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
alpha 1	Placebo	0 時間	14	21.108709	13.367072	6.344800	15.4111930	46.883117	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	17.715416	10.415653	6.279871	13.3826576	41.481560	14	-3.393294	8.240972	-18.232448	-3.0919552	7.624775
		4 時間	14	18.223144	8.855147	6.301525	16.1696415	36.880352	14	-2.885565	9.613417	-20.758966	-1.5379652	13.061603
		8 時間	14	17.977661	9.517335	10.190549	13.9202053	36.976804	14	-3.131048	6.966479	-16.867208	-2.6608312	6.319069
	LUR 20 mg	0 時間	14	20.327558	9.348537	9.590547	18.3577634	39.096718	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	16.801348	6.408612	8.062402	15.6771393	29.335078	14	-3.526210	7.038422	-20.112483	-1.7183088	10.235830
		4 時間	14	18.381853	7.894408	7.132381	16.6657021	29.981237	14	-1.945705	6.501444	-12.984783	-2.1809566	9.259879
		8 時間	14	17.572536	8.966229	6.956209	16.0042763	36.293764	14	-2.755021	4.734056	-14.829541	-2.2468902	3.284945
	LUR 40 mg	0 時間	14	17.776179	9.278904	5.413733	12.3268619	34.487470	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	19.625367	11.974622	7.676215	16.0590632	49.239925	14	1.849188	7.507232	-7.339108	0.2363287	21.869394
		4 時間	14	20.194276	10.350327	8.220438	16.2109508	38.576725	14	2.418097	5.634614	-12.267053	2.4444133	11.206194
		8 時間	14	18.790821	10.832795	6.301446	15.1966815	41.420008	14	1.014642	7.776994	-13.903148	0.3873668	15.926667
alpha 2	Placebo	0 時間	14	9.113131	6.730682	3.401352	7.0956799	29.818298	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	9.239702	5.725085	2.905564	7.4115548	20.848431	14	0.126571	6.014073	-8.969867	-0.8983995	14.346252
		4 時間	14	9.022366	4.755335	4.247694	7.8190155	22.447039	14	-0.090765	4.843415	-8.593608	-0.1605452	9.972546
		8 時間	14	9.925895	6.986396	3.862297	7.3333538	29.650251	14	0.812764	5.380508	-8.105861	-0.0780159	13.385619
	LUR 20 mg	0 時間	14	8.125770	6.373227	2.945097	6.4261974	28.590103	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	9.425475	6.329421	4.052238	6.9574991	25.864399	14	1.299705	4.262492	-2.725704	0.8793494	15.054050
		4 時間	14	7.095045	4.953047	3.618450	5.8607831	23.329596	14	-1.030725	2.693368	-5.260507	-0.9637335	3.234660
		8 時間	14	8.200097	7.117602	2.286936	5.6027296	30.420393	14	0.074328	4.060201	-6.582454	-0.1128075	10.275044
	LUR 40 mg	0 時間	14	10.590817	7.966489	3.427568	8.8088754	31.013018	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	7.974398	4.620769	3.175523	7.5192782	19.337688	14	-2.616418	5.737724	-17.494862	-1.1600898	4.727705
		4 時間	14	7.691892	5.700584	3.462756	6.6517364	26.111306	14	-2.898924	7.026146	-24.277948	-1.5058666	5.243916
		8 時間	14	8.279619	5.934640	4.662058	6.6787553	27.741798	14	-2.311198	7.301319	-24.588199	-0.4158435	3.990695

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
beta 1	Placebo	0 時間	14	11.566728	4.263149	6.509375	11.0819983	21.360128	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	10.578405	3.484243	5.616508	10.5155033	17.417798	14	-0.988323	3.646743	-8.483695	-1.2321091	5.433290
		4 時間	14	11.268079	3.455812	6.431232	12.1439686	16.068111	14	-0.298649	3.054887	-5.604638	-0.6497007	4.680964
		8 時間	14	11.173173	4.343214	6.333176	9.8636324	20.087296	14	-0.393555	3.513918	-10.096257	-0.2906042	6.449852
	LUR 20 mg	0 時間	14	11.666546	3.342516	6.466631	11.3081478	17.309625	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	10.986323	4.534027	4.474474	10.8781384	20.826415	14	-0.680223	3.733726	-4.811688	-1.7676710	7.028445
		4 時間	14	10.235912	3.205180	5.227847	9.9904425	16.774610	14	-1.430634	3.005769	-6.879219	-0.9181026	2.976640
		8 時間	14	9.956403	3.841647	4.912812	9.3760992	18.079858	14	-1.710143	3.571237	-8.004393	-1.5544863	4.281888
	LUR 40 mg	0 時間	14	11.950788	3.563474	6.880935	10.7907293	19.357694	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	10.398719	2.709952	5.972133	10.2531082	14.531047	14	-1.552069	3.638767	-9.442456	-1.4231693	4.694702
		4 時間	14	9.383913	2.855703	4.424089	9.6869637	15.004657	14	-2.566875	2.830115	-7.272984	-2.0537131	1.784008
		8 時間	14	9.732465	3.636884	4.954280	9.3140064	16.869475	14	-2.218322	3.016803	-7.496909	-2.0441602	3.251481
beta 2	Placebo	0 時間	14	1.639225	1.074965	0.773233	1.0470621	4.619964	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	1.564157	1.083803	0.460033	1.1081336	4.074464	14	-0.075068	0.952145	-1.706697	-0.1485711	2.175002
		4 時間	14	1.469081	0.791192	0.437306	1.1793206	3.064280	14	-0.170144	0.574589	-1.555684	-0.0786574	0.898799
		8 時間	14	1.470695	1.080115	0.425297	1.0918154	3.968764	14	-0.168530	1.038564	-2.846282	-0.2056828	1.466627
	LUR 20 mg	0 時間	14	1.413644	0.471957	0.587221	1.2221672	2.243335	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	1.326616	0.861628	0.457681	1.0825483	3.602565	14	-0.087028	0.715355	-1.193826	-0.1172130	1.828633
		4 時間	14	1.291002	0.817920	0.488571	1.0095891	3.189753	14	-0.122642	0.580541	-1.162936	-0.2179384	1.002677
		8 時間	14	1.167620	0.754860	0.323638	1.1296099	3.176812	14	-0.246025	0.596243	-1.048806	-0.3315061	1.402880
	LUR 40 mg	0 時間	14	1.458775	0.608468	0.642501	1.3456429	2.698661	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	1.254748	0.651548	0.481945	1.0134915	2.825177	14	-0.204027	0.388783	-1.009539	-0.1629553	0.614426
		4 時間	14	1.349856	1.216600	0.297776	0.9850103	5.006568	14	-0.108919	0.865833	-0.663491	-0.3476100	2.795816
		8 時間	14	1.311325	0.885653	0.431392	1.0220294	3.060887	14	-0.147451	0.650272	-1.099816	-0.3148216	1.290376

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
beta 3	Placebo	0 時間	14	1.035071	0.785842	0.373592	0.5870699	2.961660	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	1.115287	0.937819	0.296001	0.6365005	2.936740	14	0.080215	0.806643	-1.626653	-0.0215797	1.404351
		4 時間	14	0.885248	0.582213	0.305152	0.6712234	2.242586	14	-0.149823	0.519940	-1.572084	-0.0885233	0.645962
		8 時間	14	0.989023	1.095810	0.206348	0.5665526	3.868553	14	-0.046048	0.751211	-1.024574	-0.0935309	2.271929
	LUR 20 mg	0 時間	14	0.889809	0.336552	0.335351	0.8922790	1.459792	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	0.765002	0.486135	0.226826	0.5833026	1.732169	14	-0.124807	0.452141	-0.854666	-0.1386643	0.613733
		4 時間	14	0.847257	0.721386	0.251677	0.5067480	2.460563	14	-0.042552	0.688270	-0.933175	-0.1767138	1.543332
		8 時間	14	0.583172	0.364627	0.193505	0.4739433	1.526331	14	-0.306637	0.390325	-0.968601	-0.1984930	0.242138
	LUR 40 mg	0 時間	14	1.034520	0.792259	0.382645	0.7372340	2.853058	14	0.000000	0.000000	0.000000	0.0000000	0.000000
		2 時間	14	0.950947	0.763455	0.287033	0.6088454	2.380575	14	-0.083573	0.607211	-1.631774	-0.1051973	0.962379
		4 時間	14	0.815087	0.780409	0.231006	0.5432611	3.248023	14	-0.219433	0.684054	-1.700007	-0.1566776	1.352058
		8 時間	14	0.832515	0.907309	0.249509	0.5665993	3.286835	14	-0.202006	0.630714	-1.652029	-0.1471080	1.390870

添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.1-1a～1g、11.4.1.1-2a～2g 引用

表 2.7.6. 8-4　GFP%値変化量の AUC 値分布（中枢薬理作用解析対象集団）

周波数帯域		投与	n	(%·hr) Mean	SD	Min	Median	Max
delta	AUC2	Placebo	14	3.163675	8.002006	-9.110652	2.7055921	16.649419
		LUR 20 mg	14	1.787495	9.364991	-15.858817	4.4035098	16.237466
		LUR 40 mg	14	2.417644	7.956882	-11.893809	3.8150764	14.448411
	AUC4	Placebo	14	8.274684	22.107163	-29.437360	5.7482309	46.699754
		LUR 20 mg	14	6.318299	25.228165	-41.496842	16.1545195	35.265603
		LUR 40 mg	14	6.262323	21.957259	-31.178224	5.4146620	42.133325
	AUC8	Placebo	14	15.256849	44.288815	-46.933883	5.8886903	77.753710
		LUR 20 mg	14	18.532036	51.284443	-77.561339	32.9613828	83.508802
		LUR 40 mg	14	11.954556	46.913917	-60.940845	4.4208073	103.533687
theta	AUC2	Placebo	14	1.086224	3.107101	-6.164993	1.4767971	5.266883
		LUR 20 mg	14	1.331067	3.291721	-3.782823	2.1007620	6.032935
		LUR 40 mg	14	0.189255	2.596990	-6.434408	0.3447823	2.977379
	AUC4	Placebo	14	3.820061	8.074776	-16.024599	5.1896186	14.266602
		LUR 20 mg	14	4.491085	8.043984	-10.041182	4.8352078	18.844701
		LUR 40 mg	14	2.327530	7.596925	-17.384907	2.8040571	13.147458
	AUC8	Placebo	14	9.880625	16.817796	-29.152995	11.7514377	32.522072
		LUR 20 mg	14	11.308861	15.656032	-10.464199	9.2304751	50.564073
		LUR 40 mg	14	11.116072	21.717523	-32.624911	11.7027467	62.225366
alpha 1	AUC2	Placebo	14	-3.393294	8.240972	-18.232448	-3.0919552	7.624775
		LUR 20 mg	14	-3.526210	7.038422	-20.112483	-1.7183088	10.235830
		LUR 40 mg	14	1.849188	7.507232	-7.339108	0.2363287	21.869394
	AUC4	Placebo	14	-9.672153	24.845024	-53.034437	-4.8967186	20.029967
		LUR 20 mg	14	-8.998124	19.188577	-49.479751	-4.1522627	25.034525
		LUR 40 mg	14	6.116473	19.012414	-22.041033	1.6753813	54.944983
	AUC8	Placebo	14	-21.705380	55.390778	-119.907937	-5.3921151	44.925276
		LUR 20 mg	14	-18.399577	37.298550	-80.588642	-12.7156717	40.730146
		LUR 40 mg	14	12.981952	40.836291	-53.815831	1.6054229	100.882081
alpha 2	AUC2	Placebo	14	0.126571	6.014073	-8.969867	-0.8983995	14.346252
		LUR 20 mg	14	1.299705	4.262492	-2.725704	0.8793494	15.054050
		LUR 40 mg	14	-2.616418	5.737724	-17.494862	-1.1600898	4.727705
	AUC4	Placebo	14	0.162376	16.202662	-25.310994	-2.2569133	38.665050
		LUR 20 mg	14	1.568685	9.870858	-10.711914	-0.0242564	30.680919
		LUR 40 mg	14	-8.131761	17.756610	-59.267672	-2.9435235	10.800373
	AUC8	Placebo	14	1.606373	34.418541	-48.290378	-1.5967353	85.381382
		LUR 20 mg	14	-0.344110	20.398444	-24.014853	-1.3659460	52.376645
		LUR 40 mg	14	-18.552005	45.572664	-156.999966	-3.5370964	20.500550

表 2.7.6. 8-4　GFP%値変化量の AUC 値分布（中枢薬理作用解析対象集団）

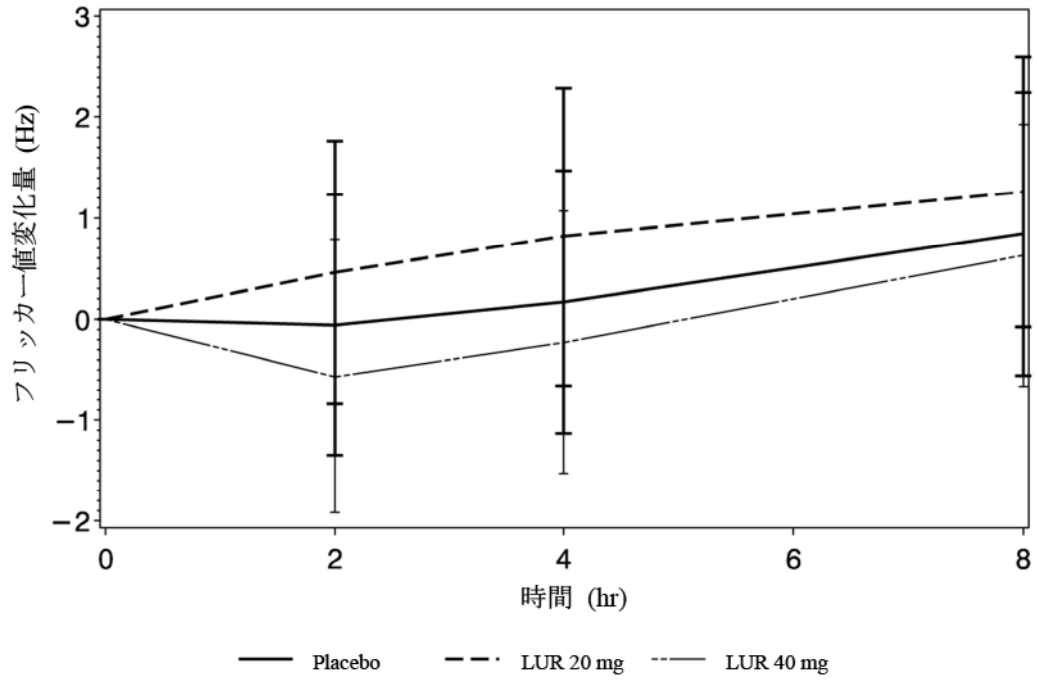
周波数帯域		投与	n	(%·hr) Mean	SD	Min	Median	Max
beta 1	AUC2	Placebo	14	-0.988323	3.646743	-8.483695	-1.2321091	5.433290
		LUR 20 mg	14	-0.680223	3.733726	-4.811688	-1.7676710	7.028445
		LUR 40 mg	14	-1.552069	3.638767	-9.442456	-1.4231693	4.694702
	AUC4	Placebo	14	-2.275296	10.084815	-22.572029	-3.2429784	15.547544
		LUR 20 mg	14	-2.791080	9.876425	-14.851811	-3.7409605	17.033529
		LUR 40 mg	14	-5.671013	9.783445	-26.157897	-4.9000518	10.724933
	AUC8	Placebo	14	-3.659704	21.172381	-53.973818	-5.8533740	28.189433
		LUR 20 mg	14	-9.072636	22.293331	-41.317466	-7.2646952	31.550585
		LUR 40 mg	14	-15.241407	19.810192	-55.697684	-13.3514781	17.054723
beta 2	AUC2	Placebo	14	-0.075068	0.952145	-1.706697	-0.1485711	2.175002
		LUR 20 mg	14	-0.087028	0.715355	-1.193826	-0.1172130	1.828633
		LUR 40 mg	14	-0.204027	0.388783	-1.009539	-0.1629553	0.614426
	AUC4	Placebo	14	-0.320280	2.341746	-4.969079	-0.3612371	5.248803
		LUR 20 mg	14	-0.296699	1.954998	-3.550588	-0.3410271	4.659942
		LUR 40 mg	14	-0.516973	1.508718	-2.568393	-0.6275719	4.024668
	AUC8	Placebo	14	-0.997628	4.782600	-13.773010	-0.4295241	6.497724
		LUR 20 mg	14	-1.034033	4.131090	-7.974073	-1.2261449	9.471056
		LUR 40 mg	14	-1.029712	3.700892	-4.913423	-2.0975258	9.293587
beta 3	AUC2	Placebo	14	0.080215	0.806643	-1.626653	-0.0215797	1.404351
		LUR 20 mg	14	-0.124807	0.452141	-0.854666	-0.1386643	0.613733
		LUR 40 mg	14	-0.083573	0.607211	-1.631774	-0.1051973	0.962379
	AUC4	Placebo	14	0.010608	2.013552	-4.825391	-0.0243347	3.025621
		LUR 20 mg	14	-0.292165	1.520156	-2.642507	-0.4925395	2.174507
		LUR 40 mg	14	-0.386579	1.760984	-4.483261	-0.3163562	2.321278
	AUC8	Placebo	14	-0.381135	3.783530	-7.794088	-0.1005125	8.347639
		LUR 20 mg	14	-0.990542	3.439174	-6.446057	-0.9570758	5.296660
		LUR 40 mg	14	-1.229456	4.098120	-10.226746	-0.7904268	7.807135

添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.1-3a～3g 引用

8.3.2　フリッカー値

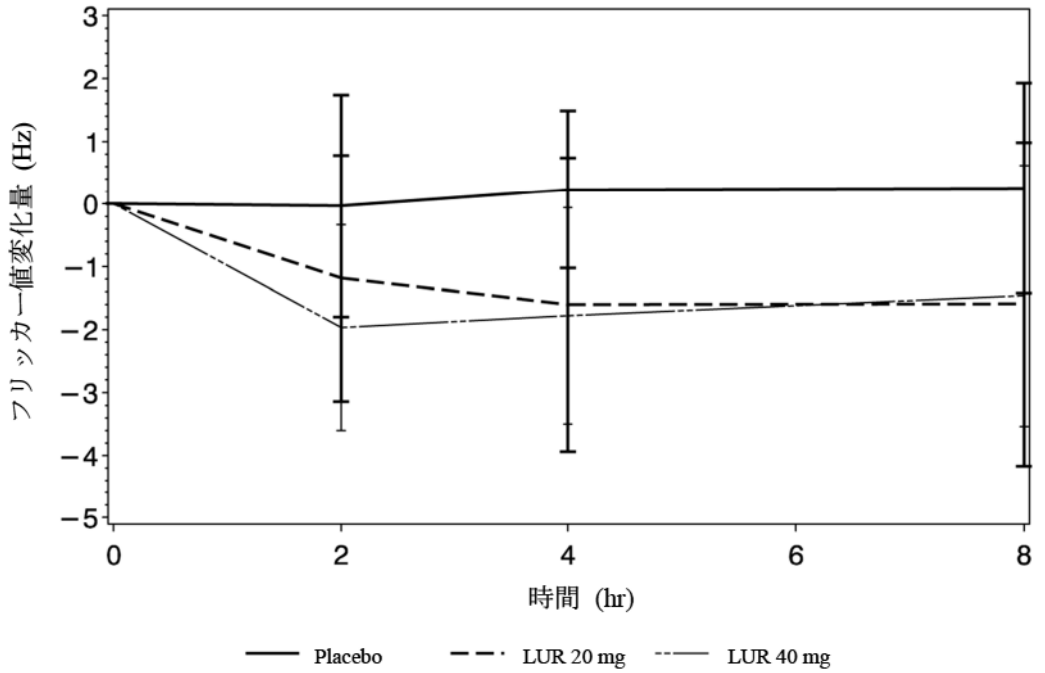
フリッカー値の変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6. 8-2（閃光融合閾値）及び図 2.7.6. 8-3（閃光弁別閾値）に示した。また、フリッカー値の変化量を表 2.7.6. 8-5 に、フリッカー値の変化量の AUC 値を表 2.7.6. 8-6 に示した。フリッカー値の変化量の AUC 値についての統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6. 8-7 及び表 2.7.6. 8-8 に示した。ルラシドンの投与後 8 時間の閃光弁別閾値変化量の AUC 値は、いずれの投与量もプラセボ投与時に比べ有意に低下した。一方、ルラシドン投与による閃光融合閾値変化量の AUC 値の有意な変化はみられなかった。

図 2.7.6. 8-2　フリッカー値（閃光融合閾値）変化量の推移（中枢薬理作用解析対象集団）



平均値 ± SD、N=14
添付資料 5.3.3.1.03 Figure 11.4.1.2a 引用

図 2.7.6. 8-3　フリッカー値（閃光弁別閾値）変化量の推移（中枢薬理作用解析対象集団）



平均値 ± SD、N=14
添付資料 5.3.3.1.03 Figure 11.4.1.2b 引用

表 2.7.6. 8-5　フリッカー値変化量の分布（中枢薬理作用解析対象集団）

投与	測定時間	閃光融合閾値変化量 (Hz) n	Mean	SD	Min	Median	Max	閃光弁別閾値変化量 (Hz) n	Mean	SD	Min	Median	Max
Placebo	0 時間	14	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00	14	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00
	2 時間	14	-0.09	1.33	-3.92	0.045	1.51	14	0.06	1.80	-4.76	0.625	1.56
	4 時間	14	0.24	1.32	-2.02	0.135	2.36	14	0.27	1.29	-2.84	0.595	1.90
	8 時間	14	0.93	1.42	-1.07	1.405	2.70	14	0.40	1.63	-2.80	0.850	3.30
LUR 20 mg	0 時間	14	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00	14	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00
	2 時間	14	0.42	1.34	-2.36	0.370	2.62	14	-1.26	2.01	-4.66	-1.795	1.99
	4 時間	14	0.78	1.52	-1.39	0.760	3.11	14	-1.74	2.36	-6.81	-1.690	3.07
	8 時間	14	1.24	1.39	-0.82	1.195	3.34	14	-1.71	2.63	-8.68	-1.400	2.27
LUR 40 mg	0 時間	14	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00	14	0.00	0.00	0.00	0.000	0.00
	2 時間	14	-0.57	1.35	-2.77	-0.440	2.35	14	-1.97	1.63	-4.38	-2.190	0.79
	4 時間	14	-0.23	1.30	-2.17	-0.235	1.80	14	-1.78	1.72	-6.27	-1.640	1.06
	8 時間	14	0.63	1.29	-1.25	0.635	2.81	14	-1.46	2.08	-5.48	-1.260	2.44

添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.2a、2b 引用

表 2.7.6. 8-6　フリッカー値変化量 AUC の分布（中枢薬理作用解析対象集団）

			閃光融合閾値変化量 AUC (Hz·hr)						閃光弁別閾値変化量 AUC (Hz·hr)				
	投与	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
AUC2	Placebo	14	-0.09	1.33	-3.92	0.045	1.51	14	0.06	1.80	-4.76	0.625	1.56
	LUR 20 mg	14	0.42	1.34	-2.36	0.370	2.62	14	-1.26	2.01	-4.66	-1.795	1.99
	LUR 40 mg	14	-0.57	1.35	-2.77	-0.440	2.35	14	-1.97	1.63	-4.38	-2.190	0.79
AUC4	Placebo	14	0.05	3.57	-9.86	0.470	4.69	14	0.39	4.26	-9.15	1.575	4.97
	LUR 20 mg	14	1.61	4.04	-5.70	1.125	8.35	14	-4.26	5.70	-13.97	-5.030	7.05
	LUR 40 mg	14	-1.36	3.59	-6.78	-1.085	6.33	14	-5.71	4.58	-14.17	-5.560	2.26
AUC8	Placebo	14	2.38	8.35	-15.42	3.625	13.01	14	1.73	8.87	-19.08	5.270	13.55
	LUR 20 mg	14	5.64	9.41	-7.14	5.080	20.33	14	-11.16	14.76	-44.95	-11.470	17.73
	LUR 40 mg	14	-0.56	7.65	-10.90	-1.615	12.97	14	-12.19	11.18	-37.67	-10.390	9.26

添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.2c、2d 引用

表 2.7.6. 8-7　フリッカー値変化量 AUC 値の統計解析結果（閃光融合閾値）（中枢薬理作用解析対象集団）

AUC8

Differences of Least Squares Means

Effect	投与量	投与量	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Adjustment	Adj P	Alpha	Lower	Upper	Adj Lower	Adj Upper
DOSE	20: 20 mg	0: Placebo	3.8227	3.0843	23	1.24	0.2277	Dunnett-Hsu	0.3731	0.05	-2.5576	10.2029	-3.4476	11.0930
DOSE	40: 40 mg	0: Placebo	-2.4578	3.1497	23	-0.78	0.4432	Dunnett-Hsu	0.6579	0.05	-8.9734	4.0579	-9.8823	4.9668

添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.2e 引用

表 2.7.6. 8-8　フリッカー値変化量 AUC 値の統計解析結果（閃光弁別閾値）（中枢薬理作用解析対象集団）

AUC8

Differences of Least Squares Means

Effect	投与量	投与量	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Adjustment	Adj P	Alpha	Lower	Upper	Adj Lower	Adj Upper
DOSE	20: 20 mg	0: Placebo	-11.4947	3.5054	23	-3.28	0.0033	Dunnett-Hsu	0.0063	0.05	-18.7461	-4.2432	-19.7587	-3.2306
DOSE	40: 40 mg	0: Placebo	-13.0862	3.5958	23	-3.64	0.0014	Dunnett-Hsu	0.0026	0.05	-20.5246	-5.6478	-21.5633	-4.6091

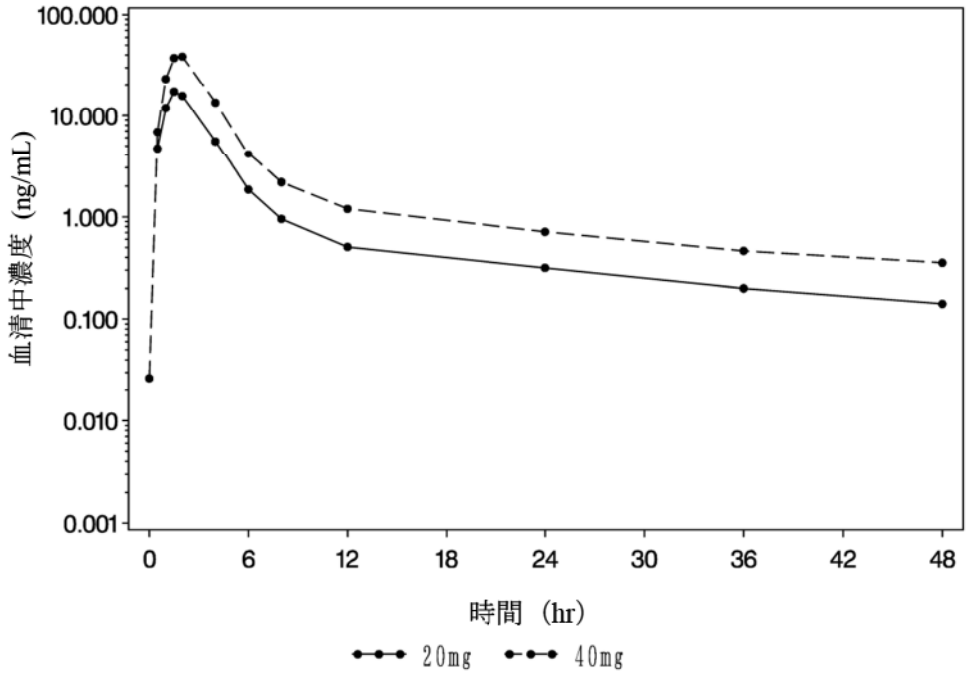
添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.2f 引用

8.4 薬物動態

血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 8-4、図 2.7.6. 8-5、図 2.7.6. 8-6 及び図 2.7.6. 8-7 に、薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6. 8-9 に示した。ルラシドン 20 mg 及び 40 mg 投与時の血清中ルラシドンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増加し、C_{max}（平均値、以下同様）は 20.80 及び 47.25 ng/mL、AUC_{0-t}は 65.13 及び 149.53 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$は 68.99 及び 159.73 ng·hr/mL であった。$t_{1/2}$ は 19.28 及び 20.76 時間、t_{max} は 1.70 及び 1.79 時間、MRT は 10.34 及び 11.23 時間であった。Vd_{ss}/F は 3565.08 及び 3244.14 L、CL/F は 344.30 及び 290.63 L/hr であった。

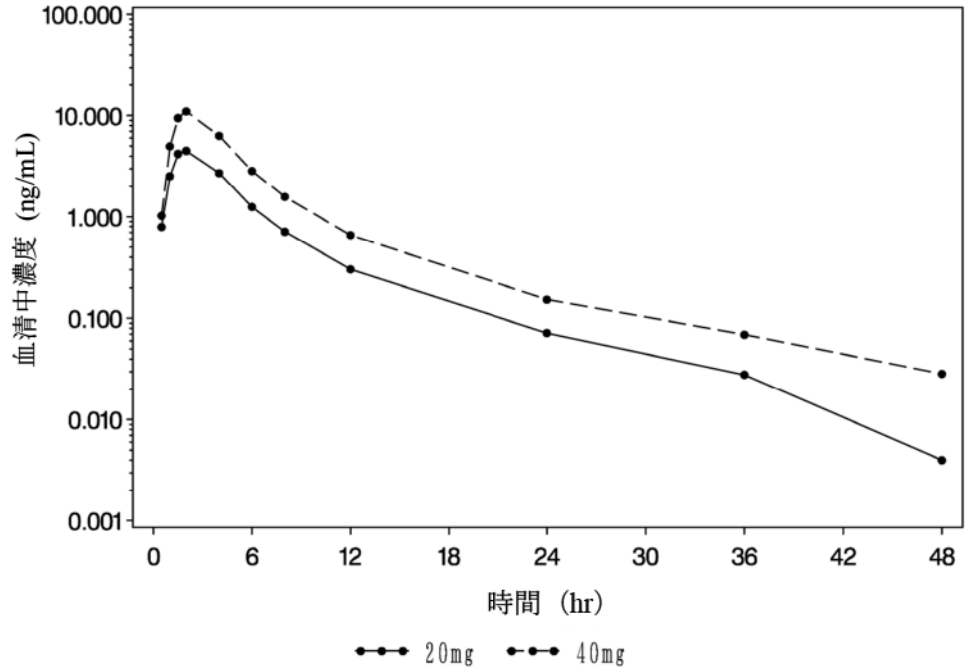
ID-14283 の C_{max} はルラシドンの約 1/4、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はルラシドンの約 1/3 であった。ID-14326、ID-11614 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はルラシドンと比較して 1/10 未満であった。ID-14283、ID-14326、ID-11614 の消失半減期はルラシドンよりも短く、t_{max} はいずれの代謝物ともルラシドンの値と同程度の値であった。

図 2.7.6. 8-4　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）



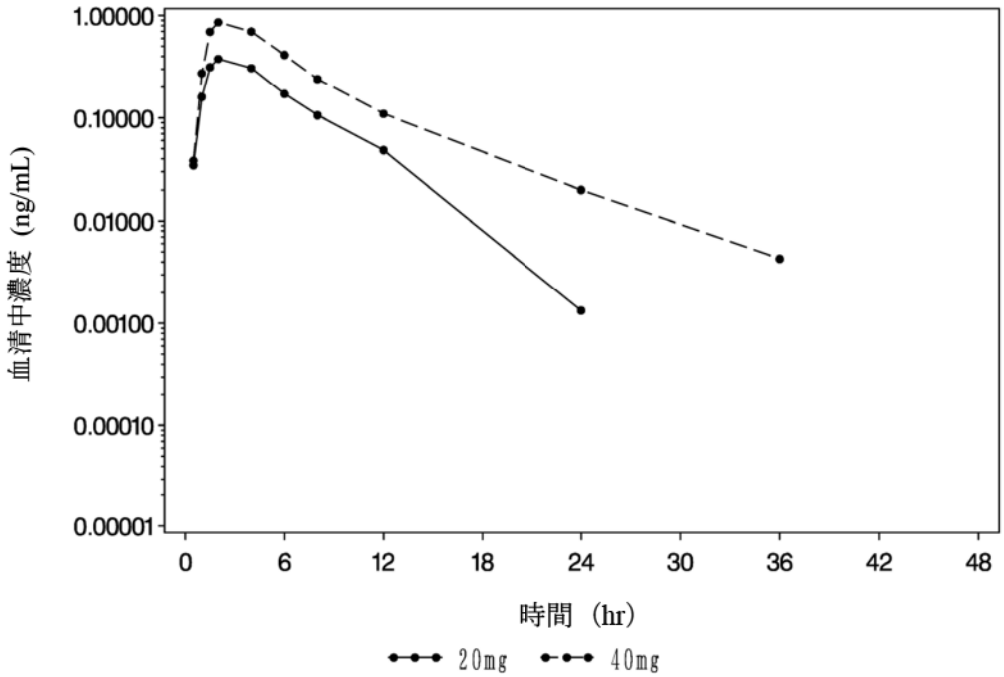
平均値、20 mg：LUR 20 mg 単回投与（N=15）、40 mg：LUR 40 mg 単回投与（N=14）
添付資料 5.3.3.1.03 Figure 11.4.1.3a 引用

図 2.7.6. 8-5　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



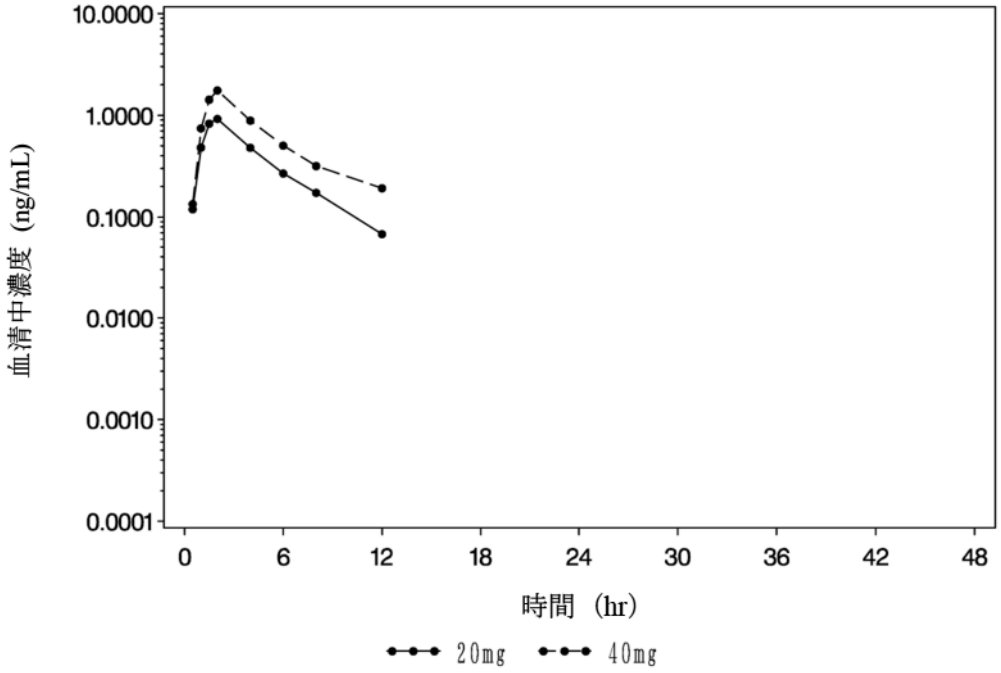
平均値、20 mg：LUR 20 mg 単回投与（N=15）、40 mg：LUR 40 mg 単回投与（N=14）
添付資料 5.3.3.1.03 Figure 11.4.1.3b 引用

図 2.7.6. 8-6　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



平均値、20 mg：LUR 20 mg 単回投与（N=15）、40 mg：LUR 40 mg 単回投与（N=14）
添付資料 5.3.3.1.03 Figure 11.4.1.3c 引用

図 2.7.6. 8-7　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



平均値、20 mg：LUR 20 mg 単回投与（N=15）、40 mg：LUR 40 mg 単回投与（N=14）
添付資料 5.3.3.1.03 Figure 11.4.1.3d 引用

表 2.7.6. 8-9　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）

投与量		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	λ_z (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	MRT (hr)	Vd_{ss}/F (L)	CL/F (L/hr)
LUR										
20 mg	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	20.80	65.13	68.99	0.0363	19.28	1.70	10.34	3565.08	344.30
	SD	10.34	28.36	30.03	0.0039	1.99	0.75	1.93	1647.60	138.70
	CV%	49.7	43.5	43.5	10.8	10.3	44.2	18.7	46.2	40.3
	Min	7.76	33.38	34.33	0.0297	15.18	1.00	7.10	1681.68	171.99
	Median	17.300	51.345	54.028	0.03548	19.535	1.500	10.036	3544.685	370.182
	Max	35.82	109.69	116.28	0.0457	23.32	4.00	14.54	6897.66	582.59
40 mg	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Mean	47.25	149.53	159.73	0.0343	20.76	1.79	11.23	3244.14	290.63
	SD	24.09	63.36	67.05	0.0055	3.90	0.75	2.26	1264.16	109.39
	CV%	51.0	42.4	42.0	16.1	18.8	42.1	20.2	39.0	37.6
	Min	21.19	79.64	85.27	0.0232	16.12	1.00	8.61	1431.47	136.76
	Median	40.050	134.872	147.549	0.03568	19.428	1.750	10.622	3453.788	271.119
	Max	97.28	275.76	292.49	0.0430	29.88	4.00	16.74	5671.50	469.09
ID-14283										
20 mg	n	15	15	15	15	15	15	15	0	0
	Mean	5.19	23.16	23.20	0.1239	5.88	1.87	5.66	−	−
	SD	2.20	9.76	9.83	0.0300	1.30	0.69	1.01	−	−
	CV%	42.3	42.1	42.4	24.2	22.0	37.2	17.8	−	−
	Min	2.72	12.54	12.54	0.0875	3.87	1.00	3.94	−	−
	Median	4.940	21.825	21.825	0.11280	6.145	2.000	5.478	−	−
	Max	9.75	42.33	42.62	0.1790	7.93	4.00	7.79	−	−
40 mg	n	14	14	14	14	14	14	14	0	0
	Mean	12.30	52.64	52.89	0.1050	6.84	1.93	5.98	−	−
	SD	6.13	23.51	23.70	0.0226	1.20	0.68	0.84	−	−
	CV%	49.9	44.7	44.8	21.5	17.5	35.0	14.1	−	−
	Min	5.37	24.79	24.79	0.0866	4.30	1.00	5.12	−	−
	Median	10.380	47.313	47.631	0.09475	7.316	2.000	5.669	−	−
	Max	25.03	114.53	115.24	0.1612	8.01	4.00	7.95	−	−

表 2.7.6. 8-9　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）

投与量		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	λ_z (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	MRT (hr)	Vd_{ss}/F (L)	CL/F (L/hr)
ID-14326										
20 mg	n	15	15	15	15	15	15	15	0	0
	Mean	0.43	2.41	2.41	0.2321	3.05	2.17	5.46	−	−
	SD	0.13	0.78	0.78	0.0335	0.48	0.99	0.82	−	−
	CV%	29.7	32.6	32.6	14.4	15.9	45.9	15.0	−	−
	Min	0.24	1.46	1.46	0.1592	2.34	1.00	4.09	−	−
	Median	0.420	2.195	2.195	0.23629	2.933	2.000	5.439	−	−
	Max	0.68	4.26	4.26	0.2962	4.35	4.00	7.14	−	−
40 mg	n	14	14	14	14	14	14	14	0	0
	Mean	1.00	5.69	5.69	0.1863	4.14	2.18	6.33	−	−
	SD	0.44	1.92	1.92	0.0618	1.41	0.80	1.18	−	−
	CV%	44.3	33.7	33.7	33.2	34.1	36.7	18.7	−	−
	Min	0.62	3.21	3.21	0.1027	2.55	1.50	4.74	−	−
	Median	0.870	5.437	5.437	0.16396	4.228	2.000	6.206	−	−
	Max	2.22	10.03	10.03	0.2722	6.75	4.00	8.19	−	−
ID-11614										
20 mg	n	15	15	15	15	15	15	15	0	0
	Mean	1.05	4.43	4.43	0.2173	3.32	1.83	4.60	−	−
	SD	0.39	1.25	1.25	0.0458	0.66	0.70	1.25	−	−
	CV%	36.9	28.3	28.3	21.1	19.9	38.1	27.1	−	−
	Min	0.58	2.18	2.18	0.1643	2.25	1.00	2.98	−	−
	Median	0.900	4.670	4.670	0.20986	3.303	2.000	4.586	−	−
	Max	1.85	6.64	6.64	0.3080	4.22	4.00	6.57	−	−
40 mg	n	14	14	14	14	14	14	14	0	0
	Mean	1.84	8.61	8.61	0.1873	3.72	1.93	5.31	−	−
	SD	0.42	1.79	1.79	0.0145	0.29	0.70	0.54	−	−
	CV%	22.9	20.8	20.8	7.7	7.7	36.5	10.2	−	−
	Min	0.83	4.56	4.56	0.1635	3.22	1.00	4.83	−	−
	Median	1.900	8.682	8.682	0.18786	3.690	2.000	5.203	−	−
	Max	2.63	11.72	11.72	0.2153	4.24	4.00	6.83	−	−

20 mg：LUR 20 mg 単回投与（N=15）、40 mg：LUR 40 mg 単回投与（N=14）
−：血清中薬物濃度が定量限界未満の時点があるため算出せず
添付資料 5.3.3.1.03 Table 11.4.1.4a～4d 引用

8.5　安全性

8.5.1　有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり」「多分関連あり」「関連不明」「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

本治験では、治験薬の第 1 期投与直後から事後検査終了時までに新たに発現したものを有害事象とした。ただし、事後検査終了後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担

医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めることとした。

なお、有害事象の発現時期については、次のとおりとした。

第 1 期に発現した有害事象：　第 1 期投与直後から第 2 期投与直前までに発現した有害事象
第 2 期に発現した有害事象：　第 2 期投与直後から第 3 期投与直前までに発現した有害事象
第 3 期に発現した有害事象：　第 3 期投与直後から事後検査終了時までに発現した有害事象

複数期を通じて継続して発現している有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に更に悪化したと判断した場合を除き、次期で発現した有害事象としては扱わないこととした。

(1) 概要

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。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 8-10 に示した。有害事象はルラシドン 20 mg 投与では 15 名中 15 名（100%）に 15 件、ルラシドン 40 mg 投与では 14 名中 14 名（100%）に 14 件認められた。プラセボ投与では有害事象は認められなかった。いずれも無処置で投与 24 時間後には回復した。死亡、重篤な有害事象はなく、有害事象により治験中止に至った被験者もみられなかった。

表 2.7.6. 8-10　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 20 mg N=15			LUR 40 mg N=14			Placebo N=15		
	発現被験者数	%	発現件数	発現被験者数	%	発現件数	発現被験者数	%	発現件数
有害事象	15	100	15	14	100	14	0	0	0
軽度	15	100	15	14	100	14	0	0	0
副作用	15	100	15	14	100	14	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0

添付資料 5.3.3.1.03 Table 12.2.2a～2d 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. 8-11 に示した。発現した有害事象は、すべてルラシドン投与後 2 時間に認められた軽度の血中プロラクチン増加で、治験薬との関連性はすべて「関連あり」であった。

表 2.7.6. 8-11　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）

	LUR 20 mg		LUR 40 mg		Placebo	
SOC	N=15		N=14		N=15	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	15 (100)	15 (100)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	15 (100)	15 (100)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	0 (0)
血中プロラクチン増加	15 (100)	15 (100)	14 (100)	14 (100)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J Ver.7.0
被験者数 (%)
添付資料 5.3.3.1.03 Table 12.2.2b～2d 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。

8.5.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチン推移を表 2.7.6. 8-12 に示した。ルラシドン投与によりプロラクチンは投与後 2 時間に増加した。ルラシドン 20 mg 投与及び 40 mg 投与時のプロラクチンの平均値は、それぞれ 68.5 ± 24.8 ng/mL 及び 71.5 ± 27.7 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）であり、同程度の値であった。いずれも投与後 24 時間には投与前より低下していた。

表 2.7.6. 8-12　プロラクチン（ng/mL）の推移（安全性解析対象集団）

		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
LUR 20 mg	投与前	15	17.9	8.0	7.6	16.80	33.1
(N=15)	投与後 2 時間	15	68.5	24.8	27.2	67.10	128.2
	投与後 24 時間	15	6.0	1.6	3.0	6.20	8.6
	事後検査	15	18.1	7.0	8.7	14.70	30.9
LUR 40 mg	投与前	14	17.9	6.6	8.8	14.50	29.9
(N=14)	投与後 2 時間	14	71.5	27.7	27.5	65.60	125.0
	投与後 24 時間	14	8.0	3.1	4.7	6.30	14.1
	事後検査	14	11.7	4.5	3.5	10.60	20.8
Placebo	投与前	15	17.8	6.0	8.7	18.10	30.9
(N=15)	投与後 2 時間	15	7.8	2.4	3.8	7.70	14.7
	投与後 24 時間	15	7.7	2.5	4.0	6.80	12.2
	事後検査	15	16.1	8.2	5.6	14.80	30.5

添付資料 5.3.3.1.03 Table 12.2.3 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖

を含め、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、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 誘導心電図を含め、特に変動はみられなかった。

8.6 まとめ

健康成人を対象に、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を検討した。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した。

- 定量脳波学的検討の結果、ルラシドンは alpha 1 帯域 GFP%値をやや増加させ、alpha 2 及び beta 1 帯域の GFP%値をやや低下させる傾向を示したが、これらの変化はいずれも有意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 値に対して何ら影響を与えなかった。
- フリッカーテストでの作用検討の結果、ルラシドンの 20 mg 及び 40 mg 投与が閃光弁別閾値を低下させることが示された。
- ルラシドン 20 mg 及び 40 mg 投与時の血清中ルラシドンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加した。$t_{1/2}$（平均値）は 19.28 及び 20.76 時間であった。
- ID-14283 の C_{max} はルラシドンの約 1/4、AUC_{0-t}（平均値）及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）はルラシドンの約 1/3 であった。ID-14326、ID-11614 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はルラシドンと比較して 1/10 未満であった。ID-14283、ID-14326、ID-11614 の $t_{1/2}$ はルラシドンよりも短く、t_{max} はいずれの代謝物ともルラシドンの値と同程度の値であった。
- ルラシドン 20 mg 及び 40 mg を投与されたすべての被験者に軽度の血中プロラクチン増加の有害事象が認められた。ルラシドンの投与後 2 時間に血中プロラクチンは増加したが、いずれも投与後 24 時間には無処置で回復しており、問題となるものではなかった。死亡及び重篤な有害事象の発現はなく、有害事象の発現により治験を中止した被験者はなかった。
- プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖を含め、臨床上問題となる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、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 誘導心電図を含め、臨床上問題となる変動はみられず、投与量により異なる変動を示す項目はなかった。

9. 海外単回投与試験（SAD-G001）

参考資料 5.3.3.1.04

9.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- 健康成人男性を対象として、用量漸増法によりルラシドン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。

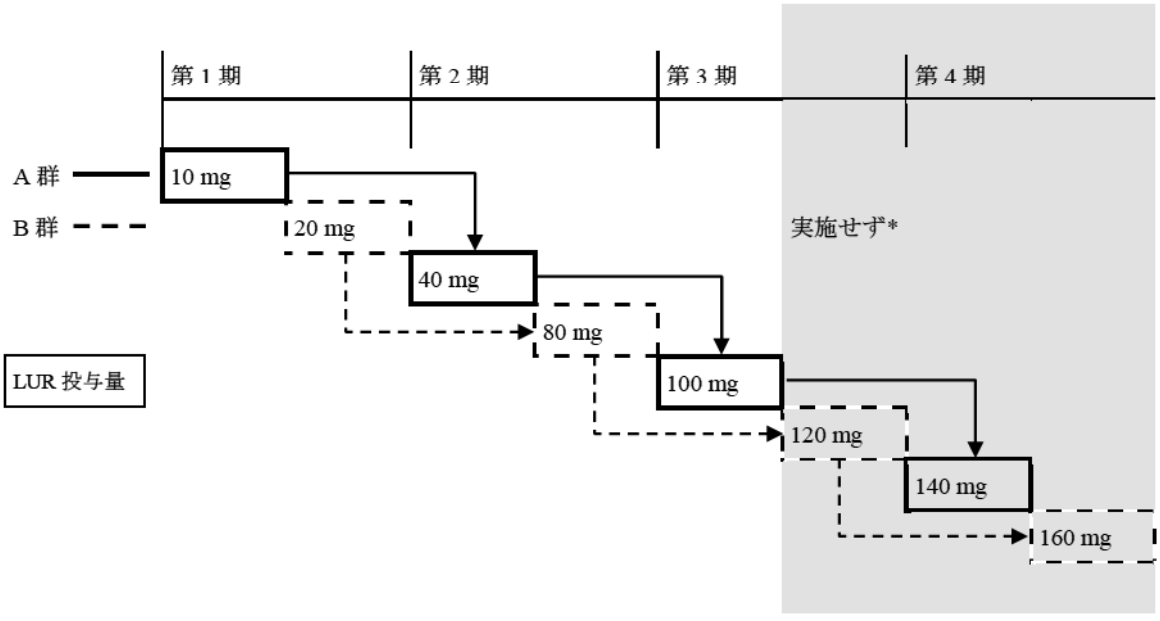
副次目的：

- 健康成人男性にルラシドンを単回経口投与したときの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、交互進行群

図 2.7.6. 9-1　治験のフローチャート



* 第 3 期 B 群 120 mg 投与、第 4 期 A 群 140 mg 投与及び B 群 160 mg 投与は実施しなかった。
被験者を 4 期（4 用量）の治療期から成る A 群又は B 群に無作為割付けし、各群交互に治療期を実施した。
各期に、LUR 又は Placebo を単回投与した。

被験者 18 名を 4 期(4 用量)の治療期から成る A 群又は B 群に 9 名ずつ無作為割付けし、各群の 6 名は 4 期中 3 期（3 用量）でルラシドンを、残り 1 期でプラセボを投与することとし、残り 3 名は 4 期中 2 期（2 用量）でルラシドンを、残り 2 期でプラセボと投与すること

とした。第 3 期 A 群（ルラシドン検討用量：100 mg）の完了時点で、健康成人の最大耐量（80 mg）に達したと判断したため、120、140 及び 160 mg 投与は検討せず、本治験を終了した。

治験薬初回投与前 2 週間以内にスクリーニングを実施した。各治療期の治験薬投与前日から被験者を入院させ、治験薬投与後 48 時間で退院させた。各被験者に対して、治療期の間隔は 14 日間以上とした。治験薬最終投与からおおむね 7 日後に事後観察を実施した。

［対照薬の設定根拠］

試験内のバイアスを避け、確認された効果が治験薬投与に由来するものか、それとも単に試験の状況に由来するものかを評価するため、プラセボを対照薬とした。

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) 白人男性で、年齢が 18～45 歳、BMI が 19～25 kg/m^2 の者
2) 既往歴、心電図所見、血清生化学検査、血液学的検査、尿検査及び血清学的検査により良好な健康状態にあることが確認された者
3) 診察により良好な健康状態にあることが確認された者
4) 本治験への参加に対して文書により同意した者

【除外基準】

1) 治験薬投与開始前 14 日以内に、全身又は局所に対する医療用医薬品を使用した者
2) 全身又は局所に対する一般用医薬品を使用している者で、当該薬剤が治験の手順に影響せず、安全性に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者は本治験に組み入れても良いこととした。
3) 治験薬投与開始前 30 日以内に、主要な臓器又は器官に影響を及ぼすことが知られている治療薬（バルビツール酸塩、フェノチアジン系薬剤、シメチジンなど）を投与された者
4) 治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に他の治験薬（新規化学物質）を投与された、又は、3 ヵ月以内に既承認薬を投与された者
5) 治験薬投与開始前 1 ヵ月以内に血液又は血漿を供与した者、又は治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に 700 mL を超える血液を供与した者
6) 複数の薬剤に対してアレルギーの既往がある、又は、本治験の治験薬若しくは治験薬と化学的に類縁の薬剤に対してアレルギーの既往がある者
7) 臨床的に重要なアレルギー疾患のある者（花粉症が非活動期にある者を除く）
8) スクリーニング検査時に、5 分間安静後の臥位血圧及び脈拍数がそれぞれ 150/90 mmHg 及び 90 拍/min を超える者、又は 100/50 mmHg 及び 40 拍/min 未満の者

9) 1 週間当たり 28 unit を超えるアルコールを摂取している者、又はアルコール若しくは薬物／化学物質依存症の既往がある者（アルコール 1 unit は、ビール又はラガーでは 1/2 パイント、ワインではグラス 1 杯、蒸留酒では 1/6 ジルに相当）
10) 1 日に紙巻タバコ 15 本超に相当する喫煙者
11) 臨床的に重要な神経疾患、胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、心血管系疾患、精神疾患、肺疾患、代謝系疾患、内分泌系疾患、血液疾患などの合併症を有する者、又はその既往がある者
12) 治験薬投与開始前 4 週間以内に臨床的に重要な疾病に罹患していると治験責任医師が判断した者
13) 血清肝炎である者、B 型肝炎ウイルス表面抗原若しくは C 型肝炎抗体保有者、HIV 抗体検査が陽性の者、又は HIV 感染の「ハイリスク」集団に属すると認められる者
14) 当該被験者の主治医又は治験責任医師により本治験に参加すべきでないと判断された者

目標被験者数

18 名（A 群／B 群各 9 名）

［目標被験者数の設定根拠］

本治験は白人被験者にルラシドンを投与する最初の試験であることから、目標被験者数の設定にあたり、統計学的な検討は行わなかった。初期の臨床薬理試験で一般的な被験者数であり、本治験の目的の検討に十分と考えられる被験者数として 18 名と設定した。

治験薬

ルラシドン 10 mg 錠：1 錠中にルラシドン 10 mg を含有する錠剤
プラセボ錠：ルラシドン 10 mg 錠と識別不能な錠剤

用法・用量

各群とも各治療期の Day 1 に、ルラシドン 10 mg 錠又はプラセボ錠を、表 2.7.6. 9-1 に示す錠数、朝食後に立位で水 200 mL と共に単回経口投与した。各被験者に対して、治療期の間隔は 14 日間以上とした。

各群 4 期（4 用量）を計画したが、漸増途中で最大耐量に達したため、実際に検討したルラシドンの用量は、A 群では 10、40 及び 100 mg の 3 用量、B 群では 20 mg 及び 80 mg の 2 用量であった。

表 2.7.6. 9-1　治験薬投与量（投与錠数）

群	治療期	LUR 検討用量	投与錠数（ルラシドン 10 mg 錠又はプラセボ錠）
A	1	10 mg	1
B	1	20 mg	2
A	2	40 mg	4
B	2	80 mg	8
A	3	100 mg	10

総括報告書 Table B から引用

［投与量の設定根拠］

先に実施した日本人の健康成人男性を対象とした第 1 相試験［国内単回投与試験（SAD-J019）及び国内反復投与試験（MD-JP13）］の結果に基づき、投与開始用量として 10 mg を選択した。SAD-J019 試験で安全性及び良好な忍容性が認められた用量は 30 mg であった。

各被験者で高用量から投与開始することがないよう、交互進行群での用量漸増法とした。

［投与期間の設定根拠］

持ち越し効果を防ぐために十分なウォッシュアウト期間として、治療期の間隔を 14 日間以上とした。

併用治療

(1) 併用禁止

医療用医薬品は、治験薬初回投与の 14 日前から事後観察終了まで、治験責任医師及び治験依頼者又はいずれかが事前に承認した場合を除き、併用を禁止した。

(2) 併用制限

治験期間中、パラセタモールは併用可とし、必要に応じて治験実施医療機関の医師が処方した。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中薬物濃度［ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）］
  ただし、治験実施計画書変更前に実施した A 群第 1 期（ルラシドン 10 mg 投与）では、血漿中薬物濃度を測定した。
- 尿中薬物濃度［ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）］

(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、12 誘導心電図、診察、神経学的検査、血清プロラクチン：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 9-2　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	治療期　第 1 期、第 2 期、第 3 期、第 4 期														事後検査
		Day-1	Day1											Day2		Day3	Day7
			投与前	0 hr[g)]	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	7 hr	8 hr	12 hr	24 hr	36 hr	48 hr	
選択基準／除外基準	X																
人口統計学的データ	X																
既往歴	X																
尿中薬物検査[a)]	X	X															
血清学的検査	X																
同意取得[b)]	X																
入院		X															
退院																X[h)]	
治験薬投与				X													
有害事象[c)]			←											→			
			X						X					X		X	X
バイタルサイン[d), e)]	X		X		X	X		X		X	X		X	X		X	X
12 誘導心電図[d)]	X		X			X		X		X			X	X			X
臨床検査	X		X											X			X
プロラクチン			X			X		X		X	X		X	X			
診察[b)]		X															X
神経学的検査			X						X			X		X			
体重	X	X															X
薬物動態評価用採血			X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
薬物動態評価用採尿[f)]			←											→			

a) スクリーニング検査時は治療薬、薬物及びアルコール依存の全項目を、Day -1 では薬物及びアルコール依存のみ実施した。
b) スクリーニング検査時から治験薬投与前検査までに実施した。
c) 治験期間を通してのモニタリングに加え、治験薬投与前、治験薬投与後 3、12、24 及び 48 時間には症状・兆候の有無を観察し被験者への問診によって確認した。
d) バイタルサイン及び 12 誘導心電図は、採血時間に重なる場合、静脈穿刺前のそれぞれ 10 分以内及び 15 分以内に測定した。
e) 臥位・立位血圧、臥位・立位脈拍数、舌下体温を測定した。
f) 治験薬投与前（−12～0 時間）、治験薬投与後 0～2、2～4、4～8、8～12、12～24 及び 24～48 時間に実施した。
g) 治験薬投与時を Day1 0 時間とした。
h) 治験薬投与後 48 時間の調査・観察・検査終了後

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、MRT、CL/F（ルラシドンのみ）、Vz/F（ルラシドンのみ）；$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の投与量・体重による標準化値；
  CL/F 及び Vz/F の体重による標準化値
- 尿中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ：Ae、fe、CL_R；CL_R の体重による標準化値

(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、診察所見、神経学的検査、血清プロラクチン

解析方法

(1) 薬物動態評価項目

薬物動態パラメータは t_{max} を除き、混合効果モデルを用いて解析した。ルラシドンの投与量ごとに最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。t_{max} については、ルラシドンの投与量ごとに中央値、最小値及び最大値を算出した。

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：MedDRA version 2.1 を用いて、SOC 及び PT 別に解析・集計した。ルラシドンの投与量別又はプラセボ投与での有害事象及び副作用の発現件数及び発現被験者数を集計し、発現割合を求めた。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図：連続データは記述統計量により要約した。異常値又は異常所見のみられた被験者数の一覧表を作成した。
- 神経学的検査所見：異常値又は異常所見のみられた被験者数を集計した。
- 血清プロラクチン：ベースライン（治験薬投与前値）から投与後 24 時間までの変化量について、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ を求めた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、混合効果モデルを用いて解析した。ルラシドンの投与量別にプラセボ投与時との差及びその 95%信頼区間を算出した。t_{max} については、ルラシドンの投与量別及びプラセボ投与で中央値、最小値及び最大値を算出した。
- 診察所見：一覧表のみ作成した。

(3) 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

英国の単一施設

試験期間

19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

9.2 治験対象被験者

9.2.1 被験者の内訳

治験薬の投与状況を表 2.7.6. 9-3 に示した。18 名の被験者に治験薬が投与されたが、そのうち 4 名の被験者が治験を中止して別の被験者に交代したため、合計で 22 名の被験者に治験薬が投与された。

表 2.7.6. 9-3　治験薬の投与状況

群	治療期	LUR 投与量	被験者数	被験者番号
A	1	LUR 10 mg	6	[redacted]
		Placebo	3	[redacted]
B	1	LUR 20 mg	6	[redacted][a)]
		Placebo	3	[redacted]
A	2	LUR 40 mg	4	[redacted]
		Placebo	3	[redacted]
B	2	LUR 80 mg	6	[redacted]
		Placebo	3	[redacted]（[redacted][a)]と交代）、[redacted]
A	3	LUR 100 mg	6	[redacted]（[redacted][b)] と交代）、[redacted]（[redacted][b)] と交代）
		Placebo	3	[redacted]（[redacted][c)] と交代）

a) B 群の被験者番号[redacted]は治験薬投与開始前 14 日以内に陰部ヘルペス治療のために医療用医薬品（局所ペンシクロビルクリーム）を使用していたことが判明したため、治験実施計画書からの逸脱により治験中止とした。交代被験者として被験者番号[redacted]が第 2 期に治験薬を投与され治験を完了した。

b) A 群の被験者番号[redacted]及び[redacted]の 2 名は、第 1 期を完了したが、第 2 期に来院しなかったため治験中止とした。交代被験者としてそれぞれ被験者番号[redacted]及び[redacted]が第 3 期に治験薬を投与され治験を完了した。

c) A 群の被験者番号[redacted]は、第 3 期 Day-1 の尿中薬物検査でアヘン陽性であったため、交代被験者として被験者番号[redacted]が第 3 期に治験薬を投与され治験を完了した。

添付資料 5.3.3.1.04 Table H 引用

9.2.2 解析対象集団

有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合の集計は、治験薬を投与された 22 名の被験者すべて対象とした。その他の安全性データ及び薬物動態データの要約統計量は、治験実施計画書から逸脱した被験者 1 名（被験者番号[redacted]：表 2.7.6. 9-3 参照）を除いて算出した。

9.2.3 被験者背景

治験薬を投与された 22 名のうち、B 群の 1 名を除く 21 名の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. 9-4 に示した。

表 2.7.6. 9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

		群別		投与別					
		A 群	B 群	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 100 mg	Placebo
		N=12	N=9	N=6	N=5	N=4	N=6	N=6	N=15
年齢	Mean	31	32	31	33	30	30	33	33
(歳)	SD	6.5	9.6	7.2	9.6	4.5	8.8	8.0	8.3
身長	Mean	180	181	177	179	182	184	178	179
(cm)	SD	7.1	5.1	6.9	4.8	5.6	2.8	7.1	6.9
体重	Mean	70.7	71.3	68.9	68.0	72.2	73.7	67.5	71.1
(kg)	SD	7.33	6.71	7.28	3.42	6.14	7.16	7.51	7.36
BMI	Mean	21.9	21.8	22.1	21.2	21.9	21.8	21.4	22.1
	SD	1.37	1.68	1.20	1.29	1.18	2.07	1.61	1.44

添付資料 5.3.3.1.04 Table 2.1、2.2 引用

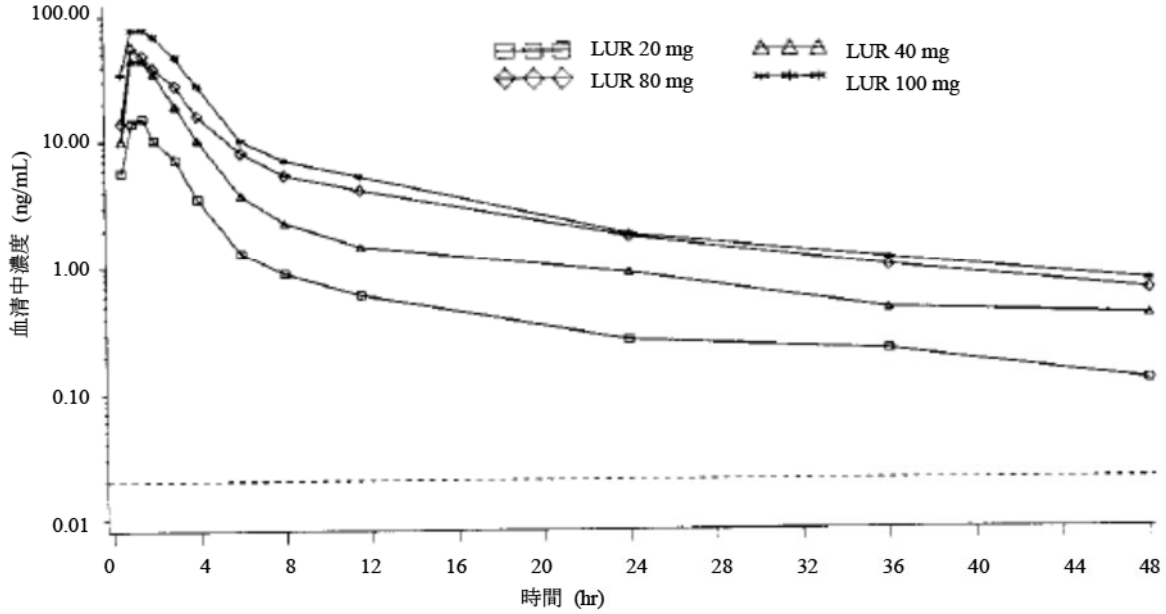
9.3 薬物動態

A 群の第 1 期（ルラシドン 10 mg 投与）ではすべて血漿サンプルを採取したため、血漿中薬物濃度を測定し、薬物動態パラメータは算出しなかった。それ以外は血清中薬物濃度を測定した。

(1) 血清中及び尿中のルラシドンの薬物動態

ルラシドンの血清中濃度推移を図 2.7.6. 9-2 に、血清中及び尿中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 9-5 に示した。ルラシドンは投与後速やかに吸収されて、血清中ルラシドン濃度はルラシドン投与後約 1～1.5 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下した。血清中ルラシドンの $t_{1/2}$（幾何平均値）はいずれの投与量も同様で、12～18 時間であった。血清中ルラシドンの AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴い増加した。いずれの投与量でも、投与後 48 時間までのルラシドンの尿中排泄率は約 0.1%と少なかった。

図 2.7.6. 9-2　血清中ルラシドン濃度推移



Geometric mean
LUR 20 mg 投与：n=5、40 mg 投与：n=4、80 mg 投与：n=6、100 mg 投与：n=6
添付資料 5.3.3.1.04 Figure C 引用

表 2.7.6. 9-5　血清中及び尿中ルラシドンの薬物動態パラメータ

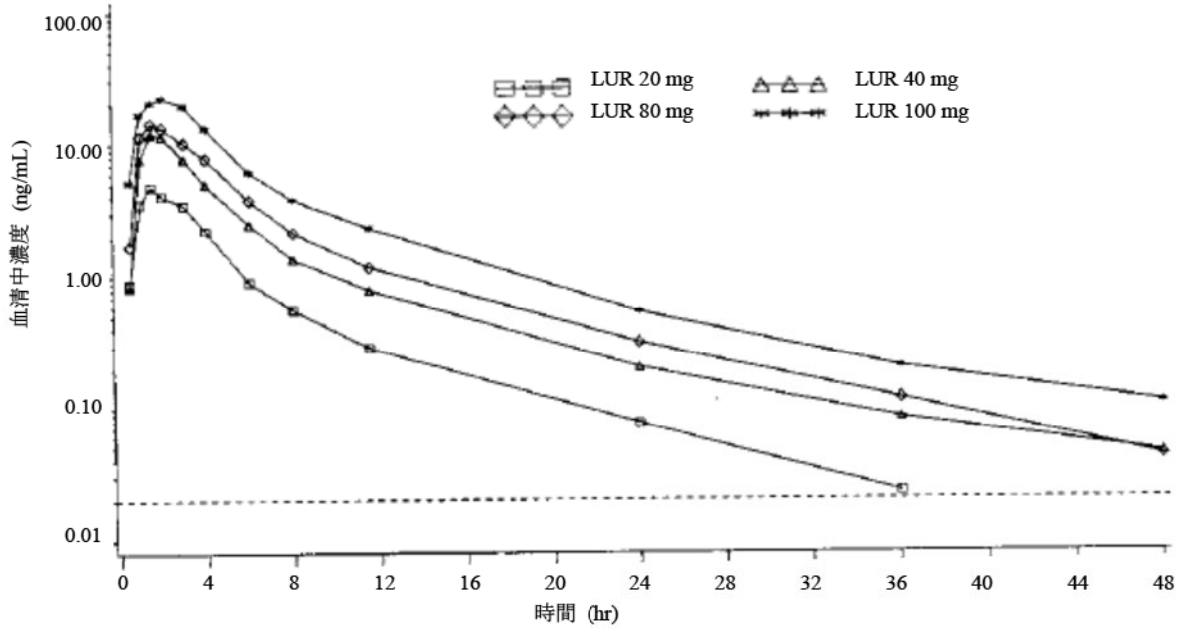
	LUR 20 mg N=5	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	57.8 (45.4)	160 (17.8)	248 (40.1)	374 (50.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	60.7 (44.6)	171 (18.0)	261 (38.5)	387 (51.1)
C_{max} (ng/mL)	18.4 (67.7)	52.9 (21.3)	58.5 (47.9)	97.1 (48.6)
t_{max} (hr)	1.5 (1.0–1.5)	1.3 (1.0–1.5)	1.0 (1.0–2.0)	1.3 (1.0–2.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (norm) [a)]	195 (50.3)	285 (26.8)	226 (41.8)	252 (43.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (norm) [a)]	204 (49.4)	304 (27.0)	238 (40.9)	261 (43.8)
C_{max} (norm) [a)]	62.1 (74.4)	94.0 (21.5)	53.3 (50.7)	65.5 (42.6)
$t_{1/2}$ (hr)	16.3 (12.1)	18.3 (6.98)	13.7 (25.1)	12.1 (12.3)
MRT (hr)	9.80 (16.7)	10.7 (9.69)	11.3 (17.2)	8.84 (15.1)
CL/F (mL/min)	5494 (44.6)	3902 (18.0)	5106 (38.5)	4309 (51.1)
CL/F (mL/min/kg) [b)]	81.5 (49.4)	54.9 (27.0)	70.0 (40.9)	63.9 (43.8)
Vz/F (L)	7734 (57.6)	6173 (17.2)	6056 (56.1)	4519 (47.5)
Vz/F (L/kg) [b)]	115 (62.6)	86.8 (25.8)	83.1 (52.9)	67.0 (42.5)
$fe_{0\text{-}48}$ (%)	0.09 (42)	0.10 (36)	0.10 (35)	0.11 (39)
$CL_{R0\text{-}48}$ (mL/min)	5.39 (29.2)	4.18 (18.3)	5.23 (13.2)	4.95 (35.4)

Geometric mean（CV%）；ただし、t_{max} は Median（Min–Max）
a)　norm：ルラシドン投与量及び体重（mg/kg）で標準化した値
b)　体重（kg）で標準化した値
添付資料 5.3.3.1.04 SYNOPSIS Pharmacokinetic results 引用

(2) 血清中及び尿中の代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態

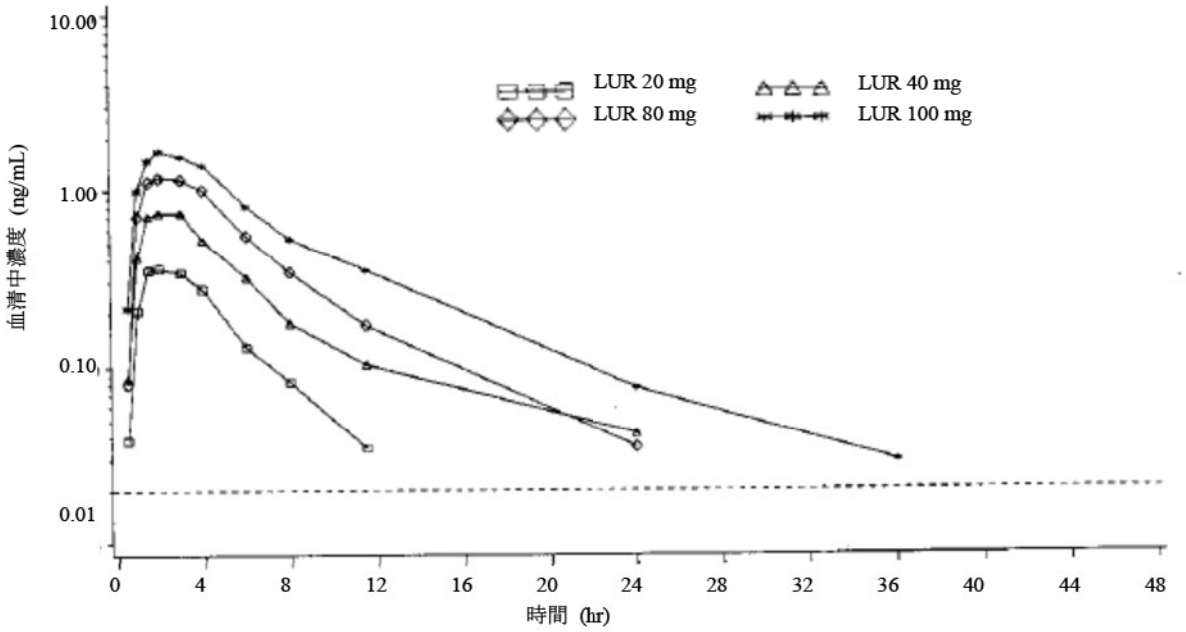
ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 9-3、図 2.7.6. 9-4 及び図 2.7.6. 9-5 に、血清中及び尿中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 9-6 に示した。ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のいずれの代謝物も、ルラシドン投与後速やかに生成され、血清中に検出された。血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のいずれの代謝物の AUC 及び C_{max} も、投与量の増加に伴って増加した。血清中 ID-14283 濃度は血清中ルラシドン濃度の約 30%であり、ID-14283 が主要な代謝物と考えられた。これらの 3 つの代謝物の尿中排泄量は少なく、いずれの投与量でも、投与量に対する尿中排泄率は合わせて 1%未満であった。

図 2.7.6. 9-3　血清中 ID-14283 濃度推移



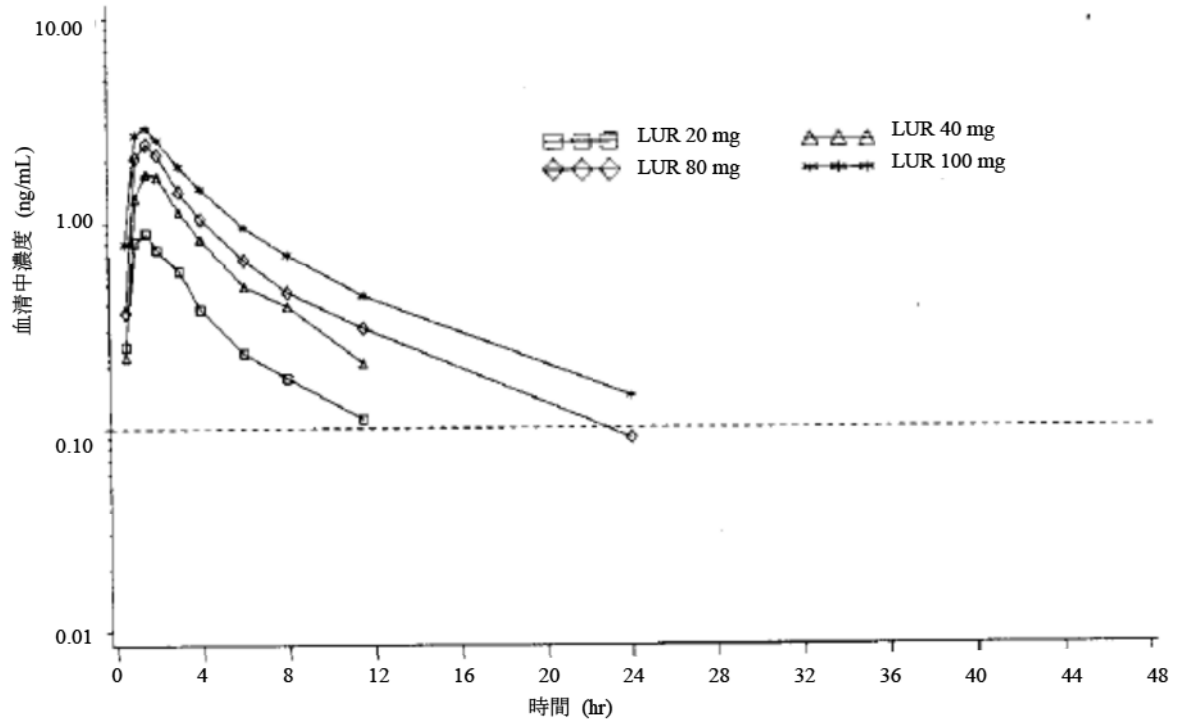
Geometric mean
LUR 20 mg 投与：n=5、40 mg 投与：n=4、80 mg 投与：n=6、100 mg 投与：n=6
添付資料 5.3.3.1.04 Figure E 引用

図 2.7.6. 9-4　血清中 ID-14326 濃度推移



Geometric mean
LUR 20 mg 投与：n=5、40 mg 投与：n=4、80 mg 投与：n=6、100 mg 投与：n=6
添付資料 5.3.3.1.04 Figure G 引用

図 2.7.6. 9-5　血清中 ID-11614 濃度推移



Geometric mean
LUR 20 mg 投与：n=5、40 mg 投与：n=4、80 mg 投与：n=6、100 mg 投与：n=6
添付資料 5.3.3.1.04 Figure I 引用

表 2.7.6. 9-6　血清中及び尿中代謝物の薬物動態パラメータ

	LUR 20 mg N=5	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6
ID-14283				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	22.1 (32.4)	55.4 (10.4)	76.6 (32.2)	134 (63.7)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	22.6 (31.8)	56.1 (10.4)	77.3 (32.2)	135 (63.9)
C_{max} (ng/mL)	5.35 (38.6)	14.0 (9.68)	15.3 (26.1)	25.3 (54.5)
t_{max} (hr)	1.5 (1.0–3.0)	1.8 (1.0–2.0)	1.5 (1.5–2.0)	1.5 (1.0–3.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (norm) [a)]	74.6 (36.5)	98.5 (17.5)	69.8 (35.1)	90.1 (55.2)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (norm) [a)]	76.0 (35.8)	99.7 (17.6)	70.4 (35.2)	91.1 (55.3)
C_{max} (norm) [a)]	18.0 (44.2)	24.9 (6.08)	14.0 (26.2)	17.1 (47.3)
$t_{1/2}$ (hr)	7.37 (19.6)	9.86 (21.3)	8.06 (16.4)	9.18 (21.7)
$fe_{0\text{-}48}$ (%)	0.32 (35)	0.31 (24)	0.28 (29)	0.33 (46)
$CL_{R0\text{-}48}$ (mL/min)	33.9 (53.3)	36.1 (17.6)	41.9 (25.7)	39.6 (32.1)
ID-14326				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	1.91 (15.9)	5.08 (14.2)	8.21 (42.8)	14.0 (63.9)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	2.06 (16.1)	5.54 (13.9)	8.62 (39.8)	14.2 (63.4)
C_{max} (ng/mL)	0.427 (12.1)	0.835 (13.2)	1.30 (27.9)	1.84 (43.1)
t_{max} (hr)	1.5 (1.5–3.0)	2.3 (1.5–3.0)	2.0 (1.5–3.0)	1.8 (1.0–4.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (norm) [a)]	6.43 (19.0)	9.03 (22.2)	7.49 (44.2)	9.41 (56.6)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (norm) [a)]	6.95 (19.0)	9.85 (20.5)	7.85 (41.1)	9.58 (56.2)
C_{max} (norm) [a)]	1.44 (16.8)	1.48 (10.7)	1.19 (25.2)	1.24 (35.7)
$t_{1/2}$ (hr)	2.93 (20.3)	8.49 (27.0)	5.77 (32.3)	7.33 (29.2)
$fe_{0\text{-}48}$ (%)	0.036 (31)	0.032 (26)	0.033 (33)	0.040 (39)
$CL_{R0\text{-}48}$ (mL/min)	NC	NC	NC	33.5 (21.9)
ID-11614				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	3.90 (15.4)	7.87 (10.7)	12.1 (20.7)	18.0 (24.5)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	5.38 (7.48)	9.23 (15.2)	14.0 (18.6)	19.4 (23.5)
C_{max} (ng/mL)	1.05 (32.2)	1.83 (15.5)	2.52 (19.1)	3.40 (11.7)
t_{max} (hr)	1.5 (1.0–2.0)	1.8 (1.5–2.0)	1.5 (1.0–2.0)	1.3 (1.0–2.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (norm) [a)]	13.1 (16.8)	14.0 (19.0)	11.0 (18.1)	12.1 (24.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (norm) [a)]	18.1 (10.0)	16.4 (23.8)	12.7 (16.1)	13.1 (23.2)
C_{max} (norm) [a)]	3.53 (36.9)	3.26 (12.4)	2.30 (19.8)	2.29 (20.5)
$t_{1/2}$ (hr)	6.55 (24.3)	4.40 (10.6)	7.41 (33.3)	7.32 (12.6)
$fe_{0\text{-}48}$ (%)	0.28 (37)	0.26 (35)	0.21 (37)	0.32 (22)
$CL_{R0\text{-}48}$ (mL/min)	NC	NC	NC	NC

Geometric mean（CV%）；ただし、t_{max} は Median（Min–Max）
a)　norm：ルラシドン投与量及び体重（mg/kg）で標準化した値
NC：算出不能
添付資料 5.3.3.1.04 SYNOPSIS Pharmacokinetic results 引用

9.4 安全性

9.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definite）」「多分関連あり（probable）」「関連あるかもしれない（possible）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（not related）」の 5 段階で判定した。このうち「関連あり（definite）」「多分関連あり（probable）」「関連あるかもしれない（possible）」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 22 名の被験者すべてを有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合の評価対象とした。その他の安全性データの要約統計量は、治験実施計画書から逸脱した 1 名（被験者番号[redacted]: 表 2.7.6. 9-3 参照）を除き 21 名を評価対象として算出した。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 9-7 に示した。有害事象は、ルラシドン 10 mg 投与で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件、20 mg 投与で 6 名中 2 名（33.3%）に 3 件、40 mg 投与で 4 名中 3 名（75.0%）に 3 件、80 mg 投与で 6 名中 2 名（33.3%）に 4 件、及び 100 mg 投与で 6 名中 5 名（83.3%）に 18 件発現し、プラセボ投与（各群各治療期を併合、以下同様）では 15 名中 4 名（26.7%）に 8 件発現した。ルラシドン 100 mg 投与では、有害事象を発現した被験者数、発現件数共にプラセボ及びルラシドン 10～80 mg 投与時より多かった。治験中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象はなかった。副作用はルラシドン 20 mg 投与で 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件、80 mg 投与で 6 名中 2 名（33.3%）に 3 件、及び 100 mg 投与では 6 名中 5 名（83.3%）に 16 件し、プラセボ投与では 15 名中 1 名（6.7%）1 件に発現したが、ルラシドン 10 mg 及び 40 mg 投与では発現はなかった。

ほとんどの有害事象は軽度であった（37 件中 31 件；83.8%）。中等度の有害事象は、ルラシドン 80 及び 100 mg 投与にそれぞれ 1 及び 5 件発現した。重度の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6. 9-7　有害事象の発現状況

		LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6	Placebo* N=15
有害事象	n (%)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (26.7)
	件数	1	3	3	4	18	8
軽度	件数	1	3	3	3	13	8
中等度	件数	0	0	0	1	5	0
重度	件数	0	0	0	0	0	0
副作用	n (%)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	5 (83.3)	1 (6.7)
	件数	0	1	0	3	16	1
軽度	件数	0	1	0	2	12	1
中等度	件数	0	0	0	1	4	0
重度	件数	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現被験者数 (%)
*　各群各治療期を併合した
添付資料 5.3.3.1.04 Table J、1、3.1、3.2 引用

(2) 有害事象

個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合を表 2.7.6. 9-8 に、個々の副作用の発現被験者数及び発現割合を表 2.7.6. 9-9 に示した。全体で最も多く発現した有害事象は落ち着きのなさで、ルラシドン 80 mg 投与の 1 名及び 100 mg 投与の 5 名に発現した。いずれの被験者でも、治験薬投与後約 10 分～4 時間で発現し投与後 8 時間まで継続した。ルラシドン 100 mg 投与では、落ち着きのなさに伴って 2 名で易刺激性が、1 名で激越が発現した。落ち着きのなさを発現した 6 名中 4 名では、被験者が静かに座ったり横になったりしようとすることに対して影響がみられたことから、落ち着きのなさの程度は中等度と判定された。その他、ルラシドン投与時に 2 名以上に発現した有害事象は、頭痛 NOS（ルラシドン 40 mg 投与、100 mg 投与各 1 名）、易刺激性（ルラシドン 100 mg 投与 2 名）、疲労（ルラシドン 40 mg 投与、80 mg 投与各 1 名）、筋痛（ルラシドン 100 mg 投与 2 名）、及び嘔気（ルラシドン 100 mg 投与 2 名）であった。

表 2.7.6. 9-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合

SOC PT	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=6	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6	Placebo* N=15
合計	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (26.7)
精神障害						
落ち着きのなさ				1	5	
易刺激性					2	
激越					1	
昂揚感	1					
神経系障害						
頭痛 NOS			1		1	1
灼熱感 NOS		1				
浮動性めまい （回転性めまいを除く）					1	
鎮静		1				
全身障害および投与局所様態						
疲労			1	1		
インフルエンザ様疾患					1	
脱力				1		
筋骨格、結合組織および骨障害						
筋痛					2	
背部痛				1		
筋脱力 NOS					1	
皮膚および皮下組織障害						
斑状出血		1				2
多汗					1	
胃腸障害						
嘔気					2	
咽喉痛 NOS						1
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
胸部絞扼感						1
咳漱						1
感染症および寄生虫症						
単純ヘルペス						1
傷害および中毒						
表皮剥離 NOS					1	
良性および悪性新生物 （嚢胞およびポリープを含む）						
脂肪腫 NOS			1			
腎および尿路障害						
尿異常 NOS						1

MedDRA/J ver. 2.1
発現被験者数 (%)
*　各群各治療期を併合した
添付資料 5.3.3.1.04 Table 3.1、4.1 引用

表 2.7.6. 9-9　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合

SOC	LUR 10 mg	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 100 mg	Placebo*
PT	N=6	N=6	N=4	N=6	N=6	N=15
合計	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	5 (83.3)	1 (6.7)
精神障害						
落ち着きのなさ				1	5	
易刺激性					2	
激越					1	
神経系障害						
頭痛 NOS					1	1
浮動性めまい（回転性めまいを除く）					1	
鎮静		1				
全身障害および投与局所様態						
疲労				1		
脱力				1		
筋骨格、結合組織および骨障害						
筋痛					2	
筋脱力 NOS					1	
胃腸障害						
嘔気					2	
皮膚および皮下組織障害						
多汗					1	

MedDRA/J ver. 2.1
発現被験者数 (%)
*　各群各治療期を併合した
添付資料 5.3.3.1.04 Table 4.2 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。

9.4.2　安全性に関連する他の観察項目

血清プロラクチンの推移を表 2.7.6. 9-10 に、ベースラインからの変化量の $AUC_{0\text{-}24}$、C_{max} 及び t_{max} を表 2.7.6. 9-11 に示した。ルラシドン投与によりいずれの投与量でもプロラクチンが上昇した。プロラクチンは、ルラシドン投与後約 1 時間で最高値に達し、投与後 24 時間までにベースライン値に回復した。プロラクチンの上昇の程度はおおむね投与量依存的で、ルラシドン 100 mg 投与で最も大きく上昇したものの、10 mg 投与でも 100 mg 投与時の 60%程度まで上昇がみられた。

ルラシドン投与時のプロラクチンのベースラインからの変化量の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、いずれの投与量でもプラセボ投与と比較して有意に高値であった。ルラシドン 10、20、40 及び 80 mg 投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} は同様の値であったが、100 mg 投与時ではより高値であった。ルラシドン投与時の t_{max} はいずれの投与量も同様の値であった。

表 2.7.6. 9-10　プロラクチン（ng/mL）の推移

	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=5	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6	Placebo* N=15
投与前						
平均値	6.3	7.0	6.3	7.2	9.1	6.9
SD	2.37	1.25	1.04	1.58	3.64	1.66
投与後 1 時間						
平均変化量	34.5	51.2	61.2	67.6	79.1	0.4
SD	29.46	40.59	12.28	26.25	14.46	2.48
投与後 2 時間						
平均変化量	47.7	65.9	51.4	49.7	66.5	0.2
SD	17.67	25.45	16.72	20.83	30.85	2.21
投与後 4 時間						
平均変化量	34.2	35.6	27.1	26.2	39.4	-0.7
SD	18.37	13.68	9.22	12.11	21.63	2.65
投与後 6 時間						
平均変化量	17.3	16.1	15.0	12.4	19.4	3.2
SD	8.47	6.05	2.42	5.54	11.52	3.08
投与後 8 時間						
平均変化量	5.2	5.8	7.8	7.8	14.7	0.9
SD	3.22	2.54	0.62	2.97	10.05	2.85
投与後 11.5 時間						
平均変化量	4.0	4.2	6.5	4.2	10.7	5.7
SD	2.51	4.12	2.59	1.15	4.93	3.96
投与後 24 時間						
平均変化量	1.7	-0.6	1.8	0.8	2.4	0.8
SD	2.81	0.69	2.42	1.96	3.91	2.62

*　各群各治療期を併合した

添付資料 5.3.3.1.04 Table 10.2 引用

表 2.7.6. 9-11　プロラクチン（ng/mL）のベースラインからの変化量の AUC_{0-24}、C_{max} 及び t_{max}

	LUR 10 mg N=6	LUR 20 mg N=5	LUR 40 mg N=4	LUR 80 mg N=6	LUR 100 mg N=6	Placebo* N=15
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)						
Mean	265	298	307	280	438	58.6
SD	59.4	89.3	31.0	87.2	176	49.4
LS mean [a)]	267	282	331	285	414	71.0
Mean difference [b)]	196	211	260	214	343	−
(95%CI: Lower, Upper)	(131, 262)	(134, 287)	(182, 338)	(144, 284)	(274, 411)	−
C_{max} (ng/mL)						
Mean	62.7	75.1	66.7	67.6	89.1	6.50
SD	13.2	29.4	11.4	26.3	22.5	3.62
LS mean [a)]	65.1	69.9	66.9	67.4	89.6	9.31
Mean difference [b)]	55.8	60.6	57.6	58.1	80.3	−
(95%CI: Lower, Upper)	(43.6, 67.9)	(46.4, 74.7)	(43.2, 72.1)	(45.1, 71.0)	(67.6, 93.0)	−
t_{max} (hr)						
Median	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00	11.5
(Min–Max)	(1.00–4.00)	(1.00–2.00)	(1.00–2.00)	(1.00–1.00)	(1.00–2.00)	(0–24.0)

*　各群各治療期を併合した
a)　混合効果モデルを適用して算出
b)　LUR 投与－Placebo 投与
添付資料 5.3.3.1.04 Table 11.1、11.2、12 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（空腹時血糖）に関連する項目を含め、特に変動はみられなかった。

神経学的検査の結果、ルラシドン投与による錐体外路運動系への影響を示す兆候はなかった。ルラシドン 80 mg 投与では、1 名が投与後 3 時間及び 7 時間の評価時に「落ち着きの無さの自覚（subjective restlessness）」を報告した。当該被験者のアカシジアの客観的スコアは 0、全般的臨床評価スコアは 1（アカシジアの疑い）であった。ルラシドン 100 mg 投与では 5 名が投与後 7 時間の評価時に、1 名が投与後 3 時間の評価時に「落ち着きの無さの自覚（subjective restlessness）」を報告した。いずれの被験者もアカシジアの客観的スコアは 0、全般的臨床評価スコアは投与後 7 時間では 5 名中 2 名が 1（アカシジアの疑い）、1 名が 2（軽度のアカシジア）、2 名が 3（中等度のアカシジア）、投与後 3 時間では 1 名が 3（中等度のアカシジア）であった。

また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図を含め、特に変動はみられなかった。

9.5 まとめ

健康成人白人男性を対象としてルラシドン 10、20、40、80 及び 100 mg を用量漸増法により単回経口投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価し、併せて薬物動態を検討した。

- ルラシドンは投与後速やかに吸収されて、血清中ルラシドン濃度はルラシドン投与後約 1～1.5 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下した。血清中ルラシドンの $t_{1/2}$ は投与量間で同様で、12～18 時間であった。血清中ルラシドンの AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴い増加した。ルラシドンの尿中排泄率はいずれの投与量でも約 0.1%と小さかった。
- 代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 は、ルラシドン投与後速やかに生成され、血清中に検出された。血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の AUC 及び C_{max} は、投与量の増加に伴って増加した。血清中 ID-14283 濃度は血清中ルラシドン濃度の約 30%であり、ID-14283 が主要な代謝物と考えられた。これらの 3 つの代謝物の尿中排泄量の合計は、いずれの投与量でも、投与量に対して 1%未満であった。
- 有害事象は、ルラシドン 10 mg 投与で 16.7%、20 mg 投与で 33.3%、40 mg 投与で 75.0%、80 mg 投与で 33.3%及び 100 mg 投与で 83.3%に発現し、プラセボ投与（各群各治療期を併合）では 26.7%に発現した。全体で最も多く発現した有害事象は落ち着きのなさで、ルラシドン 80 mg 投与の 1 名及び 100 mg 投与の 5 名に発現した。その他、ルラシドン投与時に 2 名以上に発現した有害事象は、易刺激性、頭痛 NOS、疲労、筋痛及び嘔気であった。健康成人白人男性を対象としたルラシドン 10、20、40 及び 80 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。ルラシドン 100 mg の単回経口投与では「落ち着きの無さの自覚（subjective restlessness）」が発現した。
- ルラシドンの投与量増加に伴った血清プロラクチン上昇がみられ、血清プロラクチンはルラシドンの単回経口投与後約 1 時間で最高濃度に達し、24 時間でベースライン値まで回復した。血清プロラクチンは、ルラシドン 100 mg 投与で最も大きく上昇したものの、10 mg 投与でも 100 mg 投与時の 60%程度まで上昇がみられた。
- その他のバイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価の結果では、ルラシドン 100 mg までの単回経口投与で、臨床上問題となるような変動はみられなかった。
- 健康成人白人男性でのルラシドンの最大耐量は 80 mg と判断した。

10. 海外反復投与試験（MD-G002）

参考資料 5.3.3.1.05

10.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- 健康成人白人男性を対象として、ルラシドンを反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- 健康成人白人男性にルラシドンを反復経口投与したときの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

［対照薬の設定根拠］

試験内のバイアスを避け、確認された効果が治験薬投与に由来するものか、それとも単に試験の状況に由来するものかを評価するため、プラセボを対照薬とした。

対象

健康成人白人男性

【選択基準】

1) 白人男性で、年齢が 18～45 歳、BMI が 19～25 の者
2) 既往歴、心電図所見、血清生化学検査、血液学的検査、尿検査及び血清学的検査により良好な健康状態にあることが確認された者
3) 診察により良好な健康状態にあることが確認された者
4) 本治験への参加に対して文書により同意した者

【除外基準】

1) 治験薬投与開始前 14 日以内に、全身又は局所に対する医療用医薬品を使用した者
2) 全身又は局所に対する一般用医薬品を使用している者で、当該薬剤が治験の手順に影響せず、安全性に影響しないと治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者が判断した者は本治験に組み入れても良いこととした。
3) スクリーニング検査時に QTc 間隔 ＞450 msec の者
4) 治験薬投与開始前 30 日以内に、主要な臓器又は器官に影響を及ぼすことが知られている、代謝酵素誘導作用のある薬剤（バルビツール酸塩、フェノチアジン系薬剤、シ

メチジンなど）を投与された者
5) 治験薬投与開始前 1 ヵ月以内に血液又は血漿を供与した者、又は治験薬投与開始前 12 ヵ月以内に本治験も含めて 1000 mL を超える血液を供与した者
6) 治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に他の治験薬（新規化学物質）を投与された、又は、3 ヵ月以内に既承認薬を投与された者
7) 複数の薬剤に対してアレルギーの既往がある、又は、本治験の治験薬若しくはその化学的に類縁の薬剤に対するアレルギーの既往がある者
8) 臨床的に重要なアレルギー疾患のある者（花粉症が非活動期にある者を除く）
9) スクリーニング検査時に、5 分間安静後の臥位血圧及び脈拍数がそれぞれ 150/90 mmHg 及び 90 拍/分を超える者、又は 100/50 mmHg 及び 40 拍/分未満の者
10) 1 週間当たり 28 unit を超えるアルコールを摂取している者、又はアルコール若しくは薬物／化学物質依存症の既往がある者（アルコール 1 unit は、ビール又はラガーでは 1/2 パイント、ワインではグラス 1 杯、蒸留酒では 1/6 ジルに相当）
11) 1 日に紙巻タバコ 15 本超に相当する喫煙者
12) 臨床的に重要な神経系疾患、胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、心血管系疾患、精神疾患、肺疾患、代謝系疾患、内分泌系疾患、血液疾患などの合併症を有する者、又はその既往がある者
13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に臨床的に重要な疾病に罹患していると治験責任医師及び治験依頼者が判断した者
14) 血清肝炎を有する者、B 型肝炎ウイルス表面抗原若しくは C 型肝炎抗体保有者、HIV 抗体検査が陽性の者、又は HIV 感染の「ハイリスク」集団に属すると認められる者
15) 当該被験者の主治医又は治験責任医師により本治験に参加すべきでないと判断された者

治験薬投与前の評価で以下に該当する被験者は除外することとした。

1) 尿中薬物検査の結果が陽性の者
2) バイタルサイン、12 誘導心電図、神経学的検査又は眼科検査の結果、臨床的に重要な所見がみられた者
3) 疾患の併発、又は臨床的に重要な有害事象がみられた者
4) 被験者の制限事項に対する逸脱がみられた者。ただし、当該逸脱が治験の手順に影響せず、安全性に影響しない、又は治験の結果に影響しないと、治験責任医師が判断した場合を除く。

目標被験者数

18 名（A 群／B 群各 9 名）

［目標被験者数の設定根拠］

目標被験者数の設定にあたり、統計的な検討は行わなかった。初期の臨床薬理試験で一般的な被験者数であり、本治験の目的の検討に十分と考えられる被験者数として 18 名（各投与量のルラシドン投与 6 名に対しプラセボ投与 3 名）と設定した。

治験薬

ルラシドン 10 mg 錠：1 錠中にルラシドン 10 mg を含有する錠剤

プラセボ錠：ルラシドン 10 mg 錠と識別不能な錠剤

用法・用量

ルラシドン 10 mg 錠又はプラセボ錠を食後、水 200 mL と共に経口投与した。

A 群：1 回 4 錠を、Day 3～8 に 1 日 2 回（朝夕、12 時間ごと）6 日間反復投与、Day 1 及び Day 9 にそれぞれ単回（朝のみ）投与

B 群：1 回 8 錠を、Day 3～8 に 1 日 1 回（朝のみ、24 時間ごと）6 日間反復投与、Day 1 及び Day 9 にそれぞれ単回（朝のみ）投与

［投与量の設定根拠］

健康成人白人男性を対象とした海外単回投与試験（SAD-G001）の結果を基にルラシドン 40 mg の 1 日 2 回及び 80 mg の 1 日 1 回投与を選択した。SAD-G001 試験では被験者に対するルラシドンによるリスクは小さく、80 mg 投与までの良好な忍容性が確認されている。

［投与期間の設定根拠］

本治験の目的達成に十分なデータを収集できる期間として設定した。2 群間の安全性を十分に検討可能な期間として設定した。

併用治療

(1) 併用禁止

医療用医薬品は、治験薬初回投与の 14 日前から事後観察終了まで、治験責任医師及び治験依頼者又はいずれかが事前に承認した場合を除き、併用を禁止した。

(2) 併用制限

治験期間中、パラセタモールは併用可とし、必要に応じ、治験実施医療機関の医師が処方することとした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中薬物濃度［ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）］

- 尿中薬物濃度［ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）］

(2) 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、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、QTc 評価、診察、神経学的検査、眼科検査：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 10-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	Day -1	Day 1											Day 2		Day 3						
			投与前	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	7 hr	8 hr	12 hr	24 hr	36 hr	投与前	0 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	7 hr	12 hr
選択基準／除外基準	X																							
人口統計学的データ	X																							
既往歴	X																							
尿中薬物検査	X[d]	X[d]																						
血清学的検査	X																							
同意取得	X[e]																							
入院		X																						
退院																								
治験薬投与 A 群				X														X						X
B 群				X														X						
有害事象			←											→										
被験者への質問調査[a]			X						X			X			X		X					X	X	
バイタルサイン[b), c)]	X		X					X		X	X		X	X			X				X			
12 誘導心電図[b)]	X		X				X																	
QTc 評価	X																							
臨床検査	X		X																					
プロラクチン			X			X											X		X					
眼科検査		X																						
神経学的検査			X						X			X					X					X	X	
診察		X[d]																						
体重	X	X																						
薬物動態評価用採血			X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			X				
薬物動態評価用採尿			治験薬投与前（-12～0 hr）、治験薬投与後 0～24 及び 24～48 hr														治験薬朝投与後 0～24 hr							

表 2.7.6. 10-1　調査、観察、検査項目及び時期

	Day 4						Day 5							Day 6								
	投与前	0 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	7 hr	12 hr	投与前	0 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	7 hr	12 hr	投与前	0 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	7 hr	8 hr	12 hr
選択基準／除外基準																									
人口統計学的データ																									
既往歴																									
尿中薬物検査																									
血清学的検査																									
同意取得																									
入院																									
退院																									
治験薬投与 A 群		X					X		X						X		X								X
B 群		X							X								X								
有害事象																									
被験者への質問調査 [a]		X				X	X		X					X	X		X				X				
バイタルサイン [b), c)]		X			X				X				X				X		X		X	X		X	X
12 誘導心電図 [b)]																	X	X							
QTc 評価																	X（時間指定なし）								
臨床検査																	X								
プロラクチン									X		X														
眼科検査																									
神経学的検査									X					X	X										
診察																									
体重									X（時間指定なし）																
薬物動態評価用採血		X		X					X			X					X		X						
薬物動態評価用採尿		治験薬朝投与後 0～24 hr							治験薬朝投与後 0～24 hr								治験薬朝投与後 0～24 hr								

表 2.7.6. 10-1　調査、観察、検査項目及び時期

	Day 7							Day 8						Day 9										
	投与前	0 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	7 hr	12 hr	投与前	0 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	7 hr	12 hr	投与前	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	7 hr	8 hr	12 hr
選択基準／除外基準 人口統計学的データ 既往歴 尿中薬物検査 血清学的検査 同意取得																										
入院 退院																										
治験薬投与 A 群		X						X		X					X		X									
B 群		X								X							X									
有害事象 被験者への質問調査 [a]		X				X	X			X			X	X			X					X			X		
バイタルサイン [b), c)]		X			X					X		X					X				X		X	X		X	X
12 誘導心電図 [b)]																	X（午前中）										
QTc 評価																											
臨床検査																											
プロラクチン		X		X													X		X								
眼科検査																	X（時間指定なし）										
神経学的検査		X				X	X										X					X			X		
診察																											
体重																											
薬物動態評価用採血		X			X					X		X					X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
薬物動態評価用採尿		治験薬朝投与後 0～24 hr								治験薬朝投与後 0～24 hr							治験薬投与後 0～24、及び 24～48 hr										

表 2.7.6. 10-1　調査、観察、検査項目及び時期

	Day 10		Day 11	事後検査 [g)]
	24 hr	36 hr	48 hr	
選択基準／除外基準 人口統計学的データ 既往歴 尿中薬物検査 血清学的検査 同意取得				
入院				
退院			X [f)]	
治験薬投与　A 群 B 群				
有害事象 被験者への質問調査 [a)]	X		X（午前中）	X
バイタルサイン [b), c)]	X（時間指定なし）			X
12 誘導心電図 [b)]				X
QTc 評価				
臨床検査	X（時間指定なし）			X
プロラクチン	X（朝）		X（朝）	
眼科検査				
神経学的検査			X（朝）	
診察				X
体重	X（時間指定なし）			X
薬物動態評価用採血	X	X	X	
薬物動態評価用採尿				

a) 症状・兆候の有無を観察し、被験者への質問によって確認した。
b) バイタルサイン及び 12 誘導心電図は、採血時間に重なる場合、静脈穿刺前のそれぞれ 10 分以内及び 5 分以内に測定した。
c) 臥位・立位血圧、臥位・立位脈拍数、舌下体温を測定した。
d) スクリーニング検査時は治療薬、薬物及びアルコール依存の全項目を、Day −1 では薬物及びアルコール依存のみ実施した。
e) スクリーニング検査時から治験薬投与前までに実施した。
f) 最終投与後 48 時間の調査・観察・検査終了後
g) 最終投与後 7〜15 日目

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ：

  Day 1：$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、

  Day 1 及び Day 9：$AUC_{0\text{-}\tau}$、C_{max}、t_{max}、C_{min}、λz、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}\tau}$ の蓄積比（RA_1）、C_{max} の蓄積比（RA_2）、C_{min} の蓄積比（RA_3）、線形比（RL）、MRT、CL/F（ルラシドンのみ）、Vz/F（ルラシドンのみ）

  $AUC_{0\text{-}\tau}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び C_{min} の投与量・体重による標準化値

  CL/F 及び Vz/F の体重による標準化値

- 尿中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ：

  Day 1 及び Day 9：CL_R

  Day 1 及び Day 9 並びに Day 1～11：Ae、fe

(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、体重、12 誘導心電図、QTc 評価、診察、神経学的検査、眼科検査、血清プロラクチン

解析方法

(1) 薬物動態評価項目

$AUC_{0\text{-}\tau}$、C_{max}、C_{min}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、Vz/F、$fe_{0\text{-}48}$、$CL_{R0\text{-}48}$、を分散分析により解析した。Day 1 に対する Day 9 の比及びその 95%信頼区間を算出した。t_{max} については、差の中央値及びその 95%信頼区間を、ノンパラメトリック法を用いて求めた。

t_{max} 以外のパラメータについては、Day 1 と Day 9 に分けて解析した。各用法のルラシドン投与の最小二乗平均値を算出した。更に、用法間の比及びその 95%信頼区間を算出した。t_{max} の用法間の比較では、Day 1 と Day 9 に分けてノンパラメトリック検定を適用した。

(2) 安全性評価項目

- 有害事象は MedDRA version 2.1 を用いて、SOC 及び PT 別に解析・集計した。各用法のルラシドン投与又はプラセボ投与ごとに重症度及び治験薬との関連性別の発現件数及び発現被験者数を集計し、発現割合を求めた。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重：連続データを記述統計量により要約した。バイタルサイン、12 誘導心電図は、ベースラインからの変化量を要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図は、異常値又は異常所見のみられた被験者数の一覧表を作成した。

- 診察所見、眼科検査所見、神経学的検査所見：一覧表を作成し、適宜要約した。
- プロラクチン：ベースライン（Day 1 の治験薬投与前値）からの変化量について、各用法のルラシドン投与とプラセボ投与とを反復測定分散分析により比較した。Day 1、3、5、7、9、10 及び Day 11 での各用法のルラシドン投与とプラセボ投与の最小二乗平均値、並びに、各用法のルラシドン投与とプラセボ投与間の差及びその 95%信頼区間を算出した。

(3) 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

英国の単一施設

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

10.2 治験対象被験者

10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 10-2 に示した。交代被験者を含め合計 19 名の被験者に治験薬が投与され、7 名の被験者が治験を中止し、12 名が治験を完了した。

A 群では交代被験者を含め 7 名にルラシドン 40 mg が 1 日 2 回投与され、5 名が治験を完了し、プラセボを 1 日 2 回投与された 3 名はいずれも治験を完了した。B 群では 6 名にルラシドン 80 mg が 1 日 1 回投与され、1 名が治験を完了し、プラセボを 1 日 1 回投与された被験者 3 名はいずれも治験を完了した。

A 群では、ルラシドン 40 mg を 1 日 2 回投与された被験者のうち 1 名が Day 1 に被験者の申し出により中止し、その交代被験者 1 名も Day 1 に被験者の申し出により中止した。B 群では、ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回投与された被験者のうち、Day 1 に 1 名が被験者の申し出により中止し、Day 2 に 1 名、Day 5 に 2 名、Day 7 に 1 名が有害事象により中止した。

表 2.7.6. 10-2　被験者の内訳

	A 群		B 群	
	LUR 40 mg bid	Placebo bid	LUR 80 mg od	Placebo od
組み入れられた被験者	7*	3	6	3
治験を完了した被験者	5	3	1	3
治験を中止した被験者	2*	0	5	0
中止理由：				
有害事象	0		4	
被験者の申し出による中止	2		1	

*　被験者 1 名が中止し、その交代被験者 1 名も中止した。
添付資料 5.3.3.1.05 Table 1、Listing 1 引用

10.2.2　解析対象集団

治験薬を投与された 19 名の被験者すべてを安全性及び薬物動態の評価対象とした。ただし、安全性データの要約には、各被験者の中止時点までのデータを含めた。また、Day 1 の治験薬投与後に治験を中止した 4 名（ルラシドン 40 mg を 1 日 2 回投与された 2 名及びルラシドン 80 mg を 1 日 1 回投与された 2 名）は、プロラクチンの解析に十分なデータが得られなかったため除外した。

薬物濃度データの要約には、治験を中止した 7 名の中止時点までのデータを含めた。薬物動態パラメータが得られた被験者はすべて、薬物動態の解析に採用した。ただし、用法ごとに 1 評価時点につき 3 名未満のデータしか得られなかった場合には、最小二乗平均値及び比を算出しなかった。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与では治験実施計画書どおりにすべての評価時点の薬物動態データが得られた被験者は 1 名のみであったため、薬物動態パラメータの要約統計量を算出しなかった。

10.2.3　被験者背景

治験薬を投与された 19 名の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. 10-3 に示した。治験薬を投与された 19 名の被験者の年齢は 19～42 歳、体重は 57.7～87.4 kg、身長は 171～194 cm であった。

表 2.7.6. 10-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

		LUR 40 mg bid N=7	LUR 80 mg od N=6	Placebo N=6
年齢	Mean	28	31	29
(歳)	SD	6.7	6.4	7.1
身長	Mean	179	181	180
(cm)	SD	3.7	7.7	5.7
体重	Mean	73.9	75.2	74.2
(kg)	SD	6.53	11.16	6.26
BMI	Mean	23.2	22.8	23.0
	SD	1.56	1.99	1.58

添付資料 5.3.3.1.05 Table I 引用

10.3　薬物動態

(1) 血清中及び尿中ルラシドンの薬物動態

血清中及び尿中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 10-4 に示した。ルラシドン 40 mg 及び 80 mg の単回投与（Day 1）では、ルラシドンはいずれも投与後速やかに吸収されて、血清中ルラシドン濃度は投与後約 1～3 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 8～12 時間に最終消失相が開始した。血清中ルラシドンの $t_{1/2}$（平均値）はルラシドン 40 mg 単回投与及び 80 mg 単回投与でそれぞれ 16.1 時間及び 20.0 時間でほぼ同様であった。被験者間で $t_{1/2}$ のばらつきは大きかった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与では、血清中ルラシドン濃度が定常状態に達したのは、Day 3（反復投与開始日）～Day 6 の間であった。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与では、血清中ルラシドン濃度が定常状態に達したのは、Day 5～6 の間であった［ただし、評価対象は 4 名の治験薬投与中止時又は完了時（それぞれ Day 5、Day 5、Day 7 及び Day 11）まで］。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与後の単回投与（Day 9）では、血清中ルラシドン濃度は投与後約 1～1.5 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 8～12 時間に最終消失相が開始した。血清中ルラシドンの $t_{1/2}$（平均値）は 35.4 時間であった。なお、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与を完了した 1 名の血清中ルラシドンの $t_{1/2}$ は 37.0 時間であった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与を完了した 5 名とルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与を完了した 1 名の血清中ルラシドン濃度は、Day 9 の治験薬投与終了後 48 時間の測定時点で定量可能であった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与時の Day 1 に対する Day 9 の $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比（RA_1）、C_{max} の蓄積比（RA_2）、及び C_{min} の蓄積比（RA_3）の幾何平均値はそれぞれ 1.57、1.34 及び 4.56 であり、蓄積比の推定値 1.23［（Day 1 の $AUC_{0-\infty}$）/（Day 1 の $AUC_{0-\tau}$）より算出］と比較して、RA_1 及び RA_2 ではやや大きく、RA_3 では大きかった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータの Day 1 に対する Day 9 の比の最小

二乗平均値（95%信頼区間）は、$t_{1/2}$ 比で 1.91（1.33～2.75）であり、Day 1 と比較して Day 9 では有意に $t_{1/2}$ が延長した。MRT 比は 2.18（1.69～2.81）であり、Day 1 と比較して Day 9 では有意に MRT が増加した。血清中ルラシドンのその他の薬物動態パラメータには大きな違いはみられなかった。

ルラシドンの fe_{0-48} はルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の Day 1 及び Day 9 並びに 80 mg の 1 日 1 回投与の Day 1 のいずれでも 0.3%未満であり、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与の Day 1～11 の累積では 0.16%と低かった。

表 2.7.6. 10-4　血清中及び尿中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	LUR 40 mg bid		LUR 80 mg od
	Day 1	Day 9	Day 1
	N=6	N=5	N=5
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	156 (71.5)	221 (34.4)	363 (37.0)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	182 (69.5)	NA	395 (37.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	193 (69.8)	NA	429 (36.8)
C_{max} (ng/mL)	47.4 (64.1)	57.6 (34.2)	105 (35.8)
C_{min} (ng/mL)	1.74 (71.1)	6.97 (40.2)	1.96 (51.5)
t_{max} (hr)	1.5 (1.0–3.0)	1.5 (1.0–1.5)	1.5 (1.0–2.0)
$AUC_{0-\tau}$ (norm) [a)]	278 (65.5)	390 (31.4)	327 (28.1)
AUC_{0-last} (norm) [a)]	324 (63.3)	NA	356 (28.1)
$AUC_{0-\infty}$ (norm) [a)]	343 (63.5)	NA	387 (27.2)
C_{max} (norm) [a)]	84.3 (59.2)	102 (33.5)	94.7 (27.7)
C_{min} (norm) [a)]	3.09 (65.3)	12.3 (37.8)	1.77 (41.1)
$t_{1/2}$ (hr)	16.1 (42.0)	35.4 (12.4)	20.0 (38.2)
MRT (hr)	9.37 (31.4)	22.2 (10.4)	12.3 (33.8)
CL/F (mL/min)	3462 (69.8)	3021 (34.4)	3106 (36.8)
Vz/F (L)	4819 (97.2)	9247 (36.9)	5378 (67.8)
fe_{0-48} (%)	0.09 (56.4)	0.28 (59.6)	0.16 (30.8)

Geometric mean（CV%）；ただし、t_{max} は Median（Min–Max）
a)　norm：ルラシドン投与量及び体重（mg/kg）で標準化した値
τ=12 hr（LUR 40 mg bid）又は 24 hr（LUR 80 mg od）
NA：該当せず
添付資料 5.3.3.1.05 SYNOPSIS Pharmacokinetic results 引用

(2) 血清中及び尿中 ID-14283 の薬物動態

血清中及び尿中 ID-14283 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 10-5 に示した。ルラシドン 40 mg 及び 80 mg の単回投与（Day 1）ではいずれも、ID-14283 はルラシドン投与後速やかに生成され、投与後約 1～3 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 8～12 時間に最終消失相が開始した。ID-14283 は主要な代謝物であり、Day 1、Day 9 共に血清中 ID-14283 の平均 C_{max} は血清中ルラシドンの平均 C_{max} の約 30%であった。血清中 ID-14283 の $t_{1/2}$（平均値）はルラシドン 40 mg 単回投与及び 80 mg 単回投与でそれぞれ 7.78 時間及び 11.2 時間であり、ルラシドン 40 mg 単回投与でやや短かった。被験者間で $t_{1/2}$ のばらつきは

大きかったが、血清中 ID-14283 の $t_{1/2}$ は血清中ルラシドンよりも短いと思われた。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与で血清中 ID-14283 濃度が定常状態に達したのは、Day 3（反復投与開始日）～Day 6 の間であった。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与で血清中 ID-14283 濃度が定常状態に達したのは、Day 5～6 の間であった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与後の単回投与（Day 9）では、血清中 ID-14283 濃度はルラシドン投与後約 1.5～4 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 24 時間に最終消失相が開始した。血清中 ID-14283 の $t_{1/2}$（平均値）は 32.4 時間であった。なお、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与を完了した 1 名では、血清中 ID-14283 の $t_{1/2}$ は 20.7 時間であった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与を完了した 5 名とルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与を完了した 1 名の血清中 ID-14283 濃度は、Day 9 の治験薬投与終了後 48 時間の測定時点で定量可能であった。

ルラシドン40 mgの1日2回反復投与でのDay 1に対するDay 9の$AUC_{0-\tau}$の蓄積比（RA_1）、C_{max}の蓄積比（RA_2）、及びC_{min}の蓄積比（RA_3）の幾何平均値はそれぞれ 1.31、0.994 及び 2.09 であり、蓄積比の推定値 1.18［(Day 1 の $AUC_{0-\infty}$) / (Day 1 の $AUC_{0-\tau}$) より算出］と比較して、RA_1 及び RA_2 ではほぼ同様で、RA_3 では大きかった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与時の血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータの Day 1 に対する Day 9 の比の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、$t_{1/2}$ 比で 4.05（2.51～6.52）であり、Day 1 と比較して Day 9 では有意に $t_{1/2}$ が延長した。MRT 比は 1.79（1.43～2.24）であり、Day 1 と比較して Day 9 では有意に MRT が増加した。血清中 ID-14283 のその他の薬物動態パラメータには大きな違いはみられなかった。

ID-14283 の fe_{0-48} はルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の Day 1 及び Day 9 並びに 80 mg の 1 日 1 回投与の Day 1 のいずれでも 0.6%未満であり、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与の Day 1～11 累積では 0.39%と低かった。

表 2.7.6. 10-5　血清中及び尿中 ID-14283 の薬物動態パラメータ

	LUR 40 mg bid		LUR 80 mg od
	Day 1	Day 9	Day 1
	N=6	N=5	N=5
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	58.1 (46.4)	70.7 (22.6)	159 (33.1)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	67.2 (49.8)	NA	167 (32.5)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	68.4 (50.9)	NA	170 (32.4)
C_{max} (ng/mL)	14.7 (37.3)	14.0 (23.4)	32.2 (22.9)
C_{min} (ng/mL)	0.926 (62.7)	1.73 (41.4)	0.668 (29.0)
t_{max} (hr)	2.5 (2.0–3.0)	2.0 (1.5–4.0)	2.0 (1.0–3.0)
$AUC_{0-\tau}$ (norm) [a)]	103 (41.4)	125 (17.7)	143 (23.0)
AUC_{0-last} (norm) [a)]	119 (44.4)	NA	150 (22.2)
$AUC_{0-\infty}$ (norm) [a)]	122 (45.6)	NA	153 (22.0)
C_{max} (norm) [a)]	26.1 (33.0)	24.7 (22.7)	29.0 (10.5)
C_{min} (norm) [a)]	1.65 (57.7)	3.06 (36.0)	0.601 (23.6)
$t_{1/2}$ (hr)	7.78 (19.2)	32.4 (24.0)	11.2 (31.8)
MRT (hr)	6.87 (18.3)	12.2 (12.5)	7.94 (11.6)
fe_{0-48} (%)	0.30 (43.1)	0.56 (49.9)	0.44 (25.8)

Geometric mean（CV%）；ただし、t_{max} は Median（Min–Max）
a)　norm：ルラシドン投与量及び体重（mg/kg）で標準化した値
τ=12 hr（LUR 40 mg bid）又は 24 hr（LUR 80 mg od）
NA：該当せず
添付資料 5.3.3.1.05 SYNOPSIS Pharmacokinetic results 引用

(3) 血清中及び尿中 ID-14326 の薬物動態

血清中及び尿中 ID-14326 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 10-6 に示した。ルラシドン 40 mg 及び 80 mg の単回投与（Day 1）では、ID-14326 はいずれもルラシドン投与後速やかに生成され、投与後約 1.5～4 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 8～12 時間に最終消失相が開始した。いずれの用法でも、Day 1 の血清中 ID-14326 の平均 C_{max} は血清中ルラシドンの平均 C_{max} の約 1.5%であった。血清中 ID-14326 の $t_{1/2}$（平均値）はルラシドン 40 mg 単回投与及び 80 mg 単回投与でそれぞれ 7.71 時間及び 12.5 時間であり、ルラシドン 40 mg 単回投与でやや短かった。被験者間で $t_{1/2}$ のばらつきは大きかった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与では、血清中 ID-14326 濃度が定常状態に達したのは、Day 3（反復投与開始日）～Day 6 の間であった。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与では、血清中 ID-14326 濃度が定常状態に達したのは、Day 5～6 の間であった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与後の単回投与（Day 9）では、血清中 ID-14326 濃度はルラシドン投与後約 1.5～4 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 12 時間に最終消失相が開始した。血清中 ID-14326 の $t_{1/2}$（平均値）は 12.2 時間であった。なお、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与を完了した 1 名では、血清中 ID-14326 の $t_{1/2}$ は 12.2 時間であった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与を完了した 5 名中 3 名とルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与を完了した 1 名の血清中 ID-14326 濃度は、Day 9 の治験薬投与終

了後 48 時間の測定時点で定量可能であった。

ルラシドン40 mgの1日2回反復投与でのDay 1に対するDay 9の$AUC_{0-\tau}$の蓄積比（RA_1）、C_{max}の蓄積比（RA_2）、及びC_{min}の蓄積比（RA_3）の幾何平均値はそれぞれ 1.46、1.34 及び 1.93 であり、蓄積比の推定値 1.31［(Day 1 の $AUC_{0-\infty}$) / (Day 1 の $AUC_{0-\tau}$) より算出］と比較して、RA_1 及び RA_2 ではほぼ同様で、RA_3 ではやや大きかった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与時の血清中 ID-14326 の薬物動態パラメータは、Day 1 と Day 9 で大きな違いはみられなかった。

ID-14326 の fe_{0-48} はルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の Day 1 及び Day 9 並びに 80 mg の 1 日 1 回投与の Day 1 のいずれでも 0.1%未満であり、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与の Day 1～11 累積では 0.04%と低かった。

表 2.7.6. 10-6　血清中及び尿中 ID-14326 の薬物動態パラメータ

	LUR 40 mg bid		LUR 80 mg od
	Day 1	Day 9	Day 1
	N=6	N=5	N=5
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3.90 (35.8)	5.32 (22.0)	10.1 (22.0)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	4.56 (48.1)	NA	11.1 (21.1)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	6.43 (30.3)	NA	11.6 (20.5)
C_{max} (ng/mL)	0.717 (27.6)	0.915 (24.0)	1.26 (17.8)
C_{min} (ng/mL)	0.103 (60.8)	0.176 (35.0)	0.0845 (33.0)
t_{max} (hr)	3.0 (2.0–4.0)	4.0 (1.5–4.0)	3.0 (1.5–4.0)
$AUC_{0-\tau}$ (norm) [a)]	6.93 (31.9)	9.42 (16.3)	9.12 (14.5)
AUC_{0-last} (norm) [a)]	8.11 (43.0)	NA	10.0 (13.6)
$AUC_{0-\infty}$ (norm) [a)]	10.9 (28.2)	NA	10.5 (13.2)
C_{max} (norm) [a)]	1.28 (23.4)	1.62 (18.1)	1.14 (19.8)
C_{min} (norm) [a)]	0.183 (56.4)	0.311 (29.8)	0.0761 (27.3)
$t_{1/2}$ (hr)	7.71 (66.6)	12.2 (19.2)	12.5 (34.7)
MRT (hr)	9.38 (33.2)	12.4 (9.04)	12.1 (12.5)
fe_{0-48} (%)	0.03 (36.1)	0.07 (47.3)	0.05 (22.6)

Geometric mean（CV%）；ただし、t_{max} は Median（Min–Max）
a) norm：ルラシドン投与量及び体重（mg/kg）で標準化した値
τ=12 hr（LUR 40 mg bid）又は 24 hr（LUR 80 mg od）
NA：該当せず
添付資料 5.3.3.1.05 SYNOPSIS Pharmacokinetic results 引用

(4) 血清中及び尿中 ID-11614 の薬物動態

血清中及び尿中 ID-11614 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 10-7 に示した。ルラシドン 40 mg 及び 80 mg の単回投与（Day 1）では、ID-11614 はいずれもルラシドン投与後速やかに生成され、投与後約 1～3 時間で最高濃度に達した。Day 1 のルラシドン 40 mg 単回投与及び 80 mg 単回投与での血清中 ID-11614 の平均 C_{max} は、血清中ルラシドンの平均 C_{max} のそれぞれ 3.6%及び 7.3%であった。ルラシドン 40 mg 単回投与では最終消失相を確認できなか

ったが、80 mg 単回投与では最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 8～12 時間に最終消失相が開始した。ルラシドン 80 mg 単回投与での血清中 ID-11614 の $t_{1/2}$（平均値）は 8.04 時間であり、血清中 ID-11614 の $t_{1/2}$ は血清中ルラシドンよりも短いと思われた。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与で血清中 ID-11614 濃度が定常状態に達したのは、Day 3（反復投与開始日）～Day 6 の間であった。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回反復投与で血清中 ID-11614 濃度が定常状態に達したのは、Day 5～6 の間であった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与後の単回投与（Day 9）では、血清中 ID-11614 濃度はルラシドン投与後約 1～3 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下し、投与後約 8～12 時間に最終消失相が開始した。血清中 ID-11614 の $t_{1/2}$（平均値）は 14.3 時間であった。被験者間で $t_{1/2}$ のばらつきは大きかった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与を完了した 5 名とルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与を完了した 1 名の血清中 ID-11614 濃度は、Day 9 の治験薬投与終了後 48 時間の測定時点で定量可能であった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与での Day 1 に対する Day 9 の $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比（RA_1）、C_{max} の蓄積比（RA_2）、及び C_{min} の蓄積比（RA_3）の幾何平均値はそれぞれ 1.23、1.08 及び 1.94 であり、蓄積比の推定値 1.37［（Day 1 の $AUC_{0-\infty}$）/（Day 1 の $AUC_{0-\tau}$）より算出］と比較して、RA_1 及び RA_2 ではやや小さく、RA_3 ではやや大きかった。

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与時の血清中 ID-11614 の薬物動態パラメータは、Day 1 と Day 9 で大きな違いはみられなかった。

ID-11614 の fe_{0-48} はルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の Day 1 及び Day 9 並びに 80 mg の 1 日 1 回投与の Day 1 のいずれでも 0.4%未満であり、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与の Day 1～11 累積では 0.25%と低かった。

表 2.7.6. 10-7　血清中及び尿中 ID-11614 の薬物動態パラメータ

	LUR 40 mg bid		LUR 80 mg od
	Day 1	Day 9	Day 1
	N=6	N=5	N=5
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	8.22 (10.7)	10.0 (11.5)	17.0 (19.8)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	8.53 (17.6)	NA	17.3 (20.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NC (NC)	NA	18.8 (19.1)
C_{max} (ng/mL)	1.86 (20.0)	1.99 (11.9)	3.03 (20.9)
C_{min} (ng/mL)	0.195 (31.6)	0.367 (13.1)	0.138 (18.4)
t_{max} (hr)	2.0 (1.5–3.0)	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–2.0)
$AUC_{0-\tau}$ (norm) [a)]	14.6 (11.0)	17.7 (11.6)	15.3 (20.0)
AUC_{0-last} (norm) [a)]	15.2 (18.7)	NA	15.5 (18.5)
$AUC_{0-\infty}$ (norm) [a)]	NC (NC)	NA	16.9 (18.1)
C_{max} (norm) [a)]	3.31 (23.7)	3.53 (13.6)	2.72 (25.6)
C_{min} (norm) [a)]	0.348 (31.0)	0.650 (11.3)	0.124 (20.9)
$t_{1/2}$ (hr)	NC (NC)	14.3 (41.2)	8.04 (12.4)
MRT (hr)	NC (NC)	12.9 (21.1)	9.08 (11.6)
fe_{0-48} (%)	0.30 (20.1)	0.38 (27.0)	0.25 (17.4)

Geometric mean（CV%）；ただし、t_{max} は Median（Min–Max）
a)　norm：ルラシドン投与量及び体重（mg/kg）で標準化した値
τ=12 hr（LUR 40 mg bid）又は 24 hr（LUR 80 mg od）
NA：該当せず、NC：算出不能
添付資料 5.3.3.1.05 SYNOPSIS Pharmacokinetic results 引用

10.4　安全性

10.4.1　有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definite）」「多分関連あり（probable）」「関連あるかもしれない（possible）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（not related）」の 5 段階で判定し、「関連あり（definite）」「多分関連あり（probable）」「関連あるかもしれない（possible）」と判定されたものを副作用とした。

有害事象の重症度が変化した場合、有害事象の重症度別では最も重症度の高いカテゴリで集計した。断続的に発現した場合、異なる有害事象として集計した。

(1) 概要

治験薬を投与された 19 名の被験者すべてを安全性の解析対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 10-8 に示した。有害事象は、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で 7 名中 4 名（57.1%）に 24 件、80 mg の 1 日 1 回投与で 6 名中 5 名（83.3%）に 48 件発現し、プラセボ投与（各用法を併合、以下同様）では 6 名中 5 名（83.3%）に 26 件発現した。治験中止に至った有害事象は、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与で 6 名中 4 名（66.7%）に発現し、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与とプラセボ投与では報告されなかった。いず

れの投与でも死亡及び重篤な有害事象はなかった。副作用はルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で 7 名中 3 名（42.9%）に 19 件、及び 80 mg の 1 日 1 回投与で 6 名中 5 名（83.3%）に 38 件発現し、プラセボ投与では 6 名中 4 名（66.7%）に 10 件発現した。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与では、プラセボ投与とルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与と比較して、有害事象発現件数、副作用発現件数とも多かった。

中等度の有害事象は、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で 2 件、80 mg の 1 日 1 回投与で 13 件発現し、これらはすべて副作用と判定された。その他の有害事象はすべて軽度であった。

表 2.7.6. 10-8　有害事象の発現状況

		LUR 40 mg bid N=7	LUR 80 mg od N=6	Placebo [a)] N=6
有害事象	n (%)	4 (57.1)	5 (83.3)	5 (83.3)
	件数	24	48	26
軽度	件数	22	34	26
中等度	件数	2	13	0
重度	件数	0	0	0
重症度該当せず [b)]	件数	0	1	0
副作用	n (%)	3 (42.9)	5 (83.3)	4 (66.7)
	件数	19	38	10
軽度	件数	17	24	10
中等度	件数	2	13	0
重度	件数	0	0	0
重症度該当せず [b)]	件数	0	1	0
重篤な有害事象	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験中止に至った有害事象	n (%)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)

被験者数 (%)
a) 各用法を併合した
b) 有害事象が臨床検査値の異常変動である場合は重症度を「該当せず（Not applicable）」とした
添付資料 5.3.3.1.05 Table J 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 10-9 に示した。全体で最も発現の多かった有害事象は落ち着きのなさで、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で 7 名中 3 名、80 mg の 1 日 1 回投与で 6 名中 4 名に、プラセボ投与では 6 名中 1 名に発現した。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の 3 名では、落ち着きのなさ（計 10 件）の大半が Day 4～9 に報告され、治験薬投与後約 1～2 時間から開始して 8 時間まで継続した。このうち 2 名では、落ち着きのなさの発現期間に不眠症（計 4 件）が併発した。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で発現した有害事象のほとんどは軽度であった。

ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与で落ち着きのなさ以外に多く発現した有害事象は、不安（3 名 6 件）、注意力障害（4 名 4 件）、嘔気（4 名 6 件）及び疲労（3 名 4 件）であった。

これらの有害事象は治験薬投与後 1～19 時間から開始して 1.5 時間～約 2 日間継続した。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与で発現した有害事象のほとんどは軽度であったが、中等度の有害事象を発現した 4 名が治験中止に至った。被験者ごとの治験中止に至った有害事象は、Day 5 に治験中止した 1 名では不安、注意力障害、嘔気及び落ち着きのなさ、Day 5 に治験中止した別の 1 名では不安、注意力障害、嘔気、落ち着きのなさ、不眠症及び神経過敏、Day 2 に治験中止した 1 名では不安、注意力障害及び異常な夢、Day 7 に治験中止した 1 名では注意力障害、落ち着きのなさ、不眠症及び激越であり、そのほとんどが治験薬との関連性は「多分関連あり（probable）」又は「関連あるかもしれない（possible）」と判定された。

表 2.7.6. 10-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合

	LUR 40 mg bid		LUR 80 mg od		Placebo*	
SOC	N=7		N=6		N=6	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	4 (57.1)	3 (42.9)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)
精神障害						
落ち着きのなさ	3	3	4	4	1	1
不安 NEC	1	1	3	3		
神経過敏			1	1	2	1
異常な夢	1	1	2	2		
激越			2	2		
苦悩			1	1		
神経系障害						
不眠症 NEC	2	2	2	2	1	1
頭痛 NOS	2	1	2		1	1
注意力障害 NEC			4	4		
振戦 NEC			1	1	1	1
協調運動異常 NOS	1					
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	1					
筋骨格、結合組織および骨障害						
背部痛					3	
四肢痛					2	
関節痛					1	
筋痙攣					1	
頚部痛	1					
顎痛	1					
胃腸障害						
嘔気			4	3		
上腹部痛					1	
下痢 NOS			1			
鼓腸					1	
咽喉痛 NOS			1			
歯痛			1			
嘔吐 NOS			1			
全身障害および投与局所様態						
疲労	1	1	3	3	3	3
異常感			1	1		
冷感					1	
熱感			1	1		

表 2.7.6. 10-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（続き）

	LUR 40 mg bid		LUR 80 mg od		Placebo*	
SOC	N=7		N=6		N=6	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	4 (57.1)	3 (42.9)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)
眼障害						
霧視	1	1	1	1		
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎					1	
臨床検査						
トランスアミナーゼ NOS 上昇			1	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻閉			1			

MedDRA /J ver. 2.1
被験者数（%）
*　各用法を併合した
添付資料 5.3.3.1.05 Table J、4.1、4.2 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。

10.4.2　安全性に関連する他の観察項目

血清プロラクチンの推移（ベースラインの平均値及びベースラインからの平均変化量）を表 2.7.6. 10-10 に、各用法のルラシドン投与とプラセボ投与との比較を表 2.7.6. 10-11 に示した。ルラシドン投与時にはいずれの用法でも、治験薬投与後 1 時間に一過性の血清プロラクチンの上昇がみられ、血清プロラクチンの上昇には、反復投与を通して速成耐性の兆候がみられた。各投与日の治験薬投与前の血清プロラクチンはルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の平均値及び 80 mg の 1 日 1 回投与の個々の被験者で、Day 1～10 と治験が進行するにつれて増加することはなかった。

表 2.7.6. 10-10　プロラクチン（ng/mL）の推移

			LUR 40 mg bid	LUR 80 mg od	Placebo*
			N=7	N=6	N=6
Day 1	投与前		n=7	n=6	n=6
		平均値	8	12	10
		SD	2.3	3.1	3.1
	投与後 1 時間		n=6	n=6	n=6
		平均変化量	62	54	-3
		SD	40.1	32.6	3.3
Day 3	朝投与前		n=5	n=4	n=6
		平均変化量	0	0	-1
		SD	1.3	2.2	1.6
	朝投与後 1 時間		n=5	n=4	n=6
		平均変化量	28	80	-3
		SD	35.8	27.9	2.7
Day 5	朝投与前		n=5	n=4	n=6
		平均変化量	2	1	-2
		SD	3.3	3.4	1.9
	朝投与後 1 時間		n=5	n=4	n=6
		平均変化量	19	47	-3
		SD	13.8	43.2	2.5
Day 7	朝投与前		n=5	n=2	n=6
		平均変化量	2	NA	-1
		SD	4.0	NA	2.6
	朝投与後 1 時間		n=5	n=2	n=6
		平均変化量	18	NA	-2
		SD	15.9	NA	2.9
Day 9	投与前		n=5	n=1	n=6
		平均変化量	1	NA	-1
		SD	3.2	NC	3.1
	投与後 1 時間		n=5	n=1	n=6
		平均変化量	27	NA	-1
		SD	21.3	NC	3.5
Day 10			n=5	n=1	n=6
		平均変化量	0	NA	1
		SD	3.7	NC	3.6
Day 11			n=5	n=1	n=6
		平均変化量	1	NA	-1
		SD	3.2	NC	2.0

*　各用法を併合した
NA：該当せず（対象被験者数 3 名未満のため算出せず）、NC：算出不能
添付資料 5.3.3.1.05 Table 10.2 引用

表 2.7.6. 10-11　プロラクチン（ng/mL）のベースライン（Day 1 治験薬投与前）からの変化量の投与間差

	朝投与前			朝投与後 1 時間		
	LUR 40 mg bid	LUR 80 mg od	Placebo*	LUR 40 mg bid	LUR 80 mg od	Placebo*
Day 1	n=7	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6
LS mean [a)]	–	–	–	58	61	-3
Difference [b)]				61	64	
(95%CI: Lower, Upper)				(14, 108)	(17, 111)	
Day 3	n=5	n=4	n=6	n=5	n=4	n=6
LS mean [a)]	0	0	-1	28	80	-3
Difference [b)]	1	1		31	83	
(95%CI: Lower, Upper)	(-1, 3)	(-1, 3)		(-2, 64)	(47, 118)	
Day 5	n=5	n=4	n=6	n=5	n=4	n=6
LS mean [a)]	2	1	-2	19	47	-3
Difference [b)]	5	3		21	50	
(95%CI: Lower, Upper)	(1, 8)	(-1, 7)		(-9, 52)	(17, 82)	
Day 7	n=5	n=2	n=6	n=5	n=2	n=6
LS mean [a)]	2	NA	-1	23	NA	-2
Difference [b)]	3	NA		21	NA	
(95%CI: Lower, Upper)	(-1,7)	NA		(3, 39)	NA	
Day 9	n=5	n=1	n=6	n=5	n=1	n=6
LS mean [a)]	1	NA	-1	27	NA	-1
Difference [b)]	2	NA		28	NA	
(95%CI: Lower, Upper)	(-3, 6)	NA		(9, 48)	NA	
Day 10 [c)]	n=5	n=1	n=6			
LS mean [a)]	0	NA	1			
Difference [b)]	-1	NA				
(95%CI: Lower, Upper)	(-6, 4)	NA				
Day 11 [c)]	n=5	n=1	n=6			
LS mean [a)]	1	NA	-1			
Difference [b)]	2	NA				
(95%CI: Lower, Upper)	(-2, 5)	NA				

*　各用法を併合した
NA：該当せず（対象被験者数 3 名未満のため）、
a)　混合効果モデルを適用して算出
b)　LUR 投与－Placebo 投与
c)　Day 1、3、5、7 及び Day 9 の「朝投与前」に相当する時点
添付資料 5.3.3.1.05 Table 10.2、11 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与の 1 名で軽度の肝トランスアミナーゼの上昇がみられ、有害事象（トランスアミナーゼ NOS 上昇）として報告されたのを除き、耐糖能（空腹時血糖）に関連する項目を含め、特に変動はみられなかった。神経学的検査の結果、「客観的な落ち着きのなさ（objective restlessness）」は、

ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の 1 名及び 80 mg の 1 日 1 回投与の 1 名に、「落ち着きの無さの自覚（subjective restlessness）」は、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の 1 名及び 80 mg の 1 日 1 回投与の 4 名に認められた。アカシジアの全般的臨床評価スコアが 2（軽度のアカシジア）以上であった被験者は、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の 1 名及び 80 mg の 1 日 1 回投与の 3 名であった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、体重、心電図パラメータ、診察所見、眼科検査所見を含め、特に変動はみられなかった。

10.5 まとめ

健康成人白人男性を対象としてルラシドンを反復経口投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ対照として評価した。併せて、健康成人白人男性にルラシドンを反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

- ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与と 80 mg の 1 日 1 回投与のいずれの用法でも、投与後速やかに吸収され、投与日又は用法によらず t_{max} の中央値は同様に 1～3 時間の範囲内であった。投与 1 日目単回投与時の AUC 及び C_{max} は投与量に比例して高くなった。
- ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回反復投与により、$t_{1/2}$ は延長した。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与による反復投与では、血清中ルラシドン濃度が定常状態に達したのは、Day 3（反復投与開始日）～Day 6 の間であった。ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与による反復投与では、血清中ルラシドン濃度が定常状態に達したのは、Day 5～6 の間であった。
- ID-14283、ID-14236 及び ID-11614 はいずれもルラシドン投与後速やかに生成された。ID-14283 は主要な代謝物であり、単回投与時及び反復投与後のいずれも血清中 ID-14283 の平均 C_{max} は血清中ルラシドンの平均 C_{max} の約 30%であった。ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で、投与量に対するルラシドンの尿中排泄量の割合は Day 1～11 累積で 0.16%と低かった。ID-14283、ID-14236 及び ID-11614 の尿中排泄量の割合も低く、投与量に対する代謝物全体の尿中排泄量の割合は 1%未満であった。
- 有害事象の発現割合は、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与で 57.1%（4/7 名）、80 mg の 1 日 1 回投与で 83.3%（5/6 名）、プラセボ投与では 83.3%（5/6 名）であった。
- プロラクチンは、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与及び 80 mg の 1 日 1 回投与のいずれの用法でも、単回投与（Day 1）及び反復投与後の単回投与（Day 9）から 1 時間で一過性に上昇した。
- 神経学的検査では、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与ではルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与と比較して、薬原性アカシジアの評価尺度の全般性臨床スコアが 1 以上となる頻度が増加した。
- 健康成人白人男性を対象としたルラシドン反復経口投与による被験者へのリスクは最小限であり、ルラシドン 40 mg の 1 日 2 回投与の忍容性は良好であったが、ルラシドン 80 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は良好とはいえなかった。

11. 海外 RI-カルボニル PK 試験（RIC-G184）

参考資料 5.3.3.1.06

11.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- ［carbonyl-^{14}C］-ルラシドン（40 mg）を単回食後投与したときのルラシドンとその代謝物の薬物動態を評価する。
- 全血及び血清中の［carbonyl-^{14}C］-ルラシドン（150 μCi）由来総放射能濃度を測定する。
- 尿中及び糞便中の［carbonyl-^{14}C］-ルラシドン（150 μCi）由来総放射能排泄率を測定する。

副次目的：

- ルラシドン 40 mg を［^{14}C］-ルラシドンと共に投与したときの安全性を評価する。
- 血清及び尿中のルラシドンの代謝物を検索・同定する。
- 血清中ルラシドン濃度を測定する。

試験デザイン

非盲検、非無作為化

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) 年齢 18～45 歳の男性で、BMI が 18.0～28.0 の者
2) 既往歴、診察所見、12 誘導心電図及びバイタルサインで臨床的に重要な所見が認められない、良好な健康状態の者
3) 臨床検査値［血液生化学的検査（少なくとも 8 時間絶食）、全血球計算、尿検査など］が検査施設の基準値範囲内である者。ただし、治験責任医師が臨床的に重要でないと判断された場合はこのかぎりでない。
4) 薬物乱用検査がスクリーニング検査時及び入院時共に陰性である者（アルコール検査は入院時のみ実施）
5) 肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎抗体など）及び HIV 抗体検査が陰性である者
6) 同意説明文書を理解し、自由意思による同意を文書で得られた者。HIPAA（医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律）の求めに応じて健康情報の使用と公開につい

て文書による同意が可能な者。

7) 生殖不能な者又は入院から退院／治験終了後 30 日まで以下の方法のいずれかで避妊する意思のある者。男性用コンドームと殺精子剤併用、性交渉のパートナーが生殖不能の女性、又は避妊リングと殺精子剤併用、ペッサリーと殺精子剤併用、女性用コンドームと殺精子剤併用、子宮頚管キャップと殺精子剤併用、ホルモン避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）。
8) 入院期間中、過激な運動を控える意思がある者

【除外基準】

1) 重要な代謝系疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、神経系疾患又は精神疾患のある者（既往歴及び診察所見による）
2) 治験責任医師が認めた場合を除いて、薬物に対する過敏症又はアレルギーの既往がある者
3) 食物アレルギー又は特定の食物に対する嫌悪の既往がある者
4) 虫垂切除及び／又は胆嚢摘出以外の胃又は腸の手術の既往がある者
5) 臨床的に重要であると治験責任医師が判断した心電図異常所見の既往又は合併のある者
6) 入院前 1 年以内にアルコール依存又は薬物依存の既往がある者又は疑われる者
7) 入院前 3 ヵ月以内に放射性標識物質の摂取又は大量の放射線の被曝（X 線の連続撮影、CT 又はバリウム造影剤服用など）があった者
8) 入院前 6 ヵ月以内にタバコ含有製品又はニコチン含有製品（巻きタバコ、パイプ、葉巻、かみタバコ、ニコチンパッチ又はニコチンガムなど）を使用した者。入院 2 週間以上前に、タバコ含有製品又はニコチン含有製品を時折使用した者で、治験責任医師及びメディカルモニターにより許可された場合は、例外として除外されなかった。
9) 入院前 6 週間以内に、肝代謝酵素を誘導又は阻害するいずれかの薬剤／薬物を使用した者。ただし、グレープフルーツ又はアルコール含有の製品／薬剤を除く。
10) 入院前 30 日以内に、他の治験に参加して治験薬を投与された者
11) 入院前 14 日以内に、全身又は局所投与にかかわらずプロトコールにリストされた以外の医療用医薬品を使用した者。ただし、治験責任医師及びメディカルモニターに許可された場合を除く。
12) 入院前 7 日以内に、全身又は局所投与にかかわらずプロトコールにリストされた以外の一般用医薬品（鎮痛薬、ハーブ系及びホメオパシーの薬剤など）を使用した者。ただし、治験責任医師及びメディカルモニターに許可された場合を除く。
13) 入院前 72 時間以内にアルコール、グレープフルーツ又はカフェイン含有の食物又は飲料を摂取した者
14) 末梢静脈の確保が難しいと判断された者
15) 入院前 6 週間以内に 1 パイント以上の全血を、又はスクリーニング検査前 2 週間以内

に血漿を供与した者

16) 入院前 2 ヵ月以内に血液製剤を投与された者

17) 被験者が本治験に参加及び／又は完了できないと治験責任医師が判断する急性又は慢性の疾患を有する者

目標被験者数

5 名

［目標被験者数の設定根拠］

同様の薬物動態試験の被験者数に基づき設定した。検出力に基づいて設定しなかった。

治験薬

［carbonyl-^{14}C］-ルラシドン 40 mg：150 μCi [5.55 MBq]を含む懸濁液

用法・用量

［carbonyl-^{14}C］-ルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を懸濁液として朝食後（FDA 標準高脂肪食）単回経口投与した。

［投与量の設定根拠］

これまでに実施した試験で、ルラシドンを健康白人男性に経口投与した場合、単回投与では 80 mg まで、反復投与では 80 mg/日（40 mg を 1 日 2 回）6 日間投与で良好な忍容性が確認されている。

併用治療

- 入院前 6 週間以内及び治験期間中は、肝代謝酵素を誘導又は阻害する薬剤／薬物の使用を禁止した。入院前 6 週間以内のグレープフルーツ又はアルコール含有の製品／薬剤の摂取は例外としたが、入院前 72 時間以内は禁止した。
- 入院前 30 日以内及び治験期間中は、すべての他の治験薬の服用を禁止した。
- 入院前 14 日以内及び治験期間中は、すべての全身又は局所に対する医療用医薬品の使用を禁止した。
- 入院前 7 日以内及び治験期間中は、すべての全身又は局所投与の一般用医薬品（鎮痛薬、ハーブ系及びホメオパシー製品／薬剤など）の使用を禁止した。
- 治験期間中は、他の併用薬を治験責任医師の許可なしに服用することは禁止した。ただし、医学的に緊急性があるとみなされる場合は例外とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能濃度、血清中ルラシドン濃度、血清中代謝物（ID-11614、ID-14283、ID-14326）濃度
- 尿中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能濃度
- 糞便中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能濃度

(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。
- 12 誘導心電図及び診察：各所見を評価し、正常・異常を判定するとともに異常変動の有無を判定した。
- 臨床検査（血液生化学的検査、全血球計算、尿検査）：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：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 11-1　調査、観察、検査項目及び時期

検査時期 / 検査項目	スクリーニング検査（Day -28～-2）	入院（Day -1）	Day 1	Day 2～7	退院／治験終了（Day 8）[a]
本治験のための入院		X	X	X	X
同意取得	X				
既往歴	X	X[b]			
人口統計学的データ（BMI を含む）	X				
診察		X			X
12 誘導心電図	X	X			X
バイタルサイン	X	X	X[c]	X[c]	[c]
問診[d]		X	X	X	X
有害事象		X[e]	X	X	X
治験薬の投与[f]			X		
薬物動態／[^{14}C]評価用採血[g]			X	X	X
[^{14}C]評価用採尿[h]			X	X	X
[^{14}C]評価用糞便採取[i]			X	X	X
臨床検査（血液生化学的検査、全血球数、尿検査）	X	X			X
ファーマコジェノミックス[j]		X			
24 時間尿中クレアチニン		X	X	X	X
肝炎及び HIV 検査	X				
薬物検査[k]	X	X			

a) 治験終了は、退院の基準に基づいた。Day 8～22 に退院した。
b) 入院時の既往歴を入手した。
c) バイタルサイン（口腔体温、呼吸数、臥位血圧及び脈拍数）は Day 1 の投与前、投与後 2 時間及び 4 時間、Day 2～Day 7 の朝にそれぞれ 1 回及び Day 8 の退院前に測定した。
d) 入院及び各バイタルサイン測定時に問診を実施した。
e) 治験薬投与前に発現した有害事象は、有害事象（non-treatment emergent）として CRF に記載した。
f) [^{14}C]-ルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を懸濁液として食後（FDA 標準高脂肪朝食の直後）に単回経口投与した。
g) 血液検体は以下の時間に採取した；投与開始前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間
h) 尿検体は以下の時間間隔で採取した；投与前 24 時間～0（投与前）、投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間
i) 糞便検体は以下の時間間隔で採取した；投与前 24 時間～0（投与前）、投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間
j) 被験者の同意が得られた場合、ファーマコジェノミックスの解析のための血液を採取した。
k) アルコールは入院時は含めたがスクリーニング検査時は除外した。

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中の総放射能、ルラシドン、代謝物（ID-11614、ID-14283、ID-14326）の薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$、CL/F（ルラシドンの

み)、MRT（ルラシドンのみ）及び AUC_{0-t} の総放射能に対する比、ルラシドンに対する各代謝物の比
- 尿中及び糞便中総放射能排泄率

(2) 安全性
- 有害事象
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察所見

解析方法

(1) 薬物動態評価項目
- 薬物動態パラメータについて記述統計量（平均値、中央値、最小値、最大値、標準偏差及び変動係数）を算出した。正式な統計解析は、計画及び実施いずれも行わなかった。

(2) 安全性評価項目
- 有害事象は MedDRA version 6.0 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 誘導心電図は、記述統計量を用いて要約し、一覧に示した。診察所見は一覧に示した。

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

11.2 治験対象被験者

11.2.1 被験者の内訳

本治験に登録された 5 名全員が治験を完了した。いずれの被験者も前治療薬及び併用薬の使用はなかった。

11.2.2 被験者背景

被験者 5 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 11-2 に示した。

表 2.7.6. 11-2　人口統計学的及び他の基準値の特性

		被験者数 N=5
年齢（歳）	Mean	27
	SD	7.5
	Min-Max	19-38
体重（kg）	Mean	77.7
	SD	5.73
	Min-Max	69.9-85.5
BMI	Mean	24.3
	SD	1.38
	Min-Max	22.4-26
性別	男性　N（%）	5 (100)
人種	Black　N（%）	1 (20)
	Caucasian　N（%）	4 (80)

添付資料 5.3.3.1.06 Table 14.1-1 引用

11.3　薬物動態

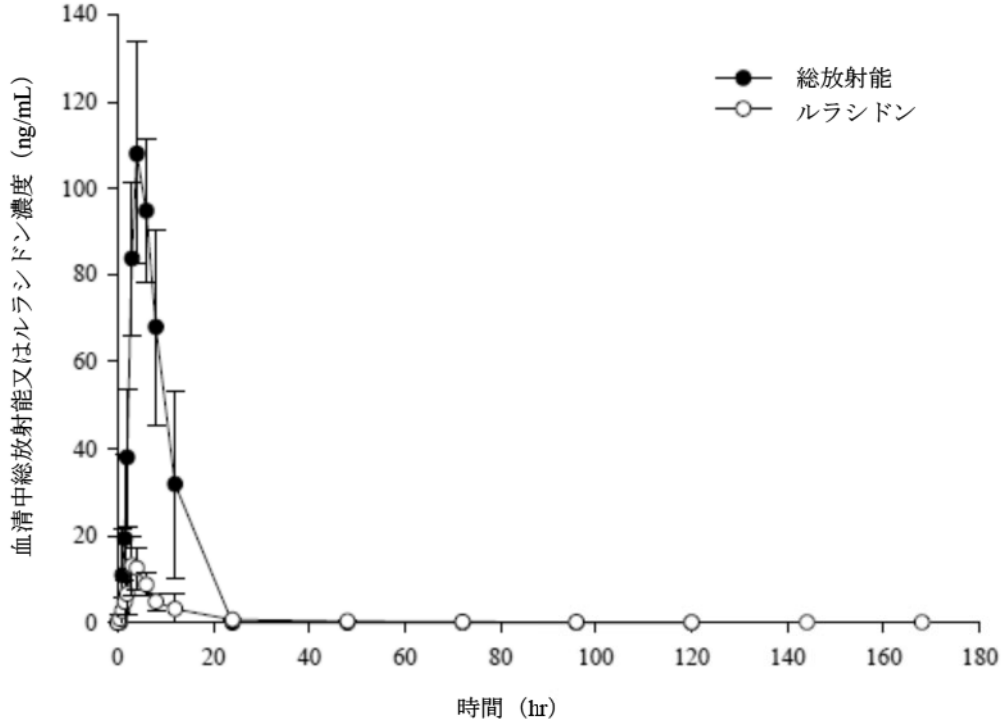
11.3.1　血清中

血清中総放射能及びルラシドンの濃度推移を図 2.7.6. 11-1 に、血清中総放射能、ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 11-3 に示した。経口投与後、ルラシドンは速やかに吸収され、その後ゆっくりと排泄された。血清中ルラシドンの t_{max} の中央値は 3.07 時間、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 62.4 時間であった。ルラシドンの血清中濃度は、2 相性の低下を示し、迅速な分布相の後、比較的ゆっくりとした消失相が続いた。血清中総放射能は投与後 6 時間に最高濃度を示し、$t_{1/2}$ は 3.13 時間であった。血清中総放射能のレベルは、すべての被験者で投与後 24 時間までに検出限界以下（約 13.0～16.3 ng eq./mL）となった。一方、ルラシドンは低いレベル（投与後 48 時間で ＜1 ng/mL）ではあったが投与後 168 時間まで検出可能（LC-MS/MS 定量分析での検出限界は 0.02 ng/mL）であり、$t_{1/2}$ は 62.4 時間であった。血清中のルラシドンと総放射能の濃度は投与後 12 時間までは類似していた。総放射能に対するルラシドン未変化体の AUC_{0-12} の比は 10.7%であり、このことから体循環している総放射能の大部分は代謝物であることが示唆された。

ルラシドンの代謝物 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 について薬物動態パラメータを算出した。ルラシドンに対する代謝物の AUC_{0-t} の比から、ID-11614 及び ID-14326 は量的に少ない代謝物であることが示唆された。ID-14283 のルラシドンに対する AUC 比は 24.3%であり、t_{max}（中央値）は 4.00 時間、$t_{1/2}$ は 12.8 時間、C_{max} は 3.17 ng/mL であった。

[^{14}C]-ルラシドンの主な排泄経路は糞便中であり、その排泄率は 67.2%であった。尿中排泄率は 19.1%であり、尿中に排泄された総放射能の大部分が初回投与後 24 時間に排泄された。尿中及び糞便中の放射能の合計排泄率は 86.2%であった。尿中排泄率から、投与された総放射能の約 20%が経口投与後吸収されたことが示唆された（表 2.7.6. 11-4）。

図 2.7.6. 11-1　血清中総放射能及びルラシドンの濃度推移



添付資料 5.3.3.1.06 Figure 14.2.1-1 引用

表 2.7.6. 11-3　血清中総放射能、ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)[a), c)]	t_{max} (hr)[b)]	AUC_{0-12} (ng･hr/mL) [a), c)]	AUC_{0-t} (ng･hr/mL) [a), c)]	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL) [a), c)]	λz (l/hr)[a)]	$t_{1/2}$ (hr)[a), d)]	MRT (hr)[a)]	CL/F (mL/hr)[a)]	AUC_{0-12} 代謝物 / 総放射能[a)]	AUC_{0-t} 代謝物/未変化体[a)]
血清中総放射能	117 (15)[d)]	6.00 (4.00, 6.00)	746 (103)	732 (133)	861 (175)	0.237 (0.077)	3.13 (0.86)	NA	NA	NA	NA
LUR	14.1 (6.2)	3.07 (3.00, 4.05)	79.5 (33.3)	134 (69)	149 (81)	0.0114 (0.0021)	62.4 (12.4)	36.4 (10.6)	328585 (155272)	0.107	NA
ID-11614	0.438 (0.126)	4.00 (4.00, 6.00)	2.84 (0.90)	2.78 (0.95)	3.80 (1.33)	0.194 (0.090)	4.06 (1.44)	NA	NA	0.009[f)]	0.045 (0.025)[f)]
ID-14283	3.17 (1.17)	4.00 (4.00, 6.00)	20.9 (7.5)	32.9 (16.7)	33.6 (16.8)	0.0730 (0.0399)	12.8 (8.0)	NA	NA	0.028	0.243 (0.036)
ID-14326	0.385 (0.140)	6.00 (4.00, 6.00)	2.67 (0.92)	4.19 (2.19)	4.42 (2.24)	0.120 (0.027)	6.10 (1.86)	NA	NA	0.0036	0.031 (0.003)

NA：該当せず
a)　Mean（SD）
b)　Median（Min, Max）
c)　血清中総放射能の単位は C_{max} は ng eq./mL、AUC は ng eq.·hr/mL
d)　$t_{1/2}$ は λz の算出区間での被験者ごとの濃度－時間のデータから算出した
e)　血清中総放射能の C_{max} は、各被験者の個別 C_{max} の平均値を示した
f)　比率は ID-11614 (219.3)と LUR (492.7)の分子量の差を補正した
添付資料 5.3.3.1.06 Table 11.4.1-1 引用

表 2.7.6. 11-4　総放射能の尿中及び糞便中排泄率

	排泄率（糞便中）(%)[a)]	排泄率（尿中）(%)[a)]
総放射能	67.2 (3.9)	19.1 (1.2)

a)　Mean（SD）
添付資料 5.3.3.1.06 Table 11.4.1-2 引用

11.3.2 代謝物の薬物動態

ルラシドンの代謝物を同定するため、LC-MS での定性分析により血清中代謝物を検索し、放射能濃度を測定した。

経口投与後、ルラシドンはいくつもの代謝物に広く代謝された。ID-20219 及び ID-20220 は主要な代謝物であり、放射能濃度から算出した代謝物の $AUC_{0\text{-}8}$ はルラシドンよりも大きく、それぞれ総放射能の 24%及び 11%であった。ルラシドンでは 8.6%であり LC-MS/MS での定量分析値から算出した $AUC_{0\text{-}12}$ での 10.7%とよく一致していた。

11.4 安全性

11.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely）」「多分関連あり（probably）」「関連あるかもしれない（possibly）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。

(1) 概要

治験薬を投与された 5 名の被験者を安全性の評価対象とした。

本治験では、重篤な有害事象の発現はなく、有害事象による中止もなかった。被験者 5 名のうち 2 名に各 1 件の有害事象が認められた。1 名は「軟便」、他の 1 名は「傾眠」で、いずれも軽度で回復した。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 11-5 に示した。被験者 5 名のうち 2 名に各 1 件の有害事象が発現したが、いずれも程度は軽度で治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断され、発現後 1 時間以内に処置することなく回復した。

表 2.7.6. 11-5　個々の有害事象の発現被験者数

SOC	被験者数（N=5）			
PT	軽度	中等度	重度	全体
合計	2	0	0	2
胃腸障害				
軟便	1	0	0	1
神経系障害				
傾眠	1	0	0	1

MedDRA/J ver. 6.0
添付資料 5.3.3.1.06 Table 14.3.1-a、Table 14.3.1-b 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。

11.4.2 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、耐糖能（空腹時血糖）及び脂質代謝（トリグリセライド及びコレステロール）に関連する項目を含め、治験期間を通して、特に臨床的に意義のある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、12 誘導心電図を含め、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

11.5 まとめ

健康成人 5 名を対象に、[carbonyl-^{14}C]-ルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を懸濁液として単回経口投与したときのルラシドン及びその代謝物の薬物動態並びに安全性及び忍容性について検討した。本治験に登録された 5 名の被験者すべてが治験を完了した。

- ルラシドンは投与後速やかに吸収され、ゆっくりと排泄された。
- 血清中の総放射能濃度は速やかに低下し、投与後 24 時間までに検出限界以下となった。
- 総放射能に対するルラシドン未変化体の AUC_{0-12} の平均値の比（LC-MS/MS での定量分析）は 10.7%であり、このことから体循環している総放射能のほとんどは代謝物に由来することが示唆された。
- [^{14}C]-ルラシドン投与後の放射能排泄率は、糞便中が 67.2%、尿中が 19.1%であり、糞便中及び尿中の合計排泄率が 86.2%であった。
- LC-MS/MS での定量分析により、ID-14283 は ID-11614 及び ID-14326 に比べてより量が多い代謝物で、AUC_{0-12} の総放射能に対する割合は ID-14283 が 2.8%、ID-11614 が 0.9%、ID-14326 が 0.4%であった。総放射能の大部分は他の代謝物に由来した。
- LC-MS での定性分析により、ルラシドンはいくつもの代謝物に代謝されることが示唆され、血清中で ID-20219 及び ID-20220 が主要な代謝物であり、AUC_{0-8} は総放射能のそれぞれ約 24%及び約 11%であった。
- 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン及び診察所見による評価に基づき、本治験でルラシドンは良好な忍容性を示した。

12. 海外 RI-イソチアゾリル PK 試験（RIT-G262）

参考資料 5.3.3.1.07

12.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- [Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を食後単回投与したときのルラシドン及び代謝物の薬物動態を評価する。
- 全血及び血清中の[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン（150 μCi）由来総放射能濃度を測定する。
- 尿中及び糞便中の[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン（150 μCi）由来総放射能排泄率を測定する。

副次目的：

- [Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg の安全性を評価する。
- 血清中、尿中及び糞便中のルラシドンの代謝物を検索・同定する。
- 血清中ルラシドン濃度を測定する。

試験デザイン

非盲検、非無作為化

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) 年齢 18～45 歳の男性
2) BMI が 18.0～28.0 の者
3) 臨床検査値［血液生化学的検査（少なくとも 10 時間絶食）、全血球計算、尿検査など］が検査施設の基準値範囲内である者。ただし、治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合は除く。
4) 薬物乱用検査がスクリーニング検査時及び入院時共に陰性である者（アルコール検査は入院時のみ実施）
5) 肝炎検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎抗体など）及び HIV 抗体検査が陰性である者
6) 入院から治験終了／退院後 45 日までの間、自身が生殖不能又は以下の有効な避妊法のいずれかを用いて避妊する意思のある男性。男性用コンドームと殺精子剤併用、性

交渉のパートナーが不妊症、性交渉のパートナーの避妊リング（IUD）と殺精子剤併用、女性用コンドームと殺精子剤併用、避妊用スポンジと殺精子剤併用や膣内装着システム（NuvaRing®など）の使用、ペッサリーと殺精子剤併用、子宮頚管キャップと殺精子剤併用又はホルモン避妊薬（経口剤、経皮剤、注射剤又は埋め込み剤）。また、治験期間中及び治験終了／退院後 45 日間、精子を提供しないことに同意した者。

7) 同意説明文書を理解し、自由意思による同意を文書で得られた者
8) 日常的に排尿することが可能であり、便通が 1 日 1～2 回の者
9) 投与懸濁液 60 mL を飲み下すことができる者

【除外基準】

1) 重要な代謝系疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、神経系疾患又は精神疾患の既往及び臨床的兆候のある者
2) 治験責任医師が認めた場合を除いて、薬物に対する過敏症又はアレルギーの既往がある者
3) 経口剤の吸収及び／又は排泄に影響を与える可能性のある胃又は腸の手術又は切除術の既往がある者。なお、虫垂切除、ヘルニアの修復及び／又は胆嚢摘出術は治験責任医師の裁量で認められた場合は組み入れ可能とした。
4) 臨床的に重要であると治験責任医師が判断した心電図異常所見の既往又は合併のある者
5) 入院前 1 年以内にアルコール依存又は薬物依存の既往がある者
6) 入院前 12 ヵ月以内に他の放射性標識薬剤の治験に 2 回以上参加した者。以前に参加した放射性薬剤の試験の治験薬の投与は本治験の入院 6 ヵ月以上前で、本治験と以前の試験の放射線被曝量の合計が安全と考えられる推奨レベルの範囲内でなければならない（米国連邦規則 21 巻 361.1 条に基づき、全身の年間許容被爆量は 5,000 mrem 未満）。
7) 入院前 12 ヵ月以内に大量の放射線の被曝（X 線や CT の連続撮影、バリウム造影剤服用又は被曝量のモニターが必要とされる仕事への従事など）があった者
8) 入院前 6 ヵ月以内にタバコ含有製品又はニコチン含有製品（巻きタバコ、パイプ、葉巻、かみタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンドロップ又はニコチンガムを含むが、これらに限定しない）を使用した者
9) 他の治験に参加し、治験薬を投与されてから入院までが半減期の 5 倍の期間以内又は 30 日以内の者
10) 入院前 14 日以内に医療用医薬品を使用した者。ただし、治験責任医師により許可された場合を除く。
11) 入院前 30 日以内に CYP3A4 を誘導又は阻害する薬剤を使用した者。プロトコールにリストされた薬剤を含むが、これらに限定しない。
12) 入院前 7 日以内に OTC 薬、一般用医薬品（ビタミン、ミネラル、及び植物療法／ハ

ーブ系／植物由来製剤など）を服用した者。ただし、治験責任医師が許可した場合を除く。

13) 入院前 72 時間以内にアルコール含有、グレープフルーツ含有又はカフェイン含有の食物又は飲料を摂取した者。ただし、治験責任医師により許可された場合を除く。
14) 末梢静脈の確保が難しいと判断された者
15) スクリーニング検査 30 日前から治験終了までに全血を、又はスクリーニング検査 2 週間前から治験終了までに血漿を供与した者
16) 入院前 2 ヵ月以内に血液製剤を投与された者
17) 被験者が本治験に参加及び／又は完了できないと治験責任医師が判断する急性又は慢性の疾患を有する者
18) Day −1 から退院まで、過激な運動を控える意思がない者

目標被験者数

6 名

［目標被験者数の設定根拠］

同様の薬物動態試験の被験者数に基づき設定した。検出力に基づいて設定しなかった。

治験薬

[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg：150 μCi [5.55 MBq]を含む懸濁液（0.5%メチルセルロース 60 mL）

用法・用量

FDA 標準高脂肪の朝食を 25 分で摂り、最後の 5 分で[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg（150 μCi）懸濁液をボトルから服用し、合計 180 mL の水で 3 回に分けてボトルを洗浄し、洗浄液を服用した。

［投与量の設定根拠］

臨床用量は現在実施中の第 3 相試験で 40、80 及び 120 mg で評価されている。本試験の投与量は推定臨床有効用量の範囲で忍容性があると予想される投与量を選択した。

併用治療

- 他の治験薬は入院前 30 日以内若しくは当該治験薬の半減期の 5 倍の期間以内の使用を禁止した。
- 入院前 14 日以内はすべての医療用医薬品の使用を禁止した。入院前 7 日以内はすべての OTC 薬、一般用医薬品（ビタミン、ミネラル、及び植物療法／ハーブ系／植物由来製剤など）の使用を禁止した。ただし、治験責任医師が許可した場合は使用可能とした。

- 入院前 72 時間以内はアルコール、グレープフルーツ又はカフェイン含有の食物又は飲み物の摂取を禁止した。
- 入院（Day −1）前 4 週間以内及び治験期間中は、CYP3A4 を誘導又は阻害する食物又は飲み物の摂取は禁止した。
- 治験期間中は、他の併用薬を治験責任医師の許可なしに服用することは禁止した。ただし、医学的に緊急性があるとみなされる場合は例外とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能、ルラシドン濃度及び代謝物（ID-11614、ID-14283 及び ID-14326）濃度、全血中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能濃度
- 尿中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能濃度
- 糞便中[^{14}C]-ルラシドン由来総放射能濃度

(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。
- 12 誘導心電図：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。
- 臨床検査（血液生化学的検査、全血球計算、尿検査）：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診察：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 12-1　調査、観察、検査項目及び時期

検査時期 / 検査項目	スクリーニング検査 (Day -28～ -2)	入院 (Day -1)	Day 1	Day 2	Day 3～7	退院／治験終了 (Day 8～28)
本治験のための入院 [a]		X	X	X	X	退院
既往歴 [b]	X	X				
診察 [c]		X				X
同意取得	X					
人口統計学的データ	X					
12 誘導心電図 [d]	X	X	X	X		X
バイタルサイン [e]	X	X	X	X	X	X
問診 [f]		X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X
治験薬の投与 [g]			X			
薬物動態／総放射能評価用採血（血清） [h]			X	X	X	X
総放射能評価用採血（全血） [i]			X	X	X (Day 4, 7 のみ)	X
代謝物同定用採血（血清） [j]			X	X	X	X
薬物動態／総放射能評価用採尿 [k]		X	X	X	X	X
総放射能評価用糞便採取 [l]		X	X	X	X	X
臨床検査 血液生化学的検査、全血球計算、尿検査	X	X				X
肝炎及び HIV 検査	X					
薬物検査 [m]	X	X				

a) 被験者は、退院の条件を満たしても Day 8（投与後 168 時間）までは退院できないこととした。Day 8 の朝までに退院条件が満たされなかった場合、最長 28 日まで入院し、全血、血清、尿及び糞便の検体は、退院の条件が満たされるか別途治験責任医師と治験依頼者が合意するまで総放射能測定のため採取を続けた。
b) スクリーニング検査で BMI を測定し、入院時（Day -1）に既往歴の中間確認を実施した。
c) 入院時には全般的な診察を行い、退院時には簡易の診察を行った。
d) 12 誘導心電図はスクリーニング検査時、入院時、投与前、投与後約 24 時間及び退院時に測定した。
e) バイタルサイン（口腔体温、呼吸数、臥位血圧及び脈拍数）はスクリーニング検査時、入院時、投与前、投与後約 2 及び 4 時間、投与後 24 時間ごと、退院前に測定した。
f) 問診は、入院時及び投与後の各バイタルサイン測定時に実施した。
g) [Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を 60 mL の懸濁液として食後に単回経口投与した。
h) 血清中の薬物動態及び総放射能測定のための採血は以下の時間に実施した；投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間。血清中総放射能測定用に、退院条件が満たされるまで 48 時間ごとに採血した。
i) 総放射能の血球分配率測定のための血液検体は、以下の時間に採取した；投与前、投与後 1.5、4、24、72 及び 168 時間
j) 血清中の代謝物の検索と同定のための血液検体は、以下の時間に採取した；投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間

k) 総放射能測定のための尿検体は以下の間隔で蓄尿した；投与前 24 時間～0（投与前）、投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間、以後退院条件が満たされるまで 24 時間間隔
l) 総放射能測定のための糞便検体は以下の間隔で採取した；投与前 24 時間～0（投与前）、投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間、以後退院条件が満たされるまで 24 時間間隔
m) 薬物検査のうちアルコールの検査はスクリーニング検査時は実施せず、入院時に実施した。

評価項目

(1) 薬物動態

- 被験者ごとに血清中のルラシドン、総放射能、代謝物（ID-11614、ID-14283 及び ID-14326）について、モデルに依存しない方法で、可能な限り以下の薬物動態パラメータを算出した。

C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$

- 総放射能の AUC に対するルラシドン及び代謝物の AUC の比、並びにルラシドンの AUC に対する代謝物の AUC の比を算出した。
- 被験者ごとに赤血球に分布した血液中放射能の割合（血球分配率 RBC%）を算出した。
- 被験者ごとに尿中放射能の A_{eu}、排泄率、CL_R 及び糞便中放射能の A_{ef}、排泄率を算出した。

(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、診察

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験薬が投与され､少なくとも評価可能な薬物動態データが 1 ポイント以上ある被験者の集団。

2) 安全性解析対象集団

治験薬が投与され、少なくとも 1 回以上投与後の安全性評価がされた被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

薬物動態パラメータについて記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数）を算出した。正式な統計解析は、実施しなかった。また、ルラシドンの t_{max} の中央値の 2 倍までに嘔吐が発現した場合､その被験者の薬物動態データは解析から除外することとした。

(3) 安全性評価項目

有害事象は MedDRA version 10.1 を用いて、SOC 及び PT 別、重症度別に発現被験者数を集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図は、計量値は時期ごとの結果及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。計数値は、時期ごとの頻度を集計した。診察所見は一覧に示した。

実施国及び実施医療機関

米国の単一施設

試験期間

2008 年 8 月

12.2 治験対象被験者

12.2.1 被験者の内訳

本治験に登録された 6 名のうち 5 名が治験を完了した。1 名は同意撤回により Day 2 に治験を中止した。

12.2.2 解析対象集団

治験薬を投与された 6 名の被験者すべてが、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。

12.2.3 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. 12-2 に示した。