評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283 の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

無作為化され、治験薬を投与され、一つ以上の有効な薬物動態パラメータが得られた被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

無作為化され、治験薬を投与され、一つ以上の投与後の安全性評価が得られた被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

ルラシドンの AUC について、本治験の高齢男性及び女性で得られた値と先行試験での非高齢男性及び女性で得られた値を自然対数変換し、年齢、性別、及び年齢と性別の交互作用を含めた固定効果モデルの分散分析を適用した。標準誤差と t 分布から、対数変換した AUC の平均値の差（高齢者－非高齢者）の 90%信頼区間を求めた。得られた信頼区間の上限値及び下限値を逆対数変換して AUC の幾何平均比（高齢者／非高齢者）の両側 90%信頼区間を求めた。ルラシドンの C_{max} についても同様に解析した。得られた両側 90%信頼区間が、ルラシドンの AUC 及び C_{max} のいずれについても 0.5～2.0 の範囲内にあるならば、ルラシドンの AUC 及び C_{max} について高齢者と非高齢者間で臨床的に重要な差はないと仮定した。

AUC 及び C_{max} の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）の 90%信頼区間も同様に求め、得られた 90%信頼区間が、ルラシドンの AUC 及び C_{max} のいずれについても 0.5～2.0 の範囲内にあるならば、ルラシドンの AUC 及び C_{max} について高齢女性と高齢男性間で臨床的に重要な差はないと仮定した。

年齢と性別の交互作用が α=0.10 で統計学的に有意であった場合には、高齢男性／非高齢男性、高齢女性／非高齢女性、及び非高齢女性／非高齢男性についても、AUC 及び C_{max} の幾何平均比とその 90%信頼区間を求めることとした。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用は、MedDRA ver.10.1 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 誘導心電図検査、診察所見は一覧にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。

(4) 有意水準

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

実施国及び実施医療機関

米国の単一施設

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

19.2 治験対象被験者

19.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 12 名の被験者が無作為割付けされて治験薬を投与され、すべての被験者が治験を完了した。12 名のうち 9 名（男性 5 名、女性 4 名）がルラシドン 20 mg を、残り 3 名（男性 1 名、女性 2 名）がプラセボを、いずれも単回経口投与された。

19.2.2 解析対象集団

治験薬を投与された 12 名の被験者すべてが、安全性解析対象集団と薬物動態解析対象集団に採用された。

19.2.3 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. 19-2 に示した。

表 2.7.6. 19-2　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）

		LUR 20 mg N=9	Placebo N=3	全体 N=12
連続変数		Mean (SD)		
年齢 (歳)		72.9 (6.27)	71.0 (4.58)	72.4 (5.76)
身長 (cm)		166.22 (9.430)	160.00 (6.709)	164.67 (8.987)
体重 (kg)		75.30 (9.585)	72.57 (9.108)	74.62 (9.134)
BMI		27.28 (2.719)	28.25 (1.126)	27.52 (2.409)
カテゴリー変数		N (%)		
性別	女性	4 (44.4)	2 (66.7)	6 (50.0)
	男性	5 (55.6)	1 (33.3)	6 (50.0)
人種	白人	9 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)

添付資料 5.3.3.3.04 Table 6 引用

19.3　薬物動態

19.3.1　ルラシドンの薬物動態

(1) 血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

健康高齢者（男性 5 名、女性 4 名）に高脂肪食摂取後ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 19-3 に示した。健康高齢者での t_{max} の中央値（範囲）は 3.00 時間（1.50～6.00 時間）であった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の変動係数はそれぞれ 24.9%及び 34.2%であった。CL/F 及び Vz/F の平均値は 184 L/hr 及び 7120 L であった。

表 2.7.6. 19-3　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)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
n	9	9	7	9	7	7	7
Mean	22.3	3.28	120	107	27.8	184	7120
Geometric Mean	21.5	3.06	114	103	26.8	175	6782
SD	5.57	1.30	40.9	32.7	7.04	58.7	2345
Min	9.83	1.50	79.6	70.6	13.2	105	4436
Median	22.6	3.00	125	100	29.1	160	6551
Max	29.3	6.00	190	172	35.9	251	10039
%CV	24.9	39.7	34.2	30.6	25.3	31.9	32.9

添付資料 5.3.3.3.04 Table 7 引用

(2) ルラシドンの薬物動態に対する年齢・性別の影響の検討

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを高齢者と非高齢者で比較した結果を表 2.7.6. 19-4 に示した。非高齢者 10 名のデータ（男性 5 名、女性 5 名）として、DIZ-G250 試験のデータを用いた。C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の最小二乗平

均値の高齢者／非高齢者の比（90%信頼区間）は、それぞれ 96.11%（76.03～121.48%）、121.04%（96.03～152.57%）及び 108.68%（87.87～134.41%）であった。いずれのパラメータの 90%信頼区間も 0.50～2.00 の範囲内であり、ルラシドンの AUC 及び C_{max} には健康高齢者と健康非高齢者で統計学的な有意差はなかった。

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の血清中ルラシドンの薬物動態パラメータを高齢女性と高齢男性、高齢男性と非高齢男性、高齢女性と非高齢女性、及びで非高齢女性と非高齢男性で比較した結果を表 2.7.6. 19-5 に示した。C_{max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗平均値の高齢女性／高齢男性の比（90%信頼区間）は、それぞれ 122.22%（86.91～171.87%）及び 139.58%（102.46～190.17%）であり、それらの 90%信頼区間は 0.50～2.00 の範囲内で、ルラシドンの AUC_{0-t} 及び C_{max} には高齢女性と高齢男性で統計学的な有意差はなかった。$AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の非高齢女性／非高齢男性の比（90%信頼区間）及び高齢男性／非高齢男性の比（90%信頼区間）は、それぞれ 94.56%（71.52～125.01%）及び 89.93%（68.02～118.89%）であったが、$AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の高齢女性／高齢男性の比（90%信頼区間）及び高齢女性／非高齢女性の比（90%信頼区間）は、それぞれ 171.33%（118.42～247.87%）及び 162.93%（112.62～235.72%）であった。高齢女性と高齢男性及び高齢女性と非高齢女性の比較に用いることができた高齢女性のデータは 2 名のみであり、これらの比較でみられた差の解釈には注意が必要であると考えられた。

以上、ルラシドンの AUC_{0-t} 及び C_{max} には高齢者と非高齢者で臨床的に意義のある差はないことが示された。ルラシドンの $AUC_{0-\infty}$ については、高齢女性と高齢男性及び高齢女性と非高齢女性で差がみられた。

表 2.7.6. 19-4　高齢者と非高齢者での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）

		比較	LS Mean [a]						
		被験群	被験群		対照群		被験群／対照群		
	パラメータ	v.s. 対照群	n		n		(%) [b]	90%CI [c]	p 値 [d]
LUR	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	高齢者 v.s. 非高齢者	9	105	10	96.2	108.68	(87.87, 134.41)	0.1055
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	高齢者 v.s. 非高齢者	7	128	10	106	121.04	(96.03, 152.57)	0.0406
	C_{max} (ng/mL)	高齢者 v.s. 非高齢者	9	21.7	10	22.6	96.11	(76.03, 121.48)	0.7897

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを比較した。
非高齢者のデータには、DIZ-G250 試験のデータを用いた。
a) ANOVA による最小二乗平均値。自然対数変換したパラメータの平均値を逆対数変換した（幾何平均値）。
b) 自然対数変換したパラメータの比（%）を逆対数変換した。
c) 自然対数変換したパラメータの比（%）の 90%信頼区間を逆対数変換した。
d) 年齢と性別の交互作用を検定した p 値。$p < 0.10$ の場合、部分集団の比較を行った。
添付資料 5.3.3.3.04 Table 8 引用

表 2.7.6. 19-5　高齢・非高齢の別及び性別の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）

		比較	LS Mean [a]						
		被験群	被験群		対照群		被験群／対照群		
	パラメータ	v.s. 対照群	n		n		(%) [b]	90%CI [c]	値 [d]
LUR	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	4	124	5	88.5	139.58	(102.46, 190.17)	0.1055
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	2	167	5	97.7	171.33	(118.42, 247.87)	0.0406
		高齢女性 v.s. 非高齢女性	2	167	5	103	162.93	(112.62, 235.72)	
		高齢男性 v.s. 非高齢男性	5	97.7	5	109	89.93	(68.02, 118.89)	
		非高齢女性 v.s. 非高齢男性	5	103	5	109	94.56	(71.52, 125.01)	
	C_{max} (ng/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	4	24.0	5	19.7	122.22	(86.91, 171.87)	0.7897

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを比較した。
非高齢者のデータには、DIZ-G250 試験のデータを用いた。
a) ANOVA による最小二乗平均値。自然対数変換したパラメータの平均値を逆対数変換した（幾何平均値）。
b) 自然対数変換したパラメータの比（%）を逆対数変換した。
c) 自然対数変換したパラメータの比（%）の 90%信頼区間を逆対数変換した。
d) 年齢と性別の交互作用を検定した p 値。$p < 0.10$ の場合、部分集団の比較を行った。
添付資料 5.3.3.3.04 Table 9 引用

19.3.2　ID-14283 の薬物動態

(1) 血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータ

健康高齢者（男性 5 名、女性 4 名）に高脂肪食摂取後ルラシドン 20 mg 錠を単回経口投与したときの血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 19-6 に示した。健康高齢者での t_{max} の中央値（範囲）は 4.00 時間（1.50～6.00 時間）であった。血清中 ID-14283 濃度はルラシドン濃度の約 20%であった。

表 2.7.6. 19-6　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)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
n	9	9	9	9	9
Mean	4.74	3.89	29.3	26.3	5.89
Geometric Mean	4.67	3.61	28.7	25.7	5.64
SD	0.862	1.47	6.85	6.35	1.81
Min	3.45	1.50	21.4	19.1	3.47
Median	4.62	4.00	27.5	24.9	5.64
Max	5.95	6.00	41.2	37.0	8.49
%CV	18.2	37.9	23.3	24.1	30.8

添付資料 5.3.3.3.04 Table 10 引用

(2) ID-14283 の薬物動態に対する年齢・性別の影響の検討

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータを高齢者と非高齢者で比較した結果を表 2.7.6. 19-7 に示した。C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の最小二乗平均値の高齢者／非高齢者の比（90%信頼区間）は、それぞれ 96.28%（77.99～118.86%）、104.00%（84.52～127.97%）及び 95.05%（76.66～117.84%）であった。いずれのパラメータの 90%信頼区間も 0.50～2.00 の範囲内であり、ID-14283 の AUC 及び C_{max} に健康高齢者と健康非高齢者で統計学的な有意差はなかった。

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータを高齢女性と高齢男性で比較した結果を表 2.7.6. 19-8 に示した。C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の最小二乗平均値の高齢女性／高齢男性の比（90%信頼区間）は、それぞれ 98.78%（72.70～134.23%）、111.19%（82.23～150.36%）及び 109.25%（79.90～149.37%）であり、いずれのパラメータの 90%信頼区間も 0.50～2.00 の範囲内であった。

以上、ID-14283 の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} には高齢者と非高齢者で臨床的に意義のある差はないことが示された。

表 2.7.6. 19-7　高齢者と非高齢者での ID-14283 の薬物動態パラメータの比較
（薬物動態解析対象集団）

		比較	LS Mean [a]						
		被験群	被験群		対照群		被験群／対照群		
	パラメータ	v.s. 対照群	n		n		(%) [b]	90%CI [c]	p 値 [d]
ID-14283	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	高齢者 v.s. 非高齢者	9	25.9	10	27.2	95.05	(76.66, 117.84)	0.7344
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	高齢者 v.s. 非高齢者	9	28.9	10	27.8	104.00	(84.52, 127.97)	0.6829
	C_{max} (ng/mL)	高齢者 v.s. 非高齢者	9	4.66	10	4.84	96.28	(77.99, 118.86)	0.6059

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを比較した。
非高齢者のデータには、DIZ-G250 試験のデータを用いた。
a) ANOVA による最小二乗平均値。自然対数変換したパラメータの平均値を逆対数変換した（幾何平均値）。
b) 自然対数変換したパラメータの比（%）を逆対数変換した。
c) 自然対数変換したパラメータの比（%）の 90%信頼区間を逆対数変換した。
d) 年齢と性別の交互作用を検定した p 値。$p < 0.10$ の場合、部分集団の比較を行った。
添付資料 5.3.3.3.04 Table 11 引用

表 2.7.6. 19-8　高齢女性と高齢男性での ID-14283 の薬物動態パラメータの比較
（薬物動態解析対象集団）

		比較	LS Mean [a]						
		被験群	被験群		対照群		被験群／対照群		
	パラメータ	v.s. 対照群	n		n		(%) [b]	90%CI [c]	p 値 [d]
ID-14283	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	4	27.0	5	24.7	109.25	(79.90, 149.37)	0.7344
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	4	30.4	5	27.4	111.19	(82.23, 150.36)	0.6829
	C_{max} (ng/mL)	高齢女性 v.s. 高齢男性	4	4.64	5	4.69	98.78	(72.70, 134.23)	0.6059

ルラシドン 20 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを比較した。
非高齢者のデータには、DIZ-G250 試験のデータを用いた。
a) ANOVA による最小二乗平均値。自然対数変換したパラメータの平均値を逆対数変換した（幾何平均値）。
b) 自然対数変換したパラメータの比（%）を逆対数変換した。
c) 自然対数変換したパラメータの比（%）の 90%信頼区間を逆対数変換した。
d) 年齢と性別の交互作用を検定した p 値。$p < 0.10$ の場合、部分集団の比較を行った。
添付資料 5.3.3.3.04 Table 12 引用

19.4　安全性

19.4.1　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（probably not）」「関連なし（definitely not）」の 5 段階で判定した。このうち「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とした。

(1) 概要

治験薬を投与された 12 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. 19-9 に示した。治験全体で有害事象は 12 名中 6 名（50.0%）に 6 件発現し、このうち副作用は 1 名（8.3%）1 件であった。ルラシドン 20 mg 投与では 9 名中 4 名（44.4%）に 4 件、プラセボ投与では 3 名中 2 名（66.7%）に 2 件の有害事象が発現し、プラセボ投与の 1 名（33.3%）1 件は副作用であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。治験中止に至った有害事象はなく、死亡、その他重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6. 19-9　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 20 mg N=9		Placebo N=3		全体 N=12	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
有害事象	4 (44.4)	4	2 (66.7)	2	6 (50.0)	6
軽度	4	4	2	2	6	6
中等度	0		0		0	
重度	0		0		0	
副作用	0		1 (33.3)	1	1 (8.3)	1
治験中止に至った有害事象	0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0	

添付資料 5.3.3.3.04 Table 13 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 19-10 に示した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり、ルラシドン投与では 9 名中 2 名（22.2%）、プラセボ投与では 3 名中 1 名（33.3%）にみられた。頭痛以外の有害事象が発現した被験者はいずれも 1 名のみであった。

表 2.7.6. 19-10　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 20 mg		Placebo		全体	
SOC	N=9		N=3		N=12	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	4 (44.4%)		2 (66.7%)		6 (50.0%)	
神経系障害	2 (22.2%)		1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)
頭痛	2 (22.2%)		1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)
胃腸障害	1 (11.1%)				1 (8.3%)	
消化不良	1 (11.1%)				1 (8.3%)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1%)				1 (8.3%)	
関節痛	1 (11.1%)				1 (8.3%)	
腎および尿路障害			1 (33.3%)		1 (8.3%)	
頻尿			1 (33.3%)		1 (8.3%)	

被験者数 (%)
MedDRA/J ver. 10.1
添付資料 5.3.3.3.04 Table 14、14.3-1d（section 14）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。

19.4.2　安全性に関連する他の観察項目

血清中プロラクチンの平均値及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.6. 19-11 に示した。ルラシドン 20 mg 投与では、投与後 2 時間から平均プロラクチン値の上昇がみられた。投与 4 時間後にプロラクチンの平均変化量は 50.4 ng/mL（範囲：13.5～131.6 ng/mL）と最も大きくなり、以降、プロラクチンは徐々に減少して、投与後 12 時間までにほとんどの被験者で、投与後 24 時間にはすべての被験者でベースラインと同程度の値に回復した。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。

本治験と同様のプロラクチンの上昇は、複数の先行試験で確認されており、これらの試験では、投与後約 1 時間で最大の上昇がみられ、投与後 24 時間までにベースラインと同程度の値への回復がみられた。

表 2.7.6. 19-11　プロラクチン（ng/mL）の推移（安全性解析対象集団）

		LUR 20 mg N=9	Placebo N=3
投与前	平均値	6.6	5.1
	SD	2.37	1.46
投与後 1 時間	平均値	5.8	4.6
	SD	2.13	1.45
	平均変化量	-0.8	-0.6
	SD	0.94	0.23
投与後 2 時間	平均値	20.2	4.6
	SD	22.46	1.56
	平均変化量	13.6	-0.5
	SD	22.25	0.36
投与後 4 時間	平均値	57.1	4.4
	SD	35.87	1.49
	平均変化量	50.4	-0.7
	SD	35.28	0.32
投与後 6 時間	平均値	39.5	5.8
	SD	19.52	0.81
	平均変化量	32.9	0.6
	SD	19.55	0.78
投与後 8 時間	平均値	22.6	5.5
	SD	9.41	2.04
	平均変化量	16.0	0.3
	SD	9.61	0.59
投与後 12 時間	平均値	9.2	5.9
	SD	2.54	0.71
	平均変化量	2.6	0.8
	SD	2.80	1.48
投与後 24 時間	平均値	4.8	6.3
	SD	1.37	1.21
	平均変化量	-1.8	1.2
	SD	1.49	1.36

添付資料 5.3.3.3.04 Table 14.4.6-1（section 14）引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（空腹時血糖）に関連する項目を含め、特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、体重、12 誘導心電図検査を含め、特に変動はみられなかった。

19.5　まとめ

健康高齢者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安全性及び忍容性

を評価し、ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態を健康高齢者と健康非高齢者及び健康高齢男性と健康高齢女性で比較検討した。

- ルラシドン 20 mg 単回経口投与後、健康高齢者の血清中ルラシドンの t_{max} の中央値は 3.00 時間で、非高齢者と同様であった。$t_{1/2}$ は、健康高齢者［27.8 時間（7 名）］では健康非高齢者［39.7 時間（10 名）］と比較して短縮した。
- ルラシドンの $AUC_{0-\infty}$について高齢女性と非高齢女性で差がみられたのを除き、ルラシドンと ID-14283 の AUC（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）及び C_{max} には高齢者と非高齢者で臨床的に意義のある差はないことが示された。
- ルラシドンの $AUC_{0-\infty}$に高齢女性と高齢男性で差がみられたのを除き、ルラシドンと ID-14283 の AUC（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）及び C_{max} には高齢女性と高齢男性で臨床的に意義のある差はないことが示された。
- 有害事象は 12 名中 6 名（50.0%）に 6 件発現し、ルラシドン 20 mg 投与では 9 名中 4 名（44.4%）に、プラセボ投与では 3 名中 2 名（66.7%）であった。最も多くみられた有害事象は頭痛であり、ルラシドン投与では 9 名中 2 名（22.2%）、プラセボ投与では 3 名中 1 名（33.3%）にみられた。頭痛以外の有害事象が発現した被験者はいずれも 1 名のみであった。有害事象の程度はすべて軽度であった。治験中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象はなかった。
- ルラシドン 20 mg 投与では明らかなプロラクチン値の上昇傾向がみられたが、プロラクチン値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。その他、耐糖能（空腹時血糖）に関連する項目を含む臨床検査値、バイタルサイン、体重、診察、12 誘導心電図検査のいずれについても、特に変動はみられず、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忍容性は良好であった。

20. 国内食事の影響検討試験#2（FE-J054）

評価資料 5.3.3.4.01

20.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

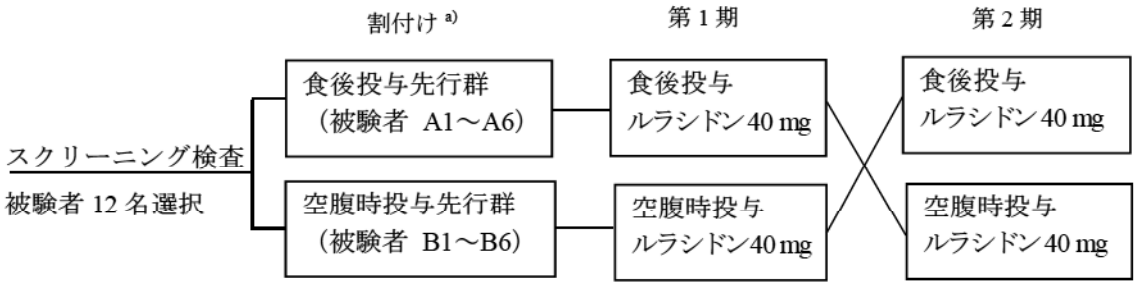
試験の目的

健康成人男性志願者を対象として、ルラシドン 40 mg を単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討する。

試験デザイン

非盲検、無作為化、2 用法 2 期クロスオーバー

図 2.7.6. 20-1　治験のフローチャート



a) 被験者を食後投与先行群と空腹時投与先行群に割り付け、第 1 期と第 2 期に投与方法を変えて実施した。

治験期間

スクリーニング検査は第 1 期 Day 1 の前 1 ヵ月（30 日）以内に実施した。休薬期間（第 1 期 Day 2 から第 2 期 Day −1 まで）を 6 日間以上とした。本治験では、休薬期間はいずれの被験者も 13 日間であった。

対象

健康成人男性志願者

【選択基準】

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者
3) スクリーニング検査時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者「BMI = 体重（kg） ÷ [身長（m）]^2 」

4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

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

目標被験者数

12 名（食後投与先行群 6 名、空腹時投与先行群 6 名）

［目標被験者数の設定根拠］

FDA ガイダンス「Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies」（2002 年 12 月）

を参考に 12 名とした。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

(1) 投与量

ルラシドン 40 mg 錠 1 錠

(2) 投与方法及び投与期間

以下のいずれかの方法で投与した。6 日間以上の休薬期間（第 1 期 Day 2 から第 2 期 Day −1 まで）を置いて、もう一方の投与方法で投与した。休薬期間はいずれの被験者も 13 日間であった。

a) 空腹時投与：10 時間以上絶食した後、約 150 mL の水と共に経口投与する。
b) 食後投与：朝食開始 30 分後に、約 150 mL の水と共に経口投与する。朝食は低脂肪食（700 kcal 以下、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下）とする。朝食までは 10 時間以上の絶食とする。

［投与量及び投与方法の設定根拠］

投与量及び投与方法は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）（以下、「後発医薬品の BE ガイドライン」）及び「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日医薬審発第 796 号）を参考に設定した。国内 BE 試験（BE-J053）で、健康成人に 40 mg を食後投与した場合の忍容性が確認されている。また、国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）で、空腹時投与は食後投与より曝露が低下することが示されている。これらの結果から、投与量は 1 投与単位である 40 mg とした。投与方法はルラシドンの投与経路である経口投与とした。

［投与期間の設定根拠］

休薬期間は、40 mg 錠を 1 錠投与したときの $t_{1/2}$ は約 22 時間であった（BE-J053）ことから、「後発医薬品の BE ガイドライン」を参考に、$t_{1/2}$ の 5 倍以上の 6 日間以上と設定した。

併用治療

第 1 期投与 7 日前より事後検査終了時までは、治験薬以外の薬剤（被験者による使用を含む）を投与しないこととした。ただし、有害事象の処置などでやむを得ず薬剤を投与する場合は、治験責任医師又は治験分担医師は症例報告書に使用薬剤名、投与期間、投与経路及び使用理由を記載することとした。なお、本治験では治験薬以外の薬剤の投与はなかった。

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：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン及び 12 誘導心電図：異常変動の有無を評価した。

表 2.7.6. 20-1　調査、観察、検査項目及び時期

項目	スクリーニング検査	第 1 期及び第 2 期 [a]													事後検査 [b]
		Day -2	Day -1	Day 1									Day 2		Day 3	Day 8-11
		午後		投与前	9:00 (0 hr)	9:30 (0.5 hr)	10:00 (1 hr)	10:30 (1.5 hr)	11:00 (2 hr)	13:00 (4 hr)	15:00 (6 hr)	17:00 (8 hr)	21:00 (12 hr)	9:00 (24 hr)	21:00 (36 hr)	9:00 (48 hr)	
入院期間	通院	入院	←												退院	通院
同意の取得	●															
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)
診察 [d]	●		●	●					●	●				●		●	●
治験薬投与					●												
身長・体重	●																
バイタルサイン	●		●	●					●					●		●	●
12 誘導心電図	●			●										●			●
臨床検査 血液学的検査	●		●											●			●
臨床検査 血液生化学的検査 [e]	●		●											●			●
臨床検査 内分泌学的検査	●		●											●			●
臨床検査 尿検査	●		●											●			●
免疫学的検査	●																
尿中薬物検査	●																
薬物濃度測定（血清）				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象					←												→

治験薬を 9:00 に投与した場合の各項目の実施時刻を示した。

a) 休薬期間（第 1 期 Day 2 から第 2 期 Day −1 まで）は 6 日間以上とした。

b) 第 2 期 Day 8〜11 のいずれか 1 日のみ実施した。

c) Day −1 の朝食は採血などの終了後とした。Day 1 の朝食は食後投与の場合のみ摂取とした。Day 1 の昼食、Day 2 及び 3 の朝食は、それぞれ投与 4、24 及び 48 時間後の採血などの終了後とした。

d) 診察は規定した時期以外にも自覚症状・他覚所見などから治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した時に実施した。

e) HbA1c はスクリーニング検査時のみ測定した。

評価項目

(1) 薬物動態

ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）の以下のパラメータとした。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。

C_{max}、AUC_{0-48}、$AUC_{0-\infty}$、k_{el}（λz）、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、Vz/F

また、C_{max} 及び AUC_{0-48} の空腹時投与に対する食後投与の比（それぞれ「C_{max} 比」、「AUC 比」）並びに C_{max}、AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$について、ルラシドンに対する各代謝物の比（それぞれ、「MRC_{max}」、「$MRAUC_{0-48}$」、「$MRAUC_{0-\infty}$」）を算出した。

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態評価

治験薬を投与された被験者のうち以下の被験者以外を、薬物動態の評価対象とした。

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

2) 安全性評価

治験薬を投与されたすべての被験者を、安全性の評価対象とした。

(2) 薬物動態評価項目

1) 薬物動態に関する結果の表示

薬物動態評価対象被験者について、血清中薬物濃度及び薬物動態パラメータ（未変換データ）及びそれらの要約統計量（被験者数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値）、変動係数（CV）、幾何平均値及び幾何平均値の CV を算出した。

2) 食事の影響の検討方法

各薬物動態パラメータの対数変換値について食後投与と空腹時投与の平均値の差（点推定値）を求め、更に分散分析により得られる残差分散の値を用いてその 90%信頼区間及び 95%信頼区間を算出した。ただし、t_{max} については未変換値をノンパラメトリック法で解析し、差の中央値とその 90%信頼区間及び 95%信頼区間を算出した。

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、食後投与と空腹時投与の平均値又は中央値の差の 90%信頼区間及び 95%信頼区間を指標として、食後投与と空腹時投与の薬物動態を比較検討した。評価に際しては、「後発医薬品の BE ガイ

ドライン」の同等性判定基準を参考とした。

(3) 安全性評価項目

1) 有害事象及び副作用

有害事象は MedDRA/J Version 13.0 を用いて、SOC 別、PT 別に、食後投与及び空腹時投与ごとに重症度及び治験薬との関連性別の発現被験者数を集計した。

2) 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

計量値は、食後投与及び空腹時投与ごとに投与前及び投与後の値の要約統計量を算出した。計数値（順序分類値）は、食後投与及び空腹時投与ごとに投与前及び投与後の値の頻度を集計した。

(4) 有意水準

本治験では、統計学的推定により主要な検討を行った。推定には信頼係数 90%及び 95%両側信頼区間を用いた。

実施国及び実施医療機関

日本の 1 医療機関

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

20.2 治験対象被験者

20.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 20-2 に示した。同意を取得した 28 名のうち 12 名（食後投与先行群 6 名、空腹時投与先行群 6 名）が無作為化され、治験薬を投与された。食後先行投与群の 1 名が第 1 期の投与後、第 2 期に来院しなかったため中止となった。他の 11 名は治験を完了した。

表 2.7.6. 20-2　被験者の内訳

	食後投与先行群	空腹時投与先行群	全体
第 1 期投与	6	6	12
第 1 期に中止	1	0	1
第 2 期投与	5	6	11
第 2 期に中止	0	0	0
治験完了	5	6	11

添付資料 5.3.3.4.01 Table 10.1-1 引用

20.2.2 解析対象集団

治験薬が投与された全被験者 12 名を安全性の評価対象とした。また、第 2 期開始前に中止し、第 2 期のデータが得られなかった 1 名を除く 11 名を薬物動態の評価対象とした。

20.2.3 被験者背景

安全性評価対象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. 20-3 に示した。

表 2.7.6. 20-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性評価対象被験者）

項目	食後投与先行群 N=6	空腹時投与先行群 N=6	全体 N=12
年齢（歳）	28.3 ± 4.46	27.7 ± 6.06	28.0 ± 5.08
身長（cm）	173.38 ± 3.015	174.38 ± 6.976	173.88 ± 5.150
体重（kg）	63.70 ± 5.609	65.47 ± 7.085	64.58 ± 6.162
BMI	21.17 ± 1.442	21.50 ± 1.568	21.34 ± 1.447

平均値 ± SD
添付資料 5.3.3.4.01 Table 10.4-1 引用

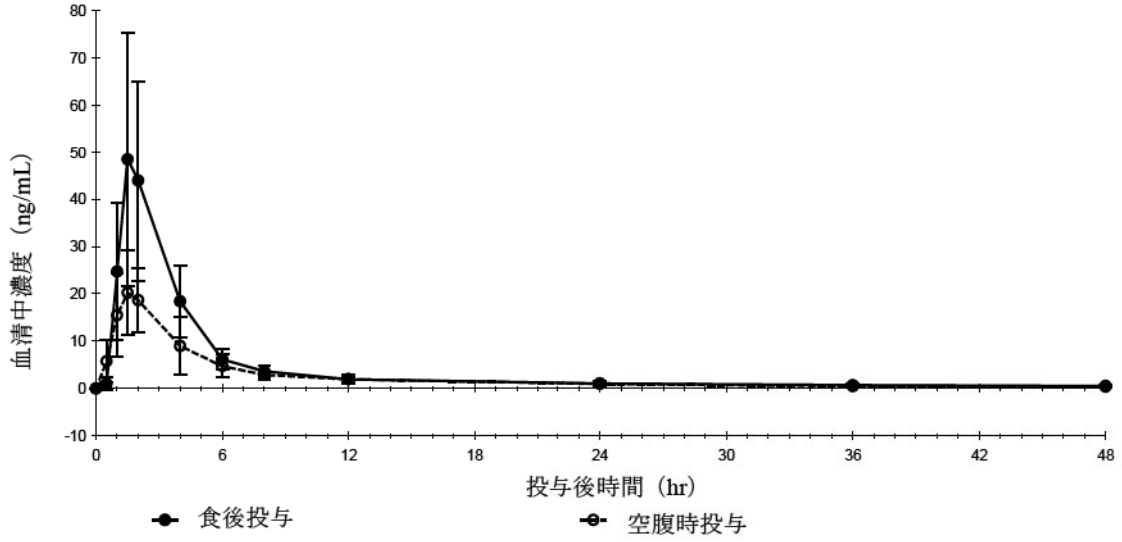
20.3 薬物動態

(1) 血清中ルラシドンの薬物動態

血清中ルラシドンの濃度推移を図 2.7.6. 20-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 20-4 に、食事の影響評価を表 2.7.6. 20-5 に示した。ルラシドンの血清中濃度は、食後投与の方が空腹時投与よりも高く、いずれも投与後約 1.5 時間で C_{max} に達し、その後はそれぞれ約 22 時間及び約 16 時間の半減期で消失した。

薬物動態に対する食事の影響を、薬物動態パラメータの空腹時投与に対する食後投与の比から評価した。C_{max}、AUC_{0-48}、及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値比（食後投与／空腹時投与）は、237%、166%、及び169%であった。その他のパラメータでは、$t_{1/2}$の幾何平均値比は143%となり、CL/F、k_{el}（λz）、及びVz/Fの幾何平均値比は59%、70%、及び85%であったが、t_{max}及びMRTでは食後投与と空腹時投与で大きな違いはなかった。C_{max}、AUC_{0-48}、及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値比（食後投与／空腹時投与）の90%信頼下限がそれぞれ100%を超えていることから、食後投与で曝露が増加することが示された。

図 2.7.6. 20-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態評価対象被験者）



平均値 ± SD
添付資料 5.3.3.4.01 Figure 11.2-1 引用

表 2.7.6. 20-4　血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象被験者）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	AUC_{0-48} 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	λz（1/hr）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）	MRT（hr）	CL/F（L/hr）	Vz/F（L）
食後投与	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	平均値	52.732	2.731	193.197	1.740	212.371	0.0338	22.446	1.82	13.809	207.18	6392.7
	標準偏差	21.920	1.748	66.180	0.470	76.131	0.0108	6.991	0.75	5.440	60.78	1691.2
	最小値	28.02	1.35	130.48	1.10	136.33	0.019	12.55	1.5	8.07	104.1	2826
	中央値	47.140	2.121	177.790	1.619	194.151	0.0310	22.388	1.50	12.614	206.03	6907.3
	最大値	108.99	7.56	358.80	2.57	384.43	0.055	37.18	4.0	24.94	293.4	8420
	変動係数	41.6	64.0	34.3	27.0	35.8	32.0	31.1	41.3	39.4	29.3	26.5
	幾何平均	49.412	2.400	184.845	1.684	201.845	0.0323	21.477	1.73	12.977	198.17	6140.4
	幾何平均の変動係数	37.8	52.5	30.6	27.0	33.3	32.2	32.2	30.8	37.2	33.3	32.6
空腹時投与	N	11		11		11	11	11	11	11	11	11
	平均値	22.097		115.993		125.637	0.0500	15.974	1.86	13.531	363.81	7658.4
	標準偏差	8.647		39.098		47.056	0.0199	6.403	0.78	5.005	143.00	2445.1
	最小値	11.99		61.27		62.64	0.022	8.15	1.0	7.83	184.8	3754
	中央値	21.340		119.695		127.247	0.0421	16.463	1.50	14.020	314.35	7253.0
	最大値	34.89		178.82		216.48	0.085	30.92	4.0	24.85	638.6	12814
	変動係数	39.1		33.7		37.5	39.9	40.1	41.7	37.0	39.3	31.9
	幾何平均	20.585		109.742		117.667	0.0466	14.885	1.75	12.757	339.94	7300.0
	幾何平均の変動係数	41.2		36.8		40.0	41.2	41.2	35.5	37.0	40.0	34.0

C_{max} 比：C_{max} の空腹時投与に対する食後投与の比
AUC_{0-48} 比：AUC_{0-48} の空腹時投与に対する食後投与の比
添付資料 5.3.3.4.01 Table 11.2-2 引用

表 2.7.6. 20-5　食事の影響評価（薬物動態評価対象被験者）

従属変数	食後投与の最小二乗幾何平均	空腹時投与の最小二乗幾何平均	食事条件による比（%）	90%CI 下限	90%CI 上限	95%CI 下限	95%CI 上限
Ln (AUC_{0-48})	185.523	111.718	166.06	146.96	187.65	142.82	193.09
Ln ($AUC_{0-\infty}$)	202.666	119.935	168.98	149.71	190.73	145.52	196.22
Ln (CL/F)	197.369	333.514	59.18	52.43	66.80	50.96	68.72
Ln (C_{max})	49.682	20.941	237.25	179.67	313.28	168.35	334.34
Ln ($t_{1/2}$)	21.506	15.058	142.82	125.56	162.46	121.83	167.44
Ln (λ_z)	0.032	0.046	70.02	61.55	79.64	59.72	82.08
Ln (MRT)	13.010	12.800	101.64	91.37	113.06	89.12	115.92
Ln (V_z/F)	6123.752	7245.244	84.52	74.77	95.54	72.66	98.32

従属変数	食後投与の中央値（hr）	空腹時投与の中央値（hr）	食事条件による差*の中央値（hr）	90%CI 下限	90%CI 上限	95%CI 下限	95%CI 上限
t_{max}	1.5	1.5	0	-0.5	0.25	-1.25	1

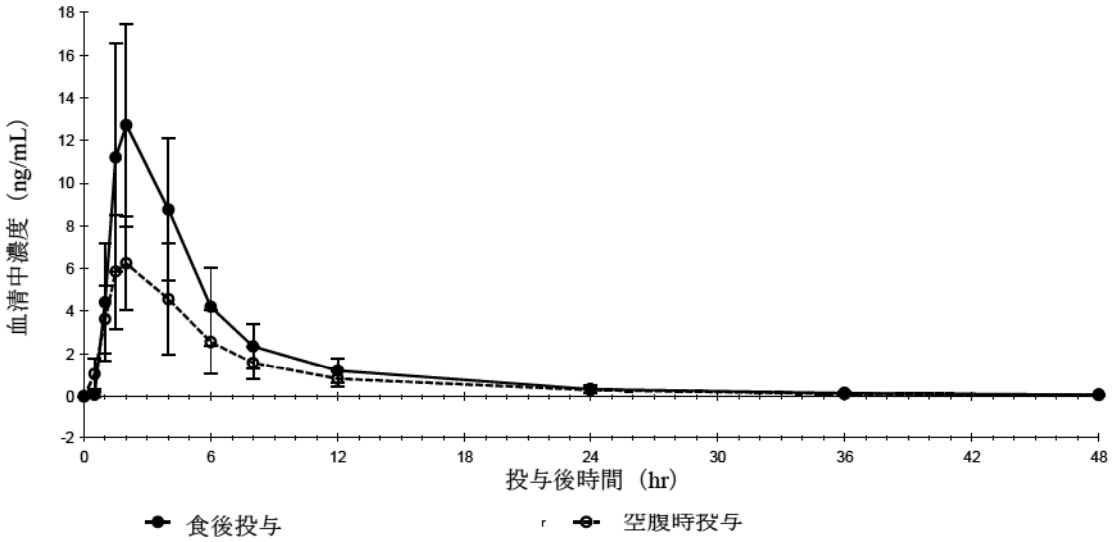
*：食後投与−空腹時投与

添付資料 5.3.3.4.01 Table 11.2-4 引用

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

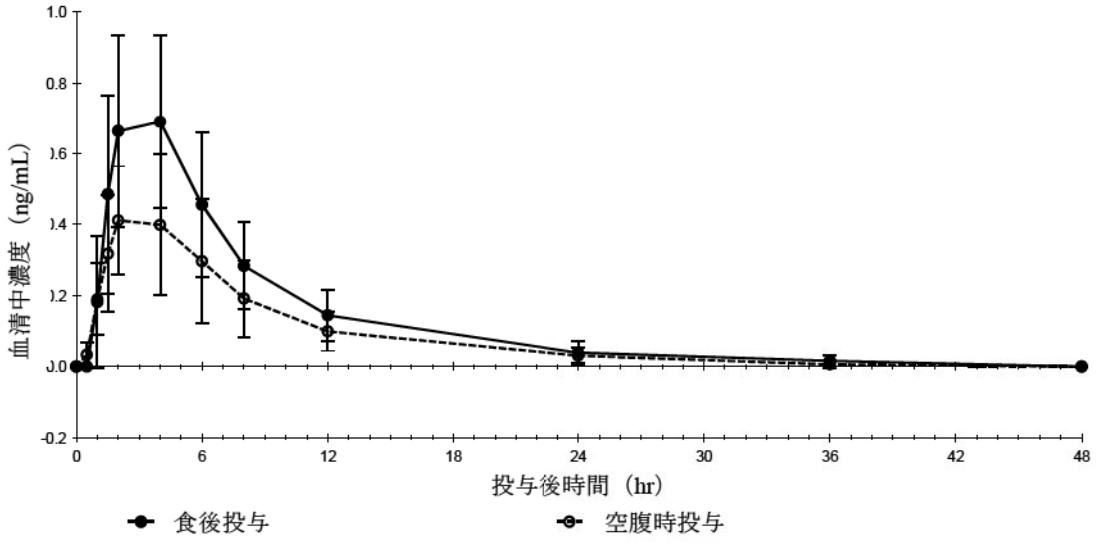
ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度を図 2.7.6. 20-3～図 2.7.6. 20-5 に、血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 20-6～表 2.7.6. 20-8 に示した。ルラシドンの代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）はいずれも食事により曝露が増加したが、ルラシドンに対する各代謝物の比（MRC_{max}、$MRAUC_{0-48}$ 及び $MRAUC_{0-\infty}$）は食後投与と空腹時投与で大きな違いはなかった。

図 2.7.6. 20-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態評価対象被験者）



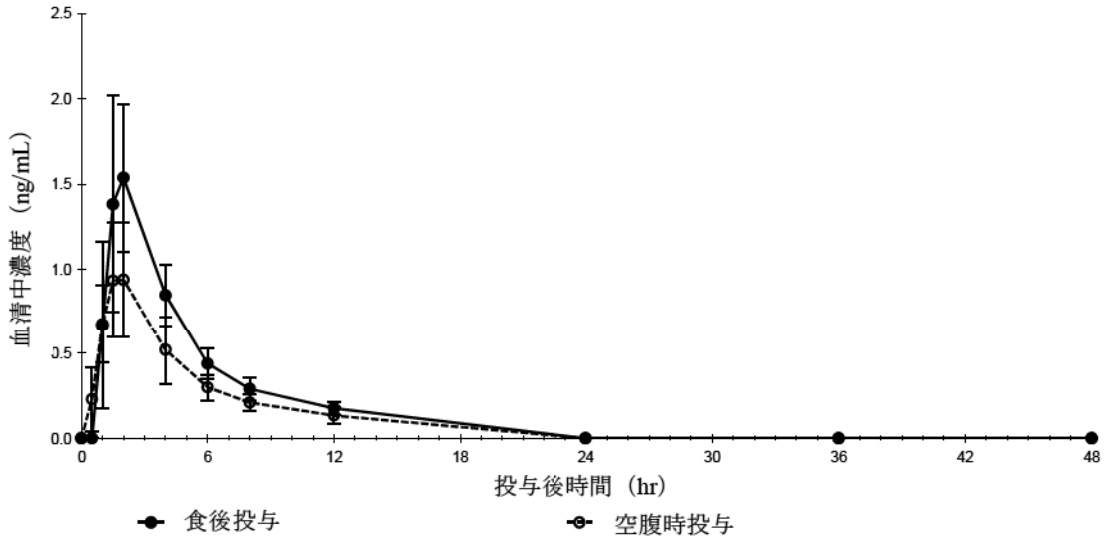
平均値 ± SD
添付資料 5.3.3.4.01 Figure 11.2-1 引用

図 2.7.6. 20-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態評価対象被験者）



平均値 ± SD
添付資料 5.3.3.4.01 Figure 11.2-1 引用

図 2.7.6. 20-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態評価対象被験者）



平均値 ± SD
添付資料 5.3.3.4.01 Figure 11.2-1 引用

表 2.7.6. 20-6　血清中 ID-14283 の薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象被験者）

化合物	食事条件		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	AUC_{0-48} 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	λz（1/hr）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）	MRT（hr）
ID-14283	食後投与	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		平均値	14.017	2.313	72.607	1.754	73.848	0.0643	11.145	2.18	7.858
		標準偏差	3.718	1.321	21.893	0.526	22.474	0.0129	2.058	0.93	1.351
		最小値	9.93	1.22	38.70	1.09	39.50	0.049	7.50	1.5	6.23
		中央値	14.020	1.931	74.185	1.683	75.239	0.0620	11.179	2.00	7.908
		最大値	21.61	6.05	103.57	2.69	105.05	0.092	14.11	4.0	10.66
		変動係数	26.5	57.1	30.2	30.0	30.4	20.1	18.5	42.6	17.2
		幾何平均	13.595	2.097	69.273	1.688	70.402	0.0632	10.965	2.04	7.757
		幾何平均の変動係数	26.1	44.3	34.3	29.5	34.6	19.4	19.4	37.1	16.9
ID-14283	空腹時投与	N	11		11		11	11	11	11	11
		平均値	6.946		43.971		45.005	0.0702	10.425	2.00	9.439
		標準偏差	2.588		16.650		17.203	0.0182	2.358	0.71	2.170
		最小値	3.57		21.88		22.02	0.053	7.01	1.5	6.95
		中央値	7.380		38.538		39.864	0.0633	10.943	2.00	8.987
		最大値	11.25		74.57		76.73	0.099	13.11	4.0	13.13
		変動係数	37.3		37.9		38.2	26.0	22.6	35.4	23.0
		幾何平均	6.484		41.048		41.947	0.0682	10.159	1.92	9.216
		幾何平均の変動係数	41.4		41.3		41.9	24.8	24.8	28.7	23.2

C_{max} 比：C_{max} の空腹時投与に対する食後投与の比
AUC_{0-48} 比：AUC_{0-48} の空腹時投与に対する食後投与の比
添付資料 5.3.3.4.01 Table 11.2-2 引用

表 2.7.6. 20-7　血清中 ID-14326 の薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象被験者）

化合物	食事条件		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	AUC_{0-48} 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	λz（1/hr）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）	MRT（hr）
ID-14326	食後投与	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		平均値	0.781	1.920	6.127	1.659	6.186	0.1292	6.256	2.95	8.589
		標準偏差	0.230	1.117	2.501	0.585	2.595	0.0566	2.383	1.23	2.589
		最小値	0.39	1.15	2.86	1.00	2.80	0.065	3.09	1.0	5.20
		中央値	0.770	1.413	6.693	1.509	6.805	0.1157	5.992	4.00	8.469
		最大値	1.11	4.95	10.07	2.94	10.25	0.224	10.68	4.0	14.04
		変動係数	29.5	58.2	40.8	35.3	42.0	43.8	38.1	41.8	30.1
		幾何平均	0.747	1.725	5.647	1.575	5.670	0.1192	5.814	2.67	8.246
		幾何平均の変動係数	33.3	46.9	45.4	34.1	47.2	43.3	43.3	53.6	30.7
ID-14326	空腹時投与	N	11		11		11	11	11	11	11
		平均値	0.472		3.991		4.075	0.1183	6.621	2.50	9.268
		標準偏差	0.196		1.912		1.945	0.0447	2.299	0.97	2.720
		最小値	0.22		1.58		1.55	0.066	3.52	1.5	5.51
		中央値	0.410		3.700		3.815	0.1040	6.662	2.00	10.035
		最大値	0.75		7.97		8.12	0.197	10.49	4.0	14.88
		変動係数	41.6		47.9		47.7	37.8	34.7	39.0	29.3
		幾何平均	0.433		3.585		3.658	0.1111	6.240	2.35	8.915
		幾何平均の変動係数	46.8		52.9		53.3	38.1	38.1	36.2	30.0

C_{max} 比：C_{max} の空腹時投与に対する食後投与の比
AUC_{0-48} 比：AUC_{0-48} の空腹時投与に対する食後投与の比
添付資料 5.3.3.4.01 Table 11.2-2 引用

表 2.7.6. 20-8　血清中 ID-11614 の薬物動態パラメータ（薬物動態評価対象被験者）

化合物	食事条件		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	AUC_{0-48} 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	λz（1/hr）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）	MRT（hr）
ID-11614	食後投与	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		平均値	1.677	1.782	7.795	1.523	7.755	0.1767	4.158	2.05	6.033
		標準偏差	0.360	0.906	1.228	0.479	1.376	0.0460	1.014	0.69	0.979
		最小値	1.16	1.11	5.98	1.05	5.67	0.123	2.65	1.5	4.22
		中央値	1.800	1.393	7.618	1.305	7.278	0.1537	4.510	2.00	5.815
		最大値	2.23	4.29	9.48	2.55	9.65	0.262	5.62	4.0	7.73
		変動係数	21.5	50.8	15.8	31.5	17.7	26.1	24.4	33.6	16.2
		幾何平均	1.641	1.641	7.707	1.464	7.643	0.1715	4.041	1.97	5.959
		幾何平均の変動係数	22.5	40.9	15.9	29.0	18.1	25.8	25.8	27.4	16.8
ID-11614	空腹時投与	N	11		11		11	11	11	11	11
		平均値	1.052		5.427		5.675	0.1387	5.381	1.86	7.260
		標準偏差	0.336		1.369		1.252	0.0422	1.435	0.78	1.625
		最小値	0.52		3.48		4.03	0.090	3.07	1.0	5.11
		中央値	0.980		5.465		5.786	0.1185	5.849	1.50	7.361
		最大値	1.55		7.90		8.25	0.226	7.69	4.0	10.40
		変動係数	31.9		25.2		22.1	30.4	26.7	41.7	22.4
		幾何平均	1.000		5.264		5.552	0.1335	5.194	1.75	7.096
		幾何平均の変動係数	35.3		26.8		22.1	29.2	29.2	35.5	22.7

C_{max} 比：C_{max} の空腹時投与に対する食後投与の比
AUC_{0-48} 比：AUC_{0-48} の空腹時投与に対する食後投与の比
添付資料 5.3.3.4.01 Table 11.2-2 引用

20.4 安全性

20.4.1 有害事象

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

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

(1) 概要

治験薬が投与された 12 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6. 20-9 に示した。有害事象は食後投与で 12 名中 10 名に 11 件、空腹時投与で 11 名中 6 名に 6 件発現し、食後投与で発現割合が高かった。

死亡した被験者及び重篤な有害事象の発現はみられなかった。

表 2.7.6. 20-9　有害事象の発現状況（安全性評価対象被験者）

	食後投与 N=12		空腹時投与 N=11	
	発現被験者数	発現件数	発現被験者数	発現件数
有害事象	10	11	6	6
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
副作用	10	10	6	6
死亡に至った副作用	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0

添付資料 5.3.3.4.01 Table 12.1-1 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を重症度別に表 2.7.6. 20-10 に示した。食後投与では、傾眠が 10 名、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名に、空腹時投与では傾眠が 6 名に発現した。傾眠は食後投与及び空腹時投与のいずれにも認められたが、食後投与（12 名中 10 名）が空腹時投与（11 名中 6 名）より多く、また、中等度の傾眠が食後投与にのみ発現した。なお、いずれの有害事象も処置なく消失又は回復しており、臨床上大きな問題となるものではなかった。

表 2.7.6. 20-10　有害事象の重症度別発現被験者数（安全性評価対象被験者）

		食後投与 N=12								空腹時投与 N=11							
		有害事象				副作用				有害事象				副作用			
SOC	PT	軽	中	重	計	軽	中	重	計	軽	中	重	計	軽	中	重	計
合計		8	2	0	10	9	1	0	10	6	0	0	6	6	0	0	6
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	傾眠	9	1	0	10	9	1	0	10	6	0	0	6	6	0	0	6

MedDRA/J Ver.13.0
軽：軽度、中：中等度、重：重度
複数発現した場合、最も重い重症度で集計した。
全体では、被験者ごとのいずれかの有害事象又は副作用のうち最も重い評価で集計した。
添付資料 5.3.3.4.01 Table 12.1-2 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

20.4.2　安全性に関連する他の観察項目

臨床検査では、第 2 期の事後検査で 1 名の被験者に CK の異常高値が認められた。この被験者の CK は、投与前日から第 2 期投与 24 時間後（Day 2）まで 30～50 U/L で推移していたが、事後検査（Day 8）で異常高値（935 U/L）を示した。この異常高値は、有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、表 2.7.6. 20-10 参照）と判定された。その後、Day 16 での追跡検査で回復が確認された。なお、本事象は治験薬投与から時間が経ってから発現していることから治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。その他にはプロラクチン、耐糖能に関連するグルコース、脂質代謝に関連するトリグリセリド及びコレステロールを含め、臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図では異常が認められた被験者はなかった。

20.5　まとめ

健康成人男性志願者を対象に、ルラシドン 40 mg をクロスオーバー法により食後及び空腹時に単回経口投与したときの、ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性について検討した。

- 空腹時投与と比べて食後投与の C_{max} は 2.4 倍、AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.7 倍であったが、t_{max} は食事による影響を受けなかった。このことから、ルラシドン 40 mg 投与後の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与に比べて食後投与では曝露が増加

することが示された。

- 有害事象は食後投与で 12 名中 10 名に、空腹時投与で 11 名中 6 名に発現した。食後投与での有害事象は、傾眠が 10 名、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名に、空腹時投与では傾眠が 6 名に発現した。傾眠は食後投与及び空腹時投与のいずれにも認められたが、発現割合は食後投与（12 名中 10 名）が空腹時投与（11 名中 6 名）より高く、また、中等度の傾眠が食後投与でのみ発現した。いずれの有害事象も処置なく消失又は回復しており、臨床上大きな問題となるものではなかった。
- 死亡を含む重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現はみられなかった。
- 有害事象として報告された CK の異常高値以外の臨床検査項目については、プロラクチン、耐糖能及び脂質に関連する項目を含め、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 12 誘導心電図検査についても異常が認められた被験者はなかった。

21. 海外食事の影響検討試験#1（FE-G267）

参考資料 5.3.3.4.02

21.1 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、統合失調感情障害又は統合失調症様障害を有する患者に対し、ルラシドン 120 mg を食後及び絶食時に反復投与し、定常状態の薬物動態に及ぼす様々な食事条件（カロリー、脂肪）の影響を絶食時と比較する。

副次目的：

- 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害を有する患者に対し、ルラシドン 120 mg を食後及び絶食時に反復投与し、様々な食事条件（カロリー、脂肪）での安全性を絶食時と比較する。

試験デザイン

非盲検、無作為化、6 群 6 期クロスオーバー

図 2.7.6. 21-1　治験のフローチャート

スクリーニング期	ウォッシュアウト期	投与 1 期～6 期		再安定化期	退院	事後観察期
Day −14～−6	Day −5～−1	Day 1～4（1 期 Day 1～4）	Day 5（1 期 Day 5）	Day 31～33	Day 34	Day 48 (±3 日)
		Day 6～9（2 期 Day 1～4）	Day 10（2 期 Day 5）			
		Day 11～14（3 期 Day 1～4）	Day 15（3 期 Day 5）			
		Day 16～19（4 期 Day 1～4）	Day 20（4 期 Day 5）			
		Day 21～24（5 期 Day 1～4）	Day 25（5 期 Day 5）			
		Day 26～29（6 期 Day 1～4）	Day 30（6 期 Day 5）			

各期 Day 1、2： LUR 120 mg＋ 食事	各期 Day 5： LUR 120 mg＋ 食事又は絶食
各期 Day 3、4： LUR 120 mg＋ 食事又は絶食	

適格性調査	適格性確認	各期 Day 1～4：安全性評価 各期 Day 3、4：薬物動態評価	各期 Day 5：安全性評価 各期 Day 5：薬物動態評価	安全性評価 6 期 Day 5 投与後 24 時間：薬物動態評価 向精神薬再開	安全性評価	安全性評価
向精神薬徐々に減量	向精神薬ウォッシュアウト					

LUR：ルラシドン

ルラシドン 120 mg/日を 1 日 1 回朝食後に 30 日間（投与 1～6 期、各期 5 日間）経口投与した。投与期間中、6 通りの朝食を摂取した（表 2.7.6. 21-1～表 2.7.6. 21-3）。

表 2.7.6. 21-1　投与方法及び食事条件

投与方法 1～6 期（Day 1～30）	食事条件	
LUR 120 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠	A	Day 1、2：低カロリー／高脂肪食、Day 3～5：10 時間絶食下
	B	Day 1～5：低カロリー／高脂肪食
	C	Day 1～5：中カロリー／低脂肪食
	D	Day 1～5：中カロリー／高脂肪食
	E	Day 1～5：高カロリー／低脂肪食
	F	Day 1～5：高カロリー／高脂肪食

表 2.7.6. 21-2　食事条件の内容

	脂肪量	
カロリー量	低（総カロリーの 15%）	高（総カロリーの 50%）
低（350 kcal）		食事条件 A[a)]、食事条件 B
中（500 kcal）	食事条件 C	食事条件 D
高（800～1000 kcal）	食事条件 E	食事条件 F

a)　Day 1 及び Day 2 に摂食、Day 3～5 は絶食

表 2.7.6. 21-3　食事構成群の割付け

食事構成群	1 期	2 期	3 期	4 期	5 期	6 期
1 群	A	B	F	C	E	D
2 群	B	C	A	D	F	E
3 群	C	D	B	E	A	F
4 群	D	E	C	F	B	A
5 群	E	F	D	A	C	B
6 群	F	A	E	B	D	C

対象

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者

【選択基準】

1) 18～65 歳の男女
2) DSM-IV-TR 診断基準で統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害と診断され、過去 6 ヵ月間、臨床的に安定していると治験責任医師が判断した者
3) BMI が 19.5 から 37 までの者
4) 臨床的に重要な臨床検査値異常のない者
5) バイタルサイン測定値に臨床的に重要な異常所見のない者

6) 治験の内容を理解した後、治験への参加を希望し、治験手順開始前に文書同意を得ることができると治験スタッフ及び治験責任医師が判断した者
7) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者：
   - 妊娠可能でない者（閉経後、卵管結紮術後、子宮摘出術後など）
   - Day −5 から退院後 90 日まで禁欲（性交を行わない）を継続する意思がある者
   - Day −5 から退院後 90 日まで有効な二重バリア避妊法（パートナーがコンドームを使用し、女性患者は避妊ペッサリー、避妊用スポンジ、殺精子剤又は避妊リングを使用するなど）を用いる意思がある者
8) 男性の場合、Day −5 から退院後 90 日まで禁欲（性交を行わない）を継続する意思がある、又は有効な避妊法（コンドームなど）を使用する意思がある者。治験期間中及び退院後 90 日まで精子を提供しないことに同意した者。
9) 治験期間中、治験前に使用していた抗精神病薬の休薬を継続できる者
10) 治験実施計画書に規定されているカロリー食の摂食を遵守できる者
11) Day −5 前 3 ヵ月以上、安定した生活環境を有し、退院後に同様の環境へ戻ることに同意している者。一時的に安定した生活環境から離れる場合（精神病による場合など）は、本治験に参加可能とした。長期にわたって住居のない者は参加できない。

【除外基準】

1) 癌又はその疑いのある者
2) 腎機能不全若しくは肝機能不全の合併、又は既往のある者
3) 診察の結果、治験期間中に健康上の問題を引き起こすと治験責任医師が判断した重大な疾患、又は臨床的に重要な所見がある者
4) 治験責任医師により臨床的に重要であると判断された心電図異常の合併、又は既往のある者
5) 抗精神病薬に臨床的に不耐性である者、又はその既往のある者。
6) 登録直前 6 ヵ月間に DSM-IV-TR の診断基準に基づくアルコール依存、又は薬物依存の既往のある者
7) 重大な起立性低血圧（すなわち、起立時に収縮期血圧 30 mmHg 以上の低下及び／又は拡張期血圧 20 mmHg 以上の低下）が認められる者
8) 経口投与されたルラシドンの吸収、代謝、排泄の妨げになりうる内科的若しくは外科的症状（胃腸疾患など）の合併、又は既往（過去 1 年以内）のある者
9) てんかんの既往がある又はてんかん発作を起こす危険性のある者
10) 治験開始前 14 日以内に以下の検査で陽性である者
   - ヒト免疫不全ウイルス（HIV）
   - B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎抗体
   - 尿中薬物依存検査（マリファナ、アンフェタミン、バルビツール酸塩、コカイン、アヘン剤、ベンゾジアゼピン、メタドン）。ただし、ベンゾジアゼピンが陽性でも、

適切に使用されていたと治験責任医師が判断した場合、治験から除外しないこととした。

- 妊娠を示す血清β-hCG（女性のみ）

11) 治験薬投与前 14 日間に特別食（流動食、たん白食、生食など）を摂取した者。本基準に関する質問はメディカルモニターと相談することとした。
12) 他の臨床試験に参加している者、又は治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を投与された者
13) 治験薬投与前 28 日以内から退院までに CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用した者
14) Day −5 の 14 日以内から追跡調査までに QT/QTc 間隔を延長する併用薬を使用した者
15) 神経遮断薬の持続性製剤の投与を受けた者。ただし、最終投与が Day −5 より 1 投与サイクル以上前に終了した場合は除外しないこととした。
16) 絶食又は FDA 標準高脂肪食を含む治験用食の摂取が困難である者
17) 静脈穿刺に耐えられない者
18) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は治験期間中に妊娠する可能性のある女性
19) 治験薬投与前に以下に該当する全血の献血又は失血をした者
    - 治験薬投与前 30 日以内：499 mL 以下
    - 治験薬投与前 56 日以内：500 mL 以上
20) スクリーニング検査時にプロラクチンが 100 ng/mL 以上の者
21) Day −5 から退院まで激しい運動を控える意思がない者
22) 以下のいずれかに該当する者
    - 既往歴又は治験責任医師の判断により暴力行為の重大な危険性、又は自殺行動の重大な危険性のある者
    - 自殺念慮が強い、自己又は他者を傷つける又は器物を破損するおそれがあると治験責任医師が判断した者
23) 臨床的に重要な薬物過敏症の既往歴を有する者

目標被験者数

18 名（6 群、各群 3 名）

［目標被験者数の設定根拠］

6 群に各 3 名の Williams design に基づき 18 名に設定した。検出力は、海外 BE 試験（BE-G263）の結果、$AUC_{(0\text{-}tau)}$ より標準偏差が大きかった C_{max} を基に算出した。1) 予測される平均値の比を 1.00、2) 平均値の差の残差標準偏差を 0.228（BE-G263 試験で得られた値）、3) $\alpha = 0.05$ で各検定を実施すると仮定し、各群を 3 名（計 18 名）とすると、等しくないという帰無仮説を棄却する検出力は 98%であった。n 個の食後群が絶食群と同じである確率は、全群が真に同じと仮定して、0.98^n である。例えば、5 つの食後群が絶食群と同じである確率は $0.98^5 =$ 90%である。

治験薬

ルラシドン 120 mg 錠：1 錠中にルラシドン 120 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回朝食後又は絶食時に 30 日間経口投与

［投与量の設定根拠］

ルラシドンの安全性は、ルラシドン 0.1～100 mg を単回投与、又は 20～80 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した複数の第 1 相試験により評価された。その結果、ルラシドンの忍容性は良好であり、重篤な有害事象は認められなかった。健康成人での最大耐量は 80 mg であった。患者でのルラシドンの最大耐量は健康成人より高く、統合失調症患者では漸増のない固定用量として 400 mg と決定した。

複数の第 2 相試験で、ルラシドンは抗精神病効果及び良好な安全性プロファイルを示した。急性期の精神病患者を対象とした試験（DGX-G279）にて、ルラシドンは他の抗精神病薬と同様の効果を示し、特に体重増加、鎮静／疲労及び錐体外路症状（EPS）に関連する副作用のプロファイルを改善すると考えられた。

FDA ガイダンスの “Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies” に基づき、本治験では、ルラシドンの米国の申請用量の最高用量である 120 mg を設定した。

併用治療

(1) 併用禁止

Day −5 から Day 30 まで次の薬剤の併用を禁止した.

- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス／バルプロ酸、カルバマゼピンなど）
- 抗精神病薬などのその他の向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）

(2) 併用制限

- ベンズトロピン：必要に応じ、運動障害に対しては 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが使用できない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性 EPS に対して使用可能とした。
- アマンタジン（300 mg/日まで）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 運動障害治療薬 : 予防投与しない。漸減した後に被験者識別番号付与前に中止することとしたが、症状が現れた場合は再開可能とした。

- 抗コリン薬又は他の鎮静作用を有する薬剤を投与する際は、毎日同時刻に投与し、評価の 12 時間以内には使用しないこととした。
- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム：ロラゼパムは臨床的に重要な不安／激越の治療に、鎮静剤／催眠薬として 6 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパム筋注は、急性の不安／激越に対して 4 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパムは治験責任医師の判断に基づいて、臨床的に必要な場合に慎重に使用することとした。
  ゾルピデムは 10 mg/日以下、テマゼパムは 30 mg/日以下を必要に応じて、鎮静剤／催眠薬として使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用、2 剤以上の併用使用を禁止し、近接して使用しない（2 時間以内の間隔で投与しない）こととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの認可を得たうえで、期間を限定してまれに使用可能とした。
- 疾患の短期治療（10 日未満）のための向精神薬以外の併用薬の使用はメディカルモニターと相談のうえ可とした。ただし、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤、QT/QTc 間隔を延長する薬剤の使用は禁止した。
- 向精神薬以外の薬剤は、用法・用量がスクリーニング検査前 30 日までに安定している（± 25%）場合は、軽度慢性疾患に対して使用可能とした。

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：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン、12 誘導心電図、診察：異常変動・異常所見の有無を判定した。
- Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）：自殺の危険性の評価尺度で、自殺念慮（0～5 の 6 段階）、念慮の強さ、自殺行動及び自殺傾向の 4 項目について評価した。

表 2.7.6. 21-4　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング期	ウォッシュアウト期			投与 1 期～6 期				再安定化期 [a]			事後観察期
評価 Day	−14～−6	−5	−4～−2	−1	1	2	3～4	5	31	32～33	34	48 ± 3
同意取得	X											
DSM-IV-TR	X											
人口統計学的データ	X											
身長／体重	X											
既往歴	X	X										
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X[b]	X[b]									X[b]	X[b]
臨床検査[c]	X			X	X[d]				X[d]		X	X
尿中薬物検査	X	X										
アルコール検査（血清）	X	X										
血清学的検査	X											
β-hCG（血清）	X	X										
12 誘導心電図	X[e]	X[e]		X[f]	X[f]			X[f]	X[f]		X[e]	X[e]
バイタルサイン	X	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
朝食[g]			X	X	X	X	X	X	X	X		
無作為化					X[h]							
治験薬投与[i]					X	X	X	X				
薬物動態評価用採血					X[j]		X[k]	X[j]	X[j]			
向精神薬	X[l]									X[m]		
C-SSRS				X[n]	X[n]				X[n]			
退院											X	
治験終了												X

a) 向精神薬を含む前治療の再導入のための入院患者の再安定化期は必要に応じて延長することとした。
b) 精神状態に関する検査を含めた。
c) すべての臨床検査は、8 時間以上絶食下で実施。血液生化学検査、血液学的検査、尿検査。
d) バイタルサインは Day 1 投与前と同じ時刻に 1 日 1 回測定、臨床検査は各期の Day 5 投与後 24 時間に実施（Day 6、11、16、21、26、31 に実施）。
e) 標準 12 誘導心電図検査をスクリーニング期、Day −5、退院時、事後観察期に Day 1 の投与前と同じ時刻に実施。
f) 12 誘導心電図検査の 3 回測定は、各期の Day 5 の投与前、投与後 4 時間及び投与後 24 時間に測定。投与 1 期～5 期の投与後 24 時間の測定は、次の期の Day 1 初回投与前に実施（Day 6、11、16、21、26 に実施）。Day −1 も Day 5 と同じ時刻に測定。3 回の 12 誘導心電図検査の間隔は 5 分以内。
g) ルラシドン投与日（各期の Day 1～Day 5、絶食となる食事条件 A の Day 3～Day 5 を除く）の朝食は、7 時 30 分に摂取。他の入院日の朝食は標準食。
h) 投与 1 期の Day 1 の投与前のみ実施。
i) 治験薬は毎日 8 時頃に投与。
j) ルラシドン及び代謝物濃度測定用検体は、各期の Day 5 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間に採血する。投与 1 期～5 期の投与後 24 時間の採血は、投与 2 期～6 期の Day 1 の投与前の採血となる。投与前検体（ブランク）は投与 1 期の Day 1 の投与前に採血する。
k) Day 3 及び Day 4 にルラシドン及び代謝物のトラフ濃度測定のために採血する。
l) 向精神薬を徐々に減量、中止する。
m) 向精神薬（前治療薬）を再開する。
n) CSSRS は Day −1、16（投与 4 期の Day 1）及び Day 31 の前治療薬を再開する前に評価。

表中の略号

DSM-IV-TR：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision、β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin、
C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の薬物動態パラメータ : C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0\text{-}last)}$、$AUC_{(0\text{-}tau)}$、CL_{SS}/F

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験薬を投与された被験者で、少なくとも 1 期を完了し、Day 5 の評価可能な血清中濃度推移データを有する被験者を、薬物動態の評価対象とした。

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を、安全性の評価対象とした。

(2) 薬物動態

ルラシドン及び代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 の血清中濃度を記述統計量［N、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、最小値、中央値、最大値及び幾何平均値］を用いて要約した。

食事条件（A～F）別に薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。ルラシドンの $AUC_{(0\text{-}tau)}$及び C_{max} を主要パラメータとした。

食事条件別の薬物動態を、投与 1 期～6 期の Day 5 に得られたルラシドンの $AUC_{(0\text{-}tau)}$及び C_{max} を対数変換した値を用いて分散分析により、食後投与時（食事条件 B～F）と絶食投与時（食事条件 A）で比較した。$AUC_{(0\text{-}tau)}$及び C_{max} について食事条件別に幾何最小二乗平均値、幾何平均値比（食後投与時 対 絶食投与時）の推定値及び 90%信頼区間を算出した。各食事条件の食後投与時と絶食投与時のルラシドンの $AUC_{(0\text{-}tau)}$及び C_{max} の幾何平均値比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内である場合、同等であるとした。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象は MedDRA Version 11.1 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察所見及び CSSRS は一覧にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。

(4) 有意水準

信頼区間は両側 90%とした。

実施国及び実施医療機関

米国の 2 医療機関

試験期間

2009 年 5 月～2009 年 9 月

21.2 治験対象被験者

21.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 21-5 及び表 2.7.6. 21-6 に示した。登録された 26 名すべてが少なくとも 1 回治験薬を投与された。そのうち 19 名（73.1%）が治験を完了し、予定されていたすべての治験薬を投与された。治験を中止した被験者は 7 名（26.9%）で、最も多かった中止理由は有害事象であった。

表 2.7.6. 21-5　被験者の内訳（食事構成群別）

	食事構成群						
	1 群 ABFCED	2 群 BCADFE	3 群 CDBEAF	4 群 DECFBA	5 群 EFDACB	6 群 FAEBDC	全体
登録	3	4	4	4	8	3	26
完了	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (50.0)	3 (100.0)	19 (73.1)
中止	-	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (50.0)	-	7 (26.9)
有害事象	-	-	1	1	3	-	5
追跡不能	-	-	-	-	1	-	1
同意撤回	-	1	-	-	-	-	1
治験実施計画書違反	-	-	-	-	-	-	-
治験担当医師の判断	-	-	-	-	-	-	-
その他	-	-	-	-	-	-	-

被験者数（%）
ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後投与：
A：低カロリー／高脂肪朝食（Day 1、2）、絶食（Day 3～5）、B：低カロリー／高脂肪朝食、C：中カロリー／低脂肪朝食、D：中カロリー／高脂肪朝食、E：高カロリー／低脂肪朝食、F：高カロリー／高脂肪朝食
添付資料 5.3.3.4.02 Table 12 引用

表 2.7.6. 21-6　被験者の内訳（食事条件別）

	食事条件						
	A	B	C	D	E	F	全体
登録	19	20	20	21	24	21	26
完了	19 (100.0)	19 (95.0)	20 (100.0)	20 (95.2)	21 (87.5)	19 (90.5)	19 (73.1)
中止	-	1 (5.0)	-	1 (4.8)	3 (12.5)	2 (9.5)	7 (26.9)
有害事象	-	-	-	1	3	1	5
追跡不能	-	-	-	-	-	1	1
同意撤回	-	1	-	-	-	-	1
治験実施計画書違反	-	-	-	-	-	-	-
治験担当医師の判断	-	-	-	-	-	-	-
その他	-	-	-	-	-	-	-

被験者数（%）
ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後投与：
A：低カロリー／高脂肪朝食（Day 1、2）、絶食（Day 3～5）、B：低カロリー／高脂肪朝食、C：中カロリー／低脂肪朝食、D：中カロリー／高脂肪朝食、E：高カロリー／低脂肪朝食、F：高カロリー／高脂肪朝食
添付資料 5.3.3.4.02 Table 13 引用

21.2.2　解析対象集団

治験薬を投与された被験者のうち、1 期を完了前に治験中止した 3 名及び薬物動態結果に影響を及ぼす治験実施計画書違反（嘔吐）の 1 名を除く 22 名が薬物動態解析対象集団となった。治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 26 名が安全性解析対象集団となった（表 2.7.6. 21-7 及び表 2.7.6. 21-8）。

表 2.7.6. 21-7　解析対象集団の内訳（食事構成群別）

	食事構成群						
	1 群	2 群	3 群	4 群	5 群	6 群	全体
	ABFCED[a)]	BCADFE[a)]	CDBEAF[a)]	DECFBA[a)]	EFDACB[a)]	FAEBDC[a)]	
薬物動態解析対象集団	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	6 (75.0)	3 (100.0)	22 (84.6)
安全性解析対象集団	3 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	3 (100.0)	26 (100.0)

被験者数（%）
a) 治療内容は表 2.7.6. 21-1 参照
添付資料 5.3.3.4.02 Table 15 引用

表 2.7.6. 21-8　解析対象集団の内訳（食事条件別）

	食事条件						
	A[a)]	B[a)]	C[a)]	D[a)]	E[a)]	F[a)]	全体
薬物動態解析対象集団	19 (100.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	20 (95.2)	22 (91.7)	21 (100.0)	22 (84.6)
安全性解析対象集団	19 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	21 (100.0)	24 (100.0)	21 (100.0)	26 (100.0)

被験者数（%）
a) 治療内容は表 2.7.6. 21-1 参照
添付資料 5.3.3.4.02 Table 16 引用

21.2.3 被験者背景

すべての被験者（安全性解析対象集団）及び薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 21-9 に示した。いずれの集団でも男性の方が多かった。

表 2.7.6. 21-9　人口統計学的及び他の基準値の特性

		薬物動態解析対象集団	全体
		Mean (range)	
年齢（歳）		44 (23-59)	44 (23-59)
身長（cm）		178 (163-199)	176 (152-199)
体重（kg）		98 (61-145)	94 (61-145)
BMI		30.7 (20.4-37.0)	30.5 (20.4-37.0)
		n (%)	
性別	女性	4 (18.2%)	7 (26.9%)
	男性	18 (81.8%)	19 (73.1%)
人種	White	15 (68.2%)	18 (69.2%)
	Black 又は African American	7 (31.8%)	7 (26.9%)
	American Indian／Alaskan Native	-	1 (3.8%)

添付資料 5.3.3.4.02 Table 17 引用

21.3 薬物動態

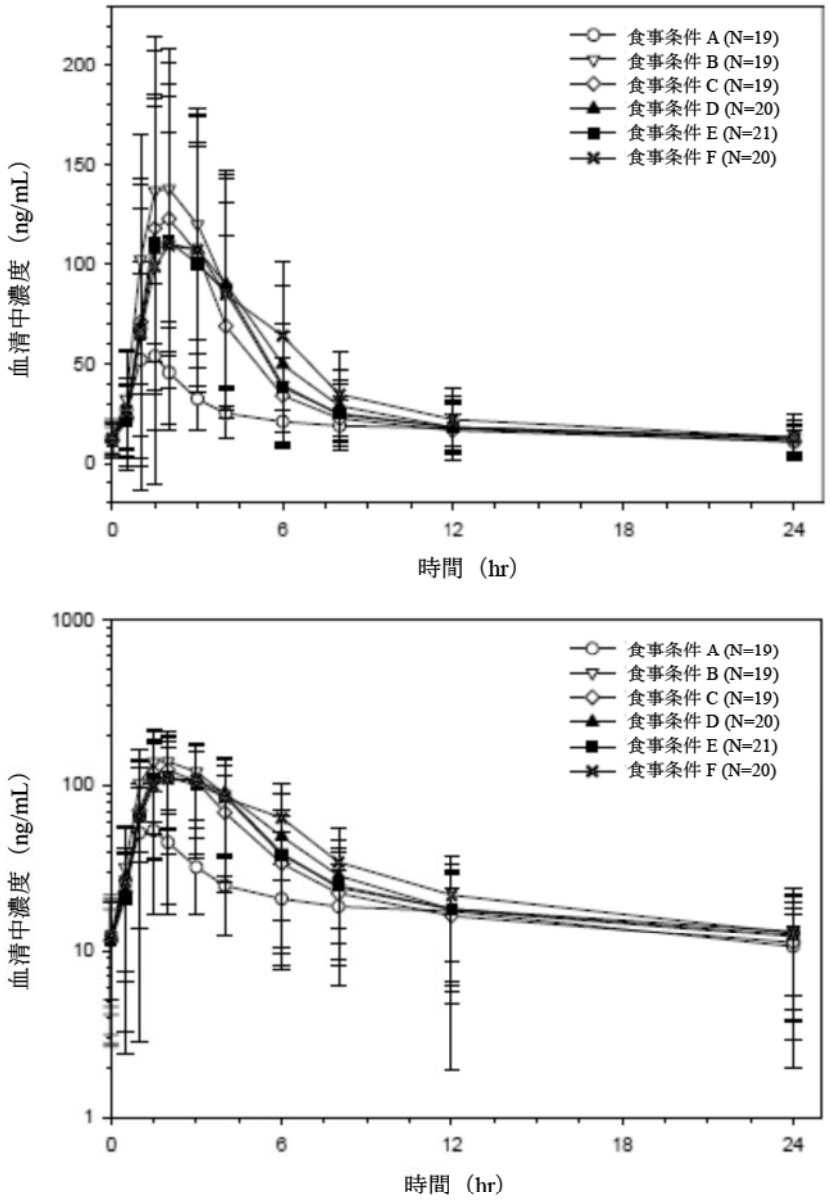
21.3.1 血清中ルラシドン及び代謝物濃度

23 名の被験者から少なくとも 1 期分のルラシドン、ID-14283、ID-14326、ID-11614 の血清中濃度データが得られ、そのうち 1 名を除く 22 名（男性 18 名、女性 4 名）が薬物動態解析対象集団となった。1 名は 6 期中 2 期を完了したが、投与 2 期の間に嘔吐の有害事象が発現したため解析対象から除外された。

血清中ルラシドン濃度、血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度の経時的推移を図 2.7.6. 21-2～図 2.7.6. 21-5 に示した。投与 1 期から投与 6 期の Day 5 のルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度は 24 時間の採血時間全体にわたり定量化できた。食後投与時のルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の平均血清中濃度は絶食時（食事

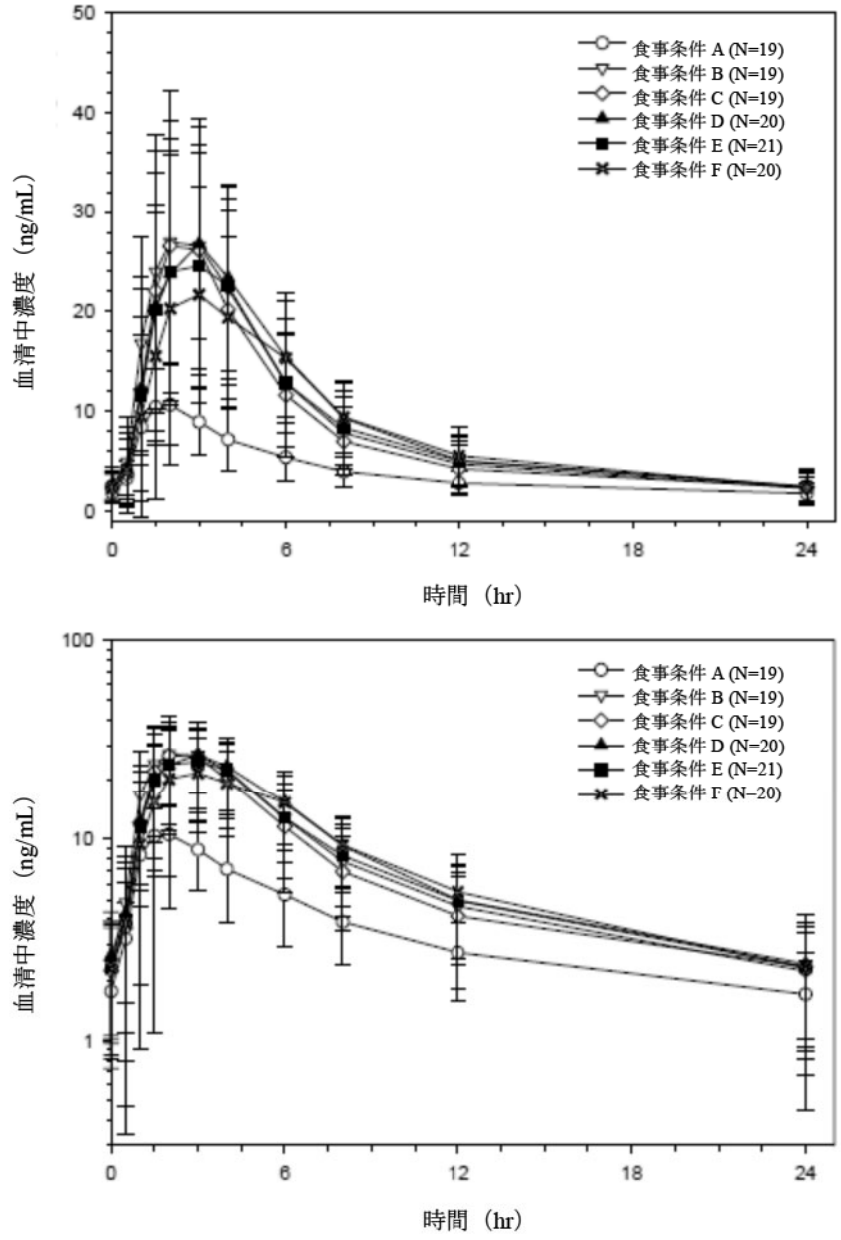
条件 A）に比べ明らかに高かった。また、食後投与時のルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度は食事条件に関係なく同様であった。

図 2.7.6. 21-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）



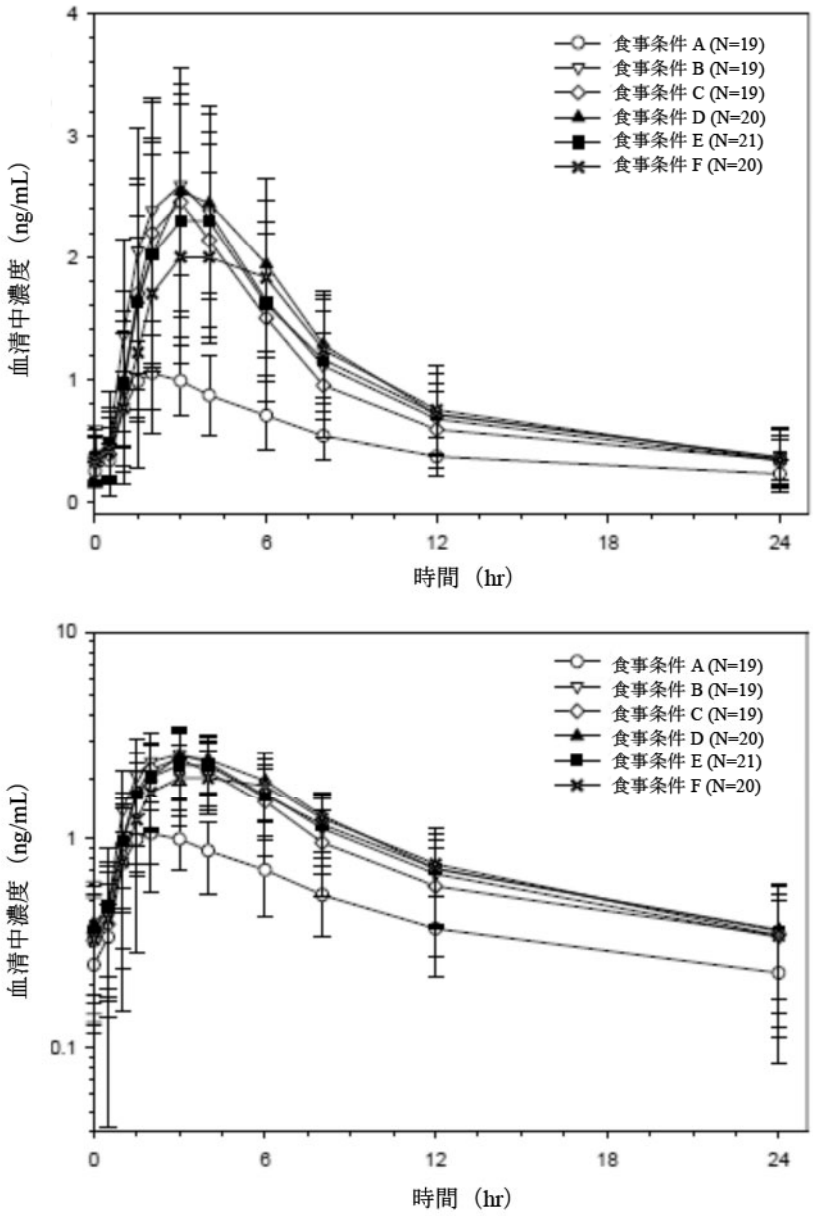
添付資料 5.3.3.4.02 Figure 2 引用

図 2.7.6. 21-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



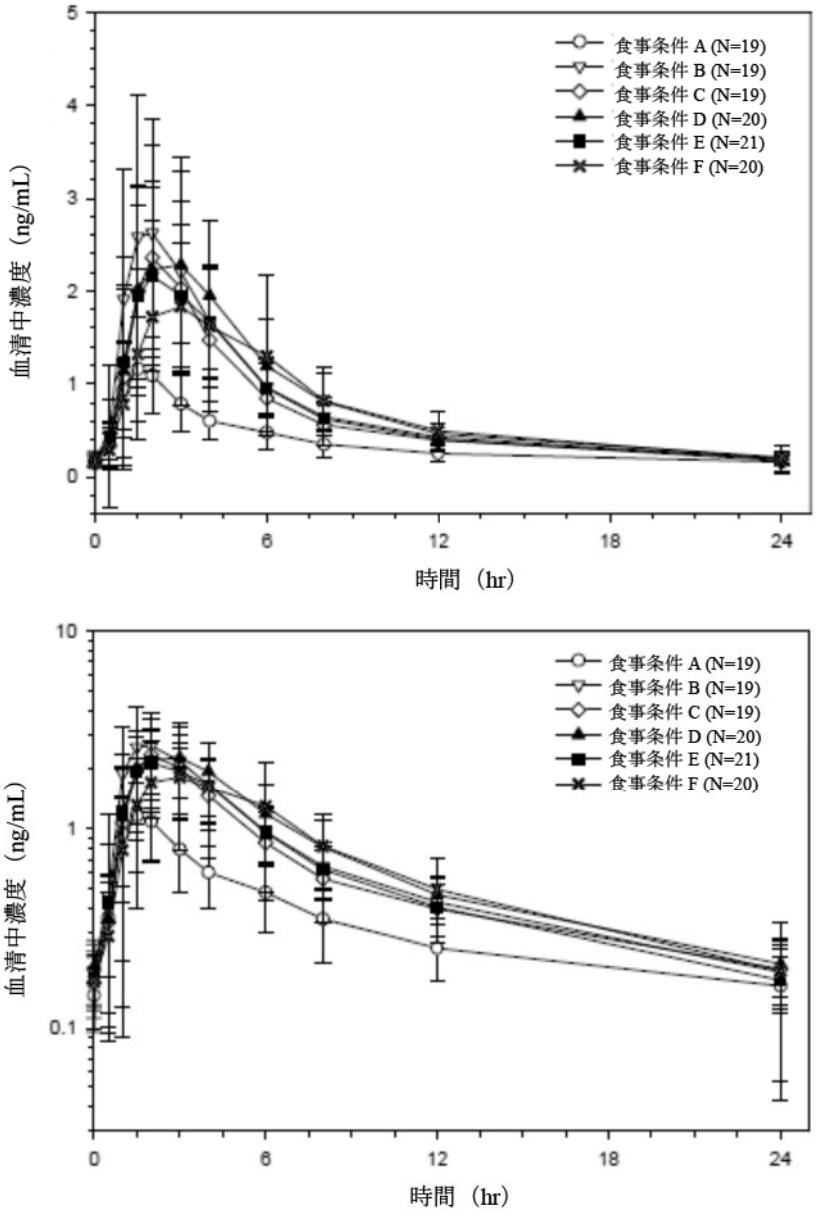
添付資料 5.3.3.4.02 Figure 3 引用

図 2.7.6. 21-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.02 Figure 4 引用

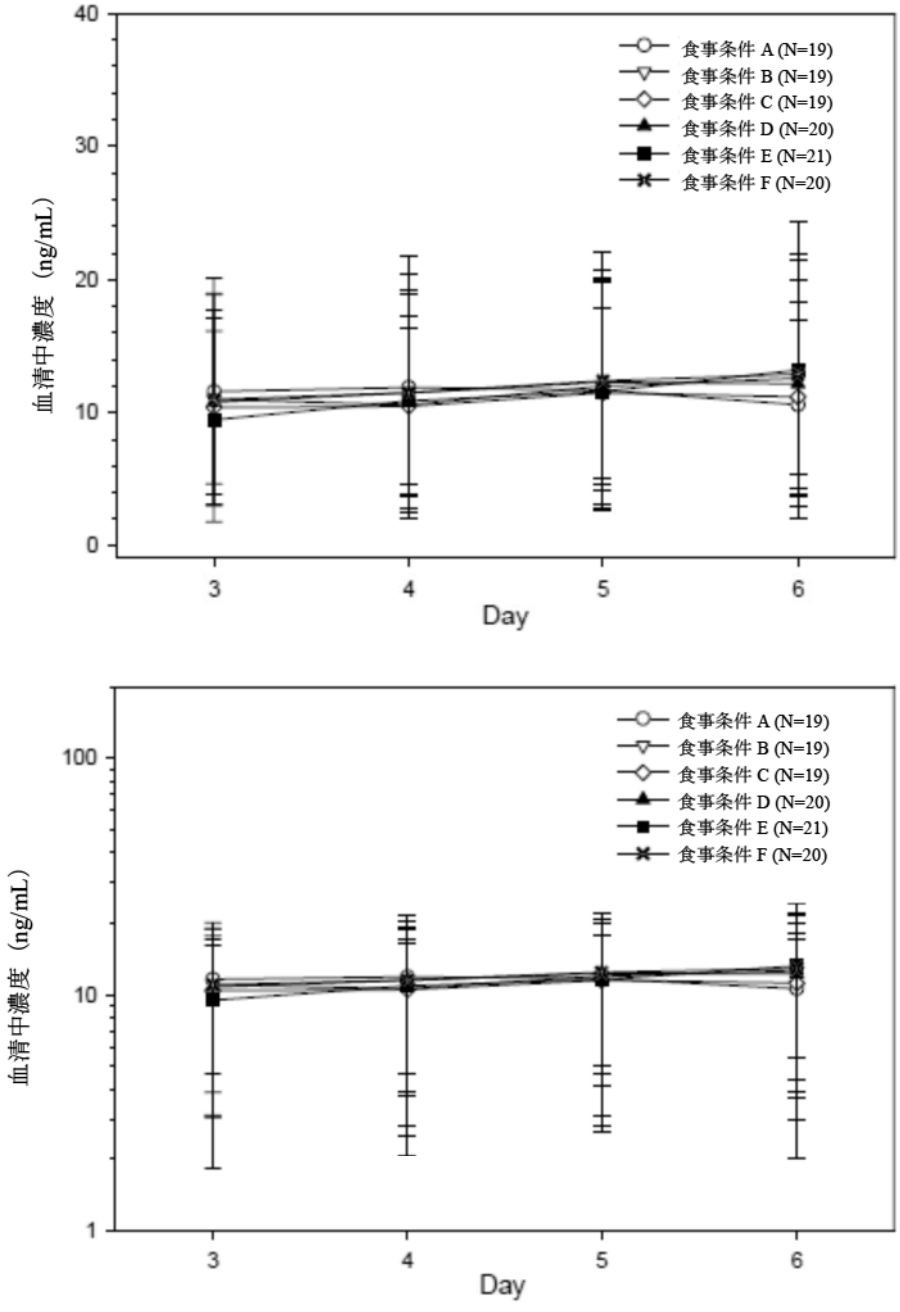
図 2.7.6. 21-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.02 Figure 5 引用

Day 3～6（Day 5 のルラシドン投与 24 時間後）の血清中ルラシドントラフ濃度推移を図 2.7.6. 21-6 に示した。Day 3～6 の血清中ルラシドントラフ濃度は、視覚的に Day 5 のルラシドン濃度と同様であった。

図 2.7.6. 21-6　血清中ルラシドントラフ濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.02 Figure 6 引用

21.3.2 ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 21-10～表 2.7.6. 21-13 に示した。ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tau)}$ の散布図を図 2.7.6. 21-7 に示した。ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tau)}$）は、絶食時投与と比べて食後投与では明らかに増加し、食事の影響を受けることが示されたが、食事条件とは実質的に無関係であると考えられた。また、ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中トラフ濃度は絶食時投与と比べて、食後投与ではわずかに増加したが、食事条件と関連があるとは考えられなかった。

表 2.7.6. 21-10　血清中ルラシドン薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	CL_{ss}/F (L/hr)	C_{trough} [a)] (ng/mL)
絶食 (A)	N	19	19	19	19	19
	Mean	61.9	1.46	460	339	11.7
	SD	46.3	0.54	321	159	9.03
	Min	28.2	0.97	182	72.7	3.68
	Median	54.3	1.47	436	275	11.6
	Max	239	2.97	1650	659	45.0
	CV%	74.8	36.8	69.8	46.9	77.2
低カロリー/高脂肪朝食 (B)	N	19	19	19	19	19
	Mean	173	1.91	842	174	12.0
	SD	60.5	0.92	455	76.8	7.87
	Min	80.6	0.98	312	50.8	4.50
	Median	158	1.50	779	154	9.55
	Max	329	3.97	2360	385	34.7
	CV%	35.0	48.3	54.0	44.2	65.5
中カロリー/低脂肪朝食 (C)	N	19	19	19	19	19
	Mean	163	1.96	722	204	11.5
	SD	63.4	0.84	314	104	6.43
	Min	61.2	0.97	246	79.5	2.15
	Median	148	1.50	680	176	12.2
	Max	313	4.00	1510	488	26.2
	CV%	38.9	43.1	43.5	51.1	56.0
中カロリー/高脂肪朝食 (D)	N	20	20	20	20	20
	Mean	148	2.58	806	181	12.3
	SD	62.4	1.24	400	80.1	7.69
	Min	57.1	0.98	323	59.1	4.24

表 2.7.6. 21-10　血清中ルラシドン薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	CL_{ss}/F (L/hr)	C_{trough} [a] (ng/mL)
	Median	135	2.49	749	161	9.17
	Max	281	5.97	2030	372	29.2
	CV%	42.2	47.9	49.6	44.2	62.5
高カロリー/低脂肪朝食 (E)	N	21	21	21	21	21
	Mean	140	2.01	764	197	11.6
	SD	68.8	0.92	444	88.2	8.48
	Min	67.6	0.50	300	52.2	2.68
	Median	118	1.97	623	193	8.96
	Max	313	4.00	2300	400	37.9
	CV%	49.0	45.7	58.0	44.8	73.1
高カロリー/高脂肪朝食 (F)	N	20	20	20	20	20
	Mean	150	3.04	869	168	12.4
	SD	91.3	1.75	493	67.9	9.62
	Min	82.8	1.00	387	45.6	3.57
	Median	115	2.00	811	148	11.8
	Max	451	6.00	2630	310	47.0
	CV%	60.9	57.6	56.8	40.4	77.5

a) Day 5 投与前濃度
添付資料 5.3.3.4.02 Table 19 引用

表 2.7.6. 21-11　血清中 ID-14283 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} [a)] (ng/mL)
絶食 (A)	N	19	19	19	19
	Mean	11.8	1.67	90.9	1.76
	SD	3.99	0.48	33.4	0.746
	Min	6.56	0.97	42.9	0.750
	Median	11.4	1.50	86.6	1.89
	Max	21.1	2.97	162	3.35
	CV%	33.8	28.5	36.7	42.4
低カロリー/高脂肪朝食 (B)	N	19	19	19	19
	Mean	32.3	2.35	197	2.41
	SD	10.0	0.86	70.5	1.35
	Min	17.2	1.00	81.4	0.691
	Median	29.8	1.98	190	2.19
	Max	61.6	3.97	327	5.53
	CV%	31.1	36.5	35.7	56.2
中カロリー/低脂肪朝食 (C)	N	19	19	19	19
	Mean	32.5	2.27	182	2.23
	SD	13.3	0.81	81.2	1.42
	Min	12.9	0.97	71.4	0.582
	Median	30.1	2.00	185	2.13
	Max	74.2	4.00	399	6.29
	CV%	40.9	35.6	44.6	63.9
中カロリー/高脂肪朝食 (D)	N	20	20	20	20
	Mean	31.1	3.04	205	2.66
	SD	11.6	1.34	78.9	1.69
	Min	15.3	1.47	82.7	0.807
	Median	30.3	2.98	196	2.41
	Max	55.2	6.00	386	7.34
	CV%	37.2	44.0	38.4	63.6
高カロリー/低脂肪朝食 (E)	N	21	21	21	21
	Mean	28.1	2.44	193	2.39
	SD	12.2	1.01	80.9	1.54
	Min	13.3	0.50	85.6	0.649
	Median	24.5	2.00	169	1.98
	Max	65.7	4.00	386	7.52

表 2.7.6. 21-11　血清中 ID-14283 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} [a] (ng/mL)
高カロリー/高脂肪 (F)	CV%	43.5	41.6	41.9	64.6
	N	20	20	20	20
	Mean	26.8	3.39	190	2.28
	SD	12.7	1.54	76.2	1.55
	Min	14.1	1.97	83.4	0.326
	Median	23.2	2.98	182	2.26
	Max	69.7	6.00	377	6.88
	CV%	47.5	45.5	40.0	68.1

a) Day 5 投与前濃度
添付資料 5.3.3.4.02 Table 20 引用

表 2.7.6. 21-12　血清中 ID-14326 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} [a)] (ng/mL)
絶食 (A)	N	19	19	19	19
	Mean	1.12	1.96	11.2	0.248
	SD	0.276	0.51	3.81	0.103
	Min	0.639	1.47	5.43	0.115
	Median	1.17	1.97	11.0	0.244
	Max	1.67	3.00	20.2	0.500
	CV%	24.6	26.2	34.1	41.6
低カロリー/高脂肪朝食 (B)	N	19	19	19	19
	Mean	2.91	2.80	23.3	0.358
	SD	0.662	1.13	7.04	0.180
	Min	1.80	1.50	10.3	0.125
	Median	2.91	2.97	24.0.	0.351
	Max	4.67	5.97	37.5	0.810
	CV%	22.7	40.3	30.2	50.3
中カロリー/低脂肪朝食 (C)	N	19	19	19	19
	Mean	2.74	2.54	20.9	0.324
	SD	0.904	0.85	8.19	0.196
	Min	1.39	1.47	9.58	0.104
	Median	2.59	2.00	20.2	0.348
	Max	5.12	4.00	42.6	0.891
	CV%	33.0	33.5	39.2	60.6
中カロリー/高脂肪朝食 (D)	N	20	20	20	20
	Mean	2.86	3.66	24.2	0.390
	SD	0.751	1.38	8.47	0.227
	Min	1.60	1.47	10.5	0.163
	Median	2.91	3.02	23.4	0.353
	Max	4.28	6.00	44.7	1.05
	CV%	26.3	37.5	34.9	58.3
高カロリー/低脂肪朝食 (E)	N	21	21	21	21
	Mean	2.53	3.41	22.7	0.360
	SD	0.858	0.93	8.90	0.228
	Min	1.49	1.97	10.7	0.111
	Median	2.20	3.00	19.1	0.315
	Max	4.58	6.00	43.5	1.10
	CV%	33.9	27.2	39.1	63.3

表 2.7.6. 21-12　血清中 ID-14326 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} [a)] (ng/mL)
高カロリー/高脂肪朝食 (F)	N	20	20	20	20
	Mean	2.44	3.93	22.2	0.328
	SD	0.837	1.54	7.90	0.211
	Min	1.46	1.97	10.4	0.0532
	Median	2.19	3.97	20.5	0.340
	Max	5.07	6.00	40.3	0.958
	CV%	34.3	39.3	35.6	64.1

a)　Day 5 投与前濃度
添付資料 5.3.3.4.02 Table 21 引用

表 2.7.6. 21-13　血清中 ID-11614 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

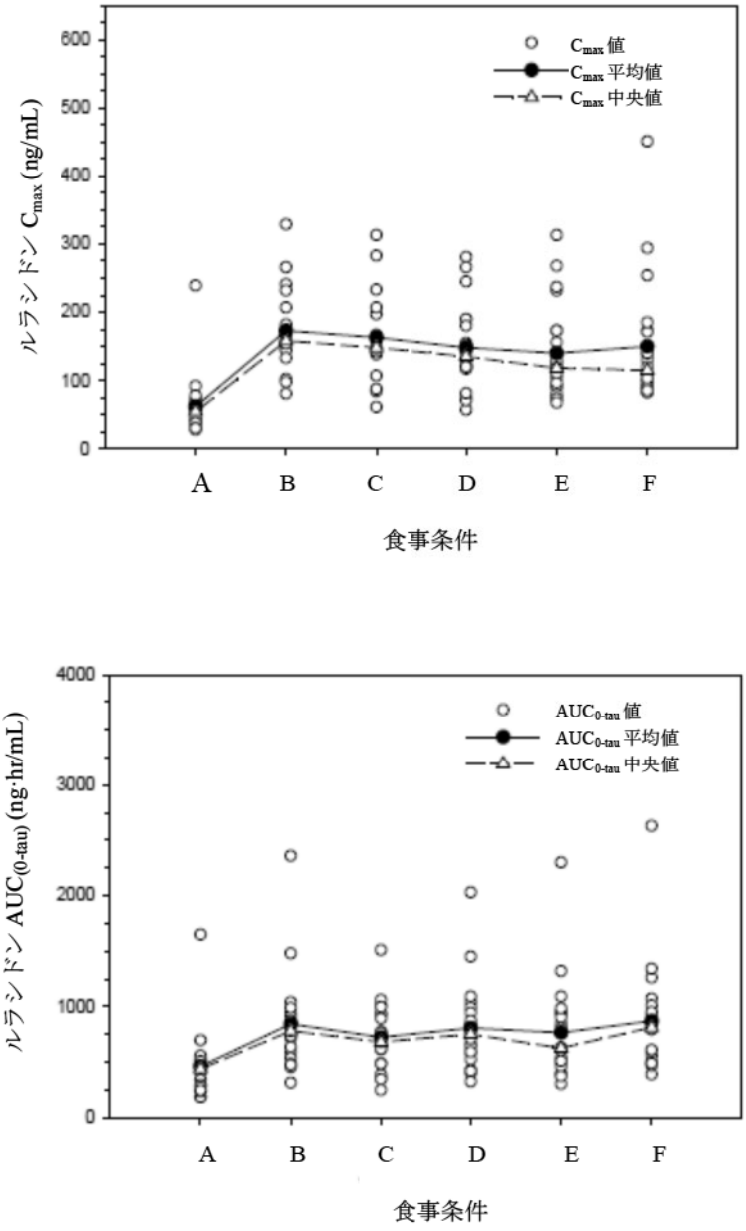
食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} [a)] (ng/mL)
絶食 (A)	N	19	19	19	19
	Mean	1.29	1.64	8.53	0.146
	SD	0.496	0.41	2.80	0.0505
	Min	0.718	1.00	4.28	0.0694
	Median	1.14	1.50	7.82	0.144
	Max	3.04	2.97	16.6	0.246
	CV%	38.5	24.7	32.8	34.5
低カロリー/高脂肪朝食 (B)	N	19	19	19	19
	Mean	3.12	2.09	17.1	0.195
	SD	1.07	0.89	5.51	0.0683
	Min	1.75	1.00	10.8	0.105
	Median	2.98	1.97	16.1	0.187
	Max	5.83	3.97	34.7	0.333
	CV%	34.4	42.4	32.2	35.1
中カロリー/低脂肪朝食 (C)	N	19	19	19	19
	Mean	2.90	2.17	15.0	0.169
	SD	1.12	0.79	5.40	0.0568
	Min	1.38	0.97	8.59	0.0653
	Median	2.62	1.97	14.0	0.163
	Max	6.25	4.00	32.1	0.298
	CV%	38.6	36.5	36.1	33.5
中カロリー/高脂肪朝食 (D)	N	20	20	20	20
	Mean	2.96	2.76	17.9	0.204
	SD	1.08	1.19	4.18	0.0728
	Min	1.24	1.47	12.1	0.0958
	Median	2.76	2.97	17.1	0.208
	Max	6.14	5.97	29.5	0.367
	CV%	36.4	43.3	23.4	35.6
高カロリー/低脂肪朝食 (E)	N	21	21	21	21
	Mean	2.55	2.27	15.5	0.178
	SD	0.880	0.93	4.89	0.0554
	Min	1.17	0.97	7.13	0.110
	Median	2.37	1.98	14.3	0.163
	Max	5.33	4.00	30.2	0.314
	CV%	34.4	41.1	31.6	31.1

表 2.7.6. 21-13　血清中 ID-11614 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} [a)] (ng/mL)
高カロリー/高脂肪朝食 (F)	N	20	20	20	20
	Mean	2.31	3.36	16.3	0.171
	SD	0.899	1.57	5.51	0.0721
	Min	1.03	1.48	10.8	0.0363
	Median	2.20	2.98	15.5	0.159
	Max	4.73	6.00	35.6	0.317
	CV%	38.9	46.7	33.7	42.3

a)　Day 5 投与前濃度
添付資料 5.3.3.4.02 Table 22 引用

図 2.7.6. 21-7　食事条件別ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tau)}$、平均値及び中央値（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.02 Figure 7 引用

絶食時に対する各食事条件のルラシドン C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tau)}$の幾何平均値比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.6. 21-14 に示した。絶食時に対する各食事条件の $AUC_{(0\text{-}tau)}$及び C_{max} の幾何平均値比の 90%信頼区間はすべての食事条件で 80～125%の範囲外であった。様々な食事条件での食後投与時の幾何最小二乗平均値は、$AUC_{(0\text{-}tau)}$では絶食時の約 1.65～1.97 倍に増加し、C_{max} では約 2.41～3.05 倍に増加した。高脂肪の食事条件での曝露量（$AUC_{(0\text{-}tau)}$）は

低脂肪の食事条件に比べてわずかに高かった（高脂肪の食事条件 B：1.91 倍、D：1.86 倍、F：1.97 倍、低脂肪の食事条件 C：1.65 倍、E：1.77 倍）が、C_{max} の増加は食事条件と関連はないと考えられた。

表 2.7.6. 21-14　絶食時に対する各食事条件でのルラシドン C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tau)}$ の幾何平均値比の推定値及び両側 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位） 食事条件	n	Geometric Least-squares Means	Pair	Ratio (%)	90%CI
$AUC_{(0\text{-}tau)}$ (ng･hr/mL)					
絶食(A)	19	390	-	-	-
低カロリー/高脂肪朝食 (B)	19	743	B/A	190.51	(175.41, 206.92)
中カロリー/低脂肪朝食 (C)	19	642	C/A	164.61	(151.56, 178.79)
中カロリー/高脂肪朝食 (D)	20	727	D/A	186.46	(171.69, 202.50)
高カロリー/低脂肪朝食 (E)	21	691	E/A	177.29	(163.31, 192.46)
高カロリー/高脂肪朝食 (F)	20	769	F/A	197.17	(181.62, 214.04)
C_{max} (ng/mL)					
絶食(A)	19	52.9	-	-	-
低カロリー/高脂肪朝食 (B)	19	161	B/A	304.98	(267.60, 347.57)
中カロリー/低脂肪朝食 (C)	19	149	C/A	281.33	(246.85, 320.62)
中カロリー/高脂肪朝食 (D)	20	135	D/A	255.16	(223.98, 290.69)
高カロリー/低脂肪朝食 (E)	21	128	E/A	241.02	(211.70, 274.41)
高カロリー/高脂肪朝食 (F)	20	131	F/A	248.39	(218.13, 282.86)

添付資料 5.3.3.4.02 Table 23 引用

21.4　安全性

21.4.1　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 26 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。

有害事象を表 2.7.6. 21-15 に示した。96.2%（25/26 名）に 71 件の有害事象が認められた。1 名に傾眠（食事条件 E の Day 1）及び不安（食事条件 F の Day 7）が認められ、治験終了時に継続しており、その後の転帰は不明であったが、他の被験者の治療中に発現した有害事象はすべて治験終了前に消失した。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められな

かった。5 名（悪心 2 名、アカシジア、ジストニー及び統合失調感情障害各 1 名）が有害事象のため治験を中止した。

表 2.7.6. 21-15　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	食事条件						
	A N=19	B N=20	C N=20	D N=21	E N=24	F N=21	全体 N=26
有害事象	10 (52.6)	5 (25.0)	7 (35.0)	8 (38.1)	11 (45.8)	9 (42.9)	25 (96.2)
副作用	6 (31.6)	4 (20.0)	6 (30.0)	7 (33.3)	11 (45.8)	6 (28.6)	24 (92.3)
重度の有害事象	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)	2 (7.7)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	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	1 (5.0)	0	3 (12.5)	1 (4.8)	5 (19.2)

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.4.02 Table 25 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. 21-16 及び表 2.7.6. 21-17 に示した。2 名以上に認められた有害事象は、悪心（9/26 名、34.6%）、アカシジア（9/26 名、34.6%）、傾眠（9/26 名、34.6%）、鎮静（7/26 名、26.9%）、嘔吐（4/26 名、15.4%）、ジストニー（4/26 名、15.4%）、不安（3/26 名、11.5%）及び浮動性めまい（2/26 名、7.7%）であった。

食事条件別にみると、発現割合の高い順に、絶食（A）（10/19 名、52.6%）、高カロリー/低脂肪朝食（E）（11/24 名、45.8%）、高カロリー/高脂肪朝食（F）（9/21 名、42.9%）、中カロリー/高脂肪朝食（D）（8/21 名、38.1%）、中カロリー/低脂肪朝食（C）（7/20 名、35.0%）及び低カロリー/高脂肪朝食（B）（5/20 名、25.0%）であった。食事条件別の有害事象の発現割合は、食事条件 F で高頻度に報告された精神障害（4/21 名、19.0%、不安、不眠症、抑うつ気分及び統合失調感情障害など）を除き、食事条件間に明らかな違いは認められなかった。

重度と判断された有害事象は 2 名（7.7%）に認められ（アカシジア、統合失調感情障害）、いずれの被験者も治験を中止した。

表 2.7.6. 21-16　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	食事条件 A N=19		食事条件 B N=20		食事条件 C N=20		食事条件 D N=21		食事条件 E N=24		食事条件 F N=21		全体 N=26	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象が 1 件以上認められた被験者数	10	(52.6)	5	(25.0)	7	(35.0)	8	(38.1)	11	(45.8)	9	(42.9)	25	(96.2)
胃腸障害	1	(5.3)	3	(15.0)	3	(15.0)	2	(9.5)	4	(16.7)	2	(9.5)	11	(42.3)
悪心	0		3	(15.0)	2	(10.0)	1	(4.8)	2	(8.3)	2	(9.5)	9	(34.6)
嘔吐	0		2	(10.0)	1	(5.0)	0		1	(4.2)	0		4	(15.4)
食中毒	0		1	(5.0)	0		0		0		0		1	(3.8)
消化不良	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
腹部不快感	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
便秘	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)
鼓腸	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)
全身障害および投与局所様態	1	(5.3)	0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
易刺激性	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
注射部位血腫	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
感染症及び寄生虫症	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)
せつ	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)
臨床検査	0		1	(5.0)	0		0		0		0		1	(3.8)
白血球数増加	0		1	(5.0)	0		0		0		0		1	(3.8)
好中球数増加	0		1	(5.0)	0		0		0		0		1	(3.8)
代謝および栄養障害	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
食欲不振	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)

表 2.7.6. 21-16　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	食事条件 A N=19		食事条件 B N=20		食事条件 C N=20		食事条件 D N=21		食事条件 E N=24		食事条件 F N=21		全体 N=26	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
頚部痛	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
神経系障害	6	(31.6)	3	(15.0)	4	(20.0)	5	(23.8)	7	(29.2)	4	(19.0)	20	(76.9)
アカシジア	3	(15.8)	1	(5.0)	0		3	(14.3)	1	(4.2)	2	(9.5)	9	(34.6)
傾眠	1	(5.3)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(4.8)	4	(16.7)	0		9	(34.6)
鎮静	0		1	(5.0)	1	(5.0)	1	(4.8)	1	(4.2)	3	(14.3)	7	(26.9)
ジストニー	1	(5.3)	1	(5.0)	0		0		1	(4.2)	1	(4.8)	4	(15.4)
浮動性めまい	1	(5.3)	0		1	(5.0)	0		0		0		2	(7.7)
血管迷走神経性失神	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
錐体外路障害	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)
精神障害	1	(5.3)	0		1	(5.0)	2	(9.5)	0		4	(19.0)	8	(30.8)
不安	0		0		1	(5.0)	1	(4.8)	0		1	(4.8)	3	(11.5)
精神病性障害	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
不眠症	0		0		0		0		0		1	(4.8)	1	(3.8)
多幸気分	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)
抑うつ気分	0		0		0		0		0		1	(4.8)	1	(3.8)
統合失調感情障害	0		0		0		0		0		1	(4.8)	1	(3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)
鼻閉	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)

表 2.7.6. 21-16　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	食事条件 A N=19		食事条件 B N=20		食事条件 C N=20		食事条件 D N=21		食事条件 E N=24		食事条件 F N=21		全体 N=26	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
発疹	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
血管障害	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)
ほてり	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)

被験者数（%）
MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.3.4.02 Table 14.3.1.3 引用

表 2.7.6. 21-17　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	食事条件 A N=19		食事条件 B N=20		食事条件 C N=20		食事条件 D N=21		食事条件 E N=24		食事条件 F N=21		全体 N=26	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用が 1 件以上認められた被験者数	6	(31.6)	4	(20.0)	6	(30.0)	7	(33.3)	11	(45.8)	6	(28.6)	24	(92.3)
胃腸障害	1	(5.3)	3	(15.0)	3	(15.0)	1	(4.8)	4	(16.7)	2	(9.5)	10	(38.5)
悪心	0		3	(15.0)	2	(10.0)	1	(4.8)	2	(8.3)	2	(9.5)	9	(34.6)
嘔吐	0		2	(10.0)	1	(5.0)	0		1	(4.2)	0		4	(15.4)
鼓腸	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)
腹部不快感	1	(5.3)	0		0		0		0		0		1	(3.8)
消化不良	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
全身障害および投与局所様態	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
易刺激性	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
代謝および栄養障害	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
食欲不振	0		0		1	(5.0)	0		0		0		1	(3.8)
神経系障害	5	(26.3)	3	(15.0)	4	(20.0)	5	(23.8)	7	(29.2)	4	(19.0)	20	(76.9)
アカシジア	3	(15.8)	1	(5.0)	0		3	(14.3)	1	(4.2)	2	(9.5)	9	(34.6)
傾眠	1	(5.3)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(4.8)	4	(16.7)	0		9	(34.6)
鎮静	0		1	(5.0)	1	(5.0)	1	(4.8)	1	(4.2)	3	(14.3)	7	(26.9)
ジストニー	1	(5.3)	1	(5.0)	0		0		1	(4.2)	1	(4.8)	4	(15.4)
浮動性めまい	1	(5.3)	0		1	(5.0)	0		0		0		2	(7.7)
錐体外路障害	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)

表 2.7.6. 21-17　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	食事条件 A N=19		食事条件 B N=20		食事条件 C N=20		食事条件 D N=21		食事条件 E N=24		食事条件 F N=21		全体 N=26	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	0		0		1	(5.0)	2	(9.5)	0		1	(4.8)	4	(15.4)
不安	0		0		1	(5.0)	1	(4.8)	0		0		2	(7.7)
多幸気分	0		0		0		1	(4.8)	0		0		1	(3.8)
統合失調感情障害	0		0		0		0		0		1	(4.8)	1	(3.8)
血管障害	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)
ほてり	0		0		0		0		1	(4.2)	0		1	(3.8)

被験者数（%）
MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.3.4.02 Table 14.3.1.4 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。

21.4.2 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. 21-18 に示した。いずれの食事条件でも各期終了時のプロラクチンはベースラインより増加したものの、臨床的に意味のある変動ではなかった。

表 2.7.6. 21-18　プロラクチン（pmol/L）の推移（安全性解析対象集団）

	食事条件 A		食事条件 B		食事条件 C		食事条件 D		食事条件 E		食事条件 F	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
ベースライン	26	395.6 (344.1)	26	395.6 (344.1)	26	395.6 (344.1)	26	395.6 (344.1)	26	395.6 (344.1)	26	395.6 (344.1)
各期終了時 (Day 5、24 hr 後)	19	515.1 (302.0)	19	516.2 (345.1)	20	556.4 (394.7)	20	547.1 (374.5)	21	637.2 (470.7)	20	561.4 (296.9)
変化量 各期終了時 (Day 5、24 hr 後)	19	178.6 (270.3)	19	179.7 (335.4)	20	209.2 (328.9)	20	220.7 (292.0)	21	307.1 (353.3)	20	219.7 (272.7)

添付資料 5.3.3.4.02 Table 14.3.5.2 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連するグルコースを含め、特に変動はみられなかった。

また、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に臨床的に重要な変動はみられなかった。自殺の危険性の評価尺度である CSSRS の評価では本治験期間中の自殺傾向は認められず、自殺念慮に関連した有害事象は認められなかった。

21.5 まとめ

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害を有する患者を対象に、様々な食事条件下でルラシドン 120 mg を反復投与したときの薬物動態への影響を絶食時と比較した。

- 様々な食事条件での食後投与時のルラシドンの $AUC_{(0\text{-}tau)}$の幾何最小二乗平均値は、絶食時に対して約 1.65～1.97 倍に増加し、C_{max} の幾何最小二乗平均値は約 2.41～3.05 倍に増加した。食後投与時のルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の曝露量は絶食時と比べて増加し、食事の影響を受けることが示された。
- 食事条件の違いは、ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の曝露量の増加の程度にほとんど影響しなかった。
- 26 名中 25 名（96.2%）に有害事象が発現し、食事条件別にみると発現割合の高い順

に、絶食（A)、高カロリー/低脂肪朝食（E)、高カロリー/高脂肪朝食（F)、中カロリー/高脂肪朝食（D)、中カロリー/低脂肪朝食（C）及び低カロリー/高脂肪朝食（B）であった。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。5 名（悪心 2 名、アカシジア、ジストニー及び統合失調感情障害、各 1 名）が有害事象のため治験を中止した。

- プロラクチンは、いずれの食事条件でも各期終了時にベースラインより増加したものの、臨床的に意味のある変動はみられなかった。
- プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連するグルコースを含め、特に変動はみられなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査についても、臨床的に重要な変動が認められた被験者はなかった。また、自殺傾向は認められなかった。
- 絶食時又は食後投与時のルラシドンの忍容性は良好であった。

22. 海外食事の影響検討試験#2（FE-G294）

参考資料 5.3.3.4.03

22.1 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、統合失調感情障害又は統合失調症様障害を有する患者に対し、ルラシドン 120 mg を食後及び絶食時に反復投与し、薬物動態に及ぼす様々な食事条件（カロリー、脂肪）の影響を絶食時と比較する。

副次目的：

- 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害を有する患者に対し、ルラシドン 120 mg を食後及び絶食時に反復投与し、様々な食事条件（カロリー、脂肪）での安全性を絶食時と比較する。

試験デザイン

非盲検、ランダム化、4 群 4 期クロスオーバー

図 2.7.6. 22-1　治験のフローチャート

スクリーニング検査	入院／ウォッシュアウト期	投与 1 期		投与 2 期		投与 3 期		投与 4 期		再安定期	退院	追跡
Day −28〜−6	Day −5〜−1	Day 1〜4	Day 5	Day 6〜9	Day 10	Day 11〜14	Day 15	Day 16〜19	Day 20	Day 21〜23	Day 24	Day 38（±3 日）
		Day 1〜2： LUR 120 mg + 食事 Day 3〜4： LUR 120 mg + 食事又は絶食	LUR 120 mg + 食事又は絶食	Day 6〜7： LUR 120 mg + 食事 Day 8〜9： LUR 120 mg + 食事又は絶食	LUR 120 mg + 食事又は絶食	Day 11〜12： LUR 120 mg + 食事 Day 13〜14： LUR 120 mg + 食事又は絶食	LUR 120 mg + 食事又は絶食	Day 16〜17： LUR 120 mg + 食事 Day 18〜19： LUR 120 mg + 食事又は絶食	LUR 120 mg + 食事又は絶食			

適格性調査 適格性確認後、向精神薬を徐々に減量	適格性確認 向精神薬ウォッシュアウト	Day 1〜4： 安全性評価 Day 3〜4： 薬物動態評価（トラフ）	安全性評価 薬物動態評価	Day 6〜9： 安全性評価 Day 8〜9： 薬物動態評価（トラフ）	安全性評価 薬物動態評価	Day 11〜14： 安全性評価 Day 13〜14： 薬物動態評価（トラフ）	安全性評価 薬物動態評価	Day 16〜19： 安全性評価 Day 18〜19： 薬物動態評価（トラフ）	安全性評価 薬物動態評価	安全性評価 4 期 Day 20 投与後 24 時間： 薬物動態評価 向精神薬再開	安全性評価	安全性評価

投与 1 期～4 期（20 日間）

ルラシドン 120 mg/日を 1 日 1 回朝食後に 20 日間（各期 5 日間）経口投与した。投与期間中、4 通りの朝食を摂取した（表 2.7.6. 22-1～表 2.7.6. 22-3）。

表 2.7.6. 22-1　投与方法及び食事条件

投与方法 投与 1 期～4 期（Day 1～20）	食事条件	
LUR 120 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠	A	Day 1～2：低カロリー／高脂肪朝食、Day 3～5：10 時間絶食下
	B	Day 1～5：100 kcal／中脂肪朝食
	C	Day 1～5：200 kcal／中脂肪朝食
	D	Day 1～5：FDA 標準高脂肪朝食

表 2.7.6. 22-2　食事条件の内容

	脂肪量	
総カロリー量	中（総カロリーの 25%）	高（総カロリーの 50%）
100 kcal	食事条件 B	-
200 kcal	食事条件 C	-
高（800～1000 kcal）	-	食事条件 D

表 2.7.6. 22-3　食事構成群の割付け

食事構成群	投与 1 期	投与 2 期	投与 3 期	投与 4 期
1 群	A	D	B	C
2 群	D	C	A	B
3 群	C	B	D	A
4 群	B	A	C	D

対象

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者

【選択基準】

1) 年齢 18～65 歳の男女
2) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision（DSM-IV-TR）診断基準で統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害と診断され、過去 6 ヵ月間、臨床的に安定していると治験責任医師が判断した者
3) BMI が 19.5 から 37 までの者
4) 臨床的に重要な臨床検査値異常のない者
5) バイタルサイン測定値に臨床的に重要な異常のない者
6) 治験の内容を理解した後、治験への参加を希望し、治験手順開始前に文書同意を得ることができると治験スタッフ及び治験責任医師が判断した者
7) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者：

- 妊娠可能でない者（閉経後、卵管結紮術後、子宮摘出術後など）

- Day −5 から退院後 90 日まで性行為をしないことに同意した者
- Day −5 から退院後 90 日まで適切な避妊法を 2 種類（パートナーがコンドームを使用し、女性患者は避妊ペッサリー、避妊用スポンジ、殺精子薬又は避妊リングを使用するなど）併用することに同意した者

8) 男性の場合、Day −5 から退院後 90 日まで性行為をしない、又は適切な避妊法（コンドームなど）使用することに同意した者。スクリーニング検査中から退院後 90 日まで精子を提供しないことに同意した者。
9) 治験期間中、治験前の抗精神病薬を休薬できる者
10) 治験実施計画書に規定されているカロリー食の摂取を遵守できる者
11) Day −5 前 3 ヵ月以上、安定した生活環境を有し、退院後に同様の環境へ戻ることに同意している者。長期にわたって住居のない者は参加できない。

【除外基準】

1) 癌又はその疑いのある者
2) 腎機能不全若しくは肝機能不全の合併、又は既往のある者
3) 診察の結果、治験期間中に健康上の問題を引き起こす重大な疾患、又は臨床的に重要な所見があると治験責任医師が判断した者
4) 治験責任医師により臨床的に重要であると判断される心電図異常の合併、又は既往のある者
5) 抗精神病薬に臨床的に不耐性である者、又はその既往のある者
6) 登録前 6 ヵ月間に DSM-IV-TR の診断基準に基づくアルコール依存、又は薬物依存の既往のある者
7) スクリーニング検査又は Day –1 に Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）で自殺念慮があると評価された者
8) 重大な起立性低血圧（すなわち、立位時に収縮期血圧 30 mmHg 以上の低下及び／又は拡張期血圧 20 mmHg 以上の低下）が認められる者
9) 経口投与されたルラシドンの吸収、代謝、排泄の妨げになりうる内科的又は外科的症状（胃腸疾患など）の合併、若しくは既往（過去 1 年以内）のある者
10) てんかんの既往がある又はてんかん発作を起こす危険性のある者
11) スクリーニング検査又は Day –5 に血清中アルコールが陽性の者
12) 治験開始前 28 日以内に以下の検査で陽性である者
    - ヒト免疫不全ウイルス（HIV）
    - B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎抗体
    - 尿中薬物検査（マリファナ、アンフェタミン、バルビツール酸類、コカイン、アヘン剤、ベンゾジアゼピン、メタドン）。ただし、ベンゾジアゼピンが陽性でも適切に使用されていたと治験責任医師が判断した場合は、除外しないこととした。
    - 妊娠を示す血清β-hCG（女性のみ）

13) 治験薬投与前 28 日間に特別食（流動食、たん白食、ローフード食など）を摂取した者。本基準に関する質問はメディカルモニターと相談することとした。
14) 他の臨床試験に参加している者、又は治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を投与された者
15) 治験薬投与前 28 日以内から退院までに CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用した者
16) Day −5 前 28 日から事後観察までに QT/QTc 間隔を延長する併用薬を使用した者
17) 神経弛緩剤の持続性製剤を投与された者。ただし、最終投与が Day −5 より少なくとも 1 投与サイクル前の場合は除外しないこととした。
18) 絶食又は低カロリー食や FDA 標準高脂肪食を含む治験用食の摂取が困難である者
19) 静脈穿刺に耐えられない者
20) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は治験期間中に妊娠する可能性のある女性
21) 治験薬投与前に以下に該当する全血の献血又は失血をした者
    - 治験薬投与前 30 日以内：500 mL 未満
    - 治験薬投与前 56 日以内：500 mL 以上
22) スクリーニング検査でプロラクチンが 100 ng/mL 以上の者
23) Day −5 から退院まで激しい運動を控えることに同意しない者
24) 以下のいずれかに該当する者
    - 既往歴又は治験責任医師の判断により暴力行為の重大な危険性、又は自殺行動の重大な危険性のある者
    - 自殺念慮が強い、自己又は他者を傷つける又は器物を破損するおそれがあると治験責任医師が判断した者
25) 臨床的に重要な薬物過敏症の既往歴を有する者

目標被験者数

16 名（4 群、各群 4 名）

［目標被験者数の設定根拠］

各群 4 名（合計 16 名）と設定した。検出力は海外食事の影響検討試験#1（FE-G267）の結果、$AUC_{0\text{-}tau}$ より標準偏差が大きかった C_{max} を基に算出した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は解析前に対数変換された。

各群 4 名（合計 16 名）と仮定した場合、絶食群と食後群の差はないという帰無仮説は、C_{max} では検出力 99%で棄却された。各群 3 名（合計 12 名）と仮定した場合も、絶食群と食後群の差はないという帰無仮説は、C_{max} では検出力 98%で棄却された。$AUC_{0\text{-}24}$ でも検出力は 99%であった。

治験薬

ルラシドン 120 mg 錠：1 錠中にルラシドン 120 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 120 mg を 240 mL の水と共に 1 日 1 回朝食後又は絶食時に 20 日間経口投与

［投与量の設定根拠］

ルラシドンの安全性は、健康成人にルラシドン 0.1～100 mg を単回投与、又は 20～80 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した複数の第 1 相試験により評価された。その結果、ルラシドンの忍容性は良好であり、重篤な有害事象は認められなかった。健康成人での最大耐量は 80 mg/日であった。患者でのルラシドンの最大耐量は健康成人より高く、統合失調症患者では漸増のない固定用量として 400 mg/日と決定した。

FDA ガイドラインの“Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies”に基づき、食事の影響検討試験では、ルラシドンの米国の申請用量の最高用量である 120 mg/日を設定した。120 mg/日は最高用量であり、健康成人に対しては忍容性が良好ではないことから、本治験では統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者を対象とした。

併用治療

(1) 併用禁止

Day −5 から Day 20 まで次の薬剤の併用を禁止した。

- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス／バルプロ酸、カルバマゼピンなど）
- 抗精神病薬などの向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）

(2) 併用制限

- 運動障害治療薬：予防投与しない。
- ベンズトロピン：運動障害に対して必要に応じ 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが入手できない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性錐体外路症状に対して使用可能とした。
- プロプラノロール（120 mg/日まで）、アマンタジン（300 mg/日まで）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 抗コリン薬又は鎮静／催眠薬（又は鎮静作用を有する他の薬剤）を投与する際は、毎日同時刻に投与し、評価の 8 時間以内には使用しないこととした。
- ロラゼパム、テマゼパム、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ゾルピデム CR：ロラゼパムは過度の不安／激越に対して、臨床的に必要である場合、治験責任医師の判断で 2 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパムは治験責任医師の判断に基づいて、臨床的に必要な場合に慎重に使用することとした。ゾルピデムは 10 mg/日以

下、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日以下、エスゾピクロンは 3 mg/日以下、ザレプロンは 20 mg/日以下、テマゼパムは 30 mg/日以下を不眠症に対して必要に応じて、就寝時に使用可能とした。催眠薬は、一晩で 1 回を超える使用、2 剤以上の併用使用を禁止した。精神医学的評価の実施前 8 時間は使用を控えることとした。不安／激越及び不眠症の治療に必要に応じて用いられるロラゼパム及びゾルピデムなどは近接して使用しない（それぞれ 2 時間以内に投与しない）こととした。

- アヘン剤は、メディカルモニターの認可を得たうえで、期間を限定してまれに使用可能とした。
- 疾患の短期治療（10 日未満）のための向精神薬以外の併用薬の使用は可とした。ただし、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤、QT/QTc 間隔を延長する薬剤の使用は禁止した。
- 向精神薬以外の薬剤は、用法・用量がスクリーニング検査前 30 日までに安定している（± 25%）場合は、軽度慢性疾患に対して使用可能とした。

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：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン、12 誘導心電図、診察：異常変動・異常所見の有無を判定した。
- C-SSRS：自殺の危険性の評価尺度で、自殺念慮、念慮の強さ、自殺行動及び自殺未遂の 4 項目について評価した。

表 2.7.6. 22-4　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング期	ウォッシュアウト期			投与 1～4 期				再安定期 [a]			事後観察
評価　Day	−28～−6	−5	−4～−2	−1	1	2	3～4	5	21	22～23	24	38 ± 3
同意取得	X											
DSM-IV-TR	X											
人口統計学的データ	X											
身長／体重	X											
既往歴	X	X										
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
診察	X[b]	X[b]									X[b]	X[b]
臨床検査 [c]	X			X	X[d]				X[d]		X	X
尿中薬物検査	X	X										
アルコール検査（血清）	X	X										
血清学的検査	X											
β-hCG（血清）	X	X										
12 誘導心電図	X[c]	X[e]		X[f]	X[f]			X[f]	X[f]		X[e]	X[c]
バイタルサイン	X	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X[e]	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
朝食 [g]			X	X	X	X	X	X	X	X		
ランダム化					X[h]							
治験薬投与 [i]					X	X	X	X				
薬物動態評価用採血					X[j]		X[k]	X[j]	X[j]			
向精神薬	X[l]									X[m]		
C-SSRS	X			X					X			
退院											X	
治験終了												X

a) 向精神薬を含む前治療の再導入のための入院患者の再安定期は必要に応じて延長することとした。
b) 精神状態に関する検査を含めた。
c) 臨床検査は、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を実施した。標準 12 誘導心電図のパラメータは PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、RR 間隔、QT 間隔、QTc 間隔［QTcB（Bazett）及び QTcF（Fridericia）］とした。
d) 投与前に実施：バイタルサインは Day 1 の投与前と同じ時刻に 1 日 1 回測定、臨床検査は各期の Day 5 投与後 24 時間に実施（Day 6、11、16、21 に実施）。
e) 標準 12 誘導心電図検査をスクリーニング検査時、Day −5、退院時、事後観察の Day 1 の投与前と同じ時刻に実施。
f) 12 誘導心電図の 3 回測定は、各期の Day 5 の投与前、投与後 4 時間及び投与後 24 時間に測定。Day −1 も Day 5 と同じ時刻に測定。3 回の 12 誘導心電図検査の間隔は 5 分。
g) ルラシドン投与日（各期の Day 1〜5、ただし、食事条件 A の Day 3〜5 の絶食を除く）の朝食は、7 時 30 分に摂取。他の入院日の朝食は標準食。
h) 投与 1 期の Day 1 の投与前のみ実施。
i) 治験薬は毎日 8 時頃に投与。
j) ルラシドン及び代謝物濃度測定用検体は、各期の Day 5 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間に採血する。投与 1〜3 期の投与後 24 時間の採血は、投与 2〜4 期の Day 1 の投与前の採血となる。投与前検体（ブランク）は投与 1 期の Day 1 の投与前に採血する。
k) Day 3 及び Day 4 にルラシドン及び代謝物のトラフ濃度測定のために採血する。
l) 向精神薬を徐々に減量、中止する。
m) 向抗精薬（前治療薬）を再開する。

表中の略号

DSM-IV-TR：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision、β-hCG：Beta-human chorionic gonadotropin、
C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale

評価項目

(1) 薬物動態

- ルラシドン：C_{max}、C_{trough}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-24}、CL_{ss}/F
- ID-14283、ID-14326、ID-11614：C_{max}、C_{trough}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-24}

(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、C-SSRS

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験薬を投与された被験者で、少なくとも 1 期を完了し、Day 5 の評価可能な血清中濃度推移データをもつ被験者を、薬物動態の評価対象とした。

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を、安全性の評価対象とした。

(2) 薬物動態

ルラシドン及び代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614 の血清中濃度を記述統計量（N、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値及び幾何平均値）を用いて要約した。

食事条件（A～D）別に薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-24} を主要パラメータとし、他のパラメータを副次的パラメータとした。

食事構成群、投与期及び食事条件別にルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-24} を対数変換した値を用いた混合効果モデルの分散分析を実施した。投与群を変量効果とし、その他は固定効果とした。食後投与時（食事条件 B～D）と絶食投与時（食事条件 A）で比較した。AUC_{0-24} 及び C_{max} について食事条件別に最小二乗平均値、幾何平均値比（食後投与時対絶食投与時）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。食後投与時と絶食投与時は p 値を用いて比較した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象は MedDRA Version 13.1 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察所見及び C-SSRS は一覧にし、必要に応じて記述統計量を用いて要約した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

食後投与時と絶食投与時の比較に用いた p 値は、gatekeeping 法を用いて多重性を調整し

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

22.2 治験対象被験者

22.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 22-5 及び表 2.7.6. 22-6 に示した。登録された 16 名すべてが少なくとも 1 回治験薬を投与された。そのうち 15 名（94%）が治験を完了し、予定されていたすべての治験薬を投与された。治験を中止した被験者は 1 名（6%）で、中止理由は同意撤回であった。

表 2.7.6. 22-5　被験者の内訳（食事構成群別）

	食事構成群				
	1 群	2 群	3 群	4 群	
	ADBC	DCAB	CBDA	BACD	全体
登録	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)
完了	3 (75)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	15 (94)
中止	1 (25)	0	0	0	1 (6)
中止理由					
同意撤回	1 (100)	0	0	0	1 (100)

被験者数（%）
中止理由別集計の分母は中止被験者数、その他の集計の分母は各群の登録被験者数
LUR 120 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後投与：
A：低カロリー／高脂肪朝食後、絶食（Day 3～5）、B：100 kcal／中脂肪朝食、C：200 kcal／中脂肪朝食、D：高カロリー／高脂肪朝食
添付資料 5.3.3.4.03 Table 11 引用

表 2.7.6. 22-6　被験者の内訳（食事条件別）

	食事条件				
	A	B	C	D	全体
投与	16 (100)	16 (100)	15 (100)	16 (100)	15 (100)
完了	16 (100)	16 (100)	15 (100)	16 (100)	15 (100)
中止	0	0	1 (7)	0	1 (7)
中止理由					
同意撤回	0	0	1 (100)	0	1 (100)

被験者数（%）
中止理由別集計の分母は中止被験者数、その他の集計の分母は各群の治験薬を投与された被験者数
LUR 120 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後投与：
A：低カロリー／高脂肪朝食後、絶食（Day 3～5）、B：100 kcal／中脂肪朝食、C：200 kcal／中脂肪朝食、D：高カロリー／高脂肪朝食
添付資料 5.3.3.4.03 Table 12 引用

22.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 22-7 及び表 2.7.6. 22-8 に示した。治験薬を少なくとも 1 回投与された 16 名全例が少なくとも 1 期を完了したため、薬物動態解析対象集団は 16 名であった。また、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 16 名が安全性解析対象集団となった。

表 2.7.6. 22-7　解析対象集団の内訳（食事構成群別）

	食事構成群				
	1 群	2 群	3 群	4 群	
	ADBC	DCAB	CBDA	BACD	全体
完了した被験者	3 (75)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	15 (94)
安全性解析対象集団	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)
薬物動態解析対象集団	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)

被験者数（%）
被験者の割合の分母：各群の登録被験者数
添付資料 5.3.3.4.03 Table 14 引用

表 2.7.6. 22-8　解析対象集団の内訳（食事条件別）

	食事条件				
	A	B	C	D	全体
完了した被験者	16 (100)	16 (100)	15 (100)	16 (100)	15 (100)
安全性解析対象集団	16 (100)	16 (100)	15 (100)	16 (100)	15 (100)
薬物動態解析対象集団	16 (100)	16 (100)	15 (100)	16 (100)	15 (100)[a)]

被験者数（%）
被験者の割合の分母：各群の治験薬を投与された被験者数
a) 薬物動態解析対象集団は 16 名で、うち 15 名がすべての治験薬を投与された。
添付資料 5.3.3.4.03 Table 15 引用

22.2.3 被験者背景

薬物動態解析対象集団及びすべての被験者（安全性解析対象集団）の人口統計学的特性を表 2.7.6. 22-9 に示した。

表 2.7.6. 22-9　人口統計学的特性

	薬物動態解析対象集団 N=16	全被験者 N=16
	Mean (SD)	Mean (SD)
年齢（歳）	43.250 (8.745)	43.250 (8.745)
体重（kg）	85.375 (15.692)	85.375 (15.692)
身長（cm）	171.875 (6.888)	171.875 (6.888)
BMI	28.985 (5.477)	28.985 (5.477)
	N (%)	
人種		
White	3 (19)	3 (19)
Black 又は African American	12 (75)	12 (75)
Asian	1 (6)	1 (6)
性別		
女性	3 (19)	3 (19)
男性	13 (81)	13 (81)

添付資料 5.3.3.4.03 Table 16 引用

22.3 薬物動態

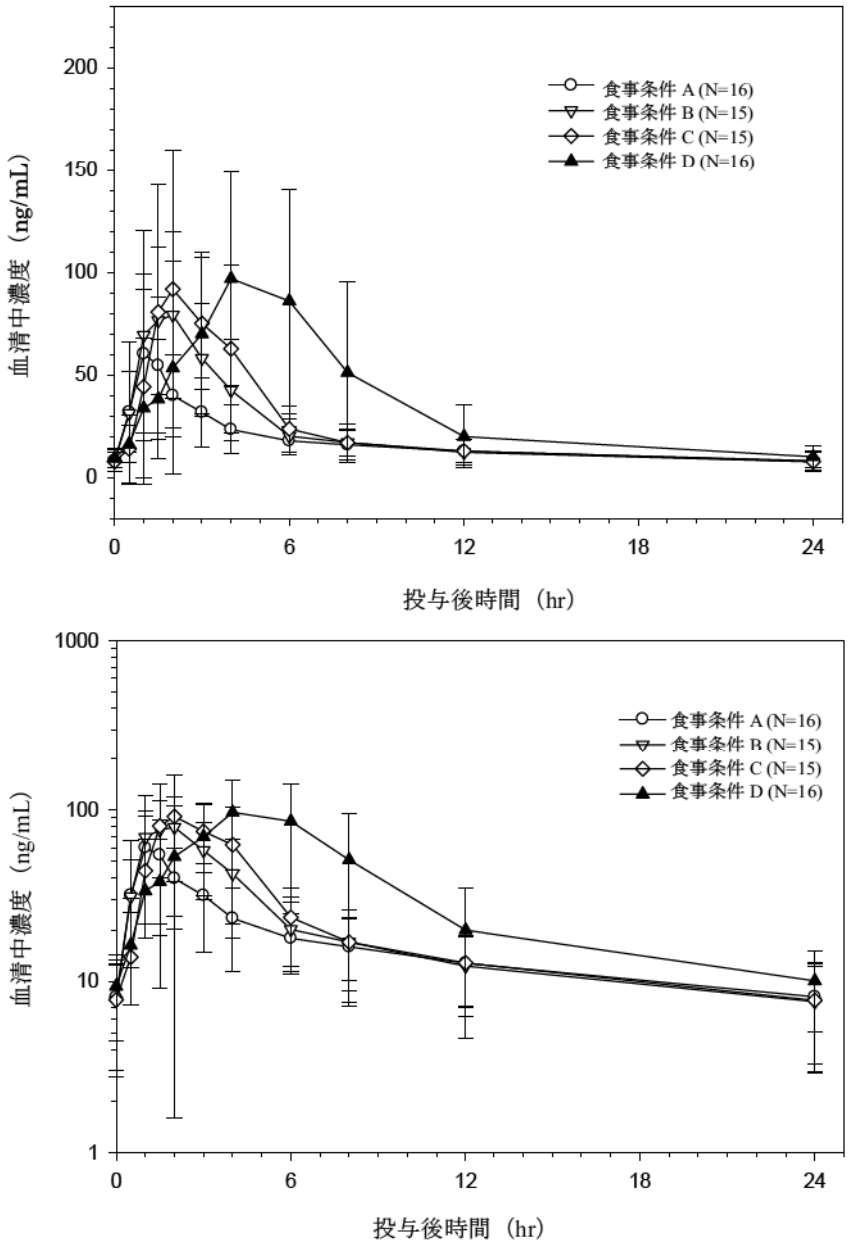
22.3.1 血清中ルラシドン及び代謝物濃度

血清中ルラシドン濃度、血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度の経時的推移を図2.7.6. 22-2～図2.7.6. 22-5 に示した。Day 5 のルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度は 24 時間の採血時間全体にわたり定量化できた。食後投与時のルラシドン、

ID-14283、ID-14326及びID-11614の平均血清中濃度は絶食時に比べ有意に高かった。また、食後投与時のルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の t_{max} は絶食時投与と比べて遅延し、血清中濃度はカロリー及び脂肪の増加に伴って上昇する傾向がみられた。

また、Day 3～6（Day 5 のルラシドン投与 24 時間後）の血清中ルラシドントラフ濃度推移を図 2.7.6. 22-6 に示した。Day 3～6 の血清中ルラシドントラフ濃度は、視覚的に Day 5 のルラシドントラフ濃度と同様であった。代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中トラフ濃度も同様の結果が得られた。ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度は Day 5 までに定常状態に達した。

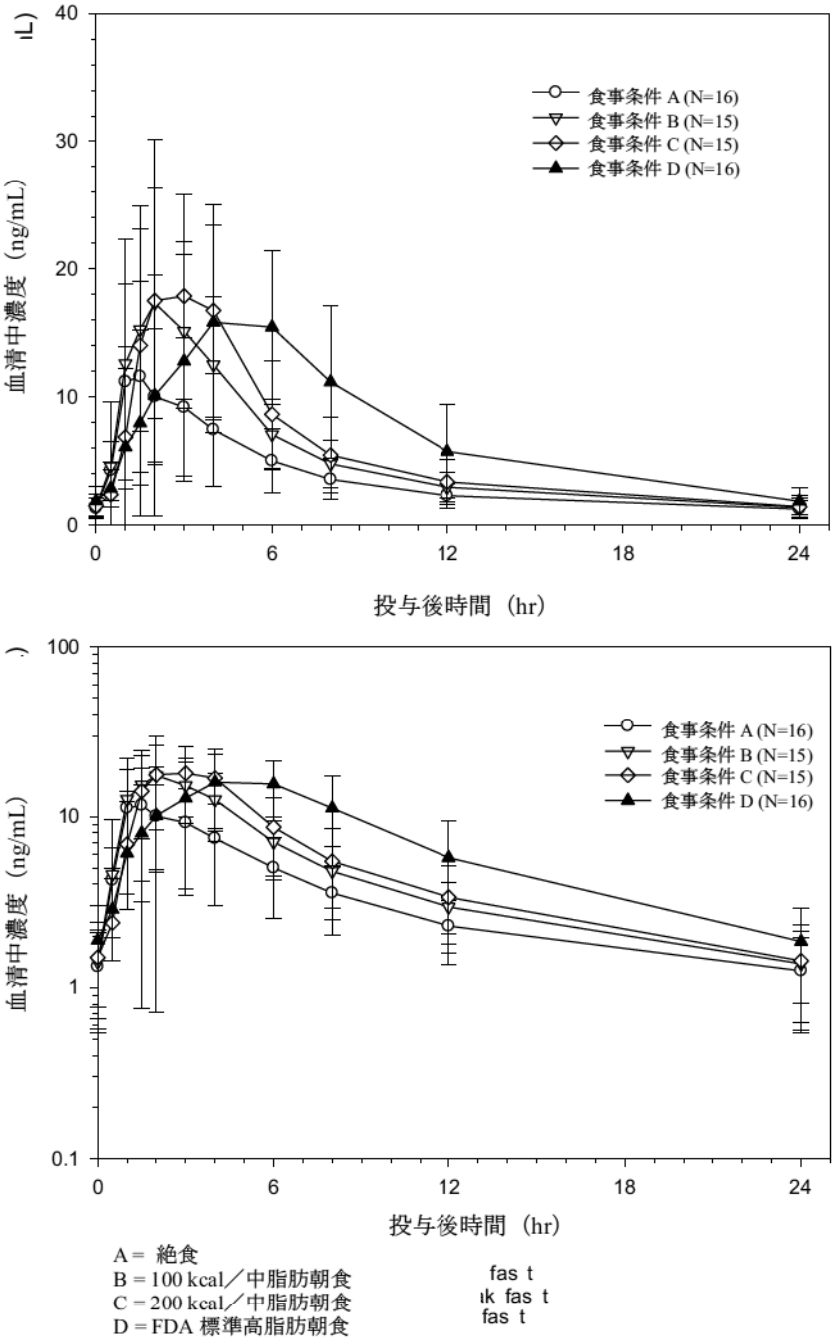
図 2.7.6. 22-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）



A＝ 絶食
B＝100 kcal／中脂肪朝食
C＝200 kcal／中脂肪朝食
D＝FDA 標準高脂肪朝食

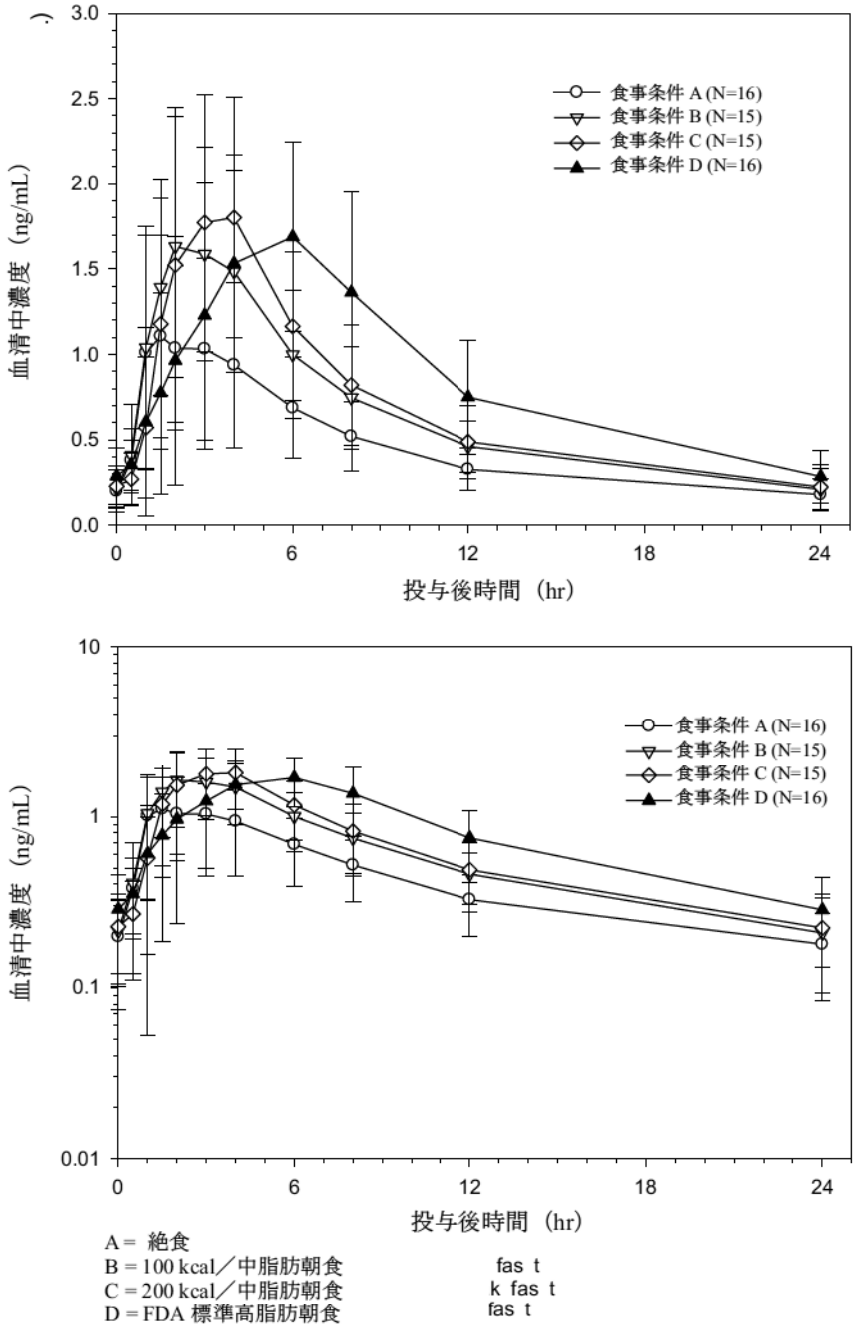
添付資料 5.3.3.4.03 Figure 2 引用

図 2.7.6. 22-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



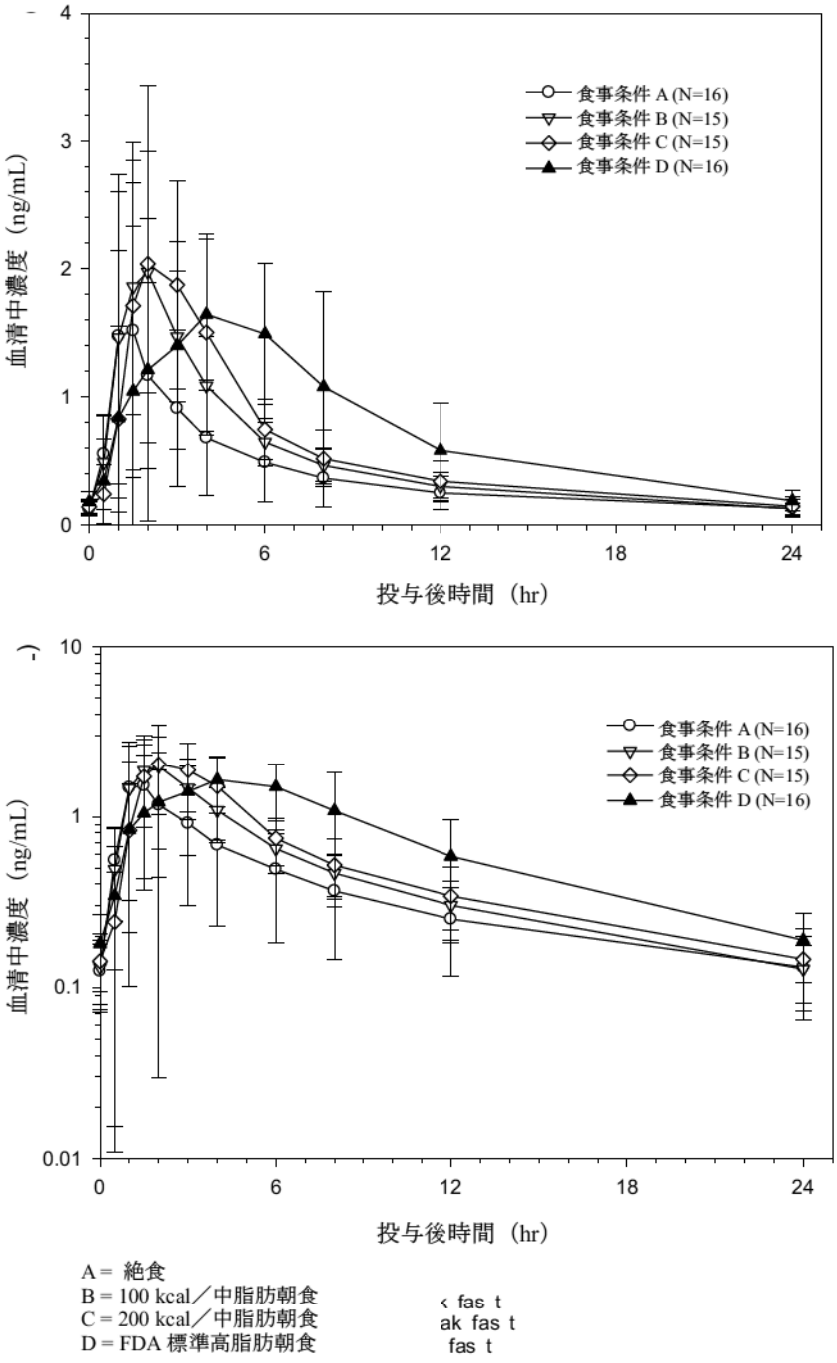
添付資料 5.3.3.4.03 Figure 3 引用

図 2.7.6. 22-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



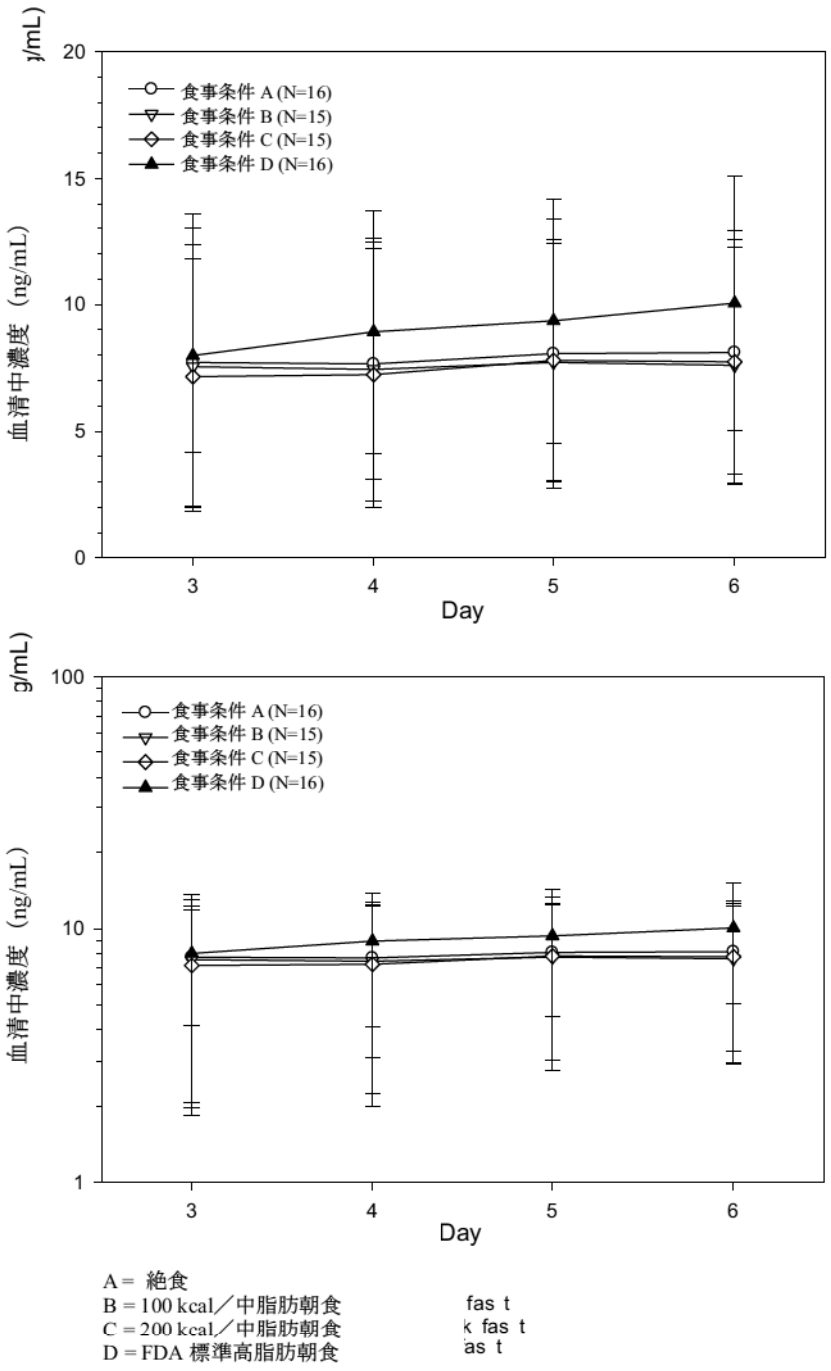
添付資料 5.3.3.4.03 Figure 4 引用

図 2.7.6. 22-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.03 Figure 5 引用

図 2.7.6. 22-6　血清中ルラシドントラフ濃度推移（薬物動態解析対象集団）



A＝ 絶食
B＝100 kcal／中脂肪朝食　fas t
C＝200 kcal／中脂肪朝食　k fas t
D＝FDA 標準高脂肪朝食　as t

添付資料 5.3.3.4.03 Figure 6 引用

22.3.2 ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータ

ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の薬物動態パラメータを表 2.7.6. 22-10～表 2.7.6. 22-13 に示した。ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の散布図を図 2.7.6. 22-7 に示した。ルラシドンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は絶食時投与と比べて、食後投与では明らかに増加した。

食後投与のルラシドンの t_{max}（中央値）は絶食時投与と比べて延長しており、食事条件 B（100 kcal／中脂肪朝食）及び食事条件 C（200 kcal／中脂肪朝食）では 0.5～1.00 時間、食事条件 D（FDA 標準高脂肪朝食）では 3.00 時間延長した。代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）もルラシドンと同様に絶食時投与と比べて、食後投与では明らかに増加した。ID-11614（食事条件 B）を除き、食後投与時（食事条件 B～D）の ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の t_{max}（中央値）は絶食時投与と比べて延長しており、ルラシドンと同様の傾向がみられた。

表 2.7.6. 22-10　血清中ルラシドン薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	CL_{ss}/F (L/hr)	C_{trough} (ng/mL)
A	N	16	16	16	16	16
（絶食）	Mean	67.0	1.38	400	381	8.11
	Geometric Mean	56.7	-	360	333	6.89
	SD	36.9	0.67	172	230	4.81
	Min	13.5	1.00	125	167	1.59
	Median	69.8	1.00	397	303	6.51
	Max	160	3.00	718	957	20.6
	CV%	55.1	48.8	43.0	60.4	59.3
B	N	15	15	15	15	15
（100 kcal／中脂肪朝食）	Mean	109	1.80	496	301	7.60
	Geometric Mean	102	-	453	265	6.27
	SD	38.6	0.94	196	200	46.4
	Min	36.6	0.50	124	145	1.56
	Median	109	1.50	455	264	5.56
	Max	187	4.00	829	965	15.2
	CV%	35.5	52.3	39.4	66.2	61.1
C	N	15	15	15	15	15
（200 kcal／中脂肪朝食）	Mean	123	2.33	540	282	7.74
	Geometric Mean	110	-	485	247	6.36
	SD	55.9	1.01	243	172	4.83
	Min	31.1	1.00	151	124	1.53
	Median	112	2.00	496	242	5.86
	Max	239	4.00	967	792	16.5
	CV%	45.7	43.4	44.9	61.0	62.5
D	N	16	16	16	16	16
（FDA 標準高脂肪朝食）	Mean	132	4.56	813	174	10.1
	Geometric Mean	123	-	752	160	8.90
	SD	48.8	2.10	336	83.2	5.02
	Min	46.9	1.00	279	68.6	3.14
	Median	123	4.00	794	152	9.27
	Max	229	8.00	1750	431	19.9
	CV%	36.9	46.0	41.4	47.8	49.9

添付資料 5.3.3.4.03 Table 17 引用

表 2.7.6. 22-11　血清中 ID-14283 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)
A	N	16	16	16	16
（絶食）	Mean	13.9	1.53	86.6	1.25
	Geometric Mean	11.7	-	77.3	1.06
	SD	7.72	0.85	37.9	0.688
	Min	3.13	1.00	25.2	0.245
	Median	14.5	1.25	93.0	1.10
	Max	32.8	4.00	164	2.58
	CV%	55.4	55.2	77.3	1.06
B	N	15	15	15	15
（100 kcal／中脂肪朝食）	Mean	21.5	2.20	121	1.37
	Geometric Mean	20.2	-	112	1.14
	SD	7.70	1.00	42.7	0.750
	Min	8.65	1.00	36.4	0.258
	Median	20.7	2.00	118	1.19
	Max	32.8	4.00	179	2.63
	CV%	35.9	45.3	35.2	54.5
C	N	15	15	15	15
（200 kcal／中脂肪朝食）	Mean	23.6	2.53	133	1.43
	Geometric Mean	21.5	-	120	1.14
	SD	10.4	0.97	60.7	0.888
	Min	7.92	1.00	42.3	0.222
	Median	19.9	2.00	119	1.06
	Max	48.6	4.00	239	3.19
	CV%	44.2	38.4	45.5	62.1
D	N	16	16	16	16
（FDA 標準高脂肪朝食）	Mean	21.7	5.06	167	1.85
	Geometric Mean	20.6	-	156	1.52
	SD	6.60	2.67	59.2	1.05
	Min	9.16	1.00	58.9	0.302
	Median	21.9	4.00	169	1.77
	Max	33.0	12.00	265	3.79
	CV%	30.4	52.7	35.4	56.7

添付資料 5.3.3.4.03 Table 18 引用

表 2.7.6. 22-12　血清中 ID-14326 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)
A	N	16	16	16	16
（絶食）	Mean	1.30	1.72	10.9	0.179
	Geometric Mean	1.14	-	9.99	0.155
	SD	0.678	0.89	4.27	0.0946
	Min	0.352	1.00	3.61	0.0452
	Median	1.24	1.50	11.8	0.160
	Max	2.72	4.00	18.0	0.372
	CV%	52.1	52.0	39.1	52.9
B	N	15	15	15	15
（100 kcal／中脂肪朝食）	Mean	1.97	2.47	15.2	0.208
	Geometric Mean	1.88	-	14.3	-
	SD	0.603	0.99	5.26	0.125
	Min	1.01	1.00	6.29	0.00
	Median	1.86	2.00	14.6	0.214
	Max	3.18	4.02	26.5	0.504
	CV%	30.6	40.2	34.6	60.1
C	N	15	15	15	15
（200 kcal／中脂肪朝食）	Mean	2.13	2.80	16.3	0.223
	Geometric Mean	2.01	-	15.1	0.184
	SD	0.734	0.92	6.09	0.129
	Min	1.04	1.50	6.87	0.0475
	Median	2.09	3.00	16.2	0.190
	Max	3.42	4.00	25.3	0.439
	CV%	34.4	32.9	37.4	58.0
D	N	16	16	16	16
（FDA 標準高脂肪朝食）	Mean	2.09	5.25	19.6	0.284
	Geometric Mean	2.02	-	18.7	0.240
	SD	0.537	2.62	5.80	0.153
	Min	1.21	1.00	8.81	0.0576
	Median	2.12	5.00	19.4	0.284
	Max	2.96	12.00	28.2	0.600
	CV%	25.7	49.9	29.6	53.9

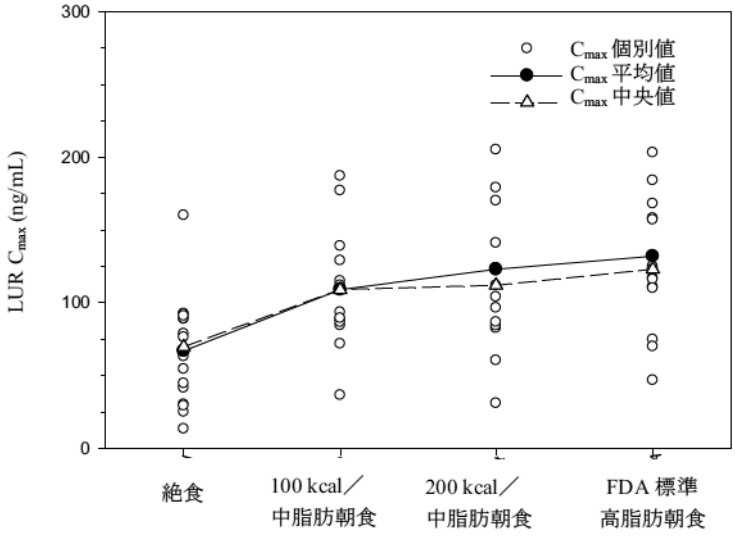
添付資料 5.3.3.4.03 Table 19 引用

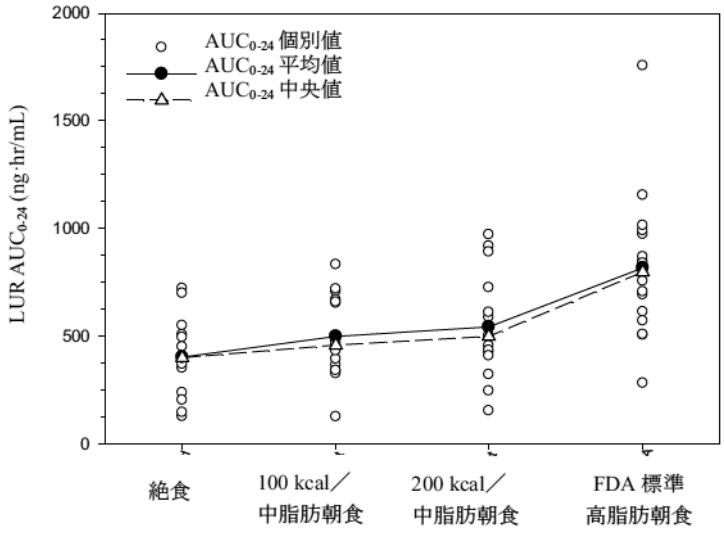
表 2.7.6. 22-13　血清中 ID-11614 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

食事条件		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)
A	N	16	16	16	16
（絶食）	Mean	1.80	1.53	9.32	0.131
	Geometric Mean	1.48	-	8.15	0.118
	SD	1.34	0.85	5.41	0.0660
	Min	0.550	1.00	2.89	0.0516
	Median	1.47	1.25	8.38	0.104
	Max	5.23	4.00	22.0	0.282
	CV%	74.2	55.2	58.1	50.3
B	N	15	15	15	15
（100 kcal／中脂肪朝食）	Mean	2.40	2.07	12.1	0.128
	Geometric Mean	2.28	-	11.7	0.122
	SD	0.857	0.84	3.77	0.0467
	Min	1.49	1.00	8.92	0.0756
	Median	2.13	2.00	11.2	0.109
	Max	4.70	4.00	23.5	0.271
	CV%	35.8	40.7	31.2	36.5
C	N	15	15	15	15
（200 kcal／中脂肪朝食）	Mean	2.61	2.40	13.4	0.146
	Geometric Mean	2.48	-	12.6	0.136
	SD	0.956	0.97	5.68	0.0731
	Min	1.72	1.00	7.95	0.0893
	Median	2.27	2.00	12.8	0.126
	Max	5.26	4.00	31.6	0.392
	CV%	36.7	40.3	42.5	50.1
D	N	16	16	16	16
（FDA 標準高脂肪朝食）	Mean	2.33	4.81	17.2	0.189
	Geometric Mean	2.20	-	16.5	0.176
	SD	0.965	2.69	6.38	0.0823
	Min	1.46	1.00	12.3	0.0987
	Median	2.00	4.00	15.0	0.159
	Max	5.40	12.00	35.8	0.428
	CV%	41.4	55.9	37.0	43.6

添付資料 5.3.3.4.03 Table 20 引用

図 2.7.6. 22-7　食事条件別ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-24}、
平均値及び中央値（薬物動態解析対象集団）





添付資料 5.3.3.4.03 Figure 7 引用

各食事条件でのルラシドン C_{max} 及び AUC_{0-24} の絶食時との比較を表 2.7.6. 22-14 に示した。

食事条件 D（FDA 標準高脂肪朝食）の C_{max} 及び AUC_{0-24} は食事条件 A に比べて有意に大きかった（いずれも $p<0.0001$）ため、食事条件 B（100 kcal／中脂肪朝食）及び食事条件 C（200 kcal／中脂肪朝食）についても gatekeeping 法で比較した。食事条件 B 及び C の C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも食事条件 A と比べて有意に大きかった（いずれも $p<0.01$）。

様々な食事条件での食後投与の最小二乗平均値は、AUC_{0-24} ではカロリー／脂肪の増加と共に絶食時投与の約 1.25～2.09 倍に増加し、C_{max} では約 1.81～2.17 倍に増加した。高脂肪／高カロリーの食事条件での曝露量（AUC_{0-24}）の増加（食事条件 D：2.09 倍）と比べると中脂肪／100～200 kcal の食事条件での増加は著しく小さかった（食事条件 B：1.25 倍、食事条件 C：1.35 倍）。一方、中脂肪／100～200 kcal の食事条件の C_{max} への影響は明らかであり（食事条件 B：1.81 倍、食事条件 C：1.98 倍）、高脂肪／高カロリーの食事条件の C_{max} との差は約 20%以内であった。

表 2.7.6. 22-14　各食事条件でのルラシドン C_{max} 及び AUC_{0-24} の絶食時との比較
（薬物動態解析対象集団）

パラメータ 食事条件	N	Geometric LS Means	Pair	Ratio (%)	90% CI	p value
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)						
絶食（A）	16	360.0				
100 kcal／中脂肪朝食（B）	15	448.4	B/A	124.5	(111.78, 138.73)	0.0014
200 kcal／中脂肪朝食（C）	15	486.2	C/A	135.0	(121.22, 150.45)	<0.0001
FDA 標準高脂肪朝食（D）	16	752.4	D/A	208.9	(188.09, 232.16)	<0.0001
C_{max} (ng/mL)						
絶食（A）	16	56.71				
100 kcal／中脂肪朝食（B）	15	102.8	B/A	181.2	(150.28, 218.68)	<0.0001
200 kcal／中脂肪朝食（C）	15	112.3	C/A	198.0	(164.16, 238.88)	<0.0001
FDA 標準高脂肪朝食（D）	16	123.0	D/A	216.8	(180.61, 260.43)	<0.0001

添付資料 5.3.3.4.03 Table 21 引用

22.4 安全性

22.4.1 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 16 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. 22-15 に示した。16 名（100%）全例に有害事象が認められた。発現した有害事象は治験完了前にすべて消失した。重度の有害事象が 1 名に認められた。治験期間中に死亡例はなく、重篤な有害事象は 1 名に認められた。中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6. 22-15　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	食事条件				
	A	B	C	D	全体
有害事象	11 (69)	9 (56)	8 (53)	11 (69)	16 (100)
副作用	9 (56)	7 (44)	6 (40)	9 (56)	16 (100)
重度の有害事象	1 (6)	0	0	0	1 (6)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (6)	0	0	0	1 (6)
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

被験者数（%）
添付資料 5.3.3.4.03 Table 23 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 22-16 及び表 2.7.6. 22-17 に示した。発現割合が高かった有害事象は、傾眠（88%）、アカシジア（56%）、不眠症（44%）、悪心、頭痛、異常な夢及び不安（各 25%）であった。食事条件別の発現割合は、食事条件 A が 69%、食事条件 B が 56%、食事条件 C が 53%、食事条件 D が 69%であった。

表 2.7.6. 22-16　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	食事条件									
	A		B		C		D		全体	
SOC	N=16		N=16		N=15		N=16		N=16	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	11	69	9	56	8	53	11	69	16	100
胃腸障害	1	6	2	13	4	27	3	19	5	31
悪心	1	6	1	6	3	20	1	6	4	25
便秘	0		0		1	7	2	13	2	13
消化不良	0		1	6	0		0		1	6
咳嗽後嘔吐	0		0		1	7	0		1	6
嘔吐	0		0		1	7	0		1	6
感染症および寄生虫症	0		1	6	1	7	0		2	13
上気道感染	0		1	6	1	7	0		2	13
筋骨格系および結合組織障害	1	6	0		0		0		1	6
滑液包炎	1	6	0		0		0		1	6
神経系障害	10	63	7	44	5	33	6	38	16	100
傾眠	4	25	5	31	5	33	3	19	14	88
アカシジア	5	31	1	6	1	7	2	13	9	56
頭痛	3	19	1	6	0		0		4	25
錐体外路障害	0		0		0		2	13	2	13
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		1	6	0		1	6	2	13
緊張性頭痛	0		0		1	7	0		1	6
精神障害	2	13	7	44	1	7	6	38	10	63
不眠症	1	6	5	31	1	7	5	31	7	44
異常な夢	0		2	13	1	7	1	6	4	25
不安	0		2	13	0		3	19	4	25
精神病性障害	1	6	0		0		0		1	6
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	7	0		1	6
そう痒症	0		0		1	7	0		1	6
血管障害	0		0		1	7	0		1	6
ほてり	0		0		1	7	0		1	6

被験者数（%）
MedDRA/J ver. 13.1
添付資料 5.3.3.4.03 Table 14.3.1.3 引用

表 2.7.6. 22-17　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）

	食事条件									
	A		B		C		D		全体	
SOC	N=16		N=16		N=15		N=16		N=16	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	9	56	7	44	6	40	9	56	16	100
胃腸障害	0		1	6	3	20	1	6	4	25
悪心	0		1	6	3	20	1	6	4	25
神経系障害	9	56	6	38	5	33	6	38	16	100
傾眠	4	25	5	31	5	33	3	19	14	88
アカシジア	5	31	1	6	1	7	2	13	9	56
錐体外路障害	0		0		0		2	13	2	13
頭痛	1	6	0		0		0		1	6
緊張性頭痛	0		0		1	7	0		1	6
精神障害	0		3	19	1	7	3	19	6	38
異常な夢	0		2	13	1	7	1	6	4	25
不安	0		1	6	0		2	13	3	19
不眠症	0		1	6	0		1	6	2	13
皮膚および皮下組織障害	0		0		1	7	0		1	6
そう痒症	0		0		1	7	0		1	6
血管障害	0		0		1	7	0		1	6
ほてり	0		0		1	7	0		1	6

被験者数（%）
MedDRA/J ver. 13.1
添付資料 5.3.3.4.03 Table 14.3.1.4 引用