	24	22	24
			Mean	25.1	325	3.00	8.57	172
			CV%	33.0	22.2	1.00 – 8.00	22.8	33.3
	R	第 1 期	n	22	22	22	20	22
			Mean	21.7	371	3.00	7.43	138
			CV%	32.1	33.7	1.00 – 8.00	19.5	35.9
		第 2 期	n	24	24	24	23	24
			Mean	24.8	310	3.00	8.23	177
			CV%	32.6	21.9	1.00 – 8.00	21.5	30.1
		第 3 期	n	22	22	22	21	22
			Mean	25.6	355	3.00	8.58	162
			CV%	46.2	27.2	1.00 – 6.00	24.5	39.8
ID-14326	T	第 1 期	n	23	23	23	22	23
			Mean	2.43	265	3.00	8.68	19.7
			CV%	34.1	18.1	1.50 – 6.00	20.1	34.0
		第 2 期	n	22	22	22	22	22
			Mean	2.11	242	4.00	8.38	19.0
			CV%	29.5	32.9	1.50 – 8.00	27.2	31.3
		第 3 期	n	24	24	24	21	24
			Mean	2.52	246	4.00	8.70	21.8
			CV%	31.8	19.7	1.50 – 8.00	24.0	35.2
	R	第 1 期	n	22	22	22	19	22
			Mean	2.17	274	4.00	7.85	17.9
			CV%	26.0	33.1	1.50 – 8.00	22.3	29.9
		第 2 期	n	24	24	24	23	24
			Mean	2.44	234	3.50	8.82	22.0
			CV%	29.3	19.9	1.50 – 8.00	21.9	30.9
		第 3 期	n	22	22	22	21	22
			Mean	2.40	253	3.00	8.98	20.8
			CV%	33.9	30.1	1.00 – 6.00	27.0	35.5

表 2.7.6. 3-5　血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	製剤	治療期		C_{max} (ng/mL)	Fluctuation (%)	t_{max} a) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)
ID-11614	T	第 1 期	n	23	23	23	22	23
			Mean	2.92	363	3.00	8.01	17.9
			CV%	25.7	19.0	1.00 – 4.00	15.4	16.3
		第 2 期	n	22	22	22	21	22
			Mean	2.71	333	3.00	8.05	18.2
			CV%	34.6	30.8	1.50 – 12.0	15.9	23.2
		第 3 期	n	24	24	24	21	24
			Mean	2.78	330	3.00	8.30	18.8
			CV%	26.1	25.7	1.50 – 8.00	14.3	23.3
	R	第 1 期	n	22	22	22	19	22
			Mean	2.85	363	3.00	7.18	17.9
			CV%	37.9	38.2	1.00 – 8.00	13.9	21.7
		第 2 期	n	24	24	24	23	24
			Mean	2.82	337	3.00	8.81	18.7
			CV%	33.0	24.7	1.00 – 8.00	20.6	28.2
		第 3 期	n	22	22	22	21	22
			Mean	2.79	352	2.59	8.69	17.8
			CV%	30.0	26.5	1.00 – 6.00	22.1	25.1

a)　t_{max} のみ n、Median、Min – Max を表示した。
T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与
R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与
添付資料 5.3.1.2.02 Table 18～20 引用

3.3.2　生物学的同等性

ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{tau} について、生物学的同等性の評価結果を表 2.7.6. 3-6 に示した。標準製剤に対する試験製剤の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80.00～125.00%の範囲内にあり、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であることが示された。個体内変動は C_{max} で 23.1%、AUC_{tau} で 13.1%であった。

表 2.7.6. 3-6　生物学的同等性の評価結果（薬物動態解析対象集団）

	n	LS Mean		Ratio of Geometric LS Means (T/R) (%)	90%CI for Ratio of Geometric LS Means (%)	Estimate of Intra-Subject CV (%)
		T	R			
C_{max} (ng/mL)	48	110.74	109.50	101.14	(94.37, 108.39)	23.1
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	48	623.87	628.54	99.26	(95.40, 103.27)	13.1

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与
R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与
添付資料 5.3.1.2.02 Table 21 引用

3.4 安全性

3.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（related）」「多分関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「多分関連なし（unlikely to be related）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。有害事象は、試験製剤投与時と標準製剤投与時に分けて集計した。同一の被験者に同一の器官別大分類内又は同一の基本語の有害事象が複数発現した場合、各器官別大分類又は基本語で 1 名として集計した。

(1) 概要

治験薬を投与された 54 名の被験者すべてを安全性解析対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 3-7 に示した。有害事象は試験製剤投与時に 51 名中 40 名（78.4%）に 120 件、標準製剤投与時に 52 名中 37 名（71.2%）に 101 件発現し、副作用は試験製剤投与の 51 名中 34 名（66.7%）に 80 件、標準製剤投与の 52 名中 33 名（63.5%）に 62 件発現した。有害事象及び副作用の発現頻度は試験製剤投与時と標準製剤投与時とで同程度であったが、副作用の発現件数は標準製剤投与時と比較して試験製剤投与時にやや多かった。

重症度別では、全 221 件中、軽度が 209 件、中等度が 12 件であり、重度の有害事象の発現はなかった。3 件（発疹、不眠症、湿疹）を除き、すべての有害事象は治験終了前に消失した。治験期間中、死亡又は重篤な有害事象が発現した被験者はいなかった。治療期第 1 期の治験薬投与後に標準製剤投与及び試験製剤投与の各 1 名が有害事象（標準製剤投与後の嘔吐、試験製剤投与後の心電図異常、いずれも軽度）により治験を中止した。

表 2.7.6. 3-7　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	T N=51			R N=52		
	発現被験者数	%	発現件数	発現被験者数	%	発現件数
有害事象	40	78.4	120	37	71.2	101
副作用	34	66.7	80	33	63.5	62
重度な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1	2.0	1	1	1.9	1

T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与
R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与
添付資料 5.3.1.2.02 Table 14.3.1.1 引用

(2) 有害事象

個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合を表 2.7.6.3-8 に示した。試験製剤投与時及び標準製剤投与時のいずれも発現割合が 10%を超えた有害事象は、傾眠［試験製剤投与時及び標準製剤投与時の発現頻度（以下、同様）： 47.1%及び 38.5%］、アカシジア（27.5%及び 25.0%）、錐体外路障害（15.7%及び 11.5%）、不眠症（11.8%及び 11.5%）であった。全体で試験製剤投与時の 120 件及び標準製剤投与時 101 件の有害事象のほとんどの重症度は軽度であり、中等度の副作用はアカシジア（標準製剤投与 4 件）、不眠症（試験製剤投与 2 件、標準製剤投与 1 件）筋痙縮、ジストニー及び不安（試験製剤投与各 1 件）、傾眠（標準製剤投与 1 件）、であった。重度の有害事象はなかった。

表 2.7.6.3-8　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
SOC PT	T N=51	R N=52	T N=51	R N=52
合計	40 (78.4)	37 (71.2)	34 (66.7)	33 (63.5)
神経系障害	32 (62.7)	30 (57.7)	30 (58.8)	27 (51.9)
アカシジア	14 (27.5)	13 (25.0)	14 (27.5)	13 (25.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)
ジストニー	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)
錐体外路障害	8 (15.7)	6 (11.5)	8 (15.7)	6 (11.5)
頭痛	3 (5.9)	5 (9.6)	2 (3.9)	0 (0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.0)	0 (0)	—	—
傾眠	24 (47.1)	20 (38.5)	24 (47.1)	19 (36.5)
血管迷走神経性失神	1 (2.0)	0 (0)	—	—
胃腸障害	18(35.3)	20 (38.5)	13 (25.5)	13 (25.0)
腹痛	0 (0)	3 (5.8)	0 (0)	2 (3.8)
便秘	4 (7.8)	3 (5.8)	2 (3.9)	0 (0)
下痢	0 (0)	1 (1.9)	—	—
口内乾燥	4 (7.8)	5 (9.6)	4 (7.8)	5 (9.6)
消化不良	6 (11.8)	5 (9.6)	3 (5.9)	4 (7.7)
鼓腸	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)
悪心	5 (9.8)	3 (5.8)	5 (9.8)	2 (3.8)
吐き戻し	1 (2.0)	1 (1.9)	—	—
嘔吐	1 (2.0)	3 (5.8)	1 (2.0)	1 (1.9)

表 2.7.6.3-8　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象		副作用	
	T N=51	R N=52	T N=51	R N=52
合計	40 (78.4)	37 (71.2)	34 (66.7)	33 (63.5)
精神障害	16 (31.4)	12 (23.1)	3 (5.9)	0 (0)
不安	9 (17.6)	4 (7.7)	3 (5.9)	0 (0)
うつ病	1 (2.0)	0 (0)	—	—
不眠症	6 (11.8)	6 (11.5)	—	—
精神病性障害	3 (5.9)	2 (3.8)	—	—
筋骨格系および結合組織障害	8 (15.7)	2 (3.8)	2 (3.9)	0 (0)
関節痛	1 (2.0)	1 (1.9)	—	—
背部痛	3 (5.9)	1 (1.9)	—	—
関節硬直	1 (2.0)	0 (0)	—	—
筋痙縮	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)
筋攣縮	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)
頚部痛	1 (2.0)	0 (0)	—	—
血管障害	4 (7.8)	3 (5.8)	4 (7.8)	3 (5.8)
潮紅	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (3.8)
ほてり	3 (5.9)	1 (1.9)	3 (5.9)	1 (1.9)
低血圧	1 (2.0)	0 (0)	—	—
感染症および寄生虫症	2 (3.9)	1 (1.9)	—	—
毛包炎	1 (2.0)	0 (0)	—	—
麦粒腫	1 (2.0)	0 (0)	—	—
ウイルス性鼻炎	0 (0)	1 (1.9)	—	—
眼障害	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0)
霧視	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)
食欲不振	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (1.9)	—	—
多汗症	0 (0)	1 (1.9)	—	—
発疹	1 (2.0)	0 (0)	—	—
全身障害および投与局所様態	1 (2.0)	0 (0)	—	—
胸部不快感	1 (2.0)	0 (0)	—	—
臨床検査	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)
心電図異常	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)

表 2.7.6.3-8　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象		副作用	
	T N=51	R N=52	T N=51	R N=52
合計	40 (78.4)	37 (71.2)	34 (66.7)	33 (63.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	0 (0)	—	—
呼吸困難	1 (2.0)	0 (0)	—	—

MedDRA/J Ver.10.1
発現被験者数（%）
T：試験製剤［LUR 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］× 1 錠投与
R：標準製剤［LUR 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］× 3 錠投与
添付資料 5.3.1.2.02 Table 23、14.3.1.1、14.3.1.5 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

3.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 3-9 に示した。治療期第 3 期 Day 8、Day 11 及び Day 25 のプロラクチンは、投与順序 1（TRT）及び投与順序 2（RTR）のいずれもベースラインからやや上昇した。ベースライン時には基準値範囲内にあり、治療期第 3 期の Day 8、Day 11 及び Day 25 の各評価時点で基準値上限を超えた被験者の割合は、投与順序 1（TRT）及び投与順序 2（RTR）のいずれも 10%を超えた。