表 2.7.6. 3-9　プロラクチン（ng/mL）の推移（安全性解析対象集団）

治療順序：		投与順序 1（TRT）	投与順序 2（RTR）
評価時期		N=27	N=27
Day -1（ベースライン）	n	27	27
	Mean	8.43	7.30
	SD	3.620	3.997
治療期第 3 期 Day 8	n	24	23
	Mean	19.02	15.65
	SD	9.963	11.411
治療期第 3 期 Day 11	n	25	26
	Mean	30.12	20.47
	SD	47.107	14.308
治療期第 3 期 Day 25	n	27	27
	Mean	20.81	12.72
	SD	52.746	16.440

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 Table14.3.2.1 引用

プロラクチン以外では、治験期間中の 1 評価時点以上で、CPK がやや上昇し、ヘモグロビン及び赤血球粒度分布幅（RDW）は基準値範囲からやや低下した。その他の臨床検査項目については、耐糖能に関連する空腹時血糖を含め、特に変動はみられなかった。いずれの臨床検査項目でも有害事象と判定された異常はなかった。また、バイタルサイン及び診察所見では特に変動はみられず、有害事象と判定された異常はなかった。1 名が心電図異常により治療期第 1 期終了後に治験を中止した。当該被験者では、治療期第 1 期の Day 7 に QTcB 及び QTcF の延長（ベースラインからの変化量 ＞ 60 msec）がみられ、治験責任医師により臨床的に重要な異常所見と判定された。この異常所見以外には、臨床的に重要と判定された心電図の異常はなかった。

3.5　まとめ

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を対象として、ルラシドンの新処方錠である試験製剤［ルラシドン 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］1 錠と旧処方錠である標準製剤［ルラシドン 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］3 錠を 3 期 2 順序のクロスオーバー法で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの生物学的同等性を検証した。安全性解析対象集団は 54 名、薬物動態解析対象集団は 48 名であった。

- ルラシドンの試験製剤［ルラシドン 120 mg フィルムコート錠（25%含有率）］1 錠と標準製剤［ルラシドン 40 mg フィルムコート錠（12.5%含有率）］3 錠は生物学的に同等であった。
- ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のバイオアベイラビリティは試験製剤投与時と標

準製剤投与時で同様であった。

- 有害事象及び副作用の発現割合は試験製剤投与でそれぞれ 78.4%及び 66.7%、標準製剤投与で 71.2%及び 63.5%であった。発現割合の高かった有害事象は、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 36.5%］、アカシジア（27.5%及び 25.0%）、錐体外路障害（15.7%及び 11.5%）であった。
- 死亡又は重篤な有害事象が発現した被験者はおらず、標準製剤投与の 1 名が嘔吐、試験製剤投与の 1 名が心電図異常により治験を中止した（いずれも軽度）。
- 治験期間中の 1 評価時点以上で、プロラクチンはやや上昇したものの、耐糖能（空腹時血糖）に関連する項目を含め、いずれの臨床検査項目でも有害事象と判定された異常はなかった。また、バイタルサイン及び診察所見では特に変動はみられず、有害事象と判定された異常はなかった。1 名が心電図異常により治験を中止したのを除き、臨床的に重要と判定された心電図の異常はなかった。
- ルラシドンの試験製剤投与及び標準製剤投与時の安全性に問題なく、忍容性は良好であった。

4. 海外 BA 試験#1（BA-G251）

参考資料 5.3.1.2.03

4.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

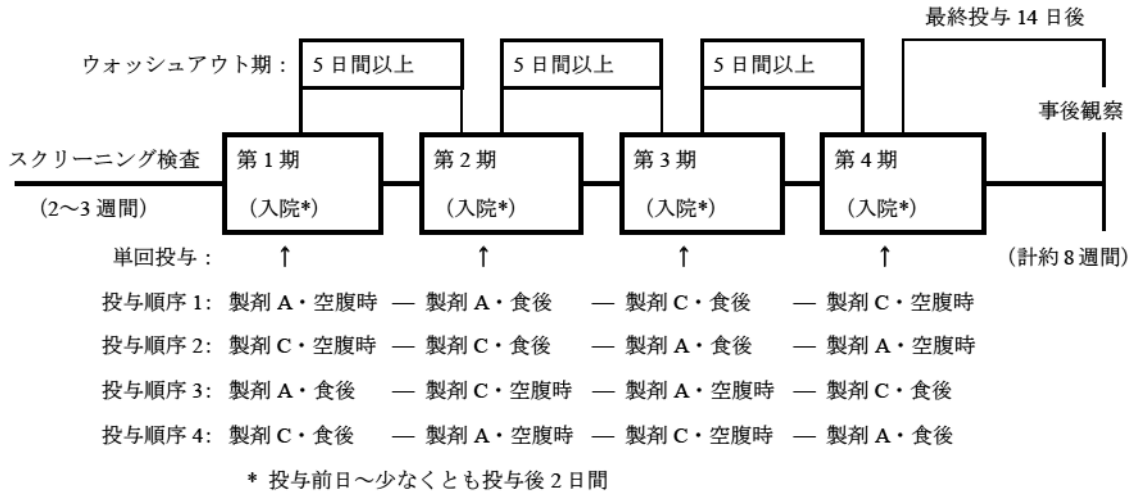
試験の目的

1) 製剤 C［25%含有率のルラシドン 20 mg フィルムコート錠（遊離塩基ルラシドン 20 mg 相当）］と、製剤 A［12.5%含有率のルラシドン 20 mg フィルムコート錠（遊離塩基ルラシドン 18.6 mg 相当）］の相対的バイオアベイラビリティを $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} より評価する。
2) 食事の影響を検討するため、ルラシドン 20 mg として製剤 A（遊離塩基ルラシドン 18.6 mg 相当）及び製剤 C（遊離塩基ルラシドン 20 mg 相当）を空腹時及び食後単回経口投与したときの予備的な血清薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、見かけの $t_{1/2}$）を算出する。
3) 健康若年成人に製剤 A 及び製剤 C のルラシドン 20 mg 錠を空腹時及び食後単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー

図 2.7.6. 4-1　試験デザイン



対象

健康若年成人（男性及び女性）

【選択基準】

1) 18～45 歳の BMI 18.5～30 の男性又は女性
2) 妊娠可能な女性は、治験前の血清 β-hCG 値より妊娠していないことが確認され、少なくとも治験開始前 2 週間、治験薬の最終投与後 14 日間及び治験期間中の禁欲又はダブルバリア法での避妊に同意する者（パートナーがコンドームを使用、女性患者は殺精子薬、避妊ペッサリー又は避妊リングを使用）。閉経又は子宮摘出後、両側卵管結紮術後、両側卵巣摘出後の女性はこの適用外とする（閉経は 43 歳以上で（1）1 年から 3 年月経がなく、FSH 濃度が指定の検査機関で決められた閉経後の範囲まで上昇が確認されている者又は（2）3 年以上月経がない者。子宮摘出又は卵管結紮術の記録が入手できる者）
3) 既往歴、診察及び臨床検査の結果、良好な健康状態にあると判断された者
4) 治験の手順を理解し、文書による同意により治験への参加に同意する者
5) 治験期間及び事後観察期終了までの期間、過度のアルコールを摂取しないことに同意し、治験薬投与前 24 時間から投与後 72 時間まで一切のアルコールを摂取しないことに同意する者
6) 治験期間及び事後観察期終了までの期間、激しい運動（激しい、又は不慣れなウエイトリフティング、ランニング、サイクリングなど）をしないことに同意する者
7) 非喫煙者又は他のニコチン含有製品を使用していない（6 ヵ月以上）者で、治験期間中にニコチン含有製品の使用を開始する予定のない者
8) 治験期間中及び治験薬投与前 2 週間（半減期の 5 倍の期間が 2 週間より長い場合はその期間）以内に、一切の医療用医薬品又は一般用医薬品（OTC 薬を含む）を使用しないことに同意する者。特に注意を必要とする薬剤、アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）、シメチジン、HIV プロテアーゼ阻害薬、ネファゾドン、リファンピン、デキサメタゾン、トログリタゾン、バルビツール酸、及びチトクローム P-450 CYP3A 酵素系により主に代謝されるすべての薬剤グループ（テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドなど）は使用してはならない。
9) 治験期間中及び治験薬投与前 2 週間以内にセントジョーンズワート若しくはこれを含有する製品、及び／又は他のハーブ系、オーガニック、ホメオパシー、ダイエット、栄養補助食品など（1 日 1 回服用のマルチビタミンサプリメント以外）を摂取しないことに同意する者
10) 治験期間中及び治験薬投与前 2 週間以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、及び炭焼き食品を摂取しないことに同意する者（グレープフルーツは CYP3A 活性を阻害するため）。更に、治験薬投与日にフルーツジュースを一切摂取し

ないことに同意する者（p-グリコプロテイン活性に影響を及ぼす可能性があるため）

【除外基準】

1) 法的同意年齢未満の者、精神的若しくは法的に同意能力のない者、又は本治験実施時点で重大な感情的問題を抱えている者
2) 活動期の精神障害に罹患している者又は精神障害の既往のある者［大うつ病、双極性障害、統合失調症、又はその他の精神障害など（ただし、これらに限定しない）］
3) 自殺企図又は自殺念慮の既往がある者
4) 肺疾患（喘息など）の既往がある者
5) 2 週間以内に胃腸疾患又は胃腸の機能的異常（乳糖不耐性、過敏性腸症候群、又は良性の腸炎など）の既往がある者
6) 血液疾患又は異常（貧血、又は赤血球増加症など）の既往がある者
7) 発作性疾患の既往、発作が疑われる既往、脳卒中若しくは他の神経疾患の既往、又は 30 分間以上の意識喪失を伴う頭部外傷の既往がある者
8) 過度の睡眠不足を伴う睡眠障害と診断された者
9) 免疫不全を起こしやすい状態（HIV 感染など）にある者
10) 高血圧症（収縮期血圧 ＞150 mmHg、拡張期血圧 ＞90 mmHg）、糖尿病又は腎疾患の既往がある者
11) 心血管系疾患の既往、メラノーマ以外の皮膚がん及び子宮頸部上皮内癌を除く腫瘍性疾患の既往がある者
12) 慢性及び／又は活動性の肝疾患（血清中トランスアミナーゼの増加、肝炎、胆道疾患など）、又は消化管手術歴のある者。B 型又は C 型肝炎の既往がある者は除外することとした。自己限定性の A 型肝炎の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に寛解したことが記録された者は、組み入れ可とした。一過性のトランスアミナーゼ増加の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に完全に消失した者も、組み入れ可とした
13) 緑内障の者又は緑内障の治療を受けたことがある者
14) 内分泌系疾患の既往がある者
15) クレアチニンクリアランス｛男性：（140 – 年齢）× 体重（kg）/［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］、女性：（140 – 年齢）× 体重（kg）/［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］× 0.85｝が 80 mL/min 以下の者
16) 治験の結果に影響を及ぼす、又は被験者の危険性を高める可能性があると治験担当医師が判断する疾患の既往がある者
17) スクリーニング検査時の診察又は安全性評価のための臨床検査（すべて治験薬投与の約 2～3 週間前に実施されなければならない）にて臨床的に重要な異常が認められた者
18) 違法薬剤（マリファナなど）を使用している（娯楽的使用を含む）若しくは最近使用

したことがある者、又は薬物若しくはアルコール依存症の既往がある者

19) スクリーニング検査実施前の 12 週間以内に外科的手術を受けた者、又は 4 週間以内に血液を供与した者若しくは他の臨床試験に参加した者

20) 本治験実施時点で常習的かつ多量にカフェイン含有飲料（レギュラーコーヒー1 日 4 杯相当を超える）を消費している者

21) 経口避妊薬を服用している女性又はホルモン補充療法を受けている女性

22) 医療用医薬品及び一般用医薬品（セントジョーンズワートなどのハーブ系療法や違法薬剤の娯楽的使用を含む）を常用している者で、少なくとも治験薬投与の 2 週間前から治験期間（ウオッシュアウト期を含む）を通して使用を中止できない者。薬物又はアルコール依存症の最近の既往（過去 2 年以内）がある者。被験者に対しては、既知の CYP3A4 阻害剤［アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン）、ベンゾジアゼピン（ミダゾラム、トリアゾラム）、ラニチジン、シメチジン、ベラパミル、ジルチアゼム、リトナビル、ネルフィナビル、ネファゾドン、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、及び経口血糖降下薬］を治験期間中に使用しないように警告した。また、既知の CYP3A4 誘導剤（フェノバルビタール、リファンピン、カルバマゼピン、デキサメタゾン、セントジョーンズワートなど）を使用しないように指示した。

23) ECG の間隔が以下の範囲外の者 : 安静座位 10 分後の PR 間隔 ＞0.20 秒、QRS 間隔 ≥ 0.12 秒、補正 QT 間隔 ＞440 msec、RR 間隔 ＞1.2 秒、心拍数 ＜45 bpm 又は ＞110 bpm

目標被験者数

18 名

［目標被験者数の設定根拠］

海外単回投与試験（SAD-G001）でみられたルラシドンの対数変換 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} より仮定した真の個体内変動に基づいて、以下の検出力計算を実施した。

対数変換したルラシドン $AUC_{0-\infty}$の真の個体内変動を 0.0370 ng·hr/mL と仮定すると、被験者数 18 名、誤差の自由度を 48、α = 0.05 で、真の幾何 AUC 平均比（C_{Fasted}/A_{Fasted}）の 90%信頼区間は 0.91 の確率で（0.80～1.25）の範囲内にあり、真の幾何平均比が 1.0 となる。真の幾何平均比が 1.1 と高い場合及び 0.9 と低い場合も、0.80 の確率で主要仮説は支持される。

対数変換したルラシドン C_{max} の真の個体内変動を 0.0362 ng/mL と仮定すると、被験者数 18 名、誤差の自由度を 48、α = 0.05 で、真の幾何 C_{max} 平均比（C_{Fasted}/A_{Fasted}）の 90%信頼区間は 0.91 の確率で（0.80～1.25）の範囲内にあり、真の幾何平均比が 1.0 となる。真の幾何平均比が 1.1 と高い場合及び 0.9 と低い場合も、0.80 の確率で主要仮説は支持される。

AUC 及び C_{max} 両方の比の 90%信頼区間が（0.80~1.25）の範囲内となる全般的な確率は 0.83（= 0.91 × 0.91）である。

治験薬

- 製剤 A：12.5%含有率[注)]（遊離塩基ルラシドン 18.6 mg 相当）のルラシドン 20 mg フィルムコート錠
- 製剤 C：25%含有率[注)]（遊離塩基ルラシドン 20 mg 相当）のルラシドン 20 mg フィルムコート錠

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

無作為割付けされた投与順序に従い、以下の 4 期から成る各投与期にルラシドン 20 mg 錠 1 錠を水 240 mL と共に単回経口投与した（4 期合計でルラシドン 80 mg を投与）。

- A_{Fasted}：製剤 A を空腹時投与
- C_{Fasted}：製剤 C を空腹時投与
- A_{Fed}：製剤 A を食後投与
- C_{Fed}：製剤 C を食後投与

両製剤とも、空腹時投与では 10 時間以上の絶食後に投与し、食後投与では 10 時間以上の絶食後、朝食（高脂肪食）の摂取 30 分後に投与した。

［投与量の設定根拠］

健康成人男性を対象とした海外単回投与試験（SAD-G001）では、ルラシドン 10、20、40 及び 80 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であったが、100 mg 単回投与では落ち着きのなさが用量制限有害事象として 6 名中 5 名に発現した。この 100 mg 単回投与時の血清中ルラシドンの $AUC_{0\text{-}48}$ 及び C_{max} はそれぞれ 406 ± 164 ng·hr/mL 及び 105 ± 39.0 ng/mL であった。バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値では、100 mg 単回投与まで特に臨床的に重要な問題はなかった。

SAD-G001 試験の製剤 A 20 mg 単回投与時の血清中ルラシドンの $AUC_{0\text{-}48}$ 及び C_{max} はそれぞれ 62.5 ± 28.3 ng·hr/mL 及び 21.6 ± 14.5 ng/mL であった。本生物学的製剤比較試験で使用する 2 種類の製剤は、容認できる安全域をもつと同時に、ルラシドンと代謝物の薬物動態を適切に評価できると考えた。さらに、ルラシドンは食後単回投与では 100 mg までの忍容性が良好で、食事の影響を考慮すると空腹時投与では 300 mg までが同等と考えた。このため、製剤 A と製剤 C の空腹時又は食後の曝露が、製剤 A（空腹時）でこれまでにみられた曝露の 15 倍以内であれば、両剤は本治験での忍容性が良好と予想した。

併用治療

(1) 併用禁止

治験薬投与開始前 14 日（半減期の 5 倍の期間が 14 日よりも長い場合はその期間）から、すべての医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブ系サプリメント（セントジョーンズワー

トなど）の使用を禁止した。アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）、シメチジン、HIV プロテアーゼ阻害薬、ネファゾドン、リファンピン、フェニトイン、デキサメタゾン、トログリタゾン、バルビツール酸塩、その他主要代謝酵素が CYP3A4 である薬剤、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドなどを特に留意すべき薬剤とした。

治験期間中は、重篤な有害事象の治療に必要な場合を除き、治験薬以外の薬剤の使用を禁止した。ただし、治験期間中の軽度の症状（頭痛など）に対して治験責任医師が処方するアセトアミノフェンの使用は可とした。治験薬以外の薬剤を使用した被験者では、治験を中止することとした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン濃度

(2) 安全性

- 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察

表 2.7.6. 4-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査 a)	第 1～4 期																		事後観察 b)
		Day 1	Day 1 投与後（hr）												Day 2（hr）			Day 3, 4 (hr)		
		投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	16	24	28	36	48	72	
同意取得／選択・除外基準／既往歴	X																			
尿中薬物検査、 B 型肝炎、C 型肝炎検査	X																			
HIV 検査 （治験責任医師の指示による）	X																			
血清中 β-hCG（必要に応じて） c)	X																			X
尿中 β-hCG（必要に応じて） c)		X																		
バイタルサイン f)	X	X					X			X		X								X
診察（身長、体重を含む） d)	X d)																			X d)
臨床検査 e)	X																			X
12 誘導心電図	X	X																		X
ルラシドン単回経口投与			X																	
血清中ルラシドン濃度		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象		X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—						X

a) スクリーニング検査は第 1 期のみ実施した。
b) 事後観察は第 4 期の治験薬投与 14 日後、又は被験者が試験を早期中止（第 4 期の投与前に中止）した場合は第 1、2 又は 3 期の最終投与 14 日後に実施した。
c) 妊娠可能な女性は実施した。
d) 身長はスクリーニング検査時のみ測定した。体重はスクリーニング検査時と事後観察時に測定した。
e) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は 8 時間の絶食後に実施した。
f) すべての来院時に座位でバイタルサインを測定した。座位脈拍数、座位血圧は各期中に測定し、呼吸数、舌下／鼓膜体温はスクリーニング検査時と事後観察時にのみ測定した。

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドンの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察

解析方法

(1) 薬物動態評価項目

薬物動態パラメータは分散分析モデルを用いて評価した。自然対数変換したルラシドンの $AUC_{0-\infty}$と C_{max} を順序、治療と期間を固定効果とし、被験者を変量効果とする混合効果線形モデルにより評価した。ルラシドン 20 mg の 2 種類の製剤を空腹時単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを評価するため、$AUC_{0-\infty}$と C_{max} の幾何平均比（C_{Fasted}/A_{Fasted}）の両側 90%信頼区間を求めた。探索的比較として、C_{Fed}/A_{Fed}、C_{Fed}/C_{Fasted} 及び A_{Fed}/A_{Fasted} の $AUC_{0-\infty}$と C_{max} の幾何平均比の両側 90%信頼区間を求めた。

(2) 安全性評価項目

有害事象は MedDRA version10.1 を用いて、SOC 別、PT 別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び診察所見は一覧表にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。

(3) 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

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

4.2 治験対象被験者

4.2.1 被験者の内訳

23 名の被験者が登録され、そのうち 18 名（78.3%）が治験を完了した。治験を中止した

被験者は 5 名（21.7%）で、中止理由はすべて同意撤回のためであった。ルラシドンの投与量は、4 期すべてを完了した 18 名では合計 80 mg、中止した 5 名中 1 名では 3 期（A_{Fasted}、A_{Fed} 及び C_{Fasted}）の計 60 mg、1 名では 2 期（A_{Fasted} 及び A_{Fed}）の計 40 mg、3 名では 1 期（2 名は A_{Fasted}、1 名は A_{Fed}）の 20 mg であった。

4.2.2 解析対象集団

治験薬を投与された 23 名の被験者すべてを安全性解析対象集団とした。4 期すべてを完了した 18 名を薬物動態解析対象集団とした。

4.2.3 被験者背景

安全性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. 4-2 に示した。

表 2.7.6. 4-2　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）

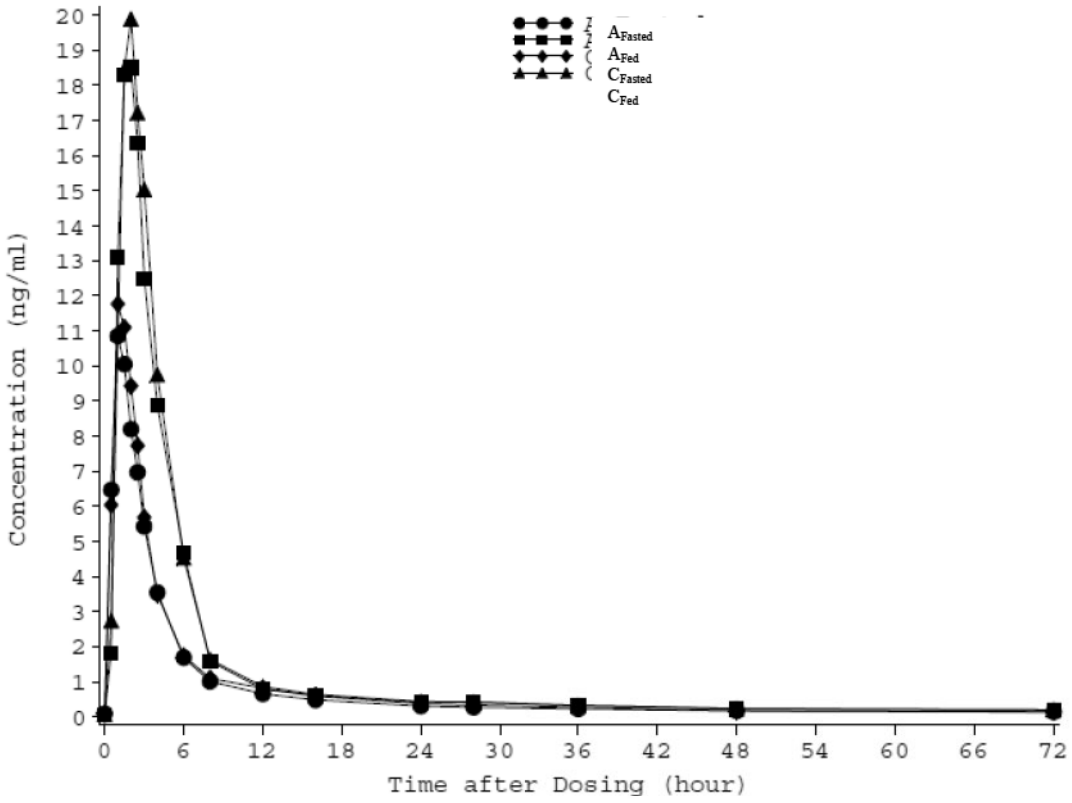
		N=23
連続変数 Mean (SD)		
年齢（歳）		31 (9.8)
身長（cm）		174.0 (8.42)
体重（kg）		74.2 (10.19)
BMI		24.6 (3.28)
カテゴリー変数 n (%)		
性別	男性	18 (78.3)
	女性	5 (21.7)
人種	White	4 (17.4)
	Black or African American	19 (82.6)

添付資料 5.3.1.2.03 Table 14.1-2 引用

4.3 薬物動態

平均血清中ルラシドン濃度推移を図 2.7.6. 4-2 に示した。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の製剤間比較を表 2.7.6. 4-3 に、食事の影響の検討を表 2.7.6. 4-4 に示した。ルラシドン食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の製剤間の最小二乗平均比（C_{Fed}/A_{Fed}）の 90%信頼区間はそれぞれ 82.56～119.43%及び 91.84～111.51%でいずれも 80～125%の範囲内であり、生物学的に同等であった。空腹時投与時の製剤間の最小二乗平均比（C_{Fasted}/A_{Fasted}）はそれぞれ 93.49～135.24%及び 104.13～126.42%で、製剤 C の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は製剤 A よりも高く、同等ではなかった。ルラシドンの薬物動態に対する食事の影響は、両製剤とも空腹時投与時に比べ食後投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が約 2 倍高かった。

図 2.7.6. 4-2　平均血清中ルラシドン濃度推移



添付資料 5.3.1.2.03 Figure 1 引用

表 2.7.6. 4-3　薬物動態パラメータ（製剤間比較）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	Geometric Means				Ratio of Geometric Means (%)		90%CI (%)	
	C_{Fed}	A_{Fed}	C_{Fasted}	A_{Fasted}	C_{Fed}/A_{Fed}	C_{Fasted}/A_{Fasted}	C_{Fed}/A_{Fed}	C_{Fasted}/A_{Fasted}
C_{max} (ng/mL)	22.2	22.4	12.4	11.1	99.3	112	(82.56, 119.43)	(93.49, 135.24)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	97.3	96.2	57.5	50.2	101	115	(91.84, 111.51)	(104.13, 126.42)

N=18
添付資料 5.3.1.2.03 Table 14.2.3-1 引用

表 2.7.6. 4-4　薬物動態パラメータ（食事の影響検討）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	Geometric Means				Ratio of Geometric Means (%)		90%CI (%)	
	C_{Fed}	C_{Fasted}	A_{Fed}	A_{Fasted}	C_{Fed}/C_{Fasted}	A_{Fed}/A_{Fasted}	C_{Fed}/C_{Fasted}	A_{Fed}/A_{Fasted}
C_{max} (ng/mL)	22.2	12.4	22.4	11.1	179	203	(148.90, 215.26)	(168.61, 243.75)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	97.3	57.5	96.2	50.2	169	192	(153.55, 186.37)	(174.08, 211.30)

N=18
添付資料 5.3.1.2.03 Table 14.2.3-1 引用

4.4 安全性

4.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely 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（probably not related）」「関連なし（definitely not related）」の 5 段階で判定した。このうち「関連あり」「多分関連あり」「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。

(1) 概要

治験薬を投与された 23 名の被験者すべてを安全性解析対象とした。治療別では A_{Fasted} 22 名、C_{Fasted} 19 名、A_{Fed} 21 名、C_{Fed} 18 名であった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 4-5 に示した。全体で 23 名中 21 名（91.3%）に 53 件の有害事象が発現し、このうち 47 件が副作用と判定された。治療別では、A_{Fasted} 22 名中 13 名（59.1%）、C_{Fasted} 19 名中 12 名（63.2%）、A_{Fed} 21 名中 8 名（38.1%）、C_{Fed} 18 名中 8 名（44.4%）に有害事象が発現した。有害事象の重症度は軽度が 41 件、その他の 12 件はすべて不明であり、中等度又は重度の有害事象は認められなかった。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。また、有害事象により治験中止に至った被験者はいなかった。

表 2.7.6. 4-5　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		A_{Fasted} N=22	C_{Fasted} N=19	A_{Fed} N=21	C_{Fed} N=18	全体 N=23
有害事象	n (%)	13 (59.1)	12 (63.2)	8 (38.1)	8 (44.4)	21 (91.3)
	件数	19	14	12	8	53
軽度	件数	14	9	11	7	41
中等度	件数	0	0	0	0	0
重度	件数	0	0	0	0	0
不明	件数	5	5	1	1	12
副作用	n (%)	12 (54.5)	11 (57.9)	8 (38.1)	8 (44.4)	20 (87.0)
	件数	17	13	9	8	47
治験中止に至った有害事象	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

被験者数 (%)
添付資料 5.3.1.2.03 Table 14.3.1a、14.3.1b、14.3.1d 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 4-6 に示した。最も発現割合の高かった有害事象は傾眠であり、全体で 23 名中 16 名（69.6%）に発現し、食事の有無別では空腹時投与時で 17 名、食後投与時で 11 名、製剤別では製剤 A 投与時で 15 名、製剤 C 投与時で 13 名に発現した。悪心は A_{Fasted}

及び C_{Fasted} の各 1 名に発現した。その他の有害事象はそれぞれ 1 名のみの発現であった。

表 2.7.6. 4-6　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	A_{Fasted} N=22	C_{Fasted} N=19	A_{Fed} N=21	C_{Fed} N=18	全体 N=23
有害事象が 1 件以上認められた被験者数	13 (59.1)	12 (63.2)	8 (38.1)	8 (44.4)	21 (91.3)
精神障害	1 (4.5)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	2 (8.7)
激越	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
悪夢	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
神経系障害	10 (45.5)	7 (36.8)	5 (23.8)	7 (38.9)	16 (69.6)
傾眠	10 (45.5)	7 (36.8)	5 (23.8)	6 (33.3)	16 (69.6)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.3)
眼障害	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
眼そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.3)
低血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
咽喉刺激感	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
胃腸障害	2 (9.1)	1 (5.3)	1 (4.8)	0 (0)	4 (17.4)
悪心	1 (4.5)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	2 (8.7)
腹痛	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
口内炎	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
生殖系および乳房障害	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
持続勃起症	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)
全身障害および投与局所様態	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
穿刺部位疼痛	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
臨床検査	2 (9.1)	4 (21.1)	1 (4.8)	0 (0)	7 (30.4)
血中カリウム増加	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
収縮期血圧低下	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
尿中血陽性	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
心拍数減少	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
尿中蛋白陽性	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
白血球数減少	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
尿中白血球陽性	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.3)

MedDRA/J Ver.10.1
被験者数 (%)
添付資料 5.3.1.2.03 Table 14.3.1b 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。

4.4.2 安全性に関連する他の観察項目

臨床検査項目に関連する有害事象として、血中カリウム増加、白血球数減少、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性がいずれも 1 名に認められた。これらの事象はいずれも最終投与後 2 週から 5 週に発現し、治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判定された。その他の臨床検査項目については、耐糖能に関連する空腹時血糖を含め、臨床的に重要な変動はみられなかった。バイタルサインに関連する有害事象として、低血圧、収縮期血圧低下、心拍数減少がいずれも 1 名に認められた。低血圧は製剤 C の食後投与後約 2 時間、収縮期血圧低下及び心拍数減少は製剤 A の空腹時投与後約 4 時間に発現した。その他の項目については、12 誘導心電図を含め、臨床的に重要な変動はみられなかった。

4.5 まとめ

健康若年成人を対象としてルラシドン 20 mg を含有する 2 種類の経口製剤（製剤 A 及び製剤 C）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティをクロスオーバー法で比較した。併せて空腹時及び食後投与したときの食事の影響を検討し、安全性及び忍容性を評価した。

- ルラシドンの食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の製剤間の比の 90%信頼区間は、いずれも 80～125%の範囲内であり、製剤 C と製剤 A は生物学的に同等であった。しかし、空腹時投与時には、製剤 C のパラメータは製剤 A より高く、生物学的に同等ではなかった。
- 製剤 A 及び製剤 C 共に、空腹時投与時に比べ食後投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が約 2 倍高く、食事の影響が認められた。
- 有害事象は、全体で 23 名中 21 名 (91.3%)、治療別では、A_{Fasted} 22 名中 13 名 (59.1%)、C_{Fasted} 19 名中 12 名 (63.2%)、A_{Fed} 21 名中 8 名 (38.1%)、C_{Fed} 18 名中 8 名 (44.4%) に発現した。発現頻度が最も高かった有害事象は傾眠で、23 名中 16 名 (69.6%) に認められたが、製剤間及び食事の有無で発現頻度に差は認められなかった。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 臨床検査及びバイタルサインに関連する有害事象が発現したが、12 誘導心電図を含め、製剤間及び食事の有無で一定の傾向はみられなかった。

5. 海外 BA 試験#2（BA-G252）

参考資料 5.3.1.2.04

5.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

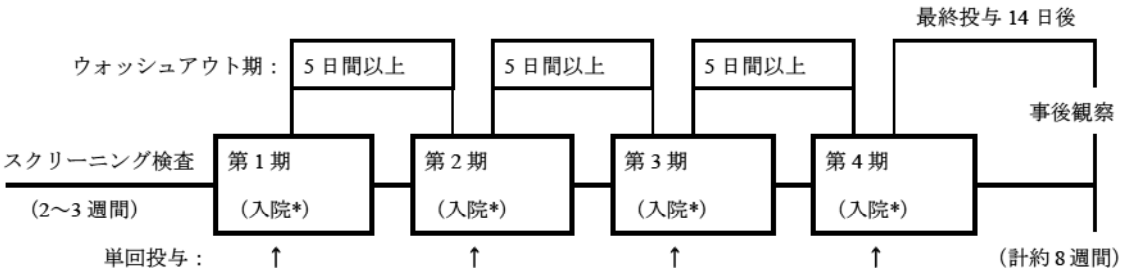
試験の目的

1) 製剤 D｛6.4%含有率［加熱溶融型押出造粒（Hot Melt Extrusion）#1］のルラシドン 20 mg 経口圧縮錠｝と、製剤 A［12.5%含有率のルラシドン 20 mg フィルムコート錠（遊離塩基ルラシドン 18.6 mg 相当）］の相対的バイオアベイラビリティを $AUC_{0-\infty}$と C_{max} より評価する。
2) 製剤 E｛15.8%含有率［加熱溶融型押出造粒（Hot Melt Extrusion）#2］のルラシドン 20 mg 充填ドライカプセル｝と、製剤 A［12.5%含有率のルラシドン 20 mg フィルムコート錠（遊離塩基ルラシドン 18.6 mg 相当）］の相対的バイオアベイラビリティを $AUC_{0-\infty}$と C_{max} より評価する。
3) 食事の影響を検討するため、ルラシドン 20 mg として製剤 D 及び製剤 E を空腹時及び食後単回経口投与したときの予備的な血清薬物動態学的データ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} 及び見かけの $t_{1/2}$）を算出する。
4) 健康若年成人に 3 種類の製剤（製剤 A、D 及び E）のルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー

図 2.7.6. 5-1　試験デザイン



投与順序 1：	製剤 A・食後	製剤 D・食後	製剤 E・食後	製剤 D・空腹時
投与順序 2：	製剤 A・食後	製剤 E・食後	製剤 D・食後	製剤 D・空腹時
投与順序 3：	製剤 D・食後	製剤 A・食後	製剤 E・食後	製剤 D・空腹時
投与順序 4：	製剤 D・食後	製剤 E・食後	製剤 A・食後	製剤 D・空腹時
投与順序 5：	製剤 E・食後	製剤 D・食後	製剤 A・食後	製剤 D・空腹時
投与順序 6：	製剤 E・食後	製剤 A・食後	製剤 D・食後	製剤 D・空腹時
投与順序 7：	製剤 A・食後	製剤 D・食後	製剤 E・食後	製剤 E・空腹時
投与順序 8：	製剤 A・食後	製剤 E・食後	製剤 D・食後	製剤 E・空腹時
投与順序 9：	製剤 D・食後	製剤 A・食後	製剤 E・食後	製剤 E・空腹時
投与順序 10：	製剤 D・食後	製剤 E・食後	製剤 A・食後	製剤 E・空腹時
投与順序 11：	製剤 E・食後	製剤 D・食後	製剤 A・食後	製剤 E・空腹時
投与順序 12：	製剤 E・食後	製剤 A・食後	製剤 D・食後	製剤 E・空腹時

* 投与前日～少なくとも投与後 48 時間

対象

健康若年成人（男性及び女性）

【選択基準】

1) 年齢 18～45 歳の BMI 18.5～30 の男性又は女性
2) 妊娠可能な女性は、治験前の血清 β-hCG 値より妊娠していないことが確認され、少なくとも治験開始前 2 週間、治験薬の最終投与後 14 日間及び治験期間中の禁欲又はダブルバリア法での避妊に同意する者（パートナーがコンドームを使用、女性患者は殺精子薬、避妊ペッサリー又は避妊リングを使用）。閉経又は子宮摘出後、卵管結紮術後、両側卵巣摘出後の女性はこの適用外とする（閉経は 43 歳以上で（1）1 年から 3 年月経がなく、FSH 濃度が指定の検査機関で決められた閉経後の範囲まで上昇が確認されている者又は（2）3 年以上月経がない者。子宮摘出又は卵管結紮術の記録が入手することができる者）
3) 既往歴、診察及び臨床検査の結果、良好な健康状態にあると判断された者
4) 治験の手順を理解し、文書による同意により治験への参加に同意する者
5) 治験期間及び事後観察期終了までの期間、過度のアルコールを摂取しないことに同意

し、治験薬投与前 24 時間から投与後 24 時間まで一切のアルコールを摂取しないことに同意する者

6) 治験期間及び事後観察期終了までの期間、激しい運動（激しい、又は不慣れなウエイトリフティング、ランニング、サイクリングなど）をしないことに同意する者
7) 非喫煙者又は他のニコチン含有製品を使用していない（6 ヵ月以上）者で、治験期間中にニコチン含有製品の使用を開始する予定のない者
8) 治験薬投与の少なくとも 2 週間前から治験期間を通してセントジョーンズワート若しくはこれを含有する製品、及び／又は他のハーブ系、オーガニック、ホメオパシー、ダイエット、栄養補助食品など（1 日 1 回服用のマルチビタミンサプリメント以外）を摂取しないことに同意する者
9) 治験薬投与の少なくとも 2 週間前から治験期間を通して、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、及び炭焼き食品を摂取しないことに同意する者（グレープフルーツは CYP3A 活性を阻害するため）。更に、治験薬投与日にフルーツジュースを一切摂取しないことに同意する者（p-グリコプロテイン活性に影響を及ぼす可能性があるため）

【除外基準】

1) 法的同意年齢未満の者、精神的若しくは法的に同意能力のない者、又は本治験実施時点で重大な感情的問題を抱えている者
2) 活動期の精神障害に罹患している者又は精神障害の既往のある者［大うつ病、双極性障害、統合失調症、又はその他の精神障害など（ただし、これらに限定しない）］
3) 自殺企図又は自殺念慮の既往がある者
4) 肺疾患（喘息など）の既往がある者
5) 2 週間以内に胃腸疾患又は胃腸の機能的異常（乳糖不耐性、過敏性腸症候群、又は良性の腸炎など）の既往がある者
6) 血液疾患又は異常（貧血、又は赤血球増加症など）の既往がある者
7) 発作性疾患の既往、発作が疑われる既往、脳卒中若しくは他の神経疾患の既往、又は 30 分間超の意識喪失を伴う頭部外傷の既往がある者
8) 過度の睡眠不足を伴う睡眠障害と診断された者
9) 免疫不全を起こしやすい状態（HIV 感染など）にある者
10) 高血圧（収縮期血圧 > 150 mmHg、拡張期血圧 > 90 mmHg）のような心臓疾患、糖尿病及び腎疾患の既往がある者
11) 黒色腫以外の皮膚がん及び子宮頸部上皮内癌を除く腫瘍性疾患の既往がある者
12) 慢性及び／又は活動性の肝疾患（血清中トランスアミナーゼの増加、肝炎、胆道疾患など）、又は消化管手術歴のある者。B 型又は C 型肝炎の既往がある者は除外することとした。自己限定性の A 型肝炎の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に寛解したことが記録された者は、組み入れ可とした。一過性のトランスアミナーゼ増加

の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に完全に消失した者も、組み入れ可とした。

13) 緑内障の者又は緑内障の治療を受けたことがある者
14) 内分泌系疾患の既往がある者
15) クレアチニンクリアランス｛男性：(140 – 年齢) × 体重 (kg) ／［血清クレアチニン (mg/dL) × 72］、女性：(140 – 年齢) × 体重 (kg) ／［血清クレアチニン (mg/dL) × 72］× 0.85｝が 80 mL/min 以下の者
16) 治験の結果に影響を及ぼす、又は被験者の危険性を高める可能性があると治験担当医師が判断する疾患の既往がある者
17) スクリーニング検査時の診察又は安全性評価のための臨床検査(すべて治験薬投与の約 2～3 週間前に実施されなければならない) にて臨床的に重要な異常が認められた者
18) 違法薬剤 (マリファナなど) を使用している (娯楽的な使用を含む) 若しくは最近使用したことがある者、又は薬物若しくはアルコール依存症の既往がある者
19) スクリーニング検査実施前の 12 週間以内に外科的手術を受けた者、又は 4 週間以内に血液を供与した者若しくは他の臨床試験に参加した者
20) 本治験実施時点で常習的かつ多量にカフェイン含有飲料 (レギュラーコーヒー1 日 4 杯相当を超える) を消費している者
21) 経口避妊薬を服用している又はホルモン補充療法を受けている女性
22) 医療用医薬品及び一般用医薬品(セントジョーンズワートなどのハーブ系療法や違法薬剤の娯楽的使用を含む) を常用している者で、少なくとも治験薬投与の 2 週間前から治験期間 (ウオッシュアウト期を含む) を通して使用を中止できない者。薬物又はアルコール依存症の最近の既往 (過去 2 年以内) がある者。被験者に対しては、既知の CYP3A4 阻害剤［アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール)、マクロライド系抗菌薬 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン)、ベンゾジアゼピン (ミダゾラム、トリアゾラム)、ラニチジン、シメチジン、ベラパミル、ジルチアゼム、リトナビル、ネルフィナビル、ネファゾドン、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、及び経口血糖降下薬］を治験期間中に使用しないように警告した。また、既知の CYP3A4 誘導剤 (フェノバルビタール、リファンピン、カルバマゼピン、デキサメタゾン及びセントジョーンズワートなど) を使用しないように指示した。

目標被験者数

18 名

［目標被験者数の設定根拠］

ルラシドンの対数変換した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の真の個体内変動が、海外単回投与試験

（SAD-G001）の結果と類似していると仮定し、以下の検出力計算を実施した。

主要仮説：

対数変換したルラシドン $AUC_{0-\infty}$の真の個体内変動を 0.0370 と仮定すると、被験者数 18 名、誤差の自由度を 32、α = 0.05 で、真の幾何 AUC 平均比（D_{Fed}/A_{Fed} 又は E_{Fed}/A_{Fed}）の 90%信頼区間は 0.99 の確率で（0.5～2.0）の範囲内にあり、真の幾何平均比が 1.5 となる。真の幾何平均比が 1.65 と高い場合及び 0.61 と低い場合も、0.80 の確率で主要仮説は支持される。

対数変換したルラシドン C_{max} の真の個体内変動を 0.0362 と仮定すると、被験者数 18 名、誤差の自由度を 32、α = 0.05 で、真の幾何 C_{max} 平均比（D_{Fed}/A_{Fed} 又は E_{Fed}/A_{Fed}）の 90%信頼区間は 0.99 の確率で（0.5～2.0）の範囲内にあり、真の幾何平均比が 1.5 となる。真の幾何平均比が 1.65 と高い場合及び 0.61 と低い場合も、0.80 の確率で主要仮説は支持される。

AUC 及び C_{max} 両方の比の 90%信頼区間が（0.5～2.0）の範囲内となる全般的な確率は 0.98（= 0.99 × 0.99）である。

副次仮説：

対数変換したルラシドン $AUC_{0-\infty}$の真の個体内変動を 0.0370 と仮定すると、食後及び空腹時に投与された被験者数 9 名、誤差の自由度を 8、α = 0.05 で、真の幾何 AUC 平均比（食後／空腹時）の 90%信頼区間の上限は 0.99 の確率で 2.0 以下にあり、真の幾何平均比が 1.0 となる。真の幾何平均比が 1.5 と高い場合も、0.80 の確率でいずれの副次仮説も支持される。

食後及び空腹時の両方の比の 90%信頼区間が 2.0 以下となる全般的な確率は 0.98（= 0.99 × 0.99）である。

治験薬

- 製剤 A：12.5%含有率[注)]（遊離塩基ルラシドン 18.6 mg 相当）のルラシドン 20 mg フィルムコート錠
- 製剤 D：6.4%含有率［(加熱溶融型押出造粒（Hot Melt Extrusion）#1］のルラシドン 20 mg 経口圧縮錠
- 製剤 E：15.8%含有率［(加熱溶融型押出造粒（Hot Melt Extrusion）#2］のルラシドン 20 mg 充填ドライカプセル

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

第 1～3 期（食後投与）：下記のルラシドン 20 mg 含有製剤を、8 時間以上絶食し、朝食（高脂肪食）の摂取直後に水 240 mL とともに単回経口投与した。

- A_{Fed}：製剤 A を食後投与
- D_{Fed}：製剤 D を食後投与
- E_{Fed}：製剤 E を食後投与

第 4 期（空腹時投与）：下記のルラシドン 20 mg を、空腹時に水 240 mL とともに単回経口投与した。

- D_{Fasted}：製剤 D を空腹時投与
- E_{Fasted}：製剤 E を空腹時投与

［投与量の設定根拠］

健康成人男性を対象とした海外単回投与試験（SAD-G001）では、ルラシドン 10 mg、20 mg、40 mg 及び 80 mg を食後単回経口投与したときの忍容性は良好であったが、100 mg 単回投与では落ち着きのなさが用量制限有害事象として 6 名中 5 名に発現した。この 100 mg 単回投与時の血清中ルラシドンの AUC_{0-48} 及び C_{max} はそれぞれ 406 ± 164 ng·hr/mL 及び 105 ± 39.0 ng/mL であった。バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値では、100 mg 単回投与まで特に臨床的に重要な問題はなかった。

SAD-G001 試験の製剤 A 20 mg 単回投与時の血清中ルラシドンの AUC_{0-48} 及び C_{max} はそれぞれ 62.5 ± 28.3 ng·hr/mL 及び 21.6 ± 14.5 ng/mL であった。本治験で検討した 3 種類のルラシドン 20 mg 製剤は、容認できる安全域を有すると同時に、ルラシドンと代謝物の薬物動態を適切に評価できると考えた。

3 種類の製剤の前臨床薬物動態評価では、イヌに対するそれぞれの相対的曝露は、食後投与時にわずか 1.5 倍しか異ならなかった。したがって、製剤 D 又は製剤 E をヒトへ食後投与した場合に、いずれも製剤 A よりも有意に高い曝露となるとは予測されないが、イヌのモデルとは対照的に、ヒトでは製剤 D 及び製剤 E は製剤 A よりも有意に高い曝露をもたらす可能性がある。いずれかの製剤（製剤 A、D 又は E）の曝露が高脂肪朝食後の投与で高くなる可能性もある。投与量 20 mg の選択は、製剤 A を食後投与した際の曝露に比べ、製剤 D 又は製剤 E の曝露が 4～5 倍高いことを考慮した。投与量 20 mg は忍容性及び適切な安全域の維持も考慮した。

イヌの前臨床試験から、製剤 D 及び製剤 E の曝露は、食後と空腹時で異ならないことが示唆された。本治験では空腹時の製剤 A 投与は評価しない。したがって、新製剤（製剤 D 又は E）はいずれも、製剤 A と同様に本治験で忍容性が良好と予測される。

併用治療

(1) 併用禁止

治験薬投与開始前 14 日（半減期の 5 倍の期間が 14 日よりも長い場合はその期間）から、すべての医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブ系サプリメント（セントジョーンズワートなど）の使用を禁止した。アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）、シメチジン、HIV プロテアーゼ阻害薬、ネファゾドン、リファンピン、フェニトイン、デキサメタゾン、トログリタゾン、バルビツール酸、その他主要代謝酵素が CYP3A4 である薬剤、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドなどを特に留意すべき薬剤とした。

治験期間中は、重篤な有害事象の治療に必要な場合を除き、治験薬以外の薬剤の使用を禁止した。ただし、治験期間中の軽度の症状（頭痛など）に対して治験責任医師が処方す

るアセトアミノフェンの使用は可とした。治験薬以外の薬剤を使用した被験者では、治験を中止することとした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン濃度

(2) 安全性

- 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察

表 2.7.6. 5-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査 a)	第 1～4 期																		事後観察 b)
		Day 1	Day 1 投与後（hr）												Day 2（hr）			Day 3、4（hr）		
		投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	16	24	28	36	48	72	
同意取得／選択・除外基準／既往歴	X																			
尿中薬物検査、 B 型肝炎、C 型肝炎検査	X																			
HIV 検査 （治験担当医師の指示による）	X																			
血清 β-hCG（必要に応じて）c)	X																			X
尿中 β-hCG（必要に応じて）c)		X																		
バイタルサイン f)	X	X					X			X		X								X
診察（身長、体重を含む）d)	X d)																			X d)
臨床検査 e)	X																			X
12 誘導心電図	X	X																		X
ルラシドン単回経口投与			X																	
血清中ルラシドン濃度		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象		X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X

a) スクリーニング検査は第 1 期のみ実施した。
b) 事後観察は第 4 期の治験薬投与 14 日後、又は被験者が治験を早期中止（第 4 期の投与前に中止）した場合は第 1、2 又は 3 期の最終投与後に実施した。
c) 妊娠可能な女性は実施した。
d) 身長はスクリーニング検査時のみ測定した。体重はスクリーニング検査時及び事後観察時に測定した。
e) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は 8 時間の絶食後に実施した。
f) すべての来院時に座位でバイタルサインを測定した。座位脈拍数、座位血圧は各期中に測定し、呼吸数、舌下／鼓膜体温はスクリーニング検査時と事後観察時に測定した。

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドンの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、見かけの $t_{1/2}$

(2) 安全性

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察所見

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

4 期のうち少なくとも 2 期を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱のない、薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} 及び見かけの $t_{1/2}$ を算出するために十分な血清濃度データを有するすべての被験者集団

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与され、無作為化されたすべての被験者集団

(2) 薬物動態評価項目

1) 製剤比較

食後投与時の製剤比較は、自然対数変換した各 $AUC_{0-\infty}$を、治療と期を固定効果とし、被験者を変量効果とする混合効果モデルで評価した。持ち越し効果に対する統計的検定は行わなかった。

差の平均（$D_{Fed}-A_{Fed}$ 及び $E_{Fed}-A_{Fed}$）を対数で推定し、幾何平均比（D_{Fed}/A_{Fed} 及び E_{Fed}/A_{Fed}）を逆変換により算出した。

C_{max} も同様に評価した。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が共に（0.5～2.0）の範囲に含まれる場合、製剤 D と製剤 A、製剤 E と製剤 A の血清中濃度が類似しているとした。

2) 食事の影響

食事の影響の有無も同様に評価した。各製剤の $AUC_{0-\infty}$と C_{max} に対する食事の影響の比較は、それぞれ自然対数変換した値を対応のある t 検定に基づいて 90%信頼区間を求めた。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が共に（0.5～2.0）の範囲に含まれる場合、製剤 D 及び製剤 E の食後投与時と空腹時投与時の血清中濃度が類似しているとした。

(3) 安全性評価項目

有害事象は MedDRA を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。臨床検査値、バイタ

ルサイン、12 誘導心電図及び診察所見は一覧表にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。

(4) 有意水準

本治験では、統計学的推定により検討を行った。推定には信頼係数 90%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

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

5.2 治験対象被験者

5.2.1 被験者の内訳

登録された 19 名すべての被験者が無作為化され、そのうち 18 名（94.7%）が治験を完了した。1 名が第 1 期に治験薬を投与された後に同意を撤回したため、早期中止となった。

5.2.2 解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 19 名の被験者すべてを安全性解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団は、2 期を完了しなかった 1 名を除く 18 名となった。

5.2.3 被験者背景

安全性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. 5-2 に示した。

表 2.7.6. 5-2　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）

		N=19
連続変数 Mean (SD)		
年齢（歳）		27.6 (8.27)
身長（cm）		171.3 (10.58)
体重（kg）		72.0 (10.38)
BMI		24.5 (2.64)
カテゴリー変数 n (%)		
性別	男性	15 (78.9)
	女性	4 (21.1)
人種	White	2 (10.5)
	Black	17 (89.5)

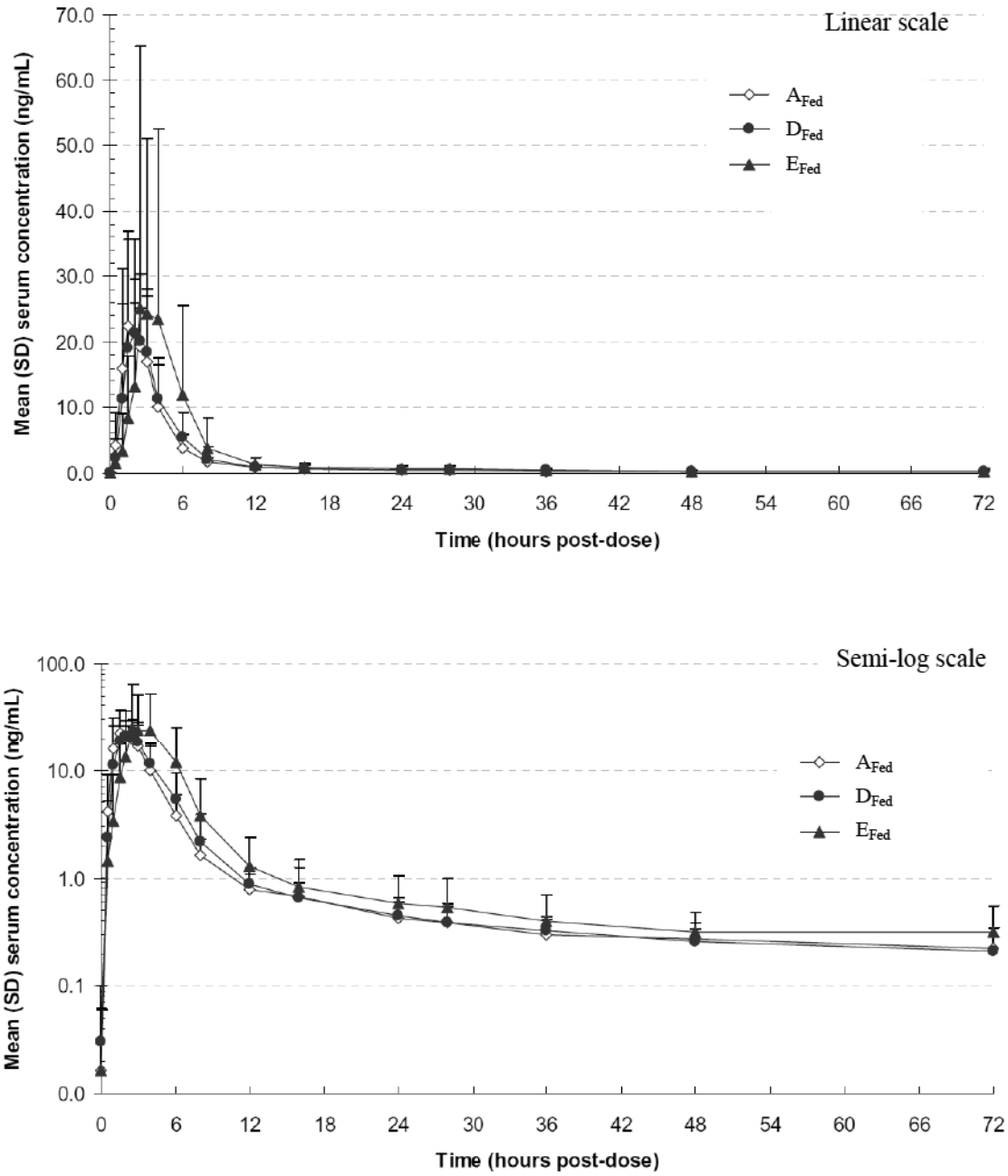
添付資料 5.3.1.2.04 Table 5 引用

5.3 薬物動態

食後投与時の血清中ルラシドン濃度推移を図 2.7.6. 5-2 に、空腹時及び食後投与時の血清中ルラシドン濃度推移を図 2.7.6. 5-3 及び図 2.7.6. 5-4 に示した。製剤 D 及び製剤 E と製剤 A とのバイオアベイラビリティ比較として、D_{Fed} 対 A_{Fed}、E_{Fed} 対 A_{Fed} の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比較を表 2.7.6. 5-3 に示した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の比の 90%信頼区間は、それぞれ D_{Fed}/A_{Fed} では（0.79～1.26）及び（0.85～1.23）、E_{Fed}/A_{Fed} ではそれぞれ（0.76～1.22）及び（0.91～1.34）で、いずれも（0.5～2.0）の範囲内であり、食後投与時の製剤 D と製剤 A、製剤 E と製剤 A のルラシドン血清中濃度は類似していた。

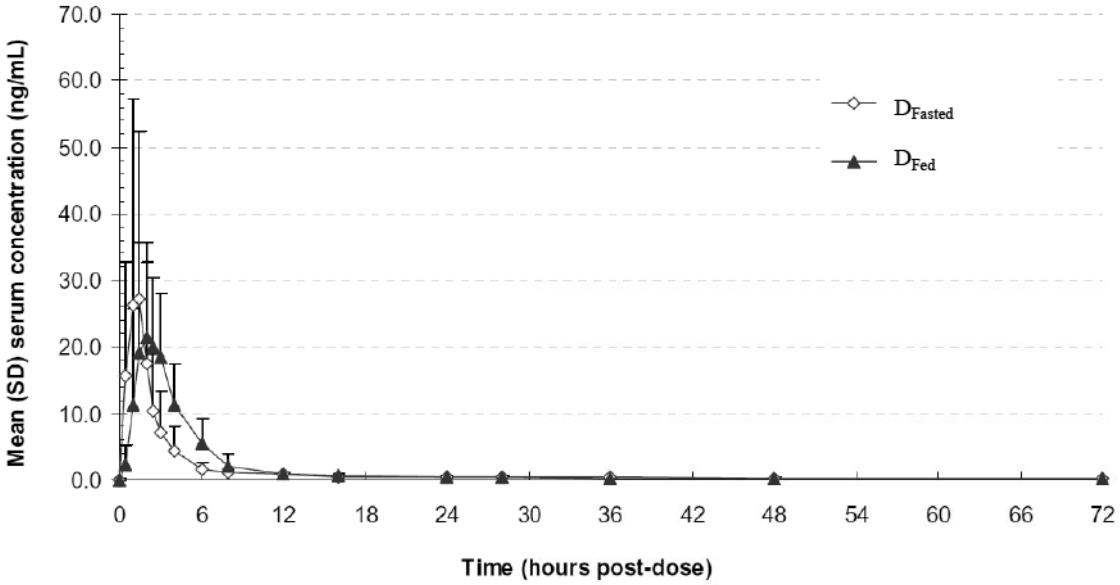
食事の影響比較として、D_{Fed} 対 D_{Fasted}、E_{Fed} 対 E_{Fasted} の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比較を表 2.7.6. 5-4 に示した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の比の 90%信頼区間は、それぞれ D_{Fed}/D_{Fasted} では（0.83～1.54）及び（1.21～1.77）、E_{Fed}/E_{Fasted} ではそれぞれ（0.66～0.88）及び（0.95～1.36）で、いずれも（0.5～2.0）の範囲内であり、製剤 D 及び製剤 E の食後投与時と空腹時投与時の血清中ルラシドン濃度に臨床的に重要な上昇はみられなかった。

図 2.7.6. 5-2　平均血清中ルラシドン濃度推移（食後）



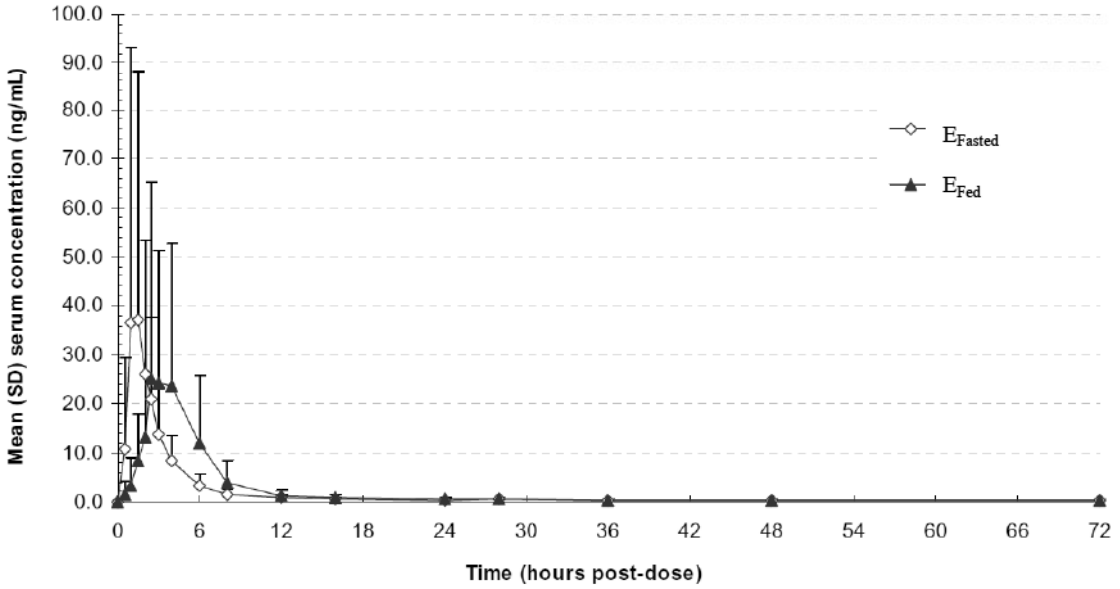
添付資料 5.3.1.2.04 Figure 1、2 引用

図 2.7.6. 5-3　平均血清中ルラシドン濃度推移（D_{Fed}、D_{Fasted}）



添付資料 5.3.1.2.04 Figure 3 引用

図 2.7.6. 5-4　平均血清中ルラシドン濃度推移（E_{Fed}、E_{Fasted}）



添付資料 5.3.1.2.04 Figure 4 引用

表 2.7.6. 5-3　薬物動態パラメータ（製剤間比較）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	Geometric Means			Ratio of Geometric Means (%)		90%CI (%)	
	D_{Fed}	E_{Fed}	A_{Fed}	D_{Fed}/A_{Fed}	E_{Fed}/A_{Fed}	D_{Fed}/A_{Fed}	E_{Fed}/A_{Fed}
C_{max} (ng/mL)	25.26	24.41	25.41	0.99	0.96	(0.79, 1.26)	(0.76, 1.22)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	102.35	111.06	100.47	1.02	1.11	(0.85, 1.23)	(0.91, 1.34)

N=18
添付資料 5.3.1.2.04 Table 6 引用

表 2.7.6. 5-4　薬物動態パラメータ（食事の影響検討）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	Geometric Means				Ratio of Geometric Means (%)		90%CI (%)	
	D_{Fed}	D_{Fasted}	E_{Fed}	E_{Fasted}	D_{Fed}/D_{Fasted}	E_{Fed}/E_{Fasted}	D_{Fed}/D_{Fasted}	E_{Fed}/E_{Fasted}
C_{max} (ng/mL)	25.26	22.35	24.28	31.38	1.13	0.76	(0.83, 1.54)	(0.66, 0.88)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	102.35	69.95	111.44	98.13	1.46	1.14	(1.21, 1.77)	(0.95, 1.36)

N=18
添付資料 5.3.1.2.04 Table 7 引用

5.4　安全性

5.4.1　有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely 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（probably not related）」「関連なし（definitely not related）」の 5 段階で判定した。

(1) 概要

治験薬が投与された 19 名の被験者すべてを安全性解析対象集団とした。治療群別では、A_{Fed}19 名、D_{Fed} と E_{Fed} は各 18 名、D_{Fasted} と E_{Fasted} は各 9 名であった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 5-5 に示した。有害事象は、A_{Fed} で 19 名中 6 名（31.6%）、D_{Fed} で 18 名中 2 名（11.1%）、E_{Fed} で 18 名中 4 名（22.2%）、D_{Fasted} で 9 名中 4 名（44.4%）、E_{Fasted} で 9 名中 4 名（44.4%）に発現した。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験終了前に消失した。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6. 5-5　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	A_{Fed} N=19 n(%)	D_{Fed} N=18 n(%)	E_{Fed} N=18 n(%)	D_{Fasted} N=9 n(%)	E_{Fasted} N=9 n(%)
有害事象	6 (31.6)	2 (11.1)	4 (22.2)	4 (44.4)	4 (44.4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止					
有害事象による中止	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

添付資料 5.3.1.2.04 Table 8 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 5-6 に示した。いずれかの投与で 2 名以上に発現した有害事象は、尿中白血球陽性が D_{Fasted} 及び E_{Fasted} でそれぞれ 9 名中 2 名 (22.2%)、血中ブドウ糖増加が D_{Fasted} で 9 名中 1 名（11.1%）及び E_{Fasted} で 9 名中 2 名（22.2%）、咽喉頭疼痛が A_{Fed} で 19 名中 2 名（10.5%）、傾眠が A_{Fed} で 19 名中 1 名（5.3%）及び E_{Fed} で 18 名中 2 名（11.1%）であった。その他の有害事象は各投与で 1 名以下の発現であった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、有害事象と治験薬との関連性はいずれも「関連あるかもしれない」「多分関連なし」「関連なし」であった。

表 2.7.6. 5-6　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	A_{Fed} N=19 n(%)	D_{Fed} N=18 n(%)	E_{Fed} N=18 n(%)	D_{Fasted} N=9 n(%)	E_{Fasted} N=9 n(%)
有害事象が 1 件以上認められた被験者数	6 (31.6)	2 (11.1)	4 (22.2)	4 (44.4)	4 (44.4)
神経系障害	2 (10.5)	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	1 (11.1)
注意力障害	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
傾眠	1 (5.3)	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)
血管障害	1 (5.3)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)
低血圧	1 (5.3)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.8)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽喉頭疼痛	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	1 (5.3)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	1 (5.3)	0 (0)	1 (5.6)	1 (11.1)	0 (0)
上腹部痛	1 (5.3)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
胃不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
腎および尿路障害	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多尿	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)
胸痛	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (44.4)	4 (44.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	2 (22.2)
尿中赤血球陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	1 (11.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	1 (11.1)
尿中白血球陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	2 (22.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚損傷	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver. 10.1
添付資料 5.3.1.2.04 Table 9 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はいなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

5.4.2 安全性に関連する他の観察項目

臨床検査項目については、アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が 1 名に、血中ブドウ糖増加が 3 名に認められたが、その他の項目では特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、体重、12 誘導心電図を含め、臨床的に意味のある、又は重要な傾向や変動はみられなかった。

5.5 まとめ

健康若年成人を対象にルラシドン 20 mg を含有する 3 種類の経口製剤（製剤 A、D 及び E）のバイオアベイラビリティを単回経口投与、クロスオーバー試験で比較し、併せて製剤 D 及び製剤 E を食後及び空腹時に投与した際の食事の影響を検討した。

- ルラシドンの製剤 D、製剤 E 及び製剤 A の食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（D_{Fed}/A_{Fed} 及び E_{Fed}/A_{Fed}）の 90%信頼区間は、いずれも（0.5～2.0）の範囲内であり、製剤 D 及び製剤 E のルラシドン血清中濃度は製剤 A と類似していた。
- ルラシドンの製剤 D 及び製剤 E の食後投与時と空腹時投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（D_{Fed}/D_{Fasted} 及び E_{Fed}/E_{Fasted}）の 90%信頼区間は、いずれも（0.5～2.0）の範囲内であり、製剤 D 及び製剤 E のルラシドン血清中濃度は、食後投与時に空腹時投与時からの臨床的に重要な上昇はみられなかった。
- 有害事象は、A_{Fed} で 19 名中 6 名（31.6%）、D_{Fed} で 18 名中 2 名（11.1%）、E_{Fed} で 18 名中 4 名（22.2%）、D_{Fasted} で 9 名中 4 名（44.4%）、E_{Fasted} で 9 名中 4 名（44.4%）に発現した。死亡を含む重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査項目、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図を含め、臨床的に意味のある、又は重要な傾向や変動はみられなかった。
- 健康若年成人にルラシドン 20 mg を含有する 3 種類の経口製剤（製剤 A、D 及び E）を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

6. 国内単回投与試験（SAD-J019）

評価資料 5.3.3.1.01

6.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

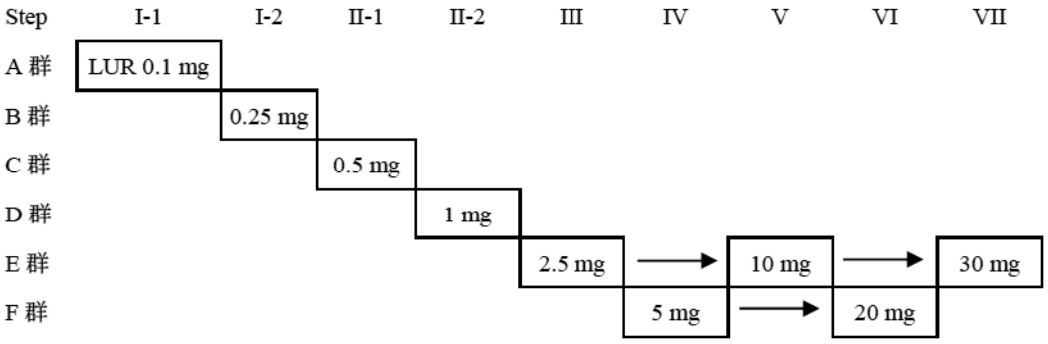
試験の目的

健康成人男性志願者を対象に、ルラシドンの単回経口投与における安全性、薬物動態及び臨床薬理学的特性を検討する。

試験デザイン

単施設、単盲検、プラセボ対照

図 2.7.6. 6-1　治験のフローチャート



［対照薬の設定根拠］

ルラシドンに由来する随伴症状を客観的に評価するためプラセボを対照薬とした。

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) ルラシドンの非臨床試験成績、本試験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用並びに危険性などについて十分説明を受け、理解の得られた者
2) 所定の同意書により同意を得、別途書面による契約を締結した者
3) 年齢：20 歳以上 35 歳未満
4) 体重：原則として「(身長 − 100) × 0.9」の ±20%以内
5) 心臓、肝臓、腎臓、肺臓の疾患、胃腸管部位の手術歴のない者
6) 精神的に正常な者

7) 治験参加中の遵守事項を守り、試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
8) スクリーニング検査（各ステップの開始前 1 ヵ月以内に実施）において治験担当医師が治験への参加を妥当と判断した者

【除外基準】
1) 治験開始前 6 ヵ月以内に治験薬を、1 週間以内に他の薬物を投与された者、又は治験終了までに他の薬物の投与を受ける必要のある者
2) スクリーニング時の血圧測定において、立位負荷 15 分後までに 20 mmHg 以上の血圧の低下を認めた者
3) アルコール常用者（アルコール量に換算して、1 日平均ビール 1 本又は日本酒一合以上の者）
4) コーヒー、コーラ、紅茶などのカフェイン飲料の大量常飲者（1 日平均 6 杯以上）
5) 1 日平均 20 本以上の喫煙者
6) 薬物常習歴又は薬物アレルギーの既往（本人及び家族）のある者
7) 治験開始前 3 ヵ月以内に献血（400 mL 以上の採取）に参加した者
8) その他、治験担当医師が不適格と判断した者

目標被験者数

延べ 56 名

Step I 及び II（2 用量/Step）：各投与量 4 名（ルラシドン 3 名、プラセボ 1 名）

Step III～VII（1 用量/Step）：各投与量 8 名（ルラシドン 6 名、プラセボ 2 名）

［目標被験者数の設定根拠］

安全性、薬物体内動態及び臨床薬理学的特性を推測しうる最小限の被験者数として設定した。また、プラセボ投与群については、安全性や臨床薬理学的特性の比較のためには上記人数で十分であると判断した。

治験薬

ルラシドン錠：1 錠中にルラシドンをそれぞれ 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、20、30 mg を含有するフィルムコーティング錠

プラセボ錠：　ルラシドン錠と識別不能なフィルムコーティング錠

用法・用量

ルラシドン 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

［投与量の設定根拠］

亜急性毒性試験結果より、最も感受性の高い動物（ラット）で 0.3 mg/kg 以上から可逆的なプロラクチンの上昇を認めた。したがって、初回投与量は無影響量と考えられる 0.1 mg/kg の 1/60 に相当する 0.1 mg/body を設定した。

臨床用量は、非臨床試験でのラットの条件回避反応抑制作用の 50%有効量（ED_{50} 値）と臨床用量との比較から推定した。一般的に、種々の抗精神病薬では両指標は比較的良く相関することが知られており、この相関直線より推定されるルラシドンの臨床用量は 33.4（16.0～48.8）mg/day と考えられた。なお、健康成人と統合失調症患者とでは抗精神病薬に対する感受性が違うため、健康成人を対象とした臨床試験では、臨床推定用量又はそれを超える投与量まで投与することが困難なことが多い。よって前 Step の結果を確認しながら投与し、最大投与量は 30 mg/day と設定した。

［投与方法の設定根拠］

サルの食餌の影響試験で、イソチアゾリル標識ルラシドンをカニクイザルに経口投与したとき、血清中 ^{14}C 及び未変化体の非絶食時の C_{max} は絶食時の 2～3 倍、AUC は 1.5～3 倍に上昇し、吸収率が上昇していることが示唆されたことから食後投与と設定した。

併用治療

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の併用は行わなかった。ただし、眼底検査上必要な薬剤として検査用散瞳剤（トロピカミド・塩酸フェニレフリン）の使用は可とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中薬物濃度（未変化体及び主要代謝物 ID-14283、ID-14326）
- 尿中薬物濃度（未変化体及び主要代謝物 ID-14283、ID-14326）

(2) 臨床薬理学的特性

- 内田・クレペリン検査
- タッピング検査

(3) 安全性

- 有害事象：症状名、発現時期、消失時期、重症度、経過、処置、転帰及び治験薬との因果関係を症例報告書に記載した。
- 心電図（12 誘導、ホルター）、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査：各所見を評価し正常・異常を判定した。
- 脳波検査：各所見を評価し正常・境界・軽度異常・異常を判定した。
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査、尿検査）及びバイタ

ルサイン：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 6-1　調査・観察、検査項目及び時期

		スクリーニング検査時	入院期間（3 泊 4 日）															事後検査
			前日	投与日												投与翌日		投与 2 日後	投与 7 日後
時刻 [a]（投与後時間）				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)	12:00 (3 hr)	13:00 (4 hr)	15:00 (6 hr)	17:00 (8 hr)	21:00 (12 hr)	7:30 (22.5 hr)	9:00 (24 hr)	21:00 (36 hr)	9:00 (48 hr)	
入院期間		通院	入院 [e]	←														退院	通院
身　長		●																	
体　重		●																	
免疫学的検査		●																	
胸部 X 線検査		●																	
問　診		●	●	●			●		●		●		●			●		●	●
精神身体症状検査				●			●		●		●		●			●		●	●
睡眠状態・日中の眠気				●												●		●	
依存性調査																●			●
バイタルサイン		●	●	●			●		●	●	●		●	●		●		●	●
12 誘導心電図		●	●	●					●		●		●			●			●
ホルター心電図 [b]		●		←											→				
脳波検査		●														●	●		
眼底検査・細隙灯顕微鏡検査 [c]		●	●									●							
臨床検査	血液学的検査	●	●	●											●				●
	生化学的検査	●	●	●											●				●
	内分泌学的検査	●		●			●		●		●	●			●				
	尿検査	●	●	●											●				●
心理作業検査 [d]	内田・クレペリン検査		●							●						●			
	タッピング検査		●						●					●		●			
薬物濃度測定（血清）Step I				●			●		●		●								
Step II～VII				●		●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	●	
薬物濃度測定（尿）Step I				●	←	→	→	→	→	→	↔	→	→	↔	→	↔	→	→	
Step II～VII				●	←	→	→	→	↔	→	↔	→	↔	↔	→	↔	→	→	

食事の時刻（8:00、12:00、18:00）
a) 治験薬投与を 9:00 に実施した場合の各項目の実施時刻を示した。
b) ホルター心電図：投与前～投与後 8 時間；Step I～V、投与前～投与後 24 時間；Step VI、VII
c) 眼底検査・細隙灯顕微鏡検査：スクリーニング検査時；Step I～IV のみ実施、投与前日；Step V～VII のみ実施
d) 心理作業検査：内田・クレペリン検査；Step II-1、III、V、VII のみ実施、タッピング検査；Step II-2、IV、VI のみ実施
e) 11:00 までに入院した。

評価項目

(1) 薬物動態

- 各投与量での血清中及び尿中の未変化体及び主要代謝物 ID-14283、ID-14326 濃度 AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、及び尿中排泄率

(2) 臨床薬理学的特性

- 内田・クレペリン検査による平均作業量の変化
- タッピング検査によるタップ数の変化

(3) 安全性

- 精神身体症状に対する有害事象
- 臨床検査値（血清中プロラクチンなど）、バイタルサイン、心電図、脳波、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査

解析方法

(1) 薬物動態評価項目

未変化体及び主要代謝物の血中濃度パラメータを以下の方法により算出した。

- AUC　：台形面積法
- C_{max}　：実測値に基づいた
- t_{max}　：実測値に基づいた
- $t_{1/2}$　：最小二乗近似法によりコンパートメントモデルに当てはめて得られる消失速度定数から求めた。

(2) 臨床薬理学的特性項目

内田･クレペリン検査による作業量の変化及びタッピング検査のタップ数の変化については、平均値±標準偏差又は中央値、25%点、75%点で表示し、その解析については対応のある t 検定、Wilcoxon の符号付順位和検定、分散分析を用いて行った。

(3) 安全性評価項目

血圧、脈拍数、体温、臨床検査、各種内分泌検査については、平均値±標準偏差又は中央値、25%点、75%点で表示し、その解析については対応のある t 検定、Wilcoxon の符号付順位和検定、分散分析を用いて行った。

(4) 有意水準

検定は両側検定を用い有意水準は 5%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[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

6.2 治験対象被験者

6.2.1 被験者の内訳

本治験では延べ54名に治験薬が投与された。投与量別の被験者数を表2.7.6. 6-2に示した。

表 2.7.6. 6-2　投与量別被験者数

Step 投与量	I-1 LUR 0.1 mg	I-2 LUR 0.25 mg	II-1 LUR 0.5 mg	II-2 LUR 1 mg	III LUR 2.5 mg	IV LUR 5 mg	V LUR 10 mg	VI LUR 20 mg	VII LUR 30 mg
LUR	3	3	3	3	6	6	6	6	6
Placebo	1	1	1	0	1	2	2	2	2

添付資料 5.3.3.1.01　8.1 項表引用

6.2.2 解析対象集団

ルラシドンが投与された延べ 42 名の全被験者を薬物動態の解析対象とした。また、治験薬が投与された延べ 54 名（ルラシドン：42 名、プラセボ：12 名）を安全性の解析対象とした。

6.2.3 被験者背景

治験薬が投与された被験者（計 38 名）の年齢は 20～34 歳、体重は 46.4～78.3 kg であった。

6.3 薬物動態

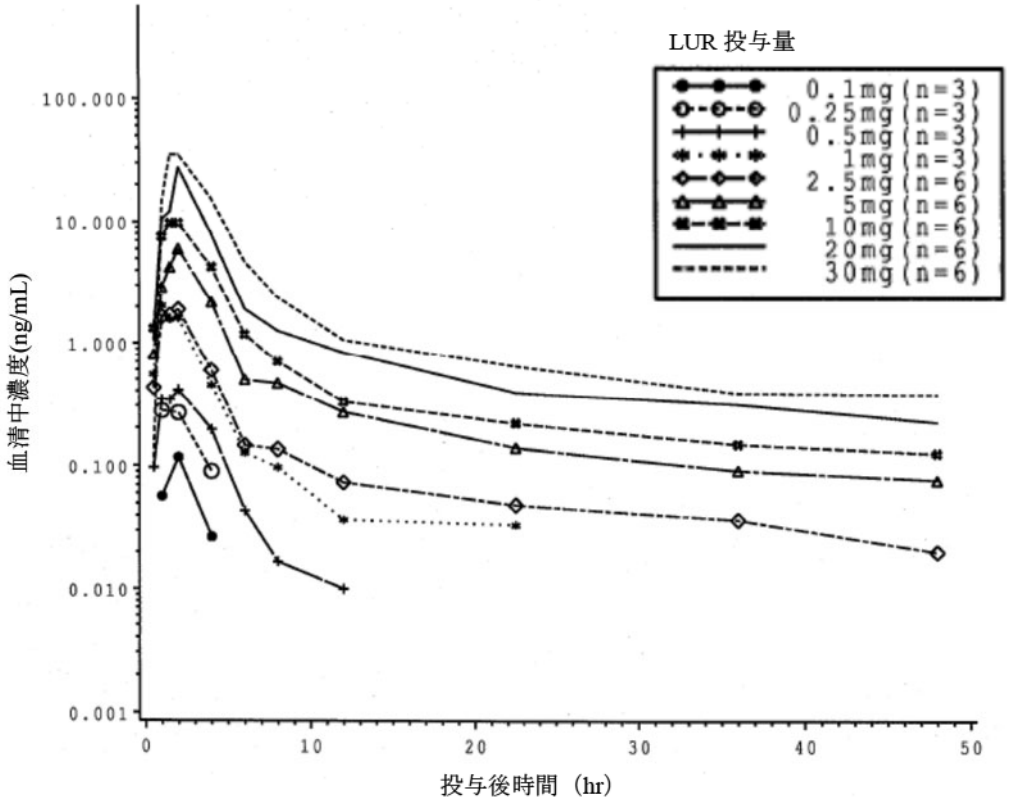
6.3.1 血清中濃度

(1) 未変化体

未変化体の血清中濃度推移を図2.7.6. 6-2に、薬物動態パラメータを表2.7.6. 6-3に示した。

未変化体の血清中濃度は投与量が多いほど高くなり、いずれの投与量でも約 2 時間で最高濃度に達した後 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。$t_{1/2}$ の α 相は 10～30 mg 投与で平均 0.7～0.9 時間、β 相は 10 及び 20 mg 投与で 16.1 及び 17.5 時間、30 mg 投与で 26.1 時間であった。

図 2.7.6. 6-2　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 5.3.3.1.01 図 12.3.1.1 引用

表 2.7.6. 6-3　未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		LUR 2.5 mg	LUR 5 mg	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 30 mg
n		6	6	6	6	6
t_{max}	(hr)	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	2.0 ± 1.0	2.2 ± 1.0	2.1 ± 1.0
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	(ng·hr/mL)	7.8 ± 3.2	23.5 ± 7.8	42.0 ± 15.9	85.6 ± 38.3	139.1 ± 48.9
$t_{1/2(\alpha)}$	(hr)	－	－	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.3
$t_{1/2(\beta)}$	(hr)	－	－	17.5 ± 2.5	16.1 ± 5.4	26.1 ± 10.2

平均値±SD
－：算出不能
添付資料 5.3.3.1.01 表 12.3.1.3 引用

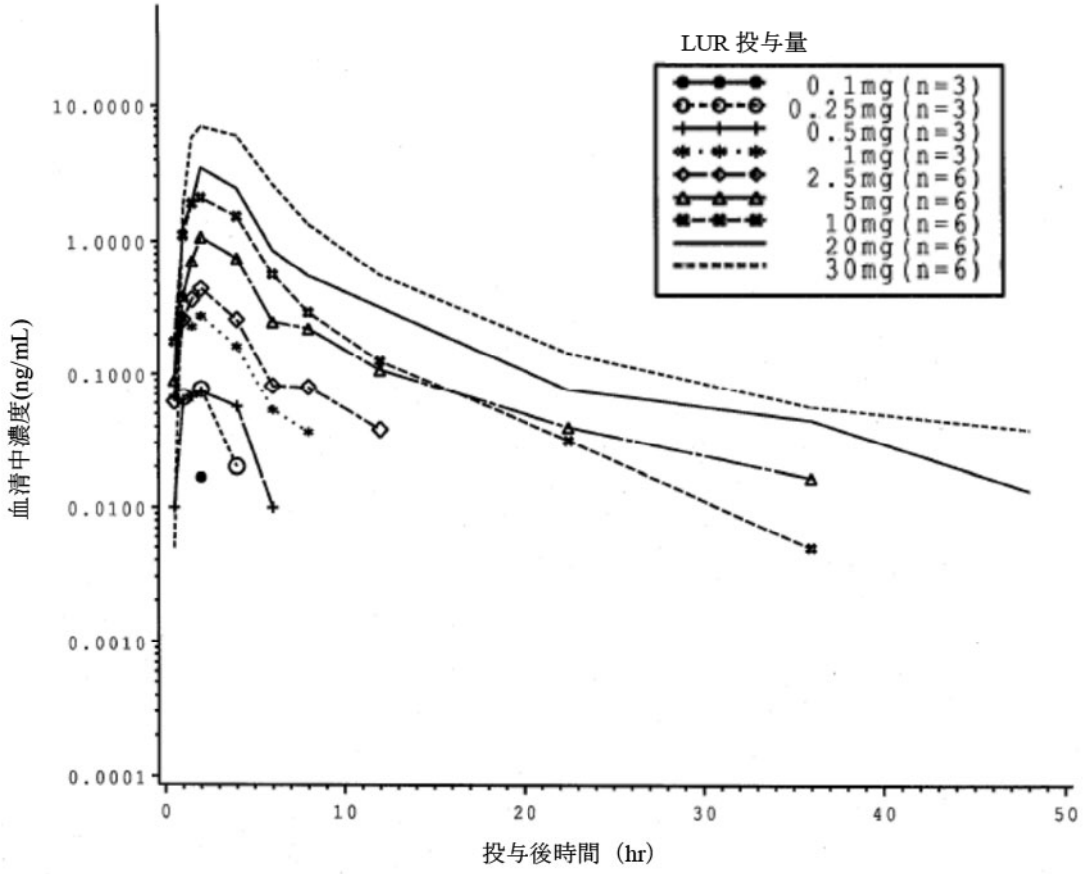
(2) 主要代謝物（ID-14283 及び ID-14326）

主要代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の血清中濃度推移を図 2.7.6. 6-3 及び図 2.7.6. 6-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 6-4 及び表 2.7.6. 6-5 に示した。

ID-14283 の血清中濃度は投与量が多いほど高くなり、いずれの投与量でも約 2～3 時間で最高濃度に達した後 2 相性で低下し、未変化体と同様の推移を示した。C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。C_{max} は未変化体の約 13～22%、AUC は約 21～29%であった。

ID-14326 の血清中濃度は投与量が多いほど高くなり、いずれの投与量でも約 2～3 時間で最高濃度に達した。C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。C_{max} は未変化体の約 1.2～2.4%、AUC は 4.0%以下であった。

図 2.7.6. 6-3　血清中 ID-14283 の濃度推移（薬物動態解析対象集団）



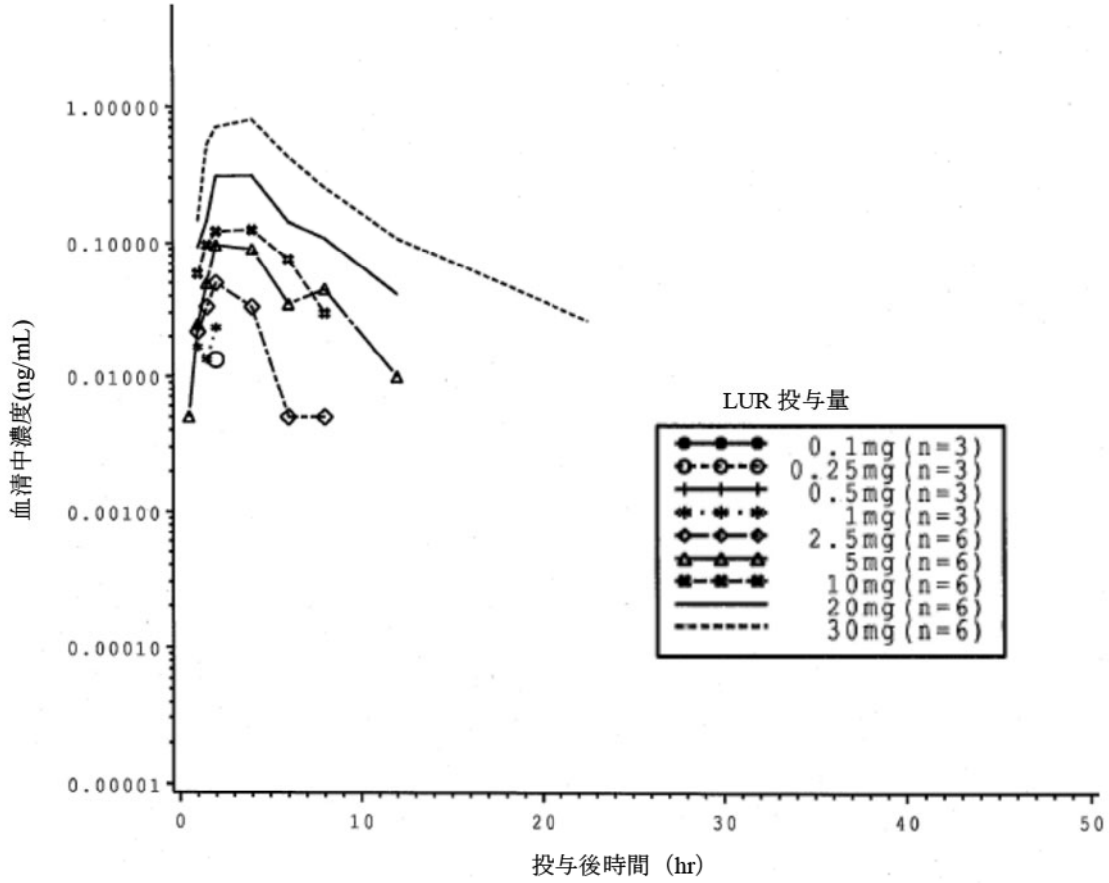
添付資料 5.3.3.1.01 図 12.3.1.2 引用

表 2.7.6. 6-4　ID-14283 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		LUR 2.5 mg	LUR 5 mg	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 30 mg
n		6	6	6	6	6
t_{max}	(hr)	2.1 ± 1.0	2.2 ± 1.0	2.4 ± 1.3	2.5 ± 1.2	2.8 ± 1.3
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·hr/mL)	2.1 ± 0.6	6.1 ± 2.8	10.6 ± 4.3	18.1 ± 6.5	40.6 ± 12.4
$t_{1/2(\alpha)}$	(hr)	—	—	—	—	1.8 ± 0.3[a)]
$t_{1/2(\beta)}$	(hr)	—	—	—	—	15.2 ± 6.0[a)]

平均値±SD
－：算出不能
a) 5 名の平均値±SD
添付資料 5.3.3.1.01 表 12.3.1.4 引用

図 2.7.6. 6-4　血清中 ID-14326 の濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.1.01 図 12.3.1.3 引用

表 2.7.6. 6-5　ID-14326 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		LUR 2.5 mg	LUR 5 mg	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 30 mg
n		6	6	6	6	6
t_{max}	(hr)	2.1 ± 1.0	3.0 ± 1.1	2.4 ± 1.3	2.5 ± 1.2	3.0 ± 1.1
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·hr/mL)	—	—	0.7 ± 0.2	2.0 ± 0.5	5.6 ± 1.8

平均値±SD
－：算出不能
添付資料 5.3.3.1.01 表 12.3.1.5 引用

6.3.2　尿中排泄

未変化体、ID-14283 及び ID-14326 の尿中排泄量は、いずれも投与量が増加するにつれて増加する様子が確認されたものの非常に少量で、いずれの尿中累積排泄率も 48 時間までで 1%未満であった。

6.4 臨床薬理学的特性

内田・クレペリン検査では 10 及び 30 mg 投与で明らかな作業量抑制作用がみられ、抑制作用は投与量の増加に伴い強くなった。タッピング検査では、タップ数の変化パターンに対するルラシドン投与の影響はみられなかった。

6.5 安全性

6.5.1 有害事象

治験薬が投与された延べ 54 名（ルラシドン 42 名、プラセボ 12 名）すべてを安全性の解析対象とした。治験担当医師による臨床観察（問診及び自覚症状・他覚所見の観察）で認められた有害事象はルラシドン投与では 42 名中 34 名（81%）に 88 件、プラセボ投与では 12 名中 9 名（75%）に 12 件みられた。症状に対する有害事象（治験薬との因果関係が否定されないもの）は、ルラシドン投与では 42 名中 22 名（52%）に 78 件、プラセボ投与では 12 名中 3 名（25%）に 4 件みられた。死亡した被験者はなく、及び重篤な事象の発現はみられなかった。

表 2.7.6. 6-6　臨床観察で認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 0.1 mg	LUR 0.25 mg	LUR 0.5 mg	LUR 1 mg	LUR 2.5 mg	LUR 5 mg	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 30 mg	LUR 合計	Placebo
被験者数	3	3	3	3	6	6	6	6	6	42	12
発現者数（%）	3	3	3	3	5	5	3	5	4	34 (81)	9 (75)

添付資料 5.3.3.1.01 表 12.2.2.1 引用

表 2.7.6. 6-7　症状に関する有害事象
（治験薬との因果関係が否定されないもの）の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 0.1 mg	LUR 0.25 mg	LUR 0.5 mg	LUR 1 mg	LUR 2.5 mg	LUR 5 mg	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 30 mg	LUR 合計	Placebo
被験者数	3	3	3	3	6	6	6	6	6	42	12
発現者数（%）	1	0	1	3	4	3	2	5	3	22 (52)	3 (25)

添付資料 5.3.3.1.01 表 12.2.2.8 引用

臨床観察で認められた有害事象及び症状に関する有害事象（治験薬との因果関係が否定されないもの）の発現状況を表 2.7.6. 6-8 及び表 2.7.6. 6-9 に示した。症状に関する有害事象

（治験薬との因果関係が否定されないもの）のうち発現割合の高かった事象は、ルラシドン投与では「眠気」16 名、「ぼんやり」10 名、「頭痛・頭重」8 名、「注意・集中力低下」6 名、「イライラ・焦燥感」5 名、「動きまわりたくなる」、「足がムズムズする」及び「手足が熱く感じる」が各 3 名で、これら以外は 2 名以下であった。プラセボ投与では「眠気」3 名、「まぶしい」1 名であった。発現した事象の程度はすべて軽度であった。ルラシドンの投与量の増加に伴い、発現割合が高くなる事象はなかった。

表 2.7.6. 6-8　臨床観察で認められた有害事象の発現被験者数（安全性解析対象集団）

症状	LUR 0.1 mg N=3	LUR 0.25 mg N=3	LUR 0.5 mg N=3	LUR 1 mg N=3	LUR 2.5 mg N=6	LUR 5 mg N=6	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 30 mg N=6	LUR 合計 N=42	Placebo N=12
眠気	3	2		2	3	3	2	5	3	23	7
ぼんやり		2				2		1		5	
注意・集中力低下									1	1	
頭痛・頭重	2	1			1	2	1	1		8	
動きまわりたくなる								1		1	
イライラ・焦燥感								1		1	
めまい	1									1	
立ちくらみ	2									2	
まぶしい	1					1				2	
全身倦怠感		2			1					3	
足がムズムズする						1		1		2	
吐き気がする					1					1	
下痢		1		1	2					4	1
空腹感						1				1	1
咳					1					1	1
鼻閉感						1				1	
手足が熱く感じる				1				1		2	
乳腺部の疼痛									1	1	
起立性低血圧	1									1	
入眠障害	1	1						1		3	
頭がボーっとする	1			1	3					5	
鼻水の詰まった感じ	1									1	
足がピクッとする		1								1	
不眠		1		1						2	
風邪症状					1					1	1
発熱				1	1					2	
口部粘膜に発赤					1					1	
扁桃腺の腫れ					1					1	
頚部にリンパ腺腫					1					1	
身体全体にボワーッとする					1					1	
じっとしていたい感じ					1					1	

症状	LUR 0.1 mg N=3	LUR 0.25 mg N=3	LUR 0.5 mg N=3	LUR 1 mg N=3	LUR 2.5 mg N=6	LUR 5 mg N=6	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 30 mg N=6	LUR 合計 N=42	Placebo N=12
嫌な感じ					1					1	
嫌な夢をみた							1			1	
指先が膨らんでいる感じ					1					1	
身体の違和感					1					1	
視覚の違和感						1				1	
足の異常感						1				1	
両足のしびれ感						1				1	
咽頭痛											1
合計件数	13	11	0	7	22	14	4	12	5	88	12

添付資料 5.3.3.1.01 表 12.2.2.3a 及び表 12.2.2.3b 引用

表 2.7.6. 6-9　症状に関する有害事象
（治験薬との因果関係が否定されないもの）の発現被験者数（安全性解析対象集団）

症状	LUR 0.1 mg N=3	LUR 0.25 mg N=3	LUR 0.5 mg N=3	LUR 1 mg N=3	LUR 2.5 mg N=6	LUR 5 mg N=6	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 30 mg N=6	LUR 合計 N=42	Placebo N=12
眠気	1		1	3	3	1	1	5	1	16	3
ぼんやり			1	2	3	1		3		10	
注意・集中力低下				2	2			1	1	6	
記憶力低下				1	1					2	
しゃべりにくい									1	1	
頭痛・頭重			1	2	1		1	2	1	8	
のぼせ					1				1	2	
動きまわりたくなる			1		1			1		3	
酩酊感					1					1	
気分が浮き浮きする					2					2	
不快感					1				1	2	
イライラ・焦燥感				1		1		1	2	5	
無気力・無関心									1	1	
立ちくらみ				1						1	
ふらつき					1					1	
身体が浮く感じ					1			1		2	
目がかすむ・二重に見える						1				1	
まぶしい						1				1	1
手足に力がはいらない				1					1	2	
手足がこわばる					1					1	
全身倦怠感			1							1	
手指のしびれ						1				1	
足のしびれ						1				1	

症状	LUR 0.1 mg N=3	LUR 0.25 mg N=3	LUR 0.5 mg N=3	LUR 1 mg N=3	LUR 2.5 mg N=6	LUR 5 mg N=6	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 30 mg N=6	LUR 合計 N=42	Placebo N=12
足がムズムズする					1	1		1		3	
手足が熱く感じる				1		1		1		3	
乳腺部の疼痛									1	1	
合計件数	1		5	14	20	9	2	16	11	78	4

添付資料 5.3.3.1.01 表 12.2.2.9a、b 引用

6.5.2 安全性に関連する他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン及び心電図の異常（治験薬との因果関係が否定されないもの）の発現状況を表 2.7.6. 6-10 に示した。

臨床検査値では「血清プロラクチン濃度の異常」がルラシドン投与で 23 名（2.5 mg：2 名、5 mg：4 名、10 mg：5 名、20 及び 30 mg：それぞれ 6 名全員）みられた。これらはいずれも一過性の上昇であり、処置を必要とせず回復した。なお、プラセボ投与での発現はなかった。

バイタルサインでは、ルラシドン投与で「血圧の低下」が 4 名（0.1 及び 30 mg：各 1 名、20 mg：2 名）、「脈拍数の低下」が 1 名（20 mg：1 名）みられた。これらはいずれも軽度で一過性であり、処置を必要とせず回復した。

心電図では、投与後 8 時間までのホルター心電図で「心室性期外収縮（2 連発）」がルラシドン投与で 2 名（10 mg：2 名）みられたが、いずれも軽度で処置を必要とせず回復した。

脳波検査、眼底検査（眼底カメラ撮影）及び細隙灯顕微鏡検査では、異常はみられなかった。

表 2.7.6. 6-10　臨床検査、バイタルサイン及び心電図の異常
（治験薬との因果関係が否定されないもの）の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 0.1 mg N=3	LUR 0.25 mg N=3	LUR 0.5 mg N=3	LUR 1 mg N=3	LUR 2.5 mg N=6	LUR 5 mg N=6	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 30 mg N=6	LUR 合計 N=42	Placebo N=12
臨床検査											
血清プロラクチン濃度の異常					2	4	5	6	6	23	
バイタルサイン											
血圧の低下（臥位又は立位）	1 臥位							2 臥位	1 立位	4	
脈拍数の低下								1		1	
心電図											
心室性期外収縮（2 連発）							2			2	

添付資料 5.3.3.1.01 表 12.2.2.17～19 引用

6.6 まとめ

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ときの安全性、薬物動態及び臨床薬理学的特性を検討した。

- 未変化体の血清中濃度は投与量が多いほど高くなり、いずれの投与量でも約 2 時間で最高濃度に達した後 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。$t_{1/2}$ の α 相は 10～30 mg 投与で 0.7～0.9 時間、β 相は 10 及び 20 mg 投与で 16～17 時間、30 mg 投与で約 26 時間であった。
- 主要代謝物である ID-14283 及び ID-14326 の血清中濃度は投与量が多いほど高くなり、いずれの投与量でも約 2～3 時間で最高濃度に達し、その後 2 相性で低下した。いずれも C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。ID-14283 の C_{max} は未変化体の約 13～22%、AUC は約 21～29%であった。一方、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。
- 内田・クレペリン検査では 10 及び 30 mg 投与で明らかな作業量抑制作用がみられ、抑制作用は投与量の増加に伴い強くなった。タッピング検査では、タップ数の変化パターンに対するルラシドン投与の影響はみられなかった。
- 安全性については、ルラシドン 0.1～30 mg の単回投与で処置を必要とする精神身体症状に対する有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の異常（治験薬との因果関係が否定されないもの）は発現しなかった。また、脳波検査、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査でも異常はみられず、30 mg までの良好な忍容性を示した。

7. 国内反復投与試験（MD-JP13）

評価資料 5.3.3.1.02

7.1 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に、ルラシドンの反復経口投与における安全性、薬物動態及び心理作業検査に及ぼす影響を第 II 相以降の開発計画を考慮した用法・用量を用いて検討し、第 II 相に進み得るか否かの判断情報を得る。

試験デザイン

無作為割付け、単盲検、プラセボ対照

［対照薬の設定根拠］

治験責任医師及び治験分担医師のルラシドン投与群の被験者に対する評価に個人差によるバイアスが入らないようにするため、比較対象としてプラセボ投与群を設定した。

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) 同意能力を有する者
4) 「説明文書および同意文書」によりスクリーニング検査前に文書による同意を得た者

【除外基準】

＜スクリーニング検査時＞

1) 体重が「(身長 －100) × 0.9」の ±20%以内に入らない者
2) 健康状態に入院又は加療が必要と考えられる異常が認められる者
3) 失神、めまい、立ちくらみ、動悸、胸部不快感、胸部圧迫感などの不整脈と関連する症状が認められる者
4) 心血管系疾患、肝疾患及び腎疾患の既往歴のある者
5) 薬物過敏症又はアレルギー性疾患、眼科系疾患の重篤な既往歴のある者
6) 薬物の吸収に影響すると考えられる胃腸管部位の手術歴のある者
7) 家族病歴に重篤な遺伝疾患（神経機能に関連する遺伝疾患、薬物代謝に関連する遺伝

疾患等）がある者
8) 睡眠リズムを 23:00 就寝、7:00 起床に合わせられない者
9) 薬物常用歴のある者
10) 投与開始日の 7 日前から事後検査までの間に本治験薬以外の薬剤を使用する必要がある者
11) 1 日平均 40 本以上の喫煙者
12) アルコール常用者（1 日平均ビール中瓶 2 本又は日本酒 2 合を超える量のアルコールを毎日飲む者）
13) 入院中、禁酒できない者
14) 慢性の下痢の者
15) 食生活又は便通が不規則であるため消化機能が正常ではないと判断される者
16) 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
17) 本治験の投与開始日前 6 ヵ月以内に新有効成分医薬品の第 1 相臨床試験（単回投与試験又は反復投与試験）に参加した者、又は 4 ヵ月以内にその他の臨床試験に参加した者
18) 本治験の投与開始日前 3 ヵ月以内に献血（400 mL 以上の採取）に参加した者
19) 高血圧（安静臥位収縮期圧 150／拡張期圧 90 mmHg 以上）の者
20) 低血圧（安静臥位収縮期圧が 100 mmHg 未満）の者
21) 安静時の脈拍数が 45 回／分未満（徐脈傾向）の者
22) 24 時間のホルター心電図検査、12 誘導心電図検査、心エコー、血清中電解質濃度（K、Ca、Mg）の結果に医学的に問題（治療又は経過観察の必要）がある、又は器質性心疾患の疑いがあると治験責任医師が判断した者
23) 脳波検査、臨床検査、血清プロラクチン濃度を含む内分泌学的検査、眼底検査、細隙燈顕微鏡検査又はウイルス検査の結果に医学的に問題（治療又は経過観察の必要）があると治験責任医師が判断した者
24) 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

＜投与開始直前＞

投与開始の 2 日前の観察・検査又は投与開始日の投与 1 時間前の観察・検査において、下記の除外基準に抵触する者は除外した。

1) 臨床観察で入院又は加療を要すると判断される症状が認められた者
2) 投与開始日の前 7 日以内に何らかの薬剤を使用した者
3) 事後検査時までに治験薬以外のほかの薬剤の投与を受ける必要のある者
4) 臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図の結果に医学的に問題がある（入院又は加療の必要がある）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 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

11 名（ルラシドン投与群 8 名、プラセボ投与群 3 名）

［目標被験者数の設定根拠］

国内単回投与試験（SAD-J019）試験で各ステップの試験途中での中止例はなく、ルラシドン投与群の薬物動態の解析は各ステップ 6 名で可能であったことから、1 群 6 名でルラシドンの薬物動態の統計学的な解析は可能であると考えられた。一方、国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）では 16 名中 3 名が試験途中で中止となった。以上より、途中中止の可能性を考慮し、ルラシドン投与群は 8 名と設定した。また、プラセボ投与群は、ルラシドン投与群と安全性及び心理作業検査を比較するための最小の被験者数として、途中中止の可能性を考慮し、3 名と設定した。

治験薬

ルラシドン 5 mg 錠：1 錠中にルラシドン 5 mg 含有するフィルムコート錠

プラセボ錠：ルラシドン 5 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に経口投与（7 日目のみ朝食後単回経口投与）した。

投与期間は 7 日間とした。

［投与量、投与方法の設定根拠］

SAD-J019 試験ではルラシドン 30 mg まで投与し、処置を必要とする有害事象は発現せず、忍容性に特に問題がないことが確認された。血清プロラクチン濃度の上昇以外の有害事象の発現頻度には用量依存性は認められなかった。FE-JP12 試験では 20 mg を単回経口投与し、処置を必要とする有害事象は発現しなかった。ホルター心電図上で発生した、副作用重篤度分類でグレード 3 に該当する心室性期外収縮の 3 連発及び心室性期外収縮の多源性は、ルラシドンとの因果関係を否定できなかったものの、非臨床試験でルラシドンに起因すると考えられる異常は認められなかったことなどより、偶発的なものと考えるのが妥当と判断された。また、SAD-J019 試験の結果から、ルラシドンの薬物動態の検討には 10 mg/回以上の投与量が必要であると考えられた。以上より、投与方法は 10 mg を 1 日 2 回、20 mg/日とした。SAD-J019 試験の 10 mg 投与群 6 名のルラシドンの血清中濃度の推移から、個々の被験者で 10 mg/回、1 日 2 回投与した場合をシミュレートした結果では、定常状態の C_{max} の平均値は 16.4 ng/mL、最高値は 23.0 ng/mL と推定された。これらは SAD-J019 試験の 30 mg 投与群の C_{max} の平均値 43.5 ng/mL と比べて低く、10 mg/回、1 日 2 回投与で反復投与試験を実施することは問題ないと考えられた。以上より、心臓への影響に十分注意すれば、20 mg/

日（10 mg/回、1 日 2 回）の反復投与試験を実施することは妥当であると判断した。

併用治療

治験薬投与開始日の 7 日前から事後検査終了時まで他の薬剤の使用を禁止した。やむを得ず他の薬剤を使用した場合には、薬剤名、用法、用量、使用期間及び使用した理由を症例報告書に記載した。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物濃度測定

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

(2) 心理作業検査

- 内田・クレペリン検査
- タッピング検査
- 反応時間検査
- フリッカー検査

(3) 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・異常を判定すると共に異常変動の有無を判定した。
- 脳波検査、眼底検査及び細隙燈顕微鏡検査：異常の有無を判定した。
- 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、内分泌学的検査、尿検査）、バイタルサイン及び体重：異常変動の有無を判定した。
- 臨床観察

表 2.7.6. 7-1　調査・観察、検査項目及び時期

試験日		スクリーニング検査	2 日前	前日	投与 1 日目										2～6 日目							
時刻（投与後時間）			13:00		8:00 (−1 hr)	9:00 (0 hr)	10:00 (1 hr)	10:30 (1.5 hr)	11:00 (2 hr)	13:00 (4 hr)	15:00 (6 hr)	18:00 (9 hr)	19:00 (10/0 hr)	21:00 (2 hr)	8:00 (13 hr)	9:00 (14/0 hr)	11:00 (2 hr)	13:00 (4 hr)	15:00 (6 hr)	18:00 (9 hr)	19:00 (10/0 hr)	21:00 (2 hr)
治験薬投与						●							●			●					●	
食事					朝食 8:30、昼食 13:30、夕食 18:30																	
臨床観察			●		●				●	●		●[6]		●	●		●	●		●		●
血圧・脈拍数		●	●		●				●			●		●	●		●			●		●
呼吸数		●	●		●				●			●		●	●		●			●		●
体温		●	●		●				●			●		●	●		●			●		●
体重		●			●																	
心電図（12 誘導）		●	●		●				●						●[4]		●[4]					
心電図（ホルター）[1]		●[2]				9:00～翌日 9:00（24 時間）										4 日目の 9:00～翌日 9:00（24 時間）						
脳波		●[2]																	●[5]			
ウイルス検査		●																				
心エコー		●[2]																				
眼底検査・細隙燈顕微鏡検査		●[2]																				
臨床検査	血液学的検査	●	●[3]		●										●[4]							
	生化学的検査	●	●		●										●[4]							
	血清プロラクチン	●			●				●						●		●					
	内分泌学的検査	●			●										●[4]							
	尿検査	●	●		●										●[4]							
心理作業検査	フリッカー検査			●															●[5]			
	タッピング検査			●																		
	反応時間検査			●															●[5]			
	内田・クレペリン検査			●																		
薬物濃度測定（血清）					●		●	●	●	●	●	●			●		●					
薬物濃度測定（尿）					●	各日 9:00～19:00、19:00～翌日 9:00 に蓄尿																

試験日		7 日目（最終投与日）									8 日目			9 日目	14 日目
時刻 （投与後時間）		8:00 (13 hr)	9:00 (14/0 hr)	10:00 (1 hr)	10:30 (1.5 hr)	11:00 (2 hr)	13:00 (4 hr)	15:00 (6 hr)	18:00 (9 hr)	21:00 (12 hr)	8:00 (23 hr)	13:00 (28 hr)	18:00 (33 hr)	8:00 (47 hr)	9:00 事後検査
治験薬投与			●												
食事		朝食 8:30、昼食 13:30、夕食 18:30													
臨床観察		●				●	●		●[6]		●	●	●	●[7]	●[7]
血圧・脈拍数		●				●			●		●			●	●
呼吸数		●				●			●		●			●	●
体温		●				●			●		●			●	●
体重														●	●
心電図（12 誘導）		●				●									●
心電図（ホルター）[1]			9:00～翌日 9:00（24 時間）												
脳波															
ウイルス検査															
心エコー															
眼底検査・細隙燈顕微鏡検査												●			
臨床検査	血液学的検査										●				●
	生化学的検査										●				●
	血清プロラクチン	●				●					●			●	
	内分泌学的検査										●				
	尿検査										●				●
心理作業検査	フリッカー検査														
	タッピング検査							●							
	反応時間検査														
	内田・クレペリン検査							●							
薬物濃度測定（血清）		●		●	●	●	●	●	●	●	●			●	
薬物濃度測定（尿）		各日 9:00～19:00、19:00～翌日 9:00 に蓄尿													

1) スクリーニング時に 24 時間、投与 1 日目 9:00 から 24 時間、投与 4 日目 9:00 から 24 時間、投与 7 日目 9:00 から 24 時間の 4 回

2) 1 泊させて実施した。

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）
4) 投与 4 日目に測定
5) 投与 6 日目に測定
6) 依存性アンケート 1 を実施
7) 依存性アンケート 2 を実施

評価項目

(1) 主要評価項目

1) 安全性：有害事象及び副作用

2) 薬物動態：血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の C_{max}、t_{max}、、C_{min} 並びに投与日ごとの尿中排泄率及び総尿中排泄率

(2) 副次的評価項目

1) 心理作業検査に及ぼす影響：

- 内田・クレペリン検査による平均作業量の変化
- タッピング検査によるタップ数の変化
- 反応時間の変化
- フリッカー値（Hz）の変化

2) 薬物動態：血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の最終投与後の $t_{1/2}$ 及び AUC

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象

選択基準に合致しない又は除外基準に抵触する被験者を除く、治験薬を投与されたすべての被験者を薬物動態の解析対象とした。

2) 安全性解析対象

治験薬を投与されたすべての被験者を安全性の解析対象とした。

3) 心理作業検査解析対象

治験薬を投与されたすべての被験者を心理作業検査の解析対象とした。

(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。血清中の各薬物動態パラメータについて、平均値、標準偏差及び変動係数（CV）を算出した。尿中の薬物動態パラメータについて、平均値、標準偏差及び標準誤差を算出した。各薬物動態パラメータのルラシドンに対する各代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の比を算出した。また、血清中薬物濃度を SAD-J019 試験結果からの推定値と比較すると共に、血清中薬物動態パラメータについて、初回投与時と最終投与時、SAD-J019 試験と初回投与時又は最終投与時、SAD-J019 試験結果から求めた理論蓄積率｛(R) = 1 / [1 − exp (-β･t)]、t = 12｝と初回投与時、最終投与時の比をそれぞれ比較した。

(3) 心理作業検査

- 内田・クレペリン検査：
  投与群ごとに、前半後半別々に平均値（平均作業量）を求め、ルラシドン投与群では後半の平均作業量を指標として、投与前後の値を paired t-test により比較した。

- タッピング検査：
  投与群ごとに、各回の投与前後のタップ数（回／分）の推移及び 1～3 回の平均を求めた。ルラシドン投与群では平均のタップ数を指標として投与前後の値を paired t-test により比較した。

- 反応時間検査：
  投与群ごとに、12 回測定した反応時間（msec）のうち最大値と最小値を除いた 10 回の平均値を求めた。ルラシドン投与群では 10 回の平均値を paired t-test により比較した。

- フリッカー検査：
  投与群ごとに、up 方向と down 方向に 12 回ずつ測定したフリッカー値（Hz）のうち最大値と最小値を除いた 10 回の平均値を求めた。ルラシドン投与群では 10 回の平均値を paired t-test により比較した。

(4) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：発現したすべての有害事象及び副作用を被験者ごとに一覧表で示した。また、発現被験者数及び件数を項目ごとに表示した。

- 臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図及び内分泌学的検査値：投与群ごとに、計量値は平均値及び標準偏差を求め、計数値は度数分布を表示した。また、血清プロラクチン及びバイタルサインは、被験者ごとの計測値と投与群別の平均値の推移をグラフで示し、臨床検査値は、投与前後値を撒布図で示した。

(5) 有意水準

有意水準は両側 5%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[redacted]年 [redacted]月～[redacted]月

7.2 治験対象被験者

7.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 26 名のうち 11 名（ルラシドン投与群：8 名、プラセボ投与群：3 名）が無作為割付けされ、治験薬を投与された。そのうち、ルラシドン投与群の 1 名が血清アミラーゼ上昇のため、投与 3 日目で中止した。他の 10 名は治験を完了した。

7.2.2 解析対象集団

ルラシドンが投与された 8 名のうち中止となった 1 名を除く 7 名を薬物動態の解析対象とし、治験薬が投与された 11 名全員を安全性の解析対象とした。

7.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6. 7-2 に示した。

表 2.7.6. 7-2　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	LUR N=8	Placebo N=3	合計 N=11
年齢（歳）	22.4 ± 2.2	22.3 ± 2.3	22.4 ± 2.1
身長（cm）	171.3 ± 9.0	170.9 ± 8.2	171.2 ± 8.4
体重（kg）	60.2 ± 6.3	63.6 ± 11.4	61.1 ± 7.5

平均値±SD
添付資料 5.3.3.1.02 表 8.2a 引用

7.3 薬物動態

7.3.1 血清中薬物濃度

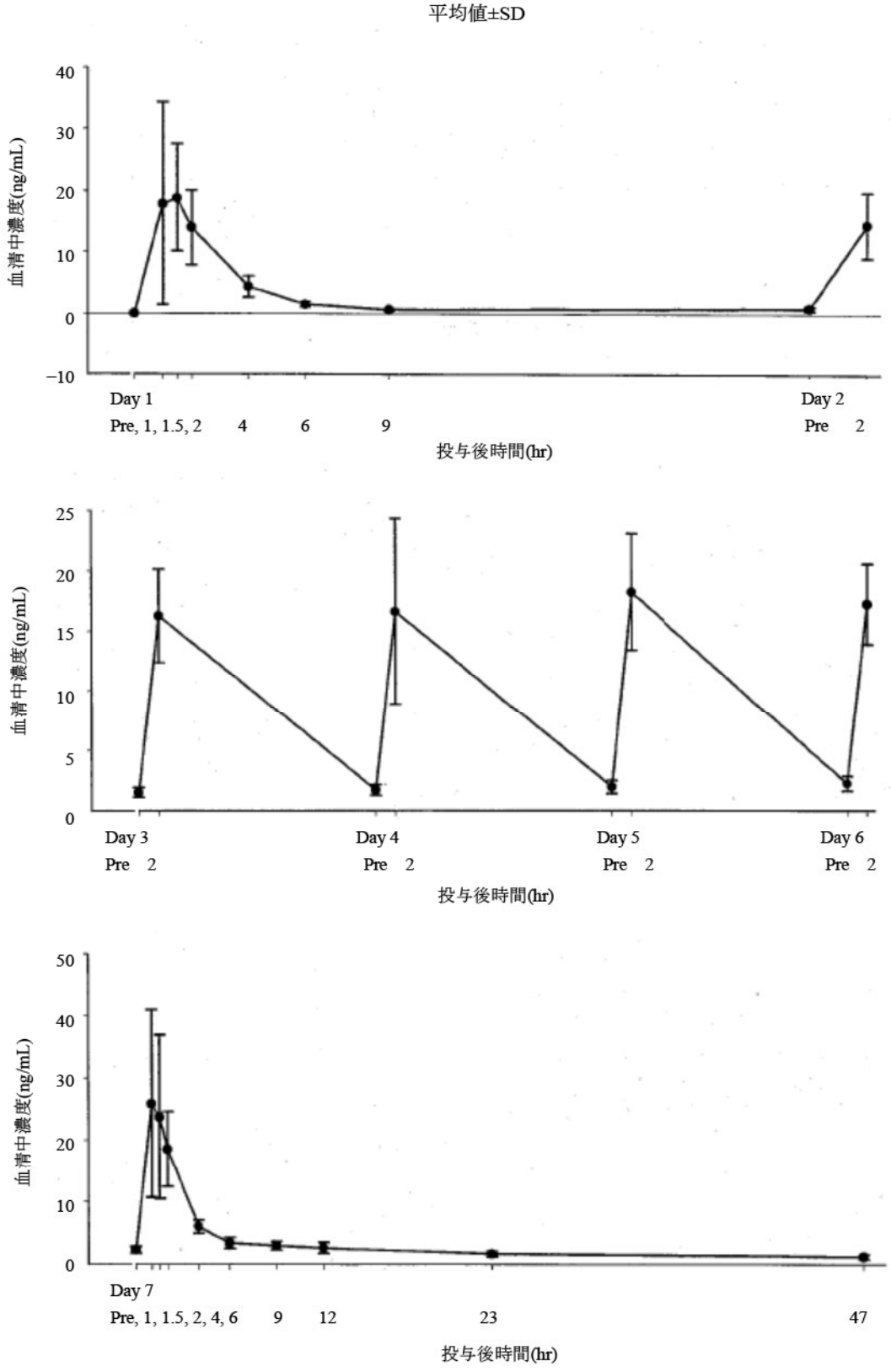
(1) 血清中薬物濃度の推移

薬物動態解析対象集団の血清中ルラシドン濃度の推移を図 2.7.6. 7-1 に示した。

血清中ルラシドン濃度は初回投与約 1.5 時間後に最高値に達し、投与 3 日目以降 6 日目までの投与前値は、ほぼ同程度であり、最終投与（7 日目）47 時間後には消失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。

代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 についても同様の結果であった。

図 2.7.6. 7-1　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 5.3.3.1.02 図 11.1.1a. (1)-1、図 11.1.1a. (1)-2、図 11.1.1a. (1)-3 引用

(2) 薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団について、初回投与時（1 日目）と最終投与時（7 日目）のルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 7-3 に示した。ルラシドンの初回投与時と最終投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、t_{max}（平均値、以下同様）はいずれも 1.4 時間で変わらず、C_{max} は初回投与時の 23.52 ng/mL に対し最終投与時は 28.09 ng/mL で、1.26 倍に増大した。また、C_{min}（投与後 9 時間）は初回投与時の 0.67 ng/mL に対し最終投与時は 2.96 ng/mL で、4.54 倍に増大した。

同様に、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の初回投与時と最終投与時の薬物動態パラメータを比較すると、t_{max} 及び C_{max} はいずれの代謝物も変動はなかった。C_{min} は ID-11614 が定量下限以下のため比較できなかったが、ID-14283 及び ID-14326 はいずれも初回投与時と比べて最終投与時の方が若干高く、初回投与時に対して最終投与時にはそれぞれ 1.57 倍及び 1.58 倍に増大した。

表 2.7.6. 7-3　血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	測定時期	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{1-47} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
LUR	1 日目	7	1.4 ± 0.4	23.52 ± 12.56	0.67 ± 0.18	–	–
	7 日目	7	1.4 ± 0.5	28.09 ± 12.88	2.96 ± 0.67	133.26 ± 40.14	29.1 ± 4.6
ID-14283	1 日目	7	1.6 ± 0.5	4.67 ± 1.37	0.42 ± 0.10	–	–
	7 日目	7	1.6 ± 0.4	4.95 ± 1.77	0.65 ± 0.12	25.44 ± 6.24	–
ID-14326	1 日目	7	2.1 ± 0.9	0.34 ± 0.09	0.06 ± 0.02	–	–
	7 日目	7	2.1 ± 0.9	0.36 ± 0.11	0.09 ± 0.02	2.45 ± 0.89	–
ID-11614	1 日目	7	1.6 ± 0.3	0.58 ± 0.11	ND	–	–
	7 日目	7	1.6 ± 0.3	0.57 ± 0.15	ND	1.84 ± 0.62	–

平均値±SD、–：算出不能、ND：ID-11614 の検出限界（0.10 ng/mL）以下、C_{min}：投与後 9 時間の値
添付資料 5.3.3.1.02 表 11.1.1a 引用

(3) SAD-J019 試験結果に基づく推定値との比較

SAD-J019 試験で 10 mg を投与した 6 名のうち、血清中ルラシドン濃度が最も高く推移した被験者と最も低く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濃度曲線（シミュレーション曲線）を求め、更にシミュレーション曲線から求めた C_{max} 及び C_{min} を反復投与試験の実測値と比較した。

シミュレーション曲線から推定された初回投与時の C_{max}（平均値、以下同様）は 15.5 ng/mL、定常状態の C_{max} は 16.4 ng/mL であり、C_{max} は反復投与により 1.1 倍増加することが予測された。反復投与時の実測値を推定値と比べると初回投与時は推定値の 1.5 倍、最終投与時は定常状態の推定値の 1.7 倍であった。C_{max} は 7 日間の反復投与により初回投与時の 1.2 倍に増加しており、SAD-J019 試験から予測された 1.1 倍とほぼ一致した。

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 倍に増加することが予測された。反復投与時の C_{min} 実測値（投与後 9

時間）を推定値と比べると、初回投与時は推定値の 1.7 倍、最終投与時は推定値の 3.3 倍であった。C_{min} は 7 日間の反復投与により初回投与時の 4.5 倍に増加しており、SAD-J019 試験から予測された 2.3 倍よりも高かった。

(4) SAD-J019 試験結果との比較（初回投与時）

SAD-J019 試験（単回投与）の 10 mg 投与時と本治験（MD-JP13）の初回投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 7-4 に示した。t_{max}（平均値、以下同様）は SAD-J019 試験の 2.0 時間に対し MD-JP13 試験は 1.4 時間で MD-JP13 試験の方が短かった。C_{max} は SAD-J019 試験の 12.46 ng/mL に対し MD-JP13 試験は 23.52 ng/mL で SAD-J019 試験の 1.9 倍に増大した。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 2.7.6. 7-4　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（薬物動態解析対象集団）

	t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)	
試験名	SAD-J019	MD-JP13 初回投与時	SAD-J019	MD-JP13 初回投与時
n	6	7	6	7
Mean	2.0	1.4	12.46	23.52
SD	1.0	0.4	5.49	12.56
CV (%)	52.4	31.5	44.10	53.40

添付資料 5.3.3.1.02 表 11.1.1b 引用

(5) SAD-J019 試験結果との比較（最終投与時）

SAD-J019 試験の 10 mg 投与時と MD-JP13 試験の最終投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 7-5 に示した。t_{max}（平均値、以下同様）は SAD-J019 試験の 2.0 時間に対し MD-JP13 試験は 1.4 時間で MD-JP13 試験の方が短かった。C_{max} は SAD-J019 試験の 12.5 ng/mL に対し MD-JP13 試験は 28.09 ng/mL で SAD-J019 試験の 2.3 倍、AUC_{0-48} は SAD-J019 試験の 42.0 ng·hr/mL に対し MD-JP13 試験は 147.24 ng·hr/mL で SAD-J019 試験の 3.5 倍に増大し、$t_{1/2}$ は SAD-J019 試験の 17.5 時間に対し MD-JP13 試験は 29.1 時間で SAD-J019 試験の 1.7 倍に延長した。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 2.7.6. 7-5　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（薬物動態解析対象集団）

試験名	t_{max} (hr)		C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-48} (ng·hr/mL)		$t_{1/2}$ (hr)	
	SAD-J019	MD-JP13 最終投与時	SAD-J019	MD-JP13 最終投与時	SAD-J019	MD-JP13 最終投与時	SAD-J019	MD-JP13 最終投与時
n	6	7	6	7	6	7	6	7
Mean	2.0	1.4	12.5	28.09	42.04	147.24	17.5	29.1
SD	1.0	0.5	5.5	12.88	15.91	47.55	2.5	4.6
CV (%)	52.4	35.0	44.1	45.86	37.84	32.30	14.0	15.8

添付資料 5.3.3.1.02 表 11.1.1c 引用

(6) SAD-J019 試験結果から算出した理論蓄積率との比較

SAD-J019 試験 10 mg 投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータから得られた理論蓄積率 2.64（平均値、以下同様）に比べ、MD-JP13 試験での初回投与時に対する最終投与時の C_{max} の比は 1.26 と低かったが、C_{min}（投与後 9 時間）の比は 4.54 とやや高かった。なお、初回投与時と最終投与時のそれぞれ投与後 1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間の各血清中濃度から求めた比（増加率）はそれぞれ、1.44、1.26、1.33、1.39 及び 2.32 であり、いずれも SAD-J019 試験から求めた理論蓄積率 2.64 より低かった。

(7) ルラシドンに対する代謝物の濃度比

ルラシドンに対する代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の C_{max} の比は、初回投与時ではそれぞれ 0.23、0.02、0.07 であったの対し、最終投与時はそれぞれ 0.19、0.01、0.06 であり、反復投与により著しい変動は認められなかった。

7.3.2　尿中排泄

ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の 1 日当たりの尿中排泄量及び 1 日投与量当たりの尿中排泄率を表 2.7.6. 7-6 に示した。

1 日当たりの尿中排泄量の投与 1 日目から投与 7 日目までの推移は、ルラシドンでは 17.1～35.1 μg（平均値、以下同様）、ID-14283 では 52.8～89.9 μg、ID-14326 では 5.7～9.7 μg 及び ID-1164 では 12.6～22.8 μg であった。

また、1 日投与量当たりの尿中排泄率の投与 1 日目から投与 7 日目までの推移は、ルラシドンでは 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%であった。1 日当たりの尿中排泄量及び 1 日投与量当たりの尿中排泄率には反復投与により著しい変動は認められなかった。総尿中排泄率（平均値）は、ルラシドン 0.14%、ID-14283 0.43%、ID-14326 0.05%、ID-11614 0.26%といずれも低かった。

表 2.7.6. 7-6　ルラシドン及び代謝物の尿中排泄量及び尿中排泄率（薬物動態解析対象集団）

		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
	n	7	7	7	7	7	7	7
LUR	排泄量(μg)	17.1 ± 5.7	23.3 ± 5.8	24.9 ± 7.4	22.4 ± 5.0	35.1 ± 8.7	33.4 ± 6.8	23.0 ± 8.2
	排泄率(%)	0.09 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.04	0.11 ± 0.02	0.18 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.23± 0.08
ID-14283	排泄量(μg)	69.3 ± 20.2	78.1 ± 18.7	79.9 ± 21.4	80.9 ± 18.4	89.9 ± 18.2	85.6 ± 17.5	52.8 ± 13.3
	排泄率(%)	0.36 ± 0.10	0.41 ± 0.10	0.42 ± 0.11	0.42 ± 0.10	0.47 ± 0.09	0.45 ± 0.09	0.55 ± 0.14
ID-14326	排泄量(μg)	7.0 ± 1.7	8.2 ± 1.6	8.6 ± 2.1	9.0 ± 1.6	9.7 ± 1.6	8.7 ± 1.6	5.7 ± 1.3
	排泄率(%)	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.05± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01
ID-11614	排泄量(μg)	18.4 ± 5.1	20.3 ± 6.3	21.7 ± 3.7	22.0 ± 4.7	22.8 ± 3.4	21.5 ± 3.5	12.6 ± 2.8
	排泄率(%)	0.22 ± 0.06	0.25 ± 0.08	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.06	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.30 ± 0.07

平均値±SD
添付資料 5.3.3.1.02 表 11.1.2h、表 11.1.2j 引用

7.4　臨床薬理学的特性

内田・クレペリン検査、タッピング検査、反応時間検査及びフリッター検査のいずれでも、投与前後に明らかな変動はみられなかった。

7.5　安全性

7.5.1　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。

(1) 概要

治験薬が投与された延べ 11 名（ルラシドン投与群 8 名、プラセボ投与群 3 名）すべてを安全性解析対象集団とした。有害事象はルラシドン投与群で 8 名に 11 件、プラセボ投与群で 2 名に 2 件、副作用はルラシドン投与群で 8 名に 9 件発現し、プラセボ投与群では発現はなかった。

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の発現状況を表 2.7.6. 7-7 に示した。ルラシドン投与群で最も多くの被験者にみられた有害事象は血清プロラクチン上昇で、治験薬を投与した全被験者の 8 名でみられた。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度で処置をすることなく回復した。その他、ルラシドン投与群でみられた有害事象は眠気、アミラーゼ上昇及び心室性期外収縮 3 連発の各 1 名であり、これらはいずれも軽度で処置することなく回復した。このうち治験薬との因果関係が否定できないものはアミラーゼ上昇であり、

本有害事象により投与 3 日目で治験中止に至った。なお、プラセボ投与群でみられた有害事象は心室性期外収縮 3 連発及び II 度 AV ブロックで各 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6. 7-7　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数（安全性解析対象集団）

		有害事象		副作用	
		LUR N=8	Placebo N=3	LUR N=8	Placebo N=3
合計		8	2	8	
精神障害	眠気	1			
消化管障害	アミラーゼ上昇	1		1	
内分泌障害	血清プロラクチン上昇	8		8	
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	1		
	II 度 AV ブロック（ホルター心電図）		1		

添付資料 5.3.3.1.02 表 10.2.2a、表 10.2.2b 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。

7.5.2 安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数、体温、呼吸数）及び 12 誘導心電図（所見及び波形計測値）で、特記すべき異常変動はなかった。ホルター心電図では、ルラシドン投与群で心室性期外収縮 3 連発が 1 名に、プラセボ投与群で心室性期外収縮 3 連発及び II 度 AV ブロックが各 1 名にみられた。いずれも偶発事象と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

血清アミラーゼ値以外の臨床検査項目、血清プロラクチン以外の内分泌学的検査項目、脳波及び眼科検査で有害事象はみられなかった。

7.6 まとめ

健康成人男性にルラシドン 10 mg／回を 1 日 2 回 7 日間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を検討した。

- 血清中ルラシドン濃度は初回投与約 1.5 時間後に最高値に達し、投与 3 日目以降 6 日目までの投与前値はほぼ同程度であり、最終投与（7 日目）47 時間後には消失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。

- 血清中ルラシドンの薬物動態パラメータについて、初回投与時（1 日目）と最終投与時（7 日目）を比較すると、t_{max} 及び C_{max} はほぼ同程度であったが C_{min} は最終投与時で約 4.5 倍高かった。
- 主要代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータについて、初回投与時（1 日目）と最終投与時（7 日目）を比較すると、いずれの代謝物も、t_{max} 及び C_{max} はほぼ同程度であったが、ID-14283 及び ID-14326 の C_{min} は最終投与時でやや高かった。
- ルラシドン及び主要代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の C_{max} は初回投与時（1 日目）と比較して最終投与時（7 日目）でほとんど増加しなかったことから、臨床的に問題となる蓄積性はないと考えられた。
- いずれの心理作業検査でも投与前後で明らかな変動はみられず、ルラシドン 10 mg、1 日 2 回 7 日間反復投与による明確な影響は認められなかった。
- 安全性について、プロラクチン上昇の有害事象がルラシドン投与の全被験者に発現したが、臨床的に問題となるものではなかった。
- ルラシドン 10 mg、1 日 2 回 7 日間の反復投与で処置を必要とする有害事象は発現せず、良好な忍容性を示した。

8. 国内定量脳波検討試験（EEG-J013）

評価資料 5.3.3.1.03

8.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

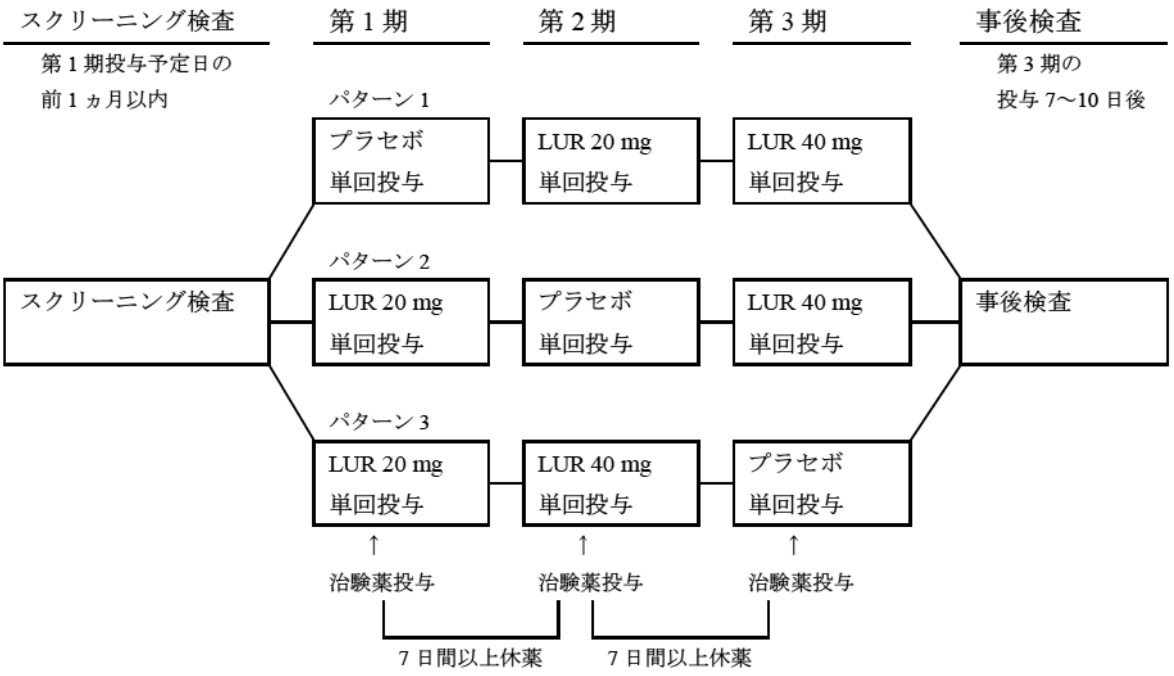
試験の目的

健康成人を対象として、ルラシドン 20 mg、40 mg 及びプラセボの 3 用量 3 期の無作為割付け・二重盲検・クロスオーバー法にて、定量脳波学的検討並びにフリッカーテストによりルラシドンの中枢薬理作用について検討する。また、併せて健康成人にルラシドンを 20 mg 及び 40 mg 投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン

二重盲検、プラセボ対照、無作為化、3 用量 3 期クロスオーバー

図 2.7.6. 8-1　治験のフローチャート



(1) スクリーニング検査

第 1 期投与予定日の前 1 ヵ月以内に実施した。

(2) 第 1 期～第 3 期及び事後検査

第 1 期～第 3 期の投与前日に被験者を入院させ､各期とも投与日に治験薬を 1 回投与し、各期投与 2 日後の観察・検査終了後に退院させた。第 3 期の投与 7～10 日後のいずれか 1 日に事後検査のため来院させた。第 1 期と第 2 期の間、第 2 期と第 3 期の間の休薬期間はいずれも 7 日間以上とした。

［試験デザインの設定根拠］

ルラシドンの中枢薬理作用（特に脳波への影響）を検討するため、被験者間のばらつき、及び治験の処置（入院、投与、脳波測定など）に起因する心理的及び身体的影響などを考慮し、プラセボを含む二重盲検・3 用量 3 期クロスオーバー法とした。

対象

健康成人男性志願者

【選択基準】

1) スクリーニング検査実施以前の同意の取得日における年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者
2) スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上 80 kg 以下で、BMI が 17.6 以上 26.4 以下の者（BMI＝ 体重（kg） ÷ [身長（m）]^2）
3) 本治験の目的・内容、予期される薬効・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、自由意思による同意を文書で得られた者
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】

(1) スクリーニング検査時における除外基準

1) 自他覚症状に治療又は経過観察を要すると判断される所見が認められる者
2) 中枢・精神神経疾患（特にてんかんなどの痙攣性疾患）の既往歴のある者
3) 糖尿病の既往歴のある者
4) 胃・腸管の手術歴のある者（虫垂炎は除く）
5) 薬剤アレルギーの既往のある者
6) 本治験薬の第 1 期投与予定日の 7 日前から事後検査までの間に本治験薬以外の医薬品（一般用医薬品を含む）を使用する必要がある者
7) 薬物乱用の履歴のある者及び乱用薬物検査で陽性の者
8) 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）
9) 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）
10) 1 日平均 40 本以上の喫煙者
11) 本治験薬の第 1 期投与予定日の前 4 ヵ月以内に他の治験に参加し､治験薬の投与を受

けた者
12) 以前に本治験薬の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者
13) 本治験薬の第 1 期投与予定日の前 3 ヵ月以内に 400 mL 献血、1 ヵ月以内に 200 mL 献血、2 週間以内に成分献血をした者
14) バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、免疫血清学的検査で、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
15) 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

(2) 投与前日における除外基準（第 1 期～第 3 期共通）
1) 投与前日の脳波検査に異常が認められる者（第 1 期のみ）
2) 第 1 期では投与予定日の前 7 日以内に、第 2 期では第 1 期退院後から第 2 期入院時までに、第 3 期では第 2 期退院後から第 3 期入院時までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用、又はグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウを摂取した者（ただし、医薬品については使用した薬剤が治験薬の評価や被験者の安全性に影響を及ぼさないとの治験責任医師及び治験依頼者の合意が得られた場合はその限りではない）
3) 事後検査時までに本治験薬以外の医薬品（一般用医薬品を含む）を使用する必要がある者
4) 投与前日の検査及び診察の結果、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
5) 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

(3) 投与直前における除外基準（第 1 期～第 3 期共通）
1) 投与日投与前の検査（臨床検査のうち、プロラクチン及び HbA1c を除く）及び診察の結果、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) 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
15 名
［目標被験者数の設定根拠］
治療上のメリットのない健康人を被験者とする治験であり最小限の例数で行うべきであること、3 用量 3 期クロスオーバー法にてルラシドンの中枢薬理作用を検討するために必要な被験者数として、他の定量脳波学的検討での報告を参考に、偶発的なデータ欠損を考慮し 15 名を設定した。予定被験者数について統計学的な検討は行わなかった。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する白色フィルムコート錠
ルラシドンプラセボ錠：ルラシドン 20 mg 錠と識別不能な白色フィルムコート錠

用法・用量

各期にルラシドン 20 mg、40 mg 又はプラセボをそれぞれ朝食後に単回経口投与した。

［投与量の設定根拠］

投与量は、ルラシドンの中枢薬理作用（特に脳波への影響）について、投与量の違いによる影響も含めて検討するため、2 用量（20 mg、40 mg）を設定した。また、被験者間のばらつき及び治験の処置（入院、投与、脳波測定など）に起因する心理的及び身体的影響などを考慮し、プラセボを設定した。

抗精神病薬の中枢薬理作用は、有効性にも関与している可能性が考えられることから、有効用量付近での検討が望ましいと考えられる。したがって、日本人を対象とした国内単回投与試験（SAD-J019）では 30 mg で他の抗精神病薬と同様に内田・クレペリン検査作業量を抑制し、10 mg でも有意ではないものの抑制がみられたことから、低用量は、海外 P2a 試験（P2-G006）での有効量（40 mg）の半量であり、抗精神病薬として有効な可能性がある 20 mg を設定した。一方、米国で実施した P2-G006 試験では、1 日 40 mg 及び 120 mg 投与でプラセボに比して有効性が確認され、その程度はいずれの投与量も同程度であったことから、高用量は、有効性が期待できる可能性がある 40 mg を設定した。

なお、通常、抗精神病薬に対する健康人の忍容性は患者に比べて低いものの、日本人の健康成人を対象とした SAD-J019 試験では、単回投与時の安全性を 30 mg まで確認しており、副作用はいずれも処置を必要とせず、消失又は回復が確認されていること、また、健康成人を対象とした海外単回投与試験（SAD-G001）で 80 mg まで単回投与時の忍容性が確認されていること、本治験のデザイン上、各被験者とも 40 mg への移行は 20 mg での安全性を踏まえて慎重に行われることから、安全性確保の点で 40 mg までの投与に問題はないと考えられた。

［投与期間の設定根拠］

休薬期間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号）より、本邦でのルラシドン単回投与時（SAD-J019 試験）の健康成人での $t_{1/2}$（β）の平均値（10 mg 投与時：17.5 時間、20 mg 投与時：16.1 時間、30 mg 投与時：26.1 時間）の 5 倍以上の 7 日間以上と設定した。

併用治療

第 1 期の投与 7 日前より事後検査終了時までは、治験薬以外の薬剤の投与（被験者による服薬を含む）は行わないこととした（ただし、細隙灯顕微鏡検査で用いるフルオレセイ

ンナトリウムは除く)。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 中枢薬理作用

- 脳波測定:安静覚醒閉眼状態での脳波を、国際 10/20 法に基づく頭皮上 19 部位より、各々3 分間、band-pass filter:0.3-60 Hz、AD 変換のための sampling:128/秒にて、導出・磁気記録した。同時に、脳波計により増幅された視察的脳波(アナログ情報)を、紙チャート上にモニター記録した。
- フリッカーテスト:ディジタルフリッカー値測定器を用いて、閃光融合値と閃光弁別値を交互に各 10 回計測した。

(2) 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

(3) 安全性

- 有害事象:発現した有害事象は、事象名、発現時期、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、眼底検査(眼底カメラ撮影)及び細隙灯顕微鏡検査、並びに 12 誘導心電図:異常変動・異常所見の有無を評価した。

表 2.7.6. 8-1　観察、検査項目及び時期

		スクリーニング	第1期～第3期 [1]														事後 [2]
			前日	投与日										投与翌日		投与2日後	投与7～10日後
時刻 [3]（投与後時間）			午後	投与前	9:00 (0hr)	9:30 (0.5hr)	10:00 (1hr)	10:30 (1.5hr)	11:00 (2hr)	13:00 (4hr)	15:00 (6hr)	17:00 (8hr)	21:00 (12hr)	9:00 (24hr)	21:00 (36hr)	9:00 (48hr)	午前
入院期間		通院	●	◄												●	通院
同意の取得		●	●[4]														
食事 [5]			夕食	朝食							昼食		夕食	朝食	昼食 夕食	朝食	（空腹時）
治験薬投与					●												
身長		●															
体重		●	●[4]														
診察 [6]		●	●	●					●	●	●	●	●	●		●	●
バイタルサイン		●	●	●					●	●	●	●	●	●		●	●
心電図（12誘導）		●		●					●					●			●
脳波			●[4]	●					●	●		●					
フリッカーテスト				●					●	●		●					
眼底・細隙灯顕微鏡検査			●											●			
臨床検査	血液学的検査	●		●										●			●
	血液生化学的検査	●		●										●			●
	内分泌学的検査	●		●					●					●			●
	尿検査	●		●										●			●
	免疫血清学的検査	●															
	乱用薬物検査	●															
薬物濃度測定（血清）				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象					◄											►	

1) 第 1 期又は第 2 期の投与日から 7 日間以上の休薬期間をあけて第 2 期又は第 3 期を実施した。
2) 第 3 期の投与 7～10 日後のいずれか 1 日のみ実施した。
3) 治験薬投与を 9:00 に実施した場合の各項目の実施時刻を示した。
4) 第 1 期のみ実施した。
5) 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。
6) 診察は指定した時期以外にも自他覚症状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。

評価項目

(1) 中枢薬理作用

- 定量された脳波指標値：磁気記録されたディジタルデータに、空間的定量解析手法である Global Field Power（GFP）解析を施行し、高速フーリエ変換（FFT）を用いて、独立した 7 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）に分類して GFP 値を算出し、これら 7 周波数帯域の GFP 値を定量された脳波指標値とした。
- フリッカー値：閃光融合値及び閃光弁別値

(2) 薬物動態

- 血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λ_z、$t_{1/2}$、t_{max}、Vd_{ss}/F、CL/F、MRT

(3) 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、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 中枢薬理作用解析対象集団

選択基準違反又は除外基準に該当する被験者を除く、治験薬を投与されたすべての被験者のうち、脳波測定又はフリッカーテストが実施された被験者集団。

2) 薬物動態解析対象集団

選択基準違反又は除外基準に該当する被験者を除く、治験薬を投与されたすべての被験者のうち、血清中薬物濃度が測定された被験者集団。

3) 安全性解析対象集団

治験薬を投与されたすべての被験者集団。

(2) 中枢薬理作用評価項目

- 定量された脳波指標値については、薬剤・測定時間・周波数帯域ごとに GFP 値の分布を示した。各測定時間での GFP 値と投与前値との差を求め、被験者、薬剤、測定時間を因子とした分散分析を行った。
- フリッカー値については、被験者ごと、薬剤別、測定時間ごとに閃光融合値と閃光弁別値の 10 回の測定値の平均値をそれぞれ算出し、プラセボとルラシドンの投与量ごとに分布を示した。各測定時間での平均値と投与前平均値の差を求め、被験者、薬剤、

測定時間を要因とした分散分析を行った。

(3) 薬物動態評価項目

- ルラシドンを投与された被験者について、投与量ごとに各薬物動態パラメータを算出した。
- 投与量ごとに各時点での血清中濃度、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λ_z、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、Vd_{ss}/F、CL/F の記述統計量及び変動係数（CV）を算出した。

(4) 安全性評価項目

- 有害事象は、MedDRA/J Version 7.0 を用いて、SOC 別、PT 別に解析集計した。発現した有害事象について、プラセボとルラシドンの投与量ごとに、重症度、発現時期及び治験薬との関連性別の頻度を項目ごとに集計した。
- 臨床検査値及びバイタルサインの計量値についてはプラセボとルラシドンの投与量ごとに各時点での投与前後の記述統計量を算出した。計数値については、投与前後の頻度を集計した。プロラクチンは、投与前からの変化量について、投与量ごとに分布を示した。

(5) 有意水準

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

日本の 1 医療機関

試験期間

20[redacted] 年[redacted]月～[redacted]月

8.2 治験対象被験者

8.2.1 被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた 33 名のうち、15 名が 5 名ずつ 3 つの投与パターンのいずれかに無作為に割り付けられ、すべてに第 1 期及び第 2 期の治験薬が投与された。第 2 期投与翌日に、被験者からの申し出により 1 名が中止したため、第 3 期は 14 名に治験薬が投与され、すべて治験を完了した。

なお、中止した 1 名は、第 3 期の治験薬（ルラシドン 40 mg）を投与されなかったため、各期で割り付けられた薬剤別の治験薬投与被験者数は、第 1 期ではルラシドン 20 mg 投与が 10 名、プラセボ投与が 5 名、第 2 期ではルラシドン 20 mg、40 mg、プラセボ投与が各 5 名、第 3 期ではルラシドン 40 mg 投与が 9 名、プラセボ投与が 5 名であった。

8.2.2 解析対象集団

第 2 期に中止した 1 名を除く 14 名（ルラシドン 20 mg 投与 14 名、ルラシドン 40 mg 投与 14 名、プラセボ投与 14 名）を中枢薬理作用の解析対象とした。

また、第 2 期に中止し第 3 期のルラシドン 40 mg 投与時の血清中薬物濃度データが得られなかった 1 名を除き、ルラシドン 20 mg 投与 15 名、ルラシドン 40 mg 投与 14 名、プラセボ投与 15 名を薬物動態の解析対象とした。なお、プラセボ投与期については、投与 2 時間後のルラシドンの血清中薬物濃度測定結果を表示するのみで、薬物動態解析は行わなかった。

治験薬を投与された 15 名の被験者すべてを安全性の解析対象とした。安全性データはプラセボとルラシドンの投与量ごと（ルラシドン 20 mg 投与 15 名、ルラシドン 40 mg 投与 14 名、プラセボ投与 15 名）に集計した。

8.2.3 被験者背景

安全性の解析対象とした被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 8-2 に示した。

表 2.7.6. 8-2　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）

		パターン 1 群 N=5	パターン 2 群 N=5	パターン 3 群 N=5	全体 N=15
年齢（歳）	n	5	5	5	15
	Mean	22	22	26	24
	SD	1	2	5	4
	Min	20	21	22	20
	Median	22.0	21.0	23.0	23.0
	Max	23	26	34	34
身長（cm）	n	5	5	5	15
	Mean	170.3	175.7	174.4	173.5
	SD	4.9	8.0	2.4	5.7
	Min	165.6	161.5	170.5	161.5
	Median	169.20	179.00	174.50	174.50
	Max	178.0	180.9	176.4	180.9
体重（kg）	n	5	5	5	15
	Mean	59.0	61.0	60.0	60.0
	SD	4.4	4.8	2.2	3.8
	Min	54.2	55.0	58.0	54.2
	Median	58.30	62.40	59.40	59.40
	Max	66.0	66.0	63.0	66.0
BMI	n	5	5	5	15
	Mean	20.3	19.8	19.7	20.0
	SD	0.5	1.2	1.1	1.0
	Min	19.8	17.9	19.0	17.9
	Median	20.30	19.70	19.10	19.80
	Max	20.9	21.1	21.7	21.7

パターン 1：Placebo→LUR 20 mg→LUR 40 mg、パターン 2：LUR 20 mg→Placebo→LUR 40 mg、パターン 3：LUR 20 mg→LUR 40 mg→Placebo
添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.2a、11.2b 引用

8.3　中枢薬理作用

8.3.1　定量された脳波指標値

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 GFP 値が GFP 値の総和の中で占める割合を GFP%値とした。各周波数帯域の GFP%値及び投与前からの GFP%値の変化量を表 2.7.6. 8-3 に、GFP%値変化量の AUC 値を表 2.7.6. 8-4 に示した。

ルラシドン 20 mg 又は 40 mg の投与後 2、4、8 時間の GFP%値の変化量及び GFP%値変化量の AUC 値をプラセボ投与時と比較すると、ルラシドン 40 mg 投与では alpha 1 帯域の GFP%値はやや増加し、alpha 2 及び beta 1 帯域の GFP%値はやや減少した。一方、alpha 2 及び beta 1 帯域の GFP%値変化量及び GFP%値変化量の AUC 値は、ルラシドン 40 mg 投与ではプラセボ投与及びルラシドン 20 mg 投与時に比べやや低下した。しかしながら、これら

の変化はいずれも有意なものではなかった。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 値に対しては、ルラシドン投与による変化はみられなかった。

表 2.7.6. 8-3　GFP%値及び GFP%値変化量の分布（中枢薬理作用解析対象集団）

周波数帯域	投与	測定時間	GFP%値(%) n	Mean	SD	Min	Median	Max	GFP%値変化量 (%) n	Mean	SD	Min	Median	Max
delta	Placebo	0 時間	14	45.478294	7.966236	33.171731	43.9557969	56.889740	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	48.641969	8.495134	35.747930	49.5429209	62.629162	14	3.163675	8.002006	-9.110652	2.7055921	16.649419
		4 時間	14	47.425628	7.117823	39.318414	46.1579635	61.879029	14	1.947333	7.182514	-11.216055	1.6248561	13.400917
		8 時間	14	47.022043	8.712954	34.512412	44.5902732	60.516847	14	1.543749	8.060020	-13.534290	1.9218066	16.016756
	LUR 20 mg	0 時間	14	47.310772	5.938079	37.229315	47.7848883	58.177214	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	49.098267	8.317407	36.067003	49.6510341	63.109751	14	1.787495	9.364991	-15.858817	4.4035098	16.237466
		4 時間	14	50.054081	7.483071	38.382976	51.1968176	60.450504	14	2.743309	7.961017	-9.779208	3.9657349	17.122822
		8 時間	14	50.674332	8.444713	39.525528	46.3973570	65.497210	14	3.363560	7.736053	-8.253041	2.4037164	18.082211
	LUR 40 mg	0 時間	14	46.112937	8.752334	32.983253	44.4347321	62.321294	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	48.530581	9.210735	30.211924	50.0666649	60.943985	14	2.417644	7.956882	-11.893809	3.8150764	14.448411
		4 時間	14	47.539970	9.537070	26.612557	47.8786676	58.603043	14	1.427034	8.045853	-10.267051	-0.7089698	17.947586
		8 時間	14	47.532019	8.592075	34.475051	47.6217600	59.950488	14	1.419083	7.552232	-9.357949	0.4921154	12.752595
theta	Placebo	0 時間	14	10.058841	3.238659	5.818553	9.1786447	17.920243	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	11.145065	2.460738	6.410740	11.3632955	14.559699	14	1.086224	3.107101	-6.164993	1.4767971	5.266883
		4 時間	14	11.706455	3.288042	5.884836	11.0845995	19.504534	14	1.647613	2.812171	-3.694613	1.5113633	6.578322
		8 時間	14	11.441510	2.168923	7.155848	11.7716508	15.780347	14	1.382669	2.853733	-5.684257	1.4976573	4.291199
	LUR 20 mg	0 時間	14	10.265901	2.484813	6.825766	10.1069788	14.546964	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	11.596969	1.758883	7.975064	11.4679998	14.446022	14	1.331067	3.291721	-3.782823	2.1007620	6.032935
		4 時間	14	12.094851	2.394631	7.485436	12.0951097	16.908376	14	1.828950	2.524971	-2.475536	1.6228537	6.778830
		8 時間	14	11.845840	4.180680	6.255928	11.5946268	21.395331	14	1.579939	3.316635	-3.201218	1.2241645	9.080856
	LUR 40 mg	0 時間	14	11.075985	2.584056	6.550962	11.0257626	15.795329	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	11.265241	2.665388	6.891843	11.8035513	14.906224	14	0.189255	2.596990	-6.434408	0.3447823	2.977379
		4 時間	14	13.025005	3.870900	8.153040	11.5196165	20.421773	14	1.949019	3.111949	-4.516090	1.3465322	7.297287
		8 時間	14	13.521237	5.550835	8.623444	11.9915266	29.222806	14	2.445252	5.143498	-3.103912	1.4820245	17.241667