ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

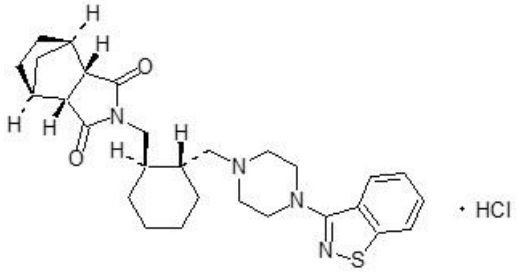
2.5　臨床に関する概括評価
（統合失調症）

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 製品開発の根拠 6
1.1 統合失調症治療の現状 6
1.2 臨床開発計画の概略 8
1.3 臨床開発の経緯 9
1.4 申請データパッケージ 12
2. 生物薬剤学に関する概括評価 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 18
4. 有効性の概括評価 19
4.1 有効性評価対象試験の概要 19
4.2 対象集団の特性 39
4.3 有効性の評価結果 40
5. 安全性の概括評価 49
5.1 安全性評価に用いた臨床試験 49
5.2 安全性の評価方法 51
5.3 曝露状況 52
5.4 被験者背景 52
5.5 有害事象 53
5.6 臨床検査値、その他の安全性評価項目 90
5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性 91
5.8 統合失調症患者と双極性障害患者での本剤の安全性プロファイルの比較 93
5.9 市販後データ 103
6. ベネフィットとリスクに関する結論 105
6.1 治療の背景 105
6.2 ベネフィット 106
6.3 リスク 111
6.4 リスク・ベネフィット評価 112
7. 参考文献 114

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl] cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BAS	Barnes Akathisia Scale	Barnes アカシジア尺度
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia	統合失調症に関する Calgary うつ病評価尺度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	全般印象評価尺度−重症度
C_{max}	Maximum measured serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬剤原性錐体外路症状評価尺度

略号	省略しない表現	日本語
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
DSS	Dopamine system stabilizer	ドパミンシステムスタビライザー
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPS	Extrapyramidal symptoms	錐体外路症状
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
HAL	Haloperidol	ハロペリドール
ICD-10	The 10th revision of the International Classification of Diseases	国際統計分類第 10 版
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	-
LOCF	Last observation carried forward	-
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリー・アスバーグうつ病評価尺度
MARTA	Multi acting receptor targeted antipsychotics	多元受容体標的化抗精神病薬
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	-
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	-
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire	-
OLZ	Olanzapine	オランザピン
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク報告
PET	Positron emission tomography	-

略号	省略しない表現	日本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLA	Placebo	プラセボ
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QTP	Quetiapine	クエチアピン
QWB-SA	Quality of Well-Being Scale, Self Administerd Version	-
RIS	Risperidone	リスペリドン
SAS	Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects	Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度
SDA	Serotonin dopamine antagonist	セロトニン・ドパミンアンタゴニスト
SOC	System organ class	MedDRA の器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	-
XR	Extended-release	徐放製剤
ZIP	Ziprasidone	ジプラシドン

1. 製品開発の根拠

1.1 統合失調症治療の現状

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)]。

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。非定型抗精神病薬は、受容体への親和性や薬理学的作用の違いから大きく 3 種類に分けられ、リスペリドンやパリペリドンが該当するセロトニン・ドパミンアンタゴニスト（SDA）、オランザピンやクエチアピンが該当する多元受容体標的化抗精神病薬（MARTA）、及びアリピプラゾール、ブレクスピプラゾールが該当するドパミンシステムスタビライザー（DSS）がある[文献 7)]。統合失調症の精神症状の発現には複数の神経伝達物質が関与し、特にドパミン及び 5-HT 神経系のそれぞれのアンバランスが影響すると考えられ[文献 3), 8)]、その程度の違いによって現れる多様な精神症状に合わせて薬剤が選択され使用されている。

このように、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すことから、患者の QOL 及び社会・職業的機能や転帰に影響し[文献 9)]、患者が社会生活を営むうえでの困難や自殺リスクの増大をもたらすと言われている。更に、

自殺した統合失調症患者ではしなかった患者に比べて高率に抑うつ症状を合併していたことや[文献 1)]、患者自身によって生活のすべての局面を包括的に主観的に評価する「人生に対する満足度（Satisfaction with life）」に抑うつ症状が大きな影響を与えることが報告されている[文献 10)]。抑うつ症状は、統合失調症患者の 6～65%（最頻値は 25%）[文献 11), 12)]に認められ、多くは急性期の精神症状と同時に発症し、その後の安定期や慢性期にわたりあらゆる病期でみられる[文献 11), 13), 14)]。したがって、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、実際に抑うつ症状の軽減を目的とした介入治療が患者の QOL 改善に繋がったとの報告もある[文献 15)]。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 16)-18)]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 19), 20)]。

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 21)]。例えば、体重増加はクロザピン及びオランザピンで用量依存的に発現頻度が非常に高く（10%以上）、クエチアピンで用量依存的に発現頻度が高く（1%以上）、リスペリドン及びパリペリドンで発現頻度が高い（1%以上）（表 2.5. 1-1）[文献 21)]。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 22)]。

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 23), 24)]、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 25)-27)]、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。

以上より、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。

表 2.5. 1-1　代表的な抗精神病薬の副作用プロファイル[文献 21)]

	Amisulpride	Aripiprazole	Asenapine	Clozapine	Iloperidone	Lurasidone	Olanzapine	Paliperidone	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
Gastrointestinal	–	+	+	+++[e]	+/–	++	+^[i]	–	+/–	–	+/–
EPS[a]	+^	+^	+^	–	–	+++^[g]	–	+^	–	+^	–
NMS	–	–	–	+/–	–	–	–	+/–	–	+/–	–
Seizures	–	–	–	+++^	–	–	+/–^	–	–	–	–

	Amisulpride	Aripiprazole	Asenapine	Clozapine	Iloperidone	Lurasidone	Olanzapine	Paliperidone	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
Sedation	++	−	++	+++^	++	++	+++^	+	+++^	++	+
Hypotension	−	−	+	+++	+	−	+	+^	++	+	+
QTc prolongation	+^	−	+	++	++	−	+	+^	+/−	+	+++
Anticholinergic AEs[b]	−	−	−	+++	−	−	++^	+	++^	+	−
Hematological AEs	−	−	−/+	+++[f]	−	−	−	−	−	−	+
Hyperprolactinemia	+++	−	+/−	−	−	+	+	+++^	+	+++^	+/−
Weight gain	++	+/−[c]	+	+++^	++^	−/+[h]	+++^	++	++^	++	+/−
Diabetes mellitus	++	−	+/−	+++^	++	−	+++^	++	++^	++	−
Dyslipidemia	++	−	−	+++	++	−	+++^	++	++^	+	−
Liver enzyme abnormalities	−	−	+[d]	+	−	−	+++[j]	−	++	+	−

Gastrointestinal (nausea, vomiting, and constipation)

a: EPS include pseudoparkinsonism, akathisia, acute dystonia, and tardive dyskinesia.

b: Anticholinergic effect include constipation, urinary retention, dry mouth, blurred vision, and cognitive impairment.

c: Especially among subjects with low body mass index and children/adolescents.

d: Transient elevations in serum transaminases (primarily ALT).

e: Constipation.　f: Leukopenia, decreased white blood cell count, mild neutropenia, anemia, eosinophilia, and leukocytosis.

g: Mainly akathisia.　h: It has been reported a short-term weight gain while a long-term weight loss (not dose-dependent).

i: Mainly constipation.

j: Asymptomatic (mainly transient) increases in ALT, AST, and GGT without jaundice or other symptoms attributable to liver impairment.

EPS: extrapyramidal symptoms; AEs: adverse events; NMS: neuroleptic malignant syndrome; –: rare (i.e. ≥1/1000); +: not unusual (i.e. 1/1000); ++: common (i.e. 1/100); +++: very common (i.e. 1/10); ^: dose-dependent.

1.2　臨床開発計画の概略

ルラシドン塩酸塩（以下、ルラシドン）は、住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）が新規に見いだした化合物で、ドパミン D_2、セロトニン 5-HT_{2A}、5-HT_7 及び 5-HT_{1A} 受容体に高い結合親和性を示す非定型抗精神病薬である（表 2.5. 1-2）。ルラシドンは、SDA であるリスペリドンやパリペリドンと同様にドパミン D_2、5-HT_{2A} 及び 5-HT_7 受容体への高い親和性及び拮抗作用を有することによって（表 2.5. 1-2、2.6.2.1.3 項）[文献 3)]、統合失調症の陽性症状及び陰性症状に対する有効性が期待される。ルラシドン、リスペリドン及びパリペリドンはいずれも 5-HT_7 受容体に対する親和性があるが、ルラシドンの 5-HT_7 受容体への親和性は D_2 及び 5-HT_{2A} 受容体よりも強いという点でリスペリドンやパリペリドンと異なる[文献 3)]。加えて、リスペリドンやパリペリドンでは受容体親和性が低い 5-HT_{1A} 受容体への高い親和性及び部分作動作用を有することによって（表 2.5. 1-2、2.6.2.1.3 項）[文献 3)]、抗うつ・抗不安作用も期待される。海外で実施した臨床試験の結果から、統合失調症の中核症状である陽性症状及び陰性症状に加えて、統合失調症に伴う抑うつ症状にも有効であることが示唆されている（2.5.4.3.2 項）。更に、米国などでは双極 I 型障害のうつ症状の適応を取得しており、閾値未満の軽躁症状を伴う大うつ病である混合性うつ病（Major Depressive Disorder with Mixed Features）を対象とした海外臨床試験でも、うつ症状、躁症

状及び不安に対する有効性が示されている[文献 28)]。

一方、体重増加などの代謝系副作用に関与するとされているヒスタミン H_1 受容体や 5-HT_{2C} 受容体への結合親和性[文献 3), 29), 30)]は、MARTA であるオランザピンやクエチアピンでは高く、SDA ではリスペリドン及びパリペリドン共に両受容体に対する親和性があるものの、5-HT_{2C} 受容体への親和性はリスペリドンに比べてパリペリドンは低い。ルラシドンの 5-HT_{2C} 受容体への親和性はリスペリドン及びパリペリドンに比べて低く、H_1 受容体に対する親和性はほとんどないことから[文献 3)]、ルラシドンはこれら副作用の発現リスクが低いことが期待される。これまでの海外臨床試験の結果から、ルラシドンは体重増加、糖代謝異常及び脂質代謝異常のリスクが低いことが報告されている[文献 31)-33)]。

表 2.5. 1-2　ルラシドンの受容体結合プロファイル

受容体サブタイプ	由来	親和性　Ki（nmol/L）
ドパミン D_2	ラット線条体	1.68
ドパミン D_{2L}	ヒト CHO-K1 細胞	0.329
ドパミン D_{2L}	ヒト Sf9 細胞	0.994
5-HT_{1A}	ヒト CHO-K1 細胞	6.38
5-HT_{2A}	ヒト CHO 細胞	0.357、0.470[a)]
5-HT_{2C}	ブタ脈絡叢	415
5-HT_7	ヒト Sf9 細胞	0.495
5-HT_7	ヒト CHO-K1 細胞	2.10
アドレナリン α_1	ラット大脳皮質	47.9
アドレナリン α_{1A}	ヒト CHO-K1 細胞	35.7
アドレナリン α_{2A}	ヒト Sf9 細胞	40.7
アドレナリン α_{2C}	ヒト Sf9 細胞	10.8
アドレナリン α_{2C}	ヒト CHO-K1 細胞	16.2
ヒスタミン H_1	モルモット全脳	>1000[b)]

表 2.4.2-1、表 2.4.2-3、表 2.4.2-5 及び 2.6.2.3.3 項より改変
a）別の時期に実施した 2 回の試験からそれぞれ得られたデータ
b）IC_{50} 値（nmol/L）

これらの受容体への結合プロファイルから、ルラシドンは統合失調症の陽性症状、陰性症状に有効であり、加えて抑うつ症状を改善し、体重増加、糖代謝異常などの代謝系副作用が少ないといった利点が期待できる薬剤である。以上より、ルラシドンは非定型抗精神病薬による治療でも解決しないアンメットメディカルニーズを充足し、新たな治療目標であるリカバリーを目指した薬物治療の選択肢となる可能性があると判断し国内臨床開発を実施した。

1.3　臨床開発の経緯

国内及び海外で実施した臨床試験を、それぞれ表 2.5. 1-3 及び表 2.5. 1-4 に示した。

1.3.1　国内臨床試験

国内では 19[redacted] 年に開発を始めた。健康成人男性を対象とした単回投与試験（SAD-J019 試験）、反復投与試験（MD-JP13 試験）を実施し単回及び反復投与時の安全性、薬物動態及び臨床薬理学的特性を評価した。食事の影響試験（FE-JP12 試験）の結果から、空腹時投与に比べ食後投与により曝露が増加したため、本剤は食後投与が望ましいと考えた。

第 2 相試験以降は、国内では疾病及び関連保健問題の国際統計分類第 10 版（ICD-10）及び精神疾患の診断・統計マニュアル改訂第 4 版（DSM-IV）、海外では DSM-IV の基準で統合失調症と診断された患者を対象にした。ICD-10 と DSM-IV の二つの診断基準はほぼ同じである。

有効性の主要評価項目には Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）及び Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）を用いた。PANSS は統合失調症の病像の類型的及び多軸的な評価のために開発され標準化された評価尺度で、合計 30 項目を 7 段階（1.なし～7.最重度）で評価する。BPRS は簡便で包括的な精神症状評価尺度で合計 18 項目からなり、PANSS と同様に各項目を 7 段階で評価する。これらは類薬の国内臨床試験でも使用された実績[文献 34)-37)] があり、有効性の評価項目として確立されたものである。

先に海外で実施した前期第 2 相試験（P2-G006 試験）の結果を受けて 20[redacted] 年[redacted]月に治験相談（1.13.2-01 項）を行い、前期第 2 相試験（P2-J016 試験）を漸増漸減法（20～80 mg/日、8 週間）で実施した。前期第 2 相試験（P2-J016 試験）でルラシドンの有効性が示唆されたことから、同じ用量範囲の 20、40 及び 80 mg/日の 3 群で用量反応関係を検討する後期第 2 相試験（P2-J001 試験）を実施した。用量反応関係は統計学的に有意でなかったものの、40 及び 80 mg/日群で有効性が示唆されたため、ルラシドン 40 及び 80 mg/日のプラセボに対する優越性を検証する目的で第 3 相試験（国際共同 P3-J002 試験）を日本、台湾及び韓国で実施した。その結果、主要評価項目である投与終了時の PANSS 合計スコア変化量で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。P3-J002 試験の結果を受け、20[redacted] 年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（1.13.2-04 項）及び 20[redacted] 年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（1.13.2-05 項）[redacted]、[redacted]した上で、ルラシドン 40 及び 80 mg/日のプラセボに対する優越性を検証する目的で追加第 3 相試験（国際共同 P3-J056 試験）を日本、台湾、韓国、マレーシアで実施した。その結果、主要評価項目である投与終了時の PANSS 合計スコア変化量で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ものの、40 mg/日群は有意水準と等しく、80 mg/日群では改善傾向が認められた。更に、解析対象集団を modified intent-to-treat（mITT）から intent-to-treat（ITT）に変更して行った事後の解析結果から 40 mg/日及び 80 mg/日の有効性が認められたため、日本人での 40 mg/日及び 80mg/日の有効性が強く示唆された。P3-J056 試験の結果を受け、ルラシドン 40 mg/日のプラセボに対する優越性を検証する目的で追加の第 3 相試験（国際共同 P3-J066 試験）を日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナで実施した。試験の実施に先立ち 20[redacted] 年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（1.13.2-13 項）、及び 20[redacted] 年 [redacted]月に医薬品[redacted]相談（1.13.2-14 項）[redacted]、[redacted]及び[redacted]

[redacted]した。P3-J066 試験の結果、主要評価項目である投与終了時の PANSS 合計スコア変化量でルラシドン 40 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された。なお、前期第 2 相試験と同時期に患者対象の臨床薬理試験（PK-J017 試験）を、また、ルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を評価する試験として後期第 2 相試験（P2-J001 試験）の継続投与試験（P2E-J036 試験）、追加長期投与試験（LTS-J048 試験）、第 3 相試験（P3-J056 及び P3-J066 試験）の継続投与試験（P3E-J057 及び P3E-J067 試験）を実施した。

1.3.1.1　国際共同試験での内因性及び外因性民族的要因の考察

P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験は国際共同試験として実施した。内因性民族的要因は日本人及び欧米人の統合失調症患者の血清中ルラシドン濃度の検討結果から、人種間で用量の調整が必要な差はないと考えられた（2.5.3.2.1-B 項及び 2.5.3.2.2.1-B 項）。外因性民族的要因については、各試験の実施国で統合失調症の疫学、医療環境及び治療実態等を調査し、各試験の各国間に本剤の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼすような差異は認められなかった。したがって、P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験は国際共同試験として適切に実施されたと考えられた。

1.3.2　海外臨床試験

海外では、19[redacted] 年に英国で健康成人男性を対象とした単回投与試験（SAD-G001 試験）及び反復投与試験（MD-G002 試験）を実施して、単回及び反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。ルラシドン 10～80 mg の単回経口投与及び 40 mg 1 日 2 回反復経口投与で忍容性が認められた。

その後、2001 年に急性増悪期の統合失調症患者を対象とした前期第 2 相試験（P2-G006 試験）を米国で実施した。ルラシドンはプラセボと比較して有意に精神症状を改善し、有害事象の発現割合はプラセボと同様であった。前期第 2 相試験（P2-G006 試験）に続いて、後期第 2 相試験（P2-G049 試験）及びプラセボ対照第 2 相試験（P2-G196 試験）を米国で実施した。2007 年からは第 3 相試験［Pearl #1 試験（P3-G229 試験）、Pearl #2 試験（P3-G231 試験）、Pearl #3 試験（P3-G233 試験）］と Pearl safety 試験（LTS-G237 試験）をはじめとする長期投与試験を米国、インド、コロンビア、ロシア等で実施した。その他に薬物相互作用試験などの臨床薬理試験を実施した。これらの結果を踏まえ、2009 年 12 月に当社米国子会社の大日本住友製薬アメリカ［現 サノビオン・ファーマシューティカルズ・インク（サノビオン社）］が米国食品医薬品局（FDA）に新薬承認申請を行い統合失調症治療薬として 2010 年に承認された。2019 年 3 月現在、統合失調症治療薬として米国、カナダ、スイス、EU 加盟国、オーストラリアなど 45 の国及び地域で承認されている。また、2012 年にサノビオン社は FDA に適応追加申請を行い、2013 年に双極 I 型障害のうつ症状に対する治療薬として承認された。2019 年 3 月現在で、双極 I 型障害のうつ症状に対して、米国、カナダ、ブラジル、ロシア及び台湾で承認されている。なお、2005 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted]月まで海外での開発権を Merck Research Laboratories（以下、MRL）社に導出していたことから、海

外試験のうち[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]は MRL 社にて実施された。

以上の臨床試験の実施に際しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日）」（J-GCP）又は ICH-GCP（E6 ガイドライン）を遵守した。なお、単回投与試験（SAD-J019 試験）は 1995 年に J-GCP 施行前に実施した。

1.4　申請データパッケージ

申請に際しては、ルラシドンの有効性、安全性及び薬物動態を評価する上で、海外の統合失調症患者を対象とした試験及び臨床薬理試験データの積極的な利用を検討した。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）を評価資料として、その他の試験は参考資料とした（表 2.5. 1-3、表 2.5. 1-4）。海外第 2/3 相試験は適切な対照を置きよく管理された試験であり、また、長期 3 試験のうち LTS-G237 及び P3E-G234 試験は十分な被験者数を組み入れた長期試験であること、MTN-G238 試験は長期投与時の再発抑制効果を評価した試験であることから評価資料とした。また、海外臨床試験データの利用を妥当と判断した理由を次に示す。

- 統合失調症は約 1%の人が罹患する精神疾患で、民族・人種や地域による有病率の差はないといわれている[文献 1)]。また、陽性症状、陰性症状及び認知機能障害といった臨床症状や慢性的に再燃と寛解を繰り返すといった経過も国内外で同様であると考えられている。
- 統合失調症の診断基準としては、国内の試験では ICD-10（第 3 相試験のみ DSM-IV）、海外の試験では DSM-IV を用いたが、2 つの診断基準はほぼ同じである。
- 国内の試験及び海外の第 3 相プラセボ対照試験では、PANSS 合計スコア変化量を主要評価項目とした。PANSS は統合失調症の評価指標として汎用されており、妥当性が検証されている[文献 34)]。日本語版は原文（英語）を翻訳したもので、その妥当性が確認されている[文献 34)]。よって、これらの試験で用いられた主要評価項目に違いはない。
- 日本人健康成人、欧米人健康成人、日本人統合失調症患者、欧米人統合失調症患者で得られた血清中ルラシドンの C_{max} 及び AUC と投与量のプロットから、健康成人及び統合失調症患者ともに日本人と欧米人の薬物動態は同様であり、160 mg/日までの投与量で曝露は線形に増加すると予測された（2.5.3.2.2.1-B 項）。また、ポピュレーション PK モデルから推定された定常状態の C_{max} 及び AUC の結果からも同様に人種間でルラシドンの薬物動態に差はないと考えられた。
- 海外第 3 相試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）ではルラシドン 40～160 mg/日の各用量で有効性が検証され、40～120 mg/日の用量範囲で有効性は同程度である。国内試験である P3-J056 試験で 40 mg/日及び 80 mg/日の日本人患者での有効性は検証されなかったものの強く示唆され、海外と同様に 40 及び 80 mg/日の有効性は同

程度だった。P3-J066 試験で日本人患者での 40 mg/日の有効性が検証され、エフェクトサイズは海外第 3 相試験と同程度であった。したがって、有効性及び用量反応関係は国内と海外で同様であった（2.7.3.4.2-S 項）。また、安全性は国内外の第 3 相及び長期試験の結果から、錐体外路症状や体重増加などの抗精神病薬で注意すべき有害事象の発現状況、その他安全性評価項目は国内外で大きな違いはなく、本剤の安全性プロファイルは国内外で大きく変わらないと考えた（2.5.5-S 項）。

以上のことから、海外臨床試験データは、申請適応疾患である統合失調症に対するルラシドンの有効性及び安全性を示す根拠として利用可能と判断し、国内及び海外の臨床試験成績を利用したデータパッケージを構築した。

表 2.5. 1-3　統合失調症の臨床データパッケージ（国内試験）

試験略名（試験番号）	試験名	試験デザイン	対象	区分	資料番号
第 1 相試験					
SAD-J019 (SM-071019)	国内単回投与試験	単盲検、プラセボ対照	健康成人男性	評価	5.3.3.1.01
FE-JP12 (S01P12)	国内食事の影響検討試験# 1	非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	健康成人男性	評価	5.3.1.1.01
MD-JP13 (S01P13)	国内反復投与試験	単盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人男性	評価	5.3.3.1.02
FE-J054 (D1001054)	国内食事の影響検討試験#2	非盲検、ランダム化、2 用法 2 期クロスオーバー	健康成人男性	評価	5.3.3.4.01
第 2 相試験					
P2-J016 (D1001016)	国内 P2a 試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	評価	5.3.5.2.01-S
P2-J001 (D1001001)	国内 P2b 試験	多施設共同、二重盲検、無対照、ランダム化、並行群間比較	統合失調症患者	評価	5.3.5.1.03-S
第 3 相試験					
P3-J002 (D1001002)	Pan-Asia P3 試験	多施設共同、二重盲検（観察期は単盲検）、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	統合失調症患者	評価	5.3.5.1.01-S
P3-J056 (D1001056)	Pan-Asia 追加 P3 試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検（観察期は単盲検）、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.02-S
P3-J066 (D1001066)	JEWEL 試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検（観察期は単盲検）、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.17-S
長期投与試験					
P2E-J036 (D1001036)	国内 P2b 継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	P2-J001 試験を完了した統合失調症患者	評価	5.3.5.2.02-S

試験略名 （試験番号）	試験名	試験デザイン	対象	区分	資料番号
LTS-J048 (D1001048)	国内追加長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	評価	5.3.5.2.03-S
P3E-J057 (D1001057)	Pan-Asia 追加 P3 継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	P3-J056 試験を完了した統合失調症患者	評価	5.3.5.2.10-S
P3E-J067 (D1001067)	JEWEL 継続試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	P3-J066 試験を完了した統合失調症患者	評価	5.3.5.2.11-S
臨床薬理試験					
EEG-J013 (D1001013)	国内定量脳波検討試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、3 用量 3 期クロスオーバー	健康成人男性	評価	5.3.3.1.03
PK-J017 (D1001017)	国内患者 PK 試験	非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	評価	5.3.3.2.01
ELD-J049 (D1001049)	国内高齢者 PK 試験	無対照、非盲検、並行群間比較	健康成人男性	評価	5.3.3.3.01
BE-J053 (D1001053)	国内 BE 試験	非盲検、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー	健康成人男性	評価	5.3.1.2.01

表 2.5. 1-4　統合失調症の臨床データパッケージ（海外試験）

試験略名（試験番号）	試験名	試験デザイン	対象	区分	資料番号
第 1 相試験					
SAD-G001 (D1050001)	海外単回投与試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、交互進行群	健康成人男性	参考	5.3.3.1.04
MD-G002 (D1050002)	海外反復投与試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人男性	参考	5.3.3.1.05
SAD-CN002 (D1070002)	中国単回投与試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人男性	参考	5.3.3.1.08
MAD-CN003 (D1070003)	中国反復投与試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	健康成人男性	参考	5.3.3.1.09
第 2 相試験					
P2-G006 (D1050006)	海外 P2a 試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.09-S
P2-G049 (D1050049)	海外 P2b 試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	参考	5.3.5.1.10-S
P2-G196 (D1050196)	海外 P2 試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	統合失調症患者	評価	5.3.5.1.12-S
P2-G254 (D1050254)	海外ジプラシドン対照試験	多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、並行群間比較	臨床的に安定な慢性統合失調症、又は統合失調感情障害の患者	参考	5.3.5.1.13-S
第 3 相試験					
P3-G229 (D1050229)	海外 P3（Pearl#1）試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.04-S
P3-G231 (D1050231)	海外 P3（Pearl#2）試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.05-S
P3-G233 (D1050233)	海外 P3（Pearl#3）試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.06-S
SWT-G289 (D1050289)	海外スイッチング試験	多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較	臨床的に安定だが症候性の統合失調症、又は統合失調感情障害の患者	参考	5.3.5.1.14-S
LDHD-G303 (D1050303)	海外 LDHD 試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較	急性増悪期の統合失調症患者	評価	5.3.5.1.16-S
P3-CN004 (D1070004)	中国 P3 試験	多施設共同、二重盲検、ランダム化、非劣性、並行群間比較	統合失調症患者	参考	5.3.5.1.18-S

試験略名 （試験番号）	試験名	試験デザイン	対象	区分	資料番号
長期投与試験					
P2E-G174 (D1050174)	海外 P2b 継続長期試験	多施設共同、非盲検（投与量は盲検）、無対照、ランダム化、並行群間比較	P2-G049 試験を完了した統合失調症患者	参考	5.3.5.1.11-S
P2E-G199 (D1050199)	海外 P2 継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照	P2-G196 試験を完了した統合失調症患者	参考	5.3.5.2.07-S
LTS-G237 (D1050237)	海外 P3（Pearl safety）試験	多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、並行群間比較	臨床的に安定な慢性統合失調症、又は統合失調感情障害の患者	評価	5.3.5.1.08-S
			[サブスタディ] 一部の実施医療機関で認知機能評価に同意が得られた統合失調症患者	参考	5.3.5.1.08-C-S
P3E-G229 (D1050229E)	海外 P3（Pearl#1）継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	P3-G229 試験を完了した統合失調症患者	参考	5.3.5.2.04-S
P3E-G231 (D1050231E)	海外 P3（Pearl#2）継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	P3-G231 試験を完了した統合失調症患者	参考	5.3.5.2.05-S
P3E-G234 (D1050234)	海外 P3（Pearl#3）継続長期試験	多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、漸増漸減法、並行群間比較	P3-G233 試験を完了した統合失調症患者	評価	5.3.5.1.07-S
LTSE-G237 (D1050237E)	海外 P3（Pearl safety）継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	LTS-G237 試験を完了した臨床的に安定な統合失調症又は統合失調感情障害の患者	参考	5.3.5.2.06-S
SWTE-G290 (D1050290)	海外スイッチング継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害の患者	参考	5.3.5.2.08-S
MTN-G238 (D1050238)	海外メンテナンス試験	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	ルラシドン投与により臨床的に安定な統合失調症患者	評価	5.3.5.1.15-S
MTNE-G307 (D1050307)	海外メンテナンス継続長期試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	MTN-G238 試験を完了、再発により参加中止、あるいは、治験依頼者が先行試験を中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた統合失調症患者	参考	5.3.5.2.09-S
P3E-G298 (D1050298)	海外 Extended Use 試験	多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法	MTNE-G307 試験を完了した統合失調症患者	参考	5.3.5.2.12-S

試験略名（試験番号）	試験名	試験デザイン	対象	区分	資料番号
臨床薬理試験					
PET-G180 (D1050180)	海外 PET 試験	非盲検、用量漸増投与	健康成人男性	参考	5.3.4.1.01
RIC-G184 (D1050184)	海外 RI-カルボニル PK 試験	非盲検	健康成人男性	参考	5.3.3.1.06
RIT-G262 (D1050262)	海外 RI-イソチアゾリル PK 試験	非盲検	健康成人男性	参考	5.3.3.1.07
KTZ-G183 (D1050183)	海外 DDI（ケトコナゾール）試験	非盲検、1-way シーケンシャル	健康成人男性	参考	5.3.3.4.04
OC-G246 (D1050246)	海外 DDI(経口避妊薬)試験	二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー	健康成人女性	参考	5.3.3.4.05
DIZ-G250 (D1050250)	海外 DDI（ジルチアゼム）試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、順序固定 2 期	健康成人	参考	5.3.3.4.10
RFP-G270 (D1050270)	海外 DDI（リファンピシン）試験	非盲検、2 期逐次	健康成人男性	参考	5.3.3.4.08
MDZ-G269 (D1050269)	海外 DDI(ミダゾラム)試験	非盲検、逐次	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者	参考	5.3.3.4.07
Li-G247 (D1050247)	海外 DDI（リチウム）試験	非盲検、2 期逐次	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調様障害の患者	参考	5.3.3.4.06
DGX-G279 (D1050279)	海外 DDI(ジゴキシン)試験	非盲検、逐次	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者	参考	5.3.3.4.09
MTD-G160 (D1050160)	海外最大耐量試験#1	単盲検、固定用量、用量漸増	統合失調症患者	参考	5.3.3.2.02
MTD-G217 (D1050217)	海外最大耐量試験#2	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化	統合失調症患者	参考	5.3.3.2.03
QT-G249 (D1050249)	海外 T-QT 試験	二重盲検、実薬対照、ランダム化、ダブルダミー、3 群並行群間比較	統合失調症又は統合失調感情障害の患者	評価	5.3.4.2.01
HEP-G264 (D1050264)	海外肝障害患者 PK 試験	非盲検	肝機能障害患者又は健康成人	参考	5.3.3.3.02
REN-G265 (D1050265)	海外腎障害患者 PK 試験	非盲検	腎機能障害患者又は健康成人	参考	5.3.3.3.03
ELD-G253 (D1050253)	海外高齢者 PK 試験	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、	健康成人	参考	5.3.3.3.04
BE-G263 (D1050263)	海外 BE 試験	非盲検、ランダム化、3 期 2 順序クロスオーバー	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者	参考	5.3.1.2.02

試験略名 （試験番号）	試験名	試験デザイン	対象	区分	資料番号
FE-G267 (D1050267)	海外食事の影響検討試験#1	非盲検、ランダム化、6群6期クロスオーバー	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者	参考	5.3.3.4.02
FE-G294 (D1050294)	海外食事の影響検討試験#2	非盲検、ランダム化、4群4期クロスオーバー	統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者	参考	5.3.3.4.03

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2-B 項に示した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3-B 項に示した。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価対象試験の概要

ルラシドンの統合失調症に対する有効性を検討する目的で実施した試験の一覧を表 2.5. 4-1（国内試験）及び表 2.5. 4-2（海外試験）に示した。該当する試験は、国内 10 試験（短期投与試験：P3-J066、P3-J056、P3-J002、P2-J001、P2-J016、PK-J017、長期投与試験：LTS-J048、P2E-J036、P3E-J057、P3E-J067）及び海外 19 試験（短期投与試験：P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049、LDHD-G303、P2-G254、SWT-G289、長期投与試験：P3E-G234、LTS-G237、MTN-G238、P3E-G229、P3E-G231、P2E-G199、P2E-G174、LTSE-G237、SWTE-G290、MTNE-G307）の計 29 試験である。臨床的有効性の検討の経緯は 2.7.3.1.1-S 項に示した。

これら 29 試験のうち、本項では主に、国内プラセボ対照短期投与試験の P3-J056 及び P3-J066 試験、国内短期投与試験の P2-J001 試験、国内長期投与試験の LTS-J048、P2E-J036、P3E-J057 及び P3E-J067 試験に加えて、海外プラセボ対照短期投与試験の P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196 及び LDHD-G303 試験、海外実薬対照長期投与試験の P3E-G234 及び LTS-G237 試験、並びに海外メンテナンス試験の MTN-G238 試験の成績を基に、ルラシドンの臨床的有効性を評価した。なお、国内 P3-J002 試験及び海外 P2-G049 試験では、本剤の有効性が適切に評価できなかったことから、これらの試験は 2.7.3-S 項及び 2.7.6 項に個別の結果は示したが、有効性の評価には含めなかった。

表 2.5. 4-1　有効性を検討する目的で実施した国内試験一覧

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分
短期	JEWEL 試験 P3-J066	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	478 [ITT]	LUR 40 mg/日：245、Placebo：233	評価
	Pan-Asia 追加 P3 試験 P3-J056	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	439 [mITT] 450 [ITT]	[mITT]LUR 40 mg/日：145、80 mg/日：152、Placebo：142 [ITT]LUR 40 mg/日：148、80 mg/日：154、Placebo：148	評価
	Pan-Asia P3 試験 P3-J002	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	447 [FAS]	LUR 40 mg/日：125、80 mg/日：129 Placebo：129、RIS 4 mg/日：64	評価
	国内 P2b 試験 P2-J001	無対照、ランダム化、二重盲検	8 週	195 [FAS]	LUR 20 mg/日：65、40 mg/日：72、80 mg/日：58	評価
	国内 P2a 試験 P2-J016	無対照、非盲検	8 週	65 [FAS]	LUR 20-80 mg/日：65	評価
	国内患者 PK 試験 PK-J017	無対照、非盲検	8 週	18 [FAS]	LUR 20-80 mg/日：18	評価
長期	国内追加長期試験 LTS-J048	無対照、非盲検	52 週	174 [FAS]	LUR 40-120 mg/日：174	評価
	国内 P2b 継続長期試験 P2E-J036 [P2-J001]	無対照、非盲検	52 週 [b)]	99 [FAS]	LUR 20-120 mg/日：99	評価
	Pan-Asia 追加 P3 継続長期試験 P3E-J057 [P3-J056]	無対照、非盲検	26 週	281 [ITT]	LUR 40-80 mg/日：281	評価
	JEWEL 継続試験 P3E-J067 [P3-J066]	無対照、非盲検	12 週	287 [ITT]	LUR 40-80 mg/日：287	評価

下線：有効性評価に用いた主な試験

FAS：Full analysis set、ITT：Intent-to-treat、mITT：Modified intent-to-treat

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン

a) 継続長期投与試験の場合に記載

b) 先行試験からの通算投与期間

表 2.5. 4-2　有効性を検討する目的で実施した海外試験一覧

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分
短期	海外 P3（Pearl#1）試験 P3-G229	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	489 [ITT]	LUR 40 mg/日：122、80 mg/日：119、120 mg/日：124、Placebo：124	評価
	海外 P3（Pearl#2）試験 P3-G231	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	473 [ITT]	LUR 40 mg/日：119、120 mg/日：118 Placebo：114、OLZ 15 mg/日：122	評価
	海外 P3（Pearl#3）試験 P3-G233	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	482 [ITT]	LUR 80 mg/日：125、160 mg/日：121 Placebo：120、QTP 600 mg/日：116	評価
	海外 P2a 試験 P2-G006	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	145 [ITT]	LUR 40 mg/日：49、120 mg/日：47 Placebo：49	評価
	海外 P2 試験 P2-G196	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	180 [ITT]	LUR 80 mg/日：90 Placebo：90	評価
	海外 P2b 試験 P2-G049	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	349 [ITT]	LUR 20 mg/日：71、40 mg/日：65、80 mg/日：70 Placebo：71、HAL 10 mg/日：72	参考
	海外 LDHD 試験 LDHD-G303	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	411 [ITT]	LUR 20 mg/日：101、80-160 mg/日：198、Placebo：112	評価
	海外ジプラシドン対照試験 P2-G254	実薬対照、ランダム化、二重盲検	3 週	301 [ITT]	LUR 120 mg/日：150 ZIP 160 mg/日：151	参考
	海外スイッチング試験 SWT-G289 [c)]	ランダム化、非盲検	6 週	235 [ITT]	LUR 40-40/40-120 mg/日：69、40-80/40-120 mg/日：85、80-80/40-120 mg/日：81	参考
長期	海外 P3（Pearl#3）継続長期試験 P3E-G234 [d)] [P3-G233]	実薬対照、ランダム化、二重盲検	12 ヵ月	256 [ITT]	LUR 40-160 mg/日：184 QTP 200-800 mg/日：72	評価
	海外 P3（Pearl safety）試験 LTS-G237	実薬対照、ランダム化、二重盲検	12 ヵ月	608 [ITT]	LUR 40-120 mg/日：410 RIS 2-6 mg/日：198	評価
	海外メンテナンス試験 [f)] MTN-G238	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	非盲検期：12~24 週 二重盲検期：28 週	285 [ITT]	非盲検期：LUR 40-80 mg/日 二重盲検期： LUR 40-80 mg/日：144 Placebo：141	評価

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分
	海外 P3（Pearl#1）継続長期試験 P3E-G229 [d] [P3-G229]	無対照、非盲検	24 ヵ月 [b]	250 [Safety]	LUR 40-120 mg/日：250	参考
	海外 P3（Pearl#2）継続長期試験 P3E-G231 [d] [P3-G231]	無対照、非盲検	8 ヵ月 [b]	246 [Safety]	LUR 40-120 mg/日：246	参考
	海外 P2 継続長期試験 P2E-G199 [d] [e] [P2-G196]	無対照、非盲検	12 ヵ月	59 [Safety]	LUR 80 mg/日：59	参考
	海外 P2b 継続長期試験 P2E-G174 [e] [P2-G049]	無対照、ランダム化、非盲検（投与量は盲検）	6 ヵ月	98 [Safety]	LUR 20 mg/日：32、40 mg/日：33、80 mg/日：33	参考
	海外 P3（Pearl safety）継続長期試験 LTSE-G237 [d] [LTS-G237]	無対照、非盲検	18 ヵ月 [b]	223 [Safety]	LUR 40-120 mg/日：223	参考
	海外スイッチング継続長期試験 SWTE-G290 [d] [SWT-G289]	無対照、非盲検	30 週 [b]	144 [ITT]	LUR 40-120 mg/日：144	参考
	海外メンテナンス継続長期試験 MTNE-G307 [MTN-G238]	無対照、非盲検	12 週	191 [Safety]	LUR 40-80 mg/日：191	参考

下線：有効性評価に用いた主な試験

ITT：Intent-to-treat、Safety：安全性解析対象集団

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、HAL：ハロペリドール、ZIP：ジプラシドン

a) 継続長期投与試験の場合に記載

b) 先行試験からの通算投与期間

c) SWT-G289 試験ではすべての被験者を対象にルラシドンを合計 6 週間投与したが、最初の 2 週間の用法・用量が異なる 3 投与群を設定し、そのいずれかに被験者をランダム化した：ルラシドン 40～120 mg/日を漸増漸減法により 4 週間投与するのに先立って、40 mg/日を 2 週間投与するルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg/日を 1 週間投与後 80 mg/日を 1 週間投与する 40 mg-80 mg/日群、又は、80 mg/日を 2 週間投与する 80 mg-80 mg/日群。

d) 継続長期投与試験の用量は、先行試験の割り付け群-継続長期投与試験の割り付け群及び用量として表示した。

e) P2E-G199 及び P2E-G174 試験では有効性の評価項目を設定しなかったため、有効性の解析対象集団は規定しなかったが、安全性解析対象集団を対象に、安全性の評価項目の 1 つとして CGI-S スコアを評価した。

f) MTN-G238 試験では非盲検期に組み入れられた被験者 676 名のうち、二重盲検期に移行した 285 名につき記載した。

4.1.1　試験デザイン

試験デザインの概略を表 2.5. 4-1（国内試験）及び表 2.5. 4-2（海外試験）に示した。

国内 10 試験のうち、3 つの第 3 相試験（P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験）は、プラセボ対照ランダム化二重盲検デザインであった。ルラシドンの 3 用量群を対象とした第 2 相試験の P2-J001 試験は非プラセボ対照のランダム化二重盲検デザインであった。第 2 相試験の P2-J016 試験、臨床薬理試験の PK-J017、第 2 相長期投与の 2 試験（LTS-J048 及び P2E-J036 試験）及び第 3 相継続長期投与の 2 試験（P3E-J057 及び P3E-J067 試験）は非盲検デザインであった。

海外 19 試験のうち、3 つの第 2 相試験（P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験）及び 4 つの第 3 相試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）は、プラセボ対照ランダム化二重盲検デザインであった。長期投与試験である LTS-G237 試験は実薬対照ランダム化二重盲検デザインであった。継続長期投与試験に該当する海外 8 試験のうち、P3E-G234 試験はランダム化二重盲検デザインで、その他の 7 試験は非盲検デザインであった。再発抑制効果の評価を目的に実施した MTN-G238 試験はプラセボ対照ランダム化二重盲検デザインであり、ランダム化及び二重盲検期の前にルラシドンを漸増漸減法で 12～24 週間投与する非盲検期を設定した。

4.1.2　対象

国内試験の対象疾患は、10 試験すべてで「統合失調症」とした。また、海外試験の対象疾患は、第 3 相及び第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049、LDHD-G303 の 7 試験）並びに海外メンテナンス試験（MTN-G238 試験）とそれらの継続長期投与試験（P3E-G229、P3E-G231、P3E-G234、P2E-G199、P2E-G174 及び MTNE-G307 試験の 6 試験）でも、国内試験と同じく「統合失調症」とした。安全性及び忍容性の検討を主目的とした LTS-G237 試験とその継続長期投与試験（LTSE-G237 試験）では、対象疾患を「統合失調症」又は「統合失調感情障害」とした。

4.1.2.1　統合失調症の診断基準

国内 P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験及び継続長期投与の 2 試験（P3E-J057 及び P3E-J067）、並びにすべての海外試験では、統合失調症の診断基準に DSM-IV [文献 1)]又は DSM-IV-TR（DSM-IV, Text Revision）（以下、DSM-IV／DSM-IV-TR と表記）を使用した。

国内 10 試験のうち、先述の 5 試験に先立ち実施した P2-J001、P2-J016、PK-J017、LTS-J048 及び P2E-J036 試験では、ICD-10 [文献 2)]を使用していた。

DSM-IV／DSM-IV-TR 及び ICD-10 による統合失調症の診断基準を表 2.7.3.1-3 に示した。それぞれの前版からの改訂担当者が互いに緊密に協調して改訂した結果、両診断基準は類似している。両診断基準の主な違いは、ICD-10 では障害持続に関する規定がないのに対し、DSM-IV／DSM-IV-TR が 6 ヵ月以上の障害持続を診断基準の 1 つとしている点である。ICD-10 を診断基準に用いた国内 5 試験に参加した患者のほとんどは罹病期間が 1 年以上で

あった（表 2.7.3.3-33、表 2.7.3.3-34 及び表 2.7.3.3-35）ことから、これらの診断基準で選択された患者集団には大きな差異がないと考えられる。

4.1.2.2　主な選択基準・除外基準

国内試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3.1-4 に、海外試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3.1-5（海外プラセボ対照短期投与試験）及び表 2.7.3.1-6（海外実薬対照長期投与試験及び海外メンテナンス試験）に示した。

(1)　統合失調症の精神症状

ルラシドンの臨床試験では、統合失調症の精神症状に対する薬剤の効果を評価するための評価尺度として主に、広範な精神症状の項目（症状）ごとに重症度を評価する PANSS [文献 3), 4)]及び BPRS [文献 5)]と、全般的な重症度を評価する Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）[文献 6), 7)]を使用し、これらの評価尺度を対象患者の選別にも使用した。評価尺度の詳細は 2.7.3.1.2.7.3-S 項に示した。統合失調症の精神症状を明らかに呈している患者を選択するため、国内 P3-J056 及び P3-J066 試験では、海外 P3-G229 及び P3-G231 試験と同じく、スクリーニング時及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち 4 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心）及び総合精神病理 16 項目のうち 1 項目（不自然な思考内容）の合計 5 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4（中等度）以上と規定した。海外 P3-G233 及び LDHD-G303 試験では、PANSS 合計スコアが 80 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち 3 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動）及び総合精神病理 16 項目のうち 1 項目（不自然な思考内容）の合計 4 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4 以上と規定した。上記試験よりも前に実施した海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の 3 試験では、BPRS 合計スコアが 42 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4 以上と規定した。国内 P3-J002 試験では、スクリーニング時及びベースラインの PANSS 合計スコアが 70 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち少なくとも 1 項目についてスコアが 4 以上と規定した。CGI-S に基づく規定は P3-J002 及び P3-J056 試験では設けなかったが、P3-J066 試験及び海外第 3 相試験では CGI-S スコアが 4 以上と規定した。一方、国内 P2-J001 及び LTS-J048 試験では PANSS に基づく規定を設けなかった。海外 LTS-G237 試験では、CGI-S スコアが 4 以下の患者を対象とした。

海外 MTN-G238 試験では、スクリーニング時及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上、PANSS 陽性症状 7 項目のうち少なくとも 1 項目についてスコアが 4 以上、かつ、CGI-S スコアが 4 以上と規定した。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患者を対象とするため、ランダム化前の少なくとも 12 週間は PANSS 合計スコアが 70 以下、PANSS 陽性症状 7 項目すべてのスコアが 4（中等度）以下、CGI-S スコアが 4 未満、かつ PANSS 項目の「非協調性（G8）」が 4 以下と規定した。

(2) 現在のエピソード

精神症状が悪化してから比較的短期間内の患者に限定するために、国内 P3-J056 試験では、「スクリーニング前 2 ヵ月（60 日）以内に精神症状が悪化した患者」を対象とした。国内 P3-J066 試験では「急性増悪」との表現を直接的に用いることで海外第 3 相試験と同様の有効性評価に最適な被験者を選択するため、「スクリーニング前 2 ヵ月（60 日）以内に精神症状の急性増悪が認められ、悪化前の状態と比較して著しい機能低下（病歴に基づく）が認められる者。主として陽性症状（妄想又は幻覚、思考障害など）の悪化が認められる者」と規定した。海外第 2 相及び第 3 相プラセボ短期投与試験では 7 試験すべてで急性増悪期の患者を対象とし、海外第 2 相試験では「スクリーニング前 3 週間以内に精神症状悪化による入院を開始した患者」、海外第 3 相試験では「2 ヵ月以内に精神症状が悪化、又はスクリーニング直前に急性の精神症状の悪化で入院を要した患者」とした。一方、国内 P3-J002 試験、P2-J001 及び LTS-J048 試験では、現在のエピソードに関する選択基準・除外基準を規定しなかった。海外 LTS-G237 試験では、病相が「安定期」の患者を対象とした。海外 MTN-G238 試験では、「スクリーニング前 2 年以内に 1 回以上精神症状が悪化した患者」にルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 12～24 週間投与して症状が安定している患者を対象とした。

(3) 病型

病型分類の詳細を 2.7.3.1.2.2-S 項に示した。海外第 2 相及び第 3 相プラセボ短期投与試験、並びに海外メンテナンス試験の 8 試験すべてで、DSM-IV／DSM-IV-TR の診断基準による解体型、妄想型又は鑑別不能型を対象とした。国内 P3-J056 及び P3-J066 試験でも同様に、DSM-IV-TR の診断基準による解体型、妄想型又は鑑別不能型を対象とし、緊張型及び残遺型を除外した。一方、国内 P3-J002 試験、P2-J001 及び LTS-J048 試験では、病型に関する選択基準・除外基準を規定せず、ICD-10 又は DSM-IV の診断基準によるすべての病型を対象とした。

海外 LTS-G237 試験は、安全性及び忍容性の検討を主目的とした試験であり、病型を限定していない。また、海外継続長期投与試験はすべて「先行試験を完了した患者」を対象とした。

(4) 年齢

国内試験では年齢の下限を 18 歳又は 20 歳とした。上限は、P2-J001 及び LTS-J048 試験では 64 歳としたが、P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験では 74 歳として 65 歳以上の高齢者を含めた。

海外試験では年齢の下限を 18 歳とした。上限は、第 2 相プラセボ対照短期投与試験の 3 試験では 64 歳としたが、第 3 相プラセボ対照短期投与試験及びメンテナンス試験の 5 試験では 75 歳として高齢者を含めた。また、実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験では 75 歳として高齢者を含めた。

(5) 入院期間

P3-J002 及び P3-J056 試験では入院期間に関する規定を設けなかったが、P3-J066 試験では、スクリーニング直前 3 ヵ月（90 日）を超えて連続で入院していた患者を除外した。

(6) 前治療抗精神病薬

P3-J002 及び P3-J056 試験では、スクリーニング前 1 年（365 日）以内に、精神症状に対する治療に対して抵抗性（3 剤以上の抗精神病薬を使用しても精神症状が改善しなかった）が認められた患者を除外した。P3-J066 試験では、スクリーニング前 1 年（365 日）以内に、精神症状に対する治療に対して抵抗性（2 剤以上の抗精神病薬を適切な用量で連続 28 日間以上使用しても精神症状が改善しなかった）が認められた患者を除外した。

4.1.3　投与方法、投与期間、投与量

4.1.3.1　投与方法及び投与量

有効性を検討したすべての試験で、用法は 1 日 1 回食後経口投与とした。国内試験及び海外試験の短期投与試験の投与量を表 2.5. 4-3 に、長期投与試験の投与量を表 2.5. 4-4 に示した。

表 2.5. 4-3　国内及び海外の短期投与試験のルラシドン投与量

国内／海外	試験略号	固定／漸増漸減	PLA	20 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	120 mg/日	160 mg/日	参照薬
国内	P3-J002	固定	○		○	○[a)]			○(RIS)
	P3-J056	固定	○		○	○[b)]			
	P3-J066	固定	○		○				
	P2-J001	固定		○	○	○			
	P2-J016[c)]	漸増漸減		20, 40, 60, 80 mg/日					
	PK-J017[c)]	漸増漸減		20, 40, 60, 80 mg/日					
海外	P3-G229	固定	○		○	○	○[d)]		
	P3-G231	固定	○		○		○		○(OLZ)
	P3-G233	固定	○			○		○[e)]	○(QTP)
	P2-G006	固定	○		○		○[f)]		
	P2-G196	固定	○			○			
	P2-G049	固定	○	○	○	○			○(HAL)
	LDHD-G303	固定	○	○		○[g)]		○[g)]	
	P2-G254	固定					○[h)]		○(ZIP)
	SWT-G289[i)]	漸増漸減			40, 80, 120 mg/日				

PLA：プラセボ、RIS：リスペリドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、HAL：ハロペリドール、ZIP：ジプラシドン

a) 開始用量を 40 mg/日とし、60 mg/日を経て 80 mg/日へと 1 週間ごとに漸増した。

b) 開始用量を 40 mg/日とし、40 mg/日投与 1 週間後に 80 mg/日に漸増した。

c) 開始用量を 20 mg/日、増減量の単位を 20 mg/日とした。

d) 開始用量を 80 mg/日、増量の単位を 40 mg/日とし、4 日目に 120 mg/日に増量した。

e) 開始用量を 120 mg/日とし、3 日目に 160 mg/日に増量した。

f) 開始用量を 80 mg/日、増量の単位を 40 mg/日とし、6 日目までに 120 mg/日に増量した。

g) 80 mg/日を 2 週間投与した後、早期レスポンダー（PANSS 合計スコアのベースラインからの減少が 20%以上）には残り 4 週間も 80 mg/日を投与した。早期ノンレスポンダーには 80 mg/日又は 160 mg/日に 1:1 の比率で再ランダム化し、残り 4 週間は再割り付けされた用量を投与した。

h) 開始用量を 80 mg/日とし、4 日目から 120 mg/日に増量した。

i) 増減量の単位を 40 mg/日とする漸増漸減法により 40～120 mg/日を 4 週間投与する前に、40 mg/日を 2 週間投与する 40 mg-40 mg/日群、40 mg/日を 1 週間投与後 80 mg/日を 1 週間投与する 40 mg-80 mg/日群、又は 80 mg/日を 2 週間投与する 80 mg-80 mg/日群のいずれかにランダム化し合計 6 週間投与した。

表 2.5. 4-4　国内及び海外の長期投与試験のルラシドン投与量

国内／海外	試験略号	先行試験 a)	固定／漸増漸減	PLA	20 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	120 mg/日	160 mg/日	対照薬
国内	LTS-J048 b)		漸増漸減			40, 60, 80, 100, 120 mg/日				
	P2E-J036 b)	P2-J001	漸増漸減		20, 40, 60, 80, 100, 120 mg/日					
	P3E-J057 c)	P3-J056	漸増漸減			40, 80 mg/日				
	P3E-J067 d)	P3-J066	漸増漸減			40, 80 mg/日				
海外	P3E-G234 e)	P3-G233	漸増漸減			40, 80, 120, 160 mg/日				○ (QTP)
	LTS-G237 f)		漸増漸減			40, 80, 120 mg/日				○(RIS)
	P3E-G229 g)	P3-G229	漸増漸減			40, 80, 120 mg/日				
	P3E-G231 h)	P3-G231	漸増漸減			40, 80, 120 mg/日				
	P2E-G199	P2-G196	固定				○			
	P2E-G174 i)	P2-G049	固定		○	○	○			
	LTSE-G237 f)	LTS-G237	漸増漸減			40, 80, 120 mg/日				
	SWTE-G290 j)	SWT-G289	漸増漸減			40, 80, 120 mg/日				
	MTN-G238 k)		漸増漸減	○		40, 80 mg/日				
	MTNE-G307 d)	MTN-G238	漸増漸減			40, 80 mg/日				

PLA：プラセボ、RIS：リスペリドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
a) 継続長期試験の場合のみ記載
b) 開始用量を 40 mg/日、増減量の単位を 20 mg/日とした。
c) 開始用量を 40 mg/日、増減の単位を 40 mg/日とした。
d) 開始用量を 40 mg/日、増減の単位を 40 mg/日（8 日目以降）とした。
e) 継続長期試験のルラシドン群は移行後最初の 1 週間のみ 120 mg/日の固定用量とした。
f) 開始用量を 80 mg/日、増減の単位を 40 mg/日（8 日目以降）とした。
g) 開始用量を 80 mg/日、増減の単位を 40 mg/日とし、増減は 4 回までとした。
h) 開始用量を 80 mg/日、増減の単位を 40 mg/日（8 日目以降）とし、増減は 4 回までとした。
i) 先行試験のルラシドン群は継続して同じ用量のルラシドンを投与した。先行試験のプラセボ群及びハロペリドール群はランダムにルラシドン 40、80 又は 120 mg/日群に割り付けた。
j) 開始用量を先行試験の最終投与時と同じ投与量とし、増減の単位を 40 mg/日（7 日目以降）とした。
k) 二重盲検期の開始用量を非盲検期終了時と同じ投与量（40 mg/日又は 80 mg/日）とし、増減の単位を 40 mg/日とした。

国内用量設定試験の P2-J016 試験では、海外 P2-G006 試験（40 及び 120 mg/日の固定用量）の結果を参考に、漸増漸減法により 20～80 mg/日の用量範囲で投与した。P2-J016 試験の用量範囲でルラシドンの有効性が認められたため、用量反応関係を検討する目的で国内 P2-J001 試験では 20、40 及び 80 mg/日の固定用量とした。P2-J001 試験にて 40 及び 80 mg/日の用量でルラシドンの有効性が示唆されたため、P3-J002 試験及び P3-J056 試験の 2 試験では、40 及び 80 mg/日の固定用量とした。国内外の臨床試験成績に基づき 80 mg/日の有効性は説明できると考え、P3-J066 試験では 40 mg/日の 1 用量とした。P2-J001 試験での投与

初期の有害事象による中止割合を参考に、P3-J002 試験の 80 mg/日群では、開始用量を 40 mg/日とし、60 mg/日を経て 80 mg/日へと 1 週間ごとに漸増した。P3-J056 試験の 80 mg/日群では、開始用量を 40 mg/日とし、1 週間後に 80 mg/日に漸増することとした。

国内長期投与試験では、LTS-J048 試験は治験開始当初、漸増漸減法により 40～80 mg/日の用量範囲で投与し、原疾患の症状の改善が不十分、かつ、問題となる有害事象が認められない場合には、120 mg/日まで増量可とした。しかし、医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]）及び[redacted]の中で[redacted]に関する助言を受け、固定用量（40、80 及び 120 mg/日）で長期間投与したデータを多く収集するために、LTS-J048 試験の実施途中で治験実施計画書を変更した。変更後は、投与量増減の基準を新たに設定し、漸増漸減法により 40～120 mg/日の用量範囲で投与した。ただし、投与 16 週目以降は問題となる有害事象が認められない限り投与量を変更せず、40、80 又は 120 mg/日の固定用量とした。また、P2E-J036 試験は、漸増漸減法により 20～80 mg/日の用量範囲で投与し、80 mg/日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。P3-J056 及び P3-J066 試験の継続長期投与試験である P3E-J057 及び P3E-J067 試験では、開始用量を 40 mg/日とし、漸増漸減法により 40 又は 80 mg/日を投与した。

海外試験では、P2-G006 試験（40 及び 120 mg/日の固定用量）に続いて、P2-G196 及び P2-G049 試験ではそれぞれ 80 mg/日及び 20、40、80 mg/日の固定用量とした。P2-G006 及び P2-G196 試験の結果、40、80、120 mg/日の用量で有効性が認められたため、ルラシドンの臨床推奨用量を 40～120 mg/日と想定し、P3-G229 及び P3-G231 試験ではそれぞれ 40、80、120 mg/日及び 40、120 mg/日の固定用量とした。P3-G233 試験では、想定された臨床推奨用量内の 80 mg/日に加え、120 mg/日を超える用量である 160 mg/日の固定用量とした。LDHD-G303 試験では、臨床推奨用量を下回る用量を検討する目的で 20 mg/日を設定し、80～160 mg/日を高用量群に設定した。

海外長期投与試験では、LTS-G237 試験は漸増漸減法により 40～120 mg/日の用量範囲で投与した。また、継続長期投与試験では、継続試験移行後のルラシドンの用量は、P2E-G199 及び P2E-G174 試験で先行の P2-G196 及び P2-G049 試験と同様にそれぞれ 80 mg/日及び 20、40、80 mg/日の固定用量としたのを除き、臨床症状に応じて漸増漸減することとした。用量範囲は、P3E-G229、P3E-G231 及び LTSE-G237 試験では 40～120 mg/日とし、P3E-G234 試験では 40～160 mg/日とした。MTN-G238 試験では、二重盲検期の開始用量は非盲検期終了時点で投与されていた用量（40 又は 80 mg/日）とし、臨床症状に応じて 40 又は 80 mg/日を投与した。MTN-G238 試験の継続長期投与試験である MTNE-G307 試験では、開始用量を 40 mg/日とし、8 日目以降は先行試験と同様に臨床症状に応じて 40 又は 80 mg/日を投与した。

4.1.3.2　前治療抗精神病薬から治験薬への切替

前治療抗精神病薬から治験薬への切替に関する規定を以下に要約した。なお、継続長期

投与試験は該当しない。

国内 P3-J056、P3-J066 試験及び海外 6 試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049）では、すべての被験者（前治療で抗精神病薬を使用していない被験者を含む、以下同様）を対象として、治療期開始前に 3～7 日間（P2-G049 試験では 3～4 日間）の Washout 期を設けた。前治療抗精神病薬が評価に与える影響を除くため、スクリーニング時に抗精神病薬を使用している被験者では、Washout 期を開始するまでに抗精神病薬を中止した。また、プラセボ投与により精神症状が改善する患者（プラセボ反応者）を除外することで有効性を適切に評価するため、Washout 期に単盲検下でプラセボを単独投与した。一方、国内 P3-J002 試験ではプラセボ反応者を除外するため、治療期開始前の 3～7 日間単盲検下でプラセボを投与した。前治療で抗精神病薬を使用している被験者では、この期間、抗精神病薬の投与量を変更せずに継続し、治療期へ移行する際に前治療抗精神病薬の投与を中止し治験薬の単独投与に切り替えた。

国内 P2-J001、P2-J016、PK-J017 及び LTS-J048 の 4 試験は、対照薬又は参照薬を設定せず、Washout 期を設定しなかった。これら 4 試験では、スクリーニング時の抗精神病薬の有無や投与量に応じて減量観察期を設け、前治療抗精神病薬を漸減して中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

海外 LTS-G237 試験では、Washout 期を設定せず、プラセボ反応者を除くためのプラセボ投与もしなかった。スクリーニング時に抗精神病薬を使用している被験者では減量観察期間中に抗精神病薬を適宜漸減して中止した後、治験薬の単独投与に切り替えた。

海外 MTN-G238 及び LDHD-G303 試験では、それぞれ非盲検期開始前又は二重盲検期開始前のスクリーニング期（最長 14 日間）に前治療抗精神病薬を適宜漸減して中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

4.1.3.3　投与期間

統合失調症に対する有効性を検証する短期投与試験の投与期間は、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CPMP、現 CHMP）による抗精神病薬の臨床評価ガイダンス[文献 4)]及び他剤の臨床試験を参考に 6 週間とした。すなわち、海外短期投与試験の 9 試験のうち、P2-G254 試験を除く 8 試験及び国内第 3 相プラセボ対照短期投与試験の 3 試験では投与期間を 6 週間とした。また、国内 P2-J016 試験は、海外用量設定試験の P2-G006 試験の結果を参考に投与期間を設定し、P2-G006 試験で設定していた Washout 期を P2-J016 試験では設定しなかったため、投与期間を P2-G006 試験よりも長い 8 週間とした。続く国内 P2-J001 及び PK-J017 試験でも P2-J016 試験と同様に投与期間を 8 週間とした。

長期投与試験では、ICH E1 ガイドライン［日本では「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）］に準拠して、海外 LTS-G237 試験及び国内 LTS-J048 試験の投与期間を 12 ヵ月間とした。

先行試験から継続した長期投与試験での投与期間は、国内 P3E-J057 及び P3E-J067 試験

ではそれぞれ 26 週間及び 12 週間（先行試験の投与期間 6 週間を含まず）、海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験である P2E-G174 及び P2E-G199 試験ではそれぞれ 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間（それぞれ先行試験の投与期間 6 週間を含まず）、海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験である P3E-G229 及び P3E-G231 試験ではそれぞれ 24 ヵ月間及び 8 ヵ月間（それぞれ先行試験からの通算）、P3E-G234 試験では 12 ヵ月間（先行試験の投与期間 6 週間を含まず）であった。その他、国内 P2E-J036 試験では 12 ヵ月間（52 週間）、海外 LTSE-G237 試験では 18 ヵ月間（それぞれ先行試験からの通算）であった。

海外 MTN-G238 試験では、ルラシドンの投与により症状が安定した患者で再発抑制効果を評価するため、非盲検期の投与期間を 12～24 週間とし、二重盲検期の投与期間を 28 週間とした。MTNE-G307 試験の投与期間は 12 週間（先行試験である MTN-G238 試験の投与期間を含まず）であった。

4.1.4　対照薬又は参照薬の設定及び投与量

国内 10 試験のうち、対照薬としてプラセボを設定した試験は、3 つの第 3 相試験（P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験）であった。更に P3-J002 試験では参照薬として代表的な非定型抗精神病薬であり、医療現場での使用実績が多いリスペリドンを選択した。P3-J002 試験のリスペリドン群では、開始用量を 2 mg/日とし、3 mg/日を経て 4 mg/日へと 1 週間ごとに漸増した。リスペリドンの投与量は実施国の用法用量を参考に設定し、ルラシドン 80 mg 群に合わせて漸増することとした。残りの 7 試験では、対照薬又は参照薬を設定しなかった。

海外 19 試験のうち、対照薬としてプラセボを設定した試験は、3 つの第 2 相試験（P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験）及び 4 つの第 3 相試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）並びに MTN-G238 試験の計 8 試験であった。更に参照薬として、P2-G049 試験では代表的な定型抗精神病薬であるハロペリドールを、P3-G231 試験及び P3-G233 試験では、代表的な非定型抗精神病薬であるオランザピン及びクエチアピン XR（徐放製剤；統合失調症治療薬としては日本未承認）をそれぞれ選択した。P2-G049 試験のハロペリドール群では 10 mg/日を投与した。P3-G231 試験のオランザピン群では、開始用量を 10 mg/日とし、8 日目から 15 mg/日に増量した。P3-G233 試験のクエチアピン XR 群では、開始用量を 300 mg/日とし 3 日目に 600 mg/日に増量した。ハロペリドール、オランザピン及びクエチアピン XR の投与量は米国での承認用量を考慮し有効性が認められた用量の中間～高用量で設定した。

LTS-G237 試験では、対照薬としてリスペリドンを選択した。リスペリドン群では、開始用量を 2 mg/日とし、3 日目に 4 mg/日に増量し、8 日目以降には増減の単位を 2 mg/日とする漸増漸減法により 2～6 mg/日の用量範囲で投与した。リスペリドンの投与量は米国の承認用量の範囲内であった。

継続長期投与試験の海外 8 試験のうち、P3E-G234 試験では、先行試験のプラセボ群から

移行する被験者を一律にルラシドン投与へと切り替え、先行試験の参照薬であるクエチアピン XR 群から移行する被験者には、そのままクエチアピン XR を対照薬として投与した［以下、QTP-QTP 群（先行試験の割り付け群-継続長期投与試験の割り付け群）］。P3E-G234 試験の QTP-QTP 群では、臨床症状に応じて漸増漸減することとし、用量範囲は 200～800 mg/日（ただし、移行後最初の 1 週間は 600 mg/日の固定用量）とした。残る 7 試験のうち、先行試験でプラセボ群を設定していた 5 試験（P2E-G174、P2E-G199、P3E-G229、P3E-G231 及び MTNE-G307 試験）では、先行試験のプラセボ群から移行する被験者を一律にルラシドン投与へと切り替えた。また、先行試験で参照薬を設定していた 3 試験（P2E-G174、P3E-G231 及び LTSE-G237 試験）では、先行試験の参照薬（ハロペリドール、オランザピン及びリスペリドン）群から移行する被験者を一律にルラシドン投与へと切り替えた。

4.1.5　併用薬

治療期の治験薬以外の抗精神病薬の使用は、治験薬の有効性の評価に影響する可能性があることから、PK-J017 試験以外の国内短期投与試験 5 試験、国内長期投与試験の P3E-J067 試験並びに海外 19 試験すべてで禁止した。PK-J017 試験は、薬物動態の検討が主たる目的であったため、被験者に対する安全性及び倫理的配慮から、原疾患の悪化がみられた場合に限って抗精神病薬の使用を可とした。また、国内長期投与試験の P2E-J036、LTS-J048、P3E-J057 試験では、緊急の処置を要する場合に限り抗精神病薬の頓用を認めたが、その時期及び期間を有効性の評価時点に照らして制限した。

その他の向精神薬の使用は、治験薬の有効性の評価に影響する可能性があることから、国内 P3-J056、P3-J066 試験並びに海外第 3 相及び第 2 相プラセボ対照短期投与試験では基本的に併用禁止としたが、抗パーキンソン薬やロラゼパムなど一部の併用を可とした。詳細は 2.7.3.1.2.5-S 項に示した。

4.1.6　有効性の評価方法

4.1.6.1　主な有効性の評価項目

国内及び海外試験で用いた主な有効性の評価項目を表 2.5. 4-5 及び表 2.5. 4-6 に示した。また、有効性評価に使用した評価尺度の概要は、2.7.3.1.2.7.3-S 項に示した。

PANSS は統合失調症の多岐にわたる精神症状の重症度を総合的に評価することができ、抗精神病薬の臨床試験で使用される標準的な評価尺度である[文献 3), 4)]。PK-J017 及び P3E-J067 試験以外の国内 8 試験及び海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験 4 試験では、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。このうち、海外 4 試験では、疾患の全般的な重症度を評価する CGI-S [文献 6), 7)]も使用し、CGI-S のベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。国内 P3E-J067 試験では主要評価項目を設定しなかった。

国内 P2-J001、P2-J016、LTS-J048 及び P2E-J036 試験では、統合失調症の精神症状の評価尺度として PANSS と共に繁用され、より簡便な評価尺度である BPRS [文献 5)]も使用し、PANSS

合計スコア及び BPRS 合計スコアそれぞれのベースラインからの変化量を共に主要評価項目とした。PK-J017 試験は薬物動態の検討が主たる目的であったため、被験者と医師の負担を考慮して BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。海外第 2 相プラセボ対照試験の P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 の 3 試験では、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を主要評価項目とし、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目とした。

P3-G233 試験の継続長期投与試験で実薬対照デザインである P3E-G234 試験では、先行試験でルラシドン又はクエチアピン投与により効果が認められていた被験者が P3E-G234 試験に移行後に精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。海外 MTN-G238 試験では、ルラシドン投与により症状が安定した被験者が、精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。上記の評価項目に加え、全般的な重症度を評価する CGI-S [文献 6), 7)] 及び薬剤の効果が認められた被験者（PANSS レスポンダー）の割合を検討した。

表 2.5. 4-5　国内試験の主な有効性評価項目

	試験	評価項目								
		統合失調症（精神症状）						不安／抑うつ		QOL
		PANSS 合計スコア	BPRS 合計スコア	PANSS サブスケールスコア	PANSS レスポンダーの割合	CGI-S スコア	治療中止に至るまでの期間	CDSS 合計スコア	PANSS 不安／抑うつ症状スコア a)	EQ-5D-3L
短期投与試験	P3-J002	◎		○	○	○				
	P3-J056	◎		○	○	○	○		○	
	P3-J066	◎		○	○	○	○	○	○	○
	P2-J001	◎	◎	○					○	
	P2-J016	◎	◎	○					○	
	PK-J017		◎							
長期投与試験	LTS-J048	◎	◎	○					○	
	P2E-J036	◎	◎	○					○	
	P3E-J057	◎		○	○	○	○		○	
	P3E-J067	○		○		○	○	○	○	○

◎：主要評価項目（P3E-J067 試験では、有効性の主要評価項目の設定なし）、○：副次評価項目
下線：有効性評価に用いた主な試験
a) Lindenmayer らの分類

表 2.5. 4-6　海外試験の主な有効性評価項目

	試験	評価項目						
		統合失調症（精神症状）						
		PANSS 合計スコア	BPRS 合計スコア [a)]	PANSS サブスケールスコア	PANSS レスポンダーの割合	CGI-S スコア	治療中止に至るまでの期間	精神症状が再発するまでの期間
短期投与試験	P3-G229	◎		○	○	○*		
	P3-G231	◎		○	○	○*		
	P3-G233	◎		○	○	○*		
	P2-G006	○	◎	○	○	○		
	P2-G196	○	◎	○	○	○		
	P2-G049	○	◎	○	○	○		
	P2-G254	○		○		○		
	SWT-G289	○		○		○	◎	
	LDHD-G303	◎		○	○	○*		
長期投与試験	P3E-G234	○		○		○	○	◎
	LTS-G237	○		○		○	○	○
	MTN-G238	○		○		○	○	◎
	P2E-G174					○		
	P2E-G199					○		
	P3E-G229	○		○		○		
	P3E-G231	○		○		○		
	LTSE-G237	○		○		○	○	
	SWTE-G290	○		○		○	○	
	MTNE-G307	○		○		○		

	試験	評価項目（続き）					
		不安／抑うつ			QOL		
		MADRS 合計スコア	CDSS 合計スコア	PANSS 不安／抑うつ症状スコア [b]	EQ-5D-3L	QWB-SA	MSQ
短期投与試験	P3-G229	○					
	P3-G231	○					
	P3-G233	○		○		○	○
	P2-G006						
	P2-G196	○					
	P2-G049	○					
	P2-G254		○				
	SWT-G289		○				○
	LDHD-G303	○			○		○
長期投与試験	P3E-G234	○		○		○	○
	LTS-G237	○					
	MTN-G238	○					
	P2E-G174						
	P2E-G199						
	P3E-G229	○					
	P3E-G231	○					
	LTSE-G237	○					
	SWTE-G290		○				○
	MTNE-G307	○					

◎：主要評価項目（P2-G254、LTS-G237、P2E-G174、P2E-G199、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237、SWTE-G290 及び MTNE-G307 試験では、有効性の主要評価項目の設定なし）、○*：重要な副次評価項目、○：副次・その他の評価項目、下線：有効性評価に用いた主な試験

a) BPRS スコアは、PANSS より抽出して算出した。b) Marder らの分類

4.1.6.2　主な評価項目の解析方法

主な評価項目の解析方法の概略を以下に示した。詳細は 2.7.3.1.2.7.2-S 項に示した。

＜PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量＞

国内 P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験では、主要評価項目を PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

P3-J002 試験では、主たる解析対象集団を Full analysis set（FAS）、P3-J066 試験では ITT とした。両試験の FAS 又は ITT の定義に違いはなく、いずれの試験でも、ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン及び治療期（投与後）に有効性評価が 1 時点以上ある被験者集団を解析対象とした。P3-J056 試験では主たる解析対象集団を mITT とし、ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与されベースライン及び治療期に有効性評価が 1 時点以上ある被験者から、ルラシドンの有効性評価に影響する可能性があると考えられた睡眠薬や他の向精神薬の使用規定に抵触した被験者を除外した被験者集団を解析対象とした。また、開鍵後に、ITT として、mITT で除外した睡眠薬や他の向精神薬の使用規定に抵触した被験者を含む被験者集団を解析対象として追加解析した。

P3-J002 試験の主要解析では、最大対比法により Last observation carried forward（LOCF）法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）のルラシドン群のプラセボ群に対する優越性を評価した。

P3-J056 及び P3-J066 試験の主要解析では、Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）法を用い、投与 6 週後のルラシドン群のプラセボ群に対する優越性を評価した。この解析では欠測値は補完しなかった。P3-J056 試験では多重性を調整するために、固定順序法による閉検定手順を用いた。

＜PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量＞

主要評価項目を PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量及び重要な副次評価項目を CGI-S スコアのベースラインからの変化量とした海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験 4 試験では、主たる解析対象集団を ITT とした。

P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験の主要解析では、MMRM 法を用い、投与 6 週後のルラシドン群のプラセボ群に対する優越性を評価した。この解析では欠測値は補完しなかった。P3-G299、P3-G231 及び P3-G233 試験では、複数の評価項目と用量群に対する検定の多重性を Hommel-based tree-gatekeeping 法[文献 8), 9)]により調整した。LDHD-G303 試験では、20 mg/日群のプラセボ群に対する複数の評価項目での検討の多重性を調整するため固定順序法による閉検定手順を用いた。

＜PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量＞

PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を共に主要評価項目とした 4 つの国内第 2 相試験（短期投与試験の P2-J001 及び P2-J016 試験並びに長期投

与試験の LTS-J048 及び P2E-J036 試験）では、主たる解析対象集団を FAS とした。

P2-J001 試験の主要解析では、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアそれぞれのベースラインからの変化量について、最大対比法で評価した。2 つの主要評価項目に対する多重性は、PANSS と BPRS の両方に有意差がある場合に有意とすることで調整した。

LTS-J048 試験では、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 52 週後 LOCF）の PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。

P2E-J036 試験では、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 52 週後 LOCF）の PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアの先行試験ベースライン（P2-J001 試験でのベースライン）からの変化量について、要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。

＜BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量＞

BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした国内 PK-J017 試験及び 3 つの海外第 2 相プラセボ対照試験では、主たる解析対象集団を、それぞれ FAS 及び ITT とした。P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験の主要解析では、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析によりプラセボ群と比較した。

＜精神症状が再発するまでの期間＞

MTN-G238 試験では、規定の再発基準（2.7.3.1.2.7.2-S 項）に合致する場合に精神症状が再発したと定義し、二重盲検期ベースラインから精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。主たる有効性解析対象集団を、二重盲検期にランダム化された被験者のうち治験薬を 1 回以上投与された集団とした。精神症状が再発するまでの期間について、非層別化 log-rank 検定を用いて、ルラシドン群とプラセボ群の差を評価した。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 Wald の 95%信頼区間を推定した。Cox 比例ハザードモデルには治療効果のみを含めた。

P3E-G234 試験では、継続長期投与試験のベースラインから精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。主たる解析対象集団を再発評価集団とし、先行の P3-G233 試験でルラシドン群又はクエチアピン XR 群であった被験者のうち治験薬を 6 週間投与され、薬効が認められ、P3E-G234 試験移行後に治験薬を少なくとも 1 回投与された集団とした。精神症状が再発するまでの期間について、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ルラシドン-ルラシドン［以下、LUR-LUR（先行試験の割り付け群-継続長期投与試験の割り付け群）］群と QTP-QTP 群とを比較した。QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の再発のハザード比の 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 を下回った場合、精神症状の再発の抑制について、QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の非劣性が示されたと結論付けることとした。

4.2　対象集団の特性

有効性の評価に用いた主な試験（国内短期投与試験の P3-J056、P3-J066 及び P2-J001 試験、並びに国内長期投与試験の LTS-J048、P2E-J036、P3E-J057 及び P3E-J067 試験、海外短期投与試験の P3-G229、P3-G231、P3-G233、LDHD-G303、P2-G006 及び P2-G196 試験、並びに海外長期投与試験の P3E-G234、LTS-G237 及び MTN-G238 試験）について、対象集団の特性の概略を以下に示した。

4.2.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性の詳細を 2.7.3.3.1.3.1-S 項（国内試験）及び 2.7.3.3.1.3.2-S 項（海外試験）に示した。

国内 7 試験では、男性の割合が 46～63%、平均年齢が 34～45 歳と試験間で大きな違いはなかった。

海外 9 試験では、男性の割合が 60～84%、平均年齢が 36～43 歳と試験間で大きな違いはなかった。人種別の割合は白人が 32～73%、黒人が 11～62%と試験によりやや異なった。これは試験を実施した地域の違いが影響したものと考えられた。

4.2.2　ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性の詳細を 2.7.3.3.1.4.1-S 項（国内試験）及び 2.7.3.3.1.4.2-S 項（海外試験）に示した。

国内 3 試験（P2-J001 試験並びに LTS-J048 及び P2E-J036 試験）では、統合失調症のすべての病型（DSM-IV）を対象とし、妄想型の割合が 44～55%と最も高かった。国内 P3-J056、P3-J066、P3E-J057 及び P3E-J067 試験では統合失調症の病型（DSM-IV-TR）のうち妄想型、解体型、鑑別不能型を対象とし、最も多かった妄想型の割合は P3-J056 及び P3E-J057 試験では 70～74%、P3-J066 及び P3E-J067 試験では 90～94%であった。ベースライン時の PANSS 合計スコアの平均値は、規定を設けなかった国内 3 試験では 78.9～86.5、80 以上を対象とした P3-J056、P3-J066、P3E-J057 及び P3E-J067 試験では 101.0～102.8 と比較的重症度が高かった。

LTS-G237 及び MTN-G238 試験を除く、海外 7 試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233、LDHD-G303、P2-G006 及び P2-G196 試験の短期 6 試験、並びに長期試験の P3E-G234）では、統合失調症の病型（DSM-IV）のうち妄想型の割合が 80～96%と高かった。ベースライン時の PANSS 合計スコア及び CGI-S の平均値が 90.0～97.9 及び 4.7～5.0 と重症度が高かった。海外 7 試験には統合失調症の精神症状が明らかで薬剤反応性が高い、有効性評価により適した対象が組み入れられたと考えられる。

国内 P3-J056 試験と海外 P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験では、対象とした被験者集団はいずれも急性期の統合失調症患者であり、被験者集団の DSM-IV による病型の割合や PANSS 合計スコア及びサブスケールによる精神症状の重症度は類似していたことから、

対象とした被験者集団はおおむね同様であった。しかし、P3-J056 試験では「急性増悪」という表現を選択基準で直接的に用いなかったこと、入院期間に関する基準及び CGI-S スコアによる重症度の基準が含まれていなかったこと等により、P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験と比較して陰性症状が優位な被験者がやや多く、反応性が悪い被験者が組み入れられた可能性が考えられた。

LTS-G237 試験は安全性及び忍容性の検討が主目的で病相が安定期の統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした。統合失調症の妄想型の割合は 72%であり、PANSS 合計スコア及び CGI-S の平均値は 65.0～65.3 及び 3.4～3.5 であった。MTN-G238 試験はプラセボ群及びルラシドン群いずれも妄想型が 85%以上と高く、ルラシドン投与により症状が安定した患者を対象としたため、二重盲検期ベースラインの PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの平均値は 53.9～54.9 及び 2.71～2.73 であった。

4.3　有効性の評価結果

4.3.1　統合失調症の精神症状に対する効果

第 3 相プラセボ対照試験として固定用量で 6 週間投与し、PANSS を主要評価項目とした P3-J056 及び P3-J066 試験の国内 2 試験並びに P3-G229、P3-G231、P3-233 及び LDHD-G303 試験の海外 4 試験の計 6 試験で、PANSS 合計スコア、PANSS サブスケールスコア（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量を基に統合失調症に対する効果を検討した。また、BPRS を主要評価項目とした P2-J001 試験の国内 1 試験並びに P2-G006 及び P2-G196 試験の海外 2 試験の計 3 試験で BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を基に統合失調症に対する効果を検討した。

4.3.1.1　PANSS

(1) PANSS 合計スコア

PANSS 合計スコア変化量を基に統合失調症に対する効果を評価した（2.7.3.3.2.1.1.1-S 項）。

国内 P3-J056 試験の mITT では、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のプラセボ群との差（Estimate、以下同様）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。ルラシドン 40 mg/日では p 値は有意水準と等しく、ルラシドン 80 mg/日ではプラセボに対して改善傾向が認められた。ITT では、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のプラセボ群との差は、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。

国内 P3-J066 試験では、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のプラセボ群との差は、−6.6（95%信頼区間：−9.7～−3.5、p 値<0.001）であり、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、ルラシドン 40 mg/日の優越性が検証された。

また、日本人集団の結果は全体集団と同様の傾向を示した。

海外第 3 相プラセボ対照短期試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）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を検討した。検討したルラシドンの用量は、P3-G229 試験では 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日、P3-G231 試験では 40 mg 及び 120 mg/日、P3-G233 試験では 80 mg 及び 160 mg/日、LDHD-G303 試験では 20 mg 及び 80～160 mg/日であった。P3-G231 試験及び P3-G233 試験では、参照薬として、それぞれオランザピン（15 mg/日）及びクエチアピン XR（600 mg/日）を用いた。

P3-G229 試験では、ルラシドンの 3 用量群のうち、ルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との変化量の差（Estimate、以下同様）は–6.4（95%信頼区間：−11.3～−1.5）で統計学的に有意であった（調整 p 値=0.034）が、40 mg 及び 120 mg/日群では、ベースラインからの変化量はそれぞれプラセボ群の変化量よりも大きかったものの、プラセボ群との変化量の差（それぞれ−2.1 及び−3.5）は統計学的に有意ではなかった（それぞれ調整 p 値=0.591 及び調整 p 値=0.391）。

P3-G231 試験では、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群とプラセボ群との変化量の差（それぞれ−9.7 及び−7.5）は、2 用量群ともに統計学的に有意であった（それぞれ調整 p 値=0.002 及び調整 p 値=0.022）。

P3-G233 試験では、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群とプラセボ群との変化量の差（それぞれ−11.9 及び−16.2）は、2 用量群ともに統計学的に有意であった（いずれも調整 p 値<0.001）。本試験では、ルラシドン 80 mg/日群と比較して 160 mg/日群で PANSS 合計スコアの低下の程度が大きかった。

LDHD-G303 試験では、プラセボ群との変化量の差は、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。

以上より、海外 P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験では、ルラシドン 40～160 mg/日の統合失調症に対する有効性が検証された。国内 P3-J066 試験では、ルラシドン 40 mg/日の有効性が検証された。国内 P3-J056 試験では、ルラシドン 40 及び 80 mg/日共に、mITT では有効性が検証されなかったものの、ITT では統計学的に有意な改善が認められたことから、日本人統合失調症患者でのルラシドン 80 mg/日の有効性が示唆されたと考えた。

(2) PANSS サブスケールスコア

PANSS サブスケールスコアの変化量を基に、統合失調症の中核症状である陽性症状（幻覚、妄想など）、陰性症状（感情鈍麻、意欲低下など）などに対する効果を評価した（2.7.3.3.2.1.1.2-S 項）。

国内 P3-J056 試験の mITT では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアは 80 mg/日群で、PANSS 総合精神病理サブスケールスコアは 40 mg/日群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。ITT では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケール

スコアは 80 mg/日群で、PANSS 陰性症状サブスケールスコアは 40 mg/日群で、PANSS 総合精神病理サブスケールスコアは 40 mg/日群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（5.3.5.1.02-S　Table 14.2.1.3.add、Table 14.2.1.4.add、Table 14.2.1.5.add）。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコア、PANSS 陰性症状サブスケールスコア及び PANSS 総合精神病理サブスケールスコアはいずれも、ルラシドン群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。

海外 P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアは P3-G229 試験のルラシドン 40 mg/日群を除き、P3-G229 試験の 80 mg 及び 120 mg/日群、並びに P3-G231 及び P3-G233 試験のすべてのルラシドン群（40～160 mg/日）で、プラセボ群に比べて統計学的に有意に低下した。投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコア及び PANSS 総合精神病理サブスケールスコアはいずれも、P3-G231 及び P3-G233 試験ではすべてのルラシドン群で、プラセボ群に比べて統計学的に有意に低下した。

以上より、国内 P3-J056 及び P3-J066 試験、並びに海外 P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験の結果から、日本人統合失調症患者でのルラシドン 40 及び 80 mg/日の統合失調症の陽性症状、陰性症状などの中核症状に対する有効性が示された。

4.3.1.2　BPRS

BPRS 合計スコア変化量を基に統合失調症に対する効果を評価した（2.7.3.3.2.1.2-S 項）。

国内 P2-J001 試験では、投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコアはいずれの群もベースラインから低下し、そのうちルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群の変化量はそれぞれ−5.9 ± 9.2（95%信頼区間：−8.1～−3.8）及び−3.0 ± 9.5（95%信頼区間：−5.5～−0.5）であった。

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P2-G006 及び P2-G196 試験）では、Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、P2-G006 試験では、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−5.6（95%信頼区間：−9.8～−1.4、調整 p 値=0.018）及び−6.7（95%信頼区間：−11～−2.5、調整 p 値=0.004）であった。また、P2-G196 試験では、ルラシドン 80 mg/日群で−4.68（95%信頼区間：−8.3～−1.1、p=0.0118）であった。

以上より、BPRS を主要評価項目とした国内 P2-J001 試験、並びに海外 P2-G006 及び P2-G196 試験の結果から、日本人統合失調症患者でのルラシドン 40 及び 80 mg/日の統合失調症に対する有効性が示された。これらの結果は PANSS 合計スコア変化量での結果を支持するものであった。

4.3.1.3　CGI-S

疾患の重症度を評価する指標である CGI-S スコア変化量を基に統合失調症に対する効果を評価した（2.7.3.3.2.1.3-S 項）。

国内 P3-J056 試験の mITT では、投与 6 週後の CGI-S スコアは、ルラシドン 40 mg 及び

80 mg/日群では統計学的に有意ではなかったものの、プラセボ群より低下した。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の CGI-S スコアは、ルラシドン群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。

CGI-S を重要な副次評価項目とした海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験では、P3-G229 試験の 40 mg 及び 120 mg/日群でプラセボ群との変化量の差は統計学的に有意ではなかったが、P3-G229 試験の 80 mg/日群並びに P3-G231 及び P3-G233 試験のすべてのルラシドン群（40～160 mg/日）で、CGI-S スコアはプラセボ群に比べて統計学的に有意に低下した。LDHD-G303 試験では、投与 6 週後の CGI-S スコアはプラセボ群と比較して、20 mg/日群では統計学的に有意ではなく、80～160 mg/日群では有意に低下した。

以上より、国内 P3-J066 試験、並びに海外 P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験の結果から、日本人統合失調症患者でのルラシドン 40 及び 80 mg/日の統合失調症に対する有効性が示された。疾患の重症度評価での結果も PANSS 合計スコア変化量での結果を支持するものであった。

4.3.2　統合失調症の不安／抑うつ症状に対する効果

動物モデルで、ルラシドンは既存の抗不安薬や抗うつ薬とほぼ同等の不安／抑うつに対する作用を示している（2.4.2.2.7 項）ことから、Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）合計スコア、PANSS 不安／抑うつ症状スコア及び Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコアを基に統合失調症の不安／抑うつ症状に対する効果を検討した（2.7.3.3.2.2-S 項）。

CDSS 合計スコアは、国内 P3-J066 及び P3E-J067 試験で評価した。P3-J066 試験の投与 6 週後の CDSS 合計スコアは、ルラシドン 40 mg/日群で統計学的に有意でなかったもののプラセボ群より低下し、P3E-J067 試験に移行後も低下した状態が維持された。

PANSS の中から「不安／抑うつ症状」に関連する項目を抽出した PANSS 不安／抑うつ症状スコアは、国内 P3-J056 及び P3E-J057、P3-J066 及び P3E-J067 試験、並びに海外 P3-G233 及び P3E-G234 試験で評価した。P3-J056 試験では、投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアはルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群で統計学的に有意でなかったもののプラセボ群より低下し、P3E-J057 試験に移行後も低下した状態が維持された。P3-J066 試験では、投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアはルラシドン 40 mg/日群でプラセボ群より有意に低下し、P3E-J067 試験に移行後も低下した状態が維持された。P3-G233 試験では、投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアは 80 mg 及び 160 mg/日群でプラセボ群より有意に低下し、P3E-G234 試験に移行後も低下した状態が維持された。

MADRS 合計スコアは海外 P3-G229、P3-G231、P3-G233、LDHD-G303、P2-G196 及び P3E-G234 試験で評価した。これら 6 試験のうち、P3-G229 及び P3-G231 試験では、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 P2-G196 及び P3-G233 試験では、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群の投与 6 週後 LOCF の MADRS 合計スコアは、プラセ

ボ群と比較して有意に低下し、P3-G233 試験の継続長期投与試験である P3E-G234 試験に移行後も低下した状態が維持された。LDHD-G303 試験では、投与 6 週後 LOCF の MADRS 合計スコアは、ルラシドン 80～160 mg/日群では、プラセボ群と比較して有意に低下した。

以上より、国内 P3-J066 試験及び海外 P3-G233 試験の結果から、日本人統合失調症患者でのルラシドン 40 及び 80 mg/日の統合失調症の不安／抑うつ症状に対する有効性が示された。

4.3.3　患者の QOL に対する効果

近年、治療の目標が症状の緩和のみでなく社会生活における患者自身の満足度を改善することへ移行しつつある。このような流れを受けて、統合失調症を含む精神科領域でも QOL を指標として治療効果を評価する試みが進められている。

有効性を評価した主な試験のうち、QOL に対するルラシドンの効果を検討した試験は、国内 P3-J066 及び P3E-J067 試験、並びに海外 P3-G233 試験及びその継続長期投与試験である P3E-G234 試験であった。QOL の評価尺度は、自己申告式の健康状態評価法である EQ-5D-3L、患者の主観的健康感（健康であると感じる：sense of well-being）を評価する Quality of Well-Being Scale, Self Administerd Version（QWB-SA）と、治療（抗精神病薬による）に対する満足感（satisfied/dissatisfied）を評価する Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）を用いた（2.7.3.3.2.3-S 項）。

P3-J066 試験での投与 6 週後 LOCF の EQ-5D-3L 効用値のベースラインからの変化量は、ルラシドン 40 mg/日群とプラセボ群で同程度であった。P3-J066 試験の継続投与試験（P3E-J067 試験）の投与 12 週後 LOCF の EQ-5D-3L 効用値は、先行試験（P3-J066 試験）及び継続投与試験のベースラインから変動しなかった。

P3-G233 試験での投与 6 週後 LOCF の QWB-SA のベースラインからの変化量は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群並びにクエチアピン XR 群のいずれの投与群でもプラセボ群と比べて有意な差が認められた。

P3-G233 試験での投与 6 週後 LOCF の MSQ のベースラインからの変化量は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でプラセボ群と比べて有意な差が認められた。なお、プラセボ群を含めたすべての投与群のベースラインの MSQ は平均値で 3.3～3.5 と多くが「3. やや不満」又は「4. 不満とも満足ともいえない」であったが、投与 6 週後 LOCF の MSQ は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群で平均値がそれぞれ 4.9 及び 5.1 と「5. やや満足」まで改善し、治療に対する満足感が増大した。なお、対照薬のクエアチピン XR 群でもルラシドン群と同様の改善がみられた。

以上より、国内 P3-J066 試験及び海外 P3-G233 試験の結果から、日本人統合失調症患者でのルラシドン 40 及び 80 mg/日で QOL が維持又は向上することが示唆された。

4.3.4　部分集団での有効性

投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量に対し、実施国別及び背景因子別のサブグルー

プ解析を実施し、実施国及び背景因子が効果に及ぼす影響を検討した（2.7.3.3.3-S 項）。

4.3.4.1　実施国別

国内 P3-J056 及び P3-J066 試験について、投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量を実施国別により部分集団解析を行った結果、投与 6 週後の PANSS 合計スコアはいずれの実施国でもルラシドン群でプラセボ群より低下した。実施国により低下の程度には大小があったものの、MMRM 法に基づく解析では投与群と実施国の交互作用は認められなかった。

以上より、いずれの試験でも全体と日本人被験者では同様の傾向が認められ、いずれの実施国でも一貫した結果が得られており、本剤の有効性に明らかな民族差は認められなかった。

4.3.4.2　背景因子別

国内 P3-J056 及び P3-J066 試験について、投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量を各背景因子［年齢（高齢者／非高齢者）、性別、病型（DSM-IV-TR）、罹病期間、PANSS 合計スコアのベースライン値、前治療抗精神病薬の有無］により部分集団解析を行った。その結果、P3-J056 試験では投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差には、いずれの背景因子でも投与群との交互作用は認められなかった。P3-J066 試験では投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差に男性と女性で違いがみられ、MMRM 法に基づく解析で投与群と性別の交互作用が認められたものの（p=0.016）、その他の背景因子には投与群との交互作用は認められなかった。

海外第 3 相試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 試験の併合）での投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの変化量を各背景因子［年齢（高齢者／非高齢者）、性別、病型、罹病期間、PANSS 合計スコアのベースライン値］により部分集団解析を行った。その結果、投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの変化量には、検討した各背景因子による大きな違いは認められなかった。

以上より、背景因子が効果に与える影響は大きくないと考えられた。

4.3.5　効果の持続、耐薬性

4.3.5.1　効果の持続

ルラシドンの統合失調症に対する効果の持続について検討した（2.7.3.5.1-S 項及び 2.7.3.5.2-S 項）。

国内 P3-J056 試験の継続投与試験である 26 週投与の P3E-J057 試験（40～80 mg/日）、P3-J066 試験の継続投与試験である 12 週投与の P3E-J067 試験（40～80 mg/日）では、継続投与試験に移行した後も PANSS 合計スコアは低下した状態で推移した。

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 試験（40～160 mg/日）及び 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 試験及び LTSE-G237 試験でそれぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの変化量に基づき検討した（2.7.3.3.2.1.1.1-S (2) 項）。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。

また、国内 LTS-J048 及び P2E-J036 試験の時期別中止理由の結果でも、投与期間の後半で原疾患の悪化を理由に中止する被験者は少なかった（2.7.3.5.2-S 項）。

以上より、PANSS 合計スコアや原疾患の悪化による中止被験者の推移から、長期間にわたってルラシドンの有効性は持続すると考えられた。

4.3.5.2　維持療法での再発抑制効果

効果の持続の評価の一つとして、維持療法での再発抑制効果を海外 MTN-G238 試験及び P3-G233 試験の継続長期投与試験である P3E-G234 試験で評価した（2.7.3.5.3-S 項）。

MTN-G238 試験では、非盲検下でルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を最長 24 週間投与して症状が安定した統合失調症患者を対象とした。規定の再発基準（2.7.3.1.2.7.2-S 項）を満たすまでの期間を再発までの期間と定義し、主要評価項目とした。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。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）。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。

P3-G233 試験の継続長期投与試験である P3E-G234 試験では、先行試験でのルラシドン又はクエチアピン XR の 6 週間投与で有効性（先行試験 P3-G233 試験の Day 42 LOCF の CGI-S が 4 以下、PANSS 合計スコアが P3-G233 試験のベースラインより 20%以上低下）が認められ、かつ、P3E-G234 試験へ移行後に 1 回以上治験薬を投与された被験者（再発評価集団）を対象として「精神症状が再発するまでの期間」を評価した（2.7.3.5.3-S 項）。「精神症状が再発するまでの期間」は「PANSS 合計スコアが先行試験の P3-G233 試験の投与 6 週後（Day 42）のスコアから 30%以上上昇（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の発現」のいずれかが最初に起きるまでの期間と定義した。P3E-G234 試験の投与 12 ヵ月後（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%、QTP-QTP 群では 33.6%であった。QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の再発のハザード比は、

Cox の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。

P3E-G234 試験の追加解析として、原疾患の悪化による再入院率を検討した[文献 10)]。投与 12 ヵ月後の再入院率の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群では 9.8%、QTP-QTP 群では 23.1%であった（p=0.049、Log-rank 検定）。QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の投与 12 ヵ月後の再入院のハザード比は、Cox の比例ハザードモデルに基づき 0.433（95%信頼区間：0.188～0.995）であり、ルラシドンによる 12 ヵ月間の投与によってクエチアピン XR よりも入院リスクは低下した。

以上より、ルラシドンによる統合失調症患者の治療では、長期間にわたって臨床的に安定した状態が維持され、更に再発を抑制する効果が期待できると考えられた。

4.3.5.3　治療継続期間

「治療中止までの期間」を海外 P3E-G234、LTS-G237、LTSE-G237 及び MTN-G238 試験で評価した（2.7.3.5.4-S 項）。

P3E-G234 試験では、LUR-LUR 群及び全ルラシドン群での治療中止までの期間の中央値（Kaplan-Meier 推定値）は推定できず、QTP-QTP 群では、治療中止までの期間の中央値は 245 日（95%信頼区間：168～374 日）であった。投与 12 ヵ月後の中止割合（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群で 0.483、全ルラシドン群で 0.483、QTP-QTP 群で 0.600 であった。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との非層別 Log-lank 検定による比較では有意差は認められなかった（p=0.073）。全ルラシドン群と QTP-QTP 群との比較では p=0.051 であった。中止理由のうち「薬効の欠如」による中止までの期間は、QTP-QTP 群で 25th percentile 値が 277 日と算出できたのを除き、各投与群の 25th percentile 値、中央値及び 75th percentile 値は算出できなかった。「薬効の欠如」による投与 12 ヵ月後の中止割合の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群で 0.116、全ルラシドン群で 0.109、QTP-QTP 群で 0.284 であった。LUR-LUR 群及び全ルラシドン群と QTP-QTP 群との非層別 Log-lank 検定による比較では、いずれも有意差が認められた（それぞれ p=0.007 及び p=0.004）。

LTS-G237 試験では、治療中止までの期間の中央値（Kaplan-Meier 推定値）は、ルラシドン群で 181 日（95%信頼区間：143～217 日）、投与 12 ヵ月後の中止割合の Kaplan-Meier 推定値はルラシドン群で 0.643 であった。中止理由のうち「薬効の欠如」による投与 12 ヵ月後の中止割合の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドン群で 0.115、リスペリドン群で 0.086 であり、非層別 log-rank 検定で有意差は認められなかった（p=0.487）。

MTN-G238 試験では、二重盲検期に治験依頼者による中止以外の理由で中止した被験者数は、プラセボ群（82 例、58.2%）と比べてルラシドン群（69 例、47.9%）で少なかった。中止までの期間はルラシドン群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.071、Log-rank 検定）。二重盲検期の Week 28 での中止率（Kaplan-Meier 推定値に基づく）はルラシドン群で 57.6%、プラセボ群で 69.1%であった。Cox 比例ハザードモデル

に基づき、ルラシドン群の中止のリスクはプラセボ群と比べてハザード比0.75であったが、統計学的な有意差はなかった（p=0.073）。

4.3.5.4　他剤から変更後の治療中止

抗精神病薬を他剤からルラシドンに変更した後の治療中止に至った被験者の割合（治療中止割合）及び治療中止に至るまでの期間を評価した（2.7.3.5.5-S 項）。

海外 SWT-G289 試験では、「治療中止（treatment failure）」を薬効の欠如、原疾患の悪化又は有害事象による治験中止と定義した。全ルラシドン群の治療中止に至るまでの期間の中央値（95%信頼区間）は 21 日（7～25 日）で、治療中止割合は 7.9%（19/240 名）と低かった。他の抗精神病薬から切り替える最初の 2 週間のルラシドンの用法・用量（ルラシドン 40 mg-40 mg/日、40 mg-80 mg/日及び 80 mg-80 mg/日）では、治療中止に至るまでの期間及び治療中止割合に違いはなかった。

4.3.6　日本人統合失調症患者で有効な用量

日本人統合失調症患者でルラシドン 80 mg/日の有効性が示唆された（4.3.1 項）ことに加え、下記の点等を総合的に勘案すると、ルラシドン 80 mg/日の有効性が期待できることから、日本人統合失調症患者でルラシドン 40 及び 80 mg/日は有効であると考えられた。

P3-J066 試験の実施に際しては、P3-J056 試験で本剤の 40 及び 80 mg/日の有効性を検証できなかった要因の分析を行い（1.13.2.17.1　p.15、1.2.1 項）、海外第 3 相試験で対象としたような本剤の有効性評価に最適な被験者を十分に集積できなかったことを主な要因と考えた。そこで、P3-J056 試験のうち海外第 3 相試験の被験者に近似した被験者集団で追加解析したところ、P3-J056 試験の 40 及び 80 mg/日のプラセボとの PANSS 合計スコア変化量の差は、全体集団での変化量の差より大きくなり、40 及び 80 mg/日で同程度であった。当該被験者でのエフェクトサイズは 40 mg/日で 0.365、80 mg/日で 0.333 であり、海外第 3 相試験で有効性が検証された 40 及び 80 mg/日のエフェクトサイズ（0.359～0.644）と同程度であった（表 2.7.3. 4-1）。このように P3-J056 試験の本剤の有効性評価に最適な被験者で、80 mg/日が 40 mg/日と同様に海外第 3 相試験と同程度の有効性を示したことは、日本人での 80 mg/日の有効性を強く示唆すると考える。

また、本剤の有効性評価に最適と考えられる集団を対象とした P3-J066 試験で、ルラシドン 40 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証され、そのエフェクトサイズ（0.410）が P3-J056 試験の 40 mg/日のエフェクトサイズ（0.248）と比較して大きかったことを踏まえると、仮に最適な集団を対象として試験を実施した場合には、本剤 80 mg/日群もプラセボ群に対する優越性を示す可能性が高いと考えられた。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価に用いた臨床試験

ルラシドンの統合失調症に対する安全性は、国内外で実施した第 2 相/第 3 相試験 29 試験（国内 9 試験、海外 20 試験）の結果に基づき評価した。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5. 5-1 に示す。

表 2.5. 5-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

	試験略名（試験略号）	対象患者	1 日投与量	治療期投与期間	資料番号
国内	Pan-Asia P3 試験（P3-J002）	統合失調症患者	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日, or RIS 4 mg/日	6 週間	5.3.5.1.01-S
	Pan-Asia 追加 P3 試験（P3-J056）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo, LUR 40 mg/日, or 80 mg/日	6 週間	5.3.5.1.02-S
	JEWEL 試験（P3-J066）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo or LUR 40 mg/日	6 週間	5.3.5.1.17-S
	国内 P2a 試験（P2-J016）	統合失調症患者	LUR 20 to 80 mg/日 (flex)	8 週間	5.3.5.2.01-S
	国内 P2b 試験（P2-J001）	統合失調症患者	LUR 20 mg/日, 40 mg/日, or 80 mg/日	8 週間	5.3.5.1.03-S
	Pan-Asia 追加 P3 継続長期試験（P3E-J057）	P3-J056 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40 mg/日 or 80 mg/日 (flex)	26 週間	5.3.5.2.10-S
	JEWEL 継続試験（P3E-J067）	P3-J066 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40 mg/日 or 80 mg/日 (flex)	12 週間	5.3.5.2.11-S
	国内 P2b 継続長期試験（P2E-J036）	P2-J001 試験を完了した統合失調症患者	LUR 20 to 120 mg/日 (flex)	44 週間	5.3.5.2.02-S
	国内追加長期試験（LTS-J048）	統合失調症患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	52 週間	5.3.5.2.03-S
海外	海外 P3（Pearl#1）試験（P3-G229）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日, or 120 mg/日	6 週間	5.3.5.1.04-S
	海外 P3（Pearl#2）試験（P3-G231）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo, LUR 40 mg/日, 120 mg/日, or OLZ 15 mg/日	6 週間	5.3.5.1.05-S
	海外 P3（Pearl#3）試験（P3-G233）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo, LUR 80 mg/日, 160 mg/日, or QTP 600 mg/日	6 週間	5.3.5.1.06-S
	海外 P2a 試験（P2-G006）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo, LUR 40 mg/日, or 120 mg/日	6 週間	5.3.5.1.09-S
	海外 P2b 試験（P2-G049）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo, LUR 20 mg/日, 40 mg/日, 80 mg/日, or HAL 10 mg/日	6 週間	5.3.5.1.10-S
	海外 P2 試験（P2-G196）	統合失調症患者	Placebo or LUR 80 mg/日	6 週間	5.3.5.1.12-S
	海外 P3（Pearl#1）継続長期試験（P3E-G229）	P3-G229 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	22 ヵ月間	5.3.5.2.04-S
	海外 P3（Pearl#2）継続長期試験（P3E-G231）	P3-G231 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	6 ヵ月間	5.3.5.2.05-S

	試験略名（試験略号）	対象患者	1 日投与量	治療期投与期間	資料番号
	海外 P3（Pearl#3）継続長期試験（P3E-G234）	P3-G233 試験を完了した統合失調症患者	LUR 40 to160 mg/日 (flex), QTP 200 to 800 mg/日 (flex)	52 週間	5.3.5.1.07-S
	海外 P2b 継続長期試験（P2E-G174）	P2-G049 試験を完了した統合失調症患者	LUR 20 mg/日, 40 mg/日, or 80 mg/日	移行期 1 週間、非盲検期 25 週間	5.3.5.1.11-S
	海外 P2 継続長期試験（P2E-G199）	統合失調症患者で P2-G196 試験を完了又は投与 2 週以降に効果不十分のために中止した者	LUR 80 mg/日	52 週間	5.3.5.2.07-S
	海外 P3（Pearl safety）試験（LTS-G237）	臨床的に安定な慢性統合失調症又は統合失調感情障害の患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex), RIS 2 to 6 mg/日 (flex)	52 週間	5.3.5.1.08-S
	海外 P3（Pearl safety）継続長期試験（LTSE-G237）	LTS-G237 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害の患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	6 ヵ月間	5.3.5.2.06-S
	海外スイッチング試験（SWT-G289）	臨床的に安定だが症候性の統合失調症又は統合感情障害の患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	6 週間	5.3.5.1.14-S
	海外スイッチング継続長期試験（SWTE-G290）	SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合感情障害の患者	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	24 週間	5.3.5.2.08-S
	海外メンテナンス試験（MTN-G238）	統合失調症患者	非盲検期：LUR 40 to 80 mg/日 (flex) 二重盲検期：Placebo, LUR 40 to 80 mg/日(flex)	非盲検期 12～24 週間、二重盲検期 28 週間	5.3.5.1.15-S
	海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307）	統合失調症患者で MTN-G238 試験を完了した者、同試験で規定した再発基準を満たす再発があった者、又は、同試験を治験依頼者が中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた者	LUR 40 to 80 mg/日 (flex)	12 週間	5.3.5.2.09-S
	海外ジプラシドン対照試験（P2-G254）	慢性統合失調症又は統合失調感情障害患者	LUR 120 mg/日, ZIP 160 mg/日	3 週間	5.3.5.1.13-S
	海外 LDHD 試験（LDHD-G303）	急性増悪期の統合失調症患者	Placebo , LUR 20 mg/日, 80 to 160 mg/日	6 週間	5.3.5.1.16-S
	海外 Extended Use 試験（P3E-G298）	ルラシドンの継続試験を完了した統合失調症又は双極 I 型障害患者	LUR 20 to 80 mg/日 (flex)	最大 18 ヵ月	5.3.5.2.12-S

LUR：ルラシドン、HAL：ハロペリドール、OLZ：オランザピン、RIS：リスペリドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、ZIP：ジプラシドン
統合失調症の診断は、P2-J001 試験、P2-J016 試験、P2E-J036 試験、LTS-J048 試験で ICD-10 診断基準に従った他は、すべて DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類に従った。

5.2　安全性の評価方法

ルラシドンの安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、診察所見、心電図検査、いくつかの薬剤原性錐体外路症状の評価スケールに加え、海外の一部の臨床試験で実施した、月経周期、骨代謝及び眼科評価などの結果に基づき評価した（2.7.4.1.1.2-S 項）。また、以下のとおり抗精神病薬やルラシドンの薬理作用に関連する有害事象を注目すべき事象と規定し評価した（定義は 2.7.4.2.1.5-S 項）：錐体外路症状関連、悪性症候群関連、顆粒球関連、鎮静関連、心臓障害関連、血栓症関連、突然死関連、耐糖能異常関連、糖尿病性昏睡関連、脂質代謝異常関連、体重増加関連、血中プロラクチン値増加関連、精神障害関連、自殺関連、敵意・攻撃性関連、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連。

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）version 19.1 を用い、有害事象名は特に記載のない限り MedDRA の基本語（PT）を記載した。

安全性評価の対象とした 29 試験のうち 23 試験を、試験デザインや安全性評価の目的に応じて以下のとおり 8 つにグループ分けし、評価には試験グループごとに併合したデータを用いた：国内短期（プラセボ対照群あり）、国内短期（プラセボ対照群なし）、国内長期（非盲検、6 ヵ月）、国内長期（非盲検、1 年以上）、海外短期（プラセボ対照群あり）、海外長期（二重盲検、1 年以上）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）、海外長期（非盲検、1 年以上）。

以下に示す残りの 6 試験は、試験デザインや投与期間が他の試験と異なることから集計には含めず個別に評価し、ルラシドンの安全性の評価に影響を与える新たな情報はないことを確認した：国内 P2a 試験（P2-J016、2.7.6.46 項）、海外スイッチング試験（SWT-G289、2.7.6.45 項）、海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307、2.7.6.55 項）、海外ジプラシドン対照試験（P2-G254、2.7.6.44 項）、海外 LDHD 試験（LDHD-G303、2.7.6.58 項）、及び海外 Extended Use 試験（P3E-G298、2.7.6.64 項）。

安全性解析対象は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、実際に被験者に投与された治験薬により解析した。ただし、P3-J002 試験で割付けと異なる治験薬（ルラシドン 40 mg/日）を 1 回投与されたプラセボ群の 1 名は、解析結果への影響は小さいと考えたため、割付けどおりプラセボ群として安全性解析対象集団に含めた。各試験グループの安全性解析対象集団の被験者数を表 2.5. 5-2 に示す。

表 2.5. 5-2　安全性解析対象集団の被験者数

	試験グループ	Placebo	LUR	実薬対照・参照薬	Total
国内	国内短期（プラセボ対照群あり） P3-J002、P3-J056、P3-J066	518	809	65	1392
	国内短期（プラセボ対照群なし） P2-J001	—	203	—	203

	試験グループ	Placebo	LUR	実薬対照・参照薬	Total
	国内長期（非盲検、6 ヵ月） P3E-J057、P3E-J067	－	572	－	572
	国内長期（非盲検、1 年以上） P2E-J036、LTS-J048	－	281	－	281
海外	海外短期（プラセボ対照群あり） P3-G229、P3-G231、P3-G233、 P2-G006、P2-G049、P2-G196	576	1250	313	2139
	海外長期（非盲検、6 ヵ月） P3E-G231 試験、P2E-G174 試験、LTSE-G237 試験、 SWTE-G290 試験、MTN-G238 試験	－	1394	－	1394
	海外長期（二重盲検、1 年以上） P3E-G234 試験、LTS-G237 試験	－	624	284	908
	海外長期（非盲検、1 年以上） P3E-G229 試験、P2E-G199 試験	－	309	－	309

－：該当なし
海外長期（非盲検、6 ヵ月）の MTN-G238 試験は非盲検期の安全性解析対象集団

日本人統合失調症患者を含む 4 つの国内試験グループの集計結果を用いて日本人でのルラシドンの安全性を評価し、加えて類似した試験デザインの海外試験グループの集計結果と比較することで、国内試験で示された安全性プロファイルが海外試験と大きく異ならず安全性リスクが上回る傾向がないか評価した。

5.3　曝露状況

5.3.1　短期投与

国内短期（プラセボ対照群あり）の投与日数の中央値はルラシドン群合計で 42.0 日、国内短期（プラセボ対照群なし）では 56.0 日であり、海外短期（プラセボ対照群あり）は 41.0 日であった。

5.3.2　長期投与

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の投与日数の中央値は 126.0 日、海外長期（非盲検、6 ヵ月）は 131.0 日であった。

国内長期（非盲検、1 年以上）は 359.0 日、海外長期（二重盲検、1 年以上）は 228.0 日、海外長期（非盲検、1 年以上）は 148.0 日であった。

5.4　被験者背景

5.4.1　短期投与

国内短期（プラセボ対照群あり）、国内短期（プラセボ対照群なし）、海外短期（プラセボ対照群あり）のいずれも統合失調症患者を対象とした。平均年齢はそれぞれルラシドン群合計で 43.2 歳、42.7 歳、39.0 歳、統合失調症の平均初発年齢は 27.5 歳、26.2 歳、24.4

歳であった。

5.4.2　長期投与

国内長期（非盲検、6 ヵ月）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）のいずれも統合失調症患者を対象とした。平均年齢はそれぞれ 41.6 歳及び 40.6 歳、統合失調症の平均初発年齢は 28.1 歳及び 24.0 歳、現在のエピソードの平均期間は 4.5 週間及び 68.0 週間であった。

国内長期（非盲検、1 年以上）、海外長期（二重盲検、1 年以上）、海外長期（非盲検、1 年以上）のいずれも統合失調症患者を対象とした。平均年齢はそれぞれ 43.8 歳、40.2 歳、39.0 歳、統合失調症の平均初発年齢は 25.6 歳、25.2 歳、24.9 歳であった。

5.5　有害事象

5.5.1　有害事象の要約

5.5.1.1　短期投与

国内短期（プラセボ対照群あり）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-3 に示す。有害事象の発現割合は、プラセボ群で 61.6%（319/518 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 62.4%（327/524 名）、80 mg/日群で 73.7%（210/285 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 30.5%（158/518 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 36.3%（190/524 名）、80 mg/日群で 42.5%（121/285 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群とルラシドン 40 mg/日群は同程度で、80 mg/日群の方が高かった。ルラシドン 80 mg/日群の 1 名で突然死の報告があり、治験薬との因果関係は否定されなかった（2.5.5.5.3-S 項）。

表 2.5. 5-3　有害事象及び副作用の要約：国内短期（プラセボ対照群あり）

Category	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
TEAEs	319 (61.6)	327 (62.4)	210 (73.7)	537 (66.4)	53 (81.5)
Death	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
Serious	17 (3.3)	15 (2.9)	10 (3.5)	25 (3.1)	2 (3.1)
Discontinuation of Study Medication	58 (11.2)	43 (8.2)	29 (10.2)	72 (8.9)	7 (10.8)
Treatment-Related AEs	158 (30.5)	190 (36.3)	121 (42.5)	311 (38.4)	32 (49.2)
Death	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
Serious	8 (1.5)	10 (1.9)	5 (1.8)	15 (1.9)	1 (1.5)
Discontinuation of Study Medication	29 (5.6)	30 (5.7)	17 (6.0)	47 (5.8)	1 (1.5)

- n (%)
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

国内短期（プラセボ対照群なし）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-4 に示す。

有害事象の発現割合は、ルラシドン 20 mg/日群で 87.1%（61/70 名）、40 mg/日群で 81.9%（59/72 名）及び 80 mg/日群で 88.5%（54/61 名）であった。副作用の発現割合は、ルラシドン 20 mg/日群で 60.0%（42/70 名）、40 mg/日群で 73.6%（53/72 名）及び 80 mg/日群で 77.0%（47/61 名）であった。有害事象及び副作用共に、用量間で発現割合は大きく変わらなかった。死亡した被験者はいなかった。

表 2.5. 5-4　有害事象及び副作用の要約：国内短期（プラセボ対照群なし）

Category	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
TEAEs	61 (87.1)	59 (81.9)	54 (88.5)	174 (85.7)
Death	0	0	0	0
Serious	5 (7.1)	1 (1.4)	1 (1.6)	7 (3.4)
Discontinuation of Study Medication	21 (30.0)	13 (18.1)	25 (41.0)	59 (29.1)
Treatment-Related AEs	42 (60.0)	53 (73.6)	47 (77.0)	142 (70.0)
Death	0	0	0	0
Serious	2 (2.9)	0	0	2 (1.0)
Discontinuation of Study Medication	6 (8.6)	8 (11.1)	18 (29.5)	32 (15.8)

- n (%)
- Studies: P2-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

海外短期（プラセボ対照群あり）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-5 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群で 69.8%（402/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 74.6%（53/71 名）、40 mg/日群で 78.9%（284/360 名）、80 mg/日群で 70.8%（288/407 名）、120 mg/日群で 82.8%（241/291 名）、160 mg/日群で 62.8%（76/121 名）であった。ルラシドン群の発現割合はプラセボ群と大きく変わらず、ルラシドンの用量の増加に伴って高くなることはなかった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール群で 87.5%（63/72 名）、オランザピン群で 82.8%（101/122 名）、クエチアピン群で 60.5%（72/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 75.4%（942/1250 名）でハロペリドール群より低く、オランザピン群とは同程度であり、クエチアピン群より高かった。

副作用の発現割合は、プラセボ群で 43.2%（249/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 42.3%（30/71 名）、40 mg/日群で 58.6%（211/360 名）、80 mg/日群で 54.8%（223/407 名）、120 mg/日群で 71.8%（209/291 名）、160 mg/日群で 49.6%（60/121 名）であった。ルラシドン 20 mg/日群とプラセボ群の発現割合は同程度で、40～160 mg/日の範囲でルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール

群で 73.6%（53/72 名）、オランザピン群で 68.0%（83/122 名）、クエチアピン群で 49.6%（59/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 58.6%（733/1250 名）で、ハロペリドール群よりやや低く、オランザピン群及びクエチアピン群とは同程度であった。

ルラシドン 160 mg/日群の 1 名が心筋梗塞で死亡し、当該事象と治験薬との因果関係は否定された（2.5.5.5.3-S 項）。

表 2.5. 5-5　有害事象及び副作用の要約：海外短期（プラセボ対照群あり）

Category	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
TEAEs	402 (69.8)	53 (74.6)	284 (78.9)	288 (70.8)	241 (82.8)	76 (62.8)	942 (75.4)
Death	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
Serious	30 (5.2)	4 (5.6)	17 (4.7)	10 (2.5)	18 (6.2)	5 (4.1)	54 (4.3)
Discontinuation of Study Medication	39 (6.8)	0	30 (8.3)	29 (7.1)	40 (13.7)	8 (6.6)	107 (8.6)
Treatment-Related AEs	249 (43.2)	30 (42.3)	211 (58.6)	223 (54.8)	209 (71.8)	60 (49.6)	733 (58.6)
Death	0	0	0	0	0	0	0
Serious	13 (2.3)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	5 (1.7)	0	8 (0.6)
Discontinuation of Study Medication	30 (5.2)	0	18 (5.0)	23 (5.7)	31 (10.7)	5 (4.1)	77 (6.2)

Category	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
TEAEs	63 (87.5)	101 (82.8)	72 (60.5)
Death	0	1 (0.8)	0
Serious	5 (6.9)	6 (4.9)	3 (2.5)
Discontinuation of Study Medication	8 (11.1)	12 (9.8)	4 (3.4)
Treatment-Related AEs	53 (73.6)	83 (68.0)	59 (49.6)
Death	0	0	0
Serious	0	4 (3.3)	1 (0.8)
Discontinuation of Study Medication	8 (11.1)	9 (7.4)	1 (0.8)

- n (%)
- Studies: P2-G006, P2-G196, P2-G049, P3-G229, P3-G231, P3-G233
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

このように、国内短期（プラセボ対照群なし）で有害事象の発現割合がやや高かったものの、国内外の本剤の短期投与での有害事象及び副作用の発現状況に大きな違いはなかった。

5.5.1.2　長期投与

長期 6 ヵ月

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-6 に示した。有害事象の発現割合は 61.2%（350/572 名）、副作用の発現割合は 37.1%（212/572 名）であった。ルラシドンを投与された 1 名の被験者が硬膜下出血で死亡し、当該事象と治験薬との因果関係は否定された（2.5.5.5.3-S 項）。

表 2.5. 5-6　有害事象及び副作用の要約：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	LUR Flex N=572
TEAEs	350 (61.2)
Death	1 (0.2)
Serious	42 (7.3)
Discontinuation of Study Medication	54 (9.4)
Treatment-Related AEs	212 (37.1)
Death	0
Serious	21 (3.7)
Discontinuation of Study Medication	31 (5.4)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-7 に示した。有害事象の発現割合は 78.0%（1088/1394 名）、副作用の発現割合は 59.5%（829/1394 名）であった。ルラシドンを投与された 2 名の被験者が死亡した。死因の内訳は自殺既遂と心突然死で、自殺既遂は治験薬との因果関係が否定されず、心突然死は否定された（2.5.5.5.3-S 項）。

表 2.5. 5-7　有害事象及び副作用の要約：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=1394
TEAEs	1088 (78.0)
Death	2 (0.1)
Serious	131 (9.4)
Discontinuation of Study Medication	157 (11.3)
Treatment-Related AEs	829 (59.5)
Death	1 (<0.1)
Serious	39 (2.8)

Category	All LUR N=1394
Discontinuation of Study Medication	85 (6.1)

- n (%)
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

長期 1 年以上

国内長期（非盲検、1 年以上）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-8 に示した。有害事象の発現割合は 96.4%（271/281 名）、副作用の発現割合は 82.2%（231/281 名）であった。ルラシドンを投与された 5 名の被験者が死亡した。死因の内訳は、突然死及び敗血症性ショックが各 1 件、自殺既遂が 3 件であった。突然死と自殺既遂（各 1 件）は治験薬との因果関係は否定されず、敗血症性ショックと残り 2 件の自殺既遂は否定された（2.5.5.5.3-S 項）。

表 2.5. 5-8　有害事象及び副作用の要約：国内長期（非盲検、1 年以上）

Category	LUR Flex N=281
TEAEs	271 (96.4)
Death	5 (1.8)
Serious	22 (7.8)
Discontinuation of Study Medication	91 (32.4)
Treatment-Related AEs	231 (82.2)
Death	2 (0.7)
Serious	7 (2.5)
Discontinuation of Study Medication	39 (13.9)

- n (%)
- Studies: P2E-J036, LTS-J048
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

海外長期（二重盲検、1 年以上）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-9 に示した。

有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 77.9%（486/624 名）、リスペリドン群で 85.9%（171/199 名）、クエチアピン群で 70.6%（60/85 名）であった。ルラシドン群での発現割合はリスペリドン群及びクエチアピン群と同程度であった。副作用の発現割合は、ルラシドン群で 63.0%（393/624 名）、リスペリドン群で 75.9%（151/199 名）、クエチアピン群で 43.5%

（37/85 名）であった。ルラシドン群での発現割合はリスペリドン群よりやや低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群の 3 名が死亡した。死因の内訳は、高血圧性心疾患、胃腸出血及び突然死で、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.5.5.5.3-S 項）。対照薬群で死亡の報告はなかった。

表 2.5. 5-9　有害事象及び副作用の要約：海外長期（二重盲検、1 年以上）

Category	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
TEAEs	486 (77.9)	171 (85.9)	60 (70.6)
Death	3 (0.5)	0	0
Serious	66 (10.6)	20 (10.1)	17 (20.0)
Discontinuation of Study Medication	115 (18.4)	32 (16.1)	19 (22.4)
Treatment-Related AEs	393 (63.0)	151 (75.9)	37 (43.5)
Death	0	0	0
Serious	16 (2.6)	6 (3.0)	8 (9.4)
Discontinuation of Study Medication	62 (9.9)	18 (9.0)	9 (10.6)

- n (%)
- Studies: P3E-G234, LTS-G237
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

海外長期（非盲検、1 年以上）での有害事象及び副作用の要約を表 2.5. 5-10 に示した。有害事象の発現割合は 85.4%（264/309 名）、副作用の発現割合は 67.6%（209/309 名）であった。

ルラシドンを投与された 2 名の被験者が死亡した。死因の内訳は、1 名での頭蓋脳損傷及び交通事故（各 1 件）と 1 名での熱傷であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.5.5.5.3-S 項）。

表 2.5. 5-10　有害事象及び副作用の要約：海外長期（非盲検、1 年以上）

Category	All LUR N=309
TEAEs	264 (85.4)
Death	2 (0.6)
Serious	64 (20.7)
Discontinuation of Study Medication	62 (20.1)
Treatment-Related AEs	209 (67.6)
Death	0
Serious	20 (6.5)

Category	All LUR N=309
Discontinuation of Study Medication	29 (9.4)

- n (%)
- Studies: P2E-G199, P3E-G229
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

このように、投与期間によらず国内試験の方が海外試験より有害事象の発現割合が明らかに高いという傾向はなく、国内外での本剤の長期投与での有害事象及び副作用の発現状況に大きな違いはなかった。

5.5.2　比較的よくみられる有害事象

概要

ルラシドン投与により発現した主な有害事象（いずれかの用量群で 2%以上の被験者に発現）は抗精神病薬でよくみられる事象であった。国内外のプラセボ群を対照とした短期試験グループで、ルラシドン群合計で発現割合が 5%以上かつプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、国内試験グループではアカシジア、海外試験グループでは、アカシジア、悪心、鎮静及び傾眠であった。アカシジアは、国内試験では用量の増加に伴い発現割合は高くなり、海外試験でも 40～120 mg/日の範囲で同じ傾向を示した。国内外ともに、ルラシドン群で発現したほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、ルラシドン群合計での重度の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。重度のアカシジアはルラシドン群でのみ発現したものの、用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった。ほとんどの事象は投与初期に発現した。長期試験でも国内外ともに、短期試験と同様、アカシジアや悪心、傾眠の発現割合は高く、加えて不眠症もよくみられた。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。初回発現は短期試験と同様にほとんどの事象は投与初期であり、鼻咽頭炎など初回発現の時期が幅広く一定の傾向を捉えられなかった事象もあったが、これらを含めいずれの事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内試験の国別評価として、プラセボ対照の短期試験のうち P3-J066 試験では日本のルラシドン群での有害事象の発現割合が他国より高かったものの、プラセボ群での発現割合も同様に高かったため、ルラシドン群とプラセボ群の発現割合の差は、他国と大きく異ならなかった。

5.5.2.1　短期投与

国内短期（プラセボ対照群あり）での主な有害事象（いずれかの用量群で発現割合 2%以上）の発現状況を表 2.5. 5-11 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した有害事

象は統合失調症（原疾患の悪化）、不眠症、アカシジア、鼻咽頭炎、頭痛、嘔吐及び便秘であった。これらの事象のうち、ルラシドン群合計の方がプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった事象はアカシジアで、ルラシドンの用量の増加に伴って高くなった。

表 2.5. 5-11　主な有害事象（いずれかの用量群で発現割合 2%以上）：国内短期（プラセボ対照群あり）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Number of subjects with any TEAE	319 (61.6)	327 (62.4)	210 (73.7)	537 (66.4)	53 (81.5)
胃腸障害					
嘔吐	16 (3.1)	21 (4.0)	22 (7.7)	43 (5.3)	4 (6.2)
便秘	29 (5.6)	28 (5.3)	14 (4.9)	42 (5.2)	11 (16.9)
悪心	19 (3.7)	22 (4.2)	17 (6.0)	39 (4.8)	2 (3.1)
下痢	17 (3.3)	14 (2.7)	6 (2.1)	20 (2.5)	2 (3.1)
消化不良	7 (1.4)	12 (2.3)	6 (2.1)	18 (2.2)	1 (1.5)
腹部不快感	4 (0.8)	8 (1.5)	7 (2.5)	15 (1.9)	0
流涎過多	4 (0.8)	4 (0.8)	7 (2.5)	11 (1.4)	3 (4.6)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	25 (4.8)	31 (5.9)	23 (8.1)	54 (6.7)	9 (13.8)
上気道感染	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (2.1)	9 (1.1)	3 (4.6)
代謝および栄養障害					
食欲減退	8 (1.5)	9 (1.7)	7 (2.5)	16 (2.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害					
筋固縮	4 (0.8)	9 (1.7)	8 (2.8)	17 (2.1)	4 (6.2)
神経系障害					
アカシジア	14 (2.7)	32 (6.1)	30 (10.5)	62 (7.7)	9 (13.8)
頭痛	33 (6.4)	36 (6.9)	17 (6.0)	53 (6.6)	3 (4.6)
傾眠	3 (0.6)	20 (3.8)	10 (3.5)	30 (3.7)	0
振戦	14 (2.7)	12 (2.3)	18 (6.3)	30 (3.7)	5 (7.7)
ジストニア	3 (0.6)	7 (1.3)	12 (4.2)	19 (2.3)	3 (4.6)
浮動性めまい	6 (1.2)	12 (2.3)	5 (1.8)	17 (2.1)	0
ジスキネジア	5 (1.0)	4 (0.8)	8 (2.8)	12 (1.5)	2 (3.1)
精神障害					
統合失調症	71 (13.7)	45 (8.6)	40 (14.0)	85 (10.5)	11 (16.9)
不眠症	52 (10.0)	43 (8.2)	36 (12.6)	79 (9.8)	4 (6.2)
不安	29 (5.6)	19 (3.6)	12 (4.2)	31 (3.8)	1 (1.5)
激越	12 (2.3)	4 (0.8)	7 (2.5)	11 (1.4)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	8 (1.5)	4 (0.8)	9 (3.2)	13 (1.6)	0

- n (%)
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

国内短期（プラセボ対照群なし）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-12 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）、不眠症、鼻咽頭炎、傾眠、悪心、血中プロラクチン増加、アカシジア、振戦、錐体外路障害、便秘及び嘔吐であった。これらの事象のうちアカシジア、振戦、錐体外路障害及び嘔吐は、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなった。悪心の発現割合は 20 mg/日群より 40 mg/日群で高く、40 mg/日群と 80 mg/日群では同程度であった。その他の事象は、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。

表 2.5. 5-12　主な有害事象（いずれかの用量群で発現割合 2%以上）：国内短期（プラセボ対照群なし）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Number of subjects with any TEAE	61 (87.1)	59 (81.9)	54 (88.5)	174 (85.7)
心臓障害				
不整脈	2 (2.9)	0	0	2 (1.0)
胃腸障害				
悪心	3 (4.3)	13 (18.1)	10 (16.4)	26 (12.8)
便秘	7 (10.0)	1 (1.4)	3 (4.9)	11 (5.4)
嘔吐	2 (2.9)	3 (4.2)	6 (9.8)	11 (5.4)
腹部不快感	2 (2.9)	4 (5.6)	1 (1.6)	7 (3.4)
流涎過多	0	5 (6.9)	2 (3.3)	7 (3.4)
下痢	0	2 (2.8)	2 (3.3)	4 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	3 (4.3)	2 (2.8)	4 (6.6)	9 (4.4)
歩行障害	2 (2.9)	2 (2.8)	0	4 (2.0)
発熱	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.6)	4 (2.0)
末梢性浮腫	0	0	3 (4.9)	3 (1.5)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	18 (25.7)	11 (15.3)	7 (11.5)	36 (17.7)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	1 (1.4)	3 (4.2)	2 (3.3)	6 (3.0)
擦過傷	1 (1.4)	2 (2.8)	0	3 (1.5)
裂傷	2 (2.9)	0	0	2 (1.0)
臨床検査				
血中プロラクチン増加	8 (11.4)	9 (12.5)	8 (13.1)	25 (12.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (4.3)	2 (2.8)	2 (3.3)	7 (3.4)
血中プロラクチン減少	4 (5.7)	3 (4.2)	0	7 (3.4)
体重増加	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.6)	4 (2.0)
血中カリウム減少	2 (2.9)	0	1 (1.6)	3 (1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.3)	0	0	3 (1.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	4 (5.6)	3 (4.9)	7 (3.4)
高コレステロール血症	0	2 (2.8)	0	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害				
筋固縮	0	3 (4.2)	1 (1.6)	4 (2.0)
四肢痛	1 (1.4)	2 (2.8)	0	3 (1.5)
神経系障害				
傾眠	7 (10.0)	12 (16.7)	10 (16.4)	29 (14.3)
アカシジア	3 (4.3)	7 (9.7)	11 (18.0)	21 (10.3)
振戦	3 (4.3)	4 (5.6)	6 (9.8)	13 (6.4)
錐体外路障害	0	4 (5.6)	8 (13.1)	12 (5.9)
頭痛	1 (1.4)	4 (5.6)	2 (3.3)	7 (3.4)
ジストニア	3 (4.3)	0	1 (1.6)	4 (2.0)
ジスキネジア	2 (2.9)	0	0	2 (1.0)
精神障害				
統合失調症	24 (34.3)	12 (16.7)	13 (21.3)	49 (24.1)
不眠症	18 (25.7)	15 (20.8)	13 (21.3)	46 (22.7)
落ち着きのなさ	1 (1.4)	2 (2.8)	4 (6.6)	7 (3.4)
睡眠障害	1 (1.4)	0	2 (3.3)	3 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	0	3 (4.2)	2 (3.3)	5 (2.5)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.6)	4 (2.0)
そう痒症	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.6)	4 (2.0)

- n (%)
- Studies: P2-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

海外短期（プラセボ対照群あり）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-13 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した有害事象は、頭痛、アカシジア、悪心、鎮静、傾眠、不眠症、嘔吐、消化不良、不安、激越及びパーキンソニズムであった。これらの事象のうち、ルラシドン群合計の方がプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった事象は、アカシジア、悪心、鎮静及び傾眠であった。アカシジアのルラシドン群での発現割合はいずれの用量でもプラセボ群より高く、20～120 mg/日の範囲でルラシドンの用量の増加に伴って発現割合は高くなった。傾眠の 20 及び 160 mg/日群の発現割合はプラセボ群と大きく変わらず、40～120 mg/日の範囲でルラシドンの用量の増加に伴って発現割合は高くなった。悪心及び鎮静の発現割合は 160 mg/日群とプラセボ群で同程度であり、20～120 mg/日群での発現割合はそれらより高かったものの、ルラシドンの用量によって大きく変わらなかった。

表 2.5. 5-13　主な有害事象（いずれかの用量群で発現割合 2%以上）：海外短期（プラセボ対照群あり）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Number of subjects with any TEAE	402 (69.8)	53 (74.6)	284 (78.9)	288 (70.8)	241 (82.8)	76 (62.8)	942 (75.4)
血液およびリンパ系障害							
貧血	0	2 (2.8)	0	0	0	1 (0.8)	3 (0.2)
心臓障害							
頻脈	6 (1.0)	0	4 (1.1)	3 (0.7)	8 (2.7)	0	15 (1.2)
眼障害							
霧視	1 (0.2)	2 (2.8)	8 (2.2)	7 (1.7)	2 (0.7)	2 (1.7)	21 (1.7)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
胃腸障害							
悪心	31 (5.4)	8 (11.3)	39 (10.8)	46 (11.3)	37 (12.7)	8 (6.6)	138 (11.0)
嘔吐	33 (5.7)	5 (7.0)	19 (5.3)	37 (9.1)	27 (9.3)	9 (7.4)	97 (7.8)
消化不良	31 (5.4)	8 (11.3)	24 (6.7)	25 (6.1)	22 (7.6)	7 (5.8)	86 (6.9)
便秘	30 (5.2)	2 (2.8)	14 (3.9)	24 (5.9)	15 (5.2)	1 (0.8)	56 (4.5)
腹部不快感	25 (4.3)	4 (5.6)	9 (2.5)	13 (3.2)	9 (3.1)	3 (2.5)	38 (3.0)
歯痛	20 (3.5)	2 (2.8)	11 (3.1)	12 (2.9)	10 (3.4)	2 (1.7)	37 (3.0)
下痢	22 (3.8)	3 (4.2)	12 (3.3)	9 (2.2)	10 (3.4)	2 (1.7)	36 (2.9)
流涎過多	2 (0.3)	1 (1.4)	4 (1.1)	7 (1.7)	11 (3.8)	3 (2.5)	26 (2.1)
口内乾燥	9 (1.6)	0	7 (1.9)	10 (2.5)	5 (1.7)	2 (1.7)	24 (1.9)
上腹部痛	7 (1.2)	1 (1.4)	5 (1.4)	7 (1.7)	6 (2.1)	3 (2.5)	22 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態							
疲労	15 (2.6)	5 (7.0)	11 (3.1)	13 (3.2)	7 (2.4)	0	36 (2.9)
疼痛	15 (2.6)	1 (1.4)	8 (2.2)	9 (2.2)	3 (1.0)	2 (1.7)	23 (1.8)
無力症	3 (0.5)	1 (1.4)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	3 (2.5)	7 (0.6)
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	10 (1.7)	3 (4.2)	6 (1.7)	4 (1.0)	5 (1.7)	4 (3.3)	22 (1.8)
尿路感染	5 (0.9)	1 (1.4)	8 (2.2)	5 (1.2)	4 (1.4)	1 (0.8)	19 (1.5)
足部白癬	3 (0.5)	3 (4.2)	1 (0.3)	6 (1.5)	4 (1.4)	0	14 (1.1)
臨床検査							
体重増加	11 (1.9)	0	9 (2.5)	7 (1.7)	11 (3.8)	2 (1.7)	29 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.2)	1 (1.4)	3 (0.8)	6 (1.5)	7 (2.4)	1 (0.8)	18 (1.4)
代謝および栄養障害							
食欲減退	12 (2.1)	0	12 (3.3)	10 (2.5)	9 (3.1)	1 (0.8)	32 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	15 (2.6)	0	16 (4.4)	16 (3.9)	11 (3.8)	0	43 (3.4)
筋骨格硬直	14 (2.4)	0	11 (3.1)	14 (3.4)	10 (3.4)	2 (1.7)	37 (3.0)
四肢痛	18 (3.1)	0	12 (3.3)	9 (2.2)	6 (2.1)	2 (1.7)	29 (2.3)
関節痛	15 (2.6)	0	9 (2.5)	11 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.8)	25 (2.0)
筋骨格痛	5 (0.9)	0	8 (2.2)	3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.8)	13 (1.0)
筋骨格系胸痛	2 (0.3)	2 (2.8)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	6 (0.5)
神経系障害							
頭痛	96 (16.7)	15 (21.1)	74 (20.6)	55 (13.5)	45 (15.5)	12 (9.9)	201 (16.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
アカシジア	16 (2.8)	4 (5.6)	41 (11.4)	52 (12.8)	64 (22.0)	9 (7.4)	170 (13.6)
鎮静	25 (4.3)	8 (11.3)	38 (10.6)	39 (9.6)	36 (12.4)	2 (1.7)	123 (9.8)
傾眠	22 (3.8)	3 (4.2)	33 (9.2)	34 (8.4)	42 (14.4)	8 (6.6)	120 (9.6)
パーキンソニズム	2 (0.3)	0	19 (5.3)	12 (2.9)	25 (8.6)	8 (6.6)	64 (5.1)
浮動性めまい	14 (2.4)	4 (5.6)	17 (4.7)	17 (4.2)	14 (4.8)	7 (5.8)	59 (4.7)
ジストニア	3 (0.5)	0	12 (3.3)	15 (3.7)	11 (3.8)	2 (1.7)	40 (3.2)
振戦	10 (1.7)	1 (1.4)	10 (2.8)	8 (2.0)	15 (5.2)	4 (3.3)	38 (3.0)
ジスキネジア	8 (1.4)	2 (2.8)	7 (1.9)	6 (1.5)	4 (1.4)	2 (1.7)	21 (1.7)
錐体外路障害	7 (1.2)	3 (4.2)	6 (1.7)	8 (2.0)	3 (1.0)	0	20 (1.6)
精神障害							
不眠症	41 (7.1)	6 (8.5)	31 (8.6)	36 (8.8)	25 (8.6)	8 (6.6)	106 (8.5)
不安	25 (4.3)	2 (2.8)	29 (8.1)	22 (5.4)	19 (6.5)	4 (3.3)	76 (6.1)
激越	24 (4.2)	7 (9.9)	32 (8.9)	12 (2.9)	17 (5.8)	6 (5.0)	74 (5.9)
統合失調症	20 (3.5)	3 (4.2)	17 (4.7)	12 (2.9)	14 (4.8)	5 (4.1)	51 (4.1)
落ち着きのなさ	7 (1.2)	1 (1.4)	14 (3.9)	6 (1.5)	8 (2.7)	2 (1.7)	31 (2.5)
精神病性障害	24 (4.2)	0	5 (1.4)	4 (1.0)	11 (3.8)	0	20 (1.6)
生殖系および乳房障害							
月経困難症	3 (0.5)	2 (2.8)	5 (1.4)	3 (0.7)	1 (0.3)	0	11 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	16 (2.8)	3 (4.2)	8 (2.2)	9 (2.2)	9 (3.1)	3 (2.5)	32 (2.6)
口腔咽頭痛	15 (2.6)	4 (5.6)	12 (3.3)	5 (1.2)	5 (1.7)	3 (2.5)	29 (2.3)
鼻閉	6 (1.0)	2 (2.8)	4 (1.1)	7 (1.7)	1 (0.3)	0	14 (1.1)
皮膚および皮下組織障害							
発疹	12 (2.1)	1 (1.4)	11 (3.1)	4 (1.0)	4 (1.4)	2 (1.7)	22 (1.8)
そう痒症	12 (2.1)	1 (1.4)	5 (1.4)	3 (0.7)	6 (2.1)	2 (1.7)	17 (1.4)
血管障害							
高血圧	5 (0.9)	0	3 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.3)	4 (3.3)	11 (0.9)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
Number of subjects with any TEAE	63 (87.5)	101 (82.8)	72 (60.5)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	1 (0.8)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
心臓障害			
頻脈	0	6 (4.9)	4 (3.4)
眼障害			
霧視	1 (1.4)	2 (1.6)	2 (1.7)
胃腸障害			
悪心	4 (5.6)	6 (4.9)	4 (3.4)
嘔吐	4 (5.6)	3 (2.5)	6 (5.0)
消化不良	5 (6.9)	7 (5.7)	3 (2.5)
便秘	3 (4.2)	8 (6.6)	8 (6.7)
腹部不快感	7 (9.7)	4 (3.3)	2 (1.7)
歯痛	1 (1.4)	12 (9.8)	4 (3.4)
下痢	3 (4.2)	3 (2.5)	1 (0.8)
流涎過多	3 (4.2)	0	0
口内乾燥	2 (2.8)	12 (9.8)	9 (7.6)
上腹部痛	2 (2.8)	2 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	7 (9.7)	2 (1.6)	0
疼痛	1 (1.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
無力症	0	0	5 (4.2)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	4 (5.6)	2 (1.6)	3 (2.5)
尿路感染	1 (1.4)	2 (1.6)	0
足部白癬	0	0	0
臨床検査			
体重増加	0	25 (20.5)	12 (10.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	0	3 (2.5)	3 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	4 (5.6)	7 (5.7)	3 (2.5)
筋骨格硬直	4 (5.6)	3 (2.5)	0
四肢痛	2 (2.8)	3 (2.5)	4 (3.4)
関節痛	3 (4.2)	5 (4.1)	7 (5.9)
筋骨格痛	1 (1.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.8)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
神経系障害			
頭痛	14 (19.4)	18 (14.8)	13 (10.9)
アカシジア	14 (19.4)	9 (7.4)	2 (1.7)
鎮静	15 (20.8)	19 (15.6)	5 (4.2)
傾眠	9 (12.5)	11 (9.0)	16 (13.4)
パーキンソニズム	0	7 (5.7)	4 (3.4)
浮動性めまい	3 (4.2)	3 (2.5)	16 (13.4)
ジストニア	9 (12.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
振戦	5 (6.9)	7 (5.7)	1 (0.8)
ジスキネジア	3 (4.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
錐体外路障害	13 (18.1)	0	0
精神障害			
不眠症	12 (16.7)	13 (10.7)	5 (4.2)
不安	10 (13.9)	7 (5.7)	1 (0.8)
激越	3 (4.2)	8 (6.6)	3 (2.5)
統合失調症	4 (5.6)	2 (1.6)	0
落ち着きのなさ	3 (4.2)	4 (3.3)	0
精神病性障害	0	4 (3.3)	3 (2.5)
生殖系および乳房障害			
月経困難症	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1 (1.4)	6 (4.9)	3 (2.5)
口腔咽頭痛	2 (2.8)	3 (2.5)	2 (1.7)
鼻閉	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	3 (4.2)	0	0
そう痒症	1 (1.4)	0	0
血管障害			
高血圧	0	3 (2.5)	0

- n (%)
- Studies: P2-G006, P2-G196, P2-G049, P3-G229, P3-G231, P3-G233
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

5.5.2.1.1　重症度別

いずれの試験グループでもルラシドン群での有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

国内短期（プラセボ対照群あり）での重度の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計［5.1%（41/809 名）］とプラセボ群［8.1%（42/518 名）］で同程度であり、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。主な有害事象のうちルラシドン群合計で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（3.1%）、アカシジア（0.5%）、嘔吐及びジスキネジア（各 0.1%）であった。いずれの重度の事象も、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。

国内短期（プラセボ対照群なし）での重度の有害事象の発現割合は、20 mg/日群で 20.0%（14/70 名）、40 mg/日群で 6.9%（5/72 名）、80 mg/日群で 21.3%（13/61 名）とルラシドンの用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった。主な有害事象のうちルラシドン群合計で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（9.4%）、傾眠及びアカシジア（各 1.5%）、悪心及び疲労（各 1.0%）、落ち着きのなさ（0.5%）であった。いずれの重度の事象も、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。

海外短期（プラセボ対照群あり）での重度の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計［7.1%（89/1250 名）］とプラセボ群［6.8%（39/576 名）］で同程度であり、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。主な有害事象のうちルラシドン群合計で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（1.7%）、アカシジア（1.0%）、不眠症（0.7%）、不安、激越及び精神病性障害（各 0.6%）などであった。重度のアカシジアはルラシドン群のみで発現したものの 40～120 mg/日の各用量群で数名程度と発現割合は同様に低く、20 及び 160 mg/日群では発現しなかった。

5.5.2.1.2　初回発現時期別

主な有害事象のうち、ルラシドン群合計で 5%以上に発現した有害事象の発現状況を述べる。いずれの試験グループでもルラシドン群での有害事象の初回発現は投与 1～7 日目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内短期（プラセボ対照群あり）では、統合失調症（原疾患の悪化）、不眠症、頭痛及び嘔吐の初回発現は投与 1～7 日目が多かったが、アカシジア、鼻咽頭炎及び便秘の初回発現時期に明らかな傾向は認められなかった。いずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内短期（プラセボ対照群なし）では、血中プロラクチン増加の初回発現は投与 22～28 日目が多かった。不眠症、鼻咽頭炎、傾眠、悪心、アカシジア、振戦、錐体外路障害及び嘔吐の初回発現は投与 1～7 日目が多かったが、統合失調症（原疾患の悪化）及び便秘の初回発現時期には明らかな傾向は認められなかった。血中プロラクチン増加を除き、これらの有害事象はいずれも投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

海外短期（プラセボ対照群あり）では、頭痛、アカシジア、悪心、鎮静、傾眠、不眠症、嘔吐、不安、激越及びパーキンソニズムの初回発現は投与 1～7 日目が多く、消化不良の初

回発現は投与 1～14 日目が多かった。これらの有害事象はいずれも投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

5.5.2.1.3　部分集団

いずれの試験グループでも、ルラシドン群で性別、人種別及び地域別による有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。年齢別は、ある程度の数の高齢被験者が組み入れられた国内短期（プラセボ対照群あり）で評価し、65 歳以上での有害事象の発現割合は 65 歳未満より高かった。前治療薬別も同じ試験グループで評価し、前治療の有無により有害事象の発現割合に大きな違いは無かった。抗パーキンソン病薬による前治療の有無別は国内短期試験グループで評価し、前治療の有無により有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

国別は、日本人患者が組み入れられプラセボと比較可能な国内短期（プラセボ対照群あり）での試験ごとの有害事象の発現割合で評価した（表 2.5. 5-14）。いずれの試験でも国ごとに被験者数が大きく異なるため比較は難しいものの、P3-J002 試験及び P3-J056 試験では、日本でのルラシドン群の発現割合だけが他国と異なる傾向を示すことはなく、いずれの国でもルラシドン群とプラセボ群で発現割合に大きな違いはなかった。P3-J066 試験では、被験者数が少なかったポーランドとルーマニアを除くと、日本でのルラシドン群の発現割合（74.1%）は、ロシア（49.3%）やウクライナ（34.7%）より高かったものの、プラセボでの発現割合も同様に他国より高かったため、いずれの国でもルラシドン群とプラセボ群での発現割合の差に大きな違いはなかった。

表 2.5. 5-14　国内短期（プラセボ対照群あり）での国別の有害事象の発現割合

		投与群			
試験名	実施国	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	All LUR
P3-J002 試験	日本（n=192）	48/63 (76.2)	57/64 (89.1)	55/65 (84.6)	112/129 (86.8)
	台湾（n=111）	25/38 (65.8)	21/35 (60.0)	23/38 (60.5)	44/73 (60.3)
	韓国（n=87）	28/31 (90.3)	27/28 (96.4)	25/28 (89.3)	52/56 (92.9)
P3-J056 試験	日本（n=197）	37/64 (57.8)	43/66 (65.2)	41/67 (61.2)	84/133 (63.2)
	台湾（n=60）	17/19 (89.5)	13/19 (68.4)	20/22 (90.9)	33/41 (80.5)
	韓国（n=130）	31/45 (68.9)	35/43 (81.4)	33/42 (78.6)	68/85 (80.0)
	マレーシア（n=68）	12/23 (52.2)	12/22 (54.5)	13/23 (56.5)	25/45 (55.6)
P3-J066 試験	日本（n=107）	34/49 (69.4)	43/58 (74.1)	－	43/58 (74.1)
	ポーランド（n=9）	1/4 (25.0)	0/5	－	0/5
	ルーマニア（n=23）	6/11 (54.5)	6/12 (50.0)	－	6/12 (50.0)
	ロシア（n=147）	35/76 (46.1)	35/71 (49.3)	－	35/71 (49.3)
	ウクライナ（n=196）	45/95 (47.4)	35/101 (34.7)	－	35/101 (34.7)

n/n: 分母は各国投与群別被験者数
2.7.4-S 付録 Table 01-09-01-01～03 抜粋

5.5.2.2　長期投与

長期 6 ヵ月

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-15 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した有害事象は、アカシジア、鼻咽頭炎、不眠症、統合失調症（原疾患の悪化）及び不安であり、10%以上に発現した有害事象はなかった。

表 2.5. 5-15　主な有害事象（発現割合 2%以上）：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=572
Number of subjects with any TEAE	350 (61.2)
胃腸障害	
悪心	28 (4.9)
便秘	19 (3.3)
嘔吐	12 (2.1)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	46 (8.0)
上気道感染	16 (2.8)
臨床検査	
血中プロラクチン増加	19 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	15 (2.6)
神経系障害	
アカシジア	48 (8.4)
頭痛	25 (4.4)
振戦	12 (2.1)
精神障害	
不眠症	42 (7.3)
統合失調症	41 (7.2)
不安	32 (5.6)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-16 に示した。ルラシドン群で 10%以上に発現した有害事象は、アカシジア、頭痛、悪心及び不眠症であった。

表 2.5. 5-16　主な有害事象（発現割合 2%以上）：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
Number of subjects with any TEAE	1088 (78.0)
胃腸障害	
悪心	171 (12.3)
嘔吐	94 (6.7)
歯痛	55 (3.9)
下痢	45 (3.2)
消化不良	45 (3.2)
便秘	44 (3.2)
口内乾燥	43 (3.1)
腹部不快感	34 (2.4)
上腹部痛	33 (2.4)
流涎過多	30 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	40 (2.9)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	79 (5.7)
上気道感染	59 (4.2)
インフルエンザ	32 (2.3)
尿路感染	28 (2.0)
臨床検査	
体重増加	68 (4.9)
体重減少	43 (3.1)
代謝および栄養障害	
食欲減退	39 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	52 (3.7)
筋骨格硬直	37 (2.7)
四肢痛	32 (2.3)
関節痛	29 (2.1)
神経系障害	
アカシジア	207 (14.8)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
頭痛	199 (14.3)
傾眠	128 (9.2)
鎮静	94 (6.7)
浮動性めまい	71 (5.1)
パーキンソニズム	67 (4.8)
ジストニア	52 (3.7)
ジスキネジア	39 (2.8)
振戦	29 (2.1)
精神障害	
不眠症	166 (11.9)
不安	106 (7.6)
統合失調症	59 (4.2)
激越	52 (3.7)
精神病性障害	47 (3.4)
落ち着きのなさ	33 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	36 (2.6)
血管障害	
高血圧	30 (2.2)

- n (%)
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

長期 1 年以上

国内長期（非盲検、1 年以上）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-17 に示した。ルラシドン群で 10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、統合失調症（原疾患の悪化）、血中プロラクチン増加、不眠症、傾眠、悪心及びアカシジアであった。

表 2.5. 5-17　主な有害事象（発現割合 2%以上）：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
Number of subjects with any TEAE	271 (96.4)
胃腸障害	
悪心	34 (12.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
嘔吐	27 (9.6)
便秘	21 (7.5)
下痢	21 (7.5)
齲歯	19 (6.8)
腹部不快感	13 (4.6)
流涎過多	8 (2.8)
口内炎	7 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	15 (5.3)
発熱	12 (4.3)
歩行障害	7 (2.5)
免疫系障害	
季節性アレルギー	7 (2.5)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	97 (34.5)
上気道感染	8 (2.8)
胃腸炎	7 (2.5)
結膜炎	6 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	19 (6.8)
裂傷	8 (2.8)
擦過傷	7 (2.5)
臨床検査	
血中プロラクチン増加	68 (24.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	19 (6.8)
体重減少	18 (6.4)
体重増加	17 (6.0)
尿中デオキシピリジノリン増加	14 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (4.6)
血中プロラクチン減少	12 (4.3)
血中トリグリセリド増加	9 (3.2)
尿中血陽性	9 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.8)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (2.8)
尿中蛋白陽性	8 (2.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (2.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
代謝および栄養障害	
食欲減退	12 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	9 (3.2)
筋固縮	7 (2.5)
神経系障害	
傾眠	48 (17.1)
アカシジア	31 (11.0)
頭痛	26 (9.3)
振戦	22 (7.8)
ジスキネジア	11 (3.9)
運動緩慢	9 (3.2)
浮動性めまい	9 (3.2)
感覚鈍麻	7 (2.5)
ジストニア	6 (2.1)
錐体外路障害	6 (2.1)
精神障害	
統合失調症	87 (31.0)
不眠症	57 (20.3)
不安	7 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
上気道の炎症	11 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	10 (3.6)

- n (%)
- Studies: P2E-J036, LTS-J048
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

海外長期（二重盲検、1 年以上）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-18 に示した。ルラシドン群で 10%以上に発現した有害事象は、アカシジア、悪心、不眠症及び傾眠であった。

表 2.5. 5-18　主な有害事象（発現割合 2%以上）：海外長期（二重盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
Number of subjects with any TEAE	486 (77.9)	171 (85.9)	60 (70.6)
胃腸障害			
悪心	83 (13.3)	22 (11.1)	2 (2.4)
嘔吐	51 (8.2)	7 (3.5)	4 (4.7)
下痢	23 (3.7)	8 (4.0)	4 (4.7)
歯痛	21 (3.4)	9 (4.5)	3 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	17 (2.7)	8 (4.0)	0
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	26 (4.2)	13 (6.5)	2 (2.4)
尿路感染	18 (2.9)	9 (4.5)	0
インフルエンザ	15 (2.4)	8 (4.0)	4 (4.7)
臨床検査			
体重増加	46 (7.4)	40 (20.1)	4 (4.7)
体重減少	32 (5.1)	9 (4.5)	2 (2.4)
代謝および栄養障害			
食欲減退	24 (3.8)	3 (1.5)	2 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	15 (2.4)	4 (2.0)	1 (1.2)
神経系障害			
アカシジア	85 (13.6)	16 (8.0)	2 (2.4)
傾眠	63 (10.1)	36 (18.1)	4 (4.7)
鎮静	62 (9.9)	28 (14.1)	1 (1.2)
頭痛	61 (9.8)	30 (15.1)	8 (9.4)
パーキンソニズム	36 (5.8)	11 (5.5)	0
浮動性めまい	29 (4.6)	8 (4.0)	2 (2.4)
ジストニア	21 (3.4)	13 (6.5)	1 (1.2)
振戦	19 (3.0)	6 (3.0)	1 (1.2)
精神障害			
不眠症	80 (12.8)	27 (13.6)	8 (9.4)
不安	49 (7.9)	17 (8.5)	3 (3.5)
精神病性障害	29 (4.6)	15 (7.5)	7 (8.2)
統合失調症	25 (4.0)	5 (2.5)	13 (15.3)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
激越	23 (3.7)	7 (3.5)	5 (5.9)

- n (%)
- Studies: P3E-G234, LTS-G237
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

海外長期（非盲検、1 年以上）での主な有害事象の発現状況を表 2.5. 5-19 に示した。ルラシドン群で 10%以上に発現した有害事象は、アカシジア、傾眠、頭痛、悪心、統合失調症（原疾患の悪化）、嘔吐、不眠症及び鎮静であった。

表 2.5. 5-19　主な有害事象（発現割合 2%以上）：海外長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=309
Number of subjects with any TEAE	264 (85.4)
心臓障害	
頻脈	7 (2.3)
胃腸障害	
悪心	46 (14.9)
嘔吐	36 (11.7)
歯痛	18 (5.8)
下痢	13 (4.2)
消化不良	12 (3.9)
便秘	10 (3.2)
腹部不快感	8 (2.6)
流涎過多	8 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	7 (2.3)
発熱	7 (2.3)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	15 (4.9)
上気道感染	14 (4.5)
気管支炎	10 (3.2)
臨床検査	
体重増加	27 (8.7)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=309
体重減少	19 (6.1)
代謝および栄養障害	
食欲減退	13 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	9 (2.9)
四肢痛	9 (2.9)
筋骨格硬直	8 (2.6)
関節痛	7 (2.3)
神経系障害	
アカシジア	55 (17.8)
傾眠	54 (17.5)
頭痛	50 (16.2)
鎮静	34 (11.0)
パーキンソニズム	27 (8.7)
浮動性めまい	15 (4.9)
ジストニア	8 (2.6)
振戦	7 (2.3)
精神障害	
統合失調症	44 (14.2)
不眠症	35 (11.3)
不安	26 (8.4)
うつ病	12 (3.9)
精神病性障害	12 (3.9)
激越	9 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	11 (3.6)
血管障害	
高血圧	8 (2.6)

- n (%)
- Studies: P2E-G199, P3E-G229
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

5.5.2.2.1　重症度別

いずれの試験グループでもルラシドン群での有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

長期 6 ヵ月

国内長期（非盲検、6 ヵ月）でのルラシドン群での重度の有害事象の発現割合は 4.2%（24/572 名）であった。主な有害事象のうちルラシドン群で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（2.3%）及び不安（0.2%）であった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）でのルラシドン群での重度の有害事象の発現割合は 9.0%（125/1394 名）であった。主な有害事象のうちルラシドン群で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（1.7%）、精神病性障害（1.1%）、不眠症（0.6%）、アカシジア（0.5%）などであった。

長期 1 年以上

国内長期（非盲検、1 年以上）でのルラシドン群での重度の有害事象の発現割合は 17.8%（50/281 名）であった。主な有害事象のうちルラシドン群で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（11.4%）、悪心、腹部不快感、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加、傾眠、ジストニア及び不眠症（各 0.4%）であった。

海外長期（二重盲検、1 年以上）でのルラシドン群での重度の有害事象の発現割合は 10.3%（64/624 名）であった。主な有害事象のうちルラシドン群で重度の報告があったものは、精神病性障害（2.2%）、統合失調症（原疾患の悪化）（1.4%）、不眠症（0.8%）、アカシジア（0.6%）、悪心及び鎮静（各 0.5%）などであった。

海外長期（非盲検、1 年以上）でのルラシドン群での重度の有害事象の発現割合は 11.3%（35/309 名）であった。主な有害事象のうちルラシドン群で重度の報告があったものは、統合失調症（原疾患の悪化）（4.2%）、アカシジア及び精神病性障害（各 1.0%）、体重減少及び不安（各 0.6%）などであった。

5.5.2.2.2　初回発現時期別

主な有害事象のうち、ルラシドン群で発現割合が 10%以上の有害事象の発現状況を述べる。なお、国内長期（非盲検、6 ヵ月）では、発現割合が 10%以上の有害事象がなかったため 5%以上とする。いずれの試験グループでもルラシドン群での有害事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、投与期間が長くなるにつれ明らかに発現割合が高くなる事象はなかった。

長期 6 ヵ月

国内長期（非盲検、6 ヵ月）では、アカシジア及び統合失調症（原疾患の悪化）の初回発現は投与 1～12 週目が多かったが、鼻咽頭炎、不眠症及び不安の初回発現時期には明らかな傾向は認められなかった。これらの有害事象はいずれも投与期間が長くなるにつれ発

現割合が高くなる傾向はなかった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では、アカシジア、頭痛、悪心及び不眠症のいずれも初回発現は投与 1～12 週目が多かった。また、いずれの事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

長期 1 年以上

国内長期（非盲検、1 年以上）では、統合失調症（原疾患の悪化）、血中プロラクチン増加、不眠症、傾眠、悪心及びアカシジアの初回発現は投与 1～12 週目が多かったが、鼻咽頭炎の初回発現時期には明らかな傾向は認められなかった。これらの有害事象はいずれも投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

海外長期（二重盲検、1 年以上）では、アカシジア、悪心、不眠症及び傾眠のいずれの事象も初回発現は投与 1～12 週目が多かった。また、これらの事象はいずれも投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

海外長期（非盲検、1 年以上）では、アカシジア、傾眠、頭痛、悪心、嘔吐、不眠症及び鎮静の初回発現は投与 1～12 週目が多かったが、統合失調症（原疾患の悪化）の初回発現時期には明らかな傾向は認められなかった。これらの事象はいずれも投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

5.5.2.2.3　部分集団

いずれの試験グループでも、ルラシドン群で性別、人種別及び地域別による有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。年齢別は、ある程度の数の高齢被験者が組み入れられた国内長期（非盲検、6 ヵ月）で評価し、65 歳以上での有害事象の発現割合は 65 歳未満より高かった。前治療薬別も同じ試験グループで評価し、前治療の有無により有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。抗パーキンソン病薬による前治療の有無別は国内長期試験グループで評価し、前治療の有無により有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

P3E-J057 試験での、国別のルラシドン群での有害事象の発現割合は、先行試験とした P3-J056 試験と同様、国ごとに被験者数が大きく異なるため比較は難しいものの、日本で 74.6%（94/126 名）、台湾で 71.8%（28/39 名）、韓国で 85.5%（65/76 名）、マレーシアで 68.3%（28/41 名）であり、日本での有害事象の発現割合は他国と大きく変わらなかった。

P3E-J067 試験での、国別のルラシドン群での有害事象の発現割合も、国ごとに被験者数が大きく異なるため比較は難しいものの、先行試験とした P3-J066 試験と同様、被験者数の少なかったポーランドとルーマニアを除いて比較すると、ルラシドン群の発現割合は、ロシアの 48.8%（40/82 名）やウクライナの 37.9%（47/124 名）に対し日本は 78.9%（56/71 名）と違いが認められた。

5.5.3　死亡

国内試験のルラシドン群で死亡した被験者は 7 名（うち日本人 6 名）であった。死亡に

至った有害事象の内訳は、日本人では突然死 2 件（P3-J002 試験、LTS-J048 試験で各 1 件）、自殺既遂 3 件（いずれも LTS-J048 試験）、敗血症性ショック 1 件（LTS-J048 試験）、日本人以外では硬膜下出血 1 件（P3E-J057 試験）であった。

突然死 2 件及び自殺既遂 1 件は治験薬との因果関係が否定されず、その理由は、P3-J002 試験の突然死（ルラシドン 80 mg/日群）は、治験薬の循環器系への影響が否定出来ないこと、LTS-J048 試験の突然死（発現時投与量 120 mg/日）は、被験者に突然死に至る素因がなく死亡に至るまで薬剤を変更しなかったこと、また、LTS-J048 試験の自殺既遂（発現時投与量 40 mg/日）は、死亡に至った詳細な原因が不明であったことであった。これら 3 件以外は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外試験のルラシドン群で死亡した被験者は 11 名であった。死亡に至った有害事象の内訳は、自殺既遂 2 件（LTSE-G237 試験、P3E-G234 試験で各 1 件）、偶発的過量投与（P3-G231 試験）、肺炎（P3-G231 試験）、心筋梗塞（P3-G233 試験）、心突然死（MTN-G238 試験）、高血圧性心疾患（LTS-G237 試験）、胃腸出血（LTS-G237 試験）、突然死（LTS-G237 試験）、頭蓋脳損傷及び交通事故（P3E-G229 試験）、熱傷（P3E-G229 試験）が各 1 件であった。

LTSE-G237 試験の自殺既遂（発現時投与量 80 mg/日）は、治験薬の効果不十分並びに幻覚及び妄想の再発により精神病状態になったことにより自殺したと判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった。残りの 10 件はいずれも、治験薬との因果関係は否定された。

なお、治験薬投与終了（中止）後 15 日以降、ルラシドン群では偶発的過量投与（ヘロイン）（P3-G231 試験）及び胃腸出血（LTS-G237 試験）により 1 名が死亡した。

5.5.4　重篤な有害事象

各試験グループのルラシドン群で発現した死亡を含む重篤な有害事象を表 2.5. 5-20 に示した。

表 2.5. 5-20　ルラシドン群で発現した重篤な有害事象

試験グループ	重篤な有害事象
短期投与	
国内短期（プラセボ対照群あり）	上腹部痛、悪心、嘔吐、出血性胃潰瘍、突然死、蜂巣炎、裂傷、大腿骨頚部骨折、手骨折、低ナトリウム血症、横紋筋融解症、痙攣発作、悪性症候群、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、不安、自殺企図、誤嚥性肺炎
国内短期（プラセボ対照群なし）	悪性症候群、痙攣発作、統合失調症（原疾患の悪化）、呼吸不全
海外短期（プラセボ対照群あり）	心筋梗塞、急性心筋梗塞、狭心症、洞性頻脈、左室機能不全、閉塞を伴う腹部ヘルニア、吐血、非心臓性胸痛、胆嚢炎、肝炎、ブドウ球菌感染、ウイルス性肝炎、肺炎、手骨折、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、子宮平滑筋腫、複雑部分発作、失神、全身性強直性間代性発作、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、自殺

試験グループ	重篤な有害事象
	念慮、激越、不安、物質乱用、攻撃性、パニック発作、異常行動、自殺行為、慢性閉塞性肺疾患、身体的暴行、不安定高血圧
長期投与	
国内長期（非盲検、6 ヵ月）	メトヘモグロビン血症、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、びらん性胃炎、胃食道逆流性疾患、足関節部骨折、手骨折、肩甲骨骨折、硬膜下出血、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、痙攣発作、統合失調症（原疾患の悪化）、不安、衝動行為、落ち着きのなさ、自殺企図、精神病性障害、急性腎障害、喘息、薬疹
海外長期（非盲検、6 ヵ月）	洞性頻脈、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、流涎過多、嘔吐、薬効欠如、心突然死、治療効果遅延、胆石症、肺炎、肺結核、転倒、偶発的過量投与、足関節部骨折、一酸化炭素中毒、顔面骨骨折、前腕骨折、企画的過量投与、過量投与、橈骨骨折、肋骨骨折、骨盤骨折、下肢骨折、各種物質毒性、低血糖、低カリウム血症、低ナトリウム血症、四肢痛、筋緊張、非小細胞肺癌、頭痛、睡眠の質低下、アカシジア、脳血管発作、パーキンソニズム、痙攣発作、一過性脳虚血発作、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、自殺念慮、不安、統合失調感情障害、急性精神病、攻撃性、激越、うつ病、妄想症、自殺企図、殺人念慮、自殺行為、双極 I 型障害、自殺既遂、幻聴、敵意、不眠症、ストレス、精神的機能代償不全、呼吸困難、急性呼吸不全、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気胸、呼吸不全、身体的暴行、気管内挿管
国内長期（非盲検、1 年以上）	突然死、敗血症性ショック、脊髄損傷、腰椎骨折、低ナトリウム血症、多飲症、胃癌、遠隔転移を伴う肝癌、痙攣発作、統合失調症（原疾患の悪化）、自殺既遂、急性呼吸不全
海外長期（二重盲検、1 年以上）	高血圧性心疾患、洞性頻脈、急性心筋梗塞、心筋症、眼球回転発作、嚥下障害、流涎過多、小腸閉塞、突然死、胆石症、虫垂炎、憩室炎、尿路感染、転倒、肋骨骨折、鎖骨骨折、顔面骨骨折、大腿骨骨折、前腕骨折、頭部損傷、手首関節骨折、骨格損傷、下肢骨折、筋力低下、変形性関節症、筋緊張、パーキンソニズム、アカシジア、脳血管発作、ジストニア、意識消失、失神、振戦、自然流産、妊娠時出血、精神病性障害、統合失調症（原疾患の悪化）、激越、不安、自殺念慮、自殺既遂、関連妄想、うつ病、不眠症、妄想症、自殺企図、素行障害、自殺行為、統合失調感情障害、呼吸困難、血管浮腫、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、身体的暴行
海外長期（非盲検、1 年以上）	狭心症、心嚢液貯留、黄疸、気管支炎、感染性肺炎、精巣炎、肺炎、敗血症、ウイルス性胃炎、足骨折、上腕骨骨折、企画的過量投与、開放骨折、橈骨骨折、熱傷、頭蓋脳損傷、筋骨格系胸痛、アカシジア、運動緩慢、脳血管発作、よだれ、パーキンソニズム、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、うつ病、急性精神病、妄想、故意の自傷行為、妄想症、自殺企図、前立腺炎、慢性閉塞性肺疾患、肺腫瘤

各試験グループのルラシドン群で発現した死亡を含む重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかったものを以下に示す（詳細は 2.7.4.2.1.3-S 項又は 2.7.6 項参照）。

国内短期（プラセボ対照群あり）では、統合失調症（原疾患の悪化）が 10 件（40 mg/日群 8 件、80 mg/日群 2 件）、精神病性障害及び誤嚥性肺炎が 40 mg/日群で各 1 件、痙攣発作、突然死、上腹部痛、悪心及び嘔吐が 80 mg/日群で各 1 件であった。

国内短期（プラセボ対照群なし）では、痙攣発作及び呼吸不全が各 1 件（いずれも 20 mg/日群）であった。呼吸不全は当初「多分関連あり」と判定されたが、当該被験者の症例報告書（CRF）の固定後に測定した治験薬及び併用薬剤（睡眠薬）の血清中濃度を踏まえて再考され、因果関係は否定された。

海外短期（プラセボ対照群あり）では、精神病性障害が 4 件（いずれも 120 mg/日群）、統合失調症（原疾患の悪化）が 2 件（80 mg/日群 1 件、120 mg/日群 1 件）、不安が 1 件（80 mg/日群）及び複雑部分発作が 1 件（40 mg/日群）であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月）では、統合失調症（原疾患の悪化）が 15 件、低ナトリウム症、痙攣発作、自殺企図、精神病性障害、低浸透圧血症、薬疹、びらん性胃炎、胃食道逆流性疾患、衝動行為及びメトヘモグロビン血症が各 1 件であった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では、統合失調症（原疾患の悪化）が 14 件、精神病性障害が 6 件、自殺念慮、自殺企図、不眠症、嚥下障害及び嘔吐が各 2 件、アカシジア、統合失調感情障害、攻撃性、自殺既遂、頭痛、殺人念慮、睡眠の質低下、薬効欠如、幻聴、低血糖、過量投与、痙攣発作、治療効果遅延、精神的機能代償不全、各種物質毒性、妄想症、不安、パーキンソニズム、洞性頻脈、呼吸困難、流涎過多及び筋緊張が各 1 件であった。

国内長期（非盲検、1 年以上）では、自殺既遂、突然死、統合失調症（原疾患の悪化）、低ナトリウム血症、多飲症、痙攣発作、急性呼吸不全が各 1 件であった。

海外長期（二重盲検、1 年以上）では、精神病性障害が 7 件、激越が 3 件、統合失調症（原疾患の悪化）、パーキンソニズム、不眠症及び嚥下障害が各 2 件、不安、アカシジア、妄想症、洞性頻脈、呼吸困難、ジストニア、関連妄想、眼球回転発作、流涎過多、筋緊張及び素行障害が各 1 件であった。

海外長期（非盲検、1 年以上）では、統合失調症（原疾患の悪化）が 12 件、精神病性障害が 3 件、アカシジア及びパーキンソニズムが各 2 件、脳血管発作、運動緩慢、よだれ、黄疸及び開放骨折が各 1 件であった。

5.5.5　投与中止に至った有害事象

ルラシドン群で投与中止に至った有害事象を以下に示す。

国内短期（プラセボ対照群あり）では、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、アカシジア、食欲減退及び妄想などであった。

国内短期（プラセボ対照群なし）では、統合失調症（原疾患の悪化）、アカシジア、傾眠、不眠症及び悪心などであった。

海外短期（プラセボ対照群あり）では、統合失調症（原疾患の悪化）、アカシジア、精神病性障害及びジストニアなどであった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月）では統合失調症（原疾患の悪化）など、海外長期（非盲検、

6 ヵ月）では統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、アカシジア及び嘔吐などであった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、アカシジア及び嘔吐などであった。

国内長期（非盲検、1 年以上）では、統合失調症（原疾患の悪化）、悪心、不眠症、振戦及び自殺既遂など、海外長期（二重盲検、1 年以上）では精神病性障害、統合失調症（原疾患の悪化）、アカシジア、嘔吐、幻聴及び自殺念慮など、海外長期（非盲検、1 年以上）では統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、アカシジア及び嘔吐などであった。

海外長期（二重盲検、1 年以上）では、精神病性障害、統合失調症（原疾患の悪化）、アカシジア、嘔吐、幻聴及び自殺念慮などであった。

海外長期（非盲検、1 年以上）では、統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害、アカシジア及び嘔吐などであった。

5.5.6　注目すべき有害事象

錐体外路症状関連、代謝系有害事象（体重増加関連、耐糖能異常関連、糖尿病性昏睡関連、脂質代謝異常関連）、心臓障害・心血管系有害事象（心臓障害関連、血栓症関連、突然死関連、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連）、血中プロラクチン値増加関連、悪性症候群関連、顆粒球関連、鎮静関連、精神障害関連、自殺関連、敵意・攻撃性関連を検討した（2.7.4.2.1.5-S 項）。なお、精神障害関連の定義には、自殺念慮や自殺企図など自殺傾向を示す有害事象が含まれており、これら個々の事象の発現状況は自殺関連の項で述べた。同じく敵意・攻撃関連の定義には、アカシジアや不眠症など錐体外路症状又は精神障害を示す有害事象が含まれており、これらの発現状況は錐体外路症状関連又は精神障害関連の項で述べた。

評価対象とする短期試験グループとしては、国内では、国内短期（プラセボ対照群あり）と国内短期（プラセボ対照群なし）を併合し、海外では、海外短期（プラセボ対照群あり）を選択した。長期試験グループとしては、国内では、国内長期（非盲検、6 ヵ月）と国内長期（非盲検、1 年以上）を併合し、海外では、二重盲検で対照薬と比較可能な海外長期（二重盲検、1 年以上）を選択した。本項では、それぞれ国内短期、海外短期、国内長期、海外長期と表記した。

評価の結果、錐体外路症状関連、悪性症候群関連、自殺関連、鎮静関連、代謝系有害事象、精神障害関連の有害事象や痙攣の発現に関しては、予防処置や対処方法など添付文書（案）で適切に注意喚起する必要があると考えられた。以下に評価の内容を説明する。

5.5.6.1　錐体外路症状関連

国内短期では、ルラシドンによる発現割合はプラセボより高く、ルラシドンの用量の増加に伴い高くなる傾向が捉えられた。2.5.5.5.2-S 項で述べたとおり、ルラシドン投与でアカシジアはよくみられ、用量の増加に伴って発現割合は高くなる傾向があった。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、ジスキネジアがあり、アカシジアはいずれも非重篤であった。初回発現は投与初期が多く、その他は､持続期間別の有害事象､重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象を評価した結果、明らかな傾向は認められなかった。これらの傾向は海外短期も大きく変わらなかった。

国内長期も、短期試験と同様に重症度はほぼ軽度又は中等度であり、重度の事象にはジスキネジアやジストニアがあった。初回発現は投与初期が多く、持続期間に明らかな傾向は認められなかった。これらの傾向は海外長期も大きく変わらなかった。

なお、臨床試験で遅発性ジスキネジアの発現割合は低く重度の報告はない。しかし海外製造販売後では重篤報告があり､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、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。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、また、錐体外路症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行う旨を記載する。

5.5.6.2　代謝系有害事象

5.5.6.2.1　体重増加関連

国内短期でのルラシドンによる発現割合はプラセボと同程度であった。いずれの事象も軽度又は中等度で、初回発現の時期や持続期間別の有害事象、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象を評価した結果、明らかな傾向は認められなかった。海外短期では重度の体重増加がルラシドン 120 mg/日群の 1 名にみられたが、それ以外の傾向は国内短期と同様であった。国内長期でも発現した事象はいずれも軽度又は中等度で、持続期間は 29 日間以上がやや多く、その他の傾向は国内外の短期試験と同様であった。海外長期も同様の傾向を示した。このように、本剤によって体重増加関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

5.5.6.2.2　耐糖能異常関連

国内短期でのルラシドンによる発現割合はプラセボと同程度であった。いずれの事象も軽度又は中等度で、初回発現の時期や持続期間別の有害事象、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象を評価した結果、明らかな傾向は認められなかった。海外短期では、持続期間は 29 日間以上がやや多く、その他の傾向は国内短期と同様であった。国内長期でも発現した事象はいずれも軽度又は中等度で、持続期間は 29 日間以上が多く、その他の傾向は国内短期と同様であった。海外長期も､初回発現時期で 1～36 週が多かったことを除き、同様の傾向を示した。また、国内長期で体重増加が 7%以上であった被験者での耐糖能異常関連の有害事象の発現割合（26.2%）は、7%未満であった被験者（7.9%）と比べて高く、耐糖能異常と体重増加の高い相関性が示唆され、海外長期も同様の傾向を示した。このように、代謝系の副作用のリスクが高い患者で本剤により耐糖能異常が発現する傾向は捉え

られたものの、患者全体で本剤によって耐糖能異常関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

5.5.6.2.3　糖尿病性昏睡関連

短期投与では、国内外ともに関連事象は発現しなかった。国内長期で報告された意識消失、意識変容状態及び意識レベルの低下はいずれも軽度又は中等度であった。海外長期で重度の意識消失が発現したものの、投与は継続された。このように、本剤によって糖尿病性昏睡関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

5.5.6.2.4　脂質代謝異常関連

国内外の短期・長期試験での、本剤による脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は低く、短期試験ではプラセボとほぼ同程度であった。いずれの試験グループでみられた事象も軽度又は中等度であった。このように、本剤によって脂質代謝異常関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

代謝系有害事象について、既存の非定型抗精神病薬では、糖尿病ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に関連した死亡に至る重大な副作用が報告されている。一方、ルラシドン投与での代謝系有害事象の発現割合は低く、臨床上大きな問題となる事象の報告はなく、重度の体重増加などの有害事象の報告はあるものの、ルラシドンの投与前後の体重は大きく変わらなかった（2.5.5.6-S 項）。このようにルラシドンが代謝系の有害事象のリスクを上げる可能性は低いと考えることから、添付文書（案）では、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、糖尿病のリスク因子を有する患者に対して血糖値が上昇するおそれがある旨を記載する。

5.5.6.3　心臓障害・心血管系有害事象

5.5.6.3.1　心臓障害関連

海外短期のルラシドン 160 mg/日群の 1 名に重度の心筋梗塞が発現した。当該被験者は死亡し、心筋梗塞と治験薬との因果関係は否定された。その他の事象はいずれも軽度又は中等度であり、国内短期及び海外長期で報告された事象もすべて軽度又は中等度であった。国内長期では関連事象は発現しなかった。このように、本剤によって心臓障害関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

5.5.6.3.2　血栓症関連

海外短期のルラシドン 160 mg/日群の 1 名に発現した重度の心筋梗塞は因果関係が否定された（2.5.5.5.6.3.1-S 項）。その他は、国内短期で関連事象は発現せず、国内長期及び海外長期で報告された事象はいずれも軽度又は中等度であった。このように、本剤によって血栓症関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

5.5.6.3.3　突然死関連

国内短期のルラシドン 80 mg/日群、国内長期のルラシドン群の各 1 名で突然死が報告され、いずれも重度で治験薬との因果関係は否定されなかった。海外短期ではルラシドン 160 mg/日群の 1 名で重度の心筋梗塞（2.5.5.5.6.3.1-S 項）が、海外長期ではルラシドン群の 1 名で突然死が報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5.5.6.3.4　QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連（痙攣発作含む）

国内短期では、重度の痙攣発作がルラシドン 20 及び 80 mg/日群の各 1 名で、突然死（2.5.5.5.6.3.3-S 項）が 80 mg/日群の 1 名で報告された。痙攣発作はいずれも別の理由で投与中止した後に発現し、経過観察のみ又は無処置で回復した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。海外短期では重度の失神がルラシドン 120 mg/日群の 1 名で報告され、治験薬との因果関係は否定された。その他は、いずれの試験グループでも軽度又は中等度の事象が数件みられたのみであった。

国内長期では、重度の痙攣発作がルラシドン群の 2 名で、突然死（2.5.5.5.6.3.3-S 項）が 1 名で報告された。痙攣発作は投与中止の後に 1 名は回復し 1 名は未回復となり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。海外長期では、重度の失神、意識消失及び突然死（2.5.5.5.6.3.3-S 項）がルラシドン群の各 1 名で報告され、失神は投与中断の後に回復、意識消失は投与継続の後に回復し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他はいずれの試験グループでも軽度又は中等度の事象が数件みられたのみであった。

一般に、抗精神病薬は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする可能性が知られている。ルラシドンの統合失調症を対象とした臨床試験で治験薬との因果関係が否定できない痙攣発作の報告があり、海外製造販売後でも重篤な痙攣発作や意識消失が報告されていることから、添付文書（案）では抗精神病薬での一般的な注意喚起として、痙攣閾値を低下させるおそれがある旨を記載する。

5.5.6.4　血中プロラクチン値増加関連

国内短期・長期での本剤による血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現割合は、それぞれ 2.8%（28/1012 名）及び 10.8%（92/853 名）であり、短期のプラセボ群では発現しなかった。海外短期・長期での本剤群の発現割合は 0.6%（8/1250 名）及び 2.4%（15/624 名）であり、短期はプラセボ群（0.3%）と同程度であった。事象別にみると、海外長期を除くいずれのグループでも血中プロラクチン増加の発現割合が最も高く、国内短期ではプラセボ群で発現しなかったのに対しルラシドン群合計で 2.6%であり、国内長期では 10.2%であった。血中プロラクチン増加を含め、いずれの試験グループで報告された事象も軽度又は中等度であった。

このように、国内試験から本剤による血中プロラクチン値増加関連の有害事象のリスク

は懸念されたものの、報告された事象はほぼ血中プロラクチン増加であり、国内外ともに投与後の血中プロラクチン値が投与前から大きく増加することはなかった。また、顕著な異常値の発現割合は国内外ともに低く、同程度であった（2.7.4.3.2.3-S 項）ことから、高プロラクチン血症などを引き起こすリスクは低いと考えられた。

5.5.6.5　悪性症候群関連

国内短期では、ルラシドンによる発現割合はプラセボより高かったものの、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。発現した事象はほとんど軽度又は中等度で、重度の事象は、ルラシドン 20 mg/日群 1 名での悪性症候群と 40 mg/日群各 1 名でのカタトニー及びジスキネジアであった。そのうち悪性症候群は重篤で、投与継続後に回復し治験薬との因果関係は否定された。カタトニー及びジスキネジアは非重篤であった。その他、初回発現の時期や持続期間別の有害事象、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象を評価した結果、明らかな傾向は認められなかった。海外短期でも、ルラシドンによる発現割合はプラセボより高く、20～120 mg/日の範囲で用量の増加に伴って発現割合が高くなる傾向が捉えられた。重度の事象はルラシドン群では、ジストニアが 4 名（80 及び 120 mg/日群の各 2 名）に、パーキンソニズムが 2 名（いずれも 120 mg/日群）に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 名（40 及び 120 mg/日群）に、錐体外路障害（120 mg/日群）及び横紋筋融解症（120 mg/日群）が各 1 名にみられた。重篤の事象は不安定高血圧であり、投与中断の後に回復し、治験薬との因果関係は否定された。他はいずれも非重篤であった。その他、国内短期と同様、初回発現の時期や持続期間別の有害事象、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象に、明らかな傾向は認められなかった。

国内長期も、短期試験と同様にほとんどが軽度又は中等度で、重度の事象はジスキネジア、ジストニア、高血圧及びミオグロビン尿がルラシドン群の各 1 名にみられた。いずれも非重篤であった。初回発現は投与初期がやや多く、その他は、持続期間別の有害事象、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象に明らかな傾向は認められなかった。海外長期もほとんどが軽度又は中等度で、重度の事象は、パーキンソニズム、ジストニア、頻脈、錯乱状態、心拍数増加及び意識消失がルラシドン群各 1 名にみられた。重篤な事象は、パーキンソニズムが 2 名に、ジストニア、意識消失、眼球回転発作及び振戦が各 1 名にみられた。パーキンソニズム、意識消失、振戦（各 1 名）は投与継続の後に回復し、意識消失及び振戦は治験薬との因果関係は否定された。パーキンソニズム、ジストニア及び眼球回転発作（各 1 名）は投与中止または減量の後に回復し、いずれも因果関係は否定されなかった。初回発現の時期は投与初期がやや多く、その他は国内長期と同様であった。

このように、悪性症候群関連の有害事象の発現割合はルラシドン群の方がプラセボ群より高く、海外製造販売後で悪性症候群や意識消失の重篤報告もあることから、本剤による悪性症候群関連の有害事象のリスクを否定できないと考えられた。悪性症候群は、抗精神病薬（ドパミン D_2 受容体遮断作用）・抗うつ薬の投与や抗パーキンソン病薬の急激な投与中止などにより惹起されることが知られており、致命的な転帰をたどることがあるため、

添付文書（案）では、悪性症候群につながる症状が発現し、引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却など全身管理とともに適切な処置を行う旨などを注意喚起する。

5.5.6.6　顆粒球関連

国内短期・長期及び海外短期で顆粒球関連の有害事象は発現しなかった。海外長期で発現した事象のうち、ルラシドン群の複数名にみられた事象は好中球減少症及び白血球減少症であった。発現した事象はすべて軽度又は中等度で非重篤であった。また、無顆粒球症の発現はなかった。このように、本剤によって顆粒球関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

5.5.6.7　鎮静関連

国内外の臨床試験で鎮静関連として発現した事象は、傾眠、鎮静、疲労、過眠症及び意識レベルの低下であった。国内短期では、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より高かったものの、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。発現した事象はほぼ軽度又は中等度で、重度の傾眠が 3 名（20、40 及び 80 mg/日群の各 1 名）で、疲労が 2 名（20 及び 40 mg/日群の各 1 名）で報告され、いずれも非重篤であった。初回発現は投与初期が多く、持続期間別には 29 日間以上がやや多く、その他は、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象を評価した結果、明らかな傾向は認められなかった。海外短期でも、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より高く、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。報告された各 1 名での重度の過眠症（80 mg/日群）と疲労（120 mg/日群）はいずれも非重篤であり、その他の傾向は、持続期間に明らかな傾向が認められなかったことを除き、国内短期と同様であった。

国内長期で報告された事象もほぼ軽度又は中等度で、ルラシドン群の 1 名でみられた重度の傾眠は非重篤であった。初回発現は投与初期が多く、持続期間に明らかな傾向が認められなかったことを除き、その他の傾向は短期試験と同様であった。海外長期では、重度の鎮静がルラシドン群 3 名、疲労が 2 名で報告され、いずれも非重篤であった。その他の傾向は、国内長期と同様であった。

このように、ルラシドンの投与により鎮静関連のリスクが高くなる可能性は低いものの、他の抗精神病薬と同じくルラシドンの投与により傾眠や鎮静の発現はあり、国内外の短期試験でプラセボより高かった。また、ルラシドンには中枢神経抑制作用がある。したがって、本剤による鎮静関連の有害事象のリスクは否定できず、自動車運転及び機械操作等に影響を及ぼす可能性はあると考え、添付文書（案）では、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないようにする旨を記載する。

5.5.6.8　精神障害関連

国内短期では、ルラシドンによる精神障害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。2.5.5.5.2-S 項で述べたとおり、ルラシドン投与で統合失調症（原疾患の悪化）や不眠症、不安の発現はよくみられたものの、発現割合はプラセボと同程度であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度で、初回発現は投与初期がやや多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象を評価した結果、統合失調症（原疾患の悪化）及び精神病性障害が多かった。海外短期では持続期間は 1～7 日間が多く、その他の傾向は国内短期と同様であった。

国内長期も、短期試験と同様に、報告された事象はほぼ軽度又は中等度で、初回発現は投与初期が多かった。持続期間別には明らかな傾向は認められず、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）が多かった。海外長期では、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）に加え精神病性障害も多く、その他の傾向は国内長期と同様であった。

このようにルラシドン投与により精神障害関連のリスクが高くなる可能性は低いものの、他の抗精神病薬と同じくルラシドンの投与により精神症状が悪化するおそれはあることから、添付文書（案）では、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、精神症状の悪化がみられた場合は他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行う旨を記載する。

5.5.6.9　自殺関連

ルラシドン群で発現した自殺関連の有害事象を表 2.5. 5-21 に示した。すべての試験グループのルラシドン投与で自殺関連の有害事象の報告があり、プラセボ投与も同様であった（2.7.4.2.1.5.14-S 項）。

表 2.5. 5-21　ルラシドン群で発現した自殺関連の有害事象

試験グループ	自殺関連の有害事象
国内短期	故意の自傷行為（80 mg/日群 2 名）はいずれも非重篤であった。
海外短期	自殺念慮（20 mg/日群 1 名、40 mg/日群 3 名、80 mg/日群 1 名、120 mg/日群 1 名）、故意の自傷行為（40 mg/日群 1 名）
国内長期	自殺既遂 3 名、自殺念慮 3 名、故意の自傷行為 1 名、自殺企図 1 名のうち自殺既遂及び自殺企図はすべて重篤であり、そのうち各 1 件の自殺既遂及び自殺企図は治験薬との因果関係が否定されなかった。
海外長期	自殺念慮 10 名、自殺既遂 1 名、企図的過量投与 1 名、自殺企図 1 名、自殺行為 1 名のうち、自殺念慮 2 名と自殺行為、自殺企図、自殺既遂はすべて重篤であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

このようにルラシドンの投与によって統合失調症患者の自殺のリスクが高くなる可能性は低いと考えられる。しかし実際にルラシドンを投与した患者での自殺関連の有害事象の

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、他の抗精神病薬と同様に、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。

5.5.6.10 敵意・攻撃性関連

国内外の臨床試験で、敵意・攻撃性関連として発現した事象は、アカシジア、不眠症、不安、敵意、パニック発作、怒り、身体的暴行、攻撃性及び素行障害であった。このように敵意・攻撃性関連の有害事象には、ルラシドン投与で発現割合の高いアカシジアや不眠症などを含むため有害事象全体と同様の傾向を示し、短期試験でルラシドンによる発現割合はプラセボより高かった。

国内短期で発現した事象はほぼ軽度又は中等度で、重度の事象は、攻撃性がルラシドン 40 mg/日群 1 名でみられ、非重篤であった。海外短期でも、発現した事象はほぼ軽度又は中等度であった。重度の事象は敵意がルラシドン 120 mg/日群 1 名でみられ、非重篤であった。

国内長期で発現した事象も、短期試験と同様にほぼ軽度又は中等度で、短期試験でみられた、直接的に敵意・攻撃を示すような事象で重度のものはなかった。海外長期でも、発現した事象はほぼ軽度又は中等度で、重度の身体的暴行がルラシドン群 2 名で報告され、いずれも重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

このように、ルラシドン投与によって直接的な他者への敵意や攻撃性の傾向が示される可能性は低いと考えられた。

5.6 臨床検査値、その他の安全性評価項目

5.6.1 臨床検査値

糖代謝、脂質代謝、プロラクチン関連の項目も含め、国内外ともに短期投与では臨床検査値の投与前後の平均値の推移に臨床的に意味のある変動はみられず、長期投与でも同様であった。

5.6.2 バイタルサイン、体重、起立性低血圧、心電図、薬原性錐体外路症状及びその他の項目

バイタルサイン、体重、起立性低血圧、心電図、薬原性錐体外路症状の各項目（SAS、BAS、AIMS 及び DIEPSS）について、短期投与ではいずれの項目でも臨床的に意味のある変化はみられず、長期投与でも同様であった。また自殺念慮と自殺行動の重症度を評価する C-SSRS の結果からは、ルラシドン投与による自殺リスクの増加は認められなかった。

その他、骨、月経周期、眼及び睡眠について、ルラシドン投与により臨床的に意味のある変化はみられなかった。

5.7　特別な患者集団及び状況下での安全性

5.7.1　高齢者

ある程度の数の高齢被験者が組み入れられた国内短期(プラセボ対照群あり)で評価し、65 歳以上での有害事象の発現割合は 65 歳未満より高かった。(2.5.5.5.2.1.3-S 項、2.5.5.5.2.2.3-S 項)。高齢者でのルラシドンの薬物動態を検討した ELD-G253 試験及び ELD-J049 試験でも、高齢者でのルラシドンの安全性に問題は認められなかった(2.7.4.5.1.2-S 項)。以上より添付文書(案)では、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を記載する。

5.7.2　肝機能障害患者・腎機能障害患者

統合失調症患者を対象とした第 2 相/第 3 相試験では、試験の結果に影響を及ぼすと考えられる肝疾患又は腎疾患を有する患者は対象から除外した。

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 試験でルラシドンの安全性(それぞれ 2.7.4.5.1.3-B 項及び 2.7.4.5.1.4-B 項)及び薬物動態(2.7.2.3.2.4 項)を検討した。有害事象の発現状況は肝機能障害又は腎機能障害の重症度によって大きく変わることはなかった。臨床検査値は、肝機能障害の有無によって肝機能パラメータやプロラクチンなどの投与前後の変動に違いがみられたものの、いずれも肝機能障害の重症度に応じた変動であり、腎機能障害の有無にかかわらず臨床的に問題となる臨床検査値の変動はなかった。一方、薬物動態では、肝機能障害のある被験者は障害のない被験者に対し、ルラシドン未変化体の C_{max} は障害の程度によらず大きく変化しなかったが、$AUC_{0\text{-}last}$ は障害の程度が重くなるにつれ上昇した。腎機能障害のある被験者は障害のない被験者に対し、ルラシドン未変化体の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} が増大した。

このように肝機能障害又は腎障害患者のある被験者でのルラシドンによる有害事象の発現状況は障害のない被験者と大きく変わらなかった一方で、肝機能障害や腎機能障害のルラシドン血中濃度への影響は認められた。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。

5.7.3　薬物相互作用

健康成人及び統合失調症患者を対象とした薬物相互作用試験の結果、いずれの試験でもルラシドンと他剤との併用時の有害事象の発現状況はルラシドン単独投与時と大きく変わらず、臨床検査値等についても併用による影響は認められなかった(2.7.4.5.3-S 項)。

5.7.4　妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外で実施したルラシドンの統合失調症患者を対象とした臨床試験では、妊婦、

妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者を除外した。また、国内外を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある被験者を対象とした適切な比較試験は実施しておらず、妊婦への安全性は確認されていない。

臨床試験の試験期間中に妊娠が判明した被験者は 8 名であった。このうち出産が確認されたのは 2 名で、その他は自然流産が 3 名、人工妊娠中絶が 1 名、転帰不明が 2 名であった。出産が確認された 2 名のうち、1 名は最終投与後 200 日目に重度の子癇前症のために入院し、2 日後に帝王切開により妊娠 33 週で女児を出産（早産）し、先天性異常はみられなかった。もう 1 名は、以前に帝王切開を受けていたことから選択的帝王切開にて投与中止後 232 日目に男児を出産し、合併症もなく出生児の状態に問題はなかった。

非臨床試験の生殖発生毒性試験の結果から、ルラシドンによる妊婦及び次世代に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.4.4.6 項）。また、妊娠ラットでの胎盤透過性を検討した結果、胎盤を介した胎児への曝露はみられたものの母動物の組織中ルラシドン濃度に比べると胎児組織中濃度は低かった（2.6.4.1.3.5 項）。一方、授乳中のラットで乳汁移行性を評価した結果、乳汁中ルラシドン濃度は血清中濃度より高かった（2.4.3.6 項）。したがってルラシドンが妊娠後期の胎児や乳児に直接作用する可能性は否定できない。

このようにルラシドンの妊娠及び授乳時への影響は不明であることから、添付文書（案）では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する。

5.7.5　過量投与

統合失調症を対象とした第 2 相/第 3 相試験ではルラシドンを最大 160 mg/日まで投与したときの安全性を評価した。治験期間中に 160 mg/日を超えるルラシドンの過量投与は、海外及び国内で各 1 名に報告された。1 名（P2E-G174 試験）は 3[redacted]歳の男性で、20 mg/日を投与されていたが、投与 32 日目に自殺目的でルラシドン（用量不明）及び複数の処方薬を過量服用した。被験者は治験薬の投与中止後、回復した。本事象は投与中止に至った非重篤の有害事象（中等度の多剤過量投与）として報告された（2.7.4.2.1.4.2.3-S 項）。1 名（P2E-J036 試験）は 3[redacted]歳の女性で、ルラシドンを推定 560 mg 服用したが、過量投与に関連した有害事象は報告されなかった。当該被験者は 5 日間の休薬後に回復し、後遺症もなく治験を継続した。

臨床薬理試験では、統合失調症患者でルラシドンの最大耐量を検討した MTD-G217 試験及び QT 間隔に対する影響を検討した QT-G249 試験でルラシドンを最大 600 mg/日まで投与したときの安全性を評価した。MTD-G217 試験ではルラシドンを固定用量で 160、200、240、280、320、400 又は 520 mg/日を 6 日間、200、400、520 及び 600 mg/日を 2 日間ずつ（計 8 日間）漸増投与した。有害事象はいずれの用量でもほとんどの被験者（各群 5～8 名）に発現した。有害事象による投与中止は、400 及び 520 mg/日（固定用量）及び 200～600 mg/日（漸増）で多かった。固定用量投与では、用量によって発現した有害事象に大き

な違いはみられなかったものの、副作用の発現割合をみると嘔吐、アカシジア、鎮静及び落ち着きのなさは 160～200 mg/日（合計）よりも 240～520 mg/日投与（合計）の方が高かった（2.7.6.15 項）。QT-G249 試験ではルラシドン 120 又は 600 mg/日を 11 日間投与したとき、有害事象の発現状況に用量による違いはみられなかった（2.7.6.31 項）。

このように臨床試験でルラシドン過量投与による明らかな影響は報告されていないものの、海外の市販後の使用経験では過量投与での錐体外路症状、昏睡、呼吸抑制、不整脈、低血圧などがあらわれたという報告はある。したがって、添付文書（案）では、そのような場合は患者の症状の程度に応じて、患者が回復するまで適切な観察や対症療法を行う必要がある旨を注意喚起する。

5.7.6　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価した臨床試験は実施していないが、安全性評価対象試験ではルラシドンの投与中止による離脱症状及び反跳現象に関連した有害事象は報告されなかった。

5.8　統合失調症患者と双極性障害患者での本剤の安全性プロファイルの比較

本剤の添付文書（案）の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」を、効能共通又は効能ごとに分ける必要があるかどうかを検討するため、両疾患患者での本剤の安全性プロファイルを有害事象ごとに比較した。主に、両疾患の国内外の臨床試験の併合グループ（国内短期、国内長期、海外短期、海外長期）での、抗精神病薬で注目すべき有害事象の発現状況を比較し（2.5.5.5.6-S 項及び 2.5.5.5.6-B 項）、11.2 項の副作用の頻度集計の検討のみ、集計対象とする臨床試験ごとの有害事象の発現状況を比較することとした。

なお、添付文書（案）で注意喚起しない事象の本剤の安全性プロファイルの比較は 1.13 項に示した。

5.8.1　「8. 重要な基本的注意」で注意喚起する副作用

本剤の重要な基本的注意は、他の抗精神病薬の添付文書も参考に、精神障害関連、鎮静関連、自殺関連の副作用の発現に関する注意喚起とした［1.8 項 添付文書（案）］。そのうち、精神障害関連及び鎮静関連は効能共通とし、自殺関連は双極性障害におけるうつ症状の改善の効能のみとする。以下に、比較した結果を説明する。

（1）精神障害関連

統合失調症及び双極性障害うつの国内の短期試験で、ルラシドンによる精神障害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。また両疾患のいずれの試験でも、ほとんどの事象は軽度又は中等度で、初回発現の時期や持続期間別の有害事象などを評価した結果、大きな違いは認められなかった。これらの結果は海外短期も同様であった。長期投

与でも、国内外ともに多くの事象は軽度又は中等度であり、その他も短期投与と同様の結果であった。このように、いずれの疾患患者でもルラシドン投与により精神障害関連の有害事象のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

両疾患患者での本剤による精神障害関連の有害事象のリスクは同様であるため、注意喚起は効能共通とする。また、リスクの程度は小さいため、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、精神症状の悪化がみられた場合は他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行う旨を記載する。

（2）鎮静関連

統合失調症の国内の短期試験で、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より高く、双極性障害うつでは、国内短期ではルラシドンとプラセボで大きく変わらなかったものの、海外短期ではルラシドンの方がプラセボよりやや高かった。いずれの疾患の試験でもルラシドンにより鎮静関連の有害事象は発現したものの、発現した事象はほぼ軽度又は中等度であった。長期投与でも、いずれの疾患でも国内外ともに同様の発現状況であった。このように、ルラシドンは中枢神経抑制作用があるものの、いずれの疾患患者でもルラシドンの投与により鎮静関連のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。

両疾患患者での本剤による鎮静関連の有害事象のリスクは同様であるため、注意喚起は効能共通とする。また、リスクの程度は小さいため、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないようにする旨を記載する。

（3）自殺関連

統合失調症及び双極性障害うつの国内外の臨床試験のすべての試験グループのルラシドン投与で自殺関連の有害事象の報告があり、プラセボでも同様で、いずれの疾患患者でもルラシドン投与により自殺・自傷関連行動のリスクが高まる可能性は低いと考えられた。このように、両疾患患者が本剤投与により自殺に至るリスクは同様であるため、注意喚起は効能共通とし、他の抗精神病薬の添付文書も参考に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」（2.5.5.8.2-S 項）及び「11. 副作用」（2.5.5.8.3-S 項）に記載する。また、リスクは低いため、抗精神病薬での一般的な注意喚起とする。

ただし、双極性障害患者は、うつ状態や躁との混合状態での自殺の遂行が多く[文献 1)]、原疾患に由来する自殺・自傷関連行動のリスクが高い集団であることから、自殺の発生防止により強く努める必要があると考える。このため、9 項及び 11 項での効能共通の内容に追加して、双極性障害におけるうつ症状の改善に対しては「8. 重要な基本的注意」で、患者の状態や病態に応じて適切に用量調節を行う旨など、抗うつ剤に一般的な注意喚起を記載する。

5.8.2　「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」で注意喚起する患者

本剤の使用が想定され、かつ投与に関して特に注意が必要と思われる以下の患者を特定の背景を有する患者と設定した［1.8 項 添付文書（案）］。いずれの患者への注意喚起も効能共通とする。以下に、比較した結果を説明する。

（1）パーキンソン病の患者

統合失調症及び双極性障害うつの国内の短期試験では、錐体外路症状関連の有害事象はルラシドンの投与によって発現し、用量の増加に伴い、又は低用量群より高用量群で、発現割合は高くなる傾向が捉えられた。発現した事象はほとんどが軽度又は中等度であった。

両疾患患者での本剤による錐体外路症状関連の有害事象のリスクは同様であると考えられたため、注意喚起は効能共通とする。また、リスクの程度も小さいため、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。

（2）てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者

一般に、抗精神病薬は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする可能性が知られている。統合失調症の臨床試験では治験薬との因果関係が否定できない痙攣発作の報告があり、双極性障害うつの臨床試験で報告された重篤な痙攣発作は、治験薬との因果関係が否定された。海外製造販売後では、痙攣発作や意識消失の重篤報告があった。

両疾患患者での本剤による痙攣のリスクは大きく変わらないと考えられたため、注意喚起は効能共通とし、抗精神病薬の一般的な注意喚起として、いずれの疾患患者でも、痙攣閾値を低下させるおそれがある旨を記載する。

（3）脱水・栄養不良等を伴う身体的疲弊のある患者

2.5.5.8.3.1-S 項（悪性症候群）に示したとおり、両疾患患者での本剤による悪性症候群関連の有害事象のリスクは大きく変わらないと考えられたため、注意喚起は効能共通とし、悪性症候群が起こりやすい旨を記載する。

（4）自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

2.5.5.8.1-S 項（自殺関連）に示したとおり、両疾患患者での本剤による自殺関連の有害事象のリスクは同様に低いと考えられたため、注意喚起は効能共通とし、症状を悪化させるおそれがある旨を記載する。

（5）糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

統合失調症及び双極性障害うつの国内外の臨床試験で、代謝系有害事象の発現状況を、体重増加関連、耐糖能異常関連、糖尿病性昏睡関連、脂質代謝異常関連に分けて評価した

結果、国内短期・長期試験で、ルラシドン投与での代謝系有害事象の発現割合は低く、臨床上大きな問題となる事象の報告はなく、重度の体重増加などの有害事象の報告はあるものの、ルラシドンの投与前後の体重は大きく変わらなかった。

両疾患患者での本剤による代謝系の有害事象のリスクは同様であると考えられたため、注意喚起は効能共通とする。また、リスクの程度は小さいため、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、糖尿病の発現リスクの高い患者では特に血糖値が上昇することがあるため、血糖値の測定等の観察を十分に行う旨を記載する。

（6）腎機能障害患者

海外の臨床試験で、腎機能障害のある患者に本剤を単回投与したとき、腎機能障害のある患者では健康成人に比べて $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の上昇が認められたことから、注意喚起は効能共通とし、血中濃度が上昇するおそれがある旨を記載する。

（7）肝機能障害患者

海外の臨床試験で、肝機能障害のある患者に本剤を単回投与したとき、肝機能障害のある患者では健康成人に比べて $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の上昇が認められたことから、注意喚起は効能共通とし、血中濃度が上昇するおそれがある旨を記載する。

（8）妊婦

ヒトでの影響が懸念される非臨床試験成績はない。また、国内外を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある被験者を対象とした臨床試験は実施しておらず、ヒトでの影響は不明である。したがって、注意喚起は効能共通とし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には､治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を記載する。

（9）授乳婦

非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトでの哺乳中の児における影響が不明であることから、注意喚起は効能共通とし、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮する旨を記載する。

（10）高齢者

臨床試験で高齢の健康成人に本剤を単回経口投与したとき、非高齢の健康成人に比べて吸収が遅れる傾向は認められたが、吸収量は変わらないと考えられた。また、高齢者での安全性に問題は認められなかった。したがって、注意喚起は効能共通とし、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を記載する。

5.8.3　「11. 副作用」で注意喚起する副作用

5.8.3.1　重大な副作用

本剤により発現するおそれのある副作用の転帰や重篤性を考慮し、特に注意を要する以下の副作用を重大な副作用と設定した［1.8 項 添付文書（案）］。いずれの副作用の注意喚起も効能共通とする。以下に、比較した結果を説明する。

（1）悪性症候群

統合失調症の国内の短期試験では、ルラシドン投与での悪性症候群関連の有害事象の発現割合はプラセボより高く、双極性障害うつの国内の短期試験では、ルラシドンとプラセボで同程度であった。いずれも軽度又は中等度の事象が多かった。これらは海外短期も同様であった。長期試験でも、いずれの疾患でも国内外ともに軽度又は中等度の事象が多かった。海外製造販売後の安全性情報には、他の疾患を併発している患者で発現した情報も含まれるものの、悪性症候群や意識消失の重篤報告があった。

このように、臨床試験の結果からは両疾患患者での本剤による悪性症候群の発現頻度の程度に違いがある可能性はあるものの、海外製造販売後の重篤報告も踏まえ、リスクを有することには変わらないと考え、効能共通の注意喚起とする。悪性症候群は、抗精神病薬（ドパミン D_2 受容体遮断作用）・抗うつ薬の投与や抗パーキンソン病薬の急激な投与中止などにより惹起されることが知られており、致命的な転帰をたどることがあるため、添付文書（案）では、悪性症候群につながる症状が発現し、引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却など全身管理とともに適切な処置を行う旨などを注意喚起する。

（2）遅発性ジスキネジア

2.5.5.8.2-S 項（パーキンソン病の患者）に示したとおり、両疾患患者での本剤による錐体外路症状関連の有害事象のリスクは同様であった。統合失調症及び双極性障害うつの臨床試験では、遅発性ジスキネジアの発現割合は低く、重度の報告はなく、海外製造販売後では遅発性ジスキネジアの重篤報告があった。

このように、両疾患患者での本剤による遅発性ジスキネジアのリスクは同様と考えられたため、注意喚起は効能共通とする。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。

（3）痙攣

2.5.5.8.2-S 項（てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者）に示したとおり、両疾患患者での本剤による痙攣のリスクは大きく変わらないと考えられたため、注意喚起は効能共通とする。

5.8.3.2　その他の副作用

副作用の頻度集計（頻度集計）の対象とする臨床試験は、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付）に基づき、承認申請される効能又は効果、用法及び用量の根拠となる主要な臨床試験とした（表 2.5. 5-22）。

表 2.5. 5-22　頻度集計の対象とする臨床試験

対象疾患	試験略名	Module2.7.6
統合失調症	P3-J056 試験 P3-J066 試験 P3E-J067 試験	2.7.6.33 2.7.6.59 2.7.6.60
双極性障害うつ	BP-P3-J001 試験	2.7.6.65

表 2.5. 5-22 に示した試験間で有害事象の発現状況を比較し、またこれらの試験と、その他の 8 つの第 3 相試験（統合失調症の P3-G229 試験、P3-G231 試験、P3-G233 試験、P3-J002 試験、LDHD-G303 試験、及び双極性障害うつの BP-P3-G235 試験、BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G292 試験）での有害事象の発現状況を、本剤の承認申請用量である 20～80 mg/日の範囲で比較した。なお、これらの評価に先立ち各試験でルラシドンの安全性に大きな問題がないことを確認した。

評価項目は、有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の発現割合や、本剤でよくみられる有害事象の発現割合の他、バイタルサイン、臨床検査値及びその他の安全性評価項目とした。本剤でよくみられる有害事象は、国内又は海外の統合失調症のプラセボ対照短期試験で、ルラシドン群合計の発現割合が 5%以上かつプラセボ群より 5%以上高かった、アカシジア、悪心、鎮静及び傾眠（2.5.5.5.2-S 項）とした。なお、各臨床試験で用いた MedDRA version は 10.1～19.1 と試験によって異なるが、当該 version 範囲内で PT「アカシジア」、「悪心」、「鎮静」及び「傾眠」の MedDRA 階層区分は変わっておらず比較可能と考えたため、各試験の結果をそのまま比較した。

5.8.3.2.1　各試験での本剤の安全性

2.7.6 項で評価したとおり、頻度集計対象の 4 試験、その他の 8 試験のいずれの試験でも、ルラシドンの安全性に大きな問題はなかった。

5.8.3.2.2　対象試験間での本剤の安全性プロファイルの比較

頻度集計の対象試験での有害事象の発現状況を表 2.5. 5-23 に示した。短期投与の P3-J056 試験及び P3-J066 試験、BP-P3-J001 試験では、ルラシドン群の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく変わらず、重篤な有害事象や中止に至った有害事象も同様であった。すべての試験で死亡した被験者はいなかった。本剤でよくみられる有害事象の発現割合は、いずれの試験でも、ルラシドン群はプラセボ群と大きく変わらない又はプラセボ群より高く、40 及び 80 mg/日を検討した P3-J056 試験では傾眠を除きルラシドンの用量の増加に伴い発

現割合は高くなった。長期投与の P3E-J067 試験での有害事象の発現状況も短期投与の 3 試験と大きく変わらなかった。バイタルサイン、臨床検査値及びその他の安全性評価項目について、対象試験間で大きな違いはなかった（2.7.6 項）。このように、頻度集計の対象とする 4 試験間で本剤の安全性プロファイルは大きく変わらなかった。

表 2.5. 5-23　有害事象の発現状況（頻度集計の対象試験）

対象疾患	統合失調症						双極性障害うつ	
短期／長期試験	短期試験					長期試験	短期試験	
試験	P3-J056 試験			P3-J066 試験		P3E-J067 試験	BP-P3-J001 試験	
投与群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR	Placebo	LUR 20-60 mg
	N=151	N=150	N=154	N=235	N=247	N=289	N=172	N=184
有害事象	97 (64.2)	103 (68.7)	107 (69.5)	120 (51.1)	116 (47.0)	146 (50.5)	79 (45.9)	98 (53.3)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤	3 (2.0)	4 (2.7)	3 (1.9)	4 (1.7)	2 (0.8)	14 (4.8)	5 (2.9)	2 (1.1)
中止	16 (10.6)	11 (7.3)	11 (7.1)	15 (6.4)	14 (5.7)	18 (6.2)	7 (4.1)	6 (3.3)
副作用	43 (28.5)	59 (39.3)	56 (36.4)	57 (24.3)	69 (27.9)	100 (34.6)	55 (32.0)	71 (38.6)
本剤でよくみられる有害事象								
アカシジア	5 (3.3)	11 (7.3)	16 (10.4)	4 (1.7)	10 (4.0)	19 (6.6)	11 (6.4)	24 (13.0)
悪心	7 (4.6)	11(7.3)	12 (7.8)	6 (2.6)	2 (0.8)	12 (4.2)	10 (5.8)	12 (6.5)
鎮静	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0
傾眠	1 (0.7)	9 (6.0)	4 (2.6)	0	7 (2.8)	3 (1.0)	7 (4.1)	7 (3.8)
MedDRA version	14.1			19.1		19.1	19.1	

5.8.3.2.3　対象試験とその他の第 3 相試験での本剤の安全性プロファイルの比較

その他の第 3 相試験での有害事象の発現状況を表 2.5. 5-24（統合失調症）及び表 2.5. 5-25（双極 I 型障害）に示した。いずれの試験も同様にルラシドン群での有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく変わらなかった。重篤な有害事象や中止に至った有害事象も同様であった。統合失調症の P3-J002 試験では 80 mg/日群の 1 名が突然死し、治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤でよくみられる有害事象の発現割合は、いずれの試験でも同様に、ほとんどの事象でルラシドン群の方がプラセボ群より高かった。40 及び 80 mg/日を検討した P3-G229 試験のアカシジアと鎮静、P3-J002 試験の悪心を除くすべての事象の発現割合がルラシドンの用量の増加に伴い高くなった。バイタルサイン、臨床検査値及びその他の安全性評価項目について、その他の第 3 相試験間で大きな違いはなかった（2.7.6 項）。

これらの結果は、頻度集計の対象とする 4 試験の結果と大きく変わらなかった。

表 2.5. 5-24　有害事象の発現状況（その他の第 3 相試験：統合失調症）

	P3-G229 試験			P3-G231 試験		P3-G233 試験		P3-J002 試験			LDHD-G303 試験		
	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	Placebo	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	ENR 80	ER L
	N=127	N=124	N=121	N=116	N=119	N=121	N=125	N=132	N=127	N=131	N=112	N=55	N=100
有害事象	85 (66.9)	96 (77.4)	90 (74.4)	84 (72.4)	90 (75.6)	75 (62.0)	72 (57.6)	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	72 (64.3)	34 (61.8)	58 (58.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
重篤	5 (3.9)	2 (1.6)	3 (2.5)	5 (4.3)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.8)	10 (7.6)	8 (6.3)	7 (5.3)	8 (7.1)	4 (7.3)	1 (1.0)
中止	11 (8.7)	7 (5.6)	11 (9.1)	11 (9.5)	9 (7.6)	12 (9.9)	5 (4.0)	27 (20.5)	18 (14.2)	18 (13.7)	8 (7.1)	2 (3.6)	5 (5.0)
副作用	56 (44.1)	71 (57.3)	76 (62.8)	62 (53.4)	70 (58.8)	36 (29.8)	51 (40.8)	57 (43.2)	60 (47.2)	65 (49.6)	41 (36.6)	23 (41.8)	45 (45.0)
本剤でよくみられる有害事象													
アカシジア	4 (3.1)	14 (11.3)	21 (17.4)	1 (0.9)	14 (11.8)	1 (0.8)	10 (8.0)	6 (4.5)	11 (8.7)	15 (11.5)	2 (1.8)	2 (3.6)	16 (16.0)
悪心	9 (7.1)	14 (11.3)	8 (6.6)	5 (4.3)	13 (10.9)	4 (3.3)	10 (8.0)	6 (4.5)	9 (7.1)	5 (3.8)	4 (3.6)	6 (10.9)	9 (9.0)
鎮静	6 (4.7)	7 (5.6)	13 (10.7)	4 (3.4)	11 (9.2)	0	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.8)	3 (5.5)	2 (2.0)
傾眠	7 (5.5)	13 (10.5)	12 (9.9)	5 (4.3)	12 (10.1)	1 (0.8)	5 (4.0)	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (4.6)	6 (5.4)	2 (3.6)	2 (2.0)
MedDRA version	10.1			11.1		11.1		11.0			14.0		

LDHD-G303 試験の ENR (Early non responder) 80 と ER (Early responder) L: 試験デザインに基づき別集計で示されているが、いずれもルラシドン 80 mg/日を 6 週間投与された被験者である。ENR 80 は、ルラシドン 80 mg/日を 2 週間投与した後、計画時に規定した有効性の基準を満たさず、80 又は 160 mg/日に再ランダム化された後、80 mg/日を 4 週間投与した被験者である。ER L は、ルラシドン 80 mg/日を 2 週間投与した後、有効性の基準を満たし、継続して 80 mg/日を 4 週間投与した被験者である。

表 2.5. 5-25　有害事象の発現状況（その他の第 3 相試験：双極 I 型障害）

	BP-P3-G235 試験		BP-P3-G236 試験		BP-P3-G292 試験	
	Placebo	LUR 20-120 mg	Placebo	LUR 20-60 mg	Placebo	LUR 20-120 mg
	N=163	N=183	N=168	N=164	N=171	N=177
有害事象	94 (57.7)	117 (63.9)	96 (57.1)	101 (61.6)	105 (61.4)	121 (68.4)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (<1)	3 (1.8)	3 (1.8)	5 (2.8)
中止	11 (6.7)	11 (6.0)	9 (5.4)	11 (6.7)	5 (2.9)	10 (5.6)
副作用	78 (47.9)	101 (55.2)	74 (44.0)	82 (50.0)	77 (45.0)	105 (59.3)
本剤でよくみられる有害事象						
アカシジア	7 (4.3)	14 (7.7)	4 (2.4)	13 (7.9)	9 (5.3)	25 (14.1)
悪心	18 (11.0)	32 (17.5)	13 (7.7)	17 (10.4)	16 (9.4)	18 (10.2)
鎮静	2 (1.2)	4 (2.2)	3 (1.8)	5 (3.0)	3 (1.8)	5 (2.8)
傾眠	7 (4.3)	16 (8.7)	7 (4.2)	7 (4.3)	5 (2.9)	15 (8.5)
MedDRA version	14.1		14.1		14.1	

5.8.4　まとめ

本剤の添付文書（案）の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」のうち、「8. 重要な基本的注意」で、双極性障害におけるうつ症状の改善に対して自殺関連の副作用の注意喚起を行う他は、すべての副作用や特定の患者について効能共通で注意喚起することは適切と考える。

また、添付文書（案）の 11.2 項で、主要な臨床試験として副作用の頻度集計の対象とする 4 試験、及び、その他の 8 つの第 3 相試験のいずれの試験でもルラシドンの安全性に大きな問題はなく、主要な臨床試験間、及びそれらの試験と他の 8 試験で本剤の安全性プロファイルを比較し、大きく変わらないことを確認した。したがって 11.2 項に示す頻度集計では、統合失調症の P3-J056 試験、P3-J066 試験、P3E-J067 試験、及び、双極性障害うつの BP-P3-J001 試験の副作用の頻度を併合し、効能共通で記載することが適切と考える。

5.9　市販後データ

ルラシドンの Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）に基づき、ルラシドンを統合失調症患者又は双極 I 型障害患者に投与したときの市販後安全性データを示す（2.7.4.6-B 項）。報告期間は 2017 年 10 月 28 日から 2018 年 10 月 27 日であり、ルラシドンの国際誕生日（2010 年 10 月 28 日）以降の累積データも一部含まれている。なお当該 PBRER は、報告期間中に得られたルラシドンの安全性及び有効性の情報で、これまでのベネフィット・リスク評価に影響するものはなかったと結論している。

当社の Core risk management plan に基づき、重要な特定されたリスクである錐体外路症状（アカシジア、ジストニア、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジアなど）、過敏症及び悪性症候群について、リスクの評価に影響を与えるようなデータはなかった。重要な潜在

的なリスクである自殺関連行動や痙攣発作、いずれの重要な不足情報（妊娠中、授乳中、小児又は高齢者での使用、肝・腎機能障害患者又は心臓疾患を有する患者での使用、長期投与による使用）についても、ルラシドンの使用上の注意の変更を要する新たな知見はなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

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)]。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。また統合失調症患者の自殺率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、疾患による社会生活機能や 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 2)]。

6.1.2 現行の治療

統合失調症に対する治療の基本は薬物療法であり、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、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 2)]、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 3), 4)]。

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の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 5)]。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 6)]。また、統合失調症は極めて再発しやすい疾患であり[文献 1)]、再発予防には薬物治療の継続が重要だが[文献 7), 8)]、現状では満足するアドヒアランスは得られていない。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があげられていることから[文献 9)-11)]、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。

以上より、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。

6.2 ベネフィット

(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（2.5.4.3.1.1-S 項）。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、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 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（2.5.4.3.6-S 項）。

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（2.7.3.4.2.1-S 項）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（2.7.6.36 項及び 2.7.6.37 項）。

P3-J056 試験の mITT ではルラシドン 80 mg/日群で、P3-J066 試験では 40 mg/日群で、P3-G229 試験では 80 及び 120 mg/日群で、並びに P-G231 及び P3-G233 試験ではすべてのルラシドン群で、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアがプラセボ群より有意に低下した。また、P3-J066、P3-G231 及び P3-G233 試験ではすべてのルラシドン群で、投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールがプラセボ群より有意に低下し、P3-J056 試験の mITT では統計学的に有意ではなかったが改善傾向が認められ、ITT では 40 mg/日でプラセボ群より有意に低下した。更に、P3-J056 試験の mITT の 40 mg/日群、並びに P3-J066、P3-G231、P3-G233 試験では、すべてのルラシドン群で、投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアはプラセボ群より有意に低下した。これらの結果から、ルラシドンは統合失調症の陽性症状、陰性症状などの中核症状を改善させると考えられた（2.5.4.3.1.1-S 項）。

また、統合失調症の重症度評価である CGI-S スコアは、P3-J066 試験でプラセボと比べて統計学的に有意に改善した。P3-J056 試験の mITT ではルラシドン 40 及び 80 mg/日いずれの投与群もプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかったが改善傾向が認められた（2.5.4.3.1.3-S 項）。海外第 3 相試験の 3 試験でも CGI-S スコアは、P3-G229 試験の 40 及び 120 mg/日群を除くすべての用量範囲（40～160 mg/日）でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（2.5.4.3.1.3-S 項）。これらの結果は、主要評価項目（PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量）の解析結果を支持するものであり、両者で一貫した結果が得られた。

日本人を含む第 3 相試験（P3-J056 及び P3-J066 試験）における日本人集団の有効性は、いずれの試験も全体集団の結果と同様の傾向であり、日本人集団の有効性は試験全体集団と一貫していた（2.5.4.3.4.1-S 項）。

更に、海外第 3 相試験と P3-J056 及び P3-J066 試験の対象はいずれの試験も同様で急性期の統合失調症であり（2.5.4.2.2-S 項）、人種間で C_{max} 及び AUC は投与量の調整が必要なほどの差はなく、人種間で薬物動態の差はないと考えられた（2.5.3.2.2.1-B 項）。また、海外第 3 相試験と同様に国内第 3 相試験における 40 及び 80 mg/日の有効性は同程度であることから、海外第 3 相試験結果を日本人へ外挿することは可能と考えた（1.8.2 項）。

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（2.5.4.3.5.1-S 項）。

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 ヵ月後（LOCF）及び投与 18 ヵ月後（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（2.5.4.3.5.1-S 項）。

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（2.5.4.3.5.2-S 項）。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 ヵ月後（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（2.5.4.3.5.2-S 項）。原疾患の悪化による投与 12 ヵ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 12)]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（2.5.4.3.5.2-S 項）。また、P3E-G234 のデータを基に、再発に伴う精神疾患の治療を要した米国での患者当たりの年間医療費のモデル解析を行った。その結果、ルラシドン投与ではクエチアピン投与に比べ入院費が少なく、再発による医療費が抑制されることが示された[文献 13)]。更に、米国の保険会社への医療費の支払い請求データベースを用いた、ルラシドン 80 mg と等価の抗精神病薬を投与した場合の再入院率をモデル解析した報告では、ルラシドンを投与した場合のすべての理由による再入院率は、オランザピン、クエチアピン及びリスペリドンより有意に低く、アリピプラゾールより低い傾向がみとめられた。また、ルラシドンを投与した場合の統合失調症による入院割合はこれらの薬剤よりも低い傾向がみとめられ、ルラシドンの再発抑制効果が示唆された[文献 19)]。加えて、米国で各非定型抗精神病薬を統合失調症患者に単剤投与した場合の医療費等を、保険会社への医療費の支払い請求データベースをレトロスペクティブに解析した報告では、ルラシドンを単剤投与した場合の入院費用等の医療費は、パリペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドン、及びオランザピンと比較して低かった[文献 14)]。したがって、これらの結果からルラシドンは医療経済的にも有益であると考えられる。

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はなく、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（2.5.4.3.2-S 項）。

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 15)]。更に、海外 P3E-G234 試験（40～160 mg/日、漸増漸減）では、PANSS 不安/抑うつ症状スコア及び MADRS 合計スコアはいずれも先行試験（P3-G233 試験）の投与 6 週後までに有意に低下し、P3E-G234 試験に移行した後も効果が維持された。PANSS 不安/抑うつ症状スコアでは、P3E-G234 試験の LUR-LUR 群と QTP-QTP 群には群間差がなかったものの、MADRS 合計スコアでは、LUR-LUR 群では QTP-QTP 群より有意に低下し、抑うつ症状の改善が認められた（2.7.3.3.2.2-S 項）。

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（2.7.3.2.1～3-B 項）、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 16)]。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。

(5) 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（2.5.5.5.6.2.1-S 項）。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（2.7.4.4.2-S 項）。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、リスペリドン群で高かった（2.7.4.4.2.2-S 項）。またルラシドン群及び参照薬群それぞれのプラセボ群との体重変化量の差より、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ハロペリドール群と同様であり、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（2.7.4.4.2.2-S 項）。個々の長期投与試験でルラシドンと、オランザピン、リスペリドン及びクエチアピンの投与前後の体重の変化量を比

較したところ、ルラシドンではクエチアピンより体重増加の程度が小さく（P3E-G234 試験）（5.3.5.1.07-S）、リスペリドンでは増加したのに対しルラシドンでは減少した（LTS-G237 試験）（5.3.5.1.08-S）。またオランザピンからルラシドンに切り替えた被験者では、切り替え後 6 ヵ月で体重が減少した（P3E-G231 試験）（5.3.5.2.05-S）。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で国内外で違いはなかった（2.5.5.6.2-S 項）。なお、ルラシドンの双極 I 型障害を対象とした国内外の臨床試験でも、体重増加等の代謝系副作用の発現割合はルラシドン群とプラセボ群で同程度であり、国内外の試験で違いはなく、長期投与試験でも同様の傾向であり（2.5.5.6.2-B 項）、国内外の試験及び対象疾患の間で違いはなかった（2.5.5.8.2-S 項）。

また、ルラシドンの臨床試験で対照薬又は参照薬として設定していない非定型抗精神病薬 5 剤と代謝系副作用の発現割合を、異なる試験間の比較であることから限界はあるが公表文献等を利用して比較したところ、ルラシドンの代謝系副作用の発現リスクはこれらの抗精神病薬と同程度又は低い可能性があると考えられた（1.13.02.12 項 150324-P2P3-5-09 5～7 項）。更に、抗精神病薬の安全性のメタ解析等の文献でルラシドンはオランザピンやクエチアピンに比べて代謝系副作用が少ないことが報告されている[文献 17)]。

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。

(6) 体重増加リスクが低いため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 6)]。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おり、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りやすい主観的に困る副作用として体重の増加をあげている[文献 9)-11)]。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の継続が重要である。すなわち、薬物治療を継続し再発を予防するには、アドヒアランスを低下させないことが重要となる。更に、日本神経精神薬理学会のガイドライン[文献 18)]では、体重増加は回避又は改善すべき副作用と言われており、抗精神病薬を変更することが推奨されているが、他剤に変更した際

の精神症状悪化のリスクに十分な配慮が必要とされている。他剤からルラシドンへ変更した後の治療中止に至るまでの期間を評価した海外 SWT-G289 試験では、ルラシドンの投与群別で治療中止に至るまでの期間は変わらず、治療中止に至った被験者はルラシドン群全体で 7.9%と少数であったことから、他剤からルラシドンに切り替えた場合の精神症状の悪化を含む治療中止のリスクは、高くないと考えられた（2.5.4.3.5.4-S 項）。

以上のとおり、ルラシドンは 2.5.6.2(5)-S 項で述べたとおり、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。したがって、体重増加のリスクが低いことによりアドヒアランスを維持できることから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。

6.3　リスク

(1)　本剤で注意すべき副作用

既存の抗精神病薬を使用する際に注意すべき副作用である錐体外路症状、心血管系（QT 延長、心臓障害）、プロラクチン関連事象の他、類薬で問題となっている痙攣、悪性症候群、顆粒球関連や、統合失調症患者でしばしばみられる自殺及び自傷行動について、これらに関連する有害事象の発現割合や臨床検査値・バイタルサインの推移を検討した（2.5.5.5.6-S 項）。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（2.7.4.2.1.5.1-S 項及び 2.5.5.5.6.1-S 項）。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。また、海外のメタ解析でルラシドンと既存の抗精神病薬による QTc 間隔延長を比較したところ、ルラシドンによる QTc 間隔延長作用はアリピプラゾールやパリペリドンと同程度で、アセナピンより有意に小さかった[文献 17)]。また、同メタ解析で血中プロラクチン増加を既存の抗精神病薬と比較したところ、パリペリドンはルラシドンより血中プロラクチンを増加させ、アセナピンはルラシドンと大きく変わらず、アリピプラゾールはプラセボと同様でルラシドンよりリスクは低かった[文献 17)]。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。

以上より、既存の抗精神病薬で注意すべき副作用に関するルラシドンのリスクはあるものの、プラセボ又は既存の薬剤と同程度と考えられた。

(2) 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（2.5.5.7.2-S 項）。

しかし、HEP-G264 試験及び反復投与したときのシミュレーション結果で、肝機能障害のない被験者と比べて肝機能障害のある被験者の未変化体の $AUC_{0\text{-}last}$ 又は $AUC_{0\text{-}24}$ は共に肝機能障害の重症度に応じて大きく増大した（軽度、中等度、重度の順に 1.5 倍、1.7 倍、3.0 倍、及び 1 倍、1.65 倍、3.47 倍、以下同様）（2.5.3.2.2.4-B 項）。また、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で、腎機能障害のない被験者と比べて、腎機能障害のある被験者の未変化体の $AUC_{0\text{-}last}$ 又は $AUC_{0\text{-}24}$ は腎機能障害の重症度に応じて増大した（1.6 倍、1.9 倍、1.8 倍、及び 1.52 倍、1.52 倍、2.08 倍）（2.5.3.2.2.5-B 項）。

以上より、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。

6.4　リスク・ベネフィット評価

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 SDA 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も、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る。

7. 参考文献

【2.5.1 で使用した参考文献】

1) 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症治療ガイドライン. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2008. 【5.4.01-S】
2) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年(2014)患者調査の概況. 2015.【5.4.02-S】
3) 仙波 純一, 松浦 雅人, 太田 克也訳. ストール精神薬理学エセンシャルズ 神経科学的基礎と応用. 第 4 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2015. 【5.4.03-S】
4) Sado M, Inagaki A, Koreki A, Knapp M, Kissane LA, Mimura M, et al. The cost of schizophrenia in Japan. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:787-98. 【5.4.04-S】
5) Sruamsiri R, Mori Y, Mahlich J. Productivity loss of caregivers of schizophrenia patients: a cross-sectional survey in Japan. J Ment Health. 2018 Apr 27:1-5. 【5.4.05-S】
6) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing. 2004. 【5.4.06-S】
7) 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症の治療　臨床と基礎. 東京: 朝倉書店; 2007. 【5.4.07-S】
8) Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1998 Dec 1;44:1099-117. 【5.4.08-S】
9) Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2007 Feb;90(1-3):186-97. 【5.4.09-S】
10) Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophr Res. 2013 Dec;151(1-3):203-8. 【5.4.10-S】
11) Majadas S, Olivares J, Galan J, Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. Compr Psychiatry. 2012 Feb;53(2):145-51. 【5.4.11-S】
12) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophr Bull. 2009 Mar;35(2):383–402. 【5.4.12-S】
13) Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Picker H, von Reventlow HG, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders. Br J Psychiatry Suppl. 2007 Dec;51: s31-7. 【5.4.13-S】
14) Oosthuizen P, Emsley R, Niehaus D, Koen L, Chiliza B. The relationships between depression and remission in first-episode psychosis. World Psychiatry. 2006 Oct;5(3):172-6.

【5.4.14-S】

15) Babinkostova Z, Stefanovski B. Forms of antipsychotic therapy: improved individual outcomes under personalised treatment of schizophrenia focused on depression. EPMA J. 2011 Dec;2(4):391-402. 【5.4.15-S】

16) Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry. 2009 Apr;14(4):429-47. 【5.4.16-S】

17) Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. 【5.4.17-S】

18) Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2011 Jan;72(1):75-80. 【5.4.18-S】

19) Dondé C, Vignaud P, Poulet E, Brunelin J, Haesebaert F. Management of depression in patients with schizophrenia spectrum disorders: a critical review of international guidelines. Acta Psychiatr Scand. 2018 Oct;138(4):289-299. 【5.4.19-S】

20) Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2017 Oct;211(4):198-204.【5.4.20-S】

21) Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Vecchiotti R, Matarazzo I, Vellante F, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. Expert Opin Drug Saf. 2016 Oct;15(10):1329-47. 【5.4.21-S】

22) Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry. 2017 Jun;16(2):163-180. 【5.4.22-S】

23) 澤田 法英, 渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. 臨床精神薬理. 2008;11(9):1633-44. 【5.4.23-S】

24) Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2004 Aug;55(8):886-91. 【5.4.24-S】

25) 中込 和幸. アドヒアランス低下につながる潜在的副作用. 臨床精神薬理. 2011;14(4):688-703. 【5.4.25-S】

26) Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. Schizophr Res. 2004 Jan 1;66(1):51-7. 【5.4.26-S】

27) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med.

2005 Sep 22;353(12):1209-23. 【5.4.27-S】

28) Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, Mao Y, Targum S, Streicher C, et al. Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry. 2016 Apr 1;173(4):400-7. 【5.4.28-S】

29) Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors made me eat it. J Clin Psychiatry. 1998 Sep;59(9):447-8. 【5.4.29-S】

30) Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry. 1999 Jun;60:358-63. 【5.4.30-S】

31) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):951-62. 【5.4.31-S】

32) Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017 Nov 21;17(1):373. 【5.4.32-S】

33) De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. CNS Drugs. 2012 Sep 1;26(9):733-59. 【5.4.33-S】

34) 稲田 俊也, 岩本 邦弘. 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド. 改訂版. 東京: じほう; 2009. 【5.4.34-S】

35) 三浦 貞則. 統合失調症に対する blonanserin の臨床評価－Risperidone を対照とした二重盲検比較試験－. 臨床精神薬理. 2008;11(2):297-314. 【5.4.35-S】

36) 村崎 光邦. 統合失調症に対する blonanserin の臨床評価－Haloperidol を対照とした二重盲検法による検証的試験－. 臨床精神薬理. 2007;10(11):2059-79. 【5.4.36-S】

37) Takahashi N, Takahashi M, Saito T, Iizumi M, Saito Y, Shimizu H, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1889-98. 【5.4.37-S】

【2.5.4 で使用した参考文献】

1) American Psychiatric Association. Schizophrenia and Other psychotic disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 273-315. 【5.4.38-S】

2) 融 道男, 中根 允文, 小見山 実, 岡崎 祐士, 大久保 善朗訳. F2 統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害. In: ICD-10 精神および行動の障害－臨床記述と診断

ガイドライン－新訂版. 東京: 医学書院; 2005. p. 95-118. 【5.4.39-S】
3) 山田 寛, 増井 寛治, 菊池 弘次訳. 陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)マニュアル. 東京: 星和書店; 1991. 【5.4.40-S】
4) Note for guidance on the clinical investigation of medical products in the treatment of schizophrenia. CPMP/EWP/559/95. London: The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicines Evaluation Unit; 1998. 【5.4.41-S】
5) Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep. 1962; 10: 799-812. 【5.4.42-S】
6) Guy W. Clinical Global Impressions (028-CGI). In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised, 1976. Rockville (MD): Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976. p. 217-22. 【5.4.43-S】
7) Williams JBW. 8. Mental health status, functioning, and disabilities measures. In: American Psychiatric Association. Handbook of Psychiatric Measures. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. p.93-115. 【5.4.44-S】
8) Dmitrienko A, Wiens BL, Tamhane AC, Wang X. Tree-structured gatekeeping tests in clinical trials with hierarchically ordered multiple objectives. Statist Med. 2007; 26: 2465-78. 【5.4.45-S】
9) Hommel G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. Biometrika. 1988; 75: 383-6. 【5.4.46-S】
10) Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res. 2013; 147: 95-102. 【5.4.47-S】

【2.5.5 で使用した参考文献】

1) Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. J Affect Disord. 2012 Dec 2-; 143 (1-3): 16-26. 【5.4.02-B】

【2.5.6 で使用した参考文献】

1) 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症治療ガイドライン. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2008.【5.4.01-S】
2) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing. 2004. 【5.4.06-S】
3) Dondé C, Vignaud P, Poulet E, Brunelin J, Haesebaert F. Management of depression in patients with schizophrenia spectrum disorders: a critical review of international guidelines.

Acta Psychiatr Scand. 2018 Oct;138(4):289-299. 【5.4.19-S】

4) Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2017 Oct;211(4):198-204.【5.4.20-S】

5) Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Vecchiotti R, Matarazzo I, Vellante F, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. Expert Opin Drug Saf. 2016 Oct;15(10):1329-47. 【5.4.21-S】

6) Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry. 2017 Jun;16(2):163-180. 【5.4.22-S】

7) 澤田 法英, 渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. 臨床精神薬理. 2008;11(9): 1633-44. 【5.4.23-S】

8) Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2004 Aug;55(8):886-91. 【5.4.24-S】

9) 中込 和幸. アドヒアランス低下につながる潜在的副作用. 臨床精神薬理. 2011;14(4):688-703.【5.4.25-S】

10) Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. Schizophr Res. 2004 Jan 1;66(1):51-7. 【5.4.26-S】

11) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. 【5.4.27-S】

12) Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res. 2013 Jun;147(1):95-102. 【5.4.47-S】

13) O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. Clinicoecon Outcomes Res. 2013 Sep 13;5:459-70. 【5.4.48-S】

14) Jiang Y, Ni W. Health Care Utilization and Treatment Persistence Associated with Oral Paliperidone and Lurasidone in Schizophrenia Treatment. J Manag Care Spec Pharm. 2015 Sep;21(9):780-92. 【5.4.49-S】

15) Nasrallah HA, Cucchiaro JB, Mao Y, Pikalov AA, Loebel AD. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. CNS Spectr. 2015 Apr;20(2):140-7. 【5.4.50-S】

16) Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, Mao Y, Targum S, Streicher C, et al. Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry. 2016 Apr 1;173(4):400-7.

【5.4.28-S】

17) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.【5.4.31-S】

18) 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 2017 年 11 月 22 日改訂.【5.4.51-S】

19) Ng-Mak D, Messali A, Huang A, Wang L, Loebel A. Hospitalization risk in patients with schizophrenia treated with dose-equivalent antipsychotics. Am J Manag Care. 2019 Jul;25(14 Suppl):S279-S286.【5.4.63-S】