表 2.7.6. 26-2　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
連続変数		Mean（SD）
年齢（歳）		43.8 (8.09)
身長（cm）		171.60 (8.294)
体重（kg）		87.53 (12.771)
BMI		29.72 (3.611)
カテゴリー変数		被験者数（%）
性別	女性	8 (33.3)
	男性	16 (66.7)
人種	Black	16 (66.7)
	Asian	2 (8.3)
	White	6 (25.0)

添付資料 5.3.3.4.07 Table 8 引用

スクリーニング検査時に臨床的に重要な既往歴を有する被験者はいなかった。スクリーニング検査時又は Day −5 に治験参加から除外されるような臨床的に重要な診察所見はみられなかった。治験薬投与前に薬剤を服薬していた被験者はいたが、治験薬投与前 30 日以内に禁止薬剤を服薬した被験者はいなかった。

治験薬初回投与前にみられた合併症を表 2.7.6. 26-3 に記載した。これらの症状は被験者の治験参加を妨げるものではなかった。

表 2.7.6. 26-3　治験薬初回投与前の合併症

合併症名（PT）	被験者数 (%) N=24
不安	7 (29.2)
不眠症	5 (20.8)
頭痛	3 (12.5)
胸やけ	1 (4.2)
頚部痛	1 (4.2)

添付資料 5.3.3.4.07 Table 9 引用

26.3　薬物動態

26.3.1　血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のトラフ濃度

血清中ルラシドン及び代謝物のトラフ濃度（Day 10～14）の記述統計量を表 2.7.6. 26-4 に示した。血清中ルラシドン及び代謝物濃度は、Day 13 には定常状態に達していたことが確認された。t_{max} の中央値の 2 倍の時間又は朝食を食べ終える前までに嘔吐した被験者はなかった。

表 2.7.6. 26-4　血清中ルラシドン及び代謝物のトラフ濃度（薬物動態解析対象集団）

		Mean (ng/mL)	SD	CV%	Median	Min	Max
LUR	Day 10	6.69	2.47	36.9	6.25	2.900	11.4
	Day 11	7.80	3.34	42.8	7.29	3.30	15.0
	Day 12	8.21	3.54	43.2	7.37	3.32	15.5
	Day 13	9.26	4.59	49.6	8.16	2.10	21.6
	Day 14	10.0	4.80	47.8	8.56	4.56	21.5
ID-14283	Day 10	1.67	0.802	47.9	1.48	0.460	3.24
	Day 11	1.81	0.856	47.2	1.65	0.384	3.49
	Day 12	1.76	0.811	46.0	1.69	0.326	3.44
	Day 13	1.90	0.891	47.0	1.96	0.185	4.16
	Day 14	2.01	0.883	44.0	1.98	0.576	3.57
ID-14326	Day 10	0.287	0.133	46.3	0.267	0.0960	0.544
	Day 11	0.301	0.134	44.4	0.318	0.0850	0.566
	Day 12	0.293	0.133	45.3	0.287	0.0570	0.561
	Day 13	0.304	0.138	45.4	0.283	0.0250	0.595
	Day 14	0.327	0.143	43.8	0.281	0.127	0.659
ID-11614	Day 10	0.185	0.0429	23.2	0.181	0.116	0.301
	Day 11	0.181	0.0569	31.4	0.190	0.000	0.267
	Day 12	0.183	0.0589	32.2	0.186	0.000	0.298
	Day 13	0.190	0.0608	31.9	0.193	0.000	0.294
	Day 14	0.198	0.0518	26.1	0.187	0.119	0.352

Day 6～13 に LUR 120 mg/日反復投与、Day 6 及び Day 13 にそれぞれ MDZ 5 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.07 Table 11 引用

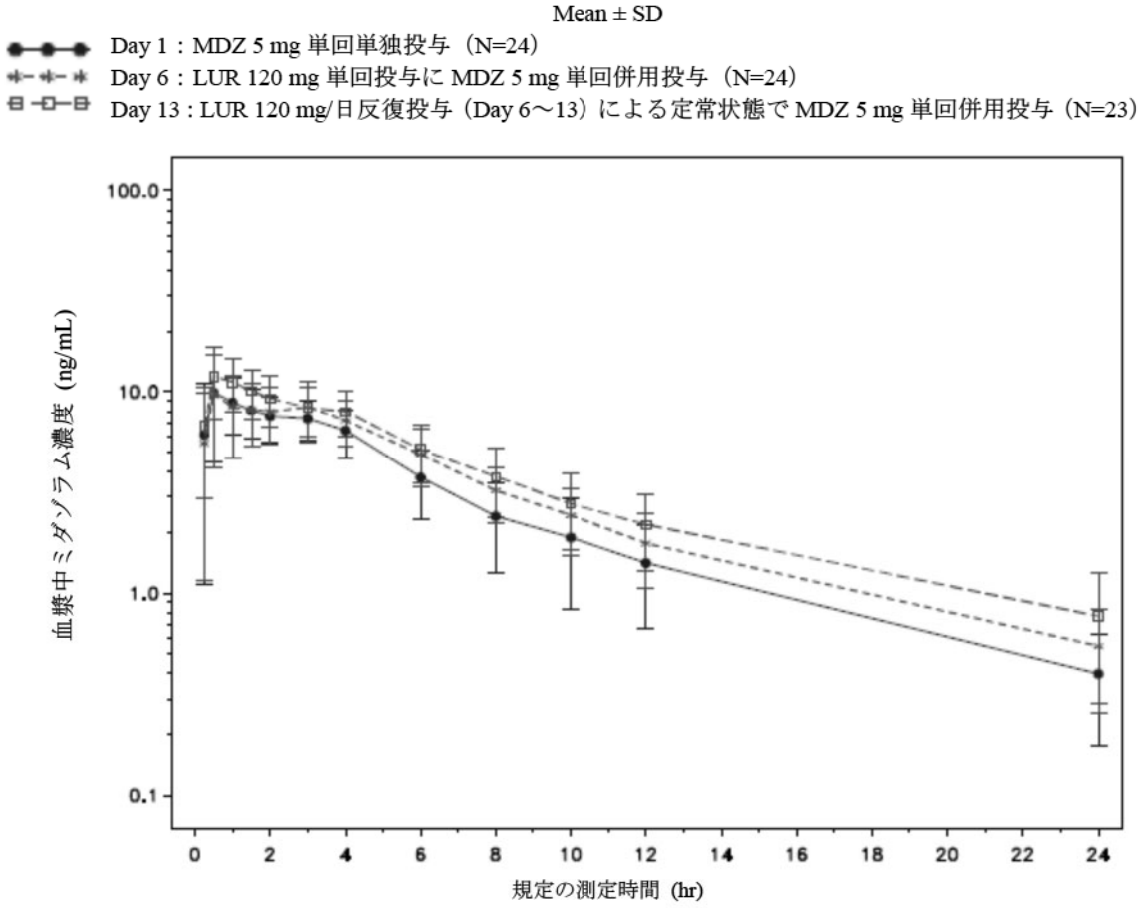
26.3.2　血漿中ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム濃度及び薬物動態パラメータ

Day 1、Day 6、Day 13 の血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 26-2 及び図 2.7.6. 26-3 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6. 26-5 及び表 2.7.6. 26-6 に示した。血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータは、Day 1、Day 6、Day 13 の間でやや相違がみられた。血漿中ミダゾラムの t_{max} の中央値は、Day 1 と Day 6 では 1.00 時間であったのに対し、Day 13 では 0.50 時間であった。Day 1、Day 6 及び Day 13 の C_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 11.4 ng/mL、11.9 ng/mL 及び 13.4 ng/mL、AUC_{0-24} はそれぞれ 62.7 ng·hr/mL、73.1 ng·hr/mL 及び 85.4 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 66.5 ng·hr/mL、78.7 ng·hr/mL 及び 95.1 ng·hr/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 6.23 時間、6.51 時間及び 7.55 時間、CL/F はそれぞれ 82.2 L/hr、67.8 L/hr 及び 57.6 L/hr、Vz/F はそれぞれ 714 L、625 L 及び 587 L であった。被験者間のばらつきを CV%で示すと、Day 1、Day 6 及び Day 13 の C_{max} ではそれぞれ 38.6%、37.8%及び 27.9%、AUC_{0-24} ではそれぞれ 27.1%、22.5%及び 25.5%、$AUC_{0-\infty}$ ではそれぞれ 28.8%、23.4%及び 29.8%であった。

血漿中 1-ヒドロキシミダゾラムの t_{max} の中央値は、Day 1 及び Day 13 で各 1.00 時間であ

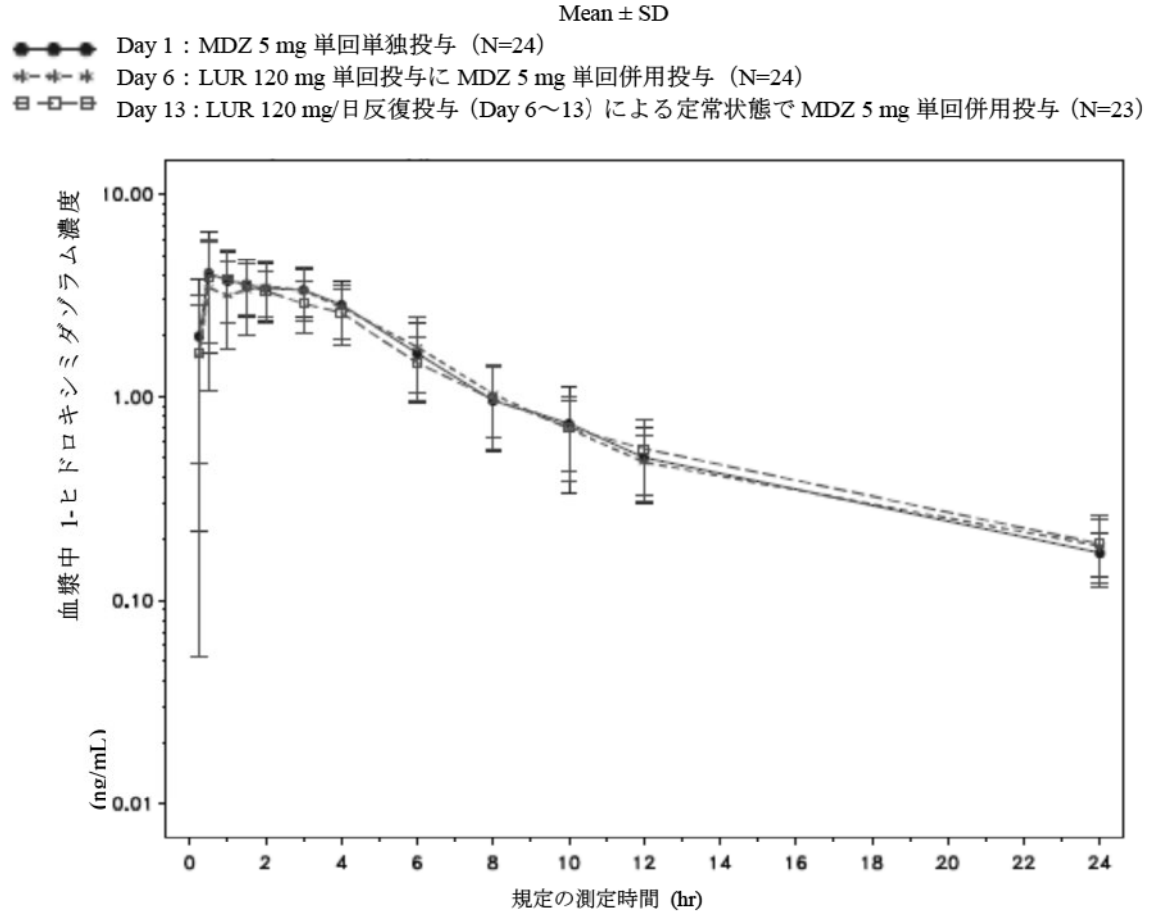
ったのに対し、Day 6 では 1.75 時間であった。Day 1、Day 6 及び Day 13 の C_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 4.97 ng/mL、4.69 ng/mL 及び 4.59 ng/mL、AUC_{0-24} はそれぞれ 25.7 ng·hr/mL、25.5 ng·hr/mL 及び 25.1 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 26.7 ng·hr/mL、27.1 ng·hr/mL 及び 26.9 ng·hr/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 5.29 時間、6.10 時間及び 6.62 時間であった。被験者間のばらつきを CV%で示すと、Day 1、Day 6 及び Day 13 の C_{max} ではそれぞれ 36.7%、37.3%及び 37.3%、AUC_{0-24} ではそれぞれ 26.0%、24.5%及び 23.5%、$AUC_{0-\infty}$ ではそれぞれ 27.0%、26.5%及び 24.7%であった。

図 2.7.6. 26-2　血漿中ミダゾラム濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.07 Figure 4 引用

図 2.7.6. 26-3　血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（薬物動態解析対象集団）



添付資料 5.3.3.4.07 Figure 6 引用

表 2.7.6. 26-5　血漿中ミダゾラム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)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Day 1	n	24	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	11.4	1.49	6.23	62.5	62.7	66.5	82.2	714
	SD	4.39	1.20	1.42	17.2	17.0	19.1	27.1	196
	Median	10.2	1.00	6.19	65.7	65.7	68.6	72.9	694
	Min	4.72	0.250	3.14	28.9	31.5	31.8	45.5	239
	Max	20.8	4.00	9.67	97.6	97.6	110	157	1284
	CV%	38.6	80.5	22.7	27.5	27.1	28.8	33.0	27.4
Day 6	n	24	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	11.9	1.62	6.51	73.1	73.1	78.7	67.8	625
	SD	4.49	1.32	1.38	16.4	16.4	18.4	20.1	169
	Median	10.7	1.00	6.34	73.2	73.2	78.2	64.0	624
	Min	4.86	0.250	3.77	36.7	36.7	37.5	46.3	291
	Max	20.9	4.00	9.17	101	101	108	133	983
	CV%	37.8	81.9	21.2	22.5	22.5	23.4	29.6	27.0
Day 13	n	23	23	23	23	23	23	23	23
	Mean	13.4	0.870	7.55	85.4	85.4	95.1	57.6	587
	SD	3.75	0.568	2.41	21.8	21.8	28.4	18.7	135
	Median	12.8	0.500	7.22	87.1	87.1	100	49.8	579
	Min	5.61	0.500	4.02	48.2	48.2	49.8	32.5	289
	Max	21.3	2.00	12.5	133	133	154	100	817
	CV%	27.9	65.4	31.9	25.5	25.5	29.8	32.4	23.0

Day 1：MDZ 5 mg 単回単独投与
Day 6：LUR 120 mg 単回投与に MDZ 5 mg 単回併用投与
Day 13：LUR 120 mg/日反復投与（Day 6～13）による定常状態で MDZ 5 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.07 Table 12 引用

表 2.7.6. 26-6　血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム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)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)
Day 1	n	24	24	24	24	24	24
	Mean	4.97	1.48	5.29	24.4	25.7	26.7
	SD	1.82	1.15	2.16	6.85	6.67	7.22
	Median	4.75	1.00	4.90	24.2	25.3	26.6
	Min	2.04	0.500	2.55	12.3	13.1	13.2
	Max	10.2	4.00	12.4	36.0	36.0	37.2
	CV%	36.7	77.5	40.7	28.1	26.0	27.0
Day 6	n	24	24	24	24	24	24
	Mean	4.69	1.83	6.10	25.3	25.5	27.1
	SD	1.75	1.20	2.08	6.44	6.26	7.17
	Median	4.79	1.75	6.54	24.0	24.0	25.8
	Min	2.06	0.500	2.19	14.5	15.4	15.5
	Max	9.69	4.00	9.34	37.4	37.4	40.1
	CV%	37.3	65.7	34.1	25.4	24.5	26.5
Day 13	n	23	23	23	23	23	23
	Mean	4.59	1.37	6.62	24.8	25.1	26.9
	SD	1.71	1.09	2.46	6.21	5.90	6.65
	Median	4.29	1.00	6.87	24.2	24.2	25.2
	Min	1.92	0.500	2.96	15.8	15.8	17.5
	Max	8.86	4.00	11.9	39.1	39.1	41.1
	CV%	37.3	79.5	37.2	25.0	23.5	24.7

Day 1：MDZ 5 mg 単回単独投与
Day 6：LUR 120 mg 単回投与に MDZ 5 mg 単回併用投与
Day 13：LUR 120 mg/日反復投与（Day 6～13）による定常状態で MDZ 5 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.07 Table 13 引用

血漿中ミダゾラムの薬物動態に対するルラシドンの影響を分散分析により評価した結果を表 2.7.6. 26-7 に示した。ミダゾラム単独投与時（Day 1）に対するルラシドン単回投与とのミダゾラム併用投与時（Day 6）の各薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ では 80～125%の範囲内であったが、$AUC_{0\text{-}\infty}$ では範囲を外れた。ミダゾラム単独投与時（Day 1）に対するルラシドン定常状態でのミダゾラム併用投与時（Day 13）の各薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ のいずれでも 80～125%の範囲を外れた。

ミダゾラム単独投与時（Day 1）と比較して、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値比の点推定値は、ルラシドン単回投与とのミダゾラム併用投与時（Day 6）ではそれぞれ約 118%及び約 120%（約 1.18 倍及び約 1.20 倍の上昇）であり、ルラシドン定常状態でのミダゾラム併用投与時（Day 13）ではそれぞれ約 138%及び約 144%（約 1.38 倍及び約 1.44 倍の上昇）であった。

表 2.7.6. 26-7　薬物間相互作用の検討（薬物動態解析対象集団）

パラメータ		n	Geometric LS means	Ratio of Geometric LS means [a)]	90%CI
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	24	60.32		
	Day 6	24	71.15	117.95	(111.62, 124.64)
	Day 13	23	83.19	137.92	(125.81, 151.21)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Day 1	24	63.71		
	Day 6	24	76.33	119.82	(113.08, 126.97)
	Day 13	23	91.65	143.87	(129.60, 159.71)
C_{max} (ng/mL)	Day 1	24	10.59		
	Day 6	24	11.11	104.93	(92.95, 118.46)
	Day 13	23	12.86	121.47	(108.77, 135.65)

Day 1：MDZ 5 mg 単回単独投与
Day 6：LUR 120 mg 単回投与に MDZ 5 mg 単回併用投与
Day 13：LUR 120 mg/日反復投与（Day 6～13）による定常状態で MDZ 5 mg 単回併用投与
a)　Day 6 又は Day 13／Day 1 × 100
添付資料 5.3.3.4.07 Table 14 引用

26.4　安全性

26.4.1　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、ミダゾラム単独投与（Day 1～5）、ルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与（Day 6～12）、又は、ルラシドン定常状態 + ミダゾラム併用投与（Day 13～事後観察終了）の 3 つの投与条件に分けて集計した。

同一の被験者に同一 SOC 内又は同一 PT 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

治験薬を投与された 24 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。24 名のうち 1 名は 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たため、ミダゾラム単独投与、ルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与、及びルラシドン定常状態 + ミダゾラム併用投与での安全性解析対象被験者数はそれぞれ 24 名、24 名及び 23 名であった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 26-8 に示した。死亡、重篤な有害事象の発現はなく、有害事象により投与を中止した被験者もいなかった。有害事象は全体で 24 名すべて（100%）の被験者に 107 件発現した。有害事象の 75.7%（107 件中 81 件）は副作用であり、96.3%（107

件中 103 件）の重症度は軽度であった。中等度の副作用は 24 名中 1 名に発現した傾眠 2 件（ミダゾラム単独投与及びルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与で各 1 件）であった。また、重度の副作用は別の 1 名に発現した傾眠 2 件（ミダゾラム単独投与及びルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与で各 1 件）であった。

発現した有害事象は、1 件を除きすべて治験終了までに回復した。治験終了時に回復に至らなかった 1 件は、Day 7 に発現した軽度の呼吸困難であり、当該被験者の喘息から二次的に発現した症状として治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6. 26-8　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MDZ 単独 N=24			LUR 単回 +MDZ 併用 N=24			LUR 定常状態 +MDZ 併用 N=23		
	発現被験者数	%	発現件数	発現被験者数	%	発現件数	発現被験者数	%	発現件数
有害事象	23	95.8	32	24	100.0	63	8	34.8	12
軽度	21	87.5	30	22	91.7	61	8	34.8	12
中等度	1	4.2	1	1	4.2	1	0	0	0
重度	1	4.2	1	1	4.2	1	0	0	0
副作用	22	91.7	24	24	100.0	51	4	17.4	6
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Day 1：MDZ 5 mg 単回単独投与
Day 6：LUR 120 mg 単回投与に MDZ 5 mg 単回併用投与
Day 13：LUR 120 mg/日反復投与（Day 6～13）による定常状態で MDZ 5 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.07 Table 15 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. 26-9 及び表 2.7.6. 26-10 に示した。発現割合の高かった（いずれかの投与条件で発現割合が 10%を超える）有害事象は、SOC 別では、神経系障害、精神障害、胃腸障害であった。PT 別では、傾眠、アカシジア、ジストニー、不安、不眠症であった。これらの事象のうち、傾眠の発現割合はミダゾラム単独投与とルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与では同程度であったが、その他の事象の発現割合はルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与で最も高かった。

発現割合の高かった（いずれかの投与条件で発現割合が 10%を超える）副作用は、SOC 別では神経系障害であった。神経系障害の副作用発現割合は、ミダゾラム単独投与とルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与で同程度であった。一方で、ルラシドン定常状態 + ミダゾラム併用投与では神経系障害の副作用は発現しなかった。神経系障害に分類される副作用のうち、発現割合の高かった（いずれかの投与条件で発現割合が 10%を超える）PT は、傾眠、アカシジア、ジストニーであった。このうち、傾眠の副作用発現割合は、ミダゾラ

ム単独投与とルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与で同程度であり、アカシジアとジストニーの副作用発現割合は、ルラシドン単回 + ミダゾラム併用投与で最も高かった。

表 2.7.6. 26-9　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	MDZ 単独 N=24	LUR 単回 ＋MDZ 併用 N=24	LUR 定常状態 ＋MDZ 併用 N=23
合計	23 (95.8)	24 (100.0)	8 (34.8)
神経系障害	22 (91.7)	24 (100.0)	0
アカシジア	1 (4.2)	12 (50.0)	0
ジストニー	0	9 (37.5)	0
頭痛	1 (4.2)	0	0
傾眠	22 (91.7)	24 (100.0)	0
精神障害	3 (12.5)	7 (29.2)	3 (13.0)
不安	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.7)
うつ病	0	1 (4.2)	1 (4.3)
不眠症	0	3 (12.5)	1 (4.3)
精神病性障害	1 (4.2)	0	1 (4.3)
胃腸障害	2 (8.3)	5 (20.8)	3 (13.0)
口内乾燥	0	1 (4.2)	0
消化不良	0	1 (4.2)	2 (8.7)
悪心	0	1 (4.2)	0
胃不快感	2 (8.3)	2 (8.3)	0
歯痛	0	1 (4.2)	0
嘔吐	0	0	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.3)
関節痛	0	1 (4.2)	1 (4.3)
四肢痛	1 (4.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	0	2 (8.7)
そう痒症	1 (4.2)	0	0
発疹	0	0	2 (8.7)
耳および迷路障害	0	1 (4.2)	0
回転性めまい	0	1 (4.2)	0
眼障害	0	0	1 (4.3)
霧視	0	0	1 (4.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.2)	0
月経困難症	0	1 (4.2)	0

表 2.7.6. 26-9　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	MDZ 単独 N=24	LUR 単回 ＋MDZ 併用 N=24	LUR 定常状態 ＋MDZ 併用 N=23
合計	23 (95.8)	24 (100.0)	8 (34.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)	0
呼吸困難	0	1 (4.2)	0

MedDRA/J ver. 10.1
被験者数（%）、MDZ：ミダゾラム、LUR：ルラシドン
Day 1 に MDZ 5 mg 単回単独投与
Day 6～13 に LUR 120 mg/日反復投与、Day 6 及び Day 13 にそれぞれ MDZ 5 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.07 Table 15、Table 16 引用

表 2.7.6. 26-10　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	MDZ 単独 N=24	LUR 単回 ＋MDZ 併用 N=24	LUR 定常状態 ＋MDZ 併用 N=23
合計		22 (91.7)	24 (100)	4 (17.4)
神経系障害	軽度	21 (87.5)	23 (95.8)	0
アカシジア	軽度	1 (4.2)	12 (50.0)	0
ジストニー	軽度	0	9 (37.5)	0
傾眠	軽度	20 (83.3)	22 (91.7)	0
神経系障害	中等度	1 (4.2)	1 (4.2)	0
傾眠	中等度	1 (4.2)	1 (4.2)	0
神経系障害	重度	1 (4.2)	1 (4.2)	0
傾眠	重度	1 (4.2)	1 (4.2)	0
精神障害	軽度	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.7)
不安	軽度	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.3)
うつ病	軽度	0	1 (4.2)	1 (4.3)
不眠症	軽度	0	1 (4.2)	1 (4.3)
精神病性障害	軽度	0	0	1 (4.3)
胃腸障害	軽度	0	2 (8.3)	1 (4.3)
口内乾燥	軽度	0	1 (4.2)	0
悪心	軽度	0	1 (4.2)	0
嘔吐	軽度	0	0	1 (4.3)
耳および迷路障害	軽度	0	1 (4.2)	0
回転性めまい	軽度	0	1 (4.2)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	0	0	1 (4.3)
発疹	軽度	0	0	1 (4.3)

MedDRA/J ver. 10.1
被験者数（%）、MDZ：ミダゾラム、LUR：ルラシドン
Day 1 に MDZ 5 mg 単回単独投与

Day 6～13 に LUR 120 mg/日反復投与、Day 6 及び Day 13 にそれぞれ MDZ 5 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.07 Table 15、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

重篤な有害事象は報告されなかった。

26.4.2 安全性に関連する他の観察項目

ベースラインからの変化で、Day 14 及び Day 17 では、プロラクチンが正常値から高値へシフトした被験者の割合が 10%を超えた。また、Day 2、Day 14 及び Day 17 では、空腹時血糖が正常値から低値へシフトした被験者の割合が 10%を超えた。なお、Day 14 の空腹時血糖（63.78 mg/dL）は基準値の下限（65 mg/dL）をやや下回った。

臨床検査値では、プロラクチン、耐糖能に関連する空腹時血糖を含め、臨床的に意義のあると判断された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、診察所見、パルスオキシメトリー測定値を含め、特に変動はみられなかった。

26.5 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患者を対象として、ミダゾラム 5 mg を単独で単回経口投与したときの薬物動態を、ルラシドン 120 mg 単回投与と併用投与したとき、及び、ルラシドン 120 mg/日の反復投与による定常状態で併用投与したときの薬物動態と比較検討した。また、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にミダゾラム 5 mg と併用投与したときのルラシドン 120 mg の安全性を評価した。24 名に治験薬が投与され、うち 1 名が治験を中止し、その他の 23 名が治験を完了した。24 名すべてを安全性の解析対象とした。ミダゾラム単独投与（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併用投与（Day 13）を完了した被験者 23 名を、それぞれの投与条件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。血漿中ミダゾラムの薬物動態に対するルラシドンの影響の検討（分散分析）の対象として 24 名すべて（Day 1 と Day 6 の完全な薬物動態プロファイルが得られた 24 名、Day 1 と Day 13 の完全な薬物動態プロファイルが得られた 23 名）を採用した。

- ミダゾラム単独投与時（Day 1）に対するルラシドン単回投与とのミダゾラム併用投与時（Day 6）の各薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} 及び AUC_{0-24} では 80～125%の範囲内であったが、AUC_{0-inf} では範囲を外れた。AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比の点推定値はそれぞれ約 118%及び約 120%（約

1.18 倍及び約 1.20 倍の上昇）であった。FDA ガイダンス案 “Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling” (September 2006) に基づいてミダゾラムの AUC の上昇からルラシドン 120 mg 単回投与による CYP3A4 阻害作用を評価した結果、臨床的に意義のある CYP3A4 阻害作用はないと判断した。

- ミダゾラム単独投与時（Day 1）に対するルラシドン定常状態でのミダゾラム併用投与時（Day 13）の各薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max}、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} のいずれも 80～125%の範囲を外れた。AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比の点推定値はそれぞれ約 138%及び約 144%（約 1.38 倍及び約 1.44 倍の上昇）であった。FDA ガイダンス案 “Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling” (September 2006)では、ミダゾラムの AUC を 1.25 倍以上 2 倍未満上昇させる薬剤は弱い CYP3A4 阻害剤とされていることから、ルラシドン 120 mg/日の反復投与による定常状態では弱い CYP3A4 阻害作用があると判断した。
- 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、ミダゾラム 5 mg と併用投与したときのルラシドン 120 mg の安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。
- 有害事象は全体で 24 名（100%）の被験者に合計 107 件発現した。有害事象の 75.7%（107 件中 81 件）は副作用であり、96.3%（107 件中 103 件）の重症度は軽度であった。発現割合の高かった（いずれかの投与条件で発現割合 10%を超える）有害事象は、傾眠、アカシジア、ジストニー、不安、不眠症であった。
- 本治験では、死亡、重篤な有害事象の発現はなく、有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。
- 全体的に、治験薬投与後の臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図、診察所見、パルスオキシメトリー測定値には、臨床的に意義のある異常所見又は異常変動はみられなかった。

27. 海外 DDI（リファンピシン）試験（RFP-G270）

参考資料 5.3.3.4.08

27.1 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 40 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、単独投与したときとリファンピシン 600 mg/日の反復投与と併用投与したときで比較する。

副次目的：

- リファンピシン 600 mg と併用投与したときのルラシドン 40 mg の安全性を評価する。

試験デザイン

非盲検、2 期、逐次的

図 2.7.6. 27-1　治験のフローチャート

	スクリーニング検査	入院	ECG ベースライン	第 1 期		第 2 期			事後観察
試験日	Day −21 〜−3	Day −2	Day −1	Day 1	Day 2〜4	Day 1〜7	Day 8	Day 9 〜11	Day 17 〜19
通算日	Day −21 〜−3	Day −2	Day −1	Day 1	Day 2〜4	Day 5〜11	Day 12	Day 13 〜15	Day 21 〜23
投与				LUR 40 mg		RFP 600 mg/日	RFP 600 mg/日 + LUR 40 mg		
	適格性確認	適格性再確認	時期を一致させた ECG 評価のベースライン	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	治験薬投与、安全性評価、PK 評価	安全性評価、PK 評価	電話調査

LUR：ルラシドン、RFP：リファンピシン、ECG：12 誘導心電図、PK：薬物動態

対象

健康成人男性及び女性

【選択基準】

1) 自らの意思で本治験への参加に同意し、スクリーニング検査を開始する前に、IRB で承認された同意説明文書に署名した者
2) 年齢 18～45 歳の男性又は女性
3) 治験開始前の医学的評価（既往歴、診察所見、バイタルサイン及び臨床検査値）の結果、健康であると認められた者
4) 女性の場合、妊娠の可能性がなく［不妊手術（子宮切除術又は両側卵管結紮術）をしている、又は閉経後 1 年以上経過］、FSH が 40 U/L を超える者
5) 妊娠する可能性のあるパートナーのいる男性の場合、治験期間中及び治験実施医療機関から退院後 90 日間はバリア避妊法を用いることに同意する者。また、治験期間中及び治験実施医療機関から退院後 90 日間は精子を提供しないことに同意する者。
6) スクリーニング検査時に BMI が 18.5～30.5 の者
7) 治験実施計画書の規定に従って治験に協力する意思があり、その実行が可能な者

【除外基準】

1) 臨床的に重要な、心血管系疾患、呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、胃腸疾患、内分泌系疾患、神経系疾患、免疫系疾患若しくは精神疾患の既往がある、又はその兆候があると、治験責任医師又は治験責任医師に指名された者によって診断された者
2) 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
3) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる疾患に罹患している者
4) 血小板減少症（血小板数 ＜150,000/μL）の合併又は既往がある者
5) 中等度から重度の喫煙者（1 日当たり紙巻タバコ 10 本超）
6) 治験実施医療機関への入院期間中に禁煙できない、軽度の喫煙者
7) B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎抗体又は HIV 抗体のスクリーニング検査が陽性の者
8) ベースライン時に血中アルコール検査が陽性の者
9) スクリーニング検査時又はベースライン時の尿中薬物検査（コカイン、アンフェタミン類、バルビツール酸類、モルヒネ系麻薬、ベンゾジアゼピン類など）が陽性の者
10) 女性の場合、血清妊娠検査が陽性の者
11) Day −2 の 14 日前から治験実施医療機関退院時までに医療用医薬品、ハーブ系療法、一般用医薬品（ただし、アセトアミノフェン ≤1000 mg/日を除く）、又はサプリメントを使用した者
12) Day −2 の 14 日前から治験実施医療機関退院時までに QT/QTc 間隔を延長させる薬剤を併用した者
13) Day −2 の 30 日前から治験実施医療機関退院時までに CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用した者
14) 他の治験薬を使用し、それがスクリーニング検査の 30 日前又は当該治験薬の半減期

の 5 倍の期間（いずれかのより長い期間）以内である者

15) ルラシドンを投与されたことがある者
16) Day −2 の前 30 日以内に血液を供与した（> 250 mL）、又は輸血された者
17) Day −2 から治験実施医療機関退院時まで、激しい運動を避けることに同意できない者
18) Day −2 から治験実施医療機関退院時まで、コーヒー又はその他のカフェイン含有製品を避けることに同意できない者
19) 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。

目標被験者数

20 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。非統計学的検討により、目標被験者数を治験完了被験者数として 18 名とした。生物学的同等性試験の FDA ガイダンス［"Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations" (July 2000)］では、投与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のルラシドンの薬物動態データの変動が大きいことから、20 名を組み入れることとした。2 名以上の被験者が治験を中止した場合には、治験依頼者の判断により、これらの被験者を交代させても良いこととした。

治験薬

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

リファンピシン 300 mg カプセル：1 カプセル中にリファンピシン 300 mg を含有するカプセル剤

用法・用量

第 1 期の Day 1 の朝食（FDA 標準高脂肪食）開始から約 30 分後に、ルラシドン 40 mg（40 mg 錠 ×1）を単独で単回経口投与した。

第 2 期の Day 1～8 では、8 時間以上終夜絶食した後、朝食（FDA 標準高脂肪食）摂取約 1 時間前に、リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル ×2）を 1 日 1 回反復経口投与した。更に、Day 8 では、朝食（FDA 標準高脂肪食）開始から約 30 分後に、ルラシドン 40 mg（40 mg 錠 ×1）を単回経口投与した。

いずれの治験薬も、約 240 mL の水と共に服用させた。

［投与量・時期の設定根拠］

ルラシドンは、本 DDI 試験の被相互作用薬である。ルラシドン 40 mg は、統合失調症患者に有効性が認められた最低投与量［海外 P2a 試験（P2-G006）］であり、健康成人被験者での良好な忍容性が認められている投与量であることから、40 mg 単回経口投与を選択し、曝露が最大となるように食後投与とした。

リファンピシンは本 DDI 試験の相互作用薬である。チトクローム P450 誘導作用及びルラシドンへの相互作用を最大にするため、最高 1 日投与量である 600 mg を選択し、定常状態に達するまで反復投与するよう設定した。曝露が最大となるように空腹時投与とした。

［投与期間の設定根拠］

ルラシドン及びその代謝物の $t_{1/2}$ に基づき、第 2 期 Day 8 の投与時には第 1 期 Day 1 投与からのルラシドンの持ち込み効果はないと判断したため、第 1 期と第 2 期の間にはウォッシュアウト期間を設けなかった。

併用治療

併用薬の使用を、Day −14 から事後観察終了まで禁止した。ただし、1000 mg/日以下のアセトアミノフェン投与は許容した。すべての CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の使用を、Day −30 から事後観察終了まで禁止した。

有害事象の治療を目的とする場合は、併用薬の使用を認めた。有害事象の治療を目的とした併用薬の使用にあたっては、治験責任医師と治験依頼者の臨床薬理の専門家又はその指名者との協議により決定することとした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

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

(2) 安全性

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

表 2.7.6. 27-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	入院	ECG ベースライン	第 1 期				第 2 期					事後観察
試験日	Day −21 〜−3	Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1 〜 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 18 (± 1)
通算日	Day -21 〜−3	Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5 〜 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15	Day 22 (± 1)
				投与前　LUR 投与　投与後					投与前　LUR 投与　投与後				
入院・退院		入院 →		→	→	→	→	→	→	→	→	退院	
同意取得	X												
人口統計学的データ	X												
身長・体重	X												
既往歴	X	X											
併用薬	X	X		X →	→	→	→	X	X →	→	→	→	X
診察	X	X										X	
臨床検査 [a)]	X	X			X		X		X	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 FSH 検査：女性	X												
血清中 β-hCG 検査：女性		X											
12 誘導心電図	X	X	X [c)]	X [c)]	X [c)]	X	X	X [g)]	X [c)]	X [c)]	X	X	
バイタルサイン [b)]	X	X		X	X [f)]	X	X	X	X [g)]	X	X [f)]	X	X	X	
朝食			X	X					X				
治験薬投与				X [d)]				X [h)]	X [h)]	X [d)]			
LUR の PK 評価用採血				X	X [e)]	X [e)]	X [e)]	X [e)]		X	X [e)]	X [e)]	X [e)]	X [e)]	
有害事象	X	X		X →	→	→	→	X	X →	→	→	→	X

a) 血清生化学検査（プロラクチンを含む）、血液学的検査、尿検査
b) 血圧、脈拍数、体温
c) 時期を一致させた 12 誘導心電図（3 連続）を、第 1 期 Day 1 と第 2 期 Day 8 の LUR 投与前（8 時 30 分）、LUR 投与後 4 時間及び 24 時間（Day 2 及び Day 9）の 3 時点で行い、Day −1 の該当する 3 時点（Day 1 の LUR 投与前 24 時間及び 20 時間、3 時点目は Day 1 の LUR 投与前と同じ）でも行った。その他の評価日には標準的な 12 誘導心電図を行った。
d) 第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 8 では、9 時 00 分頃に朝食（FDA 標準高脂肪食）を摂取し、その約 30 分後、9 時 30 分頃に LUR 40 mg を水 240 mL と共に服用させた。
e) 第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 8 の LUR 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 及び 72 時間に採血した。
f) 第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 8 では、LUR 投与前及び投与後 2 時間に測定した。
g) RFP 投与前に測定した。
h) 第 2 期の Day 1 から Day 8 では、8 時間以上終夜絶食した後、朝食摂取の約 1 時間前（8 時 00 分頃）に RFP を水 240 mL と共に服用させた（1 日 1 回 600 mg 投与）。

表中略号
FSH：Follicle-stimulating hormone、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 C_{max}、t_{max}、λz、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、AUC%extrap、CL/F 及び Vz/F（CL/F 及び Vz/F はルラシドンのみ）

(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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

第 1 期及び第 2 期の両治療期を完了し、薬物動態パラメータを算出するのに十分な血清中濃度推移のデータが得られた被験者集団。

ただし、t_{max} の中央値の 2 倍の時間以内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、安全性データが記録されたすべての被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

血清中ルラシドン及び代謝物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。

血清中ルラシドン及び代謝物の薬物動態パラメータの一覧表を作成し、記述統計量を要約表に示した。ルラシドンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を対数変換し、分散分析（混合効果モデル）を適用して、それぞれの幾何平均値及びその両側 90%信頼区間を求めた。また、これら 3 つのパラメータを対象として、ルラシドン単独投与に対するリファンピシン併用投与の幾何平均値比（点推定値）及びその両側 90%信頼区間を求めた。

(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 8 月

27.2 治験対象被験者

27.2.1 被験者の内訳

同意を取得し、スクリーニングされた 46 名のうち、20 名が本治験に組み入れられて治験薬を投与された。20 名のすべての被験者が治験を完了し、中止した被験者はなかった。

27.2.2 解析対象集団

治験薬を投与された 20 名のすべての被験者が、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団のいずれにも採用された。なお、t_{max} の中央値の 2 倍の時間以内に嘔吐した被験者はなかったため、すべての被験者の薬物動態データを解析に用いた。

27.2.3 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. 27-2 に示した。

表 2.7.6. 27-2　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=20
連続変数		Mean（SD）
年齢（歳）		27.6 (5.49)
身長（cm）		179.9 (8.35)
体重（kg）		83.82 (12.79)
BMI		25.82 (2.93)
カテゴリー変数		被験者数（%）
性別	男性	20 (100.0)
人種	Black	16 (80.0)
	White	2 (10.0)
	American Indian or Alaska Native	2 (10.0)

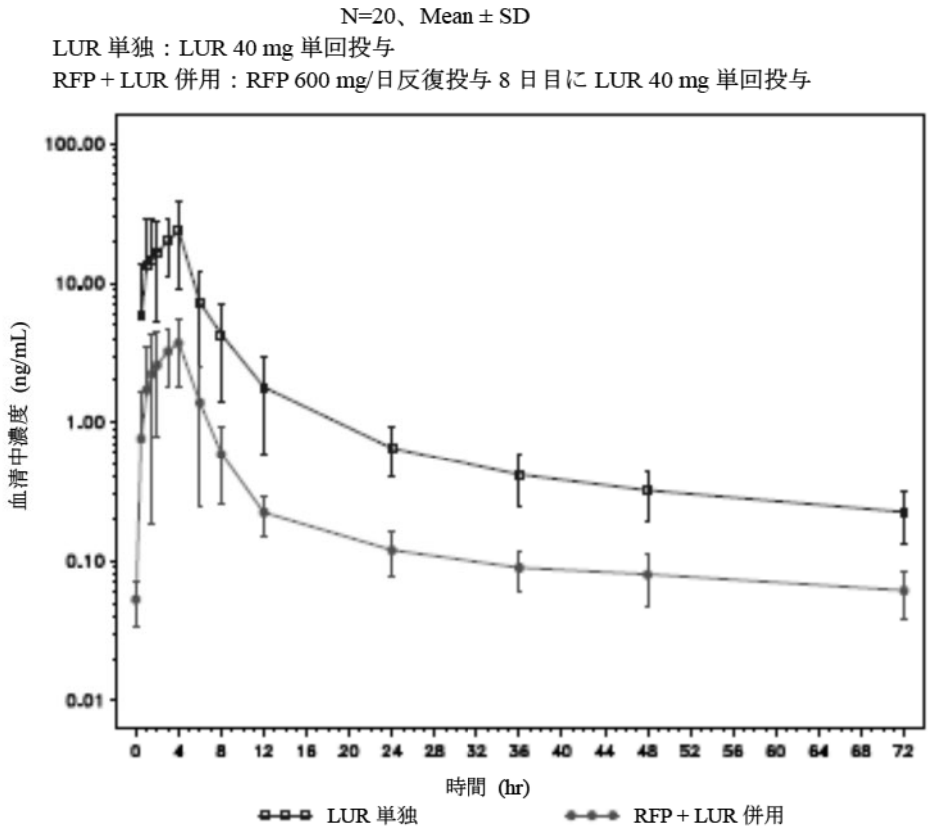
添付資料 5.3.3.4.08 Table 10 引用

27.3 薬物動態

27.3.1 血清中ルラシドンの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リファンピシン + ルラシドン併用投与時の血清中ルラシドンの濃度推移を図 2.7.6. 27-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 27-3 に示した。単独投与時及びリファンピシン併用投与時の血清中ルラシドンの t_{max} の中央値（範囲）はいずれも 3.0 時間（1.0～4.0 時間）であった。ルラシドン曝露量（C_{max} 及び AUC）は単独投与時よりもリファンピシン併用投与時に低値であった。リファンピシン併用投与により、単独投与時に比べて C_{max}（平均値、以下同様）は約 85%、$AUC_{0\text{-}last}$ は約 82%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は約 83%低下した。血清中ルラシドンの t_{max} にはリファンピシン併用投与による影響はみられなかった。ルラシドンの CL/F 及び Vz/F は増加し、$t_{1/2}$ は延長した。ただし、λz の推定が可能であったのは 20 名中 14 名であったこと、及び、AUC%extrap がリファンピシン併用投与時に増加したことから、CL/F、Vz/F 及び $t_{1/2}$ の記述統計量の比較結果は、注意して解釈すべきであると考えられた。

図 2.7.6. 27-2　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 5.3.3.4.08 Figure 4 引用

表 2.7.6. 27-3　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)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
第 1 期：LUR 単独							
n	20	20	20	20	20	20	20
Mean	33.4	2.83	39.2	140	153	287	1.59×10^4
SD	11.1	1.24	6.78	42.0	47.2	87.4	4.56×10^3
Median	29.5	3.00	38.8	127	142	282	1.60×10^4
Min-Max	16.7-62.7	1.00-4.00	25.6-50.5	83.0-204	88.8-225	178-450	7.10×10^3 -2.64×10^4
CV%	33.1	43.8	17.3	30.1	30.9	30.5	28.6
第 2 期：RFP＋LUR 併用							
n	20	20	14	20	14	14	14
Mean	4.94	2.98	60.7	23.3	28.0	1.58×10^3	1.25×10^5
SD	1.65	1.10	47.6	6.39	9.60	485	6.10×10^4
Median	5.06	3.00	50.6	22.5	26.0	1.54×10^3	1.12×10^5
Min-Max	2.54-8.61	1.00-4.02	30.9-222	15.4-42.0	16.5-49.6	806 - 2.42×10^3	5.78×10^4 -3.07×10^5
CV%	33.4	36.8	78.5	27.4	34.3	30.8	49.0

LUR 単独：LUR 40 mg 単回投与
RFP＋LUR 併用：RFP 600 mg/日反復投与 8 日目に LUR 40 mg 単回投与
添付資料 5.3.3.4.08 Table 12 引用

血清中ルラシドンの薬物動態に対するリファンピシン併用の影響を分散分析により評価した結果を表 2.7.6. 27-4 に示した。単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の血清中ルラシドンの各薬物動態パラメータの幾何平均値比（点推定値）及びその 90%信頼区間は、80～125%の範囲を大きく外れた。ルラシドンの曝露量は、単独投与時と比較してリファンピシン併用投与時では有意に低下することが確認された。

表 2.7.6. 27-4　薬物間相互作用の検討（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean [a)]	90%CI (%) (上限，下限)
	RFP＋LUR 併用	LUR 単独		
C_{max} (ng/mL)	4.68	31.89	14.67%	(12.29, 17.52)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	22.52	133.78	16.83%	(15.06, 18.82)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	28.12	145.85	19.28%	(16.90, 21.99)

a)　RFP＋LUR 併用／LUR 単独
LUR 単独：LUR 40 mg 単回投与
RFP＋LUR 併用：RFP 600 mg/日反復投与 8 日目に LUR 40 mg 単回投与
添付資料 5.3.3.4.08 Table 13 引用

27.3.2　血清中 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の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リファンピシン併用投与時の血清中代謝物 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6. 27-3、図 2.7.6. 27-4 及び図 2.7.6. 27-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 27-5 に示した。ルラシドン単独投与時、いずれの代謝物も投与後

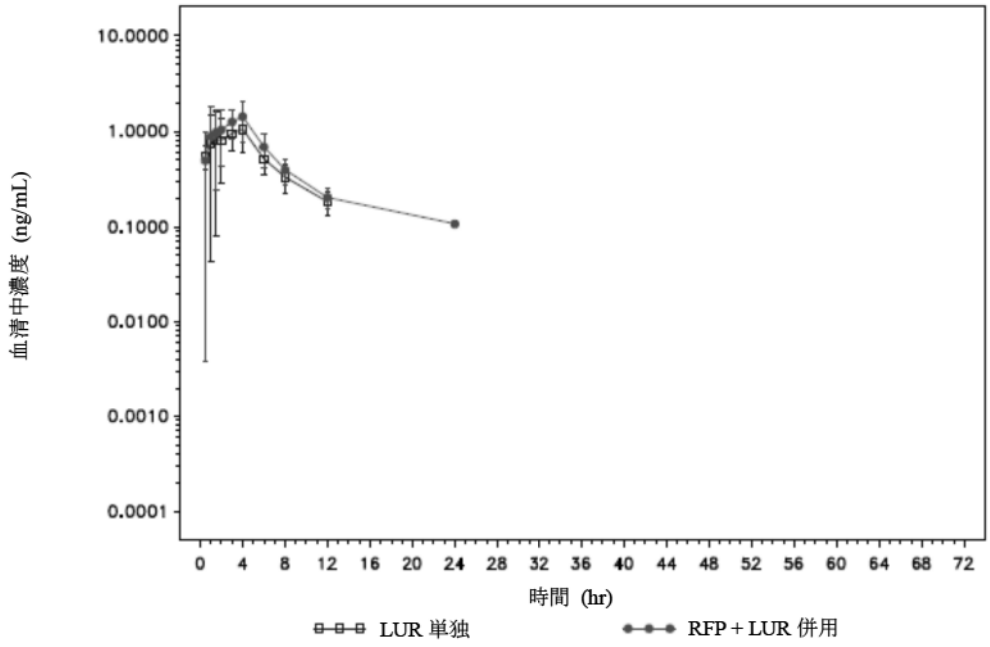
速やかに生成されて、t_{max} の中央値は 3.0～3.5 時間であった。ルラシドンと比較して、ID-14283 の C_{max}（平均値、以下同様）、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 25%、約 34%及び約 31%、ID-11614 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 4%、約 4%及び約 5%、ID-14326 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 3%、約 4%及び約 4%であった。$t_{1/2}$ は代謝物間でばらつきがあったが、いずれもルラシドンよりも短縮した。

リファンピシン併用投与時、いずれの代謝物も投与後速やかに生成されて、t_{max} の中央値は 3.0～4.0 時間であった。ルラシドンと比較して、ID-11614 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 39%、約 34%及び約 32%、ID-14283 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 17%、約 16%及び約 14%、ID-14326 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも約 2%であった。

ルラシドン単独投与時及びリファンピシン併用投与時の代謝物の薬物動態パラメータ（表 2.7.6. 27-5）を比較すると、ID-14326 及び ID-14283 の曝露量（C_{max} 及び AUC）はルラシドン単独投与時よりもリファンピシン併用投与時が低値であった。リファンピシン併用投与により、ID-14326 の C_{max} は約 87%、$AUC_{0\text{-}last}$ は約 92%、ID-14283 の C_{max} は約 90%、$AUC_{0\text{-}last}$ は約 92%低下した。一方、ID-11614 の曝露量はルラシドン単独投与時とリファンピシン併用投与時でほぼ同様であり、リファンピシン併用投与により、ID-11614 の C_{max} は約 29%、$AUC_{0\text{-}last}$ は約 30%上昇した。

図 2.7.6. 27-3　血清中 ID-11614 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

N=20、Mean ± SD
LUR 単独：LUR 40 mg 単回投与
RFP＋LUR 併用：RFP 600 mg/日反復投与 8 日目に LUR 40 mg 単回投与



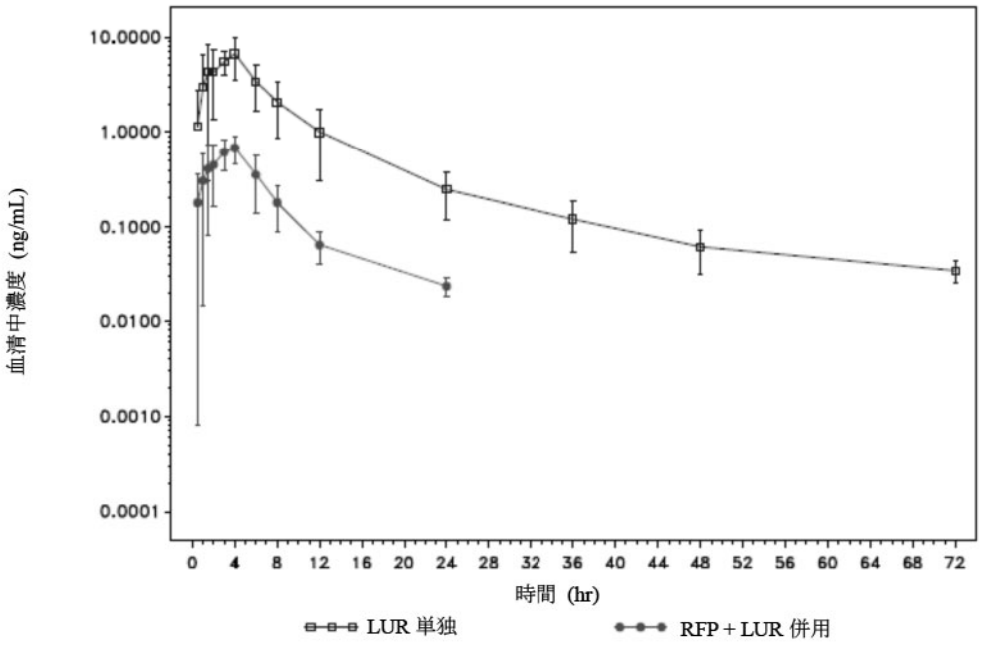
添付資料 5.3.3.4.08 Figure 6 引用

図 2.7.6. 27-4　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

N=20、Mean ± SD

LUR 単独：LUR 40 mg 単回投与

RFP＋LUR 併用：RFP 600 mg/日反復投与 8 日目に LUR 40 mg 単回投与



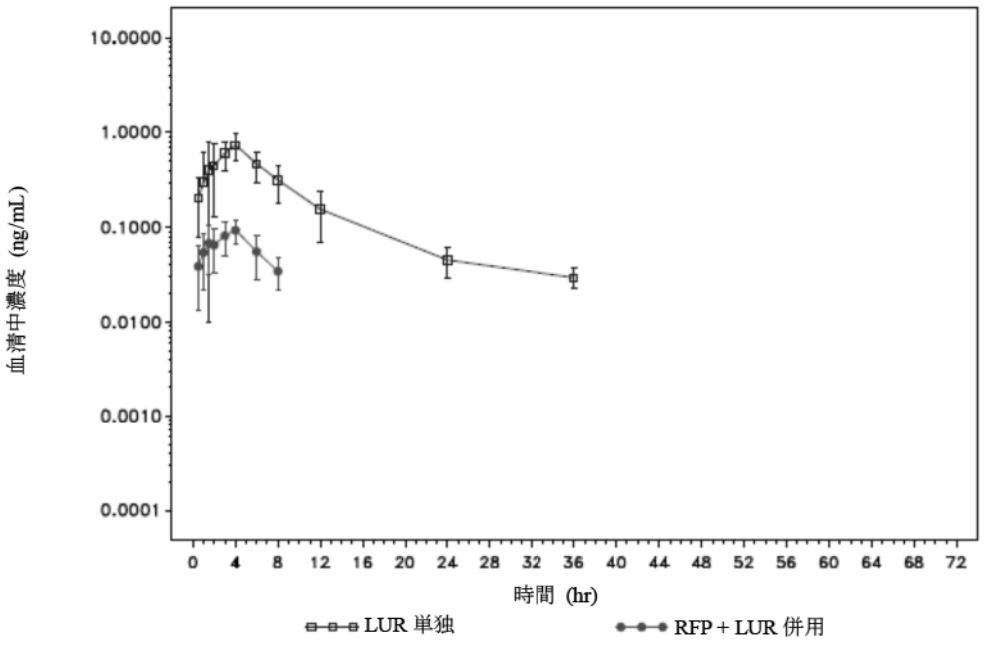
添付資料 5.3.3.4.08 Figure 8 引用

図 2.7.6. 27-5　血清中 ID-14326 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

N=20、Mean ± SD

LUR 単独：LUR 40 mg 単回投与

RFP＋LUR 併用：RFP 600 mg/日反復投与 8 日目に LUR 40 mg 単回投与



添付資料 5.3.3.4.08 Figure 10 引用

表 2.7.6. 27-5　血清中 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の薬物動態パラメータ

（薬物動態解析対象集団）

代謝物		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)
ID-11614	第 1 期：LUR 単独					
	n	20	20	20	20	20
	Mean	1.47	2.95	4.08	6.11	7.22
	SD	0.455	1.07	0.993	1.36	1.48
	Median	1.41	3.00	4.08	5.93	7.16
	Min-Max	0.850-2.33	1.50-4.00	2.30-7.00	3.73-9.14	4.34-10.1
	CV%	30.8	36.4	24.3	22.2	20.5
	第 2 期：RFP＋LUR 併用					
	n	20	20	20	20	20
	Mean	1.90	3.13	3.82	7.96	9.01
	SD	0.652	1.25	1.15	1.41	1.62
	Median	1.79	3.00	3.67	7.80	9.23
	Min-Max	1.14-3.88	1.00-6.03	2.30-7.60	5.17-11.2	5.73-12.7
	CV%	34.3	40.0	30.0	17.7	18.0
ID-14283	第 1 期：LUR 単独					
	n	20	20	20	20	20
	Mean	8.54	2.93	14.5	47.0	47.7
	SD	2.75	1.10	4.05	16.1	16.3
	Median	7.83	3.00	15.0	44.0	44.8
	Min-Max	4.95-14.5	1.50-4.00	6.70-21.4	23.4-86.4	23.7-87.2
	CV%	32.2	37.7	28.0	34.3	34.2
	第 2 期：RFP＋LUR 併用					
	n	20	20	20	20	20
	Mean	0.843	3.33	2.84	3.71	3.94
	SD	0.206	1.13	0.739	0.900	0.887
	Median	0.824	3.50	2.70	3.60	3.85
	Min-Max	0.490-1.33	1.00-6.03	2.00-5.10	2.75-6.72	2.91-6.88
	CV%	24.5	34.0	26.0	24.2	22.5
ID-14326	第 1 期：LUR 単独					
	n	20	20	20	20	20
	Mean	0.845	3.15	6.94	5.77	6.08
	SD	0.228	1.02	2.28	1.72	1.79
	Median	0.828	3.50	6.85	5.80	6.08
	Min-Max	0.560-1.41	1.50-4.05	2.80-10.5	2.51-9.31	2.71-9.72
	CV%	27.0	32.2	32.9	29.9	29.5

表 2.7.6. 27-5　血清中 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

代謝物	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)
第 2 期：RFP＋LUR 併用					
n	20	20	7	20	7
Mean	0.111	3.41	2.23	0.438	0.549
SD	0.0279	1.09	0.514	0.0870	0.104
Median	0.102	4.00	2.19	0.410	0.577
Min-Max	0.0700-0.170	1.50-6.03	1.70-3.10	0.320-0.650	0.410-0.680
CV%	25.2	32.0	23.0	19.9	19.0

LUR 単独：LUR 40 mg 単回投与
RFP＋LUR 併用：RFP 600 mg/日反復投与 8 日目に LUR 40 mg 単回投与
添付資料 5.3.3.4.08 Table 14 引用

27.4　安全性

27.4.1　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 20 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. 27-6 に示した。全体で、20 名中 15 名（75.0%）に 29 件の有害事象が発現し、治療期別の内訳は、第 1 期（ルラシドン単独投与）に 11 名 14 件、第 2 期（リファンピシン単独投与とリファンピシン ＋ ルラシドン併用投与）に 9 名 15 件であった。29 件中 22 件が副作用と判定された。

有害事象の程度はすべて軽度で、治験終了時までにいずれも回復した。有害事象に対して薬物治療が施されたのは 5 名（心電図検査の電極装着部位の皮膚のかゆみに対してヒドロコルチゾンクリーム処方）のみで、その他の被験者は無処置にて回復した。

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

表 2.7.6. 27-6　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	第 1 期			第 2 期					
	LUR 単独 N=20			RFP 単独 N=20			RFP＋LUR 併用 N=20		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
有害事象	11	(55)	14	5	(25)	8	6	(30)	7
副作用	11	(55)	14	2	(10)	2	5	(25)	6
重度の有害事象	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0
死亡	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0
重篤な有害事象	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	(0)	0	0	(0)	0	0	(0)	0

第 1 期：Day 1 に LUR 40 mg 単回単独投与
第 2 期：Day 1～7 に RFP 600 mg/日単独反復投与、Day 8 に REF 600 mg＋LUR 40 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.08 Table 15 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 27-7 に示した。全体で最も多くみられた有害事象は傾眠であり、ルラシドン単独投与で 10 名（50.0%）、リファンピシン併用投与で 5 名（25.0%）に発現し、いずれも副作用と判定された。次いで多くみられた有害事象は疲労であり、ルラシドン単独投与で 2 名（10.0%）、リファンピシン併用投与で 1 名（5.0%）に発現し、いずれも副作用と判定された。いずれの被験者でも傾眠及び疲労の程度は軽度であり、単独又は併用でルラシドン投与後 10 分～5.4 時間に発現し、2～9.4 時間の間継続後、処置なしで回復した。その他に多くみられた有害事象として、リファンピシン単独投与の 3 名（15.0%）及び 2 名（10.0%）にそれぞれ適用部位反応及び適用部位皮膚炎が発現したが、いずれも心電図検査の電極装着によるもので、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6. 27-7　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	第 1 期		第 2 期			
	LUR 単独		RFP 単独		RFP + LUR 併用	
SOC	N=20		N=20		N=20	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	11 (55.0)	11 (55.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	6 (30.0)	5 (25.0)
神経系障害	11 (55.0)	11 (55.0)	0 (0)	0 (0)	5 (25.0)	5 (25.0)
体位性めまい	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	10 (50.0)	10 (50.0)	0 (0)	0 (0)	5 (25.0)	5 (25.0)
全身障害および投与局所様態	2 (10.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)
適用部位皮膚炎	0 (0)	0 (0)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
適用部位反応	0 (0)	0 (0)	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver. 10.1
被験者数（%）
第 1 期：Day 1 に LUR 40 mg 単回単独投与
第 2 期：Day 1～7 に RFP 600 mg/日単独反復投与、Day 8 に RFP 600 mg + LUR 40 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.08 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.5 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。

27.4.2　安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンのベースライン値及びベースラインからの平均変化量並びに各時点のプロラクチンの正異判定別被験者数を表 2.7.6. 27-8 に示した。ルラシドン単独投与後 24 及び 72 時間とリファンピシン併用投与後 24 及び 72 時間のいずれの評価時点でもプロラクチンの平均値は基準値範囲内であった。基準値を外れた被験者の割合が 10%を超えたのは Day 9 のみであり、正常値から高値へシフトした被験者の割合は 15%（20 名中 3 名）であった。

表 2.7.6. 27-8　プロラクチン（ng/mL）のベースライン値、ベースラインからの平均変化量及び正異判定別被験者数（安全性解析対象集団）

			基準値に対する正異判定		
		N=20	低値	正常	高値
スクリーニング検査					
Day -2	n (%)	n=20	0 (0)	20 (100)	0 (0)
ベースライン	Mean	8.450			
	SD	3.0960			
第 1 期					
Day 2	n (%)	n=20	0 (0)	19 (95.0)	1 (5.0)
LUR 単独投与後 24 時間	平均変化量	1.853			
	SD	2.7827			
Day 4	n (%)	n=20	0 (0)	18 (90.0)	2 (10.0)
LUR 単独投与後 72 時間	平均変化量	2.594			
	SD	3.6153			
第 2 期					
Day 8	n (%)	n=20	0 (0)	20 (100)	0 (0)
RFP＋LUR 併用投与前	平均変化量	1.145			
	SD	3.1535			
Day 9	n (%)	n=20	0 (0)	17 (85.0)	3 (15.0)
RFP＋LUR 併用投与後 24 時間	平均変化量	0.799			
	SD	4.1445			
Day 11	n (%)	n=20	0 (0)	20 (100)	0 (0)
RFP＋LUR 併用投与後 72 時間	平均変化量	0.076			
	SD	3.8455			

第 1 期：Day 1 に LUR 40 mg 単回単独投与
第 2 期：Day 1～7 に RFP 600 mg/日単独反復投与、Day 8 に RFP 600 mg + LUR 40 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.08 Table 14.3.2.1、Table 14.3.2.3 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（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、12 誘導心電図、診察所見を含め、特に変動はみられなかった。

27.5　まとめ

健康成人を対象として、ルラシドン 40 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、単独投与したときとリファンピシン 600 mg/日の反復投与と併用投与したときで比較検討した。また、健康成人にリファンピシン 600 mg/日を併用投与したときのルラシドン 40 mg の安全性を評価した。20 名に治験薬が投与され、そのすべての被験者を薬物動態及び安全性の解析対象とした。被験者はすべて男性であった。

- リファンピシン反復経口投与後にルラシドンをリファンピシンと併用投与したとき、

ルラシドン単独投与時と比較して、ルラシドンの C_{max} 及び AUC は有意に低下した（C_{max} は約 85%、$AUC_{0\text{-}last}$ は約 82%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は約 83%低下）。分散分析により求めた、ルラシドン単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の血清中ルラシドンの各薬物動態パラメータの幾何平均値比（点推定値）及びその 90%信頼区間は、80～125%の範囲を大きく外れた。

- 健康成人男性に対するルラシドン 40 mg の単回経口投与は、単独投与及びリファンピシン（1 日 1 回 600 mg/日、8 日間）との併用投与のいずれでも、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

28. 海外 DDI（ジゴキシン）試験（DGX-G279）

参考資料 5.3.3.4.09

28.1 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：

- ジゴキシン 0.25 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：

- ジゴキシン 0.25 mg と併用投与したときのルラシドン 120 mg の安全性と忍容性を評価する。

試験デザイン

非盲検、逐次的

図 2.7.6. 28-1　治験のフローチャート

<table>
<tr><td colspan="2">スクリーニング検査</td><td colspan="5">投与期</td><td colspan="2">再安定化期</td><td>退院</td><td>事後観察</td></tr>
<tr><td>Day −28〜−6</td><td>Day −5 〜−1</td><td>Day 1</td><td>Day 2〜5</td><td>Day 6〜12</td><td>Day 13</td><td>Day 14〜19</td><td>Day 20〜22</td><td>Day 23</td><td>Day 37 ± 3</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3"></td><td>DGX 0.25 mg</td><td></td><td></td><td>DGX 0.25 mg</td><td></td><td colspan="3" rowspan="2">前治療薬</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>LUR 120 mg/日</td><td>LUR 120 mg/日</td><td></td></tr>
<tr><td>安全性評価
PK 測定</td><td>安全性評価
PK 測定
(Day 2〜3)</td><td>安全性評価
PK 測定
(Day 10〜12)</td><td>安全性評価
PK 測定</td><td>安全性評価
PK 測定
(Day 14〜15)</td><td colspan="3">安全性評価</td></tr>
</table>

DGX：ジゴキシン、LUR：ルラシドン、PK：薬物動態

(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。タイムマッチングの 12 誘導心電図ベースライン値を Day −1 に測定した。

(2) **投与期**（Day 1～19）

Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を単独で単回経口投与し、ジゴキシン単独投与時の安全性及び薬物動態を投与後 48 時間（Day 3）まで評価した。Day 4～5 はウォッシュアウト期間とした。

Day 6～12 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 と共にジゴキシン 0.25 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ジゴキシン 0.25 mg の薬物動態及び安全性を投与後 48 時間（Day 15）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。Day 14～19 はウォッシュアウト期間とした。

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) 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患者
3) BMI が 19.5～37 の患者
4) 臨床的に重要な臨床検査値異常のない患者
5) バイタルサインに臨床的に重要な異常所見のない患者
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患者
7) 女性の場合は以下のいずれかに該当する患者：
   - 妊娠の可能性がない患者（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患者
   - 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患者
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患者
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患者。本基準は、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。慢性的な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。
11) Cockcroft-Gault 算定式に基づき、腎機能（CLcr が 80 mL/min 以上）が正常範囲であ

る患者

【除外基準】

1) 癌又はその疑いのある患者
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患者
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患者
4) 臨床的に重要な心電図異常所見の合併又は既往若しくは心不全の既往があると治験責任医師が判断した患者
5) 抗精神病薬に対して臨床的に不耐性である患者又はその既往のある患者
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患者
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）が認められる患者
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）のある患者
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患者
10) 治験開始前 28 日以内に以下の検査結果が陽性であった患者
    - 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、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責任医師が判断した場合は組み入れ可とした。
    - 妊娠を示す血清 β-hCG（女性のみ）
11) 治験薬投与前 28 日間に特別食（流動食、たん白質食、ローフード食など）を常食していた患者。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) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加又は他の治験薬を投与された患者
13) 治験薬投与前 28 日以内から退院までの間に CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤を使用した患者
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患者
15) P-糖たん白質（P-gp）の基質、阻害剤、活性／誘導剤を Day −5 から遡って薬剤の半減期の 5 倍の期間以内から退院までの間に使用した患者
16) 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患者
17) 絶食又は FDA 標準高脂肪食の摂取が困難な患者

18) 静脈穿刺に耐えられない患者
19) 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
20) 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患者
    - 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
21) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 以上の患者
22) 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患者
23) 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責任医師が判断した患者
24) 臨床的に重要な薬物過敏症の既往のある患者
25) 退院までの間に、ジゴキシンの併用禁忌薬を使用した患者で、使用から治験薬投与までに当該併用薬の半減期の 5 倍を超えていない患者

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、目標治験完了被験者数を 24 名とした。食事の影響及び生物学的同等性試験の FDA ガイダンス［"Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies" (December 2002)］では、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。

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

Lanoxin®錠：1 錠中にジゴキシン 0.25 mg を含有する錠剤（GlaxoSmithKline 製）

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。

ジゴキシン 0.25 mg（GlaxoSmithKline 製の Lanoxin®錠 ×1）を、Day 1 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 13 は、ルラシドンを水 120 mL と共に服用後、直ちに続けてジゴキシンを水 120 mL と共に服用させた。Day 1（ジゴキシン単独投与）及び Day 6〜12（ルラシドン単独投与）は、いずれの治験薬も水 240 mL と共に服用させた。

［投与量の設定根拠］

ルラシドンは相互作用薬として、P-gp 阻害作用が最大となる様に、最高臨床用量（120 mg/

日）を高脂肪食後の朝食後投与で反復投与して定常状態とした。健康被験者ではルラシドン 120 mg 投与の忍容性に問題があるため、統合失調症患者を対象とした。

ルラシドンの安全性は既に複数の第 1 相試験で評価されている。ルラシドンを 0.1～100 mg 単回投与、20～80 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した結果、全般的にルラシドンの忍容性は良好で、健康被験者の最大耐量（MTD）は 80 mg であった。統合失調症患者の MTD は健康被験者よりも高く、漸増せずに固定用量で投与した場合は 400 mg であった。また、既に第 2 相試験も複数実施され、ルラシドンは抗精神病効果を示し、全般的に良好な安全性プロファイルが確認されている。更に、進行中の複数の大規模第 3 相試験にてルラシドンの有効性及び安全性が検証されている。急性期の精神病患者データからは、ルラシドンの有効性は他の抗精神病薬と同程度で、副作用プロファイル（特に、体重増加、鎮静／疲労及び錐体外路症状）は改善される可能性が示唆されている。有効性及び安全性の観点から推奨される最高投与量は 120 mg と見込まれることから、本治験ではルラシドンの投与量として 120 mg を選択した。

ジゴキシンは被相互作用薬として、血圧に影響せず、ルラシドンの P-gp 阻害作用を検討するのに十分な投与量として 0.25 mg を選択した。

［投与期間の設定根拠］

ジゴキシンの薬物動態に対するルラシドンの影響を検討するために、Day 1（ジゴキシン単独）と Day 13（ルラシドン投与直後）にジゴキシンをそれぞれ単回投与して、薬物動態を比較した。

相互作用薬であるルラシドンは、定常状態となるように 6 日間反復投与した。

併用治療

(1) 併用禁止

すべての前治療の抗うつ剤及び気分安定剤は臨床的に適切で問題のない限り、Day −5 から中止することとした。抗精神病薬を含む他の向精神薬はいずれも臨床的に適切で問題のない限り、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。これらの前治療薬剤は、Day 19 まで使用しないこととした。除外基準に規定したとおり、治験開始前に新たな薬剤の使用は禁止した。

(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け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。

β-遮断薬は、高血圧の治療目的として使用する場合、ウォッシュアウト期間中の使用を可とした。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、市販の鎮痛薬は使用

可とした。短期間（10 日未満）の治療目的で使用する薬剤は、CYP3A4 阻害剤、誘導剤又は QT/QTc 間隔を延長させる薬剤でない限り、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。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も良いこととした。

抗コリン剤や他の鎮静作用を有する薬剤を使用する場合は、毎回同時刻に使用し、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上で、等価用量の同効薬を代用することとした。

ロラゼパム、テマゼパム又は酒石酸ゾルピデムは、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、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、治験責任医師の判断に基づき、臨床的に必要な場合に慎重投与することとした。酒石酸ゾルピデム（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、不眠の治療薬は、間隔をあけずに（2 時間以内）使用しないこととした。ロラゼパム、酒石酸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、等価用量の同効薬を使用しても良いこととした。アヘン類は、メディカルモニターの事前許可の下、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

- 血漿中ジゴキシン濃度
- 血清中ルラシドン及び代謝物（ID-14283、ID-14326、ID-11614）濃度

(2) 安全性

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

表 2.7.6. 28-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査				投与期								再安定化期 [l]		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 〜19	Day 20 〜22	Day 23	Day 37 ± 3
入院・退院		入院 →												退院	
同意取得	X														
DSM-IV-TR 選択除外基準の確認	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 [a]	X	X												X	X
臨床検査 [b]	X			X		X			X			X		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 [f]	X [f]		X [h]	X [h]	X [f]	X [f]	X [h]	X [f]	X [f]	X [h]	X [f]		X [f]	X [f]
バイタルサイン	X	X [g]	X [g]	X [g]	X [i]	X [i]	X [g]	X [g] [i]	X [g]	X [g]	X [i]	X [g] [i]	X [g]	X [f]	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DGX の安全性 [c]					X			X			X				
朝食 [d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬投与 [e]					X			X	X	X	X				
PK 評価用採血					X [j]	X [j]				X [k]	X [j] [k]	X [i] [k]			

a) 精神状態検査を含む
b) 臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を、8 時間以上の絶食後に行った。なお、Day 2、Day 7、Day 14 には、Day 1 の治験薬投与前にあたる時間とほぼ同時刻に行った。
c) DGX は、その使用の訓練を受け、毒性管理ができる者による直接の監督下で投与された。脈拍数、調律を含むバイタルサイン及び 12 誘導心電図により毒性の兆候を監視し、治験責任医師が臨床的に意義のある所見と判断した場合には有害事象として記録することとした。DGX は、すべての毒性の兆候が消失するまで休薬することとした。
d) 朝食として、治験薬投薬日（Day 1、Day 6～13）には高脂肪食を、入院期間中のそれ以外の日には標準食を、7 時 30 分頃に摂取させた。
e) 治験薬を 8 時頃に投与した（Day 1 ：DGX 単独投与、Day 6～12：LUR 単独投与、Day 13：DGX + LUR 併用投与）
f) 標準 12 誘導心電図は、スクリーニング検査時、Day −5、Day 7、Day 8、Day 23、事後観察時に、Day 1 の治験薬投与前にあたる時間とほぼ同時刻に行った。また、Day 1、Day 6、Day 13 の治験薬投与後 12 時間及び Day 1、Day 13 の治験薬投与後 24 時間、48 時間に行った。
g) Day 1 の治験薬投与前にあたる時間とほぼ同時刻にバイタルサインを測定した。
h) 時期を一致させた 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 1、4、8 時間の 4 時点で行い、Day -1 の該当する 4 時点でも行った。
i) 血圧、脈拍数、体温を、Day 1 及び Day 13 の治験薬投与前、治験薬投与後 1、4、8、12、24、48 時間、及び Day 6 の治験薬投与前、治験薬投与後 1、4、8、12 時間に測定した。
j) DGX の血漿中濃度測定用として、Day 1 及び Day 13 の治験薬投与前、治験薬投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48 時間に採血した。
k) LUR 及びその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。
l) 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。

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

- 血漿中ジゴキシンの C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、λz、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F
- 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

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

ジゴキシン単独投与とルラシドン併用投与の両薬物動態データがいずれも得られた被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

血漿中ジゴキシン濃度、血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 濃度、並びにジゴキシンの薬物動態パラメータの一覧表を作成した。また、記述統計量を要約表に示した。ジゴキシンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ を対数変換し、投与条件（Day 1 のジゴキシン単独投与、Day 13 のジゴキシン + ルラシドン併用投与）を固定効果、被験者をランダム効果とする分散分析（反復測定の混合効果モデル）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、ジゴキシン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。

(3) 安全性評価項目

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

安全性データの一覧表を作成し、時期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

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

28.2 治験対象被験者

28.2.1 被験者の内訳

24 名の被験者が治験に参加し、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された。

そのうち 1 名が Day 1 のジゴキシン単独投与後に個人的事項により治験を中止した。

28.2.2 解析対象集団

治験薬を投与された 24 名すべてがジゴキシンを 1 回以上投与され、投与後のジゴキシン濃度を 1 回以上測定されたため、24 名すべてを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。ただし、治験を中止した 1 名に対する治験薬投与は Day 1 のジゴキシン単独投与のみであったため、この 1 名を薬物間相互作用の解析からは除外し、残り 23 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

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。

28.2.3 被験者背景

薬物動態解析対象集団及び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. 28-2 に示した。

表 2.7.6. 28-2　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、安全性解析対象集団）

		薬物動態解析対象集団 N=23	安全性解析対象集団 N =24
連続変数		Mean (SD)	
年齢（歳）		44.7 (8.6)	44.4 (8.5)
身長（cm）		174.60 (8.0)	174.54 (7.8)
体重（kg）		96.20 (13.2)	96.44 (13.0)
BMI		31.63 (4.0)	31.74 (3.9)
カテゴリー変数		被験者数（%）	
性別	女性	5 (21.7)	5 (20.8)
	男性	18 (78.3)	19 (79.2)
人種	White	2 (8.7)	2 (8.3)
	Black or African American	21 (91.3)	22 (91.7)

添付資料 5.3.3.4.09 Table 14.1.2 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とした。除外基準に抵触する既往歴を有する被験者、治験薬投与前 30 日以内に禁止薬剤を使用した被験者、スクリーニング検査時又は Day −2 に臨床的に重要な所見がみられた被験者はいなかった。

28.3 薬物動態

28.3.1 血漿中ジゴキシン濃度及び薬物動態パラメータ

薬物動態データが得られた 24 名（男性 19 名、女性 5 名）のうち、1 名（男性）はルラシドン投与開始前に治験を中止したため、血漿中ジゴキシン濃度及び薬物動態パラメータが得られたのは、ジゴキシン単度投与では 24 名、ルラシドン併用投与では 23 名であった。

単独投与時及びルラシドン併用投与時のジゴキシンの血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6. 28-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 28-3 に示した。血漿中ジゴキシン濃度は、すべての被験者で治験薬投与後 48 時間の最終測定時点まで測定可能であった。血漿中ジゴキシン濃度は、ジゴキシン 0.25 mg 単独投与時（Day 1）とルラシドンの定常状態（1 日 1 回 120 mg の 7 日間反復経口投与）でのジゴキシン 0.25 mg 併用投与時（Day 13）とでほぼ一致した推移を示した。

$AUC_{0-\infty}$（= AUC_{0-last} + $C_{last}/\lambda z$）に対して外挿部分（$C_{last}/\lambda z$）の割合がすべての被験者で 20%を超えたため、$AUC_{0-\infty}$はすべての被験者で算出不能とした。血漿中ジゴキシン濃度は、Day 1 及び Day 13 共に投与後 48 時間の時点でもすべての被験者で測定可能であったことから、AUC_{0-last} は AUC_{0-48} に該当した。λz の適合度が 0.8 以上であった被験者のみ $t_{1/2}$ を算出した。

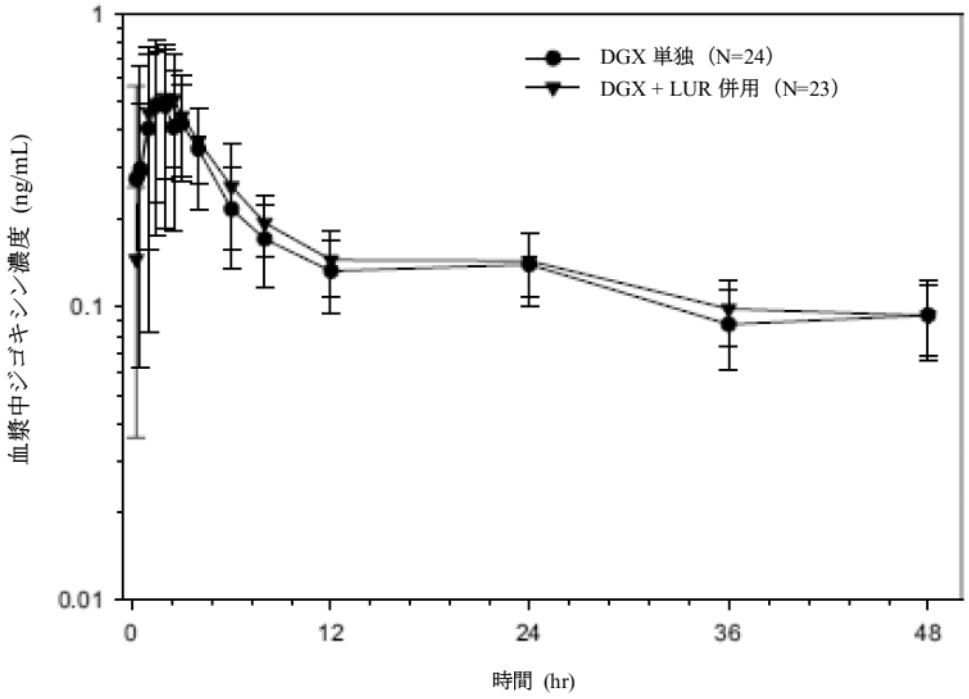
単独投与時（Day 1）及びルラシドンの定常状態併用投与時（Day 13）での血漿中ジゴキシンの t_{max} の中央値はそれぞれ 2.50 時間及び 2.00 時間、$t_{1/2}$ の平均はそれぞれ 40.9 時間及び 41.9 時間であり、いずれもルラシドン併用の有無によらず同様の値であった。

図 2.7.6. 28-2　血漿中ジゴキシン濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD

DGX 単独：DGX 0.25 mg 単回投与

DGX + LUR 併用：LUR 120 mg/日反復投与 8 日目に DGX 0.25 mg 単回投与



添付資料 5.3.3.4.09 Figure 2 引用

表 2.7.6. 28-3　血漿中ジゴキシ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_{0-24} (ng·hr/mL)	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
DGX 単独					
n	24	24	24	24	12
Mean	0.646	2.58	4.55	6.97	40.9
SD	0.269	1.22	1.24	1.86	9.17
Median	0.591	2.50	4.51	6.91	42.6
Min-Max	0.246-1.45	0.50-6.00	2.48-7.36	3.89-10.7	26.7-59.2
CV%	41.6	47.3	27.2	26.7	22.4
DGX + LUR 併用					
n	23	23	23	23	15
Mean	0.686	2.22	5.11	7.68	41.9
SD	0.216	1.41	1.09	1.65	15.8
Median	0.667	2.00	5.00	7.59	40.3
Min-Max	0.308-1.09	1.00-6.00	3.09-7.24	4.55-10.3	23.5-89.7
CV%	31.5	63.7	21.4	21.5	37.8

DGX 単独：DGX 0.25 mg 単回投与
DGX + LUR 併用：LUR 120 mg/日反復投与 8 日目に DGX 0.25 mg 単回投与
添付資料 5.3.3.4.09 Table 14 引用

血漿中ジゴキシンの薬物動態に対するルラシドンの影響を分散分析により評価した結果を表 2.7.6. 28-4 に示した。$AUC_{0-\infty}$はすべての被験者で算出不能としたため、C_{max}、AUC_{0-24}及びAUC_{0-last}（AUC_{0-48}に該当）を解析対象とした。

単独投与時に対するルラシドン併用投与時の血漿中ジゴキシンの各薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間は、AUC_{0-24}及びAUC_{0-last}では 80～125%の範囲内であったが、C_{max}では範囲を外れた（93.14～128.54%）。幾何平均値比の点推定値の上昇は、C_{max}では約 9%、AUC_{0-24}及びAUC_{0-last}ではそれぞれ約 13%及び約 11%であった。

表 2.7.6. 28-4　薬物間相互作用の検討（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	n	Geometric LS Mean		Geometric Mean Ratio*	90%CI (%) (上限，下限)
		DGX 単独	DGX + LUR 併用		
C_{max} (ng/mL)	23	0.595	0.651	109.42%	(93.14, 128.54)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	23	4.41	4.99	113.15%	(104.31, 122.73)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	23	6.78	7.49	110.53%	(102.22, 119.51)

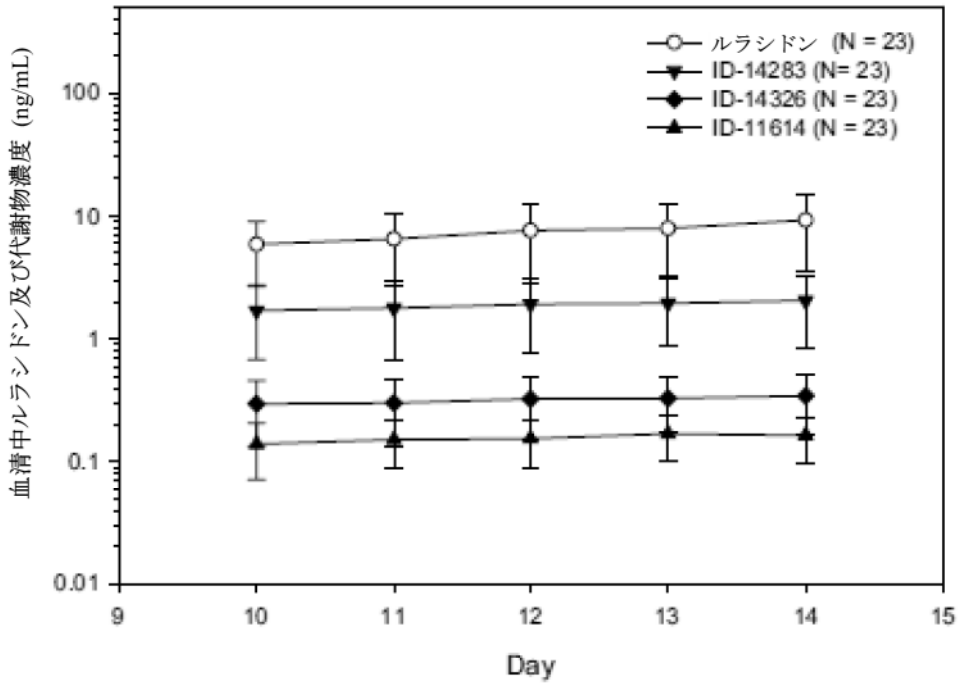
* DGX + LUR 併用／DGX 単独
DGX 単独：DGX 0.25 mg 単回投与
DGX + LUR 併用：LUR 120 mg/日反復投与 8 日目に DGX 0.25 mg 単回投与
t_{last} = 治験薬投与後 48 時間
投与を固定効果とする、反復測定の混合モデルに基づく推定結果を示した。反復測定の共分散構造は unstructured とした。
添付資料 5.3.3.4.09 Table 15 引用

28.3.2 血清中ルラシドン、ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 のトラフ濃度

血清中ルラシドン及び代謝物のトラフ濃度（Day 10～14）を図 2.7.6. 28-3 に示した。グラフより、ジゴキシンを併用投与した Day 13 には、血清中ルラシドン及び代謝物濃度は定常状態に達していたことが示唆された。

図 2.7.6. 28-3　血清中ルラシドン及び代謝物のトラフ濃度（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD
Day 6～13 に LUR 120 mg/日反復投与、Day 13 に DGX 0.25 mg 単回併用投与



添付資料 5.3.3.4.09 Figure 4 引用

28.4 安全性

28.4.1 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、ジゴキシン単独投与（Day 1）、ルラシドン単独投与（Day 6～12）、ジゴキシン + ルラシドン併用投与（Day 13）の 3 つの時期に分けて集計した。

同一の被験者に同一 SOC 内又は同一 PT 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

治験薬を投与された 24 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。24 名のうち 1 名はジゴキシン単独投与後に個人的事項にて中止に至った。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 28-5 に示した。有害事象は全体で 24 名（100%）に 83 件発現した。時期別では、ジゴキシン単独投与 24 名中 13 名（54.2%）に 20 件、ルラシドン単独投与 23 名中 22 名（95.7%）に 53 件、ジゴキシン + ルラシドン併用投与 23 名中 9 名（39.1%）に 10 件発現した。有害事象 83 件のうち、24 名（100%）に発現した 62 件は副作用と判定された。時期別の副作用発現被験者数は、ルラシドン単独投与では 24 名中 22 名（95.7%）、ジゴキシン単独投与では 24 名中 10 名（41.7%）、ジゴキシン + ルラシドン併用投与では 2 名（8.7%）であった。9 名に発現した 21 件の有害事象では、治験薬との因果関係は否定された。

死亡した被験者はなかった。その他の重篤な有害事象は 1 名に 1 件発現したが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6. 28-5　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	DGX 0.25 mg 単独 N=24	LUR 120 mg/日単独 N=23	DGX 0.25 mg + LUR 120 mg/日併用 N=23
有害事象	13 (54.2)	22 (95.7)	9 (39.1)
[件数]	[20]	[53]	[10]
副作用	10 (41.7)	22 (95.7)	2 (8.7)
重度な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (4.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0

被験者数(%)、DGX：ジゴキシン、LUR：ルラシドン
Day 1 に DGX 0.25 mg 単回単独投与
Day 6～12 に LUR 120 mg/日単独反復投与、Day 13 に LUR 120 mg/日 + DGX 0.25 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.09 Table 17 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.28-6 及び表 2.7.6.28-7 に示した。全体で発現割合の高かった有害事象は、傾眠（24 名中 23 名、95.8%）、不安（24 名中 11 名、45.8%）、アカシジア（24 名中 10 名、41.7%）、ジストニー（24 名中 8 名、33.3%）、ゆったり感（24 名中 5 名、20.8%）であった。

時期別に発現割合の高かった有害事象は、ジゴキシン単独投与では、ゆったり感（24 名中 5 名、20.8%）、不安（24 名中 5 名、20.8%）、浮動性めまい（24 名中 3 名、12.5%）であった。ルラシドン単独投与では、傾眠（23 名中 22 名、95.7%）、アカシジア（23 名中 10 名、43.5%）、ジストニー（23 名中 8 名、34.8%）、不安（23 名中 5 名、21.7%）であった。ルラ

シドン併用投与では、不眠症（23 名中 2 名、8.7%）、消化不良（23 名中 2 名、8.7%）であった。

全体で発現割合の高かった副作用は、傾眠（24 名中 23 名、95.8%）、アカシジア（24 名中 10 名、41.7%）、ジストニー（24 名中 8 名、33.3%）、不安（24 名中 6 名、25.0%）、ゆったり感（24 名中 5 名、20.8%）であった。

傾眠、アカシジア、ジストニー、口下顎ジストニー、霧視は、ルラシドン単独投与のみ発現した（ただし、傾眠はジゴキシン単独投与でも 1 名のみ発現した）。ゆったり感、浮動性めまいは、ジゴキシン単独投与のみ発現した。不眠症は、ジゴキシン + ルラシドン併用投与のみ発現した。

表 2.7.6.28-6　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	DGX 0.25 mg 単独 N=24	LUR 120 mg/日単独 N =23	DGX 0.25 mg + LUR 120 mg/日併用 N =23
合計	13 (54.2)	22 (95.7)	9 (39.1)
眼障害	0	2 (8.7)	0
眼刺激	0	1 (4.3)	0
霧視	0	1 (4.3)	0
胃腸障害	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (8.7)
消化不良	0	1 (4.3)	2 (8.7)
歯痛	1 (4.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	5 (20.8)	0	0
ゆったり感	5 (20.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.3)
損傷	0	0	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	0	1 (4.3)
背部痛	1 (4.2)	0	1 (4.3)
神経系障害	4 (16.7)	22 (95.7)	0
傾眠	1 (4.2)	22 (95.7)	0
アカシジア	0	10 (43.5)	0
ジストニー	0	8 (34.8)	0
浮動性めまい	3 (12.5)	0	0
口下顎ジストニー	0	3 (13.0)	0
錯感覚	1 (4.2)	0	0

表 2.7.6.28-6　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	DGX 0.25 mg 単独 N=24	LUR 120 mg/日単独 N =23	DGX 0.25 mg + LUR 120 mg/日併用 N =23
合計	13 (54.2)	22 (95.7)	9 (39.1)
精神障害	6 (25.0)	5 (21.7)	4 (17.4)
不安	5 (20.8)	5 (21.7)	1 (4.3)
不眠症	0	0	2 (8.7)
激越	0	0	1 (4.3)
抑うつ気分	1 (4.2)	0	0
精神病性障害	0	0	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	2 (8.7)	0
口腔咽頭痛	1 (4.2)	2 (8.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	0	1 (4.3)
皮膚乾燥	1 (4.2)	0	0
発疹	0	0	1 (4.3)

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数(%)、DGX：ジゴキシン、LUR：ルラシドン
Day 1 に DGX 0.25 mg 単回単独投与
Day 6～12 に LUR 120 mg/日単独反復投与、Day 13 に LUR 120 mg/日 ＋DGX 0.25 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.09 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6.28-7　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	DGX 0.25 mg 単独 N=24	LUR 120 mg/日単独 N =23	DGX 0.25 mg + LUR 120 mg/日併用 N =23
合計	10 (41.7)	22 (95.7)	2 (8.7)
眼障害	0	1 (4.3)	0
霧視	0	1 (4.3)	0
全身障害および投与局所様態	5 (20.8)	0	0
ゆったり感	5 (20.8)	0	0
神経系障害	3 (12.5)	22 (95.7)	0
傾眠	1 (4.2)	22 (95.7)	0
アカシジア	0	10 (43.5)	0
ジストニー	0	8 (34.8)	0
浮動性めまい	3 (12.5)	0	0
口下顎ジストニー	0	3 (13.0)	0
精神障害	2 (8.3)	5 (21.7)	2 (8.7)
不安	1 (4.2)	5 (21.7)	0
不眠症	0	0	2 (8.7)
抑うつ気分	1 (4.2)	0	0

MedDRA/J ver. 11.0
発現被験者数(%)、DGX：ジゴキシン、LUR：ルラシドン
Day 1 に DGX 0.25 mg 単回単独投与
Day 6～12 に LUR 120 mg/日単独反復投与、Day 13 に LUR 120 mg/日 ＋DGX 0.25 mg 単回併用投与
添付資料 5.3.3.4.09 Table 14.3.1.3 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、Day 29［治験薬最終投与（Day 13 のジゴキシン ＋ ルラシドン併用投与）後 16 日目］に 1 名に 1 件発現した、精神病性症状の悪化（PT 名：精神病性障害）で、17 日後（Day 46）に回復した。治験責任医師により、発現の頻度は断続的で、重症度は中程度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

28.4.2 安全性に関連する他の観察項目

臨床検検査値については、試験中に平均値や中央値がいくらか変動したものも認められたが概して変化は小さく、時期間で同様であり、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

クレアチンキナーゼ（CK）はベースラインの 139.5 ± 72.6 U/L（平均値 ± 標準偏差、以下同様）から Day 14（ジゴキシン + ルラシドン併用投与後 24 時間）では 167.3 ± 92.4 U/L に上昇し、Day 23（163.8 ± 75.7 U/L）及び事後観察（291.9 ± 453.6 U/L）でも上昇が認められた。

プロラクチンはベースライン時の 321.60 ± 180.19 pmol/L から Day 14（ルラシドン併用投与後 24 時間）では 546.66 ± 343.16 pmol/L に上昇した（基準値：男性 90.3～761.1 pmol/L、女性 77.4～1255.6 pmol/L）。プロラクチンの上昇がみられた被験者は 5 名であり、うち 3 名（被験者番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）は 1 評価時点（それぞれ Day 23、Day 14 及び Day 7）で、1 名（被験者番号：[redacted]）は 2 評価時点（スクリーニング検査時及び Day 14）で、残り 1 名（被験者番号：[redacted]）は 4 評価時点（スクリーニング検査時、Day 7、Day 14 及び Day 23）で上昇がみられた。これらの 5 名中 3 名（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）は、プロラクチンを上昇させることが知られているリスペリドンを前治療薬として使用しており、再安定化期の Day 21 からリスペリドンの使用を再開した。

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する空腹時血糖を含め、特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図を含め、特に変動はみられなかった。なお、診察所見の変化として、1 名につま先の潰瘍が Day 14（ジゴキシン + ルラシドン併用投与後）に発現し、有害事象（損傷）として報告された。この事象は Day 23 及び事後観察時の診察で追跡調査され、事後観察時には瘢痕を残して治癒した。

28.5 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患者を対象として、ジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、単独投与時とルラシドン 120 mg/日の反復投与による定常状態での併用投与時で比較した。また、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にジゴキシン 0.25 mg と併用投与したときのルラシドン 120 mg の安全性と忍容性を評価した。24 名（男性 19 名、女性 5 名）に治験薬が投与され、うち 1 名（男性）がジゴキシン単独投与後、ルラシドン投与開始前に治験を中止し、その他の 23 名が治験を完了した。24 名すべてを安全性の解析対象とし、ジゴキシン単独投与とルラシドン併用投与の両投与を完了した 23 名を対象として、血漿中ジゴキシンの薬物動態に及ぼすルラシドンの影響を検討した。

- 単独投与時に対するルラシドン併用投与時の血漿中ジゴキシンの各薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ では 80～125%の範囲内であったが、C_{max} では範囲を外れた（93.14～128.54%）。幾何平均値比の点推定値の上昇は、C_{max} では約 9%、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ ではそれぞれ約 13%及び約 11%であった。
- 統合失調症の男性及び女性患者を対象とした、ジゴキシン 0.25 mg 単独投与、ルラシ

ドン 120 mg/日単独反復投与及びジゴキシン 0.25 mg + ルラシドン 120 mg 併用投与のいずれも、おおむね忍容性は良好であった。

- 本治験では、死亡した被験者はなかった。
- 重篤な有害事象は 1 件発現した。この精神病性症状の悪化は断続的に認められ、その程度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師により判定された。
- 有害事象により治験中止に至った被験者はなかった。
- 全体的に、治験薬投与後の臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図には、臨床的に意義のある変動又は一定の傾向はみられなかった。

29. 海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）

参考資料 5.3.3.4.10

29.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- ルラシドン 20 mg を単回経口投与したときのルラシドン及び活性代謝物（ID-14283）の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）に対する、中等度の CYP3A4 阻害剤ジルチアゼムの反復経口投与（徐放製剤 CARDIZEM™ CD として 240 mg を 1 日 1 回）の影響を検討する。

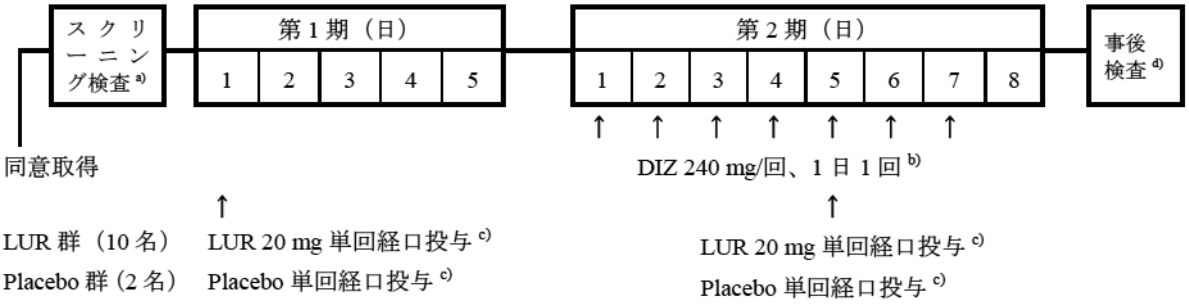
副次目的：

- ジルチアゼム反復経口投与下にルラシドン 20 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- ルラシドンとジルチアゼムを併用投与したときの、12 誘導心電図 PR 間隔、血圧及び心拍数に対する影響を確認する。

試験デザイン

部分的二重盲検、プラセボ対照、無作為化、順序固定 2 期

図 2.7.6. 29-1　治験のフローチャート



a) 第 1 期前 3 週間以内に 1 回実施した。
b) 非盲検で投与した。
c) 二重盲検下でルラシドン（LUR）又はプラセボをジルチアゼム（DIZ）と同時に投与した。
d) 最終投与後 14 日に 1 回実施した。

対象

健康成人男性及び女性

【選択基準】

1) 年齢 18～45 歳、BMI が 18.5～30 の男性又は女性
2) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング検査時に血清中 β-hCG 検査で妊娠していないことが確認され、治験開始 2 週間前から治験薬最終投与後 14 日の事後検査まで節制又は適切な二重バリア避妊法（コンドームと殺精子剤、ペッサリー又は IUD との併用）を継続することに同意する者。ただし、本基準は閉経後又は子宮摘出術、卵管結紮術若しくは両側卵巣摘出術歴がある女性には適用しないこととした[閉経後とは、年齢が 43 歳以上、(1) 1 年超かつ 3 年未満の間、無月経であり、FSH が（検査機関の基準で）閉経後のレベルに上昇している、又は、(2) 少なくとも 3 年間無月経である状態と定義した。子宮摘出術又は卵管結紮術の記録を入手しなければならないものとした]。
3) 既往歴、診察及び臨床検査の結果、良好な健康状態にあると判断された者
4) 安静時の血圧が正常範囲内（収縮期血圧 110 mmHg 以上 150 mmHg 以下、拡張期血圧 60 mmHg 以上 90 mmHg 以下）であり、安静時の心拍数が正常範囲内（50 bpm 以上 100 bpm 以下）にある者
5) 治験の手順を理解し、本治験への参加に文書により同意する者
6) 治験期間中及び事後検査の期間中に過度のアルコールを摂取しない、各治験薬投与の前後 24 時間は一切のアルコールを摂取しないことに同意する者
7) 治験期間中及び事後検査の期間中に激しい運動（激しい又は不慣れなウェイトリフティング、ランニング、サイクリングなど）をしないことに同意する者
8) タバコ又は他のニコチン含有製品の非使用者（6 ヵ月以上）で、治験期間中にニコチン含有製品の使用を開始する予定のない者
9) 治験期間中及び治験薬投与開始前 2 週間以内（半減期の 5 倍の期間が 2 週間よりも長い場合はその期間）に医療用医薬品及び一般用医薬品（OTC 医薬品など）を一切使用しないことに同意する者。アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）、シメチジン、HIV プロテアーゼ阻害薬、ネファゾドン、リファンピン、フェニトイン、デキサメタゾン、トログリタゾン、バルビツール酸塩など、主要代謝酵素がチトクローム P450 CYP3A4 である薬剤を、特に使用すべきでない薬剤とした。テルフェナジン、アステミゾール及びシサプリドを含む。
10) 少なくとも治験薬投与開始 2 週間前から治験期間を通して、セントジョーンズワートを含む製品、及び／又は他のハーブ系、オーガニック、ホメオパシー、ダイエット、栄養補助療法など（1 日 1 回服用のマルチビタミンサプリメントを含む）を使用しないことに同意する者

11) 少なくとも治験薬投与開始 2 週間前から治験期間を通して、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、及び炭焼き食品を摂取しないことに同意する者（グレープフルーツは CYP3A 活性を阻害するため）。更に、治験薬投与日には、フルーツジュースを一切摂取しないことに同意する者（P-gp 活性に影響を及ぼす可能性があるため）。

【除外基準】

1) 法的に同意可能な年齢に達していない者、精神的若しくは法的に同意能力のない者、又は治験実施時点で重要な感情的問題を抱えている者
2) 活動期の精神障害に罹患している者又は精神障害の既往のある者［大うつ病、双極性障害、統合失調症、又はその他の精神障害など（ただし、これらに限定しない）］
3) 自殺企図又は自殺念慮の既往がある者
4) 洞不全症候群、房室ブロック（1 度、2 度又は 3 度）、心筋梗塞、肺うっ血、心不整脈の既往がある者
5) 心電図パラメータが以下である者：
   PR 間隔 ＞0.18 sec、QRS 間隔 ≥0.12 sec、補正 QT 間隔 ＞440 msec、RR 間隔 ＞1.2 sec、座位で 10 分間安静後の心拍数 ＜50 bpm
6) 肺疾患（喘息など）の既往がある者
7) 胃腸疾患又は胃腸の機能的異常（乳糖不耐性、過敏性腸症候群、又は 2 週間以内の良性の腸炎など）の既往がある者
8) 血液疾患又は異常（貧血、又は赤血球増加症など）の既往がある者
9) 発作性疾患の既往、発作が疑われる既往、脳卒中若しくは他の神経疾患の既往、又は 30 分間以上の意識喪失を伴う頭部外傷の既往がある者
10) 過度の睡眠不足を伴う睡眠障害と診断された者
11) 免疫不全を起こしやすい状態（HIV 感染など）にある者
12) 高血圧（収縮期血圧 ＞150 mmHg、拡張期血圧 ＞90 mmHg）、糖尿病、又は腎疾患の既往がある者
13) 心血管系疾患の既往がある者、又は腫瘍性疾患（メラノーマ以外の皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌を除く）の既往がある者
14) 慢性及び／又は活動性の肝疾患（血清中トランスアミナーゼの増加、肝炎、胆道系疾患を含む）、又は消化管手術歴のある者。
   B 型又は C 型肝炎の既往がある者は除外することとした。自己限定性のA型肝炎の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に寛解したことが記録された者は、組み入れ可とした。一過性のトランスアミナーゼ増加の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に完全に消失した者も、組み入れ可とした。
15) 緑内障の者又は緑内障の治療を受けたことがある者
16) 内分泌系障害の既往がある者

17) 推定クレアチニンクリアランス｛推定方法、男性：(140 – 年齢) × 体重 (kg) / ［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］、女性：(140 – 年齢) × 体重（kg） / ［血清クレアチニン（mg/dL） × 72］ × 0.85｝が 80 mL/min 以下の者
18) 治験の結果に影響を及ぼす、又は、被験者の危険性を高める可能性があると治験責任医師が判断する疾患の既往がある者
19) スクリーニング検査時の診察又は安全性評価のための臨床検査（すべて治験薬投与開始の約 2～3 週前に実施されなければならない）にて臨床的に重要な異常が認められた者
20) 違法薬剤（マリファナなど）を使用している（娯楽的な使用を含む）若しくは最近使用したことがある者、又は薬物若しくはアルコールの依存症の既往がある者
21) スクリーニング検査実施前 12 週間以内に外科的手術を受けた者、4 週間以内に 1 unit の血液を供与した者、又は他の臨床試験に参加した者
22) 本治験実施時点で、多量のカフェイン含有飲料（レギュラーコーヒー1 日 4 杯相当を超える）を常習的に摂取している者
23) 経口避妊薬又はホルモン補充療法を受けている女性
24) ジルチアゼム若しくは他のカルシウムチャンネル阻害剤に対して過敏症の既往がある又は禁忌の者
25) 医療用医薬品及び一般用医薬品（セントジョーンズワートなどのハーブ系療法や違法薬剤の娯楽的使用を含む）を最近常用している者で、少なくとも治験薬投与開始 2 週間前から治験期間を通して使用を中止できない者。
薬物又はアルコール依存症の最近の既往（過去 2 年以内）がある者。
被験者に対して、既知の CYP3A4 阻害剤［アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン）、ベンゾジアゼピン（ミダゾラム、トリアゾラム）、ラニチジン、シメチジン、ベラパミル、ジルチアゼム（本治験で投与するものを除く）、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。

目標被験者数

12 名

ルラシドン単独投与及びルラシドン + ジルチアゼム併用投与群（ルラシドン投与群）：10 名

プラセボ単独投与及びプラセボ + ジルチアゼム併用投与群（プラセボ投与群）：2 名

［目標被験者数の設定根拠］

ルラシドン単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283 の $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均値比（ルラシドン + ジルチアゼム併用投与／ルラシドン単独投与）が 4.0 以下であるとき、ジルチアゼム 240 mg/回反復経口投与下の定常状態の併用で、ルラシドン 20 mg 単回経口投与のデータに臨床的に意義のある影響はないと仮定した。

海外単回投与試験（SAD-G001）から、$\ln(AUC_{0-\infty})$の真の個体内分散をルラシドンは 0.0370、ID-14283 は 0.0376 と見積もると、ルラシドン投与被験者数 n=10、誤差の自由度 9、α=0.05 としたとき、$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均値比の 90%信頼区間が 4.0 以下となる確率は、いずれも真の幾何平均値比が 3.2 のときでも 0.80 の確率で、ルラシドン及び ID-14283 それぞれについてジルチアゼム併用で臨床的に意義のある変動なしと結論される。

ルラシドン及び ID-14283 の両 $AUC_{0-\infty}$への影響の検出力は、$0.93 \times 0.92 = 0.85$ となる。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：

1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する白色から薄黄色のフィルムコート錠

ルラシドンプラセボ錠：

ルラシドン 20 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

CARDIZEM™ CD 240 mg：

Aventis, Inc.製造の市販ジルチアゼム製剤（治験責任医師提供）

用法・用量

第 1 期は、Day 1 にルラシドン 20 mg/回又はプラセボを単独で単回経口投与した。

第 2 期は、Day 1～7 にジルチアゼム 240 mg/回を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 5 にジルチアゼムと共にルラシドン 20 mg/回又はプラセボを単回経口投与した。

いずれの治験薬も、標準的な朝食を摂取開始後 30 分に 240 mL の水と共に服用させた。

第 1 期治験薬投与と第 2 期治験薬初回投与の間に 5 日間の休薬期間を設定した。

［投与量の設定根拠］

健康成人男性を対象とした SAD-G001 試験の結果、ルラシドン 10、20、40 及び 80 mg の単回経口投与の安全性及び良好な忍容性が確認された。100 mg 単回投与では、「落ち着きのなさの自覚（subjective restlessness）」が（6 名中 5 名に）発現して増量不可となった。ジルチアゼムとの相互作用の検出感度を最適化するために、ルラシドンの投与量としてはやや低用量の 20 mg を選択して、ルラシドン及び代謝物の薬物動態評価を可能にすると共に安全域を確保した。

ジルチアゼム 240 mg/回の 1 日 1 回投与は、この徐放性製剤の添付文書の推奨用量に基づき設定した。開始投与量は通常 120 mg/回又は 240 mg/回の 1 日 1 回投与であり、240 mg/回

はよく処方される投与量であることから、この投与量を選択した。

［投与期間の設定根拠］

潜在的な相互作用を十分に解明するために、ジルチアゼムが定常状態（通常投与 1～3 日）に確実に達するよう、投与期間を設定した。ルラシドンの単回投与後、血清中ルラシドン濃度が定量下限未満となるのに十分な期間として、少なくとも 5 日間の休薬期間を設定した

併用治療

治験薬投与開始前 14 日（半減期の 5 倍の期間が 14 日よりも長い場合はその期間）から、すべての医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブ系サプリメント（セントジョーンズワートなど）の使用を禁止した。治験期間中は、重篤な有害事象の治療に必要な場合を除き、治験薬以外の薬剤の使用を禁止した。ただし、治験期間中の軽度の症状（頭痛など）に対して治験責任医師が処方するアセトアミノフェンの使用は可とした。

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血清中代謝物（ID-14283）濃度

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現期間、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、体重、診察及び 12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。第 2 期の血圧、脈拍数及び 12 誘導心電図はジルチアゼムの薬力学的効果に対するルラシドン併用投与の影響を評価した。

表 2.7.6. 29-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査 a)	第 1 期						第 2 期							事後検査 a)
		Day 1			Day 2	Day 3	Day 4	Day 1～4	Day 5			Day 6	Day 7	Day 8	
		投与前	投与	投与後					投与前	投与	投与後				
同意取得／適格性確認／既往歴	X														
尿中薬物検査、HBV・HCV 検査	X														
HIV 検査（治験責任医師の判断による）	X														
血清 β-hCG 検査（妊娠可能な女性のみ）	X														X
尿 β-hCG 検査（妊娠可能な女性のみ）		X						X							
バイタルサイン b)	X	X		X				X	X		X	X	X		X
薬力学的評価（血圧及び脈拍数） c)								X	X		X	X	X		
診察（身長、体重測定を含む） d)	X	X							X			X			X
臨床検査 e)	X	X							X			X			X
12 誘導心電図 f)	X	X						X	X		X	X	X		X
ルラシドン／プラセボ　単回投与			X							X					
ジルチアゼム投与 g)								X		X		X	X		
血清中ルラシドン・代謝物濃度測定 h)		X		X	X	X	X		X		X	X	X	X	
血清中ジルチアゼム・代謝物濃度確認用 i)								X	X			X	X	X	
有害事象		X◀													▶X

a) スクリーニング検査は第 1 期開始前のみ、事後検査は第 2 期治験薬最終投与後 14 日（ただし、第 2 期治験薬投与前に治験を中止した被験者は、第 1 期治験薬投与後 14 日）に実施した。

b) 呼吸数及び体温はスクリーニング検査及び事後検査でのみ測定した。心拍数及び血圧は、スクリーニング検査でのみ座位・立位で測定し、以降では座位のみ測定した。

c) ジルチアゼムの薬力学的評価のために、第 2 期 Day 1～ 7 の各投与前と、Day 5 の投与後 12 時間に測定した（血圧は 1～2 分間隔で 3 回繰り返し測定し、平均値を求めた）。

d) 身長はスクリーニング検査のみ、体重はスクリーニング検査及び事後検査でのみ測定した。投与前の診察は、投与前 24 時間以内であれば可とした。

e) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）は事前に 8 時間の絶食後に実施した。

f) 第 2 期は Day 1～ 7 の各投与前と、Day 5 の投与後 12 時間に測定した。

g) 第 2 期 Day 5 のジルチアゼムはルラシドン／プラセボと同時に、標準食の朝食摂取後約 30 分に投与した。

h) 第 1 期 Day 1 のルラシドン／プラセボ単独投与及び第 2 期 Day 5 のルラシドン／プラセボ + ジルチアゼム併用投与を基準として、それぞれ投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16 時間（以上、それぞれ Day 1 及び Day 5）、投与後 24、28、36 時間（以上、それぞれ Day 2 及び Day 6）、投与後 48 時間（それぞれ Day 3 及び Day 7）、投与後 72 時間（それぞれ Day 4 及び Day 8）に採血した。

i) 第 2 期 Day 1～8 投与前（Day 6、7、8 は Day 5 のルラシドン／プラセボ + ジルチアゼム併用投与からそれぞれ投与後 24、48、72 時間）に採血した。被験者は第 1 期及び第 2 期のルラシドン／プラセボ投与後 48 時間までは治験施設に入院した。

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

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、体重、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

第 1 期及び第 2 期の両期を完了し、重大な治験実施計画書の違反がなく、薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出するのに十分な血清中濃度データが得られたすべての被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

ルラシドン単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283 の $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均値比（ルラシドン + ジルチアゼム併用投与時／ルラシドン単独投与時）が 4.0 以下であるならば、ジルチアゼム 240 mg/回反復経口投与下の定常状態での併用では、臨床的に意義がある影響はみられないと仮定した。

薬物動態パラメータは non-compartment 法により求めた。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用は、MedDRA を用いて、投与薬剤／用法（ルラシドン単独投与、プラセボ単独投与、ジルチアゼム単独投与、ルラシドン + ジルチアゼム併用投与、プラセボ + ジルチアゼム併用投与）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 誘導心電図は、ルラシドン投与群とプラセボ投与群別に記述統計量を要約表に示し、一覧表を作成した。
- 安全性評価項目について統計学的な解析は実施しなかった。

(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～20[redacted]年[redacted]月

29.2 治験対象被験者

29.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 29-2 に示した。同意を取得した 14 名の被験者が無作為割付けされて治験薬を投与された。このうち 2 名（14.3%）は「その他」に分類される理由により治験を中止しため、治験を完了した被験者は 14 名中 12 名（85.7%）であった。治験を中止した 2 名はいずれもルラシドン投与群に割り付けられており、うち 1 名は第 1 期の後に、もう 1 名は第 2 期に Day 3 まで治験薬を投与された後に治験を中止した。

投与群別の治験完了被験者数は、ルラシドン投与群が 12 名中 10 名（83.3%）、プラセボ投与群が 2 名中 2 名（100%）であった。

表 2.7.6. 29-2　被験者の内訳

	LUR 単独投与及び LUR + DIZ 併用投与群	Placebo 単独投与及び Placebo + DIZ 併用投与群	全体
無作為化された被験者	12 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)
治験を完了した被験者	10 (83.3)	2 (100.0)	12 (85.7)
治験を中止した被験者	2 (16.7)	0 (0)	2 (14.3)
中止理由：			
その他	2 (16.7) [a)]	0 (0)	2 (14.3)

被験者数（%）
LUR：ルラシドン（20 mg 単回投与）、DIZ：ジルチアゼム（240 mg/日投与）
a) 1 名は第 1 期の後に、もう 1 名は第 2 期の Day 3 まで治験薬を投与された後に治験を中止した
添付資料 5.3.3.4.10 Table 8 引用

29.2.2 解析対象集団

無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 14 名の被験者すべて（ルラシドン投与群 12 名、プラセボ投与群 2 名）が安全性解析対象集団に採用された。

薬物動態解析対象集団には、ルラシドン投与群の第 1 期及び第 2 期の両期を完了した 10 名が採用された。

29.2.3 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. 29-3 に示した。

表 2.7.6. 29-3　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）

		LUR 単独投与及び LUR＋DIZ 併用投与群	Placebo 単独投与及び Placebo＋DIZ 併用投与群	全体
		N=12	N=2	N=14
連続変数		Mean ± SD		
年齢（歳）		26.3 ± 6.14	28.0 ± 14.14	26.6 ± 6.90
身長（cm）		174.0 ± 8.97	170.2 ± 3.61	173.4 ± 8.43
体重（kg）		79.1 ± 14.64	71.5 ± 7.42	78.0 ± 13.90
BMI		26.0 ± 4.04	24.6 ± 1.52	25.8 ± 3.77
カテゴリー変数		n（%）		
性別	男性	6 (50.0)	1 (50.0)	7 (50.0)
	女性	6 (50.0)	1 (50.0)	7 (50.0)
人種	White	8 (66.7)	0 (0.0)	8 (57.1)
	Black	3 (25.0)	2 (100.0)	5 (35.7)
	Multi	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (7.1)

LUR：ルラシドン（20 mg 単回投与）、DIZ：ジルチアゼム（240 mg/日投与）
添付資料 5.3.3.4.10 Table 10、Table 14.1.3 引用

29.3　薬物動態

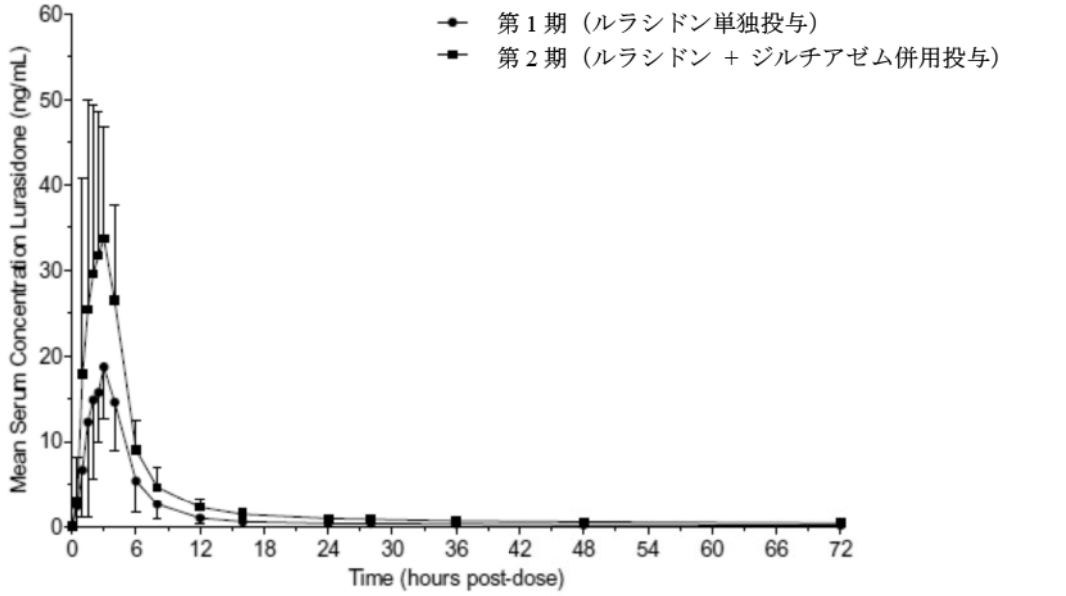
29.3.1　血清中ルラシドン、血清中 ID-14283 濃度推移及び薬物動態パラメータ

ルラシドン単独又はジルチアゼム併用投与時のルラシドン及び代謝物 ID-14283 の血清中薬物濃度推移を図 2.7.6. 29-2 及び図 2.7.6. 29-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6. 29-4 に示した。血清中ルラシドン濃度は、単独投与時、ジルチアゼム併用投与時とも投与後約 3 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下した。単独及び併用投与時の C_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 23.3 ng/mL 及び 49.4 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 108.6 ng·hr/mL 及び 233.1 ng·hr/mL であり、いずれも単独投与時と比較してジルチアゼム併用投与時ではほぼ 2 倍に上昇した。

血清中 ID-14283 濃度は、ルラシドンと比較して低く、ルラシドン単独投与時、ジルチアゼム併用投与時とも投与後約 3 時間で最高濃度に達した後、2 相性で低下した。ルラシドン単独及び併用投与時の C_{max} はそれぞれ 5.0 ng/mL 及び 10.6 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 28.6 ng·hr/mL 及び 68.3 ng·hr/mL であり、いずれもルラシドン単独投与時と比較してジルチアゼム併用投与時ではほぼ 2 倍に上昇した。

図 2.7.6. 29-2　血清中ルラシドン濃度推移（薬物動態解析対象集団）

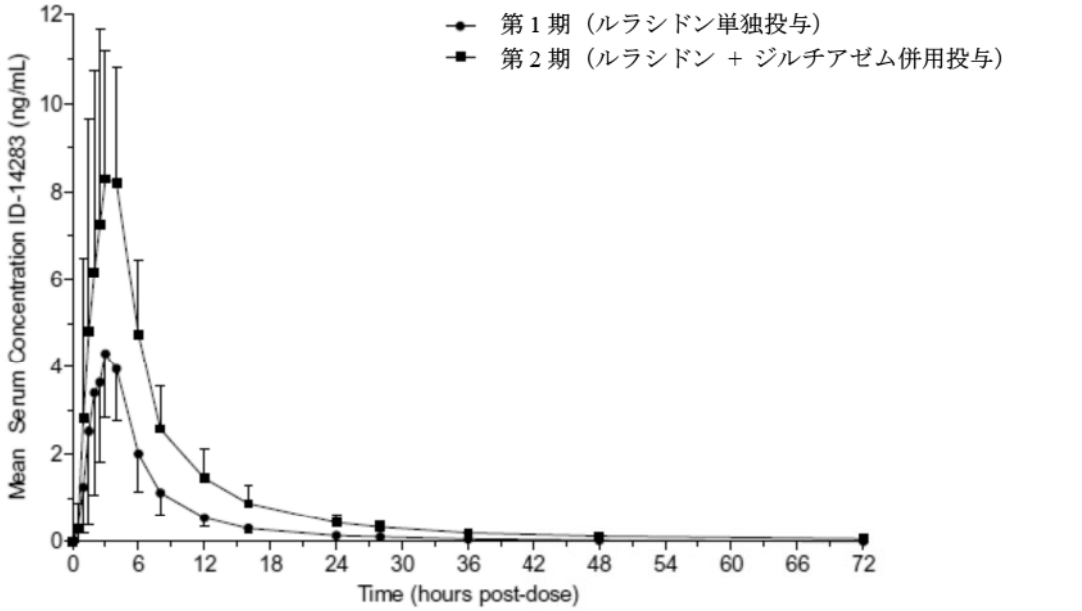
Mean ± SD、N=10
第 1 期：ルラシドン 20 mg/日投与（Day 1）
第 2 期：ジルチアゼム 240 mg/日投与（Day 1～7）＋ ルラシドン 20 mg/日投与（Day 5）



添付資料 5.3.3.4.10 Figure 1 引用

図 2.7.6. 29-3　血清中 ID-14283 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

Mean ± SD、N=10
第 1 期：ルラシドン 20 mg/日投与（Day 1）
第 2 期：ジルチアゼム 240 mg/日投与（Day 1～7）＋ ルラシドン 20 mg/日投与（Day 5）



添付資料 5.3.3.4.10 Figure 2 引用

表 2.7.6. 29-4　血清中ルラシドン、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）

	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
LUR					
LUR 単独投与	10	23.3 ± 6.75	3.0 (1.5-4.0)	108.6 ± 25.46	39.7 ± 8.43
LUR + DIZ 併用投与	10	49.4 ± 14.51	2.8 (1.0-4.0)	233.1 ± 44.40	61.2 ± 41.78
ID-14283					
LUR 単独投与	10	5.0 ± 1.46	3.5 (1.5-4.0)	28.6 ± 7.03	13.2 ± 4.03
LUR + DIZ 併用投与	10	10.6 ± 2.63	2.8 (1.5-4.0)	68.3 ± 17.96	21.8 ± 3.58

Mean ± SD、t_{max} のみ Median（Min-Max）を示した。
LUR：ルラシドン（20 mg 単回投与）、DIZ：ジルチアゼム（240 mg/日投与）
添付資料 5.3.3.4.10 Table 11 引用

29.3.2　薬物間相互作用

ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態に対するジルチアゼムの影響を分散分析モデルにより評価した結果を表 2.7.6. 29-5 に示した。ルラシドン単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の血清中ルラシドン及び ID-14283 の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比の 90%信頼区間上限値はそれぞれ 2.44 及び 2.68 であり、あらかじめ臨床的に意義のある影響はないと仮定した基準（4.0 以下）を満たした。同様に、血清中ルラシドン及び ID-14283 の C_{max} の幾何平均値比の 90%信頼区間上限値はそれぞれ 2.47 及び 2.61 であり、臨床的に意義のある影響はないと仮定した基準（4.0 以下）を満たした。

表 2.7.6. 29-5　薬物間相互作用の検討（薬物動態解析対象集団）

	パラメータ	Geometric Mean		p 値 [a]	Ratio of geometric mean[b]	
		LUR + DIZ 併用投与	LUR 単独投与		点推定値	90%CI
LUR	C_{max} (ng/mL)	47.37	22.61	< 0.0001	2.10	(1.77, 2.47)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	228.58	105.70	< 0.0001	2.16	(1.92, 2.44)
ID-14283	C_{max} (ng/mL)	10.37	4.84	< 0.0001	2.14	(1.76, 2.61)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	65.94	27.76	< 0.0001	2.38	(2.10, 2.68)

LUR：ルラシドン（20 mg 単回投与）、DIZ：ジルチアゼム（240 mg/日投与）
a) ルラシドン単独投与時を対照とした。
b) ルラシドン + ジルチアゼム併用投与時の幾何平均値／ルラシドン単独投与時の幾何平均値（対照）の比
添付資料 5.3.3.4.10 Table 12 引用

29.4 安全性

29.4.1 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、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。

同一の被験者に同一 SOC 内又は同一 PT 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。更に、有害事象の重症度別では最も重症度の高いカテゴリで、治験薬との関連性別では最も関連性の強いカテゴリで集計した。

(1) 概要

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. 29-6 に示した。被験者 12 名中 5 名（35.7%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。有害事象の重症度はすべて軽度で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はなく、重篤な有害事象も認められなかった。

有害事象発現時の治験薬別では、第 1 期のルラシドン単独投与では 12 名中 2 名（16.7%）に、第 2 期のジルチアゼム単独投与では 13 名中 4 名（30.8%）に、第 2 期のルラシドン + ジルチアゼム併用投与では 10 名中 2 名（20.0%）に有害事象がみられた。第 1 期のプラセボ単独投与及び第 2 期のプラセボ + ジルチアゼム併用投与では、有害事象を発現した被験者はなかった。

表 2.7.6. 29-6　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo 単独投与	LUR 単独投与	DIZ 単独投与	LUR + DIZ 併用投与	Placebo + DIZ 併用投与
	N=2	N=12	N=13	N=10	N=2
有害事象	0 (0)	2 (16.7)	4 (30.8)	2 (20.0)	0 (0)
副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

被験者数（%）
LUR：ルラシドン（20 mg 単回投与）、DIZ：ジルチアゼム（240 mg/日投与）
添付資料 5.3.3.4.10 Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4 引用

(2) 有害事象

有害事象及び発現割合を表 2.7.6. 29-7 に示した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり、合計 4 名にみられた。頭痛は、第 2 期のジルチアゼム単独投与の 13 名中 2 名（15.4%）及

び第 2 期のルラシドン + ジルチアゼム併用投与の 10 名中 2 名 (20.0%) にみられた。また、疲労が第 2 期のジルチアゼム単独投与の 13 名中 2 名（15.4%）に、下痢が第 1 期のルラシドン単独投与の 12 名中 1 名（8.3%）に、悪心が第 2 期のルラシドン + ジルチアゼム併用投与の 10 名中 1 名（10.0%）に、血管迷走神経性失神が第 1 期のルラシドン単独投与の 12 名中 1 名（8.3%）にみられた。なお、第 1 期のルラシドン単独投与時に血管迷走神経性失神を発現した被験者は、第 2 期のジルチアゼム単独投与時に頭痛を発現した。

有害事象の重症度はすべて軽度で、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はなく、重篤な有害事象もみられなかった。

表 2.7.6. 29-7　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	Placebo 単独投与 N=2	LUR 単独投与 N=12	DIZ 単独投与 N=13	LUR + DIZ 併用投与 N=10	Placebo + DIZ 併用投与 N=2
合計	0 (0)	2 (16.7)	4 (30.8)	2 (20.0)	0 (0)
胃腸障害	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)
下痢	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	0 (0)	1 (8.3)	2 (15.4)	2 (20.0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)	2 (20.0)	0 (0)
血管迷走神経性失神	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数 (%)
LUR：ルラシドン（20 mg 単回投与）、DIZ：ジルチアゼム（240 mg/日投与）
本治験で発現した有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定された。
添付資料 5.3.3.4.10 Table 13 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。

29.4.2　安全性に関連する他の観察項目

血糖値を含む臨床検査値、体重を含むバイタルサイン、12 誘導心電図及び診察所見について、臨床上的に意義のある所見や変動はみられなかった。

29.5 まとめ

健康成人男性及び女性を対象として、ルラシドン 20 mg 若しくはプラセボを単独で、又はジルチアゼム 240 mg/回 1 日 1 回反復経口投与の定常状態下に併用単回経口投与して、血清中ルラシドン及び ID-14283 の薬物動態及び安全性を検討した。14 名に治験薬が投与され、うち 2 名が治験を中止し、12 名が治験を完了した。安全性解析対象集団には 14 名すべての被験者（ルラシドン投与群 12 名、プラセボ投与群 2 名）を採用し、薬物動態解析対象集団にはルラシドン投与群の第 1 期及び第 2 期の両期を完了した 10 名が採用された。

- ルラシドン単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の血清中ルラシドン及び ID-14283 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値比は、いずれも 4.0 を超えず、ジルチアゼム 240 mg/日反復経口投与の定常状態での併用は、ルラシドンを 20 mg を単回経口投与したときのルラシドン及び ID-14283 の薬物動態に、臨床的に意義がある影響を与えないと結論した。
- ジルチアゼム 240 mg/日反復経口投与下でのルラシドン 20 mg 単回経口投与は、安全で忍容性は良好であった。被験者 12 名中 5 名（35.7%）に有害事象が発現した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり、4 名にみられた。有害事象の重症度はすべて軽度で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はなく、重篤な有害事象もみられなかった。血糖値を含む臨床検査値、体重を含むバイタルサイン及び 12 誘導心電図所見について、臨床的に意義のある所見や変動はみられなかった。

30. 海外 PET 試験（PET-G180）

参考資料 5.3.4.1.01

30.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- 健康成人男性にルラシドン 10 mg から 80 mg までの 5 投与量を単回経口投与したときのドーパミンタイプ 2（D_2）受容体占有率を測定する。

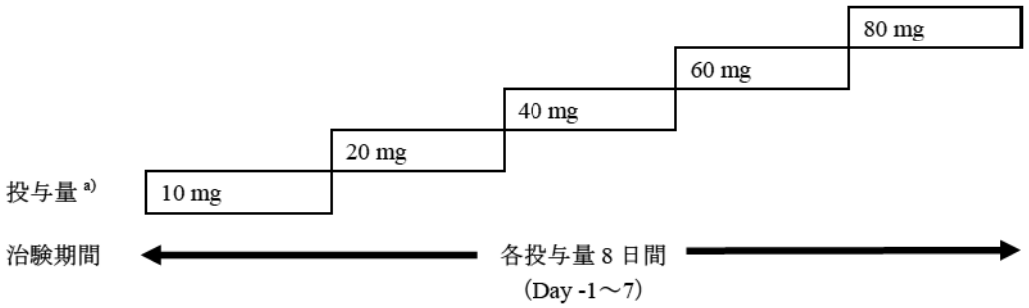
副次目的：

- ルラシドンの血清中濃度と脳内 D_2 受容体占有率との関係を検討する。

試験デザイン

非盲検、用量漸増投与、逐次的

図 2.7.6. 30-1　治験のフローチャート



a) 各投与量別の被験者数で、各 4 名とした。安全性のデータを確認後に投与量を増量して次の投与量に移行した。

対象

健康成人男性

【選択基準】

1) 年齢 18～35 歳で、BMI が 28 以下の男性
2) 既往歴、12 誘導心電図及び臨床検査の結果、良好な健康状態にあると判断された者

【除外基準】

1) 治験中の指示を理解若しくは遵守できない者、又は同意について理解できない若しくは同意を得ることができない者
2) 治験の手順や治験薬の服用を遵守する可能性が低いと治験責任医師が判断した者

3) Day 1 の前 30 日以内に治験薬又は向精神薬を服用した者
4) Day 1 の前 90 日以内にドーパミン又はセロトニン受容体に影響を及ぼす向精神薬を服用した者
5) 薬剤の吸収、分布、代謝若しくは排泄に影響を及ぼす、患者を臨床的危険にさらす、又はドーパミン受容体の正常機能を変える、臨床的に重要な心血管系疾患、呼吸器系疾患、肝疾患、腎疾患、胃腸疾患、内分泌系疾患、神経系疾患、免疫疾患又は精神疾患の既往又はその兆候がある者
6) 1 日 10 本以上の喫煙者、又は Day −1 の深夜から Day 1 の投与後 3 時間の薬物動態評価用採血まで禁煙できない者
7) Day 1 の前 14 日以内に処方箋医薬品を使用した者
8) Day 1 の前 7 日以内に一般用医薬品を使用した者
9) BMI が 28 を超える者
10) 過去にルラシドンを服用した者
11) 閉所恐怖症の既往歴又は MRI の施行中に被験者を重篤な不快感又は臨床的危険にさらすいくつかの他の状況や要因のある者
12) 金属製器具を永久的に埋め込んだ者
13) 金属の埋め込みを必要とする傷害を受けた者
14) スクリーニング検査時又は Day −1 の尿中薬物検査が陽性であった者（コカイン、覚せい剤、バルビツール酸塩類、モルヒネ系麻薬及びベンゾジアゼピン類など）
15) 血液検査でエタノールが陽性であった者
16) 治験登録の前 3 ヵ月以内に Substance-Related Disorders（アルコールなど）に対する Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4^{th} Ed.)（DSM-IV）の基準に合致した又は器質性精神障害と診断された者（タバコ及びカフェイン依存の既往は除外にはあたらない。ただし、Day −1 の深夜から Day 1 の投与後 3 時間の薬物動態評価用採血までは禁煙しなければならないこと及びカフェイン含有飲料を 1 日 2 杯までに制限しなければならないこととした）。
17) スクリーニング検査時に臨床的に重要な臨床検査又は 12 誘導心電図の所見が認められた者
18) スクリーニング検査時に B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎抗体及び HIV 抗体が陽性の者
19) スクリーニング検査時に QT_C 間隔が 450 msec を超える者
20) 治験開始前 12 ヵ月間に検査目的（診断又は治療目的のための医療処置は除く）で 5.0 rem を超える高放射能に被爆した者
21) 以下のいずれかに該当する臨床的に重要な心血管系疾患を合併している者
    - 過去 6 ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
    - 不安定狭心症（60 日間で、安定した又は再現可能な狭心症のパターンを持たない）
    - 過去 3 ヵ月以内の冠動脈疾患治療薬の変更

- 非代償性鬱血性心不全
- 重要な心不整脈、心臓の伝導障害、特に心房又は心室細動に至るもの、失神、めまい又はその他精神状態の変化をきたすもの
- 重度の僧帽弁膜症又は大動脈弁疾患
- コントロール不能な高血圧症及び先天性心疾患

目標被験者数

20 名

［目標被験者数の設定根拠］

統計学的な被験者数の算出は行わなかった。被験者数は治験依頼者と治験責任医師が協議した上で、経験的考察に基づいて決定した。

治験薬

ルラシドン 10 mg 錠：1 錠中にルラシドン 10 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドン 10 mg 錠（1～8 錠）を朝食（標準）後単回経口投与

［投与量の設定根拠］

本試験では 1 日の投与量が最低 10 mg、最高 80 mg であり、これはルラシドンの非臨床試験の安全性及び毒性データ並びに臨床試験の安全性、忍容性及び有効性データに基づいて選択された。

併用治療

- すべての医療用医薬品は Day 1 の前 14 日以内の使用を禁止した。
- 一般用医薬品（ハーブ及び栄養補助食品を含む）は Day 1 の前 7 日以内の使用を禁止した。
- 喫煙（1 日 10 本まで）は Day −1 の深夜までは可とした。
- カフェイン含有飲料は 1 日 2 杯までとし、12 誘導心電図検査の少なくとも 2 時間前までの摂取とした。
- 他の治験薬及び向精神薬は Day 1 の前 30 日以内の服用を禁止した。
- セロトニン又はドーパミン受容体に影響を及ぼす向精神薬は Day 1 の前 90 日以内の服用を禁止した。
- 治験担当医師又はその指名者の了解のもとに、Day −1 の深夜まで鎮痛目的でのイブプロフェンの服用は可とした。
- 併用薬の使用（喫煙を含む）は Day 1 の深夜から最終の薬物動態評価用採血終了まで

禁止した。

- Day 1 の最後の薬物動態評価用採血後、[^{11}C]ラクロプリドの注射後 24 時間まで、イブプロフェンの服用及び 10 本までの喫煙のみ許可された。[^{11}C]ラクロプリド注射後 24 時間以降は併用薬の使用及び喫煙は可とした。
- PET 検査中又はルラシドン投与後、被験者が苦痛や不穏を感じた場合、又は不穏によりデータの収集が妨げられた場合、カウンセリングや安心させることに失敗したときはロラゼパムを 2 mg まで静脈注射（2 mg/分以下の速さで投与）し、最低 15 分間隔で各 PET 検査につき 1 回のみ再投与を可能とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性

- ルラシドンの D_2 受容体占有率

　ルラシドンの D_2 受容体占有率を測定するために、放射性トレーサー[^{11}C]ラクロプリドを用いたダイナミック PET 検査を、ベースライン（Day 1 の朝食前）及び投与後 1.5 時間に実施した。

(2) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283 濃度

(3) 安全性

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

表 2.7.6. 30-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査		Day -1	Day 1	Day 2	Day 7
	1	2				
同意取得	X					
選択基準／除外基準	X		X [a)]			
既往歴	X					
診察	X		X		X	X
人口統計学的データ	X					
バイタルサイン	X		X	X [b)]	X	X
12 誘導心電図	X		X	X [b)]	X	
臨床検査	X		X	X [c)]	X [c)]	X [c)]
血清学的検査	X					
プロラクチン				X [d)]	X [d)]	X [d)]
尿検査	X		X	X [b)]	X	X
尿中薬物検査	X		X			
血中エタノール検査	X		X			
MRI（脳マッピング）		X				
熱可逆性顔マスク		X				
PET 検査				X [e)]		
薬物動態評価用採血				X [f)]		
朝食（標準）				X [g)]		
LUR 投与				X		
有害事象				◀――	――	――▶

a) 被験者の適格性の再確認
b) Day 1 の 12 誘導心電図検査は朝食前、治験薬投与後 1.0、1.5 及び 2.0 時間に実施した。Day 1 のバイタルサイン及び尿検査は朝食前に実施した。
c) 血液学的検査と血液生化学検査は空腹時に実施した。
d) プロラクチン測定のための採血は午前 8：00（± 10 分）に、同じ時間に実施した。
e) PET 検査は Day 1 の朝食前及び治験薬投与後 1.5 時間に実施した。
f) 薬物動態評価用採血は Day 1 の朝食前、治験薬投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 及び 3.0 時間に実施した。
g) Day 1 の朝食は治験薬投与前 30 分に摂取した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- ラクロプリドの線条体 D_2 受容体結合能に対するルラシドンの影響。結合能は D_2 受容体占有率（%）の算出に用いた。

2) 副次評価項目

- ルラシドンの血清中濃度とラクロプリドの線条体 D_2 受容体結合能との関係

(2) 薬物動態

- 血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283 濃度について、各投与量及び測定時点ごとに

記述統計量を算出した。

(3) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

治験薬を投与され、PET 検査及び薬物動態評価の部分を完了したすべての被験者集団

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団

(2) 有効性評価項目

有効性の評価は有効性解析対象集団を対象として、投与量及び評価時点ごとに D_2 受容体占有率について記述統計量を算出し、ベースラインからの変化量を算出した。

(3) 薬物動態評価項目

薬物動態の評価は有効性解析対象集団を対象として、投与量及び評価時点ごとに血清中ルラシドン及び代謝物 ID-14283 濃度の記述統計量を算出し、それぞれの血清中濃度と D_2 受容体占有率を比較した。

(4) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用は、MedDRA version 6.0 を用いて投与量ごとに、SOC 別、PT 別に解析・集計した。
- 12 誘導心電図：パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を投与量ごとに記述統計量により要約した。また、全般的解釈（正常又は異常）の割合を要約した。
- 臨床検査値、バイタルサイン：基準範囲外値の被験者数及びその割合を算出した。

実施国及び実施医療機関

米国の 2 医療機関

試験期間

2003 年 3 月～9 月

30.2 治験対象被験者

30.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 30-2 に示した。23 名の被験者が登録され、うち 21 名が治験薬を投与された。10、20、40 及び 80 mg 群は各 4 名が登録されて治験を完了（治験薬が投与され、本試験の薬物動態評価及び PET 検査の部分を完了）した。60 mg 群では 4 名が登録されて 3 名（うち治験薬を投与された被験者は 1 名）が早期に治験を中止したため、交代の被験者 3 名が登録され、合わせて登録被験者 7 名のうち 5 名が治験薬を投与され、4 名が治験を完了した。したがって、治験を完了した被験者は合計 20 名となった。

表 2.7.6. 30-2　被験者の内訳

	LUR 投与量					全体
	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	
合計被験者数						
登録	4	4	4	7	4	23
完了 [n (%)]	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (57.1)	4 (100.0)	20 (87.0)
中止被験者数 [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (13.0)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (4.3)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (4.3)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (4.3)

添付資料 5.3.4.1.01 Table 10-1 引用

30.2.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6. 30-3 示した。有効性解析対象集団は合計 20 名（各投与量 4 名）、安全性解析対象集団は合計 21 名（10、20、40 及び 80 mg は各 4 名、60 mg は 5 名）であった。

表 2.7.6. 30-3　解析対象集団の内訳

	LUR 投与量					全体
	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	
安全性解析対象集団 [a)]	4	4	4	5	4	21
有効性解析対象集団 [b)]	4	4	4	4	4	20

a) 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
b) 治験薬を投与され、PET 検査及び薬物動態評価の部分を完了したすべての被験者
添付資料 5.3.4.1.01 Table 10-1 引用