ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性
（統合失調症）

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 背景及び概観 8
1.1 概要 8
1.2 試験デザイン 15
1.2.1 試験デザイン 15
1.2.2 対象 15
1.2.3 投与方法、投与期間、投与量 26
1.2.4 対照薬又は参照薬の設定及び投与量 30
1.2.5 併用薬 31
1.2.6 試験開始後の入院管理に関する規定 32
1.2.7 有効性の評価方法 32
1.2.7.1 主な有効性の評価項目 32
1.2.7.2 主な評価項目の解析方法 37
1.2.7.3 有効性の評価尺度 40
2. 個々の試験結果の要約 45
2.1 国内で実施した試験 45
2.1.1 P2-J016 試験（資料番号：5.3.5.2.01） 45
2.1.2 PK-J017 試験（資料番号：5.3.3.2.01） 45
2.1.3 P2-J001 試験（資料番号：5.3.5.1.03） 45
2.1.4 P2E-J036 試験（資料番号：5.3.5.2.02） 46
2.1.5 LTS-J048 試験（資料番号：5.3.5.2.03） 47
2.1.6 P3-J002 試験（資料番号：5.3.5.1.01） 47
2.1.7 P3-J056 試験（資料番号：5.3.5.1.02） 48
2.1.8 P3E-J057 試験（資料番号：5.3.5.2.10） 49
2.1.9 P3-J066 試験（資料番号：5.3.5.1.17） 50
2.1.10 P3E-J067 試験（資料番号：5.3.5.2.11） 51
2.2 海外で実施した試験 51
2.2.1 P2-G006 試験（資料番号：5.3.5.1.09） 51
2.2.2 P2-G049 試験（資料番号：5.3.5.1.10） 52
2.2.3 P2E-G174 試験（資料番号：5.3.5.1.11） 53
2.2.4 P2-G196 試験（資料番号：5.3.5.1.12） 54
2.2.5 P2E-G199 試験（資料番号：5.3.5.2.07） 54
2.2.6 P2-G254 試験（資料番号：5.3.5.1.13） 55
2.2.7 P3-G229 試験（資料番号：5.3.5.1.04） 55
2.2.8 P3E-G229 試験（資料番号：5.3.5.2.04） 56
2.2.9 P3-G231 試験（資料番号：5.3.5.1.05） 57

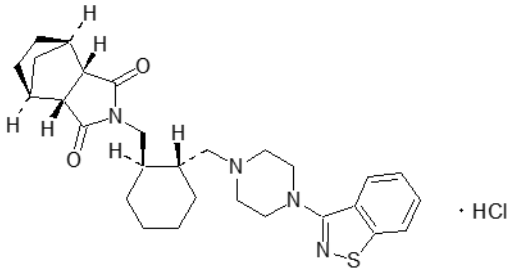
2.2.10 P3E-G231 試験（資料番号：5.3.5.2.05）.....58
2.2.11 P3-G233 試験（資料番号：5.3.5.1.06）.....58
2.2.12 P3E-G234 試験（資料番号：5.3.5.1.07）.....59
2.2.13 LTS-G237 試験（資料番号：5.3.5.1.08）.....60
2.2.14 LTSE-G237 試験（資料番号：5.3.5.2.06）.....61
2.2.15 SWT-G289 試験（資料番号：5.3.5.1.14）.....62
2.2.16 SWTE-G290 試験（資料番号：5.3.5.2.08）.....62
2.2.17 MTN-G238 試験（資料番号：5.3.5.1.15）.....63
2.2.18 MTNE-G307 試験（資料番号：5.3.5.2.09）.....64
2.2.19 LDHD-G303 試験（資料番号：5.3.5.1.16）.....65

3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....66
3.1 試験対象集団.....66
3.1.1 被験者の内訳.....66
3.1.1.1 国内で実施した試験.....66
3.1.1.2 海外で実施した試験.....72
3.1.2 解析対象集団の内訳.....82
3.1.2.1 国内で実施した試験.....82
3.1.2.2 海外で実施した試験.....83
3.1.3 人口統計学的基準値の特性.....87
3.1.3.1 国内で実施した試験.....87
3.1.3.2 海外で実施した試験.....92
3.1.4 その他の基準値の特性.....103
3.1.4.1 国内で実施した試験.....103
3.1.4.2 海外で実施した試験.....119
3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....136
3.2.1 統合失調症の精神症状に対する効果.....136
3.2.1.1 PANSS.....136
3.2.1.2 BPRS.....209
3.2.1.3 CGI-S.....213
3.2.2 統合失調症の不安／抑うつ症状に対する効果.....228
3.2.3 患者の Quality of Life（QOL）に対する効果.....242
3.3 部分集団における結果の比較.....249
3.3.1 実施国.....249
3.3.2 背景因子.....251

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....257
4.1 用法.....257

4.2 用量.....257
4.2.1 ルラシドンの日本人統合失調症患者での有効性.....257
4.2.2 開始用量.....258
4.2.3 維持用量.....261
4.2.4 最大用量.....261
4.3 用法・用量（案）.....274
5. 効果の持続、耐薬性.....276
5.1 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量.....276
5.2 時期別中止理由.....282
5.3 維持療法での再発抑制効果.....284
5.4 治療継続期間.....288
5.5 他剤から変更後の治療中止割合.....297
6. 付録.....299

【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： 

本項で示した module 5 は統合失調症を対象としたもので、特記しない限り M5 番号の末尾は「-S」である。

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC_{0-48}	Area under the concentration-time curve from 0 to 48 hours	0～48 時間までの濃度-時間曲線下面積
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia	―
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	全般印象評価尺度－重症度
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement	全般印象評価尺度－改善度
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断と統計マニュアル
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版 改訂版
ENR	―	早期ノンレスポンダー
EQ-5D-3L	Euroqol-5 Dimensions-3 Levels	―
ER	―	早期レスポンダー
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICD-10	The 10th revision of the International Classification of Diseases	国際疾病分類第 10 版
ITT	Intent-to-treat (analysis set)	―
LOCF	Last Observation Carried Forward	―
LS mean	Least square mean	最小二乗平均
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モントゴメリー･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
mITT	modified intent-to-treat	―
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定型の混合モデル（法）
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire	―
NOS	Not otherwise specified	NOS（MedDRA 用語）
NSA-16	16-item Negative Symptom Assessment (scale)	―
OLZ	Olanzapine	オランザピン
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度

略号	省略しない表現	日本語
QOL	Quality of Life	—
QTP	Quetiapine	クエチアピン
QWB-SA	Quality of Well-Being Scale, Self Administered Version	—
REML	Restricted maximum likelihood (estimation)	制約付最尤法
RIS	Risperidone	リスペリドン
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error (of Mean)	（算術平均の）標準誤差
ZIP	Ziprasidone	ジプラシドン

1. 背景及び概観

1.1 概要

ルラシドンの統合失調症に対する有効性を検討する目的で実施した試験は、国内 10 試験（短期投与 6 試験及び長期投与 4 試験；表 2.7.3. 1-1）及び海外 19 試験（短期投与 9 試験及び長期投与 10 試験；表 2.7.3. 1-2）の計 29 試験である。

国内 10 試験の内訳は、プラセボ対照短期投与試験が P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 の 3 試験、その他の短期投与試験が P2-J001、P2-J016 及び PK-J017 の 3 試験、長期投与試験が LTS-J048、P2E-J036（P2-J001 試験の継続長期投与試験）、P3E-J057（P3-J056 の継続長期投与試験）及び P3E-J067（P3-J066 の継続長期投与試験）の 4 試験である。

海外 19 試験の内訳は、プラセボ対照短期投与試験が P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049 及び LDHD-G303 の 7 試験、その他の短期投与試験が P2-G254 及び SWT-G289 の 2 試験、実薬対照長期投与試験が P3E-G234（P3-G233 の継続長期投与試験）及び LTS-G237 の 2 試験、メンテナンス試験の MTN-G238 試験、その他の長期投与試験が P3E-G229、P3E-G231、P2E-G199、P2E-G174、LTSE-G237、SWTE-G290 及び MTNE-G307（それぞれ P3-G229、P3-G231、P2-G196、P2-G049、LTS-G237、SWT-G289 及び MTN-G238 試験の継続長期投与試験）の 7 試験である。

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

表 2.7.3. 1-1　有効性を検討する目的で実施した国内試験一覧

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分	資料番号
短期	JEWEL 試験 P3-J066	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	478 [ITT]	LUR 40 mg/日：245、Placebo：233	評価	5.3.5.1.17-S
	Pan-Asia 追加 P3 試験 P3-J056	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	439 [mITT] 450 [ITT]	[mITT]LUR 40 mg/日：145、80 mg/日：152、Placebo：142 [ITT]LUR 40 mg/日：148、80 mg/日：154、Placebo：148	評価	5.3.5.1.02-S
	Pan-Asia P3 試験 P3-J002	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	447 [FAS]	LUR 40 mg/日：125、80 mg/日：129 Placebo：129、RIS 4 mg/日：64	評価	5.3.5.1.01-S
	国内 P2b 試験 P2-J001	無対照、ランダム化、二重盲検	8 週	195 [FAS]	LUR 20 mg/日：65、40 mg/日：72、80 mg/日：58	評価	5.3.5.1.03-S
	国内 P2a 試験 P2-J016	無対照、非盲検	8 週	65 [FAS]	LUR 20-80 mg/日：65	評価	5.3.5.2.01-S
	国内患者 PK 試験 PK-J017	無対照、非盲検	8 週	18 [FAS]	LUR 20-80 mg/日：18	評価	5.3.3.2.01
長期	国内追加長期試験 LTS-J048	無対照、非盲検	52 週	174 [FAS]	LUR 40-120 mg/日：174	評価	5.3.5.2.03-S
	国内 P2b 継続長期試験 P2E-J036 [P2-J001]	無対照、非盲検	52 週 [b)]	99 [FAS]	LUR 20-120 mg/日：99	評価	5.3.5.2.02-S
	Pan-Asia 追加 P3 継続長期試験 P3E-J057 [P3-J056]	無対照、非盲検	26 週	281 [ITT]	LUR 40-80 mg/日：281	評価	5.3.5.2.10-S

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分	資料番号
	JEWEL 継続試験 P3E-J067 [P3-J066]	無対照、非盲検	12 週	287 [ITT]	LUR 40-80 mg/日：287	評価	5.3.5.2.11-S

下線：有効性評価に用いた主な試験
FAS：最大の解析対象集団、ITT：Intent-to-treat 解析対象集団、mITT：modified Intent-to-treat 解析対象集団、
LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
a) 継続長期投与試験の場合のみ記載
b) 先行試験からの通算投与期間

表 2.7.3. 1-2　有効性を検討する目的で実施した海外試験一覧

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分	資料番号
短期	海外 P3（Pearl#1）試験 P3-G229	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	489 [ITT]	LUR 40 mg/日：122、80 mg/日：119、120 mg/日：124、Placebo：124	評価	5.3.5.1.04-S
	海外 P3（Pearl#2）試験 P3-G231	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	473 [ITT]	LUR 40 mg/日：119、120 mg/日：118 Placebo：114、OLZ 15 mg/日：122	評価	5.3.5.1.05-S
	海外 P3（Pearl#3）試験 P3-G233	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	482 [ITT]	LUR 80 mg/日：125、160 mg/日：121 Placebo：120、QTP 600 mg/日：116	評価	5.3.5.1.06-S
	海外 P2a 試験 P2-G006	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	145 [ITT]	LUR 40 mg/日：49、120 mg/日：47 Placebo：49	評価	5.3.5.1.09-S
	海外 P2 試験 P2-G196	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	180 [ITT]	LUR 80 mg/日：90 Placebo：90	評価	5.3.5.1.12-S
	海外 P2b 試験 P2-G049	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	349 [ITT]	LUR 20 mg/日：71、40 mg/日：65、80 mg/日：70 Placebo：71、HAL 10 mg/日：72	参考	5.3.5.1.10-S
	海外 LDHD 試験 LDHD-G303	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	6 週	411 [ITT]	LUR 20 mg/日：101、80-160 mg/日：198、 Placebo：112	評価	5.3.5.1.16-S
	海外ジプラシドン対照試験 P2-G254	実薬対照、ランダム化、二重盲検	3 週	301 [ITT]	LUR 120 mg/日：150 ZIP 160 mg/日：151	参考	5.3.5.1.13-S

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分	資料番号
	海外スイッチング試験 SWT-G289[c)]	ランダム化、非盲検	6 週	235 [ITT]	LUR 40-40/40-120 mg/日：69、40-80/40-120 mg/日：85、80-80/40-120 mg/日：81	参考	5.3.5.1.14-S
長期	海外 P3（Pearl#3）継続長期試験 P3E-G234[d)] [P3-G233]	実薬対照、ランダム化、二重盲検	12 ヵ月	256 [ITT]	LUR 40-160 mg/日：184 QTP 200-800 mg/日：72	評価	5.3.5.1.07-S
	海外 P3（Pearl safety）試験 LTS-G237	実薬対照、ランダム化、二重盲検	12 ヵ月	608 [ITT]	LUR 40-120 mg/日：410 RIS 2-6 mg/日：198	評価	5.3.5.1.08-S
	海外メンテナンス試験[f)] MTN-G238	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	非盲検期：12~24 週 二重盲検期：28 週	285 [ITT]	非盲検期：LUR 40-80 mg/日 二重盲検期：LUR 40-80 mg/日：144 Placebo：141	評価	5.3.5.1.15-S
	海外 P3（Pearl#1）継続長期試験 P3E-G229[d)] [P3-G229]	無対照、非盲検	24 ヵ月[b)]	250 [Safety]	LUR 40-120 mg/日：250	参考	5.3.5.2.04-S
	海外 P3（Pearl#2）継続長期試験 P3E-G231[d)] [P3-G231]	無対照、非盲検	8 ヵ月[b)]	246 [Safety]	LUR 40-120 mg/日：246	参考	5.3.5.2.05-S
	海外 P2 継続長期試験 P2E-G199[d) e)] [P2-G196]	無対照、非盲検	12 ヵ月	59 [Safety]	LUR 80 mg/日：59	参考	5.3.5.2.07-S
	海外 P2b 継続長期試験 P2E-G174[e)] [P2-G049]	無対照、ランダム化、非盲検（投与量は盲検）	6 ヵ月	98 [Safety]	LUR 20 mg/日：32、40 mg/日：33、80 mg/日：33	参考	5.3.5.1.11-S

短期/長期	試験略名 試験略号 ［先行試験］[a)]	試験デザイン	投与期間	解析対象被験者数（名） ［解析対象集団］		区分	資料番号
	海外 P3（Pearl safety）継続長期試験 LTSE-G237[d)] [LTS-G237]	無対照、非盲検	18 ヵ月[b)]	223 [Safety]	LUR 40-120 mg/日：223	参考	5.3.5.2.06-S
	海外スイッチング継続長期試験 SWTE-G290[d)] [SWT-G289]	無対照、非盲検	30 週[b)]	144 [ITT]	LUR 40-120 mg/日：144	参考	5.3.5.2.08-S
	海外メンテナンス継続長期試験 MTNE-G307 [MTN-G238]	無対照、非盲検	12 週	191 [Safety]	LUR 40-80 mg/日：191	参考	5.3.5.2.09-S

下線：有効性評価に用いた主な試験

ITT：Intent-to-treat 解析対象集団、Safety：安全性解析対象集団

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

a) 継続長期投与試験の場合に記載

b) 先行試験からの通算投与期間

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

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

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

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

臨床的有効性の検討の経緯

海外では、第 3 相試験の P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験を実施し、ルラシドン 40～160 mg/日の統合失調症に対する有効性が検証されている。

ルラシドンの統合失調症に対する有効性を検討する患者対象試験として、まず、米国で前期第 2 相用量設定試験（P2-G006 試験）を実施した。P2-G006 試験の結果を受けて、日本では前期第 2 相用量設定試験（P2-J016 試験）を実施した。P2-J016 試験でルラシドンの有効性が示唆されたことから、用量反応関係を検討する目的で日本では後期第 2 相試験（P2-J001 試験）を実施した。P2-J001 試験の結果に基づき、第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-J002 試験）を国際共同試験として実施した。P3-J002 試験ではルラシドンのプラセボに対する優越性は検証されず、本試験ではルラシドンの有効性評価に最適な集団を集積できなかったためと考えられた。したがって、ルラシドンのプラセボに対する優越性を検証する目的で追加の第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-J056 試験；ルラシドン 40 及び 80 mg/日群）を国際共同試験として実施した。P3-J056 試験の主要な解析対象集団とした modified Intent-to-treat population（mITT）（2.7.3.1.2.7.2 項）では、ルラシドン 40 mg/日群の p 値は有意水準と等しく、ルラシドン 80 mg/日群ではプラセボに対して改善傾向が認められたものの、有意な差ではなかった。一方、開鍵後に実施した ITT での追加解析で、40 mg/日群、80 mg/日群共にプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。このように P3-J056 試験の結果には頑健性がなく、要因分析の結果から、本試験でもルラシドンの有効性評価に最適な集団が十分に集積できなかったためと考えられた。したがって、新たな第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-J066 試験；ルラシドン 40 mg/日群）を実施するにあたっては、海外でルラシドンの有効性が検証された P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験と可能な限り同じ選択・除外基準を用いることとした。P3-J066 試験は国際共同試験として実施し、ルラシドンのプラセボに対する優越性が検証された。

また、海外では臨床推奨用量を下回る用量（20 mg/日）を含めた LDHD-G303 試験を実施した。

抗精神病薬の投与は一般的に長期にわたることが予想されるため、ルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、日本では、国内 P2-J001 試験の継続長期投与試験（P2E-J036 試験）、第 2 相長期投与試験（LTS-J048 試験）、P3-J056 及び P3-J066 試験の継続長期投与試験（P3E-J057 及び P3E-J067 試験）を実施した。

統合失調症の治療ではしばしば抗精神病薬が変更されることから[文献 1)]、前治療抗精神病薬からルラシドンに切り替えたときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、非盲検の短期投与試験（SWT-G289 試験）を米国で実施した。

また、ルラシドンによる維持療法での有効性を検討する目的で、再発抑制効果を評価する海外メンテナンス試験（MTN-G238 試験）を実施した。

1.2　試験デザイン

1.2.1　試験デザイン

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

海外 19 試験のうち、3 つの第 2 相試験（P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験）及び 4 つの第 3 相試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）は、プラセボ対照ランダム化二重盲検デザインであった。P2-G254 試験及び長期投与試験である LTS-G237 試験は、実薬対照ランダム化二重盲検デザインであった。SWT-G289 試験は、最初の 2 週間に用法・用量が異なる 3 つのルラシドン群（ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群）を設定した、ランダム化非盲検デザインであった。

継続長期投与試験に該当する海外 8 試験のうち、P3E-G234 試験はランダム化二重盲検デザインであったが、その他の 7 試験は非盲検デザインであった。

海外 MTN-G238 試験はプラセボ対照ランダム化二重盲検デザインであり、ランダム化及び二重盲検期の前に、ルラシドンを漸増漸減法で 12～24 週間投与する非盲検期を設定した。MTN-G238 試験の継続長期投与試験である MTNE-G307 試験では、先行試験を完了した被験者、先行試験の治験実施計画書の再発基準を満たす再発が認められた被験者、治験依頼者が先行試験を中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた被験者を対象にルラシドンを投与した。

1.2.2　対象

国内試験の対象疾患は、10 試験すべてで「統合失調症」とした。また、海外試験の対象疾患は、第 3 相及び第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049、LDHD-G303 の 7 試験）並びに海外メンテナンス試験（MTN-G238 試験）とそれらの継続長期投与試験（P3E-G229、P3E-G231、P3E-G234、P2E-G199、P2E-G174 及び MTNE-G307 試験の 6 試験）でも、国内試験と同じく「統合失調症」とした。これら以外の安全性及び忍容性の検討を主目的とした海外試験（P2-G254、LTS-G237 及び SWT-G289 試験の 3 試験）とその継続長期投与試験（LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験の 2 試験）では、対象疾患を「統合失調症」又は「統合失調感情障害」とした。

(1)　統合失調症の診断基準

国内 P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験及び継続長期投与の 2 試験（P3E-J057 及び P3E-J067）、並びにすべての海外試験では、統合失調症の診断基準に DSM-IV（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edision）[文献 2)]又は DSM-IV-TR（DSM-IV, Text

Revision）（以下、DSM-IV／DSM-IV-TR と表記）を使用した。

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。2000 年に発表された DSM-IV-TR は、1994 年に発表された DSM-IV のテキスト改訂版であり、統合失調症の診断基準は DSM-IV から変更されていない。国内 10 試験のうち、先述の 5 試験に先立ち実施した P2-J001、P2-J016、PK-J017、LTS-J048 及び P2E-J036 試験では、ICD-10（The 10th revision of the International Classification of Diseases）[文献 3)]を使用していた。ICD は、異なる国や地域から異なる時点で集計された死亡や疾病のデータの体系的な記録、分析、解釈及び比較を行うため、世界保健機関憲章に基づき世界保健機関（WHO）が作成した分類であり、ICD-10 は 1990 年の第 43 回世界保健総会で採択され、世界的に使用されている。日本では、統計法に基づく統計調査に使用されるほか、医学的分類として医療記録の管理等に活用されていることから、国内で実施する第 2 相試験で診断基準として採用することとした。

DSM-IV／DSM-IV-TR 及び ICD-10 による統合失調症の診断基準を表 2.7.3. 1-3 に示した。それぞれの前版からの改訂担当者が互いに緊密に協調して改訂した結果、両診断基準は類似している。両診断基準の主な違いは、ICD-10 では障害持続に関する規定がないのに対し、DSM-IV／DSM-IV-TR では 6 ヵ月以上の障害持続を診断基準の 1 つとしている点である。ICD-10 を診断基準に用いた国内 5 試験に参加した患者のほとんどは罹病期間が 1 年以上であった（表 2.7.3. 3-33、表 2.7.3. 3-34 及び表 2.7.3. 3-35）ことから、これらの診断基準で選択された患者集団には大きな差異がないと考えられる。

表 2.7.3. 1-3　DSM-IV／DSM-IV-TR 及び ICD-10 による統合失調症の診断基準

DSM-IV／DSM-IV-TR	ICD-10
(A) 特徴的症状：以下のうち 2 つ（又はそれ以上）、各々は 1 ヵ月の期間（治療が成功した場合はより短い）、ほとんどいつも存在： (1) 妄想 (2) 幻覚 (3) 解体した会話 (4) ひどく解体した又は緊張病性の行動 (5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、又は意欲の欠如 注： 妄想が奇異なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するか、又は 2 つ以上の声が互いに会話しているものであるときには、基準 A の症状を 1 つ満たすだけでよい。	以下の (a) ～ (d) のうち明らかな症状が少なくとも 1 つ（十分に明らかでなければ 2 つ以上）、あるいは (e) ～ (h) のうち少なくとも 2 つの症状が、1 ヵ月以上の期間、ほとんどいつも明らかに存在： (a) 考想化声、考想吹入あるいは考想奪取、考想伝播 (b) 支配される、影響される、あるいは抵抗できないという妄想で、身体や四肢の運動や特定の思考、行動あるいは感覚に明らかに関連づけられているもの、及び妄想知覚 (c) 患者の行動にたえず注釈を加えたり、仲間たちの間で患者のことを話題にしたりする幻声、あるいは身体のある部分から発せられるという他のタイプの幻声 (d) 宗教的あるいは政治的な身分、超人的な力や能力といった、文化的に不適切かつ全く不可能な、他のタイプの持続的な妄想（たとえば、天候をコントロールできるとか別世界の宇宙人と交信しているといったもの等） (e) どのような種類であれ、持続的な幻覚が、明らかな感情的内容を欠いた浮動性の妄想か部分的な妄想、あるいは持続的な支配観念を伴ったり、あるいは数週間か数ヵ月間毎日継続的に生じているとき (f) 思考の流れに途絶や挿入があり、その結果、まとまりのない、あるいは関連性を欠いた話し方をしたり、言語新作がみられたりするもの (g) 興奮、常同姿勢あるいはろう屈症、拒絶症、緘黙、及び昏迷などの緊張病性行動 (h) 著しい無気力、会話の貧困、及び情動的反応の鈍麻あるいは不適切さのような、普通には社会的ひきこもりや社会的能力の低下をもたらす、「陰性症状」；これらは抑うつや向精神薬の投与によるものではないことが明らかでなければならない。 (i) 関心喪失、目的欠如、無為、自分のことだけに没頭した態度、及び社会的ひきこもりとして明らかになる、個人的行動のいくつかの局面の全般的な質にみられる、著明で一貫した変化
(B) 社会的又は職業的機能の低下：障害の始まり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理などの面で 1 つ以上の機能が病前に獲得していた水準より著しく低下している（又は、少年期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準まで達しない）	
(C) 期間：障害の持続的な徴候が少なくとも 6 ヵ月間存在する。この 6 ヵ月の期間には、基準 A を満たす各症状（すなわち、活動期の症状）は少なくとも 1 ヵ月（又は治療が成功した場合はより短い）存在しなければならないが、前駆期又は残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期又は残遺期の期間では、障害の兆候は陰性症状のみか、若しくは基準 A にあげられた症状の 2 つ又はそれ以上が弱められた形（例：風変わりな信念、異常な知覚体験）で表されることがある。	—

(2) 主な選択基準・除外基準

国内試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3. 1-4 に、海外試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3. 1-5（海外プラセボ対照短期投与試験）及び表 2.7.3. 1-6（海外実薬対照長期投与試験及び海外メンテナンス試験）に示した。

統合失調症の精神症状

ルラシドンの臨床試験では、統合失調症の精神症状に対する薬剤の効果を評価するための評価尺度として主に、広範な精神症状の項目（症状）ごとに重症度を評価する Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）[文献 4),5)]及び Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）[文献 6)]と、全般的な重症度を評価する Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）[文献 7), 8)]を使用し、これらの評価尺度を対象患者の選別にも使用した。いずれの評価尺度も 1（なし）～7（最重度）の 7 段階評価でスコアが高いほど重症度が高いことを示し、PANSS 合計スコアは全 30 項目のスコアの合計で 30～210 の範囲、BPRS 合計スコアは全 18 項目のスコアの合計で 18～126 の範囲となる（評価尺度の詳細は、後述の 1.2.7.3 項参照）。

統合失調症の精神症状を明らかに呈している患者を選択するため、国内 P3-J056 及び P3-J066 試験では、海外 P3-G229 試験及び P3-G231 試験と同じく、スクリーニング時及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち 4 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心）及び総合精神病理 16 項目のうち 1 項目（不自然な思考内容）の合計 5 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4（中等度）以上と規定した。海外 P3-G233 及び LDHD-G303 試験では、PANSS 合計スコアが 80 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち 3 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動）及び総合精神病理 16 項目のうち 1 項目（不自然な思考内容）の合計 4 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4 以上と規定した。上記試験よりも前に実施した海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の 3 試験では、BPRS 合計スコアが 42 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4 以上と規定した。国内 P3-J002 試験では、スクリーニング時及びベースラインの PANSS 合計スコアが 70 以上、かつ、PANSS 陽性症状 7 項目のうち少なくとも 1 項目についてスコアが 4 以上と規定した。CGI-S に基づく規定は P3-J002 及び P3-J056 試験では設けなかったが、P3-J066 試験及び海外第 3 相試験では精神症状の重症度の基準を設けて有効性評価に最適な被験者を集積するため、CGI-S スコアが 4 以上と規定した。一方、国内 P2-J001 及び LTS-J048 試験では PANSS 及び CGI-S に基づく規定を設けなかった。

その他の海外短期投与試験 P2-G254 及び SWT-G289 試験並びに海外実薬対照試験 LTS-G237 試験の 3 試験では、CGI-S スコアが 4 以下の患者を対象とした。

海外 MTN-G238 試験では、スクリーニング時及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上、PANSS 陽性症状 7 項目のうち少なくとも 1 項目についてスコアが 4 以上、かつ、CGI-S スコアが 4 以上と規定した。ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 12～24 週間投与して症状が安定した患者を対象とするため、ランダム化前の少なくとも 12 週間は PANSS 合

計スコアが 70 以下、PANSS 陽性症状 7 項目すべてのスコアが 4（中等度）以下、CGI-S スコアが 4 未満、かつ PANSS 項目の「非協調性（G8）」が 4 以下と規定した。

現在のエピソード

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

その他の海外短期投与試験 P2-G254 及び SWT-G289 試験、並びに海外実薬対照長期投与試験 LTS-G237 試験の 3 試験では、病相が「安定期」の患者を対象とした。

海外 MTN-G238 試験では、「スクリーニング前 2 年以内に 1 回以上精神症状が悪化した患者」にルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 12～24 週間投与して症状が安定している患者を対象とした。

病型

DSM-IV／DSM-IV-TR では統合失調症を 5 つの病型（解体型、緊張型、妄想型、残遺型、鑑別不能型）に分類する。ICD-10 では統合失調症（ICD-10 コード：F20）の病型を F20.0～F20.9 の 10 の小分類（妄想型統合失調症；破瓜型統合失調症；緊張型統合失調症；型分類困難な統合失調症；統合失調症後抑うつ；残遺型統合失調症；単純型統合失調症；その他の統合失調症；統合失調症、詳細不明）に分類する。

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

その他の海外短期投与試験 P2-G254 及び SWT-G289 試験、並びに海外実薬対照試験 LTS-G237 試験の 3 試験は、安全性及び忍容性の検討を主目的とした試験であり、病型を限定していない。また、残る 8 試験の海外試験は継続長期投与試験であり、すべて「先行試

験を完了した患者」を対象とした。

年齢

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

海外試験では、年齢の下限を 18 歳とした。上限は、第 2 相プラセボ対照短期投与試験の 3 試験では 64 歳とし、第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）及びメンテナンス試験（MTN-G238 試験）の 5 試験では 75 歳として高齢者を含めた。また、その他の短期投与試験の P2-G254 試験では 70 歳として高齢者を含め、SWT-G289 試験では上限を規定しなかった。実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験では 75 歳として高齢者を含めた。

入院期間

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

前治療抗精神病薬

前治療抗精神病薬については、前治療抗精神病薬からルラシドンに切り替えたときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で実施した SWT-G289 試験を除くすべての国内及び海外試験で、対象を前治療ありの患者又はなしの患者に限定しなかった。ただし、海外試験のうち P3-G231、P3-G233、P2-G254 及び LTS-G237 試験では参照薬及び対照薬をそれぞれの前治療抗精神病薬として使用していた患者は除外した。

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

表 2.7.3. 1-4　国内試験の主な選択基準・除外基準

	国内短期投与試験				国内長期投与試験
試験略号	P3-J002	P3-J056	P3-J066	P2-J001	LTS-J048
主な選択基準					
対象疾患	統合失調症				
病型	—	解体型、妄想型又は鑑別不能型のサブタイプに分類される者		—	
診断基準	DSM-IV	DSM-IV-TR		ICD-10	
現在のエピソード	—	スクリーニング前 2 ヵ月（60 日）以内に精神症状が悪化した者	スクリーニング前 2 ヵ月（60 日）以内に精神症状の急性増悪が認められ、悪化前の状態と比較して著しい機能低下（病歴に基づく）が認められる者。主として陽性症状（妄想又は幻覚、思考障害など）の悪化が認められる者	—	
罹病期間	—				
PANSS 合計スコア [a)]	70 以上	80 以上		—	
PANSS 症状スコア [a)]	陽性症状 7 項目の少なくとも 1 項目についてスコアが 4 以上	以下の 5 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4（中等度）以上： 妄想（P1） 概念の統合障害（P2） 幻覚による行動（P3） 猜疑心（P6） 不自然な思考内容（G9）		—	
CGI-S スコア	—		4 以上	—	
年齢（同意取得時）	18 歳以上 75 歳未満		18 歳以上 74 歳以下	18 歳以上 65 歳未満	
主な除外基準					
前治療	スクリーニング前 1 年（365 日）以内に、精神症状に対する治療に抵抗性（3 剤以上の抗精神病薬を使用しても精神症状が改善しなかった）が認められると治験責任医師により判断された者		スクリーニング前 1 年（365 日）以内に、精神症状に対する治療に抵抗性（2 剤以上の抗精神病薬を適切な用量で連続 28 日間以上使用しても精神症状が改善しなかった）が認められると治験責任医師により判断された者	—	

	国内短期投与試験				国内長期投与試験
試験略号	P3-J002	P3-J056	P3-J066	P2-J001	LTS-J048
	スクリーニング開始日の抗精神病薬の使用量（ハロペリドール換算）が 12.0 mg/日を超える者		スクリーニング時点で、1 日総投与量としてハロペリドール 12.0 mg/日と等価又はそれ以上の抗精神病薬の投与を受けている者	—	
入院期間	—		スクリーニング直前 3 ヵ月（90 日）を超えて連続で入院していた者	—	
PANSS 合計スコア	ベースライン（治療期開始直前）の PANSS 合計スコアがスクリーニング時と比較して 20%以上低下			—	

a)　スクリーニング時及び治療期開始前とも

表 2.7.3. 1-5　海外試験の主な選択基準・除外基準（海外プラセボ対照短期投与試験）

	海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験				海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験		
試験略号	P3-G229	P3-G231	P3-G233	LDHD-G303	P2-G006	P2-G196	P2-G049
主な選択基準							
対象疾患	統合失調症						
病型	解体型、妄想型又は鑑別不能型のサブタイプと診断された者						
診断基準	DSM-IV		DSM-IV-TR		DSM-IV		
現在のエピソード	急性増悪期（2 ヵ月以内の精神症状悪化を認めた患者、又は、スクリーニング直前に急性の精神症状悪化に対する治療を目的とした連続 2 週間以内の入院を要した患者；急性の精神症状悪化以外の理由により 2 週間を超えて入院中の患者の場合は、例として、明らかな急性の精神症状悪化を認め、急性期病棟への移動［2 週間以内］を要した者）				急性増悪期（スクリーニング前 3 週間以内に精神症状悪化による入院を開始した患者）		
					スクリーニング前 3 ヵ月以内に精神科入院歴がない患者	スクリーニング前 1 ヵ月以内に精神科入院歴*がない患者 ＊検査入院は除く	—
罹病期間	1 年超（治療の有無によらず）			6 ヵ月以上（治療の有無によらず）	1 年以上	1 年以上（治療の有無によらず）	
PANSS 合計スコア [a)]	80 以上				—		
PANSS 症状スコア [a)]	以下の項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4（中等度）以上				陽性症状 7 項目のうち 2 項目以上についてスコアが 4 以上		
	妄想（P1） 概念の統合障害（P2） 幻覚による行動（P3） 猜疑心（P6） 不自然な思考内容（G9）		妄想（P1） 概念の統合障害（P2） 幻覚による行動（P3） 不自然な思考内容（G9）		—		
BPRS 合計スコア	—				42 以上［ベースライン（無い場合スクリーニング時）］	42 以上 [a)]	
CGI-S スコア	4（中等度）以上 [a)]				4（中等度）以上 [b)]	4（中等度）以上 [c)]	
年齢（同意取得時）	18 歳以上 75 歳以下				18 歳以上 64 歳以下		

	海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験				海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験		
試験略号	P3-G229	P3-G231	P3-G233	LDHD-G303	P2-G006	P2-G196	P2-G049
前治療	治験中に前治療抗精神病薬を休薬することが可能かつ同意する者				抗精神病薬を少なくとも 3 日間休薬し続けることが可能な者	—	抗精神病薬を 4 日間休薬し続けることが可能な者
主な除外基準							
前治療	抗精神病薬による薬物治療に対して抵抗性が認められたことがある者 （2 剤以上の薬剤クラスの異なる抗精神病薬を、十分な期間、十分な用量で投与したにもかかわらず薬効の欠如が認められる者）						
	—	オランザピン投与での薬効の欠如又はオランザピンに不耐容の患者	クエチアピン投与での薬効の欠如又はクエチアピンに不耐容の患者	—			
	—	スクリーニング前 30 日以内のオランザピン服用患者	スクリーニング前 30 日以内のクエチアピン服用患者	—			
PANSS 合計スコア	ベースラインの PANSS 合計スコアがスクリーニング時と比較して 20%以上低下				—		
	ベースラインの PANSS 合計スコアが 80 を下回る値に低下						
BPRS 合計スコア	—				ベースラインの BPRS 合計スコアが Washout 開始時と比較して 25%以上低下	ベースラインの BPRS 合計スコアがスクリーニング時と比較して 20%以上低下	
					—	ベースラインの BPRS 合計スコアが 42 を下回る値に低下	
CGI-S スコア	—						

a) スクリーニング時及びベースラインとも
b) スクリーニング時
c) ベースライン

表 2.7.3. 1-6　海外試験の主な選択基準・除外基準
（海外実薬対照長期投与試験及び海外メンテナンス試験）

	海外実薬対照長期投与試験	海外メンテナンス試験
試験略号	LTS-G237	MTN-G238 [a)]
主な選択基準		
対象疾患	統合失調症又は統合失調感情障害	統合失調症
病型	統合失調症患者は、解体型、妄想型、鑑別不能型、緊張型又は残遺型のサブタイプと診断された患者を含む。	解体型、妄想型又は鑑別不能型のサブタイプと診断された患者
診断基準	DSM-IV	DSM-IV-TR
病相	安定期 （ベースラインの来院前の少なくとも 8 週間は、「臨床的に安定」である（急性増悪期でない）と治験責任医師が判断した者）	非盲検期： 2 年以内に 1 回以上の精神症状の悪化のエピソードがあった者（スクリーニング検査時） ランダム化前の少なくとも 12 週間は症状が安定している者（非盲検期終了時）（ただし、ランダム化前の 4 週間を除き、2 回までの軽微な悪化は可）
罹病期間	1 年以上（治療の有無によらず）	非盲検期： 1 年以上（治療の有無によらず）
PANSS 合計スコア	—	非盲検期： 80 以上（スクリーニング検査及び非盲検期のベースライン時） 二重盲検期： 70 以下（非盲検期終了時）[b)]（ただし、ランダム化前の 4 週間をのぞき、2 回までの軽微な悪化は可）
PANSS 症状スコア	以下の 4 項目についてスコアが 4（中等度）以下（スクリーニング時及びベースラインとも）： 妄想（P1） 概念の統合障害（P2） 幻覚による行動（P3） 不自然な思考内容（G9）	二重盲検期： 陽性症状 7 項目（ただし、ランダム化前の 4 週間をのぞき、2 回までの軽微な悪化は可）及び「非協調性（G8）」のスコアが 4 以下 [b)]
CGI-S スコア	4 以下（スクリーニング時及びベースラインとも）	二重盲検期： 4 未満 [b)]（ただし、ランダム化前の 4 週間をのぞき、2 回までの軽微な悪化は可）
年齢（同意取得時）	18 歳以上 75 歳以下	非盲検期： 18 歳以上 75 歳以下
前治療	スクリーニング前の少なくとも 6 週間に前治療抗精神病薬の変更がない者（ただし、忍容性を目的とした軽微な用量調整は可）	二重盲検期： ベースライン前の 4 週間にルラシドン投与量の変更がない者
主な除外基準		
前治療	抗精神病薬による薬物治療に対して抵抗性がある者 （2 剤以上の抗精神病薬を、十分な用量で 6 週間以上投与したにもかかわらず薬効の欠如が認められる者、又は、3 剤以上の抗精神病薬に対して不耐容の治療歴のある者）	非盲検期： 抗精神病薬による薬物治療に対して抵抗性がある者 （過去 2 年以内に 3 剤以上の抗精神病薬を、十分な用量で十分な期間投与したにもかかわらず薬効の欠如が認められる者）
	リスペリドン（6 mg/日以上を 6 週間以上投与）で薬効がほとんど認められなかった治療歴のある者、又は、リスペリドン投与で薬効が不十分若しくは不耐	—

試験略号	海外実薬対照長期投与試験 LTS-G237	海外メンテナンス試験 MTN-G238 a)
	容が認められる者	
	ベースライン前6週間以内のリスペリドン服用患者	—
その他の重症度	抗精神病薬による長期的な治療を必要としない者（少なくとも3ヵ月間は抗精神病薬を全く投与されていなかった者で、精神病の兆候を伴わない者）	—

a) 非盲検期に組み入れられた被験者676名のうち、二重盲検期に移行した285名につき記載した。
b) ランダム化前の少なくとも12週間

1.2.3　投与方法、投与期間、投与量

(1) 投与方法

国内反復投与試験のMD-JP13試験で血清中ルラシドン未変化体の$t_{1/2}$が約29時間であったこと（2.7.2.2.2.1.2項）、ルラシドンの薬物動態に与える食事の影響を検討した結果、C_{max}及びAUC_{0-48}は空腹時投与に比べ食後投与時に有意に高値であったため（2.7.2.2.2.4.1項）、有効性を検討したすべての試験で、用法は1日1回食後経口投与とした。

(2) 投与量

海外P2-G006試験では､非臨床試験結果及び健康被験者での薬物動態試験結果に基づき、40及び120 mg/日の固定用量とした。ただし、120 mg/日群では、開始用量を80 mg/日、増量の単位を40 mg/日とし、6日目までに120 mg/日に増量した。

海外P2-G006試験の結果を参考に、国内用量設定試験のP2-J016試験では、開始用量を20 mg/日、増減量の単位を20 mg/日とする漸増漸減法により20～80 mg/日の用量範囲で投与した。ルラシドンの血中濃度が6日目までに定常状態に達することから、原則として増減の期間は1週間ごととし、症状の改善が不十分な場合は増量し、問題となる有害事象が認められた場合は減量した。P2-J016 試験の用量範囲でルラシドンの有効性が認められたため、用量反応関係を検討する目的で国内P2-J001試験では20、40及び80 mg/日の固定用量とした。P2-J001試験にて40及び80 mg/日の用量でルラシドンの有効性が示唆されたため、国内P3-J002試験及びP3-J056試験の2試験では、40及び80 mg/日の2用量を設定した。国内外の臨床試験成績に基づき80 mg/日の有効性は説明できると考え、国内P3-J066試験では40 mg/日の1用量を設定した。

固定用量で実施したP2-J001試験で、投与4週目までの中止割合は、20 mg/日群で20.0%（13/65名）、40 mg/日群で19.4%（14/72名）、80 mg/日群で36.2%（21/58名）であり、80 mg/日群で投与初期の有害事象による中止者がその他の用量群よりも多かった。そこで、P3-J002試験の80 mg/日群では、開始用量を40 mg/日とし、60 mg/日を経て80 mg/日へと1週間ごとに漸増した。P3-J056試験の80 mg/日群では、開始用量を40 mg/日とし、1週間後に80 mg/日に漸増することとした。

国内長期投与試験のLTS-J048試験では、治験開始当初、開始用量を40 mg/日、増減量の単位を20 mg/日とする漸増漸減法により40～80 mg/日の用量範囲で投与し、原疾患の症状

の改善が不十分、かつ、問題となる有害事象が認められない場合には、120 mg/日まで増量可とした。しかし、医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]）及び[redacted]の中で[redacted]に関する助言を受け、固定用量（40、80 及び 120 mg/日）で長期間投与したデータを多く収集するために、LTS-J048 試験の実施途中で治験実施計画書を変更した。変更後は、開始用量を 40 mg/日、増減量の単位を 20 mg/日とする漸増漸減法により 40～120 mg/日の用量範囲で投与した。BPRS スコアを指標に効果が不十分と判断される場合、又は、更なる効果を期待する場合に増量を実施し、問題となる有害事象が認められた場合に減量を実施するよう、投与量増減の基準を新たに設定した。また、増量を制限する期間を設け、投与 16 週目以降の投与量は、問題となる有害事象が認められない限り変更せず、40、80 又は 120 mg/日で固定した。

P2-J001 試験の継続長期投与試験である P2E-J036 試験では、開始用量を 40 mg/日、増減量の単位を 20 mg/日とする漸増漸減法により 20～80 mg/日の用量範囲で投与した。原則として 1 週間ごとに症状の改善が不十分な場合は増量を実施し、問題となる有害事象が認められた場合は減量を実施した。また、80 mg/日でも症状に悪化がみられ、かつ、問題となる有害事象が認められない場合は、先行海外試験（P2-G006 試験）で有効性・安全性が確認されている 120 mg/日までの増量を可とした。

P3-J056 及び P3-J066 試験の継続長期投与試験である P3E-J057 及び P3E-J067 試験では、開始用量を 40 mg/日とし、漸増漸減法により 40 又は 80 mg/日を投与した。

海外試験では、先述の前期第 2 相試験（P2-G006）に続いて、P2-G049 試験では、最小有効用量の検討と 80 mg/日の有効性、安全性の検討を目的として、20、40 及び 80 mg/日の固定用量とした。また、P2-G196 試験では、80 mg/日の有効性を検討することを目的に、80 mg/日の固定用量とした。これら P2-G006 及び P2-G196 試験の結果、40、80、120 mg/日の用量で有効性が認められたため、ルラシドンの臨床推奨用量を 40～120 mg/日と想定し、P3-G229 試験では 40、80 及び 120 mg/日、P3-G231 試験では 40 及び 120 mg/日の固定用量とした。P3-G229 試験の 120 mg/日群では開始用量を 80 mg/日、増量の単位を 40 mg/日とし、4 日目に 120 mg/日に増量したが、P3-G231 試験の 120 mg/日群では開始時から 120 mg/日を投与した。一方、P3-G233 試験では、想定された臨床推奨用量内の 80 mg/日に加え、有効性が検証されていた最大用量の 120 mg/日を超える用量を検討する目的で 160 mg/日を設定した。P3-G233 試験の 160 mg/日群では開始用量を 120 mg/日とし、3 日目に 160 mg/日に増量した。LDHD-G303 試験では、臨床推奨用量を下回る用量を検討する目的で 20 mg/日を設定し、80～160 mg/日を高用量群に設定した。

その他の海外短期投与試験 P2-G254 試験では、120 mg/日の 1 用量を設定した。開始用量を 80 mg/日とし、4 日目から 120 mg/日に増量した。また、海外 LTS-G237 試験では、開始用量を 80 mg/日、増減の単位を 40 mg/日（8 日目以降）とし、漸増漸減法により 40～120 mg/日の用量範囲で投与した。更に、海外 SWT-G289 試験では、前治療抗精神病薬からルラシドンへの切替の期間に 40 mg/日若しくは 80 mg/日を 2 週間、又は 40 mg/日、80 mg/日の順に各 1 週間投与した後、増減の単位を 40 mg/日とする漸増漸減法により 40～120 mg/日の

用量範囲で投与した。

海外長期投与試験では、LTS-G237 試験は漸増漸減法により 40～120 mg/日の用量範囲で投与した。また、海外 P2-G049、P2-G196、P3-G229、P3-G231、P3-G233、LTS-G237 及び SWT-G289 試験の継続長期投与試験（P2E-G174、P2E-G199、P3E-G229、P3E-G231、P3E-G234、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験）では、継続長期投与試験移行後のルラシドンの用量は、P2E-G199 及び P2E-G174 試験で先行の P2-G196 及び P2-G049 試験と同様にそれぞれ 80 mg/日及び 20, 40, 80 mg/日の固定用量としたのを除き、臨床症状に応じて漸増漸減することとした。用量範囲は、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験では 40～120 mg/日とし、P3E-G234 試験のみ 40～160 mg/日（ただし、移行後最初の 1 週間のみ 120 mg/日の固定用量）とした。

海外 MTN-G238 試験では、二重盲検期の開始用量は非盲検期終了時点で投与されていた用量（40 又は 80 mg/日）とし、臨床症状に応じて 40 又は 80 mg/日を投与した。MTN-G238 試験の継続長期投与試験である MTNE-G307 試験では、開始用量を 40 mg/日とし、8 日目以降は先行試験と同様に臨床症状に応じて 40 又は 80 mg/日を投与した。

(3) 前治療抗精神病薬から治験薬への切替

前治療抗精神病薬から治験薬への切替に関する規定を以下に要約した。なお、継続長期投与試験は該当しない。

国内 P3-J056、P3-J066 試験及び海外 7 試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049、P2-G254）では、すべての被験者（前治療で抗精神病薬を使用していない被験者を含む、以下同様）を対象として、治療期開始前に 3～7 日間（P2-G049 試験では 3～4 日間、P2-G254 試験では 1～3 日間）の Washout 期を設けた。前治療抗精神病薬が評価に与える影響を除くため、スクリーニング時に抗精神病薬を使用している被験者では、Washout 期を開始するまでに抗精神病薬を中止した。また、プラセボ投与により精神症状が改善する患者（プラセボ反応者）を除外することで有効性を適切に評価するため、Washout 期に単盲検下でプラセボを単独投与した。

国内 P3-J002 試験では、すべての被験者を対象として、プラセボ反応者を除外することで有効性を適切に評価するため、治療期開始前の 3～7 日間単盲検下でプラセボを投与した。前治療で抗精神病薬を使用している被験者では、この期間、抗精神病薬の投与量を変更せずに継続し、治療期へ移行する際に前治療抗精神病薬の投与を中止して治験薬の単独投与に切り替えた。

また、国内試験のうち、残る P2-J001、P2-J016、PK-J017 及び LTS-J048 の 4 試験は、対照薬又は参照薬を設定せず、Washout 期を設定しなかった。これら 4 試験では、スクリーニング時に抗精神病薬を使用していない被験者の場合、直ちに治験薬の単独投与を開始した。また、スクリーニング時に抗精神病薬を使用している被験者の場合、ハロペリドール換算使用量が 12 mg/日以下の被験者では観察期を設けずに抗精神病薬の投与を中止して治験薬の単独投与に切り替えたが、ハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える被験者で

は、急激な減量又は中止によるリスクを避けるため、最長 4 週間の減量観察期を設けてハロペリドール換算使用量が 12 mg/日以下になるまで漸減した後に、抗精神病薬の投与を中止して治験薬の単独投与に切り替えた。海外実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験では、Washout 期を設定せず、プラセボ反応者を除くためのプラセボ投与もしなかった。スクリーニング時に抗精神病薬を使用している被験者の場合、治療期開始前の 1～7 日間に減量観察期を設定し、この期間中に抗精神病薬を適宜漸減して中止した後、治験薬の単独投与に切り替えた。

海外 SWT-G289 試験は、前治療抗精神病薬からルラシドンに切り替えたときの安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした試験であるため、実際の臨床現場での抗精神病薬の切替え方法を考慮して、ルラシドンの併用投与を開始してから前治療抗精神病薬を漸減した。具体的には、スクリーニング期（最長 14 日間）には前治療抗精神病薬（2 剤まで）の投与を継続した。前治療抗精神病薬を 2 剤併用している被験者は、スクリーニング期から治療期に移行する際（ランダム化まで）に 1 剤を中止した。ランダム化の後、すべての被験者を対象として前治療抗精神病薬 1 剤とルラシドンの併用投与を開始した。ルラシドン投与 7 日目までに前治療抗精神病薬を約 50%まで減量し、投与 14 日目までに前治療抗精神病薬の投与を完全に中止した。

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

(4) 投与期間

統合失調症に対する有効性を検証する短期投与試験の投与期間は、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CPMP、現 CHMP）による抗精神病薬の臨床評価ガイダンス[文献 5)]及び他剤の臨床試験を参考に 6 週間とした。すなわち、海外短期投与試験の 9 試験のうち、P2-G254 試験を除く 8 試験及び国内第 3 相プラセボ対照短期投与試験の 3 試験では投与期間を 6 週間とした。一方、海外 P2-G254 試験はジプラシドンを対照に短期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で投与期間を 3 週間とした。また、国内 P2-J016 試験は、海外用量設定試験の P2-G006 試験の結果を参考に投与期間を設定し、P2-G006 試験で設定していた Washout 期を P2-J016 試験では設定しなかったため、投与期間を P2-G006 試験よりも長い 8 週間とした。続く国内 P2-J001 及び PK-J017 試験でも P2-J016 試験と同様に投与期間を 8 週間とした。

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

先行試験から継続した長期投与試験での投与期間は、国内 P3E-J057 及び P3E-J067 試験ではそれぞれ 26 週間及び 12 週間（それぞれ先行試験の投与期間 6 週間を含まず）、海外第

2 相プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験である P2E-G174 及び P2E-G199 試験ではそれぞれ 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間（それぞれ先行試験の投与期間 6 週間を含まず）、海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験である P3E-G229 及び P3E-G231 試験ではそれぞれ 24 ヵ月間及び 8 ヵ月間（それぞれ先行試験からの通算）、P3E-G234 試験では 12 ヵ月間（先行試験の投与期間 6 週間を含まず）であった。その他、国内 P2E-J036 試験では 12 ヵ月間（52 週間）、海外 SWTE-G290 試験では 30 週間、海外 LTSE-G237 試験では 18 ヵ月間（それぞれ先行試験からの通算）であった。

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

1.2.4　対照薬又は参照薬の設定及び投与量

国内 10 試験のうち、対照薬としてプラセボを設定した試験は、3 つの第 3 相試験（P3-J002 試験、P3-J056 及び P3-J066 試験）であった。更に P3-J002 試験では参照薬として代表的な非定型抗精神病薬であり、医療現場での使用実績が多いリスペリドンを選択した。P3-J002 試験のリスペリドン群では、開始用量を 2 mg/日とし、3 mg/日を経て 4 mg/日へと 1 週間ごとに漸増した。残りの 7 試験では、対照薬又は参照薬を設定しなかった。

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

P2-G254 及び LTS-G237 試験では、対照薬としてそれぞれジプラシドン及びリスペリドンを選択した。P2-G254 試験のジプラシドン群では、開始用量を 80 mg/日とし 4 日目から 160 mg/日に増量した。LTS-G237 試験のリスペリドン群では、開始用量を 2 mg/日とし、3 日目に 4 mg/日に増量し、8 日目以降には増減の単位を 2 mg/日とする漸増漸減法により 2～6 mg/日の用量範囲で投与した。SWT-G289 試験では、対照薬又は参照薬を設定しなかった。

継続長期投与試験の海外 8 試験のうち、P3E-G234 試験では、先行試験のプラセボ群から移行する被験者を一律にルラシドン投与へと切り替え、先行試験の参照薬であるクエチアピン XR 群から移行する被験者には、そのままクエチアピン XR を対照薬として投与した。P3E-G234 試験のクエチアピン XR-クエチアピン XR［以下、QTP-QTP（先行試験の割り付

け群-継続長期投与試験の割り付け群)］群では、臨床症状に応じて漸増漸減することとし、用量範囲は 200～800 mg/日（ただし、移行後最初の 1 週間のみ 600 mg/日の固定用量）とした。残る 7 試験のうち、先行試験でプラセボ群を設定していた 5 試験（P2E-G174、P2E-G199、P3E-G229、P3E-G231 及び MTNE-G307 試験）では、先行試験のプラセボ群から移行する被験者を一律にルラシドン投与へと切り替えた。また、先行試験で参照薬を設定していた 3 試験（P2E-G174、P3E-G231 及び LTSE-G237 試験）では、先行試験の参照薬（ハロペリドール、オランザピン及びリスペリドン）群から移行する被験者を一律にルラシドン投与へと切り替えた。SWTE-G290 試験では、先行試験と同様に対照薬又は参照薬を設定しなかった。

1.2.5　併用薬

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

また、その他の向精神薬の使用は、治験薬の有効性の評価に影響する可能性があることから、国内 P3-J056、P3-J066 試験並びに海外第 3 相及び第 2 相プラセボ対照短期投与試験では基本的に併用禁止としたが、次のとおり一部併用を可とした。

抗パーキンソン薬の使用は、すべての試験で、被験者に対する安全性及び倫理的配慮から錐体外路症状（EPS）の治療が必要な場合に限って認めた。予防目的での抗パーキンソン薬の使用は、治験薬の安全性の評価に影響する可能性があることから禁止した。前治療で抗パーキンソン薬を使用していた被験者が適宜漸減して中止する時期は、国内 P3-J066 試験、海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験 4 試験及び LTS-G237 試験ではランダム化まで、海外 MTN-G238 試験では非盲検期ベースライン前まで、国内 P3-J056 試験では Washout 期開始後 8 日目まで、国内 P2-J001、P2-J016 及び LTS-J048 試験では治療期開始後投与 7 日目まで、国内 P3-J002 試験では治療期開始後投与 10 日目までであった。この他の点では抗パーキンソン薬の併用規定は試験間でほぼ同様であった。

不穏、興奮、焦燥、不安、激越などの症状に対する治療薬として、すべての試験でロラゼパムを制限付きで使用可能とした。

国内試験でロラゼパムの使用可能な時期は、P3-J066 及び P3E-J067 では有効性評価の 8 時間以上前、その他の 8 試験では有効性評価の 12 時間以上前に制限した。P3-J002、P3-J056、P3-J066、P3E-J057 及び P3E-J067 試験では、睡眠薬の使用可能な時期も同様に制限した。使用可能な睡眠薬の種類は、P3-J002、P3-J056、P3-J066 及び PE-J067 試験では規定の超短時間又は短時間作用型の薬剤のみとしたが、その他の 6 試験ではベンゾジアゼピン系睡眠

薬を使用可能とした。ロラゼパムを除く「睡眠薬以外の向精神薬」の使用は、P3-J002、P3-J056 及び P3E-J057 試験では禁止したが、その他の 7 試験では治験薬投与開始前より使用している薬剤の用法・用量を変更しないこととし、P3-J066 及び P3E-J067 試験では新たに併用する薬剤の投与量及び使用可能な時期を制限した。

海外試験でロラゼパムの使用可能な時期は、第 3 相プラセボ対照短期投与試験 4 試験及び LTS-G237 試験並びにそれらの継続長期投与試験では有効性評価の 6 時間以上前、P2-G006 及び P2-G196 試験、並びに LDHD-G303、MTN-G238 及び MTNE-G307 試験では有効性評価の 8 時間以上前に制限した。これら 13 試験では、ロラゼパム以外の抗不安薬、鎮静薬、睡眠薬の使用可能な時期も同様に制限した。P2-G254 試験ではロラゼパムの使用期間を制限し、Washout 期の間及び治療期の最初の 4 日間のみ可能とし、5 日目以降は禁止した。海外 MTN-G238 試験の二重盲検期では、再発基準の一つとしてロラゼパムの増量規定を設定した。

なお、併用向精神薬・精神療法に関する規定の詳細は 2.7.6 項の併用薬の項に示した。

1.2.6　試験開始後の入院管理に関する規定

国内 P3-J056、P3-J066 及び P3-J002 試験では、試験開始後の入院管理に関する規定を設けた。P3-J056 試験では、スクリーニング期、Washout 期（前治療抗精神病薬を投与せずに単盲検下でプラセボを単独投与する観察期）及び治療期の「Day 15 以降かつ投与 2 週後の検査・観察（Day 12～18）終了」までを入院期間とした。P3-J066 試験では、スクリーニング期、Washout 期（前治療抗精神病薬を投与せずに単盲検下でプラセボを単独投与する観察期）及び二重盲検期の Day 15 までを入院期間とした。P3-J002 試験ではスクリーニング期から治療期（6 週間）終了までを通して入院期間とした。3 試験とも、規定の入院期間終了後は退院してもよいこととした。P2-J016 及び PK-J017 試験では試験を通して入院期間とした。P2-J001 試験及びその継続長期投与試験の P2E-J036 試験並びに LTS-J048 試験では入院管理に関する規定を設けなかった。

海外第 3 相及び第 2 相プラセボ対照短期投与試験の 6 試験では、国内第 3 相試験と同じく、試験開始後の入院管理に関する規定を設けた。これら 6 試験では Washout 期及び投与 2 から 4 週後の検査・観察終了までを入院期間とした。いずれの試験も、規定の入院期間終了後は退院してもよいこととした。

その他の海外短期投与試験 P2-G254 及び SWT-G289 試験、海外実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験、海外メンテナンス試験の MTN-G238 試験、並びに継続長期投与試験の海外 7 試験では、入院管理に関する規定を設けなかった。

1.2.7　有効性の評価方法

1.2.7.1　主な有効性の評価項目

国内試験及び海外試験で用いた主な有効性の評価項目を表 2.7.3. 1-7 及び表 2.7.3. 1-8 に示した。ルラシドンの臨床試験では種々の評価尺度により、統合失調症の精神症状、不安

／抑うつ症状及び患者の Quality of Life（QOL）に対する効果を検討した（評価尺度の概要は 2.7.3.1.2.7.3 項参照）。

PANSS は統合失調症の多岐にわたる精神症状の重症度を総合的に評価することができ、抗精神病薬の臨床試験で使用される標準的な評価尺度である[文献 4),5)]。PK-J017 及び P3E-J067 試験以外の国内 8 試験及び海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験 4 試験では、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。このうち、海外 4 試験では、疾患の全般的な重症度を評価する CGI-S [文献 7),8)]も使用し、CGI-S のベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。P3E-J067 試験では主要評価項目を設定しなかった。

また、P2-J001、P2-J016、LTS-J048 及び P2E-J036 試験では、統合失調症の精神症状の評価尺度として PANSS と共に繁用され、より簡便な評価尺度である BPRS [文献 6)]も使用し、PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアそれぞれのベースラインからの変化量を共に主要評価項目とした。PK-J017 試験は主たる目的が薬物動態の検討であるため、被験者と医師の負担を考慮して BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。また、海外第 2 相プラセボ対照試験の P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 の 3 試験では、BPRS 合計スコア（PANSS の 30 項目のうち 18 項目のスコアの合計）のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目とした。

更に、効果の持続を検討するため、海外 SWT-G289 試験では、治療中止（treatment failure : 薬効の欠如、原疾患の悪化又は有害事象による治験中止）に至るまでの期間を主要評価項目とした。また、P3-G233 試験の継続長期投与試験で実薬対照デザインである P3E-G234 試験では、先行試験でルラシドン又はクエチアピン投与により効果が認められていた被験者が P3E-G234 試験に移行後に精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。海外 MTN-G238 試験では、ルラシドン投与により症状が安定していた被験者が、精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。

上記の評価項目に加え、全般的な重症度を評価する CGI-S [文献 7),8)]及び薬剤の効果が認められた被験者（PANSS レスポンダー）の割合を検討した。

表 2.7.3. 1-7　国内試験の主な有効性の評価項目

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

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

表 2.7.3. 1-8　海外試験の主な有効性の評価項目

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

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

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

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

1.2.7.2　主な評価項目の解析方法

＜PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量＞

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

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

P3-J002 試験の主要解析では、投与群（プラセボ群, 40, 80 mg/日群）に関し 2 つの対比［(−1, 0, +1) (−2, +1, +1)］を設定して、最大対比法により Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）のルラシドン群のプラセボ群に対する優越性を評価した。有意水準は片側 2.5%とした。

P3-J056 及び P3-J066 試験の主要解析では、施設、評価時期、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）法を用い、パラメータ推定には制約付最尤法（REML）を用いて、投与 6 週後のルラシドン群のプラセボ群に対する優越性を評価した。この解析では欠測値は補完しなかった。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。このモデルで反復計算が収束しない場合、共変量の固定効果の標準偏差の推定に sandwich 推定量を用い、共分散行列として heterogeneous Toeplitz、heterogeneous first-order autoregressive、Toeplitz を順に用い、最初に収束したモデルを採用することとした。P3-J056 試験では、多重性を調整し主要解析全体の第 1 種の過誤を 5%に制御するために、固定順序法による閉検定手順を用いた。まず、40 mg/日群とプラセボ群を比較し、有意差が認められた場合に 80 mg/日群とプラセボ群を比較するが、有意差が認められなかった場合には検定手順を終了することとした。有意水準は両側 5%とした。

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

主要評価項目を PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量及び重要な副次評価項目を CGI-S スコアのベースラインからの変化量とした海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験 4 試験では、主たる解析対象集団を ITT とした。各試験での ITT の定義に違いはなく、いずれの試験でも、ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン及び治療期（投与後）に有効性評価が 1 時点以上ある被験者集団を解析対象とした。

P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験の主要解析では、施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とした MMRM 法を用い、推定には制約付最尤法（REML）を用いて、投与 6 週後のルラシドン群のプラセボ群に対する優越性を評価した。この解析では欠測値は補完しなかった。被験者内誤差には unstructured 共分散を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出することとした。反復計算が収束しない場合には spatial exponential 共分散及び sandwich 推定量を用いることとした。ルラシドンの各用量群とプラセボ群の差を適切な対比を用いて推定し、p 値（多重性未調整）を得た。P3-G299、P3-G231 及び P3-G233 試験では、複数の評価項目と用量群に対する検定の多重性を Hommel-based tree-gatekeeping 法[文献 9),10)]により調整し、調整 p 値を算出した。有意水準は両側 5%とした。LDHD-G303 試験では、多重性を調整し主要解析全体の第 1 種の過誤を 5%に制御するために、固定順序法による閉検定手順を用いた。まず、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を 20 mg/日群とプラセボ群で比較し、有意差が認められた場合には CGI-S スコアのベースラインからの変化量を比較するが、有意差が認められなかった場合には検定手順を終了することとした。

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

PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を共に主要評価項目とした 4 つの国内第 2 相試験（短期投与試験の P2-J001 及び P2-J016 試験並びに長期投与試験の LTS-J048 及び P2E-J036 試験）では、主たる解析対象集団を FAS とした。これらの試験では、FAS を、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；P2E-J036 試験では当該試験へ移行後の投与後）に 1 回以上、PANSS 又は BPRS が評価された集団とした。

P2-J001 試験の主要解析では、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群（20, 40, 80 mg/日群）に関し 3 つの対比［(−1, 0, +1)（−2, +1, +1)（−1, −1, +2)］を設定して、最大対比法で評価した。有意水準は片側 2.5%とした。2 つの主要評価項目に対する多重性は、PANSS と BPRS の両方に有意差がある場合に有意とすることで調整した。

P2-J016 試験では、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の PANSS 合計スコア及び BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、推定値と両側 95%信頼区間を算出した。共変量による調整は行わなかった。また、2 つの主要評価項目に対する多重性の調整は行わなかった。

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

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

＜BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量＞

BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした国内 PK-J017 試験及び 3 つの海外第 2 相プラセボ対照試験 3 試験では、主たる解析対象集団を、それぞれ FAS 及び ITT とした。各試験での FAS 又は ITT の定義に違いはなく、いずれの試験でも、治験薬を少なくとも 1 回投与され、治療期（投与後）に 1 回以上、BPRS が評価された集団を解析対象とした。

PK-J017 試験の主要解析では、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、全体及び最終投与量別に点推定値及びその 95%信頼区間並びに標準偏差を算出した。共変量による調整は行わなかった。

P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験の主要解析では、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析によりプラセボ群と比較した。

＜治療中止（treatment failure）に至るまでの期間＞

治療中止（treatment failure：薬効の欠如、原疾患の悪化又は有害事象による治験中止）に至るまでの期間を主要評価項目とした SWT-G289 試験では、主たる解析対象集団を安全性解析対象集団とし、治験薬を少なくとも 1 回投与された集団を解析対象とした。

治療中止に至るまでの期間について、要約統計量及び符号検定に基づく中央値の 95%信頼区間を算出した。治療中止に至るまでの期間の Kaplan Meier プロットを投与群別及び前治療抗精神病薬によるサブグループ（前治療抗精神病薬が「鎮静系（オランザピン又はクエチアピン）」／「非鎮静系（オランザピン又はクエチアピン以外）」）別に作成した。また、治療中止に至った被験者の割合（治療中止割合）及び治療中止に至った理由別の治療中止割合を、投与群別並びに前治療抗精神病薬によるサブグループ別に算出した。

＜精神症状が再発するまでの期間＞

海外 MTN-G238 試験では、二重盲検期に以下の 1 項目以上に合致する場合に精神症状が再発したと定義し、ベースラインから精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。

- 10 日未満の間隔の Visit で 2 回の連続して PANSS 合計スコアが二重盲検期ベースラインから 25%以上悪化し、かつ CGI-S スコアの悪化が 1 ポイント以上
- 1 回の Visit で PANSS 項目の「敵意」又は「非協調性」のスコアが 5 以上（やや重度）、あるいは、PANSS 項目の「不自然な思考内容」、「妄想」、「概念の統合障害」又は「幻覚による行動」の 2 項目以上のスコアが 5 以上
- 統合失調症の悪化、故意の自傷行為／攻撃的行動又は自殺念慮を含む何らかの理由により以下の治療のいずれかを開始した場合

a) 抗精神病薬の開始（ルラシドン以外）

b) 抗うつ薬又は気分安定薬の投与量を増量した場合又は増量が必要になった場合
c) ロラゼパム（又は等価用量の同効薬）を最低 3 日間これまでの投与量から 2 mg/日以上増量した場合
d) 介護水準又は介護度の高い精神科医療への変更
e) 電気けいれん療法の開始

- 治験責任医師の判断により臨床効果不十分（又は原疾患の悪化）が有害事象として報告された場合
- 自傷行為を企図した場合、攻撃的行動、自殺行為、又は殺人念慮あるいは殺人企図を繰り返した場合
- 統合失調症の悪化のため、精神科へ入院した場合（自主的又は強制的）

主たる有効性解析対象集団を、二重盲検期にランダム化された被験者のうち治験薬を 1 回以上投与された集団とした。精神症状が再発するまでの期間について、非層別化 log-rank 検定を用いて、ルラシドン群とプラセボ群の差を評価した。Cox 比例ハザードモデルを用いて再発までの期間のハザード比及び Wald の 95%信頼区間を推定した。Cox 比例ハザードモデルには治療効果のみを含めた。主要評価項目（再発までの期間）の中間解析を 2 回予定していたため、主要解析全体の第 1 種の過誤が 0.05 となるよう調整し、名義的有意水準は中間解析 2 回では 0.0119、最終解析では 0.042 とした。

P3E-G234 試験では、次の 3 つのいずれかを満たした場合に精神症状が再発したと定義し、継続長期投与試験のベースラインから精神症状を再発するまでの期間を主要評価項目とした。

- PANSS 合計スコアが先行試験の投与 6 週後（Day 42）のスコアから 30%以上悪化かつ CGI-S スコアが 3 以上
- 原疾患の悪化による再入院
- 自殺念慮、殺人念慮及び／又は自傷若しくは他害の恐れの発現

主たる解析対象集団を再発評価集団とし、先行の P3-G233 試験でルラシドン群又はクエチアピン XR 群であった被験者のうち治験薬を 6 週間投与され、薬効が認められ、P3E-G234 試験移行後に治験薬を少なくとも 1 回投与された集団とした。精神症状が再発するまでの期間について、実施国を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、ルラシドン-ルラシドン［以下、LUR-LUR（先行試験の割り付け群-継続長期投与試験の割り付け群）］群と QTP-QTP 群とを比較した。QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の再発のハザード比の 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージン 1.93 を下回った場合、精神症状の再発の抑制について、QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の非劣性が示されたと結論付けることとした。

1.2.7.3　有効性の評価尺度

有効性の評価に使用した評価尺度の概要を以下に示した。国内及び海外のプラセボ対照短期投与試験で主要評価に使用した PANSS 及び BPRS の両評価尺度とも、試験開始前に評

価者のトレーニングを行い、評価者間の評価を標準化した。その他の評価尺度についても適宜評価者のトレーニングを行った。

(1) 統合失調症の精神症状

＜PANSS＞

PANSS [文献 4),5)]は統合失調症の陽性症状、陰性症状及びその他の症状を総合的に評価することを目的とした評価尺度であり、30 項目で構成されている。各項目は評価者により「1. なし」「2. ごく軽度」「3. 軽度」「4. 中等度」「5. やや重度」「6. 重度」「7. 最重度」の 7 段階で評価される。合計スコアは全 30 項目のスコアの合計で 30～210 の範囲となり、スコアが高いほど重症度が高い。

PANSS を構成する 30 項目は「陽性症状」「陰性症状」「総合精神病理」の 3 つのサブスケールに分類される。各サブスケールを構成する項目は以下のとおりである。

- 陽性症状サブスケール：7 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心、敵意）
- 陽性症状サブスケールスコアは全 7 項目の重症度の合計で 7～49 の範囲である。
- 陰性症状サブスケール：7 項目（情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性／意欲低下による社会的引きこもり、抽象的思考の困難、会話の自発性と流暢さの欠如、常同的思考）
- 陰性症状サブスケールスコアは全 7 項目の重症度の合計で 7～49 の範囲である。
- 総合精神病理サブスケール：16 項目（心気症、不安、罪責感、緊張、衒奇症と不自然な姿勢、抑うつ、運動減退、非協調性、不自然な思考内容、失見当識、注意の障害、判断力と病識の欠如、意思の障害、衝動性の調節障害、没入性、自主的な社会回避）
- 総合精神病理サブスケールスコアは全16項目の重症度の合計で16～112の範囲である。

PANSS 不安／抑うつ症状スコアとして、国内試験（P3-J056、P3-J066、P2-J001、P2-J016、LTS-J048、P2E-J036、P3E-J057 及び P3E-J067）では Lindenmayer らの分類[文献 11)]による「不安／抑うつ」（心気症、不安、罪責感、抑うつ、没入性の 5 項目）、海外試験（P3-G233 及び P3E-G234）では Marder らの分類[文献 12)]による「不安／抑うつ」（不安、罪責感、緊張、抑うつの 4 項目）の重症度を合計して用いた。

＜BPRS＞

BPRS [文献 6)]は精神病理学的徴候や症状の重症度の評価に使用される評価尺度で、抗精神病薬の有効性を評価する臨床試験に広く使用されてきた。この尺度は 18 項目（心気症、不安、情動的引きこもり、概念の統合障害、罪責感、緊張、衒奇症と不自然な態度、誇大性、抑うつ気分、敵意、猜疑心、幻覚による行動、運動減退、非協調性、不自然な思考内容、情動の平板化、興奮、失見当識）から成る。各項目は評価者により 1（なし）～7（最重度）

の 7 段階で評価され、合計スコアは 18～126 までの範囲となる。

国内試験では BPRS を用いた。海外試験の BPRS スコアは PANSS の 30 項目のうち 18 項目のスコアを合計して算出した。

なお、国内試験（P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験）並びに海外試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233、P2-G006、P2-G196、P2-G049 及び LDHD-G303 試験）では、投与終了時に次の条件を満たした被験者を「レスポンダー」と定義し、レスポンダーの割合を算出した。

- P3-J002、P3-J056、P3-J066、P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験：PANSS 合計スコアのベースラインからの低下（改善）が 20%以上
- P2-G006 試験：BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上、又は、CGI-I スコアが 1 又は 2
- P2-G196 試験：BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上
- P2-G049 試験：BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上、かつ、CGI-S スコアが 1 又は 2

＜CGI＞[文献 7),8)]

CGI-S は、評価時点での患者の統合失調症の全般的な重症度を評価する尺度であり、評価者により 1（なし）～7（最重度）の 7 段階で判定される。

また、Clinical Global Impression of Improvement（CGI-I）は、ベースラインから評価時点までの患者の統合失調症の改善度を評価する尺度であり、評価者により 1（著明改善）～7（著明悪化）の 7 段階で判定される。

＜NSA-16＞

Negative Symptom Assessment Scale（NSA）[文献 13)]は統合失調症の陰性症状を評価するために開発された 26 項目からなる評価尺度であり、NSA-16 [文献 14)]はそのうち 16 項目を選択した短縮版である。NSA-16 は、陰性症状を評価するための 16 項目（会話、感情及び情動、社会的活動、意欲、認知、精神運動活動の 6 つの因子に分類される）と、評価者による全般評価（陰性症状の全般的な重症度評価）の 1 項目で構成されている。半構造化面接及び観察で得られた情報を基に、1（陰性症状なし又は反応性正常）～6（極めて明らかな陰性症状あり）の 6 段階で判定される。

(2) 統合失調症の不安／抑うつ症状

＜MADRS＞

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）[文献 15)]は、抑うつ症状の評価に用いられる尺度であり、10 項目で構成される（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、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情を持てないこと、悲観的思考、自殺思考）。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。

＜CDSS＞

Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）[文献 16)]は、抑うつ症状の評価に用いられる尺度であり、9 項目で構成される（抑うつ、絶望感、自己軽視、罪責的関係念慮、病的罪業感、朝方抑うつ、早朝覚醒、自殺、観察に基づく抑うつ）。各項目は評価者により 0（なし）～3（重度）の 4 段階で評価され、スコアが高いほど抑うつ症状が増していることを示す。

(3) 患者の QOL

＜EQ-5D-3L＞

EQ-5D-3L[文献 17)]は、自己申告式の健康状態評価法である。調査票は 5 項目の評価（EQ-5D）と EQ ビジュアルアナログスケール（EQ VAS）で構成される。EQ-5D は、移動、身の回りの管理、日常活動、疼痛／不快感、不安／抑うつの 5 項目に関する記述的な質問により、障害の自覚度によって 3 段階（1：問題なし、2：ある程度問題あり、3：非常に問題あり）で健康状態を判定する。

＜QWB-SA＞

Quality of Well-Being Scale（QWB）[文献 18)]は、コミュニティでの機動性（例：移動に車を運転するか／公共交通機関を使うか）、身体活動（例：同年齢の人々と同程度に遠くまでかつ同程度の速さで歩くことができるか）及び社会的活動（例：援助なしで社会的活動に従事できるか）並びに身体的、認知的及び感情的な症状を含む主観的な症状を、面接に基づいて評価するための質問票である。QWB は、異なる治療介入の効果判定に用いられてきた質問票であり、その理由は、治療効果の判定が、生活の質で調整した生存年（quality-adjusted life years: QALYs）すなわち人生の「質の良い年」を構築することに関連しているためである。また、QWB は統合失調症患者を対象として検証されてきた質問票でもある。QWB - Self Administered Version（QWB-SA）[文献 19)]は、面接者の評価による QWB の自己評価バージョンである。QWB-SA の質問票も QWB と同様に、コミュニティでの機動性、身体活動及び社会的活動並びに身体的、認知的及び感情的な症状を含む主観的な症状を評価するための質問から成る。QWB-SA が QWB と大きく異なる点は、実施方法が異なること、及び、症状／問題の複合分野まで評価対象を広げ、メンタルヘルスに関する質問が追加されていることである。

ルラシドンの臨床試験では、被験者の自己評価とせず、治験実施医療機関にて資格を持った面接者が QWB-SA を使用した面接を実施した。

＜MSQ＞

Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）[文献 20)]は、患者自身が評価する単一の質問か

ら成る尺度であり、患者は 7 段階のリッカード尺度を使って、自分が統合失調症（該当する場合、統合失調感情障害）の治療のために現在使用している抗精神病薬（前治療抗精神病薬の評価の際は、スクリーニング時点又はスクリーニングの 30 日以内に使用している抗精神病薬）にどの程度満足しているかを評価する。患者には次の質問をする：「全般的にみて、あなたは、あなたが現在使用している抗精神病薬にどの程度満足していますか」。患者は、自分自身の満足度について「1. 極めて不満」「2. 不満」「3. やや不満」「4. 不満とも満足ともいえない」「5. やや満足」「6. 満足」「7. 極めて満足」の 7 段階の回答のいずれかを選択する。

2. 個々の試験結果の要約

ルラシドンの有効性を検討する目的で実施した試験の要約を、国内・海外別に、実施した時期の順に記載した。以下、特に明示した場合を除き、95%信頼区間及び p 値は多重性未調整の値を記載した。

2.1 国内で実施した試験

2.1.1 P2-J016 試験（資料番号：5.3.5.2.01）

統合失調症に対するルラシドンの有効性及び安全性を検討する目的で非盲検、無対照試験を実施した。対象は ICD-10 診断基準による統合失調症患者で、ルラシドンを 20～80 mg/日の範囲で漸増漸減法により 8 週間投与した。主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

合計 69 名が組み入れられ、45 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 65 名であった。投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−4.7 ± 11.7（95%信頼区間：−7.6～−1.8）、同じく PANSS 合計スコアの変化量は−7.4 ± 17.7（95%信頼区間：−11.9～−2.9）であり、BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアともベースラインから有意に低下した。

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

2.1.2 PK-J017 試験（資料番号：5.3.3.2.01）

ルラシドンの定常状態下での薬物動態の検討を目的として非盲検、無対照試験を実施し、併せて有効性及び安全性を評価した。対象は ICD-10 診断基準による統合失調症患者で、ルラシドンを 20～80 mg/日の範囲で漸増漸減法により 8 週間投与した。有効性の主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

合計 22 名が組み入れられ、16 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 18 名であった。投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（推定値 ± SD）は−9.2 ± 9.4（95%信頼区間：−13.9～−4.5）であった。

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

2.1.3 P2-J001 試験（資料番号：5.3.5.1.03）

統合失調症に対するルラシドンの有効性の用量反応関係を検討する目的で、ランダム化、

無対照、並行群間、二重盲検比較試験を実施した。対象は ICD-10 診断基準による統合失調症患者で、20、40 又は 80 mg/日を 8 週間投与した。主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、主要な解析は最大対比法［投与群（20 mg/日群、40 mg/日群、80 mg/日群）に関し、(−1、0、+1)、(−2、+1、+1)、(−1、−1、+2）の対比を設定］とした。

合計 208 名（20 mg/日群 71 名、40 mg/日群 72 名及び 80 mg/日群 65 名、以下同様）がランダム化され、123 名（41、50 及び 32 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 195 名 (65、72 及び 58 名) であった。有効性の主要評価項目である投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の用量反応性は有意ではなかった。投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、20 mg/日群で−2.1 ± 12.5（95%信頼区間：−5.2〜1.0)、40 mg/日群で−5.9 ± 9.2（95%信頼区間：−8.1〜−3.8）及び 80 mg/日群で−3.0 ± 9.5（95%信頼区間：−5.5〜−0.5) であった。また、同じく PANSS 合計スコアの変化量はそれぞれ−3.4 ± 19.7 (95%信頼区間：−8.3〜1.6)、−7.8 ± 14.4（95%信頼区間：−11.2〜−4.5）及び−3.8 ± 14.0（95%信頼区間：−7.5〜−0.1）であり 40 及び 80 mg/日群で BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアがベースラインから有意に低下したことから、ルラシドンの 40 及び 80 mg/日での有効性が示唆された。

安全性解析対象集団は 200 名（67、72 及び 61 名）であった。有害事象の発現割合は、20 mg/日群 89.6%（60/67 名)、40 mg/日群 83.3%（60/72 名)、80 mg/日群 88.5%（54/61 名）で、発現割合が高かったのは統合失調症（原疾患の悪化)、不眠症、悪心、傾眠などであった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 7 名に発現したが、20 mg/日群の痙攣以外はルラシドンとの因果関係は否定された。

2.1.4　P2E-J036 試験（資料番号：5.3.5.2.02）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、P2-J001 試験からの継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験（P2-J001 試験）を完了した統合失調症患者で、ルラシドンを 20〜80 mg/日の範囲で漸増漸減法により 52 週間投与した（投与期間は先行の P2-J001 試験との通算)。80 mg/日の投与でも症状に悪化がみられ、かつ、問題となる有害事象が認められない場合は、120 mg/日までの増量を可とした。有効性の主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 52 週後 LOCF）の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量とした。

P2-J001 試験を完了した 123 名のうち 102 名が組み入れられ、63 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 99 名であった。BPRS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−8.4 ± 12.6（95%信頼区間：−10.9〜−5.9)、同じく PANSS 合計スコアの変化量は−12.3 ± 21.5 (95%信頼区間 : −16.6〜−8.0）であり、BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアとも有意に低下した。

安全性解析対象集団は 99 名であった。有害事象の発現割合は 97.0% (96/99 名）であり、

主な有害事象は鼻咽頭炎、血中プロラクチン増加、傾眠、不眠症、統合失調症などであった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 6 名に 6 件発現し、すべて統合失調症（原疾患の悪化）であり、そのうち 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.1.5　LTS-J048 試験（資料番号：5.3.5.2.03）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、無対照試験を実施した。対象は ICD-10 診断基準による統合失調症患者で、40～120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 52 週間投与した。ただし、投与 16 週以降の投与量は 40、80 又は 120 mg/日とし、問題となる有害事象が認められない限り変更しないこととした。有効性の主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 52 週後 LOCF）の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

合計 186 名が組み入れられ、このうち 80 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 174 名であった。BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−3.4 ± 10.4（95%信頼区間：−5.0～−1.9）、PANSS 合計スコアの変化量は−5.7 ± 17.2（95%信頼区間：−8.3～−3.1）であり、BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアとも有意に低下した。

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

2.1.6　P3-J002 試験（資料番号：5.3.5.1.01）

統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本、台湾及び韓国の国際共同試験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症患者とした。プラセボ、ルラシドン 40、80 mg/日（開始用量を 40 mg/日とし 2 週間の漸増期の後 3 週目より 80 mg/日の固定用量）又はリスペリドン 4 mg/日（開始用量を 2 mg/日とし 2 週間の漸増期の後 3 週目より 4 mg/日の固定用量）を 6 週間投与した。主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、主要な解析は最大対比法［投与群（プラセボ、ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群）に関し、（−1、0、+1）、（−2、+1、+1）の対比を設定］とした。

合計 460 名（プラセボ群 133 名、40 mg/日群 131 名、80 mg/日群 131 名及びリスペリドン群 65 名、以下同様）がランダム化され、このうち 304 名（83、87、83 及び 51 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である FAS は 447 名（129、125、129 及び 64 名）で

あった。

投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の最大対比法による解析で、ルラシドン（40 及び 80 mg/日群）のプラセボに対する優越性は認められなかった（調整 p 値=0.145）。分散分析に基づく投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）は、プラセボ群で−2.5（95%信頼区間：−5.9〜0.9）、ルラシドン 40 mg/日群で−6.1（95%信頼区間：−9.5〜−2.6）、80 mg/日群で−4.3（95%信頼区間：−7.7〜−0.9）、リスペリドン群で−7.1（95%信頼区間：−11.9〜−2.3）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群で−3.5（95%信頼区間：−8.4〜1.3、p=0.149）、80 mg/日群で−1.8（95%信頼区間：−6.6〜3.0、p=0.462）、リスペリドン群で−4.6（95%信頼区間：−10.5〜1.2、p=0.122）であった。

安全性解析対象集団は 455 名（132、127、131 及び 65 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 76.5%（101/132 名）、40 mg/日群 82.7%（105/127 名）、80 mg/日群 78.6%（103/131 名）、リスペリドン群 81.5%（53/65 名）で、主な有害事象は、プラセボ群、ルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群では、統合失調症（原疾患の悪化）及び不眠症であり、リスペリドン群では便秘及び統合失調症（原疾患の悪化）であった。本治験で 1 名（突然死；ルラシドン 80 mg/日群）が死亡した。この突然死は、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10 名（7.6%）、40 mg/日群 8 名（6.3%）、80 mg/日群 7 名（5.3%）、リスペリドン群 2 名（3.1%）に発現した。最も多く報告された重篤な有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）及び精神病性障害であり、ルラシドン群でその他に報告された重篤な有害事象は、40 mg/日群では嚥下性肺炎及び蜂巣炎であり、80 mg/日群では突然死、痙攣、上腹部痛、悪心、嘔吐及び皮膚裂傷であった。蜂巣炎及び皮膚裂傷を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。突然死を除く重篤な有害事象はいずれも治験薬の投与中止又は治験終了時までに回復又は消失した。

2.1.7　P3-J056 試験（資料番号：5.3.5.1.02）

統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本、台湾、韓国及びマレーシアの国際共同試験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR 診断基準による統合失調症患者とした。プラセボ、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日（開始用量を 40 mg/日とし 1 週間後に 80 mg/日に漸増）を 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。治療群、評価時期、施設、PANSS 合計スコアのベースライン値及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM 法を用いて、プラセボ群と比較した。

合計 457 名（プラセボ群 152 名、ルラシドン 40 mg/日群 150 名及びルラシドン 80 mg/日群 155 名、以下同様）がランダム化され、このうち、6 週間の治療期を完了した被験者は 332 名（110、106 及び 116 名）であった。有効性の主たる解析対象集団である mITT は 439 名（142、145 及び 152 名）で、ITT は 450 名（148、148 及び 154 名）であった。

mITT での投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以

下同様）はプラセボ群で−13.1（95%信頼区間：−16.53～−9.74）、ルラシドン 40 mg/日群で−17.9（95%信頼区間：−21.27～−14.52）、80 mg/日群で−17.3（95%信頼区間：−20.63～−14.04）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群で−4.8（95%信頼区間：−9.52～0.00、p 値=0.050）、80 mg/日群で−4.2（95%信頼区間：−8.91～0.50、p 値=0.080）であった。ルラシドン 40 mg/日では p 値は有意水準と等しく、ルラシドン 80 mg/日ではプラセボに対して改善傾向が認められた。開鍵後に実施した ITT での追加解析では、投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群で−11.9（95%信頼区間：−15.30～−8.57）、ルラシドン 40 mg/日群で−17.7（95%信頼区間：−21.10～−14.34）、80 mg/日群で−16.8（95%信頼区間：−20.06～−13.48）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群で−5.8（95%信頼区間：−10.52～−1.05、p 値=0.017）、80 mg/日群で−4.8（95%信頼区間：−9.51～−0.16、p 値=0.043）であり、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日では統計学的に有意な改善が認められた。

安全性解析対象集団は 455 名（それぞれ 151、150 及び 154 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.2%（97/151 名）、40 mg/日群 68.7%（103/150 名）及び 80 mg/日群 69.5%（107/154 名）であり、ルラシドン投与群とプラセボ群で大きな違いはなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、プラセボ群 28.5%（43/151 名）、40 mg/日群 39.3%（59/150 名）及び 80 mg/日群 36.4%（56/154 名）であり、ルラシドン投与群でプラセボ群より高かった。主な有害事象は、プラセボ群では統合失調症、頭痛及び便秘、ルラシドン 40 mg/日群では頭痛及び便秘、80 mg/日群ではアカシジア及び悪心であった。40 mg/日群及び 80 mg/日群での発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象はアカシジア、嘔吐及び傾眠であったが、いずれも用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。

死亡した被験者はなかった。ルラシドン投与群で発現した重篤な有害事象は統合失調症及び精神病性障害であり、いずれも原疾患の悪化に関連した事象であった。統合失調症は 40 mg/日群で 3 名、80 mg/日群で 3 名、精神病性障害は 40 mg/日群で 1 名に発現した。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、統合失調症（40 mg/日群 3 名、80 mg/日群 1 名に発現）及び精神病性障害であった。最も多くみられた治験中止に至った有害事象はいずれの投与群でも統合失調症であり、発現割合はルラシドン 40 及び 80 mg/日群（3.3 及び 3.9%）よりプラセボ群（6.0%）で高かった。

2.1.8　P3E-J057 試験（資料番号：5.3.5.2.10）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、P3-J056 試験からの継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験を完了した統合失調症の患者で、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 26 週間投与した（開始用量は 40 mg/日）。有効性の主要評価項目は、最終評価時（LOCF）の先行試験（二重盲検試験）ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量とした。先行試験を完了した 332 名のうち 283 名（先行試験の投与群別では、プラセボ群 95 名、ルラシドン 40 mg/日群 91 名、80 mg/日群 97 名）

が組み入れられ、159 名が治験薬投与を完了した。

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

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

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

2.1.9　P3-J066 試験（資料番号：5.3.5.1.17）

統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナの国際共同試験としてプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR 診断基準による統合失調症患者とした。プラセボ又はルラシドン 40 mg/日を 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。治療群、評価時期、施設、PANSS 合計スコアのベースライン値及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM 法を用いて、プラセボ群と比較した。

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

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

安全性解析対象集団での有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.1%（120/235 名）及びルラシドン群 47.0%（116/247 名）であり、ルラシドン投与群とプラセボ群で大きな違いはな

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

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

2.1.10 P3E-J067 試験（資料番号：5.3.5.2.11）

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

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

安全性解析対象集団は 289 名であった。有害事象の発現割合は 50.5%（146/289 名）、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は 34.6%（100/289 名）であった。主な有害事象はアカシジア（6.6%）、鼻咽頭炎（5.9%）、統合失調症（5.5%）、不眠症（4.5%）及び悪心（4.2%）であった。アカシジアの発現割合は先行試験の投与群別では、ルラシドン 40 mg/日群よりもプラセボ群の方が高かった。

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

2.2 海外で実施した試験

2.2.1 P2-G006 試験（資料番号：5.3.5.1.09）

統合失調症に対するルラシドンの有効性の用量反応関係を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で、

急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 40 及び 120 mg/日（120 mg/日群は 80 mg/日で投与を開始し、6 日目までに 120 mg/日に増量）のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は、LOCF 法を用いた投与終了時（Day 42 LOCF）の BPRS 合計スコア（PANSS の 30 項目のうち 18 項目のスコアの合計）のベースラインからの変化量で、施設、投与群、ベースライン値を共変量とした共分散分析によりプラセボ群と比較した。

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

安全性解析対象集団は 149 名（それぞれ 50、50 及び 49 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 72.0%（36/50 名）、ルラシドン 40 mg/日群 80.0%（40/50 名）及び 120 mg/日群 77.6%（38/49 名）であり、40 mg/日群で最も多くみられたのは鎮静（18.0%）、120 mg/日群では嘔気（22.4%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 10 名（プラセボ群 4 名、40 mg/日群 4 名、120 mg/日群 2 名）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、40 mg/日群 1 名の精神分裂病 NOS 増悪は投与開始前の発現であった。

2.2.2　P2-G049 試験（資料番号：5.3.5.1.10）

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

合計 356 名（プラセボ群 72 名、ルラシドン 20 mg/日群 71 名、ルラシドン 40 mg/日群 69 名、ルラシドン 80 mg/日群 71 名及びハロペリドール群 73 名、以下同様）がランダム化され、このうち 151 名（それぞれ 36、27、28、31 及び 29 名）が治験を完了した。主要な解析対象集団である ITT は 349 名（それぞれ 71、71、65、70 及び 72 名）であった。共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean ± SE、以下同様）は、プラセボ群で−7.9 ± 1.38、ルラシドン 20 mg/日群で−5.0 ± 1.38、40 mg/日群で−5.2 ± 1.44、80 mg/日群で−8.0 ± 1.40 及びハロペリドール群で−9.8 ± 1.37 であった。プラ

セボ群との変化量の差は、20 mg/日群で 2.93（95%信頼区間：−1.8～7.7、p=0.357）、40 mg/日群で 2.75（95%信頼区間：−2.1～7.6、p=0.437）、80 mg/日群で−0.04（95%信頼区間：−4.8～4.7、p=1.000）、ハロペリドール群では−1.82（95%信頼区間：−6.5～2.9、p=0.747）であった。ハロペリドール群もプラセボ群に対する有意な差がみられず、有効性確認のための分析感度が不十分であったと考えた。

安全性解析対象集団は 353 名（それぞれ 72、71、67、71 及び 72 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 79.2%（57/72 名）、20 mg/日群 74.6%（53/71 名）、40 mg/日群 85.1%（57/67 名）、80 mg/日群 78.9%（56/71 名）、ハロペリドール群 87.5%（63/72 名）であり、最も多くみられた事象はルラシドンのいずれの群でも頭痛（22.4～22.5%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 33 名（プラセボ群 8 名、ルラシドン 20 mg/日群 5 名、40 mg/日群 10 名、80 mg/日群 4 名、ハロペリドール群 6 名）に発現したが、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、大発作痙攣、精神病増悪（プラセボ）及び不安増悪（ルラシドン 80 mg/日）の 3 件のみであった。

2.2.3　P2E-G174 試験（資料番号：5.3.5.1.11）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、P2-G049 試験の継続長期投与試験を実施した。対象は、先行試験（P2-G049 試験）を完了した統合失調症患者とし、ルラシドン 20、40 又は 80 mg/日を非盲検下で 25 週間投与した（ただし、用量については盲検）。先行試験のルラシドン群（20、40 又は 80 mg/日群）には継続して同じ用量で、プラセボ群及びハロペリドール群はランダムにルラシドン 20、40 又は 80 mg/日群に割り付けた。プラセボ群であった被験者には Day 1 からルラシドンを投与し、ハロペリドール群であった被験者には、ハロペリドールを先行試験での用量 10 mg/日から Day 1 に 5 mg/日、Day 2 に 0 mg/日に漸減した後、Day 3 からルラシドンを投与した。当該試験では有効性評価は実施せず、疾患の精神状態の評価のために CGI-S スコアを用いた。

合計 98 名（ルラシドン 20 mg/日群 32 名、ルラシドン 40 mg/日群 33 名及びルラシドン 80 mg/日群 33 名、以下同様）が組み入れられ、このうち 43 名（それぞれ 13 名、19 名、11 名）が治験を完了した。

安全性解析対象集団は 98 名（それぞれ 32 名、33 名、33 名）であった。有害事象の発現割合は、ルラシドン 20 mg/日群 65.6%（21/32 名）、40 mg/日群 78.8%（26/33 名）及び 80 mg/日群 69.7%（23/33 名）であり、いずれの群でも頭痛の発現割合が高く（それぞれ 15.6%、15.2%及び 15.2%）、その他発現割合が高かったのは浮動性めまい、うつ病、鎮静、精神病憎悪などであった。死亡した被験者はなかった。治験中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に、重篤な有害事象は 16 名（それぞれ 4 名、7 名及び 5 名）に発現したが、そのほとんどが統合失調症又は精神病性障害の重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は、20 mg/日群の 1 名に発現した精神分裂病 NOS 増悪を除いて、いずれの重篤な有害事象についても否定された。

CGI-S スコアはいずれの投与群でも改善が認められた。

2.2.4　P2-G196 試験（資料番号：5.3.5.1.12）

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

合計 180 名（プラセボ群 90 名及びルラシドン 80 mg/日群 90 名、以下同様）がランダム化され、このうち 99 名（それぞれ 47 及び 52 名）が治験を完了した。主要な解析対象集団である ITT は 180 名（それぞれ 90 及び 90 名）であった。共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）は、プラセボ群で−4.2（95%信頼区間：−6.9〜−1.5）、ルラシドン 80 mg/日群で−8.9（95%信頼区間：−11.5〜−6.2）であった。ルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との変化量の差は−4.68（95%信頼区間：−8.3〜−1.1、p=0.0118）であり、ルラシドン 80 mg/日のプラセボに対する優越性が示された。

安全性解析対象集団は 180 名（それぞれ 90 及び 90 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 68.9%（62/90 名）、ルラシドン 80 mg/日群 76.7%（69/90 名）であり、ルラシドン 80 mg/日群で最も多くみられた事象は、悪心（16.7%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 7 名（プラセボ群 4 名及びルラシドン 80 mg/日群 3 名）に発現した。プラセボ群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除きいずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.2.5　P2E-G199 試験（資料番号：5.3.5.2.07）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、P2-G196 試験の継続長期投与試験を実施した。対象は、P2-G196 試験を完了した統合失調症患者、又は効果不十分により P2-G196 試験を中止した統合失調症患者のうち 2 週間以上治験薬を投与された者とし、ルラシドン 80 mg/日を非盲検下で 12 ヵ月間投与した。当該試験では有効性評価は実施せず、疾患の精神状態の評価のために CGI-S スコアを用いた。

合計 61 名が組み入れられ、このうち 7 名が治験を完了した。治験を中止した被験者は 54 名であり、P2E-G199 試験移行後のルラシドンの平均投与期間は 4 ヵ月未満であった。

安全性解析対象集団は 59 名であった。有害事象の発現割合は 57.6%（34/59 名）で、最も多くみられたのは、精神分裂病 NOS（10.2%）であった。死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は 12 名に発現した。統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、脳血管発作（1 名）であった。

CGI-S スコアは、P2-G196 試験での投与群がプラセボ群又はルラシドン 80 mg/日群のい

ずれであっても、軽度の改善が認められた。

2.2.6　P2-G254 試験（資料番号：5.3.5.1.13）

ルラシドンの安全性及び有効性の検討する目的で、実薬対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は、DSM-IV 診断基準による統合失調症患者又は統合失調感情障害患者で、臨床的に症状が安定している患者とした。ルラシドン 120 mg/日（最初の 3 日間は 80 mg/日、4 日目から 120 mg/日）又はジプラシドン 160 mg/日（最初の 3 日間は 80 mg/日、4 日目から 160 mg/日）のいずれかを 3 週間投与した。有効性の評価項目は、投与 3 週後の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量のほか、認知機能障害に対する効果を評価した。投与 3 週後の PANSS 合計スコア変化量については、施設、評価時期（分類変数）及び投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いてルラシドン群とジプラシドン群を比較した。また、欠測値を LOCF 法で補完し、施設及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析によりジプラシドン群と比較した。

合計 307 名（ルラシドン群 154 名及びジプラシドン群 153 名、以下同様）がランダム化され、このうち 210 名（それぞれ 104 及び 106 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT は 301 名（それぞれ 150 及び 151 名）であった。共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与 3 週後（投与 3 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）は、ルラシドン群で−4.9（95%信頼区間：−7.0〜−2.8）、ジプラシドン群で−2.9（95%信頼区間：−5.0〜−0.9）であり、ジプラシドン群との変化量の差は−2.0（95%信頼区間：−4.2〜0.3、p=0.145）であった。また、LDA モデルを用いた投与 3 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群で−6.3（95%信頼区間：−8.5〜−4.0）、ジプラシドン群で−4.5（95%信頼区間：−6.7〜−2.3）であり、ジプラシドン群との変化量の差は−1.8（95%信頼区間：−4.3〜0.7、p=0.229）であった。

安全性解析対象集団は 301 名（それぞれ 150 及び 151 名）であった。有害事象の発現割合はルラシドン群 57%（85/150 名）、ジプラシドン群 66%（99/151 名）であり、最も多くみられたのは不眠症（ルラシドン群 11%、ジプラシドン群 9%）及び鎮静（ジプラシドン群 11%）であった。ジプラシドン群で 1 名死亡に至った有害事象（心停止）が発現したものの治験薬との因果関係は否定され、ルラシドン群で死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 16 名（ルラシドン群 10 名、ジプラシドン群 6 名）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.2.7　P3-G229 試験（資料番号：5.3.5.1.04）

統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で、急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 40、80 又は 120 mg/日（120 mg/日群は最初の 3 日間は 80 mg/日、4 日目から 120 mg/日）のいずれかを 6 週間投与した。主

要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。施設、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした MMRM 法を用いて、プラセボ群と比較した。

合計 500 名（プラセボ群 128 名、ルラシドン 40 mg/日群 125 名、ルラシドン 80 mg/日群 123 名及びルラシドン 120 mg/日群 124 名、以下同様）がランダム化され、このうち 328 名（それぞれ 73、84、86 及び 85 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT は 489 名（それぞれ 124、122、119 及び 124 名）であった。MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、プラセボ群で−17.0（95%信頼区間：−20.5〜−13.6）、ルラシドン 40 mg/日群で−19.2（95%信頼区間：−22.6〜−15.7）、80 mg/日群で−23.4（95%信頼区間：−26.9〜−19.9）、120 mg/日群で−20.5（95%信頼区間：−24.0〜−17.1）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群−2.1（95%信頼区間：−7.0〜2.8、調整 p 値=0.591）、80 mg/日群−6.4（95%信頼区間：−11.3〜−1.5、調整 p 値=0.034）、120 mg/日群−3.5（95%信頼区間：−8.4〜1.4、調整 p 値=0.391）であり、ルラシドン 80 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は 496 名（それぞれ 127、124、121 及び 124 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 66.9%（85/127 名）、40 mg/日群 77.4%（96/124 名）、80 mg/日群 74.4%（90/121 名）、120 mg/日群 85.5%（106/124 名）であり、40 mg/日群で最も多くみられたのは頭痛（18.5%）、80 及び 120 mg/日群ではアカシジア（それぞれ 17.4 及び 24.2%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 16 名（プラセボ群 5 名、40 mg/日群 2 名、80 mg/日群 3 名及び 120 mg/日群 6 名）に発現した。統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、血中乳酸脱水素酵素増加（プラセボ群 1 名）及び複雑部分発作（40 mg/日群 1 名）であった。

2.2.8　P3E-G229 試験（資料番号：5.3.5.2.04）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、P3-G229 試験の継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験（P3-G229 試験）を完了した統合失調症患者とし、40〜120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 24 ヵ月間投与した（投与期間は P3-G229 試験との通算）。有効性の評価項目は、投与終了時（投与 24 ヵ月後）の PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び MADRS スコアのベースラインからの変化量とした。

先行試験を完了した被験者のうち 251 名が本試験に移行し、このうち 67 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である安全性解析対象集団は 250 名であった。

治験薬を本試験終了時まで通算 24 ヵ月間投与された 69 名では PANSS 合計スコアの顕著な改善がみられ、その投与終了時（投与 24 ヵ月後）の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量（実測値に基づく Mean ± SD、以下同様）は−12.3 ± 16.2（95%信頼区間：−16.2〜−8.4）であった。この 69 名のうち先行試験でルラシドン群（40、80 又は 120 mg/日群）であった 52 名の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースライン変化量は−13.1 ± 16.9（95%信頼区間：−17.8〜−8.4）であった。

安全性解析対象集団 250 名の有害事象の発現割合は 68.8%（172/250 名）であり、主な有害事象は統合失調症（12.4%）、アカシジア（10.8%）、傾眠（10.8%）、嘔吐（8.8%）及び悪心（8.4%）であった。死亡したのは 2 名（外傷性脳損傷、熱傷/各 1 名）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 49 名に発現した。統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、アカシジア、パーキンソニズム（各 2 名）と黄疸、開放骨折、運動緩慢及びよだれ（各 1 名）であった。

2.2.9　P3-G231 試験（資料番号：5.3.5.1.05）

統合失調症に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する目的で、プラセボ及び実薬対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症で、急性期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 40、120 mg/日又はオランザピン 15 mg/日（最初の 7 日間は 10 mg/日）のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。施設、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした MMRM 法を用いて、ルラシドン 40 及び 120 mg/日群とプラセボ群と比較した。

合計 478 名（プラセボ群 116 名、ルラシドン 40 mg/日群 120 名、ルラシドン 120 mg/日群 119 名及びオランザピン群 123 名、以下同様）がランダム化され、このうち 298 名（それぞれ 71、77、66 及び 84 名）が治験を完了した。主たる解析対象集団である ITT はランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで有効性評価がなされ、かつ、治療期に 1 回以上有効性評価がなされた 473 名（それぞれ 114、119、118 及び 122 名）であった。MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）はプラセボ群で−16.0（95%信頼区間：−20.1～−12.0）、ルラシドン 40 mg/日群で−25.7（95%信頼区間：−29.6～−21.8）、120 mg/日群で−23.6（95%信頼区間：−27.8～−19.4）、オランザピン群で−28.7（95%信頼区間：−32.4～−24.9）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg/日群−9.7（95%信頼区間：−15.3～−4.1、調整 p 値=0.002）、120 mg/日群−7.5（95%信頼区間：−13.4～−1.7、調整 p 値=0.022）、オランザピン群−12.6（95%信頼区間：−18.2～−7.1、p<0.001）であり、ルラシドン 40 及び 120 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

安全性解析対象集団は 475 名（それぞれ 116、119、118 及び 122 名）であった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 72.4%（84/116 名）、ルラシドン 40 mg/日群 75.6%（90/119 名）、120 mg/日群 82.2%（97/118 名）及びオランザピン群 82.0%（100/122 名）であり、ルラシドン 40 mg/日群で最も多くみられたのは頭痛（21.8%）、120 mg/日群ではアカシジア（22.9%）であった。死亡はオランザピン群で 1 名（気管支肺炎）で、治験薬との因果関係は否定された。ルラシドン群及びプラセボ群で死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 18 名（プラセボ群 5 名、ルラシドン 40 mg/日群 2 名、120 mg/日群 6 名及びオランザピン群 5 名）に発現し、統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関

係が否定されなかったものは、パニック発作、激越（いずれもプラセボ群）、と自殺念慮、洞性頻脈、肝炎（いずれもオランザピン群）の 5 名であった。

2.2.10 P3E-G231 試験（資料番号：5.3.5.2.05）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、P3-G231 試験の継続長期投与試験を無対照で実施した。対象は先行試験（P3-G231 試験）を完了した統合失調症患者とし、ルラシドンを 40～120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 8 ヵ月間投与した（投与期間は P3-G231 試験との通算）。有効性の評価項目は、投与終了時（投与 8 ヵ月後）の PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び MADRS スコアのベースラインからの変化量とした。

合計 254 名が組み入れられ、このうち 113 名が治験を完了した。主たる解析対象集団である安全性解析対象集団は 246 名であった。治験薬を本試験終了時まで通算 8 ヵ月間投与された被験者 117 名では PANSS 合計スコアの改善がみられ、その投与終了時（投与 8 ヵ月後）の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量（実測値に基づく Mean ± SD、以下同様）は−8.7 ± 14.4（95%信頼区間：−11.3～−6.1）であった。この 117 名のうち先行試験でルラシドン群（40 又は 120 mg/日群）であった 58 名の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−8.6 ± 14.3（95%信頼区間：−12.4～−4.9）であった。

安全性解析対象集団 246 名の有害事象の発現割合は 65.9%（162/246 名）であり、主な有害事象はアカシジア（13.0%）、不眠症（11.0%）、悪心（9.8%）、傾眠（9.8%）及びパーキンソニズム（9.3%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 28 名に発現した。統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、嘔吐（2 名）、頭痛及び睡眠の質低下（同一の 1 名に発現）、攻撃性、自殺企図（各 1 名）であった。

2.2.11 P3-G233 試験（資料番号：5.3.5.1.06）

統合失調症に対するルラシドンの有効性、安全性及び忍容性を検証する目的で、プラセボ及び実薬対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV-TR 診断基準による統合失調症患者で、急性増悪期の患者とした。プラセボ、ルラシドン 80、160 mg/日又はクエチアピン XR 600 mg/日のいずれかを 6 週間投与した。主要評価項目は投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法を用いて、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群とプラセボ群を比較した。

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

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

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

2.2.12 P3E-G234 試験（資料番号：5.3.5.1.07）

統合失調症に対するルラシドンの長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、P3-G233 試験の継続長期投与試験である実薬対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は先行試験（P3-G233 試験）を完了した統合失調症患者とし、先行試験でプラセボ、ルラシドン 80 mg/日又は 160 mg/日を投与された被験者にはルラシドンを 40〜160 mg/日の範囲で、先行試験でクエチアピン XR を投与された被験者にはクエチアピン XR を 200〜800 mg/日の範囲でそれぞれ漸増漸減法により 12 ヵ月間投与した。主要評価項目は精神症状再発までの期間とし、実施国を共変量とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、LUR-LUR 群と QTP-QTP 群とを比較した。なお、精神症状再発までの期間とは「PANSS 合計スコアが先行試験の投与 6 週後（Day 42）のスコアから 30%以上悪化かつ CGI-S スコアが 3 以上」、「原疾患の悪化による再入院」又は「自殺念慮、殺人念慮及び／又は自傷若しくは他害の恐れの発現」のいずれかが最初に起きるまでの期間と定義した。その他の主な有効性の評価項目は、投与終了時の PANSS 合計スコア、MADRS スコア、NSA-16 スコアのベースラインからの変化量とし、投与群、施設、評価時期（分類変数）、先行試験のベースライン値、投与群と評価時期の交互作用を因子とした MMRM 法を用いて、ルラシドン群とクエチアピン XR 群を比較した。

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

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

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

2.2.13 LTS-G237 試験（資料番号：5.3.5.1.08）

ルラシドンの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、実薬対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。対象は、DSM-IV 診断基準による統合失調症患者又は統合失調感情障害患者で、ルラシドンを 40～120 mg/日の範囲で又はリスペリドンを 2～6 mg/日の範囲で漸増漸減法により 12 ヵ月間投与した。有効性の評価項目は、投与 12 ヵ月後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。施設、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした MMRM 法を用いて、ルラシドン群とリスペリドン群を比較した。

合計 629 名（ルラシドン群 427 名及びリスペリドン群 202 名、以下同様）が組み入れられ、このうち 236 名（それぞれ 147 名及び 89 名）が治験を完了した。有効性の解析対象集

団である ITT は 608 名（それぞれ 410 名及び 198 名）であった。MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群で−4.7（95%信頼区間：−6.4～−3.0）、リスペリドン群で−6.5（95%信頼区間：−8.8～−4.3）であり、リスペリドン群との変化量の差は 1.9（95%信頼区間：−0.9～4.6、p=0.181）であった。

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

2.2.14 LTSE-G237 試験（資料番号：5.3.5.2.06）

ルラシドンの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、LTS-G237 試験の継続長期投与試験を実施した。対象は、先行試験（LTS-G237 試験）を完了した統合失調症患者又は統合失調感情障害患者とし、先行試験でルラシドン又はリスペリドンを投与されていた被験者のいずれにも、非盲検下でルラシドンを 40～120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 18 ヵ月間投与した（投与期間は LTS-G237 試験との通算）。有効性の評価項目は、投与終了時の PANSS 合計スコア、CGI-S スコア、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

合計 223 名が組み入れられ、このうち 174 名が治験を完了した。有効性の解析は安全性解析対象集団（223 名）を対象にした。投与 18 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は 1.0 ± 8.7（95%信頼区間：−0.1～2.2）、先行試験ベースラインからの変化量は−7.4 ± 13.0（95%信頼区間：−9.1～−5.7）であった。このうち先行試験でルラシドンを投与されていた 134 名の投与終了時の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 1.0 ± 8.9（95%信頼区間：−0.5～2.6）、先行試験ベースラインからの変化量は−7.6 ± 12.4（95%信頼区間：−9.7～−5.5）であった。

安全性解析対象集団 223 名での有害事象の発現割合は 58.7%（131/223 名）であり、主な有害事象は頭痛（6.3%）、精神病性障害（5.4%）及びパーキンソニズム（4.5%）であった。1 名が有害事象（自殺既遂）により死亡に至り、この有害事象と治験薬との因果関係は否

定されなかった。重篤な有害事象は 10 名に発現した。統合失調症又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、上記の自殺既遂（1 名）のほかに痙攣（1 名）であった。

2.2.15 SWT-G289 試験（資料番号：5.3.5.1.14）

他の抗精神病薬からルラシドンに切り替えたときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、ランダム化非盲検比較試験を実施した。対象は DSM-IV 診断基準による統合失調症患者又は統合失調感情障害患者で、有効性の欠如及び／又は安全性若しくは忍容性の観点から使用している抗精神病薬から切り替えることが適切と考えられる者とした。ルラシドンを 40～120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 4 週間投与した。切替に際し、使用していた抗精神病薬を 1 週間ごとに漸減（Day 7 までに約 50%まで減量し、Day 14 までに完全に中止）しながらルラシドン 40 mg/日を 2 週間投与する 40 mg-40 mg/日群、40 mg/日を 1 週間投与後 80 mg/日を 1 週間投与する 40 mg-80 mg/日群、又は、80 mg/日を 2 週間投与する 80 mg-80 mg/日群のいずれかにランダム化してルラシドンを合計 6 週間投与した。なお、ランダム化の際には統合失調症に対する前治療抗精神病薬（「鎮静系（オランザピン又はクエチアピン）」又はそれら以外の「非鎮静系」）に基づいて層別割り付けした。主要評価項目は、治療中止（treatment failure：有効性の欠如、原疾患の悪化又は有害事象による中止）までの期間とした。その他の有効性の評価項目は、投与 6 週後の PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。また、QOL 関連の指標として MSQ を評価した。

合計 244 名（40 mg-40 mg/日群 74 名、40 mg-80 mg/日群 88 名、80 mg-80 mg/日群 82 名、以下同様）が組み入れられ、このうち 198 名（それぞれ 58 名、73 名、67 名）が治験を完了した。主要評価項目の解析対象集団である安全性解析対象集団は 240 名（それぞれ 71 名、88 名、81 名）であった。治療を中止（treatment failure）した被験者は 19 名（それぞれ 5 名、8 名、6 名）で、中止までの期間の中央値（95%信頼区間）は 21 日（7～25 日）であった。

有効性の解析対象集団である ITT は 235 名（それぞれ 69 名、85 名、81 名）で、投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean ± SE）は−5.3 ± 0.7 であった。

安全性解析対象集団 240 名での有害事象の発現割合は 69.2%（166/240 名）であり、主な有害事象は悪心（13.8%）、不眠症（12.9%）及びアカシジア（12.5%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 5 名に発現した。統合失調症又は統合失調感情障害以外の重篤な有害事象はすべて、治験薬との因果関係が否定された。

2.2.16 SWTE-G290 試験（資料番号：5.3.5.2.08）

ルラシドンの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、SWT-G289 試験の継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験（SWT-G289 試験）を完了した統合失

調症患者又は統合失調感情障害患者とし、40～120 mg/日の範囲で漸増漸減法により 30 週間投与した（投与期間は SWT-G289 試験との通算）。有効性の評価項目は、投与終了時の PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。また、QOL 関連の指標として MSQ を評価した。

合計 149 名が組み入れられ、このうち 98 名が治験を完了した。有効性の解析対象集団である ITT に採用されたのは、SWTE-G290 試験移行後に治験薬を少なくとも 1 回投与され、1 回以上有効性評価がなされた 144 名であり、投与 30 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量（LS mean ± SE、以下同様）は−1.5 ± 0.9、先行試験ベースラインからの変化量は−8.8 ± 1.1 であった。

安全性解析対象集団は、SWTE-G290 試験移行後に治験薬を少なくとも 1 回投与された 148 名であった。有害事象の発現割合は 66.2%（98/148 名）であり、主な有害事象は不眠症（8.8%）、悪心（8.8%）及びアカシジア（8.1%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 8 名に発現した。統合失調症、統合失調感情障害又は精神病性障害以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものは殺人念慮及び自殺念慮であったが、この両事象は同一の被験者に統合失調症（原疾患の悪化）と共に発現した有害事象であった。

2.2.17 MTN-G238 試験（資料番号：5.3.5.1.15）

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

主要評価項目は再発までの期間とし、非層別化 log-rank 検定を用いて、再発までの期間について投与群間の生存曲線の差を評価した。Cox 比例ハザードモデルを用いて再発までの期間のハザード比及びその 95%信頼区間（Wald 型）を推定した。Cox 比例ハザードモデルには治療効果のみを含めた。なお、規定の再発基準（2.7.3.1.2.7.2 項）を満たすまでの期間を再発までの期間と定義した。

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

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

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

2.2.18 MTNE-G307 試験（資料番号：5.3.5.2.09）

ルラシドンの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、MTN-G238 試験の継続長期投与試験を実施した。対象は先行試験（MTN-G238 試験）の二重盲検期を 28 週間完了した、先行試験の治験実施計画書の再発基準を満たす再発が認められた、あるいは、規定した再発イベント数に達したため治験依頼者が先行試験を中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた統合失調症患者とし、40～80 mg/日の範囲で漸増漸減法により 12 週間投与した。

有効性の評価項目は、投与終了時（投与 12 週間後）の PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び MADRS スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量とした。

先行試験から合計 191 名が移行した。先行試験の二重盲検期にルラシドンを投与された被験者が 97 名（LUR-LUR 群）、先行試験の二重盲検期にプラセボを投与された被験者が 88 名（PLA-LUR 群）、先行試験が中止された時点で非盲検期にルラシドンを投与された被験者が 6 名（NR-LUR 群）で、そのうち、LUR-LUR 群 83 名（85.6%）、PLA-LUR 群 66 名（75.0%）、NR-LUR 群 6 名（100.0%）が試験を完了した。

有効性の解析は移行後に治験薬を少なくとも 1 回投与された安全性解析対象集団 191 名（LUR-LUR 群 97 名、PLA-LUR 群 88 名、NR-LUR 群 6 名）を対象にした。継続長期投与試験ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値±SD、以下同様）は、LUR-LUR 群 62.5±18.26、PLA-LUR 群 69.9±20.34、NR-LUR 群 55.5±9.16 で、最終投与時（LOCF）のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量は、LUR-LUR 群−6.2±12.91、PLA-LUR 群−11.5±16.99、NR-LUR 群 0.3±6.56 であった。

安全性解析対象集団（191 名）での有害事象の発現割合は LUR-LUR 群では 34.0%（33/97 名）、PLA-LUR 群では 43.2%（38/88 名）、NR-LUR 群では 16.7%（1/6 名）であった。最も多くみられた有害事象は LUR-LUR 群及び PLA-LUR 群では統合失調症（それぞれ 7.2 及び 8.0%）で、NR-LUR 群では不眠症（16.7%）のみ発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 13 名（LUR-LUR 群 2 名、PLA-LUR 群 11 名、NR-LUR 群 0 名）に発現した。統合失調症以外の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が否定されなかったものはなかった。

2.2.19 LDHD-G303 試験（資料番号：5.3.5.1.16）

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

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

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

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

3.1.1.1 国内で実施した試験

(1) プラセボ対照短期投与試験

国内プラセボ対照短期投与試験（P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-1 に、実施国別の被験者の内訳を表 2.7.3. 6-1～表 2.7.3. 6-3 に示した。

P3-J002 試験では、ランダム化後 455 名（プラセボ群 132 名、ルラシドン 40 mg/日群 127 名、80 mg/日群 131 名、リスペリドン群 65 名）に治験薬が投与され、6 週間の投与を完了したのは 304 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群及びルラシドン群は 31.5～37.1%と同程度で、リスペリドン群は 21.5%と低かった。中止理由は、いずれの投与群でも原疾患悪化が最も多く、次いで同意撤回、有害事象の順であった。原疾患悪化による中止被験者の割合は、ルラシドン群及びリスペリドン群とも 10.8～13.0%で、プラセボ群（18.2%）より低かった。有害事象による中止被験者の割合は、プラセボ群、ルラシドン群は 4.6～6.3%と同程度で、リスペリドン群では 1.5%と低かった。

P3-J002 試験は日本（67 施設）、台湾（11 施設）及び韓国（14 施設）の東アジア 3 ヵ国（合計 92 施設）で実施され、ランダム化された被験者 460 名の実施国・地域別の内訳は、日本 226 名、台湾 131 名、韓国 103 名であった。いずれの実施国・地域でも、中止被験者の割合は、全体で集計した場合と同様で、最も多かった中止理由は、日本及び台湾では原疾患悪化で、韓国では有害事象であった。

P3-J056 試験では、457 名がランダム化された後 455 名（プラセボ群 151 名、ルラシドン 40 mg/日群 150 名、ルラシドン 80 mg/日群 154 名）に治験薬が投与され、6 週間の投与を完了したのは 332 名（プラセボ群 110 名、ルラシドン 40 mg/日群 106 名、ルラシドン 80 mg/日群 116 名）であった。中止被験者の割合は、プラセボ群では 27.6%、ルラシドン 40 mg/日群では 29.3%、80 mg/日群では 25.2%といずれの投与群でも同程度であった。中止理由で最も多かったのは有効性の欠如で、同意撤回と有害事象が続いた。有効性の欠如による中止被験者の割合は、プラセボ群 13.2%がルラシドン 40 mg/日群 10.7%及び 80 mg/日群 9.0%よりやや高かったが、その他の理由による中止被験者の割合は投与群間で大きく変わらなかった。

P3-J056 試験は日本、韓国、台湾及びマレーシアで実施され、ランダム化後に治験薬が投与された被験者 455 名の実施国別の内訳は、日本 197 名、韓国 130 名、マレーシア 68 名及び台湾 60 名であった。中止被験者の割合に 4 ヵ国で大きな違いはなく、主な中止理由は国別で大きく変わらなかった。

P3-J066 試験では、483 名がランダム化された後 482 名（プラセボ群 235 名、ルラシドン 40 mg/日群 247 名）に治験薬が投与され、6 週間の投与を完了したのは 375 名（プラセボ群 176 名、ルラシドン 40 mg/日群 199 名）であった。中止被験者の割合は、プラセボ群では 25.4%、ルラシドン 40 mg/日群では 19.4%とプラセボ群でやや高かった。中止理由で最

も多かったのは同意撤回で、有効性の欠如と有害事象が続いた。有効性の欠如による中止被験者の割合は、プラセボ群（10.2%）がルラシドン 40 mg/日群（4.0%）よりやや高かったが、その他の理由による中止被験者の割合は投与群間で大きく変わらなかった。

P3-J066 試験は日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナで実施され、ランダム化後に治験薬が投与された被験者 482 名の実施国別の内訳は、日本 107 名、ポーランド 9 名、ルーマニア 23 名、ロシア 147 名、ウクライナ 196 名であった。ランダム化された被験者が少なかったポーランド及びルーマニアを除き、日本、ロシア、ウクライナの 3 ヵ国では中止被験者の割合に大きな違いはなかった。

(2) その他の短期投与試験

その他の国内短期投与試験（P2-J001、P2-J016 及び PK-J017 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-2 に示した。

P2-J001 試験では、ランダム化後 203 名（ルラシドン 20 mg/日群 70 名、40 mg/日群 72 名、80 mg/日群 61 名）に治験薬が投与され、投与が完了した被験者は 123 名であった。中止被験者の割合は、20、40 及び 80 mg/日群の順（以下同様）にそれぞれ 37.1%（26/70 名）、30.6%（22/72 名）及び 47.5%（29/61 名）であり、80 mg/日群で最も高かった。多くは原疾患悪化又は有害事象による中止で、有害事象による中止被験者の割合は 80 mg/日群（24.6%）で最も高かった。

P2-J016 試験では、治験薬を投与された 69 名のうち 45 名が投与を完了し、24 名が中止した。中止理由の内訳は、原疾患の悪化が最も多く（9 名）、次いで有害事象（7 名）であった。

PK-J017 試験では、治験薬を投与された 20 名のうち 16 名が投与を完了し、4 名が中止した。中止理由は、原疾患の悪化、重大な計画書違反、同意撤回であった。

(3) 国内長期投与試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-3 に示した。

P3E-J057 試験は P3-J056 試験（二重盲検試験）から移行した 283 名（プラセボ群 95 名、ルラシドン 40 mg/日群 91 名、80 mg/日群 97 名）全員が本試験で治験薬を投与され、このうち 159 名（56.2%）が本試験を完了した。中止被験者の主な中止理由は、同意撤回、有効性の欠如及び有害事象であった。二重盲検試験の投与群間で、中止割合は同程度であった。

P3E-J067 試験は P3-J066 試験の継続長期投与試験で、本試験に移行後に治験薬を投与された 289 名のうち、235 名が投与を完了し、54 名が中止した。中止理由の内訳は、同意撤回が最も多く（28 名）、次いで有害事象（17 名）であった。

LTS-J048 試験では、治験薬を投与された 182 名のうち、80 名が投与を完了し、102 名が中止した。中止理由の内訳は、原疾患の悪化が 44 名と最も多く、次いで有害事象が 32 名

であった。

P2E-J036 試験は P2-J001 試験の継続長期投与試験で、本試験に移行後に治験薬を投与された 99 名のうち、63 名が投与を完了し、36 名が中止した。主な中止理由は、原疾患の悪化、有害事象であった。

表 2.7.3. 3-1　被験者の内訳（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J002				P3-J056			P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg
ランダム化		133	131	131	65	152	150	155	236	247
投与		132 (100.0)	127 (100.0)	131 (100.0)	65 (100.0)	151 (99.3)	150 (100.0)	154 (99.4)	235 (99.6)	247 (100.0)
完了		83 (62.9)	87 (68.5)	83 (63.4)	51 (78.5)	110 (72.4)	106 (70.7)	116 (74.8)	176 (74.6)	199 (80.6)
中止		49 (37.1)	40 (31.5)	48 (36.6)	14 (21.5)	42 (27.6)	44 (29.3)	39 (25.2)	60 (25.4)	48 (19.4)
中止理由	有害事象	8 (6.1)	8 (6.3)	6 (4.6)	1 (1.5)	8 (5.3)	9 (6.0)	6 (3.9)	15 (6.4)	14 (5.7)
	有効性の欠如	24 (18.2)	14 (11.0)	17 (13.0)	7 (10.8)	20 (13.2)	16 (10.7)	14 (9.0)	24 (10.2)	10 (4.0)
	治験実施計画不遵守の恐れ	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.5)	0	-	-	-	-	-
	治験実施計画不遵守	5 (3.8)	4 (3.1)	9 (6.9)	1 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0
	同意撤回	11 (8.3)	11(8.7)	14 (10.7)	4 (6.2)	13 (8.6)	16 (10.7)	14 (9.0)	20 (8.5)	23 (9.3)
	追跡不能	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
	医師判断	0	0	0	0	0	1 (0.7)	3 (1.9)	-	-
	その他	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、-：該当なし
n（%）
完了、中止、中止理由ごとの被験者数の割合の分母：投与被験者数
5.3.5.1.01 Table 10.1-1；5.3.5.1.02 Table 11；5.3.5.1.17 Table 14.1.1.1

表 2.7.3. 3-2　被験者の内訳（その他の国内短期投与試験）

試験		P2-J001			P2-J016	PK-J017
群		LUR	LUR	LUR	LUR	LUR
		20 mg	40 mg	80 mg	20-80 mg	20-80 mg
ランダム化/登録		71	72	65	70	22
投与		70	72	61	69	20
完了		41	50	32	45	16
中止		26	22	29	24	4
中止理由	有害事象	4 (6.0)	7 (9.7)	15 (24.6)	7 (29.2)	-
	原疾患悪化	18 (26.9)	8 (11.1)	10 (16.4)	9 (37.5)	2 (50.0)
	重大な計画書違反	-	-	-	1 (4.2)	1 (25.0)
	実施遵守困難	-	-	-	3 (12.5)	-
	計画書不遵守	-	1 (1.4)	1 (1.6)	-	-
	同意撤回	-	-	-	3 (12.5)	1 (25.0)
	退院	-	-	-	1 (4.2)	-
	その他	4 (6.0)	6 (8.3)	3 (4.9)	-	-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
n（%）
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：
投与被験者数（P2-J001 試験；ただし、20 mg/日群ではすべての解析から除外された 3 名を除いた）又は中止被験者数（P2-J016、PK-J017 試験）
5.3.5.1.03 Figure 10.1-1、Table 10.1-1；5.3.5.2.01 Figure 10.1、Table 10.1-1；5.3.3.2.01 Figure 10.1-1、Table 10.1-1 引用

表 2.7.3. 3-3　被験者の内訳（国内長期投与試験）

試験		P3E-J057	P3E-J067	LTS-J048	P2E-J036
群		LUR	LUR	LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg	40-120 mg	20-120 mg
同意		283	289	204	-
登録		-	-	186	102
投与		283	289	182	99
完了		159	235	80	63
中止		124	54	102	36
中止理由	有害事象	23 (8.1)	17 (5.9)	32 (31.4)	6 (16.7))
	有効性の欠如／原疾患悪化	37 (13.1)	4 (1.4)	44 (43.1)	24 (66.7)
	治験実施計画不遵守	-	1 (0.3)	-	1 (2.8)
	同意撤回	51 (18.0)	28 (9.7)	-	-
	追跡不能	6 (2.1)	0	-	-
	医師判断	2 (2.2)	-	-	-
	その他	7 (2.5)	4 (1.4)	26 (25.5)	5 (13.9)

LUR：ルラシドン、-：該当なし
n（%）
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：同意被験者数（P3E-J057 試験）、投与被験者数（P3E-J067 試験）、中止被験者数（LTS-J048、P2E-J036 試験）
5.3.5.2.10 Table 7；5.3.5.2.11 Table 14.1.1.1.1； 5.3.5.2.03 Table 10.1-1、Table 10.1-2；5.3.5.2.02 Table 10.1-1、Table 10.1-2 引用

3.1.1.2　海外で実施した試験

(1)　プラセボ対照短期投与試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-4 及び表 2.7.3. 3-5 に示した。

P3-G229 試験では、500 名がランダム化（プラセボ群 128 名、ルラシドン 40 mg/日群 125 名、80 mg/日群 123 名、120 mg/日群 124 名）された。そのうち 496 名に治験薬が投与され、6 週間の投与が完了した被験者は 328 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群 43%、ルラシドン 40 mg/日群 33%、80 mg/日群 30%、120 mg/日群 31%であり、ルラシドン群はいずれもプラセボ群よりも低かった。中止理由別では、有効性の欠如が最も多く、次いで同意撤回、有害事象であった。有効性の欠如は、ルラシドン 40 mg/日群 16%、80 mg/日群 6%及び 120 mg/日群 15%とプラセボ群 25%より低かった。有害事象による中止の割合は、40 mg/日群 5%、80 mg/日群 7%及び 120 mg/日群 6%とプラセボ群 2%よりやや高かったものの、ルラシドンの用量群間では大きな違いはなかった。

P3-G231 試験では、478 名がランダム化（プラセボ群 116 名、ルラシドン 40 mg/日群 120 名、120 mg/日群 119 名、オランザピン群 123 名）された。そのうち 475 名に治験薬が投与され、6 週間の投与が完了した被験者は 298 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群 39%、ルラシドン 40 mg/日群 36%、オランザピン群 32%と同程度であったが、ルラシドン 120 mg/日群は 45%と他の投与群よりも高かった。中止理由別では、有効性の欠如が最も多く、次いで同意撤回、有害事象であった。有効性の欠如は、プラセボ群 16%とルラシドン 40 mg/日群 13%ではほぼ同程度で、ルラシドン 120 mg/日群 8%及びオランザピン群 7%よりも高かった。有害事象による中止の割合は、ルラシドン 120 mg/日群 12%と他の投与群（プラセボ群 9%、ルラシドン 40 mg/日群 7%及びオランザピン群 7%）よりもやや高かったものの、おおむね同程度であった。

P3-G233 試験では、488 名がランダム化（プラセボ群 122 名、ルラシドン 80 mg/日群 125 名、160 mg/日群 121 名、クエチアピン XR 群 120 名）された。そのうち 486 名に治験薬が投与され、6 週間の投与が完了した被験者は 353 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群 39%と他の投与群（ルラシドン 80 mg/日群 29%、160 mg/日群 23%、クエチアピン XR 群 19%）よりも高かった。中止理由別では、有効性の欠如の割合が最も多く、次いで同意撤回、有害事象であった。有効性の欠如はプラセボ群が 23%と他の投与群（ルラシドン 80 mg/日群 13%、160 mg/日群 10%及びクエチアピン XR 群 5%）よりも高かった。有害事象による中止被験者の割合は、いずれの群も 3～4%と同程度であった。

LDHD-G303 試験では、497 名をスクリーニングし、このうち 412 名（プラセボ群 112 名、ルラシドン 20 mg/日群 101 名、80～160 mg/日群 199 名）がランダム化され、このうち治験実施計画書からの重大な逸脱があった 1 名を除き 411 名が治験薬を投与された。411 名のうち 289 名が 6 週間の治験薬投与を完了した。中止割合は、プラセボ群 38%、20 mg/日群 27%、80～160 mg/日群 27%であった。投与を完了した被験者の割合は 20 mg/日群と 80～

160 mg/日群で同程度であり、プラセボ群ではこれより低かった。主な中止理由は、有効性の欠如、有害事象及び追跡不能であった。

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P2-G006、P2-G196、P2-G049 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-6 に示した。

P2-G006 試験では、149 名がランダム化（プラセボ群 50 名、ルラシドン 40 mg/日群 50 名、120 mg/日群 49 名）された。すべての被験者に治験薬が投与され、投与が完了したのは 51 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群は 70.0%とルラシドン投与群（40 mg/日群 68.0%、120 mg/日群 59.2%）より高かった。中止理由別では、有効性の欠如、同意撤回の割合が高く、有効性の欠如はルラシドン投与群（40 mg/日群 22.0%、120 mg/日群 12.2%）よりもプラセボ群（32.0%）で高かった。有害事象による中止被験者の割合は、プラセボ群（4.0%）よりもルラシドン投与群（40 mg/日群 12.0%、120 mg/日群 12.2%）で高かったが、ルラシドンの用量群間では大きな違いはなかった。

P2-G196 試験では、180 名がランダム化（プラセボ群 90 名、ルラシドン 80 mg/日群 90 名）された。すべての被験者に治験薬が投与され、投与が完了したのは 99 名であった。中止被験者の割合は、ルラシドン 80 mg/日群は 42.2%と、プラセボ群 47.8%よりもやや低かった。中止理由別では、有効性の欠如の割合は、ルラシドン 80 mg/日群（10.0%）がプラセボ群（32.2%）より低く、有害事象による中止の割合は、ルラシドン 80 mg/日群（6.7%）がプラセボ群（1.1%）より高かった。

P2-G049 試験では、356 名がランダム化（プラセボ群 72 名、ルラシドン 20 mg/日群 71 名、40 mg/日群 69 名、80 mg/日群 71 名、ハロペリドール群 73 名）された。そのうち 353 名に治験薬が投与され、投与が完了した被験者は 151 名であった。中止被験者の割合は、ルラシドン投与群及びハロペリドール群いずれも 56.3～62.0%でプラセボ群 50.0%よりも高かった。中止理由別では、いずれの群でも有効性の欠如、同意撤回が多く、有効性の欠如はの割合はルラシドン 20 mg/日群 33.8%と高かったが、プラセボ群を含めその他の投与群では 14.1～23.2%と同程度であった。有害事象による中止被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/日群 11.6%、80 mg/日群 9.9%及びハロペリドール群 15.1%と、プラセボ群 5.6%より高かった。

以上、海外第 3 相及び第 2 相プラセボ対照短期投与試験では、中止した被験者の割合は各試験の投与群でばらつきはあるものの、概してプラセボ群よりもルラシドン群で低かった。また、中止の理由で最も多かったのは有効性の欠如でルラシドン群よりもプラセボ群で高かった。

表 2.7.3. 3-4　被験者の内訳（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
ランダム化		128	125	123	124	116	120	119	123	122	125	121	120
投与		127	124	121	124	116	119	118	122	121	125	121	119
完了		73 (57)	84 (67)	86 (70)	85 (69)	71 (61)	77 (64)	66 (55)	84 (68)	74 (61)	89 (71)	93 (77)	97 (81)
中止		55 (43)	41 (33)	37 (30)	39 (31)	45 (39)	43 (36)	53 (45)	39 (32)	48 (39)	36 (29)	28 (23)	23 (19)
中止理由	有害事象	3 (2)	6 (5) [a)]	8 (7)	7 (6)	10 (9)	8 (7)	14 (12)	8 (7)	5 (4)	5 (4) [b)]	4 (3)	4 (3) [b)]
	有効性の欠如	32 (25)	20 (16)	7 (6)	18 (15)	18 (16)	16 (13)	9 (8)	8 (7)	28 (23)	16 (13)	12 (10)	6 (5)
	追跡不能	6 (5)	4 (3)	2 (2)	0	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
	治験実施計画書不遵守	0	0	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	0	0	1 (<1)	0	0
	同意撤回	13 (10)	9 (7)	18 (15)	12 (10)	12 (10)	16 (13)	28 (24)	19 (15)	14 (11)	12 (10)	9 (7)	13 (11)
	管理上の理由	1 (<1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0	0	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	0

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
n（%）
a) P3-G229 試験のルラシドン 40 mg/日群の 1 名は、有害事象により治験を中止したが、この被験者は治験薬を未投与であった。
b) P3-G233 試験のルラシドン 80 mg/日群の 1 名及びクエチアピン XR 群の 1 名は、有害事象により治験を中止したが、当該有害事象は治験治療下で発現した有害事象（treatment emergent adverse event）ではなかった。
完了・中止被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
5.3.5.1.04 Table 11、Table 14.1.1.1；5.3.5.1.05 Table 11、Table 14.1.1.1；5.3.5.1.06 Table 11、Table 14.1.1.1 引用

表 2.7.3. 3-5　被験者の内訳（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		LDHD-G303		
群		Placebo	LUR	LUR
			20 mg	80-160 mg
ランダム化		112	101	199
投与		112	101	198
完了（二重盲検期）		70 (63)	74 (73)	145 (73)
中止（二重盲検期）		42 (38)	27 (27)	54 (27)
中止理由	有害事象	8 (7)	2 (2)	8 (4)
	有効性の欠如	18 (16)	8 (8)	15 (8)
	追跡不能	1 (<1)	2 (2)	4 (2)
	治験実施計画書不遵守	1 (<1)	0	1 (<1)
	同意撤回	12 (11)	15 (15)	25 (13)
	管理上の理由	2 (2)	0	1 (<1)

LUR：ルラシドン
n（%）
完了・中止被験者数及び中止理由ごとの被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
5.3.5.1.16 Table 9

表 2.7.3. 3-6　被験者の内訳（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		P2-G006			P2-G196		P2-G049				
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg	Placebo	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	HAL 10 mg
ランダム化		50	50	49	90	90	72	71	69	71	73
投与		50	50	49	90	90	72	71	67	71	72
完了		15 (30.0)	16 (32.0)	20 (40.8)	47 (52.2)	52 (57.8)	36 (50.0)	27 (38.0)	28 (40.6)	31 (43.7)	29 (39.7)
中止		35 (70.0)	34 (68.0)	29 (59.2)	43 (47.8)	38 (42.2)	36 (50.0)	44 (62.0)	39 (56.5)	40 (56.3)	43 (58.9)
中止理由	有害事象	2 (4.0)	6 (12.0)	6 (12.2)	1 (1.1)	6 (6.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	8 (11.6)	7 (9.9)	11 (15.1)
	有効性の欠如	16 (32.0)	11 (22.0)	6 (12.2)	29 (32.2)	9 (10.0)	13 (18.1)	24 (33.8)	16 (23.2)	10 (14.1)	13 (17.8)
	追跡不能	2 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.7)
	治験実施計画書不遵守	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	1 (1.4)	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
	同意撤回	11 (22.0)	13 (26.0)	13 (26.5)	9 (10.0)	18 (20.0)	14 (19.4)	14 (19.7)	11 (15.9)	22 (31.0)	13 (17.8)
	死亡	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-
	その他	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	2 (2.2)	4 (4.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.1)

LUR：ルラシドン、HAL：ハロペリドール、-：該当なし
n（%）
完了・中止被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
5.3.5.1.09 Table 7.1.1、End-of-text Table 2；5.3.5.1.12 Figure 10.1.1、 Table 10.1.1、End-of-text Table 2；5.3.5.1.10 Table 7.1.1、Figure 7.1.1、End-of-text Table 2 引用

(2) その他の短期投与試験

その他の海外短期投与試験（P2-G254 及び SWT-G289 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-7 に示した。

P2-G254 試験では、307 名がランダム化（ルラシドン 120 mg/日群 154 名、ジプラシドン群 153 名）された。中止被験者の割合は、ルラシドン群、ジプラシドン群とも 31~32%と同程度であった。有害事象による中止の割合が最も高く、ルラシドン群、ジプラシドン群とも 11%程度であった。

SWT-G289 試験では、244 名がランダム化（最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群 74 名、40 mg-80 mg/日群 88 名及び 80 mg-80 mg/日群 82 名）され、198 名が投与を完了した。中止被験者の割合は 17.0～21.6%で、投与群間で大きな違いはなかった。有害事象による中止被験者の割合が最も高く 6.1～6.8%であった。

表 2.7.3. 3-7　被験者の内訳（その他の海外短期投与試験）

試験		P2-G254		SWT-G289		
群		LUR 120 mg	ZIP 160 mg	LUR 40/40 40-120 mg	LUR 40/80 40-120 mg	LUR 80/80 40-120 mg
ランダム化		154	153	74	88	82 [b]
投与		150	151	71	88	81
完了		104 (68)	106 (69)	58 (78.4)	73 (83.0)	67 (81.7)
中止		50 (32) [a]	47 (31) [a]	16 (21.6)	15 (17.0)	15 (18.3)
中止理由	有害事象	16 (10)	17 (11)	5 (6.8)	6 (6.8)	5 (6.1)
	有効性の欠如	5 (3)	2 (1)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)
	追跡不能	12 (8)	9 (6)	2 (2.7)	3 (3.4)	4 (4.9)
	治験実施計画書不遵守	4 (3)	6 (4)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	同意撤回	7 (5)	9 (6)	4 (5.4)	3 (3.4)	3 (3.7)
	治験責任医師の判断	-	-	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.2)
	管理上の理由	-	-	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	被験者の転居	1 (<1)	0	-	-	-
	治験薬の服薬違反	-	-	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)
	治験依頼者の判断	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	5 (3)	4 (3)	-	-	-

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
n（%）
a) P2-G254 試験では、発現した有害事象に対する処置が「中止」と報告されているにもかかわらず、治験の中止理由は「有害事象」以外の理由を報告された被験者が 5 名認められた。その治験の中止理由は、ジプラシドン群の 1 名では「治験実施計画書不遵守」、ルラシドン群及びジプラシドン群の各 1 名では「その他」、ルラシドン群及びジプラシドン群の各 1 名では「有効性の欠如」であった。
b) SWT-G289 試験のルラシドン 80 mg–80 mg/日群にランダム化され、治験薬を投与された後、継続長期試験（SWTE-G290 試験）に移行した被験者のうち 1 名は、それ以前に、別の治験実施医療機関で同試験のルラシドン 40 mg–40 mg/日群にランダム化され、治験薬を投与された後、SWTE-G290 試験に移行した被

験者と同一被験者であったことが判明した。したがって、この被験者のルラシドン 80 mg–80 mg/日群で得られたすべてのデータを解析から除外した。
完了・中止被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：ランダム化された被験者数
5.3.5.1.13 Table 12、Table 14.1.1.1；5.3.5.1.14 Figure 2、Table 14.1.1.1.2 引用

(3) 長期投与試験

海外実薬対照長期投与試験（P3E-G234 及び LTS-G237 試験）及び海外メンテナンス試験（MTN-G238 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-8 に示した。

P3E-G234 試験では、先行試験（P3-G233）試験を完了した被験者のうち 292 名（PLA-LUR 群 56 名、LUR-LUR 群 151 名、QTP-QTP 群 85 名）が本試験に移行し、140 名が投与を完了した。中止被験者の割合は、PLA-LUR 群と LUR-LUR 群では共に 48%と同程度で、QTP-QTP 群は 61%であった。中止理由別では、同意撤回が最も多く、次いで有効性の欠如、有害事象であった。有効性の欠如の割合は PLA-LUR 群と LUR-LUR 群では共に 9%で、QTP-QTP 群 21%であった。有害事象による中止の割合は、3 投与群共に 5～7%と同程度であった。

LTS-G237 試験では、629 名（ルラシドン群 427 名、リスペリドン群 202 名）がランダム化され、そのうち 236 名（ルラシドン群 147 名、リスペリドン群 89 名）が投与を完了した。投与群別の全中止被験者の割合は、ルラシドン群 65%がリスペリドン群 52%よりも高かった。中止理由別では、有効性の欠如の割合はルラシドン群 7%とリスペリドン群 6%で同程度であった。有害事象による中止被験者の割合はルラシドン群 17%がリスペリドン群 11%よりもやや高かった。

MTN-G238 試験では、676 名が非盲検期に組み入れられルラシドンが投与された。非盲検期を完了した被験者 285 名が二重盲検期へ移行しランダム化され、ルラシドン群（144 名）、プラセボ群（141 名）のいずれかに割り付けられた。二重盲検期を完了した被験者はルラシドン群 28 名（19.4%）、プラセボ群 20 名（14.2%）であった。中止被験者の割合は、ルラシドン群 80.6%、プラセボ群 85.8%で、中止理由別では、再発基準適合が最も多く、ルラシドン群で 29.9%、プラセボ群で 41.1%であった。

その他の海外長期投与試験のうち、プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-9（P3E-G299 及び P3E-G231 試験）及び表 2.7.3. 3-10（P2E-G199 及び P2E-G174 試験）に、その他の継続長期投与試験（LTSE-G237、SWTE-G290 及び MTNE-G307 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3. 3-11 に示した。

表 2.7.3. 3-8　被験者の内訳（海外実薬対照長期投与試験及び海外メンテナンス試験）

試験		P3E-G234			LTS-G237		MTN-G238[c]	
群		PLA-LUR	LUR-LUR	QTP-QTP	LUR	RIS	Placebo	LUR
		40-160 mg	40-160 mg	200-800 mg	40-120 mg	2-6 mg		40-80 mg
組入れ／ランダム化[a]		56	151	85	427	202	141	144
投与		56	151	85	419	202	141	144
完了		29 (52)	78 (52)	33 (39)	147 (34)	89 (44)	20 (14.2)	28 (19.4)
中止		27 (48)	73 (48)	52 (61)	277 (65)	105 (52)	121 (85.8)	116 (80.6)
中止理由	有害事象	3 (5)	10 (7)	4 (5)	72 (17)[b]	23 (11)[b]	1 (0.7)	3 (2.1)
	有効性の欠如	5 (9)	14 (9)	18 (21)	32 (7)	13 (6)	58 (41.1)[d]	43 (29.9)[d]
	追跡不能	2 (4)	10 (7)	9 (11)	48 (11)	17 (8)	5 (3.5)	2 (1.4)
	治験実施計画書不遵守	2 (4)	7 (5)	1 (1)	31 (7)	15 (7)	4 (2.8)	11 (7.6)
	同意撤回	12 (21)	29 (19)	19 (22)	73 (17)	30 (15)	12 (8.5)	5 (3.5)
	管理上の理由	3 (5)	3 (2)	1 (1)	21 (5)	7 (3)	2 (1.4)	5 (3.5)
	治験依頼者による治験中止	-	-	-	-	-	39 (27.7)	47 (32.6)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、RIS：リスペリドン、-：該当なし
n（%）

a) P3E-G234 試験では先行試験（P3-G233 試験）からの移行時にランダム化せず組み入れた；LTS-G237 試験ではランダム化した。
b) LTS-G237 試験では、治験治療下で発現した有害事象（treatment emergent adverse event）により中止した被験者に加え、有害事象をスクリーニング期に発現した被験者 3 名（ルラシドン群 1 名及びリスペリドン群 2 名）及び最終投与後 7 日目以降に有害事象を発現した被験者 4 名（ルラシドン群 3 名及びリスペリドン群 1 名）の合計 7 名を含む。
c) 非盲検期に組み入れられた被験者 676 名のうち、二重盲検期に移行した 285 名につき記載した。
d) 治験実施計画書の再発基準を満たす再発により中止した被験者につき記載した。

完了・中止被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数又はランダム化された被験者数
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数又はランダム化された被験者数

5.3.5.1.07 Table 11、Table 14.1.1.1；5.3.5.1.08 Table 12、Table 14.1.1.1.1； 5.3.5.1.15 Table 10、Table 14.1.1.1.2 引用

表 2.7.3. 3-9　被験者の内訳（その他の海外長期投与試験）

試験		P3E-G229		P3E-G231		
群		PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	OLZ-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
組入れ		59	192	65	118	71
投与		59	191	62	115	69
中止		43 (73)	141 (73)	38 (58)	63 (53)	40 (56)
中止理由	有害事象	8 (14)	29 (15)	8 (12)	17 (14)	7 (10)
	有効性の欠如	10 (17)	30 (16)	3 (5)	9 (8)	5 (7)
	追跡不能	8 (14)	20 (10)	6 (9)	12 (10)	11 (15)
	治験実施計画書不遵守	4 (7)	12 (6)	5 (8)	5 (4)	2 (3)
	同意撤回	13 (22)	47 (24)	14 (22)	16 (14)	11 (15)
	管理上の理由	0	3 (2)	2 (3)	4 (3)	4 (6)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、OLZ：オランザピン
n（%）
中止被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数
5.3.5.2.04 Table 11、Table 14.1.1.1；5.3.5.2.05 Table 11、Table 14.1.1.1 引用

表 2.7.3. 3-10　被験者の内訳（その他の海外長期投与試験）

試験		P2E-G199		P2E-G174		
群		PLA-LUR	LUR-LUR	LUR	LUR	LUR
		80 mg	80 mg	20 mg	40 mg	80 mg
組入れ／ランダム化 [a)]		31	30	32	33	33
投与		31	28	32	33	33
中止		29 (93.5)	25 (83.3)	19 (59.4)	14 (42.4)	22 (66.7)
中止理由	有害事象	6 (19.4) [b)]	5 (16.7)	6 (18.8)	7 (21.2)	4 (12.1)
	有効性の欠如	3 (9.7)	1 (3.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (9.1)
	追跡不能	3 (9.7)	5 (16.7)	2 (6.3)	4 (12.1)	4 (12.1)
	治験実施計画書不遵守	2 (6.5)	3 (10.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	2 (6.1)
	同意撤回	10 (32.3)	11 (36.7)	3 (9.4)	2 (6.1)	7 (21.2)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	5 (16.1) [c)]	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (3.0)	2 (6.1)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ
n（%）
a) P2E-G199 試験では先行試験（P2-G196 試験）からの移行時にランダム化せず組み入れた；P2E-G174 試験では先行試験（P2-G049 試験）からの移行時に、先行試験でルラシドン群であった場合はランダム化せず組み入れ、先行試験でプラセボ群又はハロペリドール群であった場合はルラシドン 20、40 又は 80 mg/日群のいずれかにランダム化した。
b) P2E-G199 試験のプラセボ–ルラシドン 80 mg/日群の被験者 1 名は、有害事象により治験を中止したと報告されたが、当該有害事象の発現日と報告された日以前に治験薬の服用を中止していた。

c) P2E-G199 試験のプラセボ-ルラシドン 80 mg/日群の被験者 3 名は、尿中薬物検査陽性又は薬物乱用により治験を中止し、被験者 2 名は、治験薬の服薬違反により治験を中止した。
中止被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数、中止理由ごとの被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数
5.3.5.2.07 Table 10.1.1、End-of-text Table 2；5.3.5.1.11 Table 7.1.1、End-of-text Table 2 引用

表 2.7.3. 3-11　被験者の内訳（その他の海外長期投与試験）

試験		LTSE-G237		SWTE-G290	MTNE-G307		
群		LUR-LUR	RIS-LUR	LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	NR-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-80 mg	40-80 mg	40-80 mg
組入れ		136	87	149	88	97	6
投与		136	87	148	88	97	6
中止		27 (20)	22 (25)	51 (34.2)	22 (25.0)	14 (14.4)	0
中止理由	有害事象	5 (4)	6 (7)	17 (11.4) [a)]	5 (5.7)	4 (4.1)	0
	有効性の欠如	5 (4)	3 (3)	2 (1.3)	2 (2.3)	1 (1.0)	0
	追跡不能	5 (4)	5 (6)	9 (6.0)	4 (4.5)	3 (3.1)	0
	治験実施計画書不遵守	2 (1)	3 (3)	2 (1.3)	3 (3.4)	2 (2.1)	0
	同意撤回	7 (5)	4 (5)	18 (12.1)	6 (6.8)	4 (4.1)	0
	管理上の理由	3 (2)	1 (1)	1 (0.7)	2 (2.3)	0	0
	組入れ基準違反	-	-	1 (0.7)	-	-	-
	治験薬の服薬違反	-	-	1 (0.7)	-	-	-

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、-：該当なし
NR-LUR：先行試験（MTN-G238 試験）の中止時点で、非盲検期にルラシドンを投与されていた被験者
n（%）
a) SWTE-G290 試験の被験者 1 名は、有害事象により治験を中止したと報告されたが、当該被験者の症例報告書の有害事象のページには、治験中止に至った有害事象と記載された有害事象はなかった。
中止被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数
中止理由ごとの被験者数の割合の分母：組み入れられた被験者数
5.3.5.2.06 Table 12、Table 14.1.1.1；5.3.5.2.08 Table 6、Table 14.1.1.1.1；5.3.5.2.09 Table 6 引用

3.1.2　解析対象集団の内訳

3.1.2.1　国内で実施した試験

国内で実施した試験について、有効性の解析対象集団の内訳を表 2.7.3. 3-12（国内プラセボ対照短期投与試験）及び表 2.7.3. 3-13（その他の国内短期及び長期投与試験）に示した。有効性の解析対象集団は、P3-J056 試験では mITT 及び ITT、P3-J066、P3E-J057、P3E-J067 試験では ITT、その他の国内 6 試験では FAS とした。

表 2.7.3. 3-12　有効性の解析対象集団の内訳（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験	P3-J002				P3-J056			P3-J066	
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg
ランダム化	133	131	131	65	152	150	155	236	247
ITT	-	-	-	-	148 (97.4)	148 (98.7)	154 (99.4)	233	245
mITT	-	-	-	-	142 (93.4)	145 (96.7)	152 (98.1)	-	-
FAS	129 (97.0)	125 (95.4)	129 (98.5)	64 (98.5)	-	-	-	-	-
PPS	118 (88.7)	122 (93.1)	114 (87.0)	60 (92.3)	121 (79.6)	120 (80.0)	124 (80.0)	208	221
安全性解析対象集団	132 (99.2)	127 (96.9)	131 (100.0)	65 (100.0)	151 (99.3)	150 (100.0)	154 (99.4)	235	247

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、-：該当なし
n（%）
5.3.5.1.01 Table 10.3-1；5.3.5.1.02 Table 14；5.3.5.1.17 Table 14.1.1.1、Table 14.1.2.2 引用

表 2.7.3. 3-13　有効性の解析対象集団の内訳（その他の国内短期投与試験）

試験	P2-J001			P2-J016	PK-J017
群	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 20-80 mg	LUR 20-80 mg
ランダム化／組入れ	71	72	65	70	22
FAS	65	72	58	65	18
PPS	63	68	56	45	-
薬物動態解析対象集団	-	-	-	-	18
最終投与量固定集団 a)	-	-	-	32	-
安全性解析対象集団	67	72	61	69	20

LUR：ルラシドン、-：該当なし
a) PPS 対象被験者のうち Day 29～56 の最終 4 週間の投与量が一定であった被験者
5.3.5.1.03 Figure 10.1-1、Table 11.1-1；5.3.5.2.01 Figure 10.1-1、Table 11.1-1；5.3.3.2.01 Figure 10.1-1、Table 11.1-1 引用

表 2.7.3. 3-14　有効性の解析対象集団の内訳（国内長期投与試験）

試験	P3E-J057	P3E-J067	LTS-J048	P2E-J036
群	LUR	LUR	LUR	LUR
	40-80 mg	40-80 mg	40-120 mg	20-120 mg
組入れ	283	289	186	102
FAS	-	-	174	99
ITT	281 (99.3)	287	-	-
PPS	-	-	167	94
安全性解析対象集団	282 (99.6)	289	182	99

LUR：ルラシドン、-：該当なし
n（%）
5.3.5.2.10 Table 7、Table 10；5.3.5.2.11 Table 14.1.1.1.1、Table 14.1.2.2；5.3.5.2.03 Table 10.1-1、Table 10.3-1；5.3.5.2.02 Table 10.3-1 引用

3.1.2.2　海外で実施した試験

海外で実施した試験について、有効性の主要な解析対象集団の内訳を表 2.7.3. 3-15（短期投与試験）及び表 2.7.3. 3-16（長期投与試験）に示した。

以下の試験では、有効性の主たる解析対象集団を ITT とした：P3-G229、P3-G231、P3-G233、LDHD-G303、P2-G196、P2-G006、P2-G049、P2-G254、SWT-G289、P3E-G234、LTS-G237、SWTE-G290 及び MTN-G238 試験。MTN-G238 試験では、二重盲検期のデータを示した。

また、以下の試験では有効性の主たる解析対象集団として安全性解析対象集団を用いた：P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び MTNE-G307 試験。MTNE-G307 試験は、先行試験の非盲検期及び二重盲検期から移行した被験者が混在していること、投与期間が 3 ヵ月であることから、PANSS 合計スコアのみ評価した。

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

表 2.7.3. 3-15　有効性の解析対象集団の内訳（海外短期投与試験）

試験	有効性の主要な解析対象集団	PLA	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	LUR 160 mg	LUR 80-160 mg	LUR 40/40 40-120 mg	LUR 40/80 40-120 mg	LUR 80/80 40-120 mg	OLZ 15 mg	QTP 600 mg	HAL 10 mg	ZIP 160 mg	全体
P3-G229	ITT	124 (97)		122 (98)	119 (97)	124 (100)										489 (98)
P3-G231	ITT	114 (98)		119 (99)		118 (99)						122 (99)				473 (99)
P3-G233	ITT	120 (98)			125 (100)		121 (100)						116 (97)			482 (99)
LDHD-G303	ITT	112 (100)	101 (100)					198 (99.5)								411 (99.8)
P2-G006	ITT	49 (98.0)		49 (98.0)		47 (95.9)										145 (97.3)
P2-G196	ITT	90 (100.0)			90 (100.0)											180 (100.0)
P2-G049	ITT	71 (98.6)	71 (100.0)	65 (94.2)	70 (98.6)									72 (98.6)		349 (98.0)
P2-G254	ITT					150 (97)									151 (99)	301 (98)
SWT-G289 [a)]	ITT								69 (93.2)	85 (96.6)	81 (98.8)					235 (96.3)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、HAL：ハロペリドール、ZIP：ジプラシドン
n（%）
解析対象集団に採用された被験者数の割合の分母：各試験の各投与群に組み入れられた被験者数又はランダム化された被験者数
a) SWT-G289 試験ではすべての被験者を対象にルラシドンを合計 6 週間投与したが、最初の 2 週間の用法・用量が異なる 3 投与群を設定した。ルラシドン 40～120 mg/日を漸増漸減法により 4 週間投与するのに先立って、40 mg/日を 2 週間投与するルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg/日を 1 週間投与後 80 mg/日を 1 週間投与する 40 mg-80 mg/日群、又は、80 mg/日を 2 週間投与する 80 mg-80 mg/日群のいずれかに被験者をランダム化した。
5.3.5.1.04 Table 13 ; 5.3.5.1.05 Table 13 ; 5.3.5.1.06 Table 13 ; 5.3.5.1.16 Table 11 ; 5.3.5.1.09 Table 7.1.1 ; 5.3.5.1.12 Table 10.1.1 ; 5.3.5.1.10 Table 7.4.1 ; 5.3.5.1.13 Table 13 ; 5.3.5.1.14 Table 8

表 2.7.3. 3-16　有効性の解析対象集団の内訳（海外長期投与試験）

試験	有効性の主要な解析対象集団	Placebo	PLA-LUR [c)]	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 40-80 mg	LUR 40-120 mg	NR-LUR [c)]	LUR-LUR [c)]	OLZ-LUR [c)]	RIS-LUR [c)]	QTP-QTP 200-800 mg	RIS 2-6 mg	全体
P3E-G234	ITT [b)]		52 (93)							132 (87)			72 (85)		256 (88)
LTS-G237	ITT							410 (96)						198 (98)	608 (97)
P2E-G174 [a)]	安全性解析対象集団			32 (100.0)	33 (100.0)	33 (100.0)									98 (100.0)
P2E-G199 [a)]	安全性解析対象集団		31 (100.0)							28 (93.3)					59 (96.7)
P3E-G229	安全性解析対象集団		59 (100)							191 (>99)					250 (>99)
P3E-G231	安全性解析対象集団		62 (95)							115 (97)	69 (97)				246 (97)
LTSE-G237	安全性解析対象集団									136 (100)		87 (100)			223 (100)
SWTE-G290	ITT									144 (96.6)					144 (96.6)
MTN-G238	ITT	141 (100.0)					144 (100.0)								285 (100.0)
MTNE-G307	安全性解析対象集団		88 (100.0)						6 (100.0)	97 (100.0)					191 (100.0)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、OLZ：オランザピン、RIS：リスペリドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
NR-LUR：先行試験（MTN-G238 試験）の中止時点で非盲検期にルラシドンを投与されていた被験者
n（%）
割合は以下のように算出した。解析対象集団に採用された被験者数／各試験の各投与群に組み入れられた被験者数又はランダム化された被験者数
a)P2E-G174 試験及び P2E-G199 試験では有効性の評価項目を設定しなかったため、有効性の解析対象集団は規定しなかったが、安全性解析対象集団を対象に、安全性の評価項目の 1 つとして CGI-S スコアを評価した。
b)P3E-G234 試験の有効性の主要評価項目「精神症状が再発するまでの期間」のみ、解析対象集団は「再発評価集団（先行試験 P3-G233 試験でのルラシドン又はクエチアピン XR の 6 週間投与で薬効が認められ、かつ、P3E-G234 試験へ移行後に 1 回以上治験薬を投与された患者）」とした。再発評価集団の内訳（%）は、ルラシド

ン-ルラシドン群 139 名（92%）、クエチアピン XR-クエチアピン XR 群 79 名 （83%）、合計 218 名（75%）であった。
c) 継続長期投与試験へ移行後のルラシドンの用量は以下のとおりとした：
P3E-G234 試験：40～160 mg/日；P2E-G199 試験：80 mg/日；P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験：40～120 mg/日；MTNE-G307 試験：40～80 mg/日
5.3.5.1.07 Table 13 ; 5.3.5.1.08 Table 14 ; 5.3.5.1.11 Table 7.4.1 ; 5.3.5.2.07 Table 10.1.1 ; 5.3.5.2.04 Table 13 ; 5.3.5.2.05 Table 13 ; 5.3.5.2.06 Table 14 ; 5.3.5.2.08 Table 8 ; 5.3.5.1.15 Table 13；5.3.5.2.09 Table 6

3.1.3　人口統計学的基準値の特性

3.1.3.1　国内で実施した試験

(1)　プラセボ対照短期投与試験

P3-J002 試験について、FAS の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-17 に示した。

各投与群に占める男性の割合は 54.7～63.6%、女性の割合は 36.4～45.3%であり、平均年齢は 44.8～46.0 歳（範囲：18～74 歳）であった。65 歳以上の被験者の割合は、最も低かったリスペリドン群で 4.7%、次いでプラセボ群で 7.0%、ルラシドン 80 mg/日群で 9.3%、40 mg/日群で 11.2%であった。平均体重は 60.86～62.04 kg であった。性別、年齢及び体重について投与群間で大きな偏りはみられなかった。本試験は日本、台湾及び韓国で実施した国際共同治験であり、各投与群に占める実施国別の内訳は、日本が最も多く 47.3～51.6%であり、次いで台湾が 25.0～29.5%、韓国が 21.7～23.4%であった。実施国別の被験者の内訳について、投与群間で偏りはみられなかった（表 2.7.6.32-6）。

P3-J002 試験の FAS に採用された日本人被験者では、各投与群に占める男性の割合は 45.5～56.3%、女性の割合は 41.3～54.5%であり、平均年齢は 46.9～48.7 歳であった。65 歳以上の被験者の割合は、最も低かったリスペリドン群で 6.1%、次いでプラセボ群で 8.2%、ルラシドン 80 mg/日群で 17.2%、40 mg/日群で 17.5%であった。平均体重は 59.29～60.69 kg であった。日本人被験者では、全被験者と比較して女性の割合及び 65 歳以上の高齢者の割合がやや高く、平均年齢も各投与群で 2.1～2.9 歳高かった。日本人被験者でも、全被験者と同様に、性別、年齢及び体重について投与群間で大きな偏りはみられなかった。

P3-J056 試験の mITT での人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-18 に示した。

mITT では、男性の割合は 52.0～59.2%であった。平均年齢は 42.0～43.6 歳で、65 歳以上の高齢者の割合は 5.6～8.6%と少なかった。平均体重は 62.62～64.88 kg であった。性別、年齢及び体重について投与群間で大きな違いはなかった。ITT では mITT と同様であった。

全体と比較して日本人被験者では平均年齢が 3.5～4.2 歳高かったものの、投与群間で大き違いはなかった。その他の項目に大きな違いはなかった。

P3-J066 試験の ITT での人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-19 に示した。

各投与群での男性の割合は 48.6～51.5%であった。平均年齢は 39.3～41.0 歳で、65 歳以上の高齢者の割合は 1.7～2.4%と少なかった。平均体重は 71.91～72.06 kg であった。性別、年齢及び体重について投与群間で大きな違いはなかった。全体と比較して日本人被験者では平均体重がやや小さかったものの、投与群間で大きな違いはなかった。その他の項目に大きな違いはなかった。

表 2.7.3. 3-17　人口統計学的特性（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J002							
国		全体				日本			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg
		N=129	N=125	N=129	N=64	N=61	N=63	N=64	N=33
性別	男	72 (55.8)	75 (60.0)	82 (63.6)	35 (54.7)	31 (50.8)	37 (58.7)	36 (56.3)	15 (45.5)
	女	57 (44.2)	50 (40.0)	47 (36.4)	29 (45.3)	30 (49.2)	26 (41.3)	28 (43.8)	18 (54.5)
年齢（歳）	<65	120 (93.0)	111 (88.8)	117 (90.7)	61 (95.3)	56 (91.8)	52 (82.5)	53 (82.8)	31 (93.9)
	≧65	9 (7.0)	14 (11.2)	12 (9.3)	3 (4.7)	5 (8.2)	11 (17.5)	11 (17.2)	2 (6.1)
	n	129	125	129	64	61	63	64	33
	Mean	46.0	45.6	45.7	44.8	48.7	48.5	48.1	46.9
	SD	12.85	14.48	13.51	12.59	12.91	15.81	15.33	12.31
	Min	18	20	20	23	18	20	20	23
	Median	46.0	44.0	46.0	45.0	52.0	46.0	49.5	46.0
	Max	74	74	72	72	74	74	72	72
体重（kg）	n	129	125	129	64	61	63	64	33
	Mean	61.63	60.86	61.74	62.04	60.69	60.01	59.29	59.73
	SD	13.301	10.576	12.030	14.003	12.664	10.746	13.037	12.398
	Min	35.6	36.5	35.1	36.0	37.8	36.5	35.1	36.0
	Median	60.50	61.00	59.70	60.40	58.60	61.00	58.75	57.40
	Max	105.0	89.0	97.0	117.0	94.0	87.6	97.0	89.2

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：FAS
n（%）
5.3.5.1.01 Table 10.4-1、Table 10.4-2、Table 15.1-3、Table 15.1-4 引用

表 2.7.3. 3-18　人口統計学的特性（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J056					
国		全体			日本		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152	N=60	N=62	N=66
性別	男	84 (59.2)	80 (55.2)	79 (52.0)	32 (53.3)	35 (56.5)	31 (47.0)
	女	58 (40.8)	65 (44.8)	73 (48.0)	28 (46.7)	27 (43.5)	35 (53.0)
年齢（歳）	<65	134 (94.4)	136 (93.8)	139 (91.4)	54 (90.0)	54 (87.1)	56 (84.8)
	≧65	8 (5.6)	9 (6.2)	13 (8.6)	6 (10.0)	8 (12.9)	10 (15.2)
	n	142	145	152	60	62	66
	Mean	42.9	42.0	43.6	46.6	46.2	47.1
	SD	13.5	13.1	13.9	13.0	14.0	14.7
	Min	19	18	18	22	18	18
	Median	43.0	40.0	42.5	47.0	46.0	44.5
	Max	73	73	74	73	73	74
体重（kg）	n	142	145	152	60	62	66
	Mean	64.52	64.88	62.62	62.97	62.89	60.57
	SD	13.59	16.88	13.90	13.74	18.06	13.66
	Min	37.1	38.3	35.4	37.1	38.3	35.4
	Median	62.80	61.60	60.80	61.90	59.30	60.10
	Max	105.5	141.9	113.5	105.5	141.9	102.0

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
n（%）
5.3.5.1.02 Table 16、Table 14.1.3.1.1.pre、Table 14.1.3.1.2.pre 引用

表 2.7.3. 3-19　人口統計学的特性（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J066			
国		全体		日本	
群		Placebo	LUR 40 mg	Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245	N=49	N=58
性別	男	120 (51.5)	119 (48.6)	21 (42.9)	25 (43.1)
	女	113 (48.5)	126 (51.4)	28 (57.1)	33 (56.9)
年齢（歳）	<55	208 (89.3)	212 (86.5)	42 (85.7)	44 (75.9)
	55≦ <65	21 (9.0)	27 (11.0)	4 (8.2)	12 (20.7)
	65≦	4 (1.7)	6 (2.4)	3 (6.1)	2 (3.4)
	n	233	245	49	58
	Mean	39.3	41.0	40.0	45.0
	SD	11.44	11.00	13.48	10.71
	Min	18	18	18	19
	Median	38.0	41.0	39.0	46.0
	Max	70	70	70	68

体重（kg）	n	233	245	49	58
	Mean	71.91	72.06	62.12	62.88
	SD	15.900	14.726	17.549	14.706
	Min	36.5	39.2	36.5	39.2
	Median	70.60	72.00	57.40	63.15
	Max	128.1	111.5	123.2	97.9

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.17 Table 14.1.3.1.1、Table 14.1.3.1.2 引用

(2) その他の短期投与試験

その他の国内短期投与試験について、FAS の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-20 に示した。

P2-J001 試験では、各投与群での男性の割合は 46.2～62.5 %、平均年齢は 33.8～44.7 歳であった。本試験ではすべての被験者が 64 歳以下（範囲：19～64 歳）で、平均体重は 61.97～64.88 kg であった。

P2-J016 試験では、男性の割合は 38.5%、平均年齢は 46.3 歳であった。本試験ではすべての被験者が 64 歳以下（範囲：21～64 歳）であった。

PK-J017 試験では、男性の割合は 66.7%であり、平均年齢は 47.6 歳であった。本試験ではすべての被験者が 64 歳以下（範囲：20～61 歳）であった。

表 2.7.3. 3-20　人口統計学的特性（その他の国内短期投与試験）

試験		P2-J001			P2-J016	PK-J017
群		LUR	LUR	LUR	LUR	LUR
		20 mg	40 mg	80 mg	20-80 mg	20-80 mg
		N=65	N=72	N=58	N=65	N=18
性別	男	30 (46.2)	45 (62.5)	31 (53.4)	25 (38.5)	12 (66.7)
	女	35 (53.8)	27 (37.5)	27 (46.6)	40 (61.5)	6 (33.3)
年齢（歳）	18≤　≤29[a)]	6 (9.2)	8 (11.1)	16 (27.6)	9 (13.8)	1 (5.6)
	30≤　≤39	19 (29.2)	24 (33.3)	14 (24.1)	11 (16.9)	4 (22.2)
	40≤　≤49	13 (20.0)	16 (22.2)	16 (27.6)	16 (24.6)	4 (22.2)
	50≤　≤59	22 (33.8)	19 (26.4)	8 (13.8)	20 (30.8)	7 (38.9)
	60≤　≤64	5 (7.7)	5 (6.9)	4 (6.9)	9 (13.8)	2 (11.1)
	n	65	72	58	65	18
	Mean	44.7	43.2	38.8	46.3	47.6
	SD	10.8	11.1	12.6	12.6	11.4
	Min	20	23	19	21	20
	Median	47.0	43.0	36.0	48.0	49.5
	Max	63	64	64	64	61
体重（kg）	n	65	72	58	65	18
	Mean	64.78	64.88	61.97	57.5	62.4
	SD	12.92	13.49	13.04	11.1	7.2
	Min	38.6	34.5	40.5	38	43

	Median	65.80	62.80	60.50	55.0	63.0
	Max	97.5	108.0	97.1	84	73

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
n（%）
a) P2-J016 及び PK-J017 試験では 20≤　≤29
5.3.5.1.03 表 11.2-1；5.3.5.2.01 表 11.2；5.3.3.2.01 表 11.2-1 引用

(3) 長期投与試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験）について、ITT 又は FAS の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-21 に示した。

国内長期投与試験の男性の割合は P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験の順にそれぞれ 54.1%、49.8%、51.1%及び 58.6%で、平均年齢は 43.2 歳、40.1 歳、43.9 歳及び 43.8 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は P3E-J057 試験では 7.5%、P3E-J067 試験では 2.4%であり、LTS-J048 及び P2E-J036 試験ではすべての被験者が 64 歳以下（範囲：20～64 歳）であった。

表 2.7.3. 3-21　人口統計学的特性（国内長期投与試験）

試験		P3E-J057	P3E-J067	LTS-J048	P2E-J036[a)]
群		LUR	LUR	LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg	40-120 mg	20-120 mg
		N=281	N=287	N=174	N=99
性別	男	152 (54.1)	143 (49.8)	89 (51.1)	58 (58.6)
	女	129 (45.9)	144 (50.2)	85 (48.9)	41 (41.4)
年齢（歳）	18≤　≤29	50 (17.8)	-	24 (13.8)	12 (12.1)
	30≤　≤39	71 (25.3)	-	49 (28.2)	27 (27.3)
	40≤　≤49	65 (23.1)	-	31 (17.8)	24 (24.2)
	50≤　≤59	52 (18.5)	-	51 (29.3)	28 (28.3)
	60≤　≤64	-	-	19 (10.9)	8 (8.1)
	60≤　<70	36 (12.8)	-	-	-
	70≤	7 (2.5)	-	-	-
	<55	-	255 (88.9)	-	-
	55≤　<65	-	25 (8.7)	-	-
	<65	260 (92.5)	-	-	-
	65≤	21 (7.5)	7 (2.4)	-	-
	N	281	287	174	99
	Mean	43.2	40.1	43.9	43.8
	SD	13.8	11.26	12.3	11.3
	Min	18	18	20	22

	Median	43.0	39.0	42.5	43.0
	Max	74	70	64	64
体重（kg）	n	281	287	174	99
	Mean	64.31	71.77	63.35	63.77
	SD	15.72	15.380	13.71	12.80
	Min	37.1	37.6	37.5	34.5
	Median	61.60	71.80	62.50	64.00
	Max	141.9	127.5	99.9	108.0

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT（P3E-J057、P3E-J067 試験）、FAS（LTS-J048、P2E-J036 試験）
n（%）
a) 先行試験（P2-J001 試験）のベースラインのデータ
5.3.5.2.10 Table 12、Table 14.1.3.1.1 ; 5.3.5.2.11 Table 14.1.3.2.1 ; 5.3.5.2.02 Table 10.4-1、Table 15.1-1 ; 5.3.5.2.03 Table 10.4-1、Table 15.1-1 引用

3.1.3.2　海外で実施した試験

(1)　プラセボ対照短期投与試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）及び LDHD-G303 試験の ITT を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-22 及び表 2.7.3. 3-23 示した。

P3-G229 試験では、各投与群の男性の割合は 64～74%であり、平均年齢は 37.7～40.7 歳であった。各投与群に占める人種別の割合は白人が最も多く 46～53%、次いで黒人が 29～40%で、アジア人は 13～16%であった。

P3-G231 試験では、各投与群の男性の割合は 77～79%であり、平均年齢は 37.0～38.3 歳であった。各投与群に占める人種別の割合は、全体として白人と黒人が同程度で、それぞれ 32～41%及び 31～36%であり、アジア人は 23～26%であった。

P3-G233 試験では、男性の割合は 63～77%であり、平均年齢は 36.2～37.9 歳であった。また、各投与群に占める人種別の割合は、白人が最も多く 52～60%であり、アジア人は 19～22%であった。P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験の 3 試験では性別、年齢及び人種について各投与群間で大きな偏りはみられなかった。なお、これら 3 試験に組み入れられた人種のうちアジア人の多くはインドで組み入れられた被験者であった。

LDHD-G303 試験では、各投与群の男性の割合は 60.1～69.6%、平均年齢は 40.5～41.5 歳であり、各投与群に占める人種別の割合は、白人が最も多く 72.3～73.2%であり、黒人は 20.8～21.4%であり、投与群間で大きな違いはなかった。

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験

第 2 相海外プラセボ対照短期投与試験（P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験）について、安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-24 に示した。

P2-G006 試験では、男性の割合は、72.0～84.0%、平均年齢は 38.1～41.0 歳であり、平均体重は 88.2～89.3 kg であった。また、各投与群に占める人種別の割合は、黒人が最も多く 49.0～50.0%であり、アジア人は 0.0～2.0%であった。

P2-G196 試験では、各投与群の男性の割合は、プラセボ群及びルラシドン 80 mg/日群の順にそれぞれ 77.8%及び 75.6%、平均年齢は 41.9 歳及び 39.7 歳であり、平均体重は 93.3 kg 及び 91.8 kg であった。また、各投与群に占める人種別の割合は、黒人が最も多くそれぞれ 62.2%及び 52.2%であり、アジア人は 1.1%及び 2.2%であった。

P2-049 試験では、男性の割合は 68.7～80.6%、各投与群の平均年齢は 40.0～42.2 歳であり、平均体重は 84.1～91.4 kg であった。各投与群に占める人種別の割合は、全体として白人と黒人が同程度で、それぞれ 33.8～52.8%及び 38.9～56.3%であり、アジア人は 0.0～4.2%であった。P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験の 3 試験では、性別、年齢及び人種について投与群間で大きな偏りはみられなかった。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の人口統計学的特性は、人種構成で、第 2 相試験では第 3 相試験よりもアジア人の割合が少ない点で違いがみられたが、この違いは、第 3 相試験が国際共同試験として実施されたのに対し、第 2 相試験が米国内で実施されたことを反映したものであった。海外プラセボ対照短期投与試験の人口統計学的特性は、全体として男性がおよそ 6～8 割を占め、平均年齢が 40 歳前後である点で類似していた。また、いずれの試験でも、性別、年齢及び人種について投与群間で大きな偏りはみられなかった。

表 2.7.3. 3-22　人口統計学的特性（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
性別	男	90 (73)	82 (67)	76 (64)	92 (74)	88 (77)	93 (78)	93 (79)	95 (78)	76 (63)	96 (77)	82 (68)	75 (65)
	女	34 (27)	40 (33)	43 (36)	32 (26)	26 (23)	26 (22)	25 (21)	27 (22)	44 (37)	29 (23)	39 (32)	41 (35)
年齢	55≤	6 (5)	10 (8)	4 (3)	9 (7)	7 (6)	6 (5)	10 (8)	6 (5)	7 (6)	8 (6)	11 (9)	7 (6)
（歳）	65≤	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	38.2	40.7	38.6	37.7	37.0	37.7	37.9	38.3	37.3	36.2	37.9	37.3
	SD	9.9	11.1	9.5	11.2	11.3	11.0	11.2	10.2	10.8	10.9	11.3	10.3
	Min	20	18	19	18	18	18	18	19	19	18	18	18
	Median	37.0	40.0	39.0	37.5	36.5	37.0	37.0	38.0	35.0	35.0	37.0	37.0
	Max	64	72	62	65	64	63	68	62	65	61	63	58
人種	Asian	19 (15)	16 (13)	19 (16)	20 (16)	27 (24)	31 (26)	27 (23)	30 (25)	24 (20)	24 (19)	25 (21)	25 (22)
	Black	36 (29)	49 (40)	39 (33)	41 (33)	41 (36)	39 (33)	36 (31)	44 (36)	24 (20)	22 (18)	29 (24)	19 (16)
	Native American	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
	Native Hawaiian	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
	White	66 (53)	56 (46)	60 (50)	60 (48)	36 (32)	44 (37)	48 (41)	41 (34)	68 (57)	75 (60)	63 (52)	69 (59)
	Other	3 (2)	1 (<1)	0	3 (2)	9 (8)	5 (4)	6 (5)	6 (5)	3 (3)	4 (3)	4 (3)	3 (3)

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.04 Table 14.1.3.1；5.3.5.1.05 Table 14.1.3.1；5.3.5.1.06 Table 14.1.3.1 引用

表 2.7.3. 3-23　人口統計学的特性（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		LDHD-G303		
群		Placebo	LUR	LUR
			20 mg	80-160 mg
		N=112	N=101	N=198
性別	男	78 (69.6)	65 (64.4)	119 (60.1)
	女	34 (30.4)	36 (35.6)	79 (39.9)
年齢	55≤	17 (15.2)	9 (8.9)	25 (12.6)
（歳）	65≤	0	2 (2.0)	2 (1.0)
	n	112	101	198
	Mean	40.7	41.5	40.5
	SD	11.58	10.96	11.44
	Min	19	21	18
	Median	41.0	42.0	40.0
	Max	64	70	68
人種	Asian	1 (<1)	1 (<1)	2 (1.0)
	Black	24 (21.4)	21 (20.8)	42 (21.2)
	Native American	0	1 (<1)	0
	Native Hawaiian	0	1 (<1)	0
	White	81 (72.3)	73 (72.3)	145 (73.2)
	Other	6 (5.4)	4 (4.0)	9 (4.5)

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.16 Table 13 引用

表 2.7.3. 3-24　人口統計学的特性（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		P2-G006			P2-G196		P2-G049				
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg	Placebo	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	HAL 10 mg
		N=50	N=50	N=49	N=90	N=90	N=72	N=71	N=67	N=71	N=72
性別	男	42 (84.0)	36 (72.0)	36 (73.5)	70 (77.8)	68 (75.6)	55 (76.4)	51 (71.8)	46 (68.7)	52 (73.2)	58 (80.6)
	女	8 (16.0)	14 (28.0)	13 (26.5)	20 (22.2)	22 (24.4)	17 (23.6)	20 (28.2)	21 (31.3)	19 (26.8)	14 (19.4)
年齢（歳）	n	50	50	49	90	90	72	71	67	71	72
	Mean	38.1	39.8	41.0	41.9	39.7	41.0	40.7	42.0	42.2	40.0
	SD	9.7	9.5	9.0	9.78	9.91	9.7	10.5	10.9	8.3	10.5
	Min	18	21	24	21.0	22.0	21	19	20	18	19
	Median	40.5	40.0	41.0	42.0	39.0	40.0	40.0	43.0	42.0	41.5
	Max	56	61	59	63.0	62.0	60	64	63	59	60
体重（kg）	n	50	49	49	90	90	72	71	67	71	71
	Mean	88.8	88.2	89.3	93.3	91.8	84.9	84.1	87.0	91.4	88.7
	SD	20.0	21.9	25.9	22.35	25.61	22.9	20.2	21.4	21.5	20.5
人種	Asian	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.4)	3 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
	Black	25 (50.0)	25 (50.0)	24 (49.0)	56 (62.2)	47 (52.2)	28 (38.9)	30 (42.3)	32 (47.8)	40 (56.3)	35 (48.6)
	Hispanic	1 (2.0)	3 (6.0)	3 (6.1)	7 (7.8)	5 (5.6)	3 (4.2)	6 (8.5)	4 (6.0)	5 (7.0)	5 (6.9)
	White	20 (40.0)	20 (40.0)	22 (44.9)	26 (28.9)	35 (38.9)	38 (52.8)	32 (45.1)	30 (44.8)	24 (33.8)	29 (40.3)
	Other	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	2 (2.8)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.8)

LUR：ルラシドン、HAL：ハロペリドール
解析対象集団：安全性解析対象集団
n（%）
安全性解析対象集団の患者の大半が、主たる有効性の解析対象集団である ITT にも採用された。ITT に採用された患者数は以下のとおり：

P2-G196 試験（Placebo　N=90、LUR 80 mg　N=90）；P2-G006 試験（Placebo　N=49、LUR 40 mg　N=49、LUR 120 mg　N=47）；
P2-G049 試験（Placebo　N=71、LUR 20 mg　N＝71、LUR 40 mg　N＝65、LUR 80 mg　N＝70、HAL　N＝72）
5.3.5.1.09 Table 7.4.1、Table 7.5.1、End-of-text Table 3；5.3.5.1.12 Table 10.5.1、End-of-text Table 3；5.3.5.1.10 Table 7.4.1、Table 7.5.1、End-of-text Table 3 引用

(2) その他の短期投与試験

その他の海外短期投与試験（P2-G254 及び SWT-G289 試験）について、ITT を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-25 に示した。

P2-G254 試験では、各投与群の男性の割合はルラシドン 120 mg/日及びジプラシドン群の順にそれぞれ 70%及び 71%で、平均年齢はそれぞれ 42.3 歳及び 43.5 歳であった。また、各投与群に占める人種別の割合は、黒人が最も多くそれぞれ 52%及び 53%であり、アジア人は各 3%であった。

SWT-G289 試験では、男性の割合は 58.8～72.8%で、平均年齢は 43.3～44.6 歳であった。また、各投与群に占める人種別の割合は、黒人が最も多く 59.4～64.2%であり、アジア人は 0.0～1.2%であった。P2-G254、SWT-G289 試験とも性別、年齢及び人種について投与群間で大きな偏りはみられなかった。

表 2.7.3. 3-25　人口統計学的特性（その他の海外短期投与試験）

試験		P2-G254		SWT-G289		
群		LUR 120 mg N=150	ZIP 160 mg N=151	LUR 40/40 40-120 mg N=69	LUR 40/80 40-120 mg N=85	LUR 80/80 40-120 mg N=81
性別	男	105 (70)	107 (71)	45 (65.2)	50 (58.8)	59 (72.8)
	女	45 (30)	44 (29)	24 (34.8)	35 (41.2)	22 (27.2)
年齢（歳）	55≤	-	-	9 (13.0)	13 (15.3)	12 (14.8)
	65≤	-	-	0	0	1 (1.2)
	n	150	151	69	85	81
	Mean	42.3	43.5	43.3	43.8	44.6
	SD	10.5	10.2	11.4	11.4	10.2
	Min	19	18	18	18	19
	Median	44.0	44.0	46.0	47.0	45.0
	Max	62	65	63	61	66
人種	Asian	4 (3)	4 (3)	0	1 (1.2)	0
	Black	79 (53)	78 (52)	41 (59.4)	54 (63.5)	52 (64.2)
	Hispanic	12 (8)	13 (9)	-	-	-
	Native American	0	1 (<1)	0	0	0
	Native Hawaiian	-	-	0	0	1 (1.2)
	White	51 (34)	53 (35)	26 (37.7)	26 (30.6)	27 (33.3)
	Other	4 (3)	2 (1)	2 (2.9)	4 (4.7)	1 (1.2)

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.13 Table 14.1.3.1；5.3.5.1.14 Table 14.1.3.2.1 引用

(3) 長期投与試験

海外実薬対照長期投与試験及び海外メンテナンス試験

海外実薬対照長期投与試験（P3E-G234 及び LTS-G237 試験）及び海外メンテナンス試験（MTN-G238 試験）について、ITT の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-26 に示した。

P3E-G234 試験では、各投与群の男性の割合は 60～72%であり、平均年齢は 36.8～38.3 歳であった。また、人種別の割合は、白人が最も多く 54～68%であり、アジア人は 15～31%、黒人が 11～15%であった。LTS-G237 試験では、各投与群の男性の割合はルラシドン群及びリスペリドン群の順にそれぞれ 72%及び 63%であり、平均年齢は各 41.7 歳であった。また、人種別の割合は、黒人が最も多くそれぞれ 52%及び 49%であり、アジア人はそれぞれ 4%及び 2%であった。

MTN-G238 試験の二重盲検期ベースラインでは、各投与群の男性の割合はプラセボ群及びルラシドン群の順にそれぞれ 62.4%及び 62.5%であり、平均年齢はそれぞれ 42.4 歳及び 43.0 歳であった。また、人種別の割合は白人がそれぞれ 50.4%及び 45.1%、黒人が 44.0%及び 50.0%であり、アジア人はプラセボ群にのみ 1 名組み入れられた。

表 2.7.3. 3-26　人口統計学的特性（海外実薬対照長期投与試験）

試験		P3E-G234			LTS-G237		MTN-G238 [a)]	
群		PLA-LUR 40-160 mg	LUR-LUR 40-160 mg	QTP-QTP 200-800 mg	LUR 40-120 mg	RIS 2-6 mg	Placebo	LUR 40-80 mg
		N=52	N=132	N=72	N=410	N=198	N=141	N=144
性別	男	33 (63)	95 (72)	43 (60)	294 (72)	124 (63)	88 (62.4)	90 (62.5)
	女	19 (37)	37 (28)	29 (40)	116 (28)	74 (37)	53 (37.6)	54 (37.5)
年齢	55≤	5 (10)	13 (10)	6 (8)	52 (13)	20 (10)	22 (15.6)	24 (16.7)
（歳）	65≤	1 (2)	0	0	4 (<1)	2 (1)	-	-
	n	52	132	72	410	198	141	144
	Mean	36.8	37.0	38.3	41.7	41.7	42.4	43.0
	SD	11.2	11.7	10.4	11.2	11.3	12.25	11.38
	Min	19	18	18	18	18	18	18
	Median	35.0	36.0	38.0	43.0	44.0	45.0	43.0
	Max	65	63	58	73	65	64	71
人種	Asian	16 (31)	32 (24)	11 (15)	17 (4)	3 (2)	1 (0.7)	0
	Black	8 (15)	16 (12)	8 (11)	214 (52)	97 (49)	62 (44.0)	72 (50.0)
	Native American	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (0.7)	2 (1.4)
	Native Hawaiian	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (0.7)	0
	White	28 (54)	79 (60)	49 (68)	149 (36)	86 (43)	71 (50.4)	65 (45.1)
	Other	0	5 (4)	4 (6)	27 (7)	10 (5)	5 (3.5)	5 (3.5)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、RIS：リスペリドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT、n（%）
a) 非盲検期に組み入れられた被験者 676 名のうち、二重盲検期に移行した 285 名につき記載した。
5.3.5.1.07 Table 14.1.3.2；5.3.5.1.08 Table 14.1.1.3.1；5.3.5.1.15 Table 14、Table 60、Table 61 引用

その他の長期投与試験

その他の海外長期投与試験のうち、海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験（P3E-G229 及び P3E-G231 試験）について、安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-27 に示した。

P3E-G229 試験、P3E-G231 試験それぞれ各投与群の男性の割合は 62～73%、73～78%であり、平均年齢は 38.3～38.8 歳、36.0～36.5 歳であった。

表 2.7.3. 3-27　人口統計学的特性（その他の海外長期投与試験）

試験		P3E-G229		P3E-G231		
群		PLA-LUR 40-120 mg N=59	LUR-LUR 40-120 mg N=191	PLA-LUR 40-120 mg N=62	LUR-LUR 40-120 mg N=115	OLZ-LUR 40-120 mg N=69
性別	男	43 (73)	119 (62)	45 (73)	90 (78)	54 (78)
	女	16 (27)	72 (38)	17 (27)	25 (22)	15 (22)
年齢（歳）	55≤	5 (8)	15 (8)	4 (6)	5 (4)	2 (3)
	65≤	0	2 (1)	0	0	0
	n	59	191	62	115	69
	Mean	38.8	38.3	36.5	36.0	36.4
	SD	10.0	10.7	11.4	11.2	10.2
	Min	20	18	18	18	19
	Median	37.0	38.0	35.5	36.0	37.0
	Max	59	72	64	61	62
人種	Asian	9 (15)	38 (20)	16 (26)	39 (34)	22 (32)
	Black	15 (25)	56 (29)	23 (37)	33 (29)	19 (28)
	Native American	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian	0	0	1 (2)	0	0
	White	34 (58)	95 (50)	19 (31)	35 (30)	23 (33)
	Other	1 (2)	2 (1)	3 (5)	8 (7)	5 (7)

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、OLZ：オランザピン
解析対象集団：安全性解析対象集団
n（%）
5.3.5.2.04 Table 14；5.3.5.2.05 Table 14 引用

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験からの継続長期投与試験（P2E-G199 及び P2E-G174 試験）について、安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-28 に示した。

P2E-G199 試験の投与群は、先行の P2-G196 試験での投与群にかかわらず、P2E-G199 試験へ移行後にルラシドンを投与された被験者群（全ルラシドン群）として集計した。P2E-G199 試験の男性の割合は 74.6%で、平均年齢は 41.3 歳であった。人種別の割合は、黒人が最も多く 52.5%で、アジア人は 1.7%であった。

P2E-G174 試験では、各投与群の男性の割合は 63.6～84.8%で、平均年齢は 40.8～42.2 歳であった。人種別の割合は、白人と黒人は同程度で、それぞれ 33.3～59.4%及び 31.3～45.5%

であり、アジア人は 0.0～6.3%であった。

表 2.7.3. 3-28　人口統計学的特性（その他の海外長期投与試験）

試験		P2E-G199	P2E-G174		
群		LUR [a)]	LUR	LUR	LUR
		80 mg	20 mg	40 mg	80 mg
		N=59	N=32	N=33	N=33
性別	男	44 (74.6)	21 (65.6)	21 (63.6)	28 (84.8)
	女	15 (25.4)	11 (34.4)	12 (36.4)	5 (15.2)
年齢（歳）	n	59	32	33	33
	Mean	41.3	40.8	42.2	40.8
	SD	11.05	7.8	12.4	10.7
	Min	21.0	25	20	22
	Median	40.0	39.0	44.0	41.0
	Max	63.0	60	63	59
体重（kg）	n	59	32	33	33
	Mean	97.2	83.4	84.7	90.7
	SD	27.97	23.9	18.3	20.5
人種	Asian	1 (1.7)	2 (6.3)	0	1 (3.0)
	Black	31 (52.5)	10 (31.3)	13 (39.4)	15 (45.5)
	Hispanic	4 (6.8)	1 (3.1)	1 (3.0)	5 (15.2)
	White	23 (39.0)	19 (59.4)	17 (51.5)	11 (33.3)
	Other	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)

LUR：ルラシドン
解析対象集団：安全性解析対象集団
n（%）
P2E-G199 試験の年齢及び体重は先行試験（P2-G196 試験）のベースラインのデータに基づく。
P2E-G174 試験の人口統計学的データはすべて、先行試験（P2-G049 試験）のベースラインのデータに基づく。
a) P2E-G199 試験の投与群は、先行の P2-G196 試験でランダム化された投与群（プラセボ群又はルラシドン 80 mg/日群）によってプラセボ-ルラシドン群とルラシドン-ルラシドン群に分けられた。P2E-G199 試験の人口統計学的特性データは、P2-G196 試験での投与群にかかわらず、P2E-199 試験へ移行後にルラシドンを投与された被験者群（全ルラシドン群）として集計した。
5.3.5.2.07 Table 10.5.1.1；5.3.5.1.11 Table 7.5.1、End-of-text Table 5 引用

その他の海外継続長期投与試験（LTSE-G237、SWTE-G290 及び MTNE-G307 試験）について、それぞれ安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3. 3-29 に示した。

LTSE-G237 試験では、各投与群の男性の割合は LUR-LUR 群及び RIS-LUR 群の順にそれぞれ 75%及び 67%であり、平均年齢はそれぞれ 43.9 歳及び 42.8 歳であった。人種別の割合は、黒人が最も多くそれぞれ 49%及び 46%であり、アジア人は 4%及び 1%であった。

SWTE-G290 試験では、男性及び女性の割合は、それぞれ 63.2%及び 36.8%であり、平均

年齢は 42.6 歳であった。人種別の割合は、黒人が最も多く 63.9%であり、アジア人は組み入れられなかった。

MTNE-G307 試験では、各投与群の男性の割合は PLA-LUR 群、LUR-LUR 群及び NR-LUR 群の順にそれぞれ 61.4%、58.8%及び 66.7%であり、平均年齢はそれぞれ 42.0 歳、43.4 歳及び 40.2 歳であった。人種別の割合は、白人が最も多くそれぞれ 59.1%、49.5%及び 83.3%であり、アジア人は 1.1%、0%及び 0%であった。

表 2.7.3. 3-29　人口統計学的特性（その他の海外継続長期投与試験）

試験		LTSE-G237		SWTE-G290	MTNE-G307		
群		LUR-LUR	RIS-LUR	LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	NR-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-80 mg	40-80 mg	40-80 mg
		N=136	N=87	N=144	N=88	N=97	N=6
性別	男	102 (75)	58 (67)	91 (63.2)	54 (61.4)	57 (58.8)	4 (66.7)
	女	34 (25)	29 (33)	53 (36.8)	34 (38.6)	40 (41.2)	2 (33.3)
年齢（歳）	55≤	24 (18)	7 (8)	16 (11.1)	13 (14.8)	17 (17.5)	1 (16.7)
	65≤	2 (1)	0	0	-	-	-
	n	136	87	144	88	97	6
	Mean	43.9	42.8	42.6	42.0	43.4	40.2
	SD	10.7	10.8	11.2	12.68	11.69	17.34
	Min	19	20	18	20	19	20
	Median	45.0	46.0	45.0	44.0	44.0	43.0
	Max	70	62	64	64	71	62
人種	Asian	6 (4)	1 (1)	0	1 (1.1)	0	0
	Black	67 (49)	40 (46)	92 (63.9)	31 (35.2)	42 (43.3)	1 (16.7)
	Native American	1 (<1)	0	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0
	Native Hawaiian	1 (<1)	1 (1)	0	1 (1.1)	0	0
	White	50 (37)	39 (45)	46 (31.9)	52 (59.1)	48 (49.5)	5 (83.3)
	Other	11 (8)	6 (7)	6 (4.2)	2 (2.3)	5 (5.2)	0

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、-：該当なし
NR-LUR：先行試験（MTN-G238 試験）の中止時点で非盲検期にルラシドンを投与されていた被験者
解析対象集団：LTSE-G237 試験及び MTNE-G307 試験は安全性解析対象集団、SWTE-G290 試験は ITT
n（%）
5.3.5.2.06 Table 15；5.3.5.2.08 Table 14.1.3.2.1；5.3.5.2.09 Table 8 引用

3.1.4　その他の基準値の特性

3.1.4.1　国内で実施した試験

(1)　プラセボ対照短期投与試験

P3-J002 試験について、FAS でのその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-30 に示した。

全被験者での病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型 56.3～68.0%で、次いで鑑別不能型 13.6～21.9%であった。残遺型 6.2～9.4%と解体型 7.8～12.5%の割合はおおむね同程度で、緊張型は 0.0～2.4%と少なかった。罹病期間は、10 年以上の

被験者の割合がいずれの投与群でも最も高く（63.2～71.9%）、平均初発年齢は 25.7～26.2 歳であった。また、前治療抗精神病薬ありの被験者の割合が高く（92.2～97.7%）、前治療抗精神病薬の種類別では、過半数（55.8～68.8%）の被験者が非定型抗精神病薬のみを使用していた。ベースラインの PANSS 合計スコア（Mean ± SD、以下同様）は、プラセボ群、ルラシドン 40、80 mg/日群、リスペリドン群の順にそれぞれ 92.8 ± 14.70、91.9 ± 16.75、92.2 ± 15.33 及び 88.9 ± 13.67 であった。各投与群の 63.2～67.4%の被験者は、PANSS 陽性症状スコアよりも陰性症状スコアが高い陰性優位の患者であった。基準値の特性に投与群間で重要な違いはみられなかった。

P3-J002 試験の被験者のうち日本人被験者では、いずれの投与群でも最も多かった病型は妄想型で、次いで解体型、残遺型であった。妄想型が日本人被験者に占める割合は、全被験者での割合と同程度であった。一方で、鑑別不能型の日本人被験者に占める割合は、3.2～9.1%と全被験者での割合よりも少なかった。罹病期間は、10 年以上の被験者の割合がいずれの投与群でも高く（66.7～81.8%）平均初発年齢は 24.9～27.1 歳であった。また、前治療抗精神病薬ありの被験者の割合が高く（93.9～98.4%）、前治療抗精神病薬の種類別では、過半数の被験者が非定型抗精神病薬のみを使用していた。ベースラインの PANSS 合計スコアは、プラセボ群、ルラシドン 40、80 mg/日群、リスペリドン群の順にそれぞれ 95.8 ± 12.97、96.7 ± 17.91、96.3 ± 15.09 及び 92.4 ± 14.30 であった。PANSS 陽性症状スコアよりも陰性症状スコアが高い陰性優位の患者の割合は各投与群の 65.6～78.8%であった。日本人被験者でも、全被験者と同様に、基準値の特性に投与群間で重要な違いはみられなかった。

P3-J056 試験について、mITT でのその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-31 に示した。mITT では、いずれの投与群でも最も多かった病型（DSM-IV-TR）は妄想型 70.4～74.3%で、次いで鑑別不能型 15.9～21.8%、解体型 6.6～11.0%であった。入院患者は 80.0～84.9%で、ほとんどが同意取得前 3 ヵ月以内の入院であった。平均罹病期間は 13.70～15.65 年で、平均初発年齢は 27.3～28.3 歳であった。発症回数 5 回以上の患者が 24.6～38.8%と多かった。前治療薬として抗精神病薬を使用していたのは 73.9～81.4%で、種類別では非定型抗精神病薬のみが多かった。ベースラインの PANSS 合計スコアは、プラセボ群、ルラシドン 40 及び 80 mg/日群の順にそれぞれ 101.5±14.1、102.8±16.3 及び 101.0±15.9 であった。PANSS 構成尺度では陽性優位と陰性優位の患者がほぼ半数ずつであった。投与群間で大きな違いはなく、実施国ごとにみても投与群間で大きな違いはなかった。ITT でも同様であった。全体と比較して日本人被験者では平均罹病期間がやや長かったが、その他の項目に大きな違いはなかった。

P3-J066 試験について、ITT でのその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-32 に示した。いずれの投与群でも最も多かった病型（DSM-IV-TR）は妄想型 91.0～93.5%で、次いで鑑別不能型 3.7～5.2%、解体型 2.9～3.9%であった。入院回数 4 回以上の患者が 57.6～57.9%と多かった。平均罹病期間は 10.42～10.56 年であった。精神症状の急性増悪からの期間は平均 20.0～20.1 日で、過去 2 年の平均発症回数は 1.4 回であった。前治療薬として抗精神病薬を使

用していたのは 88.6～91.8%で、種類別では非定型抗精神病薬のみが多かった。ベースラインの PANSS 合計スコアは、プラセボ群及びルラシドン 40 mg/日群の順にそれぞれ 101.7±11.45 及び 102.8±11.04 であった。PANSS 構成尺度では陽性優位が陰性優位よりやや多かった。投与群間で大きな違いはなく、実施国ごとにみても投与群間で大きな違いはなかった。

全体と比較して日本人被験者では妄想型の割合がやや低かったが、その他の項目に大きな違いはなかった。

表 2.7.3. 3-30　その他の基準値の特性（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J002							
国		全体				日本			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg
		N=129	N=125	N=129	N=64	N=61	N=63	N=64	N=33
病型	妄想型	80 (62.0)	85 (68.0)	82 (63.6)	36 (56.3)	41 (67.2)	41 (65.1)	38 (59.4)	18 (54.5)
DSM-IV	解体型	10 (7.8)	10 (8.0)	15 (11.6)	8 (12.5)	8 (13.1)	9 (14.3)	13 (20.3)	6 (18.2)
	緊張型	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (3.3)	3 (4.8)	1 (1.6)	0
	鑑別不能型	25 (19.4)	17 (13.6)	23 (17.8)	14 (21.9)	2 (3.3)	2 (3.2)	4 (6.3)	3 (9.1)
	残遺型	12 (9.3)	10 (8.0)	8 (6.2)	6 (9.4)	8 (13.1)	8 (12.7)	8 (12.5)	6 (18.2)
罹病期間（年）	<1	4 (3.1)	3 (2.4)	7 (5.4)	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (6.3)	2 (6.1)
	1≤ <5	15 (11.6)	17 (13.6)	14 (10.9)	10 (15.6)	8 (13.1)	7 (11.1)	8 (12.5)	3 (9.1)
	5≤ <10	21 (16.3)	22 (17.6)	13 (10.1)	5 (7.8)	7 (11.5)	9 (14.3)	5 (7.8)	1 (3.0)
	10≤	82 (63.6)	79 (63.2)	90 (69.8)	46 (71.9)	44 (72.1)	42 (66.7)	46 (71.9)	27 (81.8)
	不明	7 (5.4)	4 (3.2)	5 (3.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	0
	n	122	121	124	63	60	60	63	33
	Mean (SD)	19.0 (13.02)	18.4 (13.83)	19.4 (13.73)	18.4 (12.63)	20.7 (13.54)	21.9 (15.77)	22.1 (15.25)	20.0 (12.45)
	Median	18.0	15.0	18.5	16.0	21.0	17.5	23.0	17.0
	Min, Max	0, 56	0, 57	0, 53	0, 43	0, 56	0, 57	0, 53	0, 41
発症回数（回）	1	16 (12.4)	21 (16.8)	22 (17.1)	9 (14.1)	12 (19.7)	15 (23.8)	17 (26.6)	8 (24.2)
	2≤	81 (62.8)	78 (62.4)	80 (62.0)	46 (71.9)	47 (77.0)	44 (69.8)	44 (68.8)	24 (72.7)
	不明	32 (24.8)	26 (20.8)	27 (20.9)	9 (14.1)	2 (3.3)	4 (6.3)	3 (4.7)	1 (3.0)
初発年齢（歳）	n	122	121	124	63	60	60	63	33
	Mean (SD)	26.2 (9.39)	26.0 (8.68)	25.7 (9.42)	25.9 (9.82)	27.1 (7.98)	24.9 (8.95)	25.3 (9.55)	26.4 (10.60)
	Median	24.0	24.0	23.0	24.0	26.0	23.0	23.0	25.0
	Min, Max	7, 58	14, 54	12, 70	13, 61	14, 58	14, 54	12, 70	13, 61

試験		P3-J002							
国		全体				日本			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg
		N=129	N=125	N=129	N=64	N=61	N=63	N=64	N=33
前治療歴	なし	4 (3.1)	8 (6.4)	3 (2.3)	5 (7.8)	2 (3.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (6.1)
（抗精神病薬）	あり	125 (96.9)	117 (93.6)	126 (97.7)	59 (92.2)	59 (96.7)	61 (96.8)	63 (98.4)	31 (93.9)
	非定型	74 (57.4)	75 (60.0)	72 (55.8)	44 (68.8)	43 (70.5)	42 (66.7)	43 (67.2)	24 (72.7)
	定型	41 (31.8)	35 (28.0)	41 (31.8)	13 (20.3)	8 (13.1)	13 (20.6)	11 (17.2)	5 (15.2)
	非定型+定型	10 (7.8)	7 (5.6)	13 (10.1)	2 (3.1)	8 (13.1)	6 (9.5)	9 (14.1)	2 (6.1)
PANSS	<80	25 (19.4)	32 (25.6)	27 (20.9)	15 (23.4)	5 (8.2)	12 (19.0)	7 (10.9)	6 (18.2)
合計スコア	80≤ <100	69 (53.5)	58 (46.4)	66 (51.2)	34 (53.1)	39 (63.9)	27 (42.9)	35 (54.7)	16 (48.5)
（ベースライン）	100≤ <120	26 (20.2)	25 (20.0)	27 (20.9)	13 (20.3)	12 (19.7)	16 (25.4)	16 (25.0)	10 (30.3)
	120≤	9 (7.0)	10 (8.0)	9 (7.0)	2 (3.1)	5 (8.2)	8 (12.7)	6 (9.4)	1 (3.0)
	n	129	125	129	64	61	63	64	33
	Mean (SD)	92.8 (14.70)	91.9 (16.75)	92.2 (15.33)	88.9 (13.67)	95.8 (12.97)	96.7 (17.91)	96.3 (15.09)	92.4 (14.30)
	Median	92.0	89.0	89.0	84.5	94.0	95.0	95.0	89.0
	Min, Max	71, 130	70, 152	70, 150	70, 136	71, 129	72, 152	74, 150	70, 136
PANSS	陽性優位	34 (26.4)	37 (29.6)	36 (27.9)	16 (25.0)	16 (26.2)	14 (22.2)	13 (20.3)	6 (18.2)
構成尺度	優位性なし	8 (6.2)	9 (7.2)	9 (7.0)	5 (7.8)	5 (8.2)	2 (3.2)	5 (7.8)	1 (3.0)
	陰性優位	87 (67.4)	79 (63.2)	84 (65.1)	43 (67.2)	40 (65.6)	47 (74.6)	46 (71.9)	26 (78.8)

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：FAS
n（%）
5.3.5.1.01 Table 10.4-1、Table 10.4-2、Table 10.4-3、Table 15.1-3、Table 15.1-4、Table 15.1-11、Table 15.1-12 引用

表 2.7.3. 3-31　その他の基準値の特性（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J056					
国		全体			日本		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152	N= 60	N= 62	N= 66
病型	妄想型	100 (70.4)	106 (73.1)	113 (74.3)	43 (71.7)	44 (71.0)	50 (75.8)
DSM-IV-TR	解体型	11 (7.7)	16 (11.0)	10 (6.6)	9 (15.0)	11 (17.7)	7 (10.6)
	鑑別不能型	31 (21.8)	23 (15.9)	29 (19.1)	8 (13.3)	7 (11.3)	9 (13.6)
入院	外来	28 (19.7)	29 (20.0)	23 (15.1)	12 (20.0)	14 (22.6)	8 (12.1)
	入院	114 (80.3)	116 (80.0)	129 (84.9)	48 (80.0)	48 (77.4)	58 (87.9)
	3 ヵ月以内	103 (72.5)	107 (73.8)	123 (80.9)	40 (66.7)	39 (62.9)	52 (78.8)
	3～6 ヵ月	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (3.2)	1 (1.5)
	6～12 ヵ月	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (1.7)	3 (4.8)	1 (1.5)
	12 ヵ月以上	9 (6.3)	4 (2.8)	4 (2.6)	7 (11.7)	4 (6.5)	4 (6.1)
罹病期間（年）	n	141	143	152	59	61	66
	Mean (SD)	15.52 (12.83)	13.70 (11.67)	15.65 (12.12)	19.64 (14.47)	17.38 (13.25)	19.92 (13.55)
	Median	11.95	10.03	12.49	17.70	14.43	16.83
	Min, Max	0.1, 52.3	0.1, 45.4	0.3, 48.3	0.1, 52.3	0.1, 45.4	0.5, 48.3
	<1	9 (6.3)	4 (2.8)	6 (3.9)	4 (6.7)	3 (4.8)	3 (4.5)
	1≤ <5	29 (20.4)	35 (24.1)	28 (18.4)	9 (15.0)	10 (16.1)	6 (9.1)
	5≤ <10	23 (16.2)	32 (22.1)	28 (18.4)	6 (10.0)	10 (16.1)	10 (15.2)
	10≤ <20	36 (25.4)	36 (24.8)	41 (27.0)	14 (23.3)	15 (24.2)	17 (25.8)
	20≤ <30	19 (13.4)	19 (13.1)	27 (17.8)	10 (16.7)	11 (17.7)	14 (21.2)
	30≤	25 (17.6)	17 (11.7)	22 (14.5)	16 (26.7)	12 (19.4)	16 (24.2)
	不明	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
初発年齢（歳）	n	141	143	152	59	61	66
	Mean (SD)	27.3 (10.6)	28.3 (10.2)	28.0 (10.4)	26.7 (9.0)	28.5 (10.8)	27.3 (10.4)
	Median	24.0	26.0	26.0	23.0	25.0	25.0
	Min, Max	14, 62	9, 63	9, 63	15, 56	9, 59	9, 63
	< 20	37 (26.1)	18 (12.4)	37 (24.3)	9 (15.0)	8 (12.9)	17 (25.8)
	20 ≤ < 30	58 (40.8)	78 (53.8)	61 (40.1)	31 (51.7)	33 (53.2)	29 (43.9)
	30 ≤ < 40	26 (18.3)	28 (19.3)	26 (17.1)	12 (20.0)	9 (14.5)	9 (13.6)
	40 ≤ < 50	14 (995)	10 (6.9)	22 (14.5)	5 (8.3)	7 (11.3)	9 (13.6)
	50 ≤	6 (4.2)	9 (6.2)	6 (3.9)	2 (3.3)	4 (6.5)	2 (3.0)
	Missing	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0
発症回数（回）	1	7 (4.9)	8 (5.5)	6 (3.9)	5 (8.3)	6 (9.7)	5 (7.6)
	2	27 (19.0)	29 (20.0)	25 (16.4)	7 (11.7)	10 (16.1)	9 (13.6)
	3	33 (23.2)	25 (17.2)	32 (21.1)	9 (15.0)	10 (16.1)	12 (18.2)
	4	23 (16.2)	20 (13.8)	15 (9.9)	7 (11.7)	6 (9.7)	4 (6.1)
	5≤	35 (24.6)	46 (31.7)	59 (38.8)	19 (31.7)	18 (29.0)	26 (39.4)
	不明	16 (11.3)	15 (10.3)	15 (9.9)	12 (20.0)	11 (17.7)	10 (15.2)
	Missing	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0

試験		P3-J056					
国		全体			日本		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152	N= 60	N= 62	N= 66
前治療歴（抗精神病薬）	なし	37 (26.1)	27 (18.6)	30 (19.7)	14 (23.3)	11 (17.7)	9 (13.6)
	あり	105 (73.9)	118 (81.4)	122 (80.3)	46 (76.7)	51 (82.3)	57 (86.4)
	非定型	85 (59.9)	84 (57.9)	97 (63.8)	42 (70.0)	36 (58.1)	53 (80.3)
	定型	13 (9.2)	22 (15.2)	20 (13.2)	2 (3.2)	8 (12.9)	2 (3.0)
	非定型+定型	7 (4.9)	12 (8.3)	5 (3.3)	2 (3.2)	7 (11.3)	2 (3.0)
PANSS 合計スコア（ベースライン）	80≤ <100	74 (52.1)	71 (49.0)	76 (50.0)	34 (56.7)	30 (48.4)	34 (51.5)
	100≤ <120	49 (34.5)	56 (38.6)	57 (37.5)	16 (26.7)	25 (40.3)	27 (40.9)
	120≤	19 (13.4)	18 (12.4)	19 (12.5)	10 (16.7)	7 (11.3)	5 (7.6)
	n	142	145	152	60	62	66
	Mean	101.5	102.8	101.0	101.1	102.8	98.5
	SD	14.1	16.3	15.9	16.5	18.7	14.4
	Min	80	80	80	80	80	80
	Median	99.0	100.0	99.5	97.0	100.0	97.5
	Max	146	174	159	146	174	159
PANSS 構成尺度	陽性優位	64 (45.1)	70 (48.3)	76 (50.0)	22 (36.7)	22 (35.5)	30 (45.5)
	優位性なし	5 (3.5)	9 (6.2)	6 (3.9)	2 (3.3)	5 (8.1)	3 (4.5)
	陰性優位	73 (51.4)	66 (45.5)	70 (46.1)	36 (60.0)	35 (56.5)	33 (50.0)

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
n（%）
5.3.5.1.02 Table 14.1.3.1.1.pre、Table 14.1.3.1.2 pre、Table 14.1.4.1.1.pre、Table 14.1.4.1.2.pre、Table 14.2.3.1.pre、Table 14.2.8.1.pre 引用

表 2.7.3. 3-32　その他の基準値の特性（国内プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-J066			
国		全体		日本	
群		Placebo	LUR 40 mg	Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245	N=49	N=58
病型	妄想型	212 (91.0)	229 (93.5)	34 (69.4)	44 (75.9)
DSM-IV-TR	解体型	9 (3.9)	7 (2.9)	8 (16.3)	6 (10.3)
	鑑別不能型	12 (5.2)	9 (3.7)	7 (14.3)	8 (13.8)
入院回数	0	22 (9.4)	21 (8.6)	14 (28.6)	14 (24.1)
	1	26 (11.2)	35 (14.3)	6 (12.2)	12 (20.7)
	2	28 (12.0)	29 (11.8)	8 (16.3)	5 (8.6)
	3	22 (9.4)	19 (7.8)	4 (8.2)	5 (8.6)
	4 以上	135 (57.9)	141 (57.6)	17 (34.7)	22 (37.9)
罹病期間（年）	n	166	166	30	29

試験		P3-J066			
国		全体		日本	
群		Placebo	LUR 40 mg	Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245	N=49	N=58
	Mean (SD)	10.42 (8.346)	10.56 (8.044)	10.947 (9.9761)	12.682 (8.9613)
	Median	8.80	9.00	8.645	13.790
	Min, Max	0.2, 42.4	0.1, 39.0	0.76, 42.43	0.50, 29.85
	<5	53 (22.7)	55 (22.4)	9 (18.4)	9 (15.5)
	5≤ <10	40 (17.2)	33 (13.5)	9 (18.4)	2 (3.4)
	10≤ <20	53 (22.7)	56 (22.9)	8 (16.3)	12 (20.7)
	20≤	20 (8.6)	22 (9.0)	4 (8.2)	6 (10.3)
精神症状の急性増悪からの期間（日）	n	233	245	49	58
	Mean (SD)	20.0 (12.87)	20.1 (13.09)	23.4 (17.21)	23.2 (17.49)
	Median	16.0	16.0	18.0	16.5
	Min, Max	2, 69	1, 67	4, 68	1, 67
過去 2 年の発症回数（回）	n	233	245	49	58
	Mean (SD)	1.4 (1.41)	1.4 (1.13)	0.8 (0.99)	0.9 (0.85)
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min, Max	0, 11	0, 6	0, 4	0, 3
前治療歴	n	233	245	49	58
（抗精神病薬）	なし	10 (4.3)	13 (5.3)	2 (4.1)	4 (6.9)
	あり	223 (95.7)	232 (94.7)	47 (95.9)	54 (93.1)
	非定型	106 (45.5)	116 (47.3)	34 (69.4)	42 (72.4)
	定型	61 (26.2)	68 (27.8)	5 (10.2)	1 (1.7)
	非定型+定型	56 (24.0)	48 (19.6)	8 (16.3)	11 (19.0)
PANSS 合計スコア	n	233	245	49	58
（ベースライン）	Mean	101.7	102.8	100.0	102.8
	SD	11.45	11.04	13.29	14.54
	Min	80	80	80	80
	Median	101.0	102.0	97.0	100.0
	Max	143	135	143	135
	<101	116 (49.8)	116 (47.3)	26 (53.1)	31 (53.4)
	101≤	117 (50.2)	129 (52.7)	23 (46.9)	27 (46.6)
PANSS 構成尺度	陽性優位（Positive≥Negative）	144 (61.8)	157 (64.1)	26 (53.1)	33 (56.9)
	陰性優位（Positive<Negative）	89 (38.2)	88 (35.9)	23 (46.9)	25 (43.1)

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.17 Table 14.1.3.1.1、Table 14.1.3.1.2、Table 14.1.4.1.1.1、Table 14.1.4.1.1.2 引用

(2) その他の短期投与試験

その他の国内短期投与試験のその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-33（P2-J001 試験）及び表 2.7.3. 3-34（P2-J016 及び PK-J017 試験）に示した。

P2-J001 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも多かったのは妄想型（44.8～55.4%）で、次いで解体型（11.1～25.9%）及び残遺型（10.8～20.8%）であった。罹病期間は、10 年以上 20 年未満の被験者の割合は 26.2～31.9%であり、罹病期間 10 年以上の患者が過半数を占めた。ほとんどの被験者は前治療抗精神病薬の使用経験ありで、その種類別ではいずれの投与群でも過半数（61.4～70.7%）の被験者が非定型抗精神病薬のみを使用していた。ベースラインの PANSS 合計スコア（Mean ± SD）は、ルラシドン 20、40 及び 80 mg/日群の順にそれぞれ 83.3 ± 19.6、81.7 ± 18.9 及び 85.5 ± 21.4 であった。

P2-J016 試験では、病型（DSM-IV）で妄想型（41.5%）が最も多く、次いで残遺型（36.9%）であった。罹病期間は、20 年以上の患者がほぼ半数（49.2%）であった。また、前治療抗精神病薬ありの被験者は 84.6%であった。ベースラインの PANSS 合計スコアは 70 以上 100 未満の被験者が 40.0%と最も多く、スコア 70 以上の被験者が 7 割以上を占めた。BPRS 合計スコアは 40 以上 60 未満の被験者が約半数を占めた。

PK-J017 試験では、病型（DSM-IV）は残遺型（33.3%）が最も多く、次いで妄想型（22.2%）であった。罹病期間は、20 年以上の患者が過半数を占めた。また、1 名を除き、前治療抗精神病薬を使用し、ベースラインの BPRS 合計スコアは 40 未満が 44.4%、40 以上 60 未満が 33.3%、60 以上 80 未満が 22.2%であった。

表 2.7.3. 3-33　その他の基準値の特性（その他の国内短期投与試験）

試験		P2-J001		
群		LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=65	N=72	N=58
病型	妄想型	36 (55.4)	37 (51.4)	26 (44.8)
DSM-IV	解体型	11 (16.9)	8 (11.1)	15 (25.9)
	緊張型	3 (4.6)	1 (1.4)	2 (3.4)
	鑑別不能型	8 (12.3)	11 (15.3)	6 (10.3)
	残遺型	7 (10.8)	15 (20.8)	8 (13.8)
	その他	0	0	1 (1.7)
病型	妄想型統合失調症	36 (55.4)	37 (51.4)	25 (43.1)
ICD-10	破瓜型統合失調症	13 (20.0)	10 (13.9)	16 (27.6)
	緊張型統合失調症	3 (4.6)	1 (1.4)	1 (1.7)
	鑑別不能型統合失調症	5 (7.7)	8 (11.1)	5 (8.6)
	統合失調症後抑うつ	0	0	1 (1.7)
	残遺型統合失調症	6 (9.2)	13 (18.1)	8 (13.8)

試験		P2-J001		
群		LUR 20 mg N=65	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=58
	単純型統合失調症	0	2 (2.8)	0
	他の統合失調症	0	0	1 (1.7)
	統合失調症、特定不能	2 (3.1)	1 (1.4)	1 (1.7)
入院・外来	入院	34 (52.3)	29 (40.3)	26 (44.8)
	外来	31 (47.7)	43 (59.7)	32 (55.2)
罹病期間（年）	<1	2 (3.1)	2 (2.8)	4 (6.9)
	1≤ <5	8 (12.3)	4 (5.6)	8 (13.8)
	5≤ <10	15 (23.1)	19 (26.4)	12 (20.7)
	10≤ <20	17 (26.2)	23 (31.9)	17 (29.3)
	20≤ <30	10 (15.4)	15 (20.8)	7 (12.1)
	30≤	11 (16.9)	9 (12.5)	9 (15.5)
	不明	2 (3.1)	0	1 (1.7)
初発年齢	20 歳未満	8 (12.3)	16 (22.2)	24 (41.4)
	20≤ <30	31 (47.7)	30 (41.7)	22 (37.9)
	30≤ <40	16 (24.6)	18 (25.0)	9 (15.5)
	40≤ <50	7 (10.8)	7 (9.7)	2 (3.4)
	50≤	1 (1.5)	1 (1.4)	0
	不明	2 (3.1)	0	1 (1.7)
発症回数（回）	1	37 (56.9)	43 (59.7)	35 (60.3)
	2≤	28 (43.1)	29 (40.3)	23 (39.7)
前治療歴	なし	1 (1.5)	2 (2.8)	0
（抗精神病薬）	あり	64 (98.5)	70 (97.2)	58 (100.0)
	非定型	40 (62.5)	43 (61.4)	41 (70.7)
	定型	11 (17.2)	19 (27.1)	11 (19.0)
	非定型+定型	13 (20.3)	8 (11.4)	6 (10.3)
BPRS	<40	24 (36.9)	21 (29.2)	18 (31.0)
合計スコア	40≤ ≤49	16 (24.6)	24 (33.3)	13 (22.4)
（ベースライン）	50≤ ≤59	15 (23.1)	21 (29.2)	16 (27.6)
	60≤ ≤69	8 (12.3)	4 (5.6)	10 (17.2)
	70≤	2 (3.1)	2 (2.8)	1 (1.7)
	n	65	72	58
	Mean	46.0	46.2	47.6
	SD	11.9	10.7	12.0

試験		P2-J001		
群		LUR	LUR	LUR
		20 mg	40 mg	80 mg
		N=65	N=72	N=58
	Min	22	24	22
	Median	45.0	44.0	48.0
	Max	79	82	73
PANSS	<70	18 (27.7)	19 (26.4)	16 (27.6)
合計スコア	70≤ ≤79	8 (12.3)	16 (22.2)	8 (13.8)
（ベースライン）	80≤ ≤89	12 (18.5)	10 (13.9)	5 (8.6)
	90≤ ≤99	12 (18.5)	15 (20.8)	10 (17.2)
	100≤ ≤109	11 (16.9)	9 (12.5)	13 (22.4)
	110≤	4 (6.2)	3 (4.2)	6 (10.3)
	n	65	72	58
	Mean	83.3	81.7	85.5
	SD	19.6	18.9	21.4
	Min	37	39	36
	Median	86.0	80.5	88.0
	Max	129	147	128

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
n（%）
5.3.5.1.03 Table 11.2-1 引用

表 2.7.3. 3-34　その他の基準値の特性（その他の国内短期投与試験）

試験		P2-J016	PK-J017
群		LUR	LUR
		20-80 mg	20-80 mg
		N=65	N=18
病型	妄想型	27 (41.5)	4 (22.2)
DSM-IV	解体型	10 (15.4)	3 (16.7)
	緊張型	0	2 (11.1)
	鑑別不能型	4 (6.2)	3 (16.7)
	残遺型	24 (36.9)	6 (33.3)
病型	妄想型統合失調症	27 (41.5)	4 (22.2)
ICD-10	破瓜型統合失調症	14 (21.5)	1 (5.6)
	緊張型統合失調症	0	2 (11.1)
	鑑別不能型統合失調症	2 (3.1)	3 (16.7)
	統合失調症後抑うつ	2 (3.1)	1 (5.6)
	残遺型統合失調症	20 (30.8)	6 (33.3)
	単純型統合失調症	0	1 (5.6)
罹病期間（年）	<1	4 (6.2)	1 (5.6)
	1≤ <5	4 (6.2)	1 (5.6)
	5≤ <10	7 (10.8)	3 (16.7)
	10≤ <20	17 (26.2)	2 (11.1)
	20≤	32 (49.2)	10 (55.6)
	不明	1 (1.5)	1 (5.6)
初発年齢	20 歳未満	17（26.2）	3 (16.7)
	20≤ <30	30（46.2）	7 (38.9)
	30≤ <40	10（15.4）	6 (33.3)
	40≤ <50	5（7.7）	1 (5.6)
	50≤	2（3.1）	0
	不明	1（1.5）	1 (5.6)
発症回数（回）	初回	33 (50.8)	6 (33.3)
	2	9 (13.8)	3 (16.7)
	3	5 (7.7)	2 (11.1)
	4	5 (7.7)	0
	5≤	11 (16.9)	6 (33.3)
	不明	2 (3.1)	1 (5.6)
前治療歴	なし	10 (15.4)	1 (5.6)
（抗精神病薬）	あり	55 (84.6)	17 (94.4)

試験		P2-J016	PK-J017
群		LUR	LUR
		20-80 mg	20-80 mg
		N=65	N=18
BPRS	<40	21 (32.3)	8 (44.4)
合計スコア	40≤ <60	32 (49.2)	6 (33.3)
（ベースライン）	60≤ <80	9 (13.8)	4 (22.2)
	80≤	3 (4.6)	0
PANSS	<70	19 (29.2)	-
合計スコア	70≤ <100	26 (40.0)	-
（ベースライン）	100≤ <130	17 (26.2)	-
	130≤	3 (4.6)	-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：FAS
n（%）
5.3.5.2.01 Table 11.2；5.3.3.2.01 Table 11.2-2 引用

(3) 長期投与試験

国内長期投与試験について、その他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-35 に示した。

P3E-J057 試験では、本試験に移行した被験者の先行試験（P3-J056 試験）でのベースラインのデータを示した。病型（DSM-IV-TR）は、妄想型（74.4%）が最も多く、次いで、鑑別不能型（16.0%）であった。罹病期間は、10 年以上 20 年未満の被験者が 23.1%と最も多く 10 年以上の被験者が過半数を占めた。

P3E-J067 試験では、本試験に移行した被験者の先行試験（P3-J066 試験）でのベースラインのデータを示した。病型（DSM-IV-TR）は、妄想型（89.9%）が最も多く、次いで、鑑別不能型（5.6%）であった。罹病期間は、5 年未満（25.4%）と 10 年以上 20 年未満（23.0%）の被験者が多かった。

LTS-J048 試験では、病型（DSM-IV）は、妄想型（43.7%）が最も多く、次いで、残遺型（24.7%）であった。罹病期間は、10 年以上 20 年未満の患者が 30.5%で最も多く、次いで 30 年以上の患者が 22.4%であった。ほとんどの被験者が前治療抗精神病薬を使用しており、その種類別では非定型抗精神病薬のみを使用していた被験者が 64.9%と最も多かった。ベースラインの PANSS 合計スコア（Mean ± SD、以下同様）は 78.9 ± 20.5、BPRS 合計スコアは 44.2 ± 11.5 であった。

P2E-J036 試験では、本試験に移行した被験者の先行試験（P2-J001 試験）でのベースラインのデータを示した。病型（DSM-IV）は、妄想型（48.5%）が最も多く、次いで、解体型（17.2%）であった。罹病期間は、5 年以上 10 年未満の被験者が 23.2%と多かったが 10 年以上の被験者が過半数を占めた。

表 2.7.3. 3-35　その他の基準値の特性（国内長期投与試験）

試験		P3E-J057[a)]	P3E-J067[a)]	LTS-J048	P2E-J036[a)]
群		LUR	LUR	LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg	40-120 mg	20-120 mg
		N=281	N=287	N=174	N=99
病型	妄想型	209 (74.4)	258 (89.9)	76 (43.7)	48 (48.5)
DSM-IV	解体型	27 (9.6)	13 (4.5)	30 (17.2)	17 (17.2)
	緊張型	0	-	4 (2.3)	4 (4.0)
	鑑別不能型	45 (16.0)	16 (5.6)	19 (10.9)	13 (13.1)
	残遺型	0	-	43 (24.7)	16 (16.2)
	その他	0	-	2 (1.1)	1 (1.0)
病型	妄想型統合失調症	-	-	75 (43.1)	48 (48.5)
ICD-10	破瓜型統合失調症	-	-	41 (23.6)	19 (19.2)
	緊張型統合失調症	-	-	3 (1.7)	4 (4.0)
	鑑別不能型統合失調症	-	-	16 (9.2)	9 (9.1)
	統合失調症後抑うつ	-	-	0	1 (1.0)
	残遺型統合失調症	-	-	34 (19.5)	13 (13.1)
	単純型統合失調症	-	-	4 (2.3)	1 (1.0)
	他の統合失調症	-	-	0	1(1.0)
	統合失調症、特定不能	-	-	1 (0.6)	3 (3.0)
入院・外来	入院	-	-	74 (42.5)	46 (46.5)
	外来	-	-	100 (57.5)	53 (53.5)
罹病期間（年）	<1	13 (4.6)	-	6 (3.4)	5 (5.1)
	1≤ <5	63 (22.4)	-	18 (10.3)	7 (7.1)
	<5	-	73 (25.4)	-	-
	5≤ <10	54 (19.2)	40 (13.9)	27 (15.5)	23 (23.2)
	10≤ <20	65 (23.1)	66 (23.0)	53 (30.5)	27 (27.3)
	20≤	-	26 (9.1)	-	-
	20≤ <30	41 (14.6)	-	30 (17.2)	19 (19.2)
	30≤	43 (15.3)	-	39 (22.4)	16 (16.2)
	不明	2 (0.7)	-	1 (0.6)	2 (2.0)
初発年齢	20 歳未満	61 (21.7)	-	60 (34.5)	19 (19.2)
	20≤ <30	117 (41.6)	-	68 (39.1)	41 (43.4)
	30≤ <40	54 (19.2)	-	33 (19.0)	25 (25.3)
	40≤ <50	34 (12.1)	-	9 (5.2)	9 (9.1)

試験		P3E-J057 [a)]	P3E-J067 [a)]	LTS-J048	P2E-J036[a)]
群		LUR	LUR	LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg	40-120 mg	20-120 mg
		N=281	N=287	N=174	N=99
	50≤	13 (4.6)	-	3 (1.7)	1 (1.0)
	不明	2 (0.7)	-	1 (0.6)	2 (2.0)
発症回数（回）	1	17 (6.0)	-	90 (51.7)	57 (57.6)
	2≤	227(80.8)	-	83 (47.7)	42 (42.4)
	不明	37 (13.2)	-	1 (0.6)	0
前治療歴	なし	62 (22.1)	12 (4.2)	4 (2.3)	3 (3.0)
（抗精神病薬）	あり	219 (77.9)	275 (95.8)	170 (97.7)	96 (97.0)
	非定型	169 (60.1)	151 (52.6)	113 (64.9)	64 (64.6)
	定型	34 (12.1)	75 (26.1)	29 (16.7)	20 (20.2)
	非定型+定型	16 (5.7)	49 (17.1)	28 (16.1)	12 (12.1)
BPRS	<40	-	-	67 (38.5)	26 (26.3)
合計スコア	40≤ ≤49	-	-	50 (28.7)	26 (26.3)
（ベースライン）	50≤ ≤59	-	-	39 (22.4)	32 (32.3)
	60≤ ≤69	-	-	14 (8.0)	12 (12.1)
	70≤	-	-	4 (2.3)	3 (3.0)
	n	-	-	174	99
	Mean (SD)	-	-	44.2 (11.5)	48.4 (11.3)
	Median	-	-	43.0	49.0
	Min, Max	-	-	19, 75	24, 82
PANSS	<70	-	-	61 (35.1)	24 (24.2)
合計スコア	70≤ ≤79	-	-	39 (22.4)	12 (12.1)
（ベースライン）	80≤ ≤89	-	-	25 (14.4)	12 (12.1)
	90≤ ≤99	-	-	18 (10.3)	25 (25.3)
	100≤ ≤109	-	-	16 (9.2)	18 (18.2)
	110≤	-	-	15 (8.6)	8 (8.1)
	80 ≤ < 100	145 (51.6)	-	-	-
	100 ≤ < 120	98 (34.9)	-	-	-
	120 ≤	16 (5.7)	-	-	-
	n	281	287	174	99
	Mean (SD)	101.9 (15.5)	101.1 (11.00)	78.9 (20.5)	86.5 (19.4)
	Median	98.0	99.0	77.0	90.0
	Min, Max	80, 167	80, 143	35, 142	39, 147

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：P3E-J057 試験及び P3E-J067 試験は ITT、LTS-J048 試験及び P2-J036 試験は FAS
n（%）
a) 先行試験のベースラインのデータ
5.3.5.2.10 Table 12、Table 19；5.3.5.2.11 Table 14.1.3.2.1、Table 14.1.4.2.1、Table14.2.1.1.1；5.3.5.2.02 Table 10.4-1、Table 15.1-1；5.3.5.2.03 Table 10.4-1、Table 15.1-1 引用

3.1.4.2　海外で実施した試験

(1)　プラセボ対照短期投与試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231、P3-G233 及び LDHD-G303 試験）のその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-36 及び表 2.7.3. 3-37 に示した。

P3-G229 試験では、病型（DSM-IV）は、いずれの投与群も妄想型が 80%以上であった。入院回数は半数以上の被験者が 4 回以上で、平均初発年齢は 24.2～25.1 歳であった。ベースラインの PANSS 合計スコア（Mean ± SD、以下同様）は、プラセボ群、ルラシドン 40、80 及び 120 mg/日群の順にそれぞれ 96.8 ± 11.1、96.5 ± 11.5、96.0 ± 10.8 及び 96.0 ± 9.7 であった。

P3-G231 試験では、病型（DSM-IV）は、いずれの投与群も妄想型が 80%以上であった。入院回数は約半数の被験者が 4 回以上で、平均初発年齢は 22.7～24.7 歳であった。ベースラインの PANSS 合計スコアは、プラセボ群、ルラシドン 40 及び 120 mg/日群、オランザピン群の順にそれぞれ 95.8 ± 10.8、96.6 ± 10.7、97.9 ± 11.3 及び 96.3 ± 12.2 であった。

P3-G233 試験では、病型（DSM-IV-TR）は、いずれの投与群も妄想型が約 90%であった。入院回数は 4 回以上が最も多く、平均初発年齢は 24.4～25.7 歳であった。ベースラインの PANSS 合計スコアは、プラセボ群、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群、クエチアピン XR 群の順にそれぞれ 96.6 ± 10.2、97.7 ± 9.7、97.5 ± 11.8 及び 97.7 ± 10.2 であった。

LDHD-G303 試験では、病型（DSM-IV-TR）は、いずれの投与群も妄想型が 80%以上であった。入院回数は半数以上の被験者が 4 回以上で、平均初発年齢は 26.4～26.6 歳であった。ベースラインの PANSS 合計スコア（Mean±SD、以下同様）は、プラセボ群、ルラシドン 20、80-160 mg/日群の順にそれぞれ 97.8±10.26、96.7±10.31、及び 96.7±9.7 であった。

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P2-G006、P2-G196、P2-G049 試験）について、その他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-38 に示した。

P2-G006 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型で、次いで鑑別不能型であった。ベースラインの BPRS スコアは 52.7～54.7、PANSS 合計スコアは 90.0～93.9 であった。

P2-G196 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型、次いで鑑別不能型であった。ベースラインの BPRS スコアは 55.1～56.1、PANSS 合計スコアは 94.4 ～96.0 であった。

P2-G049 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型、次いで鑑別不能型であった。ベースラインの BPRS スコアは 54.5 ～56.8 で、PANSS 合計スコアは 93.1 ～96.5 であった。

以上、海外第 2 相及び第 3 相プラセボ対照短期投与試験では、6 試験すべてで解体型、

妄想型又は鑑別不能型の統合失調症患者を組み入れ、そのうち最も多かったのは 6 試験で共通して妄想型であった。

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験の選択基準では、4 試験すべてで PANSS 合計スコア 80 以上及び CGI-S スコア 4（中等度）以上と規定しており、その結果 4 試験の各投与群の PANSS 合計スコアの平均は 95.8～97.9 であり、組み入れた統合失調症患者の重症度は同程度であった。また、病型、入院回数及び初発年齢にも投与群間で偏りはなく類似していた。P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験では陽性優位の患者が陰性優位よりやや多かった。

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の選択基準では、3 試験すべてで BPRS スコア 42 以上と規定した。3 試験の各投与群の BPRS スコアの平均は 52.7～56.8 であり、組み入れた統合失調症患者の重症度は 3 試験間で同程度であった。海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験では、選択基準に PANSS 合計スコアの規定を設けておらず、第 3 相試験で下限としたスコア 80 を下回る被験者も組入れ可能であったため、3 つの第 2 相試験の各投与群の PANSS 合計スコアの Mean は 90.0～96.5 と、第 3 相試験よりもわずかに低かった。

海外第 2 相及び第 3 相プラセボ対照短期投与試験のいずれの試験でも、基準値の特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。いずれの試験でも、統合失調症の精神症状が明らかな患者集団が組み入れられた。

表 2.7.3. 3-36　その他の基準値の特性（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N =120	N =125	N =121	N =116
病型（DSM-IV/DSM-IV-TR）	解体型	4 (3)	3 (2)	3 (3)	1 (<1)	8 (7)	2 (2)	3 (3)	5 (4)	0	2 (2)	0	1 (<1)
	妄想型	109 (88)	109 (89)	104 (87)	108 (87)	98 (86)	106 (89)	105 (89)	100 (82)	111 (93)	116 (93)	108 (89)	110 (95)
	鑑別不能型	11 (9)	10 (8)	12 (10)	15 (12)	8 (7)	11 (9)	10 (8)	17 (14)	9 (8)	7 (6)	13 (11)	5 (4)
入院回数	0	16 (13)	8 (7)	8 (7)	14 (11)	21 (18)	16 (13)	12 (10)	17 (14)	18 (15)	25 (20)	20 (17)	17 (15)
	1	9 (7)	5 (4)	15 (13)	13 (10)	12 (11)	16 (13)	11 (9)	18 (15)	16 (13)	10 (8)	8 (7)	13 (11)
	2	13 (10)	12 (10)	8 (7)	12 (10)	14 (12)	21 (18)	21 (18)	16 (13)	20 (17)	11 (9)	14 (12)	13 (11)
	3	10 (8)	20 (16)	13 (11)	17 (14)	14 (12)	15 (13)	10 (8)	13 (11)	8 (7)	15 (12)	16 (13)	19 (16)
	4 回以上	76 (61)	77 (63)	75 (63)	68 (55)	53 (46)	51 (43)	64 (54)	58 (48)	58 (48)	64 (51)	63 (52)	54 (47)
初発年齢（歳）	Mean	24.2	24.3	25.1	24.5	23.9	23.9	22.7	24.7	25.5	24.6	25.7	24.4
	SD	7.9	8.4	8.4	8.7	8.0	8.3	8.8	7.8	8.6	8.3	7.8	8.3
	Min	4	7	7	8	12	11	6	8	3	0[a)]	13	6
	Median	24.0	22.0	25.0	22.0	22.0	22.0	22.0	23.0	23.0	23.0	25.0	22.0
	Max	54	57	48	48	50	55	49	49	53	47	53	48
現在のエピソード発現年齢（歳）	Mean	38.2	40.3	38.6	37.6	-	-	-	-	-	-	-	-
	SD	9.9	11.3	9.6	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Min	20	17	19	18	-	-	-	-	-	-	-	-
	Median	37.0	40.0	39.0	37.0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Max	64	72	62	65	-	-	-	-	-	-	-	-
初発からランダム化までの罹患期間（年）	Mean	-	-	-	-	12.6	13.3	14.7	13.2	11.3	11.1	11.8	12.5
	SD	-	-	-	-	9.6	9.9	11.0	10.9	9.3	9.2	8.8	10.4
	Min	-	-	-	-	1	1	0	0	1	1	1	0
	Median	-	-	-	-	10.0	10.0	11.5	9.0	8.0	10.0	10.0	9.0
	Max	-	-	-	-	37	41	46	49	40	42	38	40

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N =120	N =125	N =121	N =116
現在のエピソード発現からランダム化までの罹患期間（日）	Mean	-	-	-	-	35.6	33.9	33.0	33.5	32.8	31.3	31.7	31.0
	SD	-	-	-	-	16.8	15.3	12.9	14.5	14.2	12.9	12.7	12.9
	Min	-	-	-	-	9	8	10	9	8	11	10	10
	Median	-	-	-	-	34.0	31.0	31.5	31.0	29.5	29.0	29.0	29.0
	Max	-	-	-	-	80	69	67	68	73	71	72	62
PANSS 合計スコア（ベースライン）	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	96.8	96.5	96.0	96.0	95.8	96.6	97.9	96.3	96.6	97.7	97.5	97.7
	SD	11.1	11.5	10.8	9.7	10.8	10.7	11.3	12.2	10.2	9.7	11.8	10.2
	Min	80	81	80	81	80	81	80	80	81	81	81	80
	Median	94.5	94.0	94.0	94.0	93.0	95.0	95.0	94.0	95.0	96.0	95.0	96.0
	Max	138	137	137	131	133	140	144	148	128	125	134	128
PANSS 陽性症状サブスケール（ベースライン）	Mean	25.7	26.3	25.8	26.2	26.4	25.6	25.9	25.6	25.2	26.1	25.8	26.1
	SD	4.3	4.1	3.6	3.6	4.0	4.0	3.6	4.1	3.6	3.7	3.7	3.5
PANSS 陰性症状サブスケール（ベースライン）	Mean	24.3	23.9	24.0	23.7	23.4	24.4	24.3	24.4	24.3	24.2	24.2	24.0
	SD	4.5	4.4	4.7	4.0	4.8	4.8	4.9	5.7	4.2	3.8	4.6	3.6
PANSS 総合精神病理サブスケール(ベースライン)	Mean	46.8	46.3	46.1	46.1	45.9	46.6	47.7	46.3	47.1	47.4	47.6	47.7
	SD	6.3	6.8	6.6	5.8	6.2	6.5	6.6	6.6	6.7	5.8	7.0	6.6
CGI-S（ベースライン）	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	4.9	5.0	4.9	4.9	4.9	5.0	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0	4.9
	SD	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6	0.7	0.5	0.5	0.6	0.6
PANSS 構成尺度	陽性優位	78 (62.9)	76 (62.3)	76 (63.9)	78 (62.9)	74 (64.9)	66 (55.5)	72 (61.0)	71 (58.2)	63 (52.5)	75 (60.0)	73 (60.3)	71 (61.2)
	優位性なし	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.5)	8 (6.5)	4 (3.5)	7 (5.9)	5 (4.2)	6 (4.9)	9 (7.5)	9 (7.2)	7 (5.8)	10 (8.6)

試験	P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
	N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N =120	N =125	N =121	N =116
陰性優位	44 (35.5)	38 (31.1)	39 (32.8)	37 (29.8)	36 (31.6)	45 (37.8)	41 (34.7)	44 (36.1)	48 (40.0)	41 (32.8)	41 (33.9)	35 (30.2)

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR、-：該当なし
解析対象集団：ITT
n（%）
a) 統合失調症の初発については発現年情報のみ収集した。被験者 1 名は、発現年が 19[redacted]年であり生年月日が 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日のため初発年齢を 0 歳とした。
5.3.5.1.04 Table 15、Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.5、Table 14.2.1.3、Table 14.2.2.3；5.3.5.1.05 Table 15、Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.5.；5.3.5.1.06 Table 15、Table 14.1.3.1、Table 14.2.1.15、Table 14.2.1.16、Table 14.2.1.17、Table 14.1.3.5 引用

表 2.7.3. 3-37　その他の基準値の特性（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		LDHD-G303		
群		Placebo	LUR 20 mg	LUR 80-160 mg
		N=112	N=101	N=198
病型（DSM-IV-TR）	解体型	3 (2.7)	3 (3.0)	3 (1.5)
	妄想型	104 (92.9)	95 (94.1)	189 (95.5)
	鑑別不能型	5 (4.5)	3 (3.0)	6 (3.0)
入院回数	0	6 (5.4)	4 (4.0)	10 (5.1)
	1	7 (6.3)	5 (5.0)	13 (6.6)
	2	8 (7.1)	5 (5.0)	20 (10.1)
	3	11 (9.8)	9 (8.9)	18 (9.1)
	4 回以上	80 (71.4)	78 (77.2)	137 (69.2)
初発年齢（歳）	Mean	26.5	26.6	26.4
	SD	8.97	9.73	9.27
	Min	8	4	7
	Median	25.0	25.0	25.0
	Max	49	52	51
初発からランダム化までの罹患期間（年）	Mean	14.2	15.0	14.1
	SD	10.05	9.77	10.03
	Min	1	1	1
	Median	12.1	12.3	12.6
	Max	43	41	51
現在のエピソード発現からランダム化までの罹患期間（週）	Mean	2.8	2.7	3.5
	SD	1.92	1.93	8.37
	Min	0	0	0
	Median	2.1	2.1	2.3
	Max	9	10	106

試験		LDHD-G303		
群		Placebo	LUR 20 mg	LUR 80-160 mg
		N=112	N=101	N=198
PANSS 合計スコア（ベースライン）	n	112	101	198
	Mean	97.8	96.7	96.7
	SD	10.26	10.31	9.70
	Min	80	81	80
	Median	96.0	94.0	95.0
	Max	132	127	138
CGI-S スコア（ベースライン）	n	112	101	198
	Mean	4.9	4.9	4.9
	SD	0.56	0.55	0.57

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.16 Table 14.1.3.1.2、Table 14.1.3.2.1 引用

表 2.7.3. 3-38　その他の基準値の特性（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験）

試験		P2-G006			P2-G196		P2-G049				
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg	Placebo	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	HAL 10 mg
		N=50	N=50	N=49	N=90	N=90	N=72	N=71	N=67	N=71	N=72
病型（DSM-IV）	n	50	50	48	90	90	72	71	67	71	72
	解体型	1 (2.0)	1 (2.0)	0	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (1.4)	3 (4.2)	0	3 (4.2)	3 (4.2)
	妄想型	45 (90.0)	45 (90.0)	44 (89.8)	72 (80.0)	73 (81.1)	66 (91.7)	56 (78.9)	60 (89.6)	63 (88.7)	62 (86.1)
	鑑別不能型	4 (8.0)	4 (8.0)	4 (8.2)	14 (15.6)	13 (14.4)	5 (6.9) [a)]	12 (16.9) [a)]	7 (10.4) [a)]	5 (7.0) [a)]	7 (9.7) [a)]
BPRS スコア（ベースライン）	n	49	49	47	90	90	71	71	65	70	72
	Mean	54.7	54.2	52.7	56.1	55.1	56.8	55.4	54.8	54.5	56.1
	SD	8.13	8.93	7.61	6.84	5.95	8.34	7.24	7.49	7.31	7.93
	Min	43.0	41.0	38.0	43	43	43	44	42	39	44
	Median	54.0	53.0	52.0	55.0	54.0	56.0	55.0	55.0	54.0	54.0
	Max	74.0	73.0	72.0	80	72	82	76	76	73	81
PANSS 合計スコア（ベースライン）	n	49	49	47	90	90	71	71	65	70	72
	Mean	93.9	92.2	90.0	96.0	94.4	96.5	94.7	93.2	93.1	94.3
	SD	15.87	15.74	13.42	11.59	10.90	15.34	13.32	15.09	13.71	13.62
	Min	67.0	67.0	66.0	69	67	69	69	62	60	75
	Median	91.0	89.0	89.0	95.5	93.0	94.0	93.0	92.0	91. 0	90.0
	Max	126.0	127.0	121.0	126	122	145	132	126	134	133
CGI-S スコア（ベースライン）	n	49	49	47	90	90	71	71	65	70	72
	Mean	4.7	4.8	4.7	4.8	4.8	4.8	4.7	4.8	4.7	4.8
	SD	0.66	0.72	0.62	0.67	0.71	0.70	0.76	0.76	0.76	0.75

LUR：ルラシドン、HAL：ハロペリドール
解析対象集団：ITT（病型の解析対象集団は安全性解析対象集団）
n（%）
a) P2-G049 試験の治験総括報告書（5.3.5.1.10）の Table 7.6.1 及び End-of-text Table 3 では、病型は「Disorganized type」「Paranoid type」及び「Residual type」の 3 分類と

しているが、本試験の選択基準・除外基準や実際に組み入れられた各被験者データより「Residual type」は「Undifferentiated Type」の誤表示と判断し、本表には修正して表示した。
5.3.5.1.09 End-of-text Table 3、End-of-text Table 7.2、End-of-text Table 8.2、End-of-text Table 9.2；5.3.5.1.12 End-of-text Table 3、End-of-text Table 7.1、End-of-text Table 8.2、End-of-text Table 13.1；5.3.5.1.10 End-of-text Table 3、End-of-text Table 7.3、End-of-text Table 8.3、End-of-text Table　11.2 引用

(2) その他の短期投与試験

その他の海外短期投与試験（P2-G254 及び SWT-G289 試験）について、ITT を対象としたその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-39 に示した。

P2-G254 試験は統合失調症又は統合失調感情障害を対象とし、統合失調症がそれぞれ 84 及び 86%（ルラシドン 120 mg/日群、ジプラシドン群、以下同様）統合失調感情障害がそれぞれ 16 及び 14%であった。平均初発年齢はそれぞれ 22.8 及び 23.4 歳、ベースラインの PANSS 合計スコアはそれぞれ 69.0 及び 69.7、CGI-S スコアはいずれも 3.5 であった。

SWT-G289 試験は P2-G254 試験と同様に統合失調症又は統合失調感情障害を対象としていた。病型（DSM-IV）のうちいずれの投与群でも最も多かったのは妄想型（50.7～51.9%）で、次いで統合失調感情障害（37.0～37.7%）であった。平均初発年齢は 24.3～25.8 歳、ベースラインの PANSS 合計スコアは 68.0～70.2、CSI-S スコアは 3.6～3.7 であった。

以上、P2-G254 及び SWT-G289 試験は安定期の患者を対象とした試験で、P2-G254 試験の除外基準で CGI-S スコア 5 以上の患者が除外され、また SWT-G289 試験の選択基準で CGI-S スコア 4 以下の患者と規定されていたことから、2 試験の各投与群の CGI-S スコアの平均は 3.5～3.7 と 2 試験間で同程度であった。また、各投与群の PANSS 合計スコアの平均は 68.0～70.2 であり、2 試験間で同程度であった。

表 2.7.3. 3-39　その他の基準値の特性（その他の海外短期投与試験）

試験		P2-G254		SWT-G289		
群		LUR 120 mg	ZIP 160 mg	LUR 40/40 40-120 mg	LUR 40/80 40-120 mg	LUR 80/80 40-120 mg
		N=150	N=151	N=69	N=85	N=81
診断又は病型（DSM-IV）	統合失調症	125 (84)	130 (86)	-	-	-
	解体型	-	-	2 (2.9)	0	2 (2.5)
	妄想型	-	-	35 (50.7)	44 (51.8)	42 (51.9)
	鑑別不能型	-	-	5 (7.2)	9 (10.6)	7 (8.6)
	緊張型	-	-	0	0	0
	残遺型	-	-	1 (1.4)	0	1 (1.2)
	統合失調感情障害	24 (16)	21 (14)	26 (37.7)	32 (37.6)	30 (37.0)
入院患者		-	-	7 (10.1)	15 (17.6)	10 (12.3)
初発年齢（歳）	Mean	22.8	23.4	24.3	25.1	25.8
	SD	8.2	8.9	9.1	9.3	9.7
	Min	1	5	8	3	7
	Median	21.0	21.0	23.0	24.0	23.0
	Max	45	54	50	52	50
スクリーニング直前2年以内の入院	あり	54 (36)	62 (41)	-	-	-
	なし	96 (64)	89 (59)	-	-	-
入院回数	0	-	-	15 (21.7)	13 (15.3)	14 (17.3)
	1	-	-	5 (7.2)	14 (16.5)	11 (13.6)
	2	-	-	11 (15.9)	16 (18.8)	11 (13.6)

試験		P2-G254		SWT-G289		
群		LUR 120 mg N=150	ZIP 160 mg N=151	LUR 40/40 40-120 mg N=69	LUR 40/80 40-120 mg N=85	LUR 80/80 40-120 mg N=81
	3	-	-	9 (13.0)	10 (11.8)	9 (11.1)
	4 以上	-	-	29 (42.0)	32 (37.6)	36 (44.4)
PANSS 合計スコア（ベースライン）	n	150	151	69	85	81
	Mean	69.0	69.7	68.5	68.0	70.2
	SD	12.4	14.6	14.0	13.3	14.1
	Min	42	37	42	35	44
	Median	69.0	69.0	71.0	67.0	71.0
	Max	118	146	99	103	105
CGI-S スコア（ベースライン）	n	150	151	69	85	81
	Mean	3.5	3.5	3.6	3.6	3.7
	SD	0.6	0.5	0.6	0.6	0.5

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.13 Table 14.1.3.4、Table 14.2.1.3 及び Table 14.2.2.1；5.3.5.1.14 Table 14.1.5.1.3、Table 14.2.1.1.1 及び Table 14.2.2.2.1 より引用

(3) 長期投与試験

海外実薬対照長期投与試験及び海外メンテナンス試験

海外実薬対照長期投与試験（P3E-G234 及び LTS-G237 試験）について、ITT を対象としたその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-40（P3E-G234 試験）及び表 2.7.3. 3-41（LTS-G237 試験）に、海外メンテナンス試験の MTN-G238 試験について、非盲検期安全性解析対象集団を対象としたその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-42 に示した。

P3E-G234 試験は、海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験 P3-G233 試験の継続長期投与試験であり、その他の基準値として P3-G233 試験のスクリーニング時のデータを示した。P3E-G234 試験では、病型（DSM-IV-TR）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型（92～96%）で、次いで鑑別不能型（3～6%）であった。入院回数は 4 回以上が最も多く、平均初発年齢は（25.3～25.7 歳）であった。

LTS-G237 試験は統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とし、病型（DSM-IV）のうちいずれの投与群でも最も多かったのは妄想型でルラシドン群、リスペリドン群いずれも 72%であり、次いで鑑別不能型（それぞれ 10 及び 8%）であった。入院回数は 4 回以上が最も多く、平均初発年齢はそれぞれ 24.8 及び 23.8 歳であった。ベースラインの CGI-S スコア（Mean ± SD、以下同様）はそれぞれ 3.4 ± 0.6 及び 3.5 ± 0.6、PANSS 合計スコアはそれぞれ 65.0 ± 12.3 及び 65.3 ± 12.3 であった。

MTN-G238 試験は統合失調症患者を対象とし、病型（DSM-IV-TR）は、プラセボ群及びルラシドン群いずれも妄想型が 85%以上であった。入院回数は 4 回以上が最も多く、平均初発年齢はそれぞれ 26.0 及び 25.3 歳であった。二重盲検期ベースラインの PANSS 合計ス

コア（Mean±SD、以下同様）はそれぞれ 54.9±9.24 及び 53.9±9.55、CGI-S スコアはそれぞれ 2.73±0.546 及び 2.71±0.553 であった。

表 2.7.3. 3-40　その他の基準値の特性（海外実薬対照長期投与試験）

試験		P3E-G234		
群		PLA-LUR	LUR-LUR	QTP-QTP
		40-160 mg	40-160 mg	200-800 mg
		N=52	N=132	N=72
病型	解体型	0	2 (2)	1 (1)
（DSM-IV-TR）	妄想型	49 (94)	122 (92)	69 (96)
	鑑別不能型	3 (6)	8 (6)	2 (3)
入院回数	0	9 (17)	31 (23)	8 (11)
	1	9 (17)	9 (7)	7 (10)
	2	7 (13)	15 (11)	10 (14)
	3	4 (8)	16 (12)	11 (15)
	4 回以上	23 (44)	61 (46)	36 (50)
初発年齢（歳）	Mean	25.7	25.6	25.3
	SD	8.5	8.1	8.4
	Min	3	9	6
	Median	25.0	24.5	24.0
	Max	50	53	47
初発からランダム化までの罹患期間（年）	Mean	10.6	10.9	12.6
	SD	9.6	9.6	10.1
	Min	1	1	0
	Median	9.0	8.0	10.0
	Max	40	42	40
現在のエピソード発現からランダム化までの罹患期間（日）	Mean	34.6	30.7	31.4
	SD	14.5	11.6	12.2
	Min	8	10	15
	Median	30.5	29.0	29.5
	Max	65	71	59

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
n（%）
P3E-G234 試験のデータは、先行試験（P3-G233 試験）のベースラインのデータに基づく。
5.3.5.1.07 Table 15、Table 14.1.3.7 引用

表 2.7.3. 3-41　その他の基準値の特性（海外実薬対照長期投与試験）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
病型	解体型	22 (5)	11 (6)
（DSM-IV）	妄想型	297 (72)	143 (72)
	鑑別不能型	39 (10)	15 (8)
	緊張型	2 (<1)	1 (<1)
	残遺型	24 (6)	16 (8)
	統合失調感情障害	26 (6)	12 (6)
入院回数	0	89 (22)	39 (20)
	1	70 (17)	33 (17)
	2	61 (15)	32 (16)
	3	57 (14)	22 (11)
	4 回以上	133 (32)	72 (36)
初発年齢（歳）	n	409	198
	Mean	24.8	23.8
	SD	9.4	9.1
	Min	3	6
	Median	23.0	22.0
	Max	57	52
初発からランダム化までの罹患期間（年）	n	409	198
	Mean	16.5	17.5
	SD	11.2	11.3
	Min	1	1
	Median	14.0	16.0
	Max	53	43
現在のエピソード発現からランダム化までの罹患期間（年）	n	408	198
	Mean	3.7	3.4
	SD	6.1	4.9
	Min	0	0
	Median	1.0	2.0
	Max	34	34
PANSS 合計スコア（ベースライン）	n	410	198
	Mean	65.0	65.3
	SD	12.3	12.3
	Min	34	34
	Median	65.0	66.0
	Max	98	103
CGI-S スコア（ベースライン）	n	410	198
	Mean	3.4	3.5
	SD	0.6	0.6

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、-：該当なし

解析対象集団：ITT
n（%）
5.3.5.1.08 Table 14.1.1.3.5、Table 14.1.1.3.1；5.3.5.1.08-C Table 14.2.1.3.3 引用

表 2.7.3. 3-42　その他の基準値の測定（海外メンテナンス試験）

試験		MTN-G238[a)]	
群		Placebo	LUR 40-80 mg
		N=141	N=144
病型（DSM-IV-TR）	解体型	7 (5.0)	6 (4.2)
	妄想型	122 (86.5)	127 (88.2)
	鑑別不能型	12 (8.5)	11 (7.6)
入院回数	0	21 (14.9)	19 (13.2)
	1	24 (17.0)	19 (13.2)
	2	21 (14.9)	22 (15.3)
	3	14 (9.9)	18 (12.5)
	4 回以上	61 (43.3)	66 (45.8)
初発年齢（歳）	n	141	144
	Mean	26.0	25.3
	SD	9.40	10.04
	Min	7	7
	Median	24.0	23.0
	Max	56	70
初発からスクリーニング検査までの罹患期間（年）	n	141	144
	Mean	16.45	17.75
	SD	11.056	10.834
	Min	1.8	1.0
	Median	16.1	16.3
	Max	47.0	42.5
現在のエピソード発現からスクリーニング検査までの罹患期間（週）	n	141	144
	Mean	10.94	37.53
	SD	15.227	168.644
	Min	0.4	0.3
	Median	5.0	6.0
	Max	90.6	1491.9
PANSS 合計スコア（二重盲検期ベースライン）	n	141	144
	Mean	54.9	53.9
	SD	9.24	9.55
	Min	30	30
	Median	56.0	54.0
	Max	70	70
CGI-S スコア（二重盲検期ベースライン）	n	141	144
	Mean	2.73	2.71
	SD	0.546	0.553

LUR：ルラシドン、-：該当なし

解析対象集団：非盲検期安全性解析対象集団
n（%）
a) 非盲検期に組み入れられた被験者 676 名のうち、二重盲検期に移行した 285 名につき記載した。
5.3.5.1.15 Table 14、Table 15 引用

その他の長期投与試験

先行試験からの継続長期投与試験として実施した海外長期投与試験（P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験）のその他の基準値の特性を表 2.7.3. 3-43 に示した。いずれの試験も、先行試験（それぞれ P3-G229、P3-G231、LTS-G237 及び SWT-G289 試験）のスクリーニング時のデータを示した。

P3E-G229 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型［プラセボ-ルラシドン群及びルラシドン-ルラシドン群の順（以下同様）にそれぞれ 93%及び 87%］であり、次いで鑑別不能型（それぞれ 3%及び 9%）であった。入院回数は 4 回以上が最も多く、平均初発年齢はそれぞれ 24.2 歳及び 25.1 歳であった。

P3E-G231 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型（84～89%）であり、次いで鑑別不能型（6～16%）であった。入院回数は 4 回以上が最も多く、平均初発年齢は 22.4～24.4 歳であった。

LTSE-G237 試験では、病型（DSM-IV）のうち、いずれの投与群でも最も多かったのは妄想型［ルラシドン-ルラシドン群及びリスペリドン-ルラシドン群の順（以下同様）にそれぞれ 66 及び 64%］であり、次いで残遺型（それぞれ 9 及び 15%）であった。平均初発年齢はそれぞれ 26.5 及び 24.8 歳であった。

SWTE-G290 試験では、病型（DSM-IV）のうち、最も多かったのは妄想型（48.6%）であり、次いで統合失調感情障害（38.2%）あった。入院回数は 4 回以上が最も多く（36.1%）、平均初発年齢は 24.2 歳であった。

表 2.7.3. 3-43　その他の基準値の特性（その他の長期投与試験）

試験		P3E-G229		P3E-G231			LTSE-G237		SWTE-G290
群		PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	OLZ-LUR	LUR-LUR	RIS-LUR	LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=59	N=191	N=62	N=115	N=69	N=136	N=87	N=144
診断又は病型	統合失調症	-	-	-	-	-	-	-	-
DSM-IV	解体型	2 (3)	7 (4)	5 (8)	0	0	9 (7)	7 (8)	1 (0.7)
	妄想型	55 (93)	166 (87)	53 (85)	102 (89)	58 (84)	90 (66)	56 (64)	70 (48.6)
	鑑別不能型	2 (3)	18 (9)	4 (6)	13 (11)	11 (16)	16 (12)	7 (8)	18 (12.5)
	緊張型	-	-	-	-	-	2 (1)	1 (1)	0
	残遺型	-	-	-	-	-	12 (9)	13 (15)	1 (0.7)
	統合失調感情障害	-	-	-	-	-	7 (5)	3 (3)	55 (38.2)
入院		-	-	-	-	-	-	-	19 (13.2)
入院回数	0	6 (10)	25 (13)	12 (19)	19 (17)	11 (16)	37 (27)	16 (18)	31 (21.5)
	1	5 (8)	26 (14)	8 (13)	13 (11)	12 (17)	25 (18)	18 (21)	20 (13.9)
	2	8 (14)	15 (8)	10 (16)	26 (23)	10 (14)	25 (18)	18 (21)	22 (15.3)
	3	2 (3)	18 (9)	7 (11)	13 (11)	7 (10)	19 (14)	10 (11)	19 (13.2)
	4 回以上	38 (64)	107 (56)	25 (40)	44 (38)	29 (42)	30 (22)	25 (29)	52 (36.1)
初発年齢（歳）	Mean	24.2	25.1	24.4	22.4	24.1	26.5	24.8	24.2
	SD	8.5	8.6	8.3	7.4	8.0	9.3	9.5	9.4
	Min	4	9	12	10	8	7	9	3
	Median	24.0	23.0	23.0	21.0	21.0	24.5	23.0	22.0
	Max	54	57	50	45	45	57	52	50

試験		P3E-G229		P3E-G231			LTSE-G237		SWTE-G290
群		PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	OLZ-LUR	LUR-LUR	RIS-LUR	LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=59	N=191	N=62	N=115	N=69	N=136	N=87	N=144
初発からランダム化までの罹患期間（年）	Mean	14.2	12.7	11.5	13.1	11.8	16.9	17.6	-
	SD	10.4	9.7	9.3	10.0	10.5	10.7	11.9	-
	Min	1	0	1	0	0	1	1	-
	Median	12.0	11.0	9.0	10.0	7.0	16.0	16.0	-
	Max	36	44	37	39	49	47	42	-
現在のエピソード発現年齢（歳）	Mean	-	-	-	-	-	-	-	38.6
	SD	-	-	-	-	-	-	-	12.0
	Min	-	-	-	-	-	-	-	12
	Median	-	-	-	-	-	-	-	41.0
	Max	-	-	-	-	-	-	-	60

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、OLZ：オランザピン、RIS：リスペリドン、-：該当なし
解析対象集団：P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験は安全性解析対象集団；SWTE-G290 試験は ITT。
n（%）
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験のデータは、それぞれの先行試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び LTS-G237 試験）のベースラインのデータに基づく（「ランダム化」は先行試験の二重盲検下での投与群へのランダム化を指す）。SWTE-G290 試験のデータは、先行試験（SWT-G289 試験）のベースラインのデータに基づく。
5.3.5.2.04 Table 15、Table 14.1.3.3；5.3.5.2.05 Table 15、Table 14.1.3.3；5.3.5.2.06 Table 16、Table 14.1.3.3；5.3.5.2.08　Table 14.1.5.1.2 引用

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　統合失調症の精神症状に対する効果

3.2.1.1　PANSS

3.2.1.1.1　PANSS 合計スコア

(1)　短期投与試験

国内試験

P3-J002 試験での PANSS 合計スコアについて、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を最大対比法により解析（主要解析）した結果を表 2.7.3. 3-44 に示した。また、分散分析に基づく投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-45 に示した。投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の最大対比法［投与群（プラセボ、ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群）に関し、(−1、0、+1)、(−2、+1、+1）の対比を設定］による解析で、ルラシドン（40 mg 及び 80 mg/日群）のプラセボに対する優越性は認められなかった（調整 p 値=0.145）。

投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean）は、プラセボ群で−2.5（95%信頼区間：−5.9～0.9）、ルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群でそれぞれ−6.1（95%信頼区間：−9.5～−2.6）及び−4.3（95%信頼区間：−7.7～−0.9）、リスペリドン群で−7.1（95%信頼区間：−11.9～−2.3）であった。プラセボ群との変化量の差（LS mean）は、ルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群でそれぞれ−3.5（95%信頼区間：−8.4～1.3、p=0.149）及び−1.8（95%信頼区間：−6.6～3.0、p=0.462）、リスペリドン群で−4.6（95%信頼区間：−10.5～1.2、p=0.122）であった。このように参照薬リスペリドンとプラセボとの比較で有意差が認められず、この試験でルラシドンの有効性を評価することはできないと考えた。したがって、以降の各評価項目については、P3-J002 試験の結果を掲載しない。

表 2.7.3. 3-44　最大対比法による PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析（国内プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験	P3-J002	
対比（Placebo, LUR 40 mg, LUR 80 mg）	p 値（片側）	調整 p 値（片側）
(−1, 0, 1)	0.235	0.298
(−2, 1, 1)	0.108	0.145

解析対象集団：FAS
LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の最大対比法による解析（主要解析）。リスペリドン群は除外して解析した。調整 p 値は SAS/MULTTEST プロシジャを用いてリサンプリング法により計算した。有意水準：片側 2.5%。
5.3.5.1.01 Table 11.1-2 引用

表 2.7.3. 3-45　PANSS 合計スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P3-J002							
国		全体				日本			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	RIS 4 mg
		N=129	N=125	N=129	N=64	N=61	N=63	N=64	N=33
	n	129	125	129	64	61	63	64	33
ベースライン	Mean	92.8	91.9	92.2	88.9	95.8	96.7	96.3	92.4
	SD	14.70	16.75	15.33	13.67	12.97	17.91	15.09	14.30
投与終了時	Mean	90.3	85.8	87.9	81.8				
	SD	23.91	24.18	22.61	24.48				
変化量	LS mean	−2.5	−6.1	−4.3	−7.1	−1.2	−9.1	−3.7	−3.0
	SE	1.72	1.75	1.72	2.44	2.50	2.46	2.44	3.40
	95% CI	−5.9, 0.9	−9.5, −2.6	−7.7, −0.9	−11.9, −2.3	−6.1, 3.7	−14.0, −4.3	−8.5, 1.1	−9.7, 3.7
変化量の差	LS mean		−3.5	−1.8	−4.6		−7.9	−2.5	−1.8
vs Placebo	SE		2.45	2.43	2.99		3.51	3.49	4.22
	95% CI		−8.4, 1.3	−6.6, 3.0	−10.5, 1.2		−14.8, −1.0	−9.3, 4.4	−10.1, 6.5
	p 値		0.149	0.462	0.122		0.025	0.482	0.670

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：FAS
投与群を因子とした分散分析。投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.01 Table11.1-1、Table 11.1-3 引用

P3-J056 試験について、主たる解析対象集団とした mITT 及び開鍵後に追加した ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-46 及び表 2.7.3. 3-47 に、mITT での visit ごとの PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.3. 3-1 に、mITT 及び ITT での共分散分析に基づく LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 に示した。

mITT では、投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群で−4.8（95%信頼区間：−9.52～0.00、調整 p 値=0.050）、80 mg/日群で−4.2（95%信頼区間：−8.91～0.50、p 値=0.080）であった。ルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群のプラセボ群に対する変化量の差は統計的に有意ではなかったものの、ルラシドン 40 mg/日群では p 値は有意水準と等しく、80 mg/日群ではプラセボに対して改善傾向が認められた。

ITT では、投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群で−5.8（95%信頼区間：−10.52～−1.05、p 値=0.017）、80 mg/日群で−4.8（95%信頼区間：−9.51～−0.16、p 値=0.043）であり、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日の有効性が確認された。mITT 及び ITT 共に共分散分析による解析は MMRM での結果と同様であった。

日本人集団では、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日群いずれでも PANSS 合計スコアはプラセボ群より低下した。これは全体と同様の傾向であった。

表 2.7.3. 3-46　PANSS 合計スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056					
国		全体			日本		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152	N=60	N=62	N=66
ベースライン	n	142	145	152	60	62	66
	Mean	101.5	102.8	101.0	101.1	102.8	98.5
	SD	14.1	16.3	15.9	16.5	18.7	14.4
解析被験者数	n	142	145	152	60	62	66
投与 6 週後	Estimate	−13.1	−17.9	−17.3	−11.3	−15.6	−11.5
変化量	SE	1.72	1.72	1.67	2.55	2.57	2.51
	95% CI	−16.53, −9.74	−21.27, −14.52	−20.63, −14.04	−16.36, −6.32	−20.71, −10.58	−16.42, −6.55
投与 6 週後	Estimate		−4.8	−4.2		−4.3	−0.1

変化量の差	SE	2.42	2.39	3.63	3.58
vs Placebo	95% CI	−9.52, 0.00	−8.91, 0.50	−11.45, 2.85	−7.19, 6.90
	p 値	0.050	0.080	0.237	0.968
	調整 p 値	0.050			

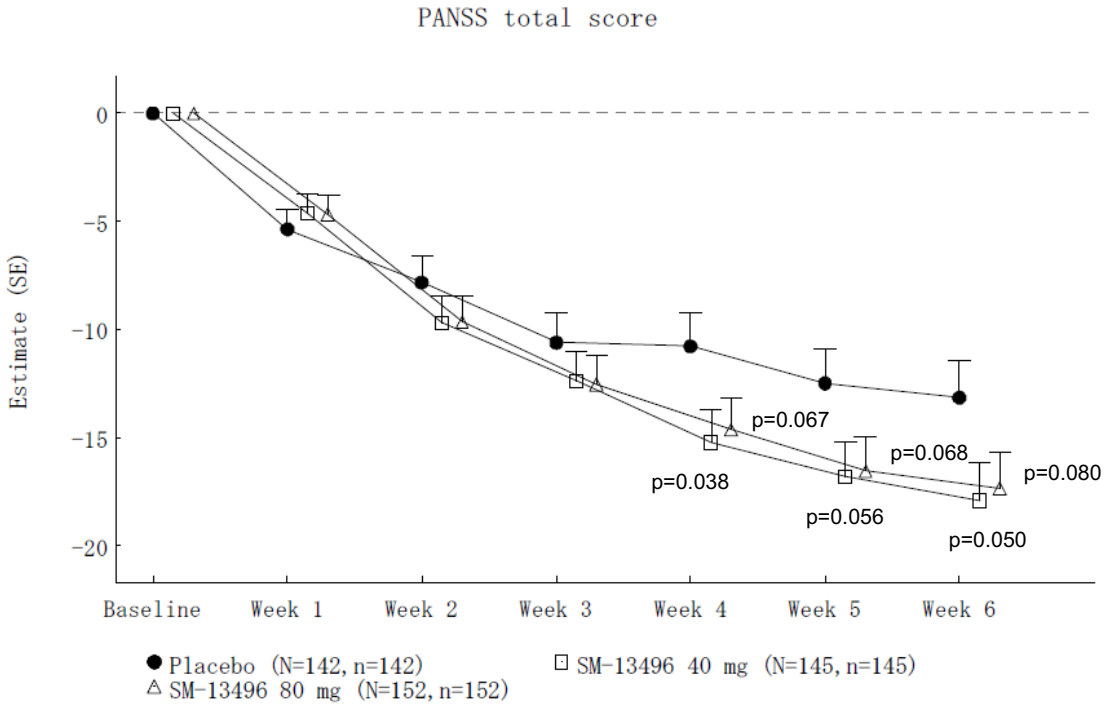
LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。多重性の調整には閉検定手順（40 mg→80 mg）を用いた。
5.3.5.1.02 Table 22、Table 14.2.3.1.pre、Table 14.2.8.1.pre、Table 24 引用

表 2.7.3. 3-47　PANSS 合計スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056					
国		全体			日本		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=148	N=148	N=154	N=63	N=64	N=67
ベースライン	n	148	148	154	63	64	67
	Mean	101.4	102.6	101.1	109.9	102.8	98.3
	SD	13.8	16.2	15.8	16.1	18.3	14.4
解析被験者数	n	148	148	154	63	64	67
投与 6 週後	Estimate	−11.9	−17.7	−16.8	−10.6	−15.5	−11.1
変化量	SE	1.71	1.72	1.67	2.56	2.60	2.53
	95% CI	−15.30, −8.57	−21.10, −14.34	−20.06, −13.48	−15.61, −5.53	−20.63, −10.42	−16.13, −617
投与 6 週後	Estimate		−5.8	−4.8		−5.0	−0.6
変化量の差	SE		2.41	2.38		3.65	3.60
vs Placebo	95% CI		−10.52, −1.05	−9.51, −0.16		−12.14, 2.23	−7.66, 651
	p 値		0.017	0.043		0.176	0.873
	調整 p 値		0.017	0.043			

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。多重性の調整には閉検定手順（40 mg→80 mg）を用いた。
5.3.5.1.02 Table 23、Table 14.2.3.1.add、Table 14.2.8.1.add、Table 14.2.7.1.add 引用

図 2.7.3. 3-1　PANSS 合計スコア変化量の推移（P3-J056 試験：MMRM）



N: 解析対象集団の被験者数、n: 反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数
解析対象集団：mITT
5.3.5.1.02 Figure 2

P3-J066 試験について、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-48 に、ITT での visit ごとの PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-49 及び図 2.7.3. 3-2 に、ITT での共分散分析に基づく LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-6 に示した。

ベースラインの PANSS 合計スコア（Mean±SD）は、プラセボ群及びルラシドン 40 mg/日群で同程度であった。

投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、−6.6（95%信頼区間：−9.7～−3.5、p 値<0.001）であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、ルラシドン 40 mg/日の優越性が検証された。

日本人集団でも、PANSS 合計スコアはルラシドン 40 mg/日群でプラセボ群より低下した。これは全体と同様の傾向であった。

表 2.7.3. 3-48　PANSS 合計スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066			
国		全体		日本	
群		Placebo	LUR 40 mg	Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245	N=49	N=58
ベースライン	n	233	245	49	58
	Mean	101.7	102.8	100.0	102.8
	SD	11.45	11.04	13.29	14.54
解析被験者数	n	233	245	49	58
投与 6 週後	Estimate	−12.7	−19.3	−6.8	−13.7
変化量	SE	1.58	1.10	2.59	2.38
投与 6 週後	Estimate		−6.6		−6.8
変化量の差	SE		1.58		3.52
vs Placebo	95% CI		−9.7, −3.5		−13.7, 0.1
	p 値		<0.001		0.054
	Effect size		0.410		0.416

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.2.1、Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2 引用

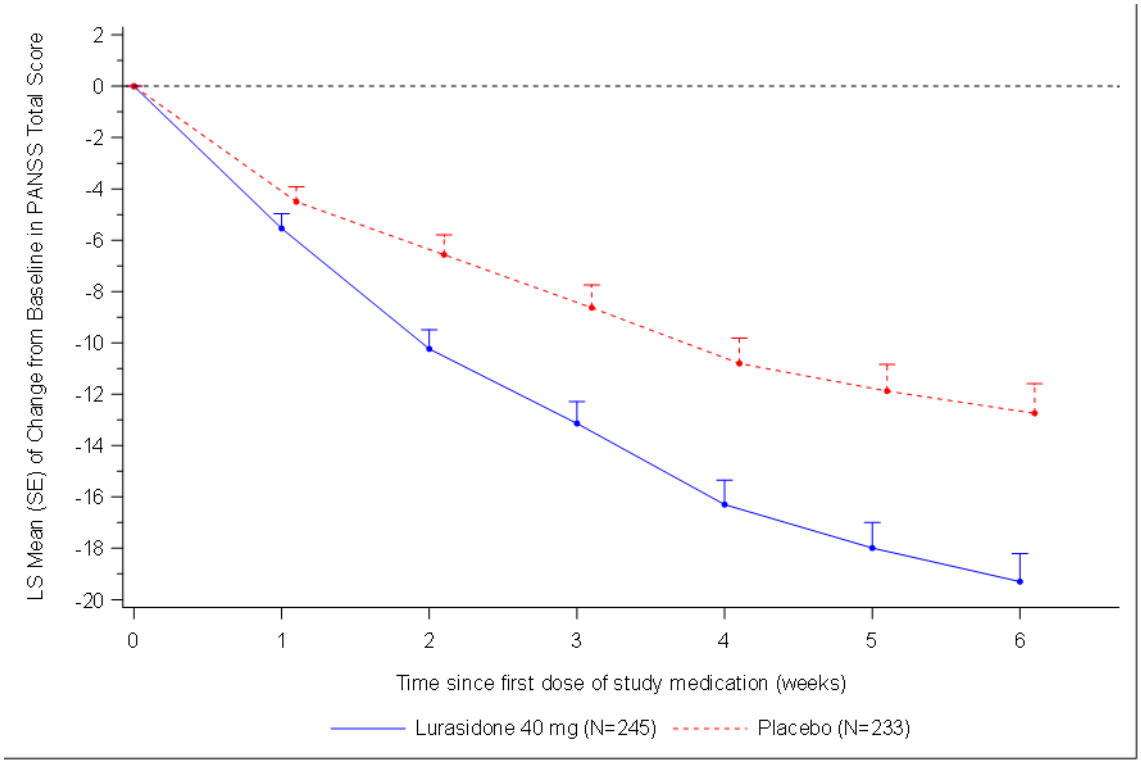
表 2.7.3. 3-49　PANSS 合計スコア変化量の推移（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験	P3-J066			
群	Placebo	LUR 40 mg		
	N=233	N=245		
	PANSS 合計スコアの変化量 [a] Estimate±SE		プラセボとの群間差 Estimate [95%CI]	p 値 [b]
n	233	245		
投与 1 週後	−4.5±0.59	−5.5±0.57	−1.0 [−2.6, 0.5]	0.193
投与 2 週後	−6.6±0.77	−10.2±0.75	−3.7 [−5.8, −1.6]	<0.001
投与 3 週後	−8.6±0.89	−13.1±0.85	−4.5 [−6.9, −2.1]	<0.001
投与 4 週後	−10.8±0.99	−16.3±0.95	−5.5 [−8.2, −2.8]	<0.001
投与 5 週後	−11.9±1.04	−18.0±0.99	−6.1 [−8.9, −3.3]	<0.001
投与 6 週後	−12.7±1.15	−19.3±1.10	−6.6 [−9.7, −3.5]	<0.001

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
a) 施設、評価時期、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、共分散構造を unstructured とした MMRM による解析に基づく。

b)　多重性を調整していない。
5.3.5.1.17 Table 14.2.1.1.1 引用

図 2.7.3. 3-2　PANSS 合計スコア変化量の推移（P3-J066：MMRM）



N: 解析対象集団の被験者数
解析対象集団：ITT
5.3.5.1.17 Figure 14.2.1.1.1

その他の国内短期投与試験のうち、P2-J001 試験について、投与終了時（投与 8 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を最大対比法により解析（主要解析）した結果を表 2.7.3. 3-50 に示した。また、P2-J001 及び P2-J016 試験について投与終了時（いずれも投与 8 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-51 に示した。

P2-J001 試験では、投与 8 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について用量反応性を最大対比法［投与群（ルラシドン 20 mg/日群、40 mg/日群、80 mg/日群）に関し、（−1、0、+1）、（−2、+1、+1）、（−1、−1、+2）の対比を設定］により検討したが、設定した対比はいずれも統計学的に有意ではなかった。投与 8 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、ルラシドン 20、40 及び 80 mg/日群の順に、−3.4 ± 19.7（95%信頼区間：−8.3～1.6）、−7.8 ± 14.4（95%信頼区間：−11.2～−4.5）、−3.8 ± 14.0（95%信頼区間：−7.5～−0.1）であり、ルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群の PANSS 合計スコアはベースラインから有意に低下した。

P2-J016 試験でルラシドンを漸増漸減法により 20～80 mg/日投与したとき、投与 8 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は−7.4 ± 17.7（95%信頼区間：−11.9

～−2.9）であった。

表 2.7.3. 3-50　最大対比法による PANSS 合計スコア変化量の解析
（その他の国内短期投与試験：LOCF）

試験	P2-J001
対比（LUR 20 mg, LUR 40 mg, LUR 80 mg）	調整 p 値（片側）
（−1, 0, 1）	0.6096
（−2, 1, 1）	0.2678
（−1, −1, 2）	0.8853

解析対象集団：FAS
LOCF 法を用いた投与終了時（投与 8 週後 LOCF）のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の最大対比法による解析（主要解析）。調整 p 値は SAS/MULTTEST プロシジャを用いてリサンプリング法により計算した。有意水準：片側 2.5%。
5.3.5.1.03 表 11.4-1 引用

表 2.7.3. 3-51　PANSS 合計スコア（その他の国内短期投与試験：LOCF）

試験		P2-J001			P2-J016
群		LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 20-80 mg
		N= 65	N= 72	N=58	N= 65
ベースライン	n	65	72	58	65
	Mean	83.3	81.7	85.5	86.2
	SD	19.6	18.9	21.4	25.9
投与終了時	n	63	72	57	62
	Mean	79.7	73.9	82.3	79.0
	SD	23.6	21.2	21.6	27.6
変化量	Mean	−3.4	−7.8	−3.8	−7.4
	SD	19.7	14.4	14.0	17.7
	95% CI	−8.3, 1.6	−11.2, −4.5	−7.5, −0.1	−11.9, −2.9

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：投与 8 週後 LOCF
5.3.5.1.03 表 11.4-3、表 15.2-25；5.3.5.2.01 表 11.4.1.1-4、表 14.2-4 引用

海外試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）について、MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-52 に、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-7 に示した。

P3-G229 試験では、MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースライン

からの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差（Estimate、以下同様）は、ルラシドンの3用量群のうち、80 mg/日群では–6.4（95%信頼区間：−11.3～−1.5、調整p値=0.034）と有意な差であったが、40 mg及び120 mg/日群では、投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量はそれぞれプラセボ群よりも大きかったものの、プラセボ群との変化量の差はそれぞれ–2.1（95%信頼区間：−7.0～2.8、調整p値=0.591）及び–3.5（95%信頼区間：−8.4～1.4、調整p値=0.391）で有意な差ではなかった。

P3-G231試験では、MMRM法に基づく投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン40 mg及び120 mg/日群でそれぞれ–9.7（95%信頼区間：−15.3～−4.1、調整p値=0.002）及び–7.5（95%信頼区間：−13.4～−1.7、調整p値=0.022）であり、2用量群共に有意な差であった。

P3-G233試験では、MMRM法に基づく投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン80 mg及び160 mg/日群でそれぞれ–11.9（95%信頼区間：−16.9～−6.9、調整p値<0.001）及び–16.2（95%信頼区間：−21.2～−11.2、調整p値<0.001）であり、2用量群共に有意な差であった。なお、投与6週後のPANSS合計スコアの変化量の参照薬群とプラセボ群との差は、P3-G231試験のオランザピン群では−12.6（95%信頼区間：−18.2～−7.1、p<0.001）で、P3-G233試験のクエチアピンXR群では−17.5（95%信頼区間：−22.5～−12.4、p<0.001）であり、いずれの参照薬も統計学的に有意であった。

海外3試験（P3-G229、P3-G231及びP3-G233試験）併合での用量反応関係を表 2.7.3. 3-53に示した。MMRM法に基づく投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン40 mg、80 mg、120 mg及び160 mg/日群でそれぞれ−5.2（95%信頼区間：−8.3～−2.1）、−7.3（95%信頼区間：−10.1～−4.5）、−5.7（95%信頼区間：−8.7～−2.7）及び−11.9（95%信頼区間：−15.4～−8.3）で、40～160 mg/日群のいずれの用量でも統計学的に有意であった。ルラシドン40 mg/日、80 mg/日及び120 mg/日の有効性に用量間で差は認められず、160 mg/日は40～120 mg/日のいずれの用量より高い改善効果を示すことが示唆された。

LDHD-G303試験のMMRM法に基づく投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-54に示した。投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン20 mg/日群及び80～160 mg/日群でそれぞれ–3.1（95%信頼区間：−8.4～2.2、p値=0.255）及び−10.3（95%信頼区間：−14.9～−5.7、p値<0.001）であり、20 mg/日群では有意な差ではなく、80～160 mg/日群では有意な差であった。

表 2.7.3. 3-52　PANSS 合計スコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
ベースライン	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	96.8	96.5	96.0	96.0	95.8	96.6	97.9	96.3	96.6	97.7	97.5	97.7
	SD	11.1	11.5	10.8	9.7	10.8	10.7	11.3	12.2	10.2	9.7	11.8	10.2
解析被験者数	n	124	121	118	123	114	118	118	121	120	125	121	116
投与 6 週後	Estimate	−17.0	−19.2	−23.4	−20.5	−16.0	−25.7	−23.6	−28.7	−10.3	−22.2	−26.5	−27.8
変化量	SE	1.8	1.7	1.8	1.8	2.1	2.0	2.1	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8
	95% CI	−20.5, −13.6	−22.6, −15.7	−26.9, −19.9	−24.0, −17.1	−20.1, −12.0	−29.6, −21.8	−27.8, −19.4	−32.4, −24.9	−13.9, −6.7	−25.7, −18.7	−30.0, −23.0	−31.3, −24.2
投与 6 週後	Estimate		−2.1	−6.4	−3.5		−9.7	−7.5	−12.6		−11.9	−16.2	−17.5
変化量の差	SE		2.5	2.5	2.5		2.9	3.0	2.8		2.6	2.5	2.6
vs Placebo	95% CI		−7.0, 2.8	−11.3, −1.5	−8.4, 1.4		−15.3, −4.1	−13.4, −1.7	−18.2, −7.1		−16.9, −6.9	−21.2, −11.2	−22.5, −12.4
	p 値		0.394	0.011	0.163		< 0.001	0.011	< 0.001		< 0.001	< 0.001	< 0.001
	調整 p 値		0.591	0.034	0.391		0.002	0.022	-		< 0.001	< 0.001	-

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた反復測定型の混合モデル（MMRM）法に基づく。
調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法による。
5.3.5.1.04 Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.14；5.3.5.1.05 Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.14；5.3.5.1.06 Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.14 引用

表 2.7.3. 3-53　投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の用量反応関係（試験ごと及び海外 3 試験併合：P3-G229, P3-G231 及び P3-G233：MMRM）

Study No.		P3-G229	P3-G231	P3-G233	3 試験併合
Analysis	Statistic	Value	Value	Value	Value
Number of Subjects					
Placebo	n	124	114	120	358
Lurasidone 40 mg	n	121	118	－	239
Lurasidone 80 mg	n	118	－	125	243
Lurasidone 120 mg	n	123	118	－	241
Lurasidone 160 mg	n	－	－	121	121
Tests of Dose-Response[a]					
Lurasidone 40　mg versus Placebo	Estimate (SE)	−2.1　(2.5)	−9.7　(2.9) *	－	−5.2　(1.6) *
	95% CI	(−7.0, 2.8)	(−15.3, −4.1)	－	(−8.3, −2.1)
Lurasidone 80　mg versus Placebo	Estimate (SE)	−6.4　(2.5) *	－	−11.9　(2.6) *	−7.3　(1.4) *
	95% CI	(−11.3, −1.5)	－	(−16.9, −6.9)	(−10.1, −4.5)
Lurasidone 120 mg versus Placebo	Estimate (SE)	−3.5　(2.5)	−7.5　(3.0) *	－	−5.7　(1.5) *
	95% CI	(−8.4, 1.4)	(−13.4, −1.7)	－	(−8.7, −2.7)
Lurasidone 160 mg versus Placebo	Estimate (SE)	－	－	−16.2　(2.5) *	−11.9　(1.8) *
	95% CI	－	－	(−21.2, −11.2)	(−15.4, −8.3)
Lurasidone 80 mg versus 40 mg	Estimate (SE)	−4.3　(2.5)	－	－	−2.1　(1.6)
	95% CI	(−9.1, 0.6)	－	－	(−5.1, 1.0)
Lurasidone 120 mg versus 40 mg	Estimate (SE)	−1.4　(2.5)	2.1　(2.9)	－	−0.4　(1.6)
	95% CI	(−6.2, 3.5)	(−3.6, 7.9)	－	(−3.6, 2.8)
Lurasidone 160 mg versus 40 mg	Estimate (SE)	－	－	－	−6.6　(2.0) *
	95% CI	－	－	－	(−10.5, −2.7)
Lurasidone 120 mg versus 80 mg	Estimate (SE)	2.9　(2.5)	－	－	1.6　(1.5)
	95% CI	(−2.0, 7.8)	－	－	(−1.3, 4.6)

Study No.		P3-G229	P3-G231	P3-G233	3 試験併合
Analysis	Statistic	Value	Value	Value	Value
Lurasidone 160 mg versus 80 mg	Estimate (SE)	－	－	−4.3　(2.5)	−4.6　(1.7) *
	95% CI	－	－	(−9.2, 0.6)	(−7.9, −1.2)
Lurasidone 160 mg versus 120 mg	Estimate (SE)	－	－	－	−6.2　(1.9) *
	95% CI	－	－	－	(−10.0, −2.4)

a　Estimates, standard errors (SE), and confidence intervals (CI) are based on an MMRM model of the change from Baseline score, with fixed effects for study protocol, pooled site within study, visit as a categorical variable, Baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.

* 95% confidence intervals did not include 0 indicating a statistically significant difference.

表 2.7.3. 3-54　PANSS 合計スコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		LDHD-G303		
群		Placebo	LUR	LUR
			20 mg	80-160 mg
		N=112	N=101	N=198
ベースライン	n	112	101	198
	Mean	97.8	96.7	96.7
	SD	10.26	10.31	9.70
解析被験者数	n	112	101	198
投与 6 週後	Estimate	−14.5	−17.6	−24.9
変化量	SE	1.89	1.93	1.40
	95% CI	−18.2, −10.8	−21.4, −13.8	−27.6, −22.1
投与 6 週後	Estimate		−3.1	−10.3
変化量の差	SE		2.70	2.35
vs Placebo	95% CI		−8.4, 2.2	−14.9, −5.7
	p 値		0.255	<0.001**

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。多重性の調整（20 mg 群のみ）には閉検定手順（primary→key secondary）を用いた。
5.3.5.1.16 Table 13 及び Table 16 引用

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P2-G006、P2-G196 及び P2-G049 試験）について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-55 及び表 2.7.3. 3-56 に示した。

P2-G006 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差（LS Mean、以下同様）は、ルラシドンの 2 用量群のうち、ルラシドン 120 mg/日群では−11（95%信頼区間：−18～−3.3、調整 p 値=0.009）と有意な差であったが、40 mg/日群では、Day 42 LOCF の PANSS 合計スコア変化量はプラセボ群よりも大きかったものの、プラセボ群との差は−7.6（95%信頼区間：−15～−0.3、調整 p 値=0.076）と有意ではなかった。

P2-G196 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は−8.57（95%信頼区間：−14.4～−2.8、p=0.0040）と有意な差であった。

P2-G049 試験では、すべての投与群で PANSS 合計スコアのベースラインからの低下（改善）がみられたものの、ルラシドン投与群並びにハロペリドール群のいずれの実薬群でも、共分散分析に基づく Day 42 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、統計学的に有意ではなかった。ハロペリドールのプラセボに対する有効性が示されず、本試験では有効性確認のための分析感度が不十分であったと考えた。したがって、以降の各評価項目については、P2-G049 試験の結果を示していない。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の結果、ルラシドンを 40 mg/日（P3-G231 試験）、80 mg/日（P3-G229、P3-G233 及び P2-G196 試験）、120 mg/日（P3-G231 及び P2-G006 試験）及び 160 mg/日（P3-G233 試験）で 6 週間投与したときの PANSS 合計スコアはプラセボ投与と比較して有意に改善し、検討したすべての用量範囲で統合失調症に対するルラシドンの有効性が認められた。

表 2.7.3. 3-55　PANSS 合計スコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
ベースライン	n	49	49	47	90	90
	Mean	93.9	92.2	90.0	96.0	94.4
	SD	15.87	15.74	13.42	11.59	10.90
投与終了時	n	49	49	47	90	90
	Mean	88.2	79.3	73.9	89.8	80.2
	SD	21.18	26.80	19.52	22.83	20.30
変化量	LS mean	−6.2	−14	−17	−5.5	−14.1
	SE	2.74	2.74	2.73	2.17	2.12
	95% CI	-	-	-	−9.8, −1.2	−18.3, −9.9
変化量の差	LS mean		−7.6	−11		−8.57
vs Placebo	SE		3.67	3.74		-
	95% CI		−15, −0.3	−18, −3.3		−14.4, −2.8
	p 値		-	-		0.0040
	調整 p 値		0.076	0.009		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
P2-G006：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。調整 p 値は Dunnett 法による。
投与終了時：Day 42 LOCF
P2-G196：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：Day 42 LOCF
5.3.5.1.09 End-of-text Table 8.1、End-of-text Table 8.2；5.3.5.1.12 End-of-text Table 8.1、End-of-text Table 8.2 引用

表 2.7.3. 3-56　PANSS 合計スコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G049				
群		Placebo	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	HAL 10 mg
		N=71	N=71	N=65	N=70	N=72
ベースライン	n	71	71	65	70	72
	Mean	96.5	94.7	93.2	93.1	94.3
	SD	15.34	13.32	15.09	13.71	13.62
投与終了時	n	71	71	65	70	72
	Mean	83.3	87.3	85.6	79.8	78.6
	SD	26.36	24.86	27.04	20.93	20.58
変化量	LS mean	−12.3	−7.1	−7.2	−13.6	−16.0
	SE	2.32	2.31	2.42	2.34	2.29
変化量の差	LS mean		5.18	5.09	−1.28	−3.69
vs Placebo	95% CI		−1.2, 11.5	−1.4, 11.6	−7.7, 5.1	−10, 2.6
	p 値		0.109	0.126	0.694	0.252
変化量の差	LS mean		8.87	8.78	2.41	
vs HAL	95% CI		2.6, 15.2	2.3, 15.3	−3.9, 8.8	
	p 値		0.006	0.008	0.454	

LUR：ルラシドン、HAL：ハロペリドール
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：Day 42 LOCF
5.3.5.1.10 End-of textTable 8.1、 End-of textTable 8.3 引用

海外プラセボ対照短期投与試験のうち、P3-G229 試験、P3-G231 試験、P3-G233 試験及び P2-G196 試験での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の経時推移を表 2.7.3. 6-13 及び表 2.7.3. 6-14 に示した。

P3-G229 試験のルラシドン 80 mg/日群、P3-G231 試験の 40、120 mg/日群及び P3-G233 試験の 80、160 mg/日群では MMRM 法に基づく PANSS 合計スコアは、いずれも Day 4 から低下がみられ、投与 6 週後まで持続的に低下（改善）した。各評価時点のルラシドン投与群とプラセボ群との変化量の差（Estimate、以下同様）は、P3-G229 試験（80 mg/日群）では、投与 2 週後で−3.5（95%信頼区間：−6.7～−0.3、p=0.031）と統計学的に有意であった。P3-G231 試験の 40 mg/日群では投与 1 週後で−3.1（95%信頼区間：−5.7～−0.4、p=0.022）、120 mg/日群では投与 3 週後で−6.5（95%信頼区間：−10.9～−2.1、p=0.004）と有意であった。P3-G233 試験では 80 mg 及び 160 mg/日群とも最初の評価時点である Day 4 で−1.7［（95%信頼区間：−3.1～−0.3）、p=0.014］及び−2.5［（95%信頼区間：−3.8～−1.1）、p<0.001］といずれも有意であった。

P2-G196 試験（80 mg/日群）の PANSS 合計スコアも最初の評価時点である Day 3 から低

下し、PANSS 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統計学的に有意であった（p=0.0096）。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の結果より投与後早期から PANSS 合計スコアが改善していることが示された。

その他の海外短期投与試験（P2-G254 及び SWT-G289 試験）について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（それぞれ投与 3 週後 LOCF 及び投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-57 に示した。また、P2-G254 試験について、MMRM 法に基づく投与 3 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-8 に示した。

P2-G254 試験では、投与 3 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean）は、ルラシドン 120 mg/日群で−4.9（95%信頼区間：−7.0～−2.8）、ジプラシドン群で−2.9（95%信頼区間：−5.0～−0.9）で、いずれも有意な差であった。

SWT-G289 試験の全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean ± SE、以下同様）は−5.3 ± 0.7 であった。SWT-G289 試験では、最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群と分けたが、これら 3 投与群の投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコア変化量は、それぞれ−5.2 ± 1.2、−5.0 ± 1.1 及び−5.7 ± 1.1 であり、これら 3 投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3. 3-57　PANSS 合計スコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G254		SWT-G289			
群		LUR 120 mg N=150	ZIP 160 mg N=151	LUR 40/40 40-120 mg N=69	LUR 40/80 40-120 mg N=85	LUR 80/80 40-120 mg N=81	ALL-LUR 40-120 mg N=235
	n	139	143	69	84	81	234
ベースライン	Mean	68.9	69.4	68.5	68.2	70.2	69.0
	SD	-	-	14.0	13.4	14.1	13.8
投与終了時	Mean	63.5	65.7	63.2	63.0	63.4	63.2
	SD	12.3	16.2	14.6	14.5	15.2	14.7
変化量	LS mean	−4.9	−2.9	−5.2	−5.0	−5.7	−5.3
	SE	-	-	1.2	1.1	1.1	0.7
	95% CI	−7.0, −2.8	−5.0, −0.9	-	-	-	-
変化量の差	LS mean	−2.0		-	-	-	-
vs ZIP	90% CI	−4.2, 0.3		-	-	-	-
	p 値	0.145		-	-	-	-

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT

P2-G254：施設、ベースライン値、投与群、施設と投与群の交互作用を因子とした共分散分析。
投与終了時：投与 3 週後 LOCF
SWT-G289：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.13 Table 36、Table 14.2.1.3；5.3.5.1.14 Table 19、Table 14.2.1.1.1 引用

(2) 長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-58 及び表 2.7.3. 3-59 に示した。

P3E-J057 試験では、投与 26 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量（Mean±SD、以下同様）はそれぞれ−28.4±22.2 及び−7.5±16.5 で、継続試験に移行してからも投与 26 週後まで経時的に大きくなった。

P3E-J067 試験では、投与 12 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量は、それぞれ−29.4±17.58 及び−8.8±13.29 で、継続試験に移行してからも投与 12 週後まで経時的に大きくなった。

LTS-J048 試験、P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）はそれぞれ−5.7 ± 17.2（95%信頼区間：−8.3〜−3.1）、−12.3 ± 21.5（95%信頼区間：−16.6〜−8.0）で、いずれも有意な差であった。

表 2.7.3. 3-58 PANSS 合計スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J057	P3E-J067
群		LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg
		N=281	N=287
	n	281	287
先行試験ベースライン	Mean	101.9	101.1
	SD	15.5	11.00
継続試験ベースライン	n	281	287
	Mean	81.1	80.5
	SD	21.6	15.80
投与終了時	Mean	73.6	71.7
	SD	23.0	18.22
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−28.4	−29.4
	SD	22.2	17.58
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−7.5	−8.8
	SD	16.5	13.29

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：P3E-J057 試験は投与 26 週後 LOCF、P3E-J067 試験は投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.10 Table 19、5.3.5.2.11 Table 14.2.1.1.1 引用

表 2.7.3. 3-59　PANSS 合計スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		LTS-J048	P2E-J036 [a)]
群		LUR	LUR
		40-120 mg	20-120 mg
		N=174	N=99
ベースライン	n	168	99
	Mean	78.3	86.5
	SD	20.2	19.4
投与終了時	n	168	99
	Mean	72.6	74.2
	SD	24.5	24.6
変化量	Mean	−5.7	−12.3
	SD	17.2	21.5
	95% CI	−8.3, −3.1	−16.6, −8.0

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：LTS-J048 及び P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF
a) P2E-J036 試験のベースライン：先行試験（P2-J001 試験）のベースライン
5.3.5.2.02 表 11.1-1；5.3.5.2.03 表 11.1-1 引用

海外試験

海外実薬対照長期投与試験の P3E-G234 試験及び LTS-G237 試験での MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後（ただし、P3E-G234 試験の投与期間には先行試験 P3-G233 試験の投与期間を含まない）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-60 及び表 2.7.3. 3-61 に、海外メンテナンス試験の MTN-G238 試験での投与終了時（投与 28 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-62 に示した。また、P3E-G234 試験及び LTS-G237 試験での LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-9 及び表 2.7.3. 6-10 に示した。

P3E-G234 試験のルラシドン-ルラシドン群（以下、LUR-LUR 群）では、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は−34.6（95%信頼区間：−38.3～−30.9）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−5.0（95%信頼区間：−7.8～−2.1）であり、P3E-G234 試験へ移行後も持続的に低下した。クエチアピン XR-クエチアピン XR 群（以下、QTP-QTP 群）では、先行試験ベースラインからの変化量は−25.7（95%信頼区間：−30.9～−20.6）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 1.7（95%信頼区間：−2.4～5.9）であった。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は、投与終了時の先行試験ベースラインからの変化量では−8.9（95%信頼区間：−15.2～−2.6、p=0.006）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量では−6.7（95%信頼区間：−11.7～−1.7、p=0.010）といずれも有意な差が認められた。投与 12 ヵ月後 LOCF

のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量もMMRM法に基づく評価と同様であった。

表 2.7.3. 3-60　PANSS 合計スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与 12 ヵ月後 vs 先行試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−34.6	−25.7
	変化量	SE	1.8	2.6
		95% CI	−38.3, −30.9	−30.9, −20.6
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−8.9	
	変化量の差	SE	3.2	
	vs QTP-QTP	95% CI	−15.2, −2.6	
		p 値	0.006	
投与 12 ヵ月後 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−5.0	1.7
	変化量	SE	1.4	2.1
		95% CI	−7.8, −2.1	−2.4, 5.9
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−6.7	
	変化量の差	SE	2.5	
	vs QTP-QTP	95% CI	−11.7, −1.7	
		p 値	0.010	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 19、 Table 14.2.3.1 引用

LTS-G237 試験の MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群で−4.7（95%信頼区間：−6.4～−3.0）、リスペリドン群で−6.5（95%信頼区間：−8.8～−4.3）で、投与 12 ヵ月後の PANSS 合計スコアのベースラインからの低下は統計学的に有意であった。また、ルラシドン群とリスペリドン群との変化量の差は 1.9（95%信頼区間：−0.9～4.6、p=0.181）であり、有意な差ではなかった。

表 2.7.3. 3-61　PANSS 合計スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
解析被験者数	n	410	197
ベースライン	Estimate	64.5	64.5
	SE	0.5	0.5
	95% CI	63.6, 65.4	63.6, 65.4
投与 12 ヵ月後	Estimate	59.8	57.9
	SE	0.9	1.2
	95% CI	58.1, 61.6	55.7, 60.2
投与 12 ヵ月後	Estimate	−4.7	−6.5
変化量	SE	0.9	1.1
	95% CI	−6.4, −3.0	−8.8, −4.3
投与 12 ヵ月後	Estimate	1.9	
変化量の差	SE	1.4	
vs RIS	95% CI	−0.9, 4.6	
	p 値	0.181	

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。当該モデルではベースラインを反応変数とし、被験者全体でのベースラインの推定値を算出した。
5.3.5.1.08 Table 20、Table 14.1.2.2.1 引用

MTN-G238 試験では、非盲検期にルラシドン投与により 12 週間以上症状が安定し、維持されていた被験者をプラセボ群、ルラシドン群のいずれかにランダム化し、二重盲検期に組み入れた。ランダム化された被験者での PANSS 合計スコアの平均値は、非盲検期ベースラインで 90.1、非盲検期の最終投与時（LOCF）で 54.4 と、被験者全体で著しい低下（改善）が認められた（表 2.7.6.54-12）。二重盲検期の Week 1 から Week 28 までの各評価時点で、二重盲検期ベースラインからの PANSS 合計スコアの変化量（悪化）はルラシドン群よりプラセボ群が大きかった（図 2.7.6.54-3）。共分散分析による解析では、二重盲検期の投与終了時（LOCF）の PANSS 合計スコアはいずれの投与群でも二重盲検期ベースラインから増加（悪化）したものの、ルラシドン群とプラセボ群との変化量の差は−4.1（95%信頼区間：−7.8～−0.4、p=0.029）であり、変化量（悪化）はルラシドン群で有意に小さかった。

表 2.7.3. 3-62　PANSS 合計スコア（海外メンテナンス試験：LOCF）

試験		MTN-G238	
群		Placebo	LUR 40-80 mg
		N=141	N=144
	n	141	143
二重盲検期ベースライン	Mean	54.9	53.8
	SD	9.24	9.54
投与終了時	Mean	66.9	62.0
	SD	18.60	17.58
変化量	LS Mean	12.4	8.3
	SE	1.33	1.33
	95% CI	9.8, 15.0	5.7, 10.9
変化量の差	LS Mean		−4.1
vs Placebo	SE		1.86
	95% CI		−7.8, −0.4
	p 値		0.029

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：二重盲検期投与 28 週後 LOCF
共分散分析による解析は投与群及び施設を固定効果、ベースライン値を共変量とした。
5.3.5.1.15 Table 14.2.2.2.2.3 引用

その他の海外長期投与試験のうち、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の PANSS 合計スコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-63 に、MTNE-G307 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の PANSS 合計スコアの継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-11 に示した。なお、その他の海外長期投与試験のうち、P2E-G199 試験では PANSS は評価していない。また、P2E-G174 試験はプラセボ対照短期投与試験 P2-G049 試験の継続長期投与試験であるが、先行試験で参照薬であるハロペリドール群のプラセボ群に対する有意差が示されず、有効性確認のための分析感度が不十分であったと考えられた。したがって、継続長期投与試験である P2E-G174 試験では有効性の解析を実施しなかった（以降の評価では P2E-G174 試験の結果を掲載していない）。

P3E-G229 試験では、投与 24 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、ルラシドン-ルラシドン群（以下、LUR-LUR 群）及びプラセボ-ルラシドン群（以下、PLA-LUR 群）でそれぞれ−28.4 ± 20.5（95%信頼区間：−31.5～−25.4）及び−26.4 ± 18.6（95%信頼区間：−31.4～−21.5）であり、継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−0.9 ± 20.0（95%信頼区間：−3.9～2.0）及び 0.7 ± 19.3（95%信頼区間：−4.4～5.9）であった。

P3E-G231 試験では、投与 8 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は、LUR-LUR 群及び PLA-LUR 群でそれぞれ−34.9 ± 22.4（95%信頼区間：−39.2〜−30.6）及び−31.9 ± 19.7（95%信頼区間：−37.2〜−26.5）であった。投与 8 ヵ月後 LOCF の継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−2.3 ± 17.6（95%信頼区間：−5.7〜1.1）及び−7.4 ± 16.0（95%信頼区間：−11.7〜−3.0）であった。

LTSE-G237 試験の LUR-LUR 群では、投与 18 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は−7.6 ± 12.4（95%信頼区間：−9.7〜−5.5）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 1.0 ± 8.9（95%信頼区間：−0.5〜−2.6）であった。

SWTE-G290 試験の LUR-LUR 群では、投与 30 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は−8.2 ± 12.6、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−0.4 ± 9.4 であった。

MTNE-G307 試験では、投与 12 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの継続試験ベースラインからの変化量は PLA-LUR 群、LUR-LUR 群及び NR-LUR 群でそれぞれ−11.5 ± 16.99（95%信頼区間：−15.1〜−7.9）、−6.2 ± 12.91（95%信頼区間：−8.8〜−3.6）及び 0.3 ± 6.56、（95%信頼区間：−6.6〜7.2）であった。

以上より国内長期投与試験、海外実薬対照長期投与試験及びその他の海外長期投与試験の結果からルラシドンの効果は長期間持続すると考えられた。

表 2.7.3. 3-63　PANSS 合計スコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			P3E-G229		P3E-G231		LTSE-G237	SWTE-G290
群			PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	LUR-LUR	LUR
			40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
			N=59	N=191	N=62	N=115	N=136	N=144
		n	56	179	55	107	134	144
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	ベースライン	Mean	95.3	97.1	94.2	98.3	64.0	67.9
		SD	9.9	10.5	10.0	11.1	13.1	13.9
	投与終了時	Mean	68.8	68.7	62.4	63.4	56.4	59.7
		SD	19.4	20.9	18.3	20.9	15.0	15.5
	変化量	Mean	−26.4	−28.4	−31.9	−34.9	−7.6	−8.2
		SD	18.6	20.5	19.7	22.4	12.4	12.6
		95% CI	−31.4, −21.5	−31.5, −25.4	−37.2, −26.5	−39.2, −30.6	−9.7, −5.5	-
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	ベースライン	Mean	68.1	69.6	69.7	65.7	55.4	60.1
		SD	17.7	16.5	19.2	15.4	13.7	13.6
	投与終了時	Mean	68.8	68.7	62.4	63.4	56.4	59.7
		SD	19.4	20.9	18.3	20.9	15.0	15.5
	変化量	Mean	0.7	−0.9	−7.4	−2.3	1.0	−0.4
		SD	19.3	20.0	16.0	17.6	8.9	9.4
		95% CI	−4.4, 5.9	−3.9, 2.0	−11.7, −3.0	−5.7, 1.1	−0.5, 2.6	-

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、-：該当なし
解析対象集団：SWTE-G290 試験のみ ITT、その他の試験は安全性解析対象集団
先行試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：それぞれの先行試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び LTS-G237 試験）のランダム化実施日当日又はそれ以前

の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験（SWT-G289 試験）の治験薬投与前の最終測定時。Day 1 ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が測定されている場合は、スクリーニング値で補完した。
継続長期投与試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：継続長期投与試験の投与開始日より前の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験ベースライン以降かつ先行試験の最終投与前の最終測定時。
投与終了時は以下のとおり定義した。いずれの試験も投与期間は先行試験からの通算：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験（それぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF、投与 8 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF）：継続長期投与試験の投与完了後又は投与中止後から 7 日以内のベースライン以降の最終測定時。
SWTE-G290（投与 30 週後 LOCF）：ベースライン以降の最終測定時。
LTSE-G237 試験のベースラインからの変化量の 95% CI は、ベースラインからの変化量の Mean での t-分布による一標本の区間。
5.3.5.2.04 Table 17；5.3.5.2.05 Table 17；5.3.5.2.06 Table 18；5.3.5.2.08　Table 14、Tables 14.2.1.1.1、14.2.1.2.1 引用

3.2.1.1.2　PANSS サブスケールスコア

3.2.1.1.2.1　PANSS 陽性症状サブスケールスコア

統合失調症の中核症状の 1 つである陽性症状（幻覚、妄想など）に対する効果について検討した。

(1) 短期投与試験

国内試験

P3-J056 試験について、mITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-64 に、P3-J066 試験について、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-65 に示した。その他の国内短期投与試験の P2-J001 及び P2-J016 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも投与 8 週後 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-66 に示した。

P3-J056 試験では、mITT での投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群で−1.1（95%信頼区間：−2.60～0.38、p 値=0.143）及び−1.9（95%信頼区間：−3.40～−0.46、p 値=0.010）であり、ルラシドン 80 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意な陽性症状の改善が認められた。ITT の結果は mITT と同様であった。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、−2.2（95%信頼区間：−3.2～−1.2、p 値<0.001）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と比較して有意な陽性症状の改善が認められた。

P2-J001 試験では、投与 8 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、ルラシドン 20 mg、40 mg 及び 80 mg/日群の順に、−0.5 ± 5.9（95%信頼区間：−2.0～1.0）、−1.7 ± 4.3（95%信頼区間：−2.7～−0.7）、−1.1 ± 5.3（95%信頼区間：−2.5～0.3）であり、ルラシドンを 40 mg/日を投与したときの投与 8 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下は有意であった。

P2-J016 試験では投与 8 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量は−1.1 ± 5.3（95%信頼区間：−2.4～−0.3）であり、ルラシドンを漸増漸減法で 20～80 mg/日を投与したときの投与 8 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下は有意であった。

表 2.7.3. 3-64 PANSS 陽性症状サブスケールスコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152
ベースライン	n	142	145	152
	Mean	25.2	25.6	25.5
	SD	4.3	4.4	5.5
解析被験者数	n	142	145	152
投与 6 週後	Estimate	-4.2	−5.4	−6.2
変化量	SE	0.54	0.54	0.52
	95% CI	−5.31, −3.19	−6.41, -4.30	−7.20, −5.15
投与 6 週後	Estimate		−1.1	−1.9
変化量の差	SE		0.76	0.75
vs Placebo	95% CI		−2.60, 0.38	−3.40, −0.46
	p 値		0.143	0.010

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.1.3.pre、Table 14.2.3.3.pre 引用

表 2.7.3. 3-65　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
ベースライン	n	233	245
	Mean	25.6	25.9
	SD	3.86	3.97
解析被験者数	n	233	245
投与 6 週後	Estimate	-3.9	−6.1
変化量	SE	0.37	0.35
投与 6 週後	Estimate		−2.2
変化量の差	SE		0.51
vs Placebo	95% CI		−3.2, −1.2
	p 値		<0.001

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.1.3.1.1、Table 14.2.2.2.1.1 引用

表 2.7.3. 3-66　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（その他の国内短期投与試験：LOCF）

試験		P2-J001			P2-J016
群		LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 20-80 mg
		N= 65	N= 72	N=58	N= 65
投与開始時	n	65	72	58	65
	Mean	18.3	17.7	18.1	17.4
	SD	6.0	5.4	5.1	7.7
投与終了時	n	63	72	57	62
	Mean	17.7	16.0	17.1	16.5
	SD	7.0	6.3	6.1	8.4
変化量	Mean	−0.5	−1.7	−1.1	−1.1
	SD	5.9	4.3	5.3	5.3
	95% CI	−2.0, 1.0	−2.7, −0.7	−2.5, 0.3	−2.4, −0.3

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：投与 8 週後 LOCF
5.3.5.1.03 表 11.4-9、表 15.2-37；5.3.5.2.01 表 11.4.1.2-3、表 14.2-8 引用

海外試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）について、MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-67 に示した。また、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-15 に示した。

P3-G229 試験では、MMRM 法に基く投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、プラセボ群で−5.3（95%信頼区間：−6.5〜−4.1）、ルラシドン 40、80 及び 120 mg/日群でそれぞれ−6.5（95%信頼区間：−7.7〜−5.3）、−8.6（95%信頼区間：−9.8〜−7.4）及び−7.5（95%信頼区間：−8.7〜−6.3）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40、80 及び 120 mg/日群でそれぞれ−1.2（95%信頼区間：−2.9〜0.5、調整 p 値=0.153）、−3.3（95%信頼区間：−5.0〜−1.6、調整 p 値<0.001）及び−2.3（95%信頼区間：−4.0〜−0.6、調整 p 値=0.018）であり、ルラシドン 80 及び 120 mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な陽性症状の改善がみられた。

P3-G231 試験では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で−5.4 ± 0.7、ルラシドン 40 及び 120 mg/日群でそれぞれ−7.7（95%信頼区間：−9.1〜−6.4）及び−7.5（95%信頼区間：−9.0〜−6.1）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−2.3（95%信頼区間：−4.3〜−0.4、調整 p 値=0.035）及び−2.2（95%信頼区間：−4.2〜−0.1、調整 p 値=0.035）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して統計学的に有意な陽性症状の改善がみられた。

P3-G233 試験では、投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で−3.9（95%信頼区間：−5.1〜−2.6）、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ−7.7（95%信頼区間：−8.8〜−6.5）及び−9.2（95%信頼区間：−10.4〜−8.1）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ−3.8（95%信頼区間：−5.1〜−2.1、p<0.001）及び−5.4（95%信頼区間：−7.1〜−2.1、p<0.001）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して統計学的に有意な陽性症状の改善がみられた。投与 6 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量の参照薬群とプラセボ群との差は、P3-G231 試験のオランザピン群では−3.9（95%信頼区間：−5.8〜−2.0、調整 p 値<0.001）、P3-G233 試験のクエチアピン XR 群では−5.8（95%信頼区間：−7.5〜−4.1、p<0.001）であった。

表 2.7.3. 3-67　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
ベースライン	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	25.7	26.3	25.8	26.2	26.4	25.6	25.9	25.6	25.2	26.1	25.8	26.1
	SD	4.3	4.1	3.6	3.6	4.0	4.0	3.6	4.1	3.6	3.7	3.7	3.5
解析被験者数	n	124	121	118	123	114	118	118	121	120	125	121	116
投与 6 週後	Estimate	−5.3	−6.5	−8.6	−7.5	−5.4	−7.7	−7.5	−9.3	−3.9	−7.7	−9.2	−9.7
変化量	SE	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
	95% CI	−6.5, −4.1	−7.7, −5.3	−9.8, −7.4	−8.7, −6.3	−6.8, −4.0	−9.1, −6.4	−9.0, −6.1	−10.6, −8.0	−5.1, −2.6	−8.8, −6.5	−10.4, −8.1	−10.8, −8.5
投与 6 週後	Estimate		−1.2	−3.3	−2.3		−2.3	−2.2	−3.9		−3.8	−5.4	−5.8
変化量の差	SE		0.9	0.9	0.9		1.0	1.0	1.0		0.9	0.9	0.9
vs Placebo	95% CI		−2.9, 0.5	−5.0, −1.6	−4.0, −0.6		−4.3, −0.4	−4.2, −0.1	−5.8, −2.0		−5.5, −2.1	−7.1, −3.7	−7.5, −4.1
	p 値		0.153	<0.001	0.009		0.018	0.035	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p 値		0.153	<0.001	0.018		0.035	0.035			-	-	-

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法による。
5.3.5.1.04 Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.5；5.3.5.1.05 Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.5；5.3.5.1.06 Table 14.2.1.15、Table 14.2.1.5 引用

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の P2-G006 及び P2-G196 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-68 に示した。

P2-G006 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン 40、120 mg/日群でそれぞれ−2.8（95%信頼区間：−4.9～−0.7、調整 p 値=0.018）、−3.3（95%信頼区間：−5.4～−1.2、調整 p 値=0.005）で、統計学的に有意であった。

P2-G196 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は−2.63（95%信頼区間：−4.5～−0.8、p=0.006）で、統計学的に有意であった。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の結果、P3-G229 試験の 40 mg/日群を除き、ルラシドンを 40 mg/日（P3-G231 及び P2-G006 試験）、80 mg/日（P3-G229、P3-G233 及び P2-G196 試験）、120 mg/日（P3-G229、P3-G231 及び P2-G006 試験）及び 160 mg/日（P3-G233 試験）で 6 週間投与したときの PANSS 陽性症状サブスケールスコアはプラセボと比較して統計学的に有意に改善し、検討した用量範囲で統合失調症の陽性症状に対するルラシドンの有効性が認められた。

表 2.7.3. 3-68　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
ベースライン	n	49	49	47	90	90
	Mean	25.2	24.7	23.9	25.0	24.0
	SD	4.53	4.85	4.99	4.17	3.76
投与終了時	n	49	49	47	90	90
	Mean	23.1	20.1	19.0	23.1	19.7
	SD	6.41	7.33	5.97	7.42	6.83
変化量	LS mean	−1.8	−4.6	−5.1	−1.7	−4.3
	SE	0.78	0.78	0.79	0.70	0.67
	95% CI	-	-	-	−3.1, −0.3	−5.7, −3.0
変化量の差	LS mean		−2.8	−3.3		−2.63
vs Placebo	SE		1.06	1.07		-
	95% CI		−4.9, −0.7	−5.4, −1.2		−4.5, −0.8
	p 値		-	-		0.0060

試験	P2-G006			P2-G196	
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
	N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
調整 p 値		0.018	0.005		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
P2-G006 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。調整 p 値は Dunnett 法による。
投与終了時： Day 42 LOCF
P2-G196 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：Day 42 LOCF
5.3.5.1.09 End-of text Table 8.2.1、End-of text Table 8.1.1；5.3.5.1.12 End-of text Table 9.1、End-of text Table 9.3
引用

その他の海外短期投与試験のうち、P2-G254 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 3 週後 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-69 に、MMRM 法に基づく投与 3 週後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-16 に示した。また、SWT-G289 試験について、投与 6 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-70 に示した。

P2-G254 試験では、投与 3 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（LS Mean、以下同様）は、ルラシドン 120 mg/日群で−1.5（95%信頼区間：−2.2～−0.8）、ジプラシドン群で−1.2（95%信頼区間：−1.9～−0.5）であった。ルラシドン 120 mg/日群とジプラシドン群との変化量の差は−0.3（90%信頼区間：−1.1～0.4、p=0.464）であった。

SWT-G289 試験の全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−1.7 ± 3.4 であった。また、ルラシドン群は、最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群に分けられるが、投与群別の投与 6 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量はそれぞれ−1.8 ± 3.4、−1.4 ± 3.3 及び−1.8 ± 3.6 であった。

表 2.7.3. 3-69　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G254	
群		LUR	ZIP
		120 mg	160 mg
		N=150	N=151
	n	139	143
ベースライン	Mean	17.6	17.2
	SD	-	-
投与終了時	Mean	15.9	16.0
	SD	4.4	5.2
変化量	LS mean	−1.5	−1.2
	95% CI	−2.2, −0.8	−1.9, −0.5
変化量の差	LS mean	−0.3	
vs ZIP	90% CI	−1.1, 0.4	
	p 値	0.464	

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 3 週後 LOCF
5.3.5.1.13 Table 14.2.1.5 引用

表 2.7.3. 3-70　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		SWT-G289			
群		LUR 40/40	LUR 40/80	LUR 80/80	ALL-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=69	N=85	N=81	N=235
	n	69	84	81	234
ベースライン	Mean	17.1	16.8	17.6	17.2
	SD	3.7	4.0	4.4	4.1
投与終了時	Mean	15.2	15.4	15.8	15.5
	SD	4.4	4.6	5.1	4.7
変化量	Mean	−1.8	−1.4	−1.8	−1.7
	SD	3.4	3.3	3.6	3.4
	Min, Max	−9, 7	−8, 8	−10, 13	−10, 13

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.14 Table 14.2.1.3.1 引用

(2) 長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-71 及び表 2.7.3. 3-72 に示した。

P3E-J057 試験では、投与 26 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量（Mean±SD、以下同様）はそれぞれ−8.4±6.8 及び−1.8±5.4 で、継続試験に移行してからも投与 26 週後まで経時的に大きくなった。

P3E-J067 試験では、投与 12 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−9.0±5.41 及び−2.6±4.38 であった。

LTS-J048 試験、P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）はそれぞれ−0.5 ± 4.9（95%信頼区間：−1.2～0.3）、−2.4 ± 6.8（95%信頼区間：−3.7～−1.0）であった。

表 2.7.3. 3-71　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J057	P3E-J067
群		LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg
		N=281	N=287
	n	281	287
先行試験ベースライン	Mean	25.3	25.3
	SD	4.7	3.80
継続試験ベースライン	Mean	18.7	19.0
	SD	6.2	5.31
投与終了時	Mean	16.9	16.4
	SD	6.6	5.50
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−8.4	−9.0
	SD	6.8	5.41
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−1.8	−2.6
	SD	5.4	4.38

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：P3E-J057 試験は投与 26 週後 LOCF、P3E-J067 試験は投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.10 Table 22、5.3.5.2.11 Table 14.2.1.3 引用

表 2.7.3. 3-72　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		LTS-J048	P2E-J036 [a)]
群		LUR	LUR
		40-120 mg	20-120 mg
		N=174	N=99
	n	168	99
ベースライン	Mean	16.3	18.5
	SD	6.1	5.6
投与終了時	Mean	15.8	16.2
	SD	7.2	7.1
変化量	Mean	−0.5	−2.4
	SD	4.9	6.8
	95% CI	−1.2, 0.3	−3.7, −1.0

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：LTS-J048 及び P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF
a) P2E-J036 試験のベースライン：先行試験（P2-J001 試験）のベースライン
5.3.5.2.02 表 11.1-4；5.3.5.2.03 表 11.1-4 引用

海外試験

海外実薬対照長期投与試験の P3E-G234 試験について、MMRM 法に基づく投与終了時（投与 12 ヵ月後；ただし先行試験 P3-G233 試験の投与期間 6 週間を含まず）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-73 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-17 に示した。

LUR-LUR 群では、投与 12 ヵ月後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は−12.3（95%信頼区間：−13.2～−11.3）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−1.5（95%信頼区間：−2.3～−0.7）であり、P3E-G234 試験へ移行後も PANSS 陽性症状サブスケールスコアは継続的に低下した。QTP-QTP 群では、先行試験ベースラインからの変化量は−9.6（95%信頼区間：−11.0～−8.2）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 0.7（95%信頼区間：−0.5～1.8）であった。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は、投与終了時の先行試験ベースラインからの変化量では−2.7（95%信頼区間：−4.4～−1.0、p=0.002）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量では−2.2（95%信頼区間：−3.6～−0.8、p=0.002）であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.3. 3-73　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−12.3	−9.6
	変化量	SE	0.5	0.7
		95% CI	−13.2, −11.3	−11.0, −8.2
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−2.7	
	変化量の差	SE	0.8	
	vs QTP-QTP	95% CI	−4.4, −1.0	
		p 値	0.002	
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−1.5	0.7
	変化量	SE	0.4	0.6
		95% CI	−2.3, −0.7	−0.5, 1.8
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−2.2	
	変化量の差	SE	0.7	
	vs QTP-QTP	95% CI	−3.6, −0.8	
		p 値	0.002	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.3.2 引用

海外実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験について、MMRM 法に基づく投与終了時（投与 12 ヵ月後）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-74 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-18 に示した。

投与 12 ヵ月後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Estimate 、以下同様）は、ルラシドン群で−1.6（95%信頼区間：−2.1～−1.1）、リスペリドン群で−1.9（95%信頼区間：−2.5～−1.2）であり、投与 12 ヵ月後の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下はいずれも統計学的に有意であった。

表 2.7.3. 3-74　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
解析被験者数	n	410	197
ベースライン	Estimate	14.7	14.7
	SE	0.1	0.1
	95% CI	14.5, 15.0	14.5, 15.0
投与 12 ヵ月後	Estimate	13.2	12.9
	SE	0.3	0.3
	95% CI	12.7, 13.7	12.2, 13.6
投与 12 ヵ月後	Estimate	−1.6	−1.9
変化量	SE	0.3	0.3
	95% CI	−2.1, −1.1	−2.5, −1.2
投与 12 ヵ月後	Estimate	0.3	
変化量の差	SE	0.4	
vs RIS	95% CI	−0.5, 1.1	
	p 値	0.488	

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。当該モデルではベースラインを反応変数とし、被験者全体でのベースラインの推定値を算出した。
5.3.5.1.08　Table 14.1.2.2.6 引用

その他の海外長期投与試験のうち、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-75 に示した。

P3E-G229 試験では、投与終了時（投与 24 ヵ月後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−8.4 ± 6.3（95%信頼区間：−10.1～−6.7）及び−9.8 ± 7.6（95%信頼区間：−10.9～−8.7）であった。

P3E-G231 試験では投与終了時（投与 8 ヵ月後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−10.6 ± 5.6（95%信頼区間：−12.2～−9.1）及び−10.8 ± 6.7（95%信頼区間：−12.1～−9.5）であった。

LTSE-G237 試験の LUR-LUR 群では、投与終了時（投与 18 ヵ月後 LOCF）の PANSS 陽

性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は−2.0 ± 4.3（95%信頼区間：−2.7〜−1.2）であった。

SWTE-G290 試験の LUR-LUR 群では、投与終了時（投与 30 週後 LOCF）の PANSS 陽性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は−2.2 ± 3.7 であった。

表 2.7.3. 3-75　PANSS 陽性症状サブスケールスコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			P3E-G229		P3E-G231		LTSE-G237	SWTE-G290
群			PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	LUR-LUR	LUR
			40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
			N=59	N=191	N=62	N=115	N=136	N=144
		n	56	179	55	107	134	144
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	ベースライン	Mean	24.9	26.1	25.5	25.5	14.3	17.0
		SD	3.8	3.6	3.5	3.7	4.3	4.2
	投与終了時	Mean	16.5	16.3	14.8	14.7	12.4	14.8
		SD	6.3	7.1	5.3	6.1	4.3	4.8
	変化量	Mean	−8.4	−9.8	−10.6	−10.8	−2.0	−2.2
		SD	6.3	7.6	5.6	6.7	4.3	3.7
		95% CI	−10.1, −6.7	−10.9, −8.7	−12.2, −9.1	−12.1, −9.5	−2.7, −1.2	-
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	ベースライン	Mean	16.6	16.4	17.2	15.6	11.9	-
		SD	5.5	5.4	5.9	5.2	3.9	-
	投与終了時	Mean	16.5	16.3	14.8	14.7	12.4	-
		SD	6.3	7.1	5.3	6.1	4.3	-
	変化量	Mean	−0.0	−0.1	−2.4	−0.9	0.4	-
		SD	6.0	6.4	4.9	5.7	3.4	-
		95% CI	−1.6, 1.6	−1.1, 0.8	−3.7, −1.0	−2.0, 0.2	−0.2, 1.0	-

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、-：該当なし
解析対象集団：SWTE-G290 試験のみ ITT、その他の試験は安全性解析対象集団
先行試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：それぞれの先行試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び LTS-G237 試験）のランダム化実施日当日又はそれ以前

の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験（SWT-G289 試験）の治験薬投与前の最終測定時。Day 1 ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が測定されている場合は、スクリーニング値で補完した。
継続長期投与試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：継続長期投与試験の投与開始日より前の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験ベースライン以降かつ先行試験の最終投与前の最終測定時。
投与終了時は以下のとおり定義した。いずれの試験も投与期間は先行試験からの通算：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験（それぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF、投与 8 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF）：継続長期投与試験の投与完了後又は投与中止後から 7 日以内のベースライン以降の最終測定時。
SWTE-G290（投与 30 週後 LOCF）：ベースライン以降の最終測定時。
LTSE-G237 試験のベースラインからの変化量の 95% CI は、ベースラインからの変化量の Mean での t-分布による一標本の区間。
5.3.5.2.04 Table 14.2.1.2；5.3.5.2.05 Table 14.2.1.2；5.3.5.2.06 Table 14.2.1.2；5.3.5.2.08 Table 14.2.1.3.1 引用

3.2.1.1.2.2　PANSS 陰性症状サブスケールスコア

統合失調症の中核症状の 1 つである陰性症状（感情鈍麻、意欲低下など）に対する効果について検討した。

(1) 短期投与試験

国内試験

P3-J056 試験について、mITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-76 に、P3-J066 試験について、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-77 に示した。その他の国内短期投与試験の P2-J001 及び P2-J016 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも投与 8 週後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-78 に示した。

P3-J056 試験では、mITT での投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群で−1.0（95%信頼区間：−2.27～0.25、p 値=0.116）、80 mg/日群で−0.5（95%信頼区間：−1.80～0.70、p 値=0.388）であり、いずれの投与群でも有意差は認められなかった。ITT では、ルラシドン 40 mg/日群でプラセボ群と比較して有意な陰性症状の改善が認められた。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、−0.8（95%信頼区間：−1.6～−0.1、p 値=0.030）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と比較して有意な陰性症状の改善が認められた。

P2-J001 試験では、投与 8 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、ルラシドン 20 mg、40 mg 及び 80 mg/日群の順に、−1.8 ± 4.5（95%信頼区間：−3.0～−0.7）、−2.2 ± 4.2（95%信頼区間：−3.1～−1.2）、−1.2 ± 4.1（95%信頼区間：−2.3～−0.1）であり、投与 8 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下はルラシドン 20 mg、40 mg 及び 80 mg/日群のすべての投与群で有意であった。

P2-J016 試験でルラシドンを漸増漸減法により 20～80 mg/日投与したとき、投与 8 週後 LOCF の PANSS 陽性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量は−2.9 ± 4.6（95%信頼区間：−4.0～−1.7）であり、投与 8 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下は有意であった。

表 2.7.3. 3-76　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152
ベースライン	n	142	145	152
	Mean	25.3	25.8	25.5
	SD	5.1	5.7	6.0
解析被験者数	n	142	145	152
投与 6 週後	Estimate	−2.9	−3.9	−3.4
変化量	SE	0.46	0.46	0.45
	95% CI	−3.80, −2.00	−4.81, −3.02	−4.33, −2.57
投与 6 週後	Estimate		−1.0	−0.5
変化量の差	SE		0.64	0.63
vs Placebo	95% CI		−2.27, 0.25	−1.80, 0.70
	p 値		0.116	0.388

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.1.4.pre、Table 14.2.3.4.pre 引用

表 2.7.3. 3-77　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
ベースライン	n	233	245
	Mean	24.3	24.6
	SD	4.37	3.95
解析被験者数	n	233	245
投与 6 週後	Estimate	−2.5	−3.3
変化量	SE	0.27	0.26
投与 6 週後	Estimate		−0.8
変化量の差	SE		0.38
vs Placebo	95% CI		−1.6, −0.1
	p 値		0.030

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.1.3.1.1、Table 14.2.2.2.1.1 引用

表 2.7.3. 3-78　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（その他の国内短期投与試験：LOCF）

試験		P2-J001			P2-J016
群		LUR	LUR	LUR	LUR
		20 mg	40 mg	80 mg	20-80 mg
		N= 65	N= 72	N=58	N= 65
ベースライン	n	65	72	58	65
	Mean	23.1	22.9	24.2	25.6
	SD	6.5	6.9	8.0	7.2
投与終了時	n	63	72	57	62
	Mean	21.3	20.8	23.2	22.9
	SD	6.7	6.7	7.7	7.3
変化量	Mean	−1.8	−2.2	−1.2	−2.9
	SD	4.5	4.2	4.1	4.6
	95% CI	−3.0, −0.7	−3.1, −1.2	−2.3, −0.1	−4.0, −1.7

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：投与 8 週後 LOCF
5.3.5.1.03 表 11.4-9、表 15.2-37；5.3.5.2.01 表 11.4.1.2-3、表 14.2-8 引用

海外試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）について、MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-79 に、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-19 に示した。

P3-G229 試験では、投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、プラセボ群で−4.2（95%信頼区間：−5.1～−3.3）、ルラシドン 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−4.5（95%信頼区間：−5.4～−3.7）、−4.8（95%信頼区間：−5.6～−3.9）及び−4.4（95%信頼区間：−5.2～−3.5）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−0.3（95%信頼区間：−1.5～0.9、調整 p 値=0.788）、−0.6（95%信頼区間：−1.8～0.6、調整 p 値=0.788）及び−0.2（95%信頼区間：−1.4～1.0、調整 p 値=0.788）であり、いずれの投与群でも有意差は認められなかった。

P3-G231 試験では、投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインか

らの変化量は、プラセボ群で–3.6（95%信頼区間：−4.7〜−2.5）、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ–6.0（95%信頼区間：−7.0〜−4.9）及び–5.2（95%信頼区間：−6.3〜−4.1）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ–2.3（95%信頼区間：−3.8〜−0.9、調整 p 値=0.004）及び–1.6（95%信頼区間：−3.1〜−0.0、調整 p 値=0.045）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して有意であった。

P3-G233 試験では、投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で–2.2（95%信頼区間：−3.1〜−1.3）、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ–5.1（95%信頼区間：−5.9〜−4.2）及び–5.5（95%信頼区間：−6.4〜−4.7）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ–2.8（95%信頼区間：−4.1〜−1.6、p<0.001）及び–3.3（95%信頼区間：−4.5〜−2.0、p<0.001）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して有意であった。

投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量の参照薬群とプラセボ群との差は、P3-G231 試験のオランザピン群では–2.6（95%信頼区間：−4.1〜−1.2、p<0.001）、P3-G233 試験のクエチアピン XR 群では-3.2（95%信頼区間：−4.4〜−1.9、p<0.001）であり、いずれも統計学的に有意であった。

表 2.7.3. 3-79　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
ベースライン	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	24.3	23.9	24.0	23.7	23.4	24.4	24.3	24.4	24.3	24.2	24.2	24.0
	SD	4.5	4.4	4.7	4.0	4.8	4.8	4.9	5.7	4.2	3.8	4.6	3.6
解析被験者数	n	124	121	118	123	114	118	118	121	120	125	121	116
投与 6 週後	Estimate	−4.2	−4.5	−4.8	−4.4	−3.6	−6.0	−5.2	−6.2	−2.2	−5.1	−5.5	−5.4
変化量	SE	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4
	95% CI	−5.1, −3.3	−5.4, −3.7	−5.6, −3.9	−5.2, −3.5	−4.7, −2.5	−7.0, −4.9	−6.3, −4.1	−7.2, −5.2	−3.1, −1.3	−5.9, −4.2	−6.4, −4.7	−6.3, −4.5
投与 6 週後	Estimate		−0.3	−0.6	−0.2		−2.3	−1.6	−2.6		−2.8	−3.3	−3.2
変化量の差	SE		0.6	0.6	0.6		0.8	0.8	0.7		0.6	0.6	0.6
vs Placebo	95% CI		−1.5, 0.9	−1.8, 0.6	−1.4, 1.0		−3.8, −0.9	−3.1, −0.0	−4.1, −1.2		−4.1, −1.6	−4.5, −2.0	−4.4, −1.9
	p 値		0.606	0.359	0.788		0.002	0.045	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p 値		0.788	0.788	0.788		0.004	0.045			-	-	-

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法による。
5.3.5.1.04 Table 14.2.1.9、Table 14.2.1.6；5.3.5.1.05 Table 14.2.1.9、Table 14.2.1.6；5.3.5.1.06 Table 14.2.1.16、Table 14.2.1.6 引用

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の P2-G006 及び P2-G196 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-80 に示した。

P2-G006 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差（LS Mean 、以下同様）は、ルラシドンの 2 用量群のうち、ルラシドン 120 mg/日群では−2.9（95%信頼区間：−5.0〜−0.9、調整 p 値=0.011）であり、有意であった。40 mg/日群では、Day 42 LOCF の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は−2.7±0.77 であり、プラセボ群よりも大きかったものの、プラセボ群との変化量の差は有意ではなかった。

P2-G196 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は−1.61（95%信頼区間：−3.0〜−0.2、p=0.0250）であり、有意であった。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の結果、P3-G229 試験の 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群並びに P2-G006 試験の 40 mg/日群を除き、ルラシドンを 40 mg/日（P3-G231 試験）、80 mg/日（P3-G233 及び P2-G196 試験）、120 mg/日（P3-G231 及び P2-G006 試験）及び 160 mg/日（P3-G233 試験）で 6 週間投与したときの PANSS 陰性症状サブスケールスコアはプラセボを投与したときと比較して統計学的に有意に改善し、検討した用量範囲で統合失調症の陰性症状に対するルラシドンの有効性が認められた。

表 2.7.3. 3-80　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
ベースライン	n	49	49	47	90	90
	Mean	23.2	21.9	22.4	23.5	23.4
	SD	6.58	6.31	4.96	4.36	4.76
投与終了時	n	49	49	47	90	90
	Mean	22.3	19.8	18.9	22.0	20.4
	SD	6.39	7.67	5.77	5.73	5.76
変化量	LS mean	−1.0	−2.7	−4.0	−1.3	−2.9
	SE	0.77	0.77	0.77	0.53	0.51
	95% CI		-	-	−2.3, −0.2	−3.9, −1.8
変化量の差	LS mean		−1.7	−2.9		−1.61
vs Placebo	SE		1.04	1.05		-

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
	95% CI		−3.8, 0.3	−5.0, −0.9		−3.0, −0.2
	p 値		-	-		0.0250
	調整 p 値		0.177	0.011		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
P2-G006：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。調整 p 値は Dunnett 法による。
投与終了時：Day 42 LOCF
P2-G196：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：Day 42 LOCF
5.3.5.1.09 Table 8.2.2、Table 8.1.2；5.3.5.1.12 Table 10.1、Table 10.3 引用

その他の海外短期投与試験のうち、P2-G254 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 3 週後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-81 に、MMRM 法に基づく投与 3 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-20 に示した。また、SWT-G289 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-82 に示した。

P2-G254 試験では、投与 3 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（LS Mean、以下同様）は、ルラシドン 120 mg/日群で−1.3（95%信頼区間：−1.9～−0.7）、ジプラシドン群で−0.6（95%信頼区間：−1.1～0.0）であった。ルラシドン 120 mg/日群とジプラシドン群との変化量の差は−0.8（95%信頼区間：−1.4～−0.1、p=0.046）であった。

SWT-G289 試験の全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−1.1 ± 3.6 であった。また、ルラシドン群は、最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群に分けられるが、投与群別の投与 6 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、それぞれ−0.3 ± 3.7、−1.4 ± 3.1 及び−1.6 ± 4.0 であった。

表 2.7.3. 3-81　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G254	
群		LUR 120 mg	ZIP 160 mg
		N=150	N=151
	n	139	143
ベースライン	Mean	18.2	18.4

試験		P2-G254	
群		LUR	ZIP
		120 mg	160 mg
		N=150	N=151
	SD	-	-
投与終了時	Mean	16.8	17.6
	SD	4.3	4.6
変化量	LS mean	−1.3	−0.6
	95% CI	−1.9, −0.7	−1.1, 0.0
変化量の差	LS mean	−0.8	
vs ZIP	90% CI	−1.4, −0.1	
	p 値	0.046	

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 3 週後 LOCF
5.3.5.1.13 Table 14.2.1.6 引用

表 2.7.3. 3-82　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		SWT-G289			
群		LUR 40/40	LUR 40/80	LUR 80/80	ALL-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=69	N=85	N=81	N=235
	n	69	84	81	234
ベースライン	Mean	18.3	18.5	18.9	18.6
	SD	4.4	4.7	4.5	4.6
投与終了時	Mean	18.0	17.1	17.2	17.4
	SD	4.6	4.7	4.3	4.5
変化量	Mean	−0.3	−1.4	−1.6	−1.1
	SD	3.7	3.1	4.0	3.6
	Min, Max	−8, 9	−9, 6	−18, 6	−18, 9

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
SWT-G289：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.14 Table 14.2.1.4.1 引用

統合失調症の陰性症状に対するルラシドンの有効性について、P3-G233 試験では、PANSS を用いた陰性症状サブスケールスコアとは別に NSA-16 を用いて、その合計スコアに基づき評価した（表 2.7.3. 6-27）。

P3-G233 試験では、投与 6 週後 LOCF の NSA-16 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）は、プラセボ群で−3.4（95%信頼区間：−5.0～−1.8）、ルラシドン

80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ−7.8（95%信頼区間：−9.4～−6.2）及び−8.9（95%信頼区間：−10.6～−7.3）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ−4.4（95%信頼区間：−6.7～−2.2、p<0.001）及び−5.6（95%信頼区間：−7.8～−3.3、p<0.001）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して有意な陰性症状の改善がみられた。参照薬のクエチアピン XR 群では、投与 6 週後 LOCF の NSA-16 合計スコアのベースラインからの変化量は−8.6（95%信頼区間：−10.2～−7.0）、プラセボ群との変化量の差は−5.2（95%信頼区間：−7.5～−2.9、p<0.001）であった。

ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群について、共分散分析に基づく投与 6 週後 LOCF の NSA-16 合計スコアの解析結果は、MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの解析結果と同様に、統合失調症の陰性症状に対するルラシドンの有効性が示された。

(2) 長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-83 及び表 2.7.3. 3-84 に示した。

P3E-J057 試験では、投与 26 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量（Mean±SD、以下同様）はそれぞれ−6.9±5.9 及び−2.4±4.1 で、継続試験に移行してからも投与 26 週後まで経時的に大きくなった。

P3E-J067 試験では、投与 12 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−5.4±4.67 及び−1.8±3.50 で、継続試験に移行してからも投与 12 週後まで経時的に大きくなった。

LTS-J048 試験及び P2E-J036 試験の投与 52 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）はそれぞれ−2.5 ± 5.0（95%信頼区間：−3.3～−1.8）、−4.2 ± 5.5（95%信頼区間：−5.2～−3.1）であり、ルラシドン投与 52 週後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下はいずれも有意であった。

表 2.7.3. 3-83　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J057	P3E-J067
群		LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg
		N=281	N=287
	n	281	287
先行試験ベースライン	Mean	25.8	24.2

	SD	5.3	4.08
継続試験ベースライン	Mean	21.3	20.7
	SD	6.2	4.49
投与終了時	Mean	18.9	18.9
	SD	6.4	4.95
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−6.9	−5.4
	SD	5.9	4.67
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−2.4	−1.8
	SD	4.1	3.50

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：P3E-J057 試験は投与 26 週後 LOCF、P3E-J067 試験は投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.10 Table 23、5.3.5.2.11 Table 14.2.1.3 引用

表 2.7.3. 3-84　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		LTS-J048	P2E-J036 [a)]
群		LUR	LUR
		40-120 mg	20-120 mg
		N=174	N=99
	n	168	99
ベースライン	Mean	22.3	24.5
	SD	6.6	6.8
投与終了時	Mean	19.8	20.4
	SD	6.9	7.6
変化量	Mean	−2.5	−4.2
	SD	5.0	5.5
	95% CI	−3.3, −1.8	−5.2, −3.1

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：LTS-J048 及び P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF
a) P2E-J036 試験のベースライン：先行試験（P2-J001 試験）のベースライン
5.3.5.2.02 表 11.1-4；5.3.5.2.03 表 11.1-4 引用

海外試験

海外実薬対照長期投与試験の P3E-G234 試験について、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-85 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-21 に示した。

LUR-LUR 群では、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は−7.2（95%信頼区間：−8.0～−6.5）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−0.9（95%信頼区間：−1.7～−0.2）であり、P3E-G234 試験へ移行後も PANSS 陰性症状サブスケールスコアは継続的に低下した。QTP-QTP 群では、先行試験ベースラインからの変化量は−6.6（95%信頼区間：−7.7～−5.5）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−0.8（95%信頼区間：−1.8～0.3）であった。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は、先行試験ベースラインからの変化量では−0.6（95%信頼区間：−2.0～0.7、p=0.359）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量では−0.2（95%信頼区間：−1.4～1.1、p=0.794）であり、いずれも有意な差は認められなかった。

表 2.7.3. 3-85　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与 12 ヵ月後 vs 先行試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−7.2	−6.6
	変化量	SE	0.4	0.6
		95% CI	−8.0, −6.5	−7.7, −5.5
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.6	
	変化量の差	SE	0.7	
	vs QTP-QTP	95% CI	−2.0, 0.7	
		p 値	0.359	
投与 12 ヵ月後 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.9	−0.8
	変化量	SE	0.4	0.5
		95% CI	−1.7, −0.2	−1.8, 0.3
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.2	
	変化量の差	SE	0.6	
	vs QTP-QTP	95% CI	−1.4, 1.1	
		p 値	0.794	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.3.3 引用

海外実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験について、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-86 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-22 に示した。

MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群で−1.3（95%信頼区間：−1.9～−0.8）、リスペリドン群で−1.4（95%信頼区間：−2.1～−0.6）であり、投与 12 ヵ月後の PANSS 陰性症状サブスケールスコアのベースラインからの低下は統計学的に有意であった。ルラシドン群とリスペリドン群との変化量の差は 0.0（95%信頼区間：−0.9～1.0、p=0.948）であった。

表 2.7.3. 3-86　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
解析被験者数	n	410	197
ベースライン	Estimate	18.7	18.7
	SE	0.2	0.2
	95% CI	18.3, 19.0	18.3, 19.0
投与 12 ヵ月後	Estimate	17.3	17.3
	SE	0.3	0.4
	95% CI	16.7, 17.9	16.5, 18.1
投与 12 ヵ月後	Estimate	−1.3	−1.4
変化量	SE	0.3	0.4
	95% CI	−1.9, −0.8	−2.1, −0.6
投与 12 ヵ月後	Estimate	0.0	
変化量の差	SE	0.5	
vs RIS	95% CI	−0.9, 1.0	
	p 値	0.948	

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。当該モデルには反応変数としてベースライン値を含め、被験者全体でのベースラインの推定値を算出した。
5.3.5.1.08 Table 14.1.2.2.7 引用

その他の海外長期投与試験のうち、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行

試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-87 に示した。

P3E-G229 試験では、投与 24 ヵ月後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−6.0 ± 5.0（95%信頼区間：−7.3～−4.6）及び−5.9 ± 5.5（95%信頼区間：−6.7～−5.1）で、継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−0.5 ± 4.4（95%信頼区間：−1.7～0.7）及び−0.6 ± 5.4（95%信頼区間：−1.4～0.2）であった。

P3E-G231 試験では投与 8 ヵ月後 LOCF の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−7.1 ± 6.1（95%信頼区間：−8.8～−5.5）及び−8.3 ± 6.7（95%信頼区間：−9.6～−7.0）で、継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−2.4 ± 4.7（95%信頼区間：−3.7～−1.1）及び−1.2 ± 4.7（95%信頼区間：−2.1～−0.3）であった。

LTSE-G237 試験の LUR-LUR 群では投与終了時（投与 18 ヵ月後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は−2.1 ± 4.3（95%信頼区間：−2.8～−1.3）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 0.0 ± 2.5（95%信頼区間：−0.4～0.4）であった。

SWTE-G290 試験の LUR 群では、投与終了時（投与 30 週後 LOCF）の PANSS 陰性症状サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は−2.0 ± 4.4 であった。

表 2.7.3. 3-87　PANSS 陰性症状サブスケールスコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			P3E-G229		P3E-G231		LTSE-G237	SWTE-G290
群			PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	LUR-LUR	LUR
			40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
			N=59	N=191	N=62	N=115	N=136	N=144
		n	56	179	55	107	134	144
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	ベースライン	Mean	23.8	24.6	23.7	25.4	19.1	18.1
		SD	3.6	4.2	5.1	5.3	4.8	4.7
	投与終了時	Mean	17.8	18.7	16.5	17.1	17.0	16.1
		SD	5.4	5.6	5.5	6.1	5.3	4.9
	変化量	Mean	−6.0	−5.9	−7.1	−8.3	−2.1	−2.0
		SD	5.0	5.5	6.1	6.7	4.3	4.4
		95% CI	−7.3, −4.6	−6.7, −5.1	−8.8, −5.5	−9.6, −7.0	−2.8, −1.3	-
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	ベースライン	Mean	18.3	19.3	18.9	18.3	17.0	-
		SD	5.4	5.2	6.4	5.0	5.1	-
	投与終了時	Mean	17.8	18.7	16.5	17.1	17.0	-
		SD	5.4	5.6	5.5	6.1	5.3	-
	変化量	Mean	−0.5	−0.6	−2.4	−1.2	0.0	-
		SD	4.4	5.4	4.7	4.7	2.5	-
		95% CI	−1.7, 0.7	−1.4, 0.2	−3.7, −1.1	−2.1, −0.3	−0.4, 0.4	-

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、-：該当なし
解析対象集団：SWTE-G290 試験のみ ITT、その他の試験は安全性解析対象集団
先行試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：それぞれの先行試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び LTS-G237 試験）のランダム化実施日当日又はそれ以前

の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験（SWT-G289 試験）の治験薬投与前の最終測定時。Day 1 ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が測定されている場合は、スクリーニング値で補完した。
継続長期投与試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：継続長期投与試験の投与開始日より前の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験ベースライン以降かつ先行試験の最終投与前の最終測定時。
投与終了時は以下のとおり定義した。いずれの試験も投与期間は先行試験からの通算：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験（それぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF、投与 8 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF）：継続長期投与試験の投与完了後又は投与中止後から 7 日以内のベースライン以降の最終測定時。
SWTE-G290（投与 30 週後 LOCF）：ベースライン以降の最終測定時。
LTSE-G237 試験のベースラインからの変化量の 95% CI は、ベースラインからの変化量の Mean での t-分布による一標本の区間。
5.3.5.2.04 Table 14.2.1.3；5.3.5.2.05 Table 14.2.1.3；5.3.5.2.06 Table 14.2.1.3；5.3.5.2.08 Table 14.2.1.4.1 引用

統合失調症の陰性症状に対するルラシドンの有効性について、P3E-G234 試験では、先行試験 P3-G233 試験と同様に、NSA-16 合計スコアに基づき評価した。P3E-G234 試験について、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後 NSA-16 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-28 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の NSA-16 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-29 に示した。

LUR-LUR 群及び QTP-QTP 群では、MMRM 法に基く投与 12 ヵ月後の NSA-16 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）はそれぞれ−14.7（95%信頼区間：−16.3～−13.2）、−15.0（95%信頼区間：−17.2～−12.7）であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−3.7（95%信頼区間：−5.2～−2.2）、−4.3（95%信頼区間：−6.4～−2.2）であり、いずれも P3E-G234 試験へ移行後も NSA-16 合計スコアは継続的に低下した。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は、先行試験ベースラインからの変化量では 0.2（95%信頼区間：−2.5～2.9、p=0.877）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量では 0.6（95%信頼区間：−2.0～3.2、p=0.651）であった。LUR-LUR 群について、NSA-16 合計スコアは PANSS 陰性症状サブスケールスコアと同様に、P3E-G234 試験へ移行後も継続的に低下し、統合失調症の陰性症状に対するルラシドンの有効性が示された。

3.2.1.1.2.3　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア

(1) 短期投与試験

国内試験

P3-J056 試験について、mITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-88 に、P3-J066 試験について、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-89 に示した。その他の国内短期投与試験の P2-J001 及び P2-J016 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも投与 8 週後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-90 に示した。

P3-J056 試験では、mITT での投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群で−2.5（95%信頼区間：−4.87～−0.17、p 値=0.036）、80 mg/日群で−1.6（95%信頼区間：−3.93～0.72、p 値=0.174）であり、ルラシドン 40 mg/日群でプラセボ群と比較して有意な PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの改善が認められた。ITT の結果は mITT と同様であった。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、−3.3（95%信頼区間：−4.9～−1.6、p 値<0.001）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と比較して有意な PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの改善が認められた。

P2-J001 試験では、投与 8 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、ルラシドン 20 mg、40 mg 及び 80 mg/

日群の順に、−1.1 ± 10.9（95%信頼区間：−3.8～1.7）、−4.0 ± 7.4（95%信頼区間：−5.7～−2.2）、−1.4 ± 7.2（95%信頼区間：−3.3～0.5）であり、投与 8 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの低下は、ルラシドン 3 用量群のうち 40 mg/日群では有意であった。

P2-J016 試験でルラシドンを漸増漸減法により 20～80 mg/日投与したとき、投与 8 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量は −3.4 ± 9.6（95%信頼区間：−5.9～−1.0）であった。

表 2.7.3. 3-88　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152
ベースライン	n	142	145	152
	Mean	51.0	51.4	50.1
	SD	8.2	9.7	8.2
解析被験者数	n	142	145	152
投与 6 週後	Estimate	−6.3	−8.8	−7.9
変化量	SE	0.85	0.85	0.83
	95% CI	−8.01, −4.65	−10.52, −7.18	−9.57, −6.31
投与 6 週後	Estimate		−2.5	−1.6
変化量の差	SE		1.20	1.18
vs Placebo	95% CI		−4.87, −0.17	−3.93, 0.72
	p 値		0.036	0.174

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.1.5.pre、Table 14.2.3.5.pre 引用

表 2.7.3. 3-89　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
ベースライン	n	233	245
	Mean	51.8	52.3
	SD	6.63	6.35
解析被験者数	n	233	245
投与 6 週後	Estimate	−6.8	−10.0
変化量	SE	0.61	0.58
投与 6 週後	Estimate		−3.3
変化量の差	SE		0.83
vs Placebo	95% CI		−4.9, −1.6
	p 値		<0.001

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.2.2.1.1、Table 14.2.2.2.2 引用

表 2.7.3. 3-90　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（その他の国内短期投与試験：LOCF）

試験		P2-J001			P2-J016
群		LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 20-80 mg
		N= 65	N= 72	N=58	N= 65
投与開始時	n	65	72	58	65
	Mean	41.9	41.1	43.1	43.2
	SD	10.0	10.4	11.6	13.7
投与終了時	n	63	72	57	62
	Mean	40.6	37.2	42.0	39.7
	SD	12.5	11.0	11.3	14.3
変化量	Mean	−1.1	−4.0	−1.4	−3.4
	SD	10.9	7.4	7.2	9.6
	95% CI	−3.8, 1.7	−5.7, −2.2	−3.3, 0.5	−5.9, −1.0

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：投与 8 週後 LOCF

5.3.5.1.03 表 11.4-9、表 15.2-37；5.3.5.2.01 表 11.4.1.2-3、表 14.2-8 引用

海外試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）について、MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-91 に、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-23 に示した。

P3-G229 試験では、投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、プラセボ群で−8.4（95%信頼区間：−10.1～−6.7）、ルラシドン 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−8.6（95%信頼区間：−10.3～−6.9）、−10.3（95%信頼区間：−12.0～−8.6）及び−9.3（95%信頼区間：−11.0～−7.6）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−0.2（95%信頼区間：−2.6～2.2、調整 p 値=0.842）、−1.9（95%信頼区間：−4.4～0.5、調整 p 値=0.347）及び−0.9（95%信頼区間：−3.3～1.5、調整 p 値=0.842）であり、いずれの投与群でも有意差は認められなかった。

P3-G231 試験では、投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で−7.8（95%信頼区間：−9.8～−5.8）、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−12.4（95%信頼区間：−14.3～−10.5）及び−11.1（95%信頼区間：−13.2～−9.1）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−4.6（95%信頼区間：−7.3～−1.8、調整 p 値=0.002）及び−3.3（95%信頼区間：−6.1～−0.5、調整 p 値=0.022）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して有意な PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの低下がみられた。

P3-G233 試験では、投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で−5.0（95%信頼区間：−6.8～−3.3）、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ−10.0（95%信頼区間：−11.7～−8.4）及び−12.3（95%信頼区間：−13.9～−10.6）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ−5.0（95%信頼区間：−7.4～−2.6、p<0.001）及び−7.2（95%信頼区間：−9.6～−4.8、p<0.001）であり、2 用量群共にプラセボ群と比較して有意な PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの低下がみられた。

投与 6 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量の参照薬群とプラセボ群との差は、P3-G231 試験のオランザピン群では−5.5（95%信頼区間：−8.2～−2.8、p<0.001）、P3-G233 試験のクエチアピン XR 群では−7.9（95%信頼区間：−10.3～−5.5、p<0.001）であり、いずれも統計学的に有意であった。

表 2.7.3. 3-91　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
ベースライン	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	46.8	46.3	46.1	46.1	45.9	46.6	47.7	46.3	47.1	47.4	47.6	47.7
	SD	6.3	6.8	6.6	5.8	6.2	6.5	6.6	6.6	6.7	5.8	7.0	6.6
解析被験者数	n	124	121	118	123	114	118	118	121	120	125	121	116
投与 6 週後	Estimate	−8.4	−8.6	−10.3	−9.3	−7.8	−12.4	−11.1	−13.3	−5.0	−10.0	−12.3	−12.9
変化量	SE	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8
	95% CI	−10.1, −6.7	−10.3, −6.9	−12.0, −8.6	−11.0, −7.6	−9.8, −5.8	−14.3, −10.5	−13.2, −9.1	−15.2, −11.5	−6.8, −3.3	−11.7, −8.4	−13.9, −10.6	−14.6, −11.3
投与 6 週後	Estimate		−0.2	−1.9	−0.9		−4.6	−3.3	−5.5		−5.0	−7.2	−7.9
変化量の差	SE		1.2	1.2	1.2		1.4	1.4	1.4		1.2	1.2	1.2
vs Placebo	95% CI		−2.6, 2.2	−4.4, 0.5	−3.3, 1.5		−7.3, −1.8	−6.1, −0.5	−8.2, −2.8		−7.4, −2.6	−9.6, −4.8	−10.3, −5.5
	p 値		0.842	0.116	0.458		0.001	0.022	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p 値		0.842	0.347	0.842		0.002	0.022	-		-	-	-

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、-：該当なし
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法による。
5.3.5.1.04 Table 14.2.1.10、Table 14.2.1.7；5.3.5.1.05 Table 14.2.1.10、Table 14.2.1.7；5.3.5.1.06 Table 14.2.1.17、Table 14.2.1.7 引用

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の P2-G006 及び P2-G196 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-92 に示した。

P2-G006 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差（LS Mean、以下同様）は、ルラシドンの 2 用量群のうち、ルラシドン 120 mg/日群では−5.3（95%信頼区間：−9.3〜−1.2、調整 p 値=0.023）で有意な PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの低下がみられた。

P2-G196 試験では、Day 42 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は−4.32（95%信頼区間：−7.4〜−1.3、p=0.0061）であった。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の結果、P3-G229 試験の 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群並びに P2-G006 試験の 40 mg/日群を除き、ルラシドンを 40 mg/日（P3-G231 試験）、80 mg/日（P3-G233 及び P2-G196 試験）、120 mg/日（P3-G231 及び P2-G006 試験）及び 160 mg/日（P3-G233 試験）で 6 週間投与したときの PANSS 総合精神病理サブスケールスコアはプラセボを投与したときと比較して統計学的に有意に改善した。

表 2.7.3. 3-92　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
ベースライン	n	49	49	47	90	90
	Mean	45.6	45.6	43.7	47.5	47.0
	SD	8.59	9.12	7.17	6.28	6.28
投与終了時	n	49	49	47	90	90
	Mean	42.7	39.4	36.0	44.6	40.0
	SD	11.24	14.15	10.23	11.90	10.31
変化量	LS mean	−2.5	−5.8	−7.8	−2.7	−7.0
	SE	1.51	1.52	1.51	1.15	1.12
	95% CI	-	-	-	−5.0, −0.4	−9.3, −4.8
変化量の差	LS mean		−3.3	−5.3		−4.32
vs Placebo	SE		2.03	2.06		-
	95% CI		−7.3, 0.7	−9.3, −1.2		−7.4, −1.3
	p 値		-	-		0.0061
	調整 p 値		0.185	0.023		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
P2-G006 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。調整 p 値は Dunnett 法による。投与終了時：Day 42 LOCF
P2-G196 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：Day 42 LOCF
5.3.5.1.09 End-of-text Table 8.2.3、End-of-text Table 8.1.3；5.3.5.1.12 End-of-text Table 11.1、End-of-text Table 11.3 引用

その他の海外短期投与試験のうち、P2-G254 試験について、共分散分析に基づく LOCF 法を用いた投与終了時（投与 3 週後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-93 に、MMRM 法に基づく投与 3 週後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-24 に示した。また、SWT-G289 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-94 に示した。

P2-G254 試験では、投与 3 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量（LS Mean、以下同様）は、ルラシドン 120 mg/日群で−2.1（95%信頼区間：−3.2～−0.9）、ジプラシドン群で−1.2（95%信頼区間：−2.3～−0.1）で、ルラシドン 120 mg/日群とジプラシドン群との変化量の差は−0.9（95%信頼区間：−2.1～0.3、p=0.218）であった。

SWT-G289 試験の全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−2.9 ± 6.3 であった。また、ルラシドン群は、最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群に分けられるが、投与群別の投与 6 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量は、それぞれ−3.1 ± 6.8、−2.3 ± 6.4 及び−3.4 ± 5.7 であった。

表 2.7.3. 3-93　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G254	
群		LUR	ZIP
		120 mg	160 mg
		N=150	N=151
	n	139	143
ベースライン	Mean	33.1	33.8
	SD	-	-
投与終了時	Mean	30.8	32.1
	SD	6.5	8.4
変化量	LS mean	−2.1	−1.2
	95% CI	−3.2, −0.9	−2.3, −0.1

試験		P2-G254	
群		LUR	ZIP
		120 mg	160 mg
		N=150	N=151
変化量の差	LS mean	−0.9	
vs ZIP	90% CI	−2.1, 0.3	
	p 値	0.218	

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 3 週後 LOCF
施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析。
5.3.5.1.13 Table 14.2.1.7 引用

表 2.7.3. 3-94　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		SWT-G289			
群		LUR 40/40	LUR 40/80	LUR 80/80	ALL-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=69	N=85	N=81	N=235
	n	69	84	81	234
ベースライン	Mean	33.1	32.9	33.7	33.2
	SD	7.8	7.9	8.5	8.1
投与終了時	Mean	30.0	30.6	30.4	30.3
	SD	8.2	8.4	8.4	8.3
変化量	Mean	−3.1	−2.3	−3.4	−2.9
	SD	6.8	6.4	5.7	6.3
	Min, Max	−19, 19	−17, 15	−22, 10	−22, 19

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.14 Table 14.2.1.5.1 引用

(2)　長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-95 及び表 2.7.3. 3-96 に示した。

P3E-J057 試験では、投与 26 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量（Mean±SD、以下同様）はそれぞれ−13.1±11.7 及び−3.3±8.5 で、継続試験に移行してからも投与 26 週後まで経時的に大

きくなった。

P3E-J067 試験では、投与 12 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−15.0±9.76 及び−4.4±7.59 で、継続試験に移行してからも投与 12 週後まで経時的に大きくなった。

LTS-J048 試験及び P2E-J036 試験の投与 52 週後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD）はそれぞれ−2.7 ± 10.0（95%信頼区間：−4.2～−1.2）、−5.8 ± 10.8（95%信頼区間：−7.9～−3.6）であり、PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの低下は有意であった。

表 2.7.3. 3-95　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J057	P3E-J067
群		LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg
		N=281	N=287
	n	281	287
先行試験ベースライン	Mean	50.9	51.5
	SD	8.9	6.41
継続試験ベースライン	Mean	41.0	40.9
	SD	11.1	8.29
投与終了時	Mean	37.7	36.5
	SD	11.9	9.58
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−13.1	−15.0
	SD	11.7	9.76
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−3.3	−4.4
	SD	8.5	7.59

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：P3E-J057 試験は投与 26 週後 LOCF、P3E-J067 試験は投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.10 Table 24、5.3.5.2.11 Table 14.2.1.3 引用

表 2.7.3. 3-96　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		LTS-J048	P2E-J036 [a)]
群		LUR	LUR
		40-120 mg	20-120 mg
		N=174	N=99
	n	168	99
ベースライン	Mean	39.7	43.4

	SD	10.5	10.3
投与終了時	Mean	37.0	37.6
	SD	12.7	12.1
変化量	Mean	−2.7	−5.8
	SD	10.0	10.8
	95% CI	−4.2, −1.2	−7.9, −3.6

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：LTS-J048 及び P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF
a)P2E-J036 試験のベースライン：先行試験（P2-J001 試験）のベースライン
5.3.5.2.02 表 11.1-4；5.3.5.2.03 表 11.1-4 引用

海外試験

海外実薬対照長期投与試験の P3E-G234 試験について、MMRM 法に基づく投与終了時（投与 12 ヵ月後）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-97 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-25 に示した。

LUR-LUR 群及び QTP-QTP 群では、投与 12 ヵ月後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）はそれぞれ−15.9（95%信頼区間：−17.8～−14.0）、−11.6（95%信頼区間：−14.4～−8.9）であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−2.6（95%信頼区間：−4.3～−0.8）、1.3（95%信頼区間：−1.2～3.8）であり、LUR-LUR 群は P3E-G234 試験へ移行後も PANSS 総合精神病理サブスケールスコアは継続的に低下した。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は、先行試験ベースラインからの変化量では−4.3（95%信頼区間：−7.6～−1.0、p=0.012）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量では−3.8（95%信頼区間：−6.8～−0.9、p=0.012）であり、いずれも有意であった。

表 2.7.3. 3-97　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−15.9	−11.6
	変化量	SE	1.0	1.4
		95% CI	−17.8, −14.0	−14.4, −8.9
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−4.3	

	変化量の差	SE	1.7	
	vs QTP-QTP	95% CI	−7.6, −1.0	
		p 値	0.012	
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−2.6	1.3
	変化量	SE	0.9	1.2
		95% CI	−4.3, −0.8	−1.2, 3.8
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−3.8	
	変化量の差	SE	1.5	
	vs QTP-QTP	95% CI	−6.8, −0.9	
		p 値	0.012	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.3.4 引用

海外実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験について、MMRM 法に基づく投与終了時（投与 12 ヵ月後）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-98 に、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-26 に示した。

投与 12 ヵ月後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群で−2.3（95%信頼区間：−3.1～−1.4）、リスペリドン群では−3.6（95%信頼区間：−4.7～−2.4）で、投与 12 ヵ月後の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアのベースラインからの低下は有意であった。ルラシドン群とリスペリドン群との変化量の差は 1.3（95%信頼区間：−0.1～2.7、p=0.072）であった。

表 2.7.3. 3-98　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
解析被験者数	n	410	197
ベースライン	Estimate	31.0	31.0
	SE	0.3	0.3
	95% CI	30.5, 31.6	30.5, 31.6
投与 12 ヵ月後	Estimate	28.8	27.5

	SE	0.5	0.6
	95% CI	27.9, 29.7	26.4, 28.6
投与 12 ヵ月後	Estimate	−2.3	−3.6
変化量	SE	0.4	0.6
	95% CI	−3.1, −1.4	−4.7, −2.4
投与 12 ヵ月後	Estimate	1.3	
変化量の差	SE	0.7	
vs RIS	95% CI	−0.1, 2.7	
	p 値	0.072	

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。当該モデルではベースラインを反応変数とし被験者全体でのベースラインの推定値を算出した。
5.3.5.1.08 Table 14.1.2.2.8 引用

その他の海外長期投与試験のうち、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-99 に示した。

P3E-G229 試験では投与終了時（投与 24 ヵ月後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−12.1 ± 9.6（95%信頼区間：−14.7～−9.5）及び−12.7 ± 9.9（95%信頼区間：−14.2～−11.3）であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ 1.3 ± 10.2（95%信頼区間：−1.4～4.0）及び−0.2 ± 9.9（95%信頼区間：−1.7～1.3）であった。

P3E-G231 試験では、投与 8 ヵ月後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−14.1 ± 10.8（95%信頼区間：−17.0～−11.2）及び−15.8 ± 11.5（95%信頼区間：−18.0～−13.6）であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−2.6 ± 8.3（95%信頼区間：−4.8～−0.3）及び−0.2 ± 9.2（95%信頼区間：−1.9～1.6）であった。

LTSE-G237 試験の LUR-LUR 群では、投与 18 ヵ月後 LOCF の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は−3.6 ± 6.8（95%信頼区間：−4.7～−2.4）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 0.6 ± 5.3（95%信頼区間：−0.3～1.5）であった。

SWTE-G290 試験の LUR 群では、投与終了時（投与 30 週後 LOCF）の PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの先行試験ベースラインからの変化量は−4.1 ± 7.0 であった。

表 2.7.3. 3-99　PANSS 総合精神病理サブスケールスコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			P3E-G229		P3E-G231		LTSE-G237	SWTE-G290
群			PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	LUR-LUR	LUR
			40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
			N=59	N=191	N=62	N=115	N=136	N=144
		n	56	179	55	107	134	144
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	ベースライン	Mean	46.6	46.5	45.1	47.4	30.6	32.8
		SD	6.0	6.2	5.4	6.6	7.3	8.3
	投与終了時	Mean	34.5	33.7	31.0	31.6	27.1	28.7
		SD	10.0	10.3	9.6	10.5	7.5	8.3
	変化量	Mean	−12.1	−12.7	−14.1	−15.8	−3.6	−4.1
		SD	9.6	9.9	10.8	11.5	6.8	7.0
		95% CI	−14.7, −9.5	−14.2, −11.3	−17.0, −11.2	−18.0, −13.6	−4.7, −2.4	-
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	ベースライン	Mean	33.2	33.9	33.6	31.8	26.5	-
		SD	8.8	8.3	9.0	7.9	7.0	-
	投与終了時	Mean	34.5	33.7	31.0	31.6	27.1	-
		SD	10.0	10.3	9.6	10.5	7.5	-
	変化量	Mean	1.3	−0.2	−2.6	−0.2	0.6	-
		SD	10.2	9.9	8.3	9.2	5.3	-
		95% CI	−1.4, 4.0	−1.7, 1.3	−4.8, −0.3	−1.9, 1.6	−0.3, 1.5	-

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、-：該当なし
解析対象集団：SWTE-G290 試験のみ ITT、その他の試験は安全性解析対象集団
先行試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：それぞれの先行試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び LTS-G237 試験）のランダム化実施日当日又はそれ以前

の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験（SWT-G289 試験）の治験薬投与前の最終測定時。Day 1 ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が測定されている場合は、スクリーニング値で補完した。
継続長期投与試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：継続長期投与試験の投与開始日より前の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験ベースライン以降かつ先行試験の最終投与前の最終測定時。
投与終了時は以下のとおり定義した。いずれの試験も投与期間は先行試験からの通算：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験（それぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF、投与 8 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF）：継続長期投与試験の投与完了後又は投与中止後から 7 日以内のベースライン以降の最終測定時。
SWTE-G290（投与 30 週後 LOCF）：ベースライン以降の最終測定時。
LTSE-G237 試験のベースラインからの変化量の 95% CI は、ベースラインからの変化量の Mean での t-分布による一標本の区間。
5.3.5.2.04 Table 14.2.1.4；5.3.5.2.05 Table 14.2.1.4；5.3.5.2.06 Table 14.2.1.4；5.3.5.2.08 Table 14.2.1.5.1 引用

3.2.1.1.3　レスポンダーの割合

(1)　短期投与試験

国内試験

P3-J056 試験について、mITT での投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合を表 2.7.3. 3-100 に、P3-J066 試験について、ITT での投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合を表 2.7.3. 3-101 に示した。レスポンダーは「PANSS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上」を満たした被験者と定義した。

P3-J056 試験では mITT でのレスポンダーの割合は、プラセボ群で 44.4%、ルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群でそれぞれ 50.3%及び 49.3%であり（オッズ比が 1.5 及び 1.4）、いずれの投与群でもプラセボ群より高かった。ITT の結果は mITT と同様であった。

P3-J066 試験ではレスポンダーの割合は、プラセボ群で 42.5%、ルラシドン 40 mg/日群で 60.0%（オッズ比が 2.36）、であり、ルラシドン群ではプラセボ群より有意に高かった。

表 2.7.3. 3-100　PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合（国内プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験	P3-J056		
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
	N=142	N=145	N=152
n	142	145	152
投与 6 週後のレスポンダー（%）	63 (44.4%)	73 (50.3%)	75 (49.3%)
オッズ比		1.5	1.4
95% CI		0.9, 2.5	0.8, 2.4
p 値		0.356	0.528

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
投与群、ベースライン値、施設を因子としたロジスティック回帰分析に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.5.1.pre 引用

表 2.7.3. 3-101　PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合（国内プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験	P3-J066	
群	Placebo	LUR 40 mg
	N=233	N=245
n	233	245
投与 6 週後のレスポンダー（%）	99 (42.5%)	147 (60.0%)
オッズ比		2.36
95% CI		1.57, 3.55

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与群、ベースライン値、施設を因子としたロジスティック回帰分析に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.2.4 引用

海外試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）について、投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合を表 2.7.3. 3-102 に示した。なお、これら 3 試験では、レスポンダーを「PANSS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上」を満たした被験者と定義した。

P3-G229 試験では、プラセボ群で 54%、ルラシドン 40 mg、80 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ 58%、67%及び 65%であった。ルラシドン 3 用量群のうち、ルラシドン 80 mg/日群ではプラセボ群との差は有意であった（p=0.039）。

P3-G231 試験では、プラセボ群で 49%、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ 62%及び 60%であった。ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群のいずれも、プラセボ群との差は有意ではなかった。

P3-G233 試験では、プラセボ群で 41%、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ 65%及び 79%であった。ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群のいずれも、プラセボ群との差は有意であった（いずれも p<0.001）。

参照薬群のレスポンダーの割合は、P3-G231 試験のオランザピン群では 74%、P3-G233 試験のクエチアピン XR 群では 79%で、各試験のプラセボ群との差はいずれも有意であった（いずれも p<0.001）。

表 2.7.3. 3-102　PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験	P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
	N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
n	124	121	118	123	114	118	118	121	120	125	121	116
レスポンダー（%）	54	58	67	65	49	62	60	74	41	65	79	79
オッズ比		1.2	1.7	1.6		1.7	1.5	2.9		2.7	5.3	5.6
95% CI		0.7, 1.9	1.0, 2.9	1.0, 2.7		1.0, 2.8	0.9, 2.6	1.7, 5.0		1.6, 4.5	3.0, 9.4	3.1, 10.0
p 値		0.545	0.039	0.076		0.054	0.108	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値		0.545	0.114	0.152		0.108	0.108					
Cochran-Armitage 傾向検定による p 値		0.033				0.092				<0.001		

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放性剤）、-：該当なし
解析対象集団：ITT
投与群とベースライン値を因子としたロジスティック回帰分析に基づく。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法による。Cochran-Armitage 傾向検定によりプラセボ群とルラシドン群全体とを比較した。
5.3.5.1.04 Table20；5.3.5.1.05 Table 20；5.3.5.1.06 Table 21 引用

3.2.1.2　BPRS

3.2.1.2.1　BPRS 合計スコア

(1) 短期投与試験

国内試験

その他の国内短期投与試験（P2-J001、P2-J016 及び PK-J017 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも投与 8 週後 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-103 に示した。

P2-J001 試験では、投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、ルラシドン 20 mg、40 mg 及び 80 mg/日群の順に、−2.1 ± 12.5（95%信頼区間：−5.2～1.0）、−5.9 ± 9.2（95%信頼区間：−8.1～−3.8）、−3.0 ± 9.5（95%信頼区間：−5.5～−0.5）で、ベースラインからの低下はルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群では有意であった。

P2-J016 試験及び PK-J017 試験の投与 8 週後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ−4.7 ± 11.7（95%信頼区間：−7.6～−1.8）、−9.2 ± 9.4（95%信頼区間：−13.9～−4.5）で、BPRS 合計スコアのベースラインからの有意な低下がみられた。

表 2.7.3. 3-103　BPRS 合計スコア（その他の国内短期投与試験：LOCF）

試験		P2-J001			P2-J016	PK-J017
群		LUR	LUR	LUR	LUR	LUR
		20 mg	40 mg	80 mg	20-80 mg	20-80 mg
		N=65	N=72	N=58	N=65	N=18
	n	65	72	58	65	18
ベースライン	Mean	46.0	46.2	47.6	48.1	47.3
	SD	11.9	10.7	12.0	14.2	14.1
投与終了時	Mean	43.9	40.3	44.6	43.4	38.1
	SD	14.3	12.4	11.7	16.5	12.7
変化量	Mean	−2.1	−5.9	−3.0	−4.7	−9.2
	SD	12.5	9.2	9.5	11.7	9.4
	95% CI	−5.2, 1.0	−8.1, −3.8	−5.5, −0.5	−7.6, −1.8	−13.9, −4.5

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：投与 8 週後 LOCF
5.3.5.1.03 表 11.4-3、表 15.2-19；5.3.5.2.01 表 11.4.1.1-1、表 14.2-1；5.3.3.2.01 表 11.4.1.4-1、表 14.3-4 引用

海外試験

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の P2-G006 及び P2-G196 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも Day 42 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-104 に示した。

P2-G006 試験では、共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差（LS Mean、以下同様）は、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−5.6（95%信頼区間：−9.8～−1.4、調整 p 値=0.018）及び−6.7（95%信頼区間：−11～−2.5、調整 p 値=0.004）であり、いずれも有意であった。

P2-G196 試験では、共分散分析に基づく Day 42 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は−4.68（95%信頼区間：−8.3～−1.1、p=0.0118）であり、統計学的に有意であった。

表 2.7.3. 3-104　BPRS 合計スコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
ベースライン	n	49	49	47	90	90
	Mean	54.7	54.2	52.7	56.1	55.1
	SD	8.13	8.93	7.61	6.84	5.95
投与終了時	n	49	49	47	90	90
	Mean	50.9	44.9	42.4	51.6	46.3
	SD	11.94	15.02	11.17	13.49	12.25
変化量	LS mean	−3.8	−9.4	−11	−4.2	−8.9
	SE	1.57	1.58	1.58	1.36	1.32
	95% CI	-	-	-	−6.9, −1.5	−11.5, −6.2
変化量の差	LS mean		−5.6	−6.7		−4.68
vs Placebo	SE		2.13	2.16		-
	95% CI		−9.8, −1.4	−11, −2.5		−8.3, −1.1
	p 値		-	-		0.0118
	調整 p 値		0.018	0.004		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
投与終了時：Day 42 LOCF
P2-G006 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。変化量の差の 95% CI 及び調整 p 値は Dunnett 法による。
P2-G196 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。
5.3.5.1.09 Table 8.1.1、End-of-text Table 7.1、End-of-text Table 7.2；5.3.5.1.12 Table 11.1.1、End-of-text Table 7.1、End-of-text Table 7.3 引用

(2) 長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験（LTS-J048 及び P2E-J036 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時（いずれも投与 52 週後 LOCF）の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.

3-105 に示した。

LTS-J048 試験、P2E-J036 試験の投与 52 週後 LOCF の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）はそれぞれ−3.4 ± 10.4（95%信頼区間：−5.0～−1.9）、−8.4 ± 12.6（95%信頼区間：−10.9～−5.9）で、BPRS 合計スコアのベースラインからの有意な低下がみられた。

表 2.7.3. 3-105　BPRS 合計スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		LTS-J048	P2E-J036 [a)]
群		LUR	LUR
		40-120 mg	20-120 mg
		N=174	N=99
	n	174	99
ベースライン	Mean	44.2	48.4
	SD	11.5	11.3
投与終了時	Mean	40.8	40.0
	SD	13.9	13.6
変化量	Mean	−3.4	−8.4
	SD	10.4	12.6
	95% CI	−5.0, −1.9	−10.9, −5.9

LUR：ルラシドン
解析対象集団：FAS
95% CI は一標本 t 分布による近似。投与終了時：LTS-J048 及び P2E-J036 試験とも投与 52 週後 LOCF
a)P2E-J036 試験のベースライン：先行試験（P2-J001 試験）のベースライン
5.3.5.2.03 表 11.1-1；5.3.5.2.02 表 11.1-1 引用

3.2.1.2.2　レスポンダーの割合

(1) 短期投与試験

海外試験

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験の P2-G006 及び P2-G196 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（Day 42 LOCF）の BPRS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合を表 2.7.3. 3-106 に示した。なお、P2-G006 試験では、レスポンダーを「BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上」又は「CGI-I スコアが 1 又は 2」を満たした被験者と定義し、P2-G196 試験では、レスポンダーを「BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上」を満たした被験者と定義した。

P2-G006 試験のレスポンダーの割合は、プラセボ群で 20.4%、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ 53.1%及び 46.8%であり、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群のいずれも、プラセボ群と有意な差がみられた（それぞれ p=0.001 及び p=0.004）。また、「BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上」を満たした被験者の割合では、プラセボ群で 18.4%、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ 51.0%及び 44.7%であり、ル

ラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群のいずれも、プラセボ群と有意な差がみられた（それぞれ p=0.000 及び p=0.003）。

P2-G196 試験のレスポンダーの割合は、プラセボ群では 35.6%、ルラシドン 80 mg/日群では 48.9%であり、プラセボ群とルラシドン群に差はなかった（p=0.072）。

表 2.7.3. 3-106　BPRS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合
（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験	P2-G006			P2-G196	
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
	N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上					
n（%）	9/49 (18.4)	25/49 (51.0)	21/47 (44.7)	32/90 (35.6)	44/90 (48.9)
p 値		0.000	0.003		0.072
CGI-I スコアが 1 又は 2					
n（%）	6/49 (12.2)	18/49 (36.7)	14/46 (30.4)	-	-
p 値		0.005	0.031		-
BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上、かつ、CGI-I スコアが 1 又は 2					
n（%）	5/49 (10.2)	17/49 (34.7)	13/46 (28.3)	-	-
p 値		0.129	0.454		-
BPRS 合計スコアのベースラインからの低下が 20%以上、又は、CGI-I スコアが 1 又は 2					
n（%）	10/49 (20.4)	26/49 (53.1)	22/47 (46.8)	-	-
p 値		0.001	0.004		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
n：分子は各基準を満たした被験者数、分母は Day 42 LOCF（P2-G006 試験は Day 42 LOCF-3）の評価対象被験者数
p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定によるプラセボ群とルラシドン群の比較。P2-G196 試験では施設について調整した。
5.3.5.1.09 Table 8.2.5、End-of-text Table 11、End-of-text Table 12；5.3.5.1.12 Table 11.2.10.1 引用

3.2.1.3　CGI-S

(1)　短期投与試験

国内試験

P3-J056 試験について、mITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-107 に、P3-J066 試験について、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-108 に示した。

P3-J056 試験では、mITT での投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群で−0.08（95%信頼区間：−0.354～0.203、p 値=0.594）、80 mg/日群で−0.18（95%信頼区間：−0.453～0.095、p 値=0.199）であり、CGI-S スコアはいずれの投与群でも統計学的に有意ではなかったもののプラセボ群より低下した。ITT の結果は mITT と同様であった。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群で−0.37（95%信頼区間：−0.55～−0.19、p 値<0.001）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と比較して有意な CGI-S スコアの改善が認められた。

表 2.7.3. 3-107　CGI-S スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N=152
ベースライン	n	138	140	150
	Mean	4.80	4.90	4.87
	SD	0.78	1.00	0.87
解析被験者数	n	138	140	150
投与 6 週後	Estimate	−0.79	−0.86	−0.97
変化量	SE	0.101	0.100	0.097
	95% CI	−0.987, −0.590	−1.061, −0.667	−1.159, −0.777
投与 6 週後	Estimate		−0.08	−0.18
変化量の差	SE		0.141	0.139
vs Placebo	95% CI		−0.354, 0.203	−0.453, 0.095
	p 値		0.594	0.199

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.1.11.pre、Table 14.2.3.11.pre 引用

表 2.7.3. 3-108　CGI-S スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
ベースライン	n	233	245
	Mean	4.9	5.0
	SD	0.63	0.58
解析被験者数	n	233	245
投与 6 週後	Estimate	−0.66	−1.03
変化量	SE	0.066	0.063
投与 6 週後	Estimate		−0.37
変化量の差	SE		0.090
vs Placebo	95% CI		−0.55, −0.19
	p 値		<0.001

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95%CI 及び p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.2.1.1.1、Table 14.2.2.1.3.1 引用

海外試験

海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）について、MMRM 法に基づく投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-109 に、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-30 に示した。

P3-G229 試験では投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量についてルラシドン群とプラセボ群との差（Estimate、以下同様）は、ルラシドンの 3 用量群のうち 80 mg/日群では−0.4（95%信頼区間：−0.7～−0.1、調整 p 値=0.034）で、CGI-S スコアの有意な改善がみられた。

P3-G231 試験では、投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群でそれぞれ−0.4（95%信頼区間：−0.7～−0.1、調整 p 値=0.011）及び−0.3（95%信頼区間：−0.6～−0.0、調整 p 値=0.040）であり、2 用量群共に CGI-S スコアの有意な改善がみられた。

P3-G233 試験では、投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン 80 mg 及び 160 mg/日群でそれぞれ−0.6（95%信頼区間：−0.8～−0.3、調整 p 値<0.001）及び−0.8（95%信頼区間：−1.1～−0.6、調整 p 値<0.001）であり、2 用量群共に CGI-S スコアの有意な改善がみられた。

投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の参照薬群とプラセボ群との差は、P3-G231 試験のオランザピン群では−0.5（95%信頼区間：−0.8～−0.2、p<0.001）で、P3-G233 試験のクエチアピン XR 群では−0.8（95%信頼区間：−1.1～−0.5、p<0.001）といずれの参照薬でも CGI-S スコアの有意な改善がみられた。

LDHD-G303 試験では、MMRM 法に基づく投与 6 週後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差は、ルラシドン 20 mg/日群及び 80~160 mg/日群でそれぞれ−0.20（95%信頼区間：−0.49～0.09、p 値=0.169）及び−0.57（95%信頼区間：−0.83～−0.32、p 値<0.001）であり、20 mg/日群では有意な差ではなく、80~160 mg/日群では有意な差であった。

表 2.7.3. 3-109　CGI-S スコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
ベースライン	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
	Mean	4.9	5.0	4.9	4.9	4.9	5.0	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0	4.9
	SD	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6	0.7	0.5	0.5	0.6	0.6
解析被験者数	n	124	122	119	124	114	119	118	122	120	125	121	116
投与 6 週後	Estimate	−1.0	−1.1	−1.4	−1.2	−1.1	−1.5	−1.4	−1.5	−0.9	−1.5	−1.7	−1.7
変化量	SE	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	95% CI	−1.2, −0.8	−1.3, −0.9	−1.6, −1.2	−1.4, −1.0	−1.3, −0.9	−1.7, −1.3	−1.6, −1.2	−1.7, −1.4	−1.1, −0.7	−1.7, −1.3	−1.9, −1.5	−1.9, −1.5
投与 6 週後	Estimate		−0.1	−0.4	−0.2		−0.4	−0.3	−0.5		−0.6	−0.8	−0.8
変化量の差	SE		0.1	0.1	0.1		0.1	0.1	0.1		0.1	0.1	0.1
vs Placebo	95% CI		−0.4, 0.1	−0.7, −0.1	−0.5, 0.1		−0.7, −0.1	−0.6, −0.0	−0.8, −0.2		−0.8, −0.3	−1.1, −0.6	−1.1, −0.5
	p 値		0.365	0.005	0.169		0.006	0.040	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p 値		0.591	0.034	0.543		0.011	0.040	-		<0.001	<0.001	-

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、-：該当なし
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI、p 値及び調整 p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基く。
調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法による。
5.3.5.1.04 Table 13、Table 22、Table23；5.3.5.1.05 Table 13、Table 21、Table 22；5.3.5.1.06 Table13、Table 22、Table 23 引用

表 2.7.3. 3-110　CGI-S スコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		LDHD-G303		
群		Placebo	LUR	LUR
			20 mg	80-160 mg
		N=112	N=101	N=198
ベースライン	n	112	101	198
	Mean	4.9	4.9	4.9
	SD	0.56	0.55	0.57
解析被験者数	n	112	101	198
投与 6 週後	Estimate	−0.73	−0.93	−1.30
変化量	SE	0.103	0.105	0.076
	95% CI	−0.93, −0.53	−1.14, −0.73	−1.45, −1.15
投与 6 週後	Estimate		−0.20	−0.57
変化量の差	SE		0.147	0.129
vs Placebo	95% CI		−0.49, 0.09	−0.83, −0.32
	p 値		0.169	<0.001**

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI、p 値及び調整 p 値は施設、評価時期（分類変数）、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.16 Table 13 及び 28 引用

海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験（P2-G006 及び P2-G196 試験）について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（Day 42 LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-111 に示した。

P2-G006 試験では、Day 42 LOCF の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のルラシドン群とプラセボ群との差（LS mean、以下同様）は、ルラシドン 40 mg 及び 120 mg/日群のいずれも−0.7（95%信頼区間：−1.1～−0.3）で CGI-S スコアの有意な改善がみられた（それぞれ調整 p 値=0.002 及び調整 p 値=0.001）。

P2-G196 試験では、Day 42 LOCF の CGI-S スコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は−0.41（95%信頼区間：−0.7～−0.1、p=0.0072）であり、CGI-S スコアの有意な改善がみられた。

以上、海外プラセボ対照短期投与試験の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の結果、P3-G229 試験の 40 mg 及び 120 mg/日群を除き、ルラシドンを 40 mg/日（P3-G231 及び P2-G006 試験）、80 mg/日（P3-G229、P3-G233 及び P2-G196 試験）、120 mg/日（P3-G231 及び P2-G006 試験）及び 160 mg/日（P3-G233 試験）で 6 週間投与したときの CGI-S スコアはプラセボを投与したときと比較して統計学的に有意に改善し、検討した用量範囲でルラシドンの有効性が認められた。この結果は、主要評価項目（PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量）の解析結果を支持するものであった。

表 2.7.3. 3-111　CGI-S スコア（海外第 2 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G006			P2-G196	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
ベースライン	n	49	49	47	90	90
	Mean	4.7	4.8	4.7	4.8	4.8
	SD	0.66	0.72	0.62	0.67	0.71
投与終了時	n	44	42	42	90	90
	Mean	4.7	4.1	4.0	4.5	4.1
	SD	0.96	1.28	1.01	1.20	0.97
変化量	LS mean	−0.1	−0.8	−0.8	−0.2	−0.6
	SE	0.14	0.15	0.14	0.11	0.11
	95% CI	-	-	-	−0.4, 0.0	−0.8, −0.4
変化量の差	LS mean		−0.7	−0.7		−0.41
vs Placebo	SE		0.20	0.20		-
	95% CI		−1.1, −0.3	−1.1, −0.3		−0.7, −0.1
	p 値		-	-		0.0072

試験	P2-G006			P2-G196	
群	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 80 mg
	N=49	N=49	N=47	N=90	N=90
調整 p 値		0.002	0.001		-

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
P2-G006 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。調整 p 値は Dunnett 法による。投与終了時：Day 42 LOCF
P2-G196 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：Day 42 LOCF
5.3.5.1.09 Table 7.1.1、End-of-text Table 9.1、End-of-text Table 9.2；5.3.5.1.12 Table 11.2.7.1、End-of-text Table 13.1、End-of-text Table 13.3 引用

その他の海外短期投与試験（P2-G254 及び SWT-G289 試験）について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（それぞれ投与 3 週後 LOCF 及び投与 6 週後 LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-112 に示した。

P2-G254 試験では投与 3 週後 LOCF の CGI-S スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）は、ルラシドン 120 mg/日群及びジプラシドン群のいずれも−0.1（95%信頼区間：−0.2～−0.0）であり、投与群間で差はなかった（p=0.905）。

SWT-G289 試験の全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の CGI-S スコアのベースラインからの変化量は−0.2（95%信頼区間：−0.3～−0.2）であった。また、ルラシドン群は、最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群に分けられるが、投与群別の投与 6 週後 LOCF の CGI-S スコアのベースラインからの変化量に大きな違いはなかった。

表 2.7.3. 3-112　CGI-S スコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		P2-G254		SWT-G289			
群		LUR 120 mg	ZIP 160 mg	LUR 40/40 40-120 mg	LUR 40/80 40-120 mg	LUR 80/80 40-120 mg	ALL-LUR 40-120 mg
		N=150	N=151	N=69	N=85	N=81	N=235
	n	139	144	69	84	81	234
ベースライン	Mean	3.5	3.5	3.6	3.6	3.7	3.7
	SD	-	-	0.6	0.6	0.5	0.5
投与終了時	Mean	3.3	3.3	3.3	3.3	3.5	3.4
	SD	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7
変化量	LS mean	−0.1	−0.1	−0.2	−0.3	−0.2	−0.2
	SE	-	-	0.1	0.1	0.1	0.0
	95% CI	−0.2, −0.0	−0.2, −0.0	−0.4, −0.1	−0.4, −0.1	−0.4, −0.1	−0.3, −0.2
変化量の差	LS mean	0.0		-	-	-	-

vs ZIP	90% CI	−0.1, 0.1	-	-	-	-
	p 値	0.905	-	-	-	-

LUR：ルラシドン、ZIP：ジプラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
P2-G254 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 3 週後 LOCF
SWT-G289 試験：施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.13 Table 14.2.2.1；5.3.5.1.14 Table 14.2.2.2.1 引用

(2) 長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験（P3E-J057、P3E-J067 試験）について、LOCF 法を用いた投与終了時 LOCF の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-113 に示した。

P3E-J057 試験では、投与 26 週後 LOCF の CGI-S スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量（Mean±SD、以下同様）はそれぞれ−1.46±1.36 及び−0.37±1.19 で、継続試験に移行してからも投与 26 週後まで経時的に大きくなった。

P3E-J067 試験では、投与 12 週後 LOCF の CGI-S スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−1.5±0.99 及び−0.5±0.85 で、継続試験に移行してからも投与 12 週後まで経時的に大きくなった。

表 2.7.3. 3-113　CGI-S スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J057	P3E-J067
群		LUR	LUR
		40-80 mg	40-80 mg
		N=281	N=287
	n	281	287
先行試験ベースライン	Mean	4.86	4.9
	SD	0.87	0.60
継続試験ベースライン	Mean	3.77	3.9
	SD	1.13	0.89
投与終了時	Mean	3.40	3.4
	SD	1.22	0.92
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−1.46	−1.5
	SD	1.36	0.99
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−0.37	−0.5
	SD	1.19	0.85

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：P3E-J057 試験は投与 26 週後 LOCF、P3E-J067 試験は投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.10 Table 30、5.3.5.2.11 Table 14.2.1.2.1 引用

海外試験

海外実薬対照長期投与試験のP3E-G234試験について、MMRM法に基づく投与終了時（投与12ヵ月後）のCGI-Sスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表2.7.3. 3-114に、LOCF法を用いた投与終了時（投与12ヵ月後LOCF）のCGI-Sスコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表2.7.3. 6-31に示した。

LUR-LUR群では、投与12ヵ月後のCGI-Sスコアの先行試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は−1.9（95%信頼区間：−2.1～−1.7）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は0.0（95%信頼区間：−0.2～0.2）であり、先行試験で得られたCGI-Sスコアの低下がP3E-G234試験へ移行後も維持されたと考えられる。QTP-QTP群では、先行試験ベースラインからの変化量は−1.6（95%信頼区間：−1.9～−1.4）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は0.2（95%信頼区間：−0.1～0.4）であった。LUR-LUR群とQTP-QTP群との変化量の差は、先行試験ベースラインからの変化量では−0.3（95%信頼区間：−0.6～0.0、p=0.069）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量では−0.2（95%信頼区間：−0.4～0.1、p=0.266）であり、投与群間に有意な差はなかった。

表 2.7.3. 3-114　CGI-S スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	投与12ヵ月後	Estimate	−1.9	−1.6
	変化量	SE	0.1	0.1
		95% CI	−2.1, −1.7	−1.9, −1.4
	投与12ヵ月後	Estimate	−0.3	
	変化量の差	SE	0.2	
	vs QTP-QTP	95% CI	−0.6, 0.0	
		p値	0.069	
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与12ヵ月後	Estimate	0.0	0.2
	変化量	SE	0.1	0.1
		95% CI	−0.2, 0.2	−0.1, 0.4
	投与12ヵ月後	Estimate	−0.2	
	変化量の差	SE	0.1	
	vs QTP-QTP	95% CI	−0.4, 0.1	

試験		P3E-G234	
群		LUR-LUR	QTP-QTP
		40-160 mg	200-800 mg
		N=132	N=72
	p 値	0.266	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.4.1 引用

海外実薬対照長期投与試験の LTS-G237 試験について、MMRM 法に基づく投与終了時（投与 12 ヵ月後）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-115 に示した。

投与 12 ヵ月後の CGI-S スコアのベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、ルラシドン群–0.4（95%信頼区間：−0.5～−0.3）及びリスペリドン群–0.4（95%信頼区間：−0.5～−0.2）で、投与 12 ヵ月後の CGI-S スコアのベースラインからの低下はいずれも有意であった。

表 2.7.3. 3-115　CGI-S スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
解析被験者数	n	410	198
ベースライン	Estimate	3.4	3.4
	SE	0.0	0.0
	95% CI	3.4, 3.5	3.4, 3.5
投与 12 ヵ月後	Estimate	3.0	3.1
	SE	0.1	0.1
	95% CI	2.9, 3.2	2.9, 3.2
投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.4	−0.4
変化量	SE	0.1	0.1
	95% CI	−0.5, −0.3	−0.5, −0.2
投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.0	
変化量の差	SE	0.1	
vs RIS	95% CI	−0.2, 0.2	
	p 値	0.929	

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：ITT

Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。当該モデルでベースラインを反応変数とし、被験者全体でのベースラインの推定値を算出した。
5.3.5.1.08 Table 14.1.2.3.1 引用

MTN-G238 試験では、非盲検期にルラシドン投与により 12 週間以上症状が安定し、維持されていた被験者をプラセボ群、ルラシドン群のいずれかにランダム化し、二重盲検期に組み入れた。ランダム化された被験者での CGI-S スコアの平均値は、非盲検期ベースラインが 4.54、非盲検期の最終投与時（LOCF）が 2.72 と、被験者全体で著しい低下（改善）が認められた（表 2.7.6.54-17）。二重盲検期の Week 1 から Week 28 までの各評価時点で、二重盲検期ベースラインからの CGI-S スコアの変化量（悪化）はルラシドン群よりプラセボ群が大きかった（図 2.7.6.54-4）。共分散分析による解析では、二重盲検期の投与終了時（LOCF）の CGI-S スコアはいずれの投与群でも二重盲検期ベースラインから増加（悪化）したものの、ルラシドン群とプラセボ群との変化量の差は−0.30（95%信頼区間：−0.54～−0.06、p=0.015）であり、変化量（悪化）はルラシドン群で有意に小さかった。

表 2.7.3. 3-116　CGI-S スコア（海外メンテナンス試験：LOCF）

試験		MTN-G238	
群		Placebo	LUR 40-80 mg
		N=141	N=144
	n	141	143
二重盲検期ベースライン	Mean	2.73	2.71
	SD	0.546	0.552
投与終了時	Mean	3.45	3.16
	SD	1.118	1.018
変化量	LS Mean	0.74	0.44
	SE	0.087	0.087
	95% CI	0.57, 0.91	0.27, 0.61
変化量の差	LS Mean		−0.30
vs Placebo	SE		0.122
	95% CI		−0.54, −0.06
	p 値		0.015

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：二重盲検期投与 28 週後 LOCF
共分散分析による解析は投与群及び施設を固定効果、ベースライン値を共変量とした。
5.3.5.1.15 Table 14.2.2.3.2.3 引用

その他の海外長期投与試験のうち、P2E-G199、P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び

SWTE-G290 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の CGI-S スコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-117（P2E-G199 試験）及び表 2.7.3. 3-118（P3E-G229、P3E-G231、LTSE-G237 及び SWTE-G290 試験）に、MTNE-G307 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の CGI-S スコアの継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 6-32 に示した。

P2E-G199 試験の LUR-LUR 群では、継続長期投与試験ベースラインの CGI-S スコア（Mean ± SD、以下同様）は 3.8 ± 0.92、LOCF 法を用いた投与終了時（Day 364 LOCF）の CGI-S スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−0.1 ± 0.99 であり、P2E-G199 試験へ移行後の CGI-S スコアの低下の程度は小さかった。PLA-LUR 群では、継続長期投与試験ベースラインの CGI-S スコアは 4.5 ± 1.21、Day 364 LOCF の CGI-S スコアの継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−0.6 ± 0.95 であり、P2E-G199 試験へ移行後のルラシドン投与により CGI-S スコアの低下がみられた。

P3E-G229 試験では、投与終了時（投与 24 ヵ月後 LOCF）の CGI-S スコアの先行試験ベースラインからの変化量は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−1.5 ± 1.0（95%信頼区間：−1.7〜−1.2）及び−1.5 ± 1.2（95%信頼区間：−1.7〜−1.3）であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ 0.0 ± 1.0（95%信頼区間：−0.3〜0.3）及び 0.1 ± 1.1（95%信頼区間：−0.1〜0.2）であった。

P3E-G231 試験では、投与終了時（投与 8 ヵ月後 LOCF）の CGI-S スコアの先行試験ベースラインからの変化量は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−1.7 ± 1.2（95%信頼区間：−2.0〜−1.4）及び−1.9 ± 1.2（95%信頼区間：−2.1〜−1.6）であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−0.3 ± 0.9（95%信頼区間：−0.5〜−0.0）及び−0.2 ± 1.1（95%信頼区間：−0.4〜0.0）であった。

LTSE-G237 試験の LUR-LUR 群では、投与終了時（投与 18 ヵ月後 LOCF）の CGI-S スコアの先行試験ベースラインからの変化量は−0.5 ± 0.9（95%信頼区間：−0.7〜−0.4）、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 0.0 ± 0.7（95%信頼区間：−0.1〜0.2）であった。

SWTE-G290 試験のルラシドン群では、投与終了時（投与 30 週後 LOCF）の CGI-S スコアの先行試験ベースラインからの変化量は−0.39 ± 0.85 であった。継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 0.02 ± 0.63 であった。

MTNE-G307 試験では、投与 12 週後 LOCF の CGI-S スコアの継続試験ベースラインからの変化量は PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−0.61 ± 1.208（95%信頼区間：−0.87〜−0.36）及び−0.39 ± 0.908（95%信頼区間：−0.57〜−0.21）であった。

表 2.7.3. 3-117　CGI-S スコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験	P2E-G199	
群	PLA-LUR	LUR-LUR
	80 mg	80 mg
	N=31	N=28

投与終了時	ベースライン	n	31	28
vs 継続長期投与試験ベースライン		Mean	4.5	3.8
		SD	1.21	0.92
	投与終了時	n	29	27
		Mean	3.9	3.6
		SD	1.18	1.04
	変化量	Mean	−0.6	−0.1
		SD	0.95	0.99

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ
解析対象集団：安全性解析対象集団
投与終了時：Day 364 LOCF
5.3.5.2.07 End-of-text Table 8.2 引用

表 2.7.3. 3-118　CGI-S スコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			P3E-G229		P3E-G231		LTSE-G237	SWTE-G290
群			PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	LUR-LUR	LUR
			40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
			N=59	N=191	N=62	N=115	N=136	N=144
		n	56	179	55	107	134	144
投与終了時	ベースライン	Mean	5.0	4.9	4.8	5.0	3.4	3.62
vs 先行試験ベースライン		SD	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.53
	投与終了時	Mean	3.5	3.5	3.1	3.1	2.9	3.23
		SD	1.0	1.2	1.1	1.1	0.9	0.81
	変化量	Mean	−1.5	−1.5	−1.7	−1.9	−0.5	−0.39
		SD	1.0	1.2	1.2	1.2	0.9	0.85
		95% CI	−1.7, −1.2	−1.7, −1.3	−2.0, −1.4	−2.1, −1.6	−0.7, −0.4	-
投与終了時	ベースライン	Mean	3.5	3.4	3.4	3.3	2.8	3.21
vs 継続長期投与試験ベースライン		SD	0.9	0.8	1.0	0.8	0.8	0.62
	投与終了時	Mean	3.5	3.5	3.1	3.1	2.9	3.23
		SD	1.0	1.2	1.1	1.1	0.9	0.81
	変化量	Mean	0.0	0.1	−0.3	−0.2	0.0	0.02
		SD	1.0	1.1	0.9	1.1	0.7	0.63
		95% CI	−0.3, 0.3	−0.1, 0.2	−0.5, −0.0	−0.4, 0.0	−0.1, 0.2	-

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ、-：該当なし
解析対象集団：SWTE-G290 試験のみ ITT、その他の試験は安全性解析対象集団
先行試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：それぞれの先行試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び LTS-G237 試験）のランダム化実施日当日又はそれ以前

の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験（SWT-G289 試験）の治験薬投与前の最終測定時。Day 1 ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が測定されている場合は、スクリーニング値で補完した。
継続長期投与試験ベースラインは以下のとおり定義した：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験：継続長期投与試験の投与開始日より前の最終測定時。
SWTE-G290 試験：先行試験ベースライン以降かつ先行試験の最終投与前の最終測定時。
投与終了時は以下のとおり定義した。いずれの試験も投与期間は先行試験からの通算：
P3E-G229 試験、P3E-G231 試験及び LTSE-G237 試験（それぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF、投与 8 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF）：継続長期投与試験の投与完了後又は投与中止後から 7 日以内のベースライン以降の最終測定時。
SWTE-G290 試験（投与 30 週後 LOCF）：ベースライン以降の最終測定時。
LTSE-G237 試験のベースラインからの変化量の 95% CI は、ベースラインからの変化量の Mean での t-分布による一標本の区間。
5.3.5.2.04 Table 13、Table 14.2.2.1；5.3.5.2.05 Table 13、Table 14.2.2.1；5.3.5.2.06 Table 14.2.2.1；5.3.5.2.08 Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1 引用

3.2.2　統合失調症の不安／抑うつ症状に対する効果

(1)　短期投与試験

国内試験

国内短期投与試験のうち、P3-J056 試験では PANSS 不安／抑うつ症状スコア、P3-J066 試験では CDSS 及び PANSS 不安／抑うつ症状スコアを用いて、不安／抑うつ症状に対する効果を評価した。P3-J056 試験について、mITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-119 に、P3-J066 試験について、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-120 に、ITT での MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-121 に示した。

P3-J056 試験では、mITT での投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg 及び 80 mg/日群でそれぞれ−0.5（95%信頼区間：−1.27～0.33、p 値=0.251）及び−0.1（95%信頼区間：−0.85～0.74、p 値=0.894）であり、PANSS 不安／抑うつ症状スコアはいずれの投与群でもプラセボ群より低下した。ITT の結果は mITT と同様であった。

P3-J066 試験では、投与 6 週後の CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、−0.27（95%信頼区間：−0.73～0.19、p 値=0.256）で、ルラシドン 40 mg/日群で統計学的に有意ではなかったものの、プラセボ群より低下した。投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、−1.1（95%信頼区間：−1.7～−0.5、p 値<0.001）で、ルラシドン 40 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意な PANSS 不安／抑うつ症状スコアの改善が認められた。

表 2.7.3. 3-119　PANSS 不安／抑うつ症状スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056		
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg
		N=142	N=145	N= 152
ベースライン	n	142	145	152
	Mean	15.9	15.7	14.8
	SD	3.6	4.0	3.2
解析被験者数	n	142	145	152
投与 6 週後	Estimate	−2.5	−3.0	−2.6
変化量	SE	0.29	0.29	0.28
	95% CI	−3.10, −1.96	−3.57, −2.43	−3.14, −2.03
投与 6 週後	Estimate		−0.5	−0.1

変化量の差	SE	0.41	0.40
vs Placebo	95% CI	−1.27, 0.33	−0.85, 0.74
	p 値	0.251	0.894

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
PANSS 不安／抑うつ症状スコア：G1 心気症、G2 不安、G3 罪責感、G6 抑うつ、G15 没入性
Estimate、SE、95% CI、p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群、ベースライン値、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.1.10.pre、Table 14.2.3.10.pre 引用

表 2.7.3. 3-120　CDSS 合計スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
ベースライン	n	232	245
	Mean	4.2	4.2
	SD	3.80	3.76
解析被験者数	n	224	244
投与 6 週後	Estimate	−1.17	−1.43
変化量	SE	0.175	0.165
投与 6 週後	Estimate		−0.27
変化量の差	SE		0.234
vs Placebo	95% CI		−0.73, 0.19
	p 値		0.256

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI、p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群、ベースライン値、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.2.5.1.1、Table 14.2.2.5.2 引用

表 2.7.3. 3-121　PANSS 不安／抑うつ症状スコア（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
ベースライン	n	233	245
	Mean	16.2	16.4
	SD	3.42	3.30

解析被験者数	n	233	245
投与 6 週後	Estimate	−2.9	−4.0
変化量	SE	0.23	0.22
投与 6 週後	Estimate		−1.1
変化量の差	SE		0.32
vs Placebo	95% CI		−1.7, −0.5
	p 値		<0.001

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
PANSS 不安／抑うつ症状スコア：G1 心気症、G2 不安、G3 罪責感、G6 抑うつ、G15 没入性
Estimate、SE、95% CI、p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群、ベースライン値、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.2.3.1.1、Table 14.2.2.3.2 引用

海外試験

海外短期投与試験のうち、P3-G229、P3-G231、P3-G233、LDHD-G303 及び P2-G196 試験では MADRS、P2-G254 及び SWT-G289 試験では CDSS、P3-G233 試験では PANSS スコアのうち、PANSS 不安／抑うつ症状スコアを用いて、不安／抑うつ症状に対する効果を評価した。

海外プラセボ対照短期投与試験の P3-G229、P3-G231、P3-G233、LDHD-G303 及び P2-G196 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（4 つの第 3 相試験では投与 6 週後 LOCF、P2-G196 試験では Day 42 LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-122 及び表 2.7.3. 3-123 に示した。

P3-G229 試験では、投与 6 週後 LOCF の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）のプラセボ群との変化量の差はルラシドン 40、80 及び 120 mg/日群でそれぞれ−0.0（95%信頼区間：−1.4～1.4、p=0.966）、−1.1（95%信頼区間：−2.6～0.3、p=0.119）及び 0.6（95%信頼区間：−0.8～2.0、p=0.404）で、いずれも有意ではなかった。

P3-G231 試験では、投与 6 週後 LOCF の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 40 及び 120 mg/日群ではそれぞれ−0.7（95%信頼区間：−2.2～0.7、p=0.313）及び−0.2（95%信頼区間：−1.6～1.3、p=0.816）で、いずれも有意な差はなかったが、オランザピン群では−2.5（95%信頼区間：−3.9～−1.1、p<0.001）と有意であった。

P3-G233 試験では、投与 6 週後 LOCF の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ−2.9（95%信頼区間：−4.4～−1.5、p<0.001）及び−3.3（95%信頼区間：−4.8～−1.9、p<0.001）、クエチアピン XR 群で−3.3（95%信頼区間：−4.8～−1.8、p<0.001）であった。

LDHD-G303 試験では、投与 6 週後 LOCF の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 20 及び 80～160 mg/日群でそれぞれ−0.3（95%信頼区間：−1.8～1.2、p=0.706）及び−2.0（95%信頼区間：−3.3～−0.7、p=0.003）で、

80～160 mg/日群では有意な抑うつ症状の改善が認められた。

P2-G196 試験では、Day 42 LOCF の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との変化量の差は−2.78（95%信頼区間：−5.1～−0.5、p=0.0187）であった。

P3-G233 試験の PANSS 不安／抑うつ症状スコアを表 2.7.3. 3-124 に示した。MMRM 法に基づく投与 6 週後の PANSS 不安／抑うつ症状スコア変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ−1.2（95%信頼区間：−2.0～−0.4、p=0.003）及び、−1.9（95%信頼区間：−2.6～−1.1、p<0.001）で、いずれも統計学的に有意であり、不安／抑うつ症状の改善が認められた。

SWT-G289 試験の CDSS 合計スコアを表 2.7.3. 3-125 に示した。全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量は−1.0（95%信頼区間：−1.5～−0.6）で、ベースラインから有意に低下（改善）した。また、ルラシドン群は、最初の 2 週間の用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群に分けられ、投与群別の投与 6 週後 LOCF の CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ−0.7 ± 0.4、−1.1 ± 0.3 及び−1.0 ± 0.2 であった。

P2-G254 試験の CDSS 合計スコアを表 2.7.3. 6-33 に示した。

表 2.7.3. 3-122　MADRS 合計スコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P3-G229				P3-G231				P3-G233			
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 120 mg	Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg	OLZ 15 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=124	N=122	N=119	N=124	N=114	N=119	N=118	N=122	N=120	N=125	N=121	N=116
	n	122	120	116	123	111	116	109	119	116	116	112	110
ベースライン	Mean	11.9	11.2	10.9	11.3	10.6	10.7	11.0	10.7	11.4	11.8	11.2	12.5
	SD	6.8	6.4	6.9	7.3	6.2	7.0	6.9	6.1	6.7	7.7	7.4	8.2
投与終了時	Mean	9.1	8.7	7.4	9.5	8.4	7.7	8.3	5.9	10.6	7.7	7.2	7.6
	SD	7.4	7.6	6.1	7.9	7.0	7.2	6.8	5.5	8.0	6.7	6.2	6.5
変化量	LS Mean	−2.6	−2.7	−3.8	−2.1	−2.5	−3.2	−2.7	−5.0	−1.0	−4.0	−4.4	−4.3
	SE	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	95% CI	−3.7, −1.6	−3.7, −1.7	−4.8, −2.7	−3.1, −1.1	−3.5, −1.4	−4.2, −2.2	−3.7, −1.6	−6.0, −4.0	−2.1, −0.0	−5.0, −3.0	−5.4, −3.3	−5.4, −3.2
変化量の差	LS Mean		−0.0	−1.1	0.6		−0.7	−0.2	−2.5		−2.9	−3.3	−3.3
vs Placebo	SE		0.7	0.7	0.7		0.7	0.7	0.7		0.7	0.7	0.8
	95% CI		−1.4, 1.4	−2.6, 0.3	−0.8, 2.0		−2.2, 0.7	−1.6, 1.3	−3.9, −1.1		−4.4, −1.5	−4.8, −1.9	−4.8, −1.8
	p 値		0.966	0.119	0.404		0.313	0.816	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

LUR：ルラシドン、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、-：該当なし
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 6 週後 LOCF
a）：n=90、b）：n=90
5.3.5.1.04 Table 27；5.3.5.1.05 Table 25；5.3.5.1.06 Table 25

表 2.7.3. 3-123　MADRS 合計スコア（海外第 2 相及び第 3 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		LDHD-G303			P2-G196	
群		Placebo	LUR 20 mg	LUR 80-160 mg	Placebo	LUR 80 mg
		N=112	N=101	N=198	N=90	N=90
	n	108	93	178	83	86
ベースライン	Mean	11.1	10.5	11.3	14.5[a)]	14.2[b)]
	SD	6.10	6.29	7.02	8.34 [a)]	7.95 [b)]
投与終了時	Mean	9.3	8.5	7.3	14.0	11.1
	SD	6.85	6.17	7.16	8.81	8.51
変化量	LS Mean	−1.7	−2.0	−3.7	−0.1	−2.9
	SE	0.53	0.57	0.41	0.87	0.83
	95% CI	−2.8, −0.7	−3.1, −0.9	−4.5, −2.9	−1.9, 1.6	−4.6, −1.3
変化量の差	LS Mean		−0.3	−2.0		−2.78
vs Placebo	SE		0.78	0.67		-
	95% CI		−1.8, 1.2	−3.3, −0.7		−5.1, −0.5
	p 値		0.706	0.003		0.0187

LUR：ルラシドン、-：該当なし
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：LDHD-G303 試験では投与 6 週後 LOCF、P2-G196 試験では Day 42 LOCF
a）：n=90、b）：n=90
5.3.5.1.16 Table 33；5.3.5.1.12 End-of-text Table 14.1、End-of-text Table 14.3 引用

表 2.7.3. 3-124　PANSS 不安／抑うつ症状スコア（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-G233			
群		Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=120	N=125	N=121	N=116
ベースライン	n	120	125	121	116
	Mean	11.0	11.4	11.0	11.5
	SD	3.2	3.1	3.3	3.4
解析被験者数	n	120	125	121	116
投与 6 週後	Estimate	−1.7	−2.9	−3.6	−3.8
変化量	SE	0.3	0.3	0.3	0.3
	95% CI	−2.3, −1.1	−3.4, −2.4	−4.1, −3.1	−4.4, −3.3
投与 6 週後	Estimate		−1.2	−1.9	−2.1
変化量の差	SE		0.4	0.4	0.4
vs Placebo	95% CI		−2.0, −0.4	−2.6, −1.1	−2.9, −1.4
	p 値		0.003	<0.001	<0.001

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
PANSS 不安／抑うつ症状スコア：G2 不安、G3 罪責感、G4 緊張、G6 抑うつ
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.06 Table 14.2.1.22、Table 14.2.1.12 引用

表 2.7.3. 3-125　CDSS 合計スコア（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		SWT-G289			
群		LUR 40/40 40-120 mg	LUR 40/80 40-120 mg	LUR 80/80 40-120 mg	ALL-LUR 40-120 mg
		N=69	N=85	N=81	N=235
	n	69	83	77	229
ベースライン	Mean	3.4	3.8	3.7	3.6
	SD	3.8	3.9	3.4	3.7
投与終了時	Mean	2.5	2.5	2.1	2.3
	SD	3.9	3.3	2.5	3.3
変化量	LS mean	−0.7	−1.1	−1.3	−1.0
	SE	0.4	0.3	0.3	0.2
	95% CI	−1.4, 0.0	−1.7, −0.4	−2.0, −0.7	−1.5, −0.6

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 6 週後 LOCF

施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。
5.3.5.1.14 Table 14.2.3.1.1 引用

(2) 長期投与試験

国内試験

国内長期投与試験のうち、P3E-J057 試験では PANSS 不安／抑うつ症状スコア、P3E-J067 試験では CDSS 及び PANSS 不安／抑うつ症状スコアを用いて、不安／抑うつ症状に対する効果を評価した。

P3E-J057 試験について、投与終了時 LOCF の PANSS 不安／抑うつ症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-126 に、P3E-J067 試験について、投与終了時 LOCF の CDSS 合計スコア及び PANSS 不安／抑うつ症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-127 及び表 2.7.3. 3-128 に示した。

P3E-J057 試験では、投与 26 週後 LOCF の PANSS 不安／抑うつ症状スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量（Mean±SD、以下同様）は、それぞれ−4.2±4.1 及び−0.9±3.1 で、先行試験ベースラインから低下（改善）し、継続試験に移行してからも投与 26 週後まで経時的に大きくなった。

P3E-J067 試験では、投与 12 週後 LOCF の CDSS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量は、それぞれ−2.2±3.48 及び−0.4±2.25 で、先行試験ベースラインから低下（改善）し、継続試験に移行してからも投与 12 週後まで経時的に大きくなった。また、投与 12 週後 LOCF の PANSS 不安／抑うつ症状スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量は、それぞれ−5.3±4.05 及び−1.3±3.36 で、先行試験ベースラインから低下（改善）し、継続試験に移行してからも投与 12 週後まで経時的に大きくなった。

表 2.7.3. 3-126　PANSS 不安／抑うつ症状スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J057
群		LUR
		40-80 mg
		N=281
	n	281
先行試験ベースライン	Mean	15.5
	SD	3.8
継続試験ベースライン	Mean	12.2
	SD	3.8
投与終了時	Mean	11.3
	SD	4.0
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−4.2
	SD	4.1

継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−0.9
	SD	3.1

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
PANSS 不安／抑うつ症状スコア：G1 心気症、G2 不安、G3 罪責感、G6 抑うつ、G15 没入性
投与終了時：投与 26 週後 LOCF
5.3.5.2.10 Table 29 引用

表 2.7.3. 3-127　CDSS 合計スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J067
群		LUR
		40-80 mg
		N=287
	n	286
先行試験ベースライン	Mean	4.1
	SD	3.73
	n	287
継続試験ベースライン	Mean	2.4
	SD	2.85
	n	280
投与終了時	Mean	2.0
	SD	2.84
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−2.2
	SD	3.48
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−0.4
	SD	2.25

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.11 Table 14.2.1.5.1 引用

表 2.7.3. 3-128　PANSS 不安／抑うつ症状スコア（国内長期投与試験：LOCF）

試験		P3E-J067
群		LUR
		40-80 mg
		N=287
	n	287
先行試験ベースライン	Mean	16.1
	SD	3.33
継続試験ベースライン	Mean	12.0

	SD	3.51
投与終了時	Mean	10.8
	SD	3.80
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	−5.3
	SD	4.05
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	−1.3
	SD	3.36

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
PANSS 不安／抑うつ症状スコア：G1 心気症、G2 不安、G3 罪責感、G6 抑うつ、G15 没入性
投与終了時：投与 12 週後 LOCF
5.3.5.2.11 Table 14.2.1.4 引用

海外試験

海外長期投与試験のうち、P3E-G234、P3E-G229、P3E-G231、LTS-G237 及び LTSE-G237 試験では MADRS、SWTE-G290 試験では CDSS、P3E-G234 試験では PANSS 不安／抑うつ症状スコアを用いて、不安／抑うつ症状に対する効果を評価した。

P3E-G234 試験について、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の MADRS 合計スコアの先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-129 に、MMRM 法に基づく投与 12 ヵ月後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアの先行試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-130 に示した。

投与 12 ヵ月後の MADRS 合計スコアの先行試験ベースライン及び継続長期投与試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、LUR-LUR 群では−6.0（95%信頼区間：−7.2～−4.8）及び 0.1（95%信頼区間：−1.1～1.2）であり、先行試験ベースラインから有意に低下（改善）し、継続長期投与試験に移行した後も低下した状態が維持された。先行試験ベースラインからの変化量は、QTP-QTP 群では−3.8（95%信頼区間：−5.6～−2.1）であり、LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は−2.2（95%信頼区間：−4.3～−0.1、p=0.043）と有意な差があった。

投与 12 ヵ月後の PANSS 不安／抑うつ症状スコアの先行試験ベースライン及び継続長期投与試験ベースラインからの変化量は、LUR-LUR 群では−4.3（95%信頼区間：−4.9～−3.8）及び−0.6（95%信頼区間：−1.1～−0.1）であり、先行試験ベースラインから有意に低下（改善）し、継続長期投与試験に移行した後も低下した状態が維持された。先行試験ベースラインからの変化量は、QTP-QTP 群では−3.5（95%信頼区間：−4.3～−2.7）であり、LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との変化量の差は−0.8（95%信頼区間：−1.8～0.1、p=0.094）で、投与群間に有意な差はなかった。

表 2.7.3. 3-129　MADRS 合計スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	−6.0 (0.6)	−3.8 (0.9)
	変化量	95% CI	−7.2, −4.8	−5.6, −2.1
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	−2.2 (1.1)	
	変化量の差	95% CI	−4.3, −0.1	
	vs QTP-QTP	p 値	0.043	
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	0.1 (0.6)	1.3 (0.8)
	変化量	95% CI	−1.1, 1.2	−0.3, 3.0
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	−1.3 (1.0)	
	変化量の差	95% CI	−3.3, 0.7	
	vs QTP-QTP	p 値	0.216	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.5.1 引用

表 2.7.3. 3-130　PANSS 不安／抑うつ症状スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−4.3	−3.5
	変化量	SE	0.3	0.4
		95% CI	−4.9, −3.8	−4.3, −2.7
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.8	
	変化量の差	SE	0.5	
	vs QTP-QTP	95% CI	−1.8, 0.1	
		p 値	0.094	
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.6	0.2
	変化量	SE	0.2	0.4
		95% CI	−1.1, −0.1	−0.5, 0.9
	投与 12 ヵ月後	Estimate	−0.8	
	変化量の差	SE	0.4	
	vs QTP-QTP	95% CI	−1.6, 0.1	
		p 値	0.090	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
PANSS 不安／抑うつ症状スコア：G2 不安、G3 罪責感、G4 緊張、G6 抑うつ
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.3.9 引用

LTS-G237 試験について、共分散分析に基づく LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 ヵ月後 LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-131 に示した。

投与 12 ヵ月後 LOCF の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（LS mean、以下同様）のルラシドン群とリスペリドン群との変化量の差は 1.5（95%信頼区間：0.4～2.6、p=0.006）であった。また、同様の解析をベースラインの MADRS 合計スコアが 12 を超える患者（ルラシドン群の ITT 410 名中 77 名及びリスペリドン群の ITT 198 名中 45 名）を対象として実施した結果、投与 12 ヵ月後 LOCF の MADRS 合計スコアの変化量は、ルラシドン群で−4.0（95%信頼区間：−6.1～−1.9）、リスペリドン群で−7.2（95%信頼区間：−10.1～−4.4）であった。投与 12 ヵ月後 LOCF の MADRS 合計スコアの低下（改善）は、ルラシドン群よりもリスペリドン群で大きかったものの、ルラシドン群とリスペリドン群との変化量の差は 3.2（95%信頼区間：−0.3～6.7、p=0.072）であり有意な差はなかった（5.3.5.1.8

項 Table 14.1.2.4.4）。

表 2.7.3. 3-131　MADRS 合計スコア（海外実薬対照長期投与試験：LOCF）

試験		LTS-G237	
群		LUR	RIS
		40-120 mg	2-6 mg
		N=410	N=198
	n	380	176
ベースライン	Mean (SD)	7.3 (6.8)	7.8 (6.9)
投与終了時	Mean (SD)	7.5 (7.6)	6.3 (6.6)
変化量	LS Mean	0.1	−1.4
	SE	0.3	0.5
	95% CI	−0.5, 0.7	−2.3, −0.5
変化量の差	LS Mean	1.5	
vs RIS	SE	0.6	
	95% CI	0.4, 2.6	
	p 値	0.006	

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。
投与終了時：投与 12 ヵ月後 LOCF
5.3.5.1.08 Table 25 引用

P3E-G229、P3E-G231 及び LTSE-G237 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-132 に示した。

P3E-G229 試験では投与 24 ヵ月後 LOCF の MADRS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−2.7 ± 9.2（95%信頼区間：−5.2～−0.3）及び−3.5 ± 7.9（95%信頼区間：−4.7～−2.3）で PLA-LUR 群の継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 2.5 ± 8.8（95%信頼区間：0.2～4.9）であった。

P3E-G231 試験では、投与 8 ヵ月後 LOCF の MADRS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は、PLA-LUR 群及び LUR-LUR 群でそれぞれ−3.1 ± 8.5（95%信頼区間：−5.4～−0.8）及び−4.1 ± 8.2（95%信頼区間：−5.7～−2.6）で、PLA-LUR 群の継続長期投与試験ベースラインからの変化量は 0.6 ± 8.6（95%信頼区間：−1.7～2.9）であった。

LTSE-G237 試験の LUR-LUR 群では、投与 18 ヵ月後 LOCF の MADRS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は−1.5 ± 6.2（95%信頼区間：−2.6～−0.4）であった。

SWTE-G290 試験の CDSS の結果を表 2.7.3. 6-34 に示した。

表 2.7.3. 3-132　MADRS 合計スコア（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			P3E-G229		P3E-G231		LTSE-G237
群			PLA-LUR	LUR-LUR	PLA-LUR	LUR-LUR	LUR-LUR
			40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
			N=59	N=191	N=62	N=115	N=136
		n	56	179	55	106	134
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	ベースライン	Mean (SD)	11.4 (6.1)	10.5 (6.8)	9.8 (5.4)	10.6 (7.3)	6.8 (6.8)
	投与終了時	Mean (SD)	8.7 (8.5)	7.0 (7.0)	6.7 (7.5)	6.4 (7.7)	5.3 (5.9)
	変化量	Mean (SD)	−2.7 (9.2)	−3.5 (7.9)	−3.1 (8.5)	−4.1 (8.2)	−1.5 (6.2)
		95% CI	−5.2, −0.3	−4.7, −2.3	−5.4, −0.8	−5.7, −2.6	−2.6, −0.4
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	ベースライン	Mean (SD)	6.1 (5.1)	6.1 (5.3)	6.1 (5.5)	4.9 (4.7)	5.1 (5.6)
	投与終了時	Mean (SD)	8.7 (8.5)	7.0 (7.0)	6.7 (7.5)	6.4 (7.7)	5.3 (5.9)
	変化量	Mean (SD)	2.5 (8.8)	0.8 (7.0)	0.6 (8.6)	1.6 (6.4)	0.2 (4.7)
		95% CI	0.2, 4.9	−0.2, 1.9	−1.7, 2.9	0.3, 2.8	−0.6, 1.0

LUR：ルラシドン、PLA：プラセボ
解析対象集団：安全性解析対象集団
先行試験ベースライン：先行試験（それぞれ P3-G229、P3-G231 及び LTS-G237 試験）のランダム化実施日当日又はそれ以前の最終測定時
継続長期投与試験ベースライン：継続長期投与試験の投与開始日より前の最終測定時
投与終了時（それぞれ投与 24 ヵ月後 LOCF、投与 8 ヵ月後 LOCF 及び投与 18 ヵ月後 LOCF）：継続長期投与試験の投与完了後又は投与中止後から 7 日以内のベースライン以降の最終測定時
LTSE-G237 試験のベースラインからの変化量の 95% CI は、ベースラインからの変化量の Mean での t-分布による一標本の区間。
5.3.5.2.04 Table 20；5.3.5.2.05 Table 20；5.3.5.2.06 Table 21 引用

3.2.3　患者の Quality of Life（QOL）に対する効果

(1)　短期投与試験

国内試験

P3-J066 試験では、患者の Quality of Life（QOL）に対する効果を EQ-5D-3L を用いて評価した。共分散分析に基づく LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の EQ-5D-3L 効用値のベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-133 に示した。

投与 6 週後 LOCF の EQ-5D-3L 効用値のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は 0.02（95%信頼区間：−0.01～0.04、p=0.228）であり、有意ではなかった。

表 2.7.3. 3-133　EQ-5D-3L 効用値（国内プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P3-J066	
群		Placebo	LUR 40 mg
		N=233	N=245
n		233	245
ベースライン	Mean	0.8209	0.7923
	SD	0.17161	0.18968
投与終了時	n	222	239
	Mean	0.8499	0.8571
	SD	0.17809	0.15831
変化量	LS mean	0.03	0.05
	SE	0.010	0.010
変化量の差	LS mean		0.02
vs Placebo	SE		0.013
	95% CI		−0.01, 0.04
	Between-group effect size		0.11
	p 値		0.228

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。
投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.17 Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2 引用

海外試験

海外短期投与試験のうち、P3-G233 及び SWT-G289 試験では、患者の QOL に対する効果について、以下の評価項目を用いて副次的に評価した。本項では特に、患者の主観的健康感（健康であると感じる：sense of well-being）を評価する QWB-SA（P3-G233 試験）と、治療（抗精神病薬による）に対する満足感（satisfied/dissatisfied）を評価する MSQ（P3-G233 及び SWT-G289 試験）を検討した。

P3-G233 試験について、共分散分析に基づく、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の QWB-SA 及び MSQ のベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-134 に示した。

投与 6 週後 LOCF の QWB-SA のベースラインからの変化量（LS Mean、以下同様）は、プラセボ群で 0.631（95%信頼区間：0.602～0.660）、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ 0.672（95%信頼区間：0.643～0.701）及び 0.710（95%信頼区間：0.681～0.739）、クエチアピン XR 群で 0.711（95%信頼区間：0.681～0.741）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ 0.041（95%信頼区間：0.000～0.082、p=0.049）及び 0.079（95%信頼区間：0.038～0.120、p<0.001）、クエチアピン XR 群で 0.080（95%信頼区間：0.038～0.122、p<0.001）で、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群並びにクエチアピン XR 群では、プラセボ群と比較して、患者の主観的健康感（sense of well-being）が全般的に改善したことが示された。

投与 6 週後 LOCF の MSQ のベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.7（95%信頼区間：0.4～1.0）、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ 1.5（95%信頼区間：1.2～1.8）及び 1.6（95%信頼区間：1.3～1.9）、クエチアピン XR 群で 1.8（95%信頼区間：1.5～2.1）であった。プラセボ群との変化量の差は、ルラシドン 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ 0.8（95%信頼区間：0.4～1.2、p<0.001）及び 0.9（95%信頼区間：0.5～1.3、p<0.001）、クエチアピン XR 群で 1.1（95%信頼区間：0.7～1.5、p<0.001）であった。ベースラインの MSQ はいずれの群も 3.3～3.5 で、抗精神病薬（前治療薬）に対する満足感は「3. やや不満」～「4. 不満とも満足ともいえない」の範囲内であった。これに対し、投与 6 週後 LOCF の MSQ はいずれの群も改善し、改善の程度はルラシドン 80 及び 160 mg/日群並びにクエチアピン XR 群でより大きく、それぞれ 4.9 ± 1.4（Mean ±SD）、5.1 ± 1.3 及び 5.2 ± 1.4 とほぼ「5. やや満足」まで改善したことが示された。

表 2.7.3. 3-134　QWB-SA 及び MSQ（海外第 3 相プラセボ対照短期投与試験：LOCF）

試験		P3-G233							
評価スケール		QWB-SA				MSQ			
群		Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg	Placebo	LUR 80 mg	LUR 160 mg	QTP 600 mg
		N=120	N=125	N=121	N=116	N=120	N=125	N=121	N=116
	n	107	111	107	104	113	116	111	110
ベースライン	Mean	0.581	0.574	0.561	0.580	3.5	3.3	3.4	3.5
	SD	0.190	0.209	0.188	0.182	1.2	1.3	1.2	1.1
投与終了時	Mean	0.630	0.669	0.703	0.708	4.1	4.9	5.1	5.2
	SD	0.198	0.211	0.186	0.186	1.6	1.4	1.3	1.4
変化量	LS mean	0.631	0.672	0.710	0.711	0.7	1.5	1.6	1.8
	SE	0.015	0.015	0.015	0.015	0.2	0.1	0.2	0.2
	95% CI	0.602, 0.660	0.643, 0.701	0.681, 0.739	0.681, 0.741	0.4, 1.0	1.2, 1.8	1.3, 1.9	1.5, 2.1
変化量の差	LS mean		0.041	0.079	0.080		0.8	0.9	1.1
vs Placebo	SE		0.021	0.021	0.021		0.2	0.2	0.2
	95% CI		0.000, 0.082	0.038, 0.120	0.038, 0.122		0.4, 1.2	0.5, 1.3	0.7, 1.5
	p 値		0.049	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
施設、ベースライン値、投与群を因子とした共分散分析。投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.06 Table 14.2.6、Table 14.2.9.1 引用

SWT-G289 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 6 週後 LOCF）の MSQ のベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-135 に示した。

SWT-G289 試験の全ルラシドン群では、投与 6 週後 LOCF の MSQ のベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は 1.0 ± 1.9 であった。また、投与開始後 2 週間の用法・用量であるルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群の投与 6 週後 LOCF の MSQ のベースラインからの変化量は、それぞれ 1.1 ± 2.0、0.7 ± 2.0 及び 1.2 ± 1.7 であった。全ルラシドン群のベースラインの MSQ は 4.2 ± 1.4 であり、抗精神病薬（前治療薬）に対する満足感は「4. 不満とも満足ともいえない」～「5. やや満足」の範囲内であったのに対し、投与 6 週後 LOCF では 5.3 ± 1.4 で、抗精神病薬（治験薬）に対する満足感は「5. やや満足」～「6. 満足」の範囲内へと改善したことが示された。

表 2.7.3. 3-135　MSQ（その他の海外短期投与試験：LOCF）

試験		SWT-G289			
群		LUR 40/40	LUR 40/80	LUR 80/80	ALL-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=69	N=85	N=81	N=235
ベースライン	n	66	81	72	219
	Mean	4.3	4.2	4.2	4.2
	SD	1.5	1.3	1.5	1.4
投与終了時	n	66	81	72	219
	Mean	5.5	5.0	5.4	5.3
	SD	1.3	1.6	1.3	1.4
変化量	n	66	81	71	218
	Mean	1.1	0.7	1.2	1.0
	SD	2.0	2.0	1.7	1.9
	Min, Max	−4, 6	−5, 4	−3, 5	−5, 6

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 6 週後 LOCF
5.3.5.1.14 Table 14.2.7.3 引用

(2) 長期投与試験

国内試験

P3-J067 試験では、患者の QOL に対する効果を EQ-5D-3L を用いて評価した。LOCF 法を用いた投与終了時（投与 12 週後 LOCF）の EQ-5D-3L 効用値のベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-136 に示した。

投与 12 週後 LOCF の EQ-5D-3L 効用値の先行試験及び継続投与試験ベースラインからの変化量（Mean±SD）はそれぞれ 0.0973±0.19048 及び 0.0278±0.14089 であった。

表 2.7.3. 3-136　EQ-5D-3L 効用値（国内継続長期投与試験：LOCF）

試験		P3-J067
群		LUR
		40-80 mg
		N=287
	n	287
先行試験ベースライン	Mean	0.8108
	SD	0.17681
継続試験ベースライン	Mean	0.8797
	SD	0.13677
	n	271
投与終了時	Mean	0.9056
	SD	0.14212
先行試験ベースラインからの変化量	Mean	0.0973
	SD	0.19048
	Min, Max	−0.678, 0.869
継続試験ベースラインからの変化量	Mean	0.0278
	SD	0.14089
	Min, Max	−0.670, 0.791

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
投与終了時：投与 12 週後
5.3.5.2.11 Table 14.2.2.1 引用

海外試験

P3E-G234 試験について、MMRM 法に基づく投与終了時（投与 12 ヵ月後）の QWB-SA の継続長期投与試験ベースラインからの変化量及び MSQ の先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-137 に示した。なお、P3E-G234 試験では、先行試験（P3-G233 試験）のベースライン評価を規定の入院期間中に実施しており、入院が被験者の QWB-SA への回答に影響する可能性あるため、QWB-SA については、継続長期投与試験ベースラインからの変化量のみに基づいて解析した。

投与 12 ヵ月後の QWB-SA の継続長期投与試験ベースラインからの変化量（Estimate、以下同様）は、LUR-LUR 群及び QTP-QTP 群でそれぞれ 0.065（95%信頼区間：0.034～0.096）及び 0.037（95%信頼区間：−0.008～0.082）であった。また、投与 12 ヵ月後の MSQ の先行試験ベースラインからの変化量は、LUR-LUR 群及び QTP-QTP 群それぞれ 1.8（95%信頼区間：1.5～2.1）、1.8（95%信頼区間：1.4～2.3）で両群とも上昇した。

表 2.7.3. 3-137　QWB-SA 及び MSQ（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234			
評価スケール			QWB-SA		MSQ	
群			LUR-LUR	QTP-QTP	LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg	40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72	N=132	N=72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	解析被験者数	n	-	-	103	61
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	-	-	1.8 (0.2)	1.8 (0.2)
	変化量	95% CI	-	-	1.5, 2.1	1.4, 2.3
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	-		−0.1 (0.3)	
	変化量の差	95% CI	-		−0.6, 0.4	
	vs QTP-QTP	p 値	-		0.729	
投与終了時 vs 継続長期投与試験ベースライン	解析被験者数	n	125	70	122	65
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	0.065 (0.016)	0.037 (0.023)	−0.4 (0.1)	−0.4 (0.2)
	変化量	95% CI	0.034, 0.096	−0.008, 0.082	−0.7, −0.2	−0.8, −0.0
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	0.028 (0.027)		−0.0 (0.2)	
	変化量の差	95% CI	−0.026, 0.083		−0.5, 0.4	
	vs QTP-QTP	p 値	0.308		0.879	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）、-：該当なし
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
P3E-G234 試験の QWB-SA については、継続長期投与試験ベースラインからの変化量のみに基づいて解析した。
P3E-G234 試験の投与期間 12 ヵ月間には、先行の P3-G233 試験の投与期間 6 週間を含まず。
5.3.5.1.07 Table 14.2.8.1、Table 14.2.10.1 引用

SWTE-G290 試験について、LOCF 法を用いた投与終了時（投与 30 週後 LOCF）の MSQ の先行試験ベースライン又は継続長期投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-138 に示した。

投与 30 週後 LOCF の MSQ の先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は 1.1 ± 2.0 であり、継続長期投与試験ベースラインからの変化量は−0.3 ± 1.5 であり、抗精神病薬（ルラシドン）に対する満足感は、先行試験ベースライン（前治療薬）と比較して改善した。

表 2.7.3. 3-138　MSQ（その他の海外長期投与試験：LOCF）

試験			SWTE-G290
群			LUR
			40-120 mg
			N=144
投与終了時		n	143
vs 先行試験ベースライン	ベースライン	Mean	4.2
		SD	1.5
	投与終了時	Mean	5.3
		SD	1.4
	変化量	Mean	1.1
		SD	2.0
		Min, Max	−3, 6
投与終了時		n	144
vs 継続長期投与試験ベースライン	ベースライン	Mean	5.6
		SD	1.1
	投与終了時	Mean	5.3
		SD	1.4
	変化量	Mean	−0.3
		SD	1.5
		Min, Max	−4, 5

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
先行試験ベースライン：先行試験（SWT-G289 試験）の治験薬投与前の最終測定時。Day 1 ベースライン値が欠測で、スクリーニング値が測定されている場合は、スクリーニング値で補完した。
継続長期投与試験ベースライン：先行試験ベースライン以降かつ先行試験の最終投与前の最終測定時。
投与終了時（投与 30 週後 LOCF）：ベースライン以降の最終測定時。
5.3.5.2.08 End-of-text Table 14.2.7.3.1、End-of-text Table 14.2.7.3.2 引用

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　実施国

P3-J056 試験は、日本、台湾、韓国及びマレーシアを実施国とした国際共同試験であった。mITT での実施国別 PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3. 3-139 に示した。

日本での投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、ルラシドン 40 mg/日及び 80 mg/日群でそれぞれ−15.6 及び−11.5 であり、プラセボ群の−11.3 より低下した。これは全体と同様の傾向であった（表 2.7.3. 3-47）。投与 6 週後の PANSS 合計スコアは、いずれの実施国でもルラシドン群でプラセボ群より低下した。実施国により低下の程度には大小があったものの、MMRM 法に基づく解析では投与群と実施国の交互作用は認められなかった（p=0.318）。

P3-J066 試験は、日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナを実施国とした国際共同試験であった。投与群ごとの被験者が 10 名以上の日本、ルーマニア、ロシア、ウクライナでの実施国別 PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3. 3-140 に示した。

日本での投与 6 週後の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、ルラシドン 40 mg/日群で−13.7 であり、プラセボ群の−6.8 より低下した。これは全体と同様の傾向であった（表 2.7.3. 3-48）。投与 6 週後の PANSS 合計スコアは、いずれの実施国でもルラシドン群でプラセボ群より低下した。実施国により低下の程度には大小があったものの、MMRM 法に基づく解析では投与群と実施国の交互作用は認められなかった（p=0.836）。

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

表 2.7.3. 3-139　実施国別 PANSS 合計スコア変化量（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056 試験			
群			Placebo	LUR	LUR
		p 値		40 mg	80 mg
日本					
解析被験者数	n		60	62	66
投与 6 週後変化量	Estimate		−11.3	−15.6	−11.5
	SE		2.55	2.57	2.51
変化量の差	Estimate			−4.3	−0.1
vs Placebo	SE			3.63	3.58
	95% CI			−11.45, 2.85	−7.19, 6.90
韓国					
解析被験者数	n		43	43	42
投与 6 週後変化量	Estimate		−12.5	−13.0	−13.2

	SE	3.06	3.11	3.13
変化量の差	Estimate		−0.5	−0.7
vs Placebo	SE		4.33	4.35
	95% CI		−8.98, 8.06	−9.25, 7.87
台湾				
解析被験者数	n	19	19	21
投与 6 週後変化量	Estimate	−18.0	−26.6	−25.8
	SE	4.65	4.69	4.38
変化量の差	Estimate		−8.5	−7.8
vs Placebo	SE		6.46	6.26
	95% CI		−21.25, 4.16	−20.11, 4.52
マレーシア				
解析被験者数	n	20	21	23
投与 6 週後変化量	Estimate	−16.8	−27.7	−33.7
	SE	4.69	4.24	4.10
変化量の差	Estimate		−10.8	−16.9
vs Placebo	SE		6.29	6.18
	95% CI		−23.22, 1.53	−29.05, −4.73
実施国と投与群の交互作用		0.318		

LUR：ルラシドン
解析対象集団：mITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、ベースライン値、投与群、サブグループ、投与群と評価時期の交互作用、投与群とサブグループの交互作用、評価時期とサブグループの交互作用、及びサブグループごとの投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.02 Table 14.2.7.1.pre 引用

表 2.7.3. 3-140　実施国別 PANSS 合計スコア変化量（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066 試験	
群		Placebo	LUR
	p 値		40 mg
日本			
解析被験者数	n	49	58
投与 6 週後変化量	Estimate	−6.8	−13.7
	SE	2.59	2.38
変化量の差	Estimate		−6.8
vs Placebo	SE		3.52
	95% CI		−13.7, 0.1
ルーマニア			

解析被験者数	n	11	12
投与 6 週後変化量	Estimate	−12.9	−13.2
	SE	6.14	5.32
変化量の差	Estimate		−0.3
vs Placebo	SE		8.13
	95% CI		−16.2, 15.7
ロシア			
解析被験者数	n	75	71
投与 6 週後変化量	Estimate	−12.8	−18.9
	SE	1.98	1.99
変化量の差	Estimate		−6.1
vs Placebo	SE		2.80
	95% CI		−11.6, −0.6
ウクライナ			
解析被験者数	n	94	99
投与 6 週後変化量	Estimate	−15.3	−23.6
	SE	1.82	1.72
変化量の差	Estimate		−8.2
vs Placebo	SE		2.51
	95% CI		−13.2, −3.3
実施国と投与群の交互作用	0.836		

LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、ベースライン値、投与群、サブグループ、投与群と評価時期の交互作用、投与群とサブグループの交互作用、評価時期とサブグループの交互作用、及びサブグループごとの投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.17 Table 14.2.1.2.1 引用

3.3.2　背景因子

国内試験

P3-J056 試験の mITT について、各背景因子［年齢（高齢者/非高齢者）、性別、病型（DSM-IV-TR）、罹病期間、PANSS 合計スコアのベースライン値、前治療抗精神病薬の有無］により部分集団解析を行った結果を表 2.7.3. 3-141 に示した。

投与 6 週後の PANSS 合計スコアはいずれの部分集団でもルラシドン群でプラセボ群より低下した。投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差には、いずれの背景因子でも投与群との交互作用は認められなかった。

表 2.7.3. 3-141　背景因子別 PANSS 合計スコア変化量（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J056					
		投与 6 週後 PANSS 合計スコアの変化量 a)			プラセボとの群間差 [95%信頼区間] a)		背景因子と投与群の交互作用
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	
年齢（歳）	< 65	−13.0±1.79 (134)	−17.7±1.79 (136)	−17.0±1.76 (139)	−4.7 [−9.64, 0.24]	−4.0 [−8.93, 0.89]	
	≥ 65	−14.3±7.48 (8)	−19.7±6.95 (9)	−20.3±5.80 (13)	−5.3 [−25.20, 14.55]	−6.0 [−24.38, 12.40]	0.923
性別	男性	−14.4±2.25 (84)	−18.9±2.30 (80)	−16.4±2.36 (79)	−4.5 [−10.79, 1.83]	−2.0 [−8.40, 4.39]	
	女性	−11.3±2.74 (58)	−16.5±2.63 (65)	−18.4±2.40 (73)	−5.2 [−12.65, 2.20]	−7.1 [−14.23, 0.03]	0.327
病型（DSM-IV-TR）	妄想型	−13.0±2.07 (100)	−18.2±2.04 (106)	−18.3±1.97 (113)	−5.2 [−10.92, 0.47]	−5.2 [−10.83, 0.36]	
	鑑別不能型	−13.4±3.94 (31)	−17.3±4.45 (23)	−15.7±3.85 (29)	−3.9 [−15.47, 7.67]	−2.3 [−13.13, 8.44]	
	解体型	−13.0±6.01 (11)	−16.6±5.13 (16)	−10.1±6.99 (10)	−3.6 [−19.08, 11.88]	2.9 [−15.18, 21.05]	0.926
罹病期間（年）	< 1	−15.0±6.70 (9)	−23.2±10.30 (4)	−25.8±8.19 (6)	−8.2 [−32.40, 16.02]	−10.8 [−31.66, 10.02]	
	≥ 1 to < 5	−18.8±3.73 (29)	−19.6±3.58 (35)	−22.7±3.75 (28)	−0.9 [−10.97, 9.24]	−4.0 [−14.32, 6.35]	
	≥ 5 to < 10	−14.0±4.49 (23)	−24.7±3.57 (32)	−14.6±3.97 (28)	−10.8 [−22.02, 0.47]	−0.6 [−12.38, 11.15]	
	≥ 10	−10.9±2.32 (80)	−13.0±2.45 (72)	−15.8±2.20 (90)	−2.1 [−8.68, 4.52]	−4.9 [−11.16, 1.38]	0.625
ベースラインの PANSS 合計スコア	≥ 80 to < 100	−12.5±2.53 (74)	−14.8±2.68 (71)	−16.3±2.57 (76)	−2.3 [−9.03, 4.43]	−3.8 [−10.35, 2.66]	
	≥ 100 to < 120	−14.1±3.09 (49)	−21.9±2.75 (56)	−16.6±2.79 (57)	−7.8 [−15.77, 0.08]	−2.5 [−10.59, 5.52]	
	≥ 120	−13.3±4.91 (19)	−15.6±5.53 (18)	−24.8±5.44 (19)	−2.3 [−15.27, 10.70]	−11.5 [−24.36, 1.35]	0.615
前治療抗精神病薬の有無	あり	−11.9±2.03 (105)	−16.8±1.90 (118)	−15.5±1.87 (122)	−4.9 [−10.36, 0.51]	−3.6 [−9.03, 1.75]	
	なし	−16.8±3.30 (37)	−22.6±4.00 (27)	−24.8±3.86 (30)	−5.8 [−16.01, 4.32]	−8.0 [−17.92, 1.85]	0.877

LUR：ルラシドン、解析対象集団：mITT

Estimate±SE (n)

a) Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、ベースライン値、投与群、サブグループ、投与群と評価時期の交互作用、投与群とサブグループの交互作用、評価時期とサブグループの交互作用、及びサブグループごとの投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。

5.3.5.1.02 Table 14.2.9.1.pre、Table 14.2.9.2.pre、Table 14.2.9.3.1.pre、Table 14.2.9.4.pre、Table 14.2.9.5.pre、Table 14.2.9.11.pre 引用

P3-J066 試験について、各背景因子［年齢（高齢者/非高齢者）、性別、病型（DSM-IV-TR）、罹病期間、PANSS 合計スコアのベースライン値、前治療抗精神病薬の有無］により部分集団解析を行った結果を表 2.7.3. 3-142 に示した。なお、65 歳以上の被験者は 10 名のみ（プラセボ群 4 名、ルラシドン 40 mg/日群 6 名）であったため、55 歳以上を高齢者、55 歳未満を非高齢者とする解析結果を示した。

投与 6 週後の PANSS 合計スコアは、鑑別不能型ではルラシドン群よりプラセボ群で低下したが、鑑別不能型の被験者割合は 3.7～5.2%と低かったことから病型の違いによる影響は明確でなかった。その他の部分集団では PANSS 合計スコアはルラシドン群でプラセボ群より低下した。

投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差に男性と女性で違いがみられ、MMRM 法に基づく解析で投与群と性別の交互作用が認められたものの（p=0.016）、その他の背景因子には投与群との交互作用は認められなかった。

表 2.7.3. 3-142　背景因子別 PANSS 合計スコア変化量（国内プラセボ対照短期投与試験：MMRM）

試験		P3-J066			
		投与 6 週後 PANSS 合計スコアの変化量 [a)]		プラセボとの群間差 [95%信頼区間] [a)]	背景因子と投与群の交互作用
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 40 mg	
年齢（歳）	< 55	−13.0±1.26 (208)	−19.6±1.22 (212)	−6.6 [−10.1, −3.2]	
	≥ 55	−10.5±3.51 (25)	−19.0±3.04 (33)	−8.5 [−17.7, 0.6]	0.760
性別	男性	−16.2±1.63 (120)	−19.1±1.63 (119)	−2.9 [−7.5, 1.6]	
	女性	−9.1±1.70 (113)	−20.0±1.55 (126)	−10.9 [−15.4, −6.4]	0.016
病型（DSM-IV-TR）	妄想型	−12.9±1.25 (212)	−19.8±1.16 (229)	−6.8 [−10.2, −3.5]	
	鑑別不能型	−19.4±4.82 (12)	−16.7±6.19 (9)	2.7 [−12.7, 18.1]	
	解体型	−0.2±5.84 (9)	−17.1±6.56 (7)	−16.9 [−34.2, 0.3]	0.147
罹病期間（年）	< 5	−12.9±2.39 (53)	−23.3±2.35 (55)	−10.5 [−17.1, −3.9]	
	≥ 5 to < 10	−8.4±3.02 (40)	−25.7±3.09 (33)	−17.3 [−25.8, −8.8]	
	≥ 10 to < 20	−13.1±2.41 (53)	−18.5±2.31 (56)	−5.4 [−12.0, 1.2]	
	≥ 20	−17.2±4.26 (20)	−20.9±3.55 (22)	−3.8 [−14.7, 7.1]	0.074
ベースラインの PANSS 合計スコア	< 101	−11.6±1.76 (116)	−16.7±1.71 (116)	−5.0 [−9.6, −0.5]	
	≥ 101	−14.0±1.77 (117)	−22.3±1.67 (129)	−8.3 [−12.8, −3.8]	0.677
前治療抗精神病薬の有無	あり	−13.2±1.21 (223)	−19.9±1.15 (232)	−6.8 [−10.1, −3.5]	
	なし	−4.6±5.51 (10)	−12.5±5.20 (13)	−7.9 [−22.8, 7.0]	0.760

LUR：ルラシドン、解析対象集団：ITT

Estimate±SE (n)

a) Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期、ベースライン値、投与群、サブグループ、投与群と評価時期の交互作用、投与群とサブグループの交互作用、評価時期とサブグループの交互作用、及びサブグループごとの投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。

5.3.5.1.17 Table 14.2.1.2.1 引用

海外試験

海外第 3 相試験（P3-G229 試験、P3-G231 試験及び P3-G233 試験）併合での LOCF 法に基づく投与 6 週後（投与 6 週後 LOCF）の PANSS 合計スコアの変化量について、各背景因子［年齢（高齢者/非高齢者）、性別、病型、罹病期間、PANSS 合計スコアのベースライン値］により部分集団解析を行った結果を表 2.7.3. 3-143 に示した。なお、65 歳以上の被験者は 4 名のみ（P3-G229 試験 2 名、P3-G231 試験 1 名、P3-G233 試験 1 名）であったため、55 歳以上を高齢者、55 歳未満を非高齢者として解析した。また、病型（DSM-IV）のうち解体型の被験者は、P3-G229 試験で 11 名、P3-G231 試験で 18 名、P3-G233 試験で 3 名と少数だったため解析は行わなかった。

部分集団解析の結果、投与 6 週後 LOCF の PANSS 合計スコアの変化量には、検討した各背景因子による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3. 3-143　背景因子別 PANSS 合計スコア変化量（海外 P3-G229、P3-G231、P3-G233 試験併合：LOCF）

		投与 6 週後 PANSS 合計スコアの変化量 a)			プラセボとの群間差 [95%信頼区間] a)	
群		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg
年齢（歳）	< 55	−12.3±1.0 (338)	−18.6±1.4 (223)	−21.7±1.3 (231)	−6.3 [−9.6, −3.0]	−9.4 [−12.6, −6.2]
	≥ 55	−15.4±5.3 (20)	−20.2±6.2 (16)	−20.1±6.5 (12)	−4.8 [−23.0, 13.3]	−4.7 [−23.0, 13.5]
性別	男性	−12.0±1.2 (254)	−17.9±1.6 (173)	−22.3±1.6 (171)	−5.9 [−9.6, −2.2]	−10.3 [−14.1, −6.5]
	女性	−13.7±2.1 (104)	−19.9±2.8 (66)	−20.9±2.6 (72)	−6.3 [−13.4, 0.8]	−7.2 [−13.6, −0.9]
病型（DSM-IV-TR）	妄想型	−14.0±1.1 (318)	−18.9±1.4 (213)	−21.9±1.4 (219)	−4.9 [−8.3, −1.5]	−7.9 [−11.2, −4.6]
	鑑別不能型	−7.6±4.6 (28)	−22.1±5.6 (21)	−25.3±5.6 (19)	−14.5 [−28.7, −0.4]	−17.7 [−31.9, −3.6]
罹病期間（年）	< 11	−12.0±1.5 (186)	−18.9±2.1 (109)	−24.0±1.9 (123)	−6.9 [−12.0, −1.9]	−12.0 [−16.6, −7.4]
	≥ 11	−14.3±1.5 (172)	−19.7±1.9 (130)	−19.9±1.9 (120)	−5.4 [−10.0, −0.8]	−5.6 [−10.2, −1.1]
ベースラインの PANSS 合計スコア	< 94	−12.6±1.4 (167)	−14.9±1.9 (107)	−18.7±1.8 (106)	−2.3 [−6.7, 2.1]	−6.1 [−10.5, −1.7]
	≥ 94	−12.3±1.6 (191)	−20.7±2.0 (132)	−21.6±2.0 (137)	−8.3 [−13.1, −3.5]	−9.2 [−13.9, −4.6]

LUR：ルラシドン、解析対象集団：ITT

LS Mean±SE (n)

a)　投与群、試験及び施設を固定因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づく

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 用法

国内反復投与試験の MD-JP13 試験で血清中ルラシドン未変化体の $t_{1/2}$ が約 29 時間であったこと（2.7.2.2.2.1.2 項）、国内食事の影響試験（FE-JP12 試験）で C_{max} 及び AUC_{0-48} は空腹時投与に比べ食後投与時に有意に高値であったことから（2.7.2.2.2.4.1.1 項）、ルラシドンの統合失調症及び双極性障害に対する有効性を検討したすべての試験で、用法は 1 日 1 回食後経口投与とした（2.7.3.1.2.3 項）。その結果、ルラシドンの用法を「1 日 1 回食後投与」とした。

4.2 用量

4.2.1 ルラシドンの日本人統合失調症患者での有効性

ルラシドン 40、80、120 及び 160 mg/日のプラセボに対する優越性は海外第 3 相試験で検証されており、40～120 mg/日の有効性は同程度である。P3-J056 試験では、mITT での投与 6 週後の PANSS 合計スコアは、40 mg/日群では p 値は有意水準と等しくプラセボに対して改善が認められ、80 mg/日群ではプラセボに対する改善傾向が認められた。開鍵後に ITT で行った追加解析では投与 6 週後の PANSS 合計スコアは、ルラシドン 40 及び 80 mg/日群共にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。対象被験者を海外第 3 相試験に近似させた P3-J066 試験で、ルラシドン 40 mg/日の日本人を含む統合失調症患者での有効性が検証され、40 mg/日のエフェクトサイズ（0.410）は、P3-J056 試験のエフェクトサイズ（0.248）より大きくなり、海外第 3 相試験で有効性が検証された 40 及び 80 mg/日のエフェクトサイズ（0.359～0.644）と同程度であった（表 2.7.3. 4-1）。また、日本人集団の結果は全体集団と同様の傾向を示した。

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

以上を総合的に検討し、ルラシドンの有効性及び安全性に影響する内因性民族的要因と外因性民族的要因の差異がないことを踏まえると、日本人統合失調症患者でルラシドン 40 及び 80 mg/日は有効であると考える。

表 2.7.3. 4-1　P3-J056 試験及び海外第 3 相試験のエフェクトサイズ（MMRM）

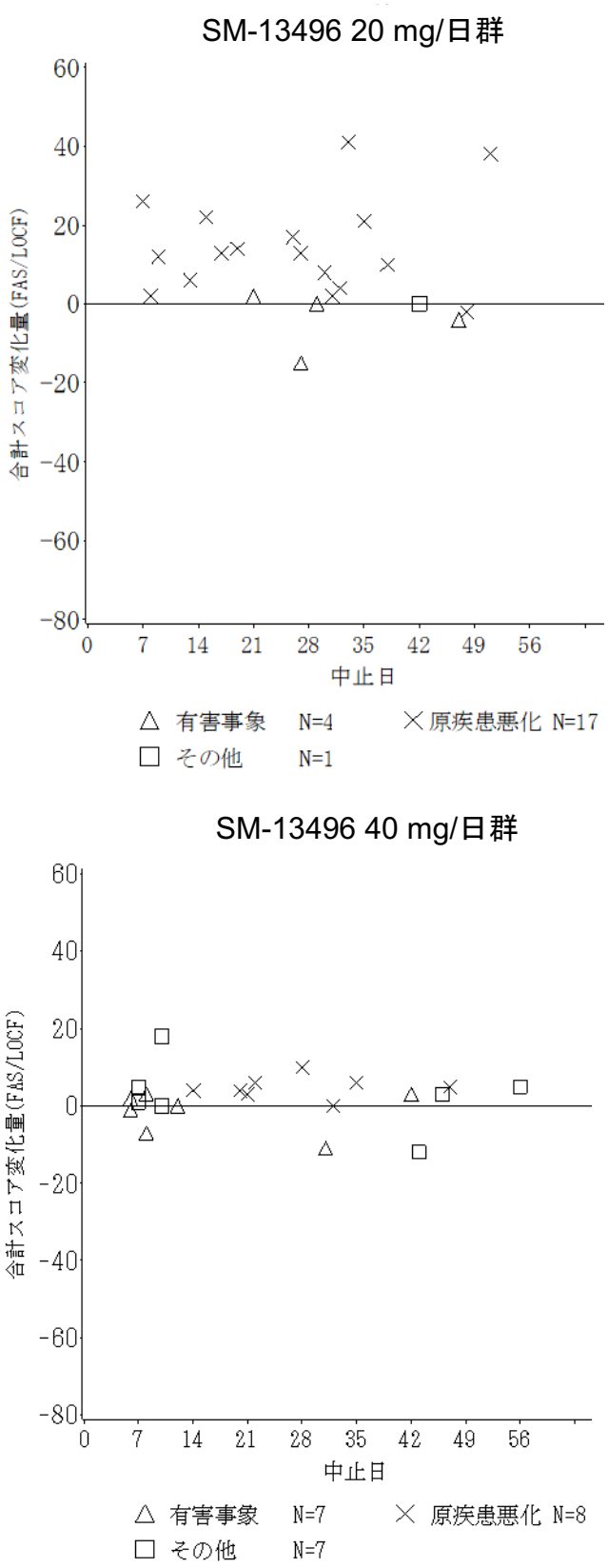
	P3-J056 試験			P3-J066 試験	P3-G229 試験	P3-G231 試験	P3-G233 試験
	全体		海外第 3 相試験に近似	全体			
解析対象集団	mITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT
ルラシドン 40 mg/日	0.248	0.301	0.365	0.410	0.119	0.494	-
ルラシドン 80 mg/日	0.219	0.251	0.333	-	0.359	-	0.644

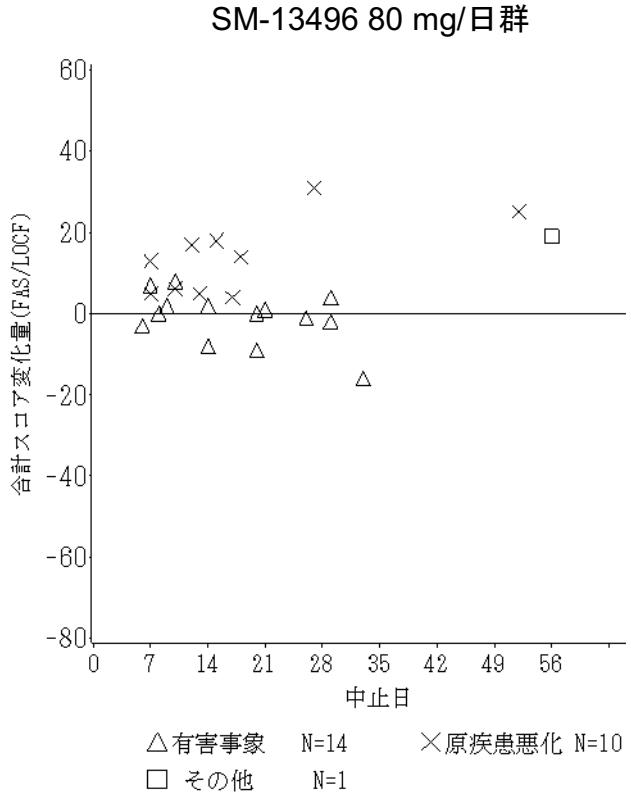
4.2.2　開始用量

ルラシドン 20、40 又は 80 mg/日を開始当初から固定用量で 8 週間投与した P2-J001 試験では、40 及び 80 mg/日群は投与 8 週後 LOCF の PANSS 合計スコアがベースラインに比べて有意に低下した一方で、20 mg/日群の有効性は確認されなかった（2.7.3.3.2.1.1.1 項）。また、ルラシドン 20 mg/日の有効性及び安全性を二重盲検、プラセボ対照で検討した LDHD-G303 試験でも、20 mg/日の有効性は検証されなかったことから（表 2.7.3. 3-54）、20 mg/日は有効用量ではないと考えた。更に、P2-J001 試験の 20 mg/日群では、投与初期及び試験全体の原疾患の悪化による中止割合が他の用量群よりも高かった（図 2.7.3. 4-1 及び表 2.7.3. 3-2）。したがって、有効用量ではない 20 mg/日を開始用量とすることは適切ではないと考えた。

また、P2-J001 試験で 80 mg/日群は投与初期の有害事象による中止割合が他の用量群よりも高かった（図 2.7.3. 4-1）。このことを受け、P3-J056 試験の 80 mg/日群では開始用量を 40 mg/日とし、1 週間後に 80 mg/日に漸増した。その結果、80 mg/日群の中止割合は 40 mg/日群とほぼ同じで、有害事象による中止割合も 40 mg/日群と同程度であった（表 2.7.3. 3-1）。したがって、80 mg/日を使用する場合でも投与初期での中止を避けるために開始用量は 40 mg/日が妥当であると考えた。

図 2.7.3. 4-1　中止時期別 PANSS 合計スコア変化量（P2-J001 試験、LOCF、FAS 集団）





解析対象集団：FAS

5.3.5.1.03 Figure 11.4-7

4.2.3　維持用量

これまでの国内試験及び海外試験で安全性上大きな問題はみられず、各用量投与時の安全性に大きな違いはなかった。一方、錐体外路症状関連の有害事象はルラシドンの投与によって発現し、用量の増加に伴い発現割合は高くなる傾向が捉えられた（2.5.5.5.6.1 項）。多くの事象は軽度又は中等度であり対処可能と考えられたものの、用量増加に伴い発現割合が高くなることから安全性に配慮して、維持用量は低用量である 40 mg/日とすることが妥当と考える。

4.2.4　最大用量

LTS-J048 試験では、増量基準を設定して 40～120 mg/日を非盲検で 52 週間投与した。増量した際の有効性を、BPRS 合計スコア変化量を用いて検討した。BPRS 評価日直前 7 日間での最頻投与量を評価時投与量と定義し、減量後のデータは除外した。増量段階の最終投与量が 80 mg/日であった被験者の BPRS 合計スコア変化量は 40 mg/日投与時（評価時投与量 40 mg/日）には−2.5 であったが 80 mg/日投与時（評価時投与量 80 mg/日）には−5.0 と、増量することによって大きくなった（表 2.7.3. 4-2）。

表 2.7.3. 4-2　増量段階のデータを用いた [a]最終投与量ごとの用量別 BPRS 合計スコア変化量（LTS-J048 試験）

	評価時投与量 [b]														
	40 mg/日			60 mg/日			80 mg/日			100 mg/日			120 mg/日		
最終投与量 [c]	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
40 mg/日	34	−3.3	6.9												
60 mg/日	25	−0.9	5.6	25	−0.8	7.4									
80 mg/日	38	−2.5	4.2	39	−4.4	6.2	44	−5.0	9.2						
100 mg/日	16	−1.0	4.8	14	−1.9	5.2	15	−1.1	8.3	16	−3.6	7.6			
120 mg/日	50	−0.2	5.6	47	−0.9	7.0	44	−0.4	9.0	36	−2.6	9.2	51	−3.0	12.6

解析対象集団：FAS
a) 減量後のデータは除外した。評価時の用量は BPRS 評価日直前 7 日間での最頻投与量（少なくとも 4 日以上の投与がある）と定義した。
b) 個々の被験者での当該用量の最も遅い時期のデータを使用した。
c) 個々の被験者での増量段階の最終投与量。

P3-J056 試験の 40 mg/日群で十分な効果が得られなかった被験者に、P3-J056 試験の継続試験である P3E-J057 試験で 80 mg/日を投与したときの有効性を検討した。P3-J056 試験の mITT で、40 mg/日群の投与 6 週後の PANSS 合計スコアがベースラインから 20%以上又は 30%以上改善しなかった被験者（ノンレスポンダー）の P3E-J057 試験でのルラシドンの効果を、最終評価時での PANSS 合計スコアの P3E-J057 試験のベースラインからの変化量で検討した。

一部異なる傾向が認められるものの、全般的に P3-J056 試験で 40 mg/日群のノンレスポンダーに P3E-J057 試験で 80 mg/日を投与すると、各投与カテゴリ（最頻、最終及び最大投与量）で 40 mg/日より 80 mg/日で P3E-J057 試験のベースラインから最終評価時の変化量が大きくなった（表 2.7.3. 4-3 及び表 2.7.3. 4-4）。

更に、P3E-J057 試験のベースラインで P3-J056 試験の主な選択基準である PANSS 合計スコアが 80 以上の被験者を明らかな精神症状を有する被験者と考え、これらの被験者の各投与カテゴリ別での最終評価時の P3E-J057 試験のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を検討した。P3-J056 試験で 40 mg/日群に割り付けられた被験者のうち各投与カテゴリで 80 mg/日だった集団は、40 mg/日だった集団と比較して最終評価時の PANSS 合計スコア変化量が大きかった（表 2.7.3. 4-5）。また、投与カテゴリが 80 mg/日だった集団の中で、最終評価時 PANSS 合計スコアの改善の程度は P3-J056 試験でルラシドン 80 mg/日群に割り付けられた被験者と比べてルラシドン 40 mg/日群に割り付けられた被験者で大きかった（表 2.7.3. 4-5）。

表 2.7.3. 4-3　P3E-J057 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量（20%ノンレスポンダー、投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J056 試験の割り付け群							
各投与カテゴリ		Overall (N=111)		Placebo (N=42)		LUR 40 mg (N=31)		LUR 80 mg (N=38)	
P3E-J057 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=39)	80 mg/日 (n=72)	40 mg/日 (n=12)	80 mg/日 (n=30)	40 mg/日 (n=15)	80 mg/日 (n=16)	40 mg/日 (n=12)	80 mg/日 (n=26)
EXT Baseline	Mean (SD)	89.1 (12.3)	103.1 (16.7)	90.8 (11.4)	104.2 (19.3)	85.9 (10.0)	106.9 (19.3)	91.4 (15.6)	99.3 (10.4)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-7.6 (13.5)	-10.4 (18.1)	-4.4 (13.5)	-12.5 (17.6)	-7.0 (13.0)	-8.5 (22.5)	-11.5 (14.2)	-9.0 (16.1)
P3E-J057 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=36)	80 mg/日 (n=75)	40 mg/日 (n=11)	80 mg/日 (n=31)	40 mg/日 (n=12)	80 mg/日 (n=19)	40 mg/日 (n=13)	80 mg/日 (n=25)
EXT Baseline	Mean (SD)	90.6 (12.8)	101.8 (17.1)	92.8 (10.5)	103.1 (19.8)	85.8 (9.7)	103.7 (19.8)	93.2 (16.4)	98.8 (10.1)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-7.6 (12.2)	-10.2 (18.4)	-6.9 (10.7)	-11.4 (18.5)	-8.3 (14.4)	-7.5 (20.7)	-7.7 (12.2)	-10.9 (16.9)
P3E-J057 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=28)	80 mg/日 (n=83)	40 mg/日 (n=9)	80 mg/日 (n=33)	40 mg/日 (n=9)	80 mg/日 (n=22)	40 mg/日 (n=10)	80 mg/日 (n=28)
EXT Baseline	Mean (SD)	90.4 (13.0)	100.8 (16.9)	92.7 (11.5)	102.5 (19.3)	87.2 (10.0)	100.7 (20.1)	91.2 (17.0)	98.9 (10.3)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-6.6 (10.5)	-10.3 (18.2)	-5.2 (5.6)	-11.6 (18.5)	-6.1 (12.4)	-8.5 (20.4)	-8.3 (12.7)	-10.4 (16.4)

LUR：ルラシドン EXT Baseline：P3E-J057 試験のベースライン（P3-J056 試験の Week 6）

解析対象集団：mITT（P3-J056 試験）、ITT（P3E-J057 試験）

表 2.7.3. 4-4　P3E-J057 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量（30%ノンレスポンダー、投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J056 試験の割り付け群							
各投与カテゴリ		Overall (N=158)		Placebo (N=56)		LUR 40 mg (N=47)		LUR 80 mg (N=55)	
P3E-J057 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=63)	80 mg/日 (n=95)	40 mg/日 (n=19)	80 mg/日 (n=37)	40 mg/日 (n=22)	80 mg/日 (n=25)	40 mg/日 (n=22)	80 mg/日 (n=33)
EXT Baseline	Mean (SD)	87.3 (13.5)	99.5 (17.0)	87.6 (12.6)	101.2 (18.7)	84.2 (11.7)	100.2 (18.8)	90.2 (15.6)	97.1 (13.5)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-6.6 (13.6)	-10.9 (17.9)	-6.1 (14.4)	-14.8 (17.2)	-5.6 (12.8)	-9.6 (18.7)	-8.1 (14.1)	-7.4 (17.8)
P3E-J057 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=56)	80 mg/日 (n=102)	40 mg/日 (n=16)	80 mg/日 (n=40)	40 mg/日 (n=17)	80 mg/日 (n=30)	40 mg/日 (n=23)	80 mg/日 (n=32)
EXT Baseline	Mean (SD)	88.1 (13.8)	98.2 (17.2)	88.7 (12.8)	99.7 (18.9)	83.2 (10.1)	98.1 (18.8)	91.2 (16.1)	96.5 (13.2)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-7.0 (13.1)	-10.3 (17.9)	-8.6 (13.1)	-13.1 (17.9)	-6.8 (14.3)	-8.3 (17.4)	-6.1 (12.6)	-8.8 (18.6)
P3E-J057 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=46)	80 mg/日 (n=112)	40 mg/日 (n=14)	80 mg/日 (n=42)	40 mg/日 (n=13)	80 mg/日 (n=34)	40 mg/日 (n=19)	80 mg/日 (n=36)
EXT Baseline	Mean (SD)	88.1 (14.0)	97.3 (17.1)	88.0 (13.5)	99.4 (18.5)	84.2 (10.6)	96.0 (18.8)	90.7 (16.2)	96.2 (13.5)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-6.6 (12.5)	-10.2 (17.7)	-7.8 (11.5)	-13.2 (18.0)	-5.2 (13.4)	-8.7 (17.2)	-6.6 (13.2)	-8.2 (17.9)

LUR：ルラシドン
EXT Baseline：P3E-J057 試験のベースライン（P3-J056 試験の Week 6）
解析対象集団：mITT（P3-J056 試験）、ITT（P3E-J057 試験）

表 2.7.3. 4-5　P3E-J057 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量

（P3E-J057 試験ベースライン PANSS 合計スコア 80 以上、投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J056 試験の割り付け群							
各投与カテゴリ		Overall (N=142)		Placebo (N=52)		LUR 40 mg (N=39)		LUR 80 mg (N=51)	
P3E-J057 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=48)	80 mg/日 (n=94)	40 mg/日 (n=14)	80 mg/日 (n=38)	40 mg/日 (n=16)	80 mg/日 (n=23)	40 mg/日 (n=18)	80 mg/日 (n=33)
EXT Baseline	Mean (SD)	93.0 (11.2)	100.4 (16.0)	94.6 (8.2)	100.9 (18.5)	90.1 (9.1)	102.6 (17.7)	94.3 (14.5)	98.2 (11.4)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-10.1 (14.6)	-10.8 (18.1)	-10.7 (10.8)	-14.1 (17.5)	-9.0 (15.1)	-11.0 (19.3)	-10.6 (17.2)	-6.8 (17.7)
P3E-J057 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=47)	80 mg/日 (n=95)	40 mg/日 (n=13)	80 mg/日 (n=39)	40 mg/日 (n=15)	80 mg/日 (n=24)	40 mg/日 (n=19)	80 mg/日 (n=32)
EXT Baseline	Mean (SD)	92.6 (11.5)	100.5 (15.8)	94.1 (8.6)	100.9 (18.2)	87.7 (6.8)	103.6 (17.0)	95.3 (14.9)	97.7 (11.1)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-8.7 (14.8)	-11.5 (17.9)	-9.8 (12.0)	-14.3 (17.0)	-8.5 (16.2)	-11.3 (18.6)	-8.0 (16.0)	-8.2 (18.5)
P3E-J057 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=38)	80 mg/日 (n=104)	40 mg/日 (n=11)	80 mg/日 (n=41)	40 mg/日 (n=11)	80 mg/日 (n=28)	40 mg/日 (n=16)	80 mg/日 (n=35)
EXT Baseline	Mean (SD)	92.6 (11.8)	99.8 (15.6)	94.2 (9.2)	100.6 (17.8)	88.4 (7.6)	101.1 (17.0)	94.5 (15.2)	97.9 (11.2)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-8.4 (14.3)	-11.3 (17.8)	-9.0 (9.6)	-14.3 (17.1)	-7.8 (15.5)	-11.1 (18.4)	-8.4 (16.9)	-7.9 (18.0)

LUR：ルラシドン、EXT Baseline：P3E-J057 試験のベースライン（P3-J056 試験の Week 6）

解析対象集団：mITT（P3-J056 試験）、ITT（P3E-J057 試験）

5.3.5.2.10 Table 14.2.6.1.7.1、Table 14.2.6.1.8.1、Table 14.2.6.1.9.1 引用

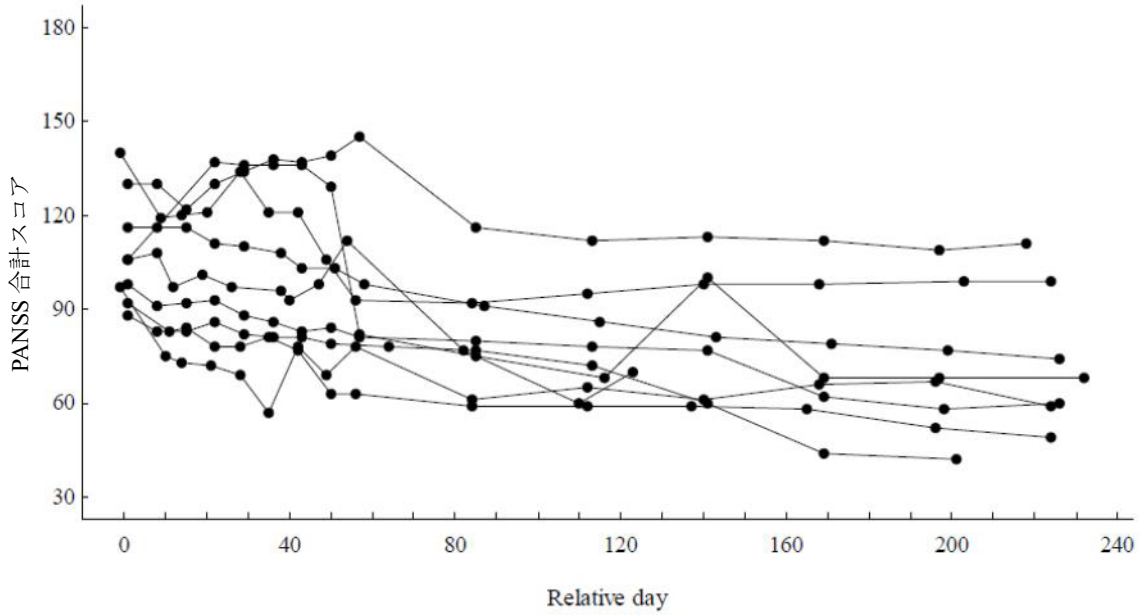
表 2.7.3. 4-6　P3E-J057 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量（投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J056 試験の割り付け群							
各投与カテゴリ		Overall (N=281)		Placebo (N=93)		LUR 40 mg (N=91)		LUR 80 mg (N=97)	
P3E-J057 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=131)	80 mg/日 (n=150)	40 mg/日 (n=44)	80 mg/日 (n=49)	40 mg/日 (n=44)	80 mg/日 (n=47)	40 mg/日 (n=43)	80 mg/日 (n=54)
EXT Baseline	Mean (SD)	75.2 (17.8)	86.2 (23.3)	74.5 (17.8)	91.4 (24.8)	76.4 (14.0)	83.3 (23.6)	74.6 (21.4)	84.1 (21.2)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-8.5 (14.0)	-6.6 (18.4)	-6.8 (13.1)	-10.3 (17.3)	-8.6 (15.4)	-6.3 (17.9)	-10.2 (13.4)	-3.4 (19.4)
P3E-J057 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=122)	80 mg/日 (n=159)	40 mg/日 (n=38)	80 mg/日 (n=55)	40 mg/日 (n=40)	80 mg/日 (n=51)	40 mg/日 (n=44)	80 mg/日 (n=53)
EXT Baseline	Mean (SD)	75.2 (18.0)	85.6 (23.1)	74.4 (18.1)	89.5 (24.5)	75.5 (12.7)	83.5 (23.4)	75.5 (21.9)	83.5 (20.9)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-8.9 (13.9)	-6.4 (18.2)	-8.2 (12.7)	-9.0 (17.2)	-9.0 (16.3)	-6.1 (17.1)	-9.4 (12.7)	-4.0 (20.2)
P3E-J057 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=105)	80 mg/日 (n=176)	40 mg/日 (n=34)	80 mg/日 (n=59)	40 mg/日 (n=33)	80 mg/日 (n=58)	40 mg/日 (n=38)	80 mg/日 (n=59)
EXT Baseline	Mean (SD)	74.0 (18.4)	85.3 (22.3)	73.1 (18.5)	89.3 (23.8)	74.7 (13.3)	83.0 (22.1)	74.2 (22.2)	83.5 (20.7)
Week 26(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-9.5 (13.7)	-6.3 (17.9)	-8.0 (12.4)	-9.1 (17.1)	-10.1 (15.9)	-5.9 (17.1)	-10.2 (13.1)	-4.0 (19.3)

LUR：ルラシドン、EXT Baseline：P3E-J057 試験のベースライン（P3-J056 試験の Week 6）
解析対象集団：mITT（P3-J056 試験）、ITT（P3E-J057 試験）
5.3.5.2.10 Table 14.2.6.1.7, Table 14.2.6.1.8、Table 14.2.6.1.9 引用

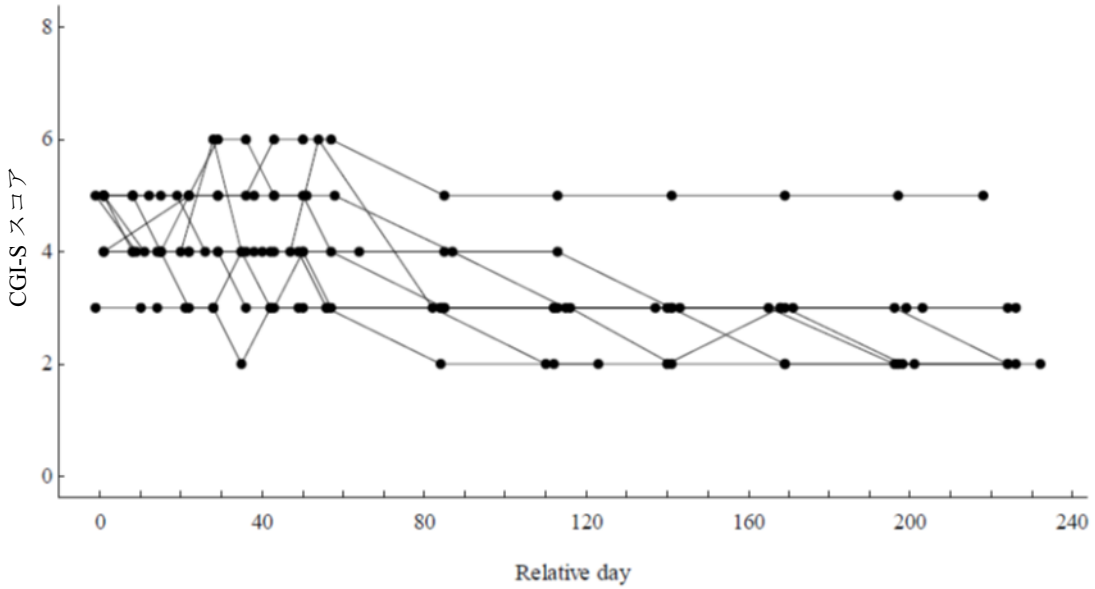
また、PANSS 合計スコアの推移を個別の被験者でみた場合、P3-J056 試験の 40 mg/日投与群の被験者で PANSS 合計スコアが 30%以上改善しなかった被験者（47 名）でも、P3E-J057 試験で 80 mg/日を投与することによって、最終評価時に P3E-J057 試験のベースラインから CGI-S が 1 段階以上かつ PANSS 合計スコアが 20%以上改善した被験者が 9 名いた。該当する被験者の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの推移を図 2.7.3. 4-2 及び図 2.7.3. 4-3 に示した。

図 2.7.3. 4-2　P3-J056 試験ベースラインから P3E-J057 試験最終評価までの PANSS 合計スコアの推移（P3-J056 試験の 40 mg/日群かつ 30%ノンレスポンダー）



解析対象集団：mITT（P3-J056 試験）、ITT（P3E-J057 試験）

図 2.7.3. 4-3　P3-J056 試験ベースラインから P3E-J057 試験最終評価までの CGI-S スコアの推移（P3-J056 試験の 40 mg/日群かつ 30%ノンレスポンダー）



解析対象集団：mITT（P3-J056 試験）、ITT（P3E-J057 試験）

同様に、P3-J066 試験の 40 mg/日群で十分な効果が得られなかった被験者に、P3-J066 試験の継続試験である P3E-J067 試験で 80 mg/日を投与したときの有効性を検討した。P3-J066 試験で、40 mg/日群の投与 6 週後の PANSS 合計スコアがベースラインから 20%以上又は 30%以上改善しなかった被験者（ノンレスポンダー）の P3E-J067 試験でのルラシドンの効果を、最終評価時の PANSS 合計スコアの P3E-J067 試験のベースラインからの変化量で検討した。

一部異なる傾向が認められるものの、P3-J066 試験で 40 mg/日群のノンレスポンダーに P3E-J067 試験で 80 mg/日を投与すると、各投与カテゴリ（最頻、最終及び最大投与量）で 40 mg/日より 80 mg/日で P3E-J067 試験のベースラインから最終評価時の変化量が大きくなった（表 2.7.3. 4-7 及び表 2.7.3. 4-8）。

更に、P3E-J067 試験のベースラインで P3-J066 試験の主な選択基準である PANSS 合計スコアが 80 以上の被験者は、明らかな精神症状を有する被験者と考え、これらの被験者の各投与カテゴリ別での最終評価時の P3E-J067 試験のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を検討した。P3-J066 試験で 40 mg/日群に割り付けられた被験者のうち各投与カテゴリで 80 mg/日だった集団は、40 mg/日だった集団と比較して最終評価時の PANSS 合計スコア変化量が大きかった（表 2.7.3. 4-9）。

また、P3-J066 試験の投与群によらず、P3E-J067 試験の最頻投与量が 80 mg/日の被験者集団では 40 mg/日に比べて最終評価時の PANSS 合計スコア変化量が大きかった（表 2.7.3. 4-10）。

表 2.7.3. 4-7　P3E-J067 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量（20%ノンレスポンダー、投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J066 試験の割り付け群					
各投与カテゴリ		Overall (N=100)		Placebo (N=61)		LUR 40 mg (N=39)	
P3E-J067 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=38)	80 mg/日 (n=62)	40 mg/日 (n=27)	80 mg/日 (n=34)	40 mg/日 (n=11)	80 mg/日 (n=28)
EXT Baseline	Mean (SD)	91.2 (11.16)	97.2 (12.08)	91.7 (11.34)	98.0 (11.90)	90.2 (11.15)	96.4 (12.45)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-9.9 (17.67)	-14.0 (14.82)	-11.5 (18.14)	-16.7 (15.26)	-6.2 (16.67)	-10.7 (13.83)
P3E-J067 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=31)	80 mg/日 (n=69)	40 mg/日 (n=24)	80 mg/日 (n=37)	40 mg/日 (n=7)	80 mg/日 (n=32)
EXT Baseline	Mean (SD)	90.0 (9.80)	97.2 (12.35)	91.0 (10.74)	97.9 (12.09)	86.7 (4.72)	96.3 (12.78)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-12.9 (14.92)	-12.2 (16.56)	-13.9 (15.52)	-14.7 (17.56)	-9.6 (13.15)	-9.4 (15.10)
P3E-J067 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=24)	80 mg/日 (n=76)	40 mg/日 (n=18)	80 mg/日 (n=43)	40 mg/日 (n=6)	80 mg/日 (n=33)
EXT Baseline	Mean (SD)	88.8 (9.11)	96.9 (12.24)	89.7 (10.10)	97.5 (12.07)	86.0 (4.73)	96.2 (12.61)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-13.6 (16.27)	-12.1 (16.00)	-14.8 (17.10)	-14.2 (16.67)	-10.2 (14.30)	-9.3 (14.87)

LUR：ルラシドン
EXT Baseline：P3E-J067 試験のベースライン（P3-J066 試験の Week 6）
解析対象集団：ITT
5.3.5.2.11 Table 14.2.1.1.4 引用

表 2.7.3. 4-8　P3E-J067 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量（30%ノンレスポンダー、投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J066 試験の割り付け群					
各投与カテゴリ		Overall (N=138)		Placebo (N=77)		LUR 40 mg (N=61)	
P3E-J067 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=51)	80 mg/日 (n=87)	40 mg/日 (n=36)	80 mg/日 (n=41)	40 mg/日 (n=15)	80 mg/日 (n=46)
EXT Baseline	Mean (SD)	88.7 (11.19)	93.4 (12.70)	89.4 (11.19)	95.0 (13.21)	87.2 (11.42)	92.0 (12.20)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-9.9 (16.45)	-12.6 (14.00)	-11.3 (16.32)	-14.5 (15.63)	-6.6 (16.83)	-10.9 (12.29)
P3E-J067 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=43)	80 mg/日 (n=95)	40 mg/日 (n=32)	80 mg/日 (n=45)	40 mg/日 (n=11)	80 mg/日 (n=50)
EXT Baseline	Mean (SD)	87.6 (10.06)	93.6 (12.85)	88.8 (10.71)	94.9 (13.25)	83.9 (7.06)	92.3 (12.49)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-12.1 (14.41)	-11.4 (15.25)	-13.3 (14.30)	-12.8 (17.15)	-8.9 (14.93)	-10.0 (13.35)
P3E-J067 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=36)	80 mg/日 (n=102)	40 mg/日 (n=26)	80 mg/日 (n=51)	40 mg/日 (n=10)	80 mg/日 (n=51)
EXT Baseline	Mean (SD)	86.3 (9.37)	93.6 (12.72)	87.5 (10.00)	94.9 (13.06)	83.2 (7.02)	92.3 (12.36)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-12.4 (15.27)	-11.3 (14.89)	-13.7 (15.23)	-12.7 (16.41)	-9.2 (15.70)	-10.0 (13.23)

LUR：ルラシドン
EXT Baseline：P3E-J067 試験のベースライン（P3-J066 試験の Week 6）
解析対象集団：ITT
5.3.5.2.11 Table 14.2.1.1.4 引用

表 2.7.3. 4-9　P3E-J067 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量

（P3E-J067 試験ベースライン PANSS 合計スコア 80 以上、投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J066 試験の割り付け群					
各投与カテゴリ		Overall (N=147)		Placebo (N=79)		LUR 40 mg (N=68)	
P3E-J067 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=56)	80 mg/日 (n=91)	40 mg/日 (n=37)	80 mg/日 (n=42)	40 mg/日 (n=19)	80 mg/日 (n=49)
EXT Baseline	Mean (SD)	89.4 (9.64)	94.2 (11.47)	90.4 (12.12)	96.4 (11.77)	87.3 (9.22)	92.3 (10.99)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-10.2 (16.28)	-12.6 (14.00)	-12.2 (16.44)	-14.5 (15.63)	-6.2 (15.62)	-10.9 (12.29)
P3E-J067 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=48)	80 mg/日 (n=99)	40 mg/日 (n=33)	80 mg/日 (n=46)	40 mg/日 (n=15)	80 mg/日 (n=53)
EXT Baseline	Mean (SD)	88.4 (8.25)	94.3 (11.71)	90.0 (9.13)	96.2 (11.96)	84.9 (4.27)	92.6 (11.35)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-12.5 (14.20)	-11.5 (15.27)	-14.2 (14.38)	-13.5 (16.41)	-8.7 (13.49)	-9.8 (14.15)
P3E-J067 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=40)	80 mg/日 (n=107)	40 mg/日 (n=27)	80 mg/日 (n=52)	40 mg/日 (n=13)	80 mg/日 (n=55)
EXT Baseline	Mean (SD)	87.3 (7.44)	94.2 (11.57)	88.5 (8.41)	96.2 (11.67)	84.8 (4.02)	92.4 (11.27)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-12.9 (15.12)	-11.4 (14.85)	-14.8 (15.29)	-13.2 (15.73)	-8.8 (14.54)	-9.8 (13.90)

LUR：ルラシドン、EXT Baseline：P3E-J067 試験のベースライン（P3-J066 試験の Week 6）
解析対象集団：ITT
5.3.5.2.11 Table 14.2.1.1.4 引用

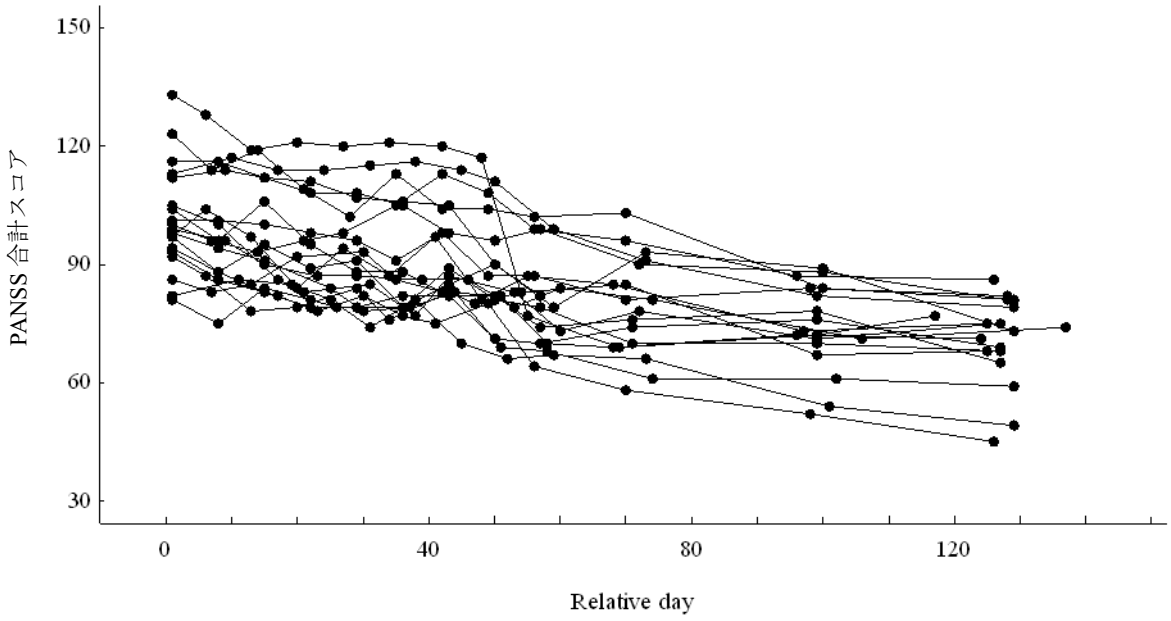
表 2.7.3. 4-10　P3E-J067 試験ベースラインから最終評価時における PANSS 合計スコア変化量（投与カテゴリ別、LOCF）

		P3-J066 試験の割り付け群					
各投与カテゴリ		Overall (N=287)		Placebo (N=141)		LUR 40 mg (N=146)	
P3E-J067 試験の最頻投与量		40 mg/日 (n=151)	80 mg/日 (n=136)	40 mg/日 (n=79)	80 mg/日 (n=62)	40 mg/日 (n=72)	80 mg/日 (n=74)
EXT Baseline	Mean (SD)	75.3 (14.50)	86.4 (15.17)	78.4 (14.73)	88.1 (16.08)	71.9 (13.55)	84.9 (14.32)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-7.8 (12.84)	-10.0 (13.73)	-9.4 (14.49)	-11.1 (14.80)	-6.0 (10.57)	-9.0 (12.79)
P3E-J067 試験の最終投与量		40 mg/日 (n=139)	80 mg/日 (n=148)	40 mg/日 (n=74)	80 mg/日 (n=67)	40 mg/日 (n=65)	80 mg/日 (n=81)
EXT Baseline	Mean (SD)	74.6 (13.35)	86.1 (15.96)	77.7 (14.37)	88.1 (16.09)	71.2 (11.22)	84.4 (15.75)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-8.6 (12.02)	-9.1 (14.42)	-10.2 (13.68)	-10.1 (15.66)	-6.7 (9.57)	-8.2 (13.35)
P3E-J067 試験の最大投与量		40 mg/日 (n=121)	80 mg/日 (n=166)	40 mg/日 (n=61)	80 mg/日 (n=80)	40 mg/日 (n=60)	80 mg/日 (n=86)
EXT Baseline	Mean (SD)	73.6 (12.91)	85.6 (15.81)	76.6 (13.76)	87.3 (16.18)	70.5 (11.27)	84.1 (15.39)
Week 12(LOCF) Change from EXT Baseline	Mean (SD)	-8.8 (12.30)	-8.9 (14.01)	-10.6 (14.27)	-9.9 (14.93)	-7.0 (9.71)	-7.9 (13.11)

LUR：ルラシドン、EXT Baseline：P3E-J067 試験のベースライン（P3-J066 試験の Week 6）
解析対象集団：ITT
5.3.5.2.11 Table 14.2.1.1.2 引用

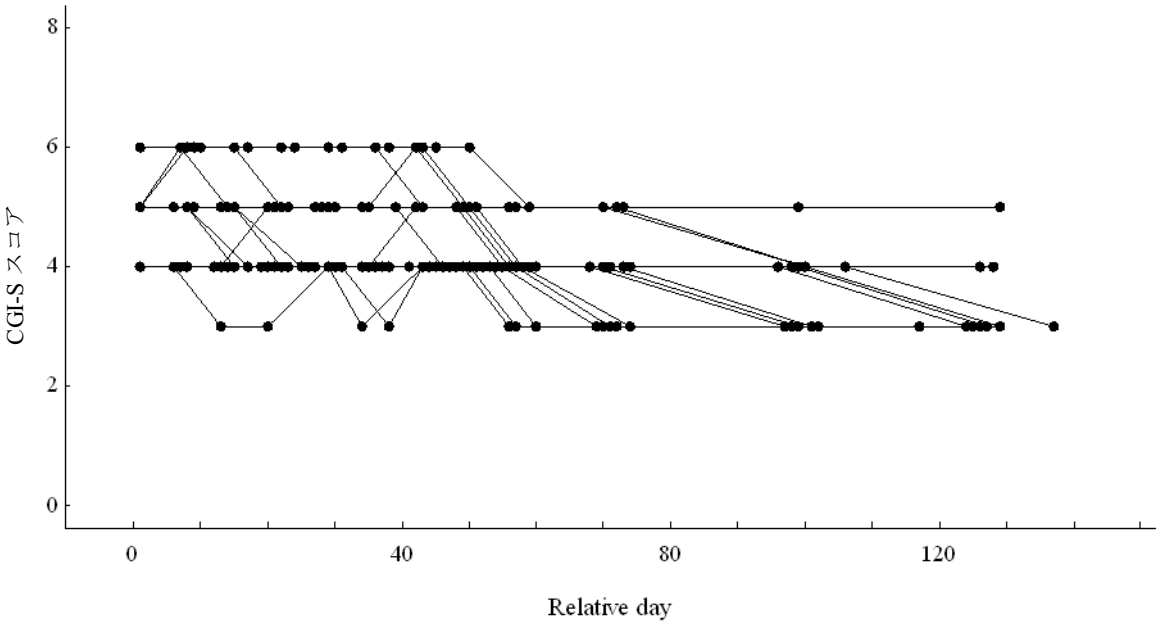
また、PANSS 合計スコアの推移を個別の被験者でみた場合、P3-J066 試験の 40 mg/日投与群の被験者で PANSS 合計スコアが 30%以上改善しなかった被験者（51 名）でも、P3E-J067 試験で 80 mg/日を投与することによって、最終評価時に P3E-J067 試験のベースラインから CGI-S が 1 段階以上かつ PANSS 合計スコアが 20%以上改善した被験者が 19 名いた。該当する被験者の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの推移を図 2.7.3. 4-4 及び図 2.7.3. 4-5 に示した。

図 2.7.3. 4-4　P3-J066 試験ベースラインから P3E-J067 試験最終評価までの PANSS 合計スコアの推移（P3-J066 試験の 40 mg/日群かつ 30%ノンレスポンダー）



解析対象集団：ITT

図 2.7.3. 4-5　P3-J066 試験ベースラインから P3E-J067 試験最終評価までの CGI-S スコアの推移（P3-J056 試験の 40 mg/日群かつ 30%ノンレスポンダー）



解析対象集団：ITT

ルラシドン 40～80 mg/日の再発予防効果を海外メンテナンス試験（MTN-G238 試験）で検討した。

MTN-G238 試験は、12～24 週の非盲検期にルラシドン 40～80 mg/日を投与し、症状が安定した被験者を二重盲検期にプラセボ群とルラシドン 40～80 mg/日群にランダム化し、精神症状の再発イベントを観察した。再発までの期間は、ルラシドン群はプラセボ群と比べて有意に長かった（p=0.039、Log-rank 検定）（図 2.7.3. 5-6）。Cox 比例ハザードモデルに基づき、ルラシドン群の再発のリスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.041）。ハザード比 0.66（Wald の 95%信頼区間：0.45～0.98）は、プラセボ群に対しルラシドン群で再発のリスクが 34%減少したことを示している。また、MTN-G238 試験における平均投与量は、非盲検期安全性解析対象集団では 64.89±15.667 mg、二重盲検期安全性解析対象集団では 78.88±8.288 mg であった。最頻投与量が 80 mg/日であった被験者は、非盲検期で 73.2%、二重盲検期で 78.5%だった。これらのことから、統合失調症に対する効果を維持し、再発を予防するためには 80 mg/日が必要であると考えられた。

以上のことから、40 mg/日で十分な効果が得られない患者に対して 80 mg/日に増量することによって、効果の増大及び再発予防効果が期待される。

4.3　用法・用量（案）

以上より、統合失調症患者に対する用法・用量（案）は、「通常、成人にはルラシドン塩

酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。」と設定した。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量

国内試験

国内長期投与試験である P3E-J057、P3E-J067、LTS-J048 及び P2E-J036 試験の PANSS 合計スコアの推移をそれぞれ図 2.7.3. 5-1、図 2.7.3. 5-2、図 2.7.3. 5-3 及び図 2.7.3. 5-4 に示した。

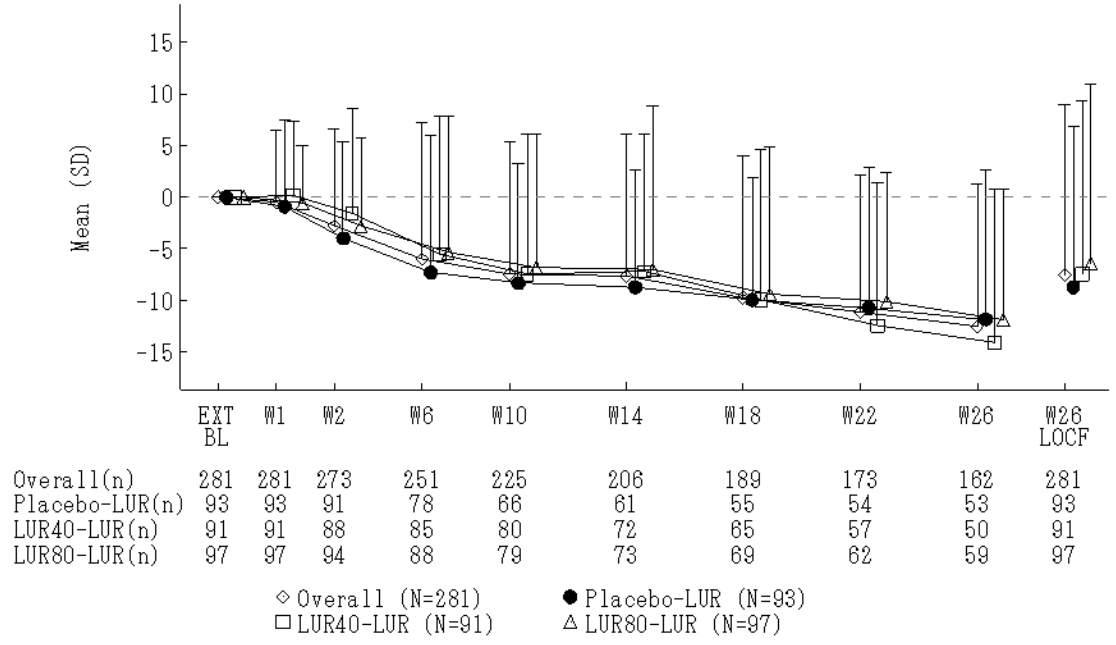
P3-J056 試験の継続長期投与試験である P3E-J057 試験では、継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量は投与 26 週後まで経時的に大きくなった。

P3-J066 試験の継続長期投与試験である P3E-J067 試験では、継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量は投与 12 週後まで経時的に大きくなった。

LTS-J048 試験では、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Mean ± SD）は、投与 4 週後に−2.8 ± 9.8、投与 16 週後に−8.6 ± 12.2 と徐々に大きくなり、投与 24 週後（−10.8 ± 12.8）以降は安定して、投与 52 週後（−12.4 ± 15.3）まで同程度に維持された（表 2.7.6.48-12）。

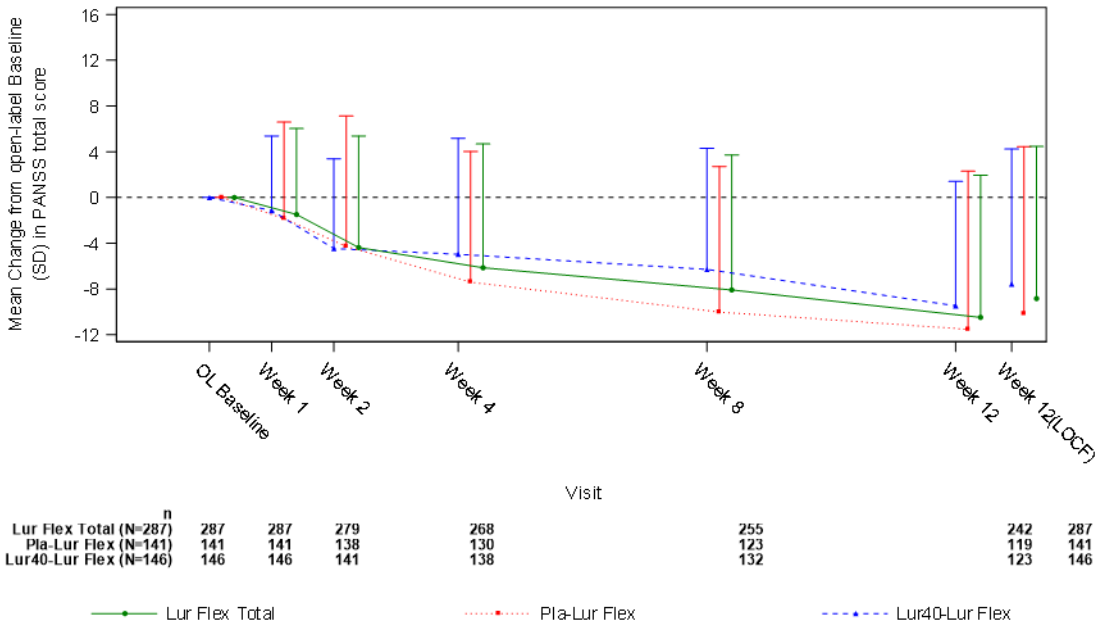
P2-J001 試験の継続長期投与試験である P2E-J036 試験では、PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は、投与 8 週後（P2E-J036 試験開始時）に−13.6 ± 15.0 であり、継続長期投与試験（P2E-J036 試験中）移行した後も徐々に大きくなり、投与 52 週後には −18.5 ± 16.9 であった（表 2.7.6.47-12）。

図 2.7.3. 5-1　継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコアの推移（P3E-J057 試験：Observed 及び LOCF）



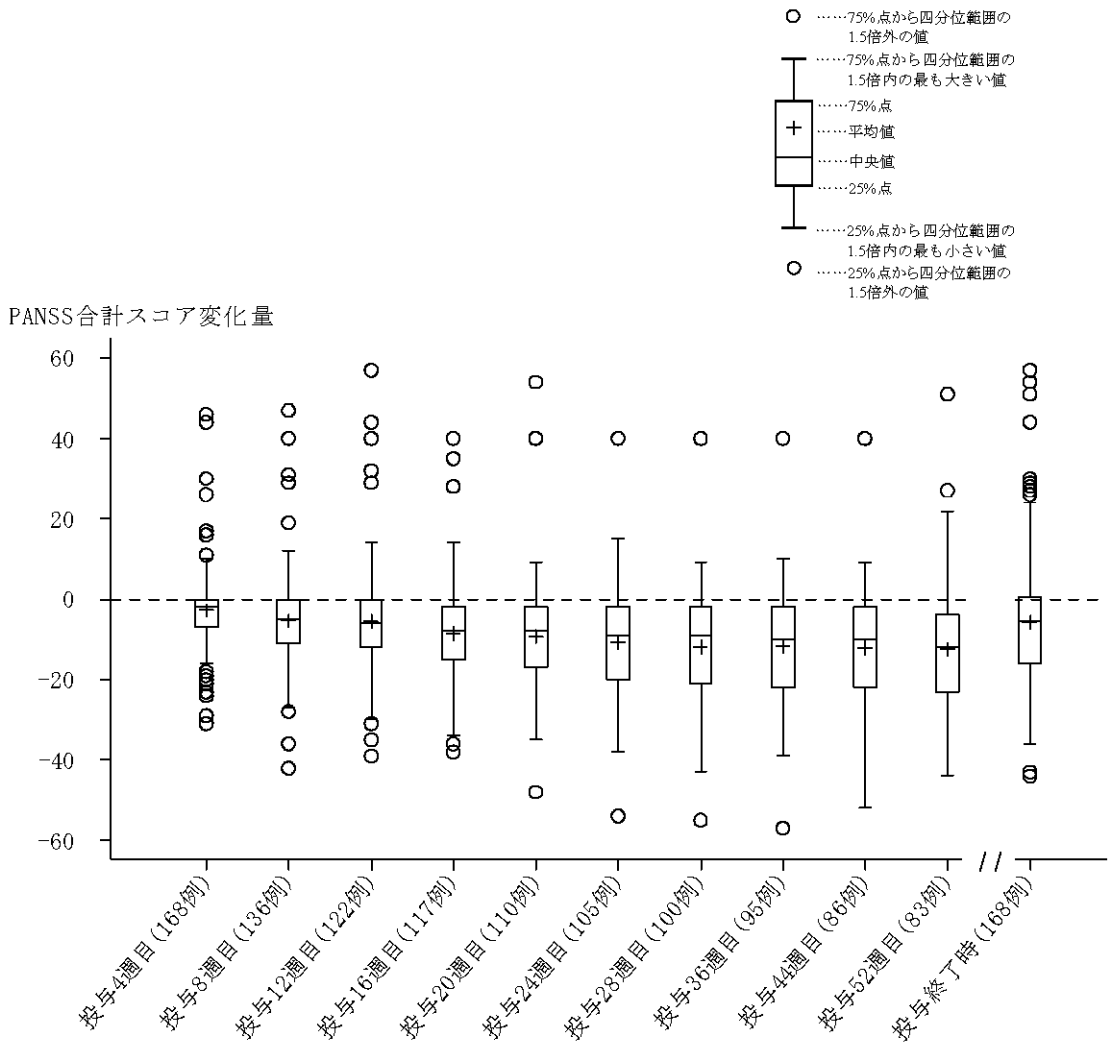
LUR：ルラシドン
解析対象集団：ITT
5.3.5.2.10 Figure 14.2.1.1.1.2

図 2.7.3. 5-2　継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコアの推移（P3E-J067 試験：Observed 及び LOCF）



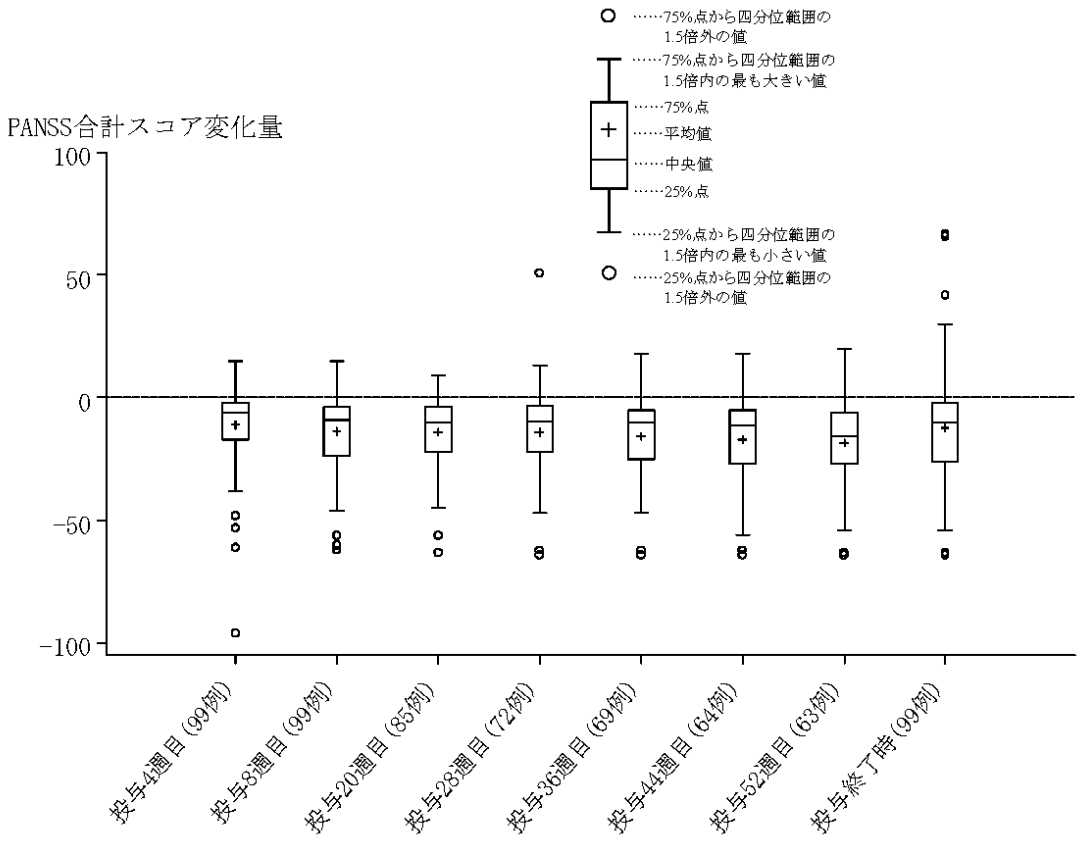
Lur：ルラシドン
解析対象集団：ITT
5.3.5.2.11 Figure 14.2.1.1.1.2

図 2.7.3. 5-3　PANSS 合計スコア変化量の推移（LTS-J048 試験：Observed 及び LOCF）



解析対象集団：FAS
括弧内は被験者数。
5.3.5.2.03 図 11.1-1

図 2.7.3. 5-4　PANSS 合計スコア変化量の推移（P2E-J036 試験：Observed 及び LOCF）



解析対象集団：FAS
括弧内は被験者数。投与 0～8 週目は先行試験 P2-J001 試験のデータ。
5.3.5.2.02 図 11.1-1

海外試験

海外実薬対照長期投与試験 P3E-G234 試験の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean）の経時推移を表 2.7.3. 5-1 に示した。PANSS 合計スコアは継続長期投与試験に移行した後も持続的に低下し、各時点の PANSS 合計スコア変化量は、先行試験の投与終了時点（継続長期投与試験 Day 0）での変化量の程度を維持していた。

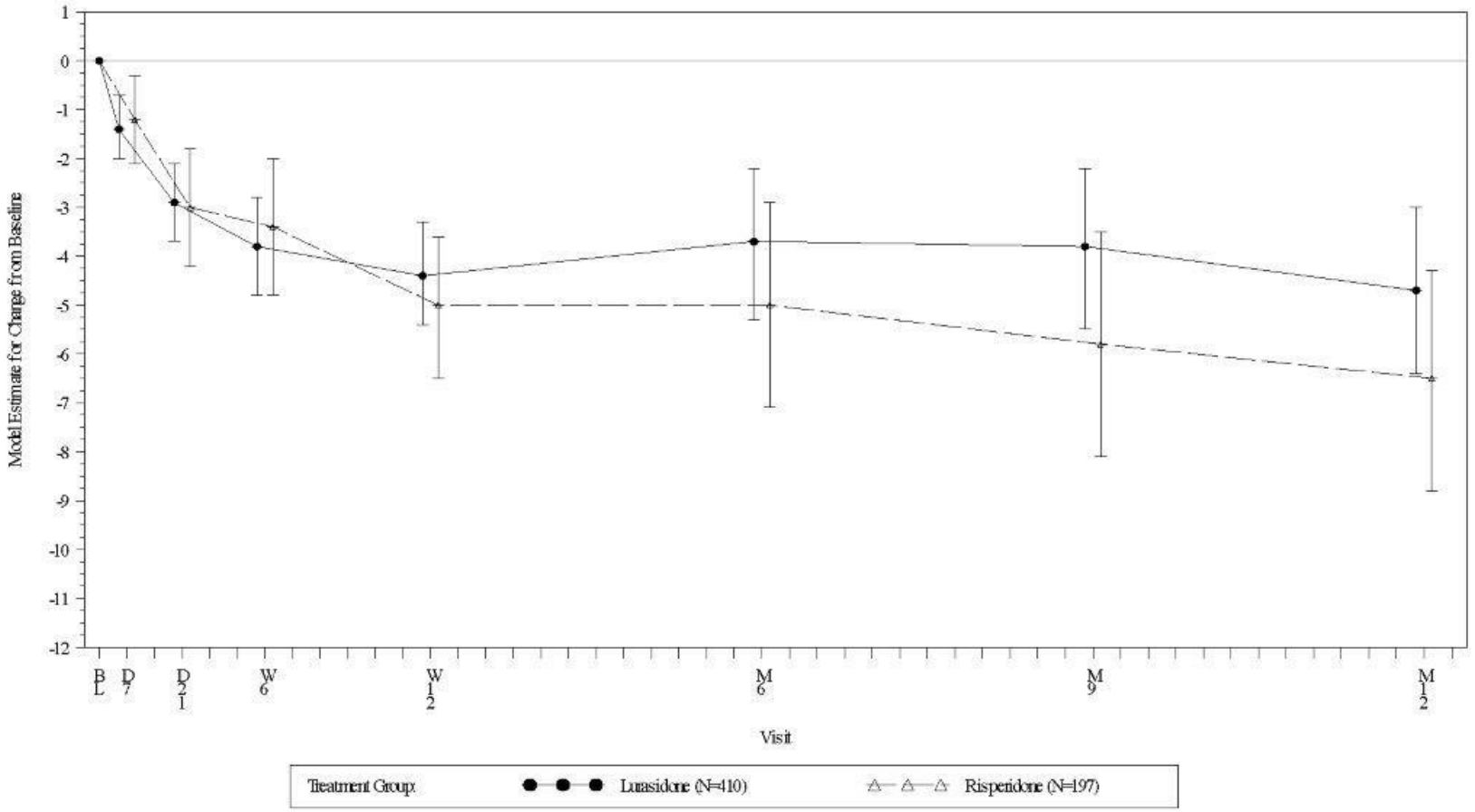
また、海外長期投与試験の LTS-G237 試験について、PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.7.3. 5-5 に示した。MMRM 法に基づく PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（Estimate）はルラシドン群では投与 6 週後以降−3.7～−4.7 で安定し、52 週後まで同程度で推移した（表 2.7.6.39-8）。

表 2.7.3. 5-1　PANSS 合計スコア（海外実薬対照長期投与試験：MMRM）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR	QTP-QTP
			40-160 mg	200-800 mg
			N=132	N=72
解析被験者数		n	132	72
投与終了時 vs 先行試験ベースライン	Day 0	Estimate (SE)	−30.0 (0.9)	−29.2 (1.3)
	変化量	95% CI	−31.9, −28.2	−31.7, −26.6
	変化量の差	Estimate (SE)	−0.8 (1.6)	
	vs QTP-QTP	95% CI	−3.9, 2.2	
		p 値	0.593	
	投与 3 月後	Estimate (SE)	−32.1 (1.2)	−27.4 (1.7)
	変化量	95% CI	−34.5, −29.7	−30.6, −24.1
	変化量の差	Estimate (SE)	−4.7 (2.0)	
	vs QTP-QTP	95% CI	−8.7, −0.7	
		p 値	0.022	
	投与 6 ヵ月後	Estimate (SE)	−34.1 (1.3)	−26.8 (1.8)
	変化量	95% CI	−36.7, −31.5	−30.4, −23.2
	変化量の差	Estimate (SE)	−7.3 (2.2)	
	vs QTP-QTP	95% CI	−11.6, −2.9	
		p 値	0.001	
	投与 9 ヵ月後	Estimate (SE)	−33.4 (1.7)	−24.8 (2.4)
	変化量	95% CI	−36.8, −30.1	−29.5, −20.1
	変化量の差	Estimate (SE)	−8.6 (2.9)	
	vs QTP-QTP	95% CI	−14.3, −2.9	
		p 値	0.003	
	投与 12 ヵ月後	Estimate (SE)	−34.6 (1.8)	−25.7 (2.6)
	変化量	95% CI	−38.3, −30.9	−30.9, −20.6
	変化量の差	Estimate (SE)	−8.9 (3.2)	
	vs QTP-QTP	95% CI	−15.2, −2.6	
		p 値	0.006	

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：ITT
Estimate、SE、95% CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、先行試験又は継続長期投与試験ベースライン値、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子とし、unstructured 共分散行列を用いた MMRM 法に基づく。
5.3.5.1.07 Table 14.2.3.1 引用

図 2.7.3. 5-5　PANSS 合計スコア変化量の推移（LTS-G237 試験：MMRM）



解析対象集団：ITT
MMRM 法に基づく解析による Estimate 及びその 95%信頼区間の推移。
括弧内は被験者数。
5.3.5.1.08　Figure 14.1.2.2.1.1 再掲

その他の海外長期投与試験では、2.7.3.3.2.1.1.1 (2)項に示したとおり、P3E-G229 及び LTSE-G237 試験でも、1 年を超える長期投与時のルラシドンの有効性について PANSS 合計スコアの変化量に基づき検討している。

P3E-G229 試験のルラシドン-ルラシドン群では、投与 24 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量（Mean ± SD、以下同様）は−28.4 ± 20.5（95%信頼区間：−31.5〜−25.4）で（表 2.7.3. 3-63）、この結果は、先行試験ベースラインから継続長期投与試験ベースラインまでの先行の P3-G229 試験での 6 週間投与で得られた PANSS 合計スコアの低下が、継続長期投与試験に移行した後維持されていることを示していた。

LTSE-G237 試験のルラシドン-ルラシドン群では、投与 18 ヵ月後 LOCF の PANSS 合計スコアの先行試験ベースラインからの変化量は−7.6 ± 12.4（95%信頼区間：−9.7〜−5.5）であった（表 2.7.3. 3-63）。先行の LTS-G237 試験での投与期間が 12 ヵ月間と長く、先行試験ベースラインからの変化量は上記の他の継続長期投与試験（P3E-G229 試験）よりも小さいが、先行試験ベースラインからの低下は統計学的に有意であった。先行の LTS-G237 試験での PANSS 合計スコア変化量の推移（図 2.7.3. 5-5）を加味すれば、LTS-G237 及び LTSE-G237 試験のルラシドン-ルラシドン群の PANSS 合計スコアは、先行の LTS-G237 試験での投与 6 週後頃までに大きく低下した後には穏やかな低下を示し、LTSE-G237 試験へ移行後も低下した状態がほぼ維持されたことが示された。

5.2　時期別中止理由

国内長期投与試験での時期別中止理由を表 2.7.3. 5-2（LTS-J048 試験）及び表 2.7.3. 5-3（P2E-J036 試験）に示した。原疾患悪化を理由に中止する被験者の多くは投与期間の前半にみられ、投与期間の後半では少なかった。

表 2.7.3. 5-2　時期別中止理由別被験者数（LTS-J048 試験）

中止理由	1-4 週	5-8 週	9-12 週	13-16 週	17-20 週	21-24 週	25-28 週	29-32 週	33-36 週	37-40 週	41-44 週	45-48 週	49-52 週
有害事象	10	4	4	0	4	1	2	2	0	0	1	2	2
原疾患悪化	14	9	7	5	2	3	0	1	2	0	1	0	0
その他	7	6	1	2	0	0	2	0	3	2	2	0	1
合計	31	19	12	7	6	4	4	3	5	2	4	2	3

解析対象集団：安全性解析対象集団
5.3.5.2.03 表 10.1-3 引用

表 2.7.3. 5-3　時期別中止理由別被験者数（P2E-J036 試験）

中止理由	9-12 週	13-16 週	17-20 週	21-24 週	25-28 週	29-32 週	33-36 週	37-40 週	41-44 週	45-48 週	49-52 週
有害事象	3	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
原疾患悪化	2	5	4	5	4	2	0	1	0	1	0
その他	2	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0
合計	7	5	5	7	4	2	1	3	0	2	0

解析対象集団：安全性解析対象集団
1～8 週の中止被験者数は 0 名（P2E-J036 試験は P2-J001 試験を完了した被験者を対象としているため）
5.3.5.2.02 表 10.1-3 引用

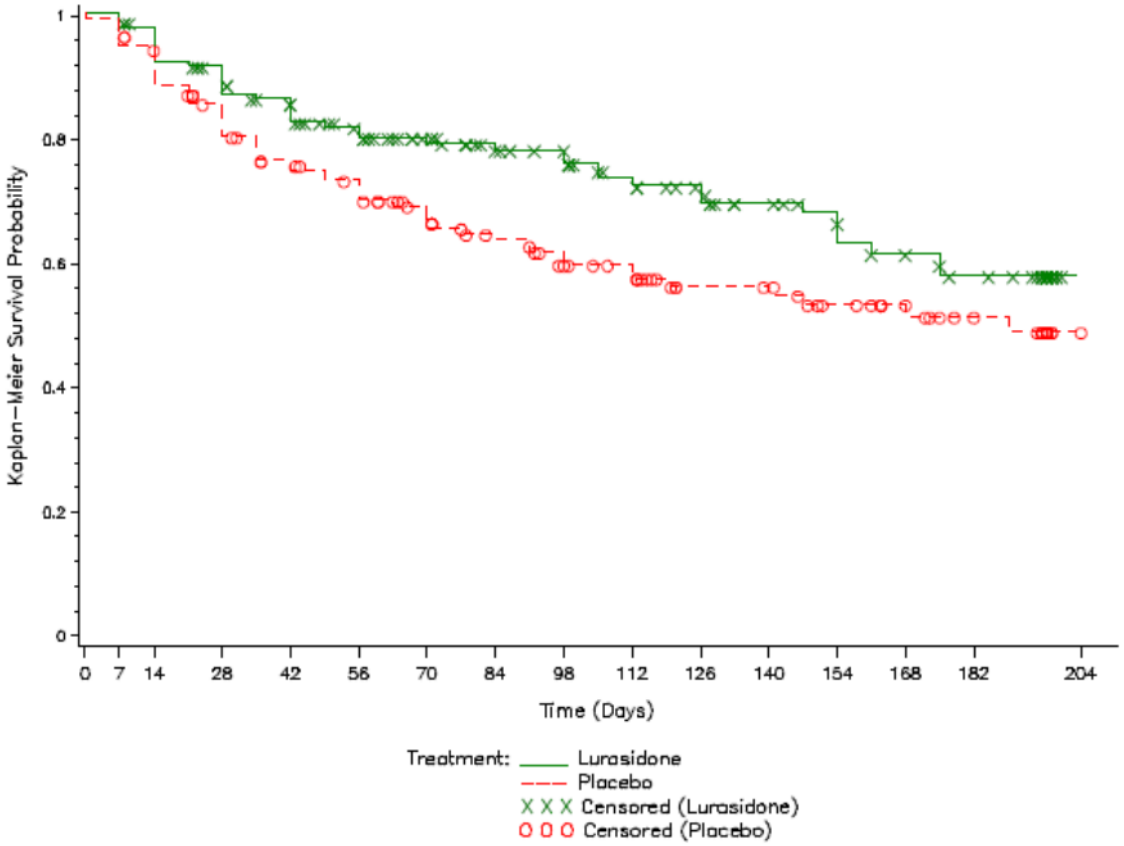
5.3　維持療法での再発抑制効果

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

MTN-G238 試験では、ITT の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3. 5-6 に、ITT の再発までの期間の解析を表 2.7.3. 5-4 に示した。ルラシドン群 43/144 名（29.9%）、プラセボ群 58/141 名（41.1%）で規定の再発基準（2.7.3.1.2.7.2 項）を満たす再発が認められ、再発が認められた被験者はプラセボ群と比べてルラシドン群で少なかった。治験終了時までに再発せずに打ち切られた被験者は、ルラシドン群 101/144 名（70.1%）、プラセボ群 83/141 名（58.9%）であった。

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

図 2.7.3. 5-6　再発までの期間 : Kaplan-Meier 曲線（海外メンテナンス試験 : MTN-G238）



解析対象集団：ITT
5.3.5.1.15 Figure 4 引用

表 2.7.3. 5-4　再発までの期間（海外メンテナンス試験）

試験	MTN-G238	
群	Placebo N=141	LUR N=144
再発までの期間（日）		
再発被験者数（%）[a)]	58 (41.1)	43 (29.9)
打ち切り被験者数（%）[a)]	83 (58.9)	101 (70.1)
Kaplan-Meier 25th percentile	45	105
95%CI	30, 71	52, 151
Kaplan-Meier median	192	NE
95%CI	113, NE	174, NE
Kaplan-Meier 75th percentile	NE	NE
95%CI	NE, NE	NE, NE
再発確率の Kaplan-Meier 推定値		
DB Week 1 (up to DB Day 7)	0.021	0.007
DB Week 2 (up to DB Day 14)	0.057	0.049
DB Week 4 (up to DB Day 28)	0.152	0.092
DB Week 6 (up to DB Day 42)	0.244	0.144
DB Week 8 (up to DB Day 56)	0.284	0.183
DB Week 10 (up to DB Day 70)	0.309	0.200
DB Week 12 (up to DB Day 84)	0.355	0.219
DB Week 14 (up to DB Day 98)	0.404	0.219
DB Week 16 (up to DB Day 112)	0.404	0.265
DB Week 18 (up to DB Day 126)	0.439	0.291
DB Week 20 (up to DB Day 140)	0.439	0.305
DB Week 22 (up to DB Day 154)	0.468	0.337
DB Week 24 (up to DB Day 168)	0.468	0.387
DB Week 26 (up to DB Day 182)	0.488	0.422
DB Week 28 (up to DB Day 204)	0.512	0.422
治療効果の Log-Rank 検定 [b)]		
Z 統計量	-	2.067
p 値	-	0.039*
Cox 比例ハザードモデル [c)]		
ハザード比　（LUR vs Placebo）		
Estimate	-	0.66
Wald の 95%CI	-	0.45, 0.98
p 値	-	0.041*

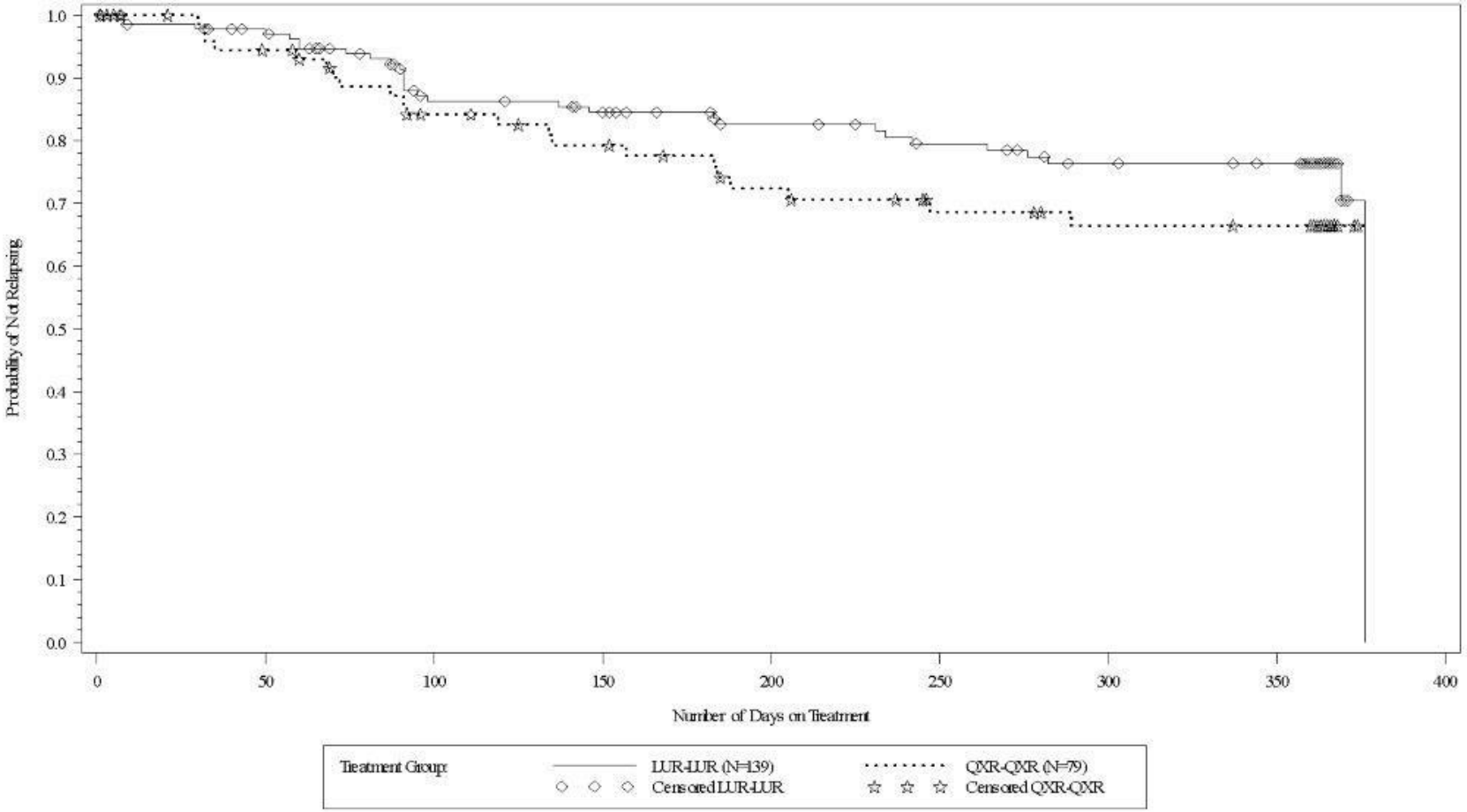
解析対象集団：ITT

*：p ≤ 0.05、NE：評価不能、DB：二重盲検期
a) 割合は各投与群の被験者数に基づいている。
b) Z 統計量及び p 値は投与群を固定効果とした Log-rank 検定に基づいている。
c) Estimate、p 値、ハザード比、95%CI は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルに基づいている。
5.3.5.1.15 Table 19 引用

P3-G233 試験の継続長期投与試験である P3E-G234 試験では、先行試験でのルラシドン又はクエチアピン XR の 6 週間投与で有効性（先行試験 P3-G233 試験の Day 42 LOCF の CGI-S が 4 以下、PANSS 合計スコアが P3-G233 試験のベースラインより 20%以上低下）が認められ、かつ、P3E-G234 試験へ移行後に 1 回以上治験薬を投与された患者（再発評価集団）を対象として「精神症状が再発するまでの期間」を評価した。なお、「精神症状が再発するまでの期間」とは「PANSS 合計スコアが先行試験の P3-G233 試験の投与 6 週後（Day 42）のスコアから 30%以上上昇（悪化）かつ CGI-S スコアが 3 以上」、「原疾患の悪化による再入院」又は「自殺念慮、殺人念慮及び／又は自傷若しくは他害の恐れの発現」のいずれかが最初に起きるまでの期間とした。P3E-G234 試験で精神症状が再発するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3. 5-7 に、Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3. 5-5 に示した。

投与 12 ヵ月後までの再発率は、LUR-LUR 群では 23.7%、QTP-QTP 群では 33.6%と推定された。同様に投与 3 ヵ月及び 6 ヵ月後での再発率は、LUR-LUR 群ではそれぞれ 12.0%及び 15.5%、QTP-QTP 群では 14.3%及び 22.4%と推定された。LUR-LUR 群及び QTP-QTP 群共に、投与 12 ヵ月後の再発率の Kaplan-Meier 推定値が 0.5 を下回ったため、再発までの期間の中央値は得られなかった。QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の再発のハザード比は、Cox の比例ハザードモデルに基づき 0.728（95%信頼区間：0.410～1.295）であった。ハザード比の 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージン 1.93 を下回ったことから、QTP-QTP 群に対する LUR-LUR 群の非劣性が示された。

図 2.7.3. 5-7　精神症状が再発するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（P3E-G234 試験）



LUR-LUR：ルラシドン-ルラシドン群、QXR-QXR：クエチアピン XR-クエチアピン XR（QTP-QTP）群
解析対象集団：再発評価集団
5.3.5.1.07 Figure 14.2.1.1.1 再掲

表 2.7.3. 5-5　精神症状が再発するまでの期間の Kaplan-Meier 推定値
（海外実薬対照長期投与試験）

試験			P3E-G234	
群			LUR-LUR 40-160 mg	QTP-QTP 200-800 mg
			N=139	N=79
再発するまでの期間（日）				
	再発被験者	n (%)	29 (21)	21 (27)
	打切り被験者	n (%)	110 (79)	58 (73)
	75th percentile	Estimate	376	-
		95%CI	-, -	-,-
	Median	Estimate	376	-
		95%CI	-, -	-, -
	25th percentile	Estimate	369	184
		95%CI	184, 376	91, -
再発率				
	3 ヵ月後	Estimate	0.120	0.143
	6 ヵ月後	Estimate	0.155	0.224
	12 ヵ月後	Estimate	0.237	0.336
Cox 比例ハザードモデル				
	国	p 値		0.015
	投与群	p 値		0.280
	ハザード比	Estimate		0.728
	vs QTP	95%CI		0.410, 1.295

LUR：ルラシドン　QTP：クエチアピン XR（徐放製剤）
解析対象集団：再発評価集団
「精神症状が再発するまでの期間」を、「PANSS 合計スコアが先行試験の P3-G233 試験の投与 6 週後（Day 42）のスコアから 30%以上上昇（悪化）かつ CGI-S スコアが 3 以上」、「精神症状の悪化による再入院」及び／又は「自殺念慮、殺人念慮及び／又は自傷若しくは他害の恐れの発現」のいずれかが最初に起きるまでの期間と定義した。
Estimate、p 値及びハザード比及びその 95%CI は、投与群及び国を因子とした Cox 比例ハザードモデル解析に基づく。
5.3.5.1.07 Table 18 引用

5.4　治療継続期間

「治療中止までの期間」を海外 P3E-G234、LTS-G237、LTS-G237 試験の継続長期投与試験である LTSE-G237 試験及び MTN-G238 試験で評価した。

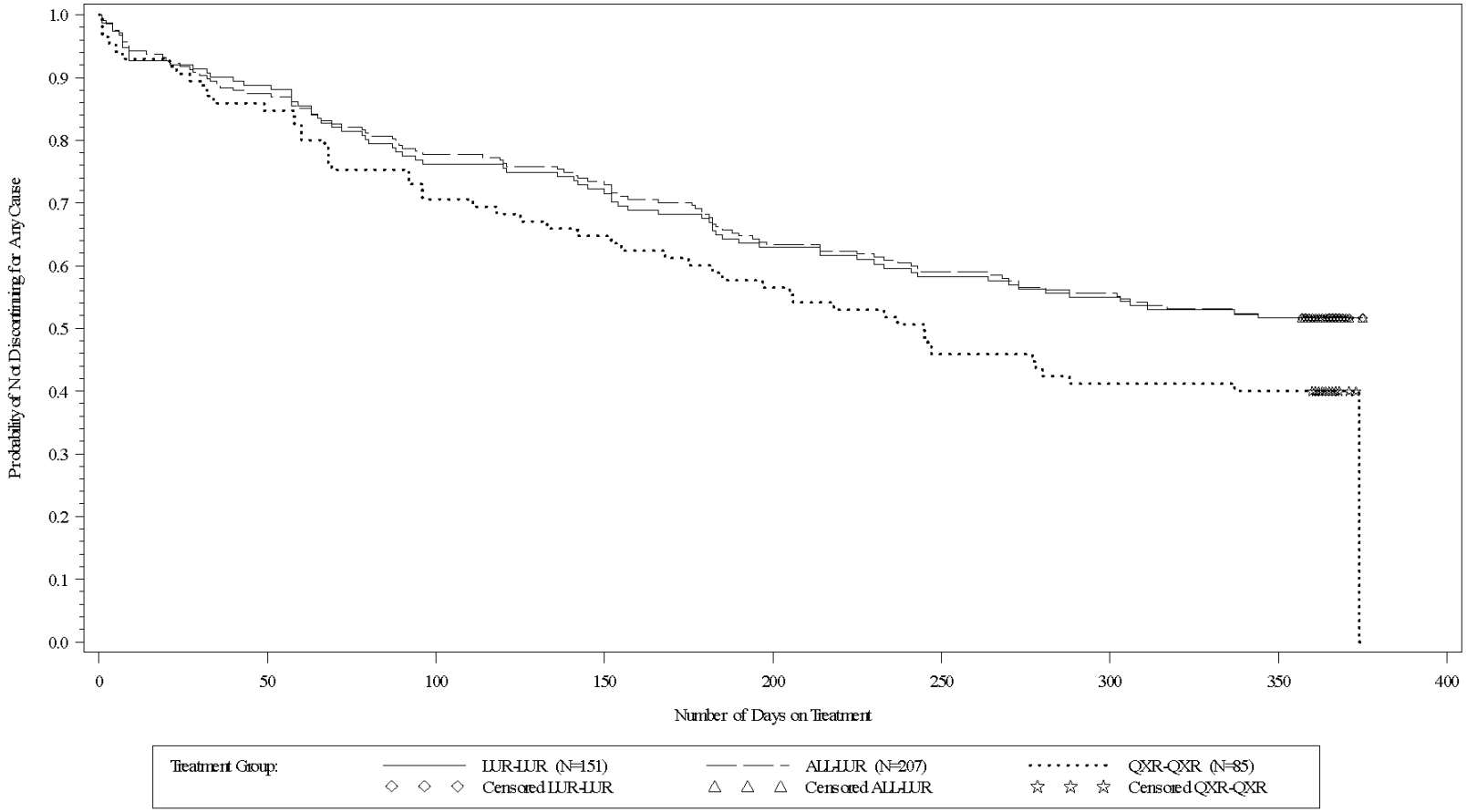
P3E-G234 試験について、治療中止までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3. 5-8 に、Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3. 5-6 に示した。

LUR-LUR 群及び全ルラシドン群（LUR-LUR 群と PLA- LUR 群の合計）では、本試験期

間中に中止割合が 50%に達しなかったため、治療中止までの期間の中央値（Kaplan-Meier 推定値）は推定できず、またその 95%信頼区間の下限はそれぞれ 243 日及び 273 日、上限はいずれも算出できなかった。QTP-QTP 群では、治療中止までの期間の中央値（Kaplan-Meier 推定値）は 245 日（95%信頼区間：168～374 日）であった。投与 12 ヵ月後（Day 364 まで）の中止割合（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群で 0.483、全ルラシドン群で 0.483、QTP-QTP 群で 0.600 であった。LUR-LUR 群と QTP-QTP 群との非層別 Log-lank 検定による比較では有意差は認められなかった（p=0.073）。全ルラシドン群と QTP-QTP 群との比較では p=0.051 であった。

中止理由のうち「薬効の欠如」による中止までの期間について、QTP-QTP 群で 25th percentile 値が 277 日と算出できたのを除き、各投与群の 25th percentile 値、中央値及び 75th percentile 値は算出できなかった。「薬効の欠如」による投与 12 ヵ月後（Day 364 まで）の中止割合の Kaplan-Meier 推定値は、LUR-LUR 群で 0.116、全ルラシドン群で 0.109、QTP-QTP 群で 0.284 であった。LUR-LUR 群及び全ルラシドン群と QTP-QTP 群との非層別 Log-lank 検定による比較では、いずれも有意差が認められた（それぞれ p=0.007 及び p=0.004）。

図 2.7.3. 5-8　治療中止までの期間（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（P3E-G234 試験）



LUR-LUR：ルラシドン-ルラシドン群、ALL-LUR：全ルラシドン群（ルラシドン-ルラシドン群とプラセボ-ルラシドン群の合計）、QXR-QXR：クエチアピン XR-クエチアピン XR（QTP-QTP）群
解析対象集団：安全性解析対象集団
5.3.5.1.07 Figure 14.1.7.1.1 再掲

表 2.7.3. 5-6　中止までの期間の Kaplan-Meier 推定値
（海外実薬対照長期投与試験）

試験		P3E-G234		
群		LUR-LUR	ALL-LUR	QTP-QTP
		40-160 mg	40-160 mg	200-800 mg
		N=151	N=207	N=85
中止理由を問わない				
中止被験者	n (%)	73 (48)	100 (48)	52 (61)
打切り被験者（投与完了被験者）	n (%)	78 (52)	107 (52)	33 (39)
75th percentile（日）	Estimate	-	-	374
	95%CI	-, -	-, -	-, -
Median（日）	Estimate	-	-	245
	95%CI	243, -	273, -	168, 374
25th percentile（日）	Estimate	121	138	92
	95%CI	72, 166	80, 177	58, 133
「薬効の欠如」による中止				
中止被験者	n (%)	14 (9)	19 (9)	18 (21)
打切り被験者（投与完了被験者）	n (%)	137 (91)	188 (91)	67 (79)
75th percentile（日）	Estimate	-	-	-
	95%CI	-, -	-, -	-, -
Median（日）	Estimate	-	-	-
	95%CI	-, -	-, -	-, -
25th percentile（日）	Estimate	-	-	277
	95%CI	-, -	-, -	175, -

LUR：ルラシドン、QTP：クエチアピン XR、-：該当なし
解析対象集団：安全性解析対象集団
5.3.5.1.07 Table 56 引用

LTS-G237 試験について、治療中止までの期間（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3. 5-9 に、中止までの期間の Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3. 5-7 に示した。

治療中止までの期間の中央値（Kaplan-Meier 推定値）は、ルラシドン群で 181 日（95%信頼区間：143～217 日）、リスペリドン群で 293 日（95%信頼区間：179 日～上限算出できず）であった。投与 12 ヵ月後（Day 364 まで）の中止割合の Kaplan-Meier 推定値はルラシドン群で 0.643、リスペリドン群で 0.522 であり、非層別 log-rank 検定で有意差が認められた（p=0.018）。

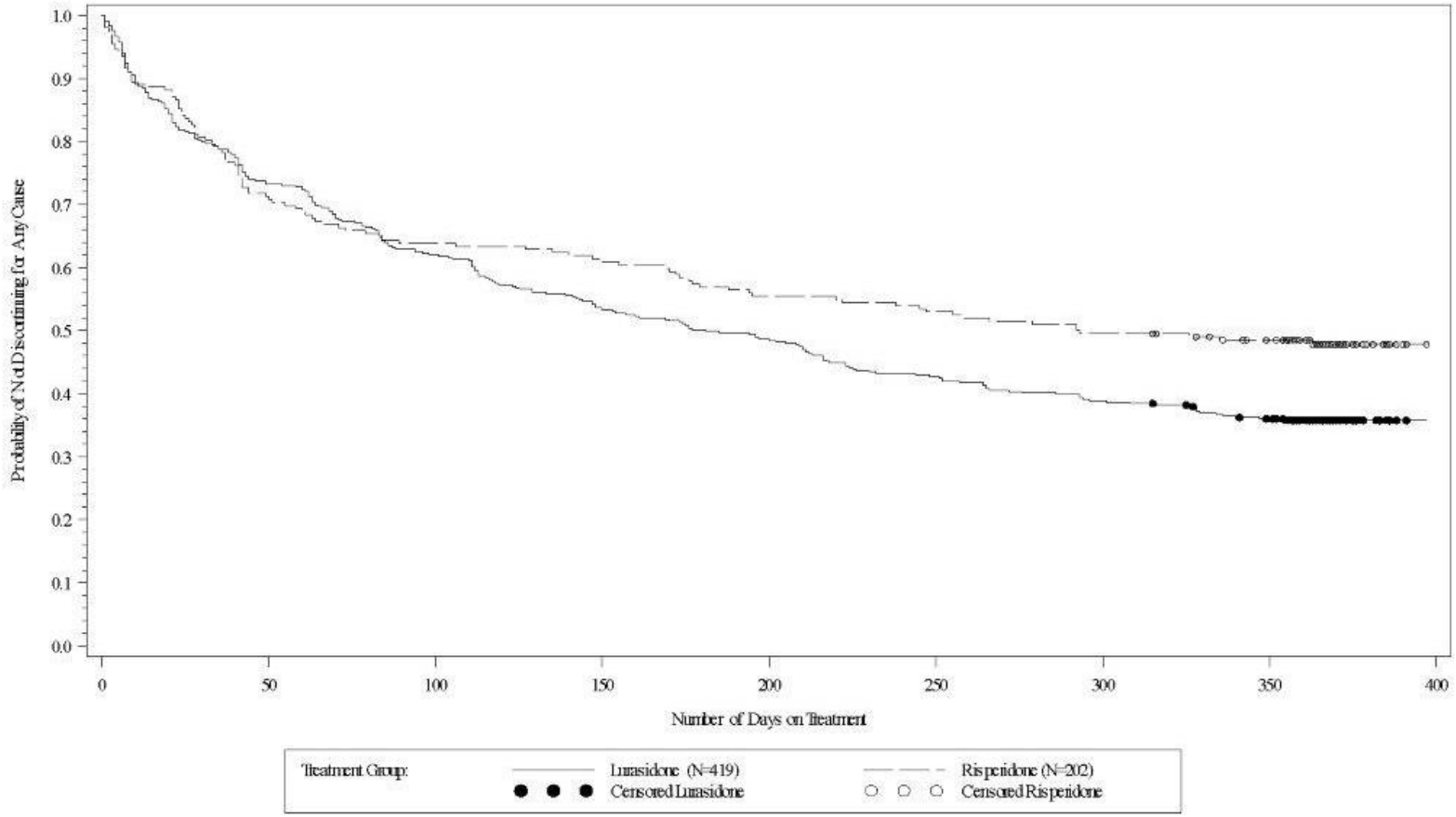
中止理由のうち「薬効の欠如」による中止までの期間について、各投与群の 25th percentile 値、中央値及び 75th percentile 値は算出できなかった。「薬効の欠如」による投与 12 ヵ月後（Day 364 まで）の中止割合の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドン群で 0.115、リスペリド

ン群で 0.086 であり、非層別 log-rank 検定で有意差は認められなかった（p=0.487）。

LTS-G237 試験から LTSE-G237 試験へ移行後の治療中止までの期間（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3. 5-10 に示した。

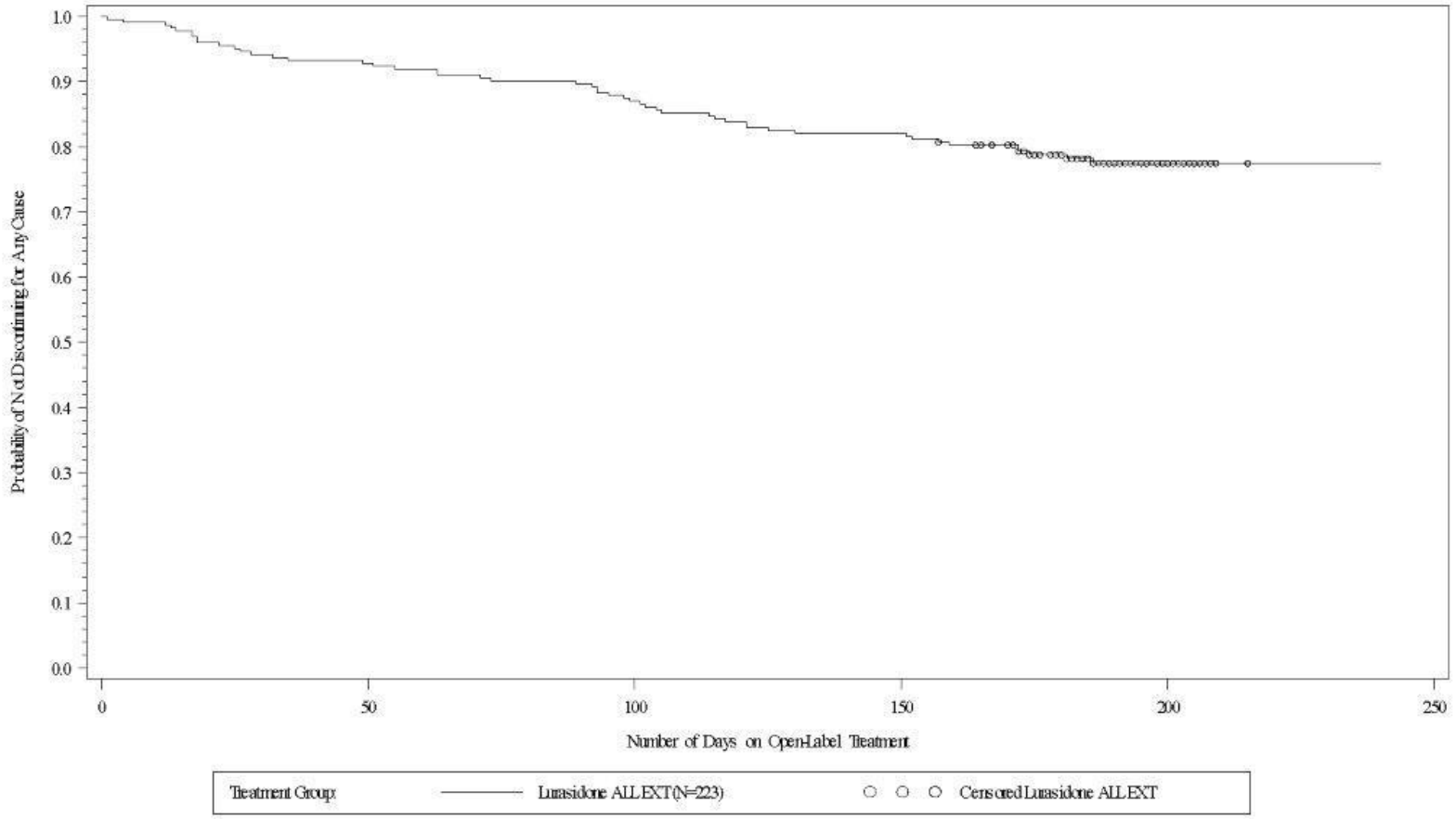
LTSE-G237 試験へ移行後の中止被験者（中止理由を問わない）は 223 名中 49 名（22%）であり、LTSE-G237 試験へ移行後の中止までの期間の 25 th percentile 値、中央値及び 75 th percentile 値は算出できなかった。投与 18 ヵ月後（LTS-G237 試験からの通算として；継続長期投与試験では Day 168 まで）の中止割合の Kaplan-Meier 推定値は 0.197 であった。また、LTSE-G237 試験へ移行後の「薬効の欠如」による中止被験者は 223 名中 8 名（4%）のみで、LTSE-G237 試験へ移行後の「薬効の欠如」による中止までの期間の 25 th percentile 値、中央値及び 75 th percentile 値は算出できなかった。

図 2.7.3. 5-9　治療中止までの期間（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（LTS-G237 試験）



解析対象集団：安全性解析対象集団
5.3.5.1.08 Figure 14.1.1.7.1.1 再掲

図 2.7.3. 5-10　中止までの期間（中止理由を問わない）の Kaplan-Meier 曲線（LTSE-G237 試験）



解析対象集団：安全性解析対象集団
5.3.5.2.06 Figure 14.1.7.1.1 再掲

表 2.7.3. 5-7　中止までの期間の Kaplan-Meier 推定値（海外実薬対照長期投与試験）

試験		LTS-G237	
群		LUR 40-120 mg	RIS 2-6 mg
		N=419	N=202
中止理由を問わない			
中止被験者	n (%)	269 (64)	105 (52)
打切り被験者（投与完了被験者）	n (%)	150 (36)	97 (48)
75 th percentile（日）	Estimate	-	-
	95%CI	-, -	-,-
Median（日）	Estimate	181	293
	95%CI	143, 217	179, -
25 th percentile（日）	Estimate	43	41
	95%CI	35, 63	29, 60
「薬効の欠如」による中止			
中止被験者	n (%)	32 (8)	13 (6)
打切り被験者（投与完了被験者）	n (%)	387 (92)	189 (94)
75 th percentile（日）	Estimate	-	-
	95%CI	-, -	-,-
Median（日）	Estimate	-	-
	95%CI	-, -	-, -
25 th percentile（日）	Estimate	-	-
	95%CI	-, -	-, -

LUR：ルラシドン、RIS：リスペリドン、-：該当なし
解析対象集団：安全性解析対象集団
5.3.5.1.08 Table 58 引用

MTN-G238 試験での、中止までの期間の Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3. 5-8 に示した。二重盲検期に治験依頼者による中止以外の理由で中止した被験者数は、プラセボ群（82 例、58.2%）と比べてルラシドン群（69 例、47.9%）で少なかった。中止までの期間はルラシドン群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.071、Log-rank 検定）。二重盲検期の Week 28 での中止率（Kaplan-Meier 推定値に基づく）はルラシドン群で 57.6%、プラセボ群で 69.1%であった。Cox 比例ハザードモデルに基づき、ルラシドン群の中止のリスクはプラセボ群と比べてハザード比 0.75 であったが、統計学的な有意差はなかった（p=0.073）。

表 2.7.3. 5-8　中止までの期間の Kaplan-Meier 推定値（海外メンテナンス試験）

試験	MTN-G238	
群	Placebo N=141	LUR N=144
中止までの期間（日）		
中止被験者数（%）[a)]	82 (58.2)	69 (47.9)
打ち切り被験者数（%）[a)]	59 (41.8)	75 (52.1)
Kaplan-Meier 25 th percentile	33	57
95%CI	26, 56	43, 73
Kaplan-Meier median	113	148
95%CI	73, 150	100, NE
Kaplan-Meier 75 th percentile	NE	NE
95%CI	169, NE	NE, NE
再発確率の Kaplan-Meier 推定値		
DB Week 1 (up to DB Day 7)	0.021	0.007
DB Week 2 (up to DB Day 14)	0.078	0.056
DB Week 4 (up to DB Day 28)	0.178	0.106
DB Week 6 (up to DB Day 42)	0.281	0.164
DB Week 8 (up to DB Day 56)	0.327	0.240
DB Week 10 (up to DB Day 70)	0.381	0.310
DB Week 12 (up to DB Day 84)	0.430	0.376
DB Week 14 (up to DB Day 98)	0.482	0.376
DB Week 16 (up to DB Day 112)	0.482	0.430
DB Week 18 (up to DB Day 126)	0.553	0.469
DB Week 20 (up to DB Day 140)	0.553	0.490
DB Week 22 (up to DB Day 154)	0.600	0.513
DB Week 24 (up to DB Day 168)	0.650	0.550
DB Week 26 (up to DB Day 182)	0.676	0.576
DB Week 28 (up to DB Day 204)	0.691	0.576
治療効果の Log-Rank 検定 [b)]		
Z 統計量	-	1.808
p 値	-	0.071
Cox 比例ハザードモデル [c)]		
ハザード比 LUR 対 Placebo		
Estimate	-	0.75
Wald の 95%CI	-	0.54, 1.03
p 値	-	0.073

解析対象集団：ITT

*：p ≤ 0.05、NE：評価不能、DB：二重盲検期
a) 割合は各投与群の被験者数に基づいている。
b) Z 統計量及び p 値は投与群を固定効果とした Log-rank 検定に基づいている。
c) Estimate、p 値、ハザード比、95%信頼区間は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルに基づいている。
5.3.5.1.15 Table 14.2.1.3.6 引用

5.5 他剤から変更後の治療中止割合

その他の海外短期投与試験の SWT-G289 試験では、安定期ではあるが症状のある外来患者を対象として、抗精神病薬を他剤からルラシドンへ変更した後に治療中止（treatment failure）に至るまでの期間を評価した。治療中止に至った被験者の割合（治療中止割合）及び治療中止に至るまでの期間を表 2.7.3. 5-9 に示した。SWT-G289 試験では、「治療中止（treatment failure）」を薬効の欠如、原疾患の悪化又は有害事象による治験中止と定義した。

全ルラシドン群の治療中止に至るまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、21 日（7～25 日）であった。他の抗精神病薬から切り替える最初の 2 週間のルラシドンの用法・用量により、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群に分けられるが、投与群別の治療中止に至るまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、それぞれ 23 日（5～35 日）、18.5 日（2～28 日）、20.5 日（3～25 日）であり、各投与群で同様であった。

治療中止に至った被験者は少数であり、全ルラシドン群で合計 19 名（7.9%）であった。治療中止に至った理由別にみると、薬効の欠如により治験を中止した被験者は、全ルラシドン群で 1.3%（3/240 名）で、原疾患の悪化により治験を中止した被験者は、全ルラシドン群で 1.7%（4/240 名）であった。投与群別の治療中止割合は、ルラシドン 40 mg-40 mg/日群、40 mg-80 mg/日群及び 80 mg-80 mg/日群でそれぞれ 6.9%、9.2%及び 7.4%であり、投与群間で違いはなかった。

表 2.7.3. 5-9　他剤からの変更後の治療中止割合及び治療中止までの期間（その他の海外短期投与試験）

試験	SWT-G289			
群	LUR 40/40 40-120 mg N=72	LUR 40/80 40-120 mg N=87	LUR 80/80 40-120 mg N=81	ALL-LUR 40-120 mg N=240
治療中止（treatment failure）に至った被験者［n (%)］				
合計	5 (6.9)	8 (9.2)	6 (7.4)	19 (7.9)
薬効の欠如	0	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.3)
有害事象 a)	5 (6.9)	6 (6.9)	5 (6.2)	16 (6.7)
原疾患の悪化	4 (5.6)	0	0	4 (1.7)
治療中止（treatment failure）までの期間（日）				
n	5	8	6	19
Mean	23.8	16.9	17.3	18.8

試験		SWT-G289			
群		LUR 40/40	LUR 40/80	LUR 80/80	ALL-LUR
		40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg	40-120 mg
		N=72	N=87	N=81	N=240
	SD	12.1	11.6	8.9	10.8
	Median	23.0	18.5	20.5	21.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	22.0, 34.0	5.0, 28.0	10.0, 25.0	7.0, 28.0
	Min, Max	5, 35	2, 30	3, 25	2, 35
	95%CI [b]	5.00, 35.00	2.00, 28.00	3.00, 25.00	7.00, 25.0

LUR：ルラシドン
解析対象集団：安全性解析対象集団
治療中止の割合の分母：安全性解析対象集団
SWT-G289 試験及びその継続長期投与試験 SWTE-G290 試験では、「治療中止（treatment failure）」を薬効の欠如、原疾患の悪化又は有害事象による治験中止と定義した。
a) 「有害事象」の集計には「原疾患の悪化」に該当した場合を含めた。
b) Median の 95%信頼区間
5.3.5.1.14 Table 16 引用

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性
（双極性障害におけるうつ症状の改善）

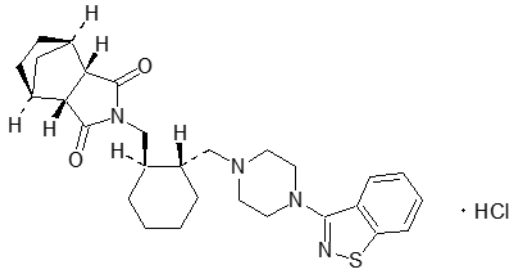
大日本住友製薬株式会社

目次

1. 背景及び概観 6
1.1 概要 6
1.2 試験デザイン 7
1.2.1 第 3 相試験 7
1.2.1.1 対象 7
1.2.1.2 投与方法、投与期間、投与量 9
1.2.1.3 前治療薬、併用薬 9
1.2.1.4 有効性の評価方法 10
1.2.2 長期投与試験 13
1.2.2.1 対象 13
1.2.2.2 投与方法、投与期間、投与量 14
1.2.2.3 前治療、併用薬 15
1.2.2.4 有効性の評価方法 15
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1 BP-P3-J001 試験（資料番号：5.3.5.1.01-B） 17
2.2 BP-P3-G236 試験（資料番号：5.3.5.1.03-B） 17
2.3 BP-P3-G235 試験（資料番号：5.3.5.1.02-B） 18
2.4 BP-P3-J002 試験（資料番号：5.3.5.2.01-B） 19
2.5 BP-P3-J296 試験（資料番号：5.3.5.1.05-B） 20
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1 試験対象集団 21
3.1.1 第 3 相試験 21
3.1.1.1 被験者の内訳 21
3.1.1.2 解析対象集団の内訳 22
3.1.1.3 人口統計学的特性 23
3.1.1.4 その他の基準値の特性 26
3.1.2 長期投与試験 28
3.1.2.1 被験者の内訳 28
3.1.2.2 解析対象集団の内訳 29
3.1.2.3 人口統計学的基準値の特性 30
3.1.2.4 その他の基準値の特性 31
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1 第 3 相試験 33
3.2.1.1 MADRS 合計スコア 33
3.2.1.2 MADRS 各項目スコア 39

3.2.1.3 MADRS-6 サブスケールスコア 41
3.2.1.4 MADRS responder（50%以上改善）の割合 42
3.2.1.5 CGI-BP-S（Depression）スコア 43
3.2.1.6 SDS 合計スコア 46
3.2.1.7 SDS response/remission の割合 47
3.2.1.8 YMRS 合計スコア 48
3.2.1.9 HAM-A 合計スコア 49
3.2.2 長期投与試験 50
3.2.2.1 MADRS 合計スコア 50
3.2.2.2 CGI-BP-S（Depression）スコア 52
3.2.2.3 SDS 合計スコア 54
3.2.2.4 YMRS 合計スコア 56
3.2.2.5 HAM-A 合計スコア 58
3.3 部分集団における結果の比較 60
3.3.1 性別 60
3.3.2 年齢 60
3.3.3 実施国 61
3.3.4 双極 I 型障害のサブタイプ 62
3.3.5 最頻投与量別 65
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
4.1 用法 65
4.2 用量 65
4.3 用法・用量（案） 66
5. 効果の持続、耐薬性 66
5.1 MADRS 合計スコアの推移 66
5.2 YMRS 合計スコアの推移 66
5.3 SDS 合計スコアの推移 66
5.4 維持療法での再発・再燃抑制効果 67
6. 付録 75

【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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
CI	Confidence Interval	信頼区間
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DB	Double blind	二重盲検
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
ITT	Intent-to-treat	—
Li/VPA	lithium/divalproex	リチウム又はバルプロ酸（divalproex）
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
LS mean	Least square mean	最小二乗平均
LT	Long term	—
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	モントゴメリー･アスバーグうつ病評価尺度
MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
NNT	Number needed to treat	—
OC	Observed Case	—
OL	Open label	非盲検
PP	Per Protocol	—
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale	—
SE	Standard error (of Mean)	（算術平均の）標準誤差
YMRS	Young Mania Rating Scale	—

1. 背景及び概観

1.1 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 2.7.3. 1-1、表 2.7.3. 1-2）。

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 試験：国際共同治験）、海外第 3 相試験（BP-P3-G236 試験、BP-P3-G235 試験）、及び国内長期投与試験（BP-P3-J002 試験、BP-P3-J296 試験：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 試験はリチウム又は divalproex 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 2.7.3. 1-1　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	試験デザイン	解析対象	投与量	投与期間	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	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	522 [ITT]	Placebo, LUR 20-60 mg/日 (flex) or 80-120 mg/日 (flex)	6 週間	5.3.5.1.01-B 評価
海外	海外 P3（PREVAIL#2）試験 BP-P3-G236 単剤療法	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	485 [ITT]	Placebo, LUR 20-60 mg/日 (flex) or 80-120 mg/日 (flex)	6 週間	5.3.5.1.03-B 評価
	海外 P3（PREVAIL#1）試験 BP-P3-G235 併用療法	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	340 [ITT]	Placebo or LUR 20-120 mg/日 (flex)	6 週間	5.3.5.1.02-B 評価
	海外 P3（PREVAIL#3）試験 BP-P3-G292 併用療法	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	342 [ITT]	Placebo or LUR 20-120 mg/日 (flex)	6 週間	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	非対照 非盲検	495 [Safety Population]	LUR 20-120 mg/日 (flex)	52 週間（日本） 28 週間（日本以外）	5.3.5.2.01-B 評価
	PERSIST 試験 BP-P3-J296 併用療法	非盲検期： 非対照 二重盲検期： プラセボ対照 ランダム化	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)	非盲検期 12～20 週間、 二重盲検期 28 週間	5.3.5.1.05-B 評価
	PERSIST 継続試験 BP-P3E-J308 併用療法	非対照 非盲検	377 [Safety Population]	LUR 20-80 mg/日 (flex)	12 週間	5.3.5.2.03-B 参考

海外	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験 BP-P3E-G256	非対照 非盲検	813 [Safety Population]	LUR 20-120 mg/日 (flex)	24 週間	5.3.5.2.02-B 参考
	海外 Extended Use 試験 P3E-G298**	非対照 非盲検	162 [Safety Population]	LUR 20-80 mg/日 (flex)	最大 18 ヶ月（早期中止）	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。
** P3E-G298 試験はルラシドンの継続試験を完了した統合失調症患者及び双極 I 型障害患者を対象とした。

表 2.7.3. 1-2　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	試験デザイン	投与量	投与期間	資料番号 評価/参考
国内	Pan-Asia P3 試験 P3-J002	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日 or Risperidone	6 週間	5.3.5.1.01-S 評価
	Pan-Asia 追加 P3 試験 P3-J056	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	Placebo, LUR 40 mg/日 or 80 mg/日	6 週間	5.3.5.1.02-S 評価
	JEWEL 試験 P3-J066	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	Placebo or LUR 40 mg/日	6 週間	5.3.5.1.17-S 評価
海外	海外 P3（Pearl#1）試験 P3-G229	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日 or 120 mg/日	6 週間	5.3.5.1.04-S 評価
	海外 P3（Pearl#2）試験 P3-G231	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	Placebo, LUR 40 mg/日, 120 mg/日 or Olanzapine	6 週間	5.3.5.1.05-S 評価
	海外 P3（Pearl#3）試験 P3-G233	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	Placebo, LUR 80 mg/日, 160 mg/日 or Quetiapine	6 週間	5.3.5.1.06-S 評価

1.2　試験デザイン

1.2.1　第 3 相試験

1.2.1.1　対象

双極 I 型障害のうつ病エピソードの患者を対象とした 3 つの第 3 相試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3. 1-3 に示した。対象患者はいずれの試験でも Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（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 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコアが 20 以上の患者とした。

表 2.7.3. 1-3　第 3 相試験の主な選択基準・除外基準（双極性障害）

	国内試験	海外試験	
	BP-P3-J001	BP-P3-G236	BP-P3-G235
主な選択基準			
診断基準	DSM-IV-TR		
対象疾患	双極 I 型障害 ・最も新しいエピソードがうつ病		
双極 I 型障害のサブタイプ	急速交代型（過去 12 ヵ月間の気分エピソードが 4 回以上かつ 8 回未満）か否かを問わない		
精神病性の特徴	精神病性の特徴を伴わない		
過去のエピソード （いずれか存在）	・躁病エピソード ・混合性エピソード		
現在の大うつ病エピソードの期間	4 週間以上 12 ヵ月未満継続		
MADRS 合計スコア	20 以上		
YMRS 合計スコア	12 以下		
前治療	—	—	スクリーニングの 28 日以上前からリチウム又は divalproex の服用を継続しており、スクリーニング時の血中濃度が規定治療域内である
年齢（同意取得時）	18 歳以上 75 歳未満		
主な除外基準			
対象疾患	双極 I 型障害以外の I 軸、II 軸疾患		
MADRS	項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上		
C-SSRS	項目 4（実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（具体的な計画及び実行する意思あり）に該当	—	—
自殺念慮	自殺念慮が強い		
前治療	現在のエピソード中に 3 剤以上の抗うつ薬を 6 週間以上使用しても症状が改善しない		
	スクリーニング前 28 日以内にフルオキセチン（又はフルオキセチンとオランザピンとの合剤）、21 日以内に MAO 阻害薬、又は 120 日以内にクロザピンを投与された	ランダム化前 3 日以内に抗うつ薬、28 日以内にフルオキセチン、21 日以内に MAO 阻害薬、又は 120 日以内にクロザピンを投与された	
入院歴	過去 60 日以内に躁病エピソード又は混合性エピソードで入院		
MADRS 合計スコア	ベースラインの MADRS 合計スコアがスクリーニング時から 25%以上低下		

1.2.1.2　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。

リチウム又は divalproex 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。

BP-P3-J001 試験の投与方法、投与期間、投与量の設定根拠

ルラシドンの主な代謝酵素である CYP3A4 には代謝活性に著しい差を起こす遺伝子多型はなく、薬物動態は日本人と日本人以外で類似している（2.7.2.3.2.3 項）。また、アジアと欧米で双極性障害の診断基準や治療方法に大きな違いはないことから、双極性障害に対する臨床用量も大きく異ならないと考えられる。したがって、国内第 3 相試験である BP-P3-J001 試験の試験デザインは、ルラシドンのプラセボに対する優越性が検証された海外第 3 相試験である BP-P3-G236 試験を参考とし、BP-P3-J001 試験の投与量は BP-P3-G236 試験と同じ 20～60 mg/日及び 80～120 mg/日の 2 用量群とした。

開始用量は安全性を考慮して低用量から開始することとし、20 mg/日とした。双極性障害の症状や状態像は多様であるため、適宜増減を可能とした。ルラシドンは食事の影響を受けることから、食後の投与とした。投与期間は、BP-P3-G236 試験と同じ 6 週間とした。

1.2.1.3　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、治療期での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）とした。

リチウム又は divalproex との併用療法である BP-P3-G235 試験では、前治療でリチウム及び divalproex 以外の向精神薬を使用していた場合はランダム化の 3 日前までに中止した。治療期ではリチウム又は divalproex のいずれかの併用を必須とし、それ以外の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）とした。

1.2.1.4　有効性の評価方法

1.2.1.4.1　有効性の評価項目

第 3 相試験の主な有効性評価項目を表 2.7.3. 1-4 に示した。第 3 相試験はいずれも主要評価項目を投与 6 週後での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

表 2.7.3. 1-4　第 3 相試験の主な有効性評価項目（双極性障害）

	評価項目				
	MADRS 合計スコア 変化量	CGI-BP-S (Depression) スコア変化量	SDS 合計スコア 変化量	YMRS 合計スコア 変化量	HAM-A 合計スコア 変化量
BP-P3-J001	◎	○	○	○	○
BP-P3-G236	◎	○*	○	○	○
BP-P3-G235	◎	○*	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、*：重要な副次評価項目

1.2.1.4.2　有効性の評価尺度

有効性の評価に使用した評価尺度の概要を以下に示した。第 3 相試験で主要評価項目とした MADRS は、試験開始前に評価者のトレーニングを行い、評価者間の評価を標準化した。その他の評価尺度についても適宜評価者のトレーニングを行った。

＜MADRS 合計スコア＞

MADRS [文献 1)]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（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、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情を持てないこと、悲観的思考、自殺思考）。評価者により各項目は 0～6 の 7 段階で評価され、合計点は 0～60 であり、スコアが高いほど重症度が高い。

＜CGI-BP-S（Depression）スコア＞

CGI-BP-S [文献 2)]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。本申請では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）スコアを用いた。評価者により患者の最新の病期の状態を 1～7 の 7 段階で評価され、各パートの合計点は 1～7 であり、スコアが高いほど重症度が高い。

＜SDS 合計スコア＞

Sheehan Disability Scale（SDS）[文献 3)]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。患者はこの 3 項目をそれぞれ 0～10 点のアナログスケールを用いて評価し、合計点は 0～30 である。記入が容易で、患者の重症度や記

入への意志の影響を受けにくい。

＜YMRS 合計スコア＞

Young Mania Rating Scale（YMRS）[文献 4)]は、躁症状の重症度を評価する尺度であり、11 項目で構成される［気分高揚、活動の量的－質的増加、性的関心、睡眠、易怒性、会話（速度と量）、言語－思考障害、思考内容、破壊的－攻撃的行為、身なり、病識］。患者の主観的な陳述と評価者による行動観察を併せて評価し、最も高いスコアを採用する。11 項目のうち 7 項目は 0～4 の 5 段階評価、残り 4 項目は 0～8 の 9 段階評価で、合計点は 0～60 であり、スコアが高いほど重症度が高い。

＜HAM-A 合計スコア＞

Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）[文献 5)]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り、14 項目で構成される。各項目は 0～4 の 5 段階評価で、合計点は 0～56 であり、スコアが高いほど重症度が高い。

1.2.1.4.3　主な評価項目の解析方法

＜解析対象集団＞

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。

BP-P3-J001 試験では、Per Protocol population（PP 集団）も設定し、試験結果の信頼性を評価するための補足的解析も実施した。PP 集団は ITT 集団のうち以下のすべてを満たす被験者の集団とした。

- 選択基準（2.7.6.65）3)～7)及び 10)のすべてに合致し、除外基準 1)、5)～12)、18)～21)及び 28)のいずれにも該当しない被験者
- 治療期の服薬期間が 14 日間以上の被験者
- 治療期の治験薬服薬率が 75%以上 125%以下の被験者
- 治療期に抗パーキンソン病薬、抗不安薬、睡眠薬以外の向精神薬（併用禁止薬）を使用していない被験者
- 治験実施計画書からの重大な逸脱（盲検下のデータレビューで決定）がない被験者

＜MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量＞

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 Measurements（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（リチウム又は divalproex）、投与群と評価時期の交互作用項をモデルに含む MMRM 法を用いて、プラセボ群とルラシドン群の投与 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。

＜MADRS 各項目スコア、MADRS-6 サブスケールスコアのベースラインからの変化量＞

MADRS-6 [文献 6),7)]サブスケールスコアは、MADRS の 10 項目中の 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）で構成された下位尺度であり、うつ症状の中核症状の評価指標である。

MADRS の各項目スコア（全 10 項目）、及び MADRS-6 サブスケールスコアのベースラインからの変化量に対しても、主要な解析と同様の MMRM 法を用いて解析した。

＜MADRS responder の割合＞

投与 6 週後（LOCF）に MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少（改善）した被験者を MADRS responder と定義し、MADRS responder の割合を算出した。抗うつ薬の有効性評価で、通常、反応率は症状評価尺度の合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合と定義され[文献 8)]、双極性障害のうつ症状を対象とした臨床試験でも広く使われていることから[文献 9)]、本評価でも 50%以上改善した被験者を responder と定義した。

＜CGI-BP-S（Depression）スコアのベースラインからの変化量＞

CGI-BP-S（Depression）スコアのベースラインからの変化量に対しても、主要な解析と同様の MMRM 法を用いて解析した。

＜SDS 合計スコア、YMRS 合計スコア、HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量、SDS response/remission の割合＞

投与群、施設、ベースライン値を共変量をモデルに含む共分散分析（ANCOVA）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 SDS 合計スコアのベースラインからの変化量、YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量、HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ比較した。欠測値があった場合は Last Observation Carried Forward（LOCF）法で欠測値を補完した。

SDS 合計スコアが 12 以下を SDS response、6 以下を SDS remission と定義し[文献 10)]、SDS

response 及び SDS remission の割合を算出した。

1.2.2　長期投与試験

1.2.2.1　対象

双極性障害患者を対象とした長期投与試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3. 1-5 に示した。

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。

表 2.7.3. 1-5　長期投与試験の主な選択基準・除外基準（双極性障害）

	国内試験		
	BP-P3-J002		BP-P3-J296
主な選択基準			
（先行試験から継続/新規）	BP-P3-J001 試験からの継続	新規	—
診断基準	DSM-IV-TR		
対象疾患	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 ・最も新しいエピソードが軽躁病 ・最も新しいエピソードが混合性	双極 I 型障害 ・最も新しいエピソードがうつ病 ・最も新しいエピソードが躁病 ・最も新しいエピソードが軽躁病 ・最も新しいエピソードが混合性
双極 I 型障害のサブタイプ	急速交代型（過去 12 ヵ月間の気分エピソードが 4 回以上かつ 8 回未満）か否かを問わない		
精神病性の特徴	精神病性の特徴を伴わない	—	精神病性の特徴の有無は問わない
過去のエピソード	過去にいずれか存在 ・躁病エピソード ・混合性エピソード	過去にいずれか存在 ・躁病エピソード ・混合性エピソード ・大うつ病エピソード	過去 2 年以内にいずれか存在 ・躁病エピソード ・混合性エピソード ・大うつ病エピソード

	国内試験		
	BP-P3-J002		BP-P3-J296
現在の大うつ病エピソードの期間	4 週間以上 12 ヵ月未満継続	—	現在大うつ病エピソードを有している場合、その継続期間は 12 ヵ月未満
MADRS 合計スコア/YMRS 合計スコア	MADRS 合計スコア：20 以上 YMRS 合計スコア：12 以下	—	＜非盲検期＞ YMRS 合計スコア又は MADRS 合計スコアが、リチウム又は divalproex を投与している場合は 14 以上、リチウム又は divalproex を投与していない場合は 18 以上 ＜二重盲検期＞ YMRS 合計スコア又は MADRS 合計スコアが 12 週間以上連続で 12 以下。なお、ランダム化前 4 週間は 12 以下を必須とするが、それ以外の期間では 2 回まで YMRS 合計スコアで 13 以下、MADRS 合計スコアで 14 以下までを許容範囲として認める。
年齢（同意取得時）	18 歳以上 75 歳未満		18 歳以上
主な除外基準			
対象疾患	双極 I 型障害以外の I 軸、II 軸疾患		
双極 I 型障害のサブタイプ	—	—	超急速交代型（過去 12 ヵ月間の気分エピソードが 8 回以上）
MADRS	項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上		—
C-SSRS	項目 4（実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（具体的な計画及び実行する意思あり）に該当		
自殺念慮	自殺念慮が強い		—
前治療	現在のエピソード中に 3 剤以上の抗うつ薬を 6 週間以上使用しても症状が改善しない	現在のエピソード中に 3 剤以上の抗うつ薬、抗精神病薬、リチウム又は divalproex を適切に使用しても症状が改善しない	

1.2.2.2　投与方法、投与期間、投与量

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。

1.2.2.3　前治療、併用薬

BP-P3-J002 試験では、BP-P3-J001 試験からの継続被験者はリチウム又は divalproex の併用を必須とせず、BP-P3-J002 試験からの新規被験者はリチウム又は divalproex のいずれかの併用を必須とし、それ以外の向精神薬の使用は禁止（抗パーキンソン病薬、抗不安薬、睡眠薬は制限下で併用可）した。

BP-P3-J296 試験では、前治療でのリチウム又は divalproex の使用の有無にかかわらず、非盲検期及び二重盲検期はリチウム又は divalproex のいずれかの併用を必須とし、それ以外の向精神薬の使用は禁止（抗パーキンソン病薬、抗不安薬、睡眠薬は制限下で併用可）した。

1.2.2.4　有効性の評価方法

1.2.2.4.1　有効性の評価項目

長期投与試験の有効性評価項目を表 2.7.3. 1-6 に示した。BP-P3-J002 試験では主要評価項目は設定しなかった。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。

表 2.7.3. 1-6　長期投与試験の主な有効性評価項目（双極性障害）

	評価項目					
	MADRS 合計スコア変化量	CGI-BP-S (Depression) スコア変化量	SDS 合計スコア変化量	YMRS 合計スコア変化量	HAM-A 合計スコア変化量	気分エピソードの再発・再燃までの時間
BP-P3-J002	○	○	○	○	○	○
BP-P3-J296	○	○	○	○	-	◎

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

1.2.2.4.2　有効性の評価尺度

＜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、HAM-A 合計スコア＞

双極性障害のうつ症状、社会機能障害、躁症状及び不安症状に対する効果が長期的に持続しているかを評価するために設定した。

＜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。

双極性障害の症状の安定の定義は以下とした。

- 12 週間以上連続で MADRS 及び YMRS のそれぞれ合計スコアが 12 以下。ただし、定義を満たす直前 4 週間は 12 以下を必須とするが、それ以外では 2 回の逸脱（YMRS 合計スコアは 13 以下又は MADRS 合計スコアは 14 以下）を許容する。

気分エピソードの再発・再燃の定義は一義的に決められないため、一般的に再発・再燃の基準を複数設定し、再発・再燃イベントを広く検出する。いずれも複数の報告[文献 11),12)]で妥当とされている以下の 5 つの基準を設けた。

- DSM-IV-TR によりうつ病、躁病、軽躁病、又は混合性エピソードと診断された場合
- うつ病、躁病、軽躁病又は混合性の症状に対して、抗精神病薬（治験薬以外）、抗うつ薬、気分安定薬（リチウム又は divalproex 以外）、抗不安薬、ベンゾジアゼピン系薬剤（不安、焦燥又は不眠症に対して許容された用量を超えた用量）による治療的介入が必要となった場合
- 双極性障害の気分エピソードのため入院が必要となった場合
- 10 日以内の連続した 2 回の評価で YMRS 又は MADRS 合計スコアが 18 以上、若しくは CGI-BP-S（overall、depression、mania）の少なくとも 1 つのスコアが 4 以上のいずれかを満たした場合
- 気分エピソードのため治験責任医師の判断で治験を中止した場合

1.2.2.4.3　主な評価項目の解析方法

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を解析対象とした。

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。

＜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、HAM-A 合計スコア＞

BP-P3-J002 試験では、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。評価時期ごとの要約統計量は、欠測を補完しない Observed Case（OC）データを使用した。

＜気分エピソードの再発・再燃までの時間＞

「双極性障害の症状の安定」及び「気分エピソードの再発・再燃」の定義は 2.7.3.1.2.2.4.2 項のとおりとし、双極性障害の症状が安定してから気分エピソードの再発・再燃までの時間を解析した。気分エピソードを発現することなく投与中止、若しくは完了した時点で打ち切りとした。

BP-P3-J296 試験の主要な解析では、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。

BP-P3-J002 試験では、気分エピソードの再発・再燃までの時間のルラシドン群の生存関数を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

2. 個々の試験結果の要約

ルラシドンの双極性障害患者に対する有効性を評価した試験の要約を記載した。

2.1 BP-P3-J001 試験（資料番号：5.3.5.1.01-B）

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

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

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

2.2 BP-P3-G236 試験（資料番号：5.3.5.1.03-B）

双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドンの有効性がプラセボに優ることを検証する

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

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

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

2.3　BP-P3-G235 試験（資料番号：5.3.5.1.02-B）

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

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

信頼区間：−6.0〜−1.1、p=0.005）であり、20〜120 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

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

2.4　BP-P3-J002 試験（資料番号：5.3.5.2.01-B）

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

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

28 週までの有害事象の発現割合は 71.1%（352/495 名）［PBO-LUR 群 76.5%（101/132 名）、LUR20-LUR 群 65.1%（99/152 名）、LUR80-LUR 群 63.6%（82/129 名）、NR-LUR 群 85.4%（70/82 名）、以下同順］であり、全体で発現割合が高かった事象はアカシジア（24.2%、21.1%、8.5%、20.7%）、鼻咽頭炎（6.8%、9.2%、3.9%、28.0%）、傾眠（11.4%、5.9%、4.7%、

13.4%）であった。28 週までに死亡した被験者はなかった。28 週までに重篤な有害事象は 19 名に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、アカシジア、血中カリウム減少、尿中ブドウ糖陽性、体重減少、幻聴、自殺念慮、幻視（LUR20-LUR 群各 1 名）、疾患進行（LUR80-LUR 群 1 名、NR-LUR 群 1 名）、躁病（NR-LUR 群 1 名）であった。LUR20-LUR に発現した幻聴、自殺念慮及び幻視（同一被験者で発現）がマレーシアの被験者で発現したことを除き、いずれも日本人被験者で発現した。

52 週（日本のみ）までの有害事象の発現割合は 84.9%（169/199 名）[PBO-LUR 群 87.8%（36/41 名）、LUR20-LUR 群 75.0%（36/48 名）、LUR80-LUR 群 85.7%（24/28 名）、NR-LUR 群 89.0%（73/82 名）、以下同順]であり、全体で発現割合が高かった事象はアカシジア（41.5%、37.5%、17.9%、25.6%）、鼻咽頭炎（24.4%、25.0%、7.1%、35.4%）、悪心（14.6%、6.3%、10.7%、14.6%）、傾眠（12.2%、6.3%、7.1%、17.1%）であった。52 週までに死亡した被験者はなかった。52 週までに重篤な有害事象は 12 名に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、前述の日本人被験者で発現した重篤な有害事象に加え、糖尿病、乳酸アシドーシス（PBO-LUR 群各 1 名）であった。

2.5　BP-P3-J296 試験（資料番号：5.3.5.1.05-B）

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

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

安全性解析対象集団は 496 名（250 名、246 名）であった。有害事象の発現割合は、非盲検期では 66.0%（635/962 名）、二重盲検期ではプラセボ群 60.4%（67/250 名）、20～80 mg/

日群 62.2%（153/246 名）であった。非盲検期で発現割合が高かった事象は悪心（11.5%）、頭痛（9.1%）、アカシジア（8.3%）、二重盲検期でルラシドン群での発現割合が高かった事象は体重増加（5.2%、9.8%）、頭痛（7.2%、8.5%）、鼻咽頭炎（4.8%、6.1%）、振戦（4.4%、6.1%）であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は、非盲検期では 41 名、二重盲検期では 24 名（11 名、13 名）に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、非盲検期では腹痛（1 名）、うつ病（5 名）、急性精神病（1 名）、激越（1 名）、抑うつ症状（1 名）、喘息（1 名）、二重盲検期では慢性胆嚢炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群各 1 名）、躁病（プラセボ群 2 名、20～80 mg/日群 1 名）、低カリウム血症、うつ病、虫垂炎、自殺念慮、自殺企図、双極 1 型障害、双極性障害、故意の自傷行為（20～80 mg/日群各 1 名）であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 第 3 相試験

3.1.1.1 被験者の内訳

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験での被験者の内訳を表 2.7.3. 3-1 に示した。BP-P3-J001 試験では、525 名（プラセボ群 172 名、ルラシドン 20～60 mg/日群 184 名、80～120 mg/日群 169 名）がランダム化され、6 週間の投与を完了したのは 433 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群 19.2%、20～60 mg/日群 14.7%、80～120 mg/日群 18.9%であり、中止理由は、同意撤回が最も多く、次いで有害事象、効果不十分の順であった。

表 2.7.3. 3-1　被験者の内訳（BP-P3-J001）

	BP-P3-J001			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
Randomized	172	184	169	525
Completed Double-Blind Phase	139 (80.8)	157 (85.3)	137 (81.1)	433 (82.5)
Discontinued from Double-Blind Phase	33 (19.2)	27 (14.7)	32 (18.9)	92 (17.5)
Insufficient clinical response	8 (4.7)	6 (3.3)	11 (6.5)	25 (4.8)
Adverse event	7 (4.1)	6 (3.3)	16 (9.5)	29 (5.5)
Lost to Follow-up	1 (0.6)	1 (0.5)	0	2 (0.4)
Withdrew Consent	14 (8.1)	13 (7.1)	5 (3.0)	32 (6.1)
Noncompliance	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Other	3 (1.7)	0	0	3 (0.6)

- n (%)
- Percentages are based on the number of randomized subjects.
Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.1.1.1

BP-P3-G236 試験での被験者の内訳を表 2.7.3. 3-2 に示した。BP-P3-G236 試験では、505 名（プラセボ群 170 名、ルラシドン 20～60 mg/日群 166 名、80～120 mg/日群 169 名）がランダム化され、6 週間の投与を完了したのは 374 名であった。中止被験者の割合は、プラ

セボ群 25%、20～60 mg/日群 26%、80～120 mg/日群 27%であり、中止理由は、有害事象が最も多く、次いで効果不十分、追跡不能の順であった。

表 2.7.3. 3-2　被験者の内訳（BP-P3-G236）

	BP-P3-G236			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
Randomized	170	166	169	505
Completed Double-Blind Phase	127 (75)	123 (74)	124 (73)	374 (74)
Discontinued from Double-Blind Phase	43 (25)	43 (26)	45 (27)	131 (26)
Insufficient clinical response	13 (8)	12 (7)	5 (3)	30 (6)
Adverse event	11 (6)	11 (7)	10 (6)	32 (6)
Lost to Follow-up	5 (3)	7 (4)	7 (4)	19 (4)
Protocol Violation	6 (4)	7 (4)	4 (2)	17 (3)
Withdrew Consent	2 (1)	3 (2)	10 (6)	15 (3)
Administrative	6 (4)	3 (2)	9 (5)	18 (4)

- n (%)
- Percentages are based on the number of randomized subjects.
Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.1.1.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験での被験者の内訳を表 2.7.3. 3-3 に示した。BP-P3-G235 試験では、348 名（プラセボ群 165 名、ルラシドン 20～120 mg/日群 183 名）がランダム化され、6 週間の投与を完了したのは 279 名であった。中止被験者の割合は、プラセボ群 18%、20～120 mg/日群 22%であり、中止理由は、有害事象が最も多く、次いで効果不十分、追跡不能の順であった。

表 2.7.3. 3-3　被験者の内訳（BP-P3-G235）

	BP-P3-G235		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
Randomized	165	183	348
Completed Double-Blind Phase	136 (82)	143 (78)	279 (80)
Discontinued from Double-Blind Phase	29 (18)	40 (22)	69 (20)
Insufficient clinical response	5 (3)	9 (5)	14 (4)
Adverse event	13 (8)	11 (6)	24 (7)
Lost to Follow-up	4 (2)	6 (3)	10 (3)
Protocol Violation	2 (1)	7 (4)	9 (3)
Withdrew Consent	3 (2)	3 (2)	6 (2)
Administrative	2 (1)	4 (2)	6 (2)

- n (%)
- Percentages are based on the number of randomized subjects.
Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.1.1.1

3.1.1.2　解析対象集団の内訳

第 3 相試験では、有効性の主たる解析対象集団を ITT 集団とした。

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験及びBP-P3-G236 試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.3. 3-4 及び表 2.7.3. 3-5 に示した。ITT 集団は、BP-P3-J001 試験では 522 名、BP-P3-G236 試験では 485 名であった。

表 2.7.3. 3-4　解析対象集団の内訳（BP-P3-J001）

	BP-P3-J001			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
Safety population	172	184	169	525
ITT population	171	182	169	522
PP population	157	163	153	473

- All subjects who were randomized, received at least one dose of study drug, and had a baseline and at least one post-baseline efficacy measurement (MADRS) were in the ITT population.
Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.1.2.1.1

表 2.7.3. 3-5　解析対象集団の内訳（BP-P3-G236）

	BP-P3- G236			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
Safety population	168	164	167	499
ITT population	162	161	162	485

- All subjects who were randomized, received at least one dose of study drug, and had a baseline and at least one post-baseline efficacy measurement (MADRS or CGI-BP-S) were in the ITT population.
Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.1.2.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.3. 3-6 に示した。ITT 集団は、BP-P3-G235 試験では 340 名であった。

表 2.7.3. 3-6　解析対象集団の内訳（BP-P3-G235）

	BP-P3-G235		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
Safety population	163	183	346
ITT population	161	179	340

- All subjects who were randomized, received at least one dose of study drug, and had a baseline and at least one post-baseline efficacy measurement (MADRS or CGI-BP-S) were in the ITT population.
Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.1.2.1

3.1.1.3　人口統計学的特性

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-7 に示した。男性の割合は 46.9%、平均年齢は 42.4 歳（範囲 : 18～72 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 3.4%であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。本試験では、ITT 集団 522 名のうち日本人は 178 名であった。

表 2.7.3. 3-7　人口統計学的特性（BP-P3-J001）：ITT

Category	BP-P3-J001			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
	N=171	N=182	N=169	N=522
Sex, n	171	182	169	522
Male, n (%)	77 (45.0)	87 (47.8)	81 (47.9)	245 (46.9)
Female, n (%)	94 (55.0)	95 (52.2)	88 (52.1)	277 (53.1)
Age (years), n	171	182	169	522
Mean (SD)	41.3 (12.64)	42.6 (12.86)	43.2 (12.78)	42.4 (12.77)
Median	40.0	43.0	43.0	42.0
Min, Max	18, 70	19, 72	19, 71	18, 72
<65, n (%)	165 (96.5)	175 (96.2)	164 (97.0)	504 (96.6)
>=65, n (%)	6 (3.5)	7 (3.8)	5 (3.0)	18 (3.4)
Race, n	171	182	169	522
White, n (%)	94 (55.0)	105 (57.7)	103 (60.9)	302 (57.9)
Asian, n (%)	77 (45.0)	77 (42.3)	66 (39.1)	220 (42.1)
Country, n	171	182	169	522
Japan, n (%)	60 (35.1)	65 (35.7)	53 (31.4)	178 (34.1)
Malaysia, n (%)	7 (4.1)	6 (3.3)	6 (3.6)	19 (3.6)
Philippines, n (%)	5 (2.9)	3 (1.6)	3 (1.8)	11 (2.1)
Russia, n (%)	44 (25.7)	51 (28.0)	50 (29.6)	145 (27.8)
Taiwan, n (%)	5 (2.9)	3 (1.6)	4 (2.4)	12 (2.3)
Ukraine, n (%)	43 (25.1)	43 (23.6)	45 (26.6)	131 (25.1)
Lithuania, n (%)	2 (1.2)	4 (2.2)	4 (2.4)	10 (1.9)
Slovakia, n (%)	5 (2.9)	7 (3.8)	4 (2.4)	16 (3.1)

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.1.3.1.1

BP-P3-G236 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-8 に示した。男性の割合は 43%、平均年齢は 41.5 歳（範囲 : 18～74 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 2%であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。

表 2.7.3. 3-8　人口統計学的特性（BP-P3-G236）：ITT

Category	BP-P3-G236			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
	N=162	N=161	N=162	N=485
Sex, n	162	161	162	485
Male, n (%)	75 (46)	70 (43)	64 (40)	209 (43)
Female, n (%)	87 (54)	91 (57)	98 (60)	276 (57)
Age (years), n	162	161	162	485
Mean (SD)	41.2 (12.45)	41.3 (12.31)	42.0 (12.35)	41.5 (12.35)
Median	42.0	41.0	41.0	42.0
Min, Max	20, 73	18, 69	19, 74	18, 74
<65, n (%)	159 (98)	158 (98)	159 (98)	476 (98)
>=65, n (%)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	9 (2)
Race, n	162	161	162	485
White, n (%)	107 (66)	107 (66)	106 (65)	320 (66)
Black or African American, n (%)	21 (13)	21 (13)	25 (15)	67 (14)
Asian, n (%)	28 (17)	23 (14)	23 (14)	74 (15)
American Indian or Alaska Native, n (%)	0	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Other, n (%)	6 (4)	7 (4)	7 (4)	20 (4)
Geographic Region, n	162	161	162	485
Africa, n (%)	18 (11)	19 (12)	17 (10)	54 (11)
Asia, n (%)	27 (17)	23 (14)	23 (14)	73 (15)
Europe, n (%)	59 (36)	52 (32)	52 (32)	163 (34)
North America, n (%)	58 (36)	67 (42)	70 (43)	195 (40)

Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.1.3.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-9 に示した。男性の割合は 52%、平均年齢は 41.7 歳（範囲：18～72 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 2%であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。

表 2.7.3. 3-9 人口統計学的特性（BP-P3-G235）：ITT

Category	BP-P3-G235		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
	N=161	N=179	N=340
Sex, n	161	179	340
Male, n (%)	85 (53)	93 (52)	178 (52)
Female, n (%)	76 (47)	86 (48)	162 (48)
Age (years), n	161	179	340
Mean (SD)	42.6 (11.75)	41.0 (11.53)	41.7 (11.65)
Median	44.0	41.0	42.0
Min, Max	18, 72	19, 65	18, 72
<65, n (%)	156 (97)	178 (99)	334 (98)
>=65, n (%)	5 (3)	1 (<1)	6 (2)
Race, n	161	179	340
White, n (%)	102 (63)	108 (60)	210 (62)
Black or African American, n (%)	16 (10)	25 (14)	41 (12)
Asian, n (%)	37 (23)	43 (24)	80 (24)
American Indian or Alaska Native, n (%)	0	1 (<1)	1 (<1)
Other, n (%)	6 (4)	2 (1)	8 (2)
Geographic Region, n	161	179	340
Africa, n (%)	8 (5)	10 (6)	18 (5)
Asia, n (%)	37 (23)	43 (24)	80 (24)
Europe, n (%)	64 (40)	68 (38)	132 (39)
North America, n (%)	52 (32)	58 (32)	110 (32)

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.1.3.1

3.1.1.4 その他の基準値の特性

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験のその他の基準値の特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-10 に示した。最新エピソードがうつ病の患者を対象とした。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 年であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。

表 2.7.3. 3-10　その他の基準値の特性（BP-P3-J001）：ITT

Category	BP-P3-J001			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
	N=171	N=182	N=169	N=522
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years), n	171	182	169	522
Mean (SD)	29.2 (11.10)	30.5 (11.67)	30.8 (11.71)	30.2 (11.50)
Duration of Bipolar I Disorder from Initial Onset to Screening (years), n	171	182	169	522
Mean (SD)	12.1 (9.72)	12.1 (10.50)	12.4 (10.73)	12.2 (10.31)
Bipolar I Disorder History (Subtype), n	171	182	169	522
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months), n (%)	155 (90.6)	163 (89.6)	150 (88.8)	468 (89.7)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months), n (%)	16 (9.4)	19 (10.4)	19 (11.2)	54 (10.3)
Baseline MADRS Total Score, n	171	182	169	522
Mean (SD)	30.9 (5.39)	30.6 (5.57)	30.8 (5.09)	30.8 (5.35)

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.4.1

BP-P3-G236 試験のその他の基準値の特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-11 に示した。最新エピソードがうつ病の患者を対象とした。双極 I 型障害の平均初発年齢は 27.6 歳、平均罹病期間は 13.9 年であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。

表 2.7.3. 3-11　その他の基準値の特性（BP-P3-G236）：ITT

Category	BP-P3-G236			
	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg	Total
	N=162	N=161	N=162	N=485
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years), n	162	161	162	485
Mean (SD)	27.4 (10.76)	27.9 (11.92)	27.6 (10.82)	27.6 (11.16)
Duration of Bipolar I Disorder from Initial Onset to Screening (years), n	162	161	162	485
Mean (SD)	13.8 (11.74)	13.4 (10.15)	14.4 (10.77)	13.9 (10.89)
Bipolar I Diagnosis History (Subtype), n	162	161	162	485
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months), n (%)	152 (94)	148 (92)	154 (95)	454 (94)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months), n (%)	10 (6)	13 (8)	8 (5)	31 (6)
Baseline MADRS Total Score, n	162	161	162	485
Mean (SD)	30.5 (4.95)	30.3 (5.02)	30.6 (4.93)	30.5 (4.96)

Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.4

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験のその他の基準値の特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-12 に示した。最新エピソードがうつ病の患者を対象とした。双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.8 歳、平均罹病期間は 13.0 年であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。

表 2.7.3. 3-12 その他の基準値の特性（BP-P3-G235）：ITT

Category	BP-P3-G235		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
	N=161	N=179	N=340
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years), n	161	179	340
Mean (SD)	29.5 (10.65)	28.1 (10.97)	28.8 (10.83)
Duration of Bipolar I Disorder from Initial Onset to Screening (years), n	161	179	340
Mean (SD)	13.1 (11.33)	12.8 (10.99)	13.0 (11.14)
Bipolar I Diagnosis History (Subtype), n	161	179	340
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months), n (%)	155 (96%)	174 (97%)	329 (97%)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months), n (%)	6 (4%)	5 (3%)	11 (3%)
Baseline MADRS Total Score, n	161	179	340
Mean (SD)	30.8 (4.81)	30.6 (5.30)	30.7 (5.07)

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.4

3.1.2 長期投与試験

3.1.2.1 被験者の内訳

BP-P3-J002 試験での被験者の内訳を表 2.7.3. 3-13 に示した。BP-P3-J002 試験では、495 名（PBO-LUR 群 132 名、LUR20-LUR 群 152 名、LUR80-LUR 群 129 名、NR-LUR 群 82 名）が治験薬を投与された。本試験を完了したのは 339 名であった。中止被験者の割合は、PBO-LUR 群 27.3%、LUR20-LUR 群 35.5%、LUR80-LUR 群 24.0%、NR-LUR 群 42.7%であり、中止理由は、有害事象が最も多く、次いで同意撤回、効果不十分の順であった。

表 2.7.3. 3-13 被験者の内訳（BP-P3-J002）

	BP-P3-J002				
	PBO-LUR	LUR20-LUR	LUR80-LUR	NR-LUR + Li/VPA	All-EXT
Treated in Long-Term Study	132	152	129	82	495
Completed the Long-Term Study	96 (72.7)	98 (64.5)	98 (76.0)	47 (57.3)	339 (68.5)
Discontinued from Long-Term Study	36 (27.3)	54 (35.5)	31 (24.0)	35 (42.7)	156 (31.5)
Adverse event	15 (11.4)	18 (11.8)	10 (7.8)	16 (19.5)	59 (11.9)
Insufficient clinical response	5 (3.8)	6 (3.9)	9 (7.0)	3 (3.7)	23 (4.6)
Lost to Follow-up	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (2.4)	5 (1.0)
Protocol Violation	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.2)
Withdrew Consent	10 (7.6)	26 (17.1)	11 (8.5)	11 (13.4)	58 (11.7)
Noncompliance	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	3 (0.6)

- n (%)
- LUR: Lurasidone; PBO-LUR = Placebo in the prior double-blind study; LUR20-LUR = LUR 20 to 60 mg/day in the prior double-blind study; LUR80-LUR = LUR 80 to 120 mg/day in the prior double-blind study; NR: Newly recruited; ALL-EXT: All subjects enrolled in the long-term study.
- Percentages for the number of subjects who completed or discontinued are based on the number of treated subjects.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.1.1.1.1

BP-P3-J296 試験での被験者の内訳を表 2.7.3. 3-14 に示した。BP-P3-J296 試験では、965 名が非盲検に登録された。496 名（プラセボ群 250 名、ルラシドン 20～80 mg/日群 246 名）がランダム化され二重盲検期に移行し、二重盲検期を完了したのは 316 名であった。二重盲検期の中止被験者の割合は、プラセボ群 40.0%、20～80 mg/日群 32.5%であり、中止理由は、気分エピソードの再発・再燃が最も多く、次いで同意撤回、有害事象の順であった。

表 2.7.3. 3-14　被験者の内訳（BP-P3-J296）

	BP-P3-J296			
	All	Randomized		
	(Open-Label: LUR + Li/VPA)	Placebo + Li/VPA	LUR 20-80 mg + Li/VPA	Total
Entered Open-Label Phase	965	-	-	-
Treated	962 (99.7)	-	-	-
Completed Open-Label Phase	503 (52.1)	-	-	-
Randomized	-	250	246	496
Completed Double-Blind Phase	-	150 (60.0)	166 (67.5)	316 (63.7)
Discontinued from Double-Blind Phase	-	100 (40.0)	80 (32.5)	180 (36.3)
Recurrence of mood event	-	64 (25.6)	48 (19.5)	112 (22.6)
Adverse event	-	5 (2.0)	8 (3.3)	13 (2.6)
Lost to Follow-up	-	7 (2.8)	5 (2.0)	12 (2.4)
Protocol Violation	-	11 (4.4)	1 (0.4)	12 (2.4)
Withdrew Consent	-	12 (4.8)	16 (6.5)	28 (5.6)
Study Terminated by Sponsor	-	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Administrative	-	1 (0.4)	0	1 (0.2)

- n (%)
- Open-Label Phase: Percentages are based on the number of entered subjects.
- Double-Blind Phase: Percentages are based on the number of randomized subjects.
- ‘Adverse event’ does not include those adverse events which were considered recurrences of mood event.

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.1.1.1.1, Table 14.1.1.1.2

3.1.2.2　解析対象集団の内訳

BP-P3-J002 試験では、有効性の解析を安全性解析対象集団で実施した。BP-P3-J296 試験では、有効性の主たる解析対象集団を ITT 集団とした。BP-P3-J002 試験及び BP-P3-J296 試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.3. 3-15 及び表 2.7.3. 3-16 に示した。BP-P3-J002 試験の安全性解析対象集団は 495 名、BP-P3-J296 試験の ITT 集団は 496 名であった。

表 2.7.3. 3-15　解析対象集団の内訳（BP-P3-J002）

	BP-P3-J002				
	PBO-LUR	LUR20-LUR	LUR80-LUR	NR-LUR + Li/VPA	All-EXT
Safety population	132	152	129	82	495

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.1.2.1

表 2.7.3. 3-16 解析対象集団の内訳（BP-P3-J296）

	BP-P3-J296		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
Open-label safety population	-	-	962
ITT population	250	246	496
Double-blind safety population	250	246	496

- ITT population included all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study medication in the DB phase. Each subject was assigned to the randomized treatment.
- Open-label safety population included all subjects who received at least one dose of lurasidone in the Open-label phase.
- Double-blind safety Population included all subjects who received at least one dose of study medication in the Double-blind phase.

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.1.1.4

3.1.2.3 人口統計学的基準値の特性

BP-P3-J002 試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.3. 3-17 に示した。男性の割合は 47.7%、平均年齢は 42.6 歳（範囲：18～73 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 4.2%であった。本試験では、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。

表 2.7.3. 3-17 人口統計学的特性（BP-P3-J002）：Safety Population

Category	BP-P3-J002				
	PBO-LUR	LUR20-LUR	LUR80-LUR	NR-LUR + Li/VPA	All-EXT
	N=132	N=152	N=129	N=82	N=495
Sex, n	132	152	129	82	495
Male, n (%)	61 (46.2)	72 (47.4)	64 (49.6)	39 (47.6)	236 (47.7)
Female, n (%)	71 (53.8)	80 (52.6)	65 (50.4)	43 (52.4)	259 (52.3)
Age (years), n	132	152	129	82	495
Mean (SD)	41.3 (12.78)	42.5 (12.85)	43.3 (12.51)	43.8 (13.08)	42.6 (12.78)
Median	40.5	42.5	44.0	42.0	42.0
Min, Max	18, 70	19, 73	19, 68	19, 68	18, 73
<65, n (%)	126 (95.5)	146 (96.1)	125 (96.9)	77 (93.9)	474 (95.8)
>=65, n (%)	6 (4.5)	6 (3.9)	4 (3.1)	5 (6.1)	21 (4.2)
Race, n	132	152	129	82	495
White, n (%)	81 (61.4)	96 (63.2)	93 (72.1)	0	270 (54.5)
Asian, n (%)	51 (38.6)	56 (36.8)	36 (27.9)	82 (100.0)	225 (45.5)
Country, n	132	152	129	82	495
Japan, n (%)	41 (31.1)	48 (31.6)	28 (21.7)	82 (100.0)	199 (40.2)
Malaysia, n (%)	3 (2.3)	4 (2.6)	4 (3.1)	0	11 (2.2)
Philippines, n (%)	4 (3.0)	2 (1.3)	2 (1.6)	0	8 (1.6)
Russia, n (%)	38 (28.8)	46 (30.3)	45 (34.9)	0	129 (26.1)
Taiwan, n (%)	3 (2.3)	2 (1.3)	2 (1.6)	0	7 (1.4)
Ukraine, n (%)	38 (28.8)	39 (25.7)	40 (31.0)	0	117 (23.6)
Lithuania, n (%)	1 (0.8)	4 (2.6)	4 (3.1)	0	9 (1.8)
Slovakia, n (%)	4 (3.0)	7 (4.6)	4 (3.1)	0	15 (3.0)

- Demographic characteristics are carried over from the prior double-blind study for subjects who completed the prior double-blind study.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.1.3.1.1

BP-P3-J296 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-18 に示した。男性の割合は 43.8%、平均年齢は 44.4 歳（範囲：18～72 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 4.0%であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。本試験では、ITT 集団 496 名のうち日本人は 10 名であった。

表 2.7.3. 3-18　人口統計学的特性（BP-P3-J296）：ITT

Category	BP-P3-J296		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
	N=250	N=246	N=496
Sex, n	250	246	496
Male, n (%)	107 (42.8)	110 (44.7)	217 (43.8)
Female, n (%)	143 (57.2)	136 (55.3)	279 (56.3)
Age (years), n	250	246	496
Mean (SD)	43.2 (12.18)	45.7 (12.43)	44.4 (12.36)
Median	43.5	45.5	44.0
Min, Max	19, 72	18, 71	18, 72
<65, n (%)	242 (96.8)	234 (95.1)	476 (96.0)
>=65, n (%)	8 (3.2)	12 (4.9)	20 (4.0)
Race, n	250	246	496
White, n (%)	216 (86.4)	213 (86.6)	429 (86.5)
Black or African American, n (%)	21 (8.4)	23 (9.3)	44 (8.9)
Asian, n (%)	7 (2.8)	6 (2.4)	13 (2.6)
American Indian or Alaska Native, n (%)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Other, n (%)	4 (1.6)	4 (1.6)	8 (1.6)
Country, n	250	246	496
United States of America, n (%)	76 (30.4)	73 (29.7)	149 (30.0)
Argentina, n (%)	19 (7.6)	19 (7.7)	38 (7.7)
Bulgaria, n (%)	20 (8.0)	20 (8.1)	40 (8.1)
Chile, n (%)	11 (4.4)	9 (3.7)	20 (4.0)
Czech Republic, n (%)	24 (9.6)	23 (9.3)	47 (9.5)
France, n (%)	6 (2.4)	8 (3.3)	14 (2.8)
Hungary, n (%)	15 (6.0)	13 (5.3)	28 (5.6)
Japan, n (%)	5 (2.0)	5 (2.0)	10 (2.0)
Poland, n (%)	21 (8.4)	22 (8.9)	43 (8.7)
Russia, n (%)	31 (12.4)	30 (12.2)	61 (12.3)
Serbia, n (%)	19 (7.6)	20 (8.1)	39 (7.9)
Slovakia, n (%)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.1.2.2

3.1.2.4　その他の基準値の特性

BP-P3-J002 試験のその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.3. 3-19 に示した。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%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 年であった。

表 2.7.3. 3-19　その他の基準値の特性（BP-P3-J002）：Safety Population

Category	BP-P3-J002				
	PBO-LUR	LUR20-LUR	LUR80-LUR	NR-LUR + Li/VPA	All-EXT
	N=132	N=152	N=129	N=82	N=495
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years), n	132	152	129	82	495
Mean (SD)	29.3 (10.53)	30.5 (11.96)	31.3 (11.56)	30.8 (12.16)	30.4 (11.52)
Duration of Bipolar I Disorder from Initial Onset to Screening (years), n	132	152	129	82	495
Mean (SD)	11.9 (9.67)	11.9 (10.58)	11.9 (10.44)	13.0 (11.73)	12.1 (10.49)
Index Episode of Bipolar I Disorder, n	132	152	129	82	495
Depressive, n (%)	132 (100.0)	152 (100.0)	129 (100.0)	0	413 (83.4)
Hypomanic, n (%)	0	0	0	27 (32.9)	27 (5.5)
Manic, n (%)	0	0	0	43 (52.4)	43 (8.7)
Mixed, n (%)	0	0	0	12 (14.6)	12 (2.4)
Bipolar I Diagnosis History (Subtype), n	132	152	129	82	495
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months), n (%)	119 (90.2)	137 (90.1)	117 (90.7)	67 (81.7)	440 (88.9)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months), n (%)	13 (9.8)	15 (9.9)	12 (9.3)	15 (18.3)	55 (11.1)
Psychotic features of Bipolar I Disorder, n	132	152	129	82	495
Without, n (%)	132 (100.0)	152 (100.0)	129 (100.0)	82 (100.0)	495 (100.0)
LT Baseline MADRS Total Score, n	132	152	129	82	495
Mean (SD)	18.4 (8.71)	15.9 (8.44)	15.8 (7.81)	7.3 (8.03)	15.1 (9.04)
LT Baseline YMRS Total Score, n	132	152	129	82	495
Mean (SD)	1.9 (2.34)	1.7 (2.02)	1.7 (2.13)	8.7 (8.56)	2.9 (4.74)
Baseline Mood Stabilizer, n	132	152	129	82	495
No, n (%)	110 (83.3)	122 (80.3)	102 (79.1)	38 (46.3)	372 (75.2)
Yes, n (%)	22 (16.7)	30 (19.7)	27 (20.9)	44 (53.7)	123 (24.8)
Lithium, n (%)	10 (45.5)	14 (46.7)	15 (55.6)	23 (52.3)	62 (50.4)
VPA, n (%)	12 (54.5)	15 (50.0)	12 (44.4)	19 (43.2)	58 (47.2)
Both, n (%)	0	1 (3.3)	0	2 (4.5)	3 (2.4)

- LT baseline is defined as Week 6 of the prior double-blind study, for subjects who participated in the prior double-blind study. For subjects who did not participate in the prior double-blind study, LT baseline is defined as the last non-missing assessment on or before the first dose of study drug in the long-term study.
- Demographic and baseline characteristics are carried over from the prior double-blind study for subjects who completed the prior double-blind study.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.2.1

BP-P3-J296 試験のその他の基準値の特性（ITT 集団）を表 2.7.3. 3-20 に示した。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%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 年であった。いずれの項目も投与群間で不均衡はなかった。

表 2.7.3. 3-20　その他の基準値の特性（BP-P3-J296）：ITT

Category	BP-P3-J296		
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA	Total
	N=250	N=246	N=496
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years), n	250	246	496
Mean (SD)	28.2 (11.57)	29.2 (12.00)	28.7 (11.79)
Duration of Bipolar I Disorder from Initial Onset to Screening (years), n	250	246	496
Mean (SD)	15.0 (9.39)	16.6 (11.30)	15.8 (10.40)
Index Episode of Bipolar I Disorder, n	250	246	496
Depressive, n (%)	119 (47.6)	144 (58.5)	263 (53.0)
Hypomanic, n (%)	16 (6.4)	15 (6.1)	31 (6.3)
Manic, n (%)	62 (24.8)	56 (22.8)	118 (23.8)
Mixed, n (%)	53 (21.2)	31 (12.6)	84 (16.9)
Psychotic features of Bipolar I Disorder, n	250	246	496
With, n (%)	50 (20.0)	38 (15.4)	88 (17.7)
Without, n (%)	200 (80.0)	208 (84.6)	408 (82.3)
DB Baseline MADRS Total Score, n	250	246	496
Mean (SD)	4.1 (3.68)	4.0 (3.44)	4.0 (3.56)
DB Baseline YMRS Total Score, n	250	246	496
Mean (SD)	2.2 (2.68)	2.2 (2.65)	2.2 (2.66)

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.1.2.2, Table 14.1.3.1.2

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　第 3 相試験

3.2.1.1　MADRS 合計スコア

(1)　単剤療法

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-21 に、推移図を図 2.7.3. 3-1 に示した。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）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）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。

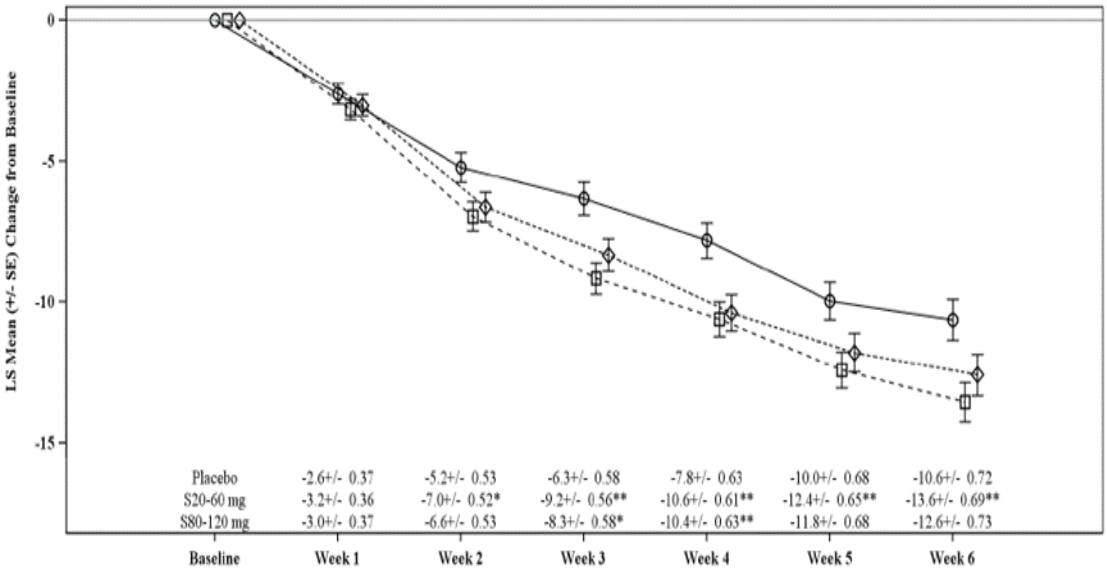
20～60 mg/日群は投与 2 週後からプラセボ群と比較して MADRS 合計スコア変化量が大きく、投与初期から改善した。

表 2.7.3. 3-21 MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001		
Visit	Statistic	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)
Week 1	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-2.6 (0.37)	-3.2 (0.36)	-3.0 (0.37)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-0.6 (0.51)	-0.4 (0.52)
	95% CI		(-1.6, 0.4)	(-1.4, 0.6)
	p-value		0.269	0.430
Week 2	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-5.2 (0.53)	-7.0 (0.52)	-6.6 (0.53)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-1.7 (0.74)	-1.4 (0.75)
	95% CI		(-3.2, -0.3)	(-2.9, 0.1)
	p-value		0.019*	0.062
Week 3	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-6.3 (0.58)	-9.2 (0.56)	-8.3 (0.58)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-2.8 (0.81)	-2.0 (0.82)
	95% CI		(-4.4, -1.2)	(-3.6, -0.4)
	p-value		<0.001**	0.016*
Week 4	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-7.8 (0.63)	-10.6 (0.61)	-10.4 (0.63)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-2.8 (0.88)	-2.6 (0.89)
	95% CI		(-4.5, -1.1)	(-4.3, -0.8)
	p-value		0.002**	0.004**
Week 5	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-10.0 (0.68)	-12.4 (0.65)	-11.8 (0.68)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-2.4 (0.94)	-1.8 (0.96)
	95% CI		(-4.3, -0.6)	(-3.7, 0.1)
	p-value		0.010**	0.058
Week 6	Change from Baseline			
	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

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- 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.
Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.1

図 2.7.3. 3-1　MADRS 合計スコア変化量の推移（BP-P3-J001：MMRM）：ITT



○: Placebo, □: LUR 20-60 mg, ◇: LUR 80-120 mg
- Display represents model LS mean estimate for change from baseline +/- SE.
- *: p ≤0.05, **: p≤0.01 for contrast with placebo.
Reference: 5.3.5.1.01-B Figure 14.2.1.1.1

BP-P3-J001 試験での結果の信頼性を評価するために PP 集団でも解析した。PP 集団での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-22 に示した。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−3.5（95%信頼区間：−5.3～−1.6、p<0.001）及び−2.3（95%信頼区間：−4.2～−0.4、p=0.017）であり、2 用量群共に改善を示した。

表 2.7.3. 3-22　MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：PP

		BP-P3-J001 Placebo N=157	LUR 20-60 mg N=163	LUR 80-120 mg N=153
n		157	163	153
Baseline	Mean (SD)	30.5 (5.01)	30.5 (5.63)	30.7 (4.95)
Change from Baseline				
Week 1	LS Mean (SE)	-2.6 (0.36)	-3.6 (0.35)	-3.2 (0.36)
Week 2	LS Mean (SE)	-5.5 (0.51)	-7.3 (0.50)	-7.1 (0.52)
Week 3	LS Mean (SE)	-6.7 (0.56)	-9.5 (0.55)	-9.0 (0.57)
Week 4	LS Mean (SE)	-8.1 (0.61)	-11.0 (0.60)	-11.0 (0.62)
Week 5	LS Mean (SE)	-10.3 (0.67)	-12.8 (0.64)	-12.4 (0.67)
Week 6	LS Mean (SE)	-10.9 (0.69)	-14.3 (0.66)	-13.2 (0.69)
Difference	LS Mean (SE)		-3.5 (0.95)	-2.3 (0.98)
	95% CI		-5.3, -1.6	-4.2, -0.4
	p-value		<0.001**	0.017*
	Effect size		0.418	0.280

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- 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 14.2.1.2

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-23 に、推移図を図 2.7.3. 3-2 に示した。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）及び−4.6（95%信頼区間：−6.9～−2.3、調整 p<0.001）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。なお、20～60 mg/日群と 80～120 mg/日群で投与 6 週後の MADRS 合計スコア変化量に大きな違いはなく、明確な用量反応関係はなかった。

20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群共に、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。

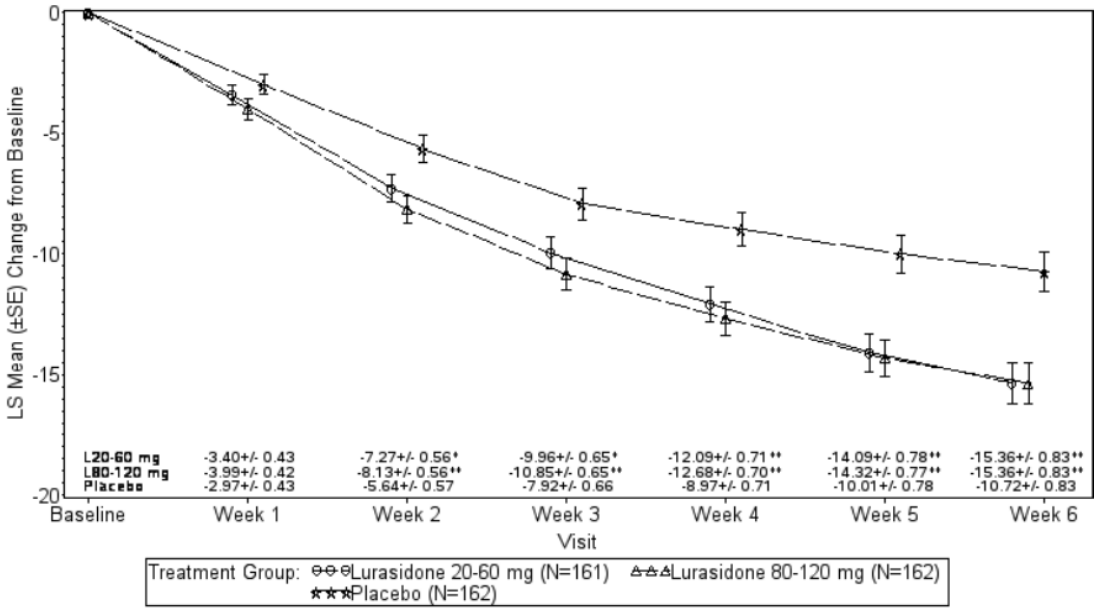
表 2.7.3. 3-23 MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-G236：MMRM）：ITT

		BP- P3-G236		
Visit	Statistic	Placebo N=162	LUR 20 - 60 mg N=161	LUR 80 - 120 mg N=162
	n	162	161	162
Baseline	Mean (SD)	30.5 (4.95)	30.3 (5.02)	30.6 (4.93)
Week 1	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-3.0 (0.43)	-3.4 (0.43)	-4.0 (0.42)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-0.4 (0.59)	-1.0 (0.59)
	95% CI		(-1.6, 0.7)	(-2.2, 0.1)
	p-value		0.463	0.085
Week 2	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-5.6 (0.57)	-7.3 (0.56)	-8.1 (0.56)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-1.6 (0.79)	-2.5 (0.79)
	95% CI		(-3.2, -0.1)	(-4.1, -0.9)
	p-value		0.040*	0.002**
Week 3	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-7.9 (0.66)	-10.0 (0.65)	-10.8 (0.65)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-2.0 (0.92)	-2.9 (0.92)
	95% CI		(-3.8, -0.2)	(-4.7, -1.1)
	p-value		0.027*	0.001**
Week 4	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-9.0 (0.71)	-12.1 (0.71)	-12.7 (0.70)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-3.1 (1.00)	-3.7 (1.00)
	95% CI		(-5.1, -1.2)	(-5.7, -1.7)
	p-value		0.002**	<0.001**
Week 5	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-10.0 (0.78)	-14.1 (0.78)	-14.3 (0.77)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-4.1 (1.09)	-4.3 (1.09)
	95% CI		(-6.2, -1.9)	(-6.5, -2.2)
	p-value		<0.001**	<0.001**
Week 6	Change from Baseline			
	LS Mean (SE)	-10.7 (0.83)	-15.4 (0.83)	-15.4 (0.83)
	Difference			
	LS Mean (SE)		-4.6 (1.17)	-4.6 (1.17)
	95% CI		(-6.9, -2.3)	(-6.9, -2.3)
	p-value		<0.001**	<0.001**
	Adjusted p-value		<0.001**	<0.001**

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- 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.
- Hommel-based Dmitrienko gatekeeping procedures are used for multiplicity adjustment. Hommel-adjusted p-values are considered significant if adjusted p<=0.05 for the individual parameter.

Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.1.3.1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.3.1

図 2.7.3. 3-2　MADRS 合計スコア変化量の推移（BP-P3-G236：MMRM）：ITT



- * p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01 for contrast with placebo.
Reference: 5.3.5.1.03-B Figure 14.2.1.1.1.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験の ITT 集団での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-24 に、推移図を図 2.7.3. 3-3 に示した。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）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。

20～120 mg/日群は、投与 3 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。

表 2.7.3. 3-24　MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-G235：MMRM）：ITT

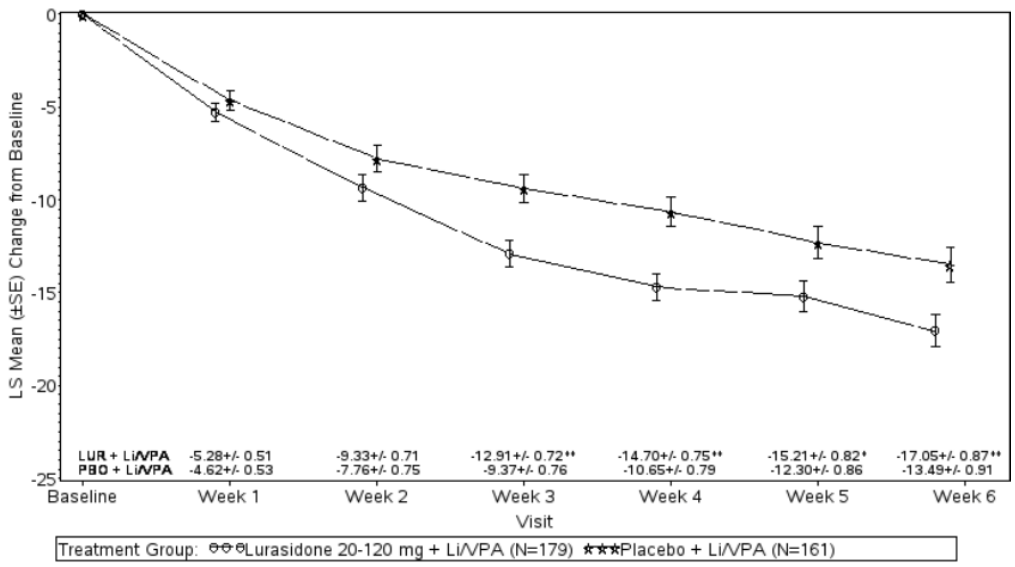
	BP-P3-G235 Placebo + Li/VPA N=161	LUR 20-120 mg + Li/VPA N=179			
n	161	179			
Baseline	30.8 (4.81)	30.6 (5.30)			
Change from Baseline	Change	Change	Difference		
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
Week 1	-4.6 (0.53)	-5.3 (0.51)	-0.7 (0.72)	-2.1, 0.8	0.367
Week 2	-7.8 (0.75)	-9.3 (0.71)	-1.6 (1.02)	-3.6, 0.4	0.125
Week 3	-9.4 (0.76)	-12.9 (0.72)	-3.5 (1.03)	-5.6, -1.5	<0.001**
Week 4	-10.7 (0.79)	-14.7 (0.75)	-4.0 (1.08)	-6.2, -1.9	<0.001**
Week 5	-12.3 (0.86)	-15.2 (0.82)	-2.9 (1.19)	-5.2, -0.6	0.015*
Week 6	-13.5 (0.91)	-17.1 (0.87)	-3.6 (1.25)	-6.0, -1.1	0005**

* p<=0.05; ** p<=0.01,　Baseline: Mean (SD)

- 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, stratification variable (Li or VPA), baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA was removed.

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.1.3.1, Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3. 3-3　MADRS 合計スコア変化量の推移（BP-P3-G235：MMRM）：ITT



- * p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01 for contrast with placebo.

Reference: 5.3.5.1.02-B Figure 14.2.1.1.1.1

3.2.1.2　MADRS 各項目スコア

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 各項目スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-25 に示した。いずれの項目もプラセボ群と比較して 20～60 mg/日群の変化量は大きく、80～120 mg/日群の変化量は同程度か大きかった。

投与 6 週後の MADRS 各項目スコア変化量のプラセボ群とルラシドン群の群間比較（MMRM）を表 2.7.3.6-1 に示した。20～60 mg/日群では「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」「睡眠減少」「制止」「感情を持てないこと」「悲観的思考」の項目が、80～120 mg/日群では「外見に表出される悲しみ」「内的緊張」「睡眠減少」の項目がプラセボ群と比較して改善した。

表 2.7.3. 3-25　投与 6 週後の MADRS 各項目スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

	BP-P3-J001		
MADRS item	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
n	171	182	169
Change from Baseline at Week 6			
Apparent Sadness	-1.4 (0.11)	-1.8 (0.10)	-1.7 (0.11)
Reported Sadness	-1.4 (0.11)	-1.8 (0.10)	-1.7 (0.11)
Inner Tension	-0.9 (0.10)	-1.4 (0.10)	-1.2 (0.10)
Reduced Sleep	-1.1 (0.12)	-1.5 (0.12)	-1.5 (0.12)
Reduced Appetite	-1.2 (0.11)	-1.3 (0.10)	-1.1 (0.11)
Concentration Difficulties	-1.2 (0.11)	-1.4 (0.10)	-1.3 (0.11)
Lassitude	-1.2 (0.10)	-1.5 (0.10)	-1.3 (0.10)
Inability To Feel	-1.1 (0.11)	-1.5 (0.10)	-1.4 (0.11)
Pessimistic Thoughts	-1.0 (0.10)	-1.3 (0.09)	-1.1 (0.10)
Suicidal Thoughts	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.05)	-0.3 (0.06)

LS Mean (SE)
- LS Mean, SE 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.

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での投与 6 週後の MADRS 各項目スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-26 に示した。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 用量群共に変化量は同程度か大きかった。

投与 6 週後の MADRS 各項目スコア変化量のプラセボ群とルラシドン群の群間比較（MMRM）を表 2.7.3.6-2 に示した。20～60 mg/日群では「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」「睡眠減少」「制止」「感情を持てないこと」「悲観的思考」の項目が、80～120 mg/日群では「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」「集中困難」「制止」「感情を持てないこと」「悲観的思考」の項目がプラセボ群と比較して改善した。

表 2.7.3. 3-26 投与 6 週後の MADRS 各項目スコア変化量（BP-P3-G236：MMRM）：ITT

	BP-P3-G236		
MADRS item	Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
n	162	161	162
Change from Baseline at Week 6			
Apparent Sadness	-1.4 (0.12)	-2.1 (0.12)	-2.1 (0.12)
Reported Sadness	-1.3 (0.12)	-2.1 (0.12)	-2.0 (0.12)
Inner Tension	-0.9 (0.11)	-1.2 (0.11)	-1.2 (0.11)
Reduced Sleep	-1.4 (0.13)	-1.9 (0.13)	-1.7 (0.13)
Reduced Appetite	-1.1 (0.12)	-1.4 (0.12)	-1.3 (0.12)
Concentration Difficulties	-1.1 (0.11)	-1.4 (0.11)	-1.6 (0.11)
Lassitude	-1.2 (0.12)	-1.7 (0.12)	-1.8 (0.12)
Inability To Feel	-1.3 (0.12)	-1.8 (0.12)	-1.8 (0.12)
Pessimistic Thoughts	-1.0 (0.11)	-1.5 (0.11)	-1.6 (0.11)
Suicidal Thoughts	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.4 (0.06)

LS Mean (SE)
- LS Mean, SE 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.

3.2.1.3 MADRS-6 サブスケールスコア

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のベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-27 に示した。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）及び−1.4（95%信頼区間：−2.8～−0.1、p=0.037）であり、2 用量群共にプラセボ群より改善した。

表 2.7.3. 3-27 MADRS-6 サブスケールスコア変化量（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)	20.5 (3.53)	20.5 (3.62)	20.5 (3.27)
Week 6				
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-7.0 (0.49)	-9.1 (0.46)	-8.4 (0.49)
Difference	LS Mean (SE)		-2.2 (0.67)	-1.4 (0.69)
	95% CI		-3.5, -0.8	-2.8, -0.1
	p-value		0.001**	0.037*

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- 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.
- MADRS-6=apparent sadness, reported sadness, inner tension, lassitude, inability to feel, pessimistic thoughts.

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のベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-28 に示した。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）及び−3.5（95%信頼区間：−5.1～−1.9、p<0.001）であり、2 用量群共にプラセボ群より改善した。

表 2.7.3. 3-28　MADRS-6 サブスケールスコア変化量（BP-P3-G236：MMRM）：ITT

		BP- P3-G236		
		Placebo N=162	LUR 20-60 mg N=161	LUR 80-120 mg N=162
n		162	161	162
Baseline	Mean (SD)	20.1 (3.20)	20.3 (3.43)	20.2 (3.28)
Week 6				
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-6.9 (0.58)	-10.4 (0.58)	-10.4 (0.57)
Difference	LS Mean (SE)		-3.5 (0.81)	-3.5 (0.81)
	95% CI		-5.0, -1.9	-5.1, -1.9
	p-value		<0.001**	<0.001**

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- 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.
- MADRS-6=apparent sadness, reported sadness, inner tension, lassitude, inability to feel, pessimistic thoughts.

3.2.1.4　MADRS responder（50%以上改善）の割合

投与 6 週後（LOCF）に 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を MADRS responder と定義した。

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での MADRS responder の割合を表 2.7.3. 3-29 に示した。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 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 2.7.3. 3-29　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 MADRS responder の割合を表 2.7.3. 3-30 に示した。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。

表 2.7.3. 3-30　MADRS responder の割合（BP-P3-G236）：ITT

		BP-P3-G236		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
Week 6 (LOCF)	n	162	161	162
>=50% improvement from Baseline	n (%)	49 (30%)	86 (53%)	82 (51%)
	NNT (95% CI)		5 (2, 8)	5 (3, 11)
	Effect Size		0.47	0.42
	Odds Ratio (95% CI)		2.6 (1.7, 4.2)	2.4 (1.5, 3.7)
	p-value		<0.001	<0.001

- Responder analysis of MADRS total score at LOCF endpoint is based on a logistic regression of response with effects for treatment group, geographic region (all US sites vs. all non-US sites), and baseline score.
- NNT is the reciprocal of the difference in the proportion of responders in the lurasidone dose group and the proportion of responders in the placebo dose group.

Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.2.1.14.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験の ITT 集団での MADRS responder の割合を表 2.7.3. 3-31 に示した。投与 6 週後（LOCF）での MADRS responder の割合は、ルラシドン 20～120 mg/日群では 57%（102/179 名）であり、プラセボ群 42%（68/161 名）と比較して高かった。

表 2.7.3. 3-31　MADRS responder の割合（BP-P3-G235）：ITT

		BP-P3-G235	
		Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA
Week 6 (LOCF)	n	161	179
>=50% improvement from Baseline	n (%)	68 (42%)	102 (57%)
	NNT (95% CI)		7 (3, 24)
	Effect Size		0.30
	Odds Ratio (95% CI)		1.8 (1.2, 2.8)
	p-value		0.008

- Responder analysis of MADRS total score at LOCF endpoint was based on a logistic regression of response with effects for treatment group, stratification variable (Li or VPA), geographic region (all US sites vs. all non-US sites), and baseline score. For models stratified by Li/VPA was removed.
- NNT is the reciprocal of the difference in the proportion of responders in the lurasidone dose group and the proportion of responders in the placebo dose group.

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.2.1.14.1

3.2.1.5　CGI-BP-S（Depression）スコア

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での CGI-BP-S（Depression）スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-32 に示した。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）及び−0.31（95%信頼区間：−0.56～−0.05、p=0.019）であり、2 用量群共に改善を示した。

表 2.7.3. 3-32 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 CGI-BP-S（Depression）スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-33 に示した。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）及び−0.57（95%信頼区間：−0.85～−0.29、調整 p<0.001）であり、2 用量群共に改善を示した。

表 2.7.3. 3-33　CGI-BP-S（Depression）スコア変化量（BP-P3-G236：MMRM）：ITT

		BP-P3-G236 Placebo N=162	LUR 20-60 mg N=161	LUR 80-120 mg N=162
n		162	161	162
Baseline	Mean (SD)	4.48 (0.613)	4.52 (0.623)	4.55 (0.641)
Change from Baseline				
Week 1	LS Mean (SE)	-0.17 (0.043)	-0.26 (0.043)	-0.30 (0.043)
Week 2	LS Mean (SE)	-0.46 (0.067)	-0.71 (0.067)	-0.77 (0.067)
Week 3	LS Mean (SE)	-0.71 (0.078)	-1.04 (0.078)	-1.06 (0.077)
Week 4	LS Mean (SE)	-0.80 (0.085)	-1.32 (0.085)	-1.28 (0.084)
Week 5	LS Mean (SE)	-0.98 (0.094)	-1.53 (0.094)	-1.55 (0.093)
Week 6	LS Mean (SE)	-1.14 (0.102)	-1.83 (0.102)	-1.71 (0.101)
Difference	LS Mean (SE)		-0.69 (0.143)	-0.57 (0.143)
	95% CI		-0.97, -0.41	-0.85, -0.29
	p-value		<0.001	<0.001
	Adjusted p-value		<0.001	<0.001

- 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.
- Hommel-based Dmitrienko gatekeeping procedures are used for multiplicity adjustment. Hommel-adjusted p-values are considered significant if adjusted p<=0.05 for the individual parameter.

Reference: 5.3.5.1.03-B Table 14.1.3.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.3.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験の ITT 集団での CGI-BP-S（Depression）スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-34 に示した。投与 6 週後の CGI-BP-S（Depression）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−0.44（95%信頼区間：−0.74～−0.15、p=0.003）であり、20～120 mg/日群は改善を示した。

表 2.7.3. 3-34　CGI-BP-S（Depression）スコア変化量（BP-P3-G235：MMRM）：ITT

		BP-P3-G235 Placebo + Li/VPA N=161	LUR 20-120 mg + Li/VPA N=179
n		161	179
Baseline	Mean (SD)	4.60 (0.625)	4.47 (0.648)
Change from Baseline			
Week 1	LS Mean (SE)	-0.42 (0.057)	-0.41 (0.055)
Week 2	LS Mean (SE)	-0.71 (0.079)	-0.98 (0.075)
Week 3	LS Mean (SE)	-0.94 (0.086)	-1.34 (0.082)
Week 4	LS Mean (SE)	-1.06 (0.089)	-1.58 (0.085)
Week 5	LS Mean (SE)	-1.25 (0.099)	-1.72 (0.094)
Week 6	LS Mean (SE)	-1.51 (0.109)	-1.96 (0.104)
Difference	LS Mean (SE)		-0.44 (0.150)
	95% CI		-0.74, -0.15
	p-value		0.003

- 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, stratification variable (Li or VPA), Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA was removed.

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.1.3.1, Table 14.2.2.1.1

3.2.1.6 SDS 合計スコア

(1) 単剤療法

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の SDS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-35 に示した。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）及び−1.1（95%信頼区間：−2.9～0.7、p=0.223）であり、2 用量群共に改善又は改善傾向を示した。

表 2.7.3. 3-35 SDS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-J001 Placebo N=171	LUR 20-60 mg N=182	LUR 80-120 mg 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 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の SDS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-36 に示した。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）及び−3.5（95%信頼区間：−5.4～−1.5、p<0.001）であり、2 用量群共に改善を示した。

表 2.7.3. 3-36 SDS 合計スコア変化量（BP-P3-G236：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-G236		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
		N=162	N=161	N=162
n		100	88	105
Baseline	Mean (SD)	19.5 (4.94)	20.0 (4.17)	19.8 (5.53)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	13.6 (8.01)	10.6 (8.05)	9.7 (7.45)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-6.3 (0.77)	-9.5 (0.81)	-9.8 (0.73)
Difference	LS Mean (SE)	-	-3.1 (1.05)	-3.5 (1.01)
	95% CI	-	-5.2, -1.0	-5.4, -1.5
	Effect size	-	0.43	0.48
	p-value	-	0.003	< 0.001

- 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: 5.3.5.1.03-B Table 14.2.4.1.1

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の SDS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-37 に示した。SDS 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−2.6（95%信頼区間：−4.5～−0.6、p=0.012）であり、20～120 mg/日群は改善を示した。

表 2.7.3. 3-37 SDS 合計スコア変化量（BP-P3-G235：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-G235	
		Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA
		N=161	N=179
n		104	111
Baseline	Mean (SD)	20.1 (5.02)	19.4 (5.94)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	12.1 (7.88)	9.2 (7.62)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-7.0 (0.81)	-9.5 (0.78)
Difference	LS Mean (SE)		-2.6 (1.01)
	95% CI		-4.5, -0.6
	Effect size		0.35
	p-value		0.012

- P-values vs. placebo are from an ANCOVA model with treatment, pooled center, and stratification variable (Li or VPA) as fixed factors and baseline value as a covariate. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA was removed.
- Effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD.

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.2.4.1.1

3.2.1.7 SDS response/remission の割合

SDS 合計スコアが 12 以下を SDS response、6 以下を SDS remission と定義した。BP-P3-J001 試験の ITT 集団での SDS response 及び SDS remission の割合を表 2.7.3. 3-38 に示した。SDS

response の割合は、ベースラインでは 3 群共に約 10%と同程度であったが、投与 6 週後（LOCF）ではプラセボ群 43.1%に対し、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群で 60.3%および 55.0%であり、プラセボ群と比較してルラシドン群の方が高かった。SDS remission も SDS response と同様に、ベースラインでは 3 群間で同程度であったが、投与 6 週後（LOCF）ではプラセボ群と比較してルラシドン群の方が高かった。

表 2.7.3. 3-38　SDS response/remission の割合（BP-P3-J001）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo N=171	LUR 20-60 mg N=182	LUR 80-120 mg N=169
Response (SDS Total Score <=12)				
Baseline	m/n (%)	14/141 (9.9%)	14/154 (9.1%)	13/127 (10.2%)
Week 6 (LOCF)	m/n (%)	59/137 (43.1%)	91/151 (60.3%)	71/129 (55.0%)
	p-value		0.005**	0.065
Remission (SDS Total Score <=6)				
Baseline	m/n (%)	0/141	3/154 (1.9%)	3/127 (2.4%)
Week 6 (LOCF)	m/n (%)	28/137 (20.4%)	41/151 (27.2%)	37/129 (28.7%)
	p-value		0.214	0.153

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- p-value was based on Fisher's exact test.

3.2.1.8　YMRS 合計スコア

(1)　単剤療法

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の YMRS 合計スコア変化量は、プラセボ群と比べてルラシドン群の方がやや大きかった（表 2.7.3. 3-39）。

表 2.7.3. 3-39　YMRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：ANCOVA）：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)	2.62 (2.234)	2.92 (2.489)	2.67 (2.290)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	2.44 (3.853)	2.19 (3.329)	1.86 (2.341)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-0.22 (0.229)	-0.64 (0.222)	-0.87 (0.229)
Difference	LS Mean (SE)		-0.43 (0.318)	-0.65 (0.323)
	95% CI		-1.05, 0.20	-1.29, -0.02
	Effect size		0.144	0.219
	p-value		0.178	0.044

- 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 14.2.5.2

BP-P3-G236 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の YMRS 合計スコア変化量は、プラセボ群とルラシドン群で同程度であった（表 2.7.3. 3-40）。

表 2.7.3. 3-40　YMRS 合計スコア変化量（BP-P3-G236：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-G236		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
		N=162	N=161	N=162
n		162	161	162
Baseline	Mean (SD)	4.3 (2.95)	4.4 (2.72)	4.1 (2.53)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	3.4 (3.38)	3.3 (4.23)	3.4 (3.60)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-0.8 (0.26)	-1.1 (0.26)	-0.7 (0.26)
Difference	LS Mean (SE)		-0.2 (0.37)	0.1 (0.37)
	95% CI		-0.9, 0.5	-0.6, 0.8
	Effect size		0.07	0.03
	p-value		0.536	0.820

- 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: 5.3.5.1.03-B Table 14.2.5.2

(2) 併用療法

BP-P3-G235 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の YMRS 合計スコア変化量は、プラセボ群とルラシドン 20～120 mg/日群で同程度であった（表 2.7.3. 3-41）。

表 2.7.3. 3-41　YMRS 合計スコア変化量（BP-P3-G235：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-G235	
		Placebo + Li/VPA	LUR 20-120 mg + Li/VPA
		N=161	N=179
n		161	179
Baseline	Mean (SD)	3.4 (2.63)	3.4 (2.67)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	2.3 (3.06)	2.5 (3.55)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-0.9 (0.24)	-0.7 (0.23)
Difference	LS Mean (SE)		0.2 (0.33)
	95% CI		-0.4, 0.9
	Effect size		0.07
	p-value		0.523

- P-values vs. placebo are from an ANCOVA model with treatment, pooled center, and stratification variable (Li or VPA) as fixed factors and baseline value as a covariate. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA was removed.
- Effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD.

Reference: 5.3.5.1.02-B Table 14.2.5.2

3.2.1.9　HAM-A 合計スコア

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での投与 6 週後（LOCF）の HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-42 に示した。HAM-A 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−1.7（95%信頼区間：−3.1～−0.3、p=0.016）及び−0.7（95%信頼区間：−2.1～0.7、p=0.294）であり、2 用量群共に改善又は改善傾向を示した。

表 2.7.3. 3-42　HAM-A 合計スコア変化量（BP-P3-J001：ANCOVA）：ITT

		BP-P3-J001 Placebo N=171	LUR 20-60 mg N=182	LUR 80-120 mg N=169
n		164	179	167
Baseline	Mean (SD)	17.2 (6.64)	17.6 (7.26)	16.7 (6.21)
Week 6 (LOCF)	Mean (SD)	11.7 (7.67)	10.2 (7.64)	10.5 (8.14)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-5.5 (6.99)	-7.4 (7.39)	-6.2 (7.03)
Difference	LS Mean (SE)		-1.7 (0.70)	-0.7 (0.71)
	95% CI		-3.1, -0.3	-2.1, 0.7
	Effect size		0.26	0.12
	p-value		0.016	0.294

- 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 14.2.6.1

3.2.2　長期投与試験

3.2.2.1　MADRS 合計スコア

BP-P3-J002 試験の MADRS 合計スコアの推移（28 週）を表 2.7.3. 3-43 に、MADRS 合計スコア変化量の推移（28 週）を表 2.7.3.6-3 に示した。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて MADRS 合計スコアは低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した。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。

MADRS 合計スコア変化量の推移（日本人集団、52 週）を表 2.7.3.6-4 に示した。日本人集団でも、最新エピソードがうつ病のいずれの群も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて MADRS 合計スコアは低下し、更に非盲検期 52 週後まで徐々に低下した。これより、日本人でも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。

表 2.7.3. 3-43　MADRS 合計スコアの推移（BP-P3-J002：OC）：Safety Population（28 週）

BP-P3-J002								
Index Episode	Depressive		Depressive		Depressive		Non- Depressive	
Study group	PBO-LUR		LUR20-LUR		LUR80-LUR		NR-LUR	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
DB Baseline	132	30.4 (4.98)	152	30.3 (5.56)	129	30.2 (4.88)		
LT Baseline	132	18.4 (8.71)	152	15.9 (8.44)	129	15.8 (7.81)	82	7.3 (8.03)
Week 1	132	16.7 (8.60)	152	15.4 (9.10)	129	14.4 (7.80)	81	7.0 (8.67)
Week 2	130	14.3 (7.73)	151	14.1 (9.01)	127	13.2 (7.50)	76	6.3 (7.82)
Week 4	128	12.5 (7.79)	147	13.1 (9.01)	124	12.8 (8.21)	75	6.5 (7.76)
Week 8	124	11.4 (7.55)	140	13.3 (8.99)	122	12.1 (9.13)	70	6.8 (7.78)
Week 12	117	9.8 (6.68)	130	12.3 (9.34)	116	10.3 (8.40)	65	8.1 (9.34)
Week 16	115	10.6 (7.77)	118	10.6 (8.13)	113	9.9 (8.85)	60	7.5 (9.23)
Week 20	109	10.1 (8.58)	112	9.1 (7.60)	107	8.6 (7.47)	57	6.9 (7.54)
Week 24	104	8.3 (6.88)	104	8.2 (6.84)	104	7.3 (7.66)	55	5.9 (6.42)
Week 28	98	7.5 (7.53)	104	7.4 (6.50)	102	6.2 (6.64)	54	7.6 (8.17)
Week 28 (LOCF)	132	10.8 (10.76)	152	12.0 (11.33)	129	9.4 (10.09)	81	10.6 (10.95)

- DB baseline is defined as the last non-missing assessment on or prior to the first dose of study drug for subjects who participated in the prior double-blind study. LT baseline is defined as Week 6 of the prior double-blind study, for subjects who participated in the prior double-blind study. For subjects who did not participate in the prior double-blind study, LT baseline is defined as the last non-missing assessment on or before the first dose of study drug in the long-term study.
- LOCF endpoint is defined as the last non-missing (scheduled or unscheduled) post-baseline assessment during the treatment phase (Week 28 outside Japan and Week 28 cut-off within Japan) carried forward.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.2.1.1.1

3.2.2.2 CGI-BP-S（Depression）スコア

BP-P3-J002 試験の CGI-BS-S（Depression）スコアの推移（28 週）を表 2.7.3. 3-44 に、CGI-BS-S（Depression）スコア変化量の推移（28 週）を表 2.7.3.6-5 に示した。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて CGI-BS-S（Depression）スコアは低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した。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支持された。

CGI-BS-S（Depression）スコア変化量の推移（日本人集団、52 週）を表 2.7.3.6-6 に示した。日本人集団でも、最新エピソードがうつ病のいずれの群も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて CGI-BS-S（Depression）スコアは低下し、更に非盲検期 52 週後まで徐々に低下した。これより、日本人でも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支持された。

表 2.7.3. 3-44　CGI-BS-S（Depression）スコアの推移（BP-P3-J002：OC）：Safety Population（28 週）

BP-P3-J002								
Index Episode	Depressive		Depressive		Depressive		Non- Depressive	
Study group	PBO-LUR		LUR20-LUR		LUR80-LUR		NR-LUR	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
DB Baseline	132	4.55 (0.646)	152	4.51 (0.700)	129	4.53 (0.600)		
LT Baseline	132	3.31 (1.180)	152	3.00 (1.086)	129	2.93 (1.069)	82	1.77 (1.125)
Week 1	132	3.14 (1.171)	152	2.98 (1.165)	129	2.81 (0.993)	81	1.69 (1.091)
Week 2	130	2.82 (1.112)	151	2.87 (1.129)	127	2.68 (1.068)	76	1.63 (1.069)
Week 4	128	2.58 (1.120)	147	2.73 (1.162)	124	2.64 (1.178)	75	1.57 (1.002)
Week 8	124	2.49 (1.063)	140	2.76 (1.162)	122	2.55 (1.234)	70	1.86 (1.158)
Week 12	117	2.28 (0.999)	130	2.72 (1.194)	116	2.39 (1.178)	65	2.05 (1.243)
Week 16	115	2.41 (1.099)	118	2.45 (1.091)	113	2.22 (1.171)	60	1.97 (1.164)
Week 20	109	2.31 (1.176)	112	2.24 (1.024)	107	2.14 (1.094)	57	1.84 (1.192)
Week 24	104	2.16 (1.053)	104	2.11 (1.014)	104	1.95 (1.092)	55	1.84 (0.977)
Week 28	98	2.00 (1.005)	104	2.02 (1.005)	102	1.79 (1.008)	54	1.94 (1.071)
Week 28 (LOCF)	132	2.36 (1.291)	152	2.49 (1.367)	129	2.17 (1.353)	81	2.19 (1.361)

- DB baseline is defined as the last non-missing assessment on or prior to the first dose of study drug for subjects who participated in the prior double-blind study. LT baseline is defined as Week 6 of the prior double-blind study, for subjects who participated in the prior double-blind study. For subjects who did not participate in the prior double-blind study, LT baseline is defined as the last non-missing assessment on or before the first dose of study drug in the long-term study.
- LOCF endpoint is defined as the last non-missing (scheduled or unscheduled) post-baseline assessment during the treatment phase (Week 28 outside Japan and Week 28 cut-off within Japan) carried forward.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.2.1.4.1

3.2.2.3 SDS 合計スコア

BP-P3-J002 試験の SDS 合計スコアの推移（28 週）を表 2.7.3. 3-45 に、SDS 合計スコア変化量の推移（28 週）を表 2.7.3.6-7 に示した。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて SDS 合計スコアは低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した。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。

SDS 合計スコア変化量の推移（日本人集団、52 週）を表 2.7.3.6-8 に示した。日本人集団でも、最新エピソードがうつ病のいずれの群も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて SDS 合計スコアは低下し、更に非盲検期 52 週後まで徐々に低下した。これより、日本人でも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。

BP-P3-J002 試験の SDS response 並びに SDS remission の割合（28 週）を表 2.7.3. 3-46 に示した。最新エピソードがうつ病のいずれの群も SDS response の割合は非盲検期ベースラインと比較して非盲検期 28 週後（LOCF）で高くなった。SDS remission の結果も同様だった。

表 2.7.3. 3-45　SDS 合計スコアの推移（BP-P3-J002：OC）：Safety Population（28 週）

BP-P3-J002								
Index Episode	Depressive		Depressive		Depressive		Non- Depressive	
Study group	PBO-LUR		LUR20-LUR		LUR80-LUR		NR-LUR	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
DB Baseline	110	19.5 (4.78)	127	19.3 (5.31)	97	19.2 (5.32)		
LT Baseline	110	12.9 (7.70)	126	11.6 (7.94)	98	10.7 (7.11)	72	9.2 (7.58)
Week 4	105	9.3 (7.09)	118	9.8 (7.45)	90	9.5 (7.18)	68	7.3 (7.53)
Week 12	102	7.8 (6.51)	102	10.5 (8.37)	89	7.9 (7.37)	55	7.8 (8.07)
Week 20	93	8.8 (7.57)	87	7.8 (7.20)	76	7.1 (6.85)	53	7.8 (8.39)
Week 28	80	6.4 (7.29)	76	6.2 (7.01)	76	5.6 (6.83)	49	7.0 (7.82)
Week 28 (LOCF)	117	8.8 (9.05)	128	9.0 (8.80)	102	7.9 (8.52)	74	8.6 (8.64)

- DB baseline is defined as the last non-missing assessment on or prior to the first dose of study drug for subjects who participated in the prior double-blind study. LT baseline is defined as Week 6 of the prior double-blind study, for subjects who participated in the prior double-blind study. For subjects who did not participate in the prior double-blind study, LT baseline is defined as the last non-missing assessment on or before the first dose of study drug in the long-term study.
- LOCF endpoint is defined as the last non-missing (scheduled or unscheduled) post-baseline assessment during the treatment phase (Week 28 outside Japan and Week 28 cut-off within Japan) carried forward.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.2.1.6.1

表 2.7.3. 3-46　SDS response/remission の割合（BP-P3-J002）：Safety Population（28 週）

	BP-P3-J002			
	Depressive	Depressive	Depressive	Non- Depressive
	PBO-LUR N=132	LUR20-LUR N=152	LUR80-LUR N=129	NR-LUR N=82
Response (SDS Total Score <=12)				
LT Baseline	52/110 (47.3%)	82/126 (65.1%)	66/98 (67.3%)	44/72 (61.1%)
Week 28 (LOCF)	86/117 (73.5%)	95/128 (74.2%)	77/102 (75.5%)	51/74 (68.9%)
Remission (SDS Total Score <=6)				
LT Baseline	27/110 (24.5%)	37/126 (29.4%)	35/98 (35.7%)	30/72 (41.7%)
Week 28 (LOCF)	59/117 (50.4%)	63/128 (49.2%)	57/102 (55.9%)	39/74 (52.7%)

m/n (%)

3.2.2.4 YMRS 合計スコア

BP-P3-J002 試験の YMRS 合計スコアの推移（28 週）を表 2.7.3. 3-47 に、YMRS 合計スコア変化量の推移（28 週）を表 2.7.3.6-9 に示した。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期 28 週後にかけて YMRS 合計スコアは低値を維持した。これより、ルラシドンは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。

YMRS 合計スコア変化量の推移（日本人集団、52 週）を表 2.7.3.6-10 に示した。日本人集団でも、最新エピソードがうつ病のいずれの群も二重盲検期ベースラインから非盲検期 52 週後にかけて YMRS 合計スコアは低値を維持した。これより、日本人でもルラシドンは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。

表 2.7.3. 3-47　YMRS 合計スコアの推移（BP-P3-J002：OC）：Safety Population（28 週）

BP-P3-J002								
Index Episode	Depressive		Depressive		Depressive		Non- Depressive	
Study group	PBO-LUR		LUR20-LUR		LUR80-LUR		NR-LUR	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
DB Baseline	132	2.6 (2.25)	152	3.0 (2.59)	129	2.8 (2.39)		
LT Baseline	132	1.9 (2.34)	152	1.7 (2.02)	129	1.7 (2.13)	82	8.7 (8.56)
Week 1	132	2.1 (2.79)	152	1.6 (2.10)	129	1.7 (2.62)	81	8.5 (8.49)
Week 2	130	1.9 (2.82)	151	1.5 (2.34)	127	1.6 (2.32)	76	7.2 (8.08)
Week 4	128	1.5 (2.05)	147	1.6 (2.68)	124	1.4 (2.13)	75	7.0 (8.03)
Week 8	124	1.4 (1.97)	140	1.3 (1.93)	122	1.3 (2.02)	70	4.6 (6.82)
Week 12	117	1.3 (2.14)	130	1.4 (2.21)	116	1.3 (2.17)	65	3.0 (3.95)
Week 16	115	1.5 (2.96)	118	1.0 (1.59)	113	1.2 (1.81)	60	3.2 (4.55)
Week 20	109	1.3 (2.25)	112	1.0 (1.49)	107	1.1 (1.77)	57	3.3 (4.96)
Week 24	104	1.4 (2.48)	104	1.2 (2.28)	104	1.1 (1.76)	55	2.8 (4.10)
Week 28	98	1.2 (2.46)	104	1.1 (1.99)	102	1.1 (1.98)	54	2.3 (3.26)
Week 28 (LOCF)	132	1.5 (3.01)	152	1.6 (3.00)	129	1.2 (2.04)	81	4.2 (7.36)

- DB baseline is defined as the last non-missing assessment on or prior to the first dose of study drug for subjects who participated in the prior double-blind study. LT baseline is defined as Week 6 of the prior double-blind study, for subjects who participated in the prior double-blind study. For subjects who did not participate in the prior double-blind study, LT baseline is defined as the last non-missing assessment on or before the first dose of study drug in the long-term study.
- LOCF endpoint is defined as the last non-missing (scheduled or unscheduled) post-baseline assessment during the treatment phase (Week 28 outside Japan and Week 28 cut-off within Japan) carried forward.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.2.1.2.1

3.2.2.5 HAM-A 合計スコア

BP-P3-J002 試験の HAM-A 合計スコアの推移（28 週）を表 2.7.3. 3-48 に、HAM-A 合計スコア変化量の推移（28 週）を表 2.7.3.6-11 に示した。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて HAM-A 合計スコアは低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した。これより、ルラシドンの長期投与時の不安症状に対する効果の持続が示された。

HAM-A 合計スコア変化量の推移（日本人集団、52 週）を表 2.7.3.6-12 に示した。日本人集団でも、最新エピソードがうつ病のいずれの群も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて HAM-A 合計スコアは低下し、更に非盲検期 52 週後まで徐々に低下した。これより、日本人でもルラシドンの長期投与時の不安症状に対する効果の持続が示された。

表 2.7.3. 3-48　HAM-A 合計スコアの推移（BP-P3-J002：OC）：Safety Population（28 週）

BP-P3-J002								
Index Episode	Depressive		Depressive		Depressive		Non- Depressive	
Study group	PBO-LUR		LUR20-LUR		LUR80-LUR		NR-LUR	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
DB Baseline	132	16.6 (6.81)	152	17.1 (7.16)	129	16.3 (6.10)		
LT Baseline	131	9.8 (6.14)	152	8.7 (6.22)	129	8.4 (6.79)	82	5.0 (5.15)
Week 4	128	7.0 (5.86)	147	7.6 (6.28)	124	7.1 (6.26)	75	4.8 (5.00)
Week 12	117	5.2 (4.42)	130	6.8 (6.27)	116	5.8 (5.23)	65	5.0 (5.77)
Week 20	109	5.2 (4.77)	112	5.1 (4.59)	107	4.8 (4.38)	57	4.1 (4.61)
Week 28	98	4.1 (4.42)	104	3.9 (3.67)	102	3.7 (4.34)	54	4.0 (4.72)
Week 28 (LOCF)	132	6.3 (7.13)	151	7.1 (7.70)	125	5.9 (6.82)	81	6.1 (6.45)

- DB baseline is defined as the last non-missing assessment on or prior to the first dose of study drug for subjects who participated in the prior double-blind study. LT baseline is defined as Week 6 of the prior double-blind study, for subjects who participated in the prior double-blind study. For subjects who did not participate in the prior double-blind study, LT baseline is defined as the last non-missing assessment on or before the first dose of study drug in the long-term study.
- LOCF endpoint is defined as the last non-missing (scheduled or unscheduled) post-baseline assessment during the treatment phase (Week 28 outside Japan and Week 28 cut-off within Japan) carried forward.

Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.2.1.7.1

3.3　部分集団における結果の比較

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、実施国、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。また、最頻投与量別でのサブグループ解析も実施した。

3.3.1　性別

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での、性別の投与 6 週後（LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-49 に示した。男性と女性の結果に大きな違いはなかった。

表 2.7.3. 3-49　性別 MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
		N=171	N=182	N=169
Male	n	77	87	81
Baseline	Mean (SD)	30.5 (4.91)	30.9 (5.97)	30.9 (4.92)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-10.6 (1.07)	-13.0 (1.00)	-12.1 (1.05)
Difference	LS Mean (SE)		-2.4 (1.46)	-1.5 (1.50)
	95% CI		-5.3, 0.5	-14.5, 1.4
Female	n	94	95	88
Baseline	Mean (SD)	31.3 (0.50)	30.3 (5.19)	30.6 (5.27)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-10.6 (0.99)	-14.1 (0.97)	-13.0 (1.03)
Difference	LS Mean (SE)		-3.4 (1.39)	-2.4 (1.42)
	95% CI		-6.2, -0.7	-5.2, 0.4

- 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, subgroup, treatment, and interaction terms for treatment-by-visit, treatment-by-subgroup, visit-by-subgroup, and treatment-by-subgroup-by-visit, assuming an unstructured covariance matrix.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.7

3.3.2　年齢

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での、年齢別の投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-50 に示した。55 歳以上と 55 歳未満の結果に大きな違いはなかった。65 歳以上の被験者が少なかったため、65 歳未満と 65 歳以上の別での評価はできなかった。

表 2.7.3. 3-50 年齢別 MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
		N=171	N=182	N=169
<55 years	n	140	141	130
Baseline	Mean (SD)	30.8 (5.39)	30.6 (5.59)	30.8 (4.90)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-10.5 (0.80)	-13.4 (0.79)	-12.5 (0.83)
Difference	LS Mean (SE)		-2.9 (1.12)	-2.1 (1.16)
	95% CI		-5.1, -0.7	-4.4, 0.2
>=55 years	n	31	41	39
Baseline	Mean (SD)	31.4 (5.46)	30.6 (5.56)	30.7 (5.78)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-11.4 (1.72)	-14.1 (1.48)	-12.7 (1.54)
Difference	LS Mean (SE)		-2.7 (2.26)	-1.3 (2.31)
	95% CI		-7.2, 1.7	-5.9, 3.2
<65 years	n	165	175	164
Baseline	Mean (SD)	30.9 (5.33)	30.6 (5.61)	30.8 (5.13)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-10.4 (0.74)	-13.6 (0.71)	-12.5 (0.74)
Difference	LS Mean (SE)		-3.2 (1.02)	-2.0 (1.05)
	95% CI		-5.2, -1.1	-4.1, 0.1
>=65 years	n	6	7	5
Baseline	Mean (SD)	32.3 (7.37)	29.6 (4.43)	29.6 (4.10)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-15.0 (3.68)	-12.3 (3.65)	-16.2 (4.05)
Difference	LS Mean (SE)		2.7 (5.18)	-1.2 (5.46)
	95% CI		-7.4, 12.9	-11.9, 9.5

- 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, subgroup, treatment, and interaction terms for treatment-by-visit, treatment-by-subgroup, visit-by-subgroup, and treatment-by-subgroup-by-visit, assuming an unstructured covariance matrix.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.8.1, Table 14.2.1.8.2

3.3.3 実施国

(1) MADRS 合計スコア

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での、日本人集団の投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-51 に示した。日本人集団での 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−3.4（95%信頼区間：−7.6～0.8）及び−1.2（95%信頼区間：−5.7～3.2）であり、全体集団のそれぞれ−2.9（95%信頼区間：−4.9～−1.0）及び−2.0（95%信頼区間：−4.0～0.1）（表 2.7.3. 3-21）と大きな違いはなく、日本人集団と全集団で一貫した結果であった。

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、これは急速交代型の被験者の割合が全集団に比べて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（2.7.3.3.3.4 項）。

表 2.7.3. 3-51　日本人集団の MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
n		60	65	53
Baseline	Mean (SD)	32.3 (6.70)	31.2 (7.00)	32.5 (5.65)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-10.1 (1.53)	-13.5 (1.46)	-11.3 (1.67)
Difference	LS Mean (SE)		-3.4 (2.11)	-1.2 (2.26)
	95% CI		-7.6, 0.8	-5.7, 3.2

- 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.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.6

(2) SDS response/remission の割合

日本人集団での BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験の、SDS response 並びに SDS remission の割合を表 2.7.3.6-13 及び表 2.7.3.6-14 に示した。SDS response の割合は、BP-P3-J001 試験のベースラインでは 3 群共に約 8～13%と同程度であったが、投与 6 週後（LOCF）ではプラセボ群 28.6%に対し、20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群で 49.1%および 42.6%であり、プラセボ群と比較してルラシドン群の方が高かった。BP-P3-J002 試験での SDS response の割合は、非盲検期ベースラインから非盲検期 52 週後（LOCF）にかけて最新エピソードがうつ病の群間（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）で異なる変動を示し、明らかな傾向はなかった。SDS remission の割合は、BP-P3-J001 試験では SDS response の割合と同様の傾向であり、BP-P3-J002 試験では最新エピソードがうつ病のいずれの群も非盲検期ベースラインから非盲検期 52 週後（LOCF）で大きく変わらなかった。

3.3.4　双極 I 型障害のサブタイプ

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での、双極 I 型障害のサブタイプ別の投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-52 に示した。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）及び−2.4（95%信頼区間：−4.5～−0.3、p=0.028）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、20～60 mg/日群、80～120 mg/日群のいずれの群でも改善がみられず、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。

表 2.7.3. 3-52　双極 I 型障害のサブタイプ別 MADRS 合計スコア変化量
（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		BP-P3-J001		
		Placebo	LUR 20-60 mg	LUR 80-120 mg
		N=171	N=182	N=169
Non-Rapid Cycling	n	155	163	150
Baseline	Mean (SD)	30.8 (5.39)	30.6 (5.35)	30.4 (4.79)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-10.3 (0.76)	-13.8 (0.73)	-12.7 (0.77)
Difference	LS Mean (SE)		-3.5 (1.05)	-2.4 (1.08)
	95% CI		-5.6, -1.4	-4.5, -0.3
	p-value		0.001	0.028
Rapid Cycling	n	16	19	19
Baseline	Mean (SD)	31.8 (5.46)	30.5 (7.32)	33.3 (6.66)
Change from baseline to Week 6	LS Mean (SE)	-13.6 (2.36)	-11.7 (2.08)	-11.8 (2.26)
Difference	LS Mean (SE)		2.0 (3.12)	1.9 (3.24)
	95% CI		-4.2, 8.1	-4.5, 8.2
	p-value		0.529	0.566

- 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, subgroup, treatment, and interaction terms for treatment-by-visit, treatment-by-subgroup, visit-by-subgroup, and treatment-by-subgroup-by-visit, assuming an unstructured covariance matrix.

Reference: 5.3.5.1.01-B Table 14.2.1.9

BP-P3-J001 試験の日本人集団での、双極 I 型障害のサブタイプ別の投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-53 に示した。

日本人集団での 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、非急速交代型では 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群でそれぞれ−3.9（95%信頼区間：−8.1～0.4）及び−2.7（95%信頼区間：−7.3～1.9）と改善傾向を示し、全集団の非急速交代型のそれぞれ−3.5（95%信頼区間：−5.6～−1.4、p=0.001）及び−2.4（95%信頼区間：−4.5～−0.3、p=0.028）と同程度であった。また、日本人集団の急速交代型では改善がみられず、全集団の急速交代型の結果と同様であった。

日本人集団の 80～120 mg/日群では偶発的に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高かったことから、全集団の 80～120 mg/日群と比べて MADRS 合計スコア変化量の改善の程度が若干小さくなったと考える。

表 2.7.3. 3-53　日本人集団の双極 I 型障害のサブタイプ別 MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

		Placebo	LUR 20-60 mg				LUR 80-120 mg			
		Change from baseline to Week 6 LS Mean (SE) (n)	Change from baseline to Week 6 LS Mean (SE) (n)	Difference vs. Placebo ［95%CI］	p-value	Effect size	Change from baseline to Week 6 LS Mean (SE) (n)	Difference vs. Placebo ［95%CI］	p-value	Effect size
All	All	-10.6 (0.72) (171)	-13.6 (0.69) (182)	-2.9 [-4.9, 1.0]	0.007#	0.328	-12.6 (0.73) (169)	-2.0 [-4.0, 0.1]	0.057#	0.219
	Japanese	-10.1 (1.53) (60)	-13.5 (1.46) (65)	-3.4 [-7.6, 0.8]	0.109	0.310	-11.3 (1.67) (53)	-1.2 [-5.7, 3.2]	0.584	0.113
Non-Rapid Cycling	All	-10.3 (0.71) (155)	-13.8 (0.68) (163)	-3.5 [-5.6, -1.6]	<0.001	0.425	-12.7 (0.71) (150)	-2.4 [-4.4, -0.5]	0.016	0.293
	Japanese	-9.3 (1.55) (52)	-13.2 (1.48) (57)	-3.9 [-8.1, 0.4]	0.072	0.379	-11.9 (1.73) (43)	-2.7 [-7.3, 1.9]	0.250	0.261
Rapid Cycling	All	-12.9 (4.05) (16)	-12.7 (3.63) (19)	0.3 [-10.8, 11.4]	0.963	0.017	-10.6 (3.92) (19)	2.3 [-9.2, 13.8]	0.686	0.154
	Japanese	-17.8 (6.09) (8)	-17.9 (5.74) (8)	-0.1 [-17.5, 17.4]	0.994	0.004	-7.0 (5.89) (10)	10.8 [-8.0, 29.6]	0.239	0.735

- 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.

Hochberg procedure is used for multiplicity adjustment.

3.3.5　最頻投与量別

BP-P3-J001 試験の ITT 集団での、最頻投与量別の投与 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3. 3-54 に示した。20～120 mg/日のいずれの投与量でもプラセボ群と比較して MADRS 合計スコアは低下した。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。

表 2.7.3. 3-54　最頻投与量別の MADRS 合計スコア変化量（BP-P3-J001：MMRM）：ITT

	BP-P3-J001						
	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg	120 mg
n	171	67	42	73	70	44	51
Baseline							
Mean (SD)	30.9 (5.39)	30.2 (5.02)	30.6 (5.37)	30.9 (6.17)	30.1 (4.53)	31.2 (5.05)	31.4 (5.96)
Change from Baseline to Week 6							
LS Mean (SE)	-10.6 (0.72)	-12.8 (1.20)	-15.2 (1.41)	-13.1 (1.06)	-13.6 (1.12)	-13.1 (1.45)	-11.2 (1.29)
95% CI	(-12.0, -9.2)	(-15.2, -10.4)	(-18.0, -12.4)	(-15.2, -11.0)	(-15.8, -11.4)	(-15.9, -10.2)	(-13.7, -8.6)
Difference							
LS Mean (SE)	-	-2.2 (1.40)	-4.6 (1.59)	-2.5 (1.29)	-3.0 (1.34)	-2.4 (1.62)	-0.5 (1.48)
95% CI	-	(-4.9, 0.6)	(-7.7, -1.4)	(-5.0, 0.0)	(-5.6, -0.4)	(-5.6, 0.8)	(-3.5, 2.4)
p-value	-	0.122	0.004**	0.054	0.026*	0.134	0.715
Effect size	-	0.243	0.510	0.279	0.335	0.272	0.061

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- 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.
- If there is more than one modal daily assigned dose for a subject, the last modal assigned dose administered is used.

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　用法

国内反復投与試験（MD-JP13 試験）で血清中ルラシドン未変化体の $t_{1/2}$ が約 29 時間であったこと（2.7.2.2.2.1.2 項）、国内食事の影響試験（FE-JP12 試験）で C_{max} 及び AUC_{0-48} は空腹時投与に比べ食後投与時に有意に高値であったことから（2.7.2.2.2.4.1.1 項）、ルラシドンの統合失調症及び双極性障害に対する有効性を検討したすべての国内臨床試験で、用法は 1 日 1 回食後投与とした。その結果、ルラシドンの有効性が確認され、安全性上も大きな問題はみられなかったことから、ルラシドンの用法を「1 日 1 回食後投与」とした。

4.2　用量

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、統合失調症と双極性障害でルラシドンの有効用量の範囲が類似していることを前提として、双極性障害に対する国内の用量探索試験は省略した。

ルラシドンの主な代謝酵素である CYP3A4 には代謝活性に著しい差を起こす遺伝子多型

はなく、薬物動態は日本人と欧米人で類似している（2.7.2.3.2.3 項）。また、アジアと欧米で双極性障害の診断基準や治療方法に大きな違いはなく、双極性障害に対する臨床用量も大きく異ならないと考えられる。したがって、国内第 3 相試験である BP-P3-J001 試験の試験デザインは、ルラシドンのプラセボに対する優越性が検証された海外第 3 相試験である BP-P3-G236 試験を参考とし、BP-P3-J001 試験の投与量は BP-P3-G236 試験と同じ 20～60 mg/日及び 80～120 mg/日の 2 用量とした。開始用量は安全性を考慮して 20 mg/日とした。

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）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）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。

4.3　用法・用量（案）

以上より、双極性障害のうつ症状の患者に対する用法・用量（案）は、「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。」と設定した。

5.　効果の持続、耐薬性

5.1　MADRS 合計スコアの推移

双極性障害のうつ症状に対する長期有効性を BP-P3-J002 試験の MADRS 合計スコアの推移から評価した（表 2.7.3. 3-43）。最新エピソードがうつ病のいずれの投与群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて MADRS 合計スコアは低下し、更に非盲検期 28 週後（二重盲検期ベースラインから 34 週後）まで徐々に低下した。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。

5.2　YMRS 合計スコアの推移

双極性障害患者でうつ症状から躁転せずに長期的に安定であるかを BP-P3-J002 試験の YMRS 合計スコアの推移から評価した（表 2.7.3. 3-47）。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も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。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な状態を維持することが示された。

5.3　SDS 合計スコアの推移

双極性障害患者の社会機能障害に対する効果を BP-P3-J002 試験の SDS 合計スコアの推移から評価した（表 2.7.3. 3-45）。最新エピソードがうつ病のいずれの群（PBO-LUR 群、

LUR20-LUR 群、LUR80-LUR 群）も二重盲検期ベースラインから非盲検期ベースラインにかけて SDS 合計スコアは低下し、更に非盲検期 28 週後まで徐々に低下した。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。

5.4　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。

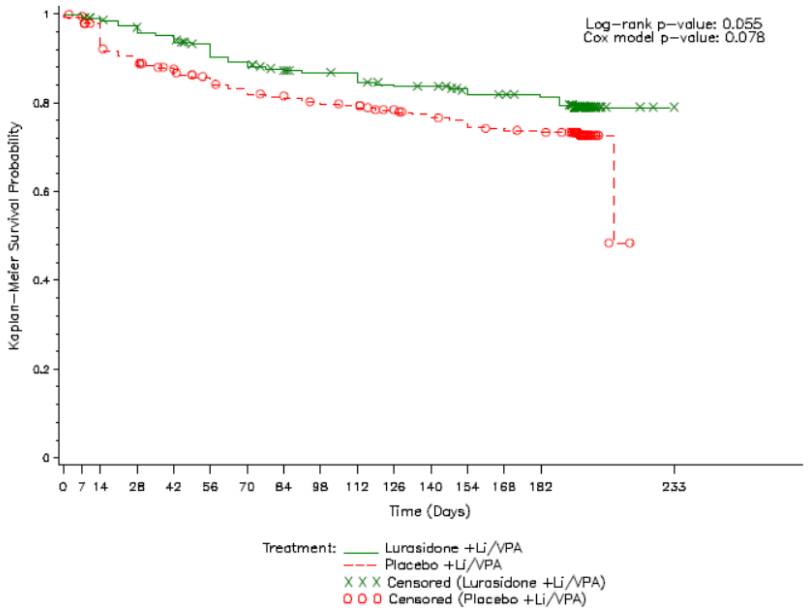
(1)　BP-P3-J296 試験

主要な解析

BP-P3-J296 試験では双極 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。主要評価項目とした気分エピソードの再発・再燃までの時間の解析結果を表 2.7.3. 5-1 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3. 5-1 に示した。

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。また、気分エピソードの再発・再燃までの時間は、ルラシドン群の方がプラセボ群より長かった（p=0.055、log-rank 検定）。これより、ルラシドンは双極 I 型障害患者での気分エピソードの再発・再燃リスクを低下し、再発・再燃までの時間を延長することが示唆された。

図 2.7.3. 5-1　気分エピソードの再発・再燃までの時間：Kaplan-Meier 曲線（BP-P3-J296）：ITT



Reference: 5.3.5.1.05-B Figure 14.2.1.1.1.1

表 2.7.3. 5-1　気分エピソードの再発・再燃までの時間：Kaplan-Meier 推定値（BP-P3-J296）：ITT

	BP-P3-296 Placebo + Li/VPA N=250	 LUR 20-80 mg + Li/VPA N=246
Time to Recurrence of any mood event (Days), n(%)		
Recurrence/Relapse	64 (25.6)	48 (19.5)
Censored	186 (74.4)	198 (80.5)
Kaplan-Meier 25th Percentile	155	NE
(95%CI)	(93, NE)	(188, NE)
Kaplan-Meier Median	207	NE
(95%CI)	(207, NE)	(NE, NE)
Kaplan-Meier 75th Percentile	NE	NE
(95%CI)	(207, NE)	(NE, NE)
Kaplan-Meier Estimate of probability of recurrence event		
DB Week 1 (up to DB Day 7)	0.004	0.004
DB Week 2 (up to DB Day 14)	0.049	0.008
DB Week 4 (up to DB Day 28)	0.106	0.029
DB Week 6 (up to DB Day 42)	0.123	0.058
DB Week 8 (up to DB Day 56)	0.149	0.071
DB Week 10 (up to DB Day 70)	0.170	0.105
DB Week 12 (up to DB Day 84)	0.183	0.126
DB Week 14 (up to DB Day 98)	0.197	0.131
DB Week 16 (up to DB Day 112)	0.205	0.140
DB Week 18 (up to DB Day 126)	0.214	0.157
DB Week 20 (up to DB Day 140)	0.224	0.162
DB Week 22 (up to DB Day 154)	0.242	0.176
DB Week 24 (up to DB Day 168)	0.261	0.180
DB Week 26 (up to DB Day 182)	0.261	0.185
DB Week 28 (up to DB Day 233)	0.515	0.209
Log-Rank Test for Treatment Effect		
Z-statistic	-	1.917
p-value	-	0.055
Cox Proportional Hazard Model		
Hazard Ratio lurasidone versus placebo		
Estimate	-	0.71
(95% CI - Wald)	-	(0.49, 1.04)
p-value	-	0.078

- Log-Rank Test for Treatment Effect: The Z-statistic and p-value are based on the log-rank test with treatment as a fixed effect.
- Cox Proportional Hazard Model: Hazard ratio estimate, associated 95% CI, and p-value are based on a Cox proportional hazards model with treatment as the fixed effect, and stratified by pooled country.

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.2.1.1.1

再発・再燃基準ごとの再発・再燃割合

気分エピソードの再発・再燃は、表 2.7.3. 5-2 に示す 5 つの基準のいずれかに該当した場

合と定義しており、BP-P3-J296 試験の結果、5 つの基準のうち「DSM-IV-TR によりうつ病、躁病、軽躁病、又は混合性エピソードと診断された」、「10 日以内の連続した 2 回の評価で YMRS 又は MADRS 合計スコアが 18 以上、若しくは CGI-BP-S（overall、depression、mania）の少なくとも 1 つのスコアが 4 以上のいずれかを満たした」、「気分エピソードのため治験責任医師の判断で治験を中止した」の 3 項目では発現が多く、これらの項目はプラセボ群と比較してルラシドン群での再発・再燃割合が低かった。

再発・再燃の基準の中でも DSM-IV-TR や MADRS 等の臨床スコアの基準は客観的で評価のばらつきを最小限に抑えており、症状に基づいた薬効を直接評価している。これらの基準でルラシドンの再発・再燃抑制効果が示されたことから、気分エピソードの再発・再燃に対するルラシドンの一定の有効性が示されたと考える。

表 2.7.3. 5-2　基準ごとの再発・再燃割合（BP-P3-J296）：ITT

	BP-P3-296			
Recurrence Criteria, n (%)	Placebo + Li/VPA N=250	LUR 20-120 mg + Li/VPA N=246	Total N=496	p-value (vs. Placebo)
再発・再燃の下記 5 つの基準のいずれかを満たした	64 (25.6)	48 (19.5)	112 (22.6)	0.078
1. DSM-IV-TR によりうつ病、躁病、軽躁病、又は混合性エピソードとして診断された	54 (21.6)	41 (16.7)	95 (19.2)	0.113
2. うつ病、躁病、軽躁病、又は混合性の症状に対して、抗精神病薬（治験薬以外）、抗うつ薬、気分安定薬（Li/VPA 以外）、抗不安薬、ベンゾジアゼピン系薬剤（不安、焦燥又は不眠症に対して許容された用量を超えた用量）による治療的介入が必要となった	12 (4.8)	12 (4.9)	24 (4.8)	0.830
3. 双極性障害の気分エピソードのため入院が必要となった	6 (2.4)	8 (3.3)	14 (2.8)	0.722
4. 10 日以内の連続した 2 回の評価で YMRS 又は MADRS 合計スコアが 18 以上、若しくは CGI-BP-S（overall、depression、mania）の少なくとも 1 つのスコアが 4 以上のいずれかを満たした	36 (14.4)	20 (8.1)	56 (11.3)	0.025
5. 気分エピソードのため治験責任医師の判断で治験を中止した	58 (23.2)	43 (17.5)	101 (20.4)	0.090

- Percentages are based on the number of subjects in the population.
- Subjects could have met more than one recurrence criteria.
- P-values are based on a Cox proportional hazards model including treatment as a fixed effect, stratified by pooled country.

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1

最新エピソード別の再発・再燃割合

BP-P3-J296 試験の最新エピソード別の再発・再燃割合を表 2.7.3. 5-3 に示した。最新エピソードがうつ病患者では、プラセボ群と比較してルラシドン群での再発・再燃割合は約 8%低かった。これより、ルラシドンはうつ病エピソードに対し、再発・再燃リスクを低減することが示唆された。

また、軽躁病、混合性患者でも約 7～10%低かった。一方、躁病患者ではプラセボ群とルラシドン群の再発・再燃割合は同程度であった。プラセボ群での最新エピソード別の再

発・再燃割合を比較したところ、躁病患者では 16.1%であり、躁病以外の気分エピソードの患者（26.9～37.5%）と比較して低かった。これより、躁病患者では再発・再燃割合が少なかったためプラセボ群とルラシドン群の差を評価できなかったと考える。

表 2.7.3. 5-3　最新エピソード別の再発・再燃割合（BP-P3-J296）：ITT

BP-P3-J296	Index Episode				
	Depressive	Hypomanic	Manic	Mixed	All
	n=263	n=31	n=118	n=84	n=496
Placebo + Li/VPA, n	119	16	62	53	250
Recurrence event, n(%)					
Depressive	23 (19.3)	2(12.5)	3 (4.8)	10 (18.9)	38 (15.2)
Hypomanic	3 (2.5)	1 (6.3)	0	0	4 (1.6)
Manic	2 (1.7)	3 (18.8)	6 (9.7)	2 (3.8)	13 (5.2)
Mixed	3 (2.5)	0	1 (1.6)	2 (3.8)	6 (2.4)
Unknown	1 (0.8)	0	0	2 (3.8)	3 (1.2)
Total	32 (26.9)	6 (37.5)	10 (16.1)	16 (30.2)	64 (25.6)
LUR 20-120 mg + Li/VPA, n	144	15	56	31	246
Recurrence event, n(%)					
Depressive	22 (15.3)	3 (20.0)	3 (5.4)	6 (16.1)	34 (13.8)
Hypomanic	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
Manic	4 (2.8)	1 (6.7)	6 (10.7)	0	11 (4.5)
Mixed	0	0	0	0	0
Unknown	1 (0.7)	0	0	1 (3.2)	2 (0.8)
Total	27 (18.8)	4 (26.7)	10 (17.9)	7 (22.6)	48 (19.5)

Reference: 5.3.5.1.05-B

うつ病エピソード患者での再発・再燃までの時間

BP-P3-J296 試験で最新エピソードがうつ病患者（部分集団）での再発・再燃までの時間の解析結果を表 2.7.3. 5-4 に示した。

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。また、気分エピソードの再発・再燃までの時間は、ルラシドン群の方がプラセボ群より長かった（p=0.068、log-rank 検定）。これより、ルラシドンは双極性障害のうつ病エピソード患者での気分エピソードの再発・再燃リスクを低下し、再発・再燃までの時間を延長することが示唆された。

表 2.7.3. 5-4 うつ病エピソード患者での再発・再燃までの時間：Kaplan-Meier 推定値（BP-P3-J296）：ITT

	BP-P3-296 (Depressive)	
	Placebo + Li/VPA	LUR 20-80 mg + Li/VPA
	N=119	N=114
Time to Recurrence of any mood event (Days), n(%)		
Recurrence/Relapse	32 (26.9)	27 (18.8)
Censored	87 (73.1)	117 (81.3)
Kaplan-Meier 25th Percentile	155	NE
(95%CI)	(62, NE)	(191, NE)
Kaplan-Meier Median	207	NE
(95%CI)	(207, NE)	(NE, NE)
Kaplan-Meier 75th Percentile	NE	NE
(95%CI)	(207, NE)	(NE, NE)
Kaplan-Meier Estimate of probability of recurrence event		
DB Week 1 (up to DB Day 7)	0.008	0.007
DB Week 2 (up to DB Day 14)	0.069	0.007
DB Week 4 (up to DB Day 28)	0.112	0.014
DB Week 6 (up to DB Day 42)	0.130	0.042
DB Week 8 (up to DB Day 56)	0.148	0.064
DB Week 10 (up to DB Day 70)	0.175	0.092
DB Week 12 (up to DB Day 84)	0.194	0.121
DB Week 14 (up to DB Day 98)	0.213	0.121
DB Week 16 (up to DB Day 112)	0.213	0.128
DB Week 18 (up to DB Day 126)	0.213	0.143
DB Week 20 (up to DB Day 140)	0.213	0.143
DB Week 22 (up to DB Day 154)	0.241	0.159
DB Week 24 (up to DB Day 168)	0.279	0.159
DB Week 26 (up to DB Day 182)	0.279	0.159
DB Week 28 (up to DB Day 233)	0.520	0.199
Log-Rank Test for Treatment Effect		
Z-statistic	-	1.825
p-value	-	0.068
Cox Proportional Hazard Model		
Hazard Ratio lurasidone versus placebo		
Estimate	-	0.57
(95% CI - Wald)	-	(0.34, 0.97)
p-value	-	0.039

- Log-Rank Test for Treatment Effect: The Z-statistic and p-value are based on the log-rank test with treatment as a fixed effect.
- Cox Proportional Hazard Model: Hazard ratio estimate, associated 95% CI, and p-value are based on a Cox proportional hazards model with treatment as the fixed effect, and stratified by pooled country.

Reference: 5.3.5.1.05-B Table 14.2.2.1.3.3

(2) BP-P3-J002 試験

BP-P3-J296 試験と類似した部分集団での BP-P3-J002 試験の結果（日本人集団）

BP-P3-J296 試験では、ルラシドンの投与後に症状が安定化した被験者をランダム化後、

ルラシドン又はプラセボを 28 週間投与し、気分エピソードの再発・再燃までの時間を解析した。BP-P3-J002 試験では日本人被験者にはルラシドンを 52 週間、日本以外の被験者には 28 週間投与した。BP-P3-J296 試験の結果と比較する目的で、BP-P3-J002 試験でルラシドンの投与後に症状が安定化し、その後の投与期間が 28 週間以上あった被験者の部分集団を対象に、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結果を表 2.7.3. 5-5 に、最新エピソード別の再発・再燃割合を表 2.7.3. 5-6 に示した。

BP-P3-J002 試験の BP-P3-J296 試験の対象患者と類似した部分集団で気分エピソードが再発・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。また、BP-P3-J002 試験の日本人集団での結果は 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。

表 2.7.3. 5-5　BP-P3-J296 試験と類似した部分集団での気分エピソードの再発・再燃までの時間：Kaplan-Meier 推定値（BP-P3-J002）：　Safety Population（日本、52 週）

	BP-P3-J002 Depressive N=23	Non-Depressive N=35	All-EXT N=58
Time to Recurrence/Relapse of any mood event (Days) for subjects with more than 28 weeks of treatment duration after Clinical Stability, n(%)			
Recurrence/Relapse	1 (4.3)	6 (17.1)	7 (12.1)
Censored	22 (95.7)	29 (82.9)	51 (87.9)
Kaplan-Meier 25th Percentile	-	-	-
(95%CI)	(-, -)	(-, -)	(-, -)
Kaplan-Meier Median	-	-	-
(95%CI)	(-, -)	(-, -)	(-, -)
Kaplan-Meier 75th Percentile	-	-	-
(95%CI)	(-, -)	(-, -)	(-, -)
Kaplan-Meier Estimate of probability of Recurrence/Relapse event			
Week 1 (up to Day 7)	0.000	0.000	0.000
Week 2 (up to Day 14)	0.000	0.000	0.000
Week 4 (up to Day 28)	0.000	0.000	0.000
Week 8 (up to Day 56)	0.000	0.029	0.017
Week 12 (up to Day 84)	0.000	0.029	0.017
Week 16 (up to Day 112)	0.043	0.029	0.034
Week 20 (up to Day 140)	0.043	0.114	0.086
Week 24 (up to Day 168)	0.043	0.171	0.121
Week 28 (up to Day 196)	0.043	0.171	0.121
Week 32 (up to Day 224)	0.043	0.171	0.121
Week 36 (up to Day 252)	0.043	0.171	0.121
Week 40 (up to Day 280)	0.043	0.171	0.121
Week 44 (up to Day 308)	-	-	-
Week 48(up to Day 336)	-	-	-
Week 52 (up to Day 364)	-	-	-

- All Japanese Subjects up to Week 52.
Reference: 5.3.5.2.01-B Table 14.2.1.10.2

表 2.7.3. 5-6　BP-P3-J296 試験と類似した部分集団での最新エピソード別の再発・再燃割合（BP-P3-J002）：Safety Population（日本、52 週）

BP-P3-J002	Index Episode				
	Depressive	Hypomanic	Manic	Mixed	All-EXT
All-EXT, n	23	12	21	2	58
Recurrence event, n(%)					
Depressive	1 (4.3%)	1 (8.3%)	3 (14.3%)	0	5 (8.6%)
Manic	0	0	0	0	0
Hypomanic	0	1(8.3%)	1 (4.8%)	0	1 (1.7%)
Mixed	0	0	0	1 (50.0%)	1 (1.7%)
Unknown	0	0	0	0	0
Total	1 (4.3%)	2 (16.7%)	3 (14.3%)	1 (50.0%)	7 (12.1%)

Reference: 5.3.5.2.01-B

参考文献

1) Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9.
2) Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brendt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. Psychiatry Res. 1997;73(3):159-71.
3) Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. Int J Psychiatry Med. 1997;27(2):93-105.
4) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-35.
5) Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psycol. 1959;32:50-5.
6) 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;163(1):20-5.
7) Bech P. Rating scales in depression: limitations and pitfalls. Dialogues Clin Neurosci. 2006;8(2):207-15.
8) 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.
9) Riedel M, Moller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression - a validation of current practice. J Psychiatr Res. 2010;44(15):1063-8.
10) Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23(2):70-83.
11) 小山司, 樋口輝彦, 山脇成人, 神庭重信, 寺尾岳, 篠原敦子. Lamotrigine の双極 I 型障害に対する臨床評価 −気分エピソードの再発・再燃抑制を指標としたプラセボ対照二重盲検比較試験−. 臨床精神医学. 2011;40(3):369-83.
12) Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord. 2008;109(3):251-63.

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性
（統合失調症）

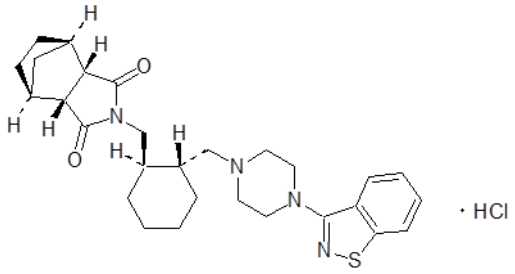
大日本住友製薬株式会社

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価対象試験の概要 6
1.1.2 安全性評価方法 11
1.2 全般的な曝露状況 16
1.2.1 被験者内訳 16
1.2.2 曝露状況 20
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
1.3.1 人口統計学的特性 26
1.3.2 精神疾患データ 36
2. 有害事象 47
2.1 有害事象の解析 47
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 47
2.1.2 死亡 114
2.1.3 その他の重篤な有害事象 123
2.1.4 その他の重要な有害事象 147
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 171
2.2 個別有害事象の文章による説明 258
3. 臨床検査値の評価 259
3.1 血液学的検査 259
3.2 血液生化学的検査 261
3.2.1 糖代謝（血糖、HbA1c） 261
3.2.2 脂質代謝 263
3.2.3 プロラクチン 266
3.2.4 その他の臨床検査値 268
3.3 尿検査 271
3.3.1 国内試験 271
3.3.2 海外試験 271
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 272
4.1 バイタルサイン 272
4.1.1 国内試験 272
4.1.2 海外試験 273
4.2 体重 274
4.2.1 国内試験 274

4.2.2 海外試験 275
4.3 起立性低血圧 276
4.3.1 海外試験 277
4.4 心電図 277
4.4.1 国内試験 277
4.4.2 海外試験 278
4.5 薬原性錐体外路症状 279
4.5.1 Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects（SAS） 279
4.5.2 Barnes Akathisia Scale（BAS） 280
4.5.3 Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS） 281
4.5.4 Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS） 281
4.6 その他安全性に関する項目 282
4.6.1 骨に関する評価 282
4.6.2 月経周期に関する評価 284
4.6.3 眼に関する評価 284
4.6.4 自殺に関する評価（Columbia-Suicide Severity Rating Scale、C-SSRS） 284
4.6.5 睡眠に関する評価（Epworth Sleepiness Scale、ESS） 285
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 286
5.1 内因性要因 286
5.1.1 性別 286
5.1.2 年齢 286
5.1.3 肝機能障害 287
5.1.4 腎機能障害 287
5.2 外因性要因 287
5.2.1 食事 287
5.2.2 併用薬 288
5.3 薬物相互作用 288
5.4 妊娠及び授乳時の使用 288
5.5 過量投与 291
5.6 薬物乱用 293
5.7 離脱症状及び反跳現象 293
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 293
6. 市販後データ 293
7. 付録 293

【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
BAS	Barnes Akathisia Scale	Barnes アカシジア尺度
Core-RMP	Core risk management plan	—
CRF	Case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	Computerizd tomography	コンピュータ断層撮影
CTx	C-telopeptide	—
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬剤原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版改訂版

略号	省略しない表現	日本語
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重 X 線吸収法
ESS	Epworth Sleepiness Scale	—
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAL	Haloperidol	ハロペリドール
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward	—
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NTx	N-telopeptide	—
OLZ	Olanzapine	オランザピン
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	—
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcB	Bazett’s corrected QT interval	Bazett 補正 QT
QTcF	Fridericia’s corrected QT interval	Fridericia 補正 QT
QTP	Quetiapine XR	クエチアピン（クエチアピン徐放製剤）
RIS	Risperidone	リスペリドン
SAS	Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects	Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類

1. 医薬品への曝露

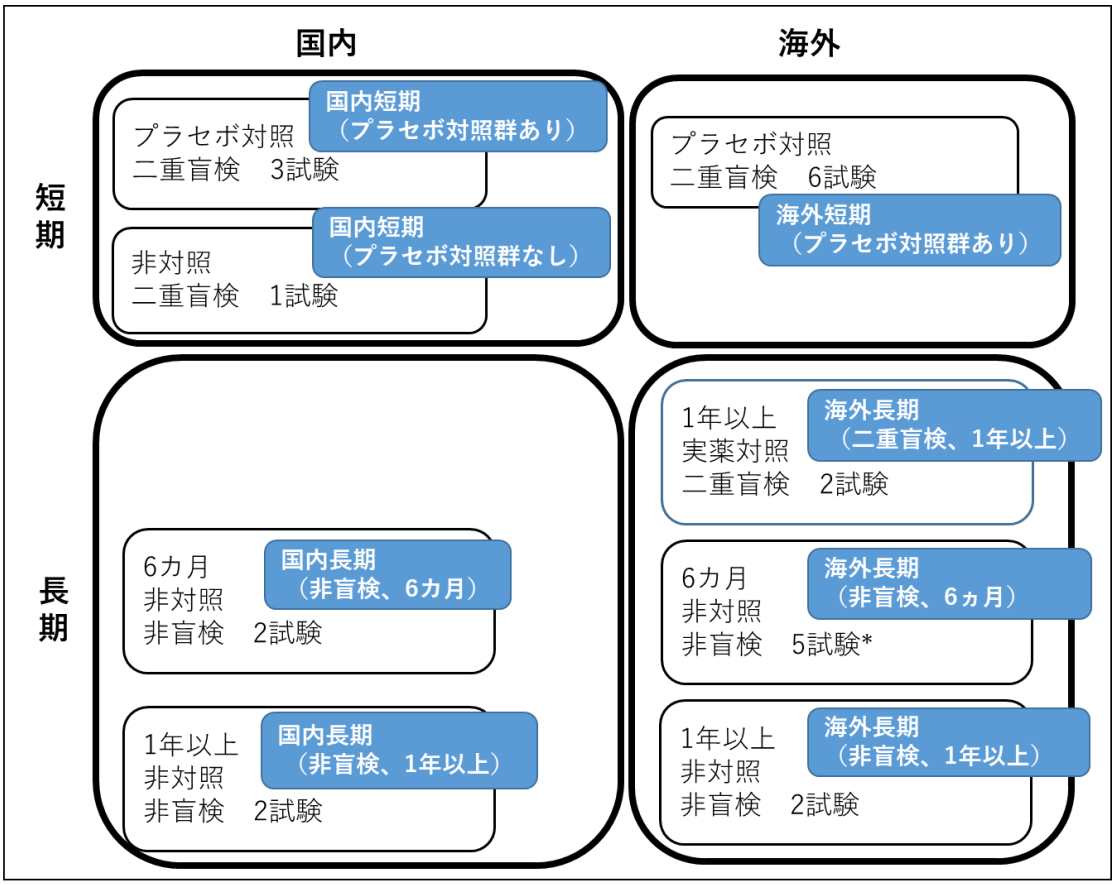
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価対象試験の概要

ルラシドンの統合失調症に対する安全性は、国内外で実施した第 2 相/第 3 相試験 29 試験（国内 9 試験、海外 20 試験）の結果に基づき評価した。

安全性評価対象試験の概要を図 2.7.4. 1-1 に、安全性評価対象試験の一覧を表 2.7.4. 1-1 に、国内で実施した安全性評価対象試験の概要を表 2.7.4. 1-2 に示した。29 試験のうち 23 試験（国内 8 試験、海外 15 試験）を、試験デザインや安全性評価の目的に応じてグループ分けし、評価には試験グループごとに併合したデータを用いた。国内は国内短期（プラセボ対照群あり）、国内短期（プラセボ対照群なし）、国内長期（非盲検、6 ヵ月）、国内長期（非盲検、1 年以上）、海外は海外短期（プラセボ対照群あり）、海外長期（二重盲検、1 年以上）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）、海外長期（非盲検、1 年以上）の計 8 つの試験グループとした。残りの 6 試験（国内 P2-J016 試験、海外 P2-G254、LDHD-G303、SWT-G289、MTNE-G307、及び P3E-G298 試験）は、試験デザインや投与期間が他の試験と異なることから集計には含めず、個別に評価した。試験概要は 2.7.6 項に示した。

図 2.7.4. 1-1　安全性評価対象試験の概要



* 海外メンテナンス試験（非盲検12～24週、プラセボ対照二重盲検28週）を含む

表 2.7.4. 1-1　安全性評価対象試験の一覧

	試験グループ	試験略名	試験略号	用量	治療期投与期間	資料番号
国内	国内短期（プラセボ対照群あり）	Pan-Asia P3 試験	P3-J002	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日, or RIS 4 mg/日	6 週間	5.3.5.1.01-S
		Pan-Asia 追加 P3 試験	P3-J056	Placebo, LUR 40 mg/日, or 80 mg/日	6 週間	5.3.5.1.02-S
		JEWEL 試験	P3-J066	Placebo or LUR 40 mg/日	6 週間	5.3.5.1.17-S
	国内短期（プラセボ対照群なし）	国内 P2b 試験	P2-J001	LUR 20 mg/日, 40 mg/日, or 80 mg/日	8 週間	5.3.5.1.03-S
	国内長期（非盲検、6 ヵ月）	Pan-Asia 追加 P3 継続長期試験	P3E-J057	LUR 40 mg/日 or 80 mg/日 (flex)	26 週間	5.3.5.2.10-S
		JEWEL 継続試験	P3E-J067	LUR 40 mg/日 or 80 mg/日 (flex)	12 週間	5.3.5.2.11-S
	国内長期（非盲検、1 年以上）	国内 P2b 継続長期試験	P2E-J036	LUR 20 to 120 mg/日 (flex)	44 週間	5.3.5.2.02-S
		国内追加長期試験	LTS-J048	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	52 週間	5.3.5.2.03-S
	―	国内 P2a 試験	P2-J016	LUR 20 to 80 mg/日 (flex)	8 週間	5.3.5.2.01-S
海外	海外短期（プラセボ対照群あり）	海外 P2a 試験	P2-G006	Placebo, LUR 40 mg/日, or 120 mg/日	6 週間	5.3.5.1.09-S
		海外 P2b 試験	P2-G049	Placebo, LUR 20 mg/日, 40 mg/日, 80 mg/日, or HAL 10 mg/日	6 週間	5.3.5.1.10-S
		海外 P2 試験	P2-G196	Placebo or LUR 80 mg/日	6 週間	5.3.5.1.12-S
		海外 P3（Pearl#1）試験	P3-G229	Placebo, LUR 40 mg/日, 80 mg/日, or 120 mg/日	6 週間	5.3.5.1.04-S
		海外 P3（Pearl#2）試験	P3-G231	Placebo, LUR 40 mg/日, 120 mg/日, or OLZ 15 mg/日	6 週間	5.3.5.1.05-S
		海外 P3（Pearl#3）試験	P3-G233	Placebo, LUR 80 mg/日, 160 mg/日, or QTP 600 mg/日	6 週間	5.3.5.1.06-S

	試験グループ	試験略名	試験略号	用量	治療期投与期間	資料番号
	海外長期（二重盲検、1 年以上）	海外 P3（Pearl#3）継続長期試験	P3E-G234	LUR 40 to160 mg/日 (flex), QTP 200 to 800 mg/日 (flex)	52 週間	5.3.5.1.07-S
		海外 P3（Pearl safety）試験	LTS-G237	LUR 40 to 120 mg/日 (flex), RIS 2 to 6 mg/日 (flex)	52 週間	5.3.5.1.08-S
	海外長期（非盲検、6 ヵ月）	海外 P2b 継続長期試験	P2E-G174	LUR 20 mg/日, 40 mg/日, or 80 mg/日	移行期 1 週間、 非盲検期 25 週間	5.3.5.1.11-S
		海外 P3（Pearl#2）継続長期試験	P3E-G231	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	6 ヵ月間	5.3.5.2.05-S
		海外 P3（Pearl safety）継続長期試験	LTSE-G237	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	6 ヵ月間	5.3.5.2.06-S
		海外スイッチング継続長期試験	SWTE-G290	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	24 週間	5.3.5.2.08-S
		海外メンテナンス試験	MTN-G238	非盲検期：LUR 40 to 80 mg/日 (flex) 二重盲検期：Placebo, LUR 40 to 80 mg/日(flex)	非盲検期 12～24 週間、 二重盲検期 28 週間	5.3.5.1.15-S
	海外長期（非盲検、1 年以上）	海外 P2 継続長期試験	P2E-G199	LUR 80 mg/日	52 週間	5.3.5.2.07-S
		海外 P3（Pearl#1）継続長期試験	P3E-G229	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	22 ヵ月間	5.3.5.2.04-S
	－	海外ジプラシドン対照試験	P2-G254	LUR 120 mg/日, ZIP 160 mg/日	3 週間	5.3.5.1.13-S
		海外 LDHD 試験	LDHD-G303	Placebo , LUR 20 mg/日, 80 to 160 mg/日	6 週間	5.3.5.1.16-S
		海外スイッチング試験	SWT-G289	LUR 40 to 120 mg/日 (flex)	6 週間	5.3.5.1.14-S
		海外メンテナンス継続長期試験	MTNE-G307	LUR 40 to 80 mg/日 (flex)	12 週間	5.3.5.2.09-S
		海外 Extended Use 試験	P3E-G298	LUR 20 to 80 mg/日 (flex)	最大 18 ヵ月	5.3.5.2.12-S

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

表 2.7.4. 1-2　安全性評価対象試験の概要（国内試験）

試験略名 （試験略号）	試験デザイン	投与量・投与方法 投与期間	安全性評価項目	安全性評価被験者数 ［（）内は日本人］
Pan-Asia P3 試験 （P3-J002）	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、固定用量、国際共同（日本、台湾、韓国）	観察期： プラセボ 1 日 2 回朝夕食後に 1 週間（最低 3 日間）経口投与（単盲検） 治療期： LUR 40 又は 80 mg を 1 日 1 回朝食後、あるいは RIS 6 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に 6 週間経口投与（二重盲検） ただし、LUR 80 mg は 40 mg、RIS は 2 mg から開始して 2 週間で漸増	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS	455 名： LUR 40 mg/日群 127（64）名、80 mg/日群 131（65）名、RIS 群 65（33）名、プラセボ群 132（63）名
Pan-Asia 追加 P3 試験 （P3-J056）	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、固定用量、国際共同（日本、台湾、韓国、マレーシア）	観察期： プラセボ 1 日 1 回食後に 3～7 日間経口投与（単盲検） 治療期： LUR 40、80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与（二重盲検） ただし、80 mg/日群では 40 mg を 1 週間投与後、80 mg を 5 週間投与	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS、C-SSRS	455 名： LUR 40 mg/日群 150（66）名、80 mg/日群 154（67）名、プラセボ群 151（64）名
JEWEL 試験 （P3-J066）	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、固定用量、国際共同（日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ）	観察期： プラセボ 1 日 1 回夕食後に 3～7 日間経口投与（単盲検） 治療期： LUR 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与（二重盲検）	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS、C-SSRS	482（107）名： ［LUR 40 mg/日群 247（58）名、プラセボ群 235（49）名］
国内 P2b 試験 （P2-J001）	ランダム化、無対照、二重盲検、固定用量	減量観察期間： 最大 4 週間（非投与） 治験薬投与期間： LUR 20、40、又は 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与（二重盲検）	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS	203 名 [a]： LUR 20 mg/日群 70 名、40 mg/日群 72 名、80 mg/日群 61 名
Pan-Asia 追加 P3 継続長期試験 （P3E-J057）	無対照、非盲検、漸増漸減、国際共同（日本、台湾、韓国、マレーシア）	LUR 40 又は 80 mg を 1 日 1 回食後に 26 週間経口投与 初回投与量 40 mg、80 mg まで増量可、増減量は 40 mg 単位	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS、C-SSRS	282（126）名： ［LUR40-LUR 群 91（41）名、LUR80-LUR 群 97（40）名、PBO-LUR 群 94（45）名］

試験略名 （試験略号）	試験デザイン	投与量・投与方法 投与期間	安全性評価項目	安全性評価被験者数 ［() 内は日本人］
JEWEL 継続試験 （P3E-J067）	無対照、非盲検、漸増漸減、国際共同（日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ）	LUR 40 又は 80 mg を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与 初回投与量 40 mg、80 mg まで増量可、増減量は 40 mg 単位	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS、C-SSRS	289（71）名： ［LUR40-LUR 群 148（38）名、PBO-LUR 群 141（33）名］
国内 P2b 継続長期試験 （P2E-J036）	無対照、非盲検、漸増漸減	LUR 20～80 mg を 1 日 1 回朝食後に 44 週間経口投与 初回投与量 40 mg、120 mg まで増量可、増減量は 20 mg 単位	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS	99 名
国内追加長期試験 （LTS-J048）	無対照、非盲検、漸増漸減	減量観察期間： 最大 4 週間（非投与） 治験薬投与期間： LUR 40～120 mg を 1 日 1 回朝食後に 52 週間経口投与 初回投与量 40 mg、増減量は 20 mg 単位	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS	182 名
国内 P2a 試験 （P2-J016）	無対照、非盲検、漸増漸減	LUR 20～80 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与 初回投与量 20 mg、増減量は 20 mg 単位	有害事象及び副作用、12 誘導心電図、臨床検査値、バイタルサイン、体重、脳波検査、DIEPSS	69 名

Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS), Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
P3E-J057 試験: LUR40-LUR 群=先行試験 LUR 40 mg 群, LUR80-LUR 群=先行試験 LUR 80 mg 群, PBO-LUR 群=先行試験 Placebo 群
P3E-J067 試験: LUR40-LUR 群=先行試験 LUR 40 mg 群, PBO-LUR 群=先行試験 Placebo 群
a) P2-J001 試験実施時には治験実施計画書からの逸脱によりルラシドン 20 mg/日群の 3 名を安全性解析対象から除外したが、本項では治験薬を 1 回以上投与された被験者をすべて解析対象としたため、当該被験者も含めて集計した。

1.1.2　安全性評価方法

ルラシドンの安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、診察所見、心電図検査、いくつかの薬剤原性錐体外路症状の評価スケールに加え、海外の一部の臨床試験で実施した、月経周期、骨代謝及び眼科評価などの結果に基づき評価した。

安全性解析対象は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、実際に被験者に投与された治験薬により解析した。ただし、P3-J002 試験で割付けと異なる治験薬（ルラシドン 40 mg/日）を 1 回投与されたプラセボ群の 1 名は、解析結果への影響は少ないと考えて割付けどおりにプラセボ群として安全性解析対象集団に含めた。国内長期の集計では、先行試験がルラシドン群の場合は先行試験のベースラインを起点とし、ルラシドンの最終投与日から初回投与日を引いた日数に 1 を足した日数を算出した。なお、長期試験グループの有害事象の集計に先行試験のデータは含めなかった。各試験グループの安全性解析対象集団の被験者数を表 2.7.4. 1-3 に示した。

被験者背景として、人口統計学的特性（性別、年齢、人種、民族、地域）及び精神疾患データ（統合失調症の病型、初発年齢、現在のエピソード期間、罹病期間、前治療）を調査した。人種は白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカインディアン又はアラスカ先住民、ハワイ又は他の太平洋諸島系先住民、その他に分類した。

表 2.7.4. 1-3　安全性解析対象集団の被験者数

試験グループ	Placebo	LUR	実薬対照・参照薬	Total
国内試験				
国内短期（プラセボ対照群あり）	518	809	65	1392
国内短期（プラセボ対照群なし）	NA	203	NA	203
国内長期（非盲検、6 ヵ月）	NA	572	NA	572
国内長期（非盲検、1 年以上）	NA	281	NA	281
海外試験				
海外短期（プラセボ対照群あり）	576	1250	313	2139
海外長期（二重盲検、1 年以上）	NA	624	284	908
海外長期（非盲検、6 ヵ月）	NA	1394 [a)]	NA	1394
海外長期（非盲検、1 年以上）	NA	309	NA	309

NA: not applicable

a)　Open-label safety population for MTN-G238 study

1.1.2.1　有害事象

有害事象は治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現又は増悪した）あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状又は疾患と定義し、治験薬との因果関係は問わないこととした。重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常をきたすもの、その他、前述のような結果に至らなくとも被験者を極度の危険にさらしたり、前述のような結果に至らないように処置を必要としたりするような重大な事象、

若しくはこれらにつながるおそれがある事象とした。有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）version 19.1 を用い、有害事象名は特に記載のない限り MedDRA の基本語（PT）を記載した。

有害事象は治験薬の初回投与日以降で投与終了又は中止後 7 日以内に発現した事象と定義し、集計した。ただし、重篤な有害事象は、治験薬投与終了又は中止後 14 日以内に発現したものも含めた。MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語ごとの有害事象の発現被験者数及び発現割合、並びに有害事象を発現した被験者の総数は試験グループごとに併合して投与群ごとに集計した。

有害事象の因果関係別、重症度別、初回発現時期別の発現割合を国内短期（プラセボ対照群あり）、国内短期（プラセボ対照群なし）、国内長期（非盲検、6 ヵ月）、国内長期（非盲検、1 年以上）、海外短期（プラセボ対照群あり）、海外長期（二重盲検、1 年以上）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）、海外長期（非盲検、1 年以上）の 8 試験グループごとに集計した。

部分集団解析として、性別、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、人種別、国又は地域（アフリカ、アジア、欧州、北米、南米）別、前治療薬別、用量別の有害事象の発現割合を試験グループごとに集計した。前治療薬別では、国内試験での抗精神病薬及び抗パーキンソン病薬の使用の有無別での有害事象の発現割合を集計した。用量別では、海外短期の試験グループでの開始用量別、海外短期、国内長期及び海外長期の試験グループでの投与量別（80 mg/日、80 mg/日超）又は最頻投与量別の有害事象の発現割合を集計した。

抗精神病薬やルラシドンの薬理作用に関連する有害事象を注目すべき有害事象とし、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の有害事象と規定した。これらの発現状況を国内短期、国内長期、海外短期、海外長期の 4 試験グループごとに集計した。

1.1.2.2　臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び体重について、それぞれ項目ごとに定めた基準を超えた値を顕著な異常値とし、顕著な異常値がみられた被験者数及びその割合を投与群ごとに集計した。臨床検査値は国際単位系を用いた。

抗精神病薬及びルラシドンの薬理作用に関連した安全性上の懸念点については、関連する有害事象の発現状況及び一般的な安全性評価項目に加え、表 2.7.4. 1-4 に示す評価項目の結果に基づき評価した。薬剤原性錐体外路症状を評価するため、海外試験では Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度（Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects、SAS）、Barnes アカシジア尺度（Barnes Akathisia Scale、BAS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale、AIMS）を用いた。国内試験では薬剤原性錐体外路症状評価尺度（Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale、DIEPSS）を用いて評価

した。SAS は薬剤原性錐体外路症状のうちパーキンソニズムを評価する指標で、歩行、腕落下、肩懸振、肘硬直、体位の固定又は手首硬直、脚落下、頭落下、眉間叩打、振戦、流涎の 10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。BAS は薬原性アカシジアを評価する指標で、客観症状、主観症状、主観症状に対する苦痛の 3 項目の重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。AIMS は錐体外路症状のうちジスキネジアを評価する目的で使用される指標で、7 つの解剖学的項目、3 つの全身項目、2 つの歯の状態に関する項目からなる 12 項目の異常不随意運動の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。DIEPSS は薬剤原性錐体外路症状の評価するための指標で、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、及びジスキネジアの個別症状 8 項目の重症度及び概括重症度 1 項目を 0～4 の 5 段階で評価した。

非定型抗精神病薬の副作用としてみられる代謝系異常（体重増加及び糖･脂質代謝異常）については、体重及び臨床検査の糖代謝系（血糖・HbA1c）及び脂質代謝系（LDL コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド）パラメータの投与前後の変動を評価した。抗精神病薬で問題となる QT 延長については心電図の QT 間隔を評価した。また、ルラシドンは、主薬効を示す受容体親和性より弱いものの α_1 受容体への親和性はあることから血圧降下作用への影響を考慮し、一部の臨床試験で収縮期血圧及び脈拍数から定義した起立性低血圧の発現状況を検討した。

動物実験ではルラシドンの投与により他のドパミン D_2 受容体アンタゴニストと同様に血清プロラクチンの増加がみられた（2.4.4.3 項参照）ことから、血清プロラクチンの投与前後の変動を評価すると共に、海外の一部の臨床試験でプロラクチン増加による月経周期及び骨代謝への影響を検討した。月経周期については、閉経前の女性被験者に対して月経周期ごとの開始日と終了日を調査し、評価時期ごとに確認した。骨代謝については、臨床検査で血清中及び尿中の骨代謝関連マーカーを測定した。骨密度については、二重 X 線吸収法（dual-energy X-ray absorptiometry、DXA）を用いて骨密度を測定すると共に、全身スキャンにより脂肪量及び全身骨密度を測定した。

- 骨再形成マーカー：C-telopeptide（CTx）、血清カルシウム、血清リン、プロラクチン、副甲状腺ホルモン、25-ヒドロキシビタミン D、テストステロン、オステオカルシン、骨アルカリホスファターゼ、N-telopeptide（NTx）
- 骨吸収マーカー：尿中のデオキシピリジノリン、尿中の NTx 排泄
- 骨芽細胞活性マーカー：血清オステオカルシン

ルラシドンはラット及びサルでメラニン含有組織への高い親和性を示した（2.4.3.4 項参照）ことから、海外の一部の臨床試験で眼科医による眼科評価（最良矯正視力検査、拡張眼底検査、細隙燈検査、外眼部検査）を実施し、項目ごとに異常の有無を判定した。

- 眼底検査項目：硝子体検査、網膜、網膜血管、黄斑、脈絡膜、視神経（頭）、陥凹乳頭径比、眼球内圧、明暗感受性
- 細隙燈検査項目：結膜、角膜、虹彩、水晶体、強膜、前房
- 外眼部検査項目：眼瞼、眼窩、瞳孔（大きさ、共感性及び直接対光反射、調節力）、

外眼球運動

統合失調症患者でしばしばみられる自殺について、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale、C-SSRS）を用いて一部の試験で評価した。C-SSRSは自殺念慮と自殺行動の重症度を評価するための指標で、ベースラインと投与終了時（LOCF）の自殺念慮、念慮の程度、自殺行動及び実際の自殺企図をそれぞれ評価した。

- 自殺念慮（suicidal ideation）: 1=wish to be dead、2=non-specific active suicidal thoughts、3=active suicidal ideation with any methods (not plan)、4=active suicidal ideation with some intent to act, without specigic plan、及び 5=active suicidal ideation with specific plan and intent の 5 項目を 2 段階（yes/no）で評価した。項目 4 及び 5 のいずれかで yes と回答した場合を重大な自殺念慮として評価した。
- 自殺行動（suicidal behavior）: 自殺企図（actual attempts, interrupted attempts, aborted attempts）、準備行動、自殺行動の有無を収集した。
- 自殺傾向（suicidality）: 評価期間に自殺念慮又は自殺行動を 1 回以上発現した場合を自殺傾向ありと定義し、頻度を集計した。
- 複合的な評価として、自殺念慮の悪化の有無、重大な自殺念慮の有無、自殺念慮の有無、自殺行動の有無、自殺傾向の有無、自殺既遂の有無のそれぞれの頻度を算出した。

これらに加え、一般的に抗精神病薬の主な副作用として傾眠や鎮静がみられることから、ルラシドンが眠気を引き起こす可能性について、Epworth Sleepiness Scale（ESS）を用いて海外で実施した一部の試験で評価した。ESS は、日中の活動の中で生じる過度の眠気を主観的に評価するための指標であり、8 つの状況（例：すわって何かを読んでいるとき）での眠気を 0～3 の 4 段階で評価した。

表 2.7.4. 1-4　各試験グループの安全性評価項目（一般的な安全性評価項目以外）

試験グループ	試験略号	SAS, BAS, AIMS	DIEPSS	プロラクチン	月経周期	骨代謝	眼科評価	C-SSRS	ESS
国内短期（プラセボ対照群あり）	P3-J002		X	X		X			
	P3-J056		X	X				X	
	P3-J066		X	X				X	
国内短期（プラセボ対照群なし）	P2-J001		X	X		X			
国内長期（非盲検、6 ヵ月）	P3E-J057		X	X				X	
	P3E-J067		X	X				X	
国内長期（非盲検、1 年以上）	P2E-J036		X	X		X			
	LTS-J048		X	X					
海外短期（プラセボ対照群あり）	P2-G006	X		X					
	P2-G196	X		X		X			
	P2-G049	X		X		X			
	P3-G229	X		X	X				
	P3-G231	X		X	X				
	P3-G233	X		X				X	X
海外長期（二重盲検、1 年以上）	P3E-G234	X		X				X	X
	LTS-G237	X		X	X	X	X	X	
海外長期（非盲検、6 ヵ月）	P2E-G174	X		X		X			
	P3E-G231	X		X	X			X	
	LTSE-G237	X		X	X	X	X	X	
	SWTE-G290	X		X				X	
	MTN-G238	X		X				X	
海外長期（非盲検、1 年以上）	P2E-G199	X		X		X			
	P3E-G229	X		X	X			X	

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者内訳

1.2.1.1　国内試験

1.2.1.1.1　国内短期（プラセボ対照群あり）

国内短期（プラセボ対照群あり）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-5 に示した。ルラシドン群合計で 73.1%（591/809 名）、プラセボ群で 71.2%（369/518 名）が治療期を完了した。治療期を完了した被験者の割合は、用量別では 40 mg/日群で 74.8%（392/524 名）及び 80 mg/日群で 69.8%（199/285 名）であり、参照薬のリスペリドン群では 78.5%（51/65 名）であった。

有害事象による中止の割合は、ルラシドン群合計で 5.3%、プラセボ群で 6.0%と大きく変わらず、用量別でも大きな違いはなかった。効果不十分による中止の割合もルラシドン群合計とプラセボ群で大きく変わらず、用量別でも大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-5　被験者の内訳：国内短期（プラセボ対照群あり）

Disposition / Reason for discontinuation	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Completed	369 (71.2)	392 (74.8)	199 (69.8)	591 (73.1)	51 (78.5)
Discontinured	149 (28.8)	132 (25.2)	86 (30.2)	218 (26.9)	14 (21.5)
Adverse Event	31 (6.0)	31 (5.9)	12 (4.2)	43 (5.3)	1 (1.5)
Lack of Efficacy	68 (13.1)	40 (7.6)	31 (10.9)	71 (8.8)	7 (10.8)
Other	50 (9.7)	61 (11.6)	43 (15.1)	104 (12.9)	6 (9.2)

- n (%)
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.1.2　国内短期（プラセボ対照群なし）

国内短期（プラセボ対照群なし）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-6 に示した。20 mg/日群で 58.6%（41/70 名）、40 mg/日群で 69.4%（50/72 名）、80 mg/日群で 52.5%（32/61 名）が治療期を完了した。

有害事象による中止の割合は、20 mg/日群で 5.7%、40 mg/日群で 9.7%、80 mg/日群で 24.6%であり、用量の増加に伴い高くなった。効果不十分による中止の割合は、20 mg/日群では 40 及び 80 mg/日群より高かった。

表 2.7.4. 1-6　被験者の内訳：国内短期（プラセボ対照群なし）

Disposition / Reason for discontinuation	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Completed	41 (58.6)	50 (69.4)	32 (52.5)	123 (60.6)
Discontinured	29 (41.4)	22 (30.6)	29 (47.5)	80 (39.4)
Adverse Event	4 (5.7)	7 (9.7)	15 (24.6)	26 (12.8)
Lack of Efficacy	18 (25.7)	8 (11.1)	10 (16.4)	36 (17.7)

Disposition / Reason for discontinuation	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Other	7 (10.0)	7 (9.7)	4 (6.6)	18 (8.9)

- n (%)
- Studies: P2-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-7 に示した。ルラシドン群の 68.9%（394/572 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 7.0%、効果不十分による中止の割合は 7.2%であった。

表 2.7.4. 1-7 被験者の内訳：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Disposition / Reason for discontinuation	LUR Flex N=572
Completed	394 (68.9)
Discontinured	178 (31.1)
Adverse Event	40 (7.0)
Lack of Efficacy	41 (7.2)
Other	97 (17.0)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.1.4 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-8 に示した。ルラシドン群の 50.9%（143/281 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 13.5%、効果不十分による中止の割合は 24.2%であった。

表 2.7.4. 1-8 被験者の内訳：国内長期（非盲検、1 年以上）

Disposition / Reason for discontinuation	LUR Flex N=281
Completed	143 (50.9)
Discontinured	138 (49.1)
Adverse Event	38 (13.5)
Lack of Efficacy	68 (24.2)
Other	32 (11.4)

- n (%)
- Studies: P2E-J036, LTS-J048
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2　海外試験

1.2.1.2.1　海外短期（プラセボ対照群あり）

海外短期（プラセボ対照群あり）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-9 に示した。ルラシドン群合計で 60.3%（754/1250 名）、プラセボ群で 54.9%（316/576 名）が治療期を完了した。治療期を完了した被験者の割合は、用量別では 20 mg/日群で 38.0%（27/71 名）、40 mg/日群で 56.9%（205/360 名）、80 mg/日群で 63.4%（258/407 名）、120 mg/日群で 58.8%（171/291 名）、160 mg/日群で 76.9%（93/121 名）であった。参照薬群では、ハロペリドール群で 40.3%（29/72 名）、オランザピン群で 68.9%（84/122 名）、クエチアピン群で 81.5%（97/119 名）であった。

有害事象による中止の割合は、ルラシドン群合計で 6.8%、プラセボ群で 4.2%と大きく変わらず、用量別でも大きな違いはなかった。効果不十分による中止の割合はルラシドン群合計の方がプラセボ群より低く、用量別では 20 mg/日群を除き、いずれもプラセボ群より低かった。

表 2.7.4. 1-9　被験者の内訳：海外短期（プラセボ対照群あり）

Disposition / Reason for discontinuation	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Completed	316 (54.9)	27 (38.0)	205 (56.9)	258 (63.4)	171 (58.8)	93 (76.9)	754 (60.3)
Discontinured	260 (45.1)	44 (62.0)	155 (43.1)	149 (36.6)	120 (41.2)	28 (23.1)	496 (39.7)
Adverse Event	24 (4.2)	1 (1.4)	27 (7.5)	26 (6.4)	27 (9.3)	4 (3.3)	85 (6.8)
Lack of Efficacy	137 (23.8)	24 (33.8)	63 (17.5)	42 (10.3)	33 (11.3)	12 (9.9)	174 (13.9)
Other	99 (17.2)	19 (26.8)	65 (18.1)	81 (19.9)	60 (20.6)	12 (9.9)	237 (19.0)

Disposition / Reason for discontinuation	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
Completed	29 (40.3)	84 (68.9)	97 (81.5)
Discontinured	43 (59.7)	38 (31.1)	22 (18.5)
Adverse Event	11 (15.3)	9 (7.4)	4 (3.4)
Lack of Efficacy	13 (18.1)	8 (6.6)	6 (5.0)
Other	19 (26.4)	21 (17.2)	12 (10.1)

- n (%)
- Studies: P2-G006, P2-G196, P2-G049, P3-G229, P3-G231, P3-G233
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-10 に示した。ルラシドン群の 40.7%（254/624 名）が治療期を完了し、リスペリドン群及びクエチアピン群も同程度であった。

有害事象による中止の割合は、ルラシドン群では 13.6%であり、クエチアピン群より高かったものの、リスペリドン群とは同程度であった。効果不十分による中止の割合は、ル

ラシドン群では 8.2%であり、リスペリドン群と同程度で、クエチアピン群より低かった。

表 2.7.4. 1-10 被験者の内訳：海外長期（二重盲検、1 年以上）

Disposition / Reason for discontinuation	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
Completed	254 (40.7)	89 (44.7)	33 (38.8)
Discontinured	370 (59.3)	110 (55.3)	52 (61.2)
Adverse Event	85 (13.6)	23 (11.6)	4 (4.7)
Lack of Efficacy	51 (8.2)	13 (6.5)	18 (21.2)
Other	234 (37.5)	74 (37.2)	30 (35.3)

- n (%)
- Studies: P3E-G234, LTS-G237
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-11 に示した。ルラシドン群の 43.0%（600/1394 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 11.7%、効果不十分による中止の割合は 5.4%であった。

表 2.7.4. 1-11 被験者の内訳：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Disposition / Reason for discontinuation	All LUR N=1394
Completed	600 (43.0)
Discontinured	794 (57.0)
Adverse Event	163 (11.7)
Lack of Efficacy	75 (5.4)
Other	556 (39.9)

- n (%)
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-12 に示した。ルラシドン群の 23.9%（74/309 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 15.5%、効果不十分による中止の割合は 14.2%であった。

表 2.7.4. 1-12 被験者の内訳：海外長期（非盲検、1 年以上）

Disposition / Reason for discontinuation	All LUR N=309
Completed	74 (23.9)
Discontinured	235 (76.1)
Adverse Event	48 (15.5)

Disposition / Reason for discontinuation	All LUR N=309
Lack of Efficacy	44 (14.2)
Other	143 (46.3)

- n (%)
- Studies: P2E-G199, P3E-G229
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 国内試験

1.2.2.1.1 国内短期（プラセボ対照群あり）

国内短期（プラセボ対照群あり）の投与期間を表 2.7.4. 1-13 に示した。ルラシドン群合計の投与日数の中央値は 42.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は、いずれの試験も 6 週間であり、ルラシドン群合計の 56.9%（460 名）が 42 日（6 週間）以上投与された。42 日以上投与された被験者の割合は、用量別ではプラセボ群で 55.8%（289/518 名）、40 mg/日群で 59.2%（310/524 名）及び 80 mg/日群で 52.6%（150/285 名）であり、参照薬のリスペリドン群では 69.2%（45/65 名）であった。

表 2.7.4. 1-13 治験薬の投与期間：国内短期（プラセボ対照群あり）

Duration of Exposure (days)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
n	518	524	285	809	65
Mean	34.5	35.4	33.4	34.7	36.5
SD	12.7	12.2	13.7	12.8	11.3
Min	1	1	1	1	2
Median	42.0	42.0	42.0	42.0	42.0
Max	48	45	42	45	42
1 <= <= 3 days	8 (1.5)	10 (1.9)	11 (3.9)	21 (2.6)	1 (1.5)
4 <= <= 6 days	16 (3.1)	11 (2.1)	11 (3.9)	22 (2.7)	2 (3.1)
7 <= <= 13 days	44 (8.5)	40 (7.6)	24 (8.4)	64 (7.9)	3 (4.6)
14 <= <= 20 days	24 (4.6)	23 (4.4)	15 (5.3)	38 (4.7)	2 (3.1)
21 <= <= 27 days	35 (6.8)	21 (4.0)	14 (4.9)	35 (4.3)	2 (3.1)
28 <= <= 34 days	14 (2.7)	20 (3.8)	6 (2.1)	26 (3.2)	2 (3.1)
35 <= <= 41 days	88 (17.0)	89 (17.0)	54 (18.9)	143 (17.7)	8 (12.3)
>= 42 days	289 (55.8)	310 (59.2)	150 (52.6)	460 (56.9)	45 (69.2)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Duration of Exprosure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.1.2 国内短期（プラセボ対照群なし）

国内短期（プラセボ対照群なし）の投与期間を表 2.7.4. 1-14 に示した。ルラシドン群合計の投与日数の中央値は 56.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は 8 週間

であり、ルラシドン群合計の 67.0%（136 名）が 42 日（6 週間）以上投与された。42 日以上投与された被験者の割合は、20 mg/日群で 67.1%（47/70 名）、40 mg/日群で 76.4%（55/72 名）及び 80 mg/日群で 55.7%（34/61 名）であった。

表 2.7.4. 1-14　治験薬の投与期間：国内短期（プラセボ対照群なし）

Duration of Exposure (days)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
n	70	72	61	203
Mean	43.2	45.7	37.6	42.4
SD	17.6	17.9	21.3	19.1
Min	5	3	5	3
Median	56.0	56.0	55.0	56.0
Max	56	56	56	56
1 <= <= 3 days	0	1 (1.4)	0	1 (0.5)
4 <= <= 6 days	1 (1.4)	3 (4.2)	3 (4.9)	7 (3.4)
7 <= <= 13 days	7 (10.0)	5 (6.9)	11 (18.0)	23 (11.3)
14 <= <= 20 days	5 (7.1)	2 (2.8)	8 (13.1)	15 (7.4)
21 <= <= 27 days	4 (5.7)	3 (4.2)	2 (3.3)	9 (4.4)
28 <= <= 34 days	4 (5.7)	2 (2.8)	3 (4.9)	9 (4.4)
35 <= <= 41 days	2 (2.9)	1 (1.4)	0	3 (1.5)
>= 42 days	47 (67.1)	55 (76.4)	34 (55.7)	136 (67.0)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2-J001
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の投与期間を表 2.7.4. 1-15 に示した。投与日数の中央値は 126.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は P3E-J057 試験で 26 週間、P3E-J067 試験で 12 週間であり、30.4%（174 名）が 168 日（24 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-15　治験薬の投与期間：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Duration of Exposure (days)	LUR Flex N=572
n	572
Mean	127.5
SD	62.5
Min	1
Median	126.0
Max	231
1 <= <= 6 days	3 (0.5)
7 <= <= 20 days	20 (3.5)
21 <= <= 41 days	20 (3.5)
42 <= <= 62 days	33 (5.8)

Duration of Exposure (days)	LUR Flex N=572
63 <= <= 83 days	42 (7.3)
84 <= <= 111 days	126 (22.0)
112 <= <= 167 days	154 (26.9)
>= 168 days	174 (30.4)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3E-J057, P3E-J067
- Duration of Exprosure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の投与期間を表 2.7.4. 1-16 に示した。投与日数の中央値は 359.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は P2E-J036 試験で 44 週間（及び先行試験 8 週間）、LTS-J048 試験で 52 週間であり、42.7%（120 名）が 364 日（52 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-16　治験薬の投与期間：国内長期（非盲検、1 年以上）

Duration of Exposure (days)	LUR Flex N=281
n	281
Mean	240.2
SD	143.1
Min	1
Median	359.0
Max	372
1 <= <= 6 days	10 (3.6)
7 <= <= 20 days	14 (5.0)
21 <= <= 41 days	18 (6.4)
42 <= <= 62 days	12 (4.3)
63 <= <= 83 days	17 (6.0)
84 <= <= 111 days	10 (3.6)
112 <= <= 167 days	22 (7.8)
>= 168 days	178 (63.3)
>= 224 days	164 (58.4)
>= 280 days	153 (54.4)
>= 364 days	120 (42.7)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-J036, LTS-J048
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2　海外試験

1.2.2.2.1　海外短期（プラセボ対照群あり）

海外短期（プラセボ対照群あり）の投与期間を表 2.7.4. 1-17 に示した。ルラシドン群合

計の投与日数の中央値は 41.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は、いずれの試験も 6 週間であり、ルラシドン群合計の 42.6%（532 名）が 42 日（6 週間）以上投与された。42 日以上投与された被験者の割合は、用量別ではプラセボ群で 38.7%（223/576 名）、20 mg/日群で 31.0%（22/71 名）、40 mg/日群で 47.8%（172/360 名）、80 mg/日群で 42.0%（171/407 名）、120 mg/日群で 45.7%（133/291 名）及び 160 mg/日群で 28.1%（34/121 名）であった。参照薬群では、42 日以上投与された被験者の割合は、ハロペリドール群で 33.3%（24/72 名）、オランザピン群で 58.2%（71/122 名）、クエチアピン群で 24.4%（29/119 名）であった。

表 2.7.4. 1-17　治験薬の投与期間：海外短期（プラセボ対照群あり）

Duration of Exposure (days)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
n	576	71	360	407	291	121	1250
Mean	30.9	25.7	31.5	31.8	30.4	36.2	31.5
SD	14.1	14.7	14.2	14.6	15.1	11.0	14.4
Min	1	2	1	1	1	3	1
Median	41.0	23.0	41.0	41.0	41.0	41.0	41.0
Max	46	45	48	45	45	43	48
1 <= <= 3 days	15 (2.6)	1 (1.4)	17 (4.7)	19 (4.7)	18 (6.2)	3 (2.5)	58 (4.6)
4 <= <= 6 days	27 (4.7)	5 (7.0)	16 (4.4)	18 (4.4)	13 (4.5)	2 (1.7)	54 (4.3)
7 <= <= 13 days	67 (11.6)	11 (15.5)	32 (8.9)	49 (12.0)	37 (12.7)	7 (5.8)	136 (10.9)
14 <= <= 20 days	53 (9.2)	12 (16.9)	27 (7.5)	20 (4.9)	23 (7.9)	3 (2.5)	85 (6.8)
21 <= <= 27 days	35 (6.1)	10 (14.1)	22 (6.1)	17 (4.2)	14 (4.8)	4 (3.3)	67 (5.4)
28 <= <= 34 days	42 (7.3)	3 (4.2)	28 (7.8)	20 (4.9)	9 (3.1)	5 (4.1)	65 (5.2)
35 <= <= 41 days	114 (19.8)	7 (9.9)	46 (12.8)	93 (22.9)	44 (15.1)	63 (52.1)	253 (20.2)
>= 42 days	223 (38.7)	22 (31.0)	172 (47.8)	171 (42.0)	133 (45.7)	34 (28.1)	532 (42.6)

Duration of Exposure (days)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
n	72	122	119
Mean	24.9	35.6	36.3
SD	16.3	11.5	11.4
Min	1	1	1
Median	23.0	42.0	41.0
Max	45	45	44
1 <= <= 3 days	11 (15.3)	2 (1.6)	4 (3.4)
4 <= <= 6 days	5 (6.9)	3 (2.5)	1 (0.8)
7 <= <= 13 days	7 (9.7)	6 (4.9)	8 (6.7)
14 <= <= 20 days	6 (8.3)	6 (4.9)	3 (2.5)
21 <= <= 27 days	11 (15.3)	8 (6.6)	3 (2.5)
28 <= <= 34 days	1 (1.4)	7 (5.7)	1 (0.8)
35 <= <= 41 days	7 (9.7)	19 (15.6)	70 (58.8)

Duration of Exposure (days)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
>= 42 days	24 (33.3)	71 (58.2)	29 (24.4)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2-G006, P2-G196, P2-G049, P3-G229, P3-G231, P3-G233
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の投与期間を表 2.7.4. 1-18 に示した。ルラシドン群の投与日数の中央値は 228.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は、いずれの試験も 52 週間であり、ルラシドン群では 29.8%（186 名）が 364 日（52 週間）以上投与された。364 日以上投与された被験者の割合はルラシドン群と対照薬群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4. 1-18　治験薬の投与期間：海外長期（二重盲検、1 年以上）

Duration of Exposure (days)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
n	624	199	85
Mean	216.4	223.9	222.5
SD	145.4	153.8	138.0
Min	1	1	1
Median	228.0	315.0	245.0
Max	391	397	374
1 <= <= 6 days	29 (4.6)	10 (5.0)	5 (5.9)
7 <= <= 20 days	46 (7.4)	11 (5.5)	1 (1.2)
21 <= <= 41 days	47 (7.5)	28 (14.1)	6 (7.1)
42 <= <= 62 days	27 (4.3)	12 (6.0)	5 (5.9)
63 <= <= 83 days	35 (5.6)	6 (3.0)	4 (4.7)
84 <= <= 111 days	26 (4.2)	4 (2.0)	5 (5.9)
112 <= <= 167 days	51 (8.2)	6 (3.0)	6 (7.1)
>= 168 days	363 (58.2)	122 (61.3)	53 (62.4)
>= 224 days	315 (50.5)	110 (55.3)	45 (52.9)
>= 280 days	286 (45.8)	103 (51.8)	37 (43.5)
>= 364 days	186 (29.8)	69 (34.7)	24 (28.2)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3E-G234, LTS-G237
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の投与期間を表 2.7.4. 1-19 に示した。投与日数の中央値は 131.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は、MTN-G238 試験で非盲検期 12～24 週間及び二重盲検期 28 週間、SWTE-G290 試験で 24 週間（及び先行試験 6 週間）、P3E-G231 試験で 6 ヵ月間（及び先行試験 6 週間）、LTSE-G237 試験で 6 ヵ月間（及び先行

試験 12 ヵ月間)、P2E-G174 試験で移行期 1 週間及び非盲検期 25 週間（及び先行試験 6 週間）であった。41.4%（577 名）が 168 日（24 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-19　治験薬の投与期間：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Duration of Exposure (days)	All LUR N=1394
n	1394
Mean	164.1
SD	147.0
Min	1
Median	131.0
Max	602
1 <= <= 6 days	51 (3.7)
7 <= <= 20 days	128 (9.2)
21 <= <= 41 days	95 (6.8)
42 <= <= 62 days	91 (6.5)
63 <= <= 83 days	96 (6.9)
84 <= <= 111 days	149 (10.7)
112 <= <= 167 days	207 (14.8)
>= 168 days	577 (41.4)
>= 224 days	313 (22.5)
>= 280 days	178 (12.8)
>= 364 days	135 (9.7)
>= 532 days	106 (7.6)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の投与期間を表 2.7.4. 1-20 に示した。投与日数の中央値は 148.0 日であった。治験実施計画書に規定された投与期間は P2E-G199 試験で 52 週間、P3E-G229 試験で 22 ヵ月間（いずれも先行試験 6 週間）であり、32.7%（101 名）が 364 日（52 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-20　治験薬の投与期間：海外長期（非盲検、1 年以上）

Duration of Exposure (days)	All LUR N=309
n	309
Mean	280.8
SD	267.9
Min	1
Median	148.0
Max	729

Duration of Exposure (days)	All LUR N=309
1 <= <= 6 days	6 (1.9)
7 <= <= 20 days	13 (4.2)
21 <= <= 41 days	15 (4.9)
42 <= <= 62 days	49 (15.9)
63 <= <= 83 days	28 (9.1)
84 <= <= 111 days	29 (9.4)
112 <= <= 167 days	19 (6.1)
>= 168 days	150 (48.5)
>= 224 days	126 (40.8)
>= 280 days	116 (37.5)
>= 364 days	101 (32.7)
>= 532 days	76 (24.6)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-G199, P3E-G229
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性

1.3.1.1　国内試験

1.3.1.1.1　国内短期（プラセボ対照群あり）

国内短期（プラセボ対照群あり）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-21 に示した。国内短期（プラセボ対照群あり）のルラシドン群合計では、男性の割合は 54.6%（442/809 名）、平均年齢は 43.2 歳、65 歳以上の被験者の割合は 6.7%（54 名）であった。性別及び年齢はルラシドン群合計とプラセボ群で同程度であり、参照薬のリスペリドン群も同程度であった。ルラシドン群合計の主な人種の割合はアジア人が 76.8%及び白人が 22.9%で、主な実施地域の割合はアジアが 76.6%及び欧州が 23.4%であった。用量別でみると、80 mg/日群の実施地域はアジアのみで、すべてアジア人であり、40 mg/日群及びプラセボ群では主な人種の割合はアジア人が約 64%及び白人が約 35%で、主な実施地域の割合はアジアが約 64%及び欧州が約 36%であった。参照薬のリスペリドン群は、実施地域がアジアのみで、すべてアジア人であった。

表 2.7.4. 1-21　人口統計学的特性：国内短期（プラセボ対照群あり）

Category	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Sex					
n	518	524	285	809	65
Male	284 (54.8)	278 (53.1)	164 (57.5)	442 (54.6)	36 (55.4)
Female	234 (45.2)	246 (46.9)	121 (42.5)	367 (45.4)	29 (44.6)
Age (years)					
n	518	524	285	809	65

Category	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Mean	41.9	42.4	44.6	43.2	45.1
SD	12.7	12.6	13.7	13.0	12.7
Min	18	18	18	18	23
Median	41.0	41.0	43.0	42.0	45.0
Max	74	74	74	74	72
<65	497 (95.9)	495 (94.5)	260 (91.2)	755 (93.3)	62 (95.4)
>=65	21 (4.1)	29 (5.5)	25 (8.8)	54 (6.7)	3 (4.6)
Race					
n	518	524	285	809	65
White	185 (35.7)	185 (35.3)	0	185 (22.9)	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	333 (64.3)	336 (64.1)	285 (100.0)	621 (76.8)	65 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
Other	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
Ethnicity					
n	235	247	0	247	0
Hispanic or Latino	0	2 (0.8)	.	2 (0.8)	.
Not Hispanic or Latino	235 (100.0)	245 (99.2)	.	245 (99.2)	.
Geographic Region					
n	518	524	285	809	65
Africa	0	0	0	0	0
Asia	332 (64.1)	335 (63.9)	285 (100.0)	620 (76.6)	65 (100.0)
Europe	186 (35.9)	189 (36.1)	0	189 (23.4)	0
North America	0	0	0	0	0
South America	0	0	0	0	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066

1.3.1.1.2 国内短期（プラセボ対照群なし）

国内短期（プラセボ対照群なし）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-22 に示した。国内短期（プラセボ対照群なし）は 65 歳未満の日本人を対象とし、ルラシドン群合計では男性の割合は 54.7%（111/203 名）で、平均年齢は 42.7 歳であった。20 mg/日群で男性の割合が他の用量群よりやや低かったが、平均年齢は用量間で同程度であった。

表 2.7.4. 1-22 人口統計学的特性：国内短期（プラセボ対照群なし）

Category	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Sex				
n	70	72	61	203
Male	32 (45.7)	45 (62.5)	34 (55.7)	111 (54.7)

Category	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Female	38 (54.3)	27 (37.5)	27 (44.3)	92 (45.3)
Age (years)				
n	70	72	61	203
Mean	44.7	43.2	39.9	42.7
SD	10.9	11.1	13.2	11.8
Min	20	23	19	19
Median	47.0	43.0	41.0	43.0
Max	63	64	64	64
<65	70 (100.0)	72 (100.0)	61 (100.0)	203 (100.0)
>=65	0	0	0	0
Race				
n	70	72	61	203
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
Asian	70 (100.0)	72 (100.0)	61 (100.0)	203 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity				
n	0	0	0	0
Hispanic or Latino	.	.	.	.
Not Hispanic or Latino	.	.	.	.
Geographic Region				
n	70	72	61	203
Africa	0	0	0	0
Asia	70 (100.0)	72 (100.0)	61 (100.0)	203 (100.0)
Europe	0	0	0	0
North America	0	0	0	0
South America	0	0	0	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2-J001

1.3.1.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-23 に示した。国内長期（非盲検、6 ヵ月）のルラシドン群では、男性の割合は 52.3%（299/572 名）、平均年齢は 41.6 歳、65 歳以上の被験者の割合は 4.9%（28 名）であった。主な人種の割合は、アジア人が 62.1%、白人が 37.8%であった。実施地域の割合は、アジアが 61.9%、欧州が 38.1%であった。

表 2.7.4. 1-23　人口統計学的特性：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	LUR Flex N=572
Sex	
n	572
Male	299 (52.3)
Female	273 (47.7)
Age (years)	
n	572
Mean	41.6
SD	12.6
Min	18
Median	41.0
Max	74
<65	544 (95.1)
>=65	28 (4.9)
Race	
n	572
White	216 (37.8)
Black or African American	0
Asian	355 (62.1)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)
Other	0
Ethnicity	
n	289
Hispanic or Latino	1 (0.3)
Not Hispanic or Latino	288 (99.7)
Geographic Region	
n	572
Africa	0
Asia	354 (61.9)
Europe	218 (38.1)
North America	0
South America	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3E-J057, P3E-J067

1.3.1.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-24 に示した。国内長期（非盲検、1 年以上）は 65 歳未満の日本人を対象とし、男性の割合は 54.1%（152/281 名）で、平均年齢は 43.8 歳であった。

表 2.7.4. 1-24　人口統計学的特性：国内長期（非盲検、1 年以上）

Category	LUR Flex N=281
Sex	
n	281
Male	152 (54.1)
Female	129 (45.9)
Age (years)	
n	281
Mean	43.8
SD	11.9
Min	20
Median	43.0
Max	64
<65	281 (100.0)
>=65	0
Race	
n	281
White	0
Black or African American	0
Asian	281 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Other	0
Ethnicity	
n	0
Hispanic or Latino	.
Not Hispanic or Latino	.
Geographic Region	
n	281
Africa	0
Asia	281 (100.0)
Europe	0
North America	0
South America	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-J036, LTS-J048

1.3.1.2　海外試験

1.3.1.2.1　海外短期（プラセボ対照群あり）

海外短期（プラセボ対照群あり）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-25 に示した。海外短期（プラセボ対照群あり）のルラシドン群合計では、男性の割合は 72.5%（906/1250 名）、平均年齢は 39.0 歳、65 歳以上の被験者の割合は 0.2%（3 名）であった。主な人種の割合

は、白人が 45.7%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 36.3%及びアジア人が 13.6%であった。主な実施地域の割合は、北米が 65.8%、欧州が 18.4%及びアジアが 12.8%であった。いずれの項目もプラセボ群と同様の構成であった。用量別でみると、20 mg/日群では実施地域がすべて北米で、アジア人の割合が 4.2%と低く、160 mg/日群では実施地域が欧州の割合が 43.8%とやや高く、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合が 24.0%とやや低かったが、その他の項目については用量間で構成比に大きな違いはみられなかった。

参照薬群では、人種及び実施地域はルラシドン群合計と違いがみられたが、性別及び年齢はルラシドン群合計と同様であった。

表 2.7.4. 1-25 人口統計学的特性：海外短期（プラセボ対照群あり）

Category	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Sex							
n	576	71	360	407	291	121	1250
Male	427 (74.1)	51 (71.8)	258 (71.7)	294 (72.2)	221 (75.9)	82 (67.8)	906 (72.5)
Female	149 (25.9)	20 (28.2)	102 (28.3)	113 (27.8)	70 (24.1)	39 (32.2)	344 (27.5)
Age (years)							
n	576	71	360	407	291	121	1250
Mean	38.6	40.7	39.8	38.7	38.3	37.9	39.0
SD	10.4	10.5	10.9	10.0	10.9	11.3	10.6
Min	18	19	18	18	18	18	18
Median	40.0	40.0	40.0	39.0	39.0	37.0	39.0
Max	65	64	72	62	68	63	72
<65	575 (99.8)	71 (100.0)	359 (99.7)	407 (100.0)	289 (99.3)	121 (100.0)	1247 (99.8)
>=65	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	3 (0.2)
Race							
n	576	71	360	407	291	121	1250
White	255 (44.3)	32 (45.1)	151 (41.9)	195 (47.9)	130 (44.7)	63 (52.1)	571 (45.7)
Black or African American	213 (37.0)	30 (42.3)	145 (40.3)	149 (36.6)	101 (34.7)	29 (24.0)	454 (36.3)
Asian	75 (13.0)	3 (4.2)	49 (13.6)	46 (11.3)	47 (16.2)	25 (20.7)	170 (13.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
Other	31 (5.4)	6 (8.5)	15 (4.2)	16 (3.9)	12 (4.1)	4 (3.3)	53 (4.2)
Ethnicity							
n	363	0	243	246	242	121	852
Hispanic or Latino	34 (9.4)	.	30 (12.3)	16 (6.5)	25 (10.3)	8 (6.6)	79 (9.3)
Not Hispanic or Latino	329 (90.6)	.	213 (87.7)	230 (93.5)	217 (89.7)	113 (93.4)	773 (90.7)
Geographic Region							
n	576	71	360	407	291	121	1250
Africa	0	0	0	0	0	0	0

Category	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Asia	71 (12.3)	0	47 (13.1)	42 (10.3)	46 (15.8)	25 (20.7)	160 (12.8)
Europe	98 (17.0)	0	44 (12.2)	91 (22.4)	42 (14.4)	53 (43.8)	230 (18.4)
North America	388 (67.4)	71 (100.0)	257 (71.4)	267 (65.6)	191 (65.6)	37 (30.6)	823 (65.8)
South America	19 (3.3)	0	12 (3.3)	7 (1.7)	12 (4.1)	6 (5.0)	37 (3.0)

Category	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
Sex			
n	72	122	119
Male	58 (80.6)	95 (77.9)	77 (64.7)
Female	14 (19.4)	27 (22.1)	42 (35.3)
Age (years)			
n	72	122	119
Mean	40.0	38.3	37.4
SD	10.5	10.2	10.4
Min	19	19	18
Median	41.5	38.0	37.0
Max	60	62	58
<65	72 (100.0)	122 (100.0)	119 (100.0)
>=65	0	0	0
Race			
n	72	122	119
White	29 (40.3)	41 (33.6)	69 (58.0)
Black or African American	35 (48.6)	44 (36.1)	19 (16.0)
Asian	1 (1.4)	30 (24.6)	26 (21.8)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	7 (9.7)	6 (4.9)	5 (4.2)
Ethnicity			
n	0	122	119
Hispanic or Latino	.	17 (13.9)	10 (8.4)
Not Hispanic or Latino	.	105 (86.1)	109 (91.6)
Geographic Region			
n	72	122	119
Africa	0	0	0
Asia	0	29 (23.8)	25 (21.0)
Europe	0	7 (5.7)	53 (44.5)
North America	72 (100.0)	74 (60.7)	35 (29.4)
South America	0	12 (9.8)	6 (5.0)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2-G006, P2-G196, P2-G049, P3-G229, P3-G231, P3-G233

1.3.1.2.2 海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-26 に示した。海外長期（二重盲検、1 年以上）のルラシドン群では、男性の割合は 71.0%（443/624 名）、平均年齢は 40.2 歳、65 歳以上の被験者の割合は 0.8%（5 名）であった。主な人種の割合は、白人が 43.1%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 39.9%、アジア人が 11.2%であった。実施地域の割合は、北米が 52.1%、欧州が 17.0%、南米が 10.9%、アジアが 10.6%及びアフリカが 9.5%であった。

対照薬群では、リスペリドン群及びクエチアピン群はいずれも男性の割合が約 60%とルラシドン群よりやや低かった。人種の割合は、リスペリドン群では白人が 43.7%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 48.7%とほぼ半数ずつであったのに対し、クエチアピン群では白人が 65.9%を占め、残りは黒人又はアフリカ系アメリカ人とアジア人がほぼ半数ずつであった。主な実施地域の割合は、リスペリドン群では北米が 65.8%、アフリカが 15.6%、南米が 14.6%、クエチアピン群では欧州が 52.9%、北米が 27.1%、アジアが 15.3%と、いずれもルラシドン群とは構成が異なっていた。その他の項目については、ルラシドン群と対照薬群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4. 1-26 人口統計学的特性：海外長期（二重盲検、1 年以上）

Category	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
Sex			
n	624	199	85
Male	443 (71.0)	124 (62.3)	52 (61.2)
Female	181 (29.0)	75 (37.7)	33 (38.8)
Age (years)			
n	624	199	85
Mean	40.2	41.7	38.5
SD	11.6	11.3	10.4
Min	18	18	18
Median	40.0	44.0	38.0
Max	73	65	58
<65	619 (99.2)	197 (99.0)	85 (100.0)
>=65	5 (0.8)	2 (1.0)	0
Race			
n	624	199	85
White	269 (43.1)	87 (43.7)	56 (65.9)
Black or African American	249 (39.9)	97 (48.7)	13 (15.3)
Asian	70 (11.2)	3 (1.5)	14 (16.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	1 (0.5)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.3)	1 (0.5)	0
Other	33 (5.3)	10 (5.0)	2 (2.4)
Ethnicity			

Category	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
n	624	199	85
Hispanic or Latino	100 (16.0)	44 (22.1)	7 (8.2)
Not Hispanic or Latino	524 (84.0)	155 (77.9)	78 (91.8)
Geographic Region			
n	624	199	85
Africa	59 (9.5)	31 (15.6)	0
Asia	66 (10.6)	3 (1.5)	13 (15.3)
Europe	106 (17.0)	5 (2.5)	45 (52.9)
North America	325 (52.1)	131 (65.8)	23 (27.1)
South America	68 (10.9)	29 (14.6)	4 (4.7)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3E-G234, LTS-G237

1.3.1.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-27 に示した。海外長期（非盲検、6 ヵ月）のルラシドン群では、男性の割合は 70.2%（979/1394 名）、平均年齢は 40.6 歳、65 歳以上の被験者の割合は 0.5%（7 名）であった。主な人種の割合は、白人が 39.2%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 48.1%、アジア人が 6.5%であった。実施地域の割合は、北米が 73.0%、欧州が 9.2%、アジア、アフリカ及び南米がそれぞれ約 6%であった。

表 2.7.4. 1-27 人口統計学的特性：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=1394
Sex	
n	1394
Male	979 (70.2)
Female	415 (29.8)
Age (years)	
n	1394
Mean	40.6
SD	11.5
Min	18
Median	41.0
Max	71
<65	1387 (99.5)
>=65	7 (0.5)
Race	
n	1394
White	546 (39.2)
Black or African American	671 (48.1)
Asian	91 (6.5)

Category	All LUR N=1394
American Indian or Alaska Native	8 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	5 (0.4)
Other	73 (5.2)
Ethnicity	
n	1296
Hispanic or Latino	160 (12.3)
Not Hispanic or Latino	1136 (87.7)
Geographic Region	
n	1394
Africa	82 (5.9)
Asia	84 (6.0)
Europe	128 (9.2)
North America	1018 (73.0)
South America	82 (5.9)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238

1.3.1.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-28 に示した。海外長期（非盲検、1 年以上）のルラシドン群では、男性の割合は 66.7%（206/309 名）、平均年齢は 39.0 歳、65 歳以上の被験者の割合は 0.6%（2 名）であった。人種の割合は、白人が 49.2%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 33.0%、アジア人が 15.5%であった。実施地域の割合は、北米が 53.1%、欧州が 31.7%、アジアが 15.2%であった。

表 2.7.4. 1-28 人口統計学的特性：海外長期（非盲検、1 年以上）

Category	All LUR N=309
Sex	
n	309
Male	206 (66.7)
Female	103 (33.3)
Age (years)	
n	309
Mean	39.0
SD	10.6
Min	18
Median	39.0
Max	72
<65	307 (99.4)
>=65	2 (0.6)
Race	

Category	All LUR N=309
n	309
White	152 (49.2)
Black or African American	102 (33.0)
Asian	48 (15.5)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Other	7 (2.3)
Ethnicity	
n	250
Hispanic or Latino	10 (4.0)
Not Hispanic or Latino	240 (96.0)
Geographic Region	
n	309
Africa	0
Asia	47 (15.2)
Europe	98 (31.7)
North America	164 (53.1)
South America	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-G199, P3E-G229

1.3.2 精神疾患データ

1.3.2.1 国内試験

1.3.2.1.1 国内短期（プラセボ対照群あり）

国内短期（プラセボ対照群あり）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-29 に示した。

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition（DSM-IV）又は DSM-IV, Text Revision（DSM-IV-TR）分類による統合失調症の病型は、ルラシドン群合計では妄想型が 77.1%と最も多く、次いで鑑別不能型が 12.9%、解体型が 7.3%、残遺型が 2.2%であった。平均初発年齢は 27.5 歳、現在のエピソードの平均期間は 4.5 週間（40 mg/日群のうち 247 名のみデータあり）であった。罹病期間は 59.1%が 10 年以上であった。ほとんどの被験者が何らかの前治療を受け、抗精神病薬を使用しており、このうち 61.9%が非定型抗精神病薬のみを使用していた。精神疾患データに関して、ルラシドン群合計とプラセボ群及び参照薬のリスペリドン群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4. 1-29 精神疾患データ：国内短期（プラセボ対照群あり）

Category	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis					
n	518	524	285	809	65
295.10 Disorganized Type	32 (6.2)	33 (6.3)	26 (9.1)	59 (7.3)	8 (12.3)
295.20 Catatonic Type	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)	0
295.30 Paranoid Type	404 (78.0)	427 (81.5)	197 (69.1)	624 (77.1)	37 (56.9)
295.60 Residual Type	12 (2.3)	10 (1.9)	8 (2.8)	18 (2.2)	6 (9.2)
295.90 Undifferentiated Type	68 (13.1)	51 (9.7)	53 (18.6)	104 (12.9)	14 (21.5)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)					
n	510	518	280	798	63
Mean	27.0	27.7	27.1	27.5	25.9
SD	9.6	9.3	10.0	9.6	9.8
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)					
n	235	247	0	247	0
Mean	4.5	4.5	.	4.5	.
SD	1.8	1.7	.	1.7	.
Duration of Schizophrenia (years)					
n	510	518	280	798	63
< 1	25 (4.9)	21 (4.1)	15 (5.4)	36 (4.5)	2 (3.2)
1 <= < 5	97 (19.0)	106 (20.5)	40 (14.3)	146 (18.3)	10 (15.9)
5 <= < 10	104 (20.4)	101 (19.5)	43 (15.4)	144 (18.0)	5 (7.9)
>= 10	284 (55.7)	290 (56.0)	182 (65.0)	472 (59.1)	46 (73.0)
Use of Prior Therapy					
n	518	524	285	809	65
No	15 (2.9)	15 (2.9)	8 (2.8)	23 (2.8)	1 (1.5)
Yes	503 (97.1)	509 (97.1)	277 (97.2)	786 (97.2)	64 (98.5)
Antipsychotics	466 (90.0)	477 (91.0)	253 (88.8)	730 (90.2)	60 (92.3)
Typical	120 (25.8)	129 (27.0)	62 (24.5)	191 (26.2)	13 (21.7)
Atypical	272 (58.4)	280 (58.7)	172 (68.0)	452 (61.9)	45 (75.0)
Typical+Atypical	73 (15.7)	67 (14.0)	18 (7.1)	85 (11.6)	2 (3.3)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Prior antipsychotics status: Prior antipsychotics taken one day before randomization
- Percentages for prior antipsychotics status are based on the number of subjects using antipsychotics.

1.3.2.1.2 国内短期（プラセボ対照群なし）

国内短期（プラセボ対照群なし）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-30 に示した。

DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は、ルラシドン群合計では妄想型が 52.5%と最も多く、次いで解体型が 16.8%、残遺型が 15.3%、鑑別不能型が 12.4%であった。平均初発年齢は 26.2 歳、現在のエピソードの平均期間は 9.9 年、罹病期間は 61.8%が 10 年以上であった。ほとんどの被験者が何らかの前治療を受け、抗精神病薬を使用してお

り、このうち 64.5%が非定型抗精神病薬のみを使用していた。抗パーキンソン病薬を使用していた被験者の割合は 48.8%であった。

用量別でみると、80 mg/日群で解体型の割合がやや高く、40 mg/日群で残遺型の割合がやや高かったが、その他の項目については用量間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-30　精神疾患データ：国内短期（プラセボ対照群なし）

Category	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis				
n	70	72	60	202
295.10 Disorganized Type	11 (15.7)	8 (11.1)	15 (25.0)	34 (16.8)
295.20 Catatonic Type	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (3.3)	6 (3.0)
295.30 Paranoid Type	41 (58.6)	37 (51.4)	28 (46.7)	106 (52.5)
295.60 Residual Type	7 (10.0)	15 (20.8)	9 (15.0)	31 (15.3)
295.90 Undifferentiated Type	8 (11.4)	11 (15.3)	6 (10.0)	25 (12.4)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)				
n	67	72	60	199
Mean	28.1	26.8	23.2	26.2
SD	8.7	9.0	7.3	8.6
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (years)				
n	67	72	59	198
Mean	9.1	10.4	10.1	9.9
SD	10.9	10.7	10.1	10.6
Duration of Schizophrenia (years)				
n	67	72	60	199
< 1	2 (3.0)	2 (2.8)	4 (6.7)	8 (4.0)
1 <= < 5	10 (14.9)	4 (5.6)	8 (13.3)	22 (11.1)
5 <= < 10	15 (22.4)	19 (26.4)	12 (20.0)	46 (23.1)
>= 10	40 (59.7)	47 (65.3)	36 (60.0)	123 (61.8)
Use of Prior Therapy				
n	70	72	61	203
No	0	1 (1.4)	0	1 (0.5)
Yes	70 (100.0)	71 (98.6)	61 (100.0)	202 (99.5)
Antipsychotics	69 (98.6)	70 (97.2)	61 (100.0)	200 (98.5)
Typical	11 (15.9)	19 (27.1)	12 (19.7)	42 (21.0)
Atypical	44 (63.8)	43 (61.4)	42 (68.9)	129 (64.5)
Typical+Atypical	14 (20.3)	8 (11.4)	7 (11.5)	29 (14.5)
Antiparkinson drugs	29 (41.4)	35 (48.6)	35 (57.4)	99 (48.8)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2-J001
- Prior antipsychotics status: Prior antipsychotics taken one day before randomization
- Percentages for prior antipsychotics status are based on the number of subjects using antipsychotics.

1.3.2.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-31 に示した。DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は妄想型が 82.2%と最も多く、次いで鑑別不能型が 10.8%、解体型が 7.0%であった。平均初発年齢は 28.1 歳、現在のエピソードの平均期間は 4.5 週間、罹病期間は 52.5%が 10 年以上であった。ほとんどの被験者が何らかの前治療を受け、抗精神病薬を使用しており、このうち 64.8%が非定型抗精神病薬のみを使用していた。

表 2.7.4. 1-31 精神疾患データ：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	LUR Flex N=572
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis	
n	572
295.10 Disorganized Type	40 (7.0)
295.20 Catatonic Type	0
295.30 Paranoid Type	470 (82.2)
295.60 Residual Type	0
295.90 Undifferentiated Type	62 (10.8)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)	
n	570
Mean	28.1
SD	10.1
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)	
n	289
Mean	4.5
SD	1.8
Duration of Schizophrenia (years)	
n	570
< 1	27 (4.7)
1 <= < 5	134 (23.5)
5 <= < 10	110 (19.3)
>= 10	299 (52.5)
Use of Prior Therapy	
n	572
No	23 (4.0)
Yes	549 (96.0)
Antipsychotics	497 (86.9)
Typical	109 (21.9)
Atypical	322 (64.8)
Typical+Atypical	66 (13.3)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3E-J057, P3E-J067
- Prior antipsychotics status: Prior antipsychotics taken one day before randomization
- Percentages for prior antipsychotics status are based on the number of subjects using antipsychotics.

1.3.2.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-32 に示した。DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は妄想型が 46.0%と最も多く、次いで残遺型が 21.9%、解体型が 17.3%、鑑別不能型が 11.9%であった。平均初発年齢は 25.6 歳、現在のエピソードの平均期間は 10.1 年、罹病期間は 68.0%が 10 年以上であった。ほとんどの被験者が何らかの前治療を受け、抗精神病薬を使用しており、このうち 67.2%が非定型抗精神病薬のみを使用していた。抗パーキンソン病薬を使用していた被験者の割合は 43.1%であった。

表 2.7.4. 1-32　精神疾患データ：国内長期（非盲検、1 年以上）

Category	LUR Flex N=281
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis	
n	278
295.10 Disorganized Type	48 (17.3)
295.20 Catatonic Type	8 (2.9)
295.30 Paranoid Type	128 (46.0)
295.60 Residual Type	61 (21.9)
295.90 Undifferentiated Type	33 (11.9)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)	
n	275
Mean	25.6
SD	9.2
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (years)	
n	273
Mean	10.1
SD	10.6
Duration of Schizophrenia (years)	
n	275
< 1	11 (4.0)
1 <= < 5	26 (9.5)
5 <= < 10	51 (18.5)
>= 10	187 (68.0)
Use of Prior Therapy	
n	281
No	2 (0.7)
Yes	279 (99.3)
Antipsychotics	274 (97.5)
Typical	49 (17.9)
Atypical	184 (67.2)
Typical+Atypical	41 (15.0)

Category	LUR Flex N=281
Antiparkinson drugs	121 (43.1)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-J036, LTS-J048
- Prior antipsychotics status: Prior antipsychotics taken one day before randomization
- Percentages for prior antipsychotics status are based on the number of subjects using antipsychotics.

1.3.2.2 海外試験

1.3.2.2.1 海外短期（プラセボ対照群あり）

海外短期（プラセボ対照群あり）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-33 に示した。

DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は、ルラシドン群合計では妄想型が 88.2%と最も多く、次いで鑑別不能型が 9.8%、解体型が 2.0%であった。平均初発年齢は 24.4 歳、現在のエピソードの平均期間は 7.3 週間であった。精神疾患データに関して、ルラシドン群合計とプラセボ群で大きな違いはみられなかった。

参照薬群では、ハロペリドール群の統合失調症の病型、並びにオランザピン群及びクエチアピン群のいずれの項目でもルラシドン群合計と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4. 1-33　精神疾患データ：海外短期（プラセボ対照群あり）

Category	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis							
n	576	71	360	407	290	121	1249
295.10 Disorganized Type	18 (3.1)	3 (4.2)	6 (1.7)	12 (2.9)	4 (1.4)	0	25 (2.0)
295.20 Catatonic Type	0	0	0	0	0	0	0
295.30 Paranoid Type	507 (88.0)	56 (78.9)	322 (89.4)	358 (88.0)	257 (88.6)	108 (89.3)	1101 (88.2)
295.60 Residual Type	0	0	0	0	0	0	0
295.70 Disorder Type	0	0	0	0	0	0	0
295.90 Undifferentiated Type	51 (8.9)	12 (16.9)	32 (8.9)	37 (9.1)	29 (10.0)	13 (10.7)	123 (9.8)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)							
n	364	0	243	246	242	121	852
Mean	24.5	.	24.2	24.8	23.6	25.7	24.4
SD	8.2	.	8.4	8.3	8.8	7.8	8.4
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)							
n	364	0	243	246	242	121	852
Mean	4.9	.	12.2	4.7	6.4	4.7	7.3
SD	2.1	.	108.6	1.8	20.5	1.8	59.0
Prior Number of Hospitalizations for Schizophrenia							
n	364	0	243	246	242	121	852
0	56 (15.4)	.	25 (10.3)	33 (13.4)	26 (10.7)	20 (16.5)	104 (12.2)
1	39 (10.7)	.	21 (8.6)	25 (10.2)	24 (9.9)	8 (6.6)	78 (9.2)
2	47 (12.9)	.	33 (13.6)	19 (7.7)	33 (13.6)	14 (11.6)	99 (11.6)
3	33 (9.1)	.	35 (14.4)	28 (11.4)	27 (11.2)	16 (13.2)	106 (12.4)
4 or more	189 (51.9)	.	129 (53.1)	141 (57.3)	132 (54.5)	63 (52.1)	465 (54.6)

Category	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis			
n	72	122	119
295.10 Disorganized Type	3 (4.2)	5 (4.1)	1 (0.8)
295.20 Catatonic Type	0	0	0
295.30 Paranoid Type	62 (86.1)	100 (82.0)	113 (95.0)
295.60 Residual Type	0	0	0
295.70 Disorder Type	0	0	0
295.90 Undifferentiated Type	7 (9.7)	17 (13.9)	5 (4.2)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)			
n	0	122	119
Mean	.	24.7	24.5
SD	.	7.8	8.6
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)			
n	0	122	119
Mean	.	4.9	4.6
SD	.	2.1	1.9
Prior Number of Hospitalizations for Schizophrenia			
n	0	122	119
0	.	17 (13.9)	19 (16.0)
1	.	18 (14.8)	13 (10.9)
2	.	16 (13.1)	13 (10.9)
3	.	13 (10.7)	19 (16.0)
4 or more	.	58 (47.5)	55 (46.2)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2-G006, P2-G196, P2-G049, P3-G229, P3-G231, P3-G233

1.3.2.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-34 に示した。DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は、ルラシドン群では妄想型が 79.2%と最も多く、次いで鑑別不能型が 8.2%であり、その他は 5%未満であった。平均初発年齢は 25.2 歳、現在のエピソードの平均期間は 146.4 週間であった。現在のエピソードの平均期間はリスペリドン群で 204.8 週間、クエチアピン群で 4.5 週間と異なったが、その他の項目はいずれもルラシドン群と対照薬群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4. 1-34　精神疾患データ：海外長期（二重盲検、1 年以上）

Category	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis			
n	624	199	85
295.10 Disorganized Type	26 (4.2)	11 (5.5)	1 (1.2)

Category	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
295.20 Catatonic Type	2 (0.3)	1 (0.5)	0
295.30 Paranoid Type	494 (79.2)	144 (72.4)	82 (96.5)
295.60 Residual Type	24 (3.8)	16 (8.0)	0
295.70 Disorder Type	27 (4.3)	12 (6.0)	0
295.90 Undifferentiated Type	51 (8.2)	15 (7.5)	2 (2.4)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)			
n	623	199	85
Mean	25.2	23.9	24.9
SD	9.2	9.1	8.2
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)			
n	622	199	85
Mean	146.4	204.8	4.5
SD	276.3	255.1	1.7
Prior Number of Hospitalizations for Schizophrenia			
n	624	199	85
0	134 (21.5)	39 (19.6)	10 (11.8)
1	91 (14.6)	34 (17.1)	7 (8.2)
2	85 (13.6)	32 (16.1)	12 (14.1)
3	80 (12.8)	22 (11.1)	15 (17.6)
4 or more	234 (37.5)	72 (36.2)	41 (48.2)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P3E-G234, LTS-G237

1.3.2.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-35 に示した。DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は妄想型が 83.0%と最も多く、次いで鑑別不能型が 9.2%、その他は 5%未満であった。平均初発年齢は 24.0 歳、現在のエピソードの平均期間は 68.0 週間であった。

表 2.7.4. 1-35 精神疾患データ：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=1394
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis	
n	1245
295.10 Disorganized Type	59 (4.7)
295.20 Catatonic Type	3 (0.2)
295.30 Paranoid Type	1033 (83.0)
295.60 Residual Type	25 (2.0)
295.70 Disorder Type	10 (0.8)
295.90 Undifferentiated Type	115 (9.2)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)	

Category	All LUR N=1394
n	1147
Mean	24.0
SD	9.0
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)	
n	1147
Mean	68.0
SD	210.1
Prior Number of Hospitalizations for Schizophrenia	
n	1145
0	170 (14.8)
1	158 (13.8)
2	195 (17.0)
3	128 (11.2)
4 or more	494 (43.1)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238

1.3.2.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-36 に示した。DSM-IV 又は DSM-IV-TR 分類による統合失調症の病型は妄想型が 85.8%と最も多く、次いで鑑別不能型が 10.7%、解体型が 3.6%であった。平均初発年齢は 24.9 歳、現在のエピソードの平均期間は 4.8 週間であった。

表 2.7.4. 1-36 精神疾患データ：海外長期（非盲検、1 年以上）

Category	All LUR N=309
Primary DSM-IV Schizophrenia Diagnosis	
n	309
295.10 Disorganized Type	11 (3.6)
295.20 Catatonic Type	0
295.30 Paranoid Type	265 (85.8)
295.60 Residual Type	0
295.70 Disorder Type	0
295.90 Undifferentiated Type	33 (10.7)
Age at Initial Onset of Schizophrenia (years)	
n	250
Mean	24.9
SD	8.5
Duration of Current Episode of Schizophrenia at Time of Treatment Start (Weeks)	
n	250
Mean	4.8

Category	All LUR N=309
SD	1.8
Prior Number of Hospitalizations for Schizophrenia	
n	250
0	31 (12.4)
1	31 (12.4)
2	23 (9.2)
3	20 (8.0)
4 or more	145 (58.0)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: P2E-G199, P3E-G229