(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、食事条件 A で 1 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 22-18　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

食事構成群 被験者番号	年齢/ 性別	有害事象（PT）	発現日 a) (最終投与後の日数)	関連性
3 群（食事条件 A）				
[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	31 (11)	多分関連なし

a) 投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.3.4.03 Table 14.3.2.2 引用

22.4.2 安全性に関連する他の関連項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 22-19 に示した。いずれの食事条件でも投与終了時のプロラクチンはベースラインより上昇したが、プロラクチン高値に起因する臨床症状を伴う有害事象は認められなかった。

表 2.7.6. 22-19　プロラクチン（ng/mL）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		
	n	Mean	(SD)	n	Mean	(SD)	n	Mean	(SD)	n	Mean	(SD)
ベースライン	16	425.9	(204.3)	16	425.9	(204.3)	16	425.9	(204.3)	16	425.9	(204.3)
各期終了時 (Day 5 24 hr 後)	16	754.4	(492.2)	15	714.4	(485.3)	15	847.4	(813.2)	16	976.5	(639.7)
各期終了時変化量 (Day 5 24 hr 後)	16	328.5	(398.6)	15	312.6	(411.0)	15	445.7	(666.8)	16	550.7	(514.0)

添付資料 5.3.3.4.03 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 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動はみられなかった。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関連した有害事象は認められなかった。

自殺の危険性の評価尺度である C-SSRS 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。

22.5 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/日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_{0-24} の最小二乗平均値は、絶食時と比べて約 1.25～2.09 倍に増加し、C_{max} の最小二乗平均は約 1.81～2.17 倍に増加した。
- 食事条件（100 kcal／中脂肪朝食、200 kcal／中脂肪朝食、FDA 標準高脂肪朝食）は、ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の曝露量及び t_{max} の延長の程度に影響した。
- 死亡は認められなかった。重篤な有害事象として 1 名に精神病性障害（治験薬との関連性は「多分関連なし」）が退院後に認められた。中止に至った有害事象はなかった。
- 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。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。また、自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。

23. 海外 DDI（ケトコナゾール）試験（KTZ-G183）

参考資料 5.3.3.4.04

23.1 試験方法

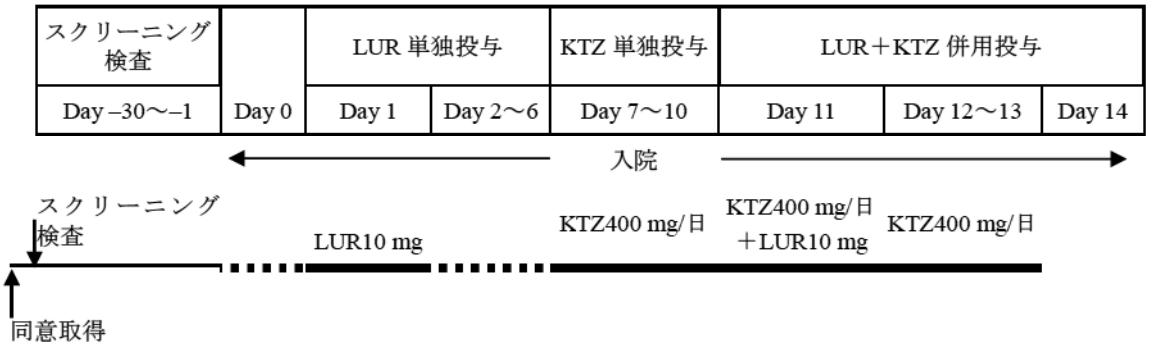
試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

- 主要目的：ルラシドン単回投与後の未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を評価する。
- 副次目的：CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用投与した場合のルラシドンの安全性を評価する。

試験デザイン

非盲検、単一シーケンスクロスオーバー



LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与

ルラシドンは 10 mg を単回経口投与（Day 1 及び Day 11）、ケトコナゾールは 400 mg を 1 日 1 回経口投与（Day 7～13）した。入院期間は 14 泊 15 日（Day 0～14）とし、退院後に事後観察を行った（Day 21 ± 2）。

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性
2) BMI が 18 以上 28 以下の者
3) 既往歴、心電図、バイタルサイン及び臨床検査から健康と判断された者
   - QTc 間隔が 450 msec 未満の者（治験責任医師又は担当者が確認する）

【除外基準】

1) 治験中の指示が理解できない又は従えない、状況を説明しても理解できない又は同意が得られない者
2) 治験手順や服薬を遵守できるか疑わしいと治験責任医師又は担当者が判断した者
3) 心血管系疾患、呼吸器系疾患、肝疾患、腎疾患、消化器系疾患、内分泌系疾患、神経系疾患、免疫系疾患、精神神経系疾患などの既往歴又は合併症があり、治験責任医師又は担当者が本治験の被験者として不適当と判断した者
4) 薬物の吸収、分布、代謝、排泄に影響すると考えられる何らかの疾患がある者
5) 中等度から重度の喫煙者（1 日タバコ 10 本を超える喫煙）
6) 軽度の喫煙者だが、入院期間中に禁煙できない者
7) 処方箋薬、ハーブ、市販薬（アセトアミノフェン 500 mg/日以下を除く）、栄養補助食品を Day 1 の前 14 日以内に使用した者
8) 他の治験薬を使用し、その服用が Day 1 の前 30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い期間以内）である者
9) 以前にルラシドンを投与されたことのある者
10) Day 1 の前 3 日以内にグレープフルーツジュース又はオレンジジュースを摂取した者
11) スクリーニング検査又はベースライン時の尿中薬物検査（コカイン、アンフェタミン系、バルビツール酸類、モルヒネ系、ベンゾジアゼピン類など）で陽性の者
12) スクリーニング検査又はベースライン時の血中エタノール検査で陽性の者
13) スクリーニング検査時の HBs 表面抗原、HCV 抗体、HIV 抗体検査で陽性の者
14) Day 1 の前 30 日以内に献血又は輸血をした者

目標被験者数

10 名（薬物動態評価及び安全性評価ともに、最低評価可能例数 6 名）

［目標被験者数の設定根拠］

Day 1（ルラシドン単独投与）及び Day 11（ルラシドンとケトコナゾール併用投与）共に薬物動態評価が可能な被験者を最低 6 名得るために、目標被験者数を 10 名とした。解析上同じ大きさの効果を測る指標として、90%信頼区間（CI）で示される精度が妥当と考えた。被験者数を最小 6 名、最大 10 名として算出すると、変動係数（CV）はルラシドンの C_{max} 及び AUC いずれも 40～50%であり、ケトコナゾール併用有無での相関係数は 0.7 となった。なお、算出に用いた CV 値は海外単回投与試験（SAD-G001）から推定した。SAD-G001 試験の 4 つの投与群（N=21）の値から算出した CV の重み付き平均値は、C_{max} が 44%、AUC が 37%であった。CV を 40%及び 50%と仮定して、ルラシドンをケトコナゾールと併用投与した場合と単独投与した場合の差の 90%信頼区間を対応のある t-分布に基づき算出した。相関係数が 0.7 であることを考慮し、対数変換したデータの差の標準偏差（SD）は、CV

が 40%では 0.298、CV が 50%では 0.366 と推定された。計算には以下の式を用いた。

$$SD\ diff_{ln} = [2 \times [\ln((CV/100)^2 + 1)] \times (1-\rho)]^{1/2}$$

治験薬

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

ケトコナゾール 200 mg 錠：1 錠中にケトコナゾール 200 mg を含有する錠剤

用法・用量

用法：1 日 1 回、朝食後に経口投与

用量：

Day 1	ルラシドン 10 mg	
Day 7～10		ケトコナゾール 400 mg/日
Day 11	ルラシドン 10 mg	ケトコナゾール 400 mg/日
Day 12 及び Day 13		ケトコナゾール 400 mg/日

［投与量及び投与期間の設定根拠］

評価薬剤であるルラシドンの投与量が低い方がケトコナゾールから受ける影響を検出する感度がより高いと考えたこと、ケトコナゾールとの併用投与により血清中ルラシドン濃度が予想以上に上昇する場合の安全性に配慮したことから、ルラシドンの投与量を 10 mg と低用量に設定した。

ケトコナゾールは広い抗菌スペクトラムを有する抗真菌薬であり、CYP3A4 を阻害するため CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を低下させることが示されている。ケトコナゾールによる CYP3A 阻害試験は、臨床的に重要な影響を評価する高感度な薬物相互作用試験としても知られている。薬物相互作用検出可能性を最大限にするため、ケトコナゾールは最大承認用量（1 日 1 回 400 mg）を 5 日間反復投与することとした。ルラシドンの併用投与までに、すべての被験者の血中ケトコナゾール濃度が定常状態となるように投与期間を 5 日間とした。

［用法の設定根拠］

国内食事の影響検討試験#1（FE-JP12）でルラシドンの薬物動態に食事の影響が認められたため食後投与とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態評価

- 血清中ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）濃度
- 血漿中ケトコナゾール濃度

(2) 安全性評価

- 有害事象：発現した有害事象について、事象名、発現期間、頻度、重症度、治験薬との因果関係、処置、転帰、重篤性を評価した。
- バイタルサイン、12 誘導心電図、診察、臨床検査：異常変動・異常所見の有無を評価した。

表 2.7.6. 23-1　調査、観察、検査項目及び時期
（スクリーニング検査、ベースライン及び事後観察）

項目	スクリーニング検査 Day –30～–1	ベースライン Day 0	事後観察 Day 21 (±2)
同意取得	X		
選択基準/除外基準	X	X	
既往歴/併用薬	X	X	
診察	X	X	X
被験者背景	X		
12 誘導心電図	X	X	
バイタルサイン [a)]	X	X	X
臨床検査 [b)]	X	X	X
尿中薬物検査	X	X	
血中エタノール検査	X	X	
入院		X	
有害事象			X

a) 臥位及び座位バイタルサイン
b) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血清プロラクチン

表 2.7.6. 23-1　調査、観察、検査項目及び時期

（Day 1～6）

項目	Day 1															Day 2			Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
	投与前 30-90 分	投与前 30 分	投与	投与後時間（時間）												Day 1 投与後時間（時間）						
			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	12	16	24	28	36	48	72	96	120
診察																						
12 誘導心電図	X				X	X	X		X		X					X[h)]			X[h)]	X[h)]		
バイタルサイン（臥位・座位）[a),b)]	X				X				X		X					X[h)]			X[h)]	X[h)]		
臨床検査[b),c)]							X									X[h)]						
採血（KTZ PK）[b)]																						
朝食[d)]		X														X			X	X	X	X
採血（LUR PK）[b),g)]	X			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
投与[e),f)]			X																			
昼食											X											
有害事象	→																					

a) 投与後の 12 誘導心電図及びバイタルサインは規定時刻の±10 分以内に測定することとした。
b) 投与後複数検査項目がある時点：実施優先順位は高い順に、12 誘導心電図、バイタルサイン、採血とした。
c) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血清プロラクチン
d) 朝食は 7:30 頃に摂った。Day 1～2 は標準食とした。
e) 治験薬は 8:00 頃に投与（朝食後 30 分）。
f) 治験薬投与 Day 1 はルラシドンを投与
g) 投与後のルラシドン PK 測定用採血は規定時刻の±2 分以内に実施することとした。
h) 朝食前

表 2.7.6. 23-1　調査、観察、検査項目及び時期

（Day 7～10）

項目	Day 7			Day 8～10		
	投与前 30～90 分	投与前 30 分	投与 [c)] 8:00 頃	投与前 30～90 分	投与前 30 分	投与 [e)] 8:00 頃
12 誘導心電図 [a)]	X					
バイタルサイン（臥位・座位）[a)]	X					
臨床検査 [b),c)]	X					
採血（KTZ PK）[b)]	X			X		
朝食 [d)]		X			X	
投与 [e),f)]			X			X
有害事象	→					

a) 投与後の 12 誘導心電図及びバイタルサインは規定時刻の±10 分以内に測定することとした。
b) 投与後に複数検査項目がある時点：実施優先順位は高い順に 12 誘導心電図、バイタルサイン、採血とした。
c) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血清プロラクチン
d) 朝食は 7:30 頃に摂った。Day 10 は標準食とした。
e) 治験薬は 8:00 頃に投与（朝食後 30 分）。
f) 治験薬投与 Day 7～10 はケトコナゾールを投与

表 2.7.6. 23-1　調査、観察、検査項目及び時期

（Day 11～14）

項目	Day 11															Day 12						Day 13				Day 14
	投与前 30～90分	投与前 30分	投与 e)	投与後時間（時間）												投与前 30～90分	投与前 30分	投与 e)	Day 11 投与後時間（時間）			投与前 30～90分	投与前 30分	投与 e)	Day 11 投与後時間（時間）	
				0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	12	16				24	28	36				48	72
診察																										X
12 誘導心電図 a),b)	X				X	X	X		X		X					X						X				X
バイタルサイン（臥位・座位） a),b)	X				X				X		X					X						X				X
臨床検査 b),c)	X						X									X										
朝食 d)		X															X						X			X
採血（LUR PK） b),g)	X			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X				X	X	X				X	X
採血（KTZ PK） b)	X															X						X				X
投与 e),f)			X															X						X		
昼食											X															
有害事象	→																									
退院																										X

a) 投与後の 12 誘導心電図及びバイタルサインは規定時刻の±10 分以内に測定することとした。
b) 投与後に複数検査項目がある時点：実施優先順位は高い順に 12 誘導心電図、バイタルサイン、採血とした。
c) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血清プロラクチン
d) 朝食は 7:30 頃に摂った。Day 11～12 は標準食とした。
e) 治験薬は 8:00 頃に投与（朝食後 30 分）。
f) 治験薬投与 Day 11 はルラシドン及びケトコナゾールを投与、Day 12～13 はケトコナゾールを投与。
g) 投与後のルラシドン PK 測定用採血は規定時刻の±2 分以内に実施することとした。

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物の C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-24}、λz、$t_{1/2}$、MRT、Vz/F 及び CL
- 血漿中ケトコナゾールのトラフ濃度（C_{min}）

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験実施計画書に従ってルラシドンが投与され、血中薬物濃度から薬物動態パラメータが最低一つ求められた被験者。

2) 安全性解析対象集団

治験実施計画書に従って、治験薬が最低 1 回投与された被験者。

(2) 薬物動態評価項目

1) ルラシドン及び代謝物

投与日（Day 1 及び Day 11）別にルラシドン及びその代謝物の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-24}、λz、$t_{1/2}$、MRT、Vz/F、CL）の要約統計量を算出した。また、対数変換したルラシドンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{last}、C_{max}）を用いて、単独投与時（Day 1）に対するケトコナゾール併用投与時（Day 11）の比と 90%信頼区間を算出した。

2) ケトコナゾール

血漿中ケトコナゾール濃度のトラフ値（C_{min}）の要約統計量を算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：有害事象及び副作用は MedDRA version 6.0 を用いて、用法別、SOC 別、PT 別に解析・集計した。
- バイタルサイン：各測定時期の測定値及び投与前からの変化量について要約統計量を算出した。
- 12 誘導心電図：心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔の要約統計

量を算出した。
- 診察：スクリーニング検査時の所見及び投与後にスクリーニング検査時から変化のあった所見を被験者ごとに集計した。
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）：各測定時期の測定値及びベースライン（Day 0）からの変化について、個別検査結果及び要約統計量（計量値の場合）を集計した。
- 臨床検査（尿検査）：被験者ごとの結果を集計した。

実施国及び実施医療機関

米国の単一施設

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

23.2 治験対象被験者

23.2.1 被験者の内訳

37 名がスクリーニング検査を受け、10 名が治験に参加した。1 名（被験者番号[redacted]）は Day 9 に自己都合（子どもの世話）のため脱落し、9 名が治験を完了した。

23.2.2 解析対象集団

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の被験者数を以下に示した。

表 2.7.6. 23-2　解析対象集団の内訳

	LUR 単独投与	LUR+KTZ 併用投与	全体
薬物動態解析対象集団	10	9	10
安全性解析対象集団	10	10	10

添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.1.2-1 引用

23.2.3 被験者背景

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. 23-3 に示した。

治験に組み入れた 10 名のうち、9 名は黒人で 1 名が白人であった。

表 2.7.6. 23-3　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）

	年齢（歳）	BMI	身長（m）	体重（kg）
N	10	10	10	10
Mean	28.6	22.9	1.77	72
SD	8.62	1.73	0.06	7.25
Min	18	20	1.67	60.6
Median	29	22.5	1.78	72
Max	44	26	1.85	80.8

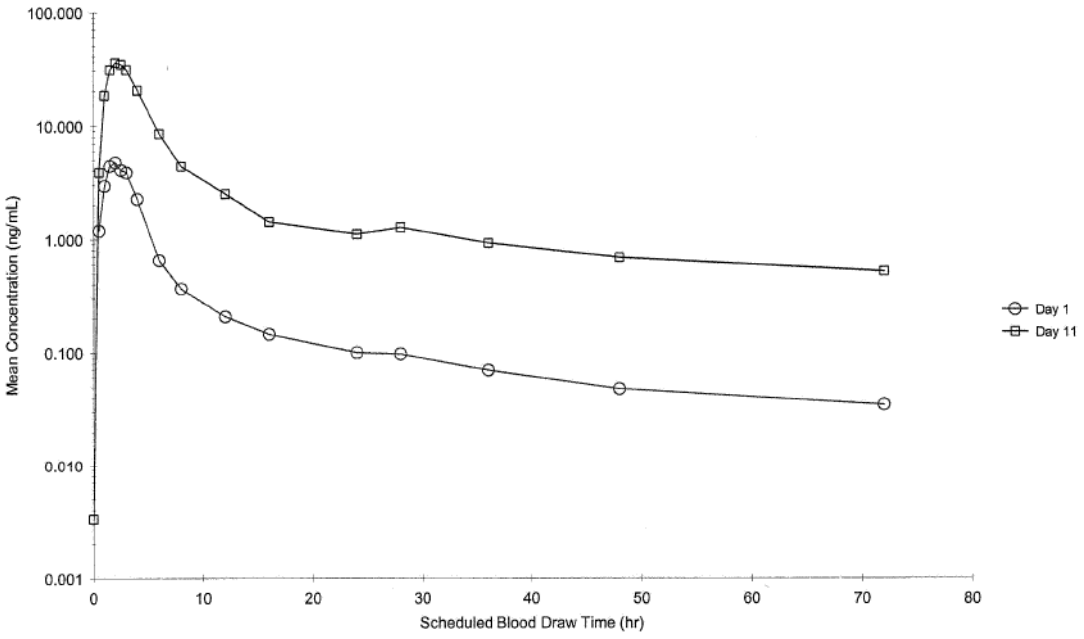
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.1.4-1 引用

23.3 薬物動態

23.3.1 血清中ルラシドン

Day 1（単独投与時）及び Day 11（ケトコナゾール併用投与時）の平均血清中ルラシドン濃度推移を図 2.7.6. 23-1 に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6. 23-4 に示した。平均血清中ルラシドン濃度は、Day 1 に比べて Day 11 が高濃度で推移した。Day 11 の AUC_{last} は Day 1 の 9.3 倍、C_{max} は 6.8 倍に増大、$t_{1/2}$ は約 1.5 倍に延長し、平均 CL は 91%低下し、ルラシドンの薬物動態パラメータにはケトコナゾールによる CYP3A4 阻害の影響が明確に認められた。

図 2.7.6. 23-1　平均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 5.3.3.4.04 Figure 10.2.1-3 引用

表 2.7.6. 23-4　薬物動態パラメータの要約統計量（ルラシドン）（薬物動態解析対象集団）

		C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	CL (L/hr)
Day 1(n=10)	Mean	6.517	0.035	1.950	30.299	21.688	18.954	479.093
LUR 単独投与	SD	2.992	0.032	0.725	12.870	9.677	7.804	129.760
	Median	5.34	0.03	2.00	25.38	19.03	16.25	481.51
	Min	4.62	0.01	1.00	14.57	14.55	13.32	187.50
	Max	14.59	0.12	3.00	49.96	48.14	39.91	675.06
	CV%	45.9	91.6	37.2	42.5	44.6	41.2	27.1
Day 11(n=9)	Mean	44.028	0.523	1.969	42.820	201.813	164.223	43.497
LUR+KTZ 併用投与	SD	9.198	0.165	0.642	10.209	30.212	20.514	6.722
	Median	42.97	0.53	2.00	43.16	197.15	158.43	42.79
	Min	31.85	0.22	1.00	24.11	169.45	138.49	31.44
	Max	61.83	0.79	3.00	61.54	268.87	209.13	55.50
	CV%	20.9	31.5	32.6	23.8	15.0	12.5	15.5

LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.2.1-1 引用

対数変換した AUC_{0-24}、AUC_{last}、C_{max} を用いて、ルラシドン単独投与時とケトコナゾール併用投与時の比を算出した結果を表 2.7.6. 23-5 に示した。薬物動態パラメータの比の平均（90%信頼区間）は、C_{max} が 1.934（1.751～2.116）、AUC_{0-24} が 2.192（2.020～2.363）、AUC_{last} が 2.268（2.094～2.443）であり、いずれもケトコナゾールの併用により有意に増大することが示された。

表 2.7.6. 23-5　ケトコナゾール併用有無のルラシドンの PK パラメータ比（対数変換）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	n	パラメータ比（LUR+KTZ 併用投与/LUR 単独投与）		
		Mean ± SD	Median (Min, Max)	90%CI Lower Mean, Upper Mean
C_{max}	9	1.934 ± 0.295	1.91 (1.44, 2.33)	1.751, 2.116
AUC_{0-24}	9	2.192 ± 0.276	2.25 (1.66, 2.62)	2.020, 2.363
AUC_{last}	9	2.268 ± 0.282	2.29 (1.72, 2.69)	2.094, 2.443

LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.2.1-4 引用

23.3.2 血清中 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614

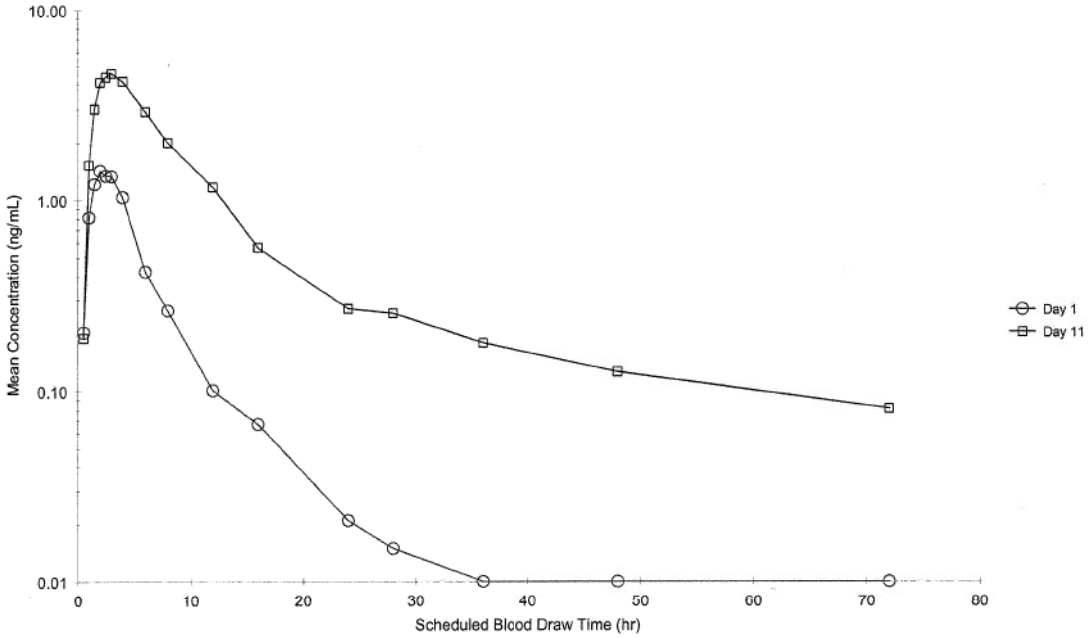
代謝物 ID-14283（主要代謝物）、ID-14326 及び ID-11614 の Day 1（単独投与時）及び Day 11（ケトコナゾール併用投与時）の平均血清中濃度推移を図 2.7.6. 23-2、図 2.7.6. 23-3 及び図 2.7.6. 23-4 に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6. 23-6 及び表 2.7.6. 23-7 に示し

た。ID-14283 の平均血清中濃度は Day 1 に比べて Day 11 が高濃度で推移した。ID-14283 の Day 1 の平均 C_{max} はルラシドンの約 27%で、これまでの試験と同様であった。一方、ルラシドンをケトコナゾールと併用投与した Day 11 ではルラシドンのわずか 11%であった。ID-14283 の薬物動態に対するケトコナゾールの影響は、ルラシドンに対する影響と同様であった。平均 AUC_{last} は Day 11（43.73 ng·hr/mL）が Day 1（7.90 ng·hr/mL）の 5.5 倍、平均 C_{max} は Day 11（5.024 ng/mL）が Day 1（1.770 ng/mL）の 2.8 倍、平均 CL は Day 11（236.31 L/hr）が Day 1（1355.55 L/hr）から 81%低下した。

ID-14326 及び ID-11614 について、平均 C_{max} は ID-14326 では Day 11 の方が低く、ID-11614 もわずかに低かった。しかし総合的な曝露（AUC）は ID-14326 及び ID-11614 共に Day 11 の方が高かった。両代謝物の平均 C_{max} のルラシドンの C_{max} に対する比は、Day 1 ではそれぞれ 7.5%及び 2.4%、Day 11 ではそれぞれ 1.1%及び 0.2%であった。両代謝物の t_{max} は Day 11 では Day 1 よりわずかに長く、C_{max} のわずかな低下と AUC の増加に関係していると考えられる。

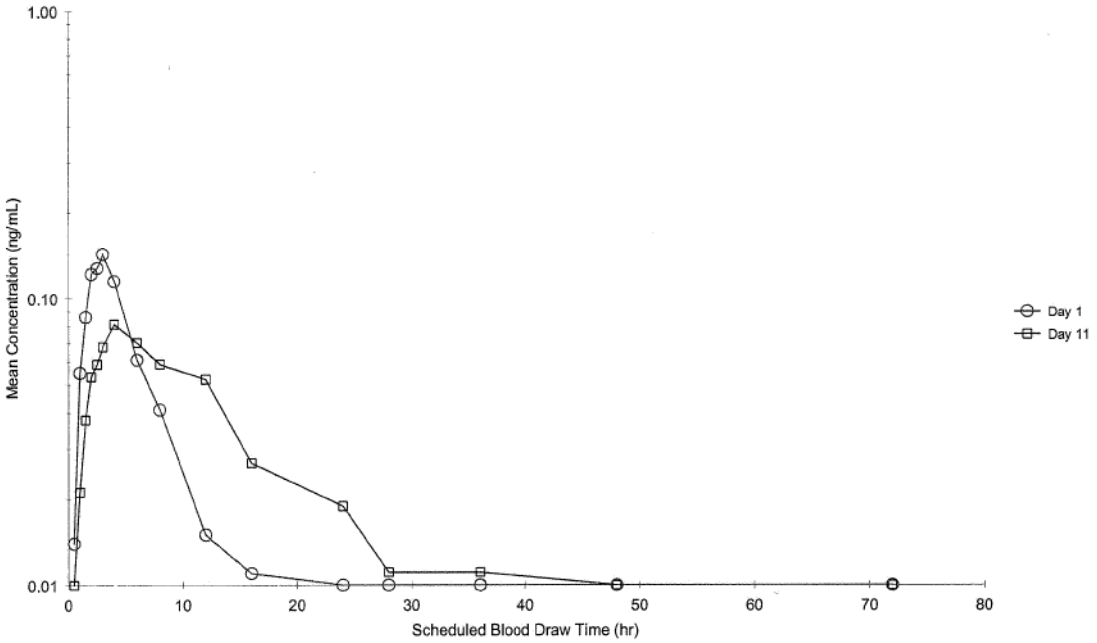
以上の結果から、ルラシドンの代謝物の薬物動態パラメータに対してもケトコナゾールの影響が認められた。

図 2.7.6. 23-2　平均血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



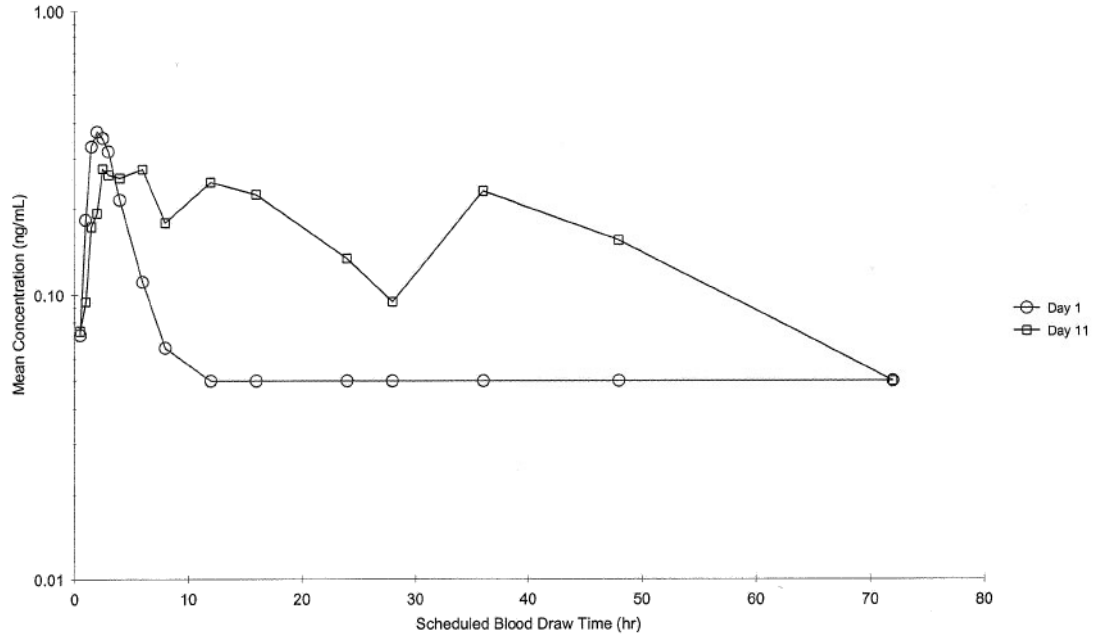
添付資料 5.3.3.4.04 Figure 10.2.1-4 引用

図 2.7.6. 23-3　平均血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.04 Figure 10.2.1-5 引用

図 2.7.6. 23-4　平均血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.04 Figure 10.2.1-6 引用

表 2.7.6. 23-6　薬物動態パラメータ（ID-14283、ID-14326）（薬物動態解析対象集団）

			C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	CL (L/hr)
ID-14283	Day 1	Mean	1.770	0.010	2.200	-	7.904	7.376	1355.548
	LUR 単独投与	SD	0.915	0.000	0.949	-	3.282	3.228	316.299
	(n=10)	Median	1.52	0.01	2.00	-	7.02	6.44	1396.59
		Min	1.24	0.01	1.00	-	5.47	4.99	585.10
		Max	4.34	0.01	4.00	-	16.99	16.31	1788.30
		CV%	51.7	0.0	43.1	-	41.5	43.8	23.3
	Day 11	Mean	5.024	0.081	2.722	28.202	43.732	36.723	236.310
	LUR+KTZ 併用投与	SD	1.740	0.043	0.833	14.468	14.105	11.638	88.670
	(n=9)	Median	5.45	0.07	2.50	26.98	50.95	42.76	190.73
		Min	2.93	0.01	2.00	11.20	26.22	22.44	137.85
		Max	7.22	0.16	4.00	53.80	63.36	51.66	372.83
		CV%	34.6	53.2	30.6	51.3	32.3	31.7	37.5
ID-14326	Day 1	Mean	0.157	0.010	2.708	-	1.353	0.871	6157.283
	LUR 単独投与	SD	0.033	0.000	0.942	-	0.232	0.233	595.652
	(n=10)	Median	0.15	0.01	3.00	-	1.34	0.86	6212.22
		Min	0.12	0.01	1.00	-	1.07	0.59	4701.29
		Max	0.24	0.01	4.00	-	1.94	1.46	6863.04
		CV%	21.0	0.0	34.8	-	17.1	26.7	9.7
	Day 11	Mean	0.090	0.010	3.833	-	1.515	1.004	5577.657
	LUR+KTZ 併用投与	SD	0.032	0.000	1.541	-	0.495	0.458	946.927
	(n=9)	Median	0.09	0.01	4.00	-	1.38	0.90	5950.44
		Min	0.03	0.01	1.50	-	0.82	0.34	3554.15
		Max	0.15	0.01	6.00	-	2.59	1.99	6412.90
		CV%	35.1	0.0	40.2	-	32.7	45.6	17.0

LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与
-：算出せず。
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.2.1-2 引用

表 2.7.6. 23-7　薬物動態パラメータ（ID-11614）（薬物動態解析対象集団）

			C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	CL (L/hr)
ID-11614	Day 1	Mean	0.488	0.050	2.050	-	4.698	2.293	1479.236
	LUR 単独投与	SD	0.092	0.000	0.896	-	0.349	0.353	78.915
	(n=10)	Median	0.51	0.05	2.00	-	4.59	2.18	1490.42
		Min	0.37	0.05	1.00	-	4.34	1.93	1294.76
		Max	0.59	0.05	4.00	-	5.38	2.98	1566.99
		CV%	18.8	0.0	43.7	-	7.4	15.4	5.3
	Day 11	Mean	0.462	0.050	6.002	-	10.850	4.786	742.939
	LUR+KTZ 併用投与	SD	0.319	0.000	5.073	-	5.780	2.800	197.416
	(n=9)	Median	0.37	0.05	3.00	-	11.31	4.91	742.88
		Min	0.11	0.05	1.50	-	3.61	1.22	429.22
		Max	1.16	0.05	16.00	-	22.55	9.15	1002.40
		CV%	69.1	0.0	84.5	-	53.3	58.5	26.6

LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.2.1-2 引用

23.3.3 ケトコナゾール

血漿中ケトコナゾール濃度のトラフ値は、Day 7～13 の投与前約 1 時間及び Day 14 の朝に測定した。血漿中濃度は被験者間でバラツキが大きいものの、Day 11 までに血漿中ケトコナゾール濃度は定常状態に達していた。血漿中濃度の大きな個体差は経口投与後の吸収の変動に由来することが確認されている。

表 2.7.6. 23-8　血漿中ケトコナゾール濃度の要約統計量（薬物動態解析対象集団）

	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
n	10	10	10	9	9	9	9	9
Mean ± SD	0.00 ± 0.00	84.61 ± 59.64	337.04 ± 216.29	302.33 ± 171.55	428.77 ± 241.09	449.77 ± 258.12	462.11 ± 210.97	554.11 ± 241.88

添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.2.1-3 引用

23.4 安全性

23.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「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 related）」及び「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」「関連あるかもしれない」と判定されたものを「関連あり（related）」として集計し、「関連なし」、「多分関連なし」と判定されたものを「関連なし（unrelated）」として集計した。

(1) 概要

治験薬が投与された 10 名が安全性の解析対象となった。有害事象の発現状況を表 2.7.6. 23-9 に示した。10 名すべての被験者に計 36 件の有害事象が発現し、そのうち 27 件が「関連あり（related）」であった。重度の有害事象はなくほとんどが軽度であった。重篤な有害事象はなく、有害事象による中止もなかった。

表 2.7.6. 23-9　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 単独投与	KTZ 単独投与	LUR+KTZ 併用投与	全体
安全性評価被験者数	10	10	10	10
有害事象発現被験者数	9	4	9	10
有害事象発現件数	12	7	17	36
因果関係が「関連あり」であった有害事象の発現件数	9	2	16	27
重度の有害事象発現件数	0	0	0	0
重篤な有害事象発現件数	0	0	0	0
有害事象による中止被験者数	0	0	0	0

添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.3.1-1 引用

(2) 有害事象

主な有害事象を表 2.7.6. 23-10 に示した。多かった有害事象は「血中プロラクチン増加」で、ルラシドン単独投与時では 10 名中 8 名、ケトコナゾール併用投与時では 10 名中 9 名で認められたが、いずれも軽度で一過的であった。

表 2.7.6. 23-10　主な有害事象の一覧（薬剤別）（安全性解析対象集団）

PT	LUR 単独投与 N=10		KTZ 単独投与 N=10		LUR +KTZ 併用投与 N=10		全体 N=10	
	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし
血中プロラクチン増加	8	0	0	0	9	0	10	0
浮動性めまい	0	0	1	1	1	0	1	1
頭痛	0	1	0	0	1	0	1	1
傾眠	1	0	0	1	0	0	1	1
食欲不振	0	0	1	1	0	0	1	1
投与部位発疹	0	1	0	1	0	0	0	2

被験者数
LUR：ルラシドン 10 mg 単回投与、KTZ：ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与
MedDRA/J version 6.0
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.3.1-2 引用

表 2.7.6. 23-11　個々の有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC	PT	軽度		中等度		重度	
		関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし
眼障害	流涙増加	1	0	0	0	0	0
胃腸障害	鼓腸	1	0	0	0	0	0
	口唇乾燥	0	1	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	投与部位疼痛	0	0	0	1	0	0
	投与部位発疹	0	2	0	0	0	0
臨床検査	血中プロラクチン増加	10	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	食欲不振	1	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	筋痛	1	0	0	0	0	0
神経系障害	浮動性めまい	1	1	0	0	0	0
	頭痛	1	0	0	1	0	0
	傾眠	1	1	0	0	0	0
精神障害	不眠症	1	0	0	0	0	0
	落ち着きのなさ	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0	1	0	0	0	0

被験者数
MedDRA/J version 6.0
添付資料 5.3.3.4.04 Table 10.3.1-3 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

重篤な有害事象は報告されなかった。

23.4.2 安全性に関連する他の観察項目

臨床検査で臨床的に意義のある変動がみられたのは血清プロラクチンの増加のみであった。臨床的に意味のある血中プロラクチンの増加は、ルラシドン単独投与後 2 時間に 8 名

（41.32～109.20 ng/mL、最小値～最大値）、ケトコナゾール併用投与後 2 時間に 9 名（51.29～134.64 ng/mL、最小値～最大値）に認められた。いずれも臨床的な症状に結びつくものではなかった。

バイタルサインに臨床的に意義のある変動は認められなかった。

12 誘導心電図で、QT、QTcB、QTcF に臨床的に意義ある間隔の延長は認められなかった。QT、QTcB 又は QTcF が 500 msec 以上の値を示すもの、投与前からの変化量が 60 msec 以上を示すものはなかった。臨床的に意義のある異常所見も認められなかった。

スクリーニング検査から事後観察までの診察で、臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

23.5 まとめ

健康成人 10 名を対象に、ルラシドン単回投与時の薬物動態及び安全性について、ルラシドン 10 mg を単独経口投与した場合とケトコナゾール 400 mg/日を 1 日 1 回併用経口投与した場合で比較した。

- Day 1（単独投与）と Day 11（併用投与）の薬物動態データの比較から、ルラシドンに対するケトコナゾールの薬物相互作用が示された。
- ケトコナゾールとの併用投与により、単独投与と比べてルラシドン及び ID-14283 の C_{max} 及び AUC が増大し、ID-14326 と ID-11614 の AUC が増大した。
- ルラシドンをケトコナゾールと併用投与した場合、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、診察の結果は単独投与時と同じであった。
- ルラシドン 10 mg を単独投与及びケトコナゾールと併用投与は、安全で忍容性は良好であった。

24. 海外 DDI（経口避妊薬）試験（OC-G246）

参考資料 5.3.3.4.05

24.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

経口避妊薬（Ortho Tri-Cyclen™）とルラシドンを併用投与したときの、経口避妊薬成分であるエチニルエストラジオール（EE）及びノルエルゲストロミン（NGMN）の薬物動態に及ぼすルラシドンの影響を評価する。また、健康成人女性にルラシドンと経口避妊薬を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン

二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー

表 2.7.6. 24-1　治験のフローチャート

シーケンス	スクリーニング検査 Day -49～-29		導入期 Day -28～-1	第 1 期 Day 1～28 （Day 11～23 入院）	第 2 期 Day 1～28 （Day 11～23 入院）		事後検査 LUR 又は Placebo 最終投与後 12～14 日
1（LUR 投与先行） （12 名）	未投与	⇒	経口避妊薬 1 周期*	＜用法 A＞ 経口避妊薬 1 周期* + Day 12～21； LUR 40mg/日 1 日 1 回投与	＜用法 B＞ 経口避妊薬 1 周期* + Day 12～21； Placebo 1 日 1 回投与	⇒	未投与
2（Placebo 投与先行） （12 名）	未投与	⇒	経口避妊薬 1 周期*	＜用法 B＞ 経口避妊薬 1 周期* + Day 12～21； Placebo 1 日 1 回投与	＜用法 A＞ 経口避妊薬 1 周期* + Day 12～21； LUR 40mg/日 1 日 1 回投与	⇒	未投与

＊ 白色錠；7 日間、淡青色錠；7 日間、青色錠；7 日間、緑色錠；7 日間

対象

健康成人女性

【選択基準】

1) 年齢 18～40 歳の女性。妊娠可能な女性で、妊娠していないことがスクリーニング検査、第 1 期及び第 2 期 Day 12 の治験薬投与前に β-hCG が陰性であることにより確認された女性。被験者は、第 1 期 Day 1 の 2 週間以上前から 2 つの投与期を通して事後検査終了時まで、適切な避妊方法を用いることに同意しなければならないこととした。

2) 治験開始前に 1 月経周期以上 Ortho Tri-Cyclen™を服用していた者
3) 治験期間中、月経周期 3 周期にわたって経口避妊薬 Ortho Tri-Cyclen™を服用することに同意する者
4) Ortho Tri-Cyclen™服用中、月経周期が規則的で、多量の破綻出血を起こしたことがない者
5) BMI が 33 未満の者
6) 既往歴、乳房検査、PAP テスト（子宮頸部細胞診、過去 1 年間に陰性が確認されている場合は省略）などの診断、及び安全性評価のための一般的な臨床検査で、良好な健康状態であると判断された者
7) スクリーニング検査時に肝炎ウイルス検査（B 型肝炎ウイルス表面抗原、HAV 抗体、HBc 抗原・抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原･抗体及び C 型肝炎抗体など）及び HIV 抗体検査が陰性の者。ただし、陽性であった場合は、肝機能検査及び cRNA 検査などを実施し、組み入れ可能か否かを治験責任医師及び治験依頼者が個別に検討することとした。
8) スクリーニング検査時の 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常が認められなかった者。ただし、認められた異常について、本治験の実施に臨床上問題とはならないと、治験責任医師と治験依頼者が組み入れ前に合意した場合には、被験者の組み入れを可とした。
9) 同意時から事後検査終了時まで、日常的でない又は不慣れな運動や激しい運動（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
10) 以下のアルコール、喫煙及び食事制限に従うことに同意する者
    a) アルコール飲料：安全性評価のための臨床検査又は PK 評価のための採血の前 48 時間及び採血日当日の摂取を禁止。治験期間中のその他の時点では、1 日当たり、次の量を超えて摂取しないこととした：ワイングラス 1 杯（4 オンス／グラス）、ビール 1 瓶（12 オンス／瓶）、又はそれに相当する量（蒸留酒など）。
    b) 喫煙 : 非喫煙者で、ニコチン又はニコチン含有製品を（治験薬投与前 3 ヵ月以上）使用しておらず、治験期間中に喫煙を開始する予定のない者
    c) フルーツジュース : 経口避妊薬成分の PK 評価のための採血を実施する日の治験薬投与の前後 24 時間は、すべてのフルーツジュース（リンゴ及びリンゴ果汁含有製品など）及びビタミン C 含有飲料を摂取しないことに同意する者
    d) グレープフルーツジュース：治験開始の 2 週間以上前から第 2 期の治験薬最終投与後 24 時間まで、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、又はグレープフルーツ含有製品を摂取しないことに同意する者
    e) カフェイン:経口避妊薬成分の PK 評価のための採血前 12 時間から採血日当日は、コーヒー、紅茶、又はその他のカフェイン含有飲料を摂取しないことに同意する者。治験期間中のその他の時点では、カフェイン含有飲料（カフェインが添加されたソフトドリンクなど）の摂取は 1 日当たり 6 杯相当を超えないこととした。

11) 治験の手順を理解し、計画どおり治験に参加することに同意することを同意説明文書に署名することで示した者

【除外基準】

1) 法的に同意可能な年齢に達していない者、又は、精神的若しくは法的能力がなく、治験実施時点で重要な情緒的な問題を抱えているか、その他の理由によって同意することができない者
2) 重要な薬物アレルギー又は市販薬若しくは他の治験薬の投与と関連した重篤で臨床的に重要な有害事象の既往がある者
3) 重要な消化器系疾患若しくは消化性潰瘍、血液疾患、泌尿生殖器疾患、心血管系疾患（高血圧を含む）、腎疾患、肝疾患、肺疾患、精神疾患、内分泌系疾患（糖尿病を含む）、代謝性疾患（緑内障を含む）、神経系疾患若しくは脳血管系疾患の既往がある、又は癌の既往がある者
4) スクリーニング検査時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者
5) 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上昇、肝炎、胆道疾患など）の既往、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上昇の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に完全に回復した者も、組み入れ可とした。
6) 臨床的に重要な食物若しくは薬物過敏症又はアレルギーの既往がある者（治験責任医師又は治験依頼者が許容する場合を除く）
7) その他の急性若しくは慢性の疾患又は精神状態（自殺企図又は自殺念慮の既往があるなど）により、被験者の安全性又は治験の結果に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断した者
8) スクリーニング検査時の 12 誘導心電図の結果、PR 間隔 > 240 msec、QRS 間隔 > 120 msec 若しくは QTcB 間隔 > 450 msec、又は、その他に、非特異的 T 波変化以外の重要な形態的変化が認められた者
9) 違法な薬剤（マリファナなど）を使用している（娯楽的な使用など）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に対して過去 1 年以内の依存症か 3 ヵ月以内の乱用の既往がある者
10) 過度のアルコール（1 日当たりビール 12 オンス 1 瓶 ×4、ワイン 4 オンス 1 杯 ×4、又は蒸留酒 1 オンス 1 杯 ×4 を超える）を摂取している者、アルコール乱用の既往がある者、又は、スクリーニング検査から事後検査終了までのアルコール摂取の制限事項を遵守する意思のない者
11) 過去 12 週間以内に外科的手術歴がある者、過去 4 週間以内に 1 unit の血液を供与し

者、又はスクリーニング検査時の前 30 日以内に他の臨床試験に参加した者

12) 治験の結果に影響を及ぼす、又は、被験者への治験薬投与中に被験者の危険性を高める可能性があると治験責任医師が判断する疾患の既往がある者

13) Ortho Tri-Cyclen™服用中に多量の破綻出血を起こしたことのある者、又は何らかの経口避妊薬服用中に重要な有害事象を発現したことがあり、本治験の被験者候補としてふさわしくないと治験責任医師が判断した者

14) 以下を含む Ortho Tri-Cyclen™の服用が禁忌の可能性がある状態の者；高脂血症、糖尿病、静脈血栓症若しくは血栓塞栓性疾患に罹患中、深部静脈血栓症若しくは血栓塞栓性疾患の既往、脳血管若しくは冠動脈疾患、前兆を伴う片頭痛、乳癌の既往若しくは疑い、子宮内膜癌若しくはその他のエストロゲン依存性の新生物の既往若しくは疑い、異常性器出血、妊娠中の胆汁鬱滞性黄疸若しくは経口避妊薬使用による黄疸、肝機能異常を伴う急性若しくは慢性の肝細胞疾患、肝腺腫若しくは肝癌、妊娠中若しくは疑い、又は、Ortho Tri-Cyclen™の成分に対する過敏症。高血圧、高脂血症、及び糖尿病の者も除外することとした。

15) 治験開始前 6 ヵ月以内にメドロキシプロゲステロンアセテート（Pharmacia の Depo-Provera）の注射を受けている者、又はレボノルゲストレルのインプラント（Wyeth-Ayerst Laboratories の Norplant）を埋め込み若しくは除去した者

16) スクリーニング検査時の診察又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者（スクリーニング検査時の診察及び検査はすべて治験薬投与開始前 4 週間以内に実施することとした）

17) 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、ビタミン剤、利尿剤、違法薬剤の娯楽的使用を含む）を最近常用している者で、治験開始 2 週間前から第 2 期の治験薬最終投与後 24 時間まで、その使用を中止できない者。被験者に対しては、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、明確に警告した。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、明確に指示した。

18) アセトアミノフェン又はアセトアミノフェン含有製品を使用している者で、治験開始 2 週間前から第 2 期の治験薬最終投与後 24 時間まで、その使用を中止できない者（アセトアミノフェンにより、血漿中 EE 濃度の評価に影響があるため）

19) 本治験実施時点で常習的かつ多量にコーヒー又はカフェイン含有飲料（1 日当たり 6 杯相当を超える紅茶、コーヒー又はコーラ）を摂取している者。被験者は本治験に組み入れられる 1 週間以上前からコーヒー又はカフェイン含有飲料を 1 日当たり 6 杯以

下に減量しなければならないこととした。

20) ［(140 – 年齢) × 体重(kg)］／［血清クレアチニン(mg/dL) × 72］から見積もったクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下の者、又は血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の者
21) スクリーニング検査時のプロラクチンが 200 ng/mL 以上の者
22) 治験実施医療機関のスタッフにより、末梢静脈の確保が難しいと判断された者
23) 被験者の立場や状態が本治験への適切な参加を妨げると、治験責任医師が判断した者
24) 同意取得の前 30 日以内に、治験薬（ルラシドンを含む）又は治験機器の臨床試験に参加したことがある者

目標被験者数

組み入れ被験者数として 24 名、治験完了被験者数として 14 名

［目標被験者数の設定根拠］

14 名の被験者の PK データが得られた場合、個体内分散が海外 BA 試験#2（BA-G252）と同様［EE の log(AUC) 及び log(C_{max}) がそれぞれ 0.0144 及び 0.0149、NGMN の log(AUC) 及び log(C_{max}) がそれぞれ 0.0132 及び 0.0146］と仮定すると、EE 及び NGMN の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比（ルラシドン ＋Ortho Tri-Cyclen™／プラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™）が 1.00 のとき、0.99 の確率で 4 つの PK パラメータ（EE 及び NGMN それぞれの C_{max} 及び AUC_{0-24}）の幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内となると推定された。したがって、治験完了被験者数が少なくとも 14 名となるよう、24 名を組み入れた。

治験薬

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

プラセボ錠：ルラシドン 40 mg 錠と識別不能な錠剤

Ortho Tri-Cyclen™：以下の各錠剤 7 日間分（7 錠）計 28 錠を月経周期 1 周期 28 日分とする組み合わせ製剤

錠剤の色	服用時期（1 周期 28 日）	1 錠中の含有量	
		EE	ノルゲスチメート
白	Day 1～7	0.035 mg	0.180 mg
淡青	Day 8～14	0.035 mg	0.215 mg
青	Day 15～21	0.035 mg	0.250 mg
緑	Day 22～28	0 mg	0 mg

用法・用量

導入期、第 1 期及び第 2 期の各期 28 日間を 1 周期として、Ortho Tri-Cyclen™を白色錠、淡青色錠、青色錠、緑色錠の順に 7 日間ずつ 1 日 1 錠毎朝服用した。第 1 期及び第 2 期の

各 Day 12～21 は一晩絶食し、標準的中程度のカロリー（約 700 kcal）の朝食後に、ルラシドン 40 mg 錠 1 錠又はプラセボ錠 1 錠を Ortho Tri-Cyclen™と共に 1 日 1 回経口投与した。

［投与量の設定根拠］

ルラシドン 40 mg は、本治験計画時に計画中であった統合失調症患者を対象とした海外 P3（PEARL #1）試験（P3-G229）での検討投与量（ルラシドン 40 mg、80 mg 及び 120 mg）の一つで、有効性が期待される投与量であった。また、本治験以前には健康成人を対象としたルラシドン 40 mg の 1 日 1 回反復投与は検討されていなかったものの 40 mg の 1 日 2 回投与の忍容性は良好であったため、1 日 1 回投与でも良好な忍容性が期待できると考えられた。

Ortho Tri-Cyclen™はよく処方されている経口避妊薬であり、この製剤を用いた薬物間相互作用の研究報告が多いことから、本治験で用いる経口避妊薬として選択した。

［投与期間の設定根拠］

ルラシドンの薬物動態は 6 日間で定常状態に達することから、Ortho Tri-Cyclen™（EE 及び NGMN）の薬物動態に十分な効果を発揮する最短期間と考えられる 10 日間を、ルラシドンと Ortho Tri-Cyclen™の併用投与期間とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血漿中 EE 及び NGMN 濃度
- 血清中性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度
- 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：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- 月経の状況:月経質問票により月経の周期、量、期間及び随伴症状の変化を評価した。

表 2.7.6. 24-2　調査、観察、検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング検査 Day -49～-28	導入期 Day -28～0	第 1 期及び第 2 期 Day 1～11	Day 12	Day 13～20	Day 21[a)]	Day 22～23	Day 24～28	事後検査[b)]
文書同意取得	X								
適格性確認	X								
既往歴	X								
診察[e)]	X					X			X
体重	X								X
身長	X								
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X
電話による確認		X	X					X	
バイタルサイン[d)]	X			X[f)]	X[f)]	X[f)]			X
12 誘導心電図[e)]	X			X[f)]	X[f), g)]	X[h)]			X
臨床検査[i)]	X			X		X			X
プロラクチン分泌検査[j)]	X			X	X[o)]	X			X
血清 β-hCG 妊娠検査[k)]	X			X					X
肝炎／HIV 検査	X								
尿中薬物検査	X			X					
Ortho Tri-Cyclen™投与（28 日周期）[l)]		X	X	X	X	X	X	X	
LUR/Placebo 投与				X	X	X			
EE 及び NGMN 濃度測定用採血				X[m)]		X[n)]	X[n)]		
LUR 濃度測定用採血				X[m)]		X[n)]	X[n)]		
SHBG 濃度測定用採血				X[m)]		X[m)]			
月経質問票	X	X		X					X
朝食（標準食）摂取				X	X	X	X		

a) Day 21 の調査、観察、検査項目及び実施時期の詳細は表 2.7.6. 24-3 に示した。
b) 事後検査は、第 2 期の LUR/Placebo 最終投与後 12～14 日目に実施した。
c) 乳房検査及び PAP 検査を含む（ただし、いずれもスクリーニング検査時のみ実施）。PAP 検査は、治験開始前 1 年以内に陰性であった場合には実施不要とした。
d) バイタルサインは 10 分以上半臥位にて測定した。血圧、脈拍数、舌下体温及び呼吸数を、スクリーニング検査時、Day 12 及び Day 21 の投与前、及び事後検査時

にのみ測定した。他の評価時点では、脈拍数と血圧のみ測定した。
e) 12 誘導心電図は 10 分以上半臥位の後に測定した。
f) 投与前に実施した。
g) Day 15 及び Day 18 の投与前にのみ実施した。
h) 12 誘導心電図は、第 1 期及び第 2 期の各 Day 21 の投与前、投与後 0.67（40 分）、1.5、2、4、6 時間に測定した（表 2.7.6. 24-3）。
i) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）は約 8 時間の絶食後に実施した。
j) プロラクチン分泌検査は、スクリーニング検査時、投与前、Day 12、16 及び 21 の投与後 1 時間、事後検査時に実施した。
k) 血清 β-hCG 妊娠検査は、スクリーニング検査時及び事後検査時に実施した。また、第 1 期及び第 2 期の各 Day 12 に LUR/Placebo を初回投与する前 24 時間以内に実施した。スクリーニング検査時及び第 1 期及び第 2 期の各 Day 12 の血清 β-hCG 妊娠検査の結果は、陰性でなければならないこととした。
l) 適切な場合、治験開始前の 28 日間に、被験者が通常服用している経口避妊薬（Ortho Tri-Cyclen™のジェネリック医薬品など）から Ortho Tri-Cyclen™に切り替えた。Day 12～21 の期間のみ、Ortho Tri-Cyclen™と LUR/Placebo とを併用投与した。
m) 投与前約 15 分に採血した。
n) 第 1 期及び第 2 期の各 Day 21 の投与前、投与後 0.33（20 分）、0.67（40 分）、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24 及び 48 時間に採血した（表 2.7.6. 24-3）。
o) Day 16 のみ実施した。

表 2.7.6. 24-3　調査、観察、検査項目及び実施時期（第 1 期及び第 2 期の各 Day 21）

項目	投与前	投与後													
		0 hr	0.33 hr (20 min)	0.67 hr (40 min)	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	16 hr	24 hr	48 hr
LUR/Placebo 投与		X														
Ortho Tri-Cyclen™投与		X													X	X
診察	X															
有害事象	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [a)]	X															
12 誘導心電図 [a)]	X			X [b)]		X [b)]	X [b)]		X [b)]	X [b)]						
臨床検査	X															
プロラクチン分泌検査 [c)]	X				X											
EE 及び NGMN 濃度測定用採血	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LUR 濃度測定用採血	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SHBG 濃度測定用採血	X															

a) バイタルサイン及び 12 誘導心電図は 10 分以上半臥位の後に測定した。バイタルサインとして、血圧、脈拍数、舌下体温及び呼吸数を測定した。12 誘導心電図を再測定する際には、被験者を更に 10 分間半臥位におくことはせず、直ちに再測定した。

b) 12 誘導心電図は、可能な限り PK 用採血と時間を空けないよう、10 ± 5 分以内に測定した。

c) プロラクチン分泌検査は、投与前及び投与後 1 時間に実施した。

評価項目

(1) 薬物動態

- Day 21 の血漿中 EE 及び NGMN の C_{max}、AUC_{0-24}
- Day 21 と Day 12 との血清中 SHBG 濃度の差（Day 21 − Day 12）
- Day 21 の血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の C_{max}、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、診察所見及び月経の状況

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団（full analysis population for PK parameters: FA-PK 解析対象集団）
治験薬を投与され、一つ以上 PK パラメータが得られた被験者。
2) 薬物相互作用評価対象集団（model-based analysis population for PK parameters: MBA-PK 解析対象集団）
第 1 期及び第 2 期の両投与期を完了し、PK データが得られた被験者。
3) 安全性解析対象集団
治験薬を投与され、治験薬投与後に 1 回以上安全性を評価された被験者。

(2) 薬物相互作用評価

血漿中 EE 及び NGMN の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）の幾何平均値比（ルラシドン ＋Ortho Tri-Cyclen™／プラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあるとき、ルラシドン併用は血漿中 EE 及び NGMN の C_{max}、AUC_{0-24} に影響しないとした。

被験者ごとに SHBG の投与前後差（Day 21 − Day 12）を投与期別に算出し、投与前後差の用法差[（ルラシドン ＋Ortho Tri-Cyclen™）−（プラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™）]の両側 95%信頼区間を算出した。この用法差の 95%信頼区間が 0 を含むとき、ルラシドンは SHBG に影響しないとした。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用は、MedDRA version 10.1 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 誘導心電図は、記述統計量を要約表に示し、一覧表を作成した。
- 診察所見及び月経の状況は一覧表のみ作成した。

実施国及び実施医療機関

米国の単一施設

試験期間

2007 年 8 月～12 月

24.2 治験対象被験者

24.2.1 被験者の内訳

同意取得後、適格性が確認された 23 名の被験者が、治験薬を投与された。このうち 6 名（26.1%）が治験を中止し、17 名（73.9%）が完了した（表 2.7.6. 24-4）。

表 2.7.6. 24-4　被験者の内訳

	LUR 投与先行	Placebo 投与先行	全体
登録	12 (100.0)	11 (100.0)	23 (100.0)
完了	8 (66.7)	9 (81.8)	17 (73.9)
中止	4 (33.3)	2 (18.2)	6 (26.1)
中止理由：			
有害事象	0 (0)	1 (9.1)	1 (4.3)
同意撤回	0 (0)	1 (9.1)	1 (4.3)
その他 a)	4 (33.3)	0 (0)	4 (17.4)

被験者数（%）

a) 緊急の家庭の事情（第 1 期 Day 14）、スケジュールの不都合（第 1 期 Day 18）、不遵守（第 1 期 Day 20）、スケジュールの不都合（第 2 期 Day 1）

添付資料 5.3.3.4.05 Table 14.1-1a 引用

24.2.2 解析対象集団

治験薬を投与された 23 名の被験者すべてが安全性解析の対象となった。MBA-PK 解析対象集団には 23 名中 17 名が採用された（表 2.7.6. 24-5）。

表 2.7.6. 24-5　解析対象集団の内訳

		被験者数		
		LUR 投与先行	Placebo 投与先行	全体
登録		12	11	23
安全性解析対象集団		12	11	23
薬物動態解析対象集団	FA-PK 解析対象集団	9	11	20
	MBA-PK 解析対象集団	8	9	17

添付資料 5.3.3.4.05 Table 9、Table 14.1-1a、Table 14.1-1b 引用

24.2.3 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. 24-6 に示した。23名のすべての被験者が、治験参加前から経口避妊薬を服用しており、Ortho Tri-Cyclen™以外の経口避妊薬を服用していた被験者はOrtho Tri-Cyclen™に切り替えた。

表 2.7.6. 24-6　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 投与先行 N=12	Placebo 投与先行 N=11	全体 N=23
連続変数		Mean ± SD		
年齢（歳）		29 ± 5.8	30 ± 6.9	30 ± 6.2
身長（cm）		161.7 ± 6.21	161.8 ± 4.54	161.8 ± 5.35
体重（kg）		67.8 ± 12.64	64.8 ± 12.85	66.4 ± 12.54
BMI		25.8 ± 3.61	24.6 ± 3.94	25.2 ± 3.73
カテゴリー変数		n（%）		
性別	女性	12 (100.0)	11 (100.0)	23 (100.0)
民族	ヒスパニック又はラテン	6 (50.0)	4 (36.4)	10 (43.5)
	上記以外	6 (50.0)	7 (63.6)	13 (56.5)
人種	White	4 (33.3)	6 (54.5)	10 (43.5)
	Black or African American	2 (16.7)	2 (18.2)	4 (17.4)
	Asian	−	1 (9.1)	1 (4.3)
	Other	6 (50.0)	2 (18.2)	8 (34.8)

添付資料 5.3.3.4.05 Table 14.1-2 引用

24.3 薬物動態

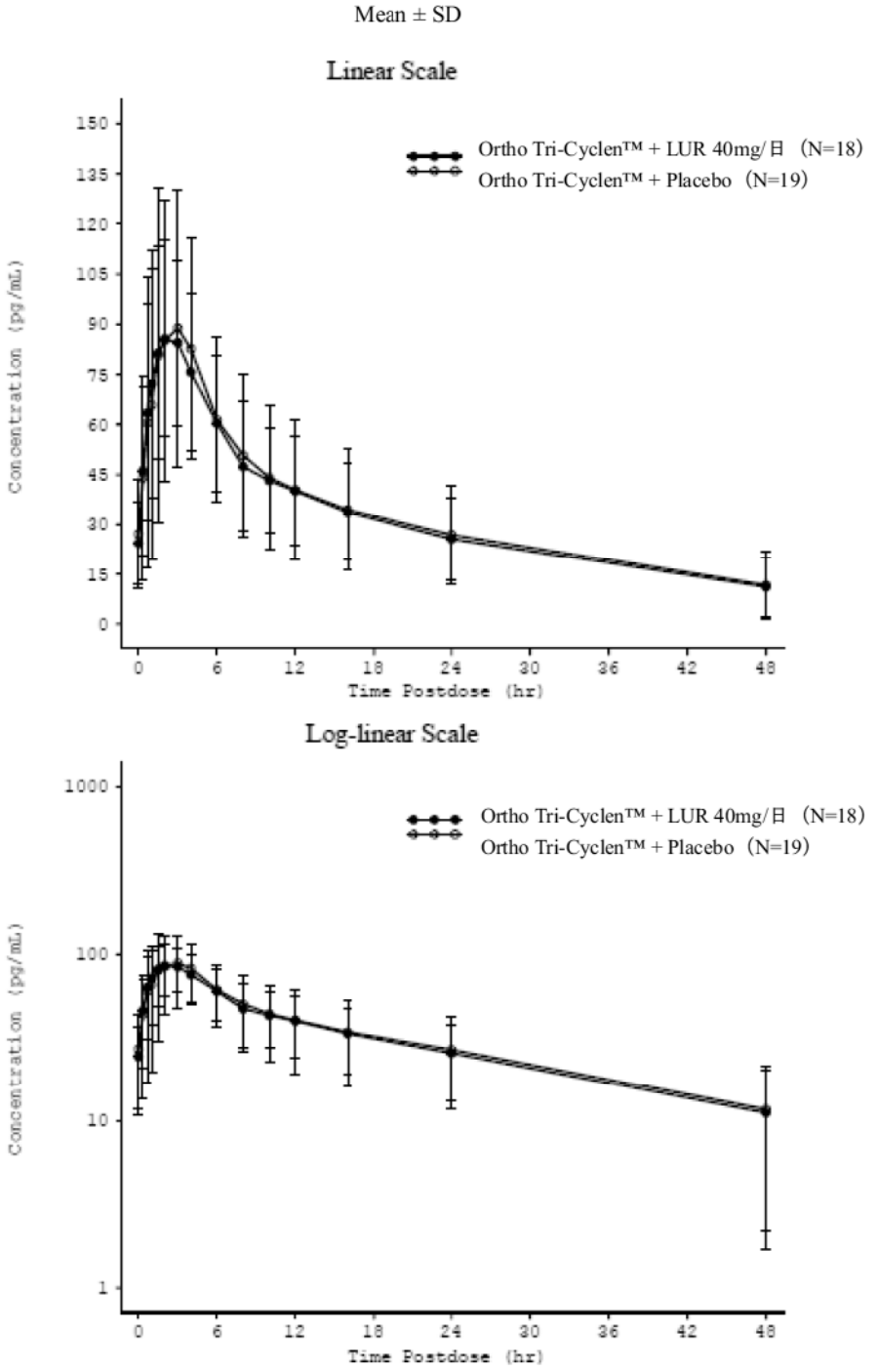
24.3.1 血漿中 EE 及び NGMN

血漿中 EE 濃度の推移は、ルラシドン 40 mg/日併用投与時とプラセボ併用投与時でほぼ同様であり（図 2.7.6. 24-1）、C_{max} はそれぞれ 93.9 pg/mL 及び 98.7 pg/mL、AUC_{0-24} はそれぞれ 1103 pg·hr/mL 及び 1117 pg·hr/mL であった（表 2.7.6. 24-7）。血漿中 EE の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値比（ルラシドン ＋Ortho Tri-Cyclen™投与時／プラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™投与時）はそれぞれ 98.0%及び 103%、90%信頼区間はそれぞれ 86.94～110.37%及び 91.74～114.72%で（表 2.7.6. 24-8）、いずれも 80～125%の範囲内にあることから、ルラシドン 40 mg/日の併用投与は EE の曝露量に対して影響しないことが示された。

血漿中 NGMN 濃度の推移は、ルラシドン 40 mg/日併用投与時とプラセボ併用投与時でほぼ同様であり（図 2.7.6. 24-2）、C_{max} はそれぞれ 1857 pg/mL 及び 1765 pg/mL、AUC_{0-24} はそれぞれ 21394 pg·hr/mL 及び 19574 pg·hr/mL であった（表 2.7.6. 24-7）。血漿中 NGMN の C_{max}

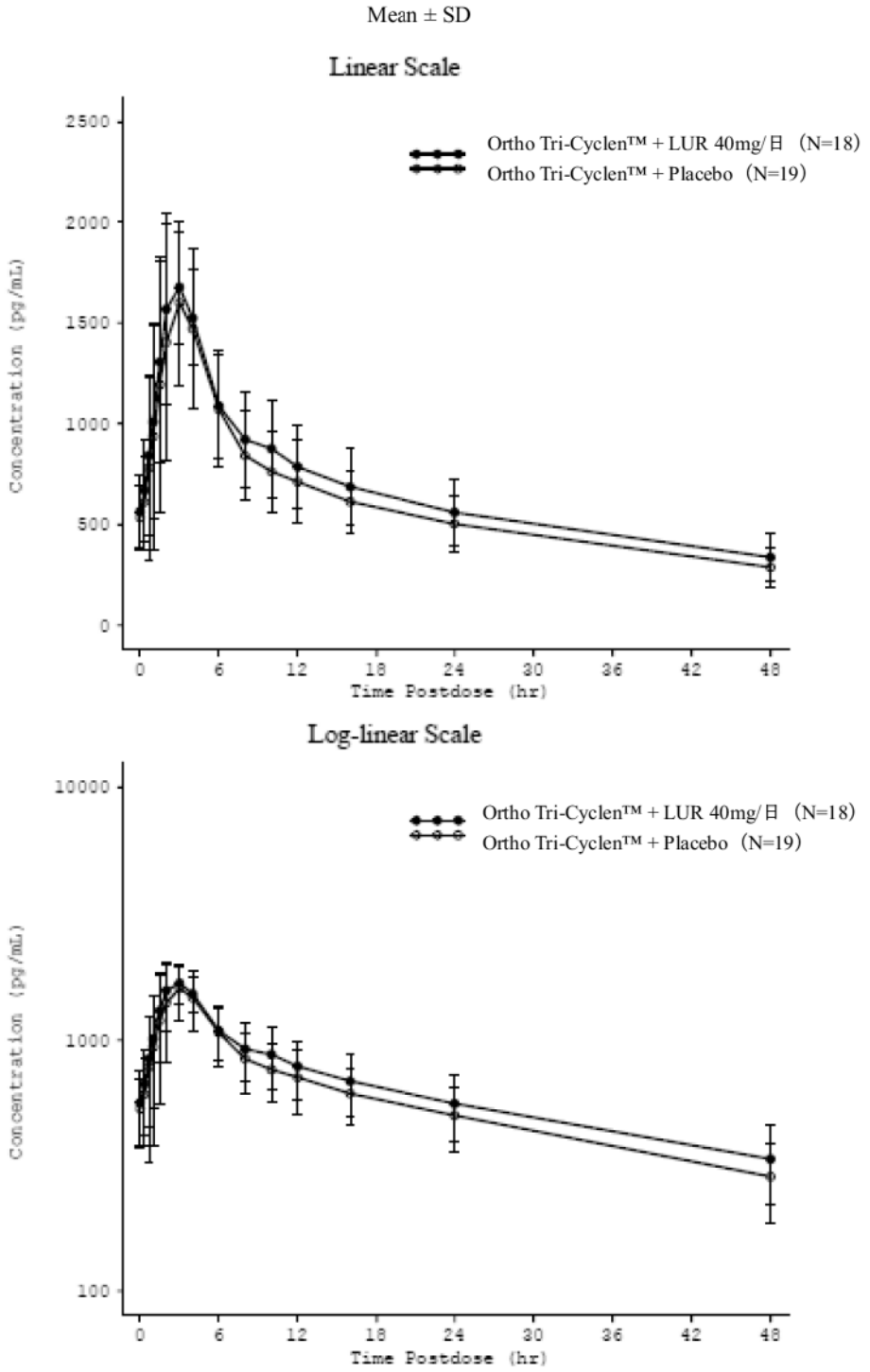
及び AUC_{0-24} の幾何平均値比はそれぞれ 108%及び 112%、90%信頼区間は 96.65～120.57%及び 105.75～118.46%で（表 2.7.6. 24-9）、いずれも 80～125%の範囲内にあることから、ルラシドン 40 mg/日の併用投与は NGMN の曝露量に対して影響しないことが示された。

図 2.7.6. 24-1　Ortho Tri-Cyclen™とルラシドン 40 mg/日又はプラセボを反復併用投与したときの血漿中 EE 濃度推移（FA-PK 解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.05 Figure 1 引用

図 2.7.6. 24-2　Ortho Tri-Cyclen™とルラシドン 40 mg/日又はプラセボを反復併用投与したときの血漿中 NGMN 濃度推移（FA-PK 解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.05 Figure 2 引用

表 2.7.6. 24-7　Ortho Tri-Cyclen™とルラシドン 40 mg/日又はプラセボを反復併用投与したときの血漿中 EE 及び NGMN の薬物動態パラメータ（FA-PK 解析対象集団）

		EE		NGMN	
		C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} (pg·hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} (pg·hr/mL)
Ortho Tri-Cyclen™ + LUR 40 mg/日	N	18	18	18	18
	Mean	93.9	1103	1857	21394
	SD	27.6	403	275	4749
	Min	56.1	501	1370	11545
	Max	147	2113	2380	26844
	CV%	29	37	15	22
Ortho Tri-Cyclen™ + Placebo	N	19	19	19	19
	Mean	98.7	1117	1765	19574
	SD	46.8	532	503	4474
	Min	40.8	496	1020	11878
	Max	212	2241	2810	28008
	CV%	47	48	29	23

添付資料 5.3.3.4.05 Table 13 引用

表 2.7.6. 24-8　血漿中 EE の C_{max} 及び AUC_{0-24} へのルラシドン 40 mg/日併用の影響（MBA-PK 解析対象集団）

		LS Mean		比(%)	
パラメータ	N	LUR 併用	Placebo 併用	LUR 併用/Placebo 併用	90%CI
C_{max} (pg/mL)	17	88.4	90.2	98.0	(86.94, 110.37)
AUC_{0-24} (pg·hr/mL)	17	1016	991	103	(91.74, 114.72)

LUR 併用：Ortho Tri-Cyclen™ + LUR 40 mg/日、Placebo 併用：Ortho Tri-Cyclen™ + Placebo
添付資料 5.3.3.4.05 Table 14 引用

表 2.7.6. 24-9　血漿中 NGMN の C_{max} 及び AUC_{0-24} へのルラシドン 40 mg/日併用の影響（MBA-PK 解析対象集団）

		LS Mean		比(%)	
パラメータ	N	LUR 併用	Placebo 併用	LUR 併用/Placebo 併用	90%CI
C_{max} (pg/mL)	17	1828	1693	108	(96.65, 120.57)
AUC_{0-24} (pg·hr/mL)	17	20801	18584	112	(105.75, 118.46)

LUR 併用：Ortho Tri-Cyclen™ + LUR 40 mg/日、Placebo 併用：Ortho Tri-Cyclen™ + Placebo
添付資料 5.3.3.4.05 Table 15 引用

24.3.2 血清中 SHBG

ルラシドン 40 mg/日併用投与時とプラセボ併用投与時で、血清中 SHBG 濃度の差（Day 21 − Day 12）に有意差はみられなかった（表 2.7.6. 24-10）。

表 2.7.6. 24-10　血清中 SHBG 濃度の併用前後の差へのルラシドン 40 mg/日併用の影響（MBA-PK 解析対象集団）

		LS Mean		差	
	N	LUR 併用	Placebo 併用	LUR 併用 - Placebo 併用	95%CI
SHBG 濃度 (nmol/L)	17	41.1	41.7	-0.60	(-21.37, 20.18)

LUR 併用：Ortho Tri-Cyclen™ + LUR 40 mg/日、Placebo 併用：Ortho Tri-Cyclen™ + Placebo
添付資料 5.3.3.4.05 Table 16 引用

24.3.3 血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614

血清中ルラシドン濃度の推移を図 2.7.6. 24-3 に示した。Day 21 の血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度の C_{max} はそれぞれ 57.8 ng/mL、13.6 ng/mL、1.09 ng/mL 及び 1.91 ng/mL であり、AUC_{0-24} はそれぞれ 231 ng·hr/mL、61.5 ng·hr/mL、6.98 ng·hr/mL 及び 8.84 ng·hr/mL であった（表 2.7.6. 24-11）。

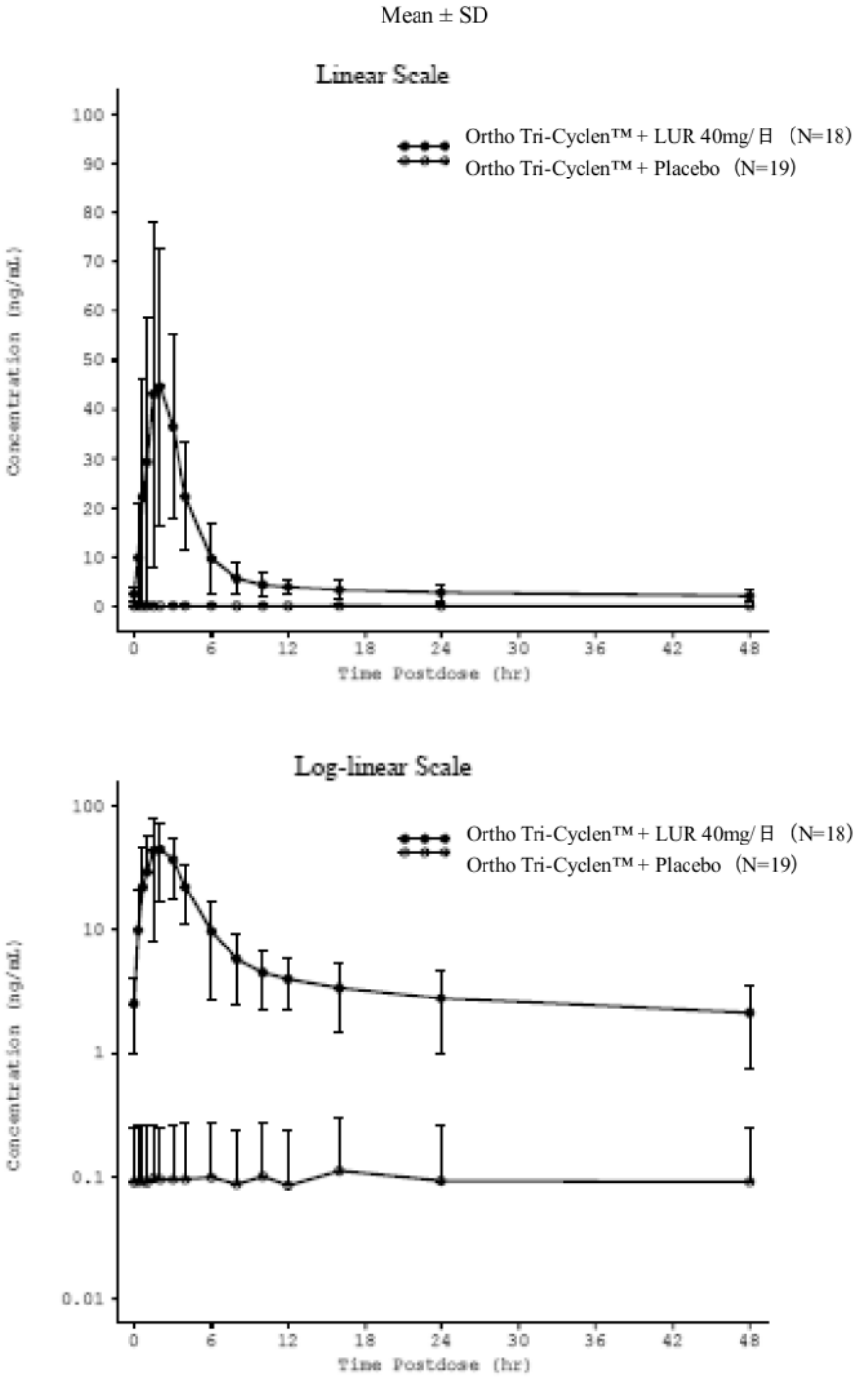
なお、プラセボを第 2 期に投与した被験者の血清中濃度測定の結果、7 名でルラシドンが、4 名で ID-14283 が検出されたものの、いずれの被験者の血清中ルラシドン及び ID-14283 濃度も、ルラシドンを投与した第 1 期のそれぞれの C_{max} の 5%未満であった。

表 2.7.6. 24-11　Ortho Tri-Cyclen™ とルラシドン 40 mg/日を反復併用投与したときの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（FA-PK 解析対象集団）

	LUR C_{max} (ng/mL)	ID-14283 C_{max} (ng/mL)	ID-14326 C_{max} (ng/mL)	ID-11614 C_{max} (ng/mL)	LUR AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	ID-14283 AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	ID-14326 AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	ID-11614 AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
N	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	57.8	13.6	1.09	1.91	231	61.5	6.98	8.84
SD	29.3	5.88	0.291	0.607	115	25.5	2.36	2.24
Min	33.1	7.42	0.693	1.10	107	29.0	3.14	4.81
Max	161	32.1	1.70	3.54	611	139	13.5	14.5
CV%	51	43	27	32	50	41	34	25

添付資料 5.3.3.4.05 Table 17 引用

図 2.7.6. 24-3　Ortho Tri-Cyclen™とルラシドン 40 mg/日又はプラセボを反復併用投与したときの血清中ルラシドン濃度推移（FA-PK 解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.05 Figure 14.2.1-3 引用

24.4 安全性

24.4.1 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。

有害事象は発現時期ごとに以下のとおり分類して集計した。

時期	分類
導入期（Day -28～-1）	：Ortho Tri-Cyclen™（non-treatment emergent）
投与期第 1 期　Day 1～11	：Ortho Tri-Cyclen™
投与期第 1 期　Day 12～28	：ルラシドン 40 mg/日又はプラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™
投与期第 2 期　Day 1～11	：Ortho Tri-Cyclen™
投与期第 2 期　Day 12～28	：ルラシドン 40 mg/日又はプラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™
治験完了の事後検査まで	：ルラシドン 40 mg/日又はプラセボ ＋Ortho Tri-Cyclen™

同一の被験者に同一 SOC 内又は同一 PT の有害事象が、異なる治療時に発現した場合、全体では各 SOC 又は PT で 1 名として集計した。

(1) 概要

治験薬を投与された 23 名の被験者すべてを安全性解析の対象とした。治験全体では被験者 23 名中 21 名(91.3%)に 133 件の有害事象が発現した。このうち、導入期には 6 名(26.1%)に 16 件の有害事象（non-treatment emergent）が発現し、投与期開始以降には 21 名（91.3%）117 件の有害事象が発現した。

投与期開始以降に発現した有害事象の発現状況を表 2.7.6. 24-12 に示した。投与期開始以降に発現した有害事象の内訳は、Ortho Tri-Cyclen™投与で 10 名（43.5%）14 件、プラセボ ＋ Ortho Tri-Cyclen™投与で 11 名（57.9%）49 件、ルラシドン 40 mg/日 ＋Ortho Tri-Cyclen™投与で 18 名（85.7%）54 件であった。このうち、副作用は 18 名（78.3%）53 件に発現した。

中等度の有害事象は 4 名（17.4%）に 7 件、重度の有害事象は 3 名（13.0%）に 4 件発現し、その他はすべて軽度であった。中等度の有害事象のうちルラシドン 40 mg/日 ＋ Ortho Tri-Cyclen™投与の 1 名 1 件（咽喉乾燥）が副作用と判定された。重度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 1 名の被験者に 2 件発現した。2 件とも Ortho Tri-Cyclen™単独投与時に発現し、重症度は重度で、治験薬との因果関係は否定された。うち 1 件の重篤な有害事象により被験者は治験の中止に至った。その他に有害事象により治験中止に至った被験者はなかった。

表 2.7.6. 24-12　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Ortho Tri-Cyclen™		LUR 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™		Placebo + Ortho Tri-Cyclen™		全体	
	N=23		N=21		N=19		N=23	
	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
有害事象	10 (43.5)	14	18 (85.7)	54	11 (57.9)	49	21 (91.3)	117
軽度	9	12	18	51	11	43	21	106
中等度	0		2	2	3	5	4	7
重度	1	2	1	1	1	1	3	4
副作用	0		13 (61.9)	32	10 (52.6)	21	18 (78.3)	53
死亡	0		0		0		0	
重篤な有害事象	1	2	0		0		1	2
治験薬投与中止に至った有害事象	1	1	0		0		1	1

添付資料 5.3.3.4.05 Table 19 引用

(2) 有害事象

投与期開始以降に発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6. 24-13 に示した。全体で発現割合の高かった有害事象は、頭痛（43.5%）、傾眠（30.4%）、悪心（26.1%）、浮動性めまい（21.7%）及び疲労（21.7%）であった。有害事象発現時の治療別では、傾眠及び疲労の発現割合が、Ortho Tri-Cyclen™投与（いずれも発現せず）及びプラセボ + Ortho Tri-Cyclen™投与［各 5.3%（1/19 名）］と比較して、ルラシドン 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™投与［それぞれ 33.3%（7/21 名）及び 19.0%（4/21 名）］で高かったが、その他の有害事象の発現割合は治療間で大きな違いはみられなかった。

全体で発現割合の高かった副作用は、頭痛（30.4%）、傾眠（30.4%）及び悪心（21.7%）であった。これらの副作用の治療別の発現割合は、ルラシドン 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™投与ではそれぞれ 14.3%（3/21 名）、33.3%（7/21 名）及び 9.5%（2/21 名）、プラセボ + Ortho Tri-Cyclen™投与ではそれぞれ 26.3%（5/19 名）、5.3%（1/19 名）及び 15.8%（3/19 名）であり、ルラシドン 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™投与で傾眠の副作用発現割合が高かった。

プラセボ + Ortho Tri-Cyclen™投与では不眠症を発現した被験者はなかったのに対し、ルラシドン 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™投与では 14.3%（3/21 名）に発現し、そのすべての被験者で副作用と判定された。したがって、不眠症は、ルラシドン 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™投与では傾眠［33.3%（7/21 名）］に次いで、頭痛［14.3%（3/21 名）］と並んで発現割合の高い副作用であった。

表 2.7.6. 24-13　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）

	Ortho Tri-Cyclen™		LUR 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™		Placebo + Ortho Tri-Cyclen™		全体	
SOC	N=23		N=21		N=19		N=23	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	10 (43.5)	0	18 (85.7)	13 (61.9)	11 (57.9)	10 (52.6)	21 (91.3)	18 (78.3)
神経系障害	5 (21.7)	—	11 (52.4)	9 (42.9)	8 (42.1)	8 (42.1)	14 (60.9)	13 (56.5)
頭痛	3 (13.0)	—	4 (19.0)	3 (14.3)	5 (26.3)	5 (26.3)	10 (43.5)	7 (30.4)
傾眠	—	—	7 (33.3)	7 (33.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	7 (30.4)	7 (30.4)
浮動性めまい	1 (4.3)	—	1 (4.8)	—	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (21.7)	2 (8.7)
錯感覚	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
下肢静止不能症候群	—	—	—	—	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
胃腸障害	2 (8.7)	—	3 (14.3)	2 (9.5)	6 (31.6)	4 (21.1)	7 (30.4)	5 (21.7)
悪心	1 (4.3)	—	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (21.1)	3 (15.8)	6 (26.1)	5 (21.7)
歯痛	1 (4.3)	—	1 (4.8)	—	1 (5.3)	—	2 (8.7)	—
嘔吐	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (8.7)	2 (8.7)
腹痛	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
便秘	—	—	—	—	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
精神障害	—	—	7 (33.3)	6 (28.6)	1 (5.3)	—	7 (30.4)	6 (26.1)
不安	—	—	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (5.3)	—	4 (17.4)	2 (8.7)
不眠症	—	—	3 (14.3)	3 (14.3)	—	—	3 (13.0)	3 (13.0)
感情不安定	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	—	—	1 (4.3)	1 (4.3)
落ち着きのなさ	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	—	—	1 (4.3)	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	—	5 (23.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	—	6 (26.1)	1 (4.3)
咽喉頭疼痛	—	—	2 (9.5)	—	1 (5.3)	—	3 (13.0)	—
咳嗽	—	—	1 (4.8)	—	1 (5.3)	—	2 (8.7)	—
咽喉乾燥	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	—	—	1 (4.3)	1 (4.3)
鼻閉	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
鼻漏	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
筋骨格系および結合組織障害	—	—	1 (4.8)	—	3 (15.8)	—	4 (17.4)	—
四肢痛	—	—	—	—	3 (15.8)	—	3 (13.0)	—
背部痛	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
筋痙縮	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
筋骨格系胸痛	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
頚部痛	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—

表 2.7.6. 24-13　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）

	Ortho Tri-Cyclen™		LUR 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™		Placebo + Ortho Tri-Cyclen™		全体	
SOC	N=23		N=21		N=19		N=23	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	10 (43.5)	0	18 (85.7)	13 (61.9)	11 (57.9)	10 (52.6)	21 (91.3)	18 (78.3)
全身障害および投与局所様態	—	—	4 (19.0)	2 (9.5)	1 (5.3)	—	5 (21.7)	2 (8.7)
疲労	—	—	4 (19.0)	2 (9.5)	1 (5.3)	—	5 (21.7)	2 (8.7)
感染症および寄生虫症	3 (13.0)	—	3 (14.3)	—	1 (5.3)	—	5 (21.7)	—
鼻炎	1 (4.3)	—	2 (9.5)	—	1 (5.3)	—	4 (17.4)	—
膀胱炎	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
尿路感染	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
細菌性膣炎	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
生殖系および乳房障害	—	—	3 (14.3)	—	3 (15.8)	1 (5.3)	5 (21.7)	1 (4.3)
骨盤痛	—	—	—	—	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (13.0)	1 (4.3)
乳房痛	—	—	2 (9.5)	—	—	—	2 (8.7)	—
月経困難症	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
血液およびリンパ系障害	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	—	2 (8.7)	1 (4.3)
貧血	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (5.3)	—	2 (8.7)	1 (4.3)
心臓障害	—	—	—	—	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (4.3)
頻脈	—	—	—	—	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (4.3)
臨床検査	1 (4.3)	—	1 (4.8)	—	—	—	2 (8.7)	—
二酸化炭素増加	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
血液学的検査異常	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
血管障害	—	—	2 (9.5)	1 (4.8)	—	—	2 (8.7)	1 (4.3)
潮紅	—	—	1 (4.8)	1 (4.8)	—	—	1 (4.3)	1 (4.3)
ほてり	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
交通事故	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
上肢骨折	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
代謝および栄養障害	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
食欲不振	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—

表 2.7.6. 24-13　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）

	Ortho Tri-Cyclen™		LUR 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™		Placebo + Ortho Tri-Cyclen™		全体	
SOC	N=23		N=21		N=19		N=23	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	10 (43.5)	0	18 (85.7)	13 (61.9)	11 (57.9)	10 (52.6)	21 (91.3)	18 (78.3)
皮膚および皮下組織障害	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
多汗症	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
眼障害	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
眼部腫脹	—	—	1 (4.8)	—	—	—	1 (4.3)	—
免疫系障害	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
過敏症	1 (4.3)	—	—	—	—	—	1 (4.3)	—
腎および尿路障害	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—
尿意切迫	—	—	—	—	1 (5.3)	—	1 (4.3)	—

MedDRA/J ver. 10.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.3.4.05 Table 20、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 1 名の被験者に 2 件（交通事故及び上肢骨折）発現し、うち 1 件の重篤な有害事象（上肢骨折）により被験者は治験の中止に至った。2 件とも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

24.4.2 安全性に関連する他の観察項目

ルラシドン 40 mg/日併用では明らかなプロラクチンの上昇傾向がみられたが、プラセボ併用ではみられなかった（表 2.7.6. 24-14）。プロラクチンの上昇が治験責任医師により臨床的に意義のある変動と判断された被験者や、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。

表 2.7.6. 24-14　プロラクチン（ng/mL）の推移及びベースラインからの変化量
（安全性解析対象集団）

		LUR 40 mg/日 + Ortho Tri-Cyclen™	Placebo + Ortho Tri-Cyclen™	全体
		N=21	N=19	N=23
ベースライン				(n=23)
	Mean (SD)			13.6 (5.99)
Day 12				
投与前		(n=9)	(n=8)	
	Mean (SD)	17.5 (8.04)	11.4 (6.06)	
	平均変化量 (SD)	-0.8 (6.40)	1.2 (4.57)	
投与後 1 時間		(n=20)	(n=19)	
	Mean (SD)	86.4 (89.85)	13.3 (6.18)	
	平均変化量 (SD)	72.7 (89.24)	-1.1 (3.68)	
Day 16				
投与前		(n=20)	(n=19)	
	Mean (SD)	17.1 (9.46)	16.4 (8.97)	
	平均変化量 (SD)	3.0 (6.69)	2.1 (6.33)	
投与後 1 時間		(n=20)	(n=19)	
	Mean (SD)	119.4 (130.94)	13.6 (7.05)	
	平均変化量 (SD)	105.3 (129.59)	-0.7 (5.25)	
Day 21				
投与前		(n=18)	(n=19)	
	Mean (SD)	18.0 (9.64)	14.0 (5.89)	
	平均変化量 (SD)	3.5 (6.40)	-0.4 (3.25)	
投与後 1 時間		(n=18)	(n=19)	
	Mean (SD)	146.1 (171.78)	12.8 (7.45)	
	平均変化量 (SD)	131.6 (168.82)	-1.5 (5.86)	
事後検査				(n=22)
	Mean (SD)			14.5 (19.15)
	平均変化量 (SD)			0.9 (20.48)

添付資料 5.3.3.4.05 Table 14.3-6 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、二酸化炭素増加と血液学的検査異常が各 1 名の被験者で認められた。いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定され、無処置で回復した。その他の臨床検査項目は、耐糖能（血糖）及び脂質代謝（トリグリセライド及び総コレステロール）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、12 誘導心電図、診察及び月経の状況を含め、臨床的

に意義のある所見や変動はみられなかった。

24.5 まとめ

Ortho Tri-Cyclen™とルラシドン 40 mg/日を 10 日間反復併用投与したとき、経口避妊薬の成分である EE 及び NGMN の薬物動態に及ぼすルラシドンの影響、並びに安全性及び忍容性を検討し、以下の結果を得た。23 名の被験者に治験薬が投与され、これらすべてが安全性解析の対象となった。薬物相互作用評価対象集団に採用された被験者は 17 名であった。

- 健康成人女性に Ortho Tri-Cyclen™を投与したときの血漿中 EE 及び NGMN の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）は、ルラシドン 40 mg/日の併用投与によって変化せず、ルラシドンの併用投与は EE 及び NGMN の曝露量に対して影響しないことが示された。
- 健康成人女性に Ortho Tri-Cyclen™を投与したときの SHBG 濃度は、ルラシドン 40 mg/日の併用投与によって変化しなかった。
- 投与期開始以降に、治験薬が投与された 23 名中 21 名（91.3%）に 117 件の有害事象が、18 名（78.3%）に 53 件の副作用が発現した。全体で発現割合の高かった副作用は、頭痛（30.4%）、傾眠（30.4%）及び悪心（21.7%）であった。ルラシドン 40 mg/日併用で発現割合の高かった副作用は、傾眠（33.3%）、頭痛（14.3%）及び不眠症（14.3%）であり、これらの副作用のプラセボ併用での発現割合はそれぞれ 5.3%、26.3%及び 0%であった。
- 全体で中等度の有害事象は 4 名（17.4%）に 7 件、重度の有害事象は 3 名（13.0%）に 4 件発現した。中等度の有害事象のうちルラシドン併用時の 1 名の 1 件（咽喉乾燥）が副作用であった。重度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。
- 重篤な有害事象は 1 名の被験者に 2 件発現した。2 件とも Ortho Tri-Cyclen™単独投与時で、重度であり、治験薬との因果関係は否定された。うち 1 件では被験者が中止に至った。その他に有害事象により治験中止に至った被験者はなかった。
- 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も、臨床的に意義のある変動はみられなかった。ルラシドン併用では明らかなプロラクチンの上昇傾向がみられたが、プラセボ併用ではみられなかった。

25. 海外 DDI（リチウム）試験（Li-G247）

参考資料 5.3.3.4.06

25.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

統合失調症患者、統合失調感情障害患者又は統合失調症様障害患者を対象として、ルラシドンの薬物動態に及ぼすリチウムの影響を検討する。また、リチウムとルラシドンを併用投与したときの安全性を評価する。

主要目的：

- ルシラドン 120 mg 1 日 1 回反復投与での定常状態の薬物動態プロファイルを、ルシラドン単独投与の場合と、定常状態のリチウム 600 mg 1 日 2 回投与と併用投与した場合とで比較する。

副次目的：

- リチウム 600 mg 1 日 2 回投与と併用投与したときのルラシドン 120 mg 1 日 1 回反復投与の安全性を評価する。

試験デザイン

非盲検、2 期、逐次

図 2.7.6. 25-1　治験のフローチャート

	スクリーニング期	入院	第 1 期		第 2 期		1. 前治療への切替期 2. 事後観察
試験日	Day -42 ～ -6	Day -5 ～ -1	Day 1～8	Day 9	Day 1～8	Day 9	1. Day 10～11 2. Day 25
通算日	Day -42 ～ -6	Day -5 ～ -1	Day 1～8	Day 9	Day 10～17	Day 18	1. Day 19～20 2. Day 34 (±3)
	未投与	未投与	LUR 120 mg 1 日 1 回	未投与	LUR 120 mg 1 日 1 回 + Li 600 mg 1 日 2 回	未投与	未投与
	適格性及びウォッシュアウト開始	ウォッシュアウト及び適格性の確認	治験薬投与 安全性評価 PK 評価	安全性評価 PK 評価	治験薬投与 安全性評価 PK 評価	安全性評価 PK 評価	安全性評価

LUR：ルラシドン、Li：リチウム、PK：薬物動態

(1) 第 1 期

Day 1～8 にルラシドン 120 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 8 のルラシドン投与後の血清中薬物濃度推移を測定した。

(2) 第 2 期

Day 1～8 にルラシドン 120 mg 1 日 1 回反復投与とリチウム 600 mg 1 日 2 回反復投与を併用投与し、Day 8 のルラシドン投与後の血清中薬物濃度推移を測定した。

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、臨床的に症状が安定していると治験責任医師が判断した者
3) BMI が 19.5～37 の者
4) 臨床的に重要な臨床検査値異常のない者
5) バイタルサインに臨床的に重要な所見のない者
6) 治験の内容の説明を受けた後で、あらゆる治験手順を開始する前に、文書により同意する能力及び意思があり、文書同意が可能であると、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、避妊スポンジ、殺精子薬又は避妊リングをするなど）併用することに同意した者
8) 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）を使用することに同意した男性。治験期間中及び退院後 90 日間、精子を提供しないことに同意する者。
9) 治験期間中、前治療薬の抗精神病薬を服薬しないことが可能であり、それに同意する者
10) Day −5 の前 3 ヵ月間以上、一定の住居をもつ患者で、退院後に同じ住居に帰宅する者。一時的に一定の住居から離れる場合（精神病による場合など）は、本治験に参加できる。長期にわたって住居がない者は参加できない。メディカルモニターは、必要に応じて個々のケースに助言する。

【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、又は既往がある者
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) 臨床的に重要な心電図異常の合併又は既往があると治験責任医師が判断した者
5) 抗精神病薬に対する臨床的に重要な不耐性、又はその既往のある者
6) 本治験への参加前 6 ヵ月間に、DSM-IV-TR 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、立位時に収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下、及び／又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下）が認められる者
8) 経口投与されたルラシドンの吸収、代謝又は排泄を妨げるような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) てんかんの既往又は発作の危険性のある者
10) 治験開始前 30 日以内に以下の検査結果が陽性であった者
    - 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（カンナビノイド、アンフェタミン類、バルビツール酸塩、コカイン、アヘン剤、ベンゾジアゼピン、フェンシクリジン、メタドン）。ただし、ベンゾジアゼピン陽性について、適切な薬剤が処方されていると治験責任医師が判断した場合は除外しなかった。
    - 妊娠を示す血清 β-hCG（女性のみ）
11) 治験薬投与前 30 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
12) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加した者又は他の治験薬の投与を受けた者
13) Day −5 の 14 日前から事後観察来院時までの間に、QT/QTc 間隔を延長させる併用薬を使用した者
14) Day −5 の 30 日前から退院までの間に、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用した者
15) Day −5 の 14 日前から前治療への切替期までの間に、リチウムによる神経毒性又は他の中毒性副作用を増加させる可能性のある併用薬［カルバマゼピン、カルシウムチャンネル阻害剤、ヨード剤（特にヨウ化カリウム）の長期使用及びメトロニダゾールなど］を使用した者
16) Day −5 の 14 日前から前治療への切替期までの間に、リチウム濃度を減少又は増加させる可能性のある併用薬（アセタゾールアミド、尿素、キサンチン薬、重炭酸ナトリウムなどのアルカリ化剤、フルオキセチン、インドメタシン、ピロキシカムなど）を使用した者
17) Day 1 の 21 日前から前治療への切替期までの間に、MAO 阻害剤を使用した者
18) Day −5 の 5 半減期前から退院までの間に、P-gp 基質である併用薬を使用した者
19) 神経遮断薬のデポ剤（持続性製剤）を使用した者で、Day −5 前に最終投与から 1 クール経過していない者
20) 絶食又は FDA 標準高脂肪食の摂取が困難な者

21) 静脈穿刺に耐えられない者
22) 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
23) 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
24) 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
25) Day −5 から退院までの間に、激しい運動を避ける意思がない者
26) 自殺念慮が強い、自己若しく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
27) 臨床的に重要な薬物過敏症の既往がある者

目標被験者数

24 名

［目標被験者数の設定根拠］

統計的な目標被験者数の算出はしなかった。非統計学的な方法で目標被験者数を 24 名とした。FDA の生物学的同等性試験のガイダンスでは、2 種の用法間の違いを推定するために必要な被験者数は最低 12 名とされている。本治験では、これまでに完了した試験でルラシドンの薬物動態データに大きな変動が認められたことから、目標被験者数を 24 名と設定した。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：

1 錠中に塩酸ルラシドン 40 mg を含有する錠剤

リチウム 300 mg カプセル：

1 カプセル中に炭酸リチウム 300 mg を含有する Roxane Laboratories, Inc 製のカプセル剤（実施医療機関提供）

用法・用量

第 1 期の Day 1〜8 は、朝食（高脂肪食）開始から約 30 分後に、ルラシドン 120 mg（40 mg 錠 × 3）を単独経口投与した。第 2 期の Day 1〜8 は、朝は朝食（高脂肪食）開始から約 30 分後にルラシドン 120 mg（40 mg 錠 × 3）及びリチウム 600 mg（300 mg カプセル × 2）を併用経口投与し、夜は軽い夜食後にリチウム 600 mg（300 mg カプセル × 2）を単独経口投与した。第 1 期と第 2 期の間にウォッシュアウト期間は設定しなかった。

［投与量の設定根拠］

本治験では、リチウムを相互作用薬として投与した。ルラシドンに対する影響を最大と

するために、リチウムの 1 日用量［1200 mg（600 mg 1 日 2 回)］を定常状態となるまで投与した。ルラシドンは被相互作用薬として投与した。ルラシドン 120 mg/日は、患者に使用する最高予定用量であり、各期に 1 日 1 回 8 日間投与した。投与量を 120 mg/日とすることにより、薬物相互作用が確認される可能性が増加した。ルラシドン及びリチウムは、いずれも統合失調症患者で長期的に使用されることが予想されるため、定常状態下で評価した。

副作用を最小限に抑えるため、リチウムの投与量は血清中濃度が 0.6～1.2 mEq/L（mmol/L）になるように漸増した。このため、リチウムの血清中濃度が 0.6 mEq/L 未満であった場合は、300 mg 単位で 1 日用量を増量し、1.2 mEq/L 超であった場合は、300 mg 単位で 1 日用量を減量した。治験責任医師が必要と判断した場合には、血清中トラフ濃度を、スケジュールで定められた Day 4 及び Day 8 以外にも追加して確認した。

［投与期間の設定根拠］

治験薬の投与は単一順序のデザインで実施した。第 1 期の Day 1～8 にルラシドン 120 mg 1 日 1 回を単独投与し、第 2 期の Day 1～8 に相互作用薬としてリチウム 600 mg 1 日 2 回と併用投与した。ルラシドン及びその代謝物の薬物動態測定用の血液検体を、第 1 期及び第 2 期の Day 8 の投与から 24 時間にわたって採取した。本デザインにより、ルラシドン 120 mg 1 日 1 回投与での定常状態の薬物動態プロファイルを、単独投与時と定常状態のリチウム 600 mg 1 日 2 回投与との併用投与時で比較することが可能である。

定常状態のルラシドンの薬物動態プロファイルを、単独投与時と定常状態のリチウムとの併用投与時で比較するため、第 1 期と第 2 期は連続して実施し、ウォッシュアウト期間を設定しなかった。

併用治療

(1) 併用禁止

すべての前治療の抗うつ剤及び気分安定剤は、臨床的に適切で忍容性に問題がない限り、Day −5 から中止することとした。抗精神病剤を含む他の向精神薬は、(2)併用制限に記載した薬剤を除き、臨床的に適切で忍容性に問題がない限り、添付文書に記載された方法や通常の医学的手法を用いて Day −5 から中止することとした。これらの薬剤は第 2 期終了まで使用しないこととした。

更に治験開始前に、以下の薬剤の使用を禁止した：

- Day −5 の 5 半減期前から退院まで、P-gp 基質である薬剤の併用
- Day −5 の 14 日前から事後観察来院時まで、QT/QTc 間隔を延長させる薬剤の併用
- Day −5 の 30 日前から退院まで、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用
- Day −5 の 14 日前から前治療への切換え期まで、リチウムによる神経毒性又は他の中毒性副作用を増強させる可能性のある薬剤の併用［カルバマゼピン、カルシウムチャンネル阻害剤、ヨード剤（特にヨウ化カリウム）の長期使用及びメトロニダゾールなど］

- Day −5 の 14 日前から前治療薬への切換え期まで、リチウム濃度を減少又は増加させる可能性のある薬剤の併用（アセタゾールアミド、尿素、キサンチン薬、重炭酸ナトリウムなどのアルカリ化剤、フルオキセチン、インドメタシン、ピロキシカムなど）
- Day 1 の 21 日前から前治療薬への切換え期まで、MAO 阻害剤の併用
- Day −5 から退院まで、神経遮断薬のデポ剤（持続性製剤）の併用

(2) 併用制限

向精神薬以外の薬剤は、軽度な慢性疾患の治療に使用する場合は、スクリーニング検査前 30 日間の用量・用法が一定（± 25%）であれば、スクリーニング検査期間中及び無作為化後の使用を可とした。短期間（10 日未満）の治療の目的で使用する薬剤は、CYP3A4 阻害剤若しくは誘導剤、又は QT/QTc 間隔を延長させる薬剤でない限り、メディカルモニターへの相談なく使用することを可とした。

運動障害に対するベンズトロピン（6 mg/日まで）の随時使用は可とした。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は、急性の錐体外路症状に対するビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）又はジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）の使用を可とした。アカシジアに対するプロプラノロール（120 mg/日まで）又はアマンタジン（300 mg/日まで）の随時使用は可とした。運動障害に対する予防的な薬剤投与はしないこととした。運動障害に対する薬剤の使用は、無作為化までに漸減し、中止することとしたが、症状が再発した場合には再開することとした。

抗コリン剤や他の鎮静作用を有する薬剤を投与する場合は、毎日同時刻に使用し、予定された検査の 12 時間以内には使用しないこととした。

ロラゼパム、テマゼパム又はゾルピデムは、以下の制限下での使用を可とした。ロラゼパムは、臨床的に重大な不安／激越の治療目的、又は鎮静剤／睡眠剤として使用する場合に、最高 6 mg/日までの使用を可とした。急性の不安／激越に対するロラゼパムの筋肉内投与は、臨床的に必要であれば、4 mg/日までの使用を可とした。ロラゼパムは、臨床的に必要な場合に、治験責任医師の判断に従い慎重に使用することとした。ゾルピデム（24 時間で 10 mg 以下）及びテマゼパム（24 時間で 30 mg 以下）は、必要に応じて、鎮静剤／睡眠剤としての使用を可とした。睡眠剤は 1 回／晩のみの使用とし、併用投与しないこととした。

不安／激越及び不眠の治療目的で使用する薬剤（ロラゼパム、ゾルピデムなど）は、近接して（2 時間以内）使用しないこととした。ロラゼパム、ゾルピデム又は他の指定薬剤を入手できない場合は、メディカルモニターに相談の上、同様の薬剤を同等の投与量で使用することを可とした。アヘン剤は、メディカルモニターの事前の許可の下、限定した期間での使用を可とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) **薬物動態**

- ルラシドン：血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 濃度
- リチウム：血清中リチウム濃度

(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、運動障害スケール：異常変動・異常所見の有無を評価した。

表 2.7.6. 25-1　調査、観察、検査項目及び時期

評価	スクリーニング検査期	入院／ウォッシュアウト期			第 1 期及び第 2 期：投与期												前治療の切替期 [h]		事後観察 [h]
試験日	Day -42 ～ -6	Day -5	Day -4 ～ -2	Day -1	Day 1～7	Day 8～9											Day 10[h]	Day 11[h]	Day 25[h]
通算日	Day -42 ～ -6	Day -5	Day -4 ～ -2	Day -1	Day 1～7 & 10～16	Day 8～9/Day 17～18											Day 19[h]	Day 20[h]	Day 34[h]
						Pre	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24			
同意取得	X																		
DSM-IV-TR	X																		
リチウム精密検査 [a]	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
診察 [j]	X	X														X[h]		X	X
臨床検査 [b]	X			X		X										X		X	X
尿中薬物検査	X	X																	
血清アルコール	X	X																	
血清学的検査	X																		
β-hCG 検査	X	X																	
FSH	X																		
12 誘導心電図 [c]	X	X		X[c]	X	X[c]							X[c]			X[c]		X	X
バイタルサイン [d]	X	X	X	X	X	X					X					X		X	X
治験薬投与 [e]					X[f]		X[f]												
薬物動態（血液）					X[g]	X[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
有害事象	X	X	X	X	X	→													X
運動障害スケール				X[i]	X[i]	X[i]												X[h, i]	X[i]
退院																		X	X
治験完了																			X

a)　甲状腺機能検査：甲状腺ホルモン 3／甲状腺ホルモン 4／甲状腺刺激ホルモン（T3/T4/TSH）

b) 血液生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査、尿検査
c) 心電図検査は Day -1、第 1 期及び第 2 期の Day 8 のルラシドン投与前、投与後 4 時間及び 24 時間の同じ時刻に実施した。第 1 期及び第 2 期（Day 8 のルラシドン投与前、投与後 4 時間及び 24 時間）には、5 分以内に 3 回繰り返し測定した。その他のすべての評価時点では、標準の安全性の心電図検査を実施した。
d) 血圧、脈拍数及び体温
e) 第 1 期：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回；第 2 期：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回＋リチウム 600 mg 1 日 2 回
f) Day 1～8 は、7 時 30 分頃に FDA 標準高脂肪食の朝食を摂取させ、8 時頃に治験薬を服薬させた。
g) ルラシドン濃度測定用：Day 4～8 の投与前、Day 8 の投与後の評価時点に採血した。リチウム濃度測定用：Day 4 及び Day 8 の午前の投与前に採血した。
h) 第 2 期のみ
i) 運動障害スケールは、Day -1、第 1 期及び第 2 期の Day 1 の投与前 及び Day 8 の投与後、第 2 期の退院前、並びに第 2 期後の事後観察時に測定した。
j) 精神状態の検査を含む

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドン、代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 の C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}tau}$、λz、$t_{1/2}$、Vz/F 及び CL/F（Vz/F 及び CL/F はルラシドンのみ）
- ルラシドン及び代謝物の血清中トラフ濃度
- リチウムの血清中トラフ濃度

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、併用薬、バイタルサイン、12 誘導心電図、診察及び運動障害スケール

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験を完了した被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

ルラシドン及びその代謝物の薬物動態パラメータを集計し、記述統計量を表に示した。ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の対数変換値を混合効果分散分析モデル（ANOVA）で分析した。各パラメータの幾何平均値を時期別に算出し、ルラシドン単独投与時に対するリチウム併用投与時の幾何平均値の比と両側 90%信頼区間を算出した。

(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、用法別、SOC 別、PT 別に解析・集計し、記述統計量を表に示した。血圧、脈拍数、QT、QTcB 及び QTcF については、ベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を要約表に示し、一覧表を作成した。

(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

2008 年 8 月～10 月

25.2 治験対象被験者

25.2.1 被験者の内訳

同意を取得した 37 名のうち 24 名が組み入れられ、治験薬を投与された。第 1 期では、24 名にルラシドン 120 mg 1 日 1 回が単独投与され、このうち 2 名がそれぞれ同意撤回及び有害事象のため治験を中止し、22 名が第 1 期を完了した。第 2 期では、第 1 期を完了した 22 名にルラシドン 120 mg 1 日 1 回及びリチウム 600 mg 1 日 2 回が併用投与され、このうち 2 名が有害事象のため治験を中止し、20 名が治験を完了した。

25.2.2 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 24 名の被験者すべてが、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、治験を完了した被験者 20 名が採用された。これらのうち、薬物動態の解析の除外基準に該当する被験者はなかった。第 1 期 Day 4 のルラシドン 120 mg 投与後 6 時間以内（t_{max} の中央値の 2 倍の時点、又はそれより前）に 2 名の被験者が嘔吐したが、これらの被験者を含む 11 名の被験者は、誤った食事を摂取したために第 1 期 Day 4～8 を再実施したことから、嘔吐した被験者 2 名は薬物動態の解析から除外されなかった。

25.2.3 被験者背景

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. 25-2 に示した。

表 2.7.6. 25-2　人口統計学的及び他の基準値の特性

		安全性解析対象集団 N=24	薬物動態解析対象集団 N=20
連続変数		Mean（SD）	
年齢（歳）		44.0 (7.82)	43.6 (7.42)
身長（cm）		175.07 (9.991)	174.17 (9.643)
体重（kg）		91.48 (15.966)	90.25 (16.251)
BMI		29.80 (4.336)	29.73 (4.713)
カテゴリー変数		N（%）	
性別	女性	6 (25.0)	5 (25.0)
	男性	18 (75.0)	15 (75.0)
人種	Black/African American 又は African Heritage	19 (79.2)	17 (85.0)
	White	5 (20.8)	3 (15.0)

添付資料 5.3.3.4.06 Table 8 引用

本治験では、統合失調症患者、統合失調感情障害患者又は統合失調症様障害患者を対象被験者とした。治験参加から除外されるような既往歴を有する被験者はなかった。治験薬投与前 30 日以内に禁止薬剤を使用した被験者はなかった。スクリーニング検査時又は Day -2 に、臨床的に重要な診察所見はみられなかった。

25.3 薬物動態

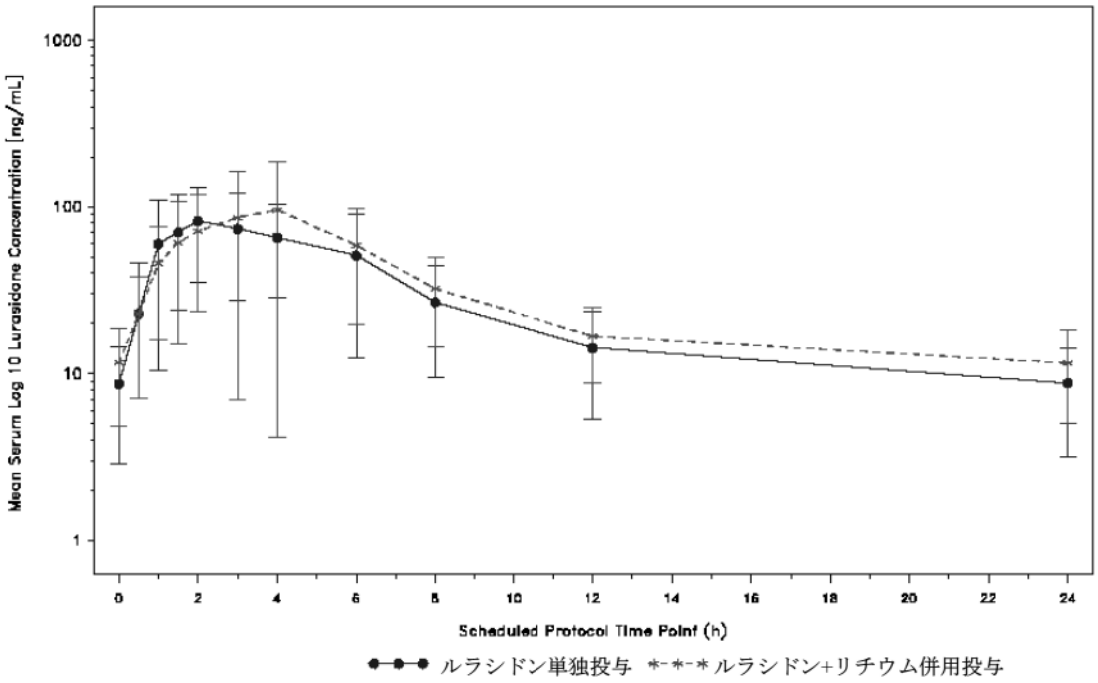
25.3.1 血清中ルラシドン濃度推移及び薬物動態パラメータ

ルラシドン単独投与時及びルラシドン ＋ リチウム併用投与時の血清中ルラシドン濃度推移を図 2.7.6. 25-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 25-3 に示した。ルラシドン及びその代謝物の血清中トラフ濃度から、各期の Day 8 に定常状態に達していたことが示された。

ルラシドン単独投与時及びルラシドン ＋ リチウム併用投与時のルラシドンの t_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 3.0 時間（1.0～6.0 時間）及び 3.5 時間（0.50～6.0 時間）であった。リチウム併用投与により、ルラシドンの CL/F（平均値、以下同様）は 4%減少し、Vz/F は 12%増加した。$t_{1/2}$ はルラシドン単独投与時とルラシドン＋リチウム併用投与時で同程度であった。

図 2.7.6. 25-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD，ルラシドン単独投与：n=22、ルラシドン+リチウム併用投与：n=20



添付資料 5.3.3.4.06 Figure 4 引用

表 2.7.6. 25-3　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)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
LUR 単独投与	n	22	22	18	22	22	22	18
	Mean	118	2.77	12.3	647	647	220	4080
	SD	43.8	1.53	5.07	289	289	88.7	3310
	Median	118	3.00	12.0	578	578	208	3090
	Min	41.7	1.00	5.07	304	304	85.0	1150
	Max	194	6.00	25.7	1410	1410	395	1460
	CV%	37.1	55.3	41.2	44.6	44.6	40.4	81.1
LUR+Li 併用投与	n	20	20	12	20	20	20	12
	Mean	124	3.28	12.0	749	749	211	4580
	SD	85.9	1.80	5.16	391	391	129	3360
	Median	94.2	3.50	11.0	705	705	170	3140
	Min	30.9	0.50	6.17	216	214	71.5	908
	Max	391	6.00	23.7	1680	1680	562	10100
	CV%	69.1	55.0	43.0	52.2	52.2	61.0	73.4

LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回
数値は有効数字 3 桁で示した。
添付資料 5.3.3.4.06 Table 11 引用

血清中ルラシドンの主要薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max}）を、ルラシドン単独投与時とルラシドン + リチウム併用投与時で比較した結果を表 2.7.6. 25-4 に示した。幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}tau}$ では 80～125%の範囲内であったが、C_{max} では 80～125%の範囲を超えていた（75.52～112.15%）。幾何平均値の点推定値は、併用投与により C_{max} では約 8%減少し、$AUC_{0\text{-}tau}$ では約 7%増加した。これらの変化は臨床的及び統計学的に無視できる程度であった。

表 2.7.6. 25-4　ルラシドンを単独投与又はリチウムと併用投与したときの主要薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	N	LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean（%）（LUR+Li 併用投与／LUR 単独投与）	90%CI（%）for Ratio of Geometric LS Mean
		LUR 単独投与	LUR+Li 併用投与		
C_{max}	20	112.72	103.74	92.03	(75.52, 112.15)
$AUC_{0\text{-}tau}$	20	600.39	644.00	107.26	(95.54, 120.43)

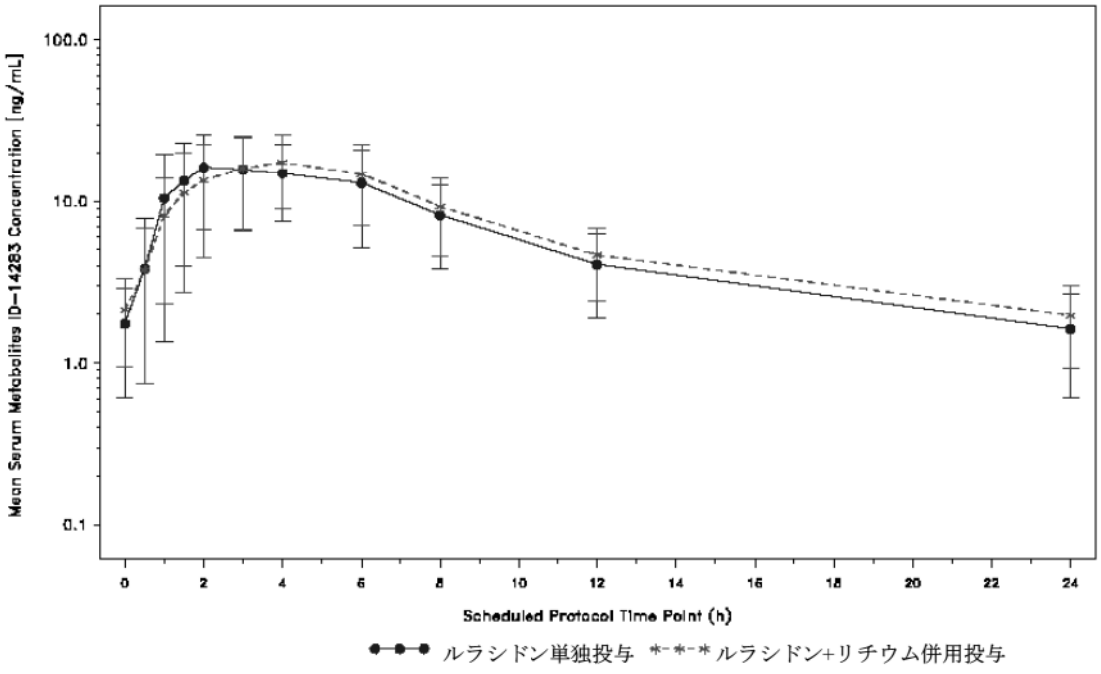
LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回
添付資料 5.3.3.4.06 Table 12 引用

25.3.2 血清中 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 濃度推移及び薬物動態パラメータ

ルラシドン単独投与時及びルラシドン + リチウム併用投与時の血清中 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 25-3、図 2.7.6. 25-4、図 2.7.6. 25-5、図 2.7.6. 25-6 及び図 2.7.6. 25-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 25-5 に示した。定常状態で、ルラシドンは代謝物［ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220］に迅速に変換され、ルラシドン単独投与時及びルラシドン + リチウム併用投与時のルラシドン代謝物の t_{max} の中央値はそれぞれ 2.0～3.0 時間及び 3.5～4.0 時間であった。代謝物の $AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} は、いずれもルラシドン単独投与時とルラシドン + リチウム併用投与時で同程度であった。$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び C_{max} が高い代謝物の順序も、ルラシドン単独投与時とルラシドン + リチウム併用投与時で同様であった（ID-20219> ID-20220> ID-14283 >> ID-11614 ～ ID-14326）。代謝物の $t_{1/2}$ は、リチウムの併用投与により、ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 でそれぞれ約 9%、9%、9%、46%及び 42%延長した。

図 2.7.6. 25-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

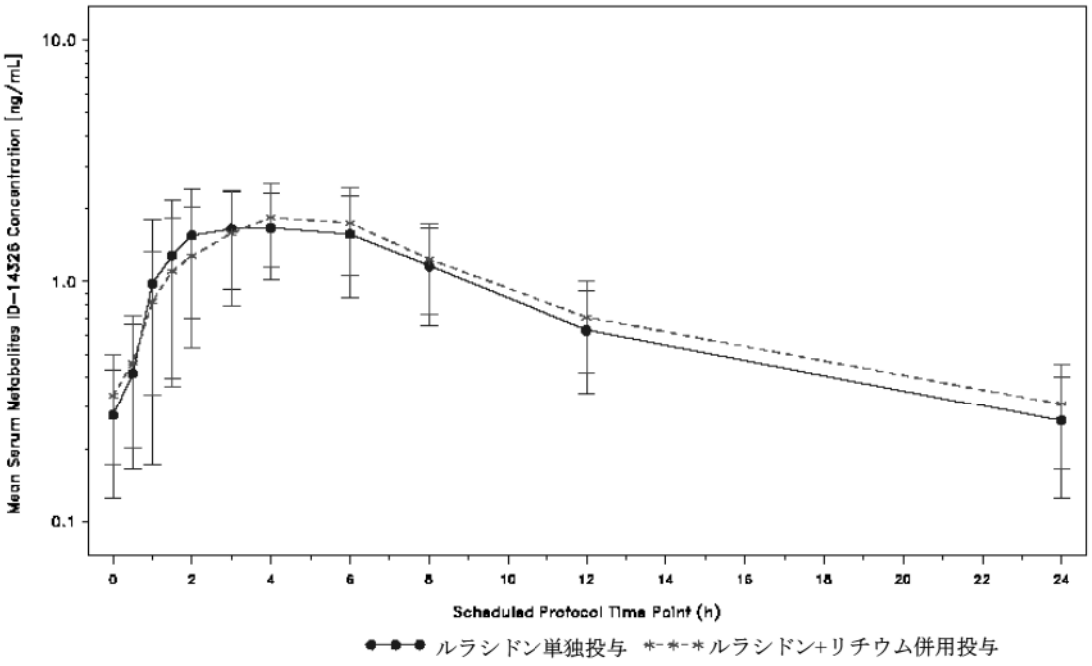
Mean ± SD, ルラシドン単独投与：n=22、ルラシドン+リチウム併用投与：n=20



添付資料 5.3.3.4.06 Figure 6 引用

図 2.7.6. 25-4　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

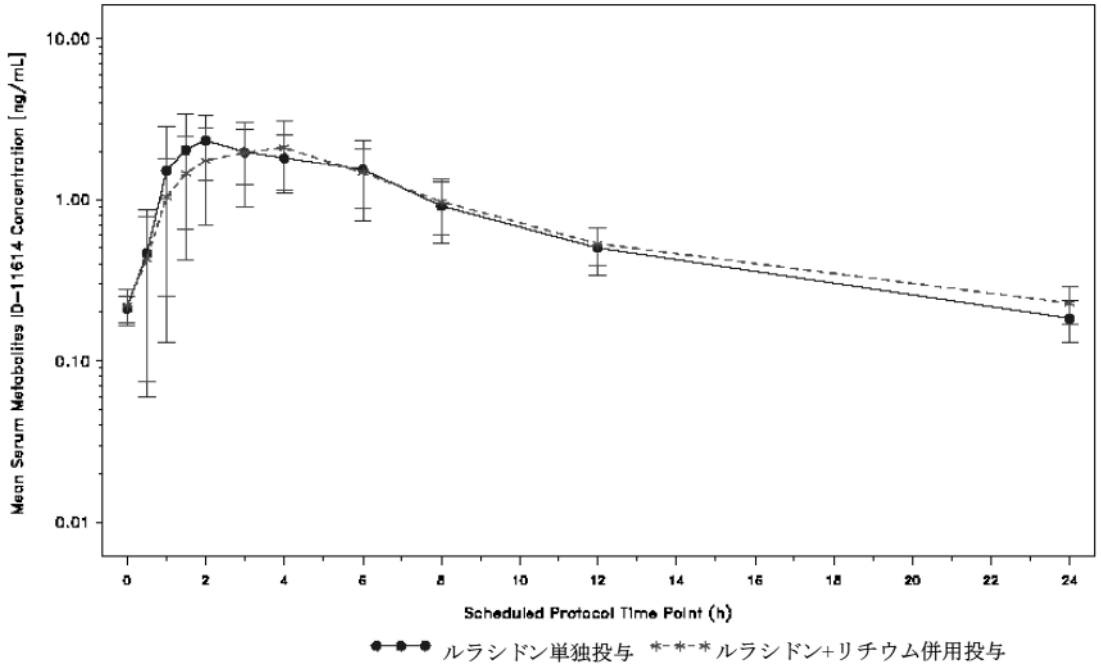
Mean ± SD, ルラシドン単独投与：n=22、ルラシドン+リチウム併用投与：n=20



添付資料 5.3.3.4.06 Figure 8 引用

図 2.7.6. 25-5　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

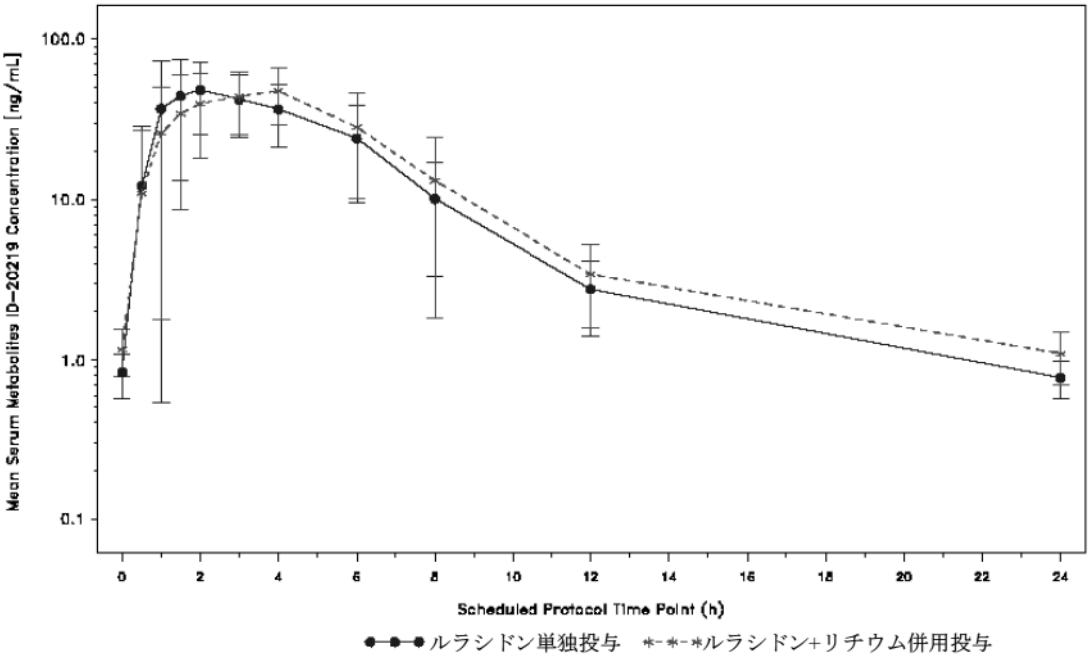
Mean ± SD，ルラシドン単独投与：n=22、ルラシドン+リチウム併用投与：n=20



添付資料 5.3.3.4.06 Figure 10 引用

図 2.7.6. 25-6　血清中 ID-20219 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

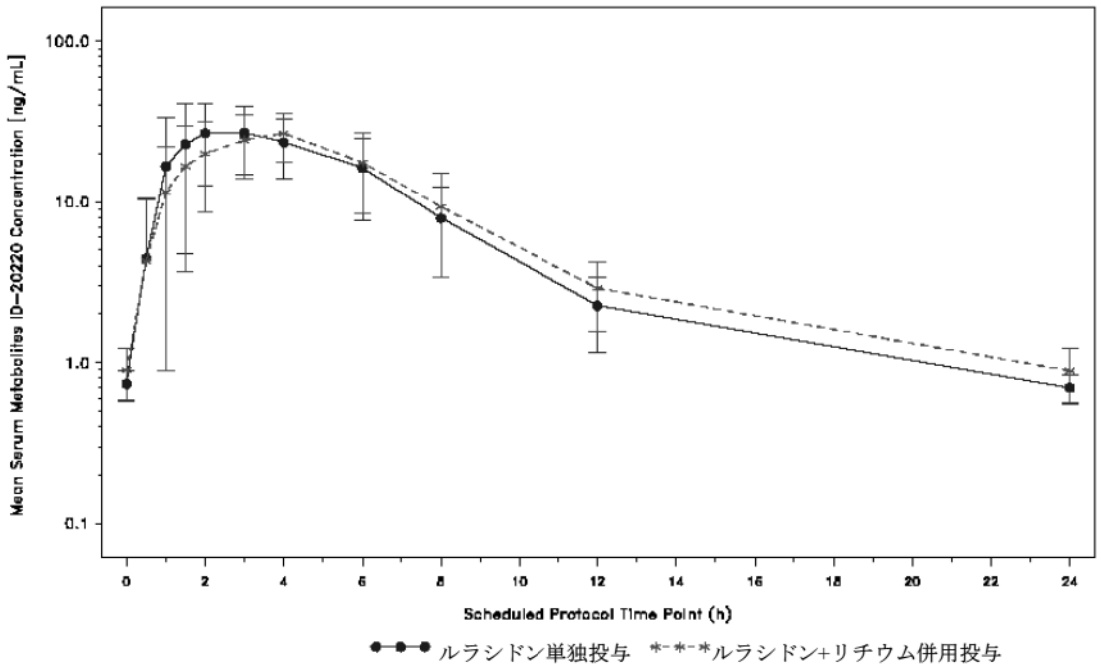
Mean ± SD，ルラシドン単独投与：n=22、ルラシドン+リチウム併用投与：n=20



添付資料 5.3.3.4.06 Figure 12 引用

図 2.7.6. 25-7　血清中 ID-20220 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD, ルラシドン単独投与：n=22、ルラシドン+リチウム併用投与：n=20



添付資料 5.3.3.4.06 Figure 14 引用

表 2.7.6. 25-5　血清中 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 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)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-tau}}$ (ng·hr/mL)
ID-14283	LUR 単独投与	n	22	22	22	22	22
		Mean	22.7	3.12	7.33	154	154
		SD	9.10	1.72	1.56	63.7	63.7
		Median	19.9	3.00	7.16	149	149
		Min	8.93	1.00	4.40	75.5	75.5
		Max	42.4	6.03	9.84	294	294
		CV%	40.0	55.2	21.3	41.5	41.5
	LUR+Li 併用投与	n	20	20	20	20	20
		Mean	22.4	3.60	8.01	166	166
		SD	8.18	1.93	2.45	67.3	67.3
		Median	22.5	4.00	7.84	177	177
		Min	8.71	0.50	4.81	60.5	60.5
		Max	36.1	6.00	15.6	315	315
		CV%	36.5	53.6	30.6	40.6	40.6

表 2.7.6. 25-5　血清中 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 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)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-tau}}$ (ng·hr/mL)
ID-14326	LUR 単独投与	n	22	22	22	22	22
		Mean	2.23	3.50	7.96	19.5	19.5
		SD	0.730	1.75	1.95	6.41	6.41
		Median	2.05	3.00	7.82	19.2	19.2
		Min	1.24	1.50	4.90	11.7	11.7
		Max	3.73	6.03	11.9	33.7	33.7
		CV%	32.7	50.1	24.5	32.9	32.9
	LUR+Li 併用投与	n	20	20	20	20	20
		Mean	2.28	3.92	8.71	20.7	20.7
		SD	0.634	1.70	2.60	6.83	6.83
		Median	2.45	4.00	8.37	21.5	21.5
		Min	1.01	1.00	5.29	8.99	8.99
		Max	3.37	6.00	16.8	35.6	35.6
		CV%	27.8	43.2	29.9	32.9	32.9
ID-11614	LUR 単独投与	n	22	22	22	22	22
		Mean	3.02	2.98	7.38	18.9	18.9
		SD	0.785	1.75	0.839	4.49	4.49
		Median	2.94	2.00	7.40	19.0	19.0
		Min	1.78	1.00	5.62	11.6	11.6
		Max	4.78	6.03	8.69	30.1	30.1
		CV%	26.0	58.8	11.4	23.7	23.7
	LUR+Li 併用投与	n	20	20	20	20	20
		Mean	2.71	3.58	8.06	18.8	18.8
		SD	0.869	1.75	2.14	4.84	4.73
		Median	2.56	4.00	8.10	19.5	19.5
		Min	1.29	1.00	3.77	9.17	9.39
		Max	4.92	6.00	14.3	30.1	30.1
		CV%	32.1	48.9	26.6	25.8	25.1

表 2.7.6. 25-5　血清中 ID-14283、ID-14326、ID-11614、ID-20219 及び ID-20220 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)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-tau}}$ (ng·hr/mL)
ID-20219	LUR 単独投与	n	22	22	22	22	22
		Mean	64.7	2.86	3.79	269	271
		SD	21.9	1.63	1.58	66.2	65.3
		Median	59.5	2.50	3.73	254	254
		Min	36.7	1.00	1.56	175	181
		Max	131	6.00	6.44	469	469
		CV%	33.8	56.8	41.6	24.6	24.1
	LUR+Li 併用投与	n	20	20	19	20	20
		Mean	63.6	3.08	5.55	296	296
		SD	15.9	1.58	2.78	70.8	70.7
		Median	62.3	3.50	5.27	295	295
		Min	39.7	0.50	1.74	207	207
		Max	97.2	6.00	14.5	500	500
		CV%	25.0	51.2	50.1	24.0	23.9
ID-20220	LUR 単独投与	n	22	22	21	22	21
		Mean	36.8	3.07	3.64	171	174
		SD	12.2	1.48	1.46	41.1	41.1
		Median	33.1	3.00	3.73	162	170
		Min	19.4	1.50	1.73	115	115
		Max	65.8	6.00	6.26	288	288
		CV%	33.2	48.3	40.2	24.0	23.6
	LUR+Li 併用投与	n	20	20	19	20	19
		Mean	33.4	3.63	5.17	176	177
		SD	8.33	1.53	2.61	37.9	38.2
		Median	31.7	4.00	4.87	178	185
		Min	23.1	1.00	2.00	107	111
		Max	52.7	6.00	13.8	257	257
		CV%	24.9	42.2	50.5	21.5	21.5

LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回投与、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回投与
数値は有効数字 3 桁で示した。
添付資料 5.3.3.4.06 Table 13 引用

25.3.3 リチウムの血清中薬物濃度推移

リチウムの血清中トラフ濃度は、Day 4 が 0.651 mmol/L、Day 8 が 0.751 mmol/L であり、いずれもリチウムの治療域である 0.6～1.2 mmol/L の範囲内であった。

25.4 安全性

25.4.1 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。

同一被験者に同一 SOC 内の有害事象が複数発現した場合、各 SOC 又は PT で 1 名として集計した。

(1) 概要

第 1 期にルラシドンが少なくとも 1 回以上投与された 24 名、及び第 2 期にルラシドンとリチウムが少なくとも 1 回以上併用投与された 22 名を各期の安全性解析対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 25-6 に示した。有害事象は、ルラシドン単独投与時に 24 名中 23 名 (95.83%) に 69 件、ルラシドン + リチウム併用投与時に 22 名中 18 名 (81.82%) に 32 件発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は、ルラシドン単独投与時にはなく、ルラシドン＋リチウム併用投与時に 1 名（4.55%）に発現した。中止に至った有害事象は、ルラシドン単独投与時に 2 名（8.33%)、ルラシドン + リチウム併用投与時に 2 名（9.09%）に発現した。副作用はルラシドン単独投与時に 23 名（95.83%)、ルラシドン + リチウム併用投与時に 17 名（77.27%）に発現した。

表 2.7.6. 25-6　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	第 1 期 LUR 単独投与 N=24			第 2 期 LUR+Li 併用投与 N=22		
	発現被験者数	%	発現件数	発現被験者数	%	発現件数
有害事象	23	95.83	69	18	81.82	32
副作用	23	95.83	47	17	77.27	23
重度な有害事象	1	4.17	1	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1	4.55	1
治験薬投与中止に至った有害事象	2	8.33	4	2	9.09	2

LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回投与、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回投与
添付資料 5.3.3.4.06 Table 15 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.25-7 に、副作用を表 2.7.6.25-8 に示した。最も多くみられた有害事象は神経系障害であった。特に、最も発現割合が高かった有害事象は傾眠であり、第 1 期の

ルラシドン単独投与時の 24 名中 21 名（87.5%）及び第 2 期のルラシドン + リチウム併用投与時の 22 名中 16 名（72.7%）にみられた。副作用と判断された傾眠はいずれも軽度であった。中等度の副作用は、アカシジア、ジストニー、振戦及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。重症の副作用は、ルラシドン単独投与時のジストニーのみであった。

ルラシドン単独投与時とルラシドン + リチウム併用投与時で有害事象の発現件数に明らかな違いがみられた。ルラシドン単独投与時の有害事象及び副作用の発現件数は、ルラシドン + リチウム併用投与時の約 2 倍であった。

表 2.7.6.25-7　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	第 1 期 LUR 単独投与 N=24	第 2 期 LUR+Li 併用投与 N=22
合計	23 (95.8)	18 (81.8)
神経系障害	23 (95.8)	17 (77.3)
アカシジア	11 (45.8)	3 (13.6)
浮動性めまい	1 (4.2)	0
構語障害	0	1 (4.5)
ジストニー	6 (25.0)	0
頭痛	3 (12.5)	2 (9.1)
傾眠	21 (87.5)	16 (72.7)
振戦	0	1 (4.5)
胃腸障害	7 (29.2)	3 (13.6)
腹痛	1 (4.2)	0
消化不良	4 (16.7)	1 (4.5)
悪心	1 (4.2)	0
舌腫脹	0	1 (4.5)
歯痛	1 (4.2)	1 (4.5)
嘔吐	4 (16.7)	0
精神障害	8 (33.3)	1 (4.5)
不安	7 (29.2)	0
不眠症	3 (12.5)	1 (4.5)
耳および迷路障害	0	2 (9.1)
耳痛	0	2 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (8.3)	0
皮膚乾燥	1 (4.2)	0
紅斑	1 (4.2)	0

表 2.7.6.25-7　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	第 1 期 LUR 単独投与 N=24	第 2 期 LUR+Li 併用投与 N=22
合計	23 (95.8)	18 (81.8)
眼障害	1 (4.2)	0
霧視	1 (4.2)	0
臨床検査	0	1 (4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.5)
四肢痛	0	1 (4.5)
生殖系および乳房障害	1 (4.2)	0
腟分泌物	1 (4.2)	0

発現被験者数（%）、LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回投与、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回投与
MedDRA/J ver. 11.0
添付資料 5.3.3.4.06 Table 16 引用

表 2.7.6.25-8　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	重症度	第 1 期 LUR 単独投与 N=24	第 2 期 LUR+Li 併用投与 N=22
合計		23 (95.8)	17 (77.3)
神経系障害	軽度	20 (83.3)	15 (68.2)
アカシジア	軽度	9 (37.5)	2 (9.1)
浮動性めまい	軽度	1 (4.2)	0
構語障害	軽度	0	1 (4.5)
ジストニー	軽度	3 (12.5)	0
傾眠	軽度	21 (87.5)	15 (68.2)
神経系障害	中等度	2 (8.3)	1 (4.5)
アカシジア	中等度	2 (8.3)	0
ジストニー	中等度	2 (8.3)	0
振戦	中等度	0	1 (4.5)
神経系障害	重度	1 (4.2)	0
ジストニー	重度	1 (4.2)	0
胃腸障害	軽度	3 (12.5)	1 (4.5)
悪心	軽度	1 (4.2)	0
舌腫脹	軽度	0	1 (4.5)
嘔吐	軽度	3 (12.5)	0

表 2.7.6.25-8　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	重症度	第 1 期 LUR 単独投与 N=24	第 2 期 LUR+Li 併用投与 N=22
合計		23 (95.8)	17 (77.3)
精神障害	軽度	1 (4.2)	1 (4.5)
不眠症	軽度	1 (4.2)	1 (4.5)
眼障害	軽度	1 (4.2)	0
霧視	軽度	1 (4.2)	0
臨床検査	中等度	0	1 (4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	中等度	0	1 (4.5)

発現被験者数（%）、LUR：ルラシドン 120 mg 1 日 1 回投与、Li：リチウム 600 mg 1 日 2 回投与
MedDRA/J ver. 11.0
添付資料 5.3.3.4.06 Table 17 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、第 2 期のルラシドン + リチウム併用投与時に 1 名に 1 件発現し、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

25.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンは、ルラシドン投与後に上昇した。投与前のプロラクチンは 5.86～7.78 ng/mL であった。投与後、プロラクチンの上昇は 15.71～24.80 ng/mL であった。事後観察時、プロラクチンはほぼ投与前値まで低下した（6.58 ng/mL）。

プロラクチン以外の臨床検査項目については、1 名が臨床的に意義のある臨床検査値異常（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）のため治験期間中に入院した。治験薬との関連性は、「関連あるかもしれない」と判断された。本被験者では、治験薬投与前にクレアチンホスホキナーゼ上昇がみられ、治験期間中に悪化した。血糖値を含むその他の臨床検査項目について、臨床的に意義のある変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図検査や診察所見を含め臨床的に意義のある異常はみられなかった。

25.5 まとめ

統合失調症患者、統合失調感情障害患者又は統合失調症様障害患者 24 名を対象に、ルラシドン 120 mg 1 日 1 回での定常状態の薬物動態及び安全性について、ルラシドンを単独経

口投与した場合とリチウム 600 mg 1 日 2 回と併用経口投与した場合で比較した。

- 本治験の結果から、リチウム 600 mg 1 日 2 回の反復投与を併用したときに、予定最高推定用量である 120 mg/日反復投与でのルラシドンの薬物動態に臨床的にも及び統計学的にも影響をほとんど及ぼさないことが示唆された。
- 統合失調症患者、統合失調感情障害患者又は統合失調症様障害患者に対する、ルラシドン 120 mg　1 日 1 回の単独投与又はリチウム 600 mg 1 日 2 回との併用投与は、安全で、忍容性は良好であった。

26. 海外 DDI（ミダゾラム）試験（MDZ-G269）

参考資料 5.3.3.4.07

26.1 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：

- ミダゾラム 5 mg を単回投与したときの薬物動態プロファイルを、単独投与時とルラシドン 120 mg 単回投与の併用投与時とで比較する。
- ミダゾラム 5 mg を単回投与したときの薬物動態プロファイルを、単独投与時とルラシドン 120 mg/日反復投与の定常状態での併用投与時とで比較する。

副次目的：

- ミダゾラム 5 mg と併用投与したときのルラシドン 120 mg の安全性を評価する。

試験デザイン

非盲検、逐次的

(1) スクリーニング検査及びウォッシュアウト期（Day −28～−1）

同意取得後、適格性が確認された被験者を対象として、Day −5（治験実施医療機関への入院日）の前 1 週間を目処に、被験者が使用中の抗精神病薬のウォッシュアウトを開始した。被験者を Day −5 に治験実施医療機関へ入院させ、抗精神病薬のウォッシュアウトや併用薬使用状況を調査し、適格性を再確認した。

(2) 投与期（Day 1～13）

Day 1 にミダゾラム 5 mg を単独で単回経口投与し、安全性並びにミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態を投与後 24 時間（Day 2）まで評価した。Day 2～5 はウォッシュアウト期間とした。

Day 6 にルラシドン 120 mg を単回経口投与後、直ちにミダゾラム 5 mg を単回経口投与し、安全性並びにミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態を投与後 24 時間（Day 7）まで評価した。

Day 7～12 に、ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、安全性を評価した。

Day 13 に、ルラシドン 120 mg と共にミダゾラム 5 mg を単回経口投与し、定常状態のルラシドンと併用投与したときのミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態並びに安全性を投与後 24 時間（Day 14）まで評価した。

Day 10～14 に、ルラシドン及び代謝物のトラフ濃度を測定した。

図 2.7.6. 26-1　治験のフローチャート

<table>
<tr><td>スクリーニング検査 + ウォッシュアウト</td><td colspan="2">入院</td><td colspan="5">投与期</td><td colspan="2">再安定化期（Day 15～17）
退院</td><td>事後観察</td></tr>
<tr><td>Day −28～−6</td><td>Day −5</td><td>Day −4～−1</td><td>Day 1</td><td>Day 2～5</td><td>Day 6</td><td>Day 7～12</td><td>Day 13</td><td>Day 14～16</td><td>Day 17</td><td>Day 28～34</td></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="3"></td><td></td><td></td><td>LUR
120 mg</td><td>LUR
120 mg/日</td><td>LUR
120 mg</td><td colspan="3" rowspan="2">前治療薬の再開</td></tr>
<tr><td>MDZ
5 mg</td><td></td><td>MDZ
5 mg</td><td></td><td>MDZ
5 mg</td></tr>
<tr><td>安全性評価、MDZ PK 測定</td><td>安全性評価</td><td>安全性評価、MDZ PK 測定</td><td>安全性評価、LUR PK 測定（トラフ値）（Day 10～12）</td><td>安全性評価、MDZ PK 測定、LUR PK測定（トラフ値）</td><td colspan="3">安全性評価</td></tr>
</table>

LUR：ルラシドン、MDZ：ミダゾラム、PK：薬物動態

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) 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、臨床的に症状が安定していると治験責任医師が判断した者
3) BMI が 19.5～37 の者
4) 臨床的に重要な臨床検査値異常のない者
5) バイタルサインに臨床的に重要な異常所見のない者
6) 治験の内容について説明を受けた後で、あらゆる治験の手順を開始する前に、文書により同意する能力及び意思があると治験スタッフ及び治験責任医師が判断した者
7) 女性の場合は以下のいずれかに該当する者：
   - 妊娠の可能性がない者（閉経後、卵管結紮術後、子宮摘出術後など）
   - Day −5 から退院 90 日後まで性行為をしないことに同意した者
   - Day −5 から退院 90 日後まで適切な 2 種類の避妊法［パートナーがコンドームを使用し、女性は避妊ペッサリー、避妊用スポンジ、殺精子剤又は子宮内避妊器具（IUD）を使用するなど］を用いることに同意した者
8) Day −5 から退院 90 日後まで性行為をしない、又は適切な避妊法（コンドームなど）を使用することに同意した男性。治験期間中及び退院 90 日後まで精子を提供しないことに同意した男性。

9) 治験期間中、前治療薬の抗精神病薬を休薬できる者
10) Day −5 の前 3 ヵ月間以上、生活環境が安定しており、退院後も同等の生活環境に戻ることに同意した者。一時的に安定した生活環境から離れる場合（精神病のためなど）は組み入れ可とした。長期にわたる路上生活者は組み入れ不可とした。必要に応じて個々の事例をメディカルモニターに相談することとした。

【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) 臨床的に重要な心電図異常所見の合併又は既往があると治験担当医師が判断した者
5) 抗精神病薬に対して臨床的に不耐性である者又はその既往のある者
6) 本治験への参加前 6 ヵ月間に DSM-IV-TR 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、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
8) 経口投与されたルラシドンの吸収、代謝、排出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 30 日以内に以下の検査結果が陽性であった者
   - ヒト免疫不全ウイルス（HIV）
   - B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎抗体
   - 尿中薬物検査（大麻、覚せい剤、バルビツール酸類、コカイン系麻薬、モルヒネ系麻薬、ベンゾジアゼピン類、フェンシクリジン、メタドン）。ただし、ベンゾジアゼピン類の陽性については適切な医療用医薬品の使用に基づくと治験担当医師が判断した場合は組み入れ可とした。
   - 妊娠を示す β-hCG（女性のみ）
11) 治験薬投与前 30 日間に特別食（流動食、たん白質食、ローフード食など）を常食していた者。本基準に関する疑問があればメディカルモニターに相談することとした。
12) 他の治験に参加中又は治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を投与された者
13) Day −5 の前 30 日以内から退院までの間 CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤を使用した者
14) Day −5 の前 14 日以内から事後観察終了までの期間を通じ、QT／QTc 間隔を延長させる薬剤を使用した者
15) 神経遮断剤の持効性製剤を使用して、Day −5 までに投与 1 クール以上経過していない者
16) 絶食又は FDA 標準高脂肪食の摂取が困難な者

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のプロラクチンが 100 ng/mL 以上の者
21) ミダゾラムの投与により呼吸器疾患又は咽頭反射障害のおそれがあると治験担当医師が判断した者
22) ミダゾラム過敏症又はサクランボ／他の賦形剤に対するアレルギーのある者
23) 急性狭隅角緑内障の者
24) Day −5 から退院までの間、激しい運動を控えることに同意しない者
25) 自殺念慮が強い、自身若しくは他者を傷つける又は器物を損壊するおそれがあると治験担当医師が判断した者
26) 臨床的に重要な薬物過敏症の既往のある者

目標被験者数

24 名

［目標被験者数の設定根拠］

目標被験者数の設定に当たり、統計学的な検討は行わなかった。統計学的方法は使わずに、目標被験者数を 24 名とした。本治験では、これまでに完了した試験でのルラシドンの薬物動態データの変動が大きいため、24 名と設定した。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する錠剤
ミダゾラムシロップ：1 mL 中にミダゾラム 2 mg を含有するシロップ剤

用法・用量

ルラシドン 120 mg（40 mg 錠 × 3）を、Day 6〜13 の朝食（FDA 標準高脂肪食）開始 30 分後に反復経口投与した。

ミダゾラム 5 mg（2 mg/mL シロップ ×2.5 mL）を、Day 1、Day 6 及び Day 13 の朝食（FDA 標準高脂肪食）開始 30 分後にそれぞれ単回経口投与した。

なお、Day 6 及び Day 13 は、ルラシドンを水 120 mL と共に服用後、直ちにミダゾラムを水 120 mL と共に服用させた。Day 1 のミダゾラム単独投与及び Day 7〜12 のルラシドン単独投与は、いずれも水 240 mL と共に服用させた。

［投与量の設定根拠］

健康成人を対象としてルラシドン 0.1～100 mg/日の単回又は反復投与の安全性を検討した結果、最大耐量（MTD）は 80 mg/日であった。想定する最高臨床用量（120 mg/日）に近い曝露で薬物間相互作用を検討する必要があるため、本治験の組み入れ対象を統合失調症患者とした。

ミダゾラムの鎮静効果を最小限とする一方で、CYP3A4 の基質として、ルラシドンの CYP3A4 阻害効果及び誘導効果を検討するのに十分な感度を保つため、ミダゾラムの投与量を 5 mg/日と設定した。

［投与期間の設定根拠］

ミダゾラムの単回投与時の薬物動態プロファイルを評価するため、Day 1 にミダゾラムを単独で単回投与した。また、ミダゾラムの単回投与時の薬物動態プロファイルに対するルラシドンの単回併用投与の影響を検討するため、Day 6 ではルラシドン投与後直ちに続けてミダゾラムを単回投与した。更に、ミダゾラムの単回投与時の薬物動態プロファイルに対するルラシドンの定常状態での併用投与の影響を検討するため、Day 7～13 にルラシドンを反復投与し、ルラシドンが定常状態に達した Day 13 ではルラシドン投与後直ちに続けてミダゾラムを単回投与した。

併用治療

(1) 併用禁止

すべての前治療の抗うつ剤、気分安定化剤（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）及び抗精神病薬を含む他の向精神薬は、(2)併用制限に記載した薬剤を除き、中止しても耐えられ、臨床的に適切であれば中止することとし、Day −5 に被験者を治験実施医療機関に入院させることとした。前治療の抗精神病薬は Day 14 を完了するまで使用しないこととした。

以下の前治療薬又は併用薬の使用を禁止した：

- Day −5 の前 30 日以内から退院までの、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の使用
- Day −5 の前 14 日以内から事後観察までの、QT／QTc 間隔を延長させる併用薬の使用
- 神経遮断薬の持続性製剤の使用（Day −5 までに投与 1 クール以上経過していない場合）

(2) 併用制限

向精神薬以外の薬剤は、軽度な慢性疾患の治療に使用する場合は、スクリーニング検査前 30 日間以上の用法・用量が一定（± 25%）であれば、スクリーニング期間中及び被験者番号割付後の使用を可とした。併用薬の投与量の変更は、被験者番号割付け（又は中止）以降、必要に応じて可とした。安定した高血圧症の治療に β-遮断剤が使用されている場合、ウォッシュアウト期間から被験者番号割付け後まで継続して使用しても良いこととした。

向精神作用を示さず、治験薬の評価に影響を与えない限り、一般用医薬品の鎮痛薬は使用可とした。短期間（10 日未満）の治療の目的で使用する薬剤は、CYP3A4 阻害剤、誘導剤、又は QT／QTc 間隔を延長させる併用薬でない限り、メディカルモニターへの相談なく使用しても良いこととした。

運動障害に対する治療薬は被験者番号割付け前に漸減し、中止することとしたが、症状が再発した場合には再開して良いこととした。運動障害に対するベンズトロピン（6 mg/日まで）の頓用は可とした。ベンズトロピンが使用できない、ベンズトロピンで十分な効果が得られない、又はベンズトロピンに不耐性の被験者の場合、急性の錐体外路症状に対してビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）又はジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）の使用を可とした。アカシジアに対してプロプラノロール（120 mg/日まで）又はアマンタジン（300 mg/日まで）の頓用は可とした。運動障害に対する予防的な薬剤投与はしないこととした。

抗コリン剤や他の鎮静作用を有する薬剤を投与する場合は、毎日同時刻に使用し、予定された検査の 12 時間以内には使用しないこととした。

指定薬剤が使用できない場合は、メディカルモニターに相談のうえで、等価用量の同効薬を代用することとした。

ロラゼパム、テマゼパム又はゾルピデムは、以下の制限下での使用を可とした。ロラゼパムは、臨床的に重要な不安／激越の治療目的、又は鎮静剤／睡眠剤として使用する場合に、最高 6 mg/日までの使用を可とした。急性の不安／激越に対するロラゼパムの筋肉内投与は 4 mg/日までの使用を可とした。ロラゼパムの使用は、臨床的に必要な場合に、治験担当医師の判断に従い慎重に使用することとした。ゾルピデム（24 時間で 10 mg 以下）及びテマゼパム（24 時間で 30 mg 以下）は、必要に応じて、鎮静剤／睡眠剤としての使用を可とした。睡眠剤の使用は夜間に 1 回までとし、併用投与しないこととした。

不安／激越及び不眠の治療薬（ロラゼパム及びゾルピデムなど）は、間隔を空けずに（2 時間以内）使用しないこととした。ロラゼパム、ゾルピデム又は他の指定薬剤を入手できない場合は、メディカルモニターに相談のうえ、等価用量の同効薬を使用しても良いこととした。モルヒネ系麻薬は、メディカルモニターの事前許可の下で特例として限定期間での使用を可とした。

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
- 血漿中ミダゾラム及び代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム）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、パルスオキシメトリー：異常所見又は異常変動の有無を評価した。

表 2.7.6. 26-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング期	入院			投与期								再安定化期 [j]		事後観察
	Day −28 ～−6	Day −5	Day −4 ～−2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3 ～5	Day 6	Day 7	Day 8 ～12	Day 13	Day 14	Day 15 ～16	Day 17	Day 28 ～34
入院・退院		入院 →												退院	
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	X	X	X
診察	X [k)]	X [k)]												X [k)]	X [k)]
臨床検査 [a)]	X			X		X [d)]			X [d)]			X [d)]		X	X
尿中薬物検査	X	X													
血清中アルコール検査	X	X													
血清学的検査	X														
血清中 β-hCG：女性	X	X													
12 誘導心電図	X [b)]	X [b)]		X [b)]	X [b)]			X [b)]	X [b)]		X [b)]	X [b)]		X [b)]	X [b)]
バイタルサイン [c)]	X	X	X	X	X [c)]	X [d)]		X [c)]	X [d)]		X [c)]	X [d)]		X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MDZ の安全性 [i)]					X			X			X				
朝食 [e)]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬投与 [f)]					X			X	X	X	X				
PK 評価用採血					X [g)]	X [d)]		X [g)]	X [d)]	X [h)]	X [g), h)]	X [d), h)]			

a) 臨床検査：血液生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査、尿検査
b) Day −1 の 12 誘導心電図（3 連続）を、Day 1、Day 6 及び Day 13 の治験薬投与前、治験薬投与後 4 時間及び 24 時間の 3 時点と時期を一致させて測定した。いずれも 5 分以内に 3 回測定した。その他のスクリーニング期、Day −5、Day 17 及び事後観察では標準的な安全性評価のために 12 誘導心電図を測定した。
c) バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）を、治験薬投与前及び投与後 2 時間に測定した。
d) 臨床検査、バイタルサイン測定及び採血を Day 1、Day 6 及び Day 13 の治験薬投与 24 時間後（Day 2、Day 7 及び Day 14 の朝）に実施した。
e) 朝食を 7 時 30 分頃に摂取した。治験薬投与日（Day 1 及び Day 6～13）は FDA 標準高脂肪食、入院期間中のそれ以外の日は標準食の朝食を摂取した。
f) 治験薬を 8 時 00 分頃に投与した（Day 1：MDZ 単独投与、Day 6 及び Day 13：MDZ＋LUR 併用投与、Day 7～12：LUR 単独投与）
g) MDZ 及び代謝物の血漿中濃度測定用として治験薬投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 時間に採血した。
h) LUR 及び代謝物の血清中トラフ濃度測定用として、Day 10～14 の治験薬投与前に採血した。
i) Day 1、6 及び 13 の治験薬投与前から投与後 2 時間まで、パルスオキシメトリーにより酸素飽和度を測定した。
j) 抗精神病薬を含む前治療薬を再投与するために設定した再安定化期の入院期間は、必要に応じて延長しても良いこととした。
k) 精神状態検査を含む

表中略号
DSM-IV-TR：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition - Text Revision
β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin

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 のトラフ濃度
- 血漿中ミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max}、t_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F（CL/F 及び Vz/F はミダゾラムのみ）

(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、パルスオキシメトリー測定値

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

ミダゾラム単回単独投与（Day 1）、ルラシドン単回投与とのミダゾラム併用投与（Day 6）又はルラシドン定常状態でのミダゾラム併用投与（Day 13）での薬物動態パラメータを算出するのに十分な薬物濃度が得られたすべての被験者集団。

なお、分散分析には、Day 1 と Day 6、又は Day 1 と Day 13 の完全な薬物動態プロファイルが得られた被験者を含めることとした。

ただし、t_{max} の中央値の 2 倍の時間以内又は朝食を食べ終える前に嘔吐した被験者の薬物動態データは、統計学的な検討からは除外することとした。

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集団。

(2) 薬物動態評価項目

血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度の一覧表を作成した。また、記述統計量を算出し、要約表及び推移図を作成した。また、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。

ミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$を対数変換し、治療を固定効果、被験者をランダム効果とする分散分析（混合効果モデル）を適用して、投与条件別にそれぞれの幾何平均値を求めた。また、これら 3 つのパラメータについて、ミダゾラム単独投与に対するルラシドン併用投与の幾何平均値比（点推定値）及びその 90%信頼区間を求めた。

血清中ルラシドン及び ID-14283、ID-14326、ID-11614 のトラフ（治験薬投与前）濃度の一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。

(3) 安全性評価項目

有害事象及び副作用は、MedDRA version 10.1 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、投与条件別に記述統計量を要約表に示した。血圧、心拍数及び QTc について、ベースラインからの変化量の一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。

実施国及び実施医療機関

米国の単一施設

試験期間

2008 年[redacted]月～2008 年 11 月

26.2 治験対象被験者

26.2.1 被験者の内訳

24 名が治験に組み込まれ、このうち 1 名が、Day 9 のルラシドン投与後に緊急の家庭の事情により治験を中止し、23 名が治験を完了した。

26.2.2 解析対象集団

ミダゾラム単回単独投与（Day 1）を完了した被験者 24 名、ルラシドン単回投与とのミダゾラム単回併用投与（Day 6）を完了した被験者 24 名、及びルラシドン定常状態でのミダゾラム単回併用投与（Day 13）を完了した被験者 23 名を、それぞれの投与での薬物濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量算出の対象とした。分散分析の対象として 24 名すべて（Day 1 と Day 6 は 24 名、Day 1 と Day 13 は 23 名）を採用した。なお、t_{max} の中央値の 2 倍の時間以内、又は朝食を終える前に嘔吐した被験者はなかった。

安全性解析対象集団には、治験薬を投与された 24 名すべてを採用した。

26.2.3 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. 26-2 に示した。