表 2.7.6. 12-2　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）

		被験者数 N=6
年齢（歳）［Mean (Min-Max)］		27 (22-38)
身長（cm）［Mean (Min-Max)］		177.7 (167.2-191.7)
体重（kg）［Mean (Min-Max)］		77.6 (68.6-99.4)
BMI［Mean (Min-Max)］		24.6 (22.1-27.3)
性別［n (%)］	男性	6 (100.0)
民族［n (%)］	ヒスパニック系又はラテン系でない	6 (100.0)
人種［n (%)］	White	4 (66.7)
	Black or African American	2 (33.3)

添付資料 5.3.3.1.07 Table 9 引用

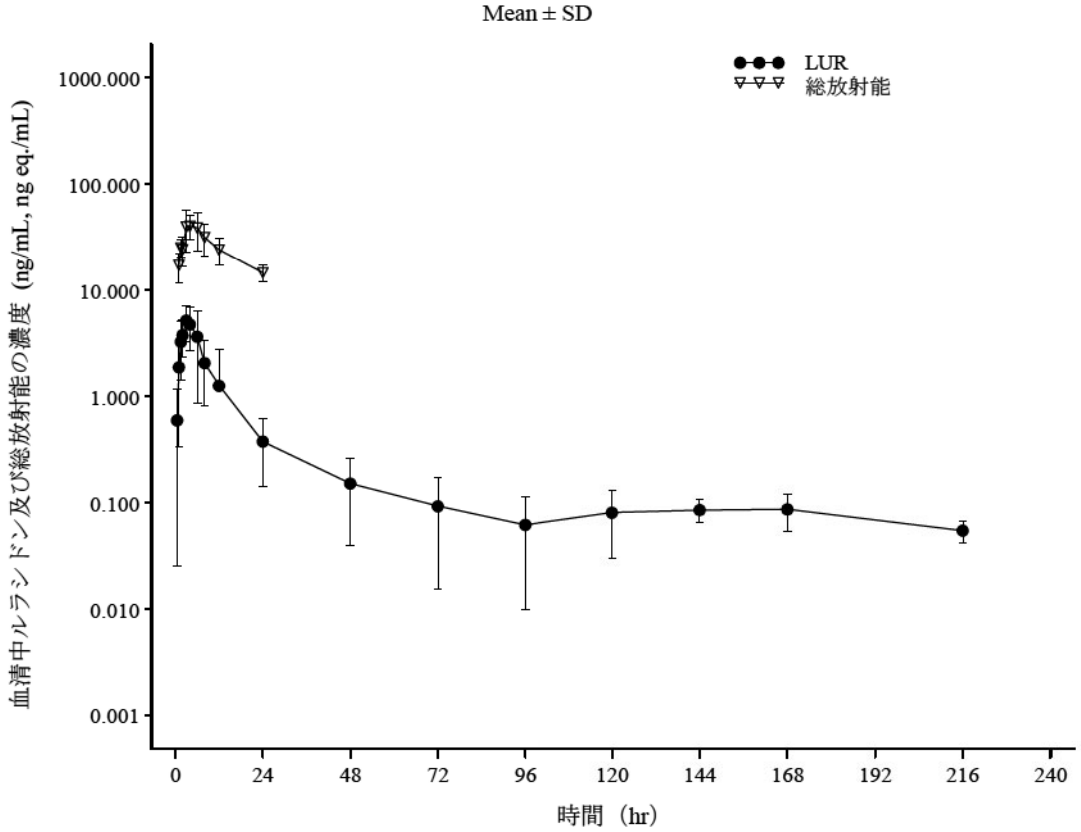
12.3　薬物動態

12.3.1　血清中

(1) ルラシドン及び総放射能

血清中ルラシドン及び総放射能の濃度推移を図 2.7.6. 12-1 に、血清中ルラシドン及び総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 12-3 に示した。[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg を食後に単回経口投与したとき、血清中ルラシドン及び総放射能の t_{max}（中央値）はそれぞれ 3.02 時間及び 4.00 時間であった。$t_{1/2}$（平均値、以下同様）はそれぞれ 49.4 時間及び 8.66 時間であった。C_{max} はルラシドン（5.70 ng/mL）に対して総放射能（49.2 ng eq./mL）が約 8.63 倍高かった。また $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、ルラシドンはそれぞれ 54.3 ng·hr/mL 及び 58.0 ng·hr/mL、総放射能はそれぞれ 453 ng eq.·hr/mL 及び 596 ng eq.·hr/mL で、$AUC_{0\text{-}t}$は 8.34 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 10.3 倍総放射能が高かった。これらの結果から、総放射能の多くが代謝物に由来していることが示唆された。

図 2.7.6. 12-1　血清中ルラシドン及び総放射能の濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.1.07 Figure 1 引用

表 2.7.6. 12-3　血清中ルラシドン及び総放射能の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)[a)]	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)[a)]	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)[a)]	λz (l/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
LUR	N	6	6	6	6	6	6
	Mean	5.70	3.42	54.3	58.0	0.0333	49.4
	SD	2.11	1.50	35.4	39.0	0.0376	42.2
	Min	2.86	1.50	26.8	27.4	0.00671	6.51
	Median	5.94	3.02	35.9	38.2	0.0231	32.8
	Max	8.76	6.00	111	121	0.106	103
	CV%	37	44	65	67	113	85
総放射能	N	6	6	6	4	5	5
	Mean	49.2	4.50	453	596	0.103	8.66
	SD	16.8	2.17	226	280	0.0648	4.05
	Min	28.6	2.00	190	260	0.0540	3.35
	Median	49.8	4.00	470	648	0.0661	10.5
	Max	69.2	8.00	713	828	0.207	12.8
	CV%	34	48	50	47	63	47

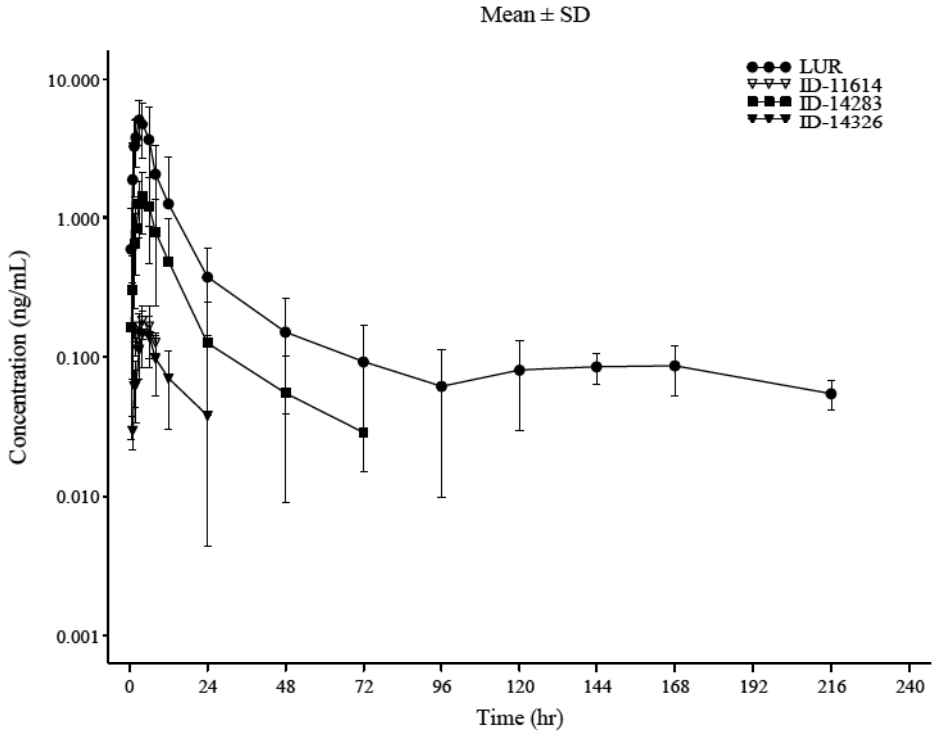
a)　総放射能の単位は ng eq./mL 及び ng eq.·hr/mL
添付資料 5.3.3.1.07 Table 11 引用

(2) 代謝物（ID-11614、ID-14283 及び ID-14326）

血清中ルラシドン及び代謝物の濃度推移を図 2.7.6. 12-2 に、血清中代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 12-4 に示した。[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg を食後に単回経口投与したとき、血清中の ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の t_{max}（中央値）はそれぞれ 5.00 時間、4.00 時間及び 5.00 時間であった。また、C_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 0.178 ng/mL、1.55 ng/mL 及び 0.168 ng/mL であった。$t_{1/2}$ は、ID-14283 及び ID-14326 でそれぞれ 7.78 時間及び 4.81 時間であった。

また、ルラシドンに対する代謝物の比は、AUC_{0-t} では、ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 でそれぞれ 0.0196、0.264 及び 0.0246、$AUC_{0-\infty}$ では、ID-14283 及び ID-14326 でそれぞれ 0.263 及び 0.0343 であった。これらの結果から ID-14283 は、これら 3 種類の代謝物の中でルラシドンの主要な代謝物であることが示唆された。また、総放射能に対する代謝物の AUC の比からも、ID-14283 が主要な化合物であることが示唆された。

図 2.7.6. 12-2　血清中ルラシドン及び代謝物の濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.1.07 Figure 3 引用

表 2.7.6. 12-4　ルラシドン代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	λz (l/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ID-11614	N	6	6	4	0	0	0
	Mean	0.178	4.58	0.819	NA	NA	NA
	SD	0.0696	1.80	0.354	NA	NA	NA
	Min	0.102	1.50	0.373	NA	NA	NA
	Median	0.168	5.00	0.890	NA	NA	NA
	Max	0.276	6.00	1.12	NA	NA	NA
	CV%	39	39	43	NA	NA	NA
ID-14283	N	6	6	6	6	6	6
	Mean	1.55	4.08	14.5	15.1	0.0981	7.78
	SD	0.727	1.74	10.7	10.7	0.0307	2.89
	Min	0.648	1.50	5.87	6.42	0.0531	4.90
	Median	1.64	4.00	11.4	12.1	0.0976	7.23
	Max	2.27	6.00	34.0	34.6	0.141	13.1
	CV%	47	43	73	71	31	37
ID-14326	N	6	6	6	3	3	3
	Mean	0.168	5.00	1.23	1.90	0.167	4.81
	SD	0.0654	1.10	0.706	0.915	0.0700	2.38
	Min	0.0921	4.00	0.516	1.11	0.0923	3.00
	Median	0.171	5.00	1.14	1.69	0.177	3.92
	Max	0.257	6.00	2.50	2.91	0.231	7.51
	CV%	39	22	57	48	42	50

NA：該当せず
添付資料 5.3.3.1.07 Table 13 引用

12.3.2　尿中及び糞便中

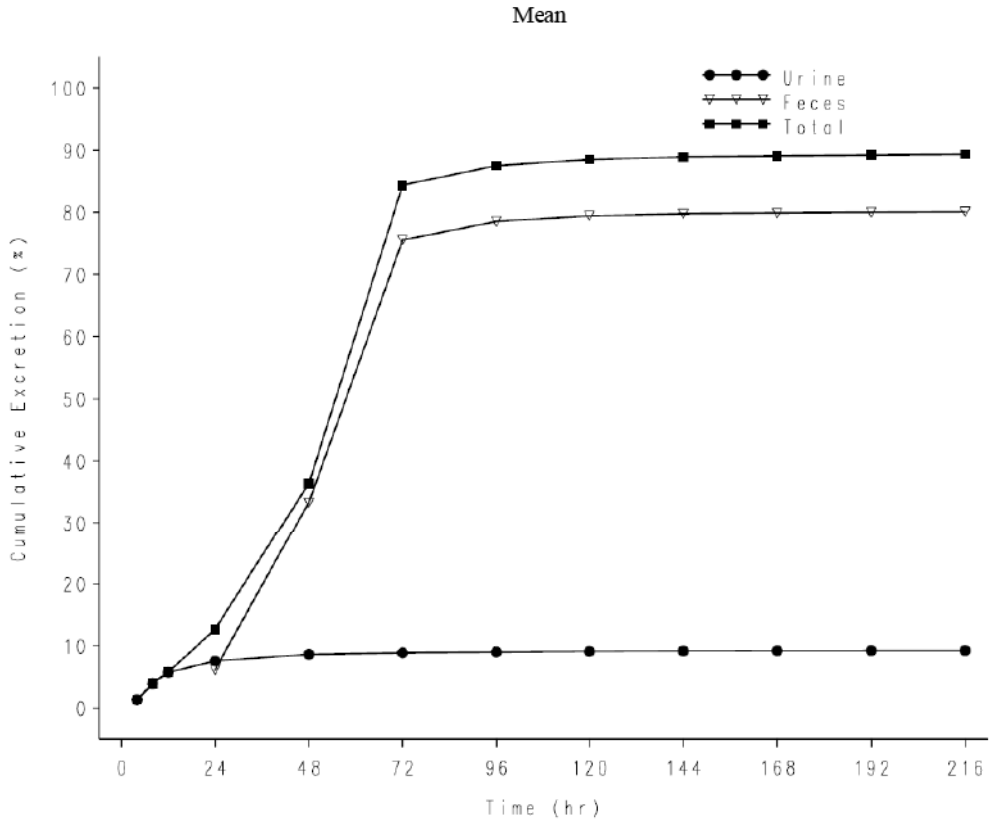
投与後 216 時間までの尿中及び糞便中の総放射能の排泄量及び排泄率を表 2.7.6. 12-5 に、尿中及び糞便中への累積総放射能排泄率の推移を図 2.7.6. 12-3 に示した。総放射能の平均排泄率は尿中 9.19%、糞便中 80.1%、合計約 89.3%であった。この結果から投与後 216 時間までに投与放射能の大部分が排泄され、主な排泄経路が尿中排泄ではないことが示された。

表 2.7.6. 12-5　尿中及び糞便中の総放射能の排泄量及び排泄率（薬物動態解析対象集団）

		総放射能排泄（投与後 216 時間）	
		総 Ae (mg eq.)	総排泄率 (%)
尿中	N	6	6
	Mean	3.51	9.19
	SD	0.844	2.39
	Min	1.85	4.69
	Median	3.82	9.79
	Max	4.17	11.6
	CV%	24	26
糞便中	N	5	5
	Mean	30.2	80.1
	SD	2.39	6.21
	Min	27.6	73.3
	Median	29.5	78.6
	Max	33.9	87.6
	CV%	8	8
合計		33.71	89.29

被験者番号[redacted]は Day 2 にて治験中止となった。
添付資料 5.3.3.1.07 Table 12 引用

図 2.7.6. 12-3　累積総放射能排泄率の推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.1.07 Figure 2 引用

12.3.3 血球分配率

[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg 投与後、総放射能の平均血球分配率は投与後 1.5 時間及び 4 時間後の 2 時点で約 12%であった。このことから、総放射能の大部分は投与後時間にかかわらず血球以外（血漿）に存在していることが示された。

12.3.4 代謝物の検索及び同定

(1) 尿中及び糞便中

[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg を投与後 48 時間までに尿中に排泄された放射能中に存在する代謝物のうち、ID-15001（投与量の 1.50%）が最も高い排泄率を示した。ルラシドンは本試験の分析感度では尿中に検出されなかった。糞便中に投与後 96 時間までに排泄された放射能の大部分はルラシドン由来であり、平均値は投与量の 50.8%であった。

(2) 血清中

[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg を投与後 8 時間までの血清中放射能に占める割合は、ルラシドンが 11.42%で最も高く、ID-20221（7.91%）、ID-15001（6.71%）、ID-14324（6.46%）の順であった。他の同定された代謝物の比率は 4.27%以下であった（ID-20222、ID-14283、dioxy-ID-14323、trioxy-M21、ID-20222 の異性体、ID-15002、keto-N-dealkyl-M21、ID-14323、ID-11614 及び N-dealkyl-M21）。その他の未同定の代謝物はそれぞれ 3.32%以下であった。HPLC で総放射能の $AUC_{0\text{-}8}$ の 11.80%に相当する代謝物ピークが認められたが、LC-MS/MS 分析した結果、hydroxyl-keto-ID-15002 及び keto-ID-15002 の混合物であり、それぞれ総放射能の $AUC_{0\text{-}8}$ の 7.49%及び 4.31%と見積もられた。

12.4 安全性

12.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（related）」「多分関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「多分関連なし（unlikely to be related）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

治験薬を投与された 6 名の被験者すべてを安全性解析対象集団とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 12-6 に示した。治験薬を投与した 6 名の被験者のうち、2 名に 4 件の有害事象が発現した。治験中止に至った有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6. 12-6　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	発現件数 N=6
有害事象	4 (n=2)
軽度	4 (n=2)
副作用	4 (n=2)
治験中止に至った有害事象	0
死亡	0
重篤な有害事象	0

添付資料 5.3.3.1.07 Table 15 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 12-7 に示した。発現した 4 件の有害事象は、1 名に発現した上腹部痛、便秘及び下痢、他の 1 名に発現した酩酊感で、すべて軽度と判定された。治験薬との因果関係は、上腹部痛、便秘及び下痢は「関連あるかもしれない」、酩酊感は「関連あり」と判断され、すべて副作用であった。

表 2.7.6. 12-7　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC PT	有害事象 N=6	副作用 N=6
合計	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)
上腹部痛	1 (16.7)	1 (16.7)
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)	1 (16.7)
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	1 (16.7)
酩酊感	1 (16.7)	1 (16.7)

MedDRA/J ver. 10.1
被験者数 (%)
添付資料 5.3.3.1.07 Table 14.3.1-3、Table 16 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。

12.4.2 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。

12.5 まとめ

健康成人 6 名を対象に、懸濁液として[Isothiazolyl-3-^{14}C]-ルラシドン 40 mg（150 μCi [5.55 MBq]）を単回経口投与したときの総放射能、ルラシドン及び代謝物の薬物動態、安全性及び忍容性について検討した。治験薬を投与された 6 名の被験者すべてが安全性及び薬物動態解析対象集団に採用された。

- 尿中及び糞便中の総放射能排泄率（平均値）は、それぞれ 9.19%及び 80.1%で、合計約 89.3%であった。この結果から投与後 216 時間までに放射能は排泄され、糞便中への排泄が総放射能の主な排泄経路であることが示唆された。尿中及び糞便中への総放射能排泄の大部分（84%）は、投与後 72 時間までに認められた。
- 総放射能の血球分配率（%）から、時点にかかわらず血液中総放射能の大部分が、血球以外に分布していることが示唆された。
- 血清中の総放射能の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（いずれも平均値）は、それぞれルラシドンの 8.34～10.3 倍であった。このことから、総放射能の大部分が代謝物に由来していることが示唆された。
- ルラシドンに対する代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の AUC_{0-t} の比は、それぞれ 0.264、0.0246 及び 0.0196 であり、ID-14283 の比率は他の 2 代謝物に比べて高かった。同様に $AUC_{0-\infty}$でも ID-14283 の比率が他の 2 代謝物に比べて高かった。
- 血清、尿及び糞便中で同定された代謝物は、いずれも動物で認められおり、単独で曝露量が血清中総放射能の 10%を超えるものはなかった。第 2 相（抱合）代謝物は認められなかった。この試験での代謝物検索及び同定結果から推定される代謝経路を別報告書に記載した。
- 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、診察、12 誘導心電図の結果から、今回の健康成人男性でのルラシドンの忍容性は良好であった。
- 試験を通じて、臨床上問題となる変化や所見は認められなかった。

13. 国内患者 PK 試験（PK-J017）

評価資料 5.3.3.2.01

13.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

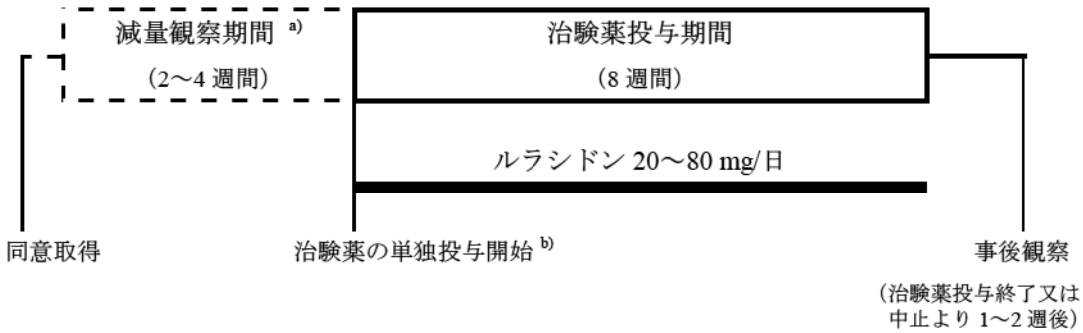
試験の目的

統合失調症患者（ICD-10 診断基準）を対象として、ルラシドンの定常状態下での薬物動態の検討を主たる目的とし、併せて有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン

非盲検、無対照、漸増漸減法

図 2.7.6. 13-1　治験のフローチャート



a) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者のみ
b) 抗精神病薬による前治療のある場合、前治療薬（抗精神病薬）の投与を中止し、wash-out を実施せず、治験薬の単独投与に切り替えた。

(1) 減量観察期間（2～4 週間）

前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者では、治験薬投与開始前に減量観察期間を 2～4 週間設定し、12 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

(2) 治験薬投与期間（8 週間）

ルラシドンを 1 日 1 回、8 週間投与した。初回投与量は 20 mg/日とし、有効性及び安全性を考慮して 20 mg/日から最高 80 mg/日までの範囲で適宜増減した。増減量の単位は 20 mg/日とした。

［対照薬の設定根拠］

本治験は、国内で統合失調症患者を対象としたルラシドンの初期の治験であり、薬物動

態の検討を主たる目的としていること、及び副作用の発現や効果不足による症状悪化の危険性を考慮し、無対照、漸増漸減法とした。

対象

統合失調症患者

【選択基準】

1) ICD-10 診断基準による統合失調症患者
2) 初発例、再発例を含む新鮮例、又は既に抗精神病薬の投与を受けている患者のうち登録時に以下のいずれかの状態像を呈する患者
   a) 幻覚、妄想が前景の患者
   b) 妄想が前景の患者
   c) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I（新鮮な破瓜型など）の患者
   d) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II（慢性経過、症状固定のもの）の患者
   e) 神経症様状態が前景の患者
   f) うつ状態が前景の患者
3) 入院患者
4) 同意取得時年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者
5) 本治験の目的、内容等を理解し、自由意思による同意を文書で得られた患者。ただし、医療保護入院の場合は、代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた患者。

【除外基準】

1) 悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴のある患者、自殺念慮の強い患者
2) 糖尿病患者で、生活指導、薬物療法によっても HbA1c 値が 8.0%以上で改善されない患者
3) パーキンソン病の患者
4) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症又は既往歴がある患者
5) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者又は授乳婦
6) 薬物アレルギーの既往歴のある患者
7) 薬物乱用歴、アルコール乱用歴のある患者
8) 昏睡状態又はバルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
9) 治験薬投与開始日前 6 ヵ月以内に、他の治験又は製造販売後臨床試験（市販後臨床試験を含む）に参加していた患者
10) 本治験以前にルラシドンの投与を受けたことのある患者
11) 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患者

目標被験者数

薬物動態解析対象被験者として 24 名

［目標被験者数の設定根拠］

4 用量（20 mg、40 mg、60 mg、80 mg）について、薬物動態パラメータの用量反応性を検討するために、1 用量当たり 6 名以上を目標として設定した。なお、目標被験者数の設定に当たり、統計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

用法・用量

ルラシドンを 1 日 1 回、朝食後に経口投与した。初回投与量は 20 mg/日とし、有効性及び安全性を考慮して 20 mg/日から最高 80 mg/日までの範囲で適宜増減した。増減量の単位は 20 mg/日とした。

投与期間は 8 週間とした。

＜増減量の目安＞

症状の改善が不十分な場合で、特に問題となる有害事象を認めない場合は、原則として 1 週間単位で慎重に増量することとした。ただし、症状（原疾患）の悪化がみられ、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は 1 週間未満での増量も可とした。特に問題となる有害事象が認められた場合は適宜減量することとした。

［投与量の設定根拠］

高用量での副作用の発現や低用量での効果不足による症状悪化の危険性を考慮し、低用量から有効性及び安全性を確認しながら適宜増減することとした。

海外 P2a 試験（P2-G006）では、40 mg/日及び 120 mg/日投与は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、40 mg/日は有効性の期待できる投与量と考えられた。初回投与量は、日本人を対象とした国内単回投与試験（SAD-J019）の結果、30 mg/日でほか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/日でも有意ではないものの抑制がみられたことから、P2-G006 試験での有効量（40 mg/日）の半量であり、抗精神病薬として有効である可能性がある 20 mg/日を設定した。最高用量は、P2-G006 試験では 40 mg/日に比べて 120 mg/日でアカシジア、嘔気などの発現頻度が高かったことから、海外単回投与試験（SAD-G001）で忍容性が確認されている 80 mg/日を設定した。なお、日本人の健康成人を対象とした SAD-J019 試験及び国内反復投与試験（MD-JP13）では、30 mg/日までの単回投与及び 10 mg 1 日 2 回の 7 日間反復投与時の安全性しか確認していないことを考慮して、初回投与以後は有効性及び安全性を確認

しながら、20 mg/日単位で段階的に増減することとした。

［投与期間の設定根拠］

P2-G006 試験では前治療薬を 3～7 日間かけて wash-out した急性増悪期の統合失調症の患者を対象に 6 週間投与としたが、本治験では前治療薬を wash-out しないことから、国内 P2a 試験（P2-J016）と同様、投与期間は P2-G006 試験の投与期間より長く、8 週間とした。

併用治療

(1) 前治療の有無と治験薬の投与開始方法

1) 抗精神病薬による前治療のない場合は、直ちに治験薬の単独投与を開始した。
2) 抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）が投与されている場合は、デポ剤最終投与から 4 週間以上経過後に治験薬の単独投与を開始した。
3) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日以下の患者の場合は、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。
4) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者では、治験薬投与開始前に観察期間を 2～4 週間設定し、12 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

(2) 併用禁止

治験薬投与期間中は、以下の薬剤の併用を禁止した。なお、治験薬投与開始後にこれらの薬剤の使用が必要になった場合は、治験薬の投与を中止することとした。

1) ケトコナゾール及びその他の CYP3A4 による代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤
2) 治験薬及び市販後臨床試験薬

(3) 併用制限

1) 治験薬投与期間中、他の抗精神病薬（統合失調症以外の効能を持つベゲタミン、レボメプロマジン、チオリダジン、スルピリドを含む）、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウムの投与は行わないこととした。ただし、原疾患（症状）の悪化がみられた場合は、カルバマゼピンを除き、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき使用を可とした。
2) 治験薬投与期間中、新たな向精神薬の投与は行わないこととした。ただし、治験薬投与開始後に不穏（興奮）、焦躁などが発現した場合は、ロラゼパムの頓用（1 日 3 mg まで・2～3 回分服）を可能な限り精神症状評価の 12 時間以上前に行うこととした。
3) 治験薬投与開始前に抗パーキンソン薬を使用している場合は、適宜漸減し、中止することとした。ただし、錐体外路症状が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき抗パーキンソン薬の使用を可とした。
4) 不眠が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき CYP3A4 で

代謝されないベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬（エスタゾラム、ロルメタゼパム、ニトラゼパム等）の使用を可とした。

5) 合併症に対する薬剤は併用しても良いが、可能な限り、治験期間中は用法・用量を変更しないこととした。

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、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）

(2) 有効性

- Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）: BPRS 日本語版を用い、18 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- 全般改善度：前治療薬がない場合は治験薬投与開始前と比較した改善度を 1～8 の 8 段階で評価した。前治療薬がある場合は前治療薬の改善度を 2～8 の 7 段階で同様に評価した。なお、他の抗精神病薬、バルプロ酸ナトリウム又は炭酸リチウムを併用する場合、及び精神症状評価の前（12 時間未満）ロラゼパムを頓用する場合は、その前に治験薬の全般改善度を評価する（治験薬投与終了時又は中止時の評価は行わない）こととした。

(3) 安全性

- 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）：薬原性錐体外路症状の評価で、8 項目の個別症状及び 1 項目の総括評価の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- 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・異常を判定した。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び体重：異常変動の有無を判定した。

表 2.7.6. 13-1　観察、検査項目及び時期

検査時期 / 検査項目		観察開始日	観察期間中	投与開始前	投与期間中 1週目	2週目	3週目	4週目	6週目	8週目	中止時	事後観察（投与終了又は中止より1～2週後）
被験者背景		□		●								
服薬状況					●	●	●	●	●	●	●	
診察		□	□	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重				●				●		●	●	
バイタルサイン		□	□	●	●	●	●	●	●	●	●	
精神症状評価	BPRS 評価			●	●	●	●	●	●	●	●	
	全般改善度			△						●[a]	●	
DIEPSS 評価				●	●	●	●	●	●	●	●	
臨床検査				●		◎		●		●	●	
12 誘導心電図				●		●		●		●	●	
血清中薬物濃度測定				●	●[b]							
有害事象					← 投与開始後随時観察 →							

□ 前治療薬の減量が必要な場合（抗精神病薬のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者）のみ同意取得後に実施
● 必須
◎ 血糖、HbA1c のみの検査
△ 前治療薬を服薬している場合のみ実施
a) 他の抗精神病薬、バルプロ酸ナトリウム又は炭酸リチウムを併用する場合、及びロラゼパムの頓用を精神症状評価の前（12 時間未満）に行う場合は、その前に実施（投与 8 週目又は中止時の評価は行わない）。
b) 同一用量で 6 日間以上投与された場合に実施（可能な被験者では 2 用量について実施）

評価項目

(1) 薬物動態

- 各用量での血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の C_{max}、C_{min}、AUC_{0-24} 及び t_{max}

(2) 有効性

1) 主要評価項目

- 投与終了時（又は中止時）の BPRS 合計スコアの変化量

2) 副次的評価項目

- 全般改善度

(3) 安全性

- 有害事象及び副作用

- 臨床検査値（プロラクチンを含む）、バイタルサイン、体重
- DIEPSS 合計スコア及び症状別スコアの変化量
- 抗パーキンソン薬の併用割合

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

同一用量の治験薬を 6 日間以上投与され、血清中薬物濃度データが得られたすべての被験者集団。

2) 有効性解析対象集団

有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。

対象の選択基準 1) 及び 2) を満たす被験者で、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に BPRS が 1 回以上評価された被験者集団。

3) 安全性評価対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) データの取り扱い

BPRS 及び DIEPSS の評価に欠測が生じた場合、欠測が生じた時点までの評価のうち、最後の評価で欠測値を代用した（LOCF）。

(3) 薬物動態評価項目

採血時の投与量別に薬物動態パラメータの記述統計量（cv、25%点、75%点を含む）を算出した。ルラシドンのみ採血時投与量×薬物動態パラメータの散布図を作成した。また、パワーモデル（べき乗モデル）により C_{max}、C_{min}、AUC_{0-24} の投与量に対する線形性を検討した。

(4) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

投与終了時の投与開始前からの BPRS 合計スコアの変化量について、全体及び最終投与量別に点推定値、両側 95%信頼区間及び標準偏差を算出した。

2) 副次的評価項目

投与終了時の全般改善度について、全体及び最終投与量別の分布を示した。

(5) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：有害事象の解析・集計は MedDRA/J version 8.0 を用いて SOC

及び PT 別に集計した。全体及び発現時投与量別に有害事象及び副作用の発現被験者数を項目ごとに集計し、発現割合を求めた。なお、個々の有害事象及び副作用は、臨床検査値異常とその他の事象に分けて集計した。

- 臨床検査値（プロラクチンを含む）、バイタルサイン、体重：各測定時期での分布を示した。プロラクチン及び体重は、投与後最大及び投与終了時（又は中止時）の投与開始前からの変化量の推定値と両側 95%信頼区間を算出した。投与終了時の変化量は、最終投与量別に同様に解析した。
- DIEPSS 合計スコアの変化量：投与後最大及び投与終了時（又は中止時）の投与開始前からの変化量について、推定値と両側 95%信頼区間を算出した。投与終了時の変化量について、最終投与量別に同様に解析した。
- DIEPSS 症状別スコアの変化量：全体及び最終投与量別に分布を示した。
- 抗パーキンソン薬の併用割合：評価期間ごと、及び全期間を通じての抗パーキンソン薬の併用割合を求めた。

(6) 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

日本の合計 15 医療機関

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

13.2 治験対象被験者

13.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 22 名すべてが登録され、そのうち対象から除外すべきことが判明した 1 名と同意撤回した 1 名の計 2 名を除く、20 名の被験者に治験薬が投与された。16 名が治験を完了し、4 名が中止した。中止理由は、原疾患の症状悪化が 2 名、重大な治験実施計画書違反が 1 名、同意撤回が 1 名であった。

13.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 13-2 に示した。治験薬が投与された 20 名のうち、併用禁止薬が投与された 2 名（CYP3A4 誘導作用を有するリン酸デキサメタゾンナトリウム製剤の投与が 1 名、CYP3A4 の基質であるシンバスタチン製剤の投与が 1 名）を除外した 18 名を、有効性解析対象集団である FAS とした。薬物動態解析対象集団は同一用量の治験薬が 6 日間以上投与された 20 名すべてとしたが、このうち併用禁止薬が投与された 2 名を記述統計量の集計及び用量反応性の解析からは除外した。安全性評価対象集団は治験薬が投与され

た 20 名すべてとした。

表 2.7.6. 13-2　解析対象集団の内訳

解析対象集団	採用	（採用）[a]	除外[b]	合計[b]
FAS	18		4[c]	22
薬物動態解析対象集団	18	2	2	22
安全性解析対象集団	20		2	22

被験者数
a) 併用禁止薬が投与されたため、記述統計量の集計及び用量反応性の解析からは除外した。
b) 同意取得後に治験薬を投与されなかった 2 名を含む。
c) 2 名は同意取得後に治験薬を投与されなかったため、他の 2 名は併用禁止薬が投与されたため除外した。
添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.1-1 引用

13.2.3　被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 13-3 に示した。

表 2.7.6. 13-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		N=18	
性別	男	12	(66.7)
［被験者数（%）］	女	6	(33.3)
年齢（歳）	平均値	47.6	
	標準偏差	11.4	
体重（kg）	平均値	62.4	
	標準偏差	7.2	
病型（DSM-IV）	解体型	3	(16.7)
［被験者数（%）］	緊張型	2	(11.1)
	妄想型	4	(22.2)
	鑑別不能型	3	(16.7)
	残遺型	6	(33.3)
病気の経過　［被験者数（%）］	既に抗精神病薬の投与を受けている	18	(100.0)
減量観察期間	あり	1	(5.6)
［被験者数（%）］	なし	17	(94.4)
前治療薬の改善度	中等度改善	2	(11.1)
［被験者数（%）］	軽度改善	13	(72.2)
	不変	3	(16.7)
BPRS 合計スコア投与開始前値	40 未満	8	(44.4)
［被験者数（%）］	40 以上 60 未満	6	(33.3)
	60 以上 80 未満	4	(22.2)

添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.2-1 引用

13.2.4 投与期間

安全性解析対象集団での平均投与日数は 50.3 日であった。治験薬の投与期間が 7 週間以内（49 日以下）であった被験者は 4 名で、残りの 16 名はすべて、治験実施計画書に規定された 8 週間の投与を完了した。

13.2.5 投与量

安全性解析対象集団での、治験薬投与期間（全期間）中の最大投与量、最終投与量及び最頻投与量の頻度集計を表 2.7.6. 13-4 に示した。

安全性解析対象集団では、全期間中の最大投与量は 80 mg/日が 10 名で最も多く、最終投与量も 80 mg/日が 9 名で最も多かった。全期間中の最頻投与量は 40 mg/日が 9 名で最も多かった。

表 2.7.6. 13-4　全期間中の最大投与量、最終投与量及び最頻投与量別の被験者数（安全性解析対象集団）

	20 mg/日		40 mg/日		60 mg/日		80 mg/日	
最大投与量	0		7	(35.0)	3	(15.0)	10	(50.0)
最終投与量	2	(10.0)	7	(35.0)	2	(10.0)	9	(45.0)
最頻投与量	2	(10.0)	9	(45.0)	3	(15.0)	6	(30.0)

N=20、被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.1-3 引用

13.3 薬物動態

13.3.1 血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ

治験薬が投与された 20 名のうち、2 用量の薬物濃度を測定できた被験者は 12 名であり、20、40、60 及び 80 mg/日投与の薬物動態の評価可能被験者数は、併用禁止薬が投与された 2 名を除いてそれぞれ、6、9、8 及び 7 名であり、いずれも目標として設定した 1 用量 6 名以上であった。

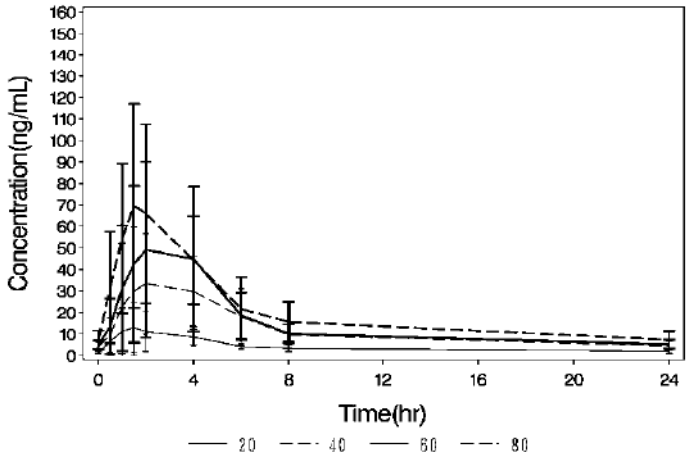
ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中薬物濃度推移を図 2.7.6. 13-2～図 2.7.6. 13-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 13-5 に示した。

ルラシドン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。ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（いずれも平均値、以下同様）は、20、40、60 及び 80 mg/日投与で、それぞれ 16.37、48.33、65.97、79.39 ng/mL 及び 95.16、285.56、362.83、487.39 ng·hr/mL であり、同様に C_{min} は、それぞれ 1.60、4.34、5.01、7.32 ng/mL であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{min} は、いずれも投与量の増加に伴い増加した。t_{max} は、20、40、60 及び 80 mg/日投与で、それぞれ 3.25、3.40、2.20、2.13 時間であり、投与量に関わらずほぼ一定の値を示した。

血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度は、いずれの代謝物も、投与量にかかわらずルラシドンより低く推移した。ルラシドンに対する各代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の比は、

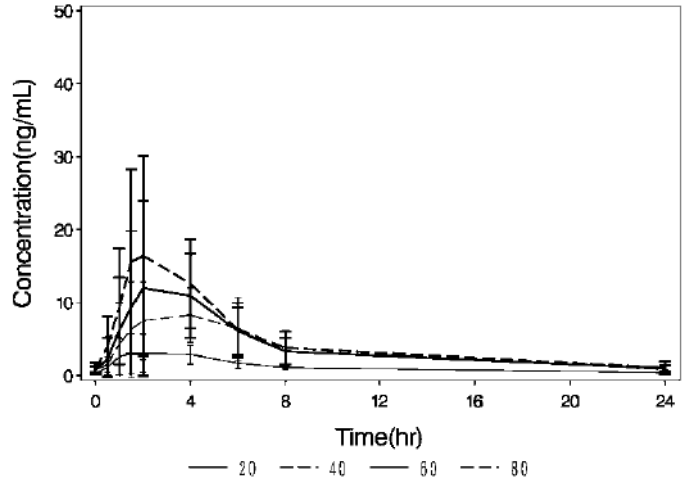
ID-14283 ではそれぞれ約 23～26%及び約 24～29%、ID-14326 ではそれぞれ約 2～3%及び約 2～4%、ID-11614 ではそれぞれ約 3～5%及び約 4～6%であり、いずれの投与量でも同様の値であった。

図 2.7.6. 13-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）



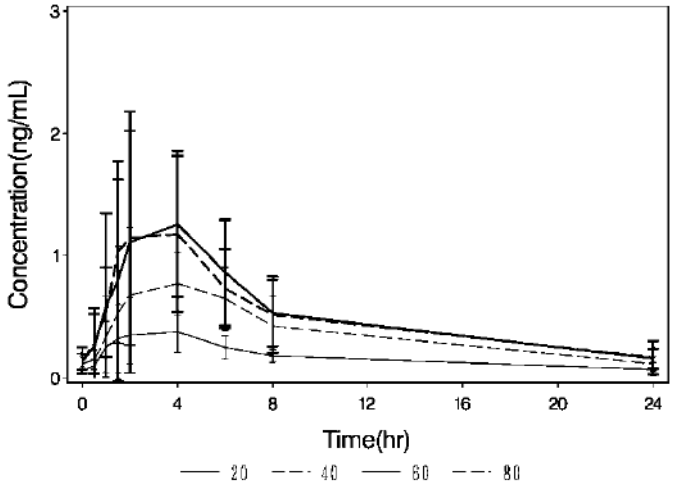
平均値±SD
20 mg/日　n=6（投与 24 時間後のみ n=5）、40 mg/日　n=9、60 mg/日　n=8、80 mg/日　n=7
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.1-1 引用

図 2.7.6. 13-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



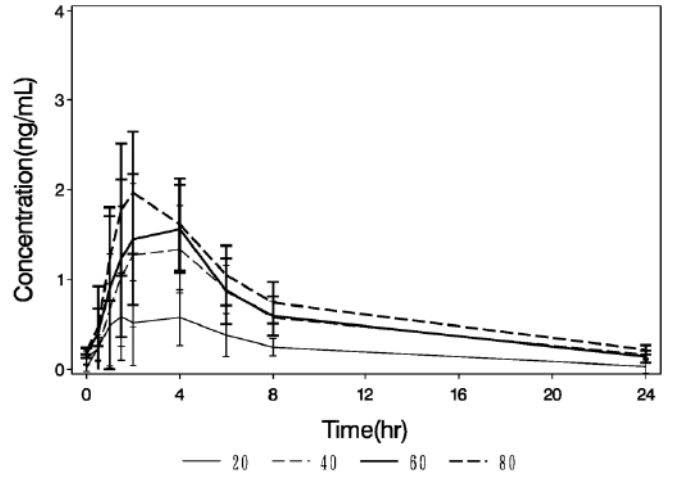
平均値±SD
20 mg/日　n=6（投与 24 時間後のみ n=5）、40 mg/日　n=9、60 mg/日　n=8、80 mg/日　n=7
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.1-2 引用

図 2.7.6. 13-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



平均値±SD
20 mg/日　n=6（投与 24 時間後のみ n=5）、40 mg/日　n=9、60 mg/日　n=8、80 mg/日　n=7
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.1-3 引用

図 2.7.6. 13-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



平均値±SD
20 mg/日　n=6（投与 24 時間後のみ n=5）、40 mg/日　n=9、60 mg/日　n=8、80 mg/日　n=6
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.1-4 引用

表 2.7.6. 13-5　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 (/日)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
LUR	20 mg	6	16.37 ± 8.99	3.25 ± 2.61	1.60 ± 0.59	95.16 ± 29.01 a)
	40 mg	9	48.33 ± 25.35	3.40 ± 1.72	4.34 ± 2.15	285.56 ± 113.37
	60 mg	8	65.97 ± 37.42	2.20 ± 1.11	5.01 ± 1.91	362.83 ± 175.77
	80 mg	7	79.39 ± 41.39	2.13 ± 1.25	7.32 ± 4.33	487.39 ± 211.90
ID-14283	20 mg	6	4.20 ± 2.17	3.88 ± 2.22	0.30 ± 0.14	27.23 ± 7.50 a)
	40 mg	9	12.04 ± 4.52	3.84 ± 1.84	0.80 ± 0.46	83.45 ± 33.62
	60 mg	8	14.98 ± 10.65	2.95 ± 1.07	0.86 ± 0.39	94.42 ± 50.12
	80 mg	7	18.73 ± 12.54	2.34 ± 1.10	0.98 ± 0.81	114.78 ± 67.22
ID-14326	20 mg	6	0.47 ± 0.23	6.65 ± 8.51	0.06 ± 0.03	3.71 ± 1.21 a)
	40 mg	9	1.04 ± 0.41	3.91 ± 1.76	0.11 ± 0.06	8.64 ± 3.18
	60 mg	8	1.45 ± 0.89	3.20 ± 1.05	0.13 ± 0.07	12.28 ± 6.46
	80 mg	7	1.32 ± 0.81	2.74 ± 1.17	0.14 ± 0.11	11.95 ± 6.68
ID-11614	20 mg	6	0.83 ± 0.38	3.32 ± 2.55	0.02 ± 0.04	5.30 ± 2.35 a)
	40 mg	9	1.73 ± 0.48	3.47 ± 1.65	0.13 ± 0.08	13.13 ± 1.94
	60 mg	8	1.94 ± 0.62	2.51 ± 1.23	0.18 ± 0.05	14.23 ± 3.95
	80 mg	6	2.13 ± 0.56	2.53 ± 1.10	0.21 ± 0.04	17.64 ± 3.49

平均値±SD

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

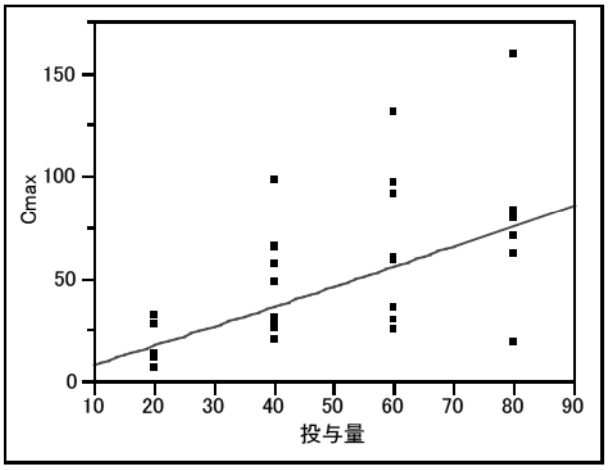
添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.4.1.2-1、11.4.1.2-2、11.4.1.2-3、11.4.1.2-4 引用

13.3.2　薬物動態パラメータの線形性

ルラシドンの C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} について、投与量（mg/body）に対する反応性をべき乗モデル（パワーモデル）によって検討した（体重補正なし）結果を図 2.7.6. 13-6～図 2.7.6. 13-8 及び表 2.7.6. 13-6～表 2.7.6. 13-8 に示した。

べき乗モデルで回帰した結果、投与量に対する $Log(C_{max})$の傾きは 1.11856（95%信頼区間：0.67408～1.56305）、$Log(AUC_{0-24})$の傾きは 1.09832（95%信頼区間：0.75167～1.44498）、$Log(C_{min})$の傾きは 1.00764（95%信頼区間：0.64298～1.37230）であり、C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} のいずれも投与量に対してほぼ線形であった。

図 2.7.6. 13-6　血清中ルラシドンの C_{max} の用量反応性（体重補正なし）
（薬物動態解析対象集団）



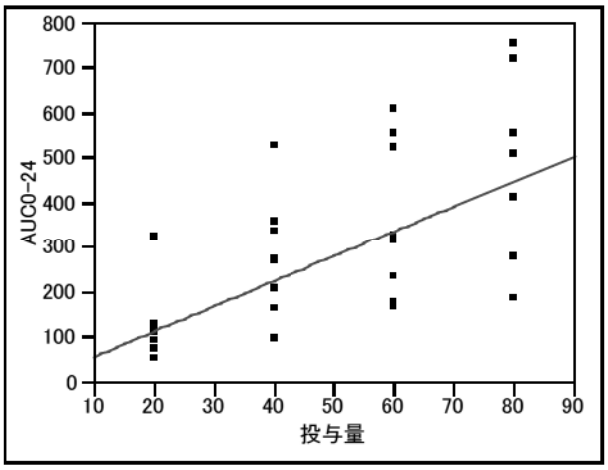
$Log(C_{max}) = -0.54933 + 1.11856\ Log(投与量)$
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.3-1 引用

表 2.7.6. 13-6　血清中ルラシドンの $Log(C_{max})$ と Log(投与量) との
回帰式パラメータの推定値（体重補正なし）（薬物動態解析対象集団）

項	推定値	標準誤差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
切片	-0.54933	0.83556	-2.26090	1.16225
傾き	1.11856	0.21699	0.67408	1.56305

添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.4.1.3-1 引用

図 2.7.6. 13-7　血清中ルラシドンの AUC_{0-24} の用量反応性（体重補正なし）
（薬物動態解析対象集団）



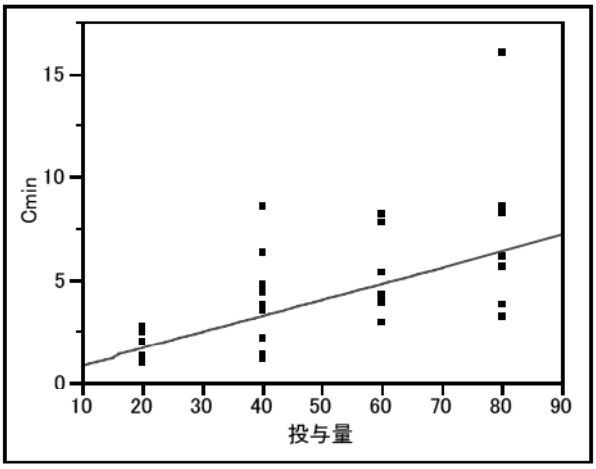
$Log(AUC_{0-24}) = 1.34607 + 1.09832\ Log(投与量)$
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.3-2 引用

表 2.7.6. 13-7　血清中ルラシドンの Log(AUC_{0-24}) と Log(投与量) との
回帰式パラメータの推定値（体重補正なし）（薬物動態解析対象集団）

項	推定値	標準誤差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
切片	1.34607	0.65166	0.01121	2.68093
傾き	1.09832	0.16923	0.75167	1.44498

添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.4.1.3-2 引用

図 2.7.6. 13-8　血清中ルラシドンの C_{min} の用量反応性（体重補正なし）
（薬物動態解析対象集団）



$Log(C_{min}) = -2.51726 + 1.00764\ Log(投与量)$
添付資料 5.3.3.2.01 Figure 11.4.1.3-3 引用

表 2.7.6. 13-8　血清中ルラシドンの Log(C_{min}) と Log(投与量) との
回帰式パラメータの推定値（体重補正なし）（薬物動態解析対象集団）

項	推定値	標準誤差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
切片	-2.51726	0.68551	-3.92146	-1.11306
傾き	1.00764	0.17802	0.64298	1.37230

添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.4.1.3-3 引用

13.4　有効性

13.4.1　主要評価項目

投与前後の BPRS 合計スコア及び投与終了時（中止時を含む、以下同様）の変化量を表 2.7.6. 13-9 及び表 2.7.6. 13-10 に示した。合計スコアは投与開始前より有意に低下し、変化量は-9.2 ± 9.4（平均値 ± SD）であった。

表 2.7.6. 13-9　BPRS 合計スコアの推移（FAS）

時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	18	47.3	14.1	27.0	44.5	79.0
投与終了時	18	38.1	12.7	25.0	32.5	71.0

添付資料 5.3.3.2.01 Table 14.3-4 引用

表 2.7.6. 13-10　投与終了時の BPRS 合計スコアの変化量（FAS）

			95%信頼区間	
n	推定値	SD	下限	上限
18	-9.2	9.4	-13.9	-4.5

添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.4.1.4-3 引用

13.4.2　副次的評価項目

投与終了時の全般改善度を表 2.7.6. 13-11 に示した。FAS の被験者 18 名のうち、投与終了時に全般改善度が評価されたのは 16 名で、中等度以上の改善は 9 名（56.3%）に、軽度以上の改善は 13 名（81.3%）に認められた。

表 2.7.6. 13-11　投与終了時の全般改善度（FAS）

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	軽度改善以上	中等度改善以上	やや悪化以下
1 (　6.3)	8 (50.0)	4 (25.0)	1 (　6.3)	2 (12.5)	13 (81.3)	9 (56.3)	2 (12.5)

N=16、被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.01 Table 11.4.1.5-1 引用

13.5　安全性

13.5.1　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、「関連なし」以外のものを副作用とした。また、有害事象及び副作用を、臨床検査値異常変動とその他の事象に分けて集計した。

(1) 概要

治験薬が投与されたすべての被験者（20 名）を安全性評価対象集団とした。

有害事象、副作用及び重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6. 13-12 に示した。有害事象は 20 名中 20 名（100.0%）に 95 件、副作用は 20 名中 16 名（80.0%）に 56 件発現した。死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6. 13-12　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団（N=20）		
	発現被験者数	発現割合 (%)	発現件数
有害事象	20	100.0	95
副作用	16	80.0	56
重篤な有害事象	0	0.0	0
死亡	0	0.0	0
他の重要な有害事象	6	30.0	9
治験薬投与中止に至った有害事象	2	10.0	2
治験薬の休薬に至った有害事象	0	0.0	0
治験薬の減量に至った有害事象	4	20.0	7
他の重要な副作用	4	20.0	7
治験薬投与中止に至った副作用	0	0.0	0
治験薬の休薬に至った副作用	0	0.0	0
治験薬の減量に至った副作用	4	20.0	7

他の重要な有害事象（副作用）：重篤ではないが、中止、休薬又は減量するに至った有害事象（副作用）
添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.2.2-1、14.4.2-1、14.4.2-2 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を、臨床検査値異常変動以外と臨床検査値異常変動に分けてそれぞれ表 2.7.6. 13-13 及び表 2.7.6. 13-14 に示した。

発現割合が 10%を超える有害事象は、臨床検査値異常変動以外では不眠症 7 名（35.0%）、鼻咽頭炎 5 名（25.0%）、悪心、アカシジア、傾眠及び統合失調症が各 4 名（20.0%）、嘔吐 3 名（15.0%）で、臨床検査値異常変動では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 名（15.0%）であった。統合失調症の 2 名が重度であった以外は、いずれの有害事象も軽度あるいは中等度であった。

表 2.7.6. 13-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（臨床検査値異常変動以外）
（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団（N=20）			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	n	%	n	%
合計		20	100.0	16	80.0
胃腸障害	悪心	4	20.0	3	15.0
	嘔吐	3	15.0	1	5.0
	歯痛	2	10.0		
	下痢	1	5.0	1	5.0
	上腹部痛	1	5.0	1	5.0
	便秘	1	5.0	1	5.0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	5	25.0		
	インフルエンザ	1	5.0		
	感染性滑液包炎	1	5.0		
	蜂巣炎	1	5.0		
肝胆道系障害	肝機能異常	1	5.0		
眼障害	アレルギー性結膜炎	1	5.0		
	霧視	1	5.0	1	5.0
筋骨格系および	筋固縮	2	10.0	2	10.0
結合組織障害	顎痛	1	5.0		
	関節腫脹	1	5.0		
	側腹部痛	1	5.0		
呼吸器、胸郭および	上気道の炎症	1	5.0		
縦隔障害					
傷害、中毒および	擦過傷	1	5.0	1	5.0
処置合併症	節足動物刺傷	1	5.0		
	創傷	1	5.0	1	5.0
	転倒	1	5.0		
心臓障害	徐脈	1	5.0	1	5.0
	上室性期外収縮	1	5.0	1	5.0
	洞性徐脈	1	5.0	1	5.0

表 2.7.6. 13-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（臨床検査値異常変動以外）（安全性解析対象集団）（続き）

		安全性解析対象集団（N=20）			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	n	%	n	%
合計		20	100.0	16	80.0
神経系傷害	アカシジア	4	20.0	3	15.0
	傾眠	4	20.0	4	20.0
	よだれ	2	10.0	2	10.0
	頭痛	2	10.0	2	10.0
	ジスキネジー	1	5.0	1	5.0
	ジストニー	1	5.0	1	5.0
	運動緩慢	1	5.0	1	5.0
	構語傷害	1	5.0		
	振戦	1	5.0	1	5.0
	鎮静	1	5.0	1	5.0
精神障害	不眠症	7	35.0	5	25.0
	統合失調症	4	20.0		
	易刺激性	2	10.0	1	5.0
	疑い深さ	1	5.0		
	初期不眠症	1	5.0		
	落ち着きのなさ	1	5.0	1	5.0
全身障害および	倦怠感	2	10.0	1	5.0
投与局所様態	口渇	1	5.0	1	5.0
	発熱	1	5.0	1	5.0
	歩行障害	1	5.0	1	5.0
	冷感	1	5.0	1	5.0
代謝および栄養障害	食欲減退	1	5.0	1	5.0
	食欲不振	1	5.0	1	5.0
皮膚および皮下組織	そう痒症	1	5.0	1	5.0
障害	紅斑	1	5.0	1	5.0
	多汗症	1	5.0	1	5.0
臨床検査	体重減少	2	10.0	2	10.0
	血圧上昇	1	5.0	1	5.0

MedDRA/J ver. 8.0
添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.2.3-1 引用

表 2.7.6. 13-14　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（臨床検査値異常変動）（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団（N=20）			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	n	%	n	%
合計		20	100.0	16	80.0
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	15.0	1	5.0
	血中プロラクチン増加	2	10.0	1	5.0
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	5.0	1	5.0
	血中トリグリセリド増加	1	5.0		
	血中ブドウ糖増加	1	5.0	1	5.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.0		

MedDRA/J ver. 8.0
添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.2.3-2 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

13.5.2 安全性に関連する他の観察項目

(1) 錐体外路系症状の評価

投与前後の DIEPSS 合計スコア及び投与終了時の変化量を表 2.7.6. 13-15 及び表 2.7.6. 13-16 に示した。合計スコアは投与開始時と比較して有意に低下し、変化量は-1.7 ± 2.9 であった。

表 2.7.6. 13-15　DIEPSS 合計スコアの推移（安全性解析対象集団）

時期	N	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	20	4.1	3.2	0.0	3.5	12.0
投与終了時	20	2.4	2.0	0.0	2.0	6.0

添付資料 5.3.3.2.01 Table 14.4.7-2 引用

表 2.7.6. 13-16　DIEPSS 合計スコア変化量（安全性解析対象集団）

			95%信頼区間	
N	推定値	SD	下限	上限
20	-1.7	2.9	-3.1	-0.3

添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.4-1 引用

その他の錐体外路系症状の評価では、抗パーキンソン病薬併用割合が投与開始後に大きく低下して投与終了後には再び上昇した。

(2) 臨床検査値、バイタルサイン、体重及びその他の身体所見

投与前後のプロラクチン及び投与終了時の変化量を表 2.7.6. 13-17 及び表 2.7.6. 13-18 に示した。投与終了時のプロラクチンは投与開始前と比較して有意に低下し、19.2 ± 28.9 ng/mL であった。

表 2.7.6. 13-17　投与前後のプロラクチン（ng/mL）（安全性解析対象集団）

時期	N	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	20	30.7	25.7	2.0	20.75	73.5
投与終了時	20	11.4	14.3	2.2	5.70	54.1

添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.5-1 引用

表 2.7.6. 13-18　投与終了時のプロラクチン変化量（ng/mL）（安全性解析対象集団）

			95%信頼区間	
N	推定値	SD	下限	上限
20	-19.2	28.9	-32.8	-5.7

添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.5-2 引用

投与前後の体重及び投与終了時の変化量を表 2.7.6. 13-19 及び表 2.7.6. 13-20 に示した。投与終了時の体重は投与開始前と比較して有意に減少し、変化量は-1.7 ± 2.6 kg であった。

表 2.7.6. 13-19　投与前後の体重（kg）（安全性解析対象集団）

時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	20	63.1	7.3	42.5	63.75	73.7
投与終了時	20	61.3	7.9	42.5	61.25	73.3

添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.5-3 引用

表 2.7.6. 13-20　投与終了時の体重変化量（kg）（安全性解析対象集団）

			95%信頼区間	
N	推定値	SD	下限	上限
20	-1.7	2.6	-2.9	-0.5

添付資料 5.3.3.2.01 Table 12.5-4 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目は、耐糖能に関連する血糖及び HbA1c、脂質代謝に関連するトリグリセライド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及び 12 誘導心電図には、各測定時点で臨床上問題となる所見や変動はみられなかった。

13.6 まとめ

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 20～80 mg/日を漸増漸減法により 8 週間投与したときの薬物動態の検討を主たる目的とし、併せて有効性及び安全性を検討した。22 名が登録され、20 名に治験薬が投与された。FAS は 18 名、安全性解析対象集団は 20 名であった。薬物動態解析対象集団には、同一用量の治験薬が 6 日間以上投与されたすべての被験者 20 名を採用したが、このうち併用禁止薬が投与された 2 名を記述統計量の集計及び用量反応性の解析からは除外した。

- 薬物動態について、ルラシドンを同一用量で 6 日間以上反復投与した後の血清中ルラシドン濃度の C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} は、いずれも投与量の増加に伴って増加した。
- ルラシドンに対する各代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、ID-14283 では約 1/4、ID-14326 及び ID-11614 では 1/10 以下であり、投与量によって変化しなかった。
- 主要評価項目である BPRS 合計スコアは投与開始前に比べ有意に低下し、変化量は平均-9.2 であった。
- 有害事象は治験薬が投与された 20 名すべてに、副作用は 16 名に発現した。主な有害事象は不眠症 7 名（35.0%）、鼻咽頭炎 5 名（25.0%）、悪心、アカシジア、傾眠及び統合失調症が各 4 名（20.0%）であった。統合失調症の 2 名が重度であった以外は、いずれの有害事象も軽度あるいは中等度であった。
- 死亡及び重篤な有害事象はなかった。
- DIEPSS 合計スコアは投与開始前に比べ投与終了時に有意に低下し、投与期間中の抗パーキンソン薬の併用割合は低下した。
- 血清プロラクチン及び体重は投与開始前に比べ、投与終了時に有意に低下した。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する重大な有害事象は発現しなかった。

14. 海外最大耐量試験#1（MTD-G160）

参考資料 5.3.3.2.02

14.1 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：

- 統合失調症患者に対するルラシドンの最大耐量［Maximum tolerated dose（MTD）］を決定する。

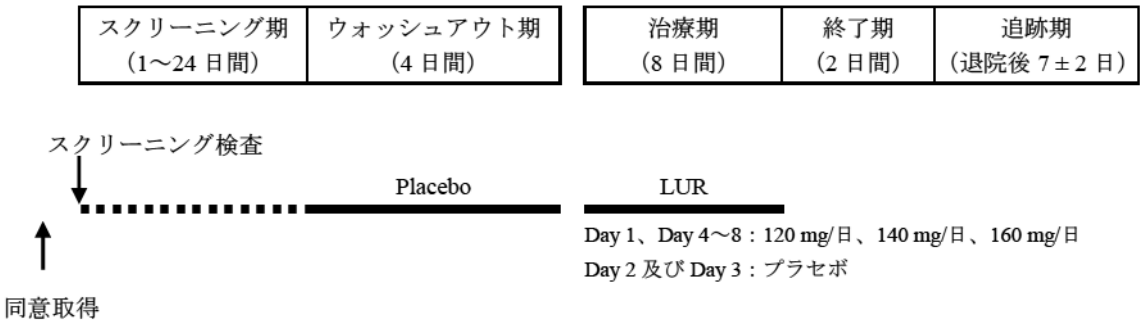
副次目的：

- ルラシドンの安全性及び忍容性を評価する。
- ルラシドン単回投与又は反復投与後のルラシドン及びその代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の薬物動態を評価する。
- 統合失調症の精神症状に対するルラシドンの有効性について PANSS、CGI-S 及び CGI-I のベースラインから投与終了後までの変化量により評価する。
- 有効性、安全性及び忍容性データに基づきルラシドン 3 用量の用量反応性を評価する。

試験デザイン

単盲検、固定用量、用量漸増

図 2.7.6. 14-1　治験のフローチャート



(1) ウォッシュアウト期（4 日間）

プラセボ錠を単盲検、入院下で 4 日間（Day −3～0）経口投与した。

(2) 投与期（8 日間）

単盲検、入院下で Day 1 及び Day 4～8 にルラシドン 120 mg/日、Day 2 及び Day 3 にプラセボ錠を経口投与した。ルラシドン 120 mg/日の忍容性が確認された後、同様の手順で 140 mg/日を投与し、140 mg/日の忍容性が確認された後、160 mg/日を投与した。

対象

統合失調症患者

【選択基準】

1) 文書で同意が得られている者
2) 年齢 18～55 歳の男女。閉経後少なくとも 1 年経過していない女性、又は不可逆的な外科的避妊（子宮摘出、卵巣摘出、又は卵管結紮術）をしていない女性は、スクリーニング検査時の尿妊娠検査で陰性であることとした。また、授乳中でない女性、治験期間中適切で確実な避妊法を用いる女性。以下のうち 1 種類の適切な避妊法を継続することとした。
   - ノルプラント®（ウォッシュアウト期の少なくとも 3 ヵ月前に挿入）
   - 酢酸メドロキシプロゲステロン注（ウォッシュアウト期の少なくとも 14 日前に投与）
   - 経口避妊薬（ウォッシュアウト期前の少なくとも 1 ヵ月間指示どおりに服用）
   - 二重バリア法（コンドーム及び殺精子剤など）
3) DSM-IV 診断基準で主要診断が解体型（295.1）、妄想型（295.3）、残遺型（295.6）、鑑別不能型（295.9）に分類される統合失調症の者
4) 治験前の抗精神病薬を最低 12 日間休薬できる者
5) 少なくとも 3 ヵ月間精神病の急性増悪のない者
6) スクリーニング検査時の SAS、AIMS、BAS の個々の項目が、正常から最小の症状（SAS：2 以下、AIMS：3 以下、BAS：Global Clinical Assessment Item 1 以下）である者
7) 各入院日の規定された時間に朝食をとることに同意している者

【除外基準】

1) 本治験の指示を理解できない又は従えない者、英語を読み理解できない者、治験手順及び治験薬投与を遵守できないと治験担当医師が判断した者
2) Day −3 前 30 日以内に治験薬を投与された者
3) BMI が 30 を超えており、事前に治験依頼者の承認が得られていない者
4) ルラシドンに対しアレルギー反応又は過敏症の既往がある者
5) 自殺、又は自傷若しくは他傷行為の切迫した危険性があると治験担当医師が判断した者
6) スクリーニング検査時の尿薬物検査（コカイン、アンフェタミン、バルビツール酸塩及びアヘン剤など）が陽性の者。尿薬物検査でカンナビノイドが陽性であった場合は、再検査し、投与開始前 3 日までに陰性であることとした。
7) 登録前 3 ヵ月以内に DSM-IV 診断基準の薬物乱用又は依存（アルコールなど）である者、器質性精神障害の者。ニコチン依存の既往は除外基準としないこととした。
8) 腫瘍、炎症、てんかん、パーキンソン病、重症筋無力症、又は他の変性過程などの中

枢神経系慢性器質性疾患（統合失調症を除く）の所見がある者

9) 薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるおそれのある臨床的に重要な胃腸疾患、肝疾患及び腎疾患又は状態の既往がある者。活動性肝疾患（AST、ALT が基準値範囲の上限の 2 倍以上）は除外することとした。
10) スクリーニング検査時に、臨床的に重要な臨床検査値又は心電図所見が認められた者
11) ヒト免疫不全ウィルス（HIV）の血清反応陽性又は症候性 HIV 感染症（AIDS）の診断の既往がある者
12) 活動性肝疾患（有意な肝機能検査値上昇）の所見に伴って A 型肝炎抗体 IgM 陽性、又は C 型肝炎抗体陽性の者。B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性の場合は除外基準としないこととした。
13) 以下のいずれかを含む臨床的に重要な心血管疾患を有する者
    - 過去 6 ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
    - 不安定狭心症（60 日以内に一定又は再現性のある症状パターンが認められないなど）
    - 過去 3 ヵ月以内に冠動脈疾患に対する治療薬の変更
    - 非代償性うっ血性心不全
    - 重大な心不整脈又は伝導障害、特に心房細動又は心室細動に至るもの、失神、めまい又は精神状態のその他の変化
    - 重度の僧帽弁膜症又は大動脈弁疾患
    - コントロール不良の高血圧又は先天性心疾患
    - スクリーニング検査時又はベースライン時に、QTc 間隔が女性で 470 msec 以上、男性で 460 msec 以上
14) 治験担当医師の判断により、許容しがたい安全性上の危険に至る、又は治験薬の安全性評価に影響を及ぼすと考えられる閉塞隅角緑内障、白内障又は網膜疾患を有する者
15) 投与開始前 3 日の前 1 週間以内に、リチウム、気分安定薬、鎮痙薬、抗うつ薬又は可逆性モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬を投与された者
16) 投与開始前 3 日の前 3 ヵ月以内に電気ショック療法を受けた者
17) 投与開始前 3 日の前 30 日以内にクロザピン、フルオキセチン又は不可逆性 MAO 阻害薬を投与された者

目標被験者数

24 名（3 群、各群 8 名）

［目標被験者数の設定根拠］

目標症例数は算出により設定しなかった。各投与群の被験者数が少ないため、統計的検定は実施しなかった。全データを投与群ごと、被験者識別番号ごとに一覧にした。

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 と識別不能な錠剤

用法・用量

ウォッシュアウト期（4 日間）：

- プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与

投与期（8 日間）：表 2.7.6. 14-1 に投与スケジュールを示した。

- ルラシドン 120 mg/日群：Day 1、Day 4～8 にルラシドン 10 mg 錠 12 錠、Day 2～3 にプラセボ錠 12 錠を 1 日 1 回経口投与（毎朝同時刻に投与）
- ルラシドン 140 mg/日群：Day 1、Day 4～8 にルラシドン 10 mg 錠 14 錠、Day 2～3 にプラセボ錠 14 錠を 1 日 1 回経口投与（毎朝同時刻に投与）
- ルラシドン 160 mg/日群：Day 1、Day 4～8 にルラシドン 10 mg 錠 16 錠、Day 2～3 にプラセボ錠 16 錠を 1 日 1 回経口投与（毎朝同時刻に投与）

表 2.7.6. 14-1　投与期：投与スケジュール

投与群	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
120 mg	120 mg	Placebo	Placebo	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
140 mg	140 mg	Placebo	Placebo	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg
160 mg	160 mg	Placebo	Placebo	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg

［投与量の設定根拠］

本治験の投与量は、統合失調症患者を対象とした臨床試験及び数種の動物での毒性試験に基づいて設定した。統合失調症患者を対象にルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 6 週間投与したときの忍容性は良好であった。動物での 3 ヵ月毒性試験で、ラットでの体表面積に基づく耐量は、本治験の予定投与量の 9～12 倍、サルでの耐量は 6～8 倍であった。短期（2 週間）試験での無毒性量（NOAEL）は、ラットで 10 mg/kg/日、イヌで 50 mg/kg/日、サルで 4 mg/kg/日であった。これらの無毒性量は、統合失調症の入院患者を対象とした MTD を検討する本治験の最高予定用量（2.6 mg/kg/日）を大幅に上回っていた。

したがって、本治験で 160 mg が MTD となり得ると判断した。

併用治療

(1) 併用禁止

治験期間中、救済療法以外の向精神剤（抗うつ薬、気分安定剤、抗精神病薬を含む）は併用禁止とした。

ウォッシュアウト期開始後は、CYP3A4 誘発剤又は阻害剤（ケトコナゾールなど）の使用を禁止した。

(2) 併用制限

- ウォッシュアウト期開始日以降の併用治療は、治験依頼者又はその代理人の承認がない限り禁止した。治験担当医師の判断により制酸薬、市販の鎮痛薬の使用は可とした。
- ウォッシュアウト期及び投与期の救済療法として、ロラゼパム（24 時間以内に 8 mg 以下）、ゾルピデム（24 時間以内に 10 mg 以下）又は抱水クロラール（24 時間以内に 1500 mg 以下）の使用は可とした。
- 錐体外路症状治療のための、メシル酸ベンズトロピン（1～2 mg を 1 日 2 回経口投与又は非経口投与）の使用は可とし、予防的投与は不可とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) MTD

いずれかの投与群で、複数の中等度又は重度の有害事象を発現した被験者が 50%以上となる、又は治験薬との関連性が少なくとも「関連あるらしい」と判断された重篤な有害事象が 1 名に発現した場合、その投与量を最小不耐量（Minimum intolerable dose: MID）と定義した。MID のすぐ下の投与量を MTD とした。

(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。
- バイタルサイン（体温、呼吸数、臥位及び座位血圧、臥位及び座位橈骨動脈脈拍数）及び体重を測定した。
- 臨床検査値：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- 12 誘導心電図：心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 時間、QTc 間隔）の異常変動の有無を判定した。
- 診察所見：臨床的に意義のある変動の有無を判定した。
- 筋肉の診察所見：柔軟性、痛みなどの症状を評価した。
- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 1～5 の 5 段階、2 項目を Yes/No の 2 段階で評価した。
- BAS：3 項目の薬剤誘発性アカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。

(3) その他

BPRS：統合失調症の症状を 1～7 の 7 段階で評価した。本治験では、BPRS は、PANSS の項目 2～9、15～24 を抽出して評価した。

PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。

CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。

CGI-I：精神疾患の改善度を 1～7 の 7 段階で評価した。

薬物動態：血漿中薬物濃度（ルラシドン及び代謝物）。I 期として Day 1 投与前から投与後 72 時間、II 期として Day 8 投与前から投与後 24 時間まで評価した。

表 2.7.6. 14-2　調査、観察、検査項目及び時期

Day	スクリーニング期	ウォッシュアウト期		治療期								終了期		追跡
	−28〜−4	−3〜−1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
			(ベースライン)											
同意取得	X													
選択基準／除外基準	X													
既往歴	X													
DSM-IV	X													
バイタルサイン [a)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X		X										X	
BPRS／PANSS			X								X [d)]			
臨床検査	X		X									X [b)]		
プロラクチン	X		X									X [b)]		
尿妊娠検査	X		X											
尿中薬物検査	X		X											
肝炎検査	X													
12 誘導心電図	X		X [c)]	X [c)]							X [c)]			
CGI-S			X								X [d)]			X
CGI											X [d)]			
SAS [f)]	X		X	X			X		X		X			
AIMS [f)]	X		X	X			X		X		X			
BAS [f)]	X		X	X			X		X		X			
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採血 [e)]				X	X	X	X [g)]	X [h)]	X [h)]	X [h)]	X			

a) 入院期間中は 1 日 2 回評価（午前 8 時及び午後 4 時頃)、体重はスクリーニング検査時、Day 0 及び Day 10 に測定。
b) 抗精神病薬再開前。
c) 投与後 1.0 時間、1.5 時間、2.0 時間に測定。
d) 午後実施。

e) Day 1：投与直前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間に採血。
Day 8：投与前 0.5 時間、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間に採血。
f) 入院期間中（Day 0、1、4、6 及び 8）、午後のほぼ同時刻に評価。
g) 投与後 1.5 時間に実施。
h) 投与前 0.5 時間、投与後 1.5 時間に実施。

評価項目

(1) MTD

(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、診察所見
- BAS、AIMS、SAS

(3) 有効性

- 投与終了時（LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与終了時（LOCF）の PANSS のベースラインからの変化量
- 投与終了時（LOCF）の CGI-S のベースラインからの変化量
- 投与終了時（LOCF）の CGI-I

(4) 薬物動態

- ルラシドン及び代謝物の血漿中薬物濃度、C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{1/2}$

解析方法

(1) 解析対象集団

- 完了集団

  治験全体の規定の最終評価まで完了した被験者集団。
- 安全性解析対象集団

  治験薬を 1 回以上投与され、投与後の安全性情報がある被験者集団。
- 有効性解析対象集団

  投与後の有効性評価がある被験者集団。
- 薬物動態解析対象集団

  薬物動態評価用採血期間に規定の治験薬を投与され､完全なデータがある被験者集団。

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用は、MedDRA Version 4.0 を用いて投与群別、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、診察所見、BAS、AIMS、SAS は一覧にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。

(3) 有効性評価項目

有効性の評価項目として、BPRS 合計スコア、PANSS 合計スコア、CGI-S スコアのベース

ラインから投与終了時の変化量及び投与終了時の CGI-I スコアについて、記述統計量を用いて要約した。早期中止した被験者の投与終了時のデータは LOCF を用いて補完した。

(4) 薬物動態評価項目

血漿中薬物濃度（ルラシドン及び代謝物）は記述統計量を算出し、C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{1/2}$は採取時期別及び投与群別に要約した。

(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

米国の単一施設

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

14.2 治験対象被験者

14.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に示した。ルラシドン 120 mg/日群 8 名、ルラシドン 140 mg/日群 8 名、ルラシドン 160 mg/日群 7 名の計 23 名が治験薬を投与された。ルラシドン 160 mg/日群では、目標被験者数 8 名のうち 1 名が CPK 上昇によりウォッシュアウト期間中に脱落したため、7 名となった。治験薬を投与された 23 名の被験者すべてが治験を完了し、副作用により治験を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.14-3　被験者及び解析対象集団の内訳

	LUR 120 mg N=8	LUR 140 mg N=8	LUR 160 mg N=7	全体 N=23
安全性解析対象集団	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)
有効性解析対象集団	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)
薬物動態解析対象集団 I 期	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)
薬物動態解析対象集団 II 期	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)
完了集団	8 (100)	8 (100)	7 (100)	23 (100)
中止	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.02 Table 7.1.1 引用

14.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された 23 名（ルラシドン 120 mg/日群 8 名、ルラシドン 140 mg/日群 8 名、

ルラシドン 160 mg/日群 7 名）の被験者すべてが安全性解析対象集団となった。同様に 23 名が有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団となった（表 2.7.6.14-3）。

14.2.3 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 2.7.6.14-4 に示した。いずれの群でも男性の方が多かった。

人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群間に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.14-4　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）

特性	LUR 120 mg N=8	LUR 140 mg N=8	LUR 160 mg N=7	全体 N=23
性別				
男性	8 (100.0)	7 (87.5)	7 (100.0)	22 (95.7)
女性	0	1 (12.5)	0	1 (4.3)
年齢（歳）				
Mean	41.0	46.0	43.7	43.6
SD	7.7	5.8	8.6	7.4
Median	41.5	47.5	46.0	46.0
Min, Max	25, 50	37, 52	26, 52	25, 52
身長（cm）				
Mean	175	175	176	176
SD	6.3	7.8	9.4	7.5
Median	175	175	174	175
Min, Max	168, 183	163, 187	162, 193	162, 193
体重（kg）				
Mean	78.6	81.7	88.2	82.6
SD	7.8	14.3	8.4	10.9
Median	81.5	81.3	89.3	83.5
Min, Max	65.0, 87.0	59.0, 99.0	71.5, 96.5	59.0, 99.0
人種				
Caucasian	6 (75.0)	2 (25.0)	1 (14.3)	9 (39.1)
Black	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (57.1)	9 (39.1)
Hispanic	1 (12.5)	0	1 (14.3)	2 (8.7)
Asian	0	1 (12.5)	0	1 (4.3)
Other	0	1 (12.5)	1 (14.3)	2 (8.7)
喫煙				
あり	8 (100.0)	5 (62.5)	5 (71.4)	18 (78.3)
なし	0	3 (37.5)	2 (28.6)	5 (21.7)

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.02 Table 7.5.1.1 引用

14.3 有効性

(1) 投与終了時の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与終了時の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.14-5 に示した。投与終了時のベースラインからの変化量は、本治験の投与期間が短かったため、いずれの投与群でも小さかった。各投与群の変化量は、ルラシドン 120 mg/日群 −3.1、ルラシドン 140 mg/日群 −3.3、ルラシドン 160 mg/日群 −5.0 であり、ルラシドン 160 mg/日群で最も大きかった。

表 2.7.6.14-5　BPRS 合計スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

		LUR 120mg	LUR 140 mg	LUR 160 mg
投与開始時	N	8	8	7
（ベースライン）	Mean	35.4	34.9	35.1
	SD	8.98	6.79	9.87
	Median	36.5	34.5	34.0
	Min, Max	20, 46	25, 47	24, 54
投与終了時	N	8	8	7
（LOCF）	Mean	32.3	31.6	30.1
	SD	8.83	5.95	9.65
	Median	29.0	30.5	29.0
	Min, Max	23, 46	23, 43	20, 49
変化量	Mean	-3.1	-3.3	-5.0
	SD	4.42	8.48	3.92
	Median	-3.5	-3.0	-4.0
	Min, Max	-10, 3	-19, 9	-10, 1

添付資料 5.3.3.2.02 Table 10（Section 13）引用

(2) 投与終了時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与終了時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.14-6 に示した。投与終了時のベースラインからの変化量は、本治験の投与期間が短かったため、いずれの投与群でも小さかった。各投与群の変化量は、ルラシドン 120 mg/日群 −3.1、ルラシドン 140 mg/日群 −4.1、ルラシドン 160 mg/日群 −7.1 であり、ルラシドン 160 mg/日群で最も大きかった。

表 2.7.6.14-6　PANSS 合計スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

		LUR 120mg	LUR 140 mg	LUR 160 mg
投与開始時	N	8	8	7
（ベースライン）	Mean	56.3	56.1	56.6
	SD	13.52	12.29	11.77
	Median	59.0	54.5	54.0
	Min, Max	34, 69	39, 81	42, 80
投与終了時	N	8	8	7
（LOCF）	Mean	53.1	52.0	49.4
	SD	14.72	7.78	14.54
	Median	49.5	51.5	42.0
	Min, Max	36, 74	37, 64	37, 78
変化量	Mean	-3.1	-4.1	-7.1
	SD	6.66	10.32	6.15
	Median	-2.5	-4.5	-5.0
	Min, Max	-17, 5	-24, 12	-15, 1

添付資料 5.3.3.2.02 Table 11（Section 13）引用

(3) 投与終了時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量

投与終了時（Day 8）及び追跡調査時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.14-7 に示した。投与終了時のベースラインからの変化量は、全投与群で 0.0 であった。

表 2.7.6.14-7　CGI-S スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

		LUR 120mg	LUR 140 mg	LUR 160 mg
投与開始時	N	8	8	7
（ベースライン）	Mean	3.5	3.8	4.0
	SD	0.76	0.46	0.00
	Median	4.0	4.0	4.0
	Min, Max	2, 4	3, 4	4, 4
Day 8	N	8	8	7
（LOCF）	Mean	3.5	3.8	4.0
	SD	0.76	0.46	0.00
	Median	4.0	4.0	4.0
	Min, Max	2, 4	3, 4	4, 4
Day 8 の変化量	Mean	0.0	0.0	0.0
	SD	0.00	0.00	0.00
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 0	0, 0	0, 0
追跡時	N	8	8	7
	Mean	3.6	3.8	4.0
	SD	0.92	0.46	0.00
	Median	4.0	4.0	4.0
	Min, Max	2, 5	3, 4	4, 4
追跡時の変化量	Mean	0.1	0.0	0.0
	SD	0.35	0.00	0.00
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 1	0, 0	0, 0

添付資料 5.3.3.2.02 Table 12（Section 13）引用

(4) 投与終了時の CGI-I スコア

投与終了時の CGI-I スコアを表 2.7.6.14-8 に示した。各投与群の CGI-I スコアは、ルラシドン 120 mg/日群 3.9、ルラシドン 140 mg/日群 4.1、ルラシドン 160 mg/日群 3.9 であった。

表 2.7.6.14-8　CGI-I スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

		LUR 120 mg	LUR 140 mg	LUR 160 mg
投与終了時	N	8	8	7
（LOCF）	Mean	3.9	4.1	3.9
	SD	0.35	0.35	0.69
	Median	4.0	4.0	4.0
	Min, Max	3, 4	4, 5	3, 5

添付資料 5.3.3.2.02 Table 13（Section 13）引用

14.4 安全性

14.4.1 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。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

(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の評価対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.14-9 に示した。すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。死亡を含む重篤な有害事象、重篤な副作用は認められなかった。有害事象による中止は認められなかった。

表 2.7.6.14-9　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 120 mg N=8	LUR 140 mg N=8	LUR 160 mg N=7
有害事象	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)
副作用	3 (37.5)	8 (100.0)	6 (85.7)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.02 Table 9.2.1.3、Table 17.4（Section 13）引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.14-10 及び表 2.7.6.14-11 に示した。発現割合の高かった有害事象は、ルラシドン 120 mg/日群では、不安 NEC（4/8 名）及び不眠症（3/8 名）であり、ルラシドン 140 mg/日群では疲労（5/8 名）、落ち着きのなさ（4/8 名）及び血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加（3/8 名）、ルラシドン 160 mg/日群では疲労（4/7 名）、落ち着きのなさ（3/7 名）であった。

全投与群で発現した有害事象のほとんどが軽度であった。重度の有害事象は認められなかった。

副作用の発現割合は、ルラシドン 120 mg/日群（37.5%）に比べて、ルラシドン 140 mg/日群（100.0%）及びルラシドン 160 mg/日群（85.7%）で高かった。最も発現割合の高かった副作用は疲労で、次いで落ち着きのなさであった。発現した副作用のほとんどが軽度であった。

表 2.7.6.14-10　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	LUR 120 mg N=8		LUR 140 mg N=8		LUR 160 mg N=7	
合計	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(100.0)
[有害事象発現件数]	[25]		[41]		[25]	
心臓障害	0		0		1	(14.3)
頻脈 NOS	0		0		1	(14.3)
胃腸障害	3	(37.5)	3	(37.5)	3	(42.9)
腹痛 NOS	0		0		1	(14.3)
上腹部痛	1	(12.5)	0		0	
便秘	0		1	(12.5)	0	
下痢 NOS	0		1	(12.5)	1	(14.3)
消化不良	1	(12.5)	1	(12.5)	2	(28.6)
痔核	0		1	(12.5)	0	
嘔気	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(14.3)
舌潰瘍	0		1	(12.5)	0	
嘔吐 NOS	1	(12.5)	1	(12.5)	2	(28.6)
全身障害および投与局所様態	0		5	(62.5)	4	(57.1)
疲労	0		5	(62.5)	4	(57.1)
注射部位疼痛	0		1	(12.5)	0	
感染症および寄生虫症	1	(12.5)	0		0	
上気道感染 NOS	1	(12.5)	0		0	
臨床検査	0		3	(37.5)	1	(14.3)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(12.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(12.5)	0	
血中クレアチン･ホスホキナーゼ増加	0		3	(37.5)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(12.5)	0	
血中ミオグロビン増加	0		0		1	(14.3)
血中尿素減少	0		1	(12.5)	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(12.5)	2	(25.0)	0	
背部痛	1	(12.5)	0		0	
筋痙縮	0		1	(12.5)	0	
四肢痛	0		1	(12.5)	0	
神経系障害	3	(37.5)	1	(12.5)	3	(42.9)
アカシジア	1	(12.5)	0		0	
頭痛 NOS	0		1	(12.5)	1	(14.3)
傾眠	2	(25.0)	0		2	(28.6)
精神障害	6	(75.0)	6	(75.0)	5	(71.4)
激越	0		1	(12.5)	0	
不安 NEC	4	(50.0)	1	(12.5)	2	(28.6)
不眠症	3	(37.5)	2	(25.0)	2	(28.6)
易刺激性	1	(12.5)	0		0	

表 2.7.6.14-10　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	LUR 120 mg N=8		LUR 140 mg N=8		LUR 160 mg N=7	
合計	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(100.0)
[有害事象発現件数]	[25]		[41]		[25]	
精神障害（続き）						
連合弛緩	1	(12.5)	0		0	
落ち着きのなさ	2	(25.0)	4	(50.0)	3	(42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		2	(25.0)	0	
咳嗽	0		1	(12.5)	0	
鼻漏	0		1	(12.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	(14.3)
紅斑	0		0		1	(14.3)

被験者数（%）
MedDRA/J ver. 4.0
添付資料 5.3.3.2.02 Table 17.1（Section 13）引用

表 2.7.6.14-11　個々の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 120 mg N=8		LUR 140 mg N=8		LUR 160 mg N=7	
合計	3	(37.5)	8	(100.0)	6	(85.7)
[副作用発現件数]	[7]		[16]		[14]	
胃腸障害	0		1	(12.5)	1	(14.3)
下痢 NOS	0		1	(12.5)	0	
消化不良	0		0		1	(14.3)
嘔気	0		0		1	(14.3)
全身障害および投与局所様態	0		5	(62.5)	4	(57.1)
疲労	0		5	(62.5)	4	(57.1)
臨床検査	0		3	(37.5)	1	(14.3)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(12.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(12.5)	0	
血中クレアチン･ホスホキナーゼ増加	0		3	(37.5)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(12.5)	0	
血中ミオグロビン増加	0		0		1	(14.3)
血中尿素減少	0		1	(12.5)	0	
神経系障害	3	(37.5)	0		2	(28.6)
アカシジア	1	(12.5)	0		0	
傾眠	2	(25.0)	0		2	(28.6)
精神障害	1	(12.5)	2	(25.0)	5	(71.4)
不安 NEC	0		0		2	(28.6)
落ち着きのなさ	1	(12.5)	2	(25.0)	3	(42.9)

被験者数（%）
MedDRA/J ver. 4.0
添付資料 5.3.3.2.02 Table 17.3（Section 13）引用

(3) MTD

中等度又は重度の有害事象を発現した被験者が 50%以上となった複数の有害事象はなく、治験薬と少なくとも「関連あるかもしれない」と判断された重篤な有害事象も発現しなかった。ルラシドン 140 mg/日群の 1 名（12.5%）に中等度の治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」と判断された有害事象（下痢 NOS 及び血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加）が発現した。

したがって、本治験では、ルラシドン 160 mg/日以上の投与量は検討していないため、MTD 及び MID を決定できなかった。

(4) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

14.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 14-12 に示した。投与終了時のプロラクチンはいずれの投与群も投与開始前よりやや上昇し、平均変化量はルラシドン 120 mg/日群で 3.7 ng/mL、ルラシドン 140 mg/日群 4.3 ng/mL、ルラシドン 160 mg/日群 2.1 ng/mL であり、投与群間でほぼ同様であった。22.0 ng/mL を超えた被験者はいなかった。

表 2.7.6. 14-12　プロラクチン（ng/mL）の推移（安全性解析対象集団）

	LUR 120 mg N=8			LUR 140 mg N=8			LUR 160 mg N=7		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
投与開始前（ベースライン）	8	5.9	3.98	8	8.5	3.93	7	7.0	2.89
投与終了時	7	10.1	7.60	8	12.8	5.55	7	9.1	4.14
変化量	7	3.7	4.15	8	4.3	4.10	7	2.1	3.39

添付資料 5.3.3.2.02 Table 22（Section 13）引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する空腹時血糖及び脂質代謝に関連するトリグリセライド及び総コレステロールを含め、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、体重及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変動はみられなかった。SAS、BAS 及び AIMS による錐体外路症状の変動については、投与終了時のベースラインからの変動は小さく、投与群間でほぼ同様の変動であった。

14.5 薬物動態

血清中ルラシドン、ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-13 に示した。I 期及び II 期共に AUC はわずかに用量依存的な増加を示した。投与量で標準化した AUC 値は I 期及び II 期共に同様であり、用量依存的な増加は認められなかった。I 期及び II 期共に、C_{max} は、用量依存的に上昇した。しかしながら、I 期及び II 期の C_{max} の範囲は広く、投与群間で重複していた。II 期の C_{max} は I 期と比べて、すべての投与群でわずかに高かった。投与後の I 期及び II 期のすべての投与群の t_{max} は、1.25～3.57 時間の範囲内であった。

表 2.7.6. 14-13　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）

		LUR	ID-11614	ID-14283	ID-14326
LUR 単回投与（I 期）					
120 mg	t_{max} (hr)	1.31 ± 0.372	1.56 ± 0.417	1.56 ± 0.678	2.38 ± 0.694
N=8	C_{max} (ng/mL)	125.3 ± 56.783	3.70 ± 0.849	32.48 ± 14.772	1.29 ± 0.408
	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	451.5 ± 251.91	18.64 ± 4.161	135.5 ± 44.903	9.27 ± 3.114
	$t_{1/2}$ (hr)	31.23 ± 10.214	5.36 ± 1.618	17.99 ± 8.049	8.09 ± 4.709
140 mg	t_{max} (hr)	1.44 ± 0.417	1.50 ± 0.463	1.94 ± 0.943	2.31 ± 0.923
N=8	C_{max} (ng/mL)	170.4 ± 55.176	5.37 ± 0.960	40.01 ± 15.549	1.72 ± 0.654
	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	682.6 ± 304.51	25.30 ± 6.449	206.8 ± 61.513	13.08 ± 3.161
	$t_{1/2}$ (hr)	28.77 ± 13.177	9.00 ± 2.368	21.51 ± 6.296	10.59 ± 2.961
160 mg	t_{max} (hr)	3.57 ± 1.272	3.29 ± 1.254	3.43 ± 1.272	3.71 ± 1.113
N=7	C_{max} (ng/mL)	196.5 ± 137.09	3.90 ± 1.103	35.02 ± 10.842	2.99 ± 0.953
	AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	817.3 ± 354.30	25.54 ± 4.693	217.7 ± 52.793	24.90 ± 7.154
	$t_{1/2}$ (hr)	37.36 ± 13.133	6.98 ± 1.418	20.51 ± 9.970	17.03 ± 6.835
LUR 反復投与（II 期）					
120 mg	t_{max} (hr)	1.25 ± 0.378	1.44 ± 0.320	1.69 ± 0.651	2.88 ± 1.094
N=8	C_{max} (ng/mL)	164.7 ± 86.386	3.41 ± 0.525	34.23 ± 11.763	1.60 ± 0.265
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	686.6 ± 434.95	18.97 ± 2.509	174.4 ± 46.206	13.01 ± 1.779
140 mg	t_{max} (hr)	1.50 ± 0.378	1.69 ± 0.651	1.75 ± 0.598	2.38 ± 0.518
N=8	C_{max} (ng/mL)	194.0 ± 40.113	4.00 ± 0.981	45.22 ± 13.942	1.95 ± 0.359
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	793.3 ± 210.89	21.14 ± 7.564	237.7 ± 83.386	15.13 ± 3.638
160 mg	t_{max} (hr)	1.71 ± 1.075	2.07 ± 1.058	1.93 ± 0.976	2.57 ± 1.097
N=7	C_{max} (ng/mL)	233.4 ± 101.70	4.56 ± 1.030	44.31 ± 15.448	2.85 ± 0.768
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	899.3 ± 324.11	23.19 ± 4.025	232.9 ± 89.871	22.14 ± 7.103

添付資料 5.3.3.2.02 Table 6、Table 7（Section 13）引用

14.6 まとめ

統合失調症患者を対象に、ルラシドンの MTD を検討すると共に、ルラシドン 120 mg/日、140 mg/日、160 mg/日を 8 日間（5 日間連続）投与したときの安全性及び忍容性、薬物動態

及び有効性を評価した。

- 投与終了時の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれも投与量の増加に伴って大きくなったが、投与終了時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量及び CGI-I スコアはいずれの投与群でも同様であった。
- すべての被験者に有害事象が発現した。疲労及び落ち着きのなさは、ルラシドン 120 mg/日と比較して 140 mg/日及び 160 mg/日で発現割合が高かった。発現した有害事象のほとんどが軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。
- 死亡、重篤な有害事象及び中止に至る有害事象は認められなかった。
- 投与終了時のプロラクチンはいずれの投与群も投与開始前よりやや増加した。
- プロラクチン以外の耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目に特に変動はみられず、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変動は認められなかった。
- 統合失調症患者にルラシドン 120 mg/日、140 mg/日、160 mg/日を 8 日間（5 日間連続）投与したときの忍容性は良好であった。
- 本治験の最高投与量群のルラシドン 160 mg/日群の忍容性は良好であり、MID 及び MTD は特定されなかった。
- I 期及び II 期共に AUC 及び C_{max} は、いずれも用量依存的に増加し、II 期の C_{max} は I 期と比べて、すべての投与群でわずかに高かった。

15. 海外最大耐量試験#2（MTD-G217）

参考資料 5.3.3.2.03

15.1 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：

- 統合失調症患者にルラシドンを固定用量で投与したときの最大耐量（MTD）を確認する。
- 統合失調症患者にルラシドンを 200 mg/日、400 mg/日、520 mg/日、600 mg/日の順に 2 日間ずつ漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- 統合失調症患者に対するルラシドンの安全性及び忍容性を評価する。
- 統合失調症患者でのルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の薬物動態を評価する。
- 将来ファーマコゲノミクス解析を実施するときのために､ルラシドンを投与した患者由来の DNA バンクを構築する。

試験デザイン

二重盲検、プラセボ対照、無作為化

- 固定用量投与（投与量別コホート）・コホートごとに逐次用量漸増投与
- 用量漸増投与（単一コホート）

図 2.7.6. 15-1　治験のフローチャート

コホート	固定用量投与							用量漸増投与
	1	2	3	4	5	6	7	8
LUR 投与量（/日）× 投与日数	160 mg × 6 日	200 mg × 6 日	240 mg × 6 日	280 mg × 6 日	320 mg × 6 日	400 mg × 6 日	520 mg × 6 日	200 mg × 2 日 + 400 mg × 2 日 + 520 mg × 2 日 + 600 mg × 2 日

コホートごとに異なる被験者を組み入れた。

図 2.7.6. 15-2　各コホートの治験の構成



対象

統合失調症患者

【選択基準】

1) 年齢 18～55 歳の男女で、BMI が 24.5～32.5 の者
2) スクリーニング検査時及びウォッシュアウト期開始日の入院時の薬物乱用検査（ウォッシュアウト期開始日のみアルコールを含む）の結果が陰性である者
3) 肝炎ウイルス検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎抗体）及び HIV 抗体検査の結果が陰性の者。ただし、陽性であった場合は、肝機能検査及び cRNA 検査などを実施し、組み入れ可能か否かを治験依頼者及びメディカルモニターが個別に検討することとした。
4) 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。
5) 生殖不能な者又はウォッシュアウト期開始日（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、子宮頸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）。女性の場合、不妊、又は医学的に有効な 2 つの方法の併用（コンドームと殺精子剤併用など）による上記の避妊方法のいずれかを、治験期間中及び治験薬の投与終了後少なくとも 30 日まで、継続する意思がある者でなければならないこととした。妊娠可能な女性には、治験参加期間中、避妊するよう指導した。
6) スクリーニング検査の 1 年以上前に、DSM-IV 診断基準で統合失調症と一次診断され、

次のサブタイプに分類される者：解体型（295.10）、妄想型（295.30）、残遺型（295.60）又は鑑別不能型（295.90）

7) 前治療薬の抗精神病薬を最低 12 日間休薬でき、かつ、休薬に同意する者
8) ベースライン時の少なくとも 3 ヵ月前から精神病の急性増悪がみられていない者
9) スクリーニング検査時に、SAS の各項目、AIMS の各項目、及び BAS の包括的臨床評価項目のいずれの症状も正常～軽症にある者（SAS の各スコア ≤2；AIMS の各スコア ≤3；BAS の包括的臨床評価スコア ≤1）
10) 治験のための入院及び来院時の規定を含め、治験のための規定を遵守できる者

【除外基準】

1) 臨床的に重要な代謝系疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患及び／又は泌尿器疾患の合併症を有する者（既往歴及び診察による）
2) 臨床的に重要な薬物過敏症又はアレルギーの既往がある者（治験担当医師又はメディカルモニターが認めた場合を除く）
3) 臨床的に重要な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と治験担当医師に判断された者
4) 胃又は腹部の手術歴がある者（虫垂切除術及び／又は胆嚢摘出術を除く）
5) 治験担当医師により臨床的に重要と判断された 12 誘導心電図の異常が認められる者、又はその既往がある者
6) ウォッシュアウト期開始日（入院）の前 1 年以内に、アルコール若しくは薬物の依存症、又は、治験担当医師により重要と判断された薬物乱用の既往又は疑いがある者
7) 過去 30 日以内に他の治験薬を使用した者
8) 治験実施医療機関のスタッフにより、末梢静脈の確保が難しいと判断された者
9) ウォッシュアウト期開始日（入院）の前 6 週間以内に 1 パイント以上の全血、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
10) ウォッシュアウト期開始日（入院）の前 2 ヵ月以内に血液製剤を投与された者
11) スクリーニング検査時又はベースライン時にプロラクチンが 200 ng/mL 以上の者
12) 被験者の安全性又は治験の結果に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師により判断された、その他の急性若しくは慢性の疾患又は精神状態（自殺の危険性があるなど）を有する者
13) 乳糖又は乳製品に不耐性の既往又は疑いがある者

目標被験者数

コホート 1～7：

1 コホート当たり 6～10 名（プラセボ投与：2 名、ルラシドン投与：最大 8 名）

コホート 8：

10 名（プラセボ投与：2 名、ルラシドン投与：8 名）

［目標被験者数の設定根拠］

目標被験者数の設定に当たり、統計的な検討は行わなかった。同様の薬物動態試験の被験者数に基づき設定した。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する錠剤

プラセボ錠：ルラシドン 40 mg 錠と識別不能な錠剤

用法・用量

ルラシドン 40 mg 錠又はプラセボ錠を、1 日 1 回朝食後（8:00 頃）に水 240 mL と共に経口投与した。投与期間は、コホート 1～7 では 6 日間、コホート 8 では 8 日間とした。

［投与量の設定根拠］

コホート 1～5 のルラシドン投与量（160 mg/日、200 mg/日、240 mg/日、280 mg/日及び 320 mg/日）は、先行試験［海外単回投与試験（SAD-G001）、海外反復投与試験（MD-G002）、海外最大耐量試験#1（MTD-G160）、海外 PET 試験（PET-G180）、海外 P2a 試験（P2-G006）、海外 P2b 試験（P2-G049）、及び海外 P2 継続長期試験（P2E-G199）］の結果に基づき決定した。

コホート 1～5 の予備的な検討の結果、ルラシドン 160～320 mg/日の 6 日間投与の安全性プロファイルは先行試験と同様であることが示唆された。また、コホート 1～5 では治験実施計画書で規定した最小不耐用量（MID）に達しなかった。更に、先行試験では AUC は 160～320 mg/日で用量相関的に上昇したが C_{max} 上昇率は用量比より小さく、本治験のコホート 5 までの予備的な結果からも C_{max} の上昇率は投与量比よりも小さいことが示唆された。より高用量で C_{max} の用量相関性を検討することは、特異的な C_{max} 曝露下で検討する QTc 検討試験などの後続試験で適切な試験デザインを選択するのに役立つと考えられた。そこで、治験実施計画書を改訂し、更に 4 投与量（400 mg/日、520 mg/日、640 mg/日及び 800 mg/日）のコホートを設定した。コホート 1～5 では 40 mg ずつ増量（初回は 25%増量）したが、ここまで有害事象発現が少ないこと、また、本治験では MTD 確認を目的としていることから、臨床専門家によるガイドライン及び統合失調症患者を対象とした他剤の MTD 試験での増量方法を参考として、コホート 6 及び 7 では増量幅を 40 mg よりも大きくする（ただし 30%増量を超えない）こととし、それぞれ 400 mg（25%増量）及び 520 mg（30%増量）と設定した。

コホート 1～7 の結果から MID が 520 mg/日と確認された時点で治験実施計画書を改訂し、高用量（520 mg 及び 600 mg）でのルラシドンの安全性及び忍容性を検討し、MID より 80 mg 高い投与量（600 mg）を投与したときの薬物動態プロファイルを検討するために、用量漸増投与する最終コホート（コホート 8）を設定した。固定用量投与では 520 mg の忍容性は認められず、MTD は 400 mg と確認されたが、用量漸増投与では固定用量投与時よりも高

用量で安全性及び忍容性が認められる可能性がある。また、CNS 活性化合物では有害事象を抑えるために用量漸増投与が臨床でよく用いられており、ガイドラインでも用量漸増投与は固定用量投与で確認された MTD を再確認する方法とされている。用量漸増投与での被験者の安全性を十分に確認できるデザインとした。

併用治療

ウォッシュアウト期開始以降は、治験実施計画書に規定した併用可能療法又はメディカルモニター及び／若しくは治験依頼者が認めた治療以外の併用治療を禁止した。ただし、制酸剤（Mylanta®）及び一般用医薬品の鎮痛剤（Tylenol®及びイブプロフェン）などは、治験依頼者に相談することなく治験担当医師が併用を許可できることとした。

(1) 併用禁止

次項に記載した以外の向精神薬（抗うつ薬、精神安定剤、抗精神病薬を含む）は治験期間中の使用を禁止した。

ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）との薬物相互作用を検討したパイロット試験の結果、ルラシドンの代謝が阻害されることが示された。したがって、ケトコナゾール及び他の CYP3A4 阻害薬（治験実施計画書に規定した）はウォッシュアウト期開始以降、再安定化期まで使用を禁止した。その他の CYP3A4 酵素系に影響を及ぼす薬剤も、他に代替薬がない場合を除いて使用を避けることとした。

(2) 併用可能又は併用制限

向精神薬（又は精神活性作用を示す傾向のある薬剤）以外の薬剤で、ベースライン評価以前から軽度の慢性疾患治療のために使用しており、無作為化の 30 日前から用法・用量を変更しない薬剤は、併用を認めた。なお、治験期間を通して投与量を一定に保つこととした。

ウォッシュアウト期及び投与期に、救済療法として、ロラゼパム（24 時間で 8 mg を超えてはならない）及びゾルピデム（24 時間で 10 mg を超えてはならない）を使用しても良いこととした。ベンザトロピンメシレート（1～2 mg BID 経口又は非経口）は錐体外路系有害事象の治療に使用されていても良いこととしたが、錐体外路症候群治療薬の予防的投与は不可とした。その他の向精神薬（抗うつ薬、精神安定剤、抗精神病薬を含む）はウォッシュアウト期に中止することとし、再安定化期又は治験依頼者及び／若しくは委託者に許可されるまで使用を再開してはならないこととした。

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）］

(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：異常変動の有無を判定した。
- SAS：錐体外路症状について、10 項目を 5 段階又は判定不能で評価した。
- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 5 段階で、2 項目を Yes / No で評価した。
- BAS：薬原性アカシジアについて、客観症状 1 項目及び主観症状 2 項目を 4 段階で、包括的臨床評価 1 項目を 6 段階で評価した。

(3) その他

- CGI-S、CGI-I：CGI-S の 7 段階で原疾患の重症度を評価した。CGI-I の 7 段階で原疾患の改善度を評価した。

表 2.7.6. 15-1　観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	ウォッシュアウト期			投与期								再安定化期				事後観察
		入院日		ベースライン												退院日	
コホート 1〜7	Day −34 〜−4	Day −3	Day −2, −1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4, 5	Day 6			Day 7	Day 8			Day 9	退院後 7 ± 2 日目
コホート 8	Day −34 〜−4	Day −3	Day −2, −1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4		Day 5, 6, 7	Day8			Day 9	Day 10	Day 11	退院後 7 ± 2 日目
同意取得	X																
入院		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
適格性判定	X	X															
既往歴／過去 30 日以内の治療薬	X	X															
DSM-IV チェックリスト	X																
FDA 標準高脂肪食の朝食					X[a]				X	X Day 7							
治験薬投与		X[b]	X[b]	X[b]	X	X	X	X	X	X	X						
バイタルサイン	X	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X	X
BMI	X	X															
診察	X	X														X	
臨床検査	X	X		X[a]									X[d]			X[d]	
プロラクチン検査	X	X		X					X[e]		X		X[d]		X[d]		
尿妊娠検査	X	X															
尿中薬物検査	X	X															X
肝炎／HIV 検査	X																

表 2.7.6. 15-1　観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	ウォッシュアウト期			投与期								再安定化期				事後観察
		入院日		ベースライン												退院日	
コホート 1〜7	Day −34 〜−4	Day −3	Day −2, −1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4, 5	Day 6			Day 7	Day 8			Day 9	退院後 7 ± 2 日目
コホート 8	Day −34 〜−4	Day −3	Day −2, −1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4		Day 5, 6, 7	Day8			Day 9	Day 10	Day 11	退院後 7 ± 2 日目
12 誘導心電図 [f]	X	X		X	X		X [g]		X	X Day 6, 7						X	
CGI-S				X					X		X						X
CGI-I									X		X						X
SAS	X			X	X		X		X	X Day 5, 7							
AIMS	X			X	X		X		X	X Day 5, 7							
BAS	X			X	X		X		X	X Day 5, 7							
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
全般的忍容性																X	
無作為化				X													
薬物動態評価用採血 [h]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
遺伝子検査用採血 [i]		X															

a) コホート 1～7 のみ実施した。
b) ウォッシュアウト期には、各被験者に Placebo を 1 日 1 回投与した。
c) 入院期間中は、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び舌下体温）を 1 日 2 回測定した。
d) 再安定化期には、臨床検査及びプロラクチン検査用採血を、前治療薬の抗精神病薬の再開前に実施した。
e) Day 6 のプロラクチン検査は、コホート 6 及び 7 のみ実施した。
f) コホート 1～5：スクリーニング検査、Day -3、0、1、6、及び退院時又は治験中止時に、12 誘導心電図検査を単回実施した。Day 0、1、6 では治験薬投与後 1、1.5、2 時間に測定した。
コホート 6 及び 7：スクリーニング検査、及び退院時又は治験中止時に、12 誘導心電図検査を単回実施した。また、Day -3、0、1、6 に、12 誘導心電図検査を 5 分超の間隔をあけて 3 回繰り返し実施した。Day 0 及び Day 6 では 0 時間（Day 6 では治験薬投与前）、治験薬投与後 1.5、2、3、4 及び 12 時間に測定した。Day 1 では治験薬投与前（Day 0 の 0 時間の 24 時間後に 3 回繰り返し測定し、治験薬投与後 2 時間は単回測定した。
コホート 8：スクリーニング検査、Day 1、3、6、及び退院時又は治験中止時、12 誘導心電図検査を単回実施した。Day 1、3、6 では治験薬投与前（0 時間）と投与後 2 時間に測定した。また、Day -3、0、7 に、12 誘導心電図検査を 5 分超の間隔をあけて 3 回繰り返し実施した。Day 0 及び Day 7 では 0 時間（Day 7 では治験薬投与前）、治験薬投与後 1.5、2、3、4 及び 12 時間に測定した。
g) コホート 8 のみ実施した。
h) コホート 1～7：Day 1 の 0 時間（治験薬投与前）、治験薬投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間、Day 3、4、5 の 0 時間（治験薬投与前）、治験薬投与後 1.5 時間、Day 6 の 0 時間（治験薬投与前）、治験薬投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24（Day 7）及び 48 時間（Day 8）。
コホート 8：Day 1、2、3、4、5、6 の 0 時間（治験薬投与前）、治験薬投与後 1.5 時間、Day 7 の 0 時間（治験薬投与前）、治験薬投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、26 時間（Day 8；Day 8 の治験薬投与後 2 時間）及び 48 時間（Day 9）。
i) 被験者が同意した場合、ファーマコゲノミクス解析用に採血した。

評価項目

(1) 薬物動態

- ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の以下の薬物動態パラメータ

  C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-24}（Day 1）、AUC_{0-48}（Day 6）、λz、$t_{1/2}$

(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
- SAS：10 項目の合計スコア及びスコア変化量
- AIMS：10 項目の合計スコア及びスコア変化量
- BAS：客観症状及び主観症状の合計 3 項目の合計スコア（非包括的合計スコア）及びその変化量、包括的臨床評価スコア及びその変化量

(3) その他

- CGI-S、CGI-I：CGI-S 及び CGI-I 各スコア、CGI-S のスコア変化量

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

ルラシドンを 1 回以上又は 1 投与量の一部を投与され、薬物動態解析用試料が 1 評価時点以上で採取された被験者集団。

2) 完全な薬物動態解析対象集団

ルラシドンを投与され、治験を完了した被験者で、かつ、薬物動態解析用試料が Day 1 及び Day 6（コホート 8 では Day 1 及び Day 7）の全評価時点で採取された被験者集団。

3) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上又は 1 投与量の一部を投与されたすべての被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

各評価時点の血清中ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）濃度の記述統計量をルラシドンの投与量ごとに算出した。血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータを、実際の採血時間を用いて算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用： MedDRA vesion 6.0 を用いて事象名を読み替え、SOC 及び PT 別に、ルラシドン各投与量又はプラセボ投与別の有害事象及び副作用の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：臨床検査値について、各評価時点の記述統計量をルラシドン各投与量又はプラセボ投与別に算出した。臨床検査値及びバイタルサインについて、各評価時点の異常値及び異常変動の発現被験者数を集計し、発現割合を求めた。
- 12 誘導心電図：各評価時点の異常所見及び臨床的に重要な異常変動の発現被験者数を集計し、発現割合を求めた。各評価時点のパラメータ及びベースラインからのパラメータの変化量の記述統計量を算出した。コホート 6、7 及び 8 の QTc 間隔を含む 12 誘導心電図パラメータについては、治療、時間、治療―時間の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果とする反復測定モデルを用いて解析し、臨床的に意義のある共分散構造を検討した。
- 診察所見：一覧表に示した。
- SAS、AIMS、BAS：各評価時点のスコア及びベースラインからのスコアの変化量の記述統計量を、ルラシドン各投与量又はプラセボ投与別に算出した。

(4) その他の評価項目

- CGI-S、CGI-I：各評価時点のスコア及びベースラインからのスコアの変化量の記述統計量を、ルラシドン各投与量又はプラセボ投与別に算出した。

(5) 有意水準

有意水準は両側 90%信頼区間とした。

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～20[redacted]年[redacted]月

15.2 治験対象被験者

15.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 15-2 に示した。コホート 1～8 で合計 68 名の被験者が無作為化され、52 名がルラシドンを、16 名がプラセボを投与された。このうち、同意の撤回により 2 名（いずれもルラシドン投与）、有害事象により 16 名（うち 15 名がルラシドン投与、1 名がプラセボ投与）が治験を中止したため、治験を完了した被験者は、ルラシドン投与 35 名

（67.3%）及びプラセボ投与 15 名（93.8%）であった。

表 2.7.6. 15-2　被験者の内訳

コホート		無作為化された被験者	治験を完了した被験者 (%)	治験を中止した被験者 (%)	中止理由	
					有害事象	同意の撤回
1	LUR 160 mg	6	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
2	LUR 200 mg	5	4 (80.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
3	LUR 240 mg	7	6 (85.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	0
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
4	LUR 280 mg	6	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
5	LUR 320 mg	7	7 (100.0)	0	0	0
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
6	LUR 400 mg	6	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
7	LUR 520 mg	7	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (57.1)	0
	Placebo	2	2 (100.0)	0	0	0
8	LUR 200～600 mg	8	3 (37.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	1 (12.5)
	Placebo	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0
全体	LUR	52	35 (67.3)	17 (32.7)	15 (28.8)	2 (3.8)
	Placebo	16	15 (93.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	0

添付資料 5.3.3.2.03 Table 9、Table 2（section 14.1）引用

15.2.2　解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 15-3 に示した。安全性解析対象集団には、治験薬が投与された被験者 68 名すべて（ルラシドン投与 52 名及びプラセボ投与 16 名）が採用された。

薬物動態解析対象集団には、ルラシドン投与 52 名すべてが採用された。完全な薬物動態解析対象集団には、ルラシドン投与 52 名中、治験を完了した 35 名が採用され、治験を中止した 17 名以外には除外された被験者はなかった。

表 2.7.6. 15-3　解析対象集団の内訳

		無作為化された被験者	安全性解析対象集団		薬物動態解析対象集団		完全な薬物動態解析対象集団	
コホート			採用	除外	採用	除外	採用	除外
1	LUR 160 mg	6	6	0	6	0	5	1
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
2	LUR 200 mg	5	5	0	5	0	4	1
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
3	LUR 240 mg	7	7	0	7	0	6	1
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
4	LUR 280 mg	6	6	0	6	0	5	1
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
5	LUR 320 mg	7	7	0	7	0	7	0
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
6	LUR 400 mg	6	6	0	6	0	2	4
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
7	LUR 520 mg	7	7	0	7	0	3	4
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
8	LUR 200～600 mg	8	8	0	8	0	3	5
	Placebo	2	2	0	0	2	0	2
全体	LUR	52	52	0	52	0	35	17
	Placebo	16	16	0	0	16	0	16

添付資料 5.3.3.2.03 Table 9 引用

15.2.3　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. 15-4 に示した。

表 2.7.6. 15-4　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）

		LUR									Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	合計	
	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg		
項目		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=52	N=16
性別	男	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (71.4)	4 (66.7)	6 (85.7)	6 (100.0)	4 (57.1)	8 (100.0)	42 (80.8)	13 (81.3)
［被験者数（%）］	女	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (28.6)	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	10 (19.2)	3 (18.8)
年齢（歳）	Mean	43.8	42.4	40.7	39.2	47.1	36.8	41.6	43.4	42.0	37.9
	SD	8.84	9.07	11.07	8.50	5.67	13.06	10.39	9.40	9.47	9.42
身長（cm）	Mean	176.33	170.80	170.14	173.33	176.86	182.00	178.14	179.00	176.0	176.63
	SD	7.118	9.884	11.768	5.715	5.786	6.512	12.707	7.746	9.058	6.109
体重（kg）	Mean	90.28	86.02	85.94	82.20	87.57	94.35	84.94	87.60	87.33	85.16
	SD	9.614	9.404	11.333	5.528	5.679	14.157	18.626	11.058	11.238	11.519
BMI	Mean	29.12	29.08	29.77	27.30	27.70	28.97	27.19	27.11	28.22	27.05
	SD	3.594	2.850	1.167	2.387	2.763	3.717	5.258	2.281	3.143	2.976
人種	Caucasian	2 (33.3)	1 (20.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (33.3)	4 (57.1)	3 (37.5)	19 (36.5)	6 (37.5)
［被験者数（%）］	Hispanic	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	8 (15.4)	1 (6.3)
	Black	2 (33.3)	4 (80.0)	2 (28.6)	3 (50.0)	3 (42.9)	4 (66.7)	2 (28.6)	2 (25.0)	22 (42.3)	8 (50.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (6.3)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (3.8)	0 (0.0)
病型（DSM-IV）	解体型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
［被験者数（%）］	妄想型	6 (100.0)	5 (100.0)	5 (71.4)	5 (83.3)	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	8 (100.0)	48 (92.3)	11 (68.8)
	残遺型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
	鑑別不能型	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (7.7)	2 (12.5)

添付資料 5.3.3.2.03 Table 10 引用

15.3 薬物動態

15.3.1 コホート 1～7（固定用量投与）の血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態

血清中ルラシドン濃度の平均は、最終投与日（Day 6）投与前（0 時間）に 5.9 ng/mL（160 mg/日、n=5）～39.6 ng/mL（400 mg/日、n=2）であった。各測定時点の濃度は、Day 1 よりも Day 6 が高くなる傾向がみられた。

血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータを、完全な薬物動態解析対象集団を対象として算出した。Day 1 及び Day 6 の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 15-5 に示した。Day 1 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね投与量の増加に伴って上昇したものの、C_{max} はすべての投与量で、AUC_{0-24} はほとんどの投与量で用量比より上昇率が低かった。Day 6 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね投与量の増加に伴って上昇したものの、C_{max} はほとんどの投与量で用量比より上昇率が下回り、AUC_{0-24} は投与量の増加に伴う上昇がみられた投与量と、みられなかった投与量があった。$t_{1/2}$ は、おおむね投与量の増加に伴う延長がみられた。

血清中ルラシドン及び代謝物の C_{max} と AUC_{0-24} の Day 1 に対する Day 6 の比（Day 6/Day 1）を表 2.7.6. 15-6 に示した。血清中ルラシドンの C_{max} と AUC_{0-24} の Day 6/Day 1 は、いずれのパラメータについてもすべての投与量で 1 よりも大きかったことから、ルラシドンの蓄積性が示唆された。血清中ルラシドンの C_{max} と AUC_{0-24} の Day 6/Day 1 は投与量の増加に伴って徐々に大きくなり、ルラシドン 520 mg/日では、Day 1 に対する Day 6 の血清中ルラシドンの C_{max} は約 2 倍、AUC_{0-24} は約 4 倍であった。主要な代謝物 ID-14283 でも同様の結果であった。

表 2.7.6. 15-5　ルラシドンの薬物動態パラメータ（固定用量投与、完全な薬物動態解析対象集団）

	Day 1							Day 6						
コホート	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg
	N=5	N=4	N=6	N=5	N=7	N=2	N=3	N=5	N=4	N=6	N=5	N=7	N=2	N=3
C_{max} (ng/mL)														
Arithmetic mean	218.6	175.3	255.4	310.6	229.3	229.5	259.3	228.0	304.5	336.8	284.8	334.6	348.0	417.0
SD	59.45	118.41	167.23	129.68	88.43	65.76	171.19	65.34	237.44	257.72	107.16	130.47	154.15	134.10
t_{max} (hr)														
Arithmetic mean	2.00	2.38	3.00	2.20	2.86	2.75	1.83	2.00	1.38	1.75	1.70	2.81	2.00	4.33
SD	1.173	0.750	0.894	1.037	1.215	1.768	1.258	0.935	0.250	0.689	1.304	1.180	1.414	1.528
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)														
Arithmetic mean	810.7	839.8	1251.2	1260.5	1095.6	1285.4	980.9	964.0	1220.8	1581.9	1557.5	2025.5	2298.6	2466.9
SD	370.03	469.50	809.63	396.19	506.32	354.54	749.72	419.13	734.21	954.34	321.43	644.74	527.66	548.67
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)								$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·hr/mL)						
Arithmetic mean	827.5	868.1	1294.0	1301.5	1135.2	1371.1	1014.2	1104.4	1502.4	1915.3	1934.5	2436.4	3133.8	2994.5
SD	375.01	480.03	847.96	412.89	522.87	341.03	787.83	462.13	921.51	1117.05	418.83	751.14	581.97	625.23
λz														
Arithmetic mean	0.189	0.162	0.170	0.172	0.164	0.138	0.184	0.076	0.068	0.066	0.065	0.065	0.048	0.056
SD	0.0093	0.0131	0.0168	0.0110	0.0145	0.0151	0.0186	0.0036	0.0082	0.0095	0.0110	0.0112	0.0084	0.0051
$t_{1/2}$ (hr)														
Arithmetic mean	3.67	4.30	4.11	4.04	4.25	5.06	3.80	9.12	10.38	10.71	10.90	10.87	14.69	12.43
SD	0.189	0.361	0.428	0.245	0.382	0.556	0.400	0.421	1.336	1.861	1.679	1.898	2.579	1.100

添付資料 5.3.3.2.03 Table 3.2.1（section 14.2）引用

表 2.7.6. 15-6　ルラシドン及び代謝物の C_{max} と AUC_{0-24} の Day 1 に対する Day 6 の比（Day 6/Day 1）（完全な薬物動態解析対象集団）

コホート	1	2	3	4	5	6	7
LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg
	N=5	N=4	N=6	N=5	N=7	N=2	N=3
				Day 6/Day 1			
LUR							
C_{max} (ng/mL)							
Median	1.05	1.76	1.23	0.80	1.51	1.48	1.64
Mean	1.039	1.662	1.271	1.105	1.499	1.481	1.912
GM	1.0366	1.6437	1.2326	0.9328	1.4566	1.4705	1.7595
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)							
Median	1.31	1.50	1.29	1.20	1.65	1.80	3.21
Mean	1.210	1.418	1.268	1.293	2.082	1.800	3.737
GM	1.1940	1.4066	1.2537	1.2590	1.9663	1.7991	2.9776
ID-14283							
C_{max} (ng/mL)							
Median	1.14	1.36	1.39	0.82	1.24	1.60	1.49
Mean	1.103	1.393	1.534	1.066	1.425	1.602	1.804
GM	1.0968	1.3762	1.4692	1.0015	1.3328	1.5731	1.6305
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)							
Median	1.19	1.21	1.15	1.16	1.61	1.65	2.97
Mean	1.128	1.233	1.177	1.292	1.964	1.653	3.139
GM	1.1214	1.2297	1.1629	1.2636	1.8098	1.6198	2.5741
ID-14326							
C_{max} (ng/mL)							
Median	1.04	1.27	1.26	1.09	1.02	1.50	1.68
Mean	0.999	1.248	1.580	1.078	1.403	1.500	1.954
GM	0.9916	1.2355	1.4321	1.0581	1.2967	1.4876	1.7870
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)							
Median	1.16	1.19	1.19	1.22	1.46	1.66	2.91
Mean	1.110	1.192	1.203	1.343	1.915	1.661	2.995
GM	1.1017	1.1893	1.1947	1.3188	1.7717	1.6471	2.4847
ID-11614							
C_{max} (ng/mL)							
Median	1.05	1.41	1.09	0.95	1.07	0.87	0.94
Mean	0.966	1.384	1.313	0.966	1.265	0.873	1.197
GM	0.9566	1.3748	1.2160	0.9352	1.1698	0.8717	1.1266
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)							
Median	1.10	1.13	0.96	1.06	1.22	1.03	1.77
Mean	1.060	1.131	0.974	1.152	1.531	1.031	2.148
GM	1.0569	1.1311	0.9621	1.1393	1.3533	1.0162	1.9267

GM: geometric mean
添付資料 5.3.3.2.03 Table 13 引用

15.3.2 コホート 8（用量漸増投与）での血清中ルラシドンの薬物動態

用量漸増投与時の血清中ルラシドン濃度（完全な薬物動態解析対象集団）を表 2.7.6. 15-7 に示した。治験薬投与前の血清中ルラシドン濃度は、投与日ごとに上昇し、Day 7 では 34.5 ng/mL であった。治験薬投与後 1.5 時間の血清中ルラシドン濃度もおおむね投与日ごとに上昇し、Day 1（200 mg/日開始日）では 122.1 ng/mL、Day 7（600 mg/日 開始日）では 645.3 ng/mL であった。

用量漸増投与 Day 7 の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ（完全な薬物動態解析対象集団）を表 2.7.6. 15-8 に示した。用量漸増投与 Day 7（600 mg/日 開始日）の血清中ルラシドンの C_{max} は 748.7 ng/mL であり、520 mg/日の固定用量投与 Day 6（417.0 ng/m）よりも高値であった。また、t_{max} は 2.2 時間であった。$t_{1/2}$ は 16.6 時間で、520 mg/日の固定用量投与 Day 6（12.4 時間）よりもやや延長した。

表 2.7.6. 15-7　用量漸増投与時の血清中ルラシドン濃度

（完全な薬物動態解析対象集団）

	LUR 投与量	血清中 LUR 濃度 (ng/mL)　N=3		
		Mean	SD	Median
Day 1	200 mg			
投与前		0.00	0.000	0.0
投与後 1.5 時間		122.10	104.946	135.0
Day 2	200 mg			
投与前		3.77	0.298	3.8
投与後 1.5 時間		221.33	194.330	177.0
Day 3	400 mg			
投与前		6.32	1.541	6.3
投与後 1.5 時間		406.20	294.573	439.0
Day 4	400 mg			
投与前		12.86	3.983	14.2
投与後 1.5 時間		318.33	132.515	382.0
Day 5	520 mg			
投与前		18.27	7.143	20.4
投与後 1.5 時間		329.00	146.980	400.0
Day 6	520 mg			
投与前		25.77	7.559	29.2
投与後 1.5 時間		593.00	428.984	530.0
Day 7	600 mg			
投与前		34.47	15.079	28.0
投与後 0.5 時間		93.63	59.416	71.2
1.0 時間		302.67	106.453	314.0
1.5 時間		645.33	337.968	609.0
2.0 時間		702.67	213.017	779.0
3.0 時間		605.33	276.374	745.0
4.0 時間		497.33	198.102	490.0
6.0 時間		287.67	59.936	263.0
8.0 時間		160.00	32.970	143.0
12.0 時間		76.03	33.436	78.8
24.0 時間 [a)]		509.00	197.312	597.0
48.0 時間		41.70	8.528	42.5

a) Day 7 の治験薬投与後 24 時間の採血は、Day 8 の朝の治験薬投与（ルラシドン 600 mg/日）後 2 時間（実際は Day 7 の治験薬投与後 26 時間）に実施した。

添付資料 5.3.3.2.03 Table 14 引用

表 2.7.6. 15-8　用量漸増投与 Day 7 の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ
（完全な薬物動態解析対象集団）

用量漸増投与 [a] Day 7 のパラメータ	N=3
C_{max} (ng/mL)	
Arithmetic mean	748.7
SD	270.73
t_{max} (hr)	
Arithmetic mean	2.17
SD	0.764
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) [b]	
Arithmetic mean	6764.5
SD	1610.69
AUC_{0-48} (ng·hr/mL) [b]	
Arithmetic mean	13778.3
SD	4054.73
λz	
Arithmetic mean	0.043
SD	0.0094
$t_{1/2}$ (hr)	
Arithmetic mean	16.62
SD	3.361

a) LUR を 200 mg/日（Day 1～2）、400 mg/日（Day 3～4）、520 mg/日（Day 5～6）、600 mg/日（Day 7～8）の順に用量漸増投与した。
b) AUC_{0-24} 及び AUC_{0-48} の算出には、Day 8 の治験薬投与後の値を使用し、投与後 24 時間の濃度として Day 8 の治験薬投与後 2 時間の値を用いているため高値になっている。
添付資料 5.3.3.2.03 Table 3.2.1（section 14.2）引用

15.4　安全性

15.4.1　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、「関連あり（definitely）」「多分関連あり（probably）」「関連あるかもしれない（possibly）」と判定されたものを副作用（Treatment-related AEs）とした。

同一の被験者に同一 PT の有害事象が複数発現した場合、各 PT で 1 名として集計した。更に、有害事象の重症度別では最も重症度の高いカテゴリで、治験薬との関連性別では最も関連性の強いカテゴリで集計した。

(1) 概要

無作為化され、治験薬を投与された 68 名（ルラシドン投与 52 名、プラセボ投与 16 名）の被験者すべてを安全性の評価対象とした。コホート 1～7（固定用量投与）及びコホート

8（用量漸増投与）での有害事象の発現状況を表 2.7.6. 15-9 に示した。コホート 1～7 の各投与量のルラシドン投与の被験者の 100%（44 名中 44 名）、コホート 8 のルラシドン用量漸増投与の被験者の 87.5%（8 名中 7 名）、すべてのコホートを併合したプラセボ投与の被験者の 93.8%（16 名中 15 名）に有害事象が発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は、コホート 3 のプラセボ投与の 1 名で 2 件発現した。全体で 16 名の被験者が有害事象により治験を中止した。その内訳は、ルラシドン投与 15 名［コホート 1～4（160、200、240、280 mg/日）：各 1 名、コホート 5（320 mg/日）：0 名、コホート 6（400 mg/日）：3 名、コホート 7（520 mg/日）：4 名、及びコホート 8（200～600 mg/日漸増）：4 名］、プラセボ投与 1 名であった。治験中止に至った有害事象は、いずれも重篤な有害事象ではなかった。治験中止に至った有害事象のルラシドン投与での発現割合は、コホート 6（400 mg/日）、コホート 7（520 mg/日）及びコホート 8（200～600 mg/日漸増）で 50%を超えており、ルラシドン投与量と関連性があると考えられた。

表 2.7.6. 15-9　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR								Pl
コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	1～8[a]
LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200 ～ 600 mg	
	N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
有害事象	6 (100) [28]	5 (100) [14]	7 (100) [56]	6 (100) [34]	7(100) [28]	6 (100) [29]	7 (100) [41]	7 (87.5) [34]	15 (93.8) [57]
副作用	4 (66.7)	4 (80.0)	7 (100)	5 (83.3)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (87.5)	10 (62.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
治験中止に至った有害事象	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (57.1)	4 (50.0)[b]	1 (6.3)

上段：被験者数 (%)、下段：[件数]

a) すべてのコホートを併合した。

b) コホート 8 で有害事象により治験中止に至った被験者の治験中止時の LUR 投与量別内訳は、200 mg 投与 2 名、400 mg 投与 1 名、520 mg 投与 1 名（400 mg 投与の 1 回目投与後から発現した有害事象により 520 mg 投与の 2 回目投与後に中止）であった。

添付資料 5.3.3.2.03 Table 9、Table 20、Table 23 引用

(2) 有害事象

1) 個々の有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 15-10 及び表 2.7.6. 15-11 に示した。ルラシドン全体（52 名）で発現割合の高かった有害事象（≥10%）は、発現割合の高い順に、鎮静、不安、落ち着きのなさ、悪心、頭痛、アカシジア、嘔吐 NOS、不眠症、消化不良及び浮動性めまいであった。一方、プラセボ（16 名、すべてのコホートを併合、以下同様）で発現割合の高かった有害事象は、不安、不眠症、精神病性障害 NOS であり、プラセボでは原疾患である統合失調症の症状が現れた可能性が考えられた。

ルラシドンで発現割合の高かった有害事象のうち、SOC 別で胃腸障害に分類される悪心、

嘔吐 NOS、及び消化不良は、いずれもプラセボよりルラシドンで発現割合が高かった。ルラシドン全体 52 名及びプラセボ 16 名での発現割合は、悪心がそれぞれ 34.6%（18 名）及び 12.5%（2 名）、嘔吐がそれぞれ 23.1%（12 名）及び 6.3%（1 名）、消化不良がそれぞれ 17.3%（9 名）及び 6.3%（1 名）であった。神経系障害に分類される鎮静、頭痛、アカシジア及び浮動性めまいは、浮動性めまいを除き、いずれもプラセボよりルラシドンで発現割合が高かった。ルラシドン全体及びプラセボでの発現割合は、鎮静がそれぞれ 55.8%（29 名）及び 18.8%（3 名）、頭痛がそれぞれ 30.8%（16 名）及び 18.8%（3 名）、アカシジアが 26.9%（14 名）及び 12.5%（2 名）であり、浮動性めまいはそれぞれ 13.5%（7 名）及び 12.5%（2 名）であった。また、精神障害に分類される落ち着きのなさ、不安及び不眠症のうち、落ち着きのなさはプラセボよりルラシドンで発現割合が高かった。ルラシドン全体及びプラセボでの発現割合は、落ち着きのなさがそれぞれ 40.4%（21 名）及び 12.5%（2 名）であり、不安がそれぞれ 36.5%（19 名）及び 50.0%（8 名）、不眠症がそれぞれ 21.2%（11 名）及び 25.0%（4 名）であった。

ルラシドン投与全体で発現割合の高かった副作用（≥ 10%）は、発現割合の高い順に、鎮静、悪心、落ち着きのなさ、アカシジア、頭痛、嘔吐 NOS、浮動性めまい及び不安であった。プラセボ投与で発現割合の高かった副作用は、鎮静、悪心及び浮動性めまいであった。浮動性めまいを除き、いずれもプラセボよりルラシドンで発現割合が高かった。浮動性めまいの発現割合はプラセボとルラシドン全体で同程度であった。固定用量投与でみられた副作用のうち、鎮静、落ち着きのなさ、アカシジア及び嘔吐の発現割合は、ルラシドン 160～200 mg/日全体及びプラセボよりもルラシドン 240～520 mg/日全体で高く、ルラシドン投与量に関連した発現パターンが示唆された。これらよりやや発現割合は低く、発現被験者数は少なかったものの、消化不良、ジストニー及び錐体外路疾患の発現割合も同様にルラシドン投与量との関連が示唆された。

重度の有害事象はルラシドン全体 3 名（5.8%）とプラセボ 1 名（6.3%）に発現した。ルラシドン 400 mg/日の 1 名は重度の錐体外路疾患（詳細不明）により治験中止に至った。ルラシドン 520 mg/日の 1 名は重度の不安を発現し、この有害事象では治験中止に至らなかったものの、同様の有害事象（中等度の落ち着きのなさ及び中等度の閉所恐怖症）により治験を中止した。ルラシドン用量漸増投与の 1 名は、200 mg/日の 1 回目投与後約 7 時間に重度のジストニーを発現し、治験中止に至った。プラセボ（コホート 3）の 1 名は 2 件の重度の有害事象（精神病性障害 NOS、自殺念慮）を発現し、いずれも重篤と判定された。

用量漸増投与（コホート 8）での投与量別の有害事象発現割合は、プラセボ、ルラシドン 200、400、520、600 mg/日の順に、100.0%（2/2 名）、87.5%（7/8 名）、80.0%（4/5 名）、50.0%（2/4 名）、66.7%（2/3 名）であり、ルラシドン投与量との関連性は明確ではなかったが、投与量が増加するごとに被験者数が減少した影響も考えられた。520 mg/日で発現した有害

事象は消化不良、頭痛及び味覚異常、600 mg/日で発現した有害事象は頭痛であった。600 mg/日の 3 名中 2 名に頭痛が発現したが、いずれも軽度で対症療法により回復した。もう 1 名では有害事象の発現はなかった。したがって、用量漸増により 600 mg/日に達した 3 名で、この投与量のルラシドンの忍容性は良好であると考えられた。ルラシドンの用量漸増投与（コホート 8：8 名）と固定用量投与での 240～520 mg/日全体（コホート 3～7：33 名）を比較したとき、用量漸増投与の被験者数が少ない影響も考えられるが、嘔吐、アカシジア、鎮静、不眠症及び落ち着きのなさの発現割合は用量漸増投与の方が低かった。

表 2.7.6. 15-10　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）

		LUR								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計 [件数]		6 (100.0) [28]	5 (100.0) [14]	7 (100.0) [56]	6 (100.0) [34]	7 (100.0) [28]	6 (100.0) [29]	7 (100.0) [41]	7 (87.5) [34]	15 (93.8) [57]
心臓障害										
動悸		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
眼障害										
霧視		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害										
下腹部痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
腹痛 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘		0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (6.3)
消化不良		1 (16.7)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (6.3)
嚥下障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
軟便		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
悪心		1 (16.7)	4 (80.0)	4 (57.1)	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (25.0)	2 (12.5)
流涎過多		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
舌障害 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐 NOS		0 (0.0)	2 (40.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	1 (6.3)

表 2.7.6. 15-10　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）

		LUR								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計 [件数]		6 (100.0) [28]	5 (100.0) [14]	7 (100.0) [56]	6 (100.0) [34]	7 (100.0) [28]	6 (100.0) [29]	7 (100.0) [41]	7 (87.5) [34]	15 (93.8) [57]
全身障害および投与局所様態										
無力症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
疼痛 NOS		0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症										
マズラ足		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症										
擦過傷		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
臨床検査										
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
血圧上昇		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
代謝および栄養障害										
食欲減退 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)

表 2.7.6. 15-10　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）

		LUR								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計 [件数]		6 (100.0) [28]	5 (100.0) [14]	7 (100.0) [56]	6 (100.0) [34]	7 (100.0) [28]	6 (100.0) [29]	7 (100.0) [41]	7 (87.5) [34]	15 (93.8) [57]
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛		1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痙縮		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足のこわばり		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙攣		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋痙縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
神経系障害										
アカシジア		2 (33.3)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (71.4)	0 (0.0)	2 (12.5)
意識レベルの低下		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (12.5)
構語障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
ジスキネジー		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (25.0)	0 (0.0)
錐体外路疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛		2 (33.3)	1 (20.0)	1 (14.3)	4 (66.7)	3 (42.9)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (18.8)
鎮静		3 (50.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	5 (83.3)	5 (71.4)	4 (66.7)	6 (85.7)	3 (37.5)	3 (18.8)

表 2.7.6. 15-10　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）

		LUR								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計 [件数]		6 (100.0) [28]	5 (100.0) [14]	7 (100.0) [56]	6 (100.0) [34]	7 (100.0) [28]	6 (100.0) [29]	7 (100.0) [41]	7 (87.5) [34]	15 (93.8) [57]
傾眠		0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (6.3)
遅発性ジスキネジー		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害		2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害										
激越		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
不安		5 (83.3)	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (12.5)	8 (50.0)
歯ぎしり		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉所恐怖症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症		2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	3 (50.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)
易刺激性		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
妄想症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
精神病性障害 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (25.0)
落ち着きのなさ		2 (33.3)	0 (0.0)	6 (85.7)	2 (33.3)	4 (57.1)	2 (33.3)	3 (42.9)	2 (25.0)	2 (12.5)
自殺念慮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
腎および尿路障害										
排尿困難		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害										
月経困難症		0 (0.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6. 15-10　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）

		LUR								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計 [件数]		6 (100.0) [28]	5 (100.0) [14]	7 (100.0) [56]	6 (100.0) [34]	7 (100.0) [28]	6 (100.0) [29]	7 (100.0) [41]	7 (87.5) [34]	15 (93.8) [57]
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
呼吸困難		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害										
多汗		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 6.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.03 Table 11.1（section 14.3）引用

表 2.7.6. 15-11　個々の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								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計		4 (66.7)	4 (80.0)	7 (100.0)	5 (83.3)	7 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	7 (87.5)	10 (62.5)
心臓障害										
動悸		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
眼障害										
霧視		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害										
下腹部痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
腹痛 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘		0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (6.3)
消化不良		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
嚥下障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
悪心		1 (16.7)	3 (60.0)	4 (57.1)	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	2 (12.5)
流涎過多		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
舌障害 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐 NOS		0 (0.0)	1 (20.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
全身障害および投与局所様態										
無力症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害										
食欲減退 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)

表 2.7.6. 15-11　個々の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								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計		4 (66.7)	4 (80.0)	7 (100.0)	5 (83.3)	7 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	7 (87.5)	10 (62.5)
筋骨格系および結合組織障害										
頚部痙縮		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足のこわばり		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙攣		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋痙縮		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害										
アカシジア		2 (33.3)	0 (0.0)	4 (57.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (71.4)	0 (0.0)	1 (6.3)
意識レベルの低下		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (12.5)
構語障害		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
ジスキネジー		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (25.0)	0 (0.0)
錐体外路疾患		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛		2 (33.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (6.3)
鎮静		3 (50.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	5 (83.3)	5 (71.4)	4 (66.7)	6 (85.7)	3 (37.5)	3 (18.8)
傾眠		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (6.3)
振戦		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害		2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6. 15-11　個々の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								Placeb
	コホート	1	2	3	4	5	6	7	8	
SOC	LUR 投与量	160 mg	200 mg	240 mg	280 mg	320 mg	400 mg	520 mg	200～600 mg	
PT		N=6	N=5	N=7	N=6	N=7	N=6	N=7	N=8	N=16
合計		4 (66.7)	4 (80.0)	7 (100.0)	5 (83.3)	7 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	7 (87.5)	10 (62.5)
精神障害										
激越		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
不安		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (42.9)	1 (12.5)	1 (6.3)
歯ぎしり		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉所恐怖症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
精神病性障害 NOS		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
落ち着きのなさ		1 (16.7)	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (33.3)	3 (42.9)	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (25.0)	1 (6.3)
腎および尿路障害										
排尿困難		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
呼吸困難		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害										
多汗		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 6.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.2.03 Table 11.3（section 14.3）引用

2) MTD 判定

固定用量投与のコホート 1～7 の結果から、400 mg/日でルラシドンの MTD に達したと判定した。

MTD は、MID の 1 ステップ下の投与量と定義した。MID は、一つのコホート内で 4 名以上の被験者がそれぞれ 2 件以上の中等度若しくは重度の副作用を発現した投与量、又は、1 名以上に重篤な副作用を発現した投与量と定義した。

コホート 1～7 全体でルラシドン投与被験者に重篤な副作用は発現しなかった。2 件以上の中等度又は重度の副作用を発現したルラシドン投与被験者数は、160、200、240、280、320、400、520 mg/日でそれぞれ、0、1、1、1、0、2、5 名であったことから（表 2.7.6. 15-12）、520 mg/日をルラシドンの MID、400 mg/日を MTD と判定した。

コホート 1～7 全体でルラシドン投与被験者に発現した中等度又は重度の副作用は、アカシジア（7 名）、鎮静（6 名）、嘔吐（4 名）、落ち着きのなさ （3 名）、悪心（2 名）、ジストニー（2 名）、錐体外路疾患［2 名；うち重度 1 件（400 mg/日）］、歯ぎしり（2 名）、不安［1 名；重度（520 mg/日）］、開口障害（1 名）、傾眠（1 名）、筋痙縮（1 名）、意識レベルの低下（1 名）、閉所恐怖症（1 名）であった。このうち、コホート 7 のルラシドン投与（MID の 520 mg/日）被験者に発現した中等度又は重度の副作用は、アカシジア（5 名）、鎮静（3 名）、落ち着きのなさ （2 名）、ジストニー（1 名）、錐体外路疾患（1 名）、歯ぎしり（1 名）、不安（1 名；重度）、筋痙縮（1 名）、意識レベルの低下（1 名）、閉所恐怖症（1 名）であった。

表 2.7.6. 15-12　MTD 判定に用いた有害事象一覧（安全性解析対象集団）

LUR 投与量		中等度又は重度の副作用 a)				
		発現被験者数	発現件数	事象名　（* 重度）		件以上発現被験者数
160 mg	N=6	0 名	—	—		0 名
200 mg	N=5	1 名	2 件	悪心、嘔吐 NOS	X	1 名
240 mg	N=7	4 名	1 件	アカシジア		1 名
			2 件	ジストニー、嘔吐 NOS	X	
			1 件	嘔吐 NOS		
			1 件	鎮静		
280 mg	N=6	2 名	1 件	鎮静		1 名
			2 件	歯ぎしり、開口障害	X	
320 mg	N=7	0 名	—	—		0 名
400 mg	N=6	4 名	2 件	鎮静、落ち着きのなさ	X	2 名
			3 件	アカシジア、嘔吐 NOS、悪心	X	
			1 件	傾眠		
			1 件	錐体外路疾患*		
520 mg	N=7	7 名	3 件	アカシジア、錐体外路疾患、筋痙縮	X	5 名
			3 件	アカシジア、鎮静、意識レベルの低下	X	
			2 件	アカシジア、落ち着きのなさ	X	
			4 件	アカシジア、不安*、落ち着きのなさ、閉所恐怖症	X	
			1 件	鎮静		
			1 件	鎮静		
			3 件	アカシジア、歯ぎしり、ジストニー	X	

a)　MTD 判定対象とした被験者で重篤な副作用の発現はなかった。
MedDRA/J ver. 6.0
添付資料 5.3.3.2.03 Table 25 引用

3)　錐体外路系有害事象

錐体外路系有害事象ではアカシジアの発現割合が最も高く、ルラシドン全体及びプラセボでそれぞれ 26.9%（14/52 名）及び 12.5%（2/16 名）であった。ルラシドンで発現したアカシジアは、1 名を除きすべて副作用と判定され、アカシジアの副作用発現割合は固定用量の 240～520 mg/日で 33.3%（11/33 名）、160～200 mg/日で 18.2%（2/11 名）であった。用量漸増投与の被験者（8 名）ではアカシジアは発現しなかった。

また、ジストニーはルラシドン全体の 7.7%（4/52 名）に発現し、いずれも副作用と判定された。ジストニーの副作用発現割合は固定用量の 240～520 mg/日で 6.1%（2/33 名）、用量漸増で 25.0%（2/8 名）であり、固定用量の 160～200 mg/日（11 名）、プラセボ（16 名）では発現しなかった。

アカシジア及びジストニーのいずれの発現パターンも、ルラシドン投与量と関連性があると考えられた。また、これらの有害事象のほぼ半数に対して薬剤による治療が必要であった。また、アカシジア及びジストニーにより治験中止に至ったルラシドン投与被験者は 3

名（うち 1 名は両有害事象を発現）で、MID 及び MTD 判定にかかわる有害事象であった。

(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、投与期終了後のプラセボ投与 1 名に 2 件（精神病性障害 NOS、自殺念慮）発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

15.4.2 安全性に関連する他の観察項目

(1) SAS

ベースラインからの SAS 合計スコア変化量とルラシドン投与量に関連性はみられなかった。

(2) AIMS

ベースラインからの AIMS 合計スコア変化量とルラシドン投与量に関連性はみられなかった。

(3) BAS

BAS 非包括的合計スコア（BAS の客観症状 1 項目及び主観症状 2 項目の合計 3 項目の合計スコア）のベースラインからの変化量とルラシドン投与量に関連性はみられなかった。

BAS 包括的臨床評価スコアのベースラインからの変化量とルラシドン投与量に関連性はみられなかった。

(4) 臨床検査値、バイタルサイン及びその他の身体所見

ルラシドン投与のプロラクチンの平均（被験者 1 名のみの評価時点を除く）は、160 mg/日の Day 8 でやや低下した（− 0.9 ng/mL）ほかは、いずれも上昇（+ 4.2～36.8 ng/mL）した。プロラクチンはプラセボよりもルラシドンで上昇したが、ルラシドン投与量との明らかな関連性はみられなかった。最も変化量が大きかったのは、コホート 8（200～600 mg/日漸増）の Day 8（+ 36.8 ng/mL）であった。プロラクチンの上昇に伴って何らかの臨床症状を発現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の個々の異常変動として、プラセボ 1 名でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が有害事象として報告された。また、バイタルサインの個々の異常変動として、ルラシドン 280 mg/日の 1 名で血圧上昇、ルラシドン 520 mg/日の 1 名で発熱が有害事象として報告された。いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定され、無処置又は対症療法により回復した。心拍数に関連する有害事象として動悸が 2 名に発現した以外は、12 誘導心電図に関連した有害事象