は報告されなかった。

以上の有害事象を除き、プロラクチン以外の臨床検査項目では、耐糖能に関連する血糖及び脂質代謝に関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その他の項目については、12 誘導心電図（QTc 間隔を含む）、診察所見及び錐体外路系スコアを含め臨床上問題となる所見や変動はみられなかった。

15.5 その他

(1) CGI-S

ルラシドン投与の被験者のベースラインの平均 CGI-S スコアは 3.0［コホート 5（320 mg/日）］～4.3［コホート 8（200～600 mg/日漸増）］であり、被験者は軽度～中等度の精神疾患状態にあった。ベースラインからの CGI-S スコアの平均変化量は、固定用量投与では、投与量との関連性は明確ではなかった。投与期終了時及び事後検査時共に最も大きい改善がみられたのは、200～600 mg/日漸増（それぞれ－0.7 及び－0.9）であった。

(2) CGI-I

平均 CGI-I スコアは、固定用量投与のコホート 1～7（投与終了時 Day 6 に 3.3～4.8）では、ルラシドン投与量との関連性は明確ではなかったものの、コホート 7（520 mg/日、Day 6 に 3.3）及びコホート 8（200～600 mg/日漸増、Day 8 に 3.3）ではやや大きな改善がみられた。事後検査時の平均 CGI-I スコアは、コホート 7（520 mg/日、2.7）、コホート 1（160 mg/日、3.3）、コホート 8（200～600 mg/日漸増、3.5）の順に改善度が大きかった。

15.6 まとめ

統合失調症患者を対象とする無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験により、ルラシドンを固定用量で投与したときの MTD を検討した。また、固定用量投与で確認された MTD を基に、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した。副次的に、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）の薬物動態を評価した。無作為化された 68 名のうち 52 名がルラシドンを、16 名がプラセボを投与され、すべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。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、完全な薬物動態解析対象集団にはルラシドン投与 52 名のうち 35 名が採用された。

- 安定期の統合失調症患者に 1 日 1 回反復投与したときのルラシドンの MTD は 400 mg/日、MID は 520 mg/日であった。MTD 判定の基になった有害事象は、主に、胃腸障害、錐体外路障害及び中枢神経系症状（鎮静、傾眠、不安、落ち着きのなさ）であった。

- ルラシドン 160～400 mg/日の固定用量での 6 日間反復投与の忍容性は良好であった。
- ルラシドンを 200 mg/日を開始投与量として 600 mg/日まで漸増投与したとき、特にアカシジアと不眠症に関して、忍容性の向上がみられた。
- ルラシドンを漸増投与して最高投与量 600 mg/日に達した 3 名の被験者では、忍容性は良好であった。
- ルラシドン投与被験者全体でよくみられた副作用（発現割合 ≥ 10%）は、鎮静、悪心、落ち着きのなさ、アカシジア、頭痛、嘔吐、浮動性めまい及び不安であった。これらの副作用は、浮動性めまいを除き、プラセボよりもルラシドンでよくみられた。
- 固定用量投与のコホートでは、嘔吐、アカシジア、鎮静及び落ち着きのなさの発現とルラシドン投与量との関連性が示唆された。これらの有害事象の発現割合は、ルラシドン 240～520 mg/日全体で、ルラシドン 160～200 mg/日全体及びプラセボよりも高かった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、診察所見、12 誘導心電図のいずれについても、ルラシドン 600 mg/日まで、臨床上問題となる有害事象プロファイルはみられなかった。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。ただし、本治験では、治験薬投与時の評価試料及び女性被験者数が少ない点で結果の解釈には限界がある。
- ルラシドンの単回投与時及び反復投与により定常状態に達したときの血清中ルラシドンとその代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} について、用量相関性の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。ルラシドンと ID-14283 について投与量に関連した蓄積性がみられた。定常状態での $t_{1/2}$ は投与量の増加と共に延長し、単回投与時の $t_{1/2}$ より長かった。t_{max} は、先に実施した複数の第 1 相試験の t_{max} よりも大きかった。

16. 国内高齢者 PK 試験（ELD-J049）

評価資料 5.3.3.3.01

16.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

健康高齢男性志願者及び健康非高齢男性志願者を対象としてルラシドン 20 mg を単回経口投与した場合の薬物動態及び安全性について比較検討する。

試験デザイン

無対照、非盲検、並行群間比較

対象

健康高齢男性志願者（以下、高齢者）及び健康非高齢男性志願者（以下、非高齢者）

【選択基準】

1) 同意取得日における年齢が、高齢者の場合は 65 歳以上 80 歳未満、非高齢者の場合は 20 歳以上 40 歳未満の者
2) スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上 80 kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者「 BMI = 体重(kg) ÷ [身長(m)]^2 」
3) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性等について十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状等の申告ができる者

【除外基準】

1) 本治験薬投与直前までの診察及び検査で、治験責任医師又は治験分担医師が、医学的に問題がある（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者
2) 糖尿病の既往歴のある者
3) スクリーニング検査時の HbA1c 値が 6.5%以上の者
4) 胃・腸管の手術歴のある者（虫垂炎は除く）
5) 肝疾患、腎疾患、消化器系疾患、心血管系疾患、内分泌系疾患、呼吸器系疾患、血液疾患、中枢・精神神経疾患（特にてんかんなどのけいれん性疾患）などの既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
6) 薬剤アレルギーの既往のある者
7) 本治験薬投与日の前 7 日以内に本治験薬以外の医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者あるいは事後検査までの間に使用する必要がある者（ビタミン製剤、含嗽剤、

点眼剤、ワセリンなどの全身作用を目的としない外用剤、使用した薬剤が治験薬の評価や被験者の安全性に影響を及ぼさないとの合意が治験責任医師及び治験依頼者に得られた場合はその限りではない）

8) 薬物乱用の履歴のある者及び乱用薬物検査において陽性の者
9) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上）
10) 本治験薬投与日の前 3 日以内にアルコール類を摂取した者
11) 1 日平均 40 本以上の喫煙者
12) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上）
13) 本治験薬投与日の前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース、2 週間（14 日）以内にセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者
14) 本治験薬投与日の前 4 ヵ月（120 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
15) 本治験以前にルラシドンの投与を受けたことのある者
16) 本治験薬投与日の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血及び 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者
17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

目標被験者数

20 名（高齢者 12 名、非高齢者 8 名）

治験薬

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

用法・用量

ルラシドン 20 mg（1 錠）を食後単回経口投与

［投与量の設定根拠］

一般的に、高齢者では腎機能や肝機能等の生理的機能が低下するため、非高齢者に比べて血清中薬物濃度の C_{max} や AUC が高くなる場合がある。ルラシドンの消失には、主に肝の CYP3A4 による代謝が寄与しており、CYP3A4 活性は加齢によっても低下することが知られている。また、非臨床薬物動態試験で 16 ヵ月齢ラットに ^{14}C 標識ルラシドンを投与した場合、血清中放射能及び血清中未変化体濃度は 7 週齢ラットに比べて高く推移する傾向が認められ、血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC が約 2 倍に上昇した。以上のことから、日本人での健康成人を対象とした国内定量脳波検討試験（EEG-J013 試験）の最高投与量である 40 mg の 1/2 に相当する 20 mg に投与量を設定した。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物濃度測定

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

(2) 安全性

有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現日、重篤性、重症度、処置、転帰日、治験薬との因果関係を評価した。

12 誘導心電図：心電図を評価し正常範囲内・異常を判定すると共に、異常変動の有無を判定した。

臨床検査値、バイタルサイン、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査：異常変動の有無を判定した。

フリッカーテスト：フリッカー値測定器を用いて閃光融合値と閃光弁別値を交互に 10 回計測した。

表 2.7.6. 16-1　調査、観察及び検査スケジュール

	スクリーニング検査（投与前4週間以内）	入院期間（4泊5日）															事後検査 b)
		投与2日前	投与前日	投与日										投与翌日		投与2日後	投与7～10日後
投与後時間（時　刻 a)）		午後		投与前	0hr (9:00)	0.5hr (9:30)	1hr (10:00)	1.5hr (10:30)	2hr (11:00)	4hr (13:00)	6hr (15:00)	8hr (17:00)	12hr (21:00)	24hr (9:00)	36hr (21:00)	48hr (9:00)	午前
入院期間	通院	入院 ◄														退院	通院
同意の取得	●																
食　事 c)		夕食	朝食 昼食 夕食	朝食							昼食		夕食	朝食 昼食 夕食		朝食	（空腹時）
治験薬投与					●												
身　長	●																
体　重	●		●														
診　察 d)	●		●	●					●	●	●	●	●	●		●	●
バイタルサイン	●		●	●					●	●	●	●	●	●		●	●
心電図（12誘導）	●		● e)	●					●	●		●		●			
フリッカーテスト			●							●							
眼底検査・細隙灯顕微鏡検査	●		●											●			
臨床検査　血液学的検査	●		●											●			
臨床検査　血液生化学的検査	●		●											●			
臨床検査　内分泌学的検査	●		●						●					●			
臨床検査　尿検査	●		●											●			
免疫血清学的検査	●																
乱用薬物検査	●																
薬物濃度測定（血清）				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象					◄												►

a) 治験薬投与を 9:00 に実施した場合の各項目の実施時刻を示す。
b) 投与7～10日後のいずれか1日のみ実施する。
c) 投与前日の朝食は採血等の終了後とする。投与日の昼食並びに投与翌日及び2日後の朝食は、それぞれ投与4、24、48時間後の採血等の終了後とする。
d) 診察は指定した時期以外にも自覚症状・他覚所見等から治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した時に実施する。
e) 投与前日の心電図は投与日と同じ時刻に測定する。

総括報告書 Table 9.1-1 から引用

評価項目

(1) 薬物動態

血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 について、C_{max}、AUC_{0-48}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、Vz/F を算出した。ただし、CL/F 及び Vz/F はルラシドンについてのみ算出した。

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

選択基準を逸脱する又は除外基準に抵触する被験者を除く治験薬を投与されたすべての被験者を薬物動態の解析対象とした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を投与されたすべての被験者を安全性の解析対象とした。

(2) 薬物動態評価項目

被験者ごとに各薬物動態パラメータを算出した。t_{max} を除く各薬物動態パラメータは、対数変換値を解析に用いた。各薬物動態パラメータの対数変換値又は未変換値について、高齢者と非高齢者の平均値及び 90%信頼区間を算出し、高齢者と非高齢者の平均値の差の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。また、各薬物動態パラメータのルラシドンに対する各代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の比を算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：有害事象は MedDRA/J version 9.1 を用い、重症度及び治験薬との因果関係別に発現被験者数を求めた。
- 臨床検査値及びバイタルサイン：高齢者及び非高齢者それぞれについて、投与前後の要約統計量（計量値の場合）又は頻度（計数値の場合）を求めた。プロラクチン値は高齢者と非高齢者それぞれについて投与前からの変化量の分布を示した。
- フリッカーテスト：被験者ごと、測定時間ごとに閃光融合値と閃光弁別値の 10 回の測定値の平均値をそれぞれ算出し、高齢者と非高齢者それぞれについて分布を示した。

実施医療機関

日本の 1 医療機関

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

16.2 治験対象被験者

16.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 53 名のうち、高齢者 12 名、非高齢者 8 名の合計 20 名に治験薬が投与され、全員が試験を完了した。

16.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された 20 名全員を薬物動態及び安全性の解析対象集団とした。

16.2.3 被験者背景

薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6. 16-2 に示した。年齢（平均値）は高齢者が 69.6 歳、非高齢者が 23.6 歳であった。

表 2.7.6. 16-2　人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）

項目		高齢者（12 名）	非高齢者（8 名）
年齢（歳）	Mean	69.6	23.6
	SD	4.6	4.1
	Min	65	20
	Max	79	32
身長（cm）	Mean	161.93	172.10
	SD	4.85	7.54
	Min	154.9	160.3
	Max	168.4	179.9
体重（kg）	Mean	58.82	63.48
	SD	5.49	7.92
	Min	51.3	55.9
	Max	66.9	76.9
BMI（kg/m^2）	Mean	22.39	21.39
	SD	1.27	1.68
	Min	20.1	19.0
	Max	24.2	23.9

添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.2-1 引用

16.3 薬物動態

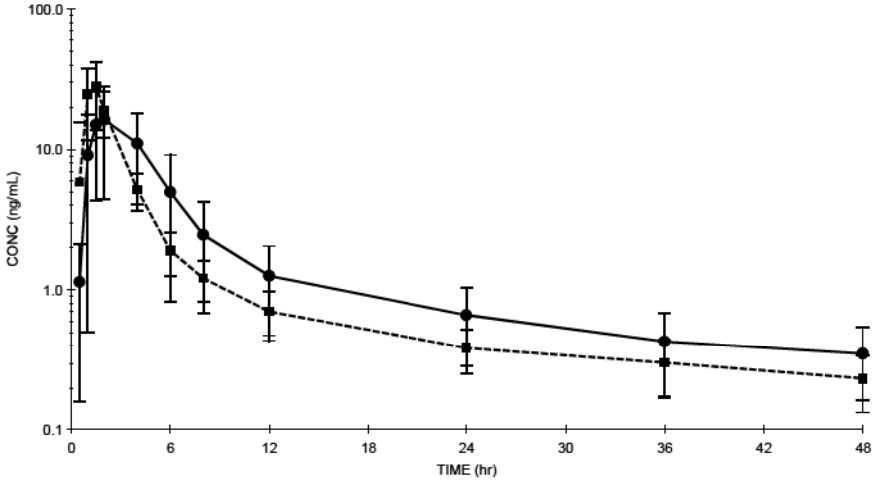
(1) 未変化体

高齢者及び非高齢者の血清中ルラシドン濃度の推移を図 2.7.6. 16-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 16-3 に、高齢者と非高齢者の薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6.

16-4 に示した。

血清中ルラシドン濃度は高齢者と非高齢者で同様の推移を示した。高齢者では非高齢者より血清中ルラシドン濃度の t_{max} が約 1.7 倍長く、C_{max} が 69.14%と低かったことから、高齢者では非高齢者に比べて吸収が遅れる傾向が認められたが、AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも同程度であることから、吸収量は変わらないと考えられた。高齢者と非高齢者の C_{max} の差は個体差の範囲であり、臨床上問題となる差ではないと考えられた。また、高齢者で $t_{1/2}$ が低かったが、同様に個体間のばらつきと、高齢者の t_{max} が後ろにずれたことの影響と考えられた。

図 2.7.6. 16-1　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
●：高齢者　n=12（投与直前　n=11）、■：非高齢者　n=8
添付資料 5.3.3.3.01 Figure 11.4-1 引用

表 2.7.6. 16-3　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
高齢者	n	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	22.53	97.93	106.87	2.3	19.87	231.51	6587.43
	SD	10.90	41.96	46.44	1.1	4.05	121.75	3399.84
	Min	9.28	39.43	41.49	1.0	15.13	112.73	2773.81
	Median	19.965	96.761	104.098	2.00	19.907	192.289	5081.069
	Max	42.69	159.13	177.42	4.0	28.49	482.09	11563.15
	CV%	48.4	42.8	43.5	46.9	20.4	52.6	51.6
	Geometric Mean	20.17	88.92	96.75	2.1	19.51	206.71	5816.90
非高齢者	n	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	31.56	86.11	97.57	1.4	29.96	235.46	9251.85
	SD	12.98	29.44	39.59	0.4	12.91	93.59	2875.36
	Min	14.48	44.80	48.31	1.0	17.95	115.69	5854.58
	Median	29.910	82.148	87.816	1.50	24.735	227.760	8768.270
	Max	49.68	134.61	172.87	2.0	57.83	413.97	13458.14
	CV%	41.1	34.2	40.6	25.7	43.1	39.8	31.1
	Geometric Mean	29.17	81.61	90.99	1.3	28.01	219.80	8881.35

添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.4-1 引用

表 2.7.6. 16-4　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	高齢者（幾何平均）[A]	非高齢者（幾何平均）[B]	A/B（%）[C]	C の 90%信頼区間下限（%）	C の 90%信頼区間上限（%）
$AUC_{0\text{-}48}$	88.92	81.61	108.96	77.24	153.70
$AUC_{0\text{-}\infty}$	96.75	90.99	106.33	74.21	152.36
C_{max}	20.17	29.17	69.14	47.49	100.66
$t_{1/2}$	19.51	28.01	69.64	55.75	87.01

パラメータ	高齢者（平均）[A]	非高齢者（平均）[B]	(A-B)/B（%）[C]	C の 90%信頼区間下限（%）	C の 90%信頼区間上限（%）
t_{max}	2.3	1.4	66.67	16.6	116.7

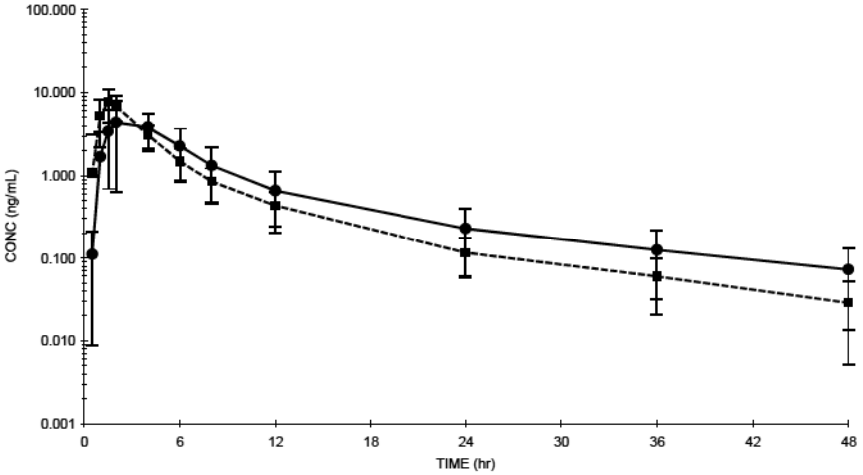
添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.4-2 引用

(2) 代謝物

代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度の推移を図 2.7.6. 16-2～図 2.7.6. 16-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 16-5～表 2.7.6. 16-7、ルラシドンに対する代謝物の比率を表 2.7.6. 16-8 に示した。

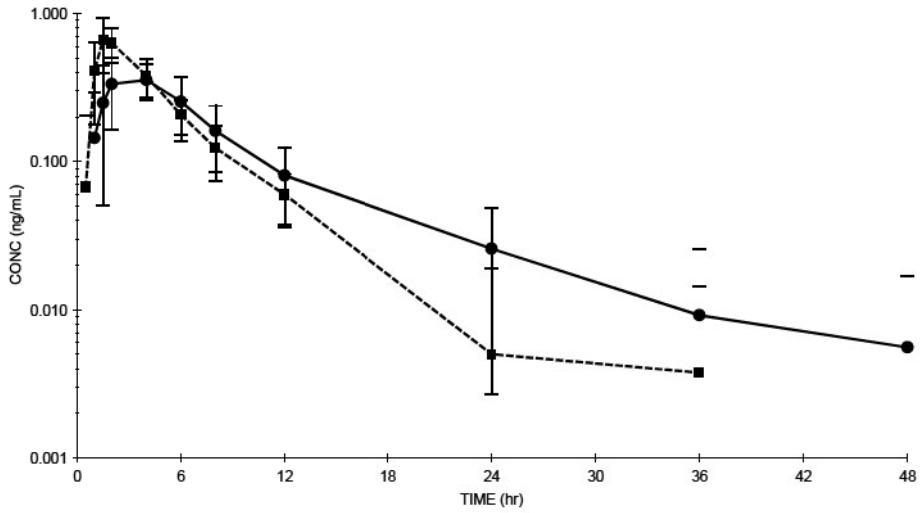
代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度は、いずれも高齢者と非高齢者で同様の推移を示した。代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータは、高齢者では非高齢者に比べていずれの代謝物も C_{max} は低かったが、$AUC_{0\text{-}48}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は同程度であり、ルラシドンの吸収が高齢者では非高齢者よりも遅れる傾向が認められたことによる影響と考えられた。ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ に対する各代謝物の比は、高齢者及び非高齢者で同様であり、代謝物の生成及び消失に高齢者と非高齢者で違いはないと考えられた。

図 2.7.6. 16-2　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



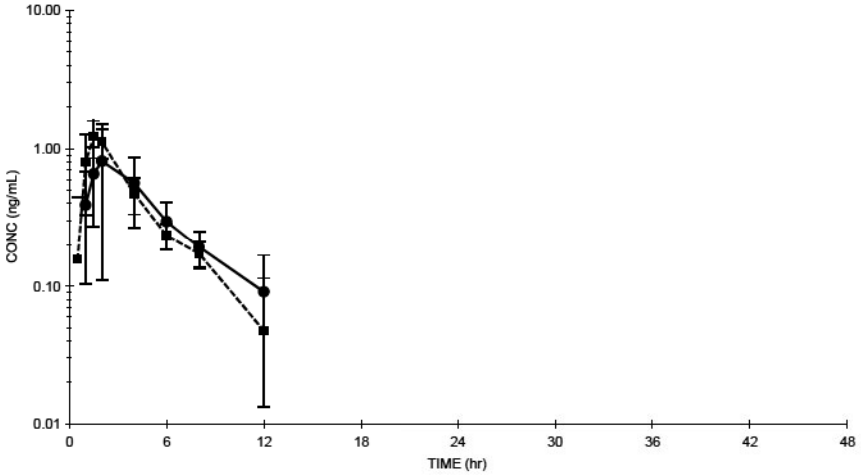
平均値±SD
●：高齢者　n=12（投与直前及び 0.5hr　n=11）、■：非高齢者　n=8
添付資料 5.3.3.3.01 Figure 11.4-2 引用

図 2.7.6. 16-3　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



平均値±SD
●：高齢者　n=12（0.5、1 及び 48hr　n=9、投与直前、1.5 及び 2hr　n=11）、■：非高齢者　n=8
添付資料 5.3.3.3.01 Figure 11.4-3 引用

図 2.7.6. 16-4　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



平均値±SD
●：高齢者　n=12（0.5、1 及び 48hr　n=9、1.5hr　n=10、投与直前及び 2hr　n=11）、■：非高齢者　n=8
添付資料 5.3.3.3.01 Figure 11.4-4 引用

表 2.7.6. 16-5　血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者	n	12	12	12	12	12
	Mean	5.58	33.99	35.47	2.7	12.69
	SD	3.10	17.30	18.81	1.4	3.88
	Min	2.93	13.34	13.44	1.5	7.57
	Median	5.025	30.634	31.642	2.00	11.382
	Max	14.23	73.53	79.46	6.0	20.97
	CV%	55.5	50.9	53.0	53.1	30.5
	Geometric Mean	5.04	30.64	31.71	2.4	12.19
非高齢者	n	8	8	8	8	8
	Mean	8.23	32.87	33.45	1.5	11.85
	SD	2.72	11.83	12.28	0.3	3.77
	Min	5.27	22.06	22.10	1.0	6.18
	Median	8.175	31.660	32.205	1.50	13.436
	Max	13.70	59.45	60.95	2.0	16.96
	CV%	33.0	36.0	36.7	17.8	31.8
	Geometric Mean	7.88	31.38	31.87	1.5	11.24

添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.4-3 引用

表 2.7.6. 16-6　血清中 ID-14326 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者	n	12	12	12	12	12
	Mean	0.43	3.38	3.50	3.4	7.04
	SD	0.10	1.32	1.54	1.6	4.48
	Min	0.26	1.58	1.57	1.5	2.98
	Median	0.425	3.024	3.045	4.00	5.921
	Max	0.58	5.91	6.67	6.0	18.66
	CV%	23.5	39.2	44.0	47.0	63.6
	Geometric Mean	0.42	3.16	3.22	3.1	6.10
非高齢者	n	8	8	8	8	8
	Mean	0.73	3.50	3.42	1.6	3.71
	SD	0.19	1.22	1.27	0.2	2.06
	Min	0.48	2.38	2.33	1.5	2.42
	Median	0.720	3.105	3.031	1.50	3.082
	Max	1.01	6.21	6.31	2.0	8.69
	CV%	26.2	34.8	37.2	14.2	55.4
	Geometric Mean	0.71	3.35	3.26	1.6	3.40

添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.4-4 引用

表 2.7.6. 16-7　血清中 ID-11614 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者	n	12	12	12	12	12
	Mean	0.92	4.45	4.54	2.5	3.97
	SD	0.60	2.18	1.85	1.1	1.09
	Min	0.35	2.32	3.01	1.5	2.31
	Median	0.830	4.259	4.326	2.00	4.109
	Max	2.68	10.89	10.11	4.0	5.89
	CV%	64.9	49.1	40.8	45.1	27.4
	Geometric Mean	0.81	4.12	4.31	2.3	3.83
非高齢者	n	8	8	8	8	8
	Mean	1.35	4.79	4.90	1.6	3.17
	SD	0.29	1.38	1.38	0.2	1.56
	Min	0.89	3.06	3.17	1.5	1.87
	Median	1.485	4.489	4.574	1.50	2.516
	Max	1.62	7.17	7.65	2.0	6.43
	CV%	21.7	28.7	28.1	14.2	49.2
	Geometric Mean	1.32	4.62	4.74	1.6	2.90

添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.4-5 引用

表 2.7.6. 16-8　ルラシドンに対する代謝物の比率（薬物動態解析対象集団）

高齢者	C_{max} 比			AUC_{0-48} 比		
	ID-14283	ID-14326	ID-11614	ID-14283	ID-14326	ID-11614
n	12	12	12	12	12	12
Mean	0.26	0.02	0.04	0.35	0.04	0.05
SD	0.07	0.01	0.02	0.09	0.01	0.03
Min	0.15	0.01	0.02	0.23	0.02	0.01
Median	0.262	0.021	0.038	0.341	0.034	0.046
Max	0.35	0.03	0.08	0.52	0.05	0.11
CV%	25.3	32.1	49.5	24.4	26.7	51.2
Geometric Mean	0.25	0.02	0.04	0.34	0.04	0.05

非高齢者	C_{max} 比			AUC_{0-48} 比		
	ID-14283	ID-14326	ID-11614	ID-14283	ID-14326	ID-11614
n	8	8	8	8	8	8
Mean	0.27	0.02	0.05	0.39	0.04	0.06
SD	0.05	0.01	0.02	0.06	0.01	0.02
Min	0.20	0.02	0.03	0.29	0.03	0.04
Median	0.275	0.022	0.045	0.382	0.042	0.067
Max	0.36	0.03	0.08	0.49	0.06	0.08
CV%	17.7	21.6	34.5	15.2	20.6	28.4
Geometric Mean	0.27	0.02	0.05	0.38	0.04	0.06

添付資料 5.3.3.3.01 Table 11.4-6 引用

16.4　安全性

16.4.1　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。

(1) 概要

治験薬が投与された 20 名（高齢者 12 名、非高齢者 8 名）全員を安全性の解析対象とした。

有害事象は高齢者 12 名全員に 18 件、非高齢者 8 名全員に 17 件発現した。副作用は高齢者 12 名全員に 18 件、非高齢者 8 名全員に 13 件発現した。死亡及び重篤な有害事象はなかった。

(2) 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6. 16-9 に示した。

高齢者も非高齢者でも発現が最も多かった有害事象は血中プロラクチン増加で、それぞ

れ 12 名中 10 名、8 名全員に発現した。また、非高齢者 1 名に発現した鼻咽頭炎のみが中等度であった以外は軽度であった。

表 2.7.6. 16-9　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数

		有害事象		副作用	
SOC	PT	高齢者 (12 名)	非高齢者 (8 名)	高齢者 (12 名)	非高齢者 (8 名)
合計		12	8	12	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	2	0	2	0
感染症及び寄生虫症	単純ヘルペス	0	1	0	0
	鼻咽頭炎	0	2	0	0
神経系障害	傾眠	2	5	2	5
腎及び尿路障害	血尿	1	1	1	0
全身障害および投与局所様態	熱感	2	0	2	0
臨床検査	血中プロラクチン増加	10	8	10	8
	白血球数減少	1	0	1	0

MedDRA Ver.9.1
添付資料 5.3.3.3.01 Table 12.2-2、Table 12.2-3 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。

16.4.2 安全性に関する他の観察項目

プロラクチン値は高齢者及び非高齢者ともに投与 2 時間後に大幅に上昇したが、いずれの被験者も処置することなく投与後 24 時間には投与前レベルまで回復した。

プロラクチン以外の臨床検査値については、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、高齢者及び非高齢者ともに特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン、12 誘導心電図、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査及びフリッカーテストについて、高齢者及び非高齢者ともに臨床上問題となる変動はみられなかった。

16.5 まとめ

健康高齢者 12 名及び健康非高齢者 8 名を対象に、ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を比較した。

- 薬物動態について、高齢者では非高齢者に比べて吸収の遅れによると考えられる血清中ルラシドン濃度の t_{max} の遅延と C_{max} の低下傾向が認められたが、AUC に差はなく、代謝物の生成にも違いがないことから、ルラシドンの薬物動態に高齢者と非高齢者で

臨床上特に問題となる差はなかった。

- 安全性について、高齢者及び非高齢者ともに忍容性に問題はなく、高齢者と非高齢者に差は認められなかった。

17. 海外肝障害患者 PK 試験（HEP-G264）

参考資料 5.3.3.3.02

17.1 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：

- ルラシドン 20 mg を経口投与したときのルラシドン及びその主要代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する。

副次目的：

- ルラシドン 20 mg を経口投与したときのルラシドン及びその主要代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の安全性に対する、肝機能障害度の違いによる影響を検討する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検

各種障害度の肝機能障害の被験者を対象とするに当たり、以下の制限を設けた。

1) 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）被験者が少なくとも 1 名治験薬投与後 48 時間の評価を完了するまで、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）被験者への治験薬投与を行わないこととした。治験担当医師が、治験薬投与を継続することの可否を判断することとした。
2) 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）被験者が少なくとも 3 名治験薬投与後 48 時間の評価を完了するまで、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）被験者への治験薬投与を行わないこととした。中等度肝障害被験者 3 名の治験薬投与後 48 時間の評価完了後に、利用可能な安全性及び薬物動態データを用いて中間解析を実施することとした。その結果に基づき、重度肝障害被験者へのリスクは許容できると治験依頼者及び治験調整医師が判断した場合に、重度肝障害被験者の本治験への組み入れを認めることとした。

重度の肝機能障害被験者への不必要なルラシドンの曝露を避けるため、重度肝障害被験者 3 名が完了した後に、利用可能な安全性及び薬物動態データを用いて 2 度目の中間解析を実施することとした。

- 重度の肝機能障害とルラシドンの薬物動態及び安全性との関連性を特徴づけるのに十分なデータが得られたと、治験依頼者が判断した場合には、重度肝障害被験者をそれ以上組み入れないこととした。
- 治験依頼者が、(i) ルラシドンの薬物動態に対する重度の肝機能障害の影響を特徴づ

けるのに更なるデータが必要であると判断し、かつ、(ii) 安全性データにより、重度肝障害被験者へのリスクは許容できると判断した場合には､引き続き残り 3 名の重度肝障害被験者を組み入れることとした。

肝機能障害被験者全体の 75%以上が組み入れられた後、対照となる 6 名の健康成人被験者を、性別、年齢及び体重（BMI）が肝機能障害被験者とマッチするように組み入れることとした。それぞれの障害度の肝機能障害被験者は、以下のとおり、健康成人被験者とマッチさせた。

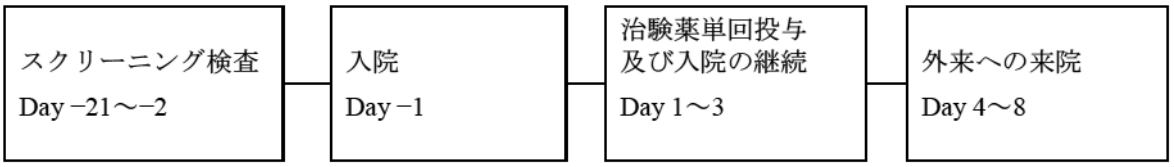
性別：　各被験者群とも両性別を少なくとも 2 名ずつ組み入れること。

年齢：　健康成人被験者では、肝機能障害被験者と同様の年齢とすること。
すなわち、対照となる健康成人被験者の年齢が、肝機能障害被験者の年齢範囲内に含まれ、かつ、肝機能障害被験者の年齢の中央値の両側に 50%ずつ含まれるよう、健康成人被験者を組み入れること。

体重：　健康成人被験者では、肝機能障害被験者と同様の体重とすること。
すなわち、対照となる健康成人被験者の体重が、肝機能障害被験者の体重範囲内に含まれ、かつ、肝機能障害被験者の体重の中央値の両側に 50%ずつ含まれるよう、健康成人被験者を組み入れること。

最後に組み入れる 3 名の重度の肝機能障害被験者は、健康成人被験者とマッチさせる必要はないこととした。

図 2.7.6. 17-1　治験のフローチャート



対象

肝機能障害被験者（障害群）、健康成人被験者（肝機能が正常な者、対照群）

【選択基準】

すべての被験者共通：

1) 年齢 18〜75 歳の男性又は女性
2) BMI が 18〜34 の者で、体重が 50 kg 以上の者
3) 治験内容の説明を受け、あらゆる治験手順の開始前に文書により同意した者
4) 治験実施計画書のすべての局面で遵守しようとする者
5) 女性の場合、以下に該当する者：

- 妊娠の可能性がない［閉経後（自然発生的な無月経が 12 ヵ月以上継続している、又は自然発生的な無月経が 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満継続し、かつ、実施医療機関の臨床検査で FSH 値が閉経後と判定される基準範囲内にある）、卵管結紮術、子宮摘出術な

ど]

又は

- 節制（性交を行わない）を継続する意思がある

又は

- 以下に示す、効果の高い避妊法のいずれか一つを用いる意思がある：パートナーのコンドーム使用と殺精子剤併用；女性本人の子宮内避妊器具（IUD）使用と殺精子剤併用；膣内避妊リング（NuvaRing®など）の使用；避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）；パートナーのコンドーム使用と以下のいずれかの方法の組み合わせ：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、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

肝機能障害被験者：

上記の「すべての被験者共通」の選択基準に加え、以下の基準をすべて満たす者

6) Child-Pugh 分類で肝機能障害に該当し、かつ、以下に示す基準の一つ以上に該当するために肝硬変と診断された者（肝硬変による肝機能不全と過去に診断された際に用いられた診療録の写しでも可）
   - 過去の肝生検により、組織学的に肝硬変が確認されている
   - 診察所見（肝臓の硬化の触診、脾臓腫大、クモ状血管腫、手掌紅斑、耳下腺肥大、精巣萎縮、腹水、羽ばたき振戦、女性化乳房など）、臨床検査値、肝画像診断（CT、超音波、及び／又は MRI）又は内視鏡所見により、臨床的に肝硬変が確認されている
7) 肝疾患が安定していると治験担当医師により判断された者（過去 90 日以内に疾患の状態に臨床的に意義のある変動がみられていない）
8) 本治験への登録時に用法・用量が安定していると判断された場合、肝機能障害又は合併症に対する治療薬を継続できることとし、その薬剤は除外基準 15) 又は 16) に抵触しないものとした（変動的なレジメによる治療を受けている肝機能障害被験者の場合、基礎疾患がコントロール下にあると治験担当医師が判断した場合には組み入れ可能とした。ただし、これに該当する被験者は、治験薬の初回投与前に、治験依頼者又は治験依頼者が指名したメディカルモニターの承認を受けなければならないとした）。
9) 治験前の臨床検査値が基準範囲内の者、又は、基準範囲を外れても、基礎疾患の肝機能不全に関連している若しくは臨床的に重要でないと治験担当医師が判断した者

健康成人被験者（肝機能が正常な者）：

上記の「すべての被験者共通」の選択基準に加え、以下の基準をすべて満たす者

10) 既往歴、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び標準的な臨床検査によって、良好な健康状態にあると治験担当医師が判断した者。なお、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式による推定値）は 80 mL/min 以上であること。

【除外基準】

すべての被験者共通：

1) スクリーニング検査前 4 週間に臨床的に重要な疾患に罹患した者
2) 心血管系又は代謝系の機能不全を含む、臨床的に重要な基礎疾患の兆候があり、治験参加のリスクを示す可能性があると治験担当医師が判断した者
3) 過去 2 ヵ月以内に重大な消化管出血の既往又はその疑いがある者
4) 薬剤の吸収、分布、代謝、排泄に影響する可能性のある何らかの疾患（ただし、肝機能障害、虫垂切除術、胆嚢摘出術を除く）に罹患している者
5) 臥位で測定したバイタルサインが、以下の基準範囲外にある者：
   - 体温：35.0～37.5℃
   - 収縮期血圧：90～160 mmHg
   - 拡張期血圧：50～95 mmHg
   - 安静時脈拍数：40～100 bpm
6) 臨床的に重要な薬物アレルギー［アトピー性アレルギー（喘息、じんましん、湿疹様皮膚炎）など］の既往がある者
7) 妊娠中又は授乳中の女性
8) 本治験中に他の治験に組み入れられている、若しくは組み入れられる予定のある者、又は、治験薬／治験機器を Day 1 の前 30 日若しくはその薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方の期間）以内に用いた者
9) HIV 陽性であると判明している者、又はスクリーニング検査で判明した者
10) スクリーニング検査直前の 6 ヵ月間に、違法薬物及び／又はアルコールの乱用、依存症若しくは中毒の既往又は疑いがある者
11) 重要な精神疾患の既往がある者
12) Day 1 の前 21 日以内の尿中薬物検査（アルコールを除く）で陽性の者。アルコールの摂取を Day −1 の入院前 72 時間以内は禁止し、スクリーニング検査時及び Day −1 のアルコール検査の結果が陰性でなければならないこととした。
13) Day 1 の前 28 日以内に 150 mL を超える全血又は血漿分離法による血漿を供与した（若しくは、提供する予定がある）者。なお、すべての被験者に対して、治験終了後 4 週間は血液を供与しないよう指導することとした。
14) 1 日平均 15 本を超える喫煙者、又は、治験実施医療機関への入院期間中に禁煙する意思がない若しくは禁煙できない者
15) Day −1 の前 30 日以内に、シメチジン以外の、CYP3A4 誘導剤又は阻害剤として知られる薬剤（又は物質）を使用した者、又は、その使用を中止できない若しくは中止する意思がない者。スクリーニング検査時にシメチジンを投与されている者の場合は、Day −1 の前 14 日目までにラニチジンに変更しなければならないこととした。
16) Day −1 の前 5 日以内に、QTc 間隔を延長させる可能性のある薬剤（又は物質）の使用を中止できない又は中止する意思がない者

17) 皮膚上皮内癌以外の臨床的に重要な悪性腫瘍に罹患している者
18) てんかんの既往がある、又はてんかん発作を起こす危険性がある者
19) Day 1 の前 30 日以内に、刺青又は（装飾的な）ボディーピアスをした者
20) 静脈穿刺に耐えられない者
21) 経頸静脈的肝内門脈体循環短絡術（TIPSS）を含む、門脈下大静脈吻合術を受けた者

肝機能障害被験者：
上記の「すべての被験者共通」の除外基準に加え、以下の基準のいずれかに抵触する者
22) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に、脳症（ステージ 3 以上）の兆候又は既往がある者
23) 過去 3 ヵ月以内に重度の体重減少（> 10%）がある者
24) 血小板数 40 × 10^9/L 未満、好中球数 1.5 × 10^9/L 未満、又はヘモグロビン値 90 g/L 未満の者
25) クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式による推定値）40 mL/min 未満の者

健康成人被験者（肝機能が正常な者）：
上記の「すべての被験者共通」の除外基準に加え、以下の基準のいずれかに抵触する者
26) Day 1 予定日の前 14 日間に避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）以外の医療用医薬品の使用を中止できない者、又は、中止する意思がない者
27) Day 1 予定日の前 72 時間以内に、パラセタモール以外の一般用医薬品（NSAIDs、ハーブ系製剤を含む）の使用を中止できない者、又は、使用を中止する意思がない者
28) B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性又は C 型肝炎抗体陽性の既往がある者

目標被験者数

登録被験者数として 21～24 名
肝機能障害被験者：15～18 名
（肝機能障害度が軽度：6 名、中等度：6 名、重度：3～6 名）
健康成人被験者：6 名

［目標被験者数の設定根拠］

実施上の観点及び FDA ガイダンス“Guidance on Pharmacokinetics in Subjects with Impaired Hepatic Function.”に基づき設定した。統計学的な目標被験者数の計算は行わなかった。

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～オフホワイトで円形のフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 20 mg（20 mg 錠 × 1）を Day 1 の朝食開始から約 30 分後に約 240 mL の水と共に単回経口投与した。

［投与量の設定根拠］

ルラシドンは肝臓で広範に代謝される薬剤であることから、その曝露量は肝機能障害被験者では上昇すると考えられた。肝機能障害被験者のリスクを最小限にするため、ヒトに対する最低投与量である 20 mg を、本治験のすべての被験者に投与することとした。

［投与期間の設定根拠］

ルラシドン 10、20、40、80、100 mg を用量漸増により単回投与した海外単回投与試験（SAD-G001）では AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。また、ルラシドン 120、140、160 mg を急性期統合失調症の患者に反復投与した海外最大耐量試験#1（MTD-G160）でも投与量の増加に伴う上昇が確認され、5 日間反復投与後に有意な蓄積性はみられなかった。以上のように、ルラシドンの薬物動態が線形性で時間非依存的であると考えられることから、本治験は単回投与で実施することとした。

併用治療

1) 肝機能障害被験者

以下を除き、一定して使用している薬剤は併用可とした。

- Day −1 の前 30 日以内～治験実施医療機関からの退院時まで、シメチジン以外の、CYP3A4 誘導剤又は阻害剤として知られる薬剤の使用を禁止した。スクリーニング検査時にシメチジンを投与されている被験者では、Day −1 の前 14 日目までにラニチジンに変更しなければならないこととした。
- Day −1 の前 5 日以内～Day 8 まで、QTc 間隔を延長させる可能性のある薬剤の使用を禁止した。
- Day 1 の前 30 日又はその薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方の期間）以内の、他の治験薬の使用を禁止した。

許容された併用薬の投与量又はレジメを変更する場合、事前にメディカルモニターに相談することとし、当該被験者の治験を中止しても良いこととした。

2) 健康成人被験者（肝機能が正常な者）

- Day −14～治験実施医療機関からの退院時まで、避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）以外の医療用医薬品の使用を禁止した。
- 治験薬投与前 72 時間～Day 8 まで、パラセタモール以外の一般用医薬品（NSAIDs、ハーブ系製剤を含む）の使用を禁止した。

3) すべての被験者共通

治験期間中、パラセタモールの不定期使用（4 g/日以下）は、治験担当医師が必要と判断した場合に可とした。パラセタモールの常用（3 日間を超える連日投与）が必要となった場合には、当該被験者の治験を中止することとした。その他の薬剤による併用治療を、治験責任医師及び治験依頼者の事前の承諾なしに治験期間中に開始することは禁止した。ただし、医療上の緊急時に必要と判断された場合は例外として認めた。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

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

(2) 安全性

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

表 2.7.6. 17-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	入院	治験薬投与及び入院の継続													外来への来院				
	Day −21 〜−2	Day −1	Day 1											Day 2		Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
(時間)			投与前	0 (投与)	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36	48	72	96	120	144	168
入院・退院		入院◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶退院 f)					
同意取得	X																				
人口統計学的データ	X																				
身長・体重	X																				
既往歴	X	X																			
併用薬	X	X	X―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	X	X	X	X	X
診察	X	X																			X
臨床検査 a)	X	X												X		X					X
尿中薬物検査	X	X																			
呼気アルコール検査	X	X																			
血清学的検査	X																				
FSH b)	X																				
血清妊娠検査 c)	X	X																			
12 誘導心電図	X	X	X					X		X				X		X	X				X
バイタルサイン d)	X	X	X					X						X		X	X	X	X	X	X
Child-Pugh 分類	X	X																			
治験薬投与 e)				X																	
薬物動態評価用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
たん白結合試験用採血			X				X			X			X								
有害事象	X	X	X―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	X	X	X	X	X

a) 血液生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査（凝固系検査を含む）及び尿検査を実施した。被験者は、試料採取前に 8 時間以上絶食することとした。ただし、絶食は同意取得後となるようにした。

b) 閉経後の女性被験者のみ対象とした。
c) 女性被験者のみ対象とした。
d) 血圧、脈拍数、体温を測定した。
e) 朝食は、7 時 30 分～8 時 30 分頃に提供することとした。朝食開始の 30 分後に、水 240 mL と共に治験薬を投与した。
f) 被験者は、治験担当医師の指示に従って Day 3 に退院できることとした。退院した被験者は、Day 4～8 の評価のために来院することとした。

FSH：follicle stimulating hormone

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ

主要評価パラメータ

C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$

副次評価パラメータ

$AUC_{0\text{-}\infty}$、CL/F（ルラシドンのみ）、t_{max}、$t_{1/2}$、Vz/F（ルラシドンのみ）、λz

(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) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験薬を 1 回投与され、ルラシドン又はその代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の濃度が 1 回以上測定可能であったすべての被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータの一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。

回帰分析で、肝機能障害度（Child-Pugh スコアを連続変数として扱った）とルラシドン及び ID-14283 の主要評価パラメータとの相関を調べた。

ルラシドン及び ID-14283 の $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に対する肝機能障害の影響は、肝機能障害度を単一因子とする一元配置分散分析でも解析した。このとき薬物動態パラメータは自然対数変換して用いた。各被験者群での最小二乗平均値、各障害度の肝機能障害被験者と健康成人被験者との差の推定値及びその 90%信頼区間を算出した。これらの結果を逆対数変換し、各被験者群での幾何平均値、各障害度の肝機能障害被験者と健康成人被験者との幾何平均値比及びその 90%信頼区間を得た。すべての 90%信頼区間が 80～125%の範囲内に含まれた場合、肝機能障害はルラシドン及びその代謝物の薬物動態に影響しないと結論することとした。

(3) 安全性評価項目

有害事象及び副作用は MedDRA version 11.1 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集

計した。

安全性データの一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。

実施国及び実施医療機関

チェコ、スロバキアの合計 3 医療機関

試験期間

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

17.2 治験対象被験者

17.2.1 被験者の内訳

合計 29 名がスクリーニングされ、うち 21 名が適格と判断されて、治験に組み入れられた。21 名全員にルラシドンが治験実施計画書に従って単回投与された。治験を中止した被験者はなかった。治験完了被験者 21 名の肝機能障害度別の内訳は、軽度 6 名（男性 3 名、女性 3 名）、中等度 6 名（男性 2 名、女性 4 名）、重度 3 名（すべて男性）、健康成人被験者 6 名（男性 4 名、女性 2 名）であった。

17.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された 21 名（肝機能障害度別の内訳：軽度 6 名、中等度 6 名、重度 3 名、健康成人被験者 6 名）の被験者すべてが薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団に採用され、解析から除外された被験者はなかった。

17.2.3 被験者背景

治験薬を投与された被験者全体及び肝機能障害度別の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 17-2 に示した。重度の肝機能障害被験者の年齢及び体重は、健康成人被験者とマッチさせなかったものの同様であった。重度の肝機能障害被験者は男性のみ 3 名で構成されたが、その他の被験者集団の男女構成はおおむね均等であった。

表 2.7.6. 17-2　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）

被験者集団		健康成人被験者	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害	全体
		N=6	N=6	N=6	N=3	N=21
連続変数				Mean（SD）		
年齢（歳）		56.8 (5.5)	57.8 (4.9)	56.0 (6.1)	52.7 (7.0)	56.3 (5.5)
身長（cm）		175 (10)	171 (9)	167 (8)	176 (2)	172 (9)
体重（kg）		77.0 (6.5)	72.2 (10.7)	76.1 (8.5)	77.0 (8.7)	75.4 (8.3)
BMI		24.8 (1.8)	24.8 (2.1)	27.7 (4.5)	24.7 (2.1)	25.6 (3.1)
カテゴリー変数				被験者数		
性別	男性	4	3	2	3	12
	女性	2	3	4	—	9
人種	Caucasian	6	6	6	3	21

添付資料 5.3.3.3.02 Table 10 引用

既往歴を MedDRA の SOC 別に集計した結果、既往歴ありの割合と肝機能障害度に明らかな関連性がみられたのは「肝胆道系障害」の既往歴のみ（肝機能障害が軽度及び中等度の被験者各 6 名で各 7 件に対し、重度の被験者 3 名では 8 件）であった。健康成人被験者 6 名では、「外科および内科処置」を除く各 SOC の既往歴ありの割合及び既往歴あり全体の割合は、肝機能障害被験者での割合と比較して明らかに低かった。

有害事象以外の治療を目的とした薬剤の使用割合は、肝機能障害が軽度の被験者 6 名で 15 件、中等度の被験者 6 名で 23 件、重度の被験者 3 名で 19 件と、肝機能障害度に応じて高かった。なお、健康成人被験者では前治療薬、治験期間中の併用治療薬共に使用された薬剤はなかった。

17.3　薬物動態

17.3.1　モデルを用いない薬物動態解析

(1) 血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ

血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 17-2、図 2.7.6. 17-3、図 2.7.6. 17-4 及び図 2.7.6. 17-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 17-3 に示した。ルラシドン 20 mg 単回投与後、血清中ルラシドンの t_{max} の中央値は、各障害度の肝機能障害被験者では 1.5～3 時間、健康成人被験者では 2 時間であった。ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のいずれの代謝物も肝機能障害度によらず速やかに生成されて、各被験者群の血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の t_{max} の中央値はいずれも 2～3 時間であった。

血清中ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の C_{max}（平均値、以下同様）は、健康成人被験者（それぞれ 22.9 ng/mL、4.28 ng/mL 及び 0.419 ng/mL）と肝機能障害被験者ではほぼ同様（それぞれ 25.8～29.3 ng/mL、4.04～6.61 ng/mL 及び 0.329～0.551 ng/mL）であったのに対し、血清中 ID-11614 の C_{max} は、健康成人被験者（0.750 ng/mL）と比較して、軽度の肝機

能障害被験者ではほぼ同様（0.722 ng/mL）であったが、中等度及び重度ではそれぞれ約 35%及び約 72%低値（それぞれ 0.488 ng/mL 及び 0.207 ng/mL）であった。

血清中ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の $AUC_{0\text{-}last}$ は、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者ほど高値であった［健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、ルラシドン：83.2、121、131、225 ng·hr/mL（軽度、中等度、重度の順に、健康成人被験者と比較して 45%、57%、170%高値）; ID-14283 : 21.5、39.4、48.7、59.0 ng·hr/mL（健康成人被験者と比較して 83%、127%、174%高値）; ID-14326：2.41、3.97、4.48、4.80 ng·hr/mL（健康成人被験者と比較して 65%、86%、99%高値）］であったのに対し、血清中 ID-11614 の $AUC_{0\text{-}last}$ は、健康成人被験者（2.18 ng·hr/mL）と比較して、軽度の肝機能障害被験者では同様（2.18 ng·hr/mL）であったが、中等度及び重度ではそれぞれ 26%及び 70%低値（それぞれ 1.61 ng·hr/mL 及び 0.661 ng·hr/mL）であった。

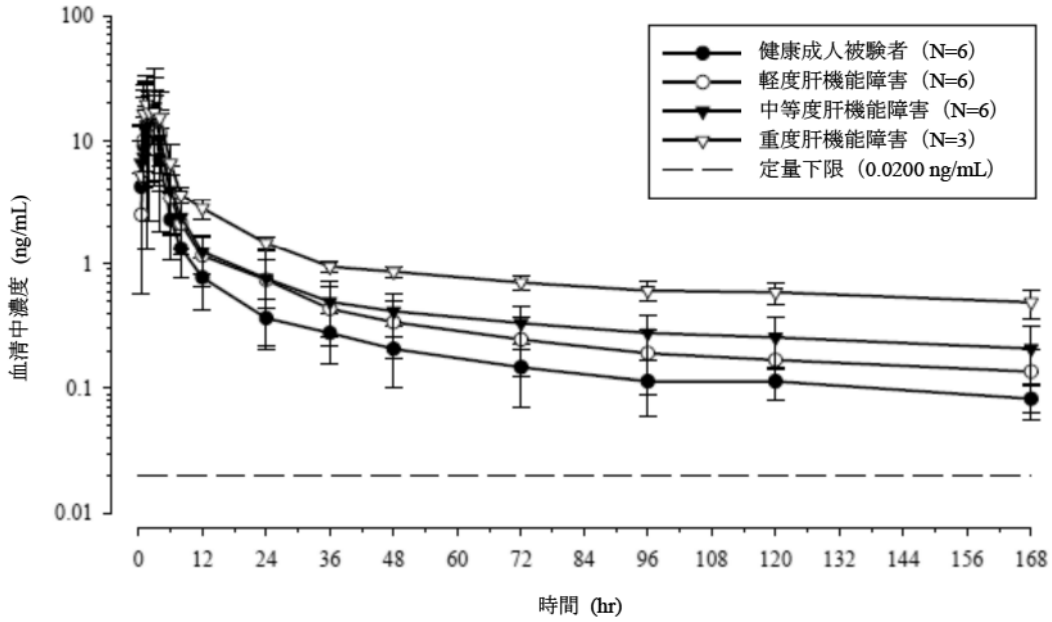
血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の $AUC_{0\text{-}\infty}$は、外挿した $AUC_{0\text{-}\infty}$が 20%を超える被験者では算出できなかった。

血清中ルラシドンの $t_{1/2}$ は、軽度肝障害被験者（90.7 時間）では対応する健康被験者（93.1 時間）と同様だったが、中等度（112 時間）ではやや延長した。中等度肝障害被験者の 3 名とすべての重度肝障害被験者（3 名）では $AUC_{0\text{-}\infty}$の予測部分の割合が 20%を超えるので $t_{1/2}$ は算出できなかった。算出可能であった被験者での血清中ルラシドンの CL/F は、健康成人被験者（279 L/hr）と比較して軽度及び中等度ではそれぞれ 31%及び 48%低値（それぞれ 192 L/hr 及び 144 L/hr）、Vz/F は、健康成人被験者（30980 L）と比較して軽度及び中等度ではそれぞれ 22%及び 29%低値（それぞれ 24115 L 及び 21973 L）であった。

モデルを用いない薬物動態解析では算出することができなかった薬物動態パラメータをポピュレーション薬物動態解析モデル（17.3.2 参照）により求め、健康成人被験者と肝機能障害被験者とで比較した。ポピュレーション薬物動態解析モデルにより求めた血清中ルラシドンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は、健康成人被験者（97.64 ng·hr/mL）と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者ではそれぞれ 53%、83%及び 276%高値（それぞれ 149.21 ng·hr/mL、178.49 ng·hr/mL 及び 367.21 ng·hr/mL）であり、血清中ルラシドンの CL/F は、健康成人被験者（246.33 L/hr）と比較してそれぞれ 34%、50%及び 78%低値（それぞれ 162.66 L/hr、122.60 L/hr 及び 54.61 L/hr）であった。

図 2.7.6. 17-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）

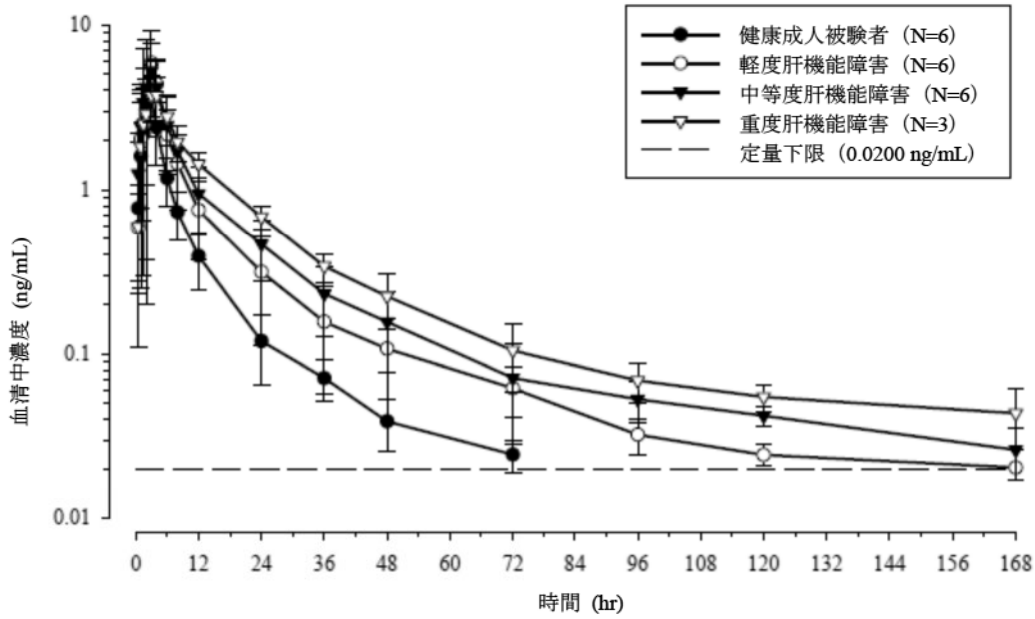
Arithmetic Mean ± SD、LUR 20 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.02 Figure 3 引用

図 2.7.6. 17-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

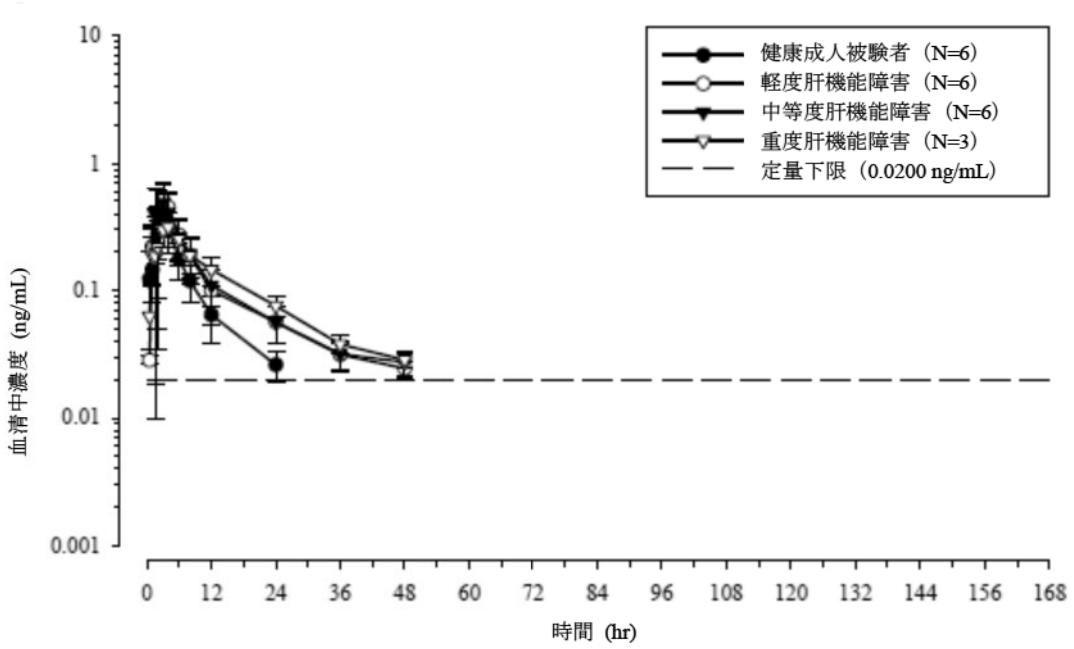
Arithmetic Mean ± SD、LUR 20 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.02 Figure 4 引用

図 2.7.6. 17-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

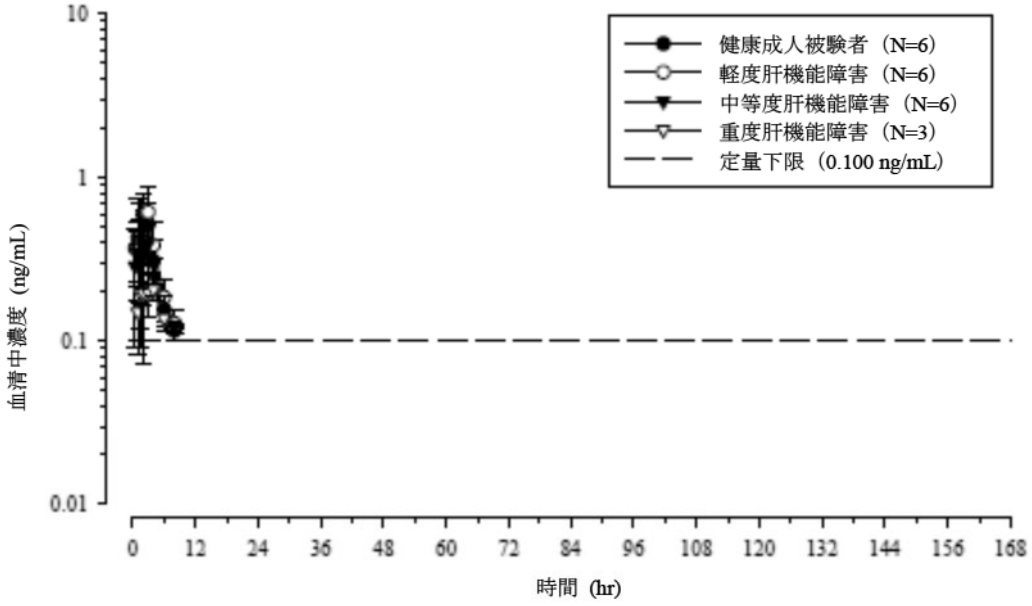
Arithmetic Mean ± SD、LUR 20 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.02 Figure 5 引用

図 2.7.6. 17-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Arithmetic Mean ± SD、LUR 20 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.02 Figure 6 引用

表 2.7.6. 17-3　血清中ルラシドン及びその代謝物の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

		n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
LUR	健康成人被験者	6	22.9 (44.8)	2.00 (1.00-3.00)	83.2 (41.9)	94.0 (44.1)	93.1 (33.6)	279 (71.9)	30980 (25.1)
	軽度肝機能障害	6	29.3 (49.2)	3.00 (1.50-3.00)	121 (41.9)	123 [b)] (50.5)	90.7 [b)] (18.8)	192 [b)] (48.0)	24115 [b)] (36.0)
	中等度肝機能障害	6	26.6 (43.3)	1.50 (0.50-3.00)	131 (31.1)	155 [b)] (39.8)	112 [b)] (29.8)	144 [b)] (41.5)	21973 [b)] (29.9)
	重度肝機能障害	3	25.8 (23.7)	1.50 (1.03-4.00)	225 (5.3)	—	—	—	—
ID-14283	健康成人被験者	6	4.28 (30.3)	2.50 (1.00-3.00)	21.5 (29.7)	22.0 (30.1)	15.2 (48.0)	—	—
	軽度肝機能障害	6	6.61 (45.7)	3.00 (1.50-4.00)	39.4 (44.2)	38.5 [a)] (50.0)	22.4 [a)] (60.0)	—	—
	中等度肝機能障害	6	6.05 (55.4)	2.50 (0.500-3.00)	48.7 (37.9)	50.3 (38.8)	38.9 (69.3)	—	—
	重度肝機能障害	3	4.04 (28.2)	3.00 (3.00-4.00)	59.0 (21.2)	67.8 [c)] (16.0)	52.8 [c)] (15.0)	—	—
ID-14326	健康成人被験者	6	0.419 (24.2)	3.00 (1.50-3.00)	2.41 (29.7)	2.66 (28.7)	5.98 (32.9)	—	—
	軽度肝機能障害	6	0.551 (29.5)	3.00 (2.00-4.00)	3.97 (43.8)	4.33 (43.0)	9.22 (53.0)	—	—
	中等度肝機能障害	6	0.512 (43.2)	3.00 (2.00-4.05)	4.48 (30.3)	5.05 (28.7)	13.6 (26.9)	—	—
	重度肝機能障害	3	0.329 (28.5)	3.00 (3.00-4.00)	4.80 (18.8)	5.42 (17.0)	15.0 (9.5)	—	—
ID-11614	健康成人被験者	6	0.750 (19.3)	2.00 (1.00-3.00)	2.18 (12.5)	2.57 (12.1)	2.33 (21.6)	—	—
	軽度肝機能障害	6	0.722 (28.8)	3.00 (1.50-3.00)	2.18 (21.8)	2.75 [a)] (18.0)	2.31 [a)] (24.0)	—	—
	中等度肝機能障害	6	0.488 (20.7)	2.50 (1.00-3.00)	1.61 (10.8)	1.88 [c)] (8.7)	1.99 [c)] (14.3)	—	—
	重度肝機能障害	3	0.207 (31.5)	3.00 (1.50-4.00)	0.661 (47.3)	—	—	—	—

a) n=5、b) n=3、c) n=2：外挿した $AUC_{0\text{-}\infty}$が 20%を超える被験者の $AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F は記述統計量の算出に含めなかった。
LUR 20 mg 単回投与時のモデルを用いない解析による薬物動態パラメータ
Mean（CV%）；ただし、t_{max} のみ Median（Min-Max）
—：算出せず
添付資料 5.3.3.3.02 Synopsis pharmacokinetic results の Table より引用

(2) 一元配置分散分析によるルラシドン曝露量に対する肝機能障害の影響の検討

ルラシドン曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に対する肝機能障害の影響を一元配置分散分析により検討した結果を表 2.7.6. 17-4 に示した。ルラシドン及び ID-14283 の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を健康成人被験者と各障害度の肝機能障害被験者とで比較したときの最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、いずれの比較でも 80～125%の範囲を外れた。健康成人被験者の被験者数に対して被験者間のばらつきが大きいことから、この分散分析の結

果の解釈には注意が必要と考えられるものの、肝機能障害がルラシドンの薬物動態に影響を及ぼさないと結論付けることはできないと考えられた。

表 2.7.6. 17-4　ルラシドン曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に対する肝機能障害の影響（薬物動態解析対象集団）

					各障害度の肝機能障害被験者／健康成人被験者 (%)			
			n	Geometric LSM	Ratio of LSM	90%CI	p 値	被験者間 CV%
LUR	$AUC_{0\text{-}last}$	健康成人被験者	6	75.2				58.2
	(ng·hr/mL)	軽度肝機能障害	6	112	148.64	(88.29, 250.24)	0.1975	47.1
		中等度肝機能障害	6	125	166.15	(103.00, 268.02)	0.0837	33.8
		重度肝機能障害	3	225	299.08	(191.64, 466.77)	0.0040	5.4
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	健康成人被験者	6	84.0				62.1
	(ng·hr/mL)	軽度肝機能障害	3	113	134.59	(62.32, 290.66)	0.4667	54.3
		中等度肝機能障害	3	147	175.04	(90.60, 338.18)	0.1488	43.4
		重度肝機能障害	0	NA	NA	NA	NA	NA
	C_{max}	健康成人被験者	6	20.3				65.2
	(ng/mL)	軽度肝機能障害	6	25.5	125.53	(65.82, 239.40)	0.5375	70.8
		中等度肝機能障害	6	24.3	119.70	(67.55, 212.11)	0.5805	52.0
		重度肝機能障害	3	25.4	125.06	(73.95, 211.50)	0.4459	23.3
ID-14283	$AUC_{0\text{-}last}$	健康成人被験者	6	20.5				36.2
	(ng·hr/mL)	軽度肝機能障害	6	35.4	172.46	(105.48, 281.97)	0.0730	59.5
		中等度肝機能障害	6	44.9	219.02	(140.71, 340.91)	0.0099	50.6
		重度肝機能障害	3	58.1	283.29	(197.13, 407.11)	0.0012	21.5
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	健康成人被験者	6	21.0				36.7
	(ng·hr/mL)	軽度肝機能障害	5	34.0	161.80	(90.51, 289.27)	0.1593	64.7
		中等度肝機能障害	6	46.2	220.00	(140.40, 344.72)	0.0104	51.5
		重度肝機能障害	2	67.3	320.59	(219.19, 468.88)	0.0021	16.2
	C_{max}	健康成人被験者	6	4.09				36.1
	(ng/mL)	軽度肝機能障害	6	6.11	149.41	(98.93, 225.64)	0.1079	45.1
		中等度肝機能障害	6	5.25	128.48	(75.43, 218.87)	0.4070	66.9
		重度肝機能障害	3	3.92	96.02	(60.61, 152.12)	0.8647	30.9

LUR 20 mg 単回投与時のモデルを用いない解析による薬物動態パラメータを一元配置分散分析により比較した。
LSM：最小二乗平均値、NA：算出不能
添付資料 5.3.3.3.02 Table 14.2.1.4.1、Table 14.2.1.4.2 引用

(3) 線形回帰分析

Child-Pugh スコア（連続変数として取り扱う）、プロトロンビン時間、血清アルブミン及び総ビリルビンを肝機能障害の指標として、これらの指標と、モデルを用いない解析による薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）との関係性を線形回帰分析により検討した結果を表 2.7.6. 17-5 に示した。概して、ルラシドン及び ID-14283 の C_{max} と Child-Pugh スコア、プロトロンビン時間、血清アルブミン又は総ビリルビンとの間に関連性はみられなかった。一方、ルラシドン及び ID-14283 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ と Child-Pugh スコア、プ

ロトロンビン時間又は総ビリルビンとの間には弱い正の相関が、血清アルブミンとの間には弱い負の相関がみられた。また、ルラシドンの CL/F 及び Vz/F と血清アルブミンとの間には弱い正の相関がみられた。

表 2.7.6. 17-5　ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態と肝機能障害の関連性の検討
（薬物動態解析対象集団）

	Child-Pugh スコア			プロトロンビン時間 (sec)			血清アルブミン (g/L)			総ビリルビン (μmol/L)		
	Slope	R^2	n	Slope	R^2	n	Slope	R^2	n	Slope	R^2	n
LUR												
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	0.0557	0.4621	15	0.0392	0.3703	21	-0.0194	0.2718	21	0.00410	0.2600	21
C_{max} (ng/mL)	0.00566	0.00367	15	0.0120	0.0359	21	-0.00185	0.00257	21	0.000508	0.00412	21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	0.0649	0.2045	6	0.0423	0.1751	12	-0.0114	0.0640	12	0.00508	0.0579	12
CL/F (L/hr)	-25.0499	0.2009	6	-17.9502	0.0704	12	5.3884	0.0317	12	-1.4120	0.0100	12
Vz/F (L)	-1664.89	0.1005	6	-1779.69	0.2501	12	453.30	0.0810	12	-320.30	0.1860	12
ID-14283												
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	0.0411	0.1988	15	0.0374	0.2962	21	-0.0203	0.2635	21	0.00362	0.1787	21
C_{max} (ng/mL)	-0.0263	0.0795	15	0.00225	0.00158	21	0.00188	0.00330	21	-0.00145	0.0421	21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	0.0509	0.2478	14	0.0401	0.3246	19	-0.0236	0.2992	19	0.00793	0.3160	19

LUR 20 mg 単回投与時のモデルを用いない解析による薬物動態パラメータと肝機能障害の関連性を線形回帰分析により検討した。
添付資料 5.3.3.3.02 Table 14.2.1.5.1、Table 14.2.1.5.2 引用

(4) 非結合型分率

ルラシドンはたん白結合性が高いことから、本治験では、血清中の非結合型（unbound）ルラシドン及び ID-14283 濃度から、上記の血清中の総ルラシドン及び代謝物濃度の場合と同様に薬物動態パラメータを求めて分散分析及び線形回帰分析を実施する計画であったが、非結合型分画のデータが得られた被験者数が少なかったため、非結合型の薬物動態パラメータの解析を実施しないこととした。

治験薬投与後に定量可能であった血清試料からは、ほとんどの被験者でルラシドン及び ID-14283 のいずれのたん白結合率も 98%を超えることが確認された。

血清中ルラシドン及び ID-14283 の非結合型分率と時間又は濃度との関係性を肝機能障害度別に、また、Child-Pugh スコアとの関連性をすべての肝機能障害を対象として、それぞれ線形回帰分析により検討したが、これらの結果からは、ルラシドン及び ID-14283 のたん白結合に対する肝機能障害の影響は確認されなかった。

17.3.2 コンパートメントモデルに基づく薬物動態解析

第 1 相試験 9 試験及び第 2 相試験 2 試験で得られたデータを元に、本治験で得られた血清中ルラシドン及び ID-14283 濃度データを加えて、母集団薬物動態解析を実施した。

血清中ルラシドンの薬物動態には、BMI 及び年齢をクリアランスに対する共変量効果とし、混合ポピュレーションの遅延時間を伴う経口投与コンパートメントからの一次吸収、一次消失の 3-コンパートメント mamillary 薬物動態モデルが当てはまった。また、血清中 ID-14283 の薬物動態には、BMI をクリアランスに対する共変量効果、年齢を V_c/f_m に対する共変量効果とし、混合ポピュレーションの遅延時間を伴う経口投与コンパートメントからの一次吸収、一次消失の 3-コンパートメント mamillary 体内動態モデルが当てはまった。

最終モデルで得られたルラシドンの母集団薬物動態パラメータの幾何平均値及び被験者間変動を表 2.7.6. 17-6 に示した。ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態に肝機能障害の指標が及ぼす影響を検討した。ルラシドンの CL/F に対するプロトロンビン時間の共変量効果が統計学的に有意であったため、最終モデルに含めた。一方、いずれの肝機能障害の指標も ID-14283 の薬物動態には有意な影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6. 17-6　最終モデルでのルラシドンの母集団薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

	Geometric mean	被験者間変動 (%)
CL/F (L/hr)	$CL/F = 145 \times (BMI / 28)^{-0.353} \times (Age / 39)^{-0.207} \times (PTT / 12.5)^{-1.02}$	54.8 (*fixed*)
V_c/F (L)	453	44.7 (*fixed*)
CLd_1/F (L/hr)	78.5	63.2 (*fixed*)
V_{p1}/F (L)	842 (*fixed*)	0 (*fixed*)
CLd_2/F (L/hr)	100 (*fixed*)	0 (*fixed*)
V_{p2}/F (L)	12800 (*fixed*)	0 (*fixed*)
Ka (hr^{-1})	0.76 (*fixed*)	63.2 (*fixed*)
Lag Time Pop 1 (hr)	0.83 (*fixed*)	63.2 (*fixed*)
Lag Time Pop 2 (hr)	0.37 (*fixed*)	54.8 (*fixed*)
Prob Pop 1 (%)	31.1 (*fixed*)	0 (*fixed*)
Error Model		
Additive error (μg/mL)	0.0316 (*fixed*)	NA
Proportional error (%)	35.5 (*fixed*)	NA

LUR 20 mg 単回投与時の母集団薬物動態パラメータ
NA：Not available、PTT：プロトロンビン時間
添付資料 5.3.3.3.02 Table 19 引用

17.4 安全性

17.4.1 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。

(1) 概要

治験薬を投与された 21 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. 17-7 に示した。全体で、21 名中 2 名（9.5%）に各 1 件の有害事象が発現した。有害事象を発現した 2 名はいずれも中等度の肝機能障害被験者（6 名中 2 名；33.3%）であり、肝機能障害が軽度若しくは重度又は健康成人被験者では有害事象は認められなかった。

2 件の有害事象（下痢、回転性めまいの各 1 件）の程度はいずれも軽度であった。下痢に対しては発現した当日のみ薬物治療が施された（ロペラミド）。治験終了時までにいずれも回復した。治験薬との因果関係は、下痢は「関連なし」、回転性めまいは「関連あるかもしれない」と判定された。

有害事象により治験薬投与中止に至った被験者はなく、重篤な有害事象もみられなかった。

表 2.7.6. 17-7　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	健康成人被験者 N=6	軽度 肝機能障害 N=6	中等度 肝機能障害 N=6	重度 肝機能障害 N=3	全体 N=21
有害事象	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	2 (9.5)
副作用	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)
死亡	0 (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 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.3.02 12.2 項、12.3 項の記載に基づき作成、発現割合（%）は別途計算

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 17-8 及び表 2.7.6. 17-9 に示した。治験薬との因果関係について、本治験で発現した 2 件の有害事象のうち、下痢は「関連なし」と判定された。回転性めまいは「関連あるかもしれない」と判定されたが、治験中に発現したのは 1 回のみであった。したがって、これらの有害事象の発現パターンからは、本治験の被験者にルラシドンを投与することによって副作用が発現する可能性が高いとは考えられなかった。

表 2.7.6. 17-8　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	健康成人被験者	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害	全体
PT	N=6	N=6	N=6	N=3	N=21
合計	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	2 (9.5)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)
下痢	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)

MedDRA/J ver. 11.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.3.02 Table 21 引用、発現割合（%）は別途計算

表 2.7.6. 17-9　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）

SOC	健康成人被験者	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害	全体
PT	N=6	N=6	N=6	N=3	N=21
合計	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (4.8)

MedDRA/J ver. 11.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.3.02 Table 3.3（section 14.3）引用、発現割合（%）は別途計算

(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。

17.4.2　安全性に関連する他の観察項目

耐糖能に関連する血糖値を含むほとんどの臨床検査項目では、臨床的に意義のある異常変動、異常値又は特定の傾向はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図及び診察所見を含め、特に変動はみられなかった。

ただし、本治験では様々な肝機能障害度の被験者を対象としているために、肝機能障害度別の被験者群間では肝機能障害に関連する臨床検査値に違いがみられた。

プロトロンビン時間のベースライン値は、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほどやや高値であった［健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、11 ± 0.3 sec、14 ± 4 sec、15 ± 3 sec 及び 19 ± 3 sec（平均値 ± 標準偏差、以下同様）］。それぞれの被験者では、治験期間を通しておおむね基準範囲内又は基準範囲を超える値が継続し、変動は小さく、特定の傾向はみられなかった。

また、血液生化学検査で被験者群間に違いがみられた項目は、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALP、CPK、血清アルブミン及びプロラクチンであった。なお、ALT も肝酵素であるが、同様な影響はみられなかった。

総ビリルビンのベースライン値は、予測されたとおり、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほど大幅に高値であった（健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、それぞれ 10.1 ± 5.2 µmol/L、17.5 ± 10.3 µmol/L、36.9 ± 17.5 µmol/L、73.6 ± 47.4 µmol/L）。健康成人被験者では Day 2 に 5.8 ± 2.2 µmol/L まで低下し、その後上昇して事後観察では 9.2 ± 3.5 µmol/L とほぼベースライン値まで上昇したのに対し、肝機能障害被験者では Day 2 での大きな低下はなく、その低下量は軽度、中等度、重度の順にそれぞれ 3.6 ± 2.6 µmol/L、8.0 ± 11.5 µmol/L、9.9 ± 9.1 µmol/L であったが、事後観察時点でもベースライン値より低い値が継続した。健康成人被験者では、総ビリルビンはベースライン時に高値でその後は基準範囲内となった 1 名を除くすべての被験者が治験期間を通して基準範囲内であったのに対し、肝機能障害被験者では、軽度の 6 名中 3 名、中等度の 6 名中 5 名及び重度の 3 名すべてが治験期間を通して基準範囲を超えていた。

直接ビリルビンのベースライン値は、予測されたとおり、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほど高値であった（健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、それぞれ 3.3 ± 1.9 µmol/L、5.7 ± 4.6 µmol/L、16.1 ± 10.0 µmol/L、28.7 ± 18.2 µmol/L）。健康成人被験者では Day 2 に 1.9 ± 0.6 µmol/L まで低下（低下量 1.3 ± 1.7 µmol/L）し、その後上昇して事後観察では 3.1 ± 1.3 µmol/L とほぼベースライン値まで上昇した。肝機能障害被験者では Day 2 での低下量は軽度、中等度、重度の順にそれぞれ 1.6 ± 1.5 µmol/L、5.8 ± 5.7 µmol/L 及び 3.4 ± 1.6 µmol/L であった。軽度の肝機能障害被験者では健康成人被験者と同様の推移で、事後観察時にはほぼベースライン値と同様の値であったが、中等度では事後観察時に 9.6 ± 6.9 µmol/L でベースラインより低く、重度では治験期間を通して高値が継続した。すべての健康成人被験者、肝機能障害被験者のうち軽度の 6 名中 4 名及び中等度の 6 名中 2 名の直接ビリルビンが治験期間を通して基準範囲内であったのに対し、軽度及び中等度の残りそれぞれ 2 名及び 4 名は治験期間を通して基準範囲を超える又は高値から基準範囲内へ変動しており、重度では 3 名すべてが治験期間を通して基準範囲を超えていた。

AST のベースライン値は、予測されたとおり、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほど高値であった（健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、それぞれ 0.45 ± 0.10 µkat/L、0.47 ± 0.17 µkat/L、0.81 ± 0.51 µkat/L、1.00 ± 0.54 µkat/L）。健康成人被験者では Day 2 に 0.42 ± 0.12 µkat/L まで低下し、その後上昇して事後観察では 0.45 ± 0.13 µkat/L とほぼベースライン値まで上昇した。肝機能障害被験者では Day 2 での変動は軽度、中等度、重度の順にそれぞれ 0.015 ± 0.093 µkat/L 上昇、0.162 ± 0.320 µkat/L 及び 0.097 ± 0.121 µkat/L 低下であった。軽度の肝機能障害被験者では事後観察時にはほぼベースライン値まで上昇したが、中等度及び重度では治験期間を通して基準範囲内には回復しなかった。すべての健康成人被験者、肝機能障害被験者のうち軽度の 6 名中 4 名の AST が治

験期間を通して基準範囲内であったのに対し、軽度の残り 2 名では上昇がみられ、中等度及び重度の大半の被験者では治験期間を通して基準範囲を超えていた。

CPK のベースライン値は、予測されたとおり、健康成人被験者と比較して肝機能障害被験者では低値であった（健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、それぞれ 3.0 ± 2.1 μkat/L、1.5 ± 0.9 μkat/L、1.9 ± 1.2 μkat/L、1.7 ± 0.6 μkat/L）。また、Day 2 での低下量も健康成人被験者と比較して肝機能障害被験者では小さかった（低下量は同順にそれぞれ、1.5 ± 1.3 μkat/L、0.4 ± 0.5 μkat/L、0.7 ± 0.8 μkat/L、0.6 ± 0.4 μkat/L）。健康成人被験者では徐々にベースライン値に回復し、軽度の肝機能障害被験者の方が早く回復した。中等度ではベースライン値への回復は遅く、重度では低値のまま、むしろ Day 2 よりもやや低下がみられた。ほとんどの被験者では、CPK は治験期間を通して同じ状態（基準範囲内、基準範囲を超える又は下回る）であり、変動がみられた被験者でも臨床的に意義のある変動はなかった。

血清アルブミンのベースライン値は、予測されたとおり、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほど低値であった（健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、それぞれ 44.8 ± 1.5 g/L、41.3 ± 4.3 g/L、36.7 ± 3.9 g/L、29.2 ± 2.5 g/L）。治験期間を通しての変動は小さく、肝機能障害度による違いはみられなかった。ほとんどの健康成人被験者と軽度の肝機能障害被験者では、血清アルブミンは治験期間を通して基準範囲内であったのに対し、中等度の被験者ではいくつかの評価時点で基準範囲を下回る値がみられ、重度の被験者では治験期間を通して低値が継続しており、肝機能障害度に合致したパターンがみられた。

プロラクチンのベースライン値及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.6. 17-10 に示した。プロラクチンのベースライン値は、予測されたとおり、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほど高値であった（健康成人被験者、肝機能障害の軽度、中等度、重度の順に、それぞれ 6.0 ± 2.1 ng/mL、6.7 ± 3.5 ng/mL、10.1 ± 3.9 ng/mL、12.8 ± 4.8 ng/mL）。Day 2 ではいずれの被験者群でも上昇がみられたが、その変化量と肝機能障害度には関連性はみられなかった（上昇量は同順にそれぞれ、1.5 ± 3.0 ng/mL、2.6 ± 2.4 ng/mL、0.1 ± 3.4 ng/mL、4.7 ± 1.2 ng/mL）。Day 3 及び事後観察では上昇の程度は小さくなり、中等度の肝機能障害被験者では低下もみられた。重度の肝機能障害被験者 2 名では、プロラクチンの基準範囲内のベースライン値から基準範囲を超える高値への上昇又は治験期間を通して基準範囲を超える高値の継続がみられ、これらの高値は臨床的に意義のある値ではあったものの、肝機能障害度に合致する値であった。これら 2 名を除く被験者では、プロラクチンは、治験期間を通して基準範囲内若しくは基準範囲を下回る低値の継続、又は、基準範囲を下回る低値から基準範囲内への正常化がみられた。

表 2.7.6. 17-10　プロラクチン（ng/mL）のベースライン値及び
ベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団）

		健康成人被験者	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
		N=6	N=6	N=6	N=3
ベースライン値（Day −1）	Mean	5.975	6.742	10.064	12.847
	SD	2.071	3.514	3.887	4.765
Day 2	平均変化量	1.465	2.556	0.082	4.705
	SD	2.957	2.417	3.408	1.224
Day 3	平均変化量	1.048	1.520	0.071	3.580
	SD	1.944	2.593	4.910	1.122
事後観察	平均変化量	1.143	0.153	−1.143	2.868
	SD	2.133	3.182	3.324	5.029

添付資料 5.3.3.3.02 Table 4.1.30（section 14.3）引用

17.5　まとめ

肝機能障害被験者 15 名（肝機能障害度別内訳：軽度 6 名、中等度 6 名、重度 3 名）及び肝機能障害被験者と性別、年齢及び体重をマッチさせた健康成人被験者 6 名の計 21 名を対象としてルラシドン 20 mg を単回経口投与したときのルラシドン及びその代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討するとともに、ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの安全性に対する、肝機能障害度の違いによる影響を検討した。治験薬が投与された 21 名のすべての被験者を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

- ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときのルラシドンの曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）は、健康成人被験者に比べ、肝機能障害被験者では上昇した。ID-14283 及び ID-14326 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ も、健康成人被験者と比較して肝機能障害度が重い被験者群ほど上昇した。一方、ID-11614 の $AUC_{0\text{-last}}$ は、健康成人被験者と比較して軽度の肝機能障害被験者では同様であったが、中等度及び重度では低値であった。ルラシドン、ID-14283 及び ID-14326 の C_{max} は、健康成人被験者と比較して、いずれの障害度の肝機能障害被験者でもほぼ同様であったのに対し、ID-11614 の C_{max} は中等度及び重度の肝機能障害被験者では低値であった。
- 各種障害度の肝機能障害被験者にルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、健康成人被験者と比較して、肝機能障害被験者での有害事象の発現割合に対し、肝機能障害度の違いによる影響はみられなかった。有害事象以外の安全性評価項目では、健康成人被験者と肝機能障害被験者の間に違いが認められたものの、これらは肝機能障害度に合致したパターンであった。全般的に、ルラシドン 20 mg を錠剤として単回経口投与したときの安全性に問題はみられなかった。

18. 海外腎障害患者 PK 試験（REN-G265）

参考資料 5.3.3.3.03

18.1 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：

- ルラシドン及びその代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の薬物動態に対する、腎機能障害度の違いによる影響を検討する。

副次目的：

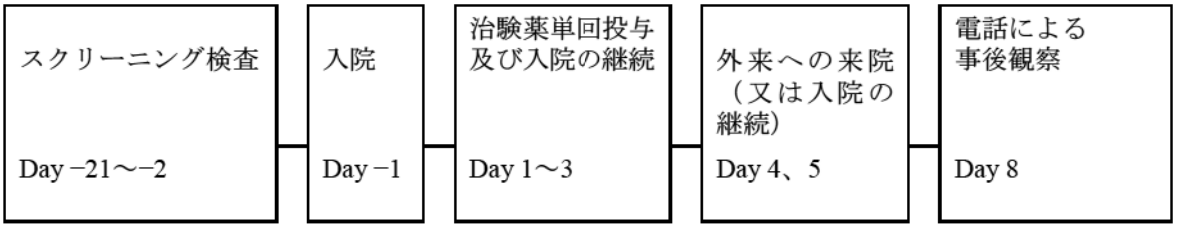
- ルラシドン及びその代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の安全性に対する、腎機能障害度の違いによる影響を検討する。

試験デザイン

非盲検

各障害度の腎機能障害の被験者で並行して実施するが、軽度の腎機能障害者 9 名中 1 名以上が治験薬投与後 48 時間の調査、観察、検査を完了するまで、中等度の腎機能障害者への治験薬投与を行わないこととした。同様に、中等度の腎機能障害者 9 名中 1 名以上が治験薬投与後 48 時間の調査、観察、検査を完了するまで、重度の腎機能障害者への治験薬投与を行わないこととした。各障害度の腎機能障害群に対して 3 名ずつ、合計 9 名の対照となる同じ民族の健康成人を、性別、年齢及び体重（BMI）が腎機能障害者とマッチするように組み入れることとした。

図 2.7.6. 18-1　治験のフローチャート



対象

腎機能障害被験者（障害群）、健康成人被験者（腎機能が正常な者、対照群）

【選択基準】

すべての被験者共通：

1) 年齢 18～75 歳の男性又は女性
2) BMI が 18～32 の者で、体重が 50 kg 以上の者
3) 治験内容の説明を受け、あらゆる治験手順の開始前に文書により同意した者
4) 治験実施計画書のすべての局面で遵守することが可能な者
5) 女性の場合、以下に該当する者：

- 妊娠の可能性がない［閉経後（自然発生的な無月経が 12 ヵ月以上継続している、又は自然発生的な無月経が 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満継続し、かつ、実施医療機関の臨床検査で FSH 値が閉経後と判定される基準範囲内にある）、卵管結紮術、子宮摘出術など］

　又は

- 節制（性交を行わない）を継続する意思がある

　又は

- 以下に示す、効果の高い避妊法のいずれか一つを用いる意思がある：パートナーのコンドーム使用と殺精子剤併用；女性本人の子宮内避妊器具（IUD）使用と殺精子剤併用；膣内避妊リングの使用；避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）；パートナーのコンドーム使用と以下のいずれかの方法の組み合わせ：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、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

腎機能障害被験者：

上記の「すべての被験者共通」の選択基準に加え、以下の基準をすべて満たす者

6) Cockcroft-Gault 式で算出した推定 CLcr（クレアチニンクリアランス値）に基づき、安定した腎機能障害のある者：

- 軽度腎機能障害：50 mL/min 以上 80 mL/min 以下
- 中等度腎機能障害：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満
- 重度腎機能障害：30 mL/min 未満

7) 治験責任医師により、腎疾患が安定していると判断された者（スクリーニング検査前の 3 ヵ月にわたって、CLcr の変動が 20%未満であることが望ましい）
8) 治験前の臨床検査値が基準範囲内の者、又は、基準範囲を外れても、基礎疾患の腎機能障害に関連している若しくは臨床的に問題ないと治験責任医師及び Medical Advisor が判断した者

健康成人被験者（腎機能が正常な者）：

上記の「すべての被験者共通」の選択基準に加え、以下の基準をすべて満たす者

9) Cockcroft-Gault 式で算出した推定 CLcr 値に基づき、腎機能が正常の者（CLcr

> 80 mL/min）

10) 既往歴、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び標準的な臨床検査によって、良好な健康状態にあると治験責任医師が判断した者

【除外基準】

すべての被験者共通：

1) スクリーニング検査前 4 週間に臨床的に重要な疾患を罹患した者
2) 肝、心血管系又は代謝系の機能不全などの臨床的に重要な基礎疾患の兆候があり、治験参加のリスクを示す可能性があると治験責任医師が判断した者
3) 末期腎疾患で透析を受けている者
4) 薬剤の吸収、分布、代謝、排泄に影響する可能性のある何らかの疾患（ただし、腎機能障害を除く）に罹患している者
5) 臥位で測定したバイタルサインが、以下の基準範囲外にある者
   体温：35.0～37.5°C
   脈拍数：40～100 bpm
6) 臨床的に重要な薬物アレルギー［アトピー性アレルギー（喘息、蕁麻疹、湿疹様皮膚炎）など］の既往がある者
7) 妊娠中又は授乳中の女性
8) 本治験中に他の治験に組み入れられている、若しくは組み入れられる予定のある者、又は、治験薬／治験機器を Day 1 の前 30 日若しくはその薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方の期間）以内に用いた者
9) B 型肝炎ウイルス表面抗原（HbsAg）陽性、抗 C 型肝炎抗体陽性、又は HIV 陽性であると判明している者、又はスクリーニング検査で判明した者
10) スクリーニング検査直前の 6 ヵ月間に、違法薬物及び／又はアルコールの乱用、依存症若しくは中毒の既往又は疑いがある者
11) 重要な精神疾患の既往がある者
12) Day 1 の前 21 日以内の尿中薬物検査（アルコールを除く）の結果が陽性の者。アルコールの摂取を Day −1 の入院前 72 時間以内は禁止した。
13) Day 1 の前 28 日以内に 150 mL を超える全血又は血漿分離法による血漿を供与した者。なお、すべての被験者に対して治験終了後 4 週間は血液を供与しないよう指導することとした。
14) 1 日平均 15 本を超える喫煙者、又は、治験実施医療機関への入院期間中に禁煙する意思がない若しくは禁煙できない者
15) Day −1 の前 30 日以内に、CYP3A4 誘導剤又は阻害剤として知られる薬剤（又は物質）を使用した者
16) Day −1 の前 5 日以内に、QTc 間隔を延長させる可能性のある薬剤（又は物質）を使用した者

17) 皮膚上皮内癌以外の臨床的に重要な悪性腫瘍に罹患している者
18) てんかんの既往がある、又はてんかん発作を起こす危険性がある者
19) Day 1 の前 30 日以内に、刺青又はボディーピアスをした者
20) 静脈穿刺に耐えられない者

健康成人被験者（腎機能が正常な者）：

上記の「すべての被験者共通」の除外基準に加え、以下の基準のいずれかに抵触する者

21) Day 1 の前 14 日間に、パラセタモール及び避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）を除く医療用医薬品、ハーブ系製剤又は一般用医薬品を使用した者
22) Day 1 の前 72 時間以内に、一般用医薬品（NSAIDs、ハーブ系製剤など）を使用した者
23) 臥位血圧が、以下の基準値範囲外にある者：
収縮期血圧：90～150 mmHg
拡張期血圧：50～90 mmHg

目標被験者数

登録被験者数として 33～36 名
腎機能障害被験者：24～27 名
（腎機能障害度が軽度：9 名、中等度：9 名、重度：6～9 名）
健康成人被験者：9 名

［目標被験者数の設定根拠］

既に実施した試験での健康成人にルラシドン 40 mg を単回経口投与時の薬物動態パラメータ（AUC_{0-48} 及び C_{max}）に基づき、被験者数を設定した。

AUC_{0-48} の幾何平均値は 160.5 ng·hr/mL（AUC の対数変換値の平均値は 5.078 ng·hr/mL、標準偏差は 0.177 ng·hr/mL）であり、C_{max} の幾何平均値は 52.9 ng/mL（C_{max} の対数変換値の平均値は 3.969 ng/mL、標準偏差は 0.2099 ng/mL）であった。少なくとも 35%の差があれば臨床的に意義のある差として認められると仮定すると、

- 検出力 90%で AUC_{0-48} の差を検出するのに N=9 が必要である。
- 検出力 80%で C_{max} の差を検出するのに N=9 が必要である。

したがって、本治験の目的に合わせて、腎機能障害度が軽度及び中等度の被験者各 9 名、重度の被験者 6～9 名に、対照として健康成人被験者を加えた被験者数を設定した。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する白色～オフホワイトで円形のフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 40 mg（40 mg 錠× 1）を Day 1 の朝食開始から約 30 分後に約 240 mL の水と共に単回経口投与した。

［投与量の設定根拠］

本治験計画時までに、健康成人及び統合失調症の被験者約 1739 名を対象とし、ルラシドンの 0.1～100 mg の単回投与、600 mg までの 1 週間未満の反復投与、120 mg/日までの 6 週間反復投与及び 80 mg/日までの 12 ヵ月間反復投与の臨床試験が実施された。健康成人での MTD は 80 mg であった。

本治験では、予定臨床用量の最低投与量である 40 mg を選択した。腎機能障害により薬物動態に影響があった場合、曝露量の増加が予測されたため、この投与量とした。

［投与期間の設定根拠］

ルラシドン 10、20、40、80、100 mg を用量漸増により単回投与した海外単回投与試験（SAD-G001）で AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴って上昇したことから、ルラシドンの薬物動態が線形性で時間非依存的であると考えられるため、本治験は単回投与で実施することとした。

併用治療

以下を除き、安定的に使用している薬剤は併用可とした。

すべての被験者共通：

- Day −1 の前 30 日以内～治験実施医療機関からの退院時までの、CYP3A4 誘導剤又は阻害剤として知られる薬剤の使用を禁止した。
- Day −1 の前 5 日以内～治験実施医療機関からの退院時までの、QTc 間隔を延長させる可能性のある薬剤の使用を禁止した。
- Day 1 の前の 30 日又はその薬剤の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方の期間）以内の、他の治験薬の使用を禁止した。

健康成人被験者（腎機能が正常な者）：

- Day −14～治験実施医療機関からの退院時までの、避妊薬（経口剤、埋め込み剤、経皮剤又は注射剤）を除く医療用医薬品の使用を禁止した。
- 治験薬投与前 72 時間～治験実施医療機関からの退院時までの、一般用医薬品（NSAIDs、ハーブ系製剤など）の使用を禁止した。

治験期間中、パラセタモールの不定期使用（4 g/日以下）は、治験責任医師が必要と判断した場合に可とした。パラセタモールの常用（3 日間を超える連日投与）が必要となった場合には、当該被験者の治験を中止することとした。その他の薬剤による併用治療を、治験

責任医師及び治験依頼者の承諾なしに治験期間中に開始することは禁止した。ただし、医療上の緊急時に必要と判断された場合は例外として認めた。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

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

(2) 安全性

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

表 2.7.6. 18-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	入院	治験薬投与及び入院の継続												外来（又は入院の継続）		事後観察[h]
	Day −21〜−2	Day −1	Day 1										Day 2		Day 3	Day 4	Day 5	Day 8
（時間）			投与前	0 (投与)	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36	48	72	96	168
入院・退院		入院	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	退院[g]		X	
同意取得	X																		
人口統計学的データ	X																		
身長／体重	X																		
既往歴	X	X																	
併用薬	X	X	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
診察	X	X																X	
臨床検査[a]	X	X												X		X		X	
尿中薬物検査	X	X																	
血清アルコール検査	X	X																	
血清学的検査	X																		
FSH[b]及び血清妊娠検査	X[e]	X[e]																	
12 誘導心電図	X	X	X					X		X				X		X		X	
バイタルサイン[c]	X	X	X					X						X		X	X	X	
クレアチニンクリアランス	X	X																X	
治験薬投与[d]				X															
薬物動態評価用採血			X[f]		X	X	X[f]	X	X	X[f]	X	X	X[f]	X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a) 血液生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査及び尿検査を実施した。被験者は検体採取前に 8 時間以上絶食した。ただし、同意取得前には被験者に絶食するよう依頼しなかった。

b) FSH 検査は閉経後女性被験者のみ対象とした。

c) 血圧、脈拍数、体温を測定した。

d) 朝食は 7 時 30 分〜8 時 30 分頃に提供された。朝食開始の 30 分後に、水 240 mL と共に治験薬を投与した。

e) Day −1 では、血清妊娠検査のみ実施し、FSH の再検査は実施しなかった。
f) 蛋白結合検査用に 3 mL を追加採血した。
g) 被験者は、治験責任医師の指示に従って Day 3 に退院できることとした。退院した被験者は、Day 4 及び Day 5 に調査、観察、検査のために来院することとした。
h) 最終来院の 3 日後（Day 8）に電話による事後観察を行った。
FSH：follicle stimulating hormone

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ

主要評価パラメータ

$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}

副次的評価パラメータ

$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_t、CL/F（ルラシドンのみ）、t_{max}、$t_{1/2}$、Vz/F（ルラシドンのみ）、λz

(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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験期間に治験実施計画書の規定を十分に遵守し、評価可能な薬物動態パラメータが得られた被験者集団（各障害度の腎機能障害及び健康成人被験者別に定義）。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を単回投与されたすべての被験者集団（各障害度の腎機能障害及び健康成人被験者別に定義）。

(2) 薬物動態評価項目

血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 の濃度推移からノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。

回帰分析で、腎機能障害度（CLcr を連続変数として扱った）とルラシドン及び ID-14283 の主要評価パラメータとの相関を調べた。

データ不足のために非結合型ルラシドンの薬物動態パラメータを算出することはできなかった。したがって、回帰分析には、総ルラシドンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び CL/F）のみを用いた。ID-14283 については、回帰分析に非結合型及び総 ID-14283 の両方の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）を用いた。

総ルラシドン並びに非結合型及び総 ID-14283 の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に対する腎機能障害の影響は、腎機能障害度を単一因子とする一元配置分散分析（one-way ANOVA）でも解析した。このとき、薬物動態パラメータは自然対数変換して用いた。各被験者群での最小二乗平均値、各障害度の腎機能障害被験者と健康成人被験者との差の推定値及びその 90%信頼区間を算出した。これらの結果を逆対

数変換し、各被験者群での幾何平均値、各障害度の腎機能障害被験者と健康成人被験者との幾何平均値比及びその 90%信頼区間を得た。

総ルラシドン並びに非結合型及び総 ID-14283 の各化合物の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について、健康成人被験者に対する各障害度の腎機能障害被験者の幾何平均値比の 90%信頼区間が、いずれも 80～125%の範囲内であった場合、それぞれの化合物の薬物動態に対する腎機能障害の影響はないと判断するとした。いずれかのパラメータについて、いずれかの障害度で幾何平均値比の 90%信頼区間が規定の範囲外であった場合、薬物動態プロファイルに対する腎機能障害の影響が考えられた。非結合型ルラシドンの薬物動態パラメータは算出できなかったため、この評価は総ルラシドン並びに非結合型及び総 ID-14283 の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を用いて実施した。

(3) 安全性評価項目

有害事象及び副作用は MedDRA version 11.0 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。

安全性データの一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。

実施国及び実施医療機関

ドイツ、チェコの合計 2 医療機関

試験期間

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

18.2 治験対象被験者

18.2.1 被験者の内訳

合計 49 名がスクリーニング検査され、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者として各 9 名が組み入れられ、これらの各障害度の腎機能障害被験者と年齢、体重（BMI）及び性別をマッチさせた被験者 3 名ずつが健康成人被験者（腎機能が正常な者）に組み入れられた。したがって、本治験に組み入れられた被験者は合計 36 名であった。治験を中止した被験者はなかった。

18.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された 36 名（各障害度の腎機能障害及び健康成人被験者の各 9 名）の被験者すべてが薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団に採用され、解析から除外された被験者はなかった。

18.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の各障害度の腎機能障害被験者及びそれぞれにマッチさせた健康成人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. 18-2 に示した。本治験に組み入れられた 36 名はすべて白人で、うち 24 名が男性、12 名が女性であった。被験者は、CLcr に基づいて、各障害度の腎機能障害被験者群に組み入れられた。Day −1 の CLcr の平均値は、腎機能障害が軽度では 70.6 mL/min、中等度では 42.2 mL/min、重度では 24.1 mL/min であり、健康成人被験者では 90.0 mL/min であった。年齢、体重及び BMI について、各障害度の腎機能障害被験者と健康成人被験者に大きなばらつきはみられず、マッチングは適切に実施されたと考えられた。

表 2.7.6. 18-2　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）

被験者集団		性別	年齢（歳）	体重（kg）	BMI	クレアチニンクリアランス a)（mL/min）
		男性/女性	Mean（SD）	Mean（SD）	Mean（SD）	Mean（SD）
健康成人被験者（全体）	N=9	6/3	58.6 (6.3)	78.2 (11.7)	26.9 (2.1)	90.0 (8.6)
軽度腎機能障害	N=9	6/3	60.4 (11.9)	72.3 (12.4)	27.0 (3.9)	70.6 (8.0)
対応する健康成人被験者	N=3	2/1	57.4 (3.6)	86.5 (14.2)	29.1 (1.0)	
中等度腎機能障害	N=9	5/4	63.9 (14.3)	73.8 (13.7)	26.5 (4.2)	42.2 (6.2)
対応する健康成人被験者	N=3	2/1	59.3 (9.3)	72.3 (11.9)	25.8 (2.1)	
重度腎機能障害	N=9	7/2	60.8 (8.2)	78.9 (10.9)	26.7 (3.3)	24.1(6.1)
対応する健康成人被験者	N=3	2/1	59.1 (7.5)	75.7 (6.4)	26.0 (1.5)	

a) Day −1
添付資料 5.3.3.3.03 Table 9 引用

合併症及び既往歴・手術歴について MedDRA の SOC 別、PT 別に集計した結果、健康成人被験者では「腎および尿路障害」が報告された被験者はなかったのに対し、腎機能障害被験者ではすべての被験者で何らかの「腎および尿路障害」が報告された。最も多く認められた疾患は腎不全であり、軽度及び中等度の腎機能障害被験者では各 9 名中 6 名に、重度では 9 名すべてに認められた。「腎および尿路障害」以外で多く認められたものは、一般的に腎機能の不全に関連する疾患であり、高血圧が軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者で、それぞれ 9 名中 7 名、8 名及び 9 名に、2 型糖尿病がそれぞれ 6 名、2 名及び 4 名に認められた。これらの疾患は、健康成人被験者では認められなかった。

18.3 薬物動態

(1) 血清中薬物濃度及び薬物動態パラメータ

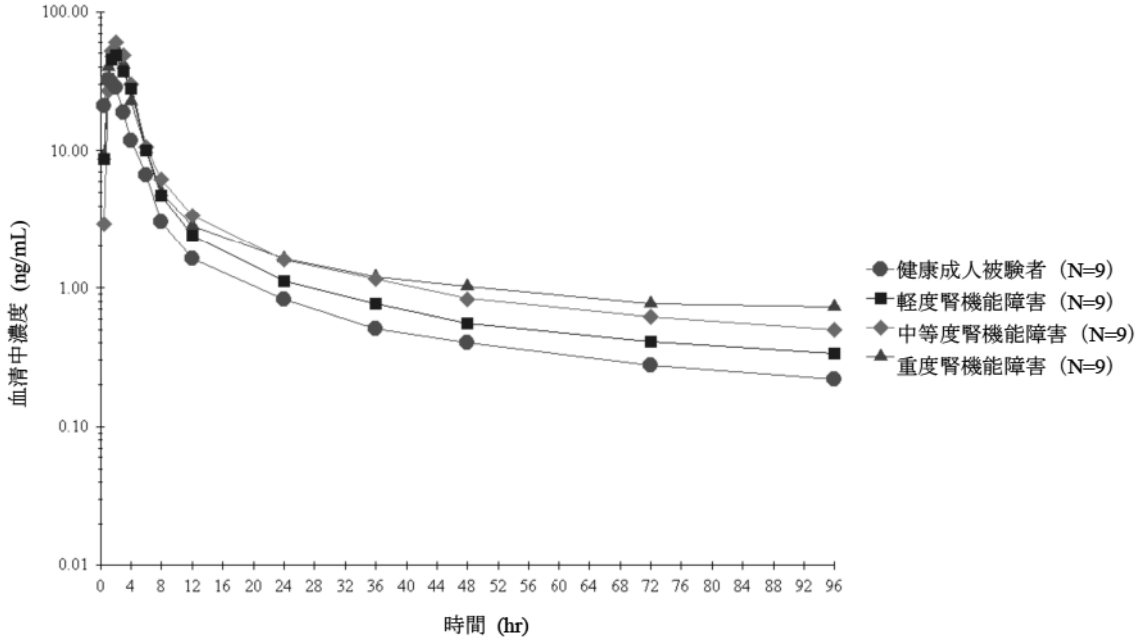
血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 18-2、

図 2.7.6. 18-3、図 2.7.6. 18-4 及び図 2.7.6. 18-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 18-3 に示した。ルラシドン 40 mg 錠を単回経口投与したときの総ルラシドンの曝露量は、腎機能障害度に伴い増加した。健康成人被験者と比べて、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者では、C_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ約 38%、約 78%及び約 54%高値、$AUC_{0\text{-}last}$はそれぞれ約 55%、約 90%及び約 82%高値、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ約 58%、約 96%及び約 105%高値であった。一方、ルラシドンの CL/F は、腎機能障害度に伴い減少し、健康成人被験者と比べて腎機能障害被験者で約 32～50%低値であった。線形回帰分析の結果から、CLcr の低下、すなわち、腎機能障害度が重くなるに伴い、ルラシドンの $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} が徐々に増加し、CL/F が徐々に減少することが示された。ルラシドンの $t_{1/2}$ は腎機能障害度に伴い延長し、健康成人被験者と比べて、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者ではそれぞれ 10%、12%及び 29%延長した。

ルラシドンの投与後、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のいずれの代謝物も腎機能障害度によらず速やかに生成された。これら 3 代謝物の C_{max} は、重度の腎機能障害被験者で ID-11614 の C_{max} が健康成人被験者より約 59%低下したのを除き、各障害度の腎機能障害被験者と健康成人被験者では同様であった。ID-14283 及び ID-14326 の $AUC_{0\text{-}last}$ は、ルラシドンと同様に、健康成人被験者と比べて腎機能障害被験者でそれぞれ約 27～52%及び約 29～48%高値であったが、ID-11614 の $AUC_{0\text{-}last}$ は、健康成人被験者と比べて軽度及び中等度の腎機能障害被験者では同様であり、重度では約 48%低値であった。各代謝物の $AUC_{0\text{-}\infty}$ は $AUC_{0\text{-}last}$ と同様の結果であった。線形回帰分析の結果から、腎機能障害度が重くなるに伴い、ID-14283 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が徐々に増加することが示された。ID-14283 及び ID-14326 の $t_{1/2}$ はルラシドンの場合と同様に腎機能障害度が重くなるに伴い延長し、健康成人被験者と比べて、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者で、ID-14283 の $t_{1/2}$ はそれぞれ約 9%、約 33%及び約 44%延長し、ID-14326 の $t_{1/2}$ はそれぞれ約 9%、約 53%及び約 57%延長した。一方、ID-11614 の $t_{1/2}$ は、いずれの腎機能障害被験者でも健康成人被験者と同様であった。

図 2.7.6. 18-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）

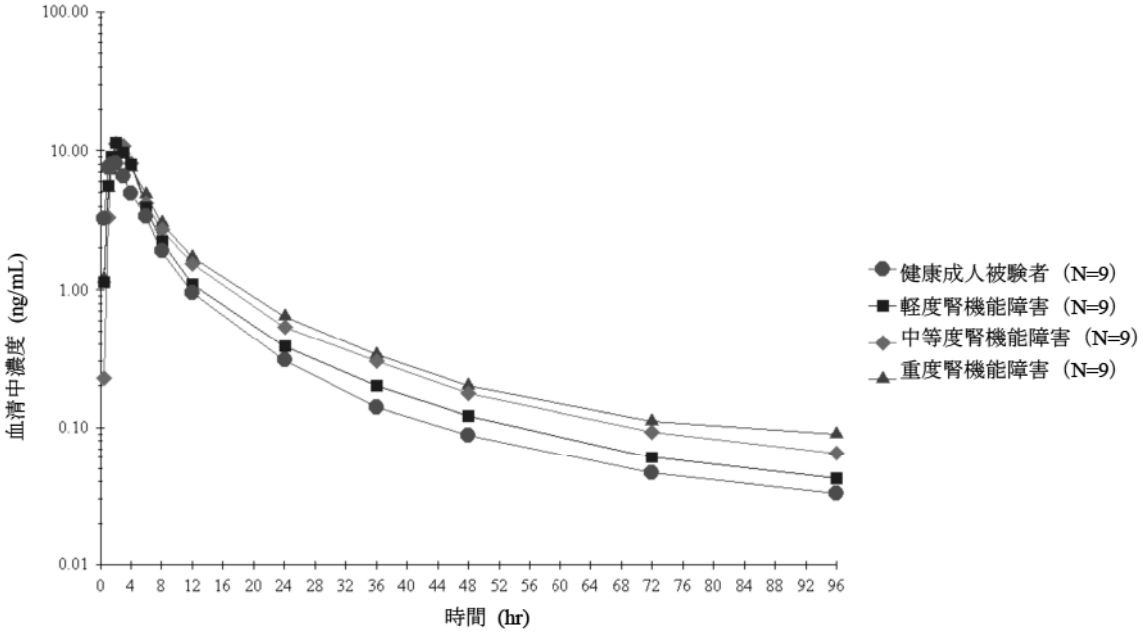
Arithmetic Mean、LUR 40 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.03 Figure 2B 引用

図 2.7.6. 18-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

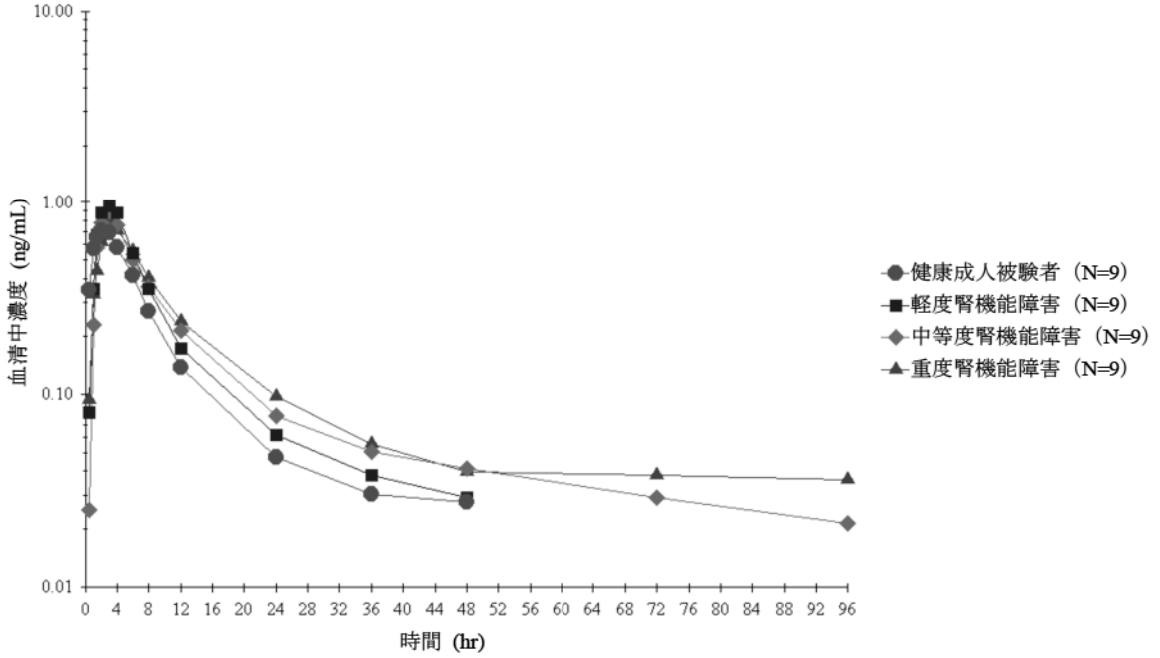
Arithmetic Mean、LUR 40 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.03 Figure 6B 引用

図 2.7.6. 18-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

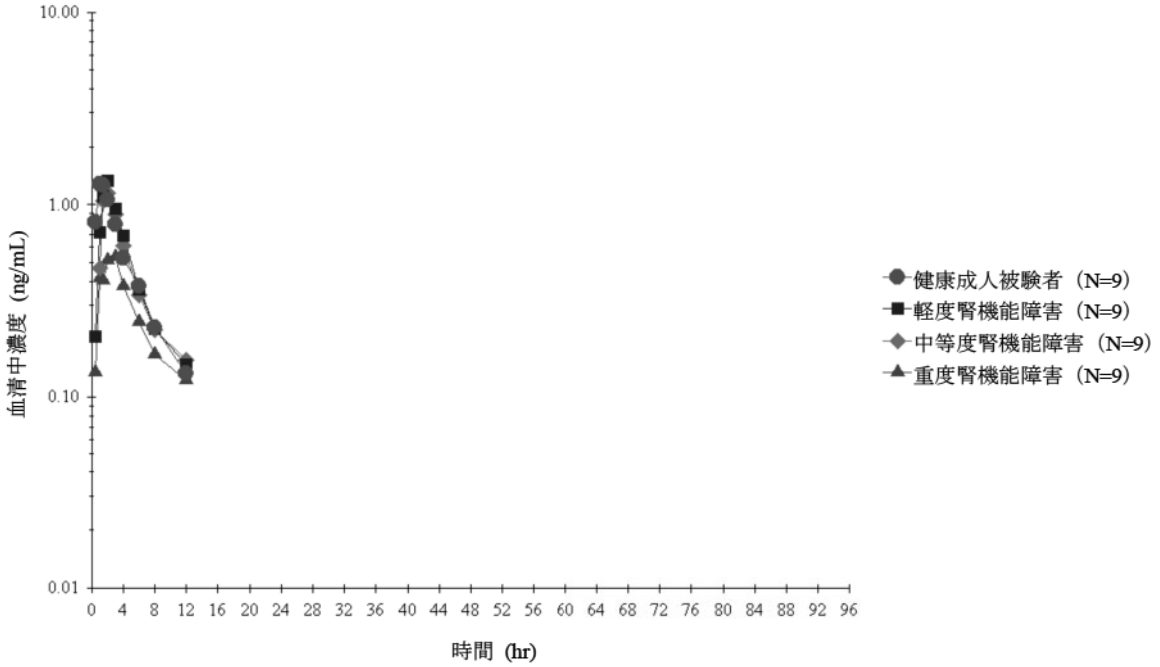
Arithmetic Mean、LUR 40 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.03 Figure 7B 引用

図 2.7.6. 18-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Arithmetic Mean、LUR 40 mg 単回投与時



添付資料 5.3.3.3.03 Figure 8B 引用

表 2.7.6. 18-3　血清中ルラシドン及びその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)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
LUR	健康成人被験者	Mean	42.8	1.5	166.7	184.7	52.3	242.9	17514.0
		SD	24.7	1.0-6.0	60.1	71.8	14.7	79.8	5852.3
		CV%	57.6	75.6	36.1	38.9	28.1	32.9	33.4
	軽度腎機能障害	Mean	59.2	2.0	259.3	291.9	57.4	165.8	12102.0
		SD	30.4	1.0-4.0	105.5	129.0	28.1	79.7	4310.4
		CV%	51.3	44.6	40.7	44.2	48.9	48.1	35.6
	中等度腎機能障害	Mean	76.3	2.0	317.6	362.6	58.3	129.1	10336.4
		SD	25.2	1.5-3.0	144.4	178.5	12.5	44.9	3079.6
		CV%	33.0	25.7	45.5	49.2	21.5	34.8	29.8
	重度腎機能障害	Mean	66.1	2.0	302.7	378.6	67.2	121.3	11297.6
		SD	38.3	1.0-3.0	112.4	157.9	16.5	43.8	3693.8
		CV%	58.0	38.7	37.1	41.7	24.6	36.1	32.7
ID-14283	健康成人被験者	Mean	11.2	2.0	56.8	57.8	21.0	—	—
		SD	5.0	1.0-6.0	18.2	18.6	7.0	—	—
		CV%	45.1	66.9	32.0	32.3	11.1	—	—
	軽度腎機能障害	Mean	12.7	2.0	72.2	73.6	22.9	—	—
		SD	6.2	2.0-4.0	28.7	29.5	5.9	—	—
		CV%	49.1	34.5	39.7	40.1	25.7	—	—
	中等度腎機能障害	Mean	13.4	2.0	82.2	84.7	28.0	—	—
		SD	5.0	1.5-3.0	43.5	45.3	6.3	—	—
		CV%	37.4	24.8	53.0	53.5	22.4	—	—
	重度腎機能障害	Mean	11.1	3.0	86.5	90.4	30.3	—	—
		SD	4.3	1.5-6.0	37.2	39.8	9.6	—	—
		CV%	38.5	46.6	42.9	44.0	31.6	—	—
ID-14326	健康成人被験者	Mean	0.9	2.0	6.3	6.7	10.2	—	—
		SD	0.3	1.0-6.0	2.1	2.3	5.2	—	—
		CV%	36.6	61.4	33.6	34.4	50.8	—	—
	軽度腎機能障害	Mean	1.0	3.0	8.1	8.6	11.1	—	—
		SD	0.3	2.0-4.0	2.8	2.9	5.0	—	—
		CV%	29.0	28.9	34.7	33.9	44.8	—	—
	中等度腎機能障害	Mean	1.0	3.0	8.8	9.3	15.7	—	—
		SD	0.3	2.0-4.0	4.0	4.3	9.1	—	—
		CV%	25.5	24.0	45.8	46.0	57.9	—	—
	重度腎機能障害	Mean	0.8	3.0	9.3	10.0	16.0	—	—
		SD	0.1	1.5-6.0	3.8	4.2	7.8	—	—
		CV%	19.1	39.6	40.4	41.7	48.9	—	—

表 2.7.6. 18-3　血清中ルラシドン及びその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)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
ID-11614	健康成人被験者	Mean	1.5	1.5	5.4	6.2	4.3	—	—
		SD	0.6	1.0-6.0	1.3	1.5	1.2	—	—
		CV%	39.3	69.5	23.7	23.3	27.6	—	—
	軽度腎機能障害	Mean	1.5	2.0	5.5	6.3	3.5	—	—
		SD	0.7	1.0-4.0	1.6	1.8	1.2	—	—
		CV%	47.9	47.9	29.4	28.5	33.3	—	—
	中等度腎機能障害	Mean	1.3	2.0	5.0	6.1	4.8	—	—
		SD	0.6	1.5-3.0	2.0	2.0	2.1	—	—
		CV%	48.1	23.1	38.8	33.0	42.8	—	—
	重度腎機能障害	Mean	0.6	3.0	2.8	3.6	3.9	—	—
		SD	0.2	1.5-3.0	0.9	1.0	1.2	—	—
		CV%	37.0	31.0	30.5	28.5	31.0	—	—

LUR 40 mg 単回経口投与時；いずれの被験者集団も N=9
t_{max} のみ上段：Median、中段：(Min-Max) ；　—：算出せず
添付資料 5.3.3.3.03 Table A、Table B 引用

(2) 非結合型ルラシドン及び非結合型 ID-14283 の血清中濃度及び薬物動態パラメータ

ルラシドンは 20 名及び ID-14283 は 36 名の被験者で推定した平均蛋白結合率は、各障害度の腎機能障害被験者及び健康成人被験者のいずれでも約 99.5%であった。線形回帰分析の結果から、蛋白結合率と腎機能障害度に相関がないことが確認された。

非結合型ルラシドンの薬物動態パラメータは、その血清中濃度が大半の被験者（27 名）で定量下限を下回ったために算出できなかった。非結合型 ID-14283 の薬物動態パラメータは算出でき、線形回帰分析の結果、非結合型 ID-14283 の曝露量（AUC 及び C_{max}）と腎機能障害度との相関性は認められなかった。

(3) 一元配置分散分析によるルラシドン曝露量に対する腎機能障害の影響の検討

総ルラシドン及び非結合型並びに総 ID-14283 の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に対する腎障害の影響を、腎機能障害を単一因子とする一元配置分散分析により検討した結果を表 2.7.6. 18-4 に示した。総ルラシドン及び非結合型並びに総 ID-14283 の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）のいずれについても、健康成人被験者に対する各障害度の腎機能障害被験者の幾何平均値比の 90%信頼区間は「影響なし」の基準として規定した 80～125%の範囲内に収まらなかった。総ルラシドンの 90%信頼区間の下限はすべてのパラメータで 100%を上回っており、ルラシドンの曝露量に対して腎機能障害が影響を及ぼすことが示唆された。

表 2.7.6. 18-4　総ルラシドン並びに非結合型及び総 ID-14283 の曝露量（C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$）に対する腎機能障害の影響（薬物動態解析対象集団）

		幾何平均値比（%）	上段：ANOVA による推定値 下段：90%CI	
		軽度腎機能障害 v.s.健康成人被験者	中等度腎機能障害 v.s.健康成人被験者	重度腎機能障害 v.s.健康成人被験者
総ルラシドン	C_{max} (ng/mL)	140.31 (100.39, 196.11)	192.10 (137.45, 268.49)	154.38 (110.46, 215.77)
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	151.32 (114.60, 199.80)	186.13 (140.96, 245.77)	181.05 (137.11, 239.06)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	153.06 (113.13, 207.08)	191.01 (141.18, 258.43)	202.60 (149.75, 274.11)
総 ID-14283	C_{max} (ng/mL)	112.92 (83.80, 152.15)	122.08 (90.60, 164.50)	101.55 (75.36, 136.83)
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	125.07 (93.63, 167.06)	136.66 (102.31, 182.54)	149.63 (112.02, 199.86)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	125.24 (93.41, 167.91)	138.11 (103.01, 185.17)	153.16 (114.23, 205.34)
非結合型 ID-14283	C_{max} (ng/mL)	68.70 (46.06, 102.45)	103.77 (69.58, 154.76)	79.07 (53.02, 117.92)
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	76.09 (50.07, 115.63)	116.16 (76.44, 176.52)	116.50 (76.66, 177.04)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	76.19 (50.06, 115.98)	117.39 (77.12, 178.69)	119.25 (78.34, 181.51)

添付資料 5.3.3.3.03 Table C 引用

18.4　安全性

18.4.1　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 36 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6. 18-5 に示した。重篤な有害事象の報告はなく、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。全体で 36 名中 9 名に 13 件の有害事象が発現した。健康成人被験者は 9 名中 4 名、腎機能障害被験者は軽度の 9 名中 1 名及び中等度の 9 名中 4 名で有害事象が報告され、重度の腎機能障害被験者では有害事象を発現した被験者はなかった。大半の有害事象について、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。いずれの有害事象も治験終了時までに消失した。

表 2.7.6. 18-5　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	健康成人被験者	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害
	N=9	N=9	N=9	N=9
有害事象	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (00.0)
副作用	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (00.0)
死亡	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
重篤な有害事象	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
治験中止に至った有害事象	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.3.03 Table 20 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. 18-6 及び表 2.7.6. 18-7 に示した。本治験期間中に発現した 13 件の有害事象のうち最も多く認められた有害事象は傾眠であり、健康成人被験者 4 名、腎機能障害被験者の軽度 1 名及び中等度 2 名に発現した。傾眠はいずれの被験者でも軽度で、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。頭痛は、中等度の腎機能障害被験者の 2 名に発現し、いずれも中等度で治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定され、その治療のためにパラセタモールが投与された。注意力障害、浮動性めまい及び頻尿は、中等度の腎機能障害被験者で各 1 名に発現し、頻尿は、健康成人被験者の 1 名にも発現した。これらの事象はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された有害事象はいずれも、治験薬投与後 2.5 時間以内に発現し、その日のうちに消失した。

表 2.7.6. 18-6　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	健康成人被験者 N=9	軽度腎機能障害 N=9	中等度腎機能障害 N=9	重度腎機能障害 N=9
合計	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (00.0)
神経系障害				
傾眠	4 (44.4)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (00.0)
頭痛	0 (00.0)	0 (00.0)	2 (22.2)	0 (00.0)
注意力障害	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (11.1)	0 (00.0)
浮動性めまい	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (11.1)	0 (00.0)
腎および尿路障害				
頻尿	1 (11.1)	0 (00.0)	1 (11.1)	0 (00.0)

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.3.03 Table 20、Table 14.3.1.5 引用

表 2.7.6. 18-7　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）

SOC PT	健康成人被験者 N=9	軽度腎機能障害 N=9	中等度腎機能障害 N=9	重度腎機能障害 N=9
合計	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (00.0)
神経系障害				
傾眠	4 (44.4)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (00.0)
注意力障害	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (11.1)	0 (00.0)
浮動性めまい	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (11.1)	0 (00.0)
腎および尿路障害				
頻尿	1 (11.1)	0 (00.0)	1 (11.1)	0 (00.0)

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.3.03 Table 21 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。

18.4.2　安全性に関連する他の観察項目

臨床検査の項目については、プロラクチン及び耐糖能に関連する空腹時血糖を含め、特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図及び診察所見を含め、特に臨床的に重要な変動はみられなかった。

ただし、本治験では腎機能障害度が様々な被験者を対象としているために、腎機能障害度別の被験者群間ではベースラインの値に違いがみられた。

血液学的検査では、スクリーニング検査時及び Day −1 のヘモグロビン、赤血球濃度及びヘマトクリットの平均値に被験者群間で違いがみられた。これらの項目で基準範囲下限を下回った被験者数は、腎機能障害度が重くなるのに伴い増加した。この所見は、腎機能障害のある状態の合併症として貧血が知られていることに合致していた。いずれの被験者群でも治験期間を通して血液学的検査項目に特に変動はみられなかった。

血液生化学検査では、スクリーニング検査時及び Day −1 のクレアチニン、尿酸、血糖、BUN、LDH、K、P 及びプロラクチンなどの多数の項目に被験者群間で違いがみられた。これらの項目の差は、腎機能障害に多分関連すると考えられ、治験期間中に大きな変動はなく、治験薬によるものとは考えられなかった。いずれの被験者群でも血液生化学検査項目に特に変動はみられなかった。

バイタルサインでは、収縮期血圧が腎機能障害被験者で高く、腎機能障害被験者では高

血圧症を合併症とする被験者の割合が高かったことと合致していた。健康成人被験者では治験期間を通して収縮期血圧に特に変動はみられなかったが、腎機能障害被験者では治験薬投与前と比較して投与後 2 時間の評価時に 20 mmHg を超える低下が、軽度の腎機能障害被験者で 1 名、中等度で 3 名、重度で 6 名にみられた。これらの変動は臨床的に意義のある変動ではないと判定された。

18.5 まとめ

軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者 27 名（各 9 名）並びに腎機能障害被験者と性別、年齢及び体重（BMI）をマッチさせた健康成人被験者 9 名の合計 36 名を対象としてルラシドン 40 mg を単回経口投与したときのルラシドン及びその代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討すると共に、ルラシドン 40 mg を単回経口投与したときの安全性に対する、腎機能障害度の違いによる影響を検討した。治験薬が投与された 36 名のすべての被験者を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

- ルラシドン 40 mg 錠を単回経口投与したときのルラシドンの曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）に対する腎機能障害の影響は、統計学的に有意であった。健康成人被験者と比較して、$AUC_{0\text{-}last}$ は軽度の腎機能障害被験者で約 55%高値、中等度及び重度で約 82～90%高値であり、C_{max} は軽度の腎機能障害被験者で約 38%高値、中等度及び重度で約 54～78%高値であった。健康成人被験者と比較して、総 ID-14283 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は腎機能障害被験者で高値であったが、総 ID-14283 の C_{max} は同様であった。
- ルラシドン及び ID-14283 の蛋白結合率に対する腎機能障害の影響は認められなかった。
- 各障害度の腎機能障害被験者にルラシドン 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。健康成人被験者と比較して、腎機能障害被験者での有害事象の発現割合及び他の安全性評価項目に対し、腎機能障害度の違いによる影響はみられなかった。

19. 海外高齢者 PK 試験（ELD-G253）

参考資料 5.3.3.3.04

19.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

- 健康高齢者にルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康高齢者にルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討する。
- ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を健康高齢者と健康非高齢者で比較する。
- ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を健康高齢者の男性と女性で比較する。

試験デザイン

二重盲検、プラセボ対照、無作為化

対象

健康高齢者（男性及び女性）

【選択基準】

1) 65～85 歳の男性又は女性
2) 女性の場合、妊娠可能でないか、閉経後である、又は不妊手術を受けている（子宮切除術又は卵管結紮術後）者
3) 体重が Metropolitan Height and Weight table に基づく理想体重の 30%範囲内にあり、男性では 60～100 kg、女性では 45～90 kg の者
4) 既往歴、診察及び臨床検査の結果、良好な健康状態にあると判断された者
5) 心電図所見が正常である者、又は心疾患（心筋梗塞、左脚ブロック、心房細動など）に罹患していることを示す心電図の異常がない者
6) 治験の手順を理解し、治験参加に文書により同意する者
7) 治験期間中及び事後観察期終了までの期間、過度のアルコール摂取しないことに同意し、治験薬投与の 24 時間前から 72 時間後まで一切のアルコールを摂取しないことに同意する者
8) 治験期間中及び事後観察期終了までの期間、激しい運動（激しい、又は不慣れなウェイトリフティング、ランニング、サイクリングなど）をしないことに同意する者
9) 非喫煙者又はニコチン含有製品を使用していない（6 ヵ月以上）者で、治験期間中に

ニコチン含有製品の使用を開始する予定のない者

10) 治験期間中及び治験薬投与前 2 週間（半減期の 5 倍の期間が 2 週間よりも長い場合はその期間）以内に、一切の医療用医薬品又は一般用医薬品（OTC を含む）を使用しないことに同意する者
11) 治験薬投与の少なくとも 2 週間前から治験期間を通して、セントジョーンズワート若しくはこれを含有する製品、及び／又は他のハーブ系、オーガニック、ホメオパシー、ダイエット、栄養補助食品など（1 日 1 回服用のマルチビタミンサプリメント以外）を摂取しないことに同意する者
12) 治験薬投与の少なくとも 2 週間前から治験期間を通して、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、及び炭焼き食品を摂取しないことに同意する者（グレープフルーツは CYP3A 活性を阻害するため）。更に、治験薬投与の 24 時間前から 72 時間後まで、フルーツジュースを一切摂取しないことに同意する者（p-グリコプロテイン活性に影響を及ぼす可能性があるため）。

【除外基準】

1) 精神的若しくは法的に同意能力のない者、又は本治験実施時点で重大な感情的問題を抱えている者
2) 活動期の精神障害に罹患している者又は精神障害の既往のある者［大うつ病、双極性障害、統合失調症、又はその他の精神障害など（ただし、これらに限定しない）］
3) 自殺企図又は自殺念慮の既往がある者
4) 肺疾患（喘息など）の既往がある者
5) 2 週間以内に胃腸疾患又は胃腸の機能的異常（乳糖不耐性、過敏性腸症候群、又は良性の腸炎など）の既往がある者
6) 血液疾患又は異常（貧血、又は赤血球増加症など）の既往がある者
7) 発作性疾患の既往、発作が疑われる既往、脳卒中若しくは他の神経疾患の既往、又は 30 分間以上の意識喪失を伴う頭部外傷の既往がある者
8) 過度の睡眠不足を伴う睡眠障害と診断された者
9) 免疫不全を起こしやすい状態（HIV 感染など）にある者
10) 心血管系疾患の既往がある者［起立性低血圧症、高血圧症（収縮期血圧 ＞150 mmHg、拡張期血圧 ＞90 mmHg）など］、又は診察の結果、心疾患を示唆する臨床症状（不整脈、動悸、失神、めまいなど）の既往若しくは兆候がある者
11) スクリーニング検査時のベースラインの心拍数が 40 拍/分未満又は 90 拍/分超の者
12) 腫瘍性疾患（メラノーマ以外の皮膚がん及び子宮頸部上皮内癌を除く）の既往がある者
13) 慢性及び／又は活動性の肝疾患（血清中トランスアミナーゼの増加、肝炎、胆道疾患など）、又は消化管手術歴のある者。
    B 型又は C 型肝炎の既往がある者は除外することとした。自己限定性の A 型肝炎の

既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に寛解したことが記録された者は、組み入れ可とした。一過性のトランスアミナーゼ増加の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に完全に消失した者も、組み入れ可とした。

14) 緑内障の者又は緑内障の治療を受けたことがある者
15) 内分泌系障害（糖尿病、甲状腺疾患など）の既往がある者
16) 腎疾患の既往がある者
17) 補正 Cockcroft-Gault 式に基づく推定クレアチニンクリアランス（CrCL）が 60 mL/min 以下の者。

CrCL の実測値又は推定値が 60 mL/min の 10%範囲内にある者は、治験依頼者の事前の承認があれば組み入れ可とした。

補正 Cockcroft-Gault 式

男性：（140 – 年齢） × 体重（kg） / ［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］

女性：{（140 – 年齢）× 体重（kg）/［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］} × 0.85

18) 治験の結果に影響を及ぼす、又は被験者の危険性を高める可能性があると治験担当医師が判断する疾患の既往がある者
19) 複数若しくは重度の食物又は薬物アレルギーの既往がある者
20) スクリーニング検査時の診察又は安全性評価のための臨床検査（すべて治験薬投与の約 2～3 週間前に実施されなければならない）にて臨床的に重要な異常が認められた者
21) 違法薬剤（マリファナなど）を使用している（娯楽的な使用を含む）若しくは最近使用したことがある者、又は薬物若しくはアルコール依存症の既往（過去 2 年以内）がある者
22) スクリーニング検査実施前の 12 週間以内に外科的手術を受けた者、又は 4 週間以内に 1 unit の血液を供与した若しくは他の臨床試験に参加した者
23) 本治験実施時点で常習的かつ多量にカフェイン含有飲料（レギュラーコーヒー1 日 4 杯相当を超える）を消費している者
24) 医療用医薬品及び一般用医薬品（セントジョーンズワートなどのハーブ系療法や違法薬剤の娯楽的使用を含む）を最近常用している者で、少なくとも治験薬投与の 2 週間前から治験期間を通して使用を中止できない者。

薬物又はアルコール依存症の最近の既往（過去 2 年以内）がある者。

被験者に対しては、既知の CYP3A4 阻害剤［アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン）、ベンゾジアゼピン（ミダゾラム、トリアゾラム）、ラニチジン、シメチジン、ベラパミル、ジルチアゼム、リトナビル、ネルフィナビル、ネファゾドン、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、及び経口血糖降下薬］を治験期間中に使用しないように警告した。また、既知の CYP3A4 誘導剤（フェノバルビタール、リファンピン、カルバマゼピン、デキサメタゾン、セ

ントジョーンズワートなど）を使用しないように指示した。

目標被験者数

20 名

［目標被験者数の設定根拠］

以下の仮説に基づき目標被験者数を 20 名と設定したが、実際に本治験に組み入れた被験者は 12 名であった（計画当初に治験依頼者であった MERCK Research Laboratories の方針変換により、本治験が延期されたため）。

目標被験者数の設定にあたって正確な検出力は算出できなかった。被験者数削減により仮説が支持される可能性は低くなるが、解析計画の変更は行わなかった。

- 安全性（主要仮説）

  ある有害事象が 1%又は 10%以下の頻度で発現するならば、その有害事象が 16 名の被験者から報告される確率はそれぞれ 15%及び 81%である。治験終了時点で 16 名の被験者からある有害事象の報告がなかった場合、その有害事象の真の発現頻度は精度 80%で 10%以下（精度 90%で 14%以下）である。

- 薬物動態

  本治験実施時点で、解析対象とする非高齢者の被験者数が決定していなかったため、正確な検出力の計算はできなかった。控えめな見積もりとして、海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）にて高脂肪食摂取後にルラシドン 20 mg を投与された健康成人被験者 10 名のデータを少なくとも解析に用いることとし、非高齢男性 5 名及び非高齢女性 5 名（年齢 18～45 歳）以上のデータが利用可能で、真の被験者間のばらつきが DIZ-G250 試験と同じであると仮定した（対数変換した AUC 及び C_{max} のいずれについても 0.064）。

- 高齢者と非高齢者間での比較（第 1 副次仮説）

  $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（高齢者／非高齢者）が 1.00 であるならば、高齢者 16 名及び（DIZ-G250 試験から）非高齢者 10 名、α=0.05 で、その 90%信頼区間は 0.99 の確率で（0.50～2.00）の範囲内となる。真の幾何平均比が 1.60 と高い場合、又は 0.62 と低い場合も、検出力 80%でこの仮説が支持される。C_{max} についても検出力は同じである。したがって、AUC 及び C_{max} の全体の検出力は 0.98（= 0.99 × 0.99）である。

- 高齢男性と高齢女性間での比較（第 2 副次仮説）

  $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）が 1.00 であるならば、ルラシドンを投与された高齢男性 8 名及び高齢女性 8 名、α=0.05 で、その 90%信頼区間は 0.99 の確率で（0.50～2.00）の範囲内となる。真の幾何平均比が 1.51 と高い場合、又は 0.66 と低い場合も、検出力 80%でこの仮説が支持される。C_{max} について

も検出力は同じである。したがって、AUC 及び C_{max} の全体の検出力は 0.98（= 0.99 × 0.99）である。

- 高齢男性と非高齢男性間又は高齢女性と非高齢女性間での比較

AUC の真の幾何平均比（高齢男性／非高齢男性）が 1.00 であるならば、ルラシドンを投与された高齢男性 8 名及び非高齢男性 5 名、α=0.05 で、その 90%信頼区間は 0.98 の確率で（0.50～2.00）の範囲内となる。真の幾何平均比が 1.45 と高い場合、又は 0.69 と低い場合も、検出力 80%でこの仮説が支持される。C_{max} についても検出力は同じである。また、高齢女性と非高齢女性間での比較でも検出力は同じである。

治験薬

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

プラセボ錠：ルラシドン 20 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 20 mg 又はプラセボを、高脂肪食摂取直後に水 240 mL と共に単回経口投与

［投与量の設定根拠］

本治験以前に薬物動態試験で高齢者を対象としてルラシドンを投与した経験はない。海外単回投与試験（SAD-G001）では、健康成人男性を対象として、漸増法により食後条件下でルラシドン 10、20、40 及び 80 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であったが、100 mg 単回投与では投与量限定的に落ち着きのなさが有害事象として 6 名中 5 名に発現した。この 100 mg 単回投与時の血清中ルラシドンの $AUC_{0\text{-}48}$ 及び C_{max} はそれぞれ 406 ± 164 ng·hr/mL 及び 105 ± 39.0 ng/mL であった。バイタルサイン、12 誘導心電図検査及び臨床検査値では、100 mg 単回投与まで特に臨床的に重要な問題はなかった。SAD-G001 試験の 20 mg 単回投与時の血清中ルラシドンの $AUC_{0\text{-}48}$ 及び C_{max} はそれぞれ 62.5 ± 28.3 ng·hr/mL 及び 21.6 ± 14.5 ng/mL であった。本治験では、健康高齢者を対象として、ルラシドン 20 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与することにより、ルラシドン及びその代謝物の薬物動態を検討するのに十分で、かつ安全性を確保できると判断した。

併用治療

(1) 併用禁止

治験薬投与開始前 14 日（半減期の 5 倍の期間が 14 日よりも長い場合はその期間）から、すべての医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブ系サプリメント（セントジョーンズワートなど）の使用を禁止した。アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）、シメチジン、HIV プロテアーゼ阻害薬、ネファゾドン、リファンピン、フェニトイン、デキサメタゾン、トログ

リタゾン、バルビツール酸塩、その他主要代謝酵素が CYP3A4 である薬剤、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドなどを特に留意すべき薬剤とした。

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

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン濃度、代謝物 ID-14283 濃度

(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、12 誘導心電図、診察：異常変動・異常所見の有無を評価した。

表 2.7.6. 19-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	Day 1 投与前	投与後（時間）											Day 2	Day 3	Day 4	事後 [a]
			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	16	24	48	72	
同意取得、選択基準／除外基準、既往歴	X																	
尿中薬物検査、 B 型肝炎、C 型肝炎検査	X																	
HIV 検査 （治験責任医師の指示による）	X																	
バイタルサイン [b]	X	X					X			X		X			X			X
診察（身長・体重を含む）[c]	X														X			X
臨床検査 [d]	X														X			X
血清プロラクチン検査		X			X		X			X	X	X	X		X			
12 誘導心電図	X	X					X								X			X
ルラシドン／プラセボ単回経口投与			X															
血清中薬物濃度 [e]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象		X ←																X

a) 事後観察は治験薬投与 14 日後に実施した。
b) 座位脈拍数、座位血圧を測定した。呼吸数、舌下／腋下体温は、スクリーニング検査時と事後観察時に測定した。
c) 身長はスクリーニング検査時のみ測定した。体重はスクリーニング検査時と事後観察時に測定した。
d) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）は 8 時間の絶食後に実施した。
e) ルラシドン及び代謝物 ID-14283