2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.1.3.1　国内試験

国内試験の死亡を含む重篤な有害事象の一覧は Table 01-18-21 に、詳細な叙述は 2.7.6 項に示した。

2.1.3.1.1　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）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-27 及び表 2.7.4. 2-1 に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 3.3%（17/518 名）、ルラシドン群合計で 3.1%（25/809 名）に発現し、このうちルラシドン群（80 mg/日群）の 1 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.1 項参照）。ルラシドンの用量別にみると、40 mg/日群で 2.9%（15/524 名）及び 80 mg/日群で 3.5%（10/285 名）に発現し、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。参照薬のリスペリドン群では 3.1%（2/65 名）に発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群で 1.5%（8/518 名）、ルラシドン群合計で 1.9%（15/809 名）、リスペリドン群で 1.5%（1/65 名）に発現した。

ルラシドン群合計でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［2.2%（18/809 名）］などで、発現割合はプラセボ群［2.1%（11/518 名）］と同程度であった。

ルラシドン群でみられた治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）が 10 件（40 mg/日群 8 件、80 mg/日群 2 件）、精神病性障害及び誤嚥性肺炎が 40 mg/日群で各 1 件、痙攣発作、突然死、上腹部痛、悪心及び嘔吐が 80 mg/日群で各 1 件であった。

ルラシドン群でみられた死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象（痙攣又は自殺関連の事象）の発現の経緯を以下に示す。

痙攣発作の 80 mg/日群の 1 名（P3-J002 試験、2.7.6.32 項参照）は 2[redacted]歳の女性で、統合失調症の悪化により投与 15 日目で投与中止した翌日に強直発作及び間代発作を発現した。経過を観察しながら、投与中止後 48 日目に頭部 MRI 及び脳波に異常所見がないことが確認され、回復と判断された。本事象は重度と判定され、治験薬の急速な離脱や投与中止後に投与したハロペリドールにより発現した可能性もあるため、治験薬との因果関係は否定されなかった。痙攣発作の既往はなく、再発もなかったことからてんかんではないと判断された。

表 2.7.4. 2-27　重篤な有害事象の発現状況：国内短期（プラセボ対照群あり）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Number of subjects with any Serious TEAE	17 (3.3)	15 (2.9)	10 (3.5)	25 (3.1)	2 (3.1)
胃腸障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
悪心	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
嘔吐	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
突然死	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
裂傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
手骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0	0	0	0
横紋筋融解症	1 (0.2)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (1.5)
痙攣発作	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
悪性症候群	0	0	0	0	1 (1.5)
精神障害	13 (2.5)	13 (2.5)	6 (2.1)	19 (2.3)	1 (1.5)
統合失調症	11 (2.1)	12 (2.3)	6 (2.1)	18 (2.2)	1 (1.5)
精神病性障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
不安	1 (0.2)	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

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

2.1.3.1.2　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）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-28 及び表 2.7.4. 2-3 に示した。

重篤な有害事象はルラシドン群合計で 3.4%（7/203 名）に発現し、死亡はなかった。用量ごとの内訳は、20 mg/日群で 7.1%（5/70 名）、40 mg/日群で 1.4%（1/72 名）及び 80 mg/日群で 1.6%（1/61 名）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象はルラシドン群合計で 1.0%（2/203 名）に発現し、いずれも 20 mg/日群であった。

ルラシドン群合計でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）[2.0%（4/203 名）] などであった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、20 mg/日群の各 1 名にみられた痙攣発作及び呼吸不全であった。呼吸不全は当初「多分関連あり」と判定されたが、当該被験者の症例報告書（CRF）の固定後に測定した治験薬及び併用薬剤（睡眠薬）の血清中濃度を踏まえて再考され、因果関係は否定された（2.7.6.34 項参照）。

重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

痙攣発作の 20 mg/日群の 1 名（P2-J001 試験、2.7.6.34 項参照）は 3[redacted]歳の女性で、投与中止後 2 日目に重度の痙攣発作（全身硬直、眼球上転を伴う 30 秒程度のてんかん様発作）が発現した。発現当初は口唇チアノーゼがあり、呼名反応もなかったが、処置なく回復した。本事象は投与中止後 2 日目の発現であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。再発はなく、てんかんではないと判断された。

表 2.7.4. 2-28　重篤な有害事象の発現状況：国内短期（プラセボ対照群なし）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Number of subjects with any Serious TEAE	5 (7.1)	1 (1.4)	1 (1.6)	7 (3.4)
神経系障害	2 (2.9)	0	0	2 (1.0)
悪性症候群	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
痙攣発作	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
精神障害	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.6)	4 (2.0)
統合失調症	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.6)	4 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
呼吸不全	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)

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

2.1.3.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-29 及び表 2.7.4. 2-5 に示した。

重篤な有害事象は 7.3%（42/572 名）に発現し、このうち 1 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.1 項参照）。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 3.7%（21/572 名）に発現し、死亡はなかった。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［4.7%（27/572 名）］などであった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）が 15 件、低ナトリウム血症、痙攣発作、自殺企図、精神病性障害、低浸透圧血症、薬疹、びらん性胃炎、胃食道逆流性疾患、衝動行為及びメトヘモグロビン血症が各 1 件であった。

死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

痙攣発作（P3E-J057 試験、2.7.6.57 項参照）の 1 名は 3[redacted]歳の女性で、投与 100 日目に治験薬（中止時投与量 80 mg/日）の投与を中止した。投与中止後 2 日目に、被験者は主に意識低下を訴え、実施医療機関の救急治療室を受診した。被験者は半昏睡状態であった。中枢性尿崩症が原因の低ナトリウム血症（重篤）及び低浸透圧血症（重篤）、並びに低ナトリウム血症が原因の痙攣発作（重篤）と診断された。これらは、治療過程（投与中止後 19 日目）に中枢性尿崩症と確定診断された。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止後 10 日目に、両眼の左側への偏位と全身性強直性発作が認められた。その後、投与中止後 57 日目に死亡が報告された。直接の死因は敗血症性ショックで、治験薬との因果関係は関連ないらしいと判断された。被験者が死亡するまでに低ナトリウム血症及び低浸透圧血症は回復した。

自殺企図（P3E-J067 試験、2.7.6.60 項参照）の 1 名は 3[redacted]歳の女性で、投与 69 日目に幻聴及び不眠を訴え、統合失調症（原疾患の悪化）（重篤）と診断された。投与 72 日目に幻聴により被験者は[redacted]を[redacted]、自殺企図が発現し、治験中止となり入院した。自殺企図発現の 6 日後に回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4. 2-29　重篤な有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=572
Number of subjects with any Serious TEAE	42 (7.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
メトヘモグロビン血症	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.2)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=572
うっ血性心不全	1 (0.2)
急性冠動脈症候群	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)
びらん性胃炎	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.7)
足関節部骨折	1 (0.2)
手骨折	1 (0.2)
肩甲骨骨折	1 (0.2)
硬膜下出血	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.3)
低ナトリウム血症	2 (0.3)
低浸透圧血症	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)
痙攣発作	1 (0.2)
精神障害	31 (5.4)
統合失調症	27 (4.7)
不安	1 (0.2)
衝動行為	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)
精神病性障害	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)
急性腎障害	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
喘息	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)
薬疹	1 (0.2)

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

2.1.3.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-30 及び表 2.7.4. 2-7 に示した。

重篤な有害事象は 7.8%（22/281 名）に発現し、このうち 5 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.1 項参照）。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 2.5%（7/281 名）に発現した。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［3.9%（11/281 名）］及び自殺既遂［1.1%（3/281 名）］などであった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、自殺既遂、突然死、統合失調症（原疾患の悪化）、低ナトリウム血症、多飲症、痙攣発作、急性呼吸不全が各 1 件であった。

死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

痙攣発作（LTS-J048 試験、2.7.6.48 項参照）の 1 名は 3[redacted]歳の女性で、投与 310 日目（120 mg/日）に嘔吐がみられ、強直間代性痙攣発作が発現（42 秒後消失）した。ジアゼパム投与後も再発し、治験薬の投与を中止した。翌日にかけて数十秒間持続する痙攣発作が約 6 回発生し、重度と判定された。発作時には意識レベル低下を伴い、随伴症状として嘔吐、尿失禁、眼球上転がみられた。抗痙攣薬及び抗精神病薬等の投与により回復し、投与中止後 4 日目に脳波及び頭部 CT で異常がないことが確認された。脳波検査では異常はみられず、頭部 CT では痙攣を惹起するような器質性病変を認めなかったことから、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4. 2-30　重篤な有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
Number of subjects with any Serious TEAE	22 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)
突然死	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
敗血症性ショック	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
脊髄損傷	1 (0.4)
腰椎骨折	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (0.4)
多飲症	1 (0.4)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7)
胃癌	1 (0.4)
遠隔転移を伴う肝癌	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
痙攣発作	1 (0.4)
精神障害	14 (5.0)
統合失調症	11 (3.9)
自殺既遂	3 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)
急性呼吸不全	1 (0.4)

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

2.1.3.2　海外試験

海外試験の死亡を含む重篤な有害事象の一覧は Table 01-18-22 に、詳細な叙述は 2.7.6 項に示した。

2.1.3.2.1　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）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-31 及び表 2.7.4. 2-9 に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 5.2%（30/576 名）、ルラシドン群合計で 4.3%（54/1250 名）に発現し、このうちルラシドン群（160 mg/日群）の 1 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。ルラシドンの用量別にみると、20 mg/日群で 5.6%（4/71 名）、40 mg/日群で 4.7%（17/360 名）、80 mg/日群で 2.5%（10/407 名）、120 mg/日群で 6.2%（18/291 名）、160 mg/日群で 4.1%（5/121 名）に発現し、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。参照薬群では、ハロペリドール群で 6.9%（5/72 名）、オランザピン群で 4.9%（6/122 名）、クエチアピン群で 2.5%（3/119 名）に発現し、このうちオランザピン群の 1 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群で 2.3%（13/576 名）、ルラシドン群合計で 0.6%（8/1250 名）、オランザピン群で 3.3%（4/122 名）、クエチアピン群で 0.8%（1/119 名）に発現した。

ルラシドン群合計でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［2.5%

（31/1250 名）］及び精神病性障害［0.8%（10/1250 名）］などで、発現割合はプラセボ群［それぞれ 1.9%（11/576 名）及び 1.4%（8/576 名）］と同程度であった。

ルラシドン群でみられた治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、精神病性障害が 4 件（いずれも 120 mg/日群）、統合失調症（原疾患の悪化）が 2 件（80 mg/日群 1 件、120 mg/日群 1 件）、不安が 1 件（80 mg/日群）及び複雑部分発作が 1 件（40 mg/日群）であった。

抗精神病薬で注意すべき事象として、ルラシドン群では自殺念慮が 4 件（20 mg/日群 1 件、40 mg/日群 2 件、120 mg/日群 1 件）、プラセボ群では自殺念慮が 3 件、自殺行為が 1 件発現した。参照薬群では、自殺念慮がハロペリドール群で 2 件、オランザピン群で 1 件発現した。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは自殺念慮の 3 件（プラセボ群 2 件、オランザピン群 1 件）及び自殺行為（プラセボ群）であった。

ルラシドン群でみられた死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

自殺念慮の 4 名のうち、20 mg/日群の 1 名（P2-G049 試験、2.7.6.41 項参照）は 4[redacted]歳の女性で、投与中止後 8 日目に自殺念慮を発現して入院となった。抗精神病薬等の投与により翌日回復し、退院した。本事象は重度と判定され、治験中止後に処方された薬剤を服用していなかったために発現したと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。40 mg/日群の 1 名（P2-G049 試験、2.7.6.41 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、投与中止後 1 日目に自殺念慮及びうつ症状のために入院となった。入院時の尿検査でコカイン陽性で、医療機関の記録にコカイン依存症と記載されていた。入院加療により投与中止後 5 日目に回復した。本事象は中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。40 mg/日群の 1 名（P3-G231 試験、2.7.6.36 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、投与 35 日目に激越、自殺念慮及び物質乱用（いずれも重度）のため投与中止となり、翌日入院した。自殺念慮は同日に回復した。激越の増悪及び自殺念慮は心理社会的因子及びプレッシャーにより薬物乱用が誘発された結果として発現したと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。120 mg/日群の 1 名（P3-G231 試験、2.7.6.36 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、投与中止後 1 日目に自殺衝動を訴えたが、自殺の意図や計画はなかった。入院加療により投与中止後 8 日目に消失した。本事象は中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4. 2-31　重篤な有害事象の発現状況：海外短期（プラセボ対照群あり）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Number of subjects with any Serious TEAE	30 (5.2)	4 (5.6)	17 (4.7)	10 (2.5)	18 (6.2)	5 (4.1)	54 (4.3)
心臓障害	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
狭心症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
吐血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性肝炎	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
手骨折	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
臨床検査	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
複雑部分発作	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
失神	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
全身性強直性間代性発作	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
精神障害	24 (4.2)	3 (4.2)	16 (4.4)	8 (2.0)	17 (5.8)	1 (0.8)	45 (3.6)
統合失調症	11 (1.9)	2 (2.8)	13 (3.6)	5 (1.2)	10 (3.4)	1 (0.8)	31 (2.5)
精神病性障害	8 (1.4)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	7 (2.4)	0	10 (0.8)
自殺念慮	3 (0.5)	1 (1.4)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	4 (0.3)
激越	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
不安	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
物質乱用	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
攻撃性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
異常行動	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
自殺行為	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
身体的暴行	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
不安定高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
Number of subjects with any Serious TEAE	5 (6.9)	6 (4.9)	3 (2.5)
心臓障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)
心筋梗塞	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0
狭心症	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.8)	0
左室機能不全	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	0	0	0
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0	0	0
吐血	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	0
胆嚢炎	0	0	0
肝炎	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	0	0	0
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.8)
肺炎	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0
手骨折	0	0	0
臨床検査	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0
神経系障害	0	0	0
複雑部分発作	0	0	0
失神	0	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0
精神障害	5 (6.9)	4 (3.3)	1 (0.8)
統合失調症	3 (4.2)	2 (1.6)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
精神病性障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自殺念慮	2 (2.8)	1 (0.8)	0
激越	0	0	0
不安	1 (1.4)	0	0
物質乱用	0	0	0
攻撃性	0	0	0
パニック発作	0	0	0
異常行動	1 (1.4)	0	0
自殺行為	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0
社会環境	0	0	0
身体的暴行	0	0	0
血管障害	0	0	0
不安定高血圧	0	0	0

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

2.1.3.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-32 及び表 2.7.4. 2-11 に示した。

重篤な有害事象は、ルラシドン群で 10.6%（66/624 名）、リスペリドン群で 10.1%（20/199 名）、クエチアピン群で 20.0%（17/85 名）に発現し、このうちルラシドン群の 3 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。ルラシドン群での重篤な有害事象の発現割合は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。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、ルラシドン群で 2.6%（16/624 名）、リスペリドン群で 3.0%（6/199 名）、クエチアピン群で 9.4%（8/85 名）に発現した。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、精神病性障害［3.0%（19/624 名）］、統合失調症（原疾患の悪化）［2.4%（15/624 名）］及び転倒［0.5%（3/624 名）］などであった。対照薬群でも最も多く発現したのは精神病性障害及び統合失調症（原疾患の悪化）であり、発現割合はリスペリドン群では 4.0%（8/199 名）及び 1.5%（3/199 名）とルラシドン群と同程度であったが、クエチアピン群では 7.1%（6/85 名）及び 10.6%（9/85 名）といずれもルラシドン群より高かった。

ルラシドン群でみられた治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、精神病性障害が 7 件、激越が 3 件、統合失調症（原疾患の悪化）、パーキンソニズム、不眠症及び嚥下障害が各 2 件、不安、アカシジア、妄想症、洞性頻脈、呼吸困難、ジストニア、関連妄想、眼球回転発作、流涎過多、筋緊張及び素行障害が各 1 件であった。

抗精神病薬で注意すべき事象として、ルラシドン群では自殺念慮が 2 件、自殺企図及び自殺行為が各 1 件発現した。対照薬群では、リスペリドン群で自殺念慮が 2 件、自殺企図が 1 件発現した。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは、自殺念慮の 1 件（リスペリドン群）であった。また、妊娠に関連して、ルラシドン群の 1 名に妊娠時出血及び自然流産（いずれも中等度）が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

ルラシドン群でみられた死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

自殺念慮の 2 名のうち、1 名（LTS-G237 試験、2.7.6.39 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、投与中止後 2 日目に中等度の自殺念慮を伴ううつ状態となり自主的に入院した。被験者は薬物の過量投与を計画しており、幻聴や幻視は否定した。投与中止後 12 日目及び 23 日目にも非重篤の自殺念慮が発現したものの、抗精神病薬の投与により投与中止後 32 日目に回復した。交際していた女性との関係が悪化したことが原因と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。1 名（LTS-G237 試験、2.7.6.39 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、投与 123 日目（40 mg/日）に重度の自殺念慮を伴う絶望感を訴え入院した。治験薬の投与中止、抗精神病薬の投与、個人療法及び集団療法により投与中止後 4 日目に回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。

自殺企図の 1 名（LTS-G237 試験、2.7.6.39 項参照）は 3[redacted]歳の女性で、投与 264 日目（120 mg/日）に重度の自殺企図が認められ、入院した。被験者は自殺を試みて自ら[redacted]を[redacted]、救急医療処置を受けた。治験薬の投与中止及び抗精神病薬の投与により、同日に回復した。本事象は原疾患に関連があると判断され、治験薬との因果関係は否定された。

自殺行為の 1 名（P3E-G234 試験、2.7.6.38 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、投与中止後 6 日目（最終投与量 160 mg/日）に[redacted]の[redacted]を徘徊し、[redacted]に立っているところを救出された。中等度の自殺行為と判定され、入院した。被験者は自殺念慮を否定した。身体的な後遺症はなく、抗精神病薬の投与により投与中止後 14 日目に回復し、退院した。本事象は原疾患によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

妊娠に関連する重篤な有害事象の発現の経緯を以下に示す。

自然流産及び妊娠時出血を発現した 1 名（LTS-G237 試験、2.7.6.39 項参照）は 3[redacted]歳の女性で、投与 171 日目の規定来院日のヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）検査で境界領域が認められたため、妊娠検査の結果が判明するまで治験薬の投与は中断された。最終月経日は 157 日目であったが、被験者の月経周期を考慮すると不正子宮出血と判断され、中等度

の妊娠時出血として報告された。HCG 検査の結果は 340.08 mIU/mL であったが、173 日目には HCG 値は 38.50 mIU/mL に減少し、176 日目に産科医により自然流産したことが確認された。いずれの事象も処置なく回復した。治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4. 2-32　重篤な有害事象の発現状況：海外長期（二重盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
Number of subjects with any Serious TEAE	66 (10.6)	20 (10.1)	17 (20.0)
心臓障害	2 (0.3)	0	1 (1.2)
高血圧性心疾患	1 (0.2)	0	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2)
心筋症	0	0	1 (1.2)
眼障害	1 (0.2)	0	0
眼球回転発作	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	2 (0.3)	0	0
嚥下障害	1 (0.2)	0	0
流涎過多	1 (0.2)	0	0
小腸閉塞	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	0
突然死	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	0	0
胆石症	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (1.0)	0
虫垂炎	0	1 (0.5)	0
憩室炎	0	1 (0.5)	0
尿路感染	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.0)	1 (0.5)	0
転倒	3 (0.5)	0	0
肋骨骨折	2 (0.3)	0	0
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.2)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0	0
前腕骨折	1 (0.2)	0	0
頭部損傷	1 (0.2)	0	0
手首関節骨折	1 (0.2)	1 (0.5)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
骨格損傷	1 (0.2)	0	0
下肢骨折	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5)	0	0
筋力低下	1 (0.2)	0	0
変形性関節症	1 (0.2)	0	0
筋緊張	1 (0.2)	0	0
神経系障害	8 (1.3)	2 (1.0)	0
パーキンソニズム	2 (0.3)	0	0
アカシジア	1 (0.2)	1 (0.5)	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0
ジストニア	1 (0.2)	1 (0.5)	0
意識消失	1 (0.2)	0	0
失神	1 (0.2)	0	0
振戦	1 (0.2)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0	0
自然流産	1 (0.2)	0	0
妊娠時出血	1 (0.2)	0	0
精神障害	46 (7.4)	15 (7.5)	16 (18.8)
精神病性障害	19 (3.0)	8 (4.0)	6 (7.1)
統合失調症	15 (2.4)	3 (1.5)	9 (10.6)
激越	2 (0.3)	0	2 (2.4)
不安	2 (0.3)	0	0
自殺念慮	2 (0.3)	2 (1.0)	0
自殺既遂	1 (0.2)	0	0
関連妄想	1 (0.2)	0	0
うつ病	1 (0.2)	1 (0.5)	0
不眠症	1 (0.2)	1 (0.5)	0
妄想症	1 (0.2)	0	0
自殺企図	1 (0.2)	1 (0.5)	0
素行障害	1 (0.2)	0	0
自殺行為	1 (0.2)	0	0
統合失調感情障害	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)	0	0
血管浮腫	1 (0.2)	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0	0
社会環境	2 (0.3)	0	0
身体的暴行	2 (0.3)	0	0

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

2.1.3.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-33 及び表 2.7.4. 2-13 に示した。

重篤な有害事象は 9.4%（131/1394 名）に発現し、このうち 2 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 2.8%（39/1394 名）に発現した。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［3.2%（44/1394 名）］、精神病性障害［1.8%（25/1394 名）］及び自殺念慮［0.6%（8/1394 名）］などであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）が 14 件、精神病性障害が 6 件、自殺念慮、自殺企図、不眠症、嚥下障害及び嘔吐が各 2 件、アカシジア、統合失調感情障害、攻撃性、自殺既遂、頭痛、殺人念慮、睡眠の質低下、薬効欠如、幻聴、低血糖、過量投与、痙攣発作、治療効果遅延、精神的機能代償不全、各種物質毒性、妄想症、不安、パーキンソニズム、洞性頻脈、呼吸困難、流涎過多及び筋緊張が各 1 件であった。

抗精神病薬で注意すべき事象として、自殺念慮が 8 件、自殺企図及び自殺行為が各 2 件、痙攣発作が 1 件発現した。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは、自殺念慮の 2 件、自殺企図の 2 件、痙攣発作の 1 件であった。また、過量投与に関連して、偶発的過量投与、企図的過量投与及び過量投与が各 1 件発現した。このうち、過量投与では治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

自殺念慮の 8 名のうち、1 名（P2E-G174 試験、2.7.6.42 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、P2-G049 試験でプラセボを投与された後、P2E-G174 試験でルラシドン 20 mg/日の投与を開始した。投与 60 日目に自殺念慮が増悪したが、ほどなく消失した。自殺念慮については実際に行動

に移す意図はなかったとのことであった。投与 78 日目に自殺念慮が重篤化し、うつ症状の悪化、幻聴、幻覚を伴ったため入院し、治験薬の投与を中止した。投与中止後 1 日目に有害事象は回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（P2E-G174 試験、2.7.6.42 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、P2-G049 試験でプラセボを投与された後、P2E-G174 試験でルラシドン 80 mg/日の投与を開始した。投与 149 日目に自殺念慮が発現し、投与 151 日目に入院した。被験者は薬物の過剰投与や自殺企図を否定した。以前からうつ病を発現しており、3 人の子供の世話で相当なストレスを抱えていた。薬物反応検査はコカイン陽性であり、入院前に使用していたことを認めた。投与 151 日目から投与 154 日目まで治験薬は投与されず、投与 154 日目に有害事象は回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（P3E-G231 試験、2.7.6.50 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、P3-G231 試験で 40 mg/日を 41 日間投与された後、P3E-G231 試験でプラセボを 3 日間、ルラシドンを 48 日間投与された。投与中止後 1 日目（発現時用量 120 mg/日）、中等度の自殺念慮が認められ、入院した。治験薬は処方どおり服薬していた。被験者は人間関係が困難になり、家族への怒りがみられ、コカインを使用した。コカインの使用が自殺念慮を伴う精神病の再発を誘発した。パリペリドン、ジプラシドン、ベンズトロピンが投与された。コカイン使用のため治験を中止した。投与中止後 7 日目にコカインの使用もなく、回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（MTN-G238 試験、2.7.6.54 項参照）は 2[redacted]歳の女性で、投与 82 日目（投与終了後 1 日目、発現時用量 80 mg/日）に重度の自殺念慮のため入院した。抑うつ気分、不安、悲しみの情動、幻聴が認められた。本事象に対する治療は行われなかったが、治験薬の投与を中止した。投与終了後 5 日目にリスペリドン、ベンラファキシン、クロナゼパムが投与され、投与終了後 12 日目に回復し、退院した。投与終了後 19 日目に治験を中止した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（MTN-G238 試験、2.7.6.54 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、投与 8 日目（発現時用量 40 mg/日）に中等度の自殺念慮が認められ、入院した。本事象に対する治療は行われなかったが、治験薬の投与を中止した。投与 9 日目に回復し、退院した。投与終了後 5 日目に治験を中止した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（MTN-G238 試験、2.7.6.54 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、投与 51 日目（投与終了後 4 日目、発現時用量 80 mg/日）に軽度の自殺念慮が認められ、入院した。同日、回復した。本事象のため治験薬の投与を中止し、アリピプラゾールが投与された。投与終了後 20 日目に治験を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかった。1 名（SWTE-G290 試験、2.7.6.53 項参照）は 2[redacted]歳の男性で、SWT-G289 試験でルラシドンを 41 日間投与された後、SWTE-G290 試験での投与 89 日目（発現時用量 120 mg/日）に軽度の自殺念慮（行動する意図や計画はなし）のため入院した。気分安定薬としてバルプロ酸が併用投与されており、約 5 年間の自殺念慮（注意を引くための行動）の既往があった。本事象のため治験を中止した。投与中止後 5 日目に回復した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（SWTE-G290 試験、2.7.6.53 項参照）は 1[redacted]歳の男性で、投与 1 日目から 8 日目に非重篤の軽度の自殺念慮が認められ、治験担当医師により治験薬と関連がないと判断されていた。投与 69 日目（投与中止後 1 日目、発現時用量 80 mg/日）に自殺念慮、殺人念慮及び統合失調症の増悪（す

べて重度）のため救急治療室に搬送された。救急治療室に入った際に極度の激越及び内部刺激への反応が認められた。投与中止後 2 日目に閉鎖精神病棟に入院し、治験薬の投与は中止された。薬剤による治療が行われ、投与中止後 16 日目に自殺念慮及び殺人念慮は消失した。投与中止後 20 日目に統合失調症の増悪から回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

自殺企図の 1 名（P3E-G231 試験、2.7.6.50 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、P3-G231 試験でプラセボを 42 日間、P3E-G231 試験でプラセボを 3 日間投与された後、ルラシドンの投与を開始した。投与 31 日目（発現時用量 120 mg/日）に[redacted]（量及び詳細不明）を摂取し自殺を図った。治験を中止した。投与中止後 40 日目に回復し（健康改善）、退院した。治験薬との因果関係は否定されなかった。1 名（MTN-G238 試験、2.7.6.54 項参照）は 4[redacted]歳の女性で、投与 53 日目（発現時用量 80 mg/日）に自殺企図が認められた。本事象のため、治験薬の投与を中止し、クエチアピンが投与された。本事象に対して治療は行われなかった。同日、回復した。投与 46 日目に投与を一時中止していたフルオキセチン（不安に対して）を再開した。治験薬の投与終了後 3 日目に治験を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

自殺行為の 1 名（P2E-G174 試験、2.7.6.42 項参照）は 2[redacted]歳の男性で、P2-G049 試験でルラシドン 80 mg/日を 42 日間投与された後、P2E-G174 試験での投与 8 日目（発現時用量 80 mg/日）に[redacted]で[redacted]を[redacted]自殺する素振りをみせた。同日、自殺念慮の再発、進行性の代償不全、内的没頭、妄想様観念のために入院した。被験者は被験薬を正しく服用していなかった。激越の治療のため、リスペリドンとロラゼパムが投与された。同日が治験薬の最終投与日となり、治験を中止した。投与中止後 2 日目に有害事象は回復し、投与中止後 14 日目に退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（P2E-G174 試験、2.7.6.42 項参照）は 2[redacted]歳の男性で、P2-G049 試験でルラシドン 40 mg/日を 42 日間投与された後、P2E-G174 試験での投与 63 日目（発現時用量 40 mg/日）にうつ状態となり、[redacted]（[redacted]）[redacted]mg を[redacted]錠服用して自殺する素振りをみせた。同日が治験薬の最終投与日となった。投与中止後 1 日目に緊急救命室で活性炭による処置を行った後、集中治療室に入院した。治験は中止され、クエチアピン及びセルトラリンにより治療が行われた。投与中止後 5 日目に有害事象は回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。

痙攣発作の 1 名（LTSE-G237 試験、2.7.6.51 項参照）は 4[redacted]歳の女性で、LTS-G237 試験でルラシドンが 357 日間、LTSE-G237 試験でプラセボが 3 日間投与された後、ルラシドンの投与を開始した。投与 60 日目（発現時用量 80 mg/日）に中等度の痙攣と考えられる事象が発現した。被験者の報告によると、被験者は転倒した後、床に倒れた状態で目を覚まし、右眼の擦過傷、歯及び顎の疼痛、並びに全身痛（非重篤の有害事象）を認めた。投与 61 日目に治療のために救急治療室を受診した。医療機関が受領した診療記録には、診断名として痙攣の可能性と顔部擦過傷が記載されていた。当該病院からの診療記録によると、1 ヵ月前に別の痙攣が発現していた。しかし、治験担当医師によると、確定された痙攣の発

現はなかった。痙攣の可能性は 60 日目に消失したと判断された。治験薬との因果関係は否定されなかった。

過量投与に関連する重篤な有害事象の発現の経緯を以下に示す。いずれもルラシドンの過量投与ではなかった。

偶発的過量投与の 1 名（P3E-G231 試験、2.7.6.50 項参照）は 3[redacted]歳の男性で、P3-G231 試験でルラシドン 40 mg/日を 42 日間、P3E-G231 試験でプラセボを 3 日間投与された後、ルラシドンの投与を開始した。投与 13 日目（発現時用量 80 mg/日）に不安発作のためロラゼパム（投与量不明）を服用し（重度の偶発的過量投与）、入院した。治験を中止した。投与終了後 1 日目に退院し、投与終了後 8 日目に回復した。治験薬との因果関係は否定された。

企図的過量投与の 1 名（MTN-G238 試験、2.7.6.54 項参照）は 2[redacted]歳の男性で、治験薬が 107 日間投与（40 mg/日で投与開始、8 日目に 80 mg/日へ増量）された後、二重盲検期組み入れ前に同意撤回し、治験を中止していた。早期中止時の臨床検査で肝機能値の上昇が認められた。投与終了後 4 日目にコルシジンの企図的過量投与が認められ、重度及び生命を脅かす事象と判断された。投与終了後 5 日目に、被験者は高揚するためにコルシジンを過量投与したと報告し、憂鬱及び自殺念慮を否定し、本事象に対する治療を希望しなかった。中等度の無力症が認められた。本事象は回復し、肝機能値も正常に回復した。治験薬との因果関係は否定された。

過量投与の 1 名（MTN-G238 試験、2.7.6.54 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、投与 84 日目（投与終了後 1 日目、発現時用量 80 mg/日）に Cogentin（ベンズトロピン）約[redacted]錠を服薬し、中等度の過量投与のため救急で診察された。治療した救急の医師によると、被験者は自殺企図ではなく、眠るために Cogentin を大量に服薬したとのことであった。本事象のため治験薬の投与を中止し、治験を中止した。本事象に対する他の治療は行われず、回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4. 2-33　重篤な有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
Number of subjects with any Serious TEAE	131 (9.4)
心臓障害	2 (0.1)
洞性頻脈	2 (0.1)
胃腸障害	3 (0.2)
嚥下障害	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)
流涎過多	1 (<0.1)
嘔吐	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.2)
薬効欠如	1 (<0.1)
心突然死	1 (<0.1)
治療効果遅延	1 (<0.1)
肝胆道系障害	1 (<0.1)
胆石症	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	2 (0.1)
肺炎	2 (0.1)
肺結核	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	11 (0.8)
転倒	3 (0.2)
偶発的過量投与	1 (<0.1)
足関節部骨折	1 (<0.1)
一酸化炭素中毒	1 (<0.1)
顔面骨骨折	1 (<0.1)
前腕骨折	1 (<0.1)
企図的過量投与	1 (<0.1)
過量投与	1 (<0.1)
橈骨骨折	1 (<0.1)
肋骨骨折	1 (<0.1)
骨盤骨折	1 (<0.1)
下肢骨折	1 (<0.1)
各種物質毒性	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	3 (0.2)
低血糖	1 (<0.1)
低カリウム血症	1 (<0.1)
低ナトリウム血症	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.1)
四肢痛	1 (<0.1)
筋緊張	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<0.1)
非小細胞肺癌	1 (<0.1)
神経系障害	7 (0.5)
頭痛	2 (0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
睡眠の質低下	2 (0.1)
アカシジア	1 (<0.1)
脳血管発作	1 (<0.1)
パーキンソニズム	1 (<0.1)
痙攣発作	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	1 (<0.1)
精神障害	99 (7.1)
統合失調症	44 (3.2)
精神病性障害	25 (1.8)
自殺念慮	8 (0.6)
不安	3 (0.2)
統合失調感情障害	3 (0.2)
急性精神病	2 (0.1)
攻撃性	2 (0.1)
激越	2 (0.1)
うつ病	2 (0.1)
妄想症	2 (0.1)
自殺企図	2 (0.1)
殺人念慮	2 (0.1)
自殺行為	2 (0.1)
双極１型障害	1 (<0.1)
自殺既遂	1 (<0.1)
幻聴	1 (<0.1)
敵意	1 (<0.1)
不眠症	1 (<0.1)
ストレス	1 (<0.1)
精神的機能代償不全	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.5)
呼吸困難	2 (0.1)
急性呼吸不全	1 (<0.1)
喘息	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)
気胸	1 (<0.1)
呼吸不全	1 (<0.1)
社会環境	1 (<0.1)
身体的暴行	1 (<0.1)
外科および内科処置	1 (<0.1)
気管内挿管	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394

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

2.1.3.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-34 及び表 2.7.4. 2-15 に示した。

重篤な有害事象は 20.7%（64/309 名）に発現し、このうち 2 名が死亡した（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 6.5%（20/309 名）に発現した。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［11.7%（36/309 名）］、精神病性障害［2.6%（8/309 名）］などであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）が 12 件、精神病性障害が 3 件、アカシジア及びパーキンソニズムが各 2 件、脳血管発作、運動緩慢、よだれ、黄疸及び開放骨折が各 1 件であった。

抗精神病薬で注意すべき事象として、故意の自傷行為及び自殺企図が各 1 件発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、過量投与に関連して、企図的過量投与が 1 件発現し、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象のうち、抗精神病薬で注意すべき事象の発現の経緯を以下に示す。

故意の自傷行為の 1 名（P2E-G199 試験、2.7.6.52 項参照）は 4[redacted]歳の男性で、P2-G196 試験でプラセボを投与された後、P2E-G199 試験でルラシドン 80 mg/日の投与を開始した。投与 138 日目に自傷行動を起こし入院した。同日が治験薬の最終投与日となり、治験を中止した。投与中止後 7 日目に有害事象は回復した。治験薬との因果関係は否定された。

自殺企図の 1 名（P3E-G229 試験、2.7.6.49 項参照）は 2[redacted]歳の男性で、P3-G229 試験でプラセボを投与された後、P3E-G229 試験でルラシドン 80 mg/日の投与を開始した。投与 23 日目に中等度の[redacted]過量投与（不眠症に対して[redacted]mg 服薬：自殺企図）が認められ、入院した。同日が治験薬の最終投与日となり、投与中止後 1 日目に精神病院に転院し、中等度の統合失調症の悪化と診断された。投与中止後 79 日目に回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。

過量投与に関連する重篤な有害事象の発現の経緯を以下に示す。ルラシドンではなく[redacted]の過量投与であった。

企図的過量投与の 1 名（P3E-G229 試験）は 3[redacted]歳の女性で、P3-G229 試験でルラシドン 120 mg/日を投与された後、P3E-G229 試験でルラシドン 80 mg/日を 36 日間投与され、その後 40 mg/日に減量となった。投与 57 日目に中等度の非重篤の自殺企図が発現した。常用の向精神薬の作用に関連して[redacted]を大量摂取し、被験者によると自殺の意志があった。特に治療は実施せず、被験者は救急センターで自然回復した。その後、統合失調症の再発による重度のうつ症状の治療のため精神科病棟に入院し、同日回復した。翌日、ルラシドン 80 mg/日に増量した。非重篤の自殺企図は治験薬との因果関係が否定された。ルラシドン 80 mg/日の投与 38 日目に中等度の[redacted]の企図的過量投与が発現し、入院した。事象に対する治療をすることなく翌日回復し、退院した。重篤な企図的過量投与と治験薬との因果関係は否定され、1 ヵ月前に発現した統合失調症の再発との関連性も否定された。

表 2.7.4. 2-34　重篤な有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=309
Number of subjects with any Serious TEAE	64 (20.7)
心臓障害	2 (0.6)
狭心症	1 (0.3)
心嚢液貯留	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)
黄疸	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	5 (1.6)
気管支炎	1 (0.3)
感染性肝炎	1 (0.3)
精巣炎	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)
ウイルス性胃炎	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.9)
足骨折	1 (0.3)
上腕骨骨折	1 (0.3)
企図的過量投与	1 (0.3)
開放骨折	1 (0.3)
橈骨骨折	1 (0.3)
熱傷	1 (0.3)
頭蓋脳損傷	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=309
筋骨格系胸痛	1 (0.3)
神経系障害	4 (1.3)
アカシジア	2 (0.6)
運動緩慢	1 (0.3)
脳血管発作	1 (0.3)
よだれ	1 (0.3)
パーキンソニズム	1 (0.3)
精神障害	49 (15.9)
統合失調症	36 (11.7)
精神病性障害	8 (2.6)
うつ病	2 (0.6)
急性精神病	1 (0.3)
妄想	1 (0.3)
故意の自傷行為	1 (0.3)
妄想症	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)
肺腫瘤	1 (0.3)

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

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 国内試験

2.1.4.1.1 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）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-35 及び表 2.7.4. 2-1 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 11.2%（58/518 名）、ルラシドン群合計で 8.9%（72/809 名）であった。ルラシドンの用量別にみると、40 mg/日群で 8.2%（43/524 名）及び 80 mg/日群で 10.2%（29/285 名）であり、用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は

10.8%（7/65 名）で、ルラシドン群合計での発現割合はリスペリドン群よりやや低かった。

治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 5.6%（29/518 名）、ルラシドン群合計で 5.8%（47/809 名）、リスペリドン群で 1.5%（1/65 名）であった。

ルラシドン群合計で投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［5.9%（48/809 名）］、精神病性障害［0.5%（4/809 名）］、アカシジア［0.4%（3/809 名）］、食欲減退及び妄想［各 0.2%（2/809 名）］などであった。事象ごとにみても投与中止に至った有害事象の発現割合はルラシドンの用量の増加に伴って高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。リスペリドン群で投与中止に至った有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）［10.8%（7/65 名）］であり、統合失調症（原疾患の悪化）の発現割合は、ルラシドン群合計でリスペリドン群より低かった。

表 2.7.4. 2-35　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内短期（プラセボ対照群あり）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	58 (11.2)	43 (8.2)	29 (10.2)	72 (8.9)	7 (10.8)
心臓障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
房室ブロック	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.2)	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
悪心	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
嘔吐	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
胃腸障害	1 (0.2)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肺結核	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.2)	0
裂傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
引っかき傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
手骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
体重増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0	3 (1.1)	3 (0.4)	0
食欲減退	0	0	2 (0.7)	2 (0.2)	0
食欲亢進	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
低カリウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
筋固縮	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
横紋筋融解症	1 (0.2)	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.7)	6 (0.7)	0
アカシジア	0	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)	0
ジスキネジア	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
錐体外路障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
振戦	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
自閉症	1 (0.2)	0	0	0	0
精神障害	53 (10.2)	35 (6.7)	23 (8.1)	58 (7.2)	7 (10.8)
統合失調症	43 (8.3)	28 (5.3)	20 (7.0)	48 (5.9)	7 (10.8)
精神病性障害	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)	0
妄想	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
激越	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
不安	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
カタトニー	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
幻覚	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
不眠症	2 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
敵意	1 (0.2)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2)	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	0
異常行動	1 (0.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
排尿困難	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
蕁麻疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 40 mg N=524	LUR 80 mg N=285	All LUR N=809	RIS 4 mg N=65

- n (%)
- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- Discontinuation adverse events are those for which action taken is reported as discontinued on the CRF. These were not all considered as the primary reason for discontinuation in the discontinuation summaries.

2.1.4.1.2　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）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-36 及び表 2.7.4. 2-3 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はルラシドン群合計で 29.1%（59/203 名）であった。用量ごとの内訳は、20 mg/日群で 30.0%（21/70 名）、40 mg/日群で 18.1%（13/72 名）及び 80 mg/日群で 41.0%（25/61 名）であり、80 mg/日群で高かった。治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象の発現割合はルラシドン群合計で 15.8%（32/203 名）であった。

ルラシドン群合計で投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［16.7%（34/203 名）］、アカシジア及び傾眠［各 2.5%（5/203 名）］、不眠症［2.0%（4/203 名）］、悪心［1.5%（3/203 名）］などであった。

表 2.7.4. 2-36　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内短期（プラセボ対照群なし）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	21 (30.0)	13 (18.1)	25 (41.0)	59 (29.1)
心臓障害	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
不整脈	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.9)	5 (2.5)
悪心	0	0	3 (4.9)	3 (1.5)
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (1.0)
疲労	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
肺炎	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=72	LUR 80 mg N=61	All LUR N=203
食欲減退	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.4)	4 (5.6)	9 (14.8)	14 (6.9)
アカシジア	0	1 (1.4)	4 (6.6)	5 (2.5)
傾眠	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (3.3)	5 (2.5)
注意力障害	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
浮動性めまい	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
錐体外路障害	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
頭痛	0	1 (1.4)	0	1 (0.5)
精神障害	17 (24.3)	7 (9.7)	17 (27.9)	41 (20.2)
統合失調症	17 (24.3)	6 (8.3)	11 (18.0)	34 (16.7)
不眠症	0	1 (1.4)	3 (4.9)	4 (2.0)
無感情	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
抑うつ気分	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
躁病	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
睡眠障害	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
呼吸不全	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)

- n (%)
- Studies: P2-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- Discontinuation adverse events are those for which action taken is reported as discontinued on the CRF. These were not all considered as the primary reason for discontinuation in the discontinuation summaries.

2.1.4.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-37 及び表 2.7.4. 2-5 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%（54/572 名）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.4%（31/572 名）であった。

ルラシドン群で投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［4.4%（25/572 名）］などであった。

表 2.7.4. 2-37　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=572
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	54 (9.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
メトヘモグロビン血症	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.2)
ＱＴ延長症候群	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)
流涎過多	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.5)
足関節部骨折	1 (0.2)
足骨折	1 (0.2)
肩甲骨骨折	1 (0.2)
硬膜下出血	1 (0.2)
臨床検査	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)
低浸透圧血症	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)
背部痛	1 (0.2)
神経系障害	5 (0.9)
アカシジア	1 (0.2)
構語障害	1 (0.2)
ジスキネジア	1 (0.2)
痙攣発作	1 (0.2)
遅発性ジスキネジア	1 (0.2)
振戦	1 (0.2)
精神障害	36 (6.3)
統合失調症	25 (4.4)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=572
攻撃性	1 (0.2)
激越	1 (0.2)
不安	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.2)
幻聴	1 (0.2)
衝動行為	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)
被害妄想	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.2)
精神病性障害	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
喘息	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.5)
血管浮腫	1 (0.2)
薬疹	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- Discontinuation adverse events are those for which action taken is reported as discontinued on the CRF. These were not all considered as the primary reason for discontinuation in the discontinuation summaries.

2.1.4.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-38 及び表 2.7.4. 2-7 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 32.4%（91/281 名）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.9%（39/281 名）であった。

ルラシドン群で投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［18.1%（51/281 名）］、悪心［2.1%（6/281 名）］、不眠症［1.8%（5/281 名）］、振戦及び自殺既遂［各 1.1%（3/281 名）］などであった。

表 2.7.4. 2-38　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	91 (32.4)
心臓障害	1 (0.4)
徐脈	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
老視	1 (0.4)
胃腸障害	7 (2.5)
悪心	6 (2.1)
腹部不快感	1 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.8)
倦怠感	2 (0.7)
胸部不快感	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)
歩行障害	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
脊髄損傷	1 (0.4)
腰椎骨折	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	3 (1.1)
低ナトリウム血症	1 (0.4)
多飲症	1 (0.4)
食欲減退	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)
筋固縮	1 (0.4)
筋力低下	1 (0.4)
神経系障害	11 (3.9)
振戦	3 (1.1)
傾眠	2 (0.7)
アカシジア	1 (0.4)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=281
運動緩慢	1 (0.4)
ジスキネジア	1 (0.4)
ジストニア	1 (0.4)
意識消失	1 (0.4)
精神運動亢進	1 (0.4)
鎮静	1 (0.4)
痙攣発作	1 (0.4)
精神障害	63 (22.4)
統合失調症	51 (18.1)
不眠症	5 (1.8)
自殺既遂	3 (1.1)
激越	2 (0.7)
錯乱状態	1 (0.4)
妄想	1 (0.4)
体感幻覚	1 (0.4)
病気不安症	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7)
急性呼吸不全	1 (0.4)
過換気	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)

- n (%)
- Studies: P2E-J036, LTS-J048
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- Discontinuation adverse events are those for which action taken is reported as discontinued on the CRF. These were not all considered as the primary reason for discontinuation in the discontinuation summaries.

2.1.4.2 海外試験

2.1.4.2.1 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）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-39 及び表 2.7.4. 2-9 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 6.8%（39/576 名）、ルラシドン群合計で 8.6%（107/1250 名）であった。ルラシドン群合計での投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく変わらなかった。ルラシドンの用量別にみると、投与中止に至った有害事象の発現割合は、40 mg/日群で 8.3%（30/360 名）、80 mg/日群で 7.1%（29/407

名）、120 mg/日群で 13.7%（40/291 名）、160 mg/日群で 6.6%（8/121 名）であり、20 mg/日群では投与中止に至った有害事象は発現しなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合はルラシドンの用量の増加に伴って高くなることはなかった。

参照薬群での投与中止に至った有害事象の発現割合は、ハロペリドール群で 11.1%（8/72 名）、オランザピン群で 9.8%（12/122 名）、クエチアピン群で 3.4%（4/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合はハロペリドール群よりやや低く、オランザピン群とは同程度であり、クエチアピン群より高かった。

治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 5.2%（30/576 名）、ルラシドン群合計で 6.2%（77/1250 名）、ハロペリドール群で 11.1%（8/72 名）、オランザピン群で 7.4%（9/122 名）、クエチアピン群で 0.8%（1/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合はプラセボ群及びオランザピン群と同程度であり、ハロペリドール群より低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群合計で投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）［1.8%（22/1250 名）］、アカシジア［1.6%（20/1250 名）］、精神病性障害［1.0%（13/1250 名）］及びジストニア［0.6%（7/1250 名）］などであった。統合失調症（原疾患の悪化）による投与中止の割合はプラセボ群［1.2%（7/576 名）］と同程度であったが、アカシジアによる投与中止はプラセボ群ではなかった。事象ごとにみても投与中止に至った有害事象の発現割合はルラシドンの用量の増加に伴って高くなることはなかった。

表 2.7.4. 2-39　投与中止に至った有害事象の発現状況：海外短期（プラセボ対照群あり）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	39 (6.8)	0	30 (8.3)	29 (7.1)	40 (13.7)	8 (6.6)	107 (8.6)
心臓障害	2 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
洞性徐脈	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
霧視	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
眼球回転発作	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (0.5)	0	0	5 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.8)	7 (0.6)
悪心	0	0	0	3 (0.7)	0	0	3 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.8)	3 (0.2)
下痢	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
口唇腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
疲労	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
ウイルス性肝炎	0	0	0	0	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	5 (0.9)	0	3 (0.8)	2 (0.5)	4 (1.4)	0	9 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
総蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
体重増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
神経系障害	2 (0.3)	0	9 (2.5)	12 (2.9)	12 (4.1)	2 (1.7)	35 (2.8)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
アカシジア	0	0	5 (1.4)	7 (1.7)	7 (2.4)	1 (0.8)	20 (1.6)
ジストニア	0	0	0	4 (1.0)	3 (1.0)	0	7 (0.6)
浮動性めまい	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
ジスキネジア	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.8)	2 (0.2)
鎮静	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
複雑部分発作	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
錐体外路障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
パーキンソニズム	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
傾眠	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
構語障害	0	0	0	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
運動低下	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	27 (4.7)	0	18 (5.0)	9 (2.2)	20 (6.9)	4 (3.3)	51 (4.1)
統合失調症	7 (1.2)	0	7 (1.9)	3 (0.7)	8 (2.7)	4 (3.3)	22 (1.8)
精神病性障害	17 (3.0)	0	4 (1.1)	2 (0.5)	7 (2.4)	0	13 (1.0)
激越	1 (0.2)	0	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	5 (0.4)
不安	0	0	0	3 (0.7)	0	0	3 (0.2)
不眠症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
物質乱用	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
幻聴	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=576	LUR 20 mg N=71	LUR 40 mg N=360	LUR 80 mg N=407	LUR 120 mg N=291	LUR 160 mg N=121	All LUR N=1250
敵意	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
悪夢	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
自殺念慮	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
疑い深さ	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
攻撃性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	3 (0.2)
多汗症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
発疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
身体的暴行	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
血管障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.8)	2 (0.2)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
低血圧	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)