ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

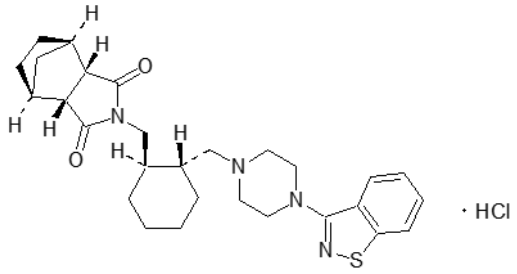
2.5　臨床に関する概括評価
（双極性障害におけるうつ症状の改善）

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 製品開発の根拠 5
1.1 双極性障害治療の現状 5
1.2 臨床開発計画の概略 6
1.3 臨床開発の経緯 7
1.4 申請データパッケージ 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.1 バイオアベイラビリティ 14
2.2 生物学的同等性 15
2.3 曝露に及ぼす食事の影響 17
3. 臨床薬理に関する概括評価 18
3.1 吸収，分布，代謝及び排泄 18
3.2 薬物動態 19
3.3 心血管系に及ぼす影響 24
4. 有効性の概括評価 27
4.1 有効性評価対象試験の概要 27
4.2 対象集団の特性 32
4.3 有効性の評価結果 32
5. 安全性の概括評価 39
5.1 安全性評価に用いた臨床試験 39
5.2 安全性の評価方法 40
5.3 曝露状況 41
5.4 被験者背景 41
5.5 有害事象 42
5.6 臨床検査値、その他の安全性評価項目 64
5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性 65
5.8 市販後データ 67
6. ベネフィットとリスクに関する結論 68
6.1 治療の背景 68
6.2 ベネフィット 69
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価 74
7. 参考文献 78

【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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BAS	Barnes Akathisia Scale	Barnes アカシジア尺度
CGI-BP-S	Clinical Global Impressions: Bipolar Version - Severity of Illness	全般印象評価尺度：双極性障害－重症度
C_{max}	Maximum measured serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中濃度
C_{min}	Minimum measured serum (plasma) concentration	最低血清（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
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
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
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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略号	省略しない表現	日本語
GL	Guideline	ガイドライン
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety	-
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	-
LHH	Likelihood to be helped or harmed	-
Li/VPA	lithium/divalproex	リチウム又はバルプロ酸（divalproex）
LOCF	Last observation carried forward	-
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	モンゴメリー・アスバーグうつ病評価尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	-
NNH	Number needed to harm	害必要数
NNT	Number needed to treat	治療必要数
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	-
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PET	Positron emission tomography	-
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT	補正 QT
SAS	Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects	Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度
SCID-CT	Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders-Clinical Trial version	DSM-IV 精神障害のための構造化面接－臨床試験版
SDS	Sheehan Disability Scale	-
TEAE	Treatment-emergent adverse event	-
$t_{1/2}$	Terminal elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
YMRS	Young Mania Rating Scale	-

1. 製品開発の根拠

1.1 双極性障害治療の現状

双極性障害は気分・感情・意欲が過度に変化する気分障害の一つで、異常な高揚感、開放感及び苛立ちを中核症状とする「躁病エピソード」又は「軽躁病エピソード」と、抑うつ気分及び興味・喜びの喪失を中核症状とする「大うつ病エピソード」を繰り返す。精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版（DSM-IV-TR）によれば、双極性障害は大きく 2 つに分かれ、躁病エピソードと大うつ病エピソードを反復する双極 I 型障害と、軽躁病エピソードと大うつ病エピソードを反復する双極 II 型障害の 2 つがある。双極性障害の国内総患者数は 2014 年に約 22 万人と推計され[文献 1)]、2013 年～2016 年の間に行われた国内疫学調査では双極 I 型障害、双極 II 型障害の生涯有病率（DSM-IV 診断）はそれぞれ 0.4%（11/2450 名）、0.0%（1/2450 名）と報告されている[文献 2)]。また、有病率が高い年齢層は 35～54 歳と勤労世代が中心となっている[文献 2)]。双極性障害患者では問題行動や就業困難のために社会機能及び QOL が低下する。そのうえ、双極性障害の再発率は 5 年間で約 90%[文献 3)]と高く、再発を繰り返すことで罹病期間は長期化する。自殺率も 15～20%[文献 4)]に上り、一般人口の 20～30 倍高いとされる[文献 5)]。このように、双極性障害は心理的・社会的損失が大きく、患者自身だけでなく社会にとっても深刻な問題である。

双極性障害は、双極 I 型障害、双極 II 型障害を問わず、うつ状態が占める期間が長いことが知られている。双極性障害患者ごとの各病相の期間を調べた研究（最長 20 年）によると、双極 I 型障害では全期間のうち、うつ状態の期間が 32%で躁又は軽躁状態が 9%[文献 6)]、双極 II 型障害ではそれぞれ 50%と 1%と報告されている[文献 7)]。大うつ病エピソードの回数が多いと社会生活や家庭生活を営むうえで大きな障害になる[文献 8)]ため、うつ状態では他の病相と比べて患者及び介護者の QOL が低下すると考えられている[文献 8)-10)]。また、双極性障害の自殺の多くはうつ状態や躁との混合状態に遂行されている[文献 4)]。このように、うつ状態は長期にわたって心理的・社会的損失を増大させるため、うつ状態を確実に治療することは重要である。

双極性障害の治療目標は日常生活に支障がなく職場復帰や社会復帰できることであり[文献 11)]、薬物療法が治療の基本となる[文献 12)]。しかし、有効な治療法が多くある躁症状と比べて、うつ症状に対する治療選択肢が限られていることが現在の双極性障害治療の問題である。

国内で双極性障害の躁症状に対する効能・効果を取得している薬剤はリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、オランザピン、アリピプラゾール等がある一方、うつ症状に対する既承認薬はオランザピンとクエチアピン徐放錠の 2 剤のみである[文献 13)]。うつ症状の寛解には中核症状の改善が肝要であり、更に社会機能改善効果まで認められることが求められている。しかし、オランザピンは周辺症状である睡眠減少及び食欲減退に対する効果が示されているものの中核症状に対する効果が明確でなく[文献 14)]、国内外の臨床試験で社会機能改善効果を評価していない。また、クエチアピンは中核症状を含めてうつ症状全般を改善する[文献 15)-18)]ものの、国内承認用量は 300 mg/日の 1 用量のみで用量調節が困難であり、そ

の用量での社会機能改善効果について海外臨床試験で一貫した結果が得られていない[文献 15)-17)]。

そのうえ、オランザピンとクエチアピンでは体重増加や糖代謝異常などの代謝系副作用がよく知られている[文献 19)]。当該症状自体の増悪又は糖尿病など関連疾患の発症に繋がるのに加えて、長期的には心血管疾患のリスク因子となりこれら疾患による死亡リスクを高める[文献 19)]。また、代謝系副作用は国内の「気分障害に関する医療ニーズ調査」で現行の治療に用いられている抗精神病薬の不満な点として挙げられている[文献 11)]。

更に、双極性障害は寛解しても再発しやすいうえに、うつ症状の寛解から社会機能の改善までに時間がかかる[文献 20)]ため、薬剤の長期投与が前提となる。しかし、双極性障害では服薬アドヒアランスの低下に繋がる副作用として体重増加、傾眠や鎮静が報告されており[文献 21)-22)]、オランザピンやクエチアピンではこれらの副作用の発現割合が高い[文献 19)]。また、眠気は業務遂行能力に影響し、投薬による眠気も含めて昼間に眠気がないことが職場復帰可否の判断の一つとなっている[文献 23)]ことから、傾眠や鎮静の副作用は治療継続のみならず社会復帰も妨げる。このように、既存薬には長期投与を難しくし、社会復帰を困難にする副作用があるものの、他に治療選択肢がないために患者の状況をみながら投与せざるを得ないのが現状である。

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

1.2　臨床開発計画の概略

ルラシドン（SM-13496）は住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）が新規に合成した非定型抗精神病薬で、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。ドパミン D_2 やセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への高い結合親和性による抗精神病作用に加え、セロトニン 5-HT_7 及び 5-HT_{1A} 受容体に対する結合親和性による抗うつや抗不安作用も期待される[文献 24)]。統合失調症、双極性障害等の精神疾患の定義及び診断にあたって、それぞれを独立した疾患とする概念に加え、「一連の疾患が実際は複数の下部疾患からなっており、しかもそれぞれは症状あるいは原因において連続的に重なり合っている」とするスペクトラム概念[文献 25)]が提唱されている。各疾患で呈する症状は重複的であるため、上記の薬理プロファイルに基づき、ルラシドンは疾患横断的に精神病症状、うつ症状、不安症状に効果を示すことが期待された。実際に、海外で実施した臨床試験の結果から、ルラシドンは統合失調症（陽性症状、陰性症状及び抑うつ症状）（2.5.4.3-S 項）、混合性うつ病（うつ症状、躁症状及び不安症状）[文献 26)]、双極 I 型障害のうつ症状及び社会機能障害に対する有効性（2.5.4.3.1-B 項、2.7.6.67 項及び 2.7.6.68 項）が示されている。

また、ルラシドンは、主な作用部位であるドパミン D_2 受容体に対する親和性と、副作用を誘発する受容体への親和性との間に乖離がある。すなわち、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 受容体やセロトニン 5-HT_{2C} 受容体[文献 24)]、鎮静との関連が考えられるノルアドレナリン α_1 受容体[文献 24)]への親和性がドパミン D_2 受容体と比べて低いため、オランザピンなどの既存の非定型抗精神病薬よりも代謝系副作用や鎮静のリスクが低い可能性があると考えられた。これまでの海外臨床試験の結果からも代謝系副作用や傾眠のリスクが非定型抗精神病薬の中で低いことが確認されている[文献 27)-28)]。

以上から、ルラシドンは日本人においても双極性障害のうつ症状に有効で、代謝系副作用のリスクが低く、長期投与での安全性上の懸念が少ない薬剤であると考えられた。また、体重増加のみならず鎮静や傾眠のリスクが低いため治療を継続しやすいと考えられ、長期的な寛解維持に加え、社会機能改善の持続も期待されると判断した。ルラシドンは双極性障害のうつ症状を改善し、患者を早期に社会機能回復に導く治療薬として本邦の双極性障害治療に大きく貢献できると考え、国内での開発に着手した。

1.3　臨床開発の経緯

双極性障害患者を対象として国内及び海外で実施した臨床試験を 2.5.1.4-B 項に示した。

いずれの臨床試験も DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断された患者を対象とした。なお、双極性障害の気分エピソードの再発・再燃（維持療法）を適応とした試験では DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者も組み入れた。

双極性障害のうつ症状の有効性の主要評価項目にはいずれの試験でも Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）を用いた。MADRS はうつ状態の評価に用いられる尺度であり、10 項目で構成される。中核症状の 6 項目（外見に表出される悲しみ、言語で表現された悲しみ、内的緊張、制止、感情を持てないこと、悲観的思考）及び周辺症状の 4 項目（睡眠減少、食欲減退、集中困難、自殺思考）を評価する。各項目は評価者により 0～6 の 7 段階で評価され、スコアが高いほど重症度が高い。MADRS は双極性障害のうつ症状を適応とした国内外の臨床試験で使用され、双極性障害のうつ症状に対する有効性の評価項目として確立されている[文献 14)-18)]。

なお、ルラシドンは統合失調症の治療薬としての開発を先行して実施した。海外では 2009 年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、2010 年に承認された。2019 年 3 月現在、ルラシドンは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、成人の効能・効果に加え、米国、オーストラリア及び台湾では 13～17 歳、カナダでは 15～17 歳の統合失調症に対する効能・効果も取得している。

1.3.1　海外臨床試験

双極 I 型障害のうつ症状に対する適応取得を目的として、ルラシドン単剤の第 3 相プラ

セボ対照試験（PREVAIL2 試験、以下 BP-P3-G236 試験）及びリチウム又はバルプロ酸（Li/VPA）との併用療法の第 3 相プラセボ対照試験（PREVAIL1 試験及び PREVAIL3 試験、以下 BP-P3-G235 試験及び BP-P3-G292 試験）を実施した。いずれの試験も主要評価項目を MADRS 合計スコアのベースラインから投与 6 週後の変化量とした。プラセボに対するルラシドン 20～120 mg/日の優越性は BP-P3-G292 試験で検証されなかったものの、BP-P3-G235 試験及び BP-P3-G236 試験の 2 試験で検証された。その中で、ルラシドンはうつ症状の中核症状を改善した[文献 29)-30)]だけでなく、不安症状及び社会機能の改善も示した。BP-P3-G235 試験、BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G292 試験の継続投与試験である PREVAIL 継続長期試験（以下、BP-P3E-G256 試験）において、これらの作用はルラシドンを長期投与した場合も持続することが示された。短期及び長期投与試験の成績から、体重増加、糖代謝及び脂質代謝異常などの安全性に大きな問題はなく、心血管に対する影響も小さいと考えられた。以上の結果に基づき、2012 年に当社米国子会社のサノビオン社が FDA に適応追加承認申請を行い、2013 年にルラシドンは双極 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、ルラシドン単剤及び Li/VPA との併用療法が米国、カナダ、ブラジル、ロシア及び台湾で承認されている。また、表 2.5. 1-1 のとおり、最新の複数の海外治療ガイドラインでルラシドンは双極性障害のうつ症状に対する第一選択薬に推奨されている[文献 31)-33)]。

なお、成人に加え、米国では 10～17 歳、カナダでは 13～17 歳の双極 I 型障害のうつ症状に対する効能・効果も取得している。

表 2.5. 1-1　国内外の主な治療ガイドラインで双極性障害のうつ症状治療に推奨される薬剤

ガイドライン	国内	海外		
	日本うつ病学会治療ガイドライン[文献 13)]	British Association for Psychopharmacology (BAP)[文献 31)]【文献 32)に基づいて記載】	The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP)[文献 32)]	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD)[文献 33)]
	2017 年	2016 年	2017 年	2018 年
第一推奨薬	クエチアピン 【徐放錠のみ承認】 リチウム オランザピン 【承認】 ラモトリギン	クエチアピン ルラシドン オランザピン オランザピン＋ フルオキセチン	クエチアピン ルラシドン オランザピン＋ フルオキセチン	クエチアピン リチウム ルラシドン （単剤・Li/VPA 併用） ラモトリギン （単剤・併用）

1.3.2　国内臨床試験

本邦におけるルラシドンの開発は統合失調症治療薬としての開発を先行して実施してきた。双極性障害のうつ症状及び維持療法での開発は、医薬品[redacted]相談（平成

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）[redacted]、[redacted]で[redacted]ことを前提として[redacted]こととし、双極性障害のうつ症状及び[redacted]に対する適応取得を目的としてそれぞれ検証試験を実施した。

双極性障害のうつ症状に対しては、双極 I 型障害の大うつ病エピソードを有する患者を対象とする第 3 相プラセボ対照試験である ELEVATE 試験（以下、BP-P3-J001 試験）（ルラシドン単剤療法）を、日本を含む 8 ヵ国で実施した。その結果、主要評価項目である投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量においてルラシドン 20～60 mg/日の有効性が検証された（調整 p=0.007、MMRM）が、80～120 mg/日の有効性は検証されず改善傾向が示された（調整 p=0.057、MMRM）（2.5.4.3.1.1-B 項）。また、ルラシドンがうつ症状の中核症状を改善し、不安症状及び社会機能を改善することが示された（2.5.4.3.1.1-B 項、2.7.3.3.2.1.9-B 項及び 2.5.4.3.2-B 項）。更に、継続投与試験である ELEVATE 長期試験（以下、BP-P3-J002 試験）で長期投与時の有効性及び安全性が確認できた（2.5.4.3.4-B 項及び 2.5.5.5.2.2-B 項）。

双極性障害の維持療法に対しては、双極 I 型障害患者を対象とする第 3 相プラセボ対照試験である PERSIST 試験（以下、BP-P3-J296 試験）（ルラシドンと Li/VPA との併用療法）及び前述の BP-P3-J002 試験を実施した。いずれも国際共同試験として、BP-P3-J296 試験は日本を含む 14 ヵ国、BP-P3-J002 試験は日本を含む 8 ヵ国で実施した。BP-P3-J296 試験では、ルラシドン+Li/VPA 群はプラセボ+Li/VPA 群と比較して、主要評価項目である気分エピソードの再発までの時間を延長させたものの、有効性は検証されなかった（p=0.078、層別 Cox ハザードモデル）（2.5.4.3.4.2-B 項）。BP-P3-J002 試験では、日本人における双極性障害の維持療法の有効性及び安全性を検討するため、BP-P3-J001 試験を完了した患者に加え、最新のエピソードが躁病・軽躁病・混合性の日本人患者を新たに組み入れた。新規患者では Li/VPA 併用を必須とした。本試験では、BP-P3-J296 試験の結果と比較する目的で検討した結果、日本人集団のうち BP-P3-J296 試験の対象患者と類似した部分集団における再発・再燃割合は双極性障害患者全体で 12.1%と低かった（2.5.4.3.4.2-B 項）。また、安全性プロファイルはこれまでの臨床試験成績と同様で、エピソード間で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。以上の結果及び医薬品[redacted]相談（[redacted]）[redacted]、BP-P3-J002 試験で双極性障害の維持療法における日本人での有効性及び安全性が示唆されたものの、[redacted]ことから、[redacted]。

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。

1.3.2.1　BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験での内因性及び外因性民族的要因の考察

BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験は国際共同試験として日本、台湾、フィリピン、マ

レーシア、ロシア、ウクライナ、リトアニア及びスロバキアの合計 8 ヵ国で実施した。この 2 試験における実施国間での内因性及び外因性民族的要因を考察した。

内因性要因については、BP-P3-J001 試験で評価例数は少ないものの、20～120 mg/日のいずれの用量でも双極性障害患者の日本人と全集団の血清中薬物濃度に大きな違いはなかった（2.7.2.2.3.6 項）。また、統合失調症患者と同様に、ルラシドンの薬物動態に対する人種の影響は小さいと考えられた（2.5.3.2.1-B 項及び 2.5.3.2.2.1-B 項）。

外因性要因として双極 I 型障害のうつ症状の疫学、医療環境、治療実態を調査し、各国間にルラシドン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。双極 I 型障害のうつ症状に対する治療において各国で最も多く使用されている薬剤は異なっていたが、ランダム化前にこれらの薬剤をウォッシュアウトしたため、薬剤の違いが治験薬の評価に与える影響は小さいと考えられた。また、これらの試験での症状評価にあたって、試験開始前及び試験実施中に評価者トレーニング等を実施し認証された評価者に限ることで、評価の質の向上と統一を図った。

以上から、内因性及び外因性民族的要因は実施国間で大きな差異はなく、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 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。

1.4　申請データパッケージ

双極性障害のうつ症状の臨床データパッケージを表 2.5. 1-2 に示す。第 1 相試験（統合失調症患者 PK 試験を除く）及び臨床薬理試験は統合失調症と共通しており、[redacted]とした。

双極性障害患者を対象とした第 3 相試験及び長期投与試験は国内外含めて計 9 試験から構成される。双極性障害のうつ症状の疫学や診断基準に国内外で大きな違いはないため、ルラシドンの用法・用量の設定にあたり海外試験で得られたデータも参照できると考えた。

表 2.5. 1-2　双極性障害のうつ症状の臨床データパッケージ

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 3 相試験（双極 I 型障害患者対象）					
BP-P3-J001 (D1002001)	ELEVATE 試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者	評価	5.3.5.1.01-B
BP-P3-G235 (D1050235)	海外 P3（PREVAIL#1）試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者	評価	5.3.5.1.02-B
BP-P3-G236 (D1050236)	海外 P3（PREVAIL#2）試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者	評価	5.3.5.1.03-B
BP-P3-G292 (D1050292)	海外 P3（PREVAIL#3）試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	双極 I 型障害患者	参考	5.3.5.1.04-B

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（双極Ⅰ型障害患者対象）					
BP-P3-J002 (D1002002)	ELEVATE 長期試験	多施設共同、非対照、非盲検、漸増漸減法	双極 I 型障害患者 （BP-P3-J001 試験を完了した患者を含む）	評価	5.3.5.2.01-B
BP-P3-J296 (D1050296)	PERSIST 試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、漸増漸減法	双極 I 型障害患者	評価	5.3.5.1.05-B
BP-P3E-J308 (D1050308)	PERSIST 継続試験	多施設共同、非盲検、非対照、漸増漸減法	BP-P3-J296 試験を完了した双極 I 型障害患者	参考	5.3.5.2.03-B
BP-P3E-G256 (D1050256)	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験	多施設共同、非対照、非盲検、漸増漸減法	BP-P3-G235, BP-P3-G236, BP-P3-G292 試験を完了した双極 I 型障害患者	参考	5.3.5.2.02-B
P3E-G298 (D1050298)	海外 Extended Use 試験	多施設共同、非対照、非盲検、漸増漸減法	BP-P3E-G256 試験を完了した双極 I 型障害患者	参考	5.3.5.2.12-S
第 1 相試験（いずれも健康成人又は統合失調症患者対象）					
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
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-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
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
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
MD-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 3 相試験（統合失調症患者対象）					
P3-J002 (D1001002)	Pan-Asia P3 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	5.3.5.1.01-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
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、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、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
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
臨床薬理試験（いずれも健康成人又は統合失調症患者対象）					
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
ELD-J049 (D1001049)	国内高齢者 PK 試験	非対照、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
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

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
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
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

ルラシドンの開発では、臨床試験の進捗に伴い製剤の処方を改善したため、国内外の臨床試験に 4 種類の処方（Pre-A、A、B 及び C）の製剤を使用した（表 2.7.1.1-1）。

処方 Pre-A 及び A の製剤は、初期の第 1 相試験及び海外 P2a 試験（P2-G006）に使用した。処方 B の製剤は、統合失調症患者を対象とした国内外の第 2 相/第 3 相試験に使用した。処方 C は申請製剤の処方であり、処方 C の製剤は、処方 B と処方 C の生物学的同等性試験［国内 BE 試験（BE-J053）、海外 BE 試験（BE-G263）］、食事の影響検討試験［国内食事の影響検討試験#2（FE-J054）、海外食事の影響検討試験#1（FE-G267）、海外食事の影響検討試験#2（FE-G294）］、統合失調症患者を対象とした国内外の第 3 相試験及び長期投与試験、双極 I 型障害患者を対象とした国内外の第 3 相試験及び長期投与試験で使用した（2.7.1.1.1 項）。

ルラシドンを Merck Research Laboratories（MRL）社に導出していた期間には、[redacted]が数種類の処方（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）を開発した。このうち処方[redacted]は、大日本住友製薬株式会社の処方 B と同一であり、処方[redacted]の製剤は、海外ジプラシドン対照試験（P2-G254）及び臨床薬理試験［海外 T-QT 試験（QT-G249）、海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）、海外高齢者 PK 試験（ELD-G253）］に使用し、その他に新規処方製剤の薬物動態を検討する試験［海外 BA 試験#1（BA-G251）及び海外 BA 試験#2（BA-G252）］に比較対照として使用した。処方[redacted]、[redacted]及び[redacted]の製剤は処方[redacted]の製剤と薬物動態を比較する目的で海外 BA 試験#1（BA-G251）及び海外 BA 試験#2（BA-G252）にのみ使用し、有効性の評価試験には使用していない（表 2.7.1.1-2）。

ルラシドンの薬物動態を検討した臨床試験で、ヒト生体試料中のルラシドン未変化体（以下、未変化体）及び代謝物の濃度は、予めバリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した（2.7.1.1.2 項）。

2.1 バイオアベイラビリティ

ルラシドンを経口投与した場合の絶対バイオアベイラビリティは、以下の式から推定した。

絶対バイオアベイラビリティ（F）

=消化管での吸収率（Fa）×消化管代謝での残存率（Fg）×肝代謝での残存率（Fh）

ルラシドンの ^{14}C 標識体を経口投与してマスバランスを検討した海外 RI-カルボニル PK 試験（RIC-G184）及び海外 RI-イソチアゾリル PK 試験（RIT-G262）で、糞中に未吸収なものを反映すると考えられる未変化体が投与量の 51%排泄された（RIT-G262）ことから、経口投与後の消化管での吸収率（Fa）は最大 0.5 と推定された。RIT-G262 試験で、血清中総放射能の AUC に占める未変化体の AUC の比率は 12%であったことから、「消化管代謝での残存率（Fg）×肝代謝での残存率（Fh）」は 0.12 と見積もられた。これらと上記の式から、食後経口投与後の絶対バイオアベイラビリティ（F）は約 6%と見積もられた（2.7.2.3.1.1

項)。

ルラシドンは主に代謝によって消失し、in vitro 試験の結果から主に CYP3A4 が代謝に関与することが示された。CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールとルラシドンを併用投与した海外 DDI（ケトコナゾール）試験（KTZ-G183）で、ルラシドンの AUC は併用により単独投与に比べて約 9 倍上昇した（2.7.2.2.2.4.2.1 項)。CYP3A4 はルラシドンの消化管代謝及び肝代謝の両方に関与すると考えられることから、ルラシドン単独投与時の「消化管代謝での残存率（Fg）×肝代謝での残存率（Fh)」は 1/9（約 0.11）と推定され、上記の消化管での吸収率（Fa）推定値 0.5 と合わせて絶対バイオアベイラビリティ（F）は約 6%と見積もられた。

2.2　生物学的同等性

国内外で実施したルラシドンの有効性及び安全性を検討した臨床試験の大部分は、処方 B の製剤［国内試験はすべて 20 mg 錠、海外試験は P2b 試験（P2-G049）及び P2b 継続長期試験（P2E-G174）は 20 mg 錠、その他はすべて 40 mg 錠］を用いて実施した。申請処方（処方 C）の製剤は、処方 B の製剤と処方 C の製剤の生物学的同等性を検討する試験［国内 BE 試験（BE-J053)、海外 BE 試験（BE-G263)］及び申請製剤の薬物動態への食事の影響を検討する試験［国内食事の影響検討試験#2（FE-J054)、海外食事の影響検討試験#1（FE-G267)、海外食事の影響検討試験#2（FE-G294)］、統合失調症患者を対象とした国内外の第 3 相試験及び長期投与試験、双極 I 型障害患者を対象とした国内外の第 3 相試験及び長期投与試験で 40 mg 錠及び 120 mg 錠を使用した（2.7.1.1.1 項)。申請製剤は、予定している用法・用量から、20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠及び 80 mg 錠とした（2.3.P.2.2.1 項)。

ルラシドンの有効性評価試験に使用した処方 B の 20 mg 錠及び 40 mg 錠と、処方 C（申請処方）の製剤（国内申請 20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠及び 80 mg 錠、並びに米国その他の海外で市販されている 120 mg 錠）の生物学的同等性に関する考え方を図 2.5. 2-1 に示した。

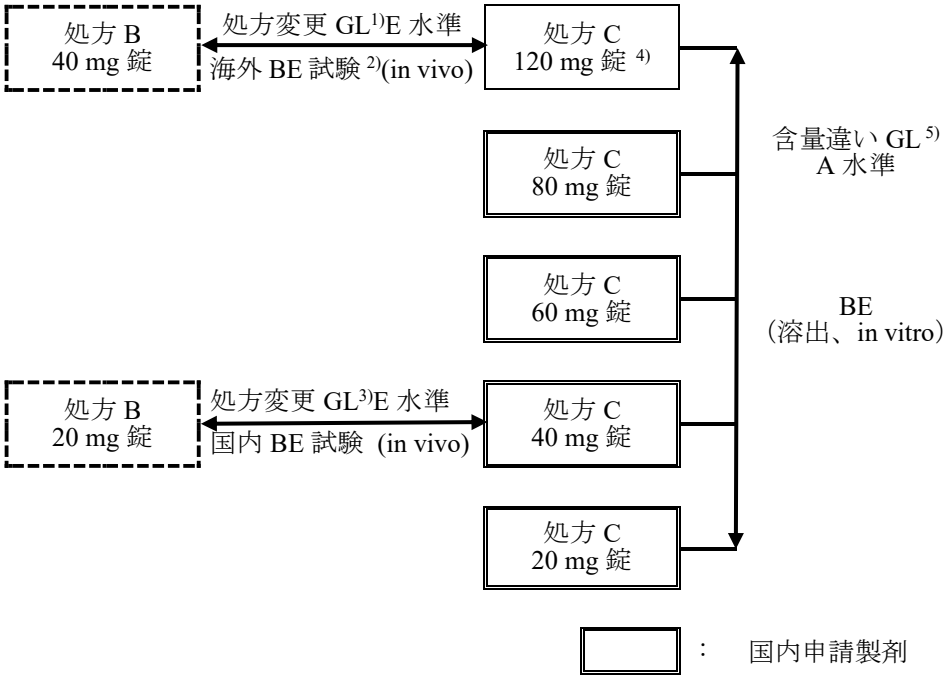
処方 C の含量違い製剤（20 mg 錠、40 mg 錠、60 mg 錠、80 mg 錠及び 120 mg 錠）は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号)」で A 水準に該当し、同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を評価した結果、溶出挙動は同等であった（2.7.1.1.3.1 項)。

一方、処方 B と処方 C は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号)」での E 水準に該当する。このため、処方 B の 20 mg 錠と処方 C の 40 mg 錠について「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発第 1124004 号)」に従って国内 BE 試験(BE-J053)で検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが示された(2.7.1.2.2.2 項、表 2.5. 2-1)。また、処方 B の 40 mg 錠と処方 C の 120 mg 錠について海外 BE 試験（BE-G263）で同等性を検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが示された(2.7.1.2.2.3 項、表 2.5. 2-1)。

以上から、処方 B の 20 mg 錠及び 40 mg 錠、処方 C（申請製剤）の 20 mg 錠、40 mg 錠、

60 mg 錠、80 mg 錠及び 120mg 錠は、生物学的に同等であることが示された。

図 2.5. 2-1　処方 B 製剤と処方 C 製剤（申請処方の製剤）の生物学的同等性



1) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）
2) 本試験は国内の処方変更 GL に従って実施されたものではない。
3) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日　薬食審査発 第 1124004 号）
4) 米国市販製剤（国内では申請しない）
5) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

図 2.7.1.1-1 再掲

表 2.5. 2-1　処方 B 製剤と処方 C 製剤の生物学的同等性試験結果

		N	幾何平均値		幾何平均値比（処方 C/処方 B）　(%)	
			処方 C	処方 B	点推定値	90% CI（下限, 上限）
BE-J053 試験						
C_{max}	(ng/mL)	33	45.602	49.794	91.58	(81.51, 102.90)
AUC_{0-48}	(ng·h/mL)	33	179.955	178.491	100.82	(94.28, 107.82)
BE-G263 試験						
C_{max}	(ng/mL)	48	110.74	109.50	101.14	(94.37, 108.39)
AUC_{0-24}	(ng·h/mL)	48	623.87	628.54	99.26	(95.40, 103.27)

BE-J053 試験：処方 B は 20 mg 錠 2 錠、処方 C は 40 mg 錠 1 錠
BE-G263 試験：処方 B は 40 mg 錠 3 錠、処方 C は 120 mg 錠 1 錠
表 2.7.1.2-3、表 2.7.1.2-5 編集

2.3　曝露に及ぼす食事の影響

ルラシドンの予定している用法・用量は「食後経口投与」であり、有効性及び安全性を評価する試験は食後投与（一部の試験では、「食事と共に投与」も含む）で実施している。

ルラシドンの曝露（C_{max} 及び AUC）は食事の影響を受け、食後投与と比較して空腹時投与では低下した（2.7.1.3.2 項）。

申請製剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を国内外の食事の影響検討試験（FE-G267、FE-J054 及び FE-G294）で検討した。日本人（FE-J054 試験）での食後投与では、空腹時投与に比べてルラシドンの C_{max} 及び AUC は約 2 倍高かった（2.7.1.2.3.2 項）。ルラシドンの曝露に対する食餌の影響はサルでも認められており、ルラシドンの ^{14}C 標識体を単回経口投与した場合の尿中放射能排泄率は、食後投与に比べて絶食下投与で低い（2.6.4.6.1.7 項）ことから、絶食下投与ではルラシドンの吸収が低下していると考えられた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ルラシドンの臨床薬理に関連した評価に用いた試験は 29 試験（健康成人対象の薬物動態試験 7 試験、統合失調症患者対象の薬物動態試験 3 試験、内因性要因検討試験 4 試験、外因性要因検討試験 11 試験、薬力学検討試験 2 試験及び比較対照試験 2 試験）であった（表 2.7.2.1-2）。

3.1 吸収，分布，代謝及び排泄

3.1.1 吸収及び分布

ルラシドンは経口投与後速やかに吸収され、食後経口投与後未変化体濃度は単回投与 1～4 時間後に C_{max} を示した（表 2.7.2.2-1）。食後投与した場合の消化管からの吸収率は、ルラシドンの ^{14}C 標識体 40 mg を単回経口投与した場合の尿中放射能排泄率から少なくとも 9.2%（RIT-G262 試験）～19%（RIC-G184 試験）、糞中未変化体排泄率 50.8%（RIT-G262 試験）を未吸収率とみなして最大 49%と推定され、後者を用いた場合の絶対的バイオアベイラビリティは約 6%と見積もられた。

In vitro 試験の結果から、ルラシドンのたん白結合率は 99.8%以上と高く、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖たん白に結合する（2.7.2.2.1.1 項）。ヒト血球移行率は約 9%（未変化体、in vitro）及び約 12%（総放射能、RIT-G262 試験）で、血球への移行性は低いと考えられた（2.7.2.2.1.1 項、2.7.2.2.2.1.5.2 項）。

3.1.2 代謝及び排泄

ルラシドンの ^{14}C 標識体を経口投与したマスバランス試験（RIC-G184、RIT-G262）で、血清及び尿中総放射能に占める未変化体の割合は非常に低く、大部分が代謝物に由来し、ルラシドンは体内から主に代謝により消失することが示された（2.7.2.3.1.3 項）。in vitro 試験でルラシドンは主として CYP3A4 で代謝されることが示唆され、臨床相互作用試験で、ルラシドンを CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾールと併用投与した場合、ルラシドンの AUC が 9.3 倍に大きく上昇した（2.7.2.2.2.4.2.1 項）ことからも、ルラシドンの代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された。

ルラシドンは体内でノルボルナン骨格の水酸化、シクロヘキサン環の水酸化、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂、イソチアゾリル環の S-酸化並びに N-S 結合の開裂及びそれに続く S-メチル化を受け、これらの代謝反応の単一又は複数の組合せにより多くの代謝物に変換されるが（図 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-2）、ヒトで認められた代謝物は、いずれも非臨床安全性試験を実施した動物種にも認められた（2.6.4.5.3.7 及び 2.6.4.5.3.8 項）。

ヒトで生成量が投与量の 10%を超えた代謝物は、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂により生成する ID-20219 及び ID-20220 のみであり、AUC_{0-8} は総放射能のそれぞれ約 24% 及び約 11%であった（2.7.2.2.2.1.5.1 項）。ノルボルナン骨格の水酸化体 ID-14283 及び ID-14326 は活性代謝物で、AUC_{0-12} は総放射能の 2.8%及び 0.4%であった（2.7.2.2.2.1.5.1 項）。代謝物の消失（$t_{1/2}$）はおおむね未変化体よりも早かった（表 2.7.2.2-7）。

投与由来物質の尿中及び糞中排泄率は合計 86.2%～89.3 %で、糞中に 67.2%～80.1 %、尿中に 9.19%～19.1%であり、主な排泄経路は糞中であった（2.7.2.2.2.1.5.1 項、2.7.2.2.2.1.5.2 項）。糞中放射能の大部分はルラシドンで、投与量の 50.8%であり、吸収されなかったものに由来すると考えられた（2.7.6.12.3.4 項）。

3.2　薬物動態

3.2.1　基本的な薬物動態

3.2.1.1　健康成人

国内で健康成人にルラシドン 2.5～40 mg を食後単回投与した時、血清中ルラシドン濃度は投与後約 2 時間で t_{max} に達した後 2 相性で低下し、C_{max} 及び AUC は投与量に伴って上昇した。活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の C_{max} は、それぞれ未変化体の約 13～22%及び約 1.2～2.4%、AUC はそれぞれ未変化体の約 21～29%及び 4.0%以下であった。未変化体、ID-14283 及び ID-14326 の尿中排泄率は 0.4%以下であった（2.7.2.2.2.1.1 項）。健康成人男性に 10 mg を朝夕 1 日 2 回 7 日間食後反復投与した時、血清中ルラシドン濃度は、反復投与3日目以降の投与前2時間値とほぼ同程度であり、定常状態に達していると考えられた。反復投与後の C_{max} は初回投与後の 1.26 倍で、単回投与後の薬物動態からの予測値 1.1 倍とほぼ同様であった。C_{min}（朝の投与後 9 時間値）の反復投与による増加率は約 4.5 倍で、予測値 2.3 倍より高かったものの、最終投与後 47 時間には定量下限未満に低下し、臨床的に問題となる蓄積性はないと考えられた。活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 は、初回投与後に比べて C_{min} は反復投与後がやや高かったが、C_{max} は初回投与後とほぼ同様であった。反復投与によりルラシドン及び活性代謝物に蓄積性はないと考えられた（2.7.2.2.2.1.2 項）。

3.2.1.2　統合失調症患者

国内で統合失調症患者にルラシドン 20～80 mg を同一用量で 6 日間以上投与した時の、定常状態の薬物動態を検討した結果、血清中ルラシドンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{min} はいずれも投与量の増加に伴い増加した。活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の C_{max} は、それぞれ未変化体の約 23～26%及び約 2～3%、AUC はそれぞれ未変化体の約 24～29%及び 2～4%であり、投与量によって変化しなかった（2.7.2.2.2.2.1 項）。投与量に対して C_{max} 及び AUC をプロットすると、健康成人は単回投与データ、患者は定常状態データのため、AUC は患者が健康成人より少し高めになるが、C_{max} 及び AUC 共に共通する投与量では健康成人と患者でほぼ重なっており、同様に用量に比例して増加することから、健康成人と統合失調症患者の薬物動態は同様であると考えられた（2.7.2.3.1.5 項）。

3.2.1.3　双極性障害患者

海外で実施した 24 試験（第 1 相の 16 試験、第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 6 試験）でルラシドンの投与を受けた 2077 名（血清中ルラシドン濃度 17008 時点）のデータからポピュレーション PK モデルを構築し、健康成人、統合失調症患者及び双極 I 型障害患者の薬物

動態パラメータ推定値を比較した結果、各被験者集団間の薬物動態は同様であると考えられた（5.3.3.5.05 項）。

3.2.2　内因性要因

ルラシドンのポピュレーション PK モデルを構築した結果、アジア人と非アジア人、絶食投与と食後投与、女性と男性、ベースラインの体重が共変動因子であった。

3.2.2.1　人種

日本人健康成人（2.5～40 mg 単回投与）、欧米人健康成人（20～100 mg 単回投与）、日本人統合失調症患者（20～80 mg/日定常状態）、欧米人統合失調症患者（120～160 mg 単回投与及び 120～160 mg/日定常状態）で得られた血清中ルラシドンの C_{max} 及び AUC を投与量に対してプロットすると、各プロットは延長上でほぼ重なっていると考えられ、健康成人及び統合失調症患者共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（2.7.2.3.1.5 項）。

海外で実施した 22 試験（第 1 相の 16 試験、第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 4 試験）及び日本で実施した 5 試験（第 1 相の 3 試験、第 2 相の 1 試験及び第 3 相の 1 試験）でルラシドンの投与を受けた 2014 名（血清中ルラシドン濃度 17106 時点）のデータから構築されたポピュレーション PK モデルに基づき、ルラシドンの薬物動態に対する人種の影響を検討した。同じ投与量でルラシドンを反復投与後定常状態での日本人の AUC は欧米人の 1.32 倍、C_{max} は 1.25 倍と推定され、両者に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、日本人と日本以外のアジア人に差は認められなかった。（2.7.2.3.2.3 項）。

したがって、人種間でルラシドンの薬物動態に差はないと考えられる。

3.2.2.2　年齢

国内外試験で実施した高齢者での PK 試験（ELD-J049、ELD-G253）で、ルラシドンの薬物動態に臨床上問題となる加齢の影響は認められなかった（2.7.2.3.2.2 項）。ポピュレーション PK 解析（5.3.3.5.01 項）の結果からも同様にルラシドンの薬物動態に加齢の影響は認められなかった（2.7.2.3.2.2 項）。したがって、加齢による用量調節の必要はないと考えられた。

3.2.2.3　性別

海外 DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）の非高齢男女、海外高齢者 PK 試験（ELD-G263）の高齢男女の結果を用いて比較した結果、ルラシドンの薬物動態に非高齢男女、高齢男女でそれぞれ性別により臨床的に意義のある差はなかった（2.7.2.3.2.1 項）。ポピュレーション PK 解析（5.3.3.5.01 項）の結果から、女性の曝露量推定値（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は男性の 1.07 及び 1.18 倍高かった（5.3.3.5.04 項）が、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。したがって、性別によって用量を調節する必要はないと考えられた。

3.2.2.4　肝機能障害

海外肝障害患者 PK 試験（HEP-G264）でルラシドンを単回投与したところ、軽度、中等度及び重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類のクラス A、B 及び C に該当）を有する被験者で、肝機能障害のない被験者に比べて未変化体の C_{max}（1.3 倍、1.2 倍、1.3 倍：いずれも幾何平均値比）は大きく変化しなかったが、$AUC_{0\text{-last}}$（1.5 倍、1.7 倍、3.0 倍：いずれも幾何平均値比）は肝機能障害度が重くなるに伴い増大した（2.7.2.3.2.4 項）。これは、肝機能障害が重くなるにつれて、ルラシドンの代謝消失速度が低下しているためと考えられた。

HEP-G264 試験で得られた血清中ルラシドン濃度推移実測値を、ポピュレーション PK モデルから予測した仮想健康成人の予測区間と比較した。肝機能障害被験者にルラシドン 20 mg を投与した時の血清中ルラシドン濃度推移実測値は、肝機能障害度が重くなるにつれて、仮想健康成人に 20 mg を投与した時の 90%予測区間との一致性が低くなり、軽度肝機能障害被験者では予測区間内に収まったものの、中等度及び重度肝機能障害被験者では予測区間の範囲外となった。また、仮想健康成人にルラシドン 40 mg を投与した時の 90%予測区間と肝機能障害被験者に 20 mg を投与した時の実測値を比較したところ、軽度及び中等度肝機能障害被験者の濃度は、仮想健康成人の 90%予測区間におおむね含まれた。また、重度肝機能障害被験者では投与 72 時間以降の終末相付近で仮想健康成人の 90%予測区間よりやや高値傾向を示したものの、投与 72 時間までは 90%予測区間に含まれた。以上から、例数と実際の共変量で補正すると、中等度及び重度肝機能障害被験者に 20 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度は、正常肝機能被験者に 40 mg を単回投与した時と同様であることが示された（2.7.2.3.2.4.2.1 項）。

更に、日本人肝機能障害被験者にルラシドンを反復投与した時の薬物動態をシミュレートしたところ、軽度の肝機能障害を有する被験者で、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の中央値は健康成人と変わらなかった。中等度及び重度の肝機能障害被験者では、健康成人と比較して C_{max} が 1.24 倍及び 1.81 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1.65 倍及び 3.47 倍となり、HEP-G264 試験の結果と大きく乖離するものではなかった（2.7.2.3.2.4.3 項）。

以上の結果から、中等度以上の肝機能障害を有する患者では、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。

3.2.2.5　腎機能障害

海外腎障害患者 PK 試験（REN-G265）でルラシドンを単回投与したところ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害（それぞれクレアチニンクリアランスが、50 mL/min 以上 80 mL/min 以下、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満、及び 30 mL/min 未満に相当）を有する被験者で、腎機能障害のない被験者に比べて未変化体の C_{max}（1.4 倍、1.9 倍、1.5 倍：いずれも幾何平均値比）、$AUC_{0\text{-last}}$（1.5 倍、1.9 倍、1.8 倍：いずれも幾何平均値比）は増大した（2.7.2.3.2.4 項）。ルラシドンは主に代謝により消失し、腎排泄の寄与は少ないため、肝機

能障害に比べて腎機能障害の影響は少なかった。

REN-G265 試験で得られた血清中ルラシドン濃度推移実測値を、ポピュレーション PK モデルから予測した仮想健康成人の予測区間と比較した。腎機能障害被験者にルラシドン 40 mg を投与した時の血清中ルラシドン濃度推移実測値は、腎機能障害度が重くなるにつれて、仮想健康成人に 40 mg を投与した時の 90%予測区間との一致性が低くなり、軽度腎機能障害被験者では予測区間内に収まったものの、中等度及び重度腎機能障害被験者では、予測区間の範囲外となった。また、仮想健康成人にルラシドン 40 mg を投与した時の 90%予測区間と腎機能障害被験者に 20 mg を投与した時の実測値（投与量を補正）を比較したところ、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者の濃度は、仮想健康成人の 90%予測区間におおむね含まれた。以上から、例数と実際の共変量で補正すると、中等度及び重度腎機能障害被験者に 20 mg を単回投与した時の血清中ルラシドン濃度は、正常腎機能被験者に 40 mg を単回投与した時と同様であることが示された（2.7.2.3.2.4.2.2 項）。

更に、日本人腎機能障害被験者にルラシドンを反復投与した時の薬物動態をシミュレートしたところ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者では、健康成人と比較して C_{max} が 1.52 倍、1.52 倍及び 1.72 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1.52 倍、1.52 倍、及び 2.08 倍となり、REN-G265 試験の結果と大きく乖離するものではなかった（2.7.2.3.2.4.3 項）。

以上の結果から、中等度以上の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。

3.2.3　外因性要因

3.2.3.1　薬物相互作用

3.2.3.1.1　ルラシドンの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

ルラシドンは臨床で主に代謝により体内から消失し、代謝には主に CYP3A4 が関与することから、CYP3A4 酵素活性に影響を与える薬剤（阻害剤及び誘導剤）との併用により曝露量が影響される可能性が示唆された。海外臨床薬物相互作用試験でルラシドンと他剤を併用投与した場合に認められたルラシドンの曝露量への影響を、表 2.5. 3-1 にまとめた。

ルラシドンの曝露量（AUC）は CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾールとの併用で 9.3 倍上昇し、逆に CYP3A4 の強い誘導剤であるリファンピシンとの併用で 19%に低下した。したがって、CYP3A4 活性を強く阻害又は誘導する薬剤とルラシドンの併用は避けるべきと考えられた。CYP3A4 の中程度の阻害剤であるジルチアゼムとの併用でルラシドンの曝露量上昇は約 2 倍であり、中等度の CYP3A4 阻害剤とルラシドンを併用する際には、必要に応じてルラシドンの投与量を減量するなどの注意が必要だと考えられた。

治療上併用される機会の多いリチウムとの併用でルラシドンの曝露量は影響を受けなかった。

表 2.5. 3-1　併用薬のルラシドンの曝露量に及ぼす影響

	用法・用量		ルラシドンへの影響 a)（併用投与時/単独投与時）	
併用薬	併用薬	LUR	C_{max}	AUC
ケトコナゾール（CYP3A4 の強い阻害剤）	400 mg/日 5 日間	10 mg 単回	6.8 倍	9.3 倍
ジルチアゼム（CYP3A4 の中程度の阻害剤）	240 mg/日 5 日間	20 mg 単回	2.1 倍	2.2 倍
リファンピシン（CYP3A4 の強い誘導剤）	600 mg/日 8 日間	40 mg 単回	0.15 倍	0.19 倍
リチウム	600 mg 1 日 2 回 8 日間	120 mg/日 8 日間	0.92 倍	1.1 倍

a) 幾何平均値比、ケトコナゾールは算術平均値比
表 2.7.2.2-32, 35, 41, 45 編集

3.2.3.1.2　ルラシドンが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

ルラシドンの代謝には主に CYP3A4 が関与することから、CYP3A4 の基質となる薬剤との併用により薬物相互作用の可能性が想定される。また、非臨床試験（in vitro 試験）の結果から、ルラシドン及び ID-14283 は CYP3A4 活性に対してわずかに時間依存的な阻害能を示した（2.7.2.2.1.4.2.1 項）。そこで、CYP3A4 の代表的な基質であるミダゾラムに対する併用の影響を検討した。同じく in vitro 試験でルラシドン及び ID-14283 は P-gp 及び BCRP の基質でなく、ルラシドンは肝取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3）の基質でないことが示された（2.7.2.2.1.4.3.1、2.7.2.2.1.4.3.2 項）が、P-gp 基質であるジゴキシンの in vitro 輸送活性の阻害活性を示した（2.6.4.1.6.3 項）ことから、ジゴキシンに対する併用の影響を検討した。

また、臨床でルラシドンと併用される可能性の高い経口避妊薬及びリチウムに対する併用の影響も検討した。

ミダゾラム（CYP3A4 の代表的基質）

ルラシドン 120 mg/日の反復投与定常状態でミダゾラム 5 mg と併用した場合、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、ミダゾラム単独投与に比べてルラシドン併用ではそれぞれ 1.2 倍及び 1.4 倍であった（2.7.2.2.2.4.2.4 項）。したがって、ルラシドンと併用投与する場合に、ミダゾラムの用量調節は不要と考えられた。

ジゴキシン（P-gp の代表的基質）

ルラシドン 120 mg/日の反復投与定常状態でジゴキシン 0.25 mg と併用した場合、ジゴキシンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、ジゴキシン単独投与に比べてルラシドン併用ではそれぞれ 1.09 倍、1.13 倍及び 1.11 倍とほとんど変化しなかった（2.7.2.2.2.4.3.1 項）。

経口避妊薬（エストロゲン/プロゲステロン）

ルラシドン 40 mg/日の反復投与定常状態で経口避妊薬と併用投与した場合、経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール（EE）及びノルエルゲストロミン（NGMN）の曝露量に対してルラシドンは影響しないことが示された（2.7.2.2.2.4.2.3 項）。

リチウム

ルラシドン 120 mg/日の反復投与定常状態でリチウム 600 mg 1 日 2 回（BID）と併用投与した場合、リチウム単独投与に比べてリチウムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ に影響は認められなかった（2.7.2.2.2.4.4.1 項）。

3.2.3.2　その他の薬物動態に関連する外因性要因

3.2.3.2.1　食事

国内外の食事の影響を検討した試験で、ルラシドンの曝露量は食後投与では空腹時投与に比べて 2～3 倍上昇することが示された。食後投与では C_{max} と AUC がいずれも増大し、t_{max} には影響がなかったことから、食後投与によりルラシドンの吸収に遅れはなく、吸収量が増大していると考えられた。したがって、十分な曝露を得るために、ルラシドンは食後投与する必要があると考えられる（2.7.2.3.3.1 項）。

3.3　心血管系に及ぼす影響

海外 T-QT 試験（QT-G249）で、統合失調症又は統合失調感情障害の患者にルラシドン臨床用量（120 mg/日）及びそれを数倍上回る高用量（600 mg/日）で 11 日間反復経口投与したときの QTc 間隔への影響を、QTc 間隔延長を示すことが知られている海外で市販されている抗精神病薬であるジプラシドン（160 mg/日、11 日間反復投与）を陽性対照として評価した。

ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日共に、一部の評価時点で QTc 間隔の延長を示したが、その程度は 120 mg/日より 600 mg/日で小さく、反応に投与量相関性が認められなかった（2.7.2.2.2.5.2 項）。当該試験は患者を対象とした並行群間比較試験のため、検出力が低く、誤って陽性と判定される確率が高く、ICH E14 に基づく標準的な分析で判定するのは困難と考えられた。このため、血清中濃度と QTc 間隔変化量について線形混合効果 PK/PD モデルを構築し、モデルに基づき QTc 間隔変化量を推定した。その結果、ルラシドン 120 mg/日及び 600 mg/日の定常状態血清中ルラシドン濃度で予測される QTc 間隔変化量の 90%信頼区間上限はいずれも 10 msec 未満であり、10 msec を超えて QTc 間隔が延長する可能性は低いことが示された（表 2.5. 3-2、図 2.5. 3-1）。

表 2.5. 3-2　曝露量-QTc 間隔変化量の相関モデルからの予測値

投与量	血清中ルラシドン C_{max} 平均値(ng/mL)	QTc 間隔の平均変化量 (msec)	
		点推定値	90% CI 上限
LUR 120 mg/日	129	0.363	1.40
LUR 600 mg/日	470	1.32	5.10

図 2.5. 3-1　QTc 延長の予測値及び 90%信頼区間

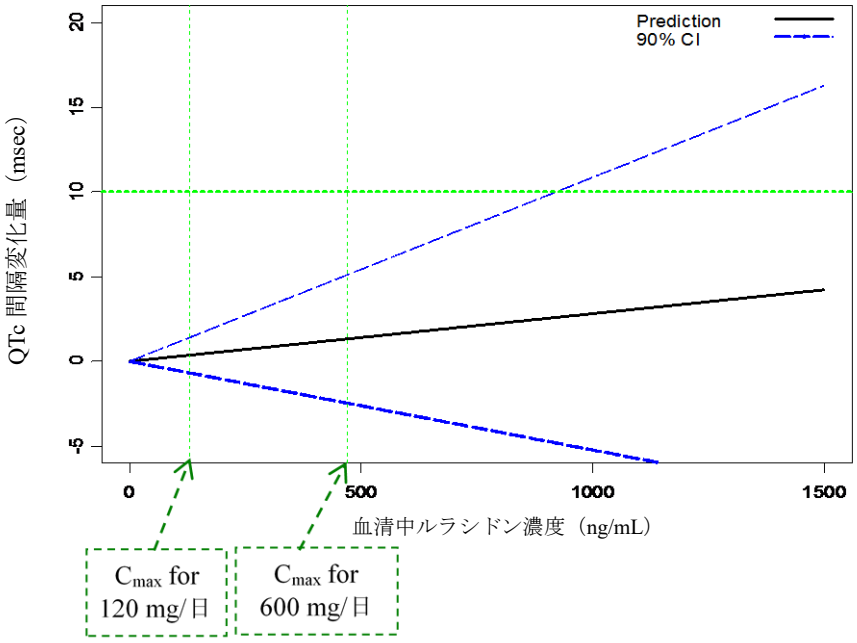


図 2.7.2.2-1 編集

ICH E14 ガイダンスでは「T-QT 試験で QT 間隔を延長させるポテンシャルが『陰性』とは、QTc 間隔の最大平均変化量の片側 95%信頼区間上限が 10 msec を超えないことである。」とされている。また、「『陽性』となった場合必ずしも催不整脈傾向があるということではないが、平均 QT/QTc 間隔変化量が 20 msec を超える薬剤は催不整脈の可能性がかなり高いと言える」とされている。したがって、ガイダンスの基準に基づくと、血清中ルラシドン濃度-QTc 間隔の PK/PD モデル解析の結果から、QT-G249 試験の結果は「陰性」であり、ルラシドンは 120 mg/日及び 600 mg/日共に、臨床で問題となる QTc 間隔の延長を示さないと考えられる。

海外 DDI（ケトコナゾール）試験（KTZ-G183）で、ケトコナゾールと併用した場合ルラシドンの C_{max} は 6.8 倍上昇することが示された。薬物動態が線形と仮定すると、ルラシドン 80 mg/日をケトコナゾールと併用した場合、ルラシドンの C_{max} は 544 mg/日を単独投与したときと同等と推定される。ルラシドンを 600 mg/日で投与した時、QTc 変化量の 90%信頼区間上限は、PK/PD モデルから 5.10 msec と推定された。よって、承認使用時のワーストケース（ルラシドン 80 mg/日を投与時に、強い CYP3A4 阻害剤を併用した場合）であっても、QTc 変化量は 10 msec を超えないが、ケトコナゾールの様な強い CYP3A4 阻害剤

とルラシドンの併用は避けるべきと考えられる。

なお、海外 T-QT 試験（QT-G249）は統合失調症患者を対象に実施したが、統合失調症患者と双極性障害患者の間でルラシドンの薬物動態に差はなかったことから（2.7.2.3.1.6 項）、双極性障害患者にも本項に記載した検討結果が適応可能と考えられる。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価対象試験の概要

ルラシドンの双極性障害のうつ症状に対する有効性を検討する目的で実施した試験は、第 3 相試験（4 試験）及び長期投与試験（5 試験）の計 9 試験である（表 2.5. 4-1、表 2.5. 4-2）。

これら 9 試験のうち、本項では主に、国内第 3 相試験（BP-P3-J001：国際共同治験）、海外第 3 相試験（BP-P3-G236、BP-P3-G235）、及び国内長期投与試験（BP-P3-J002、BP-P3-J296：いずれも国際共同治験）の成績を基に評価した。BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験は単剤療法であり、BP-P3-G235 試験及び BP-P3-J296 試験は Li/VPA との併用療法とした。BP-P3-J002 試験は、BP-P3-J001 試験完了患者と当該試験から参加の日本人新規患者を対象とした試験であり、日本人新規患者のみ併用療法とした。

なお、ルラシドンの双極性障害に対する臨床開発にあたっては、[redacted]で[redacted]ことを前提として、[redacted]した。

表 2.5. 4-1　双極性障害のうつ症状に対する有効性評価に用いた試験一覧

	試験略名 試験略号 単剤/併用療法	対象患者	解析対象	投与量	資料番号 評価/参考
第 3 相試験					
国内	ELEVATE 試験 BP-P3-J001 単剤療法	双極 I 型障害（最新エピソードがうつ病）	522 [ITT]	Placebo, LUR 20-60 mg/日 (flex) or 80-120 mg/日 (flex)	5.3.5.1.01-B 評価
海外	海外 P3（PREVAIL#2）試験 BP-P3-G236 単剤療法	双極 I 型障害（最新エピソードがうつ病）	485 [ITT]	Placebo, LUR 20-60 mg/日 (flex) or 80-120 mg/日 (flex)	5.3.5.1.03-B 評価
	海外 P3（PREVAIL#1）試験 BP-P3-G235 併用療法	双極 I 型障害（最新エピソードがうつ病）	340 [ITT]	Placebo or LUR 20-120 mg/日 (flex)	5.3.5.1.02-B 評価
	海外 P3（PREVAIL#3）試験 BP-P3-G292 併用療法	双極 I 型障害（最新エピソードがうつ病）	342 [ITT]	Placebo or LUR 20-120 mg/日 (flex)	5.3.5.1.04-B 参考
長期投与試験					
国内	ELEVATE 長期試験 BP-P3-J002* 単剤/併用療法	双極 I 型障害	495 [Safety Population]	LUR 20-120 mg/日 (flex)	5.3.5.2.01-B 評価
	PERSIST 試験 BP-P3-J296 併用療法	双極 I 型障害	496 [ITT]	非盲検期：LUR 20-80 mg/日 (flex) 二重盲検期：Placebo or LUR 20-80 mg/日 (flex)	5.3.5.1.05-B 評価
	PERSIST 継続試験 BP-P3E-J308 併用療法	双極 I 型障害	377 [Safety Population]	LUR 20-80 mg/日 (flex)	5.3.5.2.03-B 参考
海外	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験 BP-P3E-G256	双極 I 型障害（最新エピソードがうつ病）	813 [Safety Population]	LUR 20-120 mg/日 (flex)	5.3.5.2.02-B 参考
	海外 Extended Use 試験 P3E-G298	双極 I 型障害（最新エピソードがうつ病）、統合失調症	162 [Safety Population]	LUR 20-80 mg/日 (flex)	5.3.5.2.12-S 参考

* BP-P3-J002 試験は BP-P3-J001 試験を完了した患者、及び最新エピソードがうつ病以外の双極 I 型障害の日本人新規患者を対象とした。

表 2.5. 4-2　双極性障害のうつ症状に対する用量設定の参考とした統合失調症患者を対象とした試験一覧

	試験略名 試験略号	対象患者	投与量	資料番号 評価/参考
国内	Pan-Asia P3 試験 P3-J002	統合失調症	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日 or Risperidone	5.3.5.1.01-S 評価
	Pan-Asia 追加 P3 試験 P3-J056	急性増悪期の統合失調症	Placebo, LUR 40 mg/日 or 80 mg/日	5.3.5.1.02-S 評価
	JEWEL 試験 P3-J066	急性増悪期の統合失調症	Placebo or LUR 40 mg/日	5.3.5.1.17-S 評価
海外	海外 P3（Pearl#1）試験 P3-G229	急性増悪期の統合失調症	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日 or 120 mg/日	5.3.5.1.04-S 評価
	海外 P3（Pearl#2）試験 P3-G231	急性増悪期の統合失調症	Placebo, LUR 40 mg/日, 120 mg/日 or Olanzapine	5.3.5.1.05-S 評価
	海外 P3（Pearl#3）試験 P3-G233	急性増悪期の統合失調症	Placebo, LUR 80 mg/日, 160 mg/日 or Quetiapine	5.3.5.1.06-S 評価

4.1.1　対象

第 3 相試験（BP-P3-J001、BP-P3-G236、BP-P3-G235）の対象患者はいずれの試験でも DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、それを Mini-International Neuropsychiatric Interview（MINI）で確認された 18 歳以上 75 歳未満の患者で、スクリーニング時及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 20 以上の患者とした。

長期投与試験である BP-P3-J002 試験の対象患者は、BP-P3-J001 試験（「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」対象）を完了した患者と、BP-P3-J002 試験から参加した「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」又は「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断され、それを MINI で確認された 18 歳以上 75 歳未満の日本人新規患者とした。

BP-P3-J296 試験では DSM-IV-TR で「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」、又は「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断され、それを Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders-Clinical Trial version（SCID-CT）で確認された 18 歳以上の患者とした。

DSM はアメリカ精神医学会（APA）が定めた精神障害の診断分類マニュアルであり、症候学的な臨床症状によって診断基準を定めている。DSM は、症状の特徴を多面的に把握するため多軸診断を採用しており、さまざまな精神障害の診断基準を例示したものとして広く精神医学界で参照されている。DSM-IV-TR は 2000 年に発表された。

4.1.2　投与方法、投与期間、投与量

BP-P3-J001 試験では治験薬を 1 日 1 回夕食後に、BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G235 試験

では治験薬を 1 日 1 回夕食と共に又は夕食後に 6 週間経口投与した。

単剤療法である BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験では、ルラシドン 20～60 mg 群は Day 1～7 にルラシドンを 20 mg/日、Day 8 以降は 20～60 mg/日を適宜増減して投与した。ルラシドン 80～120 mg 群は Day 1～2 に 20 mg/日、Day 3～4 に 40 mg/日、Day 5～6 に 60 mg/日、Day 7 に 80 mg/日、Day 8 以降は 80～120 mg/日を適宜増減して投与した。増減量は 1 回 20 mg/日とした。なお、BP-P3-J001 試験では、Day 8 以降の規定の来院時で安全性に問題がなく Clinical Global Impressions: Bipolar Version-Severity of Illness（CGI-BP-S）（Depression）が 5（やや重度）～7（最重度）の場合は原則として増量することとした。

Li/VPA との併用療法である BP-P3-G235 試験では、ルラシドン 20～120 mg 群は Day 1～3 に 20 mg/日、Day 4～6 に 40 mg/日、Day 7 に 60 mg/日、Day 8 以降は 20～120 mg/日を適宜増減して投与した。増減量は 1 回 20 mg/日とした。

長期投与試験である BP-P3-J002 試験では治験薬を 1 日 1 回夕食後に、BP-P3-J296 試験では治験薬を 1 日 1 回夕食と共に又は夕食後に経口投与した。

BP-P3-J002 試験では、先行試験完了被験者には Day 1～7 にルラシドンを 60 mg/日、Day 8 以降は 20～120 mg/日を適宜増減して、日本以外の国々では 28 週間、日本では 52 週間投与した。BP-P3-J002 試験から参加した日本人新規被験者には Day 1～7 に 20 mg/日、Day 8 以降は 20～120 mg/日を適宜増減し、52 週間投与した。

BP-P3-J296 試験では、非盲検期は Day 1～3 に 20 mg/日、Day 4～7 に 40 mg/日、Day 8 以降は 20～80 mg/日を適宜増減し、双極性障害の症状が安定するまで最長 20 週間投与した。二重盲検期はルラシドン群で 20～80 mg/日を適宜増減し、気分エピソードの発現がない場合は最長 28 週間投与した。増減量は 1 回 20 mg/日とした。

4.1.3　前治療薬、併用薬

単剤療法である BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験では、前治療で向精神薬を使用していた場合はランダム化の 3 日前までに中止した。

Li/VPA との併用療法である BP-P3-G235 試験では、前治療で Li/VPA 以外の向精神薬を使用していた場合はランダム化の 3 日前までに中止し、治療期では Li/VPA のいずれかの併用を必須とした。

長期投与試験である BP-P3-J002 試験では、BP-P3-J001 試験からの継続被験者は Li/VPA の併用を必須とせず、BP-P3-J002 試験からの新規被験者は Li/VPA のいずれかの併用を必須とした。BP-P3-J296 試験では、前治療での Li/VPA の使用の有無にかかわらず、非盲検期及び二重盲検期は Li/VPA のいずれかの併用を必須とした。

いずれの試験も向精神薬の併用を禁止（ただし、抗パーキンソン病薬、抗不安薬、睡眠薬は制限下で併用可とし、併用療法では Li/VPA のいずれかの併用を必須）とした。

4.1.4　有効性の評価方法

4.1.4.1　有効性の評価項目

(1)　第 3 相試験

主要評価項目は、第3相試験はいずれも投与6週後のMADRS合計スコア変化量とした。重要な副次評価項目として BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G235 試験では投与 6 週後の CGI-BP-S（Depression）スコア変化量を設定し、BP-P3-J001 試験ではこれを副次評価項目とした。また、いずれの試験も副次評価項目として投与 6 週後の SDS 合計スコア変化量、及び YMRS 合計スコア変化量を設定した。

MADRS

MADRS はうつ状態の評価に用いられる標準的な評価尺度であり、実臨床で広く使われる[文献 1)]。第 3 相試験はいずれも主要評価項目を MADRS 合計スコア変化量とした。また、MADRS 各項目スコア変化量、MADRS-6[文献 2)]サブスケールスコア変化量、MADRS responder（MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者）[文献 1)]の割合を評価した。

CGI-BP-S（Depression）

CGI-BP-S は双極性障害の重症度を全般的に評価する尺度であり、depression、mania、overall の 3 つのパートから構成される。双極性障害のうつ症状に対する効果を評価する目的で CGI-BP-S（Depression）スコア変化量を評価した。

SDS

Sheehan Disability Scale（SDS）は自己評価式の機能障害評価尺度で、日常生活に関する 3 つの領域（仕事・学業、社会生活、家族とのコミュニケーション）がうつ症状によってどの程度損なわれているかを測定する。社会機能の改善を評価する目的で SDS 合計スコア変化量を評価した。

YMRS

Young Mania Rating Scale（YMRS）は躁症状の重症度を評価する尺度である。双極性障害患者の躁症状が悪化していないかを評価する目的で YMRS 合計スコア変化量を評価した。

HAM-A

Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）は不安の重症度を症候学的に定量化するための尺度である。不安症状が改善されているかを評価する目的で HAM-A 合計スコア変化量を評価した。

(2)　長期投与試験

BP-P3-J002 試験では主要評価項目は設定せず、MADRS 合計スコア、CGI-BP-S（Depression）スコア、SDS 合計スコア、YMRS 合計スコア及び HAM-A 合計スコアの変化量、気分エピソードの再発・再燃までの時間を評価した。BP-P3-J296 試験の主要評価項目は気分エピソードの再発・再燃までの時間とした。

気分エピソードの再発・再燃までの時間

双極性障害の治療では気分エピソードの再発・再燃を予防することが重要であることから、双極性障害の症状が安定してから再発・再燃までの時間を評価した。

4.1.4.2　解析方法

(1) 第 3 相試験

第 3 相試験はいずれも主たる解析対象集団を Intent-to-treat population（ITT 集団）とし、ランダム化後、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（BP-P3-J001 試験では MADRS 合計スコア、他 2 試験では MADRS スコア又は CGI-BP-S スコア）が 1 時点以上ある被験者集団と定義した。

主要評価項目は、第 3 相試験はいずれも投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量とした。BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G235 試験では重要な副次評価項目として投与 6 週後の CGI-BP-S（Depression）スコア変化量を設定した。

BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験の主要な解析では、投与群、施設、評価時期、ベースライン値（MADRS 合計スコア）、投与群と評価時期の交互作用項をモデルに含む Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）法を用いて、プラセボ群とルラシドン各投与群の投与 6 週後での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を比較した。被験者内の相関には unstructured 共分散行列を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出した。複数の治療群とプラセボ群を比較する検定の多重性を考慮し、全体の第一種の過誤確率を 5%にするために BP-P3-J001 試験では Hochberg の方法を、BP-P3-G236 試験では Hommel-based Dmitrienko gatekeeping の方法を用いた。

BP-P3-G235 試験の主要な解析では、投与群、施設、評価時期、ベースライン値（MADRS 合計スコア）、層別因子（Li/VPA）、投与群と評価時期の交互作用項をモデルに含む MMRM 法を用いて、プラセボ群とルラシドン群の投与 6 週後での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を比較した。被験者内の相関には unstructured 共分散行列を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出した。

(2) 長期投与試験

長期投与試験である BP-P3-J002 試験では、治験薬が投与されたすべての被験者集団である安全性解析対象集団で、MADRS 合計スコア、CGI-BP-S（Depression）スコア、SDS 合計スコア、YMRS 合計スコア及び HAM-A 合計スコア及びこれらのベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期ごとに算出した。

BP-P3-J296 試験では主たる解析対象集団を ITT 集団とし、ランダム化後、治験薬が投与されたすべての被験者集団と定義した。主要な解析では、投与群を固定効果とし、国で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて、気分エピソードの再発・再燃までの時間のプラセボ群に対するルラシドン群のハザード比を推定、検定した。また、Kaplan-Meier 法を用いて生存関数を推定し、log-rank 検定を用いてプラセボ群とルラシドン群の分布の差を検定した。

4.2　対象集団の特性

4.2.1　被験者背景

第 3 相試験の人口統計学的特性を 2.7.3.3.1.1.3-B 項、ベースライン時の疾患特性を 2.7.3.3.1.1.4-B 項に示した。BP-P3-J001 試験の ITT 集団 522 名の平均年齢は 42.4 歳（18～72 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 3.4%、双極 I 型障害の平均初発年齢は 30.2 歳、平均罹病期間は 12.2 年、ベースライン時の MADRS 合計スコアの平均値は 30.8 であった。また、ITT 集団 522 名のうち日本人は 178 名であった。BP-P3-J001 試験と BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G235 試験の間で被験者背景に大きな違いはなかった。また、各試験の投与群間でも被験者背景に大きな違いはなかった。

長期投与試験の人口統計学的特性を 2.7.3.3.1.2.3-B 項、ベースライン時の疾患特性を 2.7.3.3.1.2.4-B 項に示した。BP-P3-J002 試験の安全性解析対象集団 495 名の平均年齢は 42.6 歳（18～73 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 4.2%であった。双極 I 型障害の平均初発年齢は 30.4 歳、平均罹病期間は 12.1 年、最新エピソードはうつ病が 83.4%、躁病が 8.7%、軽躁病が 5.5%、混合性が 2.4%、ベースライン時の MADRS 合計スコアの平均値は 15.1 であった。また、安全性解析対象集団 495 名のうち日本人は 199 名（先行試験から参加の日本人被験者 117 名、本試験から参加の日本人新規被験者 82 名）であった。

BP-P3-J296 試験の ITT 集団 496 名の平均年齢は 44.4 歳（18～72 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 4.0%であった。双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.7 歳、平均罹病期間は 15.8 年、最新エピソードはうつ病が 53.0%、躁病が 23.8%、軽躁病が 6.3%、混合性が 16.9%、二重盲検期ベースライン時の MADRS 合計スコアの平均値は 4.0 であった。また、ITT 集団 496 名のうち日本人は 10 名であった。

4.3　有効性の評価結果

4.3.1　双極性障害のうつ症状に対する効果

4.3.1.1　MADRS

(1)　MADRS 合計スコア

BP-P3-J001 試験で主要評価項目とした MADRS 合計スコア変化量を表 2.5. 4-3 に示した。

ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群では−2.9（95%信頼区間：−4.9～−1.0、調整 p=0.007、MMRM）であり、プラセボ群に対する優越性が検証された。80～120 mg/日群では−2.0（95%信頼区間：−4.0～0.1、調整 p=0.057、MMRM）で有意な差ではなかったものの、変化量はプラセボ群と比較して 80～120 mg/日群で大きく、改善傾向が示された。また、20～60 mg/日群は投与 2 週後からプラセボ群と比較して MADRS 合計スコア変化量が大きく、投与初期から改善した（2.7.3.3.2.1.1-B 項）。

表 2.5. 4-3　MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001 Placebo N=171	LUR 20-60 mg N=182	LUR 80-120 mg N=169
n		171	182	169
Baseline	Mean (SD)	30.9 (5.39)	30.6 (5.57)	30.8 (5.09)
Change from Baseline				
Week 1	LS Mean (SE)	-2.6 (0.37)	-3.2 (0.36)	-3.0 (0.37)
Week 2	LS Mean (SE)	-5.2 (0.53)	-7.0 (0.52)	-6.6 (0.53)
Week 3	LS Mean (SE)	-6.3 (0.58)	-9.2 (0.56)	-8.3 (0.58)
Week 4	LS Mean (SE)	-7.8 (0.63)	-10.6 (0.61)	-10.4 (0.63)
Week 5	LS Mean (SE)	-10.0 (0.68)	-12.4 (0.65)	-11.8 (0.68)
Week 6	LS Mean (SE)	-10.6 (0.72)	-13.6 (0.69)	-12.6 (0.73)
Difference	LS Mean (SE)		-2.9 (1.00)	-2.0 (1.03)
	95% CI		-4.9, -1.0	-4.0, 0.1
	p-value		0.004	0.057
	Adjusted p-value		0.007	0.057
	Effect size		0.328	0.219

- LS Mean, SE, CI and p-values are based on a MMRM of the change from baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
- Hochberg procedure is used for multiplicity adjustment. Hochberg-adjusted p-values are considered significant if adjusted p<=0.05 for the individual parameter.
- Effect size at Week 6 is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the SD.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.1

BP-P3-G236 試験では、ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−4.6（95%信頼区間：−6.9～−2.3、調整 p<0.001、MMRM）及び−4.6（95%信頼区間：−6.9～−2.3、調整 p<0.001、MMRM）であり、2 用量群共にプラセボ群に対する優越性が検証された（2.7.3.3.2.1.1-B 項）。

ルラシドンと Li/VPA との併用療法である BP-P3-G235 試験では、ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量のルラシドン 20～120 mg/日群とプラセボ群との差は−3.6（95%信頼区間：−6.0～−1.1、p=0.005、MMRM）であり、20～120 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（2.7.3.3.2.1.1-B 項）。

以上より、主要評価項目である投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量で、日本を含む国際共同治験である BP-P3-J001 試験の結果、20～60 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が検証され、80～120 mg/日群では有意な差ではなかったものの改善傾向が示された。海外試験である BP-P3-G236 試験の結果、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群の 2 用量群でプラセボ群に対する優越性が検証された。これより、国内外で傾向は一貫していた。また、BP-P3-G235 試験の結果、Li/VPA との併用下でルラシドン 20～120 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

(2) MADRS 各項目スコア

MADRS を構成する 10 項目の各スコアを評価した。BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 各項目スコア変化量は、いずれの項目もプラセボ群と比較して 20～60 mg/日群で大きく、80～120 mg/日群では同程度か大きかった（2.7.3.3.2.1.2-B 項）。

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 各項目スコア変化量は、いずれの項目もプラセボ群と比較して 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群の 2 用量群共に同程度か大きかった（2.7.3.3.2.1.2-B 項）。

(3) MADRS-6 サブスケールスコア

うつ症状の中核症状の評価指標である MADRS-6 サブスケールスコアを評価した。BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後の MADRS-6 サブスケールスコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−2.2（95%信頼区間：−3.5～−0.8、p=0.001、MMRM）及び−1.4（95%信頼区間：−2.8～−0.1、p=0.037、MMRM）であり、2 用量群共に改善した（2.7.3.3.2.1.3-B 項）。

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での投与 6 週後の MADRS-6 サブスケールスコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−3.5（95%信頼区間：−5.0～−1.9、p<0.001、MMRM）及び−3.5（95%信頼区間：−5.1～−1.9、p<0.001、MMRM）であり、2 用量群共に改善した（2.7.3.3.2.1.3-B 項）。

(4) MADRS responder の割合

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の MADRS responder（MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者）の割合は、ルラシドン 20～60 mg/日群では 46.2%（84/182 名）、80～120 mg/日群では 38.5%（65/169 名）であり、プラセボ群 31.0%（53/171 名）と比較して 2 用量群共に高かった（表 2.5. 4-4）。

表 2.5. 4-4　MADRS responder の割合（BP-P3-J001）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
Week 6 (LOCF)	n	171	182	169
>=50% improvement from Baseline	n (%)	53 (31.0%)	84 (46.2%)	65 (38.5%)
	NNT (95% CI)		7 (4, 19)	13 (6, 1E6)
	Effect Size		0.31	0.16
	Odds Ratio (95% CI)		2.0 (1.3, 3.1)	1.4 (0.9, 2.2)
	p-value		0.003	0.145

- Responder analysis of MADRS total score at LOCF endpoint is based on a logistic regression of response with effects for treatment group, pooled center, and baseline score.
- NNT is the reciprocal of the difference between the proportion of responders in the lurasidone dose group and the proportion of responders in the placebo dose group.
- E6 means ten to the 6th power.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.14.1

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）での MADRS responder の割合は、ルラシドン 20～60 mg/日群では 53%（86/161 名）、80～120 mg/日群では 51%（82/162 名）であり、プラセボ群 30%（49/162 名）と比較して 2 用量群共に高かった（2.7.3.3.2.1.4-B 項）。

以上より、BP-P3-J001 試験の結果、主要評価項目である投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量でルラシドン 20～60 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が検証された。また、20～120 mg/日で MADRS のいずれの項目もプラセボ群と比較して改善傾向を示し、MADRS-6 サブスケールスコアの結果からルラシドンは中核症状を改善することが示唆された。更に、MADRS responder の割合はプラセボ群と比較してルラシドン群で高く、ルラシドンの双極性障害のうつ症状に対する有効性が支持された。

4.3.1.2　CGI-BP-S（Depression）スコア

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後の CGI-BP-S（Depression）スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−0.40（95%信頼区間：−0.65～−0.15、p=0.002、MMRM）及び−0.31（95%信頼区間：−0.56～−0.05、p=0.019、MMRM）であり、2 用量群共に改善した（表 2.5. 4-5）。

表 2.5. 4-5　CGI-BP-S（Depression）スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001 Placebo N=171	 LUR 20-60 mg N=182	 LUR 80-120 mg N=169
n		171	182	169
Baseline	Mean (SD)	4.60 (0.690)	4.57 (0.700)	4.58 (0.603)
Change from Baseline				
Week 1	LS Mean (SE)	-0.13 (0.046)	-0.23 (0.045)	-0.27 (0.047)
Week 2	LS Mean (SE)	-0.44 (0.066)	-0.59 (0.064)	-0.60 (0.066)
Week 3	LS Mean (SE)	-0.57 (0.076)	-0.89 (0.074)	-0.79 (0.076)
Week 4	LS Mean (SE)	-0.73 (0.080)	-1.15 (0.077)	-1.06 (0.080)
Week 5	LS Mean (SE)	-0.97 (0.087)	-1.38 (0.083)	-1.26 (0.088)
Week 6	LS Mean (SE)	-1.11 (0.92)	-1.51 (0.088)	-1.41 (0.093)
Difference	LS Mean (SE)		-0.40 (0.127)	-0.31 (0.130)
	95% CI		-0.65, -0.15	-0.56, -0.05
	p-value		0.002	0.019
	Effect size		0.353	0.271

- LS Mean, SE, CI and p-values are based on a MMRM of the change from baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
- Effect size at Week 6 is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the SD.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.2.1

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での投与 6 週後の CGI-BP-S（Depression）スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−0.69

（95%信頼区間：−0.97～−0.41、調整 p<0.001、MMRM）及び−0.57（95%信頼区間：−0.85～−0.29、調整 p<0.001、MMRM）であり、2 用量群共に改善した（2.7.3.3.2.1.5-B 項）。

以上より、MADRS で示されたルラシドンの双極性障害のうつ症状に対する有効性は CGI-BP-S（Depression）によっても支持された。

4.3.2　社会機能障害に対する効果

SDS 合計スコアを指標にルラシドンの社会機能障害に対する効果を評価した。BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の SDS 合計スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−1.8（95%信頼区間：−3.6～−0.1、p=0.037、ANCOVA）及び−1.1（95%信頼区間：−2.9～0.7、p=0.223、ANCOVA）であり、2 用量群共に改善又は改善傾向を示した（表 2.5. 4-6）。

表 2.5. 4-6　SDS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
		N=171	N=182	N=169
n		128	147	124
Baseline	Mean (SD)	20.3 (4.09)	19.4 (5.27)	19.8 (5.62)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	15.0 (8.58)	12.6 (8.30)	13.3 (8.33)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-5.7 (0.66)	-7.6 (0.62)	-6.8 (0.67)
Difference	LS Mean (SE)	-	-1.8 (0.89)	-1.1 (0.92)
	95% CI	-	-3.6, -0.1	-2.9, 0.7
	Effect size	-	0.25	0.15
	p-value	-	0.037	0.223

- P-values vs. placebo are from an ANCOVA model with treatment and pooled center as fixed factors and baseline value as a covariate.
- Effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.4.1.1

BP-P3-G236 試験では、ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の SDS 合計スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−3.1（95%信頼区間：−5.2～−1.0、p=0.003、ANCOVA）及び−3.5（95%信頼区間：−5.4～−1.5、p<0.001、ANCOVA）であり、2 用量群共に改善した（2.7.3.3.2.1.6-B 項）。

長期投与試験である BP-P3-J002 試験の結果、SDS 合計スコアは、最新エピソードがうつ病の被験者で二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースライン（二重盲検期ベースラインから 6 週後）にかけて低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した（2.7.3.3.2.2.3-B 項）。これより、ルラシドンの長期投与時の社会機能障害に対する効果の持続が示された。

以上より、ルラシドンは双極性障害のうつ症状の患者に対して社会機能を改善することが示唆された。

4.3.3　部分集団での有効性

BP-P3-J001 試験の投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量に対し、性別、年齢、双極 I 型障害のサブタイプでのサブグループ解析を実施し、背景因子が効果に及ぼす影響を検討した（2.7.3.3.3-B 項）。性別、年齢別では各群のサブグループ間で大きな違いはなく、効果にほとんど影響しなかった。双極 I 型障害のサブタイプ別の結果、非急速交代型での MADRS 合計スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−3.5（95%信頼区間：−5.6～−1.4、p=0.001、MMRM）及び−2.4（95%信頼区間：−4.5～−0.3、p=0.028、MMRM）であり、2 用量群共に改善した。一方、急速交代型は被験者数が少ないため明確に結論できないが、2 用量群共に改善がみられず、ルラシドンは急速交代型での効果は小さいと考えられた（2.7.3.3.3.4-B 項）。

BP-P3-J001 試験の投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量に対し、日本人集団と全集団の結果を比較したところ、日本人と全集団で大きな違いはなかった（2.7.3.3.3.3-B 項）。なお、日本人集団の 80～120 mg/日群は全集団と比べて MADRS 合計スコア変化量が若干小さいが、これはルラシドンの効果が小さいと考えられる急速交代型の被験者の割合が日本人集団で偶発的に高かったことが一因として考えられた。

BP-P3-J001 試験の投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量に対し、最頻投与量別でのサブグループ解析を実施した結果、20～120 mg/日のいずれの投与量もプラセボ群と比較して MADRS 合計スコア変化量は大きかった（2.7.3.3.3.5-B 項）。これより、20～120 mg/日の用量範囲でルラシドンのうつ症状に対する有効性が示唆された。

4.3.4　効果の持続、耐薬性

4.3.4.1　効果の持続

双極性障害に対する長期有効性を BP-P3-J002 試験の MADRS 合計スコア及び YMRS 合計スコアの推移から評価した（2.7.3.5-B 項）。MADRS 合計スコアは、最新エピソードがうつ病の被験者では二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースライン（二重盲検期ベースラインから 6 週後）にかけて低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した（表 2.7.3.3-43-B）。これより、ルラシドンの長期投与時の双極性障害のうつ症状に対する効果の持続が示された。YMRS 合計スコアは、最新エピソードがうつ病の被験者では二重盲検期ベースラインから非盲検期 28 週後にかけて低値を維持した（表 2.7.3.3-47-B）。これより、ルラシドンは双極性障害患者に対し、うつ症状から躁転することなく長期的に安定した状態を維持することが示された。

以上より、ルラシドンの双極性障害に対する有効性は長期間にわたって持続すると考えられた。

4.3.4.2　維持療法での再発・再燃抑制効果

効果の持続の評価の一つとして、維持療法での再発・再燃抑制効果を、双極 I 型障害患者（スクリーニング時点の最新エピソードがうつ病、躁病、軽躁病、混合性）を対象とし

た BP-P3-J296 試験及び BP-P3-J002 試験の結果から評価した（2.7.3.5.4-B 項）。

BP-P3-J296 試験の結果、気分エピソードの再発・再燃リスクのプラセボ群に対するルラシドン群のハザード比は 0.71（95%信頼区間-Wald：0.49～1.04、p=0.078、層別 Cox 比例ハザードモデル）であり、ルラシドン群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの、ルラシドン群はプラセボ群に対して再発・再燃リスクを 29%低下させた（表 2.7.3.5-1）。また、最新エピソードがうつ病患者（部分集団）での気分エピソードの再発・再燃リスクのプラセボ群に対するルラシドン群のハザード比は 0.57（95%信頼区間-Wald：0.34～0.97、p=0.039、層別 Cox 比例ハザードモデル）であり、ルラシドン群はプラセボ群に対して再発・再燃リスクを 43%低下させた（表 2.7.3.5-4）。これより、ルラシドンは双極性障害患者での気分エピソードの再発・再燃リスクを低下することが示唆された。

BP-P3-J002 試験では BP-P3-J296 試験の結果と比較する目的で、BP-P3-J002 試験の日本人集団のうち BP-P3-J296 試験の対象患者と類似した部分集団に対し、気分エピソードの再発・再燃までの時間を探索的に解析した。その結果、再発・再燃した割合はうつ病エピソード患者で 4.3%、双極性障害患者全体で 12.1%であり、日本人での再発・再燃割合は低かった（表 2.7.3.5-6）。BP-P3-J296 試験で再発・再燃した割合はうつ病エピソード患者で 18.8%、双極性障害患者全体で 19.5%であったことから（表 2.7.3.5-3）、BP-P3-J002 試験の日本人集団（BP-P3-J296 試験の対象患者と類似した部分集団）での結果は BP-P3-J296 試験の結果と類似しており、ルラシドンは日本人でも再発・再燃リスクを低減すると考える。

4.3.5　有効性と用法・用量の関係

日本を含む国際共同治験である BP-P3-J001 試験の結果、主要評価項目を投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量とし、20～60 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が検証され、80～120 mg/日群では有意な差ではなかったものの改善傾向が示された。また、日本人集団と全集団の結果に大きな違いはなかった。なお、日本人集団の 80～120 mg/日群は全集団と比べて MADRS 合計スコア変化量が若干小さいが、これはルラシドンの効果が小さいと考えられる急速交代型の被験者の割合が日本人集団で偶発的に高かったことが一因として考えられた。海外試験である BP-P3-G236 試験の結果、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群の 2 用量群でプラセボ群に対する優越性が検証された。これより、国内外で傾向は一貫しており、ルラシドンは双極 I 型障害のうつ症状を改善することが示された。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価に用いた臨床試験

ルラシドンの双極性障害に対する安全性は、国内外で実施した双極 I 型障害患者を対象とした 9 試験（国内 4 試験、海外 5 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） 単剤/併用療法	対象患者	1 日投与量	治療期投与期間	資料番号
国内	ELEVATE 試験 （BP-P3-J001） 単剤療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo, LUR 20-60 mg/日（flex）or 80-120 mg/日（flex）	6 週間	5.3.5.1.01-B
	ELEVATE 長期試験 （BP-P3-J002） 単剤/併用療法	双極 I 型障害患者 （BP-P3-J001 試験を完了した患者、及び最新エピソードがうつ病以外の新規の日本人患者）	LUR 20-120 mg/日（flex）	日本：52 週間 日本以外：28 週間	5.3.5.2.01-B
	PERSIST 試験 （BP-P3-J296） 併用療法	双極 I 型障害患者	非盲検期：LUR 20-80 mg/日（flex） 二重盲検期：Placebo or LUR 20-80 mg/日（flex）	非盲検期：12～20 週間 二重盲検期：28 週間	5.3.5.1.05-B
	PERSIST 継続試験 （BP-P3E-J308） 併用療法	双極 I 型障害患者 （BP-P3-J296 試験に参加した患者）	LUR 20-80 mg/日（flex）	12 週間	5.3.5.2.03-B
海外	海外 P3（PREVAIL#1）試験（BP-P3-G235） 併用療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo or LUR 20-120 mg/日（flex）	6 週間	5.3.5.1.02-B
	海外 P3（PREVAIL#2）試験（BP-P3-G236） 単剤療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo, LUR 20-60 mg/日（flex）or 80-120 mg/日（flex）	6 週間	5.3.5.1.03-B
	海外 P3（PREVAIL#3）試験（BP-P3-G292） 併用療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo or LUR 20-120 mg/日（flex）	6 週間	5.3.5.1.04-B
	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験 （BP-P3E-G256）	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者 （BP-P3-G235、236、292 試験を完了した患者）	LUR 20-120 mg/日（flex）	24 週間	5.3.5.2.02-B
	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 20-80 mg/日（flex）	最大 18 ヵ月	5.3.5.2.12-S

BP-P3-J002 試験は BP-P3-J001 試験の継続試験であり、日本人新規患者も組み入れた

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、その他いくつかの薬剤原性錐体外路症状の評価スケールを用いた結果や躁転のリスク評価等に基づき評価した（2.7.4.1.1.2-B 項）。また抗精神病薬やルラシドンの薬理作用に関連する事象を注目すべき事象として以下のように分類し評価した（定義は 2.7.4.2.1.6-B 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 の基本語を記載した。

安全性評価の対象とした 9 試験のうち PERSIST 継続試験（BP-P3E-J308）と海外 Extended Use 試験（P3E-G298）を除く 7 試験を、試験デザインや安全性評価の目的に応じて 6 つのグループに分けて集計した：国内短期（単剤療法）、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（単剤療法）、海外短期（Li/VPA 併用療法）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）。BP-P3E-J308 試験と P3E-G298 試験は、投与期間が他のいずれの試験とも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（2.7.6.72 項及び 2.7.6.64 項）。

ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）は日本人を含めた国際共同治験であるため、国内試験として扱った。国内外で投与期間が異なったため、海外の 28 週データを国内長期（非盲検、6 ヵ月）に、国内の 52 週データを国内長期（非盲検、1 年以上）に分類した。

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。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	Total
国内	国内短期（単剤療法）			
	BP-P3-J001 試験	172	353	525
	国内長期（非盲検、6 ヵ月）	NA	1258	1258
	BP-P3-J002 試験（海外 28 週データ）		296	296
	BP-P3-J296 試験		962	962
	国内長期（非盲検、1 年以上）			
	BP-P3-J002 試験（国内 52 週データ）	NA	199	199
海外	海外短期（単剤療法）			
	BP-P3-G236 試験	167	331	498

試験グループ	Placebo	LUR	Total
海外短期（Li/VPA 併用療法）	334	360	694
BP-P3-G235 試験	163	183	346
BP-P3-G292 試験	171	177	348
海外長期（非盲検、6 ヵ月）			
BP-P3E-G256 試験	NA	812	812

このように、日本人双極 I 型障害患者を含む 3 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。また単剤療法と Li/VPA 併用療法でのルラシドンの安全性は、海外短期試験グループの比較や BP-P3E-G256 試験の結果に基づき評価した。

5.3 曝露状況

5.3.1 短期投与

国内短期（単剤療法）の投与日数の中央値はルラシドン群合計で 41.0 日であり、海外短期（単剤療法）と海外短期（Li/VPA 併用療法）のルラシドン群も同じく 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、国内長期（非盲検、1 年以上）では 357.0 日であった。海外長期（非盲検、6 ヵ月）は 183.0 日であった。

5.4 被験者背景

5.4.1 短期投与

国内短期（単剤療法）、海外短期（単剤療法）及び海外短期（Li/VPA 併用療法）のいずれも最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者を対象とした。平均年齢（ルラシドン群合計でそれぞれ 42.9 歳、41.8 歳、42.0 歳）、双極 I 型障害の平均初発年齢（30.7 歳、28.0 歳、28.4 歳）、平均罹病期間（12.3 年、13.8 年、13.5 年）共に大きく変わらなかった。

5.4.2 長期投与

国内長期（非盲検、6 ヵ月）、国内長期（非盲検、1 年以上）及び海外長期（非盲検、6 ヵ月）のいずれも双極 I 型障害患者を対象とした。ただし、国内長期（非盲検、1 年以上）及び海外長期（非盲検、6 ヵ月）は短期試験グループと同じく最新エピソードがうつ病の患者だが、国内長期（非盲検、6 ヵ月）には最新エピソードがうつ病以外の患者も含まれた。平均年齢（それぞれ 42.7 歳、41.5 歳、42.5 歳）、双極 I 型障害の平均初発年齢（28.0 歳、28.0 歳、28.7 歳）、平均罹病期間（14.7 年、13.5 年、13.8 年）共に大きく変わらなかった。

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（単剤療法）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 44.8%（77/172 名）、ルラシドン群合計で 55.2%（195/353 名）であり、用量群別では 20～60 mg/日群で 52.7%（97/184 名）、80～120 mg/日群で 58.0%（98/169 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 31.4%（54/172 名）、ルラシドン群合計で 44.5%（157/353 名）であり、用量群別では 20～60 mg/日群で 38.0%（70/184 名）、80～120 mg/日群で 51.5%（87/169 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合は、ルラシドン群合計の方がプラセボ群より高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

表 2.5.5- 3　有害事象及び副作用の要約：国内短期（単剤療法）

Category	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
TEAEs	77 (44.8)	97 (52.7)	98 (58.0)	195 (55.2)
Death	0	0	0	0
Serious	5 (2.9)	2 (1.1)	4 (2.4)	6 (1.7)
Discontinuation of Study Medication	7 (4.1)	6 (3.3)	16 (9.5)	22 (6.2)
Treatment-Related AEs	54 (31.4)	70 (38.0)	87 (51.5)	157 (44.5)
Death	0	0	0	0
Serious	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (0.6)
Discontinuation of Study Medication	5 (2.9)	4 (2.2)	14 (8.3)	18 (5.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-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（単剤療法）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、プラセボ群で 58.1%（97/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 63.4%（104/164 名）、80～120 mg/日群で 65.9%（110/167 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 43.7%（73/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 51.8%（85/164 名）、80～120 mg/日群で 53.3%（89/167 名）であった。有害事象及び副作用共に、ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が明らかに高くなることはなく、プラセボ群と大きく変わらなかった。

表 2.5.5- 4　有害事象及び副作用の要約：海外短期（単剤療法）

Category	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
TEAEs	97 (58.1)	104 (63.4)	110 (65.9)	214 (64.7)
Death	0	0	0	0
Serious	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.0)	8 (2.4)
Discontinuation of Study Medication	9 (5.4)	11 (6.7)	9 (5.4)	20 (6.0)
Treatment-Related AEs	73 (43.7)	85 (51.8)	89 (53.3)	174 (52.6)
Death	0	0	0	0
Serious	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
Discontinuation of Study Medication	7 (4.2)	9 (5.5)	8 (4.8)	17 (5.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- 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（Li/VPA 併用療法）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 60.8%（203/334 名）、ルラシドン群で 67.2%（242/360 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 47.9%（160/334 名）、ルラシドン群で 57.8%（208/360 名）であった。有害事象及び副作用共に、ルラシドン群での発現割合はプラセボ群と大きく変わらなかった。

表 2.5.5- 5　有害事象及び副作用の要約：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Category	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
TEAEs	203 (60.8)	242 (67.2)
Death	0	0
Serious	5 (1.5)	7 (1.9)
Discontinuation of Study Medication	16 (4.8)	21 (5.8)
Treatment-Related AEs	160 (47.9)	208 (57.8)
Death	0	0
Serious	2 (0.6)	4 (1.1)
Discontinuation of Study Medication	11 (3.3)	18 (5.0)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- 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.

このように海外短期試験グループの比較に基づき、単剤療法と Li/VPA 併用療法でのルラシドンによる有害事象の発現状況に大きな違いはないことを確認した。

5.5.1.2　長期投与

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 69.5%（874/1258 名）、副作用の発現割合は 49.0%（617/1258 名）であった。

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	All LUR N=1258
TEAEs	874 (69.5)
Death	0
Serious	62 (4.9)
Discontinuation of Study Medication	86 (6.8)
Treatment-Related AEs	617 (49.0)
Death	0
Serious	17 (1.4)
Discontinuation of Study Medication	57 (4.5)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- 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- 7 に示した。有害事象の発現割合は 88.9%（177/199 名）、副作用の発現割合は 77.4%（154/199 名）であった。

表 2.5.5- 7　有害事象及び副作用の要約：国内長期（非盲検、1 年以上）

Category	All LUR N=199
TEAEs	177 (88.9)
Death	0
Serious	12 (6.0)
Discontinuation of Study Medication	40 (20.1)
Treatment-Related AEs	154 (77.4)
Death	0
Serious	6 (3.0)
Discontinuation of Study Medication	24 (12.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (J)
- 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- 8 に示した。有害事象の発現割合は 62.8%（510/812 名）、副作用の発現割合は 48.2%（391/812 名）であった。死亡した被験者が 2 名いたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5- 8　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=812
TEAEs	510 (62.8)
Death	2 (0.2)
Serious	24 (3.0)
Discontinuation of Study Medication	58 (7.1)
Treatment-Related AEs	391 (48.2)
Death	0
Serious	12 (1.5)
Discontinuation of Study Medication	47 (5.8)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- 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.

また BP-P3E-G256 試験の結果に基づき、先行試験で単剤療法に割り付けられた群と Li/VPA 併用療法の群でのルラシドン長期投与による有害事象の発現状況に大きな違いはないことを確認した（2.7.6.70 項）。

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。短期試験では、国内外問わずルラシドン投与でアカシジアや悪心の発現がよくみられ、それらの発現割合はプラセボより高く、低用量群より高用量群の方が高かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合はプラセボよりルラシドンの方が高く、重度のアカシジアや悪心はルラシドンでのみ発現した。ほとんどの事象は投与初期に発現した。また海外短期の比較に基づき、単剤療法と Li/VPA 併用療法での主な有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。長期試験でも、ルラシドン投与によるアカシジアや悪心の発現割合は高く、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、体重増加など初回発現の時期が幅広く明らかな傾向を捉えられなかった事象もあったが、これら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。なお、ルラシドン投与で発現した悪心はすべて非重篤であった。

国内外試験ともに性別、年齢別で明らかな傾向は捉えられなかったが、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験での実施国別評価では、国によって被験者数が大きく異なるため比較は難しいものの、被験者数が少なかった国を除くと、日本はルラシドンによる有害事象の発現割合が他国より高い傾向が捉えられた。しかし、BP-P3-J001 試験でプラセボでの発現割合も同様に他国より高かったことから、プラセボとの差で比較すると他国と大きく変わらなかった。

5.5.2.1　短期投与

国内短期（単剤療法）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- 9 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、アカシジア、悪心及び傾眠であった。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 5%以上発現割合の高かった事象はアカシジアで、低用量群より高用量群の方が高かった。

表 2.5.5- 9　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（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Number of subjects with any TEAE	77 (44.8)	97 (52.7)	98 (58.0)	195 (55.2)
胃腸障害				

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
悪心	10 (5.8)	12 (6.5)	20 (11.8)	32 (9.1)
嘔吐	3 (1.7)	5 (2.7)	4 (2.4)	9 (2.5)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	8 (4.7)	10 (5.4)	6 (3.6)	16 (4.5)
神経系障害				
アカシジア	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	64 (18.1)
傾眠	7 (4.1)	7 (3.8)	11 (6.5)	18 (5.1)
頭痛	15 (8.7)	5 (2.7)	9 (5.3)	14 (4.0)
パーキンソニズム	4 (2.3)	4 (2.2)	9 (5.3)	13 (3.7)
浮動性めまい	7 (4.1)	4 (2.2)	5 (3.0)	9 (2.5)
精神障害				
不眠症	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	13 (3.7)

- n (%)
- Studies: BP-P3-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（単剤療法）での主な有害事象の発現状況を表 2.5.5- 10 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、悪心、頭痛、アカシジア、不眠症、傾眠及び鎮静であった。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 5%以上高かった事象は悪心及びアカシジアで、いずれも低用量群より高用量群の方が高かった。

表 2.5.5- 10　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（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Number of subjects with any TEAE	97 (58.1)	104 (63.4)	110 (65.9)	214 (64.7)
胃腸障害				
悪心	13 (7.8)	17 (10.4)	29 (17.4)	46 (13.9)
口内乾燥	7 (4.2)	10 (6.1)	6 (3.6)	16 (4.8)
嘔吐	3 (1.8)	5 (3.0)	10 (6.0)	15 (4.5)
下痢	3 (1.8)	8 (4.9)	5 (3.0)	13 (3.9)
便秘	7 (4.2)	6 (3.7)	4 (2.4)	10 (3.0)
上腹部痛	4 (2.4)	5 (3.0)	2 (1.2)	7 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
疲労	8 (4.8)	3 (1.8)	5 (3.0)	8 (2.4)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	2 (1.2)	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (3.9)
臨床検査				
体重増加	6 (3.6)	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (2.4)
神経系障害				
頭痛	20 (12.0)	23 (14.0)	15 (9.0)	38 (11.5)
アカシジア	4 (2.4)	14 (8.5)	18 (10.8)	32 (9.7)
傾眠	6 (3.6)	7 (4.3)	11 (6.6)	18 (5.4)
鎮静	3 (1.8)	5 (3.0)	12 (7.2)	17 (5.1)
浮動性めまい	13 (7.8)	5 (3.0)	10 (6.0)	15 (4.5)
振戦	2 (1.2)	4 (2.4)	9 (5.4)	13 (3.9)
パーキンソニズム	2 (1.2)	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
精神障害				
不眠症	14 (8.4)	8 (4.9)	11 (6.6)	19 (5.7)
不安	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- 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（Li/VPA 併用療法）での主な有害事象の発現状況を表 2.5.5- 11 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した有害事象は、悪心、アカシジア、頭痛、傾眠、不眠症、振戦及び下痢であった。これらの事象のうちルラシドン群の方がプラセボ群より 5%以上高かった事象はアカシジア及び傾眠であった。

表 2.5.5- 11　主な有害事象（ルラシドン群で発現割合 2%以上）：海外短期（Li/VPA 併用療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Number of subjects with any TEAE	203 (60.8)	242 (67.2)
眼障害		
霧視	6 (1.8)	8 (2.2)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
胃腸障害		
悪心	34 (10.2)	50 (13.9)
下痢	20 (6.0)	22 (6.1)
嘔吐	4 (1.2)	14 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (1.5)	11 (3.1)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	7 (2.1)	13 (3.6)
臨床検査		
体重増加	4 (1.2)	10 (2.8)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	7 (2.1)	11 (3.1)
神経系障害		
アカシジア	17 (5.1)	39 (10.8)
頭痛	35 (10.5)	34 (9.4)
傾眠	12 (3.6)	31 (8.6)
振戦	16 (4.8)	26 (7.2)
浮動性めまい	16 (4.8)	16 (4.4)
パーキンソニズム	10 (3.0)	16 (4.4)
鎮静	5 (1.5)	9 (2.5)
精神障害		
不眠症	28 (8.4)	29 (8.1)
落ち着きのなさ	3 (0.9)	13 (3.6)
不安	14 (4.2)	9 (2.5)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- 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（単剤療法）での重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.2%（2/172 名）、

ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.6%（3/184 名）、80～120 mg/日群で 5.3%（9/169 名）と、プラセボ群と低用量群が同程度であったのに対し、高用量群の方が高かった。ルラシドン群合計での重度の有害事象は、アカシジア（0.6%）、悪心、嘔吐、傾眠及び不眠症（各 0.3%）であり、このうちアカシジア、悪心、傾眠及び不眠症は高用量群でのみ発現した。

海外短期（単剤療法）での重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 6.0%（10/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 10.4%（17/164 名）、80～120 mg/日群で 8.4%（14/167 名）であった。ルラシドン群合計で重度の有害事象は、アカシジア（2.1%）、頭痛及び不安（各 0.9%）などであった。重度のアカシジア及び不安はプラセボ群では発現しなかった。

海外短期（Li/VPA 併用療法）での重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群［4.5%（15/334 名）］とルラシドン群［7.5%（27/360 名）］で大きく変わらなかった。ルラシドン群での重度の有害事象は、不眠症（1.4%）、アカシジア（1.1%）、嘔吐（0.8%）、疲労及び頭痛（各 0.6%）などであった。

5.5.2.1.2　初回発現時期別

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（単剤療法）で事象別にみると、主な有害事象のうちアカシジアの初回発現は投与 8～14 日目がやや多く、悪心及び傾眠の初回発現は投与 1～7 日目が多かったが、その他の事象の初回発現の時期に明らかな傾向は認められなかった。アカシジア、悪心及び傾眠を含む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。

海外短期（単剤療法）で事象別にみると、主な有害事象のうち悪心、傾眠、不眠症、浮動性めまい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、その他の事象の初回発現は投与 1～21 日目が多い、又は明らかな傾向は認められず、悪心、傾眠、不眠症、浮動性めまい及びパーキンソニズムを含む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。

海外短期（Li/VPA 併用療法）で事象別にみると、主な有害事象のうち悪心、不眠症、パーキンソニズム及び浮動性めまいの初回発現は投与 1～7 日目が多く、その他の事象の初回発現の時期に明らかな傾向は認められず、悪心、不眠症、パーキンソニズム及び浮動性めまいを含む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。

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や前治療の有無による有害事象の発現状況に違いはなかった。年齢別では高齢者が非常に少なく評価できなかった。

BP-P3-J001 試験での国別の有害事象の発現割合は、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、ルラシドン群合計の被験者数が 20 名未満であった国を除くと、ウ

クライナの 36.4%（32/88 名）に対し日本は 70.6%（84/119 名）、ロシアは 51.5%（52/101 名）と違いが認められた。

5.5.2.2　長期投与

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- 12 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、悪心、頭痛、不眠症、傾眠、嘔吐、振戦、下痢及び体重増加で、そのうちアカシジアと悪心は 10%以上に発現した。

表 2.5.5- 12　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)	All LUR N=1258
Number of subjects with any TEAE	874 (69.5)
胃腸障害	
悪心	133 (10.6)
嘔吐	67 (5.3)
下痢	63 (5.0)
口内乾燥	27 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	32 (2.5)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	61 (4.8)
臨床検査	
体重増加	63 (5.0)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	31 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	26 (2.1)
神経系障害	
アカシジア	135 (10.7)
頭痛	125 (9.9)
傾眠	95 (7.6)
振戦	64 (5.1)
パーキンソニズム	44 (3.5)
鎮静	40 (3.2)
浮動性めまい	33 (2.6)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
精神障害	
不眠症	103 (8.2)
不安	55 (4.4)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- 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- 13 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、鼻咽頭炎、傾眠及び悪心であった。

表 2.5.5- 13　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)	All LUR N=199
Number of subjects with any TEAE	177 (88.9)
胃腸障害	
悪心	24 (12.1)
嘔吐	13 (6.5)
下痢	10 (5.0)
便秘	9 (4.5)
上腹部痛	7 (3.5)
流涎過多	5 (2.5)
腹部不快感	4 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疾患進行	14 (7.0)
倦怠感	7 (3.5)
発熱	5 (2.5)
口渇	5 (2.5)
疲労	4 (2.0)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	57 (28.6)
胃腸炎	6 (3.0)
臨床検査	
体重増加	17 (8.5)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
血中プロラクチン増加	9 (4.5)
体重減少	6 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.5)
心電図ＱＴ延長	5 (2.5)
血中トリグリセリド増加	4 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	
筋固縮	8 (4.0)
背部痛	5 (2.5)
神経系障害	
アカシジア	77 (38.7)
傾眠	30 (15.1)
頭痛	17 (8.5)
パーキンソニズム	17 (8.5)
ジストニア	10 (5.0)
ジスキネジア	9 (4.5)
振戦	8 (4.0)
浮動性めまい	7 (3.5)
精神障害	
不眠症	6 (3.0)
躁病	4 (2.0)
自殺念慮	4 (2.0)
生殖系および乳房障害	
不規則月経	4 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	7 (3.5)
そう痒症	4 (2.0)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (J)
- 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- 14 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、頭痛、悪心、不眠症及び不安であった。

表 2.5.5- 14　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=812
Number of subjects with any TEAE	510 (62.8)
胃腸障害	
悪心	58 (7.1)
嘔吐	33 (4.1)
下痢	24 (3.0)
口内乾燥	18 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	21 (2.6)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	39 (4.8)
尿路感染	20 (2.5)
臨床検査	
体重増加	28 (3.4)
神経系障害	
アカシジア	64 (7.9)
頭痛	61 (7.5)
パーキンソニズム	40 (4.9)
傾眠	37 (4.6)
振戦	37 (4.6)
浮動性めまい	22 (2.7)
鎮静	22 (2.7)
精神障害	
不眠症	50 (6.2)
不安	47 (5.8)
うつ病	37 (4.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- 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有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での重度の有害事象は、悪心、アカシジア及び不安（各 0.5%）、背部痛（0.4%）、頭痛及び不眠症（各 0.3%）、嘔吐、下痢、傾眠及び鎮静（各 0.2%）などであった。

国内長期（非盲検、1 年以上）での重度の有害事象は、疾患進行（3.0%）、アカシジア（1.5%）及び体重減少（0.5%）であった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での重度の有害事象は、アカシジア（1.2%）、うつ病（1.1%）、不安（0.7%）、不眠症（0.5%）、頭痛（0.4%）、パーキンソニズム（0.2%）などであった。

5.5.2.2.2　初回発現時期別

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発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月）で事象別にみると、主な有害事象のうち体重増加の初回発現は投与 13～24 週目が多かったが、その他の事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、体重増加を含む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。

国内長期（非盲検、1 年以上）で事象別にみると、ルラシドン群で 5%以上に発現した有害事象のうち頭痛及び嘔吐の初回発現は投与 1～24 週目、体重増加及び疾患進行の初回発現は投与 1～36 週目、その他の事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、頭痛、嘔吐、体重増加及び疾患進行を含む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。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）で事象別にみると、主な有害事象のうち頭痛及び鼻咽頭炎の初回発現の時期に明らかな傾向は認められず、尿路感染及び口内乾燥の初回発現は投与 1～24 週目が多かったが、その他の事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、頭痛、鼻咽頭炎、尿路感染及び口内乾燥を含む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。

5.5.2.2.3　部分集団

短期試験と同様、いずれの試験グループでもルラシドン群で性別や前治療の有無による有害事象の発現状況に違いはなかった。年齢別では、海外長期（非盲検、6 ヵ月）で 65 歳以上［23.5%（4/17 名）］のパーキンソニズムの発現割合が 65 歳未満［4.5%（36/795 名）］より高い結果もみられたが、高齢者自体が非常に少ないため、このパーキンソニズムを含めた有害事象の発現状況は年齢別では評価できないと考えられた。

BP-P3-J002 試験での国別の有害事象の発現割合は、短期試験と同様、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、ルラシドン群合計の被験者数が 20 名未満であった国を除くと、ウクライナの 59.0%（69/117 名）に対し日本は 82.4%（164/199 名）、ロシ

アは 63.6%（82/129 名）と違いが認められた。

5.5.3　死亡

死亡した被験者は 2 名でいずれも BP-P3E-G256 試験であった。内訳は自殺既遂が 1 名、交通事故が 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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重篤な有害事象を表 2.5.5- 15 に示した。

表 2.5.5- 15　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（単剤療法）	疾患進行、腱断裂、躁病、パニック発作、自殺念慮及び自殺企図
海外短期（単剤療法）	うつ病、パニック発作、HIV 感染、皮下組織膿瘍、足骨折及び下肢静止不能症候群
海外短期（Li/VPA 併用療法）	うつ病、自殺念慮、疾患進行、アナフィラキシーショック、企図的過量投与、希死念慮を有するうつ病及び血管浮腫
長期投与	
国内長期（非盲検、6 ヵ月）	うつ病、躁病、疾患進行、自殺念慮、自殺企図、足関節部骨折、激越、双極 1 型障害、抑うつ症状、双極性障害、痙攣発作、故意の自傷行為など
国内長期（非盲検、1 年以上）	疾患進行、アカシジア、精神運動亢進、アルコール症、躁病、自殺企図など
海外長期（非盲検、6 ヵ月）	うつ病、希死念慮を有するうつ病、躁病、自殺企図、自殺念慮、自殺既遂など

各試験グループのルラシドン群で発現した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 2.7.4.2.1.4-B 項又は 2.7.6 項参照のこと）。

国内短期（単剤療法）では、パニック発作及び自殺企図の各 1 件（いずれも 80～120 mg/日群）であった。パニック発作は入院の後消失し、自殺企図は投与中止後 13 日の時点で未回復であった。

海外短期（単剤療法）では、うつ病及びパニック発作が 20～60 mg/日群で各 1 件、下肢静止不能症候群が 80～120 mg/日群で 1 件あった。うつ病とパニック発作は入院の後回復し、下肢静止不能症候群は加療の後に回復した。

海外短期（Li/VPA 併用療法）では、うつ病、疾患進行、希死念慮を有するうつ病及び血管浮腫が各 1 件あった。うつ病、疾患進行、希死念慮を有するうつ病は入院の後に回復、血管浮腫は加療の後に回復した。

国内長期（非盲検、6 ヵ月）では、うつ病が 6 件、自殺念慮及び双極性障害が各 2 件、

躁病、自殺企図、腹痛、激越、抑うつ症状、急性精神病、虫垂炎、喘息、幻聴、幻視、低カリウム血症及び故意の自傷行為が各 1 件であった。

国内長期（非盲検、1 年以上）では、疾患進行が 2 件、躁病、アカシジア、血中カリウム減少、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、乳酸アシドーシス及び体重減少が各 1 件であった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では、うつ病が 5 件、希死念慮を有するうつ病及び躁病が各 2 件、自殺念慮、自殺企図及び大うつ病が各 1 件であった。

5.5.5　投与中止に至った有害事象

短期試験で、ルラシドン群合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、国内短期（単剤療法）では悪心、アカシジア、疾患進行及び嘔吐、海外短期（単剤療法）ではアカシジア及びうつ病、海外短期（Li/VPA 併用療法）では疾患進行、悪心及び自殺念慮であった。

長期試験では、国内長期（非盲検、6 ヵ月）では疾患進行、アカシジア、悪心、嘔吐及び躁病など、国内長期（非盲検、1 年以上）では疾患進行、アカシジア、不眠症、躁病、自殺念慮及び自殺企図など、海外長期（非盲検、6 ヵ月）ではアカシジア、うつ病、不安、体重増加及び躁病などであった。

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（2.7.4.2.1.6-B 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及び精神障害関連の項で述べた。

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。また、本剤の開始用量や漸増方法は、アカシジアの発現状況を踏まえ添付文書（案）で規定する。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（単剤療法）では、ルラシドンによる発現割合はプラセボより高く、低用量群より高用量群の方が高かった。2.5.5.5.2-B 項で述べたとおり、ルラシドンによるアカシジアの発現割合は比較的高かった。錐体外路症状関連のほとんどの有害事象は軽度又は中等

度で、重度の事象にはアカシジアや落ち着きのなさがあった。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。これらの傾向は海外短期（単剤療法）や海外短期（Li/VPA 併用療法）も同様であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）も、短期試験と同様に重症度はほぼ軽度又は中等度であり、重度の事象はアカシジアが最も多かった（2.7.4.2.1.6.1.1.2-B 項）。初回発現は投与初期が多かった。これらの傾向は海外長期（非盲検、6 ヵ月）も同様であった。

以上のように、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、用量が高い方が発現割合は高い傾向がある。中でも、ルラシドンによるアカシジアの発現割合は比較的高かった。いずれの試験グループでも、ルラシドンで発現したアカシジアの重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。国内の短期及び長期試験グループでは、重度のアカシジアが合計 10 名に見られ（2.7.4.2.1.6.1-B 項）、2 名は未回復、8 名はルラシドンの減量や投与中止、抗パーキンソン病薬の併用などで軽快又は回復した。このように、ルラシドンによりアカシジアは発現するもののおおむね対処可能と考えられた。

なお、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の報告もあり、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。

また、ルラシドンの開始用量と漸増方法は、国内試験の BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験でのアカシジアの発現状況を踏まえ、以下のとおり、添付文書（案）で、20 mg/日から投与を開始し、患者の症状を見ながら慎重に 20 mg/日ずつ漸増すると規定する。

ルラシドンの双極性障害のうつ症状に対する有効性は、BP-P3-J001 試験で 20 mg/日から認められた（2.5.4.3-B 項及び 2.7.3.3.5-B 項）。一方、前述の通り BP-P3-J001 試験で低用量群より高用量群の方がアカシジアの発現割合は高く、BP-P3-J002 試験では、漸増なしにルラシドン 60 mg/日で投与を開始した被験者群（PBO-LUR）の投与 7 日以内のアカシジアの発現割合は、20 mg/日から漸増した被験者群（NR-LUR）より明らかに高かった（表 2.5.5-16）。以上より安全性を考慮して開始用量は 20 mg/日とする。

表 2.5.5- 16　アカシジアの発現状況（投与開始 7 日以内、安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ELEVATE EXT PBO-LUR N=132	ELEVATE EXT LUR20-LUR N=152	ELEVATE EXT LUR80-LUR N=129	ELEVATE EXT NR-LUR N=82
Number of subjects with any TEAE	29(22.0)	34(22.4)	10(7.8)	24(29.3)
神経系障害	19(14.4)	12(7.9)	5(3.9)	5(6.1)
アカシジア	11(8.3)	5(3.3)	1(0.8)	0

- n(%)
- 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 discontinuations.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- 投与開始後 7 日以内に発現した有害事象を集計した

BP-P3-J001 試験のアカシジアの発現割合を最頻投与量別にみると、20 mg/日（7.1%）より高用量の 40～120 mg/日（11.4～37.1%）の方がアカシジアの発現割合は高く、中でも 40 mg/日（23.8%）と 80 mg/日（37.1%）は高かった（表 2.5.5- 17）。これは 40 mg/日や 80 mg/日が、当該試験の低用量群、高用量群それぞれでの 20 mg/日からの最初の増量目標となる用量であり、いずれも速やかに強制増量したために、投与開始後 2～3 週後にアカシジアが高頻度に発現したと考えられる。したがって漸増方法として、患者の症状をみながら慎重に漸増する旨を明記し、増量幅は BP-P3-J001 試験で規定した 20 mg/日とする。

表 2.5.5- 17　BP-P3-J001 試験での最頻投与量別の有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団：全体・6 週）［発現例数（%）］

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg	120 mg	Total
Number of Subjects	70	42	76	70	44	51	353
With One or More TEAE	36(51.4)	26(61.9)	39(51.3)	4.4(62.9)	26(59.1)	27(52.9)	198(56.1)
アカシジア	5(7.1)	10(23.8)	9(11.8)	26(37.1)	5(11.4)	9(17.6)	64(18.1)

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TE = Treatment-Emergent.
Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within 7 days (within 14 days for SAEs and deaths) after treatment discontinuation in the double-blind phase or through the date of last double-blind dose for subjects continuing into the extension study.
Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.

5.5.6.2　代謝系有害事象

5.5.6.2.1　体重増加関連

短期試験では国内外ともにルラシドンによる発現割合はプラセボと同程度であり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）や海外長期（非盲検、6 ヵ月）、海外短期（Li/VPA 併用療法）で重度の体重増加や食欲亢進がみられ、いくつかの事象で投与を中止した。これら以外は軽度又は中等度であった。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（単剤療法）では、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。重症度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、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（単剤療法）や海外短期（Li/VPA 併用療法）も同様であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）も、短期試験と同様に重症度はほぼ軽度又は中等度で、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。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（44.0%）は、7%未満であった被験者（8.2%）と比べて非常に高く、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（非盲検、6 ヵ月）も同様の傾向を示した。このように、代謝系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

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）で重度の乳酸アシドーシスと中等度の意識消失が各 1 名に発現した。乳酸アシドーシスは重篤であったものの投与を継続し回復した。意識消失は非重篤で投与を中止した。その他はいずれの試験グループでも関連事象は発現しなかった。このように、糖尿病性昏睡関連の有害事象は低く、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

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）で重度の高トリグリセリド血症及び脂質異常症が各 1 名にみられたものの非重篤で投与を継続した。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。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、糖尿病性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で体重はほぼ変化しなかった（2.5.5.6-B 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こと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

すべての試験グループのルラシドン群で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

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）で、重度の血栓症閉塞性血管炎が 1 名に、中等度の血栓性静脈炎及びラクナ梗塞が各 1 名に発現したが、いずれも非重篤で投与は継続された。その他はいずれの試験グループでもルラシドン群での発現はなかった。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

すべての試験グループのいずれの群でも関連事象は発現しなかった。

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）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）で重度の痙攣発作及び失神が各 1 名にみられ、痙攣発作は重篤であったが治験薬との因果関係は否定された。失神は非重篤で投与は継続された。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。ルラシドンの双極性障害うつを対象とした臨床試験で発現した痙攣発作は治験薬との因果関係は否定されたが、海外製造販売後で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

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）や海外長期（非盲検、6 ヵ月）、海外短期（単剤療法）で重度のリビドー減退や乳房痛、無オルガズム症、高プロラクチン血症がみられたがいずれも非重篤で投与は継続された。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。このように、本剤によって血中プロラクチン値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。

5.5.6.5　悪性症候群関連

国内短期（単剤療法）では、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。重症度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、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（単剤療法）や海外短期（Li/VPA 併用療法）も同様であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）も、短期試験と同様に重症度はほぼ軽度又は中等度で、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をみても同様であった。これらの傾向は海外長期（非盲検、6 ヵ月）も同様であった。

このように、悪性症候群関連の発現割合は低く、短期試験ではプラセボと同程度であり、本剤によって悪性症候群のリスクが高くなる可能性は低いと考えられたものの、海外製造販売後で悪性症候群や意識消失の重篤な報告があった。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

いずれの国内試験でも無顆粒球症の発現はなく海外試験も同様であった。国内短期（単剤療法）では好中球減少症がプラセボ群に発現し、国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）では好中球減少症や白血球減少症がルラシドン群で 1～2 名に発現した。海外試験グループでは発現しなかった。すべて軽度又は中等度で重篤なものはなかった。

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、疲労及び過眠症であった。国内短期（単剤療法）では、ルラシドンによる鎮静関連の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であった。重症度はほぼ軽度又は中等度で、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（単剤療法）や海外短期（Li/VPA 併用療法）ではルラシドン群の方がプラセボ群より発現割合はやや高かったが、その他の傾向は国内短期（単剤療法）と同様であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）も、短期試験と同様に重症度はほぼ軽度又は中等度で、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をみても同様であった。これらの傾向は海外長期（非盲検、6 ヵ月）も同様であった。

このように、ルラシドン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、海外の短期試験でプラセボより発現割合はやや高い傾向も捉えられた。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（単剤療法）では、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。2.5.5.5.2-B 項で述べたとおりルラシドン投与で不眠症や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。躁や軽躁はルラシドン投与で 1～3 件でありプラセボと同程度であった。精神障害関連の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、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（単剤療法）や海外短期（Li/VPA 併用療法）も同様であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）も、短期試験と同様に重症度はほぼ軽度又は中等度で、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をみても同様であった。これらの傾向は海外長期（非盲検、6 ヵ月）も同様であった。

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- 18 に示した。すべての試験グループのルラシドン投与で数名程度の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（2.7.4.2.1.6.14-B 項）。

表 2.5.5- 18　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
短期投与	
国内短期（単剤療法）	自殺念慮及び自殺企図（それぞれ 20～60 mg/日群、80～120 mg/日群が各 1 名）であった。いずれの事象も重篤であり、自殺企図は治験薬との因果関係が否定されなかった。
海外短期（単剤療法）	発現しなかった。

海外短期（Li/VPA 併用療法）	自殺念慮（4 名）、希死念慮を有するうつ病（1 名）及び企図的過量投与（1 名）であった。このうち 2 名の自殺念慮、希死念慮を有するうつ病及び企図的過量投与（各 1 名）は重篤であり、希死念慮を有するうつ病は治験薬との因果関係が否定されなかった。
長期投与	
国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）	自殺念慮（11 名）、自殺企図（7 名）、故意の自傷行為（3 名）及び自傷念慮（1 名）であった。このうち 5 名の自殺念慮、6 名の自殺企図、1 名の故意の自傷行為は重篤であり、2 名の自殺念慮、1 名の自殺企図及び故意の自傷行為は治験薬との因果関係が否定されなかった。
海外長期（非盲検、6 ヵ月）	自殺念慮（5 名）、希死念慮を有するうつ病（2 名）、自殺企図（2 名）及び自殺既遂（1 名）であった。このうち 1 名の自殺念慮、各 2 名の希死念慮を有するうつ病及び自殺企図、1 名の自殺既遂は重篤であり、各 1 名の自殺念慮及び自殺企図、2 名の希死念慮を有するうつ病は治験薬との因果関係が否定されなかった。

このようにルラシドン投与によって双極性障害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。加えて、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 4)]、自殺・自傷関連行動のリスクが高い集団であることから、抗うつ剤に一般的な注意喚起として、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を記載する。

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、パニック発作、怒り及び攻撃性であった。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く、低用量群より高用量群の方が高かった。怒りは海外短期（Li/VPA 併用療法）でルラシドン群 1 名に、攻撃性は海外長期（非盲検、6 ヵ月）でルラシドン群 1 名に発現し、いずれも重度ではなく非重篤であり投与は継続された。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、国内外共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、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、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。

5.6.3　躁転のリスク評価

国内短期（単剤療法）の BP-P3-J001 試験でのルラシドン群［20～60 mg/日群 3.3%（6/184 名）、80～120 mg/日群 1.2%（2/169 名）］の割合は低く、プラセボ［1.2%（2/172 名）］と同程度であった。海外短期（単剤療法）の BP-P3-G236 試験、及び海外短期（Li/VPA 併用療法）の BP-P3-G235 試験と BP-P3-G292 試験も同様、ルラシドン群の割合は低くプラセボと同程度であった（2.7.4.4.5.2-B 項）。このようにルラシドンによる躁転のリスクは低いと考えられた。

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

各試験グループについて実施した 65 歳未満と 65 歳以上の年齢別の集計では、65 歳以上の高齢者が非常に少なく評価できないと考えられた（2.5.5.5.2.1.3-B 項、2.5.5.5.2.2.3-B 項）。なお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-B 項）。したがって添付文書（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

双極 I 型障害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。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患者に対し、ルラシドンの未変化体の 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機能障害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-B 項）。なお、双極性障害患者を対象とした薬物相互作用検討試験は実施していない。

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双極性障害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 4 名で、このうち 2 名はルラシドンの投与を受けた被験者であった。2 名のうち 1 名は子宮外妊娠により自然流産した可能性が考えられた。別の 1 名は、羊水が早期破裂したため入院し、その 2 日後にオキシトシンにより分娩を誘発し妊娠 21 週で男児を出産したが、死産（心拍なし）であった。

非臨床試験の生殖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

双極性障害を対象とした臨床試験ではルラシドンを最大 120 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 120 mg/日を超えるルラシドンの過量投与は、海外で 1

名に報告された。過量投与が報告された 1 名（BP-P3-J296 試験）は 3[redacted]歳の女性で、投与 27 日目（発現時用量 40 mg/日、divalproex の併用投与）にルラシドン（被験者によると 160 mg）及び divalproex を過量服薬し、重度の自殺企図と判断された（2.7.4.2.1.4.1.2-B 項）。自殺企図のため、治験薬の投与が中止され、投与中止後 5 日目に自殺企図は回復した。自殺企図の治験薬との因果関係は否定された。

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　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

双極性障害は気分・感情・意欲が過度に変化する気分障害の一つで、異常な高揚感、開放感及び苛立ちを中核症状とする「躁病エピソード」又は「軽躁病エピソード」と、抑うつ気分及び興味・喜びの喪失を中核症状とする「大うつ病エピソード」を繰り返す。勤労世代で有病率が高く、双極性障害患者では問題行動や就業困難のために社会機能及び QOL が低下する。また、双極性障害の再発率は高く、再発を繰り返すことで罹病期間は長期化する。そのうえ、自殺率も高いため、双極性障害は心理的・社会的損失が大きい疾患である。双極性障害の中でうつ状態が占める期間は躁状態や軽躁状態より長く、特にうつ状態での社会機能、QOL の低下及び自殺は問題となっている。このため、うつ状態を確実に治療することは重要である。

6.1.2 現行の治療

双極性障害の治療目標は日常生活に支障がなく職場復帰や社会復帰できることであり、薬物療法が治療の基本である。躁症状と異なり、うつ症状に対する治療選択肢は限られており、国内で承認されているのはオランザピンとクエチアピン徐放錠の 2 剤のみである。うつ症状の寛解には中核症状の改善が肝要であり、更に社会機能改善効果まで認められることが求められる。しかし、オランザピンは周辺症状に対する効果は示されたものの中核症状に対する効果が明確ではなく、国内外の臨床試験で社会機能改善効果を評価していない。また、クエチアピンは中核症状を含めてうつ症状全般を改善するものの、国内承認用量は 300 mg/日の 1 用量のみで用量調節が困難であり、その用量での社会機能改善効果について海外臨床試験で一貫した結果が得られていない。

そのうえ、オランザピンとクエチアピンは代謝系副作用が問題となる。代謝系副作用は当該症状の増悪又は関連疾患の発症に繋がり、長期的には心血管疾患のリスク因子となりこれら疾患による死亡リスクを高める。代謝系副作用は現行治療の不満な点にも挙げられている。

更に、双極性障害は寛解しても再発しやすいうえに、うつ症状を寛解しても社会機能の改善までに時間がかかることから、薬剤の長期投与が必要である。しかし、双極性障害では服薬アドヒアランスの低下につながる副作用として体重増加、傾眠や鎮静が報告されており、オランザピンやクエチアピンではこれらの副作用の発現割合が高い。また、眠気は業務遂行能力に影響するため、傾眠や鎮静の副作用は社会復帰も妨げる。このように、既存薬には長期投与を難しくし、社会復帰を困難にする副作用があるものの、他に治療選択肢がないために、患者の状況を見ながら投与せざるを得ないのが現状である。

以上より、双極性障害のうつ症状、とりわけ中核症状に有効で社会機能改善効果があり、安全性上の懸念が少なく、急性期から維持期まで長期にわたり継続して使える薬剤が望まれている。

6.2　ベネフィット

6.2.1　うつ症状全般及び中核症状に対する効果

日本人での双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドン単剤での有効性を、国際共同試験である BP-P3-J001 試験で検証した。主要評価項目には投与 6 週後のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量を用いた。ルラシドン 20～60 mg/日群はプラセボ群に対し MADRS 合計スコアの有意な改善を示し、有効性が検証された一方、80～120 mg/日群では有効性が検証されなかった［ルラシドン 20～60 mg/日群とプラセボ群との差：－2.9（調整 p=0.007）、ルラシドン 80～120 mg/日群とプラセボ群との差：－2.0（調整 p=0.057）、MMRM］（2.5.4.3.1.1-B 項）。また、副次評価項目として CGI-BP-S（Depression）を評価した。投与 6 週後の CGI-BP-S（Depression）変化量のルラシドン 20～60 mg/日群とプラセボ群との差は－0.40 であり、プラセボ群と比べてルラシドン 20～60 mg/日群で有意な改善を示した（p=0.002、MMRM）（2.5.4.3.1.2-B 項）ことから、実臨床においてもルラシドンによる治療効果を発揮できるものと考えられた。また、全集団と日本人の結果を比較したところ、日本人でもおおむね全集団と類似した結果が得られた（2.5.4.3.3-B 項）ことから、全集団の結果に基づき日本人の有効性を評価することは妥当であると考えられた。

同じくルラシドン単剤での有効性を検討した海外試験である BP-P3-G236 試験では、投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ－4.6 及び－4.6 であり、プラセボ群に対するルラシドン 20～60 mg/日群、80～120 mg/日群の有効性が検証された（共に調整 p<0.001、MMRM）（2.5.4.3.1.1-B 項）。また、ルラシドン群はプラセボ群に対し CGI-BP-S（Depression）スコアを有意に改善した［ルラシドン 20～60 mg/日群とプラセボ群との差：－0.69（調整 p<0.001）、ルラシドン 80～120 mg/日群とプラセボ群との差：－0.57（調整 p<0.001、MMRM）］（2.5.4.3.1.2-B 項）。

以上、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験の結果から、ルラシドン 20～60 mg/日は、双極性障害のうつ症状に対して、国内試験、海外試験いずれにおいても一貫して有効であることが確認され、日本人での有効性が示された。

なお、ルラシドン 20～120 mg/日の Li/VPA 併用下の有効性は海外試験である BP-P3-G235 試験で検証された（2.5.4.3.1-B 項）。海外では、BP-P3-G236 試験の結果と合わせて、ルラシドンは単剤と Li/VPA 併用療法の両方で承認されており、最新の複数の海外治療ガイドラインでルラシドンは双極性障害のうつ症状に対する第一選択薬に推奨されている[文献 1)-3)]。

双極性障害のうつ症状は多様な症状からなり、うつ症状の寛解には中核症状の改善が肝要である。MADRS は、中核症状の 6 項目（外見に表出される悲しみ、言語で表現された悲しみ、内的緊張、制止、感情を持てないこと、悲観的思考：MADRS-6 サブスケールスコア）及び周辺症状の 4 項目（睡眠減少、食欲減退、集中困難、自殺思考）の計 10 項目の評価スケールに基づいてうつ状態を評価する。MADRS の各評価項目に対するルラシドン

の効果を検討し、ルラシドンのうつ症状に対する効果の傾向を調べた。BP-P3-J001 試験においてルラシドン 20～60 mg/日群は評価項目別で食欲減退、集中困難、自殺思考は改善しなかったものの、MADRS-6 サブスケールスコアの各項目と睡眠減少でプラセボ群に対する改善を示した（2.7.3.3.2.1.2-B 項）。MADRS-6 サブスケールスコアについてもルラシドン 20～60 mg/日群でプラセボ群に対する改善がみられた（p=0.001、MMRM）（2.5.4.3.1.1-B 項）。

このように、ルラシドンは中核症状を確実に治療することで双極性障害のうつ症状を改善することが示唆された。

6.2.2　社会機能障害に対する効果

双極性障害の治療目標は日常生活に支障がなく職場復帰又は社会復帰できることである。そのため、患者の自己評価により社会機能障害を評価する SDS はルラシドンの臨床的意義を示す重要な評価指標と考えた。BP-P3-J001 試験において、ルラシドン 20～60 mg/日群の投与 6 週後（LOCF）の SDS 合計スコア変化量はプラセボ群に対して大きかった（p=0.037、ANCOVA）（2.5.4.3.2-B 項）。更に、ルラシドン 20～60 mg/日群の SDS response の割合（SDS 合計スコアが 12 以下となった被験者の割合）はプラセボ群と比べて高かった（p=0.005、Fisher's exact test）（2.7.3.2.1.7-B 項）。ルラシドンによる社会機能改善効果は海外試験である BP-P3-G236 試験でも示されており（2.7.6.68 項）、ルラシドンの社会機能障害に対する効果は国内外で一貫して認められた。

また、うつ症状に加え不安症状も社会機能障害に寄与する[文献 4)]。双極性障害では不安症状の併存率が高く[文献 4)]、不安症状は双極性障害の予後不良因子と知られる[文献 5)]。そこで、HAM-A 合計スコアを指標として不安症状を評価した。BP-P3-J001 試験においてルラシドン 20～60 mg/日群でプラセボ群と比べて投与 6 週後（LOCF）の HAM-A 合計スコア変化量は大きかった（p=0.016、ANCOVA）（2.7.3.2.2.1.9-B 項）。これは BP-P3-G236 試験でも示されており（2.7.6.68 項）、ルラシドンの不安症状に対する効果は国内外で一貫して認められた。

6.2.3　長期にわたる有効性が示された

ルラシドンの長期投与による有効性を確認するために、BP-P3-J002 試験（日本以外：28 週間、日本：52 週間）を実施した。MADRS 合計スコアは低い値で維持され、ルラシドンのうつ症状に対する効果の減弱は認められなかった（2.5.4.3.4.1-B 項）。YMRS 合計スコアも長期投与試験のベースラインから増加せず、躁症状の悪化も認められなかった。HAM-A 合計スコアや SDS 合計スコアも維持されていたことから、ルラシドンによる不安症状や社会機能障害に対する効果が持続することも示された（2.7.3.3.2.2.3-B 項及び 2.7.3.3.2.2.5-B 項）。よって、ルラシドンの長期投与時の有効性が確認された。海外試験である BP-P3E-G256 試験でも同様の結果で国内外で一貫した結果が認められ、更には Li/VPA 併用下での長期にわたる有効性も合わせて示された（2.7.6.70 項）。

なお、双極性障害は再発しやすいため、長期投与においてうつ状態の寛解のみならず再

発・再燃リスクが低いことも重要である。BP-P3-J296 試験では最新エピソードがうつ病、躁病、軽躁病、混合性の患者を対象にルラシドン 20～80 mg/日の再発・再燃抑制効果を評価した。プラセボ群と比べてルラシドン群の再発・再燃までの時間の有意な延長は認められなかった（p=0.078、層別 Cox ハザードモデル）ものの、最新エピソードがうつ病の被験者でルラシドンは優れた再発・再燃抑制効果を示した（p=0.039、層別 Cox ハザードモデル）（2.5.4.3.4.2-B 項）。また、日本人でのルラシドン 20～120 mg/日の再発・再燃抑制効果を探索的に評価した BP-P3-J002 試験では、BP-P3-J296 試験と比較可能な集団において再発・再燃割合は低かった。このように、ルラシドンは長期投与時の再発・再燃リスクが低い可能性が示唆され、この結果はルラシドンの長期投与試験での効果が持続することを支持するものと考えられた。

以上から、ルラシドンの長期にわたる有効性が示された。

6.2.4　代謝系副作用及び心血管系疾患のリスクが低い

非定型抗精神病薬の副作用として体重増加、糖代謝異常や脂質代謝異常といった代謝系副作用が問題となる[文献 6)]。双極性障害患者は代謝系疾患の併発割合や心血管系疾患リスクが高いと報告されており、これらの副作用は合併症の増悪や死亡につながる[文献 7)-9)]。

代謝系有害事象のルラシドン投与による発現割合は全般的に低く、臨床上大きな問題となる事象の報告はなく、代謝系の安全性リスクを上げる可能性は低いと考えられた（2.5.5.5.6.2-B 項）。更に、心臓障害、突然死、血栓症、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象でもルラシドンによる懸念はなく、投与前後の心電図検査で臨床的に意味のある変動はなかったことから、ルラシドンの心臓障害・心血管系に対する明らかな影響は認められなかった（2.5.5.5.6-B 項）。

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

6.2.5　体重増加、鎮静及び傾眠リスクが低いため、治療を継続しやすい

双極性障害患者では継続的な治療が必要であるものの服薬アドヒアランスは低い。既存の治療薬による体重増加、鎮静及び傾眠は、服薬アドヒアランスの低下を招き、治療継続を妨げる要因に挙げられる[文献 10)-11)]。

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）や海外長期（非盲検、6 ヵ月）、海外短期（Li/VPA 併用療法）で重度の体重増加や食欲亢進がみられたものの（2.5.5.5.6.2.1-B 項）、国内外を問わず短期・長期試験共にルラシドンによる投与終了時の体重の変化量に大きな変動はみられなかった（2.5.5.6.2-B 項）。このことから、ルラシドンによる体重への明らかな影響は認められなかった。

また、鎮静関連として発現した有害事象は傾眠、鎮静、疲労及び過眠症であった（2.5.5.5.6.7-B 項）。国内短期（単剤療法）ではルラシドンによる鎮静関連の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、傾眠のリスクが高いクエチアピン徐放錠［発現割合が

41.90%（国内検証試験のクエチアピン 150 mg 群と 300 mg 群の合計：106 例/253 例）[文献 12)]より低かった。また、重症度はほぼ軽度又は中等度で、国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）でも同様であった。

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

6.2.6　3 用量で用量を調整可能である

国内外のプラセボ二重盲検比較対照試験及び長期投与試験からルラシドンは 20 mg～60 mg/日で有効性及び安全性が示されており、3 用量で調整可能である。これにより、各々の患者の症状に応じて有効性と安全性のバランスがよい用量を選択できると共に、安易な薬剤の切り替えや多剤併用を避けることができると考えた。

6.3　リスク

6.3.1　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連の有害事象は国内短期（単剤療法）でルラシドン投与による発現割合はプラセボより高く、低用量群より高用量群の方が高かった（2.5.5.5.6.1-B 項）。錐体外路症状関連のほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度の事象にはアカシジアや落ち着きのなさがあった。国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）も短期試験と同様に、重症度はほぼ軽度又は中等度で、重度の事象はアカシジアが最も多かった。これら国内試験の傾向は海外試験と同様であった。

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

なお、実施した臨床試験においては遅発性ジスキネジアの発現割合は低く重度の報告はなかった。しかし、遅発性ジスキネジアは持続的かつ難治性の不随意運動であり、発現した場合は、まず抗精神病薬の減量又は中止を検討する必要があることから、添付文書（案）では、遅発性ジスキネジアの症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮する旨を注意喚起する。加えて、抗精神病薬での一般的な注意喚起として、パーキンソン病患者では錐体外路症状が悪化するおそれがある旨を記載する（2.5.5.5.6.1-B 項）。

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

6.3.2　自殺関連有害事象

ルラシドン投与による自殺関連有害事象の発現状況に明らかな懸念はなく、自殺念慮と

自殺行動の重症度を評価する C-SSRS の結果から自殺リスクが増加する傾向も認められなかった（2.5.5.5.6.9-B 項）。

短期投与［国内短期（単剤療法）、海外短期（単剤療法）、海外短期（Li/VPA 併用療法）］、長期投与［国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）］でいずれも自殺関連の有害事象はルラシドン群で数名程度報告され、プラセボ群も同様であった。C-SSRS の評価においてルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられたものの、プラセボ群と同様であった。国内外の短期投与試験及び国内長期投与試験（非盲検、6 ヵ月及び 1 年以上）では投与後の自殺既遂はなく、海外長期（非盲検、6 ヵ月）で 1 名にあったが、治験薬との因果関係が否定された。

このように、ルラシドン投与によって、自殺・自傷関連行動のリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。しかし、実際にルラシドンを投与した患者での自殺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、更に双極性障害患者は自殺・自傷関連行動のリスクが高い集団であることを踏まえ、添付文書（案）では自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者では症状を悪化させるおそれがある旨、加えて、双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合には、患者の状態や病態に応じて適切に用量調節を行う旨などを注意喚起する（2.5.5.5.6.9-B 項）。

6.3.3　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-B 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　ベネフィット・リスク評価

6.4.1　既存の抗精神病薬との有効性及び安全性の比較

国内外問わず、双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドンの有効性及び安全性を評価した臨床試験では、対照薬又は参照薬として他の抗精神病薬を設定しなかったため、ルラシドンの有効性及び安全性プロファイルを、既存の抗精神病薬と直接比較することは難しい。しかし、ルラシドンの国内での双極性障害治療薬としての臨床的位置づけを知ることは非常に重要と考え、以下に、BP-P3-J001 試験のルラシドン 20～60 mg/日の成績と、国内で「双極性障害のうつ症状の改善」で承認を取得しているオランザピン[文献 13)-14)]とクエチアピン徐放錠[文献 12),15)]の国内検証試験の成績と比較した結果を述べる。

6.4.1.1　うつ症状に対する効果の比較

ルラシドン 20～60 mg/日、オランザピンとクエチアピン徐放錠の MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S（Depression）スコアの変化量を比較した。ルラシドン 20～60 mg/日群の投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量の effect size は 0.328（2.5.4.3.1.1-B 項）であり、オランザピン（0.22 [文献 13)]）とクエチアピン徐放錠の effect size［0.224、文献 12)の値を用いて算出］と同等以上であった。CGI-BP-S（Depression）の変化量の effect size もルラシドン 20～60 mg/日群で 0.353（2.5.4.3.1.2-B 項）であり、オランザピン［0.165、文献 13)の値を用いて算出］とクエチアピン徐放錠［0.148、文献 12)の値を用いて算出］を上回った。

以上のことから、ルラシドン 20～60 mg/日による双極性障害のうつ症状の改善はオランザピンやクエチアピン徐放錠と遜色なく、臨床的意義は大きいと考えた。

次に、多様な症状を示す双極 I 型障害のうつ症状に対する効果の傾向を、MADRS 各項目スコア及び MADRS-6 サブスケールスコアにより比較した。クエチアピン徐放錠については国内検証試験でこれらのスコアが評価されていないので比較を行わなかった。ルラシドン 20～60 mg/日は MADRS-6 サブスケールスコアの各項目と睡眠減少を改善した（2.7.3.3.2.1.2-B 項及び 2.7.3.3.2.1.3-B 項）。一方、オランザピンは MADRS 合計スコア及び MADRS-6 サブスケールスコアではプラセボと比べて有意な改善が認められたが、評価項目別でみると、中核症状以外の睡眠減少と食欲減退に著効することが報告されている[文献 13)]。このことから、ルラシドンは、体重増加に影響を及ぼすことなく、うつ症状の中核症状を改善すると考えられる。

このように、ルラシドンは他剤と同等の有効性を示すことに加えて、中核症状を改善することが示唆された。

6.4.1.2　ベネフィット/リスクのバランスの比較

双極性障害のうつ症状の改善においてルラシドン 20～60 mg/日、オランザピンとクエチアピン徐放錠のベネフィット/リスクのバランスについて、NNT［number needed to treat：治療必要数（1 人の治療効果を得るために必要な人数、薬剤群の Responder の割合からプラセボ群の Responder の割合を引いた値の逆数）］、NNH［number needed to harm：害必要数

（1 人に有害事象が発生するために必要な人数であり、薬剤群とプラセボ群の有害事象の発現割合の差の逆数）］、LHH（likelihood to be helped or harmed：NNH/NNT）[文献 16)]を用いて比較した（表 2.5. 6-1）。LHH は NNH を NNT で割った値であり、治療により期待する有効性（ベネフィット）と、その治療によりもたらされる安全性（リスク）とのバランスを定量的に評価できる指標と考えられ、広く使用されている[文献 16)]。なお、NNT は「MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合」、NNH は「有害事象による治験中止割合」又は「有害事象それぞれの発現割合」とし、LHH 算出では使用した各 NNH や NNT の重みづけの違いを考慮しなかった。個々の有害事象として NNH は抗精神病薬でよくみられるアカシジア（中枢関連）、体重増加（代謝関連）、傾眠（覚醒関連）、悪心と便秘（消化器関連）について算出した［文献 14)及び 15)の値を用いて算出］。

ルラシドン、オランザピン、クエチアピン徐放錠の NNT はそれぞれ 7、11、12 で大きな違いはなかった。NNH は 100 を超えていれば薬剤での発現割合がプラセボと大きく変わらないと考えられる。今回検討した個々の有害事象の中で NNH が 0～100 未満の項目として、ルラシドンは体重増加及びアカシジア、オランザピンとクエチアピン徐放錠ではこれらに加えて傾眠、便秘が挙げられ、ルラシドンと既存薬で安全性の懸念に違いがある可能性が示された。3 剤間で LHH が数値として比較可能であったのはアカシジアと体重増加であった。それぞれの LHH について、体重増加はルラシドンでオランザピン、クエチアピン徐放錠より高く、アカシジアについては同程度であったことから、ルラシドンがオランザピン、クエチアピン徐放錠と比べてベネフィット/リスクのバランスに優れていることが示唆された。

以上より、国内既承認薬と比べ、ルラシドン 20～60 mg/日を双極性障害のうつ症状治療に用いるベネフィットはリスクを上回ると考えられた。なお、用量範囲が 20～120 mg/日である海外試験成績を含めたメタ解析でも、この考えを支持する結果が得られている[文献 17)]。

表 2.5. 6-1　ルラシドン、オランザピン、クエチアピン徐放錠の国内検証試験成績に基づいた NNT、NNH、LHH の算出

算出値	算出対象	ルラシドン	オランザピン	クエチアピン徐放錠
		20～60 mg/日	5～20 mg/日	300 mg/日
		6 週間	6 週間	8 週間
NNT	≥50% improvement of MADRS total score from baseline	7	11	12
NNH	Discontinuation due to AE	-124 注)	88	17
	Akathisia	16	35	17
	Somnolence	-377 注)	10	3
	Weight increased	96	8	23
	Nausea	142	-38 注)	-174 注)
	Constipation	-880 注)	39	17
LHH	Discontinuation due to AE	NA 注)	8.00	1.42
	Akathisia	2.29	3.18	1.42
	Somnolence	NA 注)	0.91	0.25
	Weight increased	13.71	0.73	1.92
	Nausea	20.29	NA 注)	NA 注)
	Constipation	NA 注)	3.55	1.42

注）NNH は有害事象による治験中断割合又は有害事象の発現割合が薬剤投与群よりプラセボ群で大きかったときに負の値となる

NA：NNT、NNH のどちらかが負の値であれば LHH は評価できない

6.4.2　結論

双極性障害の治療目標は日常生活に支障がなく､職場復帰や社会復帰できることである。双極性障害の病相の中でうつ状態が罹病期間の大半を占め、社会機能、QOL の低下及び自殺はうつ状態で特に問題になる。しかし、うつ症状に対する治療選択肢は限られており、本邦で承認されているのはオランザピンとクエチアピン徐放錠のみである。これらの薬剤はうつ症状の中核症状又は社会機能障害に対する効果が明確でないだけでなく、臨床上問題となる代謝系副作用に加えて傾眠や鎮静のリスクが高いため、長期投与が難しく、社会復帰を困難にしている。このため、双極性障害のうつ症状、とりわけ中核症状に有効で社会機能改善効果があり、安全性上の懸念が少なく、急性期から維持期まで長期にわたり継続して使える薬剤が望まれている。

BP-P3-J001 試験において､日本人での双極性障害のうつ症状に対するルラシドン 20～60 mg/日の有効性が検証された。また、ルラシドンがうつ症状の中核症状に有効で、不安症状や社会機能障害を改善することを確認できた｡継続投与試験である BP-P3-J002 試験でルラシドンを長期投与したときにこれらの効果が持続することが示された。安全性プロファイルもこれまでの海外試験と同様、大きな問題はなかった。したがって、ルラシドンは日本人においても双極性障害のうつ症状に有効で、代謝系副作用のリスクが低く、また長期投与での安全性上の懸念が少ない薬剤であると考えられた。また、体重増加のみならず鎮静や傾眠のリスクが低いため治療を継続しやすく、社会復帰もしやすいと考えられる。更に、ルラシドンは、3 用量で用量を調整可能であるため、患者の症状に合わせて用量を最

適化できると共に､安易な薬剤の切り替えや多剤併用を避けることができると考えられた。ルラシドンで見出された安全性の懸念については、添付文書（案）で注意喚起することで管理可能と考えた。

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

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

申請する効能・効果、用法・用量

【効能・効果（案)】

双極性障害におけるうつ症状の改善

【用法・用量（案)】

通常､成人にはルラシドン塩酸塩として 20 mg を 1 日 1 回食後経口投与により開始する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、1 日量は 60 mg を超えないこと。

なお、審査を踏まえて、以下のとおり変更することとした。

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 20～60 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

なお、開始用量は 20 mg、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 60 mg を超えないこと。

7. 参考文献

【2.5.1 で使用した参考文献】

1) 政府統計の総合窓口ホームページ; 患者調査: 平成 26 年患者調査. 閲覧（報告書非掲載表）. 96 総患者数、傷病基本分類別. 厚生労働省.
2) ストレスと健康・全国調査 2013-2015（世界精神保健日本調査セカンド）ホームページ; 精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究:世界精神保健日本調査セカンド　総合研究報告書.
3) Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. J Nerv Ment Dis. 1993 Apr;181(4):238-45. 【5.4.01-B】
4) 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 20;143(1-3):16-26. 【5.4.02-B】
5) Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. Bipolar Disord. 2013 Aug;15(5):457-90. 【5.4.03-B】
6) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002 Jun;59(6):530-7. 【5.4.04-B】
7) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003 Mar;60(3):261-9. 【5.4.05-B】
8) MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2000 May;101(5):374-81. 【5.4.06-B】
9) Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1995 Nov;152(11):1635-40. 【5.4.07-B】
10) Ostacher MJ, Nierenberg AA, Iosifescu DV, Eidelman P, Lund HG, Ametrano RM, et al. Correlates of subjective and objective burden among caregivers of patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2008 Jul;118(1):49-56. 【5.4.08-B】
11) 公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団ホームページ; 報告書一覧. 平成24年度（2012） 国内基盤技術調査報告書「気分障害に関する医療ニーズ調査」.
12) 佐藤靖, 古郡規雄. 双極性障害の薬物療法. カレントテラピー. 2017;35(5):425-9. 【5.4.09-B】
13) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会. 日本うつ病学会治療ガイドライン I 双極性障害 2017. 2017. 【5.4.10-B】
14) Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression.

Br J Psychiatry. 2012 Nov;201(5):376-82. 【5.4.11-B】

15) Thase ME, Macfadden W, Weisler RM, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol. 2006 Dec;26(6):600-9. 【5.4.12-B】

16) Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). J Clin Psychiatry. 2010 Feb;71(2):150-62. 【5.4.13-B】

17) McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et. al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). J Clin Psychiatry. 2010 Feb;71(2):163-74. 【5.4.14-B】

18) Murasaki M, Koyama T, Kanba S, Takeuchi M, Shimizu Y, Arita E, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. Psychopharmacology(Berl). 2018 Oct;235(10):2859-69. 【5.4.15-B】

19) Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21(11):911-36. 【5.4.16-B】

20) Bech P. Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants? CNS Drugs. 2005;19(4):313-24. 【5.4.17-B】

21) Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. Hum Psychopharmacol. 2008 Mar;23(2):95-105. 【5.4.18-B】

22) Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. Harv Rev Psychiatry. 2014 Nov-Dec;22(6):363-6. 【5.4.19-B】

23) 厚生労働省 独立行政法人労働者健康福祉機構. 改訂心の健康問題により休業した労働者の職場復帰支援の手引. 2013.

24) 5 章 抗精神病薬. In: 仙波 純一, 松浦 雅人,太田 克也訳. 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. 【5.4.20-B】

25) 仙波 純一. 双極スペクトラム概念の問題点を考える. 精神神経学雑誌. 2011;113(12):1200-8. 【5.4.21-B】

26) 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. 【5.4.22-B】

27) 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. 【5.4.23-B】

28) Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. World J Biol Psychiatry. 2017 Mar 7:1-11. 【5.4.24-B】

29) Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014 Feb;171(2):169-77. 【5.4.25-B】

30) Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014 Feb;171(2):160-8. 【5.4.26-B】

31) Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2016 Jun;30(6):495-553. 【5.4.27-B】

32) Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Feb 1;20(2):180-95. 【5.4.28-B】

33) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97-170. 【5.4.29-B】

【2.5.4 で使用した参考文献】

1) 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号.

2) Bech P, Tanghoj P, Andersen HF, Overo K. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. Psychopharmacology. 2002 Aug;163(1):20-5. 【5.4.30-B】

【2.5.6 で使用した参考文献】

1) Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol.

2016 Jun;30(6):495-553. 【5.4.27-B】

2) Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Feb 1;20(2):180-95. 【5.4.28-B】

3) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Fery BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97-170. 【5.4.29-B】

4) Pavlova B, Perlis RH, Alda M, Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2015 Aug;2(8):710-7. 【5.4.31-B】

5) Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry. 2004 Dec;161(12):2222-9. 【5.4.32-B】

6) Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21(11):911-36. 【5.4.16-B】

7) Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. Am J Psychiatry. 2013 Mar;170(3):265-74. 【5.4.33-B】

8) Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. Bipolar Disord. 2009 Sep;11(6):657-62. 【5.4.34-B】

9) Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. Acta Psychiatr Scand. 2008 Jul;118(1):4-18. 【5.4.35-B】

10) Kemp DE. Managing the side effects associated with commonly used treatments for bipolar depression. J Affect Disord. 2014 Dec;169 Suppl 1:S34-44. 【5.4.36-B】

11) Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. Harv Rev Psychiatry. 2014 Nov-Dec;22(6):363-6. 【5.4.19-B】

12) Murasaki M, Koyama T, Kanba S, Takeuchi M, Shimizu Y, Arita E, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. Psychopharmacology(Berl). 2018 Oct;235(10):2859-69. 【5.4.15-B】

13) Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression.

Br J Psychiatry. 2012 Nov;201(5):376-82. 【5.4.11-B】

14) ClinicalTrials.gov ホームページ; Olanzapine Treatment of Patients With Bipolar I Disorder. NCT00510146. Eli Lilly and Company.

15) ClinicalTrials.gov ホームページ; A Study to Evaluate the Efficacy of FK949E in Bipolar Disorder Patients With Major Depressive Episodes. NCT01725308. Astellas Pharma Inc.

16) Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. Int J Clin Pract. 2013 May;67(5):407-11. 【5.4.37-B】

17) Hagi K, Nosaka T, Pikalov A, Loebel A. A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Treatments in Bipolar Depression in Randomized Controlled Trials. 20th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders (ISBD2018). 【5.4.38-B】