

ラツェダ錠 20mg、同錠 40mg、
同錠 60mg、同錠 80 mgに関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

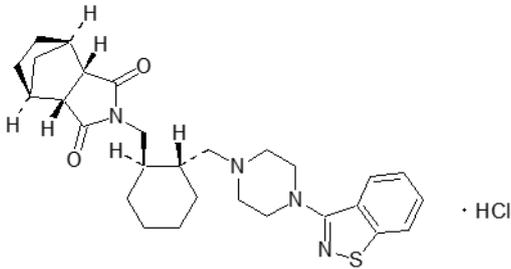
ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大日本住友製薬株式会社

3.4.7 医薬品 [] 相談 ([]) 及び医薬品 [] 相談 ([])	53
3.4.8 医薬品 [] 相談 ([]) 【1.13.2.15】	54
3.4.9 医薬品 [] 相談 ([]) 【1.13.2.16】	55
3.4.10 医薬品 [] 相談 ([]) 【1.13.2.17】	56
3.4.11 医薬品 [] 相談 ([]) 【1.13.2.18, 1.13.2.19】	57
3.5 承認申請に用いる臨床パッケージ	57
4. 申請製剤及び申請効能以外の開発状況	58
5. 外国での開発状況	58
6. 参考文献	60

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
ルラシドン	<p>一般名： ルラシドン塩酸塩</p> <p>化学名： (3a<i>R</i>,4<i>S</i>,7<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-{(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2<i>H</i>-isoindole-1,3-dione hydrochloride</p> <p>化学式（分子量）： C₂₈H₃₆N₄O₂S · HCl (529.14)</p> <p>構造式：  </p>
ID-14283	活性代謝物
ID-14326	活性代謝物

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the serum drug concentration time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	AUC from zero time to 24 hours	0～24 時間の AUC
AUC ₀₋₄₈	AUC from zero time to 48 hours	0～48 時間の AUC
AUC _{0-∞}	AUC from zero time to infinity	0～無限大の AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to last measurement	0～最終測定時点の AUC
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
C _{max}	Maximum measured serum concentration	最高血清中濃度
C _{min}	Minimum measured serum concentration	最低血清中濃度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity of Illness Score	全般印象評価尺度
CGI-BP-S	Clinical Global Impressions: Bipolar Version - Severity of Illness	全般印象評価尺度：双極性障害－重症度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DALY	Disability-adjusted Life Year	障害調整生命年
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版 改訂版
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENR	—	早期ノンレスポンド
ER	—	早期レスポンド
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFP	Global field power	脳波定量値
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety	—
5-HT	5-hydroxytryptamine, serotonin	5-ヒドロキシトリプタミン、セロトニン
ICD-10	The 10th revision of the International Classification of Diseases	疾病及び関連保健問題の国際疾病分類第 10 版
ITT	Intent-to-treat	—
Li	Lithium	リチウム

略号	省略しない表現	日本語
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
LS mean	Least square mean	最小二乗平均
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	モンゴメリー・アスバーグうつ病評価尺度
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NR	Newly recruited	—
NSA-16	16-item Negative Symptom Assessment (scale)	—
8-OH-DPAT	8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin	8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PBO	placebo	プラセボ
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTP	Quetiapine XR	クエチアピン徐放製剤
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale	—
SE	Standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	半減期
t_{max}	Time of the first occurrence of C_{max}	最高血清中濃度到達時間
UPSA-B	UCSD Performance-Based Skills Assessment Brief Version	—
VPA	Valproate/divalproex	バルプロ酸 (divalproex)
WHO	World Health Organization	世界保健機関
YMRS	Young Mania Rating Scale	—

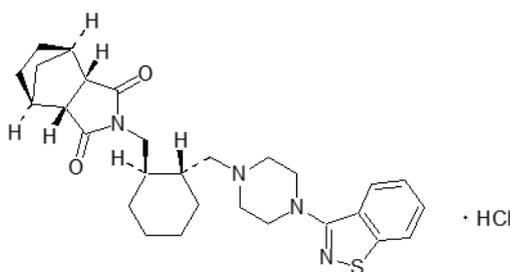
【本項における有害事象用語の記載】

本項における有害事象用語の記載にあたっては、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 19.1 を用いた。

1. 起原又は発見の経緯

住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）では、脳内モノアミン神経に関する薬理研究を基に、統合失調症の治療薬を創製することを考案し、化合物の合成を試みた。その結果、十分なドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に対する親和性を維持しつつ、α₁ 受容体親和性との乖離により副作用を低減し、更にセロトニン 5-HT₇ 受容体に対する親和性が高いという性質を有する抗精神病薬ルラシドン塩酸塩（治験薬コード名：SM-13496、化学名：(3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl)hexahydro-4,7-methano-2H-isoindole-1,3-dione hydrochloride、以下、ルラシドン）を見出すことに成功し、開発を進めた。図 1.5-1 にルラシドンの化学構造式を示す。

図 1.5-1 ルラシドンの化学構造式



2. ルラシドンの対象疾患及び臨床上の位置付け

2.1 統合失調症

2.1.1 統合失調症の概要

統合失調症は、思考・行動・感情などを統合する能力が長期にわたって低下した結果、幻覚・妄想・思考障害等の陽性症状、感情的引きこもり・自閉・意欲減退等の陰性症状、記憶力・集中力・遂行機能・注意及び語流暢性などが低下する認知機能障害を中核症状とする精神疾患であり、更には抑うつ・不安等多様な精神障害を引き起こす。本疾患は青年期（10代後半）に発症することが多く、再燃と寛解を繰り返す進行期を経て、疾病の状態が安定した安定期（残遺期）に移行するといった慢性的な経過をたどる^{文献1)}。2014年の国内の患者調査では、統合失調症あるいはそれに近い診断名の総患者数は77.3万人と推計されており^{文献2)}、有病率は全人口の約1%と考えられている^{文献1),3)}。周囲の人々との意思疎通や細かな作業を続けることを困難にする統合失調症の症状は、職業に従事し社会生活を営むうえで重大な障害となるほか、青年期に発症が多く慢性的な経過をたどるという疾患の特性から、患者の人生に長期的な影響を及ぼす。このため、長期的な治療やケアによる医療費や社会保障のための支出が増大し、その影響は社会全体に及び、2008年における医療費や病気になることで失われる生産性に関する費用等を含む統合失調症の社会的コストは約2兆8千億円にのぼる^{文献4)}。更に、患者の社会機能の低下は患者本人のみならず介護者にも影響が及び、離

職を余儀なくされるなど、その生産性の損失は就業している介護者 1 人あたり年間 242 万円と報告されている^{文献 5)}。また統合失調症患者の自殺率は患者人口 10 万人当たり 350~650 人と言われており、これは一般人口の自殺率の 30~40 倍に相当する^{文献 1)}。したがって、統合失調症の症状を軽減・消失させ、疾患による社会機能や quality of life (QOL) の低下を回復・向上して患者が安定した社会生活を営めるようにし、リカバリーを達成することは、治療上の重要な目標となっている^{文献 6)}。

2.1.2 統合失調症に対する薬物治療の現状

統合失調症に対する治療の基本は薬物療法であり、現在の薬物療法の中心的役割を果たしているのは非定型抗精神病薬である。非定型抗精神病薬が統合失調症の治療に果たしている役割は大きいものの、依然として治療上の課題は残されており^{文献 1)}、統合失調症の抑うつ症状に対して一貫した効果を示す非定型抗精神病薬が見いだせていないことはその一つである。統合失調症の抑うつ症状は、統合失調症の再発リスクの上昇や予後不良、結果として失業、社会機能の低下などを引き起こし、患者の QOL 及び社会・職業的機能や転帰に影響することから、統合失調症の治療目標をリカバリーとし、患者が安定した社会生活を営めるようにすることと考えると^{文献 6)}、これら抑うつ症状の改善が重要と考えられる。しかし、統合失調症の抑うつ症状への非定型抗精神病薬の効果は、有効性を検討したメタ解析や臨床試験が複数報告されているものの^{文献 7-9)}有効とされる薬剤は報告間で一貫しておらず、適切に薬剤を選択するためのエビデンスが十分ではない^{文献 10, 11)}。

次に代謝系副作用の問題がある。体重増加や糖代謝及び脂質代謝異常といった代謝系副作用の発現は定型抗精神病薬より非定型抗精神病薬の方が多く、薬剤によっては明らかな用量相関もみられる^{文献 12)}。代謝系副作用は、それ自体が増悪する又は糖尿病などの関連疾患の発症に繋がることに加え、心血管疾患のリスク因子となり心血管疾患による死亡リスクを高める^{文献 13)}。

また、統合失調症は 2 年以内に 5~6 割、5 年目までに 8 割以上が再発すると報告されている極めて再発しやすい疾患である^{文献 1)}。再発予防には薬物治療の継続が重要であるが^{文献 14, 15)}、現状では満足するアドヒアランスは得られていない。2006 年精神医療ユーザーアンケート調査報告書では、約 30%の患者がアドヒアランスの低下につながる主観的に困る副作用として体重の増加をあげたことから^{文献 16-18)}、体重増加など代謝系副作用をできるだけ軽減した薬剤はアドヒアランス向上に大きく貢献すると考えられる。

2.1.3 統合失調症の新たな薬物治療への期待

現在の統合失調症の治療では、中核症状に加え抑うつ症状にも明らかな効果を示し、心血管リスクやアドヒアランス低下に繋がる代謝系副作用をできるだけ軽減する薬剤が求められる。このような薬剤を提供することで、患者は多様な精神症状に対して治療を継続することができ、安定して社会復帰に臨むことができる。

2.2 双極性障害うつ

2.2.1 双極性障害うつの概要

双極性障害は気分・感情・意欲が過度に変化する気分障害の一つで、異常な高揚感、開放感及び苛立ちを中核症状とする「躁病エピソード」又は「軽躁病エピソード」と、抑うつ気分及び興味・喜びの喪失を中核症状とする「大うつ病エピソード」を繰り返す。精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版（DSM-IV-TR）によれば、双極性障害は大きく2つに分かれ、躁病エピソードと大うつ病エピソードを反復する双極I型障害と、軽躁病エピソードと大うつ病エピソードを反復する双極II型障害の2つがある。双極性障害の国内総患者数は2014年に約22万人と推計され^{文献19}、2013年～2016年の間に行われた国内疫学調査では双極I型障害、双極II型障害の生涯有病率（DSM-IV診断）はそれぞれ0.4%（11/2450名）、0.0%（1/2450名）と報告されている^{文献20}。また、有病率が高い年齢層は35～54歳と勤労世代が中心となっている^{文献20}。双極性障害患者では問題行動や就業困難のために社会機能及びQOLが低下する。そのうえ、双極性障害の再発率は5年間で約90%^{文献21}と高く、再発を繰り返すことで罹病期間は長期化する。自殺率も15～20%^{文献22}に上り、一般人口の20～30倍高いとされる^{文献23}。このように、双極性障害は心理的・社会的損失が大きく、患者自身だけでなく社会にとっても深刻な問題である。

双極性障害は、双極I型障害、双極II型障害を問わず、うつ状態が占める期間が長いことが知られている。双極性障害患者ごとの各病相の期間を調べた研究（最長20年）によると、双極I型障害では全期間のうち、うつ状態の期間が32%で躁又は軽躁状態が9%^{文献24}、双極II型障害ではそれぞれ50%と1%と報告されている^{文献25}。大うつ病エピソードの回数が多いと社会生活や家庭生活を営むうえで大きな障害になる^{文献26}ため、うつ状態では他の病相と比べて患者及び介護者のQOLが低下すると考えられている^{文献26-28}。また、双極性障害の自殺の多くはうつ状態や躁との混合状態に遂行されている^{文献22}。このように、うつ状態は長期にわたって心理的・社会的損失を増大させるため、うつ状態を確実に治療することは重要である。

2.2.2 双極性障害うつに対する薬物治療の現状

双極性障害の治療目標は日常生活に支障がなく職場復帰や社会復帰できることであり^{文献29}、薬物療法が治療の基本となる^{文献30}。しかし、有効な治療法が多くある躁症状と比べて、うつ症状に対する治療選択肢が限られていることが現在の双極性障害治療の問題である。

国内で双極性障害の躁症状に対する効能・効果を取得している薬剤はリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、オランザピン、アリピプラゾール等がある一方、うつ症状に対する既承認薬はオランザピンとクエチアピン徐放錠の2剤のみである^{文献31}。うつ症状の寛解には中核症状の改善が肝要であり、更に社会機能改善効果まで認められることが求められている。しかし、オランザピンは周辺症状である睡眠減少及び食欲減退に対する効果が示されているものの中核症状に対する効果が明確でなく^{文献32}、国内外の臨床試験で社会機能改善効果を評価していない。また、クエチアピンは中核症状を含めてうつ症状全般を改善する^{文献}

33)-36)ものの、国内承認用量は 300 mg/日の 1 用量のみで用量調節が困難であり、その用量での社会機能改善効果について海外臨床試験で一貫した結果が得られていない^{文献 33)-35)}。

そのうえ、オランザピンとクエチアピンでは体重増加や糖代謝異常などの代謝系副作用がよく知られている^{文献 37)}。当該症状自体の増悪又は糖尿病など関連疾患の発症に繋がるのに加えて、長期的には心血管疾患のリスク因子となりこれら疾患による死亡リスクを高める^{文献 37)}。また、代謝系副作用は国内の「気分障害に関する医療ニーズ調査」で現行の治療に用いられている抗精神病薬の不満な点として挙げられている^{文献 29)}。

更に、双極性障害は寛解しても再発しやすいうえに、うつ症状の寛解から社会機能の改善までに時間がかかる^{文献 38)}ため、薬剤の長期投与が前提となる。しかし、双極性障害では服薬アドヒアランスの低下に繋がる副作用として体重増加、傾眠や鎮静が報告されており^{文献 39)-40)}、オランザピンやクエチアピンではこれらの副作用の発現割合が高い^{文献 37)}。また、眠気は業務遂行能力に影響し、投薬による眠気も含めて昼間に眠気がないことが職場復帰可否の判断の一つとなっている^{文献 41)}ことから、傾眠や鎮静の副作用は治療継続のみならず社会復帰も妨げる。このように、既存薬には長期投与及び社会復帰を難しくする副作用があるものの、他に治療選択肢がないために患者の状況をみながら投与せざるを得ないのが現状である。

2.2.3 双極性障害うつの新たな薬物治療への期待

双極性障害のうつ症状、とりわけ中核症状に有効で社会機能改善効果があり、安全性上の懸念が少なく、急性期から維持期まで長期にわたり継続して使える薬剤が望まれている。このような薬剤はうつ症状に対する新たな治療選択肢となるだけでなく、治療継続を促し、患者の社会機能及び QOL の早期回復に貢献する。

2.3 ルラシドンの特徴及び有用性

2.3.1 非臨床成績からみたルラシドンの特徴及び有用性

(1) ドパミン、5-HT、アドレナリン受容体などに対する作用

脳内各種受容体に対する結合親和性の検討では、ルラシドンはドパミン D_{2L} 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体だけでなく、5-HT₇ 受容体にも高い結合親和性を示した。次いで、5-HT_{1A}、アドレナリン α_{2C} 受容体の順で結合親和性が高かった。また、ヒスタミン H₁ やムスカリン M₁ を含むその他の脳内受容体や各種イオンチャネル (Ca²⁺、K⁺及び Na⁺) への結合親和性は低い又は示さなかった。

ドパミン D₂ 及び 5-HT 受容体に関する in vivo での動物モデル行動薬理学的評価では、ルラシドンはメタンフェタミン、トリプタミン等を用いたドパミン/5-HT 誘発行動 (症状) の抑制作用を認めたことから、他の非定型抗精神病薬と同様、ドパミン D₂ 及び 5-HT₂ 受容体の拮抗作用を介した抗精神病作用があると考えた。

受容体機能活性の検討ではドパミン D_{2L} 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体への拮抗作用を確認し、反復投与によるドパミン受容体感受性への影響はハロペリドールと比べて弱いと推察した。

5-HT₇ 及び 5-HT_{1A} 受容体に関する機能活性の検討では、5-HT₇ 受容体に対して拮抗作用を、5-HT_{1A} 受容体には部分作用を示し、*in vivo* での動物を用いた検討で、5-HT_{1A} 受容体作用薬である 8-OH-DPAT の体温低下作用を増強した。

ルラシドンは、統合失調症の中核症状である陽性症状、陰性症状及び認知機能障害に加えて抑うつ・不安症状の改善作用を有すると考えられた。また、双極性障害うつに対する有効性も期待できると考えられた。また、他の抗精神病薬と比較して錐体外路系副作用や中枢抑制作用が弱く、眠気、体重増加などの副作用も起こしにくいことが示唆された。

(2) 認知機能に対する作用

5-HT₇ 受容体拮抗作用や 5-HT_{1A} 受容体作用性に関連する作用として、ラット受動的回避試験を用いて、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬である MK-801 により引き起こされる認知機能障害に対するルラシドンの作用を対照薬と比較した。ルラシドンは MK-801 の投与による認知機能の指標悪化（反応潜時延長及び最大反応潜時を示す動物の割合増加）を有意に改善した。これに対し、リスペリドン及びクエチアピンの改善作用は部分的であり、オランザピンは改善作用を示さなかった。

また、ラットのモリス型水迷路試験及び放射状迷路試験でも、MK-801 により引き起こされる学習記憶障害に対して、ルラシドンは対照薬と比較して顕著な改善作用を示した。

更に、ルラシドンはラット受動的回避試験においてムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンによって惹起される学習記憶障害についても改善作用を示した。

ルラシドンは、他の抗精神病薬より強い認知機能改善作用を有する可能性があると考えられた。

(3) 抗うつ・抗不安作用

ラットの恐怖条件付けすくみ行動、フォーゲル型水飲みコンフリクト試験、電撃プローブ埋め隠し試験及び社会相相互作用を用いて、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用を検討した。その結果、ルラシドンは陽性対照薬として使用した他の抗不安薬や非定型抗精神病薬、抗うつ薬と同等またはそれ以上の効果を示した。

その他の試験系では次に示す薬理試験結果が公表されている。マウスの尾懸垂試験および強制水泳試験を行ったところ、ルラシドンは他の抗うつ薬と同様に抗うつ様作用を示した。この作用は 5-HT₇ 受容体の欠損マウスでは認められなかったことから、ルラシドンの抗うつ・抗不安作用には 5-HT₇ 受容体が関与することが示唆された^{文献 42)}。気分障害モデルであるセロトニントランスporter欠損ラットで、ルラシドンは恐怖記憶の消去を促進し、セロトニントランスporter欠損ラットで低下した前頭皮質の Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 発現を正常化した。この作用により mRNA のヒストン修飾レベルの変化（エピジェネティックな作用）であることが示唆された^{文献 43)}。ストレスを与えた妊娠ラットから生まれたラットは成長期に前頭皮質の BDNF 発現レベルが低下していたが、ルラシドンを反復投与することにより BDNF の発現レベルが正常化した^{文献 44)}。

以上、非臨床試験の結果から、ルラシドンは統合失調症、双極性障害うつでみられる多様な臨床症状を改善し、かつ安全に使用できる薬剤であることが考えられた。

2.3.2 臨床成績からみたルラシドンの特徴及び有用性

2.3.2.1 統合失調症

(1) 有効性

1) 急性期の統合失調症に有効である

急性期の統合失調症を対象とした海外第3相試験 (P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験) では、検討したすべての用量範囲 (40、80、120 及び 160 mg/日) で有効性が検証された。海外第3相試験と同様に急性期の統合失調症を対象とした P3-J056 試験では、modified intent-to-treat (mITT) での投与6週後の PANSS 合計スコアは、40 mg/日群では p 値は有意水準と等しくプラセボに対して改善が認められ、80 mg/日群ではプラセボに対する改善傾向が認められた。解析対象集団を mITT から intent-to-treat (ITT) に変更して行った事後の解析では投与6週後の PANSS 合計スコアは、ルラシドン 40 及び 80 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。また、P3-J056 試験で有効性を検証できなかった要因の分析に基づき、海外第3相試験の被験者に近似した本剤の有効性評価に最適な被験者を対象とした P3-J066 試験で 40 mg/日群はプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。これらの結果を総合的に勘案し、ルラシドン 40 及び 80 mg/日の日本人統合失調症患者での有効性が確認できたと考える。

また、P3-J056 試験の海外第3相試験に近似させた集団、及び P3-J066 試験の ITT では、投与6週後の PANSS 合計スコア変化量のエフェクトサイズは 40 mg/日では 0.365 及び 0.410、80 mg/日では 0.333 であり、海外第3相試験 (P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験) での有効性が検証された 40 及び 80 mg/日群のエフェクトサイズ (0.359~0.644) と同程度であったことから、国内試験でのルラシドン 40 及び 80 mg/日の有効性は海外と同程度であると考えられる。

加えて、海外第3相試験で参照薬として用いたオランザピン (P3-G231 試験)、クエチアピン (P3-G233 試験) の投与6週後の PANSS 合計スコア変化量は、P3-G231 試験の 40 mg/日、P3-G233 試験の 80 mg/日の変化量と大きな違いはなく、ルラシドンは既存の抗精神病薬と同様に効果を示すと考えられた。

以上のことから、ルラシドンは急性期の統合失調症に有効で既存の非定型抗精神病薬と同様の効果を有しており、陽性症状及び陰性症状など統合失調症の症状に総合的な効果を示すことが期待される。

2) 長期にわたり効果が維持される

52 週投与の国内 LTS-J048 試験 (40~120 mg/日) 及び P2-J001 試験の継続投与試験である P2E-J036 試験 (20~120 mg/日) 並びに海外実薬対照長期投与試験である P3E-

G234 (40~160 mg/日)、LTS-G237 試験 (40~120 mg/日) の計 4 試験の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を評価した結果、いずれの試験でも投与 6~8 週後以降の PANSS 合計スコアの低下は緩やかになるものの、投与 52 週後まで PANSS 合計スコアは低下した状態で推移した。

1 年を超える長期投与時のルラシドンの有効性は、海外プラセボ対照短期投与試験の継続長期投与試験である P3E-G229 及び LTSE-G237 試験でそれぞれ投与 24 ヶ月後 (LOCF) 及び投与 18 ヶ月後 (LOCF) の PANSS 合計スコアの変化量に基づき検討した結果、ルラシドン投与時の PANSS 合計スコアは、先行試験の投与 6 週後頃までに低下し、継続長期投与試験に移行した後も低下した状態が維持された。

以上より、ルラシドンは長期投与した場合も統合失調症に対する効果が維持されることが期待できる。

3) 再発抑制効果が期待できる

ルラシドンを長期投与した際の維持効果の評価の一つとして、再発抑制効果を海外 MTN-G238 試験 (40~80 mg/日) で検証した。その結果、再発率は二重盲検期のすべての評価時期でルラシドン群はプラセボ群より低く、二重盲検期 Week 28 の再発率の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドン群で 42.2%、プラセボ群で 51.2%であった。再発までの期間は、ルラシドン群はプラセボ群と比べて有意に長かった ($p=0.039$ 、Log-rank 検定)。ルラシドン群の再発のリスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意に低く (Cox 比例ハザードモデル、 $p=0.041$)、ハザード比は 0.66 (Wald の 95%信頼区間: 0.45~0.98) であった。これらのことから、ルラシドンは効果を維持して再発を予防する効果が期待できる。

海外実薬対照長期投与試験である P3E-G234 試験 (40~160 mg/日) では、投与 12 ヶ月後 (先行試験の投与期間を含まず) の再発率の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群では 23.7%、対照群の QTP-QTP 群では 33.6%であった。原疾患の悪化による投与 12 ヶ月後の再入院率の推定値は、LUR-LUR 群では 9.8%、QTP-QTP 群 23.1%^{文献 45)}であり、ルラシドン群はクエチアピン群より小さく、ルラシドンの再発抑制効果が示された。

以上より、ルラシドンは長期投与した場合も統合失調症に対する効果が維持されるだけでなく、再発抑制効果が期待できる。

4) 統合失調症に伴う抑うつ症状に有効である

統合失調症の抑うつ症状に対する効果を、CDSS 合計スコア、MADRS 合計スコア及び PANSS 不安/抑うつ症状スコアを用いて評価した。

国内 P3-J066 の投与 6 週後の CDSS 合計スコアは、ルラシドン 40 mg/日群でプラセボ群よりも低下し抑うつ症状の改善傾向が認められ、継続試験 (P3E-J067 試験) 移行後も効果が維持された。投与 6 週後の PANSS 不安/抑うつ症状スコアは、ルラシドン 40 mg/日群はプラセボ群より有意に低下し、抑うつ/不安症状の改善が認められた。また、継続試験 (P3E-J067 試験) 移行後も効果が維持された。国内 P3-J056 試験 (40 mg/

日、80 mg/日)では、投与6週後のPANSS不安/抑うつ症状スコアは、ルラシドンのいずれの投与群でもプラセボ群より低下し、抑うつ症状の改善傾向を示した。

海外P3-G229(40 mg/日、80 mg/日及び120 mg/日)及びP3-G231試験(40 mg/日、120 mg/日)では、投与6週後(LOCF)のMADRS合計スコアは、ルラシドンのいずれの投与群でもベースラインより低下したが、その程度はプラセボ群と同程度であった。一方、海外P2-G196(80 mg/日)及びP3-G233試験(80 mg/日、160 mg/日)では、投与6週後(LOCF)のMADRS合計スコアは、ルラシドンのいずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意に低下し、抑うつ症状の改善が認められた。また、これらの海外試験を併合解析した結果、ルラシドン群はプラセボと比較して有意な抑うつ症状の改善が認められた^{文献46)}。

なお、本剤は双極I型障害のうつ症状を対象とした国内外の臨床試験で有効性が検証されており、更に混合性うつ病(Major Depressive Disorder with Mixed Features)を対象とした臨床試験でも有効性が検証されている^{文献47)}。これらの検証試験の結果は、本剤がうつ症状に対して幅広い有効性を示すことを強く示唆している。

以上より、ルラシドン40及び80 mg/日の投与により統合失調症の精神症状への効果に加えて抑うつ症状が改善することが期待できる。

(2) 安全性

1) 体重増加のリスクが類薬と比較して同程度か低い

既存の抗精神病薬で注意すべき副作用である体重増加に関連する有害事象の発現割合は、国内短期、海外短期ではいずれもルラシドン群はプラセボ群と同程度であり、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなく、国内長期と海外長期で発現割合は大きく変わらなかった。投与前後の体重の変化では、用量の増加に伴い増加する傾向はあったものの増加の程度は小さく、臨床的に問題となる体重増加(7%以上)の割合はルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。また、これらの傾向は、国内試験と海外試験で同程度であり、国内外で差は認められなかった。長期投与では、ルラシドン群とクエチアピン群が同程度で、リスペリドン群が高かった。また、ルラシドン20及び40 mg/日群では体重増加傾向はみられず、ルラシドン80~160 mg/日群ではやや増加傾向がみられたもののオランザピン群やクエチアピン群より増加の程度は明らかに小さかった。このように、体重増加などの代謝系副作用がよく知られているオランザピン、クエチアピンと比べ、ルラシドンは体重増加のリスクが低かった。体重増加に関連する代謝系副作用(耐糖能異常及び脂質代謝異常)は、体重増加関連の有害事象と同様に、ルラシドン群の発現割合はプラセボ群と同程度であり国内外の試験で違いはなかった。長期投与試験の結果も同様に国内外で違いはなかった。

以上より、ルラシドンの体重増加のリスクはプラセボと同程度で、既存の抗精神病薬と同程度か低いことが示唆された。また、国内試験、海外試験で体重増加の割合は

同程度であったことから、発現リスクは国内外で大きな差はないと考える。

2) 体重増加リスクが低い治療を継続することが可能である

体重増加や糖代謝及び脂質代謝異常といった代謝系副作用の発現は定型抗精神病薬より非定型抗精神病薬の方が多く、現在でも統合失調症治療において問題となっている。

代謝系副作用は、それ自体が増悪する又は糖尿病などの関連疾患の発症に繋がることに加え、心血管疾患のリスク因子となり心血管疾患による死亡リスクを高める^{文献 13)}。更に、体重増加の発現はアドヒアランスを低下させて薬物治療を中断する要因の一つと言われている^{文献 16)-18)}。したがって、治療を継続する上で副作用の発現やアドヒアランスの低下を避けるために、体重増加の副作用はできるだけ軽減させる必要がある。また、統合失調症は服薬を中断すると極めて再発しやすい疾患であり、再発予防には薬物治療を継続し、アドヒアランスを低下させないことが重要となる。

以上のとおり、ルラシドンは体重増加のリスクはプラセボと同程度で、既存の抗精神病薬と同程度かより低いことが示唆されていることから、アドヒアランスを維持できることによって治療の継続が可能となり、抗精神病薬の中断による再発リスクを低減することが期待できる。

3) 本剤で注意すべき副作用

錐体外路症状関連の発現割合は短期投与（国内短期、海外短期、20～160 mg/日）ではルラシドン群の方がプラセボ群より高く、用量の増加に伴って高くなる傾向が見られたものの、長期投与（国内長期、海外長期、40～160 mg/日）で高くなることはなかった。また、錐体外路症状関連の有害事象の中で、国内外の短期試験、長期試験いずれでもアカシジアの発現割合が最も高く、錐体外路症状関連の有害事象の約半数で発現し、短期試験では用量の増加に伴って高くなる傾向が見られた。用量の増加に伴って発現割合が高くなった事象の多くは軽度又は中等度であり、抗パーキンソン病薬の使用や、ルラシドンの減量又は中止することによりおおむね対処可能と考えられた。自殺及び自傷行動は、国内外の臨床試験での自殺関連の有害事象の発現割合は低く、ルラシドンの投与によって統合失調症患者の自殺リスクが高まる可能性は低いと考えられた。しかし、臨床試験及び海外製造販売後では実際にルラシドンを投与した患者での自殺報告があり、ルラシドンとの因果関係が否定できない事象もあったことを踏まえ、添付文書（案）では、自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者では症状を悪化させるおそれがある旨を注意喚起する。

4) 肝機能障害、腎機能障害のある患者での血中薬物濃度上昇のリスク

ルラシドンを用いた第2相/3相試験では、肝疾患又は腎疾患を有する患者はいずれも対象から除外したため、該当患者での安全性情報は得られていない。臨床薬理試験では、肝機能障害のある被験者を対象とした HEP-G264 試験及び腎機能障害のある被験者を対象とした REN-G265 試験の結果、有害事象の発現割合は肝機能障害又は腎機能障害の重症度が増すに従って高くなることはなかった。しかし、HEP-G264 試

験、REN-G265 試験及び反復投与したときのシミュレーション結果から、肝機能障害又は腎機能障害のある患者ではルラシドンの血中濃度が上昇するおそれがあると考えられた。したがって、中等度以上の肝機能障害や腎機能障害を有する患者では、投与量の調整が必要と判断し、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する注意」の項で注意喚起する。

2.3.2.2 双極性障害うつ

(1) 有効性

1) うつ症状全般及び中核症状に対する効果

日本人での双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドン単剤での有効性を、国際共同試験である BP-P3-J001 試験で検証した。主要評価項目には投与 6 週後のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量を用いた。ルラシドン 20～60 mg/日群はプラセボ群に対し MADRS 合計スコアの有意な改善を示し、有効性が検証された一方、80～120 mg/日群では有効性が検証されなかった [ルラシドン 20～60 mg/日群とプラセボ群との差: -2.9 (調整 p=0.007)、ルラシドン 80～120 mg/日群とプラセボ群との差: -2.0 (調整 p=0.057)、MMRM]。また、副次評価項目である投与 6 週後の CGI-BP-S (Depression) 変化量において、プラセボ群と比べてルラシドン 20～60 mg/日群で有意な改善を示した (p=0.002、MMRM) ことから、実臨床においてもルラシドンによる治療効果を発揮できるものと考えられた。同じくルラシドン単剤での有効性を検討した海外試験である BP-P3-G236 試験で同様の結果が得られた。BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験の結果から、ルラシドン 20～60 mg/日は、双極性障害のうつ症状に対して、国内試験、海外試験いずれにおいても一貫して有効であることが確認され、日本人での有効性が示された。なお、ルラシドン 20～120 mg/日の Li/VPA 併用下の有効性は海外試験である BP-P3-G235 試験で検証された。

BP-P3-J001 試験の MADRS の評価項目別の結果からルラシドン 20～60 mg/日群は中核症状である MADRS-6 サブスケールスコアの各項目と睡眠減少でプラセボ群に対する改善を示し、MADRS-6 サブスケールスコアについてもルラシドン 20～60 mg/日群でプラセボ群に対する改善が見られた (p=0.001、MMRM)。このように、ルラシドンは中核症状を確実に治療することで双極性障害のうつ症状を改善することが示唆された。

2) 社会機能障害に対する効果

BP-P3-J001 試験において、ルラシドン 20～60 mg/日群の投与 6 週後 (LOCF) の SDS 合計スコア変化量はプラセボ群に対して大きかった。また、社会機能障害に寄与することが知られている不安症状の評価指標である HAM-A 合計スコア変化量もプラセボ群に対して大きかった。これらの効果は BP-P3-G236 試験でも示されており、ルラシドンの社会機能障害及び不安症状に対する効果は国内外で一貫して認められた。

3) 長期にわたる有効性

ルラシドンの長期投与による有効性を確認するために、BP-P3-J002 試験（日本以外：28 週間、日本：52 週間）を実施した。MADRS 合計スコアは低い値で維持され、ルラシドンのうつ症状に対する効果の減弱は認められなかった。YMRS 合計スコアも長期投与試験のベースラインから増加せず、躁症状の悪化も認められなかった。HAM-A 合計スコアや SDS 合計スコアも維持されていたことから、ルラシドンによる不安症状や社会機能障害に対する効果が持続することも示された。よって、BP-P3-J002 試験でルラシドンの長期投与時の有効性が確認された。海外試験である BP-P3E-G256 試験でも同様の結果で国内外で一貫した結果が認められ、更には Li/VPA 併用下での長期にわたる有効性も合わせて示された。また、再発・再燃抑制効果を評価した BP-P3-J296 試験、BP-P3-J002 試験からルラシドンは長期投与時の再発・再燃リスクが低い可能性が示唆され、この結果はルラシドンの長期投与試験での効果が持続することを支持するものと考えられた。以上から、ルラシドンの長期にわたる有効性が示された。

(2) 安全性

1) 代謝系副作用及び心血管系疾患のリスクが低い

代謝系有害事象のルラシドン投与による発現割合は全般的に低く、临床上大きな問題となる事象の報告はなく、代謝系の安全性リスクを上げる可能性は非常に低いと考えられた。更に、心臓障害、突然死、血栓症、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象でもルラシドンによる明らかな懸念はなく、投与前後の心電図検査で臨床的に意味のある変動はなかったことから、ルラシドンの心臓障害・心血管系に対する明らかな影響は認められなかった。

以上から、ルラシドンは代謝系副作用に加え、心血管系疾患のリスクが低いと考えられた。

2) 体重増加、鎮静及び傾眠のリスクが低いため、治療を継続しやすい

国内長期（非盲検、6 ヶ月・1 年以上）や海外長期（非盲検、6 ヶ月）、海外短期（Li/VPA 併用療法）で重度の体重増加や食欲亢進がみられたものの、国内外を問わず短期・長期試験ともにルラシドンによる投与終了時の体重の変化量に大きな変動はみられなかった。このことから、ルラシドンによる体重への明らかな影響は認められなかった。

また、鎮静関連として発現した有害事象は傾眠、鎮静、疲労及び過眠症であった。国内短期（単剤療法）ではルラシドンによる鎮静関連の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であった。また、重症度はほぼ軽度又は中等度で、国内長期（非盲検、6 ヶ月・1 年以上）でも同様であった。

以上から、ルラシドンは体重増加、鎮静や傾眠のリスクが低いため、治療をより継続しやすいと考えられた。

3) 錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連の有害事象は国内短期（単剤療法）でルラシドン投与による発現割合はプラセボより高く、低用量群より高用量群の方が高かった。錐体外路症状関連のほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度の事象にはアカシジアや落ち着きのなさがあった。国内長期（非盲検、6 ヶ月・1 年以上）も短期試験と同様に、重症度はほぼ軽度又は中等度で、重度の事象はアカシジアが最も多かった。これら国内試験の傾向は海外試験と同様であった。

国内短期、長期投与試験のいずれにおいてもルラシドンで発現したアカシジアの重症度はほとんどが軽度から中等度であり、重度のアカシジアを発現した 10 名は、未回復の 2 名を除き、ルラシドンの減量や投与中止、抗パーキンソン病薬の併用で軽快又は回復した。このように、ルラシドンによりアカシジアは発現するものの、おおむね対処可能と考えられた。

なお、実施した臨床試験においては遅発性ジスキネジアの発現割合は低く重度の報告はなかった。しかし、遅発性ジスキネジアは持続的かつ難治性の不随意運動であり、発現した場合は、まず抗精神病薬の減量又は中止を検討する必要があることから、添付文書（案）では、遅発性ジスキネジアの症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮する旨を注意喚起することとした。加えて、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、パーキンソン病患者では錐体外路症状が悪化するおそれがある旨を記載する。

また、ルラシドンの用法は、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験でのアカシジアの発現状況を考慮し、ルラシドンを 20 mg/日から投与開始した後、患者の症状をみながら慎重に 20 mg ずつ漸増する旨を添付文書（案）に明記する。

4) 自殺関連有害事象

ルラシドン投与による自殺関連有害事象の発現状況に明らかな懸念はなく、自殺念慮と自殺行動の重症度を評価する C-SSRS の結果から自殺リスクを増加する傾向も認めなかった。ルラシドン投与によって自殺・自傷関連行動のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。しかし、実際にルラシドンを投与した患者での自殺報告があり、ルラシドンとの因果関係が否定できない事象もあったこと、更に双極性障害患者は自殺・自傷関連行動のリスクが高い集団であることを踏まえ、添付文書（案）では自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者では症状を悪化させるおそれがある旨、加えて、双極性障害におけるうつ症状を有する患者にルラシドンを投与する場合には患者の状態や病態に応じて適切に用量調節する旨などを注意喚起する。

5) 肝機能障害、腎機能障害のある患者での血中薬物濃度上昇のリスク

ルラシドンを用いた第 2 相/3 相試験では、肝疾患又は腎疾患を有する患者はいずれも対象から除外したため、該当患者での安全性情報は得られていない。臨床薬理試験では、肝機能障害のある被験者を対象とした HEP-G264 試験及び腎機能障害のある被験者を対象とした REN-G265 試験の結果、有害事象の発現割合は肝機能障害又は腎機能障害の重症度が増すに従って高くなることはなかった。しかし、HEP-G264 試

験、REN-G265 試験及び反復投与したときのシミュレーション結果から、肝機能障害又は腎機能障害のある患者ではルラシドンの血中濃度が上昇するおそれがあると考えられた。したがって、中等度以上の肝機能障害や腎機能障害を有する患者では、投与量の調整が必要と判断し、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する注意」の項で注意喚起する。

2.4 ルラシドンの臨床上の位置付け

2.4.1 統合失調症

ルラシドンは、急性期統合失調症の中核症状である陽性症状、陰性症状ともに改善させ、長期投与による維持効果及び再発抑制効果がある。したがって、急性期から維持期まで投与可能であり患者の長期的な予後を改善することができる。更に、長期的には再入院リスクを低減することによって、入院費等の医療費を抑制することが期待できる。

また、統合失調症の陽性症状、陰性症状に加えて、本剤と受容体結合親和性が類似したセロトニン・ドパミンアンタゴニスト等の既存の抗精神病薬では十分に効果が得られない抑うつ症状を改善させることにより、社会機能や QOL を向上させることが期待できることから、患者の長期的な予後を改善することができる。

安全性の面では既存の抗精神病薬と比較して代謝系副作用のリスクが低く、体重増加やそれに関連する耐糖能異常、脂質異常による疾病の罹患又は悪化するリスクが低くなり、忍容性の観点から長期投与が可能となる。また、体重増加等の代謝系副作用はアドヒアランスの低下につながることから、アドヒアランスが向上することで長期間にわたって治療を継続することが可能となる。更に、体重増加等の副作用の問題で他剤から切り替える場合にも、切り替え後の治療中止のリスクは高くなく、継続して投与することができる。したがって、ルラシドンは忍容性及びアドヒアランスの両観点から長期投与が可能であり、統合失調症の長期的な予後を管理できる。

ルラシドンの用量増加に伴い錐体外路症状の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、発現した錐体外路症状の多くは軽度又は中等度であり、抗パーキンソン病薬によって治療できるためリスク管理可能である。また、肝機能障害又は腎機能障害のある患者への使用に関しては、添付文書（案）上で注意喚起することにより管理可能である。

以上のことから、ルラシドンは急性期の統合失調症に有効で再発抑制効果があり、長期投与が可能であること、抑うつ症状をコントロールできるなどの既存治療に対する総合的なベネフィットが、観察された錐体外路症状など管理可能で既存治療でも認識されているリスクを上回っていることから、ルラシドンは統合失調症の第一選択薬の一つとして治療の選択肢を広げ患者の社会機能の回復に寄与できる薬剤であると考えられる。

2.4.2 双極性障害うつ

BP-P3-J001 試験において、日本人での双極性障害のうつ症状に対するルラシドン 20～60 mg/日の有効性が検証された。また、既存薬はうつ症状の中核症状又は社会機能障害に対す

る効果が明確でないのに対し、ルラシドンがうつ症状の中核症状に有効で、不安症状や社会機能障害を改善することを確認できた。継続投与試験である BP-P3-J002 試験でルラシドンを長期投与したときにこれらの効果が持続することが示された。安全性プロファイルもこれまでの海外試験と同様、大きな問題はなかった。したがって、ルラシドンは日本人においても双極性障害のうつ症状に有効で、臨床上問題となる代謝系副作用のリスクが低く、また長期投与での安全性上の懸念が少ない薬剤であると考えられた。また、体重増加のみならず長期投与を妨げる鎮静や傾眠のリスクが低いため治療を継続しやすく、社会復帰もしやすいと考えられる。更に、ルラシドンは、3 用量で用量を調整可能であるため、患者の症状に合わせて用量を最適化できるとともに、安易な薬剤の切り替えや多剤併用を避けることができると考えられた。ルラシドンで見出された安全性の懸念については、添付文書（案）で注意喚起することで管理可能と考えた。

ルラシドンの臨床的位置づけを考察するため既存薬の国内検証試験成績と比較した。その結果、ルラシドンはオランザピン、クエチアピン徐放錠と同等の有効性を示し、臨床的意義が大きいと考えられた。また、number needed to treat (NNT)、number needed to harm (NNH) 及び likelihood to be helped or harmed (LHH) を用いた検討から、これらの薬剤と比べてルラシドンのベネフィット/リスクのバランスが優れていることが示唆された。

以上から、双極性障害のうつ症状に対する急性期並びに長期治療において、ルラシドンの日本人での有効性及び安全性が示された。ルラシドンは本邦において双極性障害のうつ症状を改善する新たな治療選択肢となるだけでなく、患者を早期に社会機能回復に導く治療薬として大きな貢献が期待される。

3. ルラシドンの開発の経緯

開発の経緯を図 1.5-2～図 1.5-4 に示した。

3.1 品質に関する試験

(1) 原薬

ルラシドン塩酸塩は白色から淡黄色の粉末であり、明確な融点を示さず、約 253°C で分解する。吸湿性は認められず、水に極めて溶けにくく、各種 pH の緩衝液に対する溶解度は酸性側で大きい。また、結晶多形の存在は確認されていない。これらの物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析の結果、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号）に基づいて規格及び試験方法を設定した。

安定性試験は「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号）に準拠し、長期保存試験（25°C/60%RH）、加速試験（40°C/75%RH）及び苛酷試験（温度、湿度、光及び強制分解）を実施して安定性を評価した。長期保存試験では 36 箇月までの安定性を確認している。

(2) 製剤

市販予定製剤である 20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠及び 80 mg 錠は [] を採用し、 [] の有する [] を [] 目的でフィルムコーティング錠とした。20 mg 錠、40 mg 錠及び 80 mg 錠は、医療現場において利便性を高めるため、割線を有する製剤とした。

規格及び試験方法は、原薬の物理的・化学的性質、製剤の実測値、安定性試験の成績及びロット分析の結果、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。

安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）に準拠し、市販予定製剤と同一処方量の製剤（ [] のみ [] を [] ）について長期保存試験（25°C/60%RH）、加速試験（40°C/75%RH）及び苛酷試験（温度、湿度及び光）を実施して安定性を評価した（苛酷試験は 20 mg 錠、40 mg 錠及び 80 mg 錠のみ実施）。

20 mg 錠、40 mg 錠及び 80 mg 錠は、長期保存試験で 36 箇月までの安定性を確認した。なお、当該試験に用いた製剤は、 [] の [] として [] の [] で [] した製剤ではなく、かつ、 [] は [] を [] であったため、機構の助言を受け、 [] は [] で [] した製剤で追加の安定性試験（ [] ）を実施し、 [] 箇月までの安定性を確認した。一方、 [] 及び [] は、 [] で [] した [] （ [] ）で追加の安定性試験（ [] ）を実施中であり、 [] 箇月まで継続して試験を実施する予定である。

一方、 [] は、 [] で [] した製剤を用いて、長期保存試験で [] 箇月までの安定性を確認しており、 [] 箇月まで継続して試験を実施する予定である。

3.2 非臨床試験の概略

3.2.1 薬理試験の概略

3.2.1.1 薬効薬理試験

ルラシドンの薬理学的特性を明らかにするため、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 行動薬理試験を実施した。放射性リガンドを用いた *in vitro* での脳内各種受容体に対する結合親和性の検討において、ルラシドンはドパミン D_{2L} 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体だけでなく、5-HT₇ 受容体にも高い結合親和性を示したことが特長的であった。次いで 5-HT_{1A}、アドレナリン α_{2C} 受容体の順で結合親和性が高かった。また、ヒスタミン H₁ やムスカリン M₁ を含むその他の脳内受容体や各種イオンチャネル（Ca²⁺、K⁺及び Na⁺）への結合親和性は低い又は示さなかった。動物モデルを用いた *in vivo* での D₂ 及び 5-HT 受容体に関する行動薬理学的評価において、ルラシドンはメタンフェタミン、トリプタミン等を用いたドパミン/5-HT 誘発行動（症状）の抑制作用を示したことから、他の非定型抗精神病薬で示唆されているドパミン D₂ 及び 5-HT₂ 受容体の拮抗作用と関連した抗精神病作用を有することが期待される。

受容体機能活性の検討では、ドパミン D_{2L} 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体への拮抗作用を *in*

in vitro 試験にて確認しており、*in vivo* での反復投与試験におけるドパミン受容体感受性への影響はハロペリドールに比べて弱いと推察された。また、ルラシドンは 5-HT₇ 受容体と 5-HT_{1A} 受容体に対して、それぞれ *in vitro* での拮抗作用と部分作動作用を示し、*in vivo* での検討で、5-HT_{1A} 受容体作動薬である 8-OH-DPAT の体温低下作用を増強した。5-HT₇ 受容体拮抗作用や 5-HT_{1A} 受容体作動性と関連する作用として、認知機能及び抑うつ・不安症状に関する動物モデルを用いた行動薬理学的評価を行ったところ、ルラシドンは単独投与で認知機能（学習/記憶）の障害を惹起せず、薬剤性認知機能障害の回復効果を示し、抗うつ薬や抗不安薬と同等またはそれ以上の抗うつ・抗不安作用を示した。これらの作用は、いずれも抗精神病作用と同程度の用量で認められ、5-HT₇ 受容体欠損マウスや拮抗薬等を用いた種々の公表論文の結果において 5-HT₇ 受容体や 5-HT_{1A} 受容体を介することが支持された。

その他の薬理作用として、ラット前頭皮質細胞外のドパミン量が増加し、5-HT 量の変化がないことをマイクロダイアリシスにより確認した。その他、公表論文ではラット前頭皮質細胞外でドパミンに加えグルタミン酸やアセチルコリンの濃度も増加させること、ラット大脳皮質の NMDA 受容体 NR2 サブユニットの細胞表面発現を増加させて錐体神経細胞の興奮性シナプス後電位を増強させること、ラット前頭皮質及び海馬での BDNF の発現レベルを増加させること等、認知機能改善作用や抗うつ・抗不安作用を支持する結果が報告されている。

3.2.1.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験では、*in vitro* 試験において、副作用に関連するヒスタミン H₁ やムスカリン M₁ を含むその他の脳内受容体や各種イオンチャネル（Ca²⁺、K⁺及び Na⁺）への親和性が低い又はないことを示した。錐体外路系副作用、中枢抑制作用を評価するために行った *in vivo* の検討では、他の抗精神病薬と比べて弱い又は同程度の作用を示した。

主要代謝物（ヒトに ¹⁴C 標識ルラシドンを投与した時、血清中の総放射能 AUC の 10% 以上）である ID-20219 及び ID-20220 は、いずれもドパミン、5-HT、アドレナリン類縁受容体をはじめとした脳内各種受容体への親和性が非常に低く（IC₅₀>1000 nmol/L）、薬効薬理作用を示す投与量付近では *in vivo* での薬理作用に寄与しないと推察された。

水酸化代謝物である ID-14283 及び ID-14326 は、ルラシドンと同様の脳内各種受容体結合特性、機能活性を示し、静脈内投与により *in vivo* の動物モデルにおいて薬剤誘発性行動を抑制した。なお、ID-14283 及び ID-14326 はいずれも微量代謝物（ヒトに ¹⁴C 標識ルラシドンを投与した時、血清中の総放射能 AUC の 2.8% 以下）であった。

3.2.1.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、*in vitro* 及び *in vivo* モデルを用いて中枢神経系、心血管系、呼吸系、自律神経系、内分泌系、泌尿器系、消化器系及び平滑筋に及ぼす作用を評価した。また、薬理活性を示すいくつかの代謝物についても安全性薬理評価を実施した。

ルラシドンには、主に内分泌系及び心血管系に対する作用が認められた。心血管系に対す

る作用として、QTc 延長作用を示したが、安全域は以下のとおりであり、臨床使用において心臓再分極を延長する可能性は低いと考えられた。また、内分泌系に対する作用として、ラットにおいて ACTH 及びコルチコステロン濃度を増加させたが、これらの作用はハロペリドールでみられる作用と同程度以下であった。

hERG 電流試験において、IC₅₀ 値はヒト 160 mg/日での血中最大薬物濃度（非結合型）と比較して 120 倍以上の乖離度を示した。また、イヌ 4 週間及び 39 週間反復投与試験において、QTc 間隔延長に対する無毒性量は、試験期間（及び総投与回数）の増加に伴って 100 mg/kg/日から 30 mg/kg/日に低下したが、39 週間反復投与時の無毒性量（30 mg/kg/日）は、ヒト 160 mg/日の最高血清中濃度(C_{max})と比較して約 5 倍の安全域であった。これらのことから、臨床使用においてルラシドンが QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、2つの活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の安全域はルラシドンより高かった。

3.2.2 薬物動態試験の概略

薬物動態試験として、ルラシドンの動物での体内動態を検討するため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに、ルラシドン投与して、吸収・分布・代謝・排泄について検討した。また、たん白結合、血球移行性、代謝に関与する CYP の同定、CYP 酵素誘導、膜透過や肝取り込みにおけるトランスポーターの関与、CYP 阻害及びトランスポーター阻害について、*in vitro* の系で検討した。

動物に経口投与後、ルラシドンは速やかに吸収され、全身に速やかに分布して（高いメラニン親和性）、広範囲に複雑で多種多様な代謝（水酸化、開裂、S-酸化、S-メチル化）を受け、代謝物として胆汁を介して糞へ排泄されることが明らかとなった。消化管からの吸収率は比較的良好であるが、代謝の初回通過効果が大きいため、生物学的利用率は低く、0.35% - 12%であった。ヒトでの代謝には、主として CYP3A4 が関与しており、臨床において CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用には留意が必要と考えられた。また、ヒト特有代謝物は認められず、ヒトの主要代謝物（ID-20219 及び ID-20220）の曝露を動物での毒性試験では上回っており、適切な安全性評価ができていたことが確認された。ルラシドンは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが明らかとなり、臨床においてこれらの阻害剤と併用された場合でも、ルラシドン体内動態は影響を受けないと推察された。またルラシドンは、CYP 誘導能はないものの、各種 CYP やトランスポーターへの *in vitro* 阻害ポテンシャルは有するが、臨床においてそれらを阻害することに基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

3.2.3 毒性試験の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験を実施した。一部の反復投与毒性試験及びがん原性試験ではトキシコキネティクス（TK）を実施した。動物種としてマウス、ラット、イヌ、サル、ウサギを用いた。上述の試験のほかに、依存性試験、抗原性試験、心毒性試験及び光毒性試験を実施した。

反復投与毒性試験で認められた主な変化は、血清中プロラクチン濃度の上昇に起因する中枢神経系を介した内分泌系の変化で、雌ラットの長期反復投与試験では、骨、副腎、下垂体及び生殖器への影響が認められた。投与期間終了後の休薬により、骨への影響を除いて回復性が示された。また、マウス及びラットのがん原性試験では、乳腺及び下垂体の腫瘍の発現頻度の増加が認められ、血中プロラクチン濃度の上昇が関連すると考えられた。これらの変化はドパミン D₂受容体遮断作用を有する抗精神病薬を投与されたげっ歯類に認められる特有の変化である。

遺伝毒性について、ルラシドンは細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さず、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で染色体異常を誘発しなかった。

ルラシドンの生殖発生毒性について、雄の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg/日、雌の生殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。また、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、それぞれ投与された 25 及び 50 mg/kg/日の用量まで催奇形性は認められなかった。

ルラシドンの血清中濃度評価において、毒性発現とルラシドン曝露量との関係性を評価し、C_{max} 及び AUC からルラシドンの安全性が適切に評価されたことが示された。生殖発生毒性試験に関しては、胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験における高用量を投与したときのルラシドンの血清中濃度を毒性試験終了後に評価したが、雌雄の親動物に毒性が認められた条件で評価されたことから、適切な投与量で評価されたと判断した。

ヒトにおける主要な 2 代謝物 ID-20219 及び ID-20220 は、主な反復投与毒性試験が終了した後にマウス、ラット及びイヌを用い、ルラシドンを 2 週間反復経口投与して血清中濃度を評価した。マウス、ラット及びイヌにおけるこれらの代謝物の AUC は、海外臨床試験においてヒトに 120 mg/日の用量で投与したときの定常状態における曝露量と同等以上であった。ID-20219 及び ID-20220 の *in vitro* 復帰突然変異試験 (Ames 試験) を実施しなかったが、がん原性試験における最高用量である 650 mg/kg/日、及び小核試験における最高用量である 2000 mg/kg をマウスに強制経口投与した TK 試験において、ID-20219 及び ID-20220 が適切に曝露されていることを確認した。また、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、これら 2 代謝物を含むヒト代謝物の存在が確認され、S9 mix 存在下におけるルラシドンの Ames 試験においても、これら 2 代謝物が存在すると考えられた。更に、海外臨床試験においてヒトに 120 mg の用量を投与したときの曝露量に基づき、これらの主要な 2 代謝物の安全性評価は適切に実施されたと考えられた。

不純物安全性評価については、ルラシドンの原薬及び製剤に認められた不純物は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン Q3A(R)及び Q3B(R)で規定された安全性確認の必要な閾値を下回るため、安全性を確認するための試験を実施しなかった。

3.3 臨床試験の概略

ルラシドンの承認申請に使用する臨床試験パッケージのうち、統合失調症の評価資料としたすべての国内臨床試験と海外 10 試験(プラセボ対照試験第 2 相 2 試験、第 3 相 4 試験、長期 3 試験及び臨床薬理 1 試験)の開発経緯及び概略を記述する。

また、双極性障害うつの評価資料として、双極性障害患者対象試験である国内 3 試験と海外 2 試験(プラセボ対照試験第 3 相試験)の開発経緯及び概略を記述する。なお、第 1 相試験、臨床薬理試験及び統合失調症患者対象の国内 3 試験(プラセボ対照第 3 相試験)については、統合失調症及び双極性障害うつの評価資料を兼ねている。

3.3.1 統合失調症

3.3.1.1 国内

(1) 第 1 相試験(単回投与試験: SAD-J019 試験、添付資料 5.3.3.1.01)

(食事の影響試験#1: FE-JP12 試験、添付資料 5.3.1.1.01)

(反復投与試験: MD-JP13 試験、添付資料 5.3.3.1.02)

(食事の影響試験#2: FE-J054 試験、添付資料 5.3.3.4.01)

第 1 相試験は安全性、薬物動態及び臨床薬理学的特性を確認することを目的とし、19 年に健康成人男性を対象とした単回投与試験及び反復投与試験を実施した。また、食事の影響検討試験は、ルラシドンの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性について検討することを目的に、健康成人男性を対象として臨床初期製剤と市販製剤での 2 試験を実施した。ルラシドンは非臨床試験の結果から食後投与で曝露が大きく上昇することが示されたため、食後投与で実施した。食事の影響試験#1 でも食後投与で大きく曝露が上昇することが示されたことから、以後の臨床試験では基本的な投与方法を食後投与とした。抗精神病薬は、健康成人に統合失調症患者の有効性が認められている用量まで投与すると薬理作用に基づき眠気、倦怠感及び錐体外路症状などが出現し、忍容性が十分でないことが一般的である。このため、ルラシドンの投与量が 40 mg を超える用量で臨床薬理試験を実施する場合は統合失調症患者を対象に実施した。

1) SAD-J019 試験

健康成人男性にルラシドン 0.1~30 mg を単回経口投与した。延べ 54 名が組み入れられ、ルラシドンが投与された述べ 42 名を薬物動態解析対象とした。

未変化体の血清中濃度はいずれの投与量でも約 2 時間(中央値)で t_{max} に達した後、2 相性で低下した。 C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。ルラシドンと同様の薬理作用(ドパミン D_2 作用、セロトニン 5-HT_{2A} 作用)を示す代謝物(ID-14283、ID-14326)の血清中濃度はいずれの投与量でも投与後 2~3 時間(中央値)で t_{max} に達した後 2 相性で低下した。 C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。ID-14283 の C_{max} は未変化体の約 13~22%、AUC は約 21~29%であった。ID-14326 の C_{max} は未変化体の約 1.2~2.4%、AUC は約 4.0%以下であった。未変化体、ID-14283 及び ID-14326 の尿中排泄量は投与量にかかわらず非常に少量で、尿中排泄率は投与

後 48 時間までに投与量に対して未変化体は 0.2%以下、ID-14283 は 0.4%以下、ID-14326 は 0.1%未満であった。

内田・クレペリン検査では10及び30 mg投与で明らかな作業量抑制作用がみられ、抑制作用は投与量の増加に伴い強くなった。タッピング検査では、タップ数の変化パターンに対するルラシドン投与の影響はみられなかった。

安全性については、ルラシドン 0.1~30 mg の単回投与で処置を必要とする精神身体症状に対する有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の異常（治験薬との因果関係が否定されないもの）は発現しなかった。また、脳波検査、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査でも異常はみられず、30 mg までの良好な忍容性を示した。

2) MD-JP13 試験

健康成人男性にルラシドン 10 mg/回を1日2回朝夕7日間反復投与した。11名が組み入れられ、ルラシドン投与群8名のうち中止した1名を除く7名を薬物動態解析対象とした。

血清中未変化体濃度は初回投与約1.5時間後（中央値、以下同様）に最高値に達した。反復投与3日目以降6日目までの投与前2時間値はほぼ同程度であり、最終投与（7日目）47時間後には定量下限（0.02 ng/mL）未満に低下したことから、臨床上問題となる蓄積性はないと考えられた。血清中未変化体の薬物動態パラメータについて、初回投与後（1日目）と最終投与後（7日目）を比較すると、 t_{max} は1.5及び1.0時間（中央値）、 C_{max} は1.26倍（平均値）でほぼ同様であったが C_{min} （朝の投与後9時間値）は最終投与後が初回投与後の約4.5倍高かった。尿中未変化体及び代謝物の1日投与量当たりの尿中排泄率に著しい変動は認められず、反復投与による排泄への影響はみられなかった。

いずれの心理作業検査でも投与前後で明らかな変動はみられず、ルラシドン 10 mg、1日2回7日間反復投与による明確な影響は認められなかった。

安全性について、プロラクチン上昇の有害事象がルラシドン投与の全被験者に発現したが、臨床的に問題となるものではなかった。ルラシドン 10 mg、1日2回7日間の反復投与で処置を必要とする有害事象は発現せず、良好な忍容性を示した。

3) FE-JP12 試験

健康成人男性に、ルラシドン 20 mg をクロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与した。16名にルラシドンが投与され、全て薬物動態解析対象とした。

空腹時投与に対して食後投与では未変化体の C_{max} は平均値（以下同じ）で約4.0倍、 AUC_{0-48} は約3.0倍に増大した（ $p<0.001$ ）、 t_{max} は変わらず、 $t_{1/2}$ は食後投与の方が長かった。

安全性については、血清中プロラクチン濃度の上昇がほぼ全被験者でみられ、心電図関連の治験薬との関連性が否定できない有害事象として、心室性期外収縮3連発が1件、心室性期外収縮3個の多源性が1件、房室ブロックが1件認められた。発現した有害事象はすべて処置を必要とせず、最終観察時には消失、回復又は臨床上問題

ないことが確認された。有害事象の発現について食後投与と空腹時投与で差はみられなかった。

4) FE-J054 試験

健康成人男性に、ルラシドン 40 mg をクロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与した。12 名が試験に組み入れられ、ルラシドン投与され、12 名を薬物動態解析対象、第 2 期開始前に中止した 1 名を除く 11 名を薬物動態評価対象とした。

空腹時投与に対して食後投与では未変化体の C_{max} は平均値(以下同じ)で約 2.4 倍、 AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 1.7 倍に増大したが、 t_{max} は食事の影響を受けず、 $t_{1/2}$ は 1.4 倍であった。

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

(2) 前期第 2 相試験 (P2-J016 試験、添付資料 5.3.5.2.01-S)

相談 () (表 1.5-1 参照) 、国内の前期第 2 相試験は、疾病及び関連保健問題の国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) で統合失調症と診断された患者を対象に、20~80 mg/日の用量範囲で漸増漸減法により 8 週間投与した。有効性の主要評価項目は Brief of Psychiatric Rating Scale (BPRS) 及び Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

69 名が組み入れられ、45 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS に採用されたのは 65 名であった。投与 8 週間後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量は -4.7 ± 11.7 ($-7.6 \sim -1.8$) [Mean \pm SD (95%信頼区間)、以下同様]、投与終了時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は -7.4 ± 17.7 ($-11.9 \sim -2.9$) であり、95%信頼区間から判断して、BPRS、PANSS とも合計スコアがベースラインから有意に低下した。

安全性解析対象集団は 69 名であった。有害事象は 94% (65/69 名) に発現し、最も多かったのは不眠症であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 3 名に 4 件発現し、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったものは、悪性症候群、血中ブドウ糖増加及び痙攣の 3 件 (2 名) であった。

(3) 後期第2相試験 (P2-J001 試験、添付資料 5.3.5.1.03-S)

P2-J001 試験では、XXXXXXXXXX相談 (XXXXXX) (表 1.5- 1 参照) XXXXXXXXXX、統合失調症に対するルラシドンの有効性の用量反応関係を検討する目的で、ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は ICD-10 診断基準による統合失調症患者で、20、40 又は 80 mg/日を 8 週間投与した。主要評価項目は、投与終了時の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、主要な解析は最大対比法とした。

合計 208 名 (20 mg/日群 71 名、40 mg/日群 72 名及び 80 mg/日群 65 名、以下同様) がランダム化され、123 名 (41、50 及び 32 名) が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 195 名 (65、72 及び 58 名) であった。投与終了時の BPRS 合計スコア変化量及び PANSS 合計スコア変化量の用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった。また、投与 8 週間後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、20 mg/日群で -2.1 ± 12.5 ($-5.2 \sim 1.0$) [Mean \pm SD (95%信頼区間)、以下同様]、40 mg/日群で -5.9 ± 9.2 ($-8.1 \sim -3.8$) 及び 80 mg/日群で -3.0 ± 9.5 ($-5.5 \sim -0.5$)、PANSS 合計スコア変化量はそれぞれ -3.4 ± 19.7 ($-8.3 \sim 1.6$)、 -7.8 ± 14.4 ($-11.2 \sim -4.5$) 及び -3.8 ± 14.0 ($-7.5 \sim -0.1$) であり、40 及び 80 mg/日群では BPRS 及び PANSS の合計スコアがベースラインから有意に低下したことから、ルラシドンの 40 及び 80 mg/日での有効性が示唆された。

安全性解析対象集団は 200 名 (67、72 及び 61 名) であった。有害事象の発現割合は、20 mg/日群 90% (60/67 名)、40 mg/日群 83% (60/72 名)、80 mg/日群 89% (54/61 名) で、最も多かったのは統合失調症 (原疾患の悪化) 以外ではいずれの群も不眠症であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 7 名に発現したが、20 mg/日群の痙攣以外はルラシドンとの因果関係は否定された。

(4) 第3相試験 (P3-J002 試験、添付資料 5.3.5.1.01-S)

(P3-J056 試験、添付資料 5.3.5.1.02-S)

(P3-J066 試験、添付資料 5.3.5.1.17-S)

1) P3-J002 試験

医薬品XXXXXXXXXX相談 (XXXXXX) 及び医薬品XXXXXXXXXX相談 (XXXXXX) (表 1.5- 1 参照) XXXXXXXXXX、統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本、台湾及び韓国の国際共同試験として、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は精神疾患の診断・統計マニュアル改訂第 4 版 (DSM-IV) 診断基準による統合失調症とした。プラセボ、ルラシドン 40、80 mg/日 (開始用量を 40 mg/日とし 2 週間の漸増期の後 3 週目より 80 mg/日の固定用量) 又はリスペリドン 4 mg/日 (開始用量を 2 mg/日とし 2 週間の漸増期の後 3 週目より 4 mg/日の固定用量) を 6 週間投与した。主要評価項目は LOCF 法を用いた投与終了時 (投与 6 週間後 LOCF) の PANSS 合計スコアの投与終了時のベースラインからの変化量とし、主要な解析は最大対比法とした。

合計 460 名 (プラセボ群 133 名、40 mg/日群 131 名、80 mg/日群 131 名及びリスペ

リドン群 65 名、以下同様) がランダム化され、このうち 304 名 (83、87、83 及び 51 名) が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 447 名 (129、125、129 及び 64 名) であった。最大対比法ではルラシドンのプラセボに対する優越性は検証されなかった。また、投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (LS mean、以下同様) は、プラセボ群では -2.5 (95%信頼区間: -5.9~0.9)、ルラシドン 40 mg/日群で -6.1 (95%信頼区間: -9.5~-2.6)、80 mg/日群で -4.3 (95%信頼区間: -7.7~-0.9) 及びリスペリドン群では -7.1 (95%信頼区間: -11.9~-2.3) であった。また、変化量のプラセボ群との差 (LS mean、以下同様) は、ルラシドン 40 mg/日群で -3.5 (95%信頼区間: -8.4~1.3、 $p=0.149$)、80 mg/日群で -1.8 (95%信頼区間: -6.6~3.0、 $p=0.462$)、リスペリドン群で -4.6 (95%信頼区間: -10.5~1.2、 $p=0.122$) であった。結論として、ルラシドンの有効性は検証されなかった。本試験では急性期の統合失調症を組み入れるための基準を設定していなかったため、薬効を適切に評価できないと思われる被験者が多数ランダム化されたと考えられた。

安全性解析対象集団は 455 名 (132、127、131 及び 65 名) であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 76.5% (101/132 名)、ルラシドン 40 mg/日群 82.7% (105/127 名)、80 mg/日群 78.6% (103/131 名)、リスペリドン群 81.5% (53/65 名) で、主な有害事象は、プラセボ群、ルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群では、統合失調症 (原疾患の悪化) 及び不眠症であり、リスペリドン群では便秘及び統合失調症 (原疾患の悪化) であった。本治験で 1 名 (突然死; ルラシドン 80 mg/日群) が死亡した。この突然死は、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10 名 (6.3%)、40 mg/日群 8 名 (6.3%)、80 mg/日群 7 名 (5.3%)、リスペリドン群 2 名 (3.1%) に発現した。最も多く報告された重篤な有害事象は統合失調症 (原疾患の悪化) であり、ルラシドン群でその他に報告された重篤な有害事象は、40 mg/日群では嚥下性肺炎及び蜂巣炎であり、80 mg/日群では突然死、痙攣、上腹部痛、悪心、嘔吐及び皮膚裂傷であった。蜂巣炎及び皮膚裂傷を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。突然死を除く重篤な有害事象はいずれも治験終了時までには回復又は消失した。

2) P3-J056 試験

医薬品 [] 相談 ([]) 及び医薬品 [] 相談 ([]) (表 1.5-1 参照) []、統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本、台湾、韓国及びマレーシアの国際共同試験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR 診断基準による統合失調症患者とし、P3-J002 試験で薬効を適切に評価できない患者 (例: 重症度が低い、急性期の症状を呈していない) が多く組み入れられたことを踏まえ、本試験では急性期の統合失調症患者を組み入れるための基準を設定した。プラセボ、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日 (開始用量を 40 mg/日とし 1 週間後に 80 mg/日に漸増) を 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量と

した。治療群、評価時期、施設、PANSS 合計スコアのベースライン及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM 法を用いて、プラセボ群と比較した。

合計 457 名（プラセボ群 152 名、ルラシドン 40 mg/日群 150 名及びルラシドン 80 mg/日群 155 名、以下同様）がランダム化され、このうち、332 名（110、106 及び 116 名）が治験を完了した。mITT は 439 名（142、145 及び 152 名）で、開鍵後に追加された解析対象集団である ITT は 450 名（148、148 及び 154 名）であった。

mITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群で-13.1（95%信頼区間：-16.53~-9.74）、ルラシドン 40 mg/日群で-17.9（95%信頼区間：-21.27~-14.52）、80 mg/日群で-17.3（95%信頼区間：-20.63~-14.04）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群で-4.8（95%信頼区間：-9.52~0.00、p 値=0.050）、80 mg/日群で-4.2（95%信頼区間：-8.91~0.50、p 値=0.080）であった。40 mg/日群では p 値は有意水準と等しくプラセボに対して改善が認められ、80 mg/日群ではプラセボに対して改善傾向が認められた。ITT での投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）はプラセボ群で-11.9（95%信頼区間：-15.30~-8.57）、ルラシドン 40 mg/日群で-17.7（95%信頼区間：-21.10~-14.34）、80 mg/日群で-16.8（95%信頼区間：-20.06~-13.48）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群で-5.8（95%信頼区間：-10.52~-1.05、p 値=0.017）、80 mg/日群で-4.8（95%信頼区間：-9.51~0.16、p 値=0.043）であり、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日では統計学的に有意な改善が認められた。これらの結果を総合的に勘案し、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日の有効性が確認されたと考えられた。

安全性解析対象集団は 455 名（それぞれ 151、150 及び 154 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.2%（97/151 名）、40 mg/日群 68.7%（103/150 名）及び 80 mg/日群 69.5%（107/154 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。主な有害事象は、プラセボ群では統合失調症、頭痛及び便秘、ルラシドン 40 mg/日群では頭痛及び便秘、80 mg/日群ではアカシジア及び悪心であった。40 mg/日群及び 80 mg/日群での発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象はアカシジア、嘔吐及び傾眠であり、アカシジアはルラシドンの投与量の増加に従って発現割合が高くなった。

死亡した被験者はなかった。ルラシドン群で発現した重篤な有害事象は統合失調症及び精神病性障害であり、いずれも原疾患の悪化に関連した事象であった。統合失調症は 40 mg/日群で 3 名、80 mg/日群で 3 名、精神病性障害は 40 mg/日群で 1 名に発現した。

3) P3-J066 試験

医薬品 [] 相談 ([]) 及び医薬品 [] 相談 ([]) (表 1.5-1 参照) []、統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナの国際共同試

験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR 診断基準による統合失調症患者とし、P3-J056 試験で有効性を検証できなかった要因の分析に基づき海外第 3 相試験の被験者に近似した本剤の有効性評価に最適な被験者を対象とした。プラセボ又はルラシドン 40 mg/日を 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。治療群、評価時期、施設、PANSS 合計スコアのベースライン値及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM 法を用いて、プラセボ群と比較した。

合計 483 名（プラセボ群 236 名、ルラシドン群 247 名、以下同様）がランダム化され、このうち、6 週間の治療期を完了した被験者は 375 名（176、199 名）であった。有効性の主たる解析対象集団である ITT は 478 名（233、245 名）、安全性解析対象集団は 482 名（235、247 名）であった。

ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）はプラセボ群で-12.7（SE：1.15）、ルラシドン群で-19.3（SE：1.10）であった。プラセボ群との変化量の差は-6.6（95%信頼区間：-9.7～-3.5、p 値<0.001）であり、統計学的に有意な改善が認められた。

安全性解析対象集団での有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.1%（120/235 名）及びルラシドン群 47.0%（116/247 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、プラセボ群 24.3%（57/235 名）及びルラシドン群 27.9%（69/247 名）であり、ルラシドン群でプラセボ群より高かった。主な有害事象は、プラセボ群では不眠症、統合失調症（原疾患の悪化）及び不安、ルラシドン群では頭痛、不眠症及び統合失調症（原疾患の悪化）であった。ルラシドン群での発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象はアカシジア、傾眠、浮動性めまい、腹部不快感及び無力症であった。

死亡した被験者はなかった。ルラシドン群で発現した重篤な有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）2 名であり、このうち 1 名で治験薬との因果関係が否定されなかった。最も多くみられた治験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも統合失調症であり、発現割合はルラシドン群（2.8%）よりプラセボ群（4.7%）で高かった。

- (5) 長期投与試験（P2E-J036 試験、添付資料 [5.3.5.2.02-S](#)）
（LTS-J048 試験、添付資料 [5.3.5.2.03-S](#)）
（P3E-J057 試験、添付資料 [5.3.5.2.10-S](#)）
（P3E-J067 試験、添付資料 [5.3.5.2.11-S](#)）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、4 つの無対照非盲検試験を実施した。

1) P2E-J036 試験

P2-J001 試験を完了した統合失調症患者を対象として、20～80 mg/日の用量範囲で漸増漸減法により 52 週間投与した（投与期間は P2-J001 試験との通算）。80 mg/日の

投与でも症状に悪化がみられ、かつ、問題となる有害事象が認められない場合は、120 mg/日までの増量を可とした。有効性の主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 52 週後の LOCF）の P2-J001 試験のベースラインからの BPRS 及び PANSS 合計スコア変化量とした。

P2-J001 試験を完了した 123 名のうち 102 名が組み入れられ、63 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 99 名であった。BPRS 合計スコア変化量は -8.4 ± 12.6 ($-10.9 \sim -5.9$) [Mean \pm SD (95%信頼区間)、以下同様]、PANSS 合計スコア変化量は -12.3 ± 21.5 ($-16.6 \sim -8.0$) であり、95%信頼区間から判断して、BPRS、PANSS とも合計スコアが先行試験（P2-J001 試験）のベースラインから有意に低下した。

安全性解析対象集団は治験薬を投与された 99 名であった。有害事象の発現割合は 97.0% (96/99 名) であり、主な有害事象は鼻咽頭炎、血中プロラクチン増加であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 6 名に 6 件発現し、すべて統合失調症（原疾患の悪化）であり、そのうち 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) LTS-J048 試験

ICD-10 診断基準による統合失調症患者を対象として、40~120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 52 週間投与した。ただし、投与 16 週以降の投与量は 40、80 又は 120 mg/日とし、問題となる有害事象が認められない限り変更しないこととした。有効性の主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 52 週後 LOCF）の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

合計 186 名が組み入れられ、このうち 80 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 174 名であった。BPRS 合計スコア変化量は -3.4 ± 10.4 ($-5.0 \sim -1.9$) [Mean \pm SD (95%信頼区間)、以下同様]、PANSS 合計スコア変化量は -5.7 ± 17.2 ($-8.3 \sim -3.1$) であり、BPRS、PANSS とも合計スコアがベースラインから有意に低下した。

安全性解析対象集団は治験薬を投与された 182 名であった。有害事象の発現割合は 97.3% (177/182 名) であり、主な有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）、鼻咽頭炎、血中プロラクチン増加、不眠症であった。本治験で 5 名（自殺既遂 3 名、突然死及び敗血症性ショック各 1 名）が死亡した。このうち、自殺既遂の 1 名及び突然死の 1 名は関連不明と判定され、3 名は関連なしと判定された。重篤な有害事象は 16 名に 19 件発現した。死亡を除いた重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定されなかったものは、急性呼吸不全、低ナトリウム血症、痙攣及び多飲症であった（いずれも 1 名）。

3) P3E-J057 試験

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、P3-J056 試験からの継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験を完了した統合失調症の患者で、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 26 週間投与した（開始用量は 40 mg/日）。有効性の主要評価項目は、最終評価時（LOCF）の先行試験（二重盲検試験）ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量とした。先行試験を完了した 332

名のうち 283 名（先行試験の投与群別では、プラセボ群 95 名、ルラシドン 40 mg/日群 91 名、80 mg/日群 97 名）が組み入れられ、159 名が治験薬投与を完了した。

ITT は、本試験で治験薬が投与された 283 名のうち投与後に評価された PANSS 合計スコアがない 2 名（うち 1 名は安全性解析対象集団からも除外）を除き 281 名であった。全体で、PANSS 合計スコア（Mean±SD、以下同様）は 6 週間の二重盲検試験中に低下し、二重盲検試験ベースラインでは 101.9±15.5、継続試験ベースラインでは 81.1±21.6 であった。継続試験の最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアは更に低下し、73.6±23.0 となり、二重盲検試験ベースラインからの変化量は-28.4±22.2、継続試験ベースラインからの変化量は-7.5±16.5 であった。

安全性解析対象集団は、本試験で治験薬が投与された 283 名のうち治験実施計画書からの重要な逸脱のあった 1 名を除き 282 名であった。有害事象の発現割合は 76.2%（215/282 名）、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は 42.6%（120/282 名）であった。主な有害事象は不眠症（11.3%）、アカシジア（11.0%）、鼻咽頭炎（10.6%）、統合失調症（9.6%）及び不安（8.2%）であった。アカシジアの発現割合は先行試験の投与群別では、ルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群よりもプラセボ群の方が高かった。

本試験での死亡は 1 名で報告された（プラセボ群、硬膜下出血、「関連ないらしい」）。重篤な有害事象は 31 名に発現した（プラセボ群 16 名、40 mg/日群 9 名、80 mg/日群 6 名）。39 名が有害事象により治験薬の投与を中止した（プラセボ群 13 名、40 mg/日群 14 名、80 mg/日群 12 名）。

4) P3E-J067 試験

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、P3-J066 試験からの継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験を完了した統合失調症の患者で、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 12 週間投与した（開始用量は 40 mg/日）。主要評価項目は設定しなかった。先行試験を完了した 375 名のうち 289 名（二重盲検試験の投与群別では、プラセボ群 141 名、ルラシドン群 148 名）が組み入れられ、235 名が治験を完了した。

ITT は本試験で治験薬が投与された 289 名のうち投与後に評価された PANSS 合計スコアがない 2 名を除き 287 名であった。全体で、PANSS 合計スコア（Mean±SD、以下同様）は 6 週間の二重盲検試験中に低下し、二重盲検試験ベースラインでは 101.1±11.00、継続試験ベースラインでは 80.5±15.80 であった。継続試験の最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアは更に低下し、71.7±18.22 となり、二重盲検試験ベースラインからの変化量は-29.4±17.58、継続試験ベースラインからの変化量は-8.8±13.29 であった。

安全性解析対象集団は 289 名であった。有害事象の発現割合は 50.5%（146/289 名）、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は 34.6%（100/289 名）であった。主な有害事象はアカシジア（6.6%）、鼻咽頭炎（5.9%）、統合失調症（5.5%）、

不眠症 (4.5%) 及び悪心 (4.2%) であった。アカシジアの発現割合は先行試験の投与群別では、ルラシドン 40 mg/日群よりもプラセボ群の方が高かった。

死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 14 名に発現した (プラセボ群 8 名、40 mg/日群 6 名)。18 名が有害事象により治験薬の投与を中止した (プラセボ群 10 名、40 mg/日群 8 名)。

(6) 臨床薬理試験 (国内定量脳波検討試験 : EEG-J013 試験、添付資料 5.3.3.1.03)

(国内患者 PK 試験 : PK-J017 試験、添付資料 5.3.3.2.01)

(国内高齢者 PK 試験 : ELD-J049 試験、添付資料 5.3.3.3.01)

(国内 BE 試験 : BE-J053 試験、添付資料 5.3.1.2.01)

1) EEG-J013 試験

健康成人男性に、ルラシドン 20 mg、40 mg 及びプラセボを 3 期のランダム割付け・二重盲検・クロスオーバー法にて投与し、定量脳波学的検討並びにフリッカーテストによる中枢薬理作用及び薬物動態を検討した。15 名が試験に組み入れられ、1 回以上ルラシドン投与された 15 名を薬物動態解析対象とした。

血清中未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加した。 $t_{1/2}$ (平均値) は 20 mg (19.28 時間) と 40 mg (20.76 時間) で同様であった。ID-14283 の C_{max} は未変化体の約 1/4、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は未変化体の約 1/3 であった。ID-14326、ID-11614 の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は未変化体の 1/10 未満であった。ID-14283、ID-14326、ID-11614 の $t_{1/2}$ は未変化体よりも短く、 t_{max} はいずれの代謝物とも未変化体と同程度の値であった。

定量脳波学的検討では、各周波数帯域 (delta : 1.5~6 Hz、theta : 6.5~8 Hz、alpha 1 : 8.5~10 Hz、alpha 2 : 10.5~12 Hz、beta 1 : 12.5~18 Hz、beta 2 : 18.5~21 Hz、beta 3 : 21.5~30 Hz) ごとの Global Field Power (GFP) 値が GFP 値の総和の中で占める割合 (GFP%値)、GFP%値変化量及び GFP%値変化量の AUC 値を算出した。ルラシドン 40 mg は alpha 1 帯域 GFP%値をやや増加させ、alpha 2 及び beta 1 帯域の GFP%値をやや低下させる傾向を示したが、これらの変化はいずれも有意ではなかった。その他、delta、theta、beta 2、beta 3 帯域の GFP%値変化量及び GFP%値変化量の AUC 値に対して何ら影響しなかった。

フリッカーテストでは、ルラシドン 20 mg 及び 40 mg で閃光弁別閾値が低下したが、閃光融合閾値変化量の AUC 値の有意な変化はみられなかった。

2) PK-J017 試験

██████████ 相談 (██████████) (表 1.5-1 参照) ██████████、ルラシドンの定常状態下での薬物動態及び有効性を検討することを目的に、ICD-10 診断基準による統合失調症を対象として、ルラシドン 20~80 mg/日を漸増漸減法により 8 週間投与し、同一用量が 6 日間以上投与されたときの薬物動態を検討した。20 名に治験薬が投与され、同一用量の治験薬が 6 日間以上投与された 20 名全てを薬物動態解析対象とし

た。20、40、60 及び 80 mg/日の薬物動態の評価可能被験者数は、併用禁止薬が投与された 2 名を除いてそれぞれ、6、9、8 及び 7 名であった。

ルラシドンを同一用量で 6 日間以上反復投与した後の血清中未変化体濃度は、投与量が高い程高く、いずれの投与量でも約 2~3 時間で最高濃度に達した。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24} (いずれも平均値、以下同様) は、20、40、60 及び 80 mg/日投与で、それぞれ 16.37、48.33、65.97、79.39 ng/mL 及び 95.16、285.56、362.83、487.39 ng·h/mL であり、同様に C_{min} は、それぞれ 1.60、4.34、5.01、7.32 ng/mL であった。 C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び C_{min} は、いずれも投与量の増加に伴い増加した。 t_{max} (中央値) は、20、40、60 及び 80 mg/日投与で、それぞれ 2.75、3.80、2.00、2.00 時間であり、投与量に関わらずほぼ一定の値を示した。

血清中代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 は、いずれも投与量にかかわらず未変化体より低い濃度で推移した。未変化体に対する各代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、ID-14283 (それぞれ約 23~26%及び約 24~29%) では約 1/4、ID-14326 (それぞれ約 2~3%及び約 2~4%) 及び ID-11614 (それぞれ約 3~5%及び約 4~6%) では 1/10 以下であり、投与量によって変化しなかった。

安全性解析対象集団は治験薬を投与された 20 名であった。有害事象は 100% (20/20 名) に発現し、最も多かったのは不眠症であった。死亡した被験者及び重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

3) ELD-J049 試験

健康高齢男性及び健康非高齢男性に、ルラシドン 20 mg を単回経口投与した。健康高齢者 12 名及び健康非高齢者 8 名が試験に組み込まれ、全員が試験を完了して薬物動態解析対象となった。

高齢者では非高齢者に比べて吸収の遅れによると考えられる血清中未変化体濃度の t_{max} の遅延 (非高齢者 1.50 時間、高齢者 2.00 時間、中央値) と C_{max} の低下傾向 (非高齢者 31.56 ng/mL、高齢者 22.53 ng/mL、平均値、以下同様) が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$ (非高齢者 97.57 ng·h/mL、高齢者 106.87 ng·h/mL) に大差なく、代謝物の生成にも違いがないことから、ルラシドンの薬物動態に高齢者と非高齢者で臨床上特に問題となる差はなかった。

4) BE-J053 試験

主な P2/P3 試験で使用した原薬濃度 12.5%の 20 mg 錠 (標準製剤、以下、処方 B) と申請製剤処方である原薬濃度 25%の 40 mg 錠 (試験製剤、以下、処方 C) の生物学的同等性を検証する目的で、日本人健康成人男性 36 名を対象に処方 B の 20 mg 錠 2 錠と処方 C の 40 mg 錠 1 錠を 2 剤 2 期クロスオーバー法で単回経口投与した (2.7.1.1.1 項参照)。

33 名が試験を完了し、ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-48} について、処方 B の 20 mg 錠に対する処方 C の 40 mg 錠の幾何平均値比の 90%信頼区間は、 C_{max} が 81.51~102.90%、 AUC_{0-48} が 94.28~107.82%であり、いずれも生物学的同等性の判定基準と

した 80～125%の範囲内であった。この結果から、処方 B の 20 mg 錠 2 錠と処方 C の 40 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが検証された。

3.3.1.2 海外

(1) 第 2 相試験 (P2-G006 試験、添付資料 5.3.5.1.09-S)

(P2-G196 試験、添付資料 5.3.5.1.12-S)

1) P2-G006 試験

統合失調症に対するルラシドンの有効性を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 40 及び 120 mg/日 (120 mg/日群は 80 mg/日で投与を開始し、6 日目までに 120 mg/日に増量) のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与終了時の BPRS 合計スコア (PANSS の 30 項目のうち 18 項目のスコアの合計) のベースラインからの変化量で、施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析によりプラセボ群と比較した。

合計 149 名 (プラセボ群 50 名、ルラシドン 40 mg/日群 50 名及びルラシドン 120 mg/日群 49 名、以下同様) がランダム化され、このうち 51 名 (それぞれ 15、16 及び 20 名) が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT は 145 名 (それぞれ 49、49 及び 47 名) であった。共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で -3.8 ± 1.57 (LS mean \pm SE、以下同様)、ルラシドン 40 mg/日群で -9.4 ± 1.58 、120 mg/日群で -11 ± 1.58 であった。プラセボ群との変化量の差 (LS mean \pm SE、以下同様) は、ルラシドン 40 mg/日群で -5.6 (95%信頼区間: $-9.8 \sim -1.4$ 、調整 p 値=0.018)、120 mg/日群で -6.7 (95%信頼区間: $-11 \sim -2.5$ 、調整 p 値=0.004) であり、ルラシドン 40 及び 120 mg/日の 2 用量ともに BPRS 合計スコア変化量はプラセボより有意に低下した。

安全性解析対象集団は 149 名 (それぞれ 50、50 及び 49 名) であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 72% (36/50 名)、40 mg/日群 80% (40/50 名) 及び 120 mg/日群 78% (38/49 名) であり、40 mg/日群で最も多くみられたのは鎮静 (18%)、120 mg/日群では嘔気 (22%) であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 9 名 (プラセボ群 4 名、40 mg/日群 3 名、120 mg/日群 2 名) に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

この結果を受け、統合失調症に対するルラシドンの有効性の用量反応関係を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 (P2-G049 試験) を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 20、40 及び 80 mg/日及びハロペリドール 10 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は LOCF 法を用いた投与終了時 (Day 42 LOCF) の BPRS 合計スコア (PANSS の 30 項目のうち 18 項目のスコアの合計) のベースラインからの変化量で、施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析によりプラセ

ボ群と比較した。

合計 356 名（プラセボ群 72 名、ルラシドン 20 mg/日群 71 名、ルラシドン 40 mg/日 69 名、ルラシドン 80 mg/日群 71 名及びハロペリドール群 73 名、以下同様）がランダム化され、このうち 151 名（それぞれ 36、27、28、31 及び 29 名）が治験を完了した。主要な解析対象集団である ITT は 349 名（それぞれ 71、71、65、70 及び 72 名）であった。共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で -7.9 ± 1.38 (LS mean \pm SE、以下同様)、ルラシドン 20 mg/日群で -5.0 ± 1.38 、40 mg/日群で -5.2 ± 1.44 、80 mg/日群で -8.0 ± 1.40 及びハロペリドール群で -9.8 ± 1.37 であった。プラセボ群との変化量の差 (LS mean、以下同様) は、20 mg/日群で 2.93 (95%信頼区間: $-1.8 \sim 7.7$ 、調整 $p=0.357$)、40 mg/日群で 2.75 (95%信頼区間: $-2.1 \sim 7.6$ 、調整 $p=0.437$)、80 mg/日群で -0.04 (95%信頼区間: $-4.8 \sim 4.7$ 、調整 $p=1.000$)、ハロペリドール群では -1.82 (95%信頼区間: $-6.5 \sim 2.9$ 、調整 $p=0.747$) であった。ハロペリドールもプラセボに対する有意な差がみられず、有効性確認のための分析感度が不十分であったと考えた。

2) P2-G196 試験

統合失調症に対するルラシドンの有効性を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 80 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時 (Day 42 LOCF) の BPRS 合計スコア (PANSS の 30 項目のうち 18 項目のスコアの合計) のベースラインからの変化量で、施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析によりプラセボ群と比較した。

合計 180 名（プラセボ群 90 名及びルラシドン 80 mg/日群 90 名、以下同様）がランダム化され、このうち 99 名（それぞれ 47 及び 52 名）が治験を完了した。主要な解析対象集団である ITT は 180 名（それぞれ 90 及び 90 名）であった。共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で -4.2 ± 1.36 (LS mean \pm SE、以下同様)、ルラシドン 80 mg/日群で -8.9 ± 1.32 であった。ルラシドン 80 mg/日群の変化量のプラセボ群との差は -4.68 (95%信頼区間: $-8.3 \sim -1.1$ 、 $p=0.0118$) で、ルラシドンの 80 mg/日は、プラセボに対する優越性を示した。

安全性解析対象集団は 180 名（それぞれ 90 及び 90 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 69% (62/90 名)、ルラシドン 80 mg/日群 77% (69/90 名) であり、ルラシドン 80 mg/日群で最も多くみられた事象は、悪心 (17%) であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 7 名（プラセボ群 4 名及びルラシドン 80 mg/日群 3 名）に発現したが、プラセボ群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加以外は治験薬との因果関係は否定された。

- (2) 第3相試験 (P3-G229 試験、添付資料 5.3.5.1.04-S)
(P3-G231 試験、添付資料 5.3.5.1.05-S)
(P3-G233 試験、添付資料 5.3.5.1.06-S)
(LDHD-G303 試験、添付資料 5.3.5.1.16-S)

統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、4つのプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。

1) P3-G229 試験

対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で、急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 40、80、120 mg/日 (120 mg/日群は最初の3日間は80 mg/日、4日目から120 mg/日) のいずれかを6週間投与した。主要評価項目は投与6週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。施設、評価時期 (分類変数)、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした反復測定のための混合モデル解析を用いて、プラセボ群と比較した。

合計 500 名 (プラセボ群 128 名、ルラシドン 40 mg/日群 125 名、ルラシドン 80 mg/日群 123 名及びルラシドン 120 mg/日群 124 名、以下同様) がランダム化され、このうち 328 名 (それぞれ 73、84、86 及び 85 名) が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT は 489 名 (それぞれ 124、122、119 及び 124 名) であった。MMRM 法に基づく投与6週後の PANSS 合計スコア変化量は、プラセボ群で -17.0 ± 1.8 (Estimate \pm SE、以下同様)、ルラシドン 40 mg/日群で -19.2 ± 1.7 、80 mg/日群で -23.4 ± 1.8 、120 mg/日群で -20.5 ± 1.8 であった。プラセボ群との変化量の差 (LS mean、以下同様) は、ルラシドン 40 mg/日群 -2.1 (95%信頼区間: $-7.0 \sim 2.8$ 、調整 p 値=0.591)、80 mg/日群 -6.4 (95%信頼区間: $-11.3 \sim -1.5$ 、調整 p 値=0.034)、120 mg/日群 -3.5 (95%信頼区間: $-8.4 \sim 1.4$ 、調整 p 値=0.391) であり、ルラシドン 80 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は 496 名 (それぞれ 127、124、121 及び 124 名) であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 67% (85/127 名)、40 mg/日群 77% (96/124 名)、80 mg/日群 74% (90/121 名)、120 mg/日群 85% (106/124 名) であり、40 mg/日群で最も多くみられたのは頭痛 (11.3%)、80 及び 120 mg/日群ではアカシジア (それぞれ 17.4 及び 22.6%) であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 16 名 (プラセボ群 5 名、40 mg/日群 2 名、80 mg/日群 3 名及び 120 mg/日群 6 名) に発現した。統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、血中乳酸脱水素酵素増加 (プラセボ群 1 名) 及び複雑部分発作 (40 mg/日群 1 名) であった。

2) P3-G231 試験

対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で、急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 40、120 mg/日又はオランザピン 15 mg/日 (最初の7日間は10 mg/日) のいずれかを6週間投与した。主要評価項目は投与6週後の PANSS 合計スコアのべ

ースラインからの変化量とした。施設、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした MMRM 法を用いて、ルラシドン 40 及び 120 mg/日群とプラセボ群と比較した。

合計 478 名（プラセボ群 116 名、ルラシドン 40 mg/日群 120 名、ルラシドン 120 mg/日群 119 名及びオランザピン群 123 名、以下同様）がランダム化され、このうち 298 名（それぞれ 71、77、66 及び 84 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT は 473 名（それぞれ 114、119、118 及び 122 名）であった。MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量（Estimate、以下同様）はプラセボ群で -16.0（95%信頼区間：-20.1~-12.0）、ルラシドン 40 mg/日群で -25.7（95%信頼区間：-29.6~-21.8）、120 mg/日群で -23.6（95%信頼区間：-27.8~-19.4）、オランザピン群で -28.7（95%信頼区間：-32.4~-24.9）であった。プラセボ群との変化量の差（LS mean、以下同様）は、ルラシドン 40 mg/日群 -9.7（95%信頼区間：-15.3~-4.1、調整 p 値 =0.002）、120 mg/日群 -7.5（95%信頼区間：-13.4~-1.7、調整 p 値 =0.022）、オランザピン群 -12.6（95%信頼区間：-18.2~-7.1、 $p < 0.001$ ）であり、ルラシドン 40 及び 120 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は 475 名（それぞれ 116、119、118 及び 122 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 72%（84/116 名）、ルラシドン 40 mg/日群 76%（90/119 名）、120 mg/日群 82%（97/118 名）及びオランザピン群 82%（100/122 名）であり、ルラシドン 40 mg/日群で最も多くみられたのは頭痛（21.8%）、120 mg/日群ではアカシジア（22.9%）であった。オランザピン群で 1 名死亡に至った有害事象（気管支肺炎）が発現したものの治験薬との因果関係は否定され、ルラシドン群及びプラセボ群で死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 18 名（プラセボ群 5 名、ルラシドン 40 mg/日群 2 名、120 mg/日群 6 名及びオランザピン群 5 名）に発現し、統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、パニック発作、激越（以上、プラセボ群）、自殺念慮、洞性頻脈、肝炎（以上、オランザピン群）の 5 名であった。

3) P3-G233 試験

対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で、急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 80、160 mg/日又はクエチアピン徐放製剤（以下、クエチアピン）600 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法を用いて、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群とプラセボ群を比較した。

合計 488 名（プラセボ群 122 名、ルラシドン 80 mg/日群 125 名、ルラシドン 160 mg/日群 121 名及びクエチアピン群 120 名、以下同様）がランダム化され、このうち 353 名（それぞれ 74、89、93 及び 97 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT に採用されたのは、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで有

効性評価され、かつ、治療期に1回以上有効性評価がなされた482名(それぞれ120、125、121及び116名)であった。MMRM法に基づく投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量(Estimate、以下同様)は、プラセボ群で-10.3(95%信頼区間:-13.9~-6.7)、ルラシドン80mg/日群で-22.2(95%信頼区間:-25.7~-18.7)、160mg/日群で-26.5(95%信頼区間:-30.0~-23.0)、クエチアピン群で-27.8(95%信頼区間:-31.1~-24.2)であり、プラセボ群との変化量の差(LS mean、以下同様)は、ルラシドン80mg/日群で-11.9(95%信頼区間:-16.9~-6.9、調整p値<0.001)、160mg/日群で-16.2(95%信頼区間:-21.2~-11.2、調整p値<0.001)、クエチアピン群で-17.5(95%信頼区間:-22.5~-12.4、p=0.001)であり、ルラシドン80及び160mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は486名(それぞれ121、125、121及び119名)であった。有害事象の発現割合はプラセボ群62.0%(75/121名)、ルラシドン80mg/日群57.6%(72/125)、160mg/日群62.8%(76/121及びクエチアピン群59.7%(71/119名)であり、ルラシドン80mg/日群で最も多くみられたのは不眠症(11.2%)、160mg/日群では頭痛(9.9%)であった。ルラシドン160mg/日群の1名で死亡に至った有害事象(心臓発作)が発現したものの治験薬との因果関係は否定され、プラセボ群、ルラシドン80mg/日群及びクエチアピン群で死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は12名(プラセボ群4名、ルラシドン80mg/日群1名、160mg/日群4名、クエチアピン群3名)に発現したが、統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、左室機能不全(クエチアピン群1名)、自殺念慮(プラセボ群2名)及び自殺行為(プラセボ群1名)であった。

4) LDHD-G303 試験

急性増悪期の統合失調症患者にルラシドンを低用量(20mg/日)で投与したときの有効性をプラセボと比較することを目的とし、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は急性増悪期の統合失調症患者とし、ルラシドン20mg/日群、80~160mg/日群又はプラセボ群に被験者を1:2:1の比率でランダム化し、二重盲検下で治験薬を6週間投与した。ルラシドン20mg/日群及びプラセボ群では、ルラシドン20mg/日及びプラセボを6週間投与した。ルラシドン80~160mg/日群では、ルラシドン80mg/日を2週間投与した後、早期レスポonder(ER)(PANSS合計スコアのベースラインからの減少が20%以上)と早期ノンレスポonder(ENR)(PANSS合計スコアのベースラインからの減少が20%未満)に分類した。ERには残りの4週間も80mg/日を投与した。ENRはルラシドン80mg/日又は160mg/日に1:1の比率で再ランダム化し、残りの4週間は再割り付けされた治験薬を投与した。なお、ER/ENR分類の判断、及びENRの再ランダム化は盲検下で行った。主要評価項目は投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量とし、投与群、施設、評価時期(カテゴリカル変数)、PANSS合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とするMMRM法により、ルラシドン20mg/日群とプラセボ群の差

を評価した。なお、主要評価項目 (PANSS 合計スコア) 及び重要な副次評価項目 (CGI-S スコア) に対する検定の多重性を、固定順序法による閉検定手順を用いて調整した (20 mg/日群のみ)。

合計 412 名 (プラセボ群 112 名、ルラシドン 20 mg/日群 101 名、80~160 mg/日群 199 名) がランダム化され、このうち治験実施計画書からの重大な逸脱があった 1 名を除き 411 名が治験薬を投与され、289 名が 6 週間の治験薬投与を完了した。治験薬が投与された 411 名全員が安全性解析対象集団及び ITT となった。

ITT ではいずれの群でも PANSS 合計スコアはベースラインから低下し、投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量 (Estimate) はルラシドン 20 mg/日群で-17.6 (95%信頼区間: -21.4~-13.8)、80~160 mg/日群で-24.9 (95%信頼区間: -27.6~-22.1)、プラセボ群で-14.5 (95%信頼区間: -18.2~-10.8) であった。変化量のプラセボ群との差は、20 mg/日群では-3.1 (95%信頼区間: -8.4~2.2、p 値=0.255) と統計学的に有意ではなく、80~160 mg/日群では-10.3 (95%信頼区間: -14.9~-5.7、p < 0.001) と有意であった。

安全性解析対象集団での有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.3% (72/112 名)、ルラシドン 20 mg/日群 54.5% (55/101 名)、80~160 mg/日群 61.1% (121/198 名) であった。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.1% (8 名)、20 mg/日群 3.0% (3 名)、80~160 mg/日群 3.0% (6 名) に発現した。中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.1% (8 名)、20 mg/日群 1%未満 (1 名)、80~160 mg/日群 4.0% (8 名) に発現した。

(3) 長期投与試験 (P3E-G234 試験、添付資料 5.3.5.1.07-S)

(LTS-G237 試験、添付資料 5.3.5.1.08-S)

(MTN-G238 試験、添付資料 5.3.5.1.15-S)

ルラシドンの長期投与時の忍容性及び安全性を検討する目的で、2 つの実薬対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。また、ルラシドンの維持療法での有効性及び安全性を評価する目的で、1 つのプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。

1) P3E-G234 試験

P3-G233 試験 (以下、先行試験) を完了した統合失調症患者を対象として、先行試験のプラセボ群、ルラシドン 80 mg/日群及び 160 mg/日群には 40~160 mg/日の用量範囲でルラシドン (以下、それぞれ PBO-LUR 群、LUR-LUR 群) を、クエチアピン群には 200~800 mg/日の用量範囲でクエチアピン (以下、QTP-QTP 群) をそれぞれ漸増漸減法により 12 ヶ月間投与した。主要評価項目は精神症状が再発するまでの期間とし、実施国を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、LUR-LUR 群と QTP-QTP 群とを比較した。なお、精神症状再発までの期間とは、「PANSS 合計スコアが先行試験の投与 6 週後 (Day 42) のスコアから 30%以上悪化かつ CGI-S スコアが 3 以上」、「原疾患の悪化による再入院」又は「自殺念慮、殺人念慮及び/又は

自傷若しくは他害の恐れが発現」のいずれか最初に起きるまでの期間と定義した。その他の主な有効性の評価項目は、投与終了時の PANSS 合計スコア、MADRS スコア、Negative Symptom Assessment Scale (NSA-16) スコア、CogState 認知機能評価バッテリーテストスコア及び UCSD Performance-Based Skills Assessment Brief Version (UPSA-B) スコアの P3E-G234 試験 - ベースラインからの変化量とし、施設、評価時期 (分類変数)、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とした MMRM 法を用いて、ルラシドン群とクエチアピン群を比較した。

合計 292 名 (ルラシドン群 207 名及びクエチアピン群 85 名、以下同様) が組み入れられ、このうち 140 名 (それぞれ 107 名及び 33 名) が治験を完了した。主たる解析対象集団は 218 名 [LUR-LUR 群 139 名 (先行試験でプラセボを投与されていた被験者は含まない) 及び QTP-QTP 群 79 名] であった。投与 12 ヶ月後 (先行試験の投与期間 6 週間を含まず) の再発率の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群で 23.7%、QTP-QTP 群で 33.6% であった。LUR-LUR 群及び QTP-QTP 群ともに、投与 12 ヶ月後の再発率の Kaplan-Meier 推定値が 0.5 を下回ったため、再発までの期間の中央値は得られなかった。QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の再発のハザード比は、Cox 比例ハザードモデルに基づき 0.728 (95%信頼区間: 0.410~1.295) であった。ハザード比の 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージン 1.93 を下回ったことから、QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の非劣性が示された。

有効性の解析対象集団である ITT は 256 名 [全ルラシドン群 184 名 (うち LUR-LUR 群 132 名) 及び QTP-QTP 群 72 名] であった。MMRM 法に基づく投与 12 ヶ月後の PANSS 合計スコアの P3E-G234 試験 - ベースラインからの変化量 (Estimate、以下同様) は、LUR-LUR 群で -5.0 (95%信頼区間: -7.8~-2.1)、QTP-QTP 群で 1.7 (95%信頼区間: -2.4~5.9) であった。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差 (LS mean) は -6.7 (95%信頼区間: -11.7~-1.7、 $p=0.010$) であった。

安全性解析対象集団は 292 名 (全ルラシドン群 207 名及び QTP-QTP 群 85 名) であった。有害事象の発現割合は全ルラシドン群 63.8% (132/207 名)、QTP-QTP 群 71.8% (61/85 名) であり、最も多くみられたのは全ルラシドン群ではアカシジア (12.1%)、QTP-QTP 群では統合失調症 (15.3%) であった。全ルラシドン群の 1 名が有害事象 (自殺既遂) により死亡に至ったものの、当該有害事象と治験薬との因果関係は否定された。QTP-QTP 群で死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 34 名 (全ルラシドン群 17 名、QTP-QTP 群 17 名) に発現したが、統合失調症又は精神障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、パーキンソニズム (全ルラシドン群 1 名) 及び激越 (QTP-QTP 群 1 名) であった。

2) LTS-G237 試験

DSM-IV 診断基準による統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象として、ルラシドン (40~120 mg/日) 又はリスペリドン (2~6 mg/日) を漸増漸減法により 12 ヶ月間投与した。有効性の評価項目は、投与 12 ヶ月後の PANSS 合計スコアのベースラ

インからの変化量とした。施設、評価時期（分類変数）、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした MMRM 法を用いて、ルラシドン群とリスペリドン群を比較した。

合計 629 名（ルラシドン群 427 名及びリスペリドン群 202 名、以下同様）が組み入れられ、このうち 236 名（それぞれ 220 名及び 103 名）が治験を完了した。有効性の解析対象集団である ITT は 608 名（それぞれ 410 名及び 198 名）であった。MMRM 法に基づく投与 12 ヶ月後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群で-4.7（95%信頼区間：-6.4~-3.0）、リスペリドン群で-6.5（95%信頼区間：-8.8~-4.3）であり、リスペリドン群との変化量の差（LS mean）は 1.9（95%信頼区間：-0.9~4.6、 $p=0.181$ ）であった。

安全性解析対象集団は 621 名（それぞれ 419 名及び 202 名）であった。有害事象の発現割合はルラシドン群 84.5%（354/419 名）、リスペリドン群 84.7%（171/202 名）であり、最も多くみられたのはルラシドン群では悪心（16.7%）、リスペリドン群では体重増加（19.8%）であった。ルラシドン群で 3 名が有害事象（それぞれ高血圧性心疾患、胃腸出血、突然死）により死亡に至ったものの、これらのいずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。リスペリドン群で死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 66 名（ルラシドン群 46 名、リスペリドン群 20 名）に発現したが、統合失調症、統合失調感情障害又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、ルラシドン群では、嚥下障害、激越（以上、各 3 名）、不眠症（2 名）、ジストニー、アカシジア、眼球回転発作、流涎過多、筋緊張、パーキンソニズム、呼吸困難、洞性頻脈、不安、行為障害、関連妄想、妄想症（以上、各 1 名）であり、リスペリドン群では、ジストニー、自殺念慮、アカシジア（以上、各 1 名）であった。

3) MTN-G238 試験

ルラシドンの維持療法での有効性を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は非盲検下でルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 12~24 週間投与して症状が安定した統合失調症患者とし、ルラシドン又はプラセボを二重盲検下で最長 28 週間投与した。ルラシドンは非盲検期終了時点で投与されていた用量で投与を開始し、40 mg/日で投与を開始した場合は必要に応じて 80 mg/日に増量した。

主要評価項目は再発までの期間とし、非層別化 log-rank 検定を用いて、再発までの期間について投与群間の生存曲線の差を評価した。Cox 比例ハザードモデルを用いて再発までの期間のハザード比及びその 95%信頼区間（Wald 型）を推定した。Cox 比例ハザードモデルには治療効果のみを含めた。なお、規定の再発基準を満たすまでの期間を再発までの期間と定義した。

合計 285 名（ルラシドン群 144 名及びプラセボ群 141 名、以下同様）がランダム化され、このうち 48 名（それぞれ 28 名及び 20 名）が治験を完了した。主たる解析対

象集団である ITT は 285 名（それぞれ 144 名、141 名）であった。

再発率は二重盲検期のすべての評価時期でプラセボ群と比べてルラシドン群で低く、二重盲検期 Week 28 の再発率（Kaplan-Meier 推定値に基づく）はルラシドン群で 42.2%、プラセボ群で 51.2%と推定された。再発までの期間は、ルラシドン群はプラセボ群と比べて有意に長かった（ $p=0.039$ 、Log-rank 検定）。また、ルラシドン群の再発のリスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意に低く（Cox 比例ハザードモデル、 $p=0.041$ ）、ハザード比は 0.66（Wald の 95%信頼区間：0.45～0.98）であった。

二重盲検期安全性解析対象集団は 285 名（それぞれ 144 名、141 名）であった。有害事象の発現割合はルラシドン群で 53.5%（77/144 名）、プラセボ群で 54.6%（77/141 名）であり、最も多くみられたのはルラシドン群、プラセボ群いずれも統合失調症（それぞれ 7.6 及び 9.2%）であった。非盲検期に治験薬を投与されたもののランダム化されなかった被験者 1 名（心突然死）が死亡し、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は二重盲検期の 17 名（ルラシドン群 6 名、プラセボ群 11 名）に発現したが、統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定されなかったものは、各種物質毒性（ルラシドン群 1 名）及び自殺企図（プラセボ群 1 名）であった。

(4) 臨床薬理試験（QT-G249 試験、添付資料 5.3.4.2.01）

統合失調症又は統合失調感情障害の患者に、ルラシドンを経口投与し、臨床用量 120 mg/日 [1 日 1 回（QD）11 日間] 及び臨床用量を数倍上回る高用量 600 mg/日（120 mg QD を 1 日間、200 mg QD を 1 日間、400 mg QD を 2 日間、520 mg QD を 2 日間、600 mg QD を 5 日間）で反復経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を、QTc 間隔延長を示すことが知られている抗精神病薬ジプラシドン（160 mg/日 [40 mg 1 日 2 回（BID）を 4 日間、80 mg BID を 7 日間]）で反復経口投与した場合を陽性対照として評価した。

87 名が試験に組み入れられ、ルラシドン群にランダム化され、薬物動態パラメータの推定に十分なデータが得られた 47 名を薬物動態解析対象とした。

Day 11 までに血清中未変化体濃度は定常状態に達し、 C_{max} は 600 mg/日では 120 mg/日から投与量比で予測されるより低かったが、 AUC_{0-24} は 120 mg/日と 600 mg/日でおおむね投与量に比例した。

陽性対照としたジプラシドン 160 mg/日では、すべての評価時点で QTc 間隔のベースライン（投与前）からの変化量（ $dQTcI$ ）の 90%信頼区間の下限値は 0 msec を上回り、最小二乗平均値は 5 msec を上回り、QTc 間隔の延長が示された。また、QTc 間隔の最大値が 450 msec を超えた被験者が 1 名、 $dQTcI$ の最大値が 30 msec を超えた被験者が 4 名認められた。このことから本試験が QTc 間隔延長を検出する十分な感度を有することが検証された。

ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日では、一部の評価時点で $dQTcI$ の 90%信頼区間の下限値が 0 msec を上回り、QTc 間隔の延長が示された。 $dQTcI$ の 90%信頼区間の

上限値は、120 mg/日では投与後 2 時間 (14.7 msec、最小二乗平均値は 9.4 msec) に、600 mg/日では投与後 4 時間 (11.5 msec、最小二乗平均値は 5.8 msec) に最大となった。QTc 間隔延長の程度は 120 mg/日より 600 mg/日で小さかった。ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日で、QTc 間隔の最大値又は dQTcI の最大値が臨床的に問題となるような基準 (QTc 間隔は 450 msec、dQTcI は 30 msec) を超えた被験者はなかった。

3.3.2 双極性障害うつ

3.3.2.1 国内

(1) 第 3 相試験 (BP-P3-J001 試験、添付資料 5.3.5.1.01-B)

双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本を含む国際共同治験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、それを MINI で確認された患者とした。プラセボ、ルラシドン 20～60 mg 又は 80～120 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、投与群、施設、評価時期、ベースライン値 (MADRS 合計スコア)、投与群と評価時期の交互作用項をモデルに含む MMRM 法を用いて、プラセボ群とルラシドン各投与群の変化量を比較した。

合計 525 名 (プラセボ群 172 名、ルラシドン 20～60 mg/日群 184 名、80～120 mg/日群 169 名、以下同順) がランダム化された。主たる解析対象集団である ITT 集団は 522 名 (171 名、182 名、169 名) であった。MMRM 法に基づく投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で -10.6 (95%信頼区間: -12.0～-9.2)、20～60 mg/日群で -13.6 (95%信頼区間: -14.9～-12.2)、80～120 mg/日群で -12.6 (95%信頼区間: -14.0～-11.2) であった。プラセボ群との変化量の差は、20～60 mg/日群 -2.9 (95%信頼区間: -4.9～-1.0、調整 p=0.007)、80～120 mg/日群 -2.0 (95%信頼区間: -4.0～0.1、調整 p=0.057) であり、20～60 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証され、80～120 mg/日群では有意差はなかったものの改善傾向が示された。

安全性解析対象集団は 525 名 (172 名、184 名、169 名) であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 45.9% (79/172 名)、20～60 mg/日群 53.3% (98/184 名)、80～120 mg/日群 59.2% (100/169 名) であり、ルラシドン群での発現割合が高かった事象はアカシジア (6.4%、13.0%、23.7%)、悪心 (5.8%、6.5%、11.8%) であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 11 名 (5 名、2 名、4 名) に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、躁病 (プラセボ群 1 名)、自殺企図、パニック発作 (80～120 mg/日群各 1 名) であった。

(2) 長期投与試験 (BP-P3-J002 試験、添付資料 5.3.5.2.01-B)

(BP-P3-J296 試験、添付資料 5.3.5.1.05-B)

1) BP-P3-J002 試験

ルラシドン長期投与の有効性及び安全性を検討する目的で、日本を含む国際共同治験として非盲検下で長期投与試験を実施した。対象は、先行試験である BP-P3-J001 試験（「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」対象）を完了した患者と、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」又は「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された日本人新規患者とした。先行試験完了被験者は 20～120 mg/日を 28 週間（日本以外）又は 52 週間（日本のみ）、日本人新規被験者は 20～120 mg/日を 52 週間投与した。有効性評価項目は、最終評価時及び各評価時点の MADRS 合計スコア及び YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量、気分エピソードの再発・再燃までの時間とした。

合計 495 名 [先行試験がプラセボ群（PBO-LUR 群）132 名、先行試験がルラシドン 20～60 mg/日群（LUR20-LUR 群）152 名、先行試験が 80～120 mg/日群（LUR80-LUR 群）129 名、日本人新規被験者（NR-LUR 群）82 名] が治験薬を投与され、安全性解析対象集団に採用された。28 週までに気分エピソードが再発・再燃した被験者の割合は 5.5% (14/255 名) [PBO-LUR 群 5.3% (4/75 名)、LUR20-LUR 群 3.0% (2/67 名)、LUR80-LUR 群 1.5% (1/68 名)、NR-LUR 群 15.6% (7/45 名)、以下同順] と低かった。MADRS 合計スコアは、ベースラインから 28 週間後にかけて先行試験完了被験者では低下し、日本人新規被験者では低値で推移した。また、YMRS 合計スコアは、ベースラインから 28 週間後にかけて先行試験完了被験者では低値で推移し、NR-LUR 群では低下した。52 週まで（日本のみ）に気分エピソードが再発・再燃した被験者の割合は 18.2% (18/99 名) [15.8% (3/19 名)、5.6% (1/18 名)、18.2% (2/11 名)、23.5% (12/51 名)] と低かった。MADRS 合計スコアは、ベースラインから 52 週間後にかけて先行試験完了被験者では低下し、NR-LUR 群では低値で推移した。また、YMRS 合計スコアは、ベースラインから 52 週間後にかけて先行試験完了被験者では低値で推移し、NR-LUR 群では低下した。

28 週までの有害事象の発現割合は 71.1% (352/495 名) [PBO-LUR 群 76.5% (101/132 名)、LUR20-LUR 群 65.1% (99/152 名)、LUR80-LUR 群 63.6% (82/129 名)、NR-LUR 群 85.4% (70/82 名)、以下同順] であり、全体で発現割合が高かった事象はアカシジア (24.2%、21.1%、8.5%、20.7%)、鼻咽頭炎 (6.8%、9.2%、3.9%、28.0%)、傾眠 (11.4%、5.9%、4.7%、13.4%) であった。28 週までに死亡した被験者はなかった。28 週までに重篤な有害事象は 19 名に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、アカシジア、血中カリウム減少、尿中ブドウ糖陽性、体重減少、幻聴、自殺念慮、幻視 (LUR20-LUR 群各 1 名)、疾患進行 (LUR80-LUR 群 1 名、NR-LUR 群 1 名)、躁病 (NR-LUR 群 1 名) であった。LUR20-LUR に発現した幻聴、自殺念慮及び幻視 (同一被験者で発現) がマレーシアの被験者で発現したことを除き、いずれも日本人被験者で発現した。

52 週（日本のみ）までの有害事象の発現割合は 84.9% (169/199 名) [PBO-LUR 群 87.8% (36/41 名)、LUR20-LUR 群 75.0% (36/48 名)、LUR80-LUR 群 85.7% (24/28 名)、

NR-LUR 群 89.0% (73/82 名)、以下同順] であり、全体で発現割合が高かった事象はアカシジア (41.5%、37.5%、17.9%、25.6%)、鼻咽頭炎 (24.4%、25.0%、7.1%、35.4%)、悪心 (14.6%、6.3%、10.7%、14.6%)、傾眠 (12.2%、6.3%、7.1%、17.1%) であった。52 週までに死亡した被験者はなかった。52 週までに重篤な有害事象は 12 名に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、前述の日本人被験者で発現した重篤な有害事象に加え、糖尿病、乳酸アシドーシス (PBO-LUR 群各 1 名) であった。

2) BP-P3-J296 試験

リチウム又は divalproex 併用下での、双極 I 型障害の気分エピソードの再発・再燃抑制に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本を含む国際共同治験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」又は「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者とした。非盲検期にルラシドン 20~80 mg/日を双極性障害の症状が安定するまで最長 20 週間投与後、二重盲検期にプラセボ、ルラシドン 20~80 mg/日のいずれかを最長 28 週間投与した。主要評価項目は気分エピソードの再発・再燃までの時間とした。投与群を固定効果とし、国で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて、気分エピソードの再発・再燃までの時間のプラセボ群に対するルラシドン 20~80 mg/日群のハザード比を推定、検定した。

合計 496 名 (プラセボ群 250 名、ルラシドン 20~80 mg/日群 246 名、以下同順) がランダム化され、全被験者が主たる解析対象集団である ITT 集団に採用された。気分エピソードの再発・再燃までの時間について、プラセボ群と 20~80 mg/日群の間に有意差はなかった ($p=0.078$)。しかし、プラセボ群に対する 20~80 mg/日群のハザード比は 0.71 (95%信頼区間-Wald : 0.49~1.04) であり、20~80 mg/日群ではプラセボ群に対して再発・再燃リスクを 29%低下させた。また、気分エピソードの再発・再燃までの時間は、ルラシドン群の方がプラセボ群より長かった ($p=0.055$, log-rank 検定)。このように、ルラシドンは気分エピソードの再発・再燃を抑制する傾向を示した。

安全性解析対象集団は 496 名 (250 名、246 名) であった。有害事象の発現割合は、非盲検期では 66.0% (635/962 名)、二重盲検期ではプラセボ群 60.4% (67/250 名)、20~80 mg/日群 62.2% (153/246 名) であった。非盲検期で発現割合が高かった事象は悪心 (11.5%)、頭痛 (9.1%)、アカシジア (8.3%)、二重盲検期でルラシドン群での発現割合が高かった事象は体重増加 (5.2%、9.8%)、頭痛 (7.2%、8.5%)、鼻咽頭炎 (4.8%、6.1%)、振戦 (4.4%、6.1%) であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は、非盲検期では 41 名、二重盲検期では 24 名 (11 名、13 名) に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、非盲検期では腹痛 (1 名)、うつ病 (5 名)、急性精神病 (1 名)、激越 (1 名)、抑うつ症状 (1 名)、喘息 (1 名)、二重盲検期では慢性胆嚢炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群各 1 名）、躁病（プラセボ群 2 名、20～80 mg/日群 1 名）、低カリウム血症、うつ病、虫垂炎、自殺念慮、自殺企図、双極 I 型障害、双極性障害、故意の自傷行為（20～80 mg/日群各 1 名）であった。

3.3.2.2 海外

(1) 第 3 相試験（BP-P3-G235 試験、添付資料 5.3.5.1.02-B）

（BP-P3-G236 試験、添付資料 5.3.5.1.03-B）

1) BP-P3-G235 試験

リチウム又は divalproex 併用下での、双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、海外（国際共同治験）でプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、それを MINI で確認された患者とした。プラセボ、ルラシドン 20～120 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、投与群、施設、評価時期、ベースライン値（MADRS 合計スコア）、層別因子（リチウム又は divalproex）、投与群と評価時期の交互作用項をモデルに含む MMRM 法を用いて、プラセボ群とルラシドン群の変化量を比較した。

合計 348 名（プラセボ群 165 名、ルラシドン 20～120 mg/日群 183 名、以下同順）がランダム化された。主たる解析対象集団である ITT 集団は 340 名（161 名、179 名）であった。MMRM 法に基づく投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で -13.5（95%信頼区間：-15.3～-11.7）、20～120 mg/日群で -17.1（95%信頼区間：-18.8～-15.3）であった。20～120 mg/日群とプラセボ群との変化量の差は -3.6（95%信頼区間：-6.0～-1.1、 $p=0.005$ ）であり、20～120 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は 346 名（163 名、183 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 57.7%（94/163 名）、20～120 mg/日群 63.9%（117/183 名）であり、ルラシドン群での発現割合が高かった事象は悪心（11.0%、17.5%）、パーキンソニズム（8.6%、14.2%）、傾眠（5.5%、10.9%）、頭痛（12.3%、10.4%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 4 名（2 名、2 名）に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、うつ病（20～120 mg/日群 1 名）であった。

2) BP-P3-G236 試験

双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、海外（国際共同治験）でプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、それを MINI で確認された患者とした。プラセボ、ルラシドン 20～60 mg 又は 80～120 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、投与群、施設、評価時期、ベ

ースライン値（MADRS 合計スコア）、投与群と評価時期の交互作用項をモデルに含む MMRM 法を用いて、プラセボ群とルラシドン各投与群の変化量を比較した。

合計 505 名（プラセボ群 170 名、ルラシドン 20～60 mg/日群 166 名、80～120 mg/日群 169 名、以下同順）がランダム化された。主たる解析対象集団である ITT 集団は 485 名（162 名、161 名、162 名）であった。MMRM 法に基づく投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-10.7（95%信頼区間：-12.4～-9.1）、20～60 mg/日群で-15.4（95%信頼区間：-17.0～-13.7）、80～120 mg/日群で-15.4（95%信頼区間：-17.0～-13.7）であった。プラセボ群との変化量の差は、20～60 mg/日群-4.6（95%信頼区間：-6.9～-2.3、調整 p<0.001）、80～120 mg/日群-4.6（95%信頼区間：-6.9～-2.3、調整 p<0.001）であり、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は 499 名（168 名、164 名、167 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 57.1%（96/168 名）、20～60 mg/日群 61.6%（101/164 名）、80～120 mg/日群 64.7%（108/167 名）であり、ルラシドン群での発現割合が高かった事象は悪心（7.7%、10.4%、17.4%）、頭痛（11.9%、14.0%、9.0%）、傾眠（6.5%、7.3%、13.8%）、アカシジア（2.4%、7.9%、10.8%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 9 名（1 名、3 名、5 名）に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、うつ病、パニック発作（20～60 mg/日群各 1 名）、下肢静止不能症候群（80～120 mg/日群 1 名）であった。

3.4 治験相談及び対面助言の要約

ルラシドンの開発段階で実施した治験相談及び対面助言を表 1.5-1 に示した。それぞれの相談内容の要約を以下に示す。また、相談記録は CTD1.13.2 に添付した。

表 1.5- 1 治験相談及び対面助言の一覧

種類	受付番号	実施日	記録番号
相談		平成 年 月 日	号
医薬品 相談		平成 年 月 日 申込 ()	—
		平成 年 月 日	号
		平成 年 月 日 申込 ()	—
医薬品 相談		平成 年 月 日	号
医薬品 相談		平成 年 月 日	号
医薬品 相談 ()		平成 年 月 日	号
医薬品 相談		平成 年 月 日	号
医薬品 相談 ()		平成 年 月 日	号