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 TEAE leading to discontinuation	8 (11.1)	12 (9.8)	4 (3.4)
心臓障害	0	1 (0.8)	0
狭心症	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.8)	0
心室性期外収縮	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0
眼障害	1 (1.4)	0	0
霧視	0	0	0
眼球回転発作	1 (1.4)	0	0
胃腸障害	2 (2.8)	0	0
悪心	2 (2.8)	0	0
嘔吐	0	0	0
下痢	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0
上腹部痛	1 (1.4)	0	0
消化不良	0	0	0
吐血	0	0	0
流涎過多	1 (1.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0
疲労	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	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)
肺炎	0	0	0
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.8)
肺結核	0	1 (0.8)	0
臨床検査	0	5 (4.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0
血中プロラクチン増加	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0
総蛋白増加	0	0	0
体重増加	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.8)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0
心拍数増加	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	0	0	0
肝酵素上昇	0	3 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0
神経系障害	7 (9.7)	0	1 (0.8)
アカシジア	3 (4.2)	0	0
ジストニア	3 (4.2)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0
鎮静	0	0	0
複雑部分発作	0	0	0
錐体外路障害	1 (1.4)	0	0
頭痛	1 (1.4)	0	0
パーキンソニズム	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0
傾眠	1 (1.4)	0	0
構語障害	1 (1.4)	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0
運動低下	1 (1.4)	0	0
精神運動亢進	0	0	0
振戦	1 (1.4)	0	0
精神障害	1 (1.4)	4 (3.3)	2 (1.7)
統合失調症	0	1 (0.8)	0
精神病性障害	0	3 (2.5)	2 (1.7)
激越	1 (1.4)	0	0
不安	1 (1.4)	0	0
不眠症	0	0	0
物質乱用	0	0	0
錯乱状態	0	0	0
幻聴	0	0	0
敵意	0	0	0
悪夢	1 (1.4)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0
自殺念慮	0	0	0
疑い深さ	0	0	0
攻撃性	0	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
皮膚および皮下組織障害	0	0	0
多汗症	0	0	0
そう痒症	0	0	0
発疹	0	0	0
蕁麻疹	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
高血圧	0	0	0
低血圧	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.
- 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.

2.1.4.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-40 及び表 2.7.4. 2-11 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で 18.4%（115/624 名）、リスペリドン群で 16.1%（32/199 名）、クエチアピン群で 22.4%（19/85 名）であった。ルラシドン群での投与中止に至った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、ルラシドン群で 9.9%（62/624 名）、リスペリドン群で 9.0%（18/199 名）、クエチアピン群で 10.6%（9/85 名）であり、ルラシドン群での発現割合はリスペリドン群及びクエチアピン群と同程度であった。

ルラシドン群で投与中止に至った有害事象は、精神病性障害［3.7%（23/624 名）］、統合失調症（原疾患の悪化）［3.2%（20/624 名）］、アカシジア［1.0%（6/624 名）］、嘔吐、幻聴及び自殺念慮［各 0.6%（4/624 名）］などであった。対照薬群で発現割合が高かった事象は、リスペリドン群では精神病性障害［4.0%（8/199 名）］、統合失調症（原疾患の悪化）［2.5%（5/199 名）］、心電図 QT 延長、アカシジア及び不眠症［各 1.5%（3/199 名）］、クエチアピン群では統合失調症（原疾患の悪化）［12.9%（11/85 名）］及び精神病性障害［7.1%（6/85 名）］であった。ルラシドン群での精神病性障害及び統合失調症（原疾患の悪化）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。

その他、妊娠に関連する有害事象により LTS-G237 試験のルラシドン群の 3 名が投与を中止した。内訳は、2 名が妊娠、1 名が妊娠時出血（重篤、2.7.4.2.1.3.2.2 項参照）であった（2.7.4.5.4 項参照）。

表 2.7.4. 2-40　投与中止に至った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 TEAE leading to discontinuation	115 (18.4)	32 (16.1)	19 (22.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	0	0
好中球減少症	1 (0.2)	0	0
心臓障害	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (1.2)
動悸	1 (0.2)	1 (0.5)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2)
胃腸障害	10 (1.6)	0	0
嘔吐	4 (0.6)	0	0
悪心	2 (0.3)	0	0
上腹部痛	1 (0.2)	0	0
下痢	1 (0.2)	0	0
消化不良	1 (0.2)	0	0
胃炎	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.6)	0	0
無力症	2 (0.3)	0	0
疲労	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
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3)	0	0
頭部損傷	1 (0.2)	0	0
肋骨骨折	1 (0.2)	0	0
臨床検査	6 (1.0)	4 (2.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0	0
血中プロラクチン異常	1 (0.2)	0	0
脳波異常	1 (0.2)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
心電図ＱＴ延長	0	3 (1.5)	0
体重増加	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.8)	0	0
筋力低下	1 (0.2)	0	0
変形性関節症	1 (0.2)	0	0
斜頚	1 (0.2)	0	0
開口障害	1 (0.2)	0	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0	0
神経系障害	17 (2.7)	6 (3.0)	0
アカシジア	6 (1.0)	3 (1.5)	0
ジストニア	2 (0.3)	1 (0.5)	0
錯感覚	2 (0.3)	0	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0
ジスキネジア	1 (0.2)	0	0
頭痛	1 (0.2)	0	0
パーキンソニズム	1 (0.2)	1 (0.5)	0
鎮静	1 (0.2)	0	0
傾眠	1 (0.2)	1 (0.5)	0
緊張性頭痛	1 (0.2)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (0.5)	0	0
妊娠	2 (0.3)	0	0
妊娠時出血	1 (0.2)	0	0
精神障害	62 (9.9)	20 (10.1)	18 (21.2)
精神病性障害	23 (3.7)	8 (4.0)	6 (7.1)
統合失調症	20 (3.2)	5 (2.5)	11 (12.9)
幻聴	4 (0.6)	0	0
自殺念慮	4 (0.6)	2 (1.0)	0
激越	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (1.2)
不安	2 (0.3)	0	0
自殺既遂	1 (0.2)	0	0
うつ病	1 (0.2)	0	0
不眠症	1 (0.2)	3 (1.5)	0
自殺企図	1 (0.2)	1 (0.5)	0
緊張	1 (0.2)	0	0
素行障害	1 (0.2)	0	0
自傷性皮膚症	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.5)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
排尿困難	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.3)	0	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0	0
勃起不全	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	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.
- 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.

2.1.4.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（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. 2-41 及び表 2.7.4. 2-13 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で 11.3%（157/1394 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 6.1%（85/1394 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）［2.2%（31/1394 名）］、精神病性障害［1.4%（19/1394 名）］、アカシジア［0.7%（10/1394 名）］及び嘔吐［0.4%（5/1394 名）］などであった。

表 2.7.4. 2-41　投与中止に至った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 TEAE leading to discontinuation	157 (11.3)
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)
好中球減少症	1 (<0.1)
眼障害	1 (<0.1)
白内障	1 (<0.1)
胃腸障害	10 (0.7)
嘔吐	5 (0.4)
悪心	3 (0.2)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
腹痛	1 (<0.1)
上腹部痛	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.4)
疲労	2 (0.1)
薬効欠如	1 (<0.1)
心突然死	1 (<0.1)
治療効果遅延	1 (<0.1)
免疫系障害	1 (<0.1)
過敏症	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	1 (<0.1)
Ｃ型肝炎	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.2)
過量投与	2 (0.1)
偶発的過量投与	1 (<0.1)
臨床検査	10 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (<0.1)
血圧上昇	1 (<0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)
肝機能検査異常	1 (<0.1)
好中球数減少	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	4 (0.3)
高血糖	1 (<0.1)
低血糖	1 (<0.1)
低ナトリウム血症	1 (<0.1)
食欲減退	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.4)
筋骨格硬直	2 (0.1)
筋力低下	1 (<0.1)
横紋筋融解症	1 (<0.1)
斜頚	1 (<0.1)
神経系障害	24 (1.7)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
アカシジア	10 (0.7)
傾眠	2 (0.1)
振戦	2 (0.1)
脳血管発作	1 (<0.1)
浮動性めまい	1 (<0.1)
ジストニア	1 (<0.1)
頭痛	1 (<0.1)
片頭痛	1 (<0.1)
パーキンソニズム	1 (<0.1)
坐骨神経痛	1 (<0.1)
鎮静	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	89 (6.4)
統合失調症	31 (2.2)
精神病性障害	19 (1.4)
不安	4 (0.3)
統合失調感情障害	4 (0.3)
自殺念慮	4 (0.3)
激越	3 (0.2)
攻撃性	2 (0.1)
うつ病	2 (0.1)
薬物乱用	2 (0.1)
不眠症	2 (0.1)
妄想症	2 (0.1)
自殺企図	2 (0.1)
自殺行為	2 (0.1)
急性精神病	1 (<0.1)
自殺既遂	1 (<0.1)
錯乱状態	1 (<0.1)
幻聴	1 (<0.1)
敵意	1 (<0.1)
リビドー減退	1 (<0.1)
気分動揺	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	1 (<0.1)
睡眠障害	1 (<0.1)
ストレス	1 (<0.1)
精神的機能代償不全	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	3 (0.2)
勃起不全	2 (0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1394
乳汁漏出症	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1)
発疹	1 (<0.1)
社会環境	1 (<0.1)
身体的暴行	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: P2E-G174, P3E-G231, LTSE-G237, SWTE-G290, MTN-G238
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- 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.

2.1.4.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（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. 2-42 及び表 2.7.4. 2-15 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 20.1%（62/309 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 9.4%（29/309 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）［7.8%（24/309 名）］、精神病性障害［2.6%（8/309 名）］、アカシジア［1.6%（5/309 名）］及び嘔吐［1.0%（3/309 名）］などであった。

その他、妊娠（有害事象）により P3E-G229 試験の 1 名が投与を中止した（2.7.4.5.4 項参照）。

表 2.7.4. 2-42 投与中止に至った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 TEAE leading to discontinuation	62 (20.1)
心臓障害	3 (1.0)
狭心症	1 (0.3)
左脚ブロック	1 (0.3)
心嚢液貯留	1 (0.3)
胃腸障害	3 (1.0)
嘔吐	3 (1.0)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=309
肝胆道系障害	1 (0.3)
黄疸	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)
感染性肝炎	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
熱傷	1 (0.3)
臨床検査	4 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)
尿中血陽性	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)
神経系障害	9 (2.9)
アカシジア	5 (1.6)
脳血管発作	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)
ジストニア	1 (0.3)
遅発性ジスキネジア	1 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)
妊娠	1 (0.3)
精神障害	39 (12.6)
統合失調症	24 (7.8)
精神病性障害	8 (2.6)
激越	1 (0.3)
妄想	1 (0.3)
うつ病	1 (0.3)
幻覚	1 (0.3)
故意の自傷行為	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.3)
疑い深さ	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=309

- 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.
- 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.

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析として、表 2.7.4. 2-44 に示すように抗精神病薬で注目すべき有害事象を定義し、これらの発現割合を国内短期、国内長期、海外短期、海外長期の試験グループ（表 2.7.4. 2-43）ごとに集計した。評価対象とする短期試験グループとしては国内では国内短期（プラセボ対照群あり）及び国内短期（プラセボ対照群なし）を併合し、海外では海外短期（プラセボ対照群あり）を選択した。長期試験グループとしては国内では国内長期（非盲検、6 ヵ月）及び国内長期（非盲検、1 年以上）を併合し、海外では二重盲検で対照薬との比較が可能な海外長期（二重盲検、1 年以上）を選択した。注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4. 2-44 に示した。

臨床試験では、有害事象の発現状況（発現割合、重症度、初回発現時期、持続期間）を集計した。製造販売後データは、有害事象名（MedDRA version 21.1）ごとの報告割合を集計した。

表 2.7.4. 2-43　「注目すべき有害事象」の安全性評価の試験グループ

試験グループ	試験略号	「注目すべき有害事象」以外の試験グループ
国内短期	P2-J001 試験、P3-J002 試験、P3-J056 試験、P3-J066 試験併合	国内短期（プラセボ対照群あり）及び国内短期（プラセボ対照群なし）併合
国内長期	P2E-J036 試験、LTS-J048 試験、P3E-J057 試験、P3E-J067 試験併合	国内長期（非盲検、6 ヵ月）及び国内長期（非盲検、1 年以上）併合
海外短期	P3-G229 試験、P3-G231 試験、P3-G233 試験、P2-G006 試験、P2-G049 試験、P2-G196 試験併合	海外短期（プラセボ対照群あり）
海外長期	P3E-G234 試験、LTS-G237 試験併合	海外長期（二重盲検、1 年以上）

表 2.7.4. 2-44　注目すべき有害事象の定義

カテゴリ	有害事象の定義
錐体外路症状関連	MedDRA SMQ「錐体外路症候群（広域）」
悪性症候群関連	MedDRA SMQ「悪性症候群（広域）」
顆粒球関連	無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症
鎮静関連*	鎮静、傾眠、過眠症、疲労、意識レベルの低下、昏迷、昏睡、鎮静合併症
心臓障害関連	急性心筋梗塞、心筋梗塞、房室ブロック、脚ブロック、不安定狭心症、急性心不全、肺水腫
血栓症関連	MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓」＋MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓」＋MedDRA SMQ「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」
突然死関連	転帰が死亡の事象のうち、死因が心臓関連又は不明の事象
耐糖能異常関連	MedDRA SMQ「高血糖/糖尿病の発症（広域）」
糖尿病性昏睡関連**	上記「耐糖能異常関連」のうち以下の事象 アシドーシス、意識変容状態、昏睡、意識レベルの低下、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、意識消失、代謝性アシドーシス、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、高浸透圧性高血糖状態、高血糖性意識消失
脂質代謝異常関連	MedDRA SMQ「脂質異常症（広域）」
体重増加関連	体重増加、ボディ・マス・インデックス増加、食欲障害、気晴らし食い、体脂肪異常、中心性肥満、摂食障害、摂食障害症状、脂肪組織増加、食物渇望、食物のためこみ、空腹、過食、食欲亢進、代謝障害、代謝症候群、肥満、過体重、ウエスト周囲径増加、体重管理、体重変動、体重減少不良
血中プロラクチン値増加関連	血中プロラクチン増加、血中プロラクチンン異常、乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、勃起不全、乳汁漏出無月経症候群、高プロラクチン血症、希発月経、無オルガズム症、女性性機能不全、リビドー減退、性欲障害、リビドー消失、男性性機能不全、オルガズム異常、オルガズム感減少、性機能不全、乳房分泌、乳房痛、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、血中プロラクチン、乳房圧痛、乳房腫大、不規則月経、不正子宮出血、射精障害
精神障害関連	MedDRA SOC「精神障害」＋疾患進行
自殺関連	MedDRA SMQ「自殺/自傷」
敵意・攻撃性関連	MedDRA SMQ「敵意/攻撃性（狭域）」及び FDA Talk Paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, [issued 3/22/2004])に記載されている事象（PT：不安、パニック発作、不眠症、アカシジア）
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連	MedDRA SMQ「トルサード　ド　ポアント/QT 延長（広域）」＋痙攣発作

*：「鎮静合併症」は海外製造販売後情報の集計（MedDRA Version 21.1）にのみ使用した。
**：「高浸透圧性高血糖状態」は臨床試験の集計のみ（MedDRA Version 19.1）、「高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群」は海外製造販売後情報の集計（MedDRA Version 21.1）にのみ使用した。

2.1.5.1 錐体外路症状関連

2.1.5.1.1 国内試験

2.1.5.1.1.1 国内短期

国内短期での錐体外路症状関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-45 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-01-11-02～Table 02-01-11-06 に示した。

錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 8.5%（44/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 17.1%（12/70 名）、40 mg/日群で 13.9%（83/596 名）、80 mg/日群で 26.3%（91/346 名）であった。20 mg/日群ではプラセボ群と比べて高く、40 mg/日群ではプラセボ群と比べてやや高く、80 mg/日群ではプラセボ群及び 40 mg/日群と比べて高く、20 mg/日群と比べてやや高かった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 29.2%（19/65 名）で、ルラシドン群合計での発現割合［18.4%（186/1012 名）］はリスペリドン群より低かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 7 名（40 mg/日群 4 名、80 mg/日群 3 名）に、ジスキネジアが 40 mg/日群の 1 名に、落ち着きのなさが 80 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

錐体外路症状関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象はアカシジアが 8 名（40 mg/日群 3 名、80 mg/日群 5 名）に、錐体外路障害が 2 名（40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 1 名）に、ジスキネジア及び筋固縮が 40 mg/日群の各 1 名に、落ち着きのなさ及び振戦が 80 mg/日群の各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-45 錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
錐体外路症状関連の TEAE 全体	44 (8.5)	12 (17.1)	83 (13.9)	91 (26.3)	186 (18.4)	19 (29.2)
アカシジア	14 (2.7)	3 (4.3)	39 (6.5)	41 (11.8)	83 (8.2)	9 (13.8)
振戦	14 (2.7)	3 (4.3)	16 (2.7)	24 (6.9)	43 (4.2)	5 (7.7)
ジストニア	3 (0.6)	3 (4.3)	7 (1.2)	13 (3.8)	23 (2.3)	3 (4.6)
筋固縮	4 (0.8)	0	12 (2.0)	9 (2.6)	21 (2.1)	4 (6.2)
錐体外路障害	0	0	7 (1.2)	8 (2.3)	15 (1.5)	0
ジスキネジア	5 (1.0)	2 (2.9)	4 (0.7)	8 (2.3)	14 (1.4)	2 (3.1)
運動緩慢	3 (0.6)	0	6 (1.0)	5 (1.4)	11 (1.1)	3 (4.6)
歩行障害	0	2 (2.9)	4 (0.7)	4 (1.2)	10 (1.0)	1 (1.5)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (1.4)	2 (0.3)	6 (1.7)	9 (0.9)	0
パーキンソニズム	4 (0.8)	1 (1.4)	0	3 (0.9)	4 (0.4)	0
眼球回転発作	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
筋痙縮	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
筋緊張	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
パーキンソン歩行	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
食道ジスキネジア	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
発声障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
筋緊張亢進	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
舌突出	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
精神運動亢進	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
遅発性ジスキネジア	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
眼瞼痙攣	1 (0.2)	0	0	0	0	0
よだれ	1 (0.2)	0	0	0	0	0
斜頸	1 (0.2)	0	0	0	0	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.1.1.2　国内長期

国内長期での錐体外路症状関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-46 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-01-12-02～Table 02-01-12-06 に示した。

錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 18.4%（157/853 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はジスキネジア及びジストニアが各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

錐体外路症状関連の重篤な有害事象は落ち着きのなさが 1 名にみられ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は振戦が 4 名に、アカシジア及びジスキネジアが各 2 名に、運動緩慢、ジストニア、歩行障害、筋固縮、精神運動亢進、落ち着きのなさ及び遅発性ジスキネジアが各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-46　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
錐体外路症状関連の TEAE 全体	82 (14.3)	75 (26.7)	157 (18.4)
アカシジア	48 (8.4)	31 (11.0)	79 (9.3)
振戦	12 (2.1)	22 (7.8)	34 (4.0)
ジスキネジア	10 (1.7)	11 (3.9)	21 (2.5)

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
運動緩慢	3 (0.5)	9 (3.2)	12 (1.4)
ジストニア	6 (1.0)	6 (2.1)	12 (1.4)
歩行障害	2 (0.3)	7 (2.5)	9 (1.1)
筋固縮	2 (0.3)	7 (2.5)	9 (1.1)
筋骨格硬直	6 (1.0)	2 (0.7)	8 (0.9)
錐体外路障害	1 (0.2)	6 (2.1)	7 (0.8)
パーキンソニズム	7 (1.2)	0	7 (0.8)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	4 (1.4)	5 (0.6)
筋痙縮	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.4)
運動低下	0	2 (0.7)	2 (0.2)
パーキンソン歩行	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
よだれ	1 (0.2)	0	1 (0.1)
メージ症候群	0	1 (0.4)	1 (0.1)
眼球回転発作	1 (0.2)	0	1 (0.1)
精神運動亢進	0	1 (0.4)	1 (0.1)
遅発性ジスキネジア	1 (0.2)	0	1 (0.1)
口下顎ジストニア	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.1.2 海外試験

2.1.5.1.2.1 海外短期

海外短期での錐体外路症状関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-47 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-01-13-02～Table 02-01-13-06 に示した。

錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 12.7%（73/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 11.3%（8/71 名）、40 mg/日群で 26.9%（97/360 名）、80 mg/日群で 25.8%（105/407 名）、120 mg/日群で 41.6%（121/291 名）、160 mg/日群で 22.3%（27/121 名）であり、20 mg/日群ではプラセボ群と同程度で、40～160 mg/日群ではプラセボ群と比べて高く、120 mg/日群では 40、80 及び 160 mg/日群と比べて高かった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール群で 61.1%（44/72 名）、オランザピン群で 25.4%（31/122 名）、クエチアピン群で 9.2%（11/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 28.6%（358/1250 名）でハロペリドール群より低く、オランザピン群とは同程度であり、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 13 名（40 mg/日群 3 名、80 mg/日群 3 名、120 mg/日群 7 名）に、ジストニアが 4 名（80 及び 120 mg/日群で各 2 名）に、パーキンソニズムが 120 mg/日群の 2 名に、口下顎ジストニアが 2 名（40 及び 120 mg/日群で各 1 名）に、落ち着きのなさ及び錐体外路障害が 120 mg/日群の各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

錐体外路症状関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象はアカシジアが 20 名（40 mg/日群 5 名、80 mg/日群 7 名、120 mg/日群 7 名、160 mg/日群 1 名）に、ジストニアが 7 名（80 mg/日群 4 名、120 mg/日群 3 名）に、ジスキネジアが 2 名（80 及び 160 mg/日群で各 1 名）に、パーキンソニズムが 80 mg/日群の 1 名に、錐体外路障害及び落ち着きのなさが 120 mg/日群の各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-47　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
錐体外路症状関連の TEAE 全体	73 (12.7)	8 (11.3)	97 (26.9)	105 (25.8)	121 (41.6)	27 (22.3)	358 (28.6)
アカシジア	16 (2.8)	4 (5.6)	41 (11.4)	52 (12.8)	64 (22.0)	9 (7.4)	170 (13.6)
パーキンソニズム	2 (0.3)	0	19 (5.3)	12 (2.9)	25 (8.6)	8 (6.6)	64 (5.1)
ジストニア	3 (0.5)	0	12 (3.3)	15 (3.7)	11 (3.8)	2 (1.7)	40 (3.2)
振戦	10 (1.7)	1 (1.4)	10 (2.8)	8 (2.0)	15 (5.2)	4 (3.3)	38 (3.0)
筋骨格硬直	14 (2.4)	0	11 (3.1)	14 (3.4)	10 (3.4)	2 (1.7)	37 (3.0)
落ち着きのなさ	7 (1.2)	1 (1.4)	14 (3.9)	6 (1.5)	8 (2.7)	2 (1.7)	31 (2.5)
ジスキネジア	8 (1.4)	2 (2.8)	7 (1.9)	6 (1.5)	4 (1.4)	2 (1.7)	21 (1.7)
錐体外路障害	7 (1.2)	3 (4.2)	6 (1.7)	8 (2.0)	3 (1.0)	0	20 (1.6)
筋痙縮	7 (1.2)	1 (1.4)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.8)	10 (0.8)
よだれ	2 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.8)	8 (0.6)
筋固縮	3 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.4)	1 (0.8)	8 (0.6)
斜頚	1 (0.2)	0	0	0	4 (1.4)	2 (1.7)	6 (0.5)
口下顎ジストニア	0	0	2 (0.6)	0	4 (1.4)	0	6 (0.5)
歯車様固縮	1 (0.2)	0	2 (0.6)	0	3 (1.0)	0	5 (0.4)
歩行障害	1 (0.2)	0	3 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	5 (0.4)
筋緊張	3 (0.5)	0	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0	5 (0.4)
運動緩慢	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.7)	0	3 (0.2)
眼球回転発作	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)
筋攣縮	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
運動低下	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
精神運動亢進	3 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
遅発性ジスキネジア	3 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
舌痙攣	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
開口障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
チック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
錐体外路症状関連の TEAE 全体	44 (61.1)	31 (25.4)	11 (9.2)
アカシジア	14 (19.4)	9 (7.4)	2 (1.7)
パーキンソニズム	0	7 (5.7)	4 (3.4)
ジストニア	9 (12.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
振戦	5 (6.9)	7 (5.7)	1 (0.8)
筋骨格硬直	4 (5.6)	3 (2.5)	0
落ち着きのなさ	3 (4.2)	4 (3.3)	0
ジスキネジア	3 (4.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
錐体外路障害	13 (18.1)	0	0
筋痙縮	0	1 (0.8)	2 (1.7)
よだれ	1 (1.4)	0	0
筋固縮	0	1 (0.8)	0
斜頚	0	0	0
口下顎ジストニア	3 (4.2)	1 (0.8)	0
歯車様固縮	0	0	1 (0.8)
歩行障害	0	0	0
筋緊張	0	1 (0.8)	0
運動緩慢	0	0	0
眼球回転発作	1 (1.4)	1 (0.8)	0
筋攣縮	0	0	0
運動低下	1 (1.4)	0	0
精神運動亢進	0	0	0
遅発性ジスキネジア	0	2 (1.6)	0
舌痙攣	0	0	0
開口障害	0	0	0
チック	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.1.2.2 海外長期

海外長期での錐体外路症状関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-48 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-01-14-02～Table 02-01-14-06 に示した。

錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 26.4%（165/624 名）、リスペリドン群で 24.6%（49/199 名）、クエチアピン群で 10.6%（9/85 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群と同程度で、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 4 名に、パーキンソニズム及びジストニアが各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、錐体外路症状関連の重篤な有害事象はパーキンソニズムが 2 名に、アカシジア、ジストニア、眼球回転発作、振戦及び筋緊張が各 1 名にみられた。このうち振戦以外の事象は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はアカシジアが 6 名に、ジストニアが 2 名に、パーキンソニズム、ジスキネジア、斜頚及び開口障害が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-48　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
錐体外路症状関連の TEAE 全体	165 (26.4)	49 (24.6)	9 (10.6)
アカシジア	85 (13.6)	16 (8.0)	2 (2.4)
パーキンソニズム	36 (5.8)	11 (5.5)	0
ジストニア	21 (3.4)	13 (6.5)	1 (1.2)
振戦	19 (3.0)	6 (3.0)	1 (1.2)
落ち着きのなさ	11 (1.8)	3 (1.5)	2 (2.4)
ジスキネジア	9 (1.4)	5 (2.5)	0
筋骨格硬直	8 (1.3)	3 (1.5)	0
よだれ	5 (0.8)	1 (0.5)	0
筋痙縮	5 (0.8)	2 (1.0)	2 (2.4)
口下顎ジストニア	5 (0.8)	2 (1.0)	0
遅発性ジスキネジア	4 (0.6)	0	0
運動緩慢	3 (0.5)	2 (1.0)	0
筋固縮	3 (0.5)	2 (1.0)	0
開口障害	2 (0.3)	0	0
筋緊張	2 (0.3)	2 (1.0)	0
歯車様固縮	1 (0.2)	1 (0.5)	0
歩行障害	1 (0.2)	0	0
運動低下	1 (0.2)	0	0
眼球回転発作	1 (0.2)	0	0
斜頚	1 (0.2)	0	0
パーキンソン歩行	1 (0.2)	0	0
顔面痙攣	1 (0.2)	0	0
チック	0	0	1 (1.2)

- 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.1.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での錐体外路症状関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-49 に示した。報告割合が高かった事象は順に、アカシジア（報告割合 182.80）、落ち着きのなさ（報告割合 100.17）、振戦（報告割合 91.40）であった。重篤報告の多かった事象は順に、アカシジア（報告割合 7.55、37 件）、眼球回転発作（報告割合 5.10、25 件）、ジストニア（報告割合 4.49、22 件）であった。

表 2.7.4. 2-49　錐体外路症状関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
アカシジア	37	7.55	859	175.25	896	182.80
落ち着きのなさ	8	1.63	483	98.54	491	100.17
振戦	15	3.06	433	88.34	448	91.40
遅発性ジスキネジア	20	4.08	392	79.97	412	84.05
ジスキネジア	16	3.26	343	69.98	359	73.24
錐体外路障害	9	1.84	210	42.84	219	44.68
ジストニア	22	4.49	185	37.74	207	42.23
筋痙縮	6	1.22	156	31.83	162	33.05
筋骨格硬直	8	1.63	152	31.01	160	32.64
筋攣縮	5	1.02	118	24.07	123	25.09
歩行障害	5	1.02	75	15.30	80	16.32
筋固縮	4	0.82	62	12.65	66	13.47
開口障害	5	1.02	60	12.24	65	13.26
筋緊張	0	0.00	64	13.06	64	13.06
運動障害	2	0.41	60	12.24	62	12.65
パーキンソニズム	3	0.61	52	10.61	55	11.22
口下顎ジストニア	4	0.82	50	10.20	54	11.02
精神運動亢進	3	0.61	45	9.18	48	9.79
よだれ	3	0.61	39	7.96	42	8.57
チック	0	0.00	33	6.73	33	6.73
眼球回転発作	25	5.10	4	0.82	29	5.92
眼瞼痙攣	1	0.20	25	5.10	26	5.30
斜頸	2	0.41	17	3.47	19	3.88
運動低下	0	0.00	17	3.47	17	3.47
歯車様固縮	3	0.61	14	2.86	17	3.47
歩行不能	8	1.63	9	1.84	17	3.47
表情減少	2	0.41	11	2.24	13	2.65
発声障害	1	0.20	11	2.24	12	2.45
精神緩慢	0	0.00	11	2.24	11	2.24
顔面痙攣	0	0.00	9	1.84	9	1.84
パーキンソン病	6	1.22	2	0.41	8	1.63

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
運動機能障害	1	0.20	7	1.43	8	1.63
舌痙攣	1	0.20	6	1.22	7	1.43
無動	2	0.41	5	1.02	7	1.43
しかめ面	0	0.00	6	1.22	6	1.22
運動緩慢	0	0.00	5	1.02	5	1.02
舌突出	1	0.20	4	0.82	5	1.02
不随意性筋収縮	0	0.00	5	1.02	5	1.02
喉頭痙攣	2	0.41	2	0.41	4	0.82
姿勢異常	0	0.00	4	0.82	4	0.82
兎の口症候群	0	0.00	4	0.82	4	0.82
運動性低下	1	0.20	2	0.41	3	0.61
パーキンソン歩行	0	0.00	2	0.41	2	0.41
筋痙直	0	0.00	2	0.41	2	0.41
すくみ現象	0	0.00	1	0.20	1	0.20
パーキンソン病安静時振戦	0	0.00	1	0.20	1	0.20
安静時振戦	0	0.00	1	0.20	1	0.20
弓なり緊張	1	0.20	0	0.00	1	0.20
口腔咽頭痙攣	0	0.00	1	0.20	1	0.20
書痙	0	0.00	1	0.20	1	0.20
新生児振戦	1	0.20	0	0.00	1	0.20
側反弓	1	0.20	0	0.00	1	0.20
動作時振戦	0	0.00	1	0.20	1	0.20
微細運動機能障害	1	0.20	0	0.00	1	0.20
舞踏病	1	0.20	0	0.00	1	0.20
錐体外路症状関連の有害事象の合計	236	48.15	4061	828.51	4297	876.66

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.2　悪性症候群関連

2.1.5.2.1　国内試験

2.1.5.2.1.1　国内短期

国内短期での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-50 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-02-11-02～Table 02-02-11-06 に示した。

悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 9.8%（51/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 18.6%（13/70 名）、40 mg/日群で 11.4%（68/596 名）、80 mg/日群で 19.7%（68/346 名）であった。40 mg/日群ではプラセボ群と同程度であり、20 及び 80 mg/日群ではプラセボ群と比べて高かった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 23.1%（15/65 名）で、ルラシドン群合計での発現割合［14.7%（149/1012 名）］はリスペリドン群より低かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はジスキネジア及びカタトニーが 40 mg/日群の各 1 名に、悪性症候群が 20 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、悪性症候群関連の重篤な有害事象は悪性症候群が 20 mg/日群の 1 名にみられ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は錐体外路障害が 2 名（40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 1 名）に、カタトニー、ジスキネジア及び筋固縮が 40 mg/日群の各 1 名に、振戦が 80 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-50　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
悪性症候群関連の TEAE 全体	51 (9.8)	13 (18.6)	68 (11.4)	68 (19.7)	149 (14.7)	15 (23.1)
振戦	14 (2.7)	3 (4.3)	16 (2.7)	24 (6.9)	43 (4.2)	5 (7.7)
ジストニア	3 (0.6)	3 (4.3)	7 (1.2)	13 (3.8)	23 (2.3)	3 (4.6)
筋固縮	4 (0.8)	0	12 (2.0)	9 (2.6)	21 (2.1)	4 (6.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1.7)	3 (4.3)	9 (1.5)	4 (1.2)	16 (1.6)	0
発熱	6 (1.2)	2 (2.9)	8 (1.3)	6 (1.7)	16 (1.6)	1 (1.5)
錐体外路障害	0	0	7 (1.2)	8 (2.3)	15 (1.5)	0
ジスキネジア	5 (1.0)	2 (2.9)	4 (0.7)	8 (2.3)	14 (1.4)	2 (3.1)
高血圧	7 (1.4)	0	5 (0.8)	2 (0.6)	7 (0.7)	0
多汗症	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)	1 (1.5)
パーキンソニズム	4 (0.8)	1 (1.4)	0	3 (0.9)	4 (0.4)	0
血圧低下	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	1 (1.5)
眼球回転発作	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
白血球数増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
カタトニー	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
譫妄	0	1 (1.4)	0	0	1 (<0.1)	0
筋緊張亢進	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
低血圧	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
悪性症候群	0	1 (1.4)	0	0	1 (<0.1)	1 (1.5)
頻脈	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (1.5)
横紋筋融解症	2 (0.4)	0	0	0	0	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.2.1.2　国内長期

国内長期での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-51 に示した。また、重

症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-02-12-02～Table 02-02-12-06 に示した。

悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 14.9%（127/853 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はジスキネジア、ジストニア、高血圧及びミオグロビン尿が各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目がやや多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

悪性症候群関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は振戦が 4 名に、ジスキネジアが 2 名に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、錯乱状態、ジストニア、高血圧、意識消失及び筋固縮が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-51　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
悪性症候群関連の TEAE 全体	50 (8.7)	77 (27.4)	127 (14.9)
振戦	12 (2.1)	22 (7.8)	34 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.7)	19 (6.8)	23 (2.7)
ジスキネジア	10 (1.7)	11 (3.9)	21 (2.5)
発熱	2 (0.3)	12 (4.3)	14 (1.6)
ジストニア	6 (1.0)	6 (2.1)	12 (1.4)
高血圧	8 (1.4)	2 (0.7)	10 (1.2)
筋固縮	2 (0.3)	7 (2.5)	9 (1.1)
錐体外路障害	1 (0.2)	6 (2.1)	7 (0.8)
パーキンソニズム	7 (1.2)	0	7 (0.8)
血圧上昇	1 (0.2)	5 (1.8)	6 (0.7)
白血球数増加	0	5 (1.8)	5 (0.6)
頻脈	0	4 (1.4)	4 (0.5)
多汗症	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.4)
低血圧	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.4)
意識消失	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
意識変容状態	0	1 (0.4)	1 (0.1)
血圧低下	1 (0.2)	0	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.2)	0	1 (0.1)
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.1)
意識レベルの低下	0	1 (0.4)	1 (0.1)
ミオグロビン尿	0	1 (0.4)	1 (0.1)
眼球回転発作	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.2.2 海外試験

2.1.5.2.2.1 海外短期

海外短期での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-52 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-02-13-02～Table 02-02-13-06 に示した。

悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 10.9%（63/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 11.3%（8/71 名）、40 mg/日群で 19.2%（69/360 名）、80 mg/日群で 17.2%（70/407 名）、120 mg/日群で 26.1%（76/291 名）、160 mg/日群で 16.5%（20/121 名）であり、20 mg/日群ではプラセボ群と同程度で、40～160 mg/日群ではプラセボ群と比べて高く、120 mg/日群では 40、80 及び 160 mg/日群と比べて高かった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール群で 43.1%（31/72 名）、オランザピン群で 24.6%（30/122 名）、クエチアピン群で 10.9%（13/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 19.4%（243/1250 名）でハロペリドール群より低く、オランザピン群よりやや低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はジストニアが 4 名（80 及び 120 mg/日群で各 2 名）に、パーキンソニズムが 120 mg/日群の 2 名に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 名（40 及び 120 mg/日群で各 1 名）に、錐体外路障害及び横紋筋融解症が 120 mg/日群の各 1 名にみられた。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、悪性症候群関連の重篤な有害事象は不安定高血圧が 160 mg/日群の 1 名にみられ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はジストニアが 7 名（80 mg/日群 4 名、120 mg/日群 3 名）に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 4 名（40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 1 名、120 mg/日群 2 名）に、ジスキネジアが 2 名（80 及び 160 mg/日群で各 1 名）に、多汗症、低血圧及びパーキンソニズムが 80 mg/日群の各 1 名に、錐体外路障害、錯乱状態及び横紋筋融解症が 120 mg/日群の各 1 名に、高血圧が 160 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-52 悪性症候群関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
悪性症候群関連の TEAE 全体	63 (10.9)	8 (11.3)	69 (19.2)	70 (17.2)	76 (26.1)	20 (16.5)	243 (19.4)
パーキンソニズム	2 (0.3)	0	19 (5.3)	12 (2.9)	25 (8.6)	8 (6.6)	64 (5.1)
ジストニア	3 (0.5)	0	12 (3.3)	15 (3.7)	11 (3.8)	2 (1.7)	40 (3.2)
振戦	10 (1.7)	1 (1.4)	10 (2.8)	8 (2.0)	15 (5.2)	4 (3.3)	38 (3.0)
ジスキネジア	8 (1.4)	2 (2.8)	7 (1.9)	6 (1.5)	4 (1.4)	2 (1.7)	21 (1.7)
錐体外路障害	7 (1.2)	3 (4.2)	6 (1.7)	8 (2.0)	3 (1.0)	0	20 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.2)	1 (1.4)	3 (0.8)	6 (1.5)	7 (2.4)	1 (0.8)	18 (1.4)
頻脈	6 (1.0)	0	4 (1.1)	3 (0.7)	8 (2.7)	0	15 (1.2)
高血圧	5 (0.9)	0	3 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.3)	4 (3.3)	11 (0.9)
多汗症	0	1 (1.4)	1 (0.3)	4 (1.0)	2 (0.7)	0	8 (0.6)
低血圧	1 (0.2)	0	1 (0.3)	3 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.8)	8 (0.6)
筋固縮	3 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.4)	1 (0.8)	8 (0.6)
血圧上昇	2 (0.3)	0	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.7)	0	7 (0.6)
発熱	9 (1.6)	0	4 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	7 (0.6)
心拍数増加	3 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	5 (0.4)
体温上昇	1 (0.2)	1 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	4 (0.3)
錯乱状態	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
眼球回転発作	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)
白血球数増加	1 (0.2)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.2)
血圧低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
カタトニー	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (<0.1)
譫妄	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
白血球増加症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
不安定高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
悪性症候群関連の TEAE 全体	31 (43.1)	30 (24.6)	13 (10.9)
パーキンソニズム	0	7 (5.7)	4 (3.4)
ジストニア	9 (12.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
振戦	5 (6.9)	7 (5.7)	1 (0.8)
ジスキネジア	3 (4.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
錐体外路障害	13 (18.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.8)	0
頻脈	0	6 (4.9)	4 (3.4)
高血圧	0	3 (2.5)	0
多汗症	0	0	1 (0.8)
低血圧	0	0	0
筋固縮	0	1 (0.8)	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
血圧上昇	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.7)
発熱	1 (1.4)	2 (1.6)	0
心拍数増加	1 (1.4)	0	3 (2.5)
体温上昇	0	0	0
錯乱状態	0	0	0
眼球回転発作	1 (1.4)	1 (0.8)	0
白血球数増加	1 (1.4)	0	0
血圧低下	0	0	0
カタトニー	0	0	0
譫妄	0	0	0
白血球増加症	0	0	0
横紋筋融解症	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.2.2.2 海外長期

海外長期での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-53 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-02-14-02～Table 02-02-14-06 に示した。

悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 16.5%（103/624 名）、リスペリドン群で 22.1%（44/199 名）、クエチアピン群で 7.1%（6/85 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群より低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はパーキンソニズム、ジストニア、頻脈、錯乱状態、心拍数増加及び意識消失が各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目がやや多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、悪性症候群関連の重篤な有害事象はパーキンソニズムが 2 名に、ジストニア、意識消失、眼球回転発作及び振戦が各 1 名にみられた。このうちパーキンソニズム、ジストニア及び眼球回転発作は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はジストニアが 2 名に、パーキンソニズム、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びジスキネジアが各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-53　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
悪性症候群関連の TEAE 全体	103 (16.5)	44 (22.1)	6 (7.1)
パーキンソニズム	36 (5.8)	11 (5.5)	0
ジストニア	21 (3.4)	13 (6.5)	1 (1.2)
振戦	19 (3.0)	6 (3.0)	1 (1.2)
ジスキネジア	9 (1.4)	5 (2.5)	0
高血圧	8 (1.3)	3 (1.5)	3 (3.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.2)
発熱	4 (0.6)	2 (1.0)	1 (1.2)
頻脈	4 (0.6)	2 (1.0)	2 (2.4)
多汗症	3 (0.5)	1 (0.5)	0
筋固縮	3 (0.5)	2 (1.0)	0
錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.5)	0
心拍数増加	2 (0.3)	2 (1.0)	0
血圧上昇	1 (0.2)	3 (1.5)	0
譫妄	1 (0.2)	0	0
低血圧	1 (0.2)	0	0
意識消失	1 (0.2)	0	0
眼球回転発作	1 (0.2)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.2.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での悪性症候群関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-54 に示した。報告割合が高かった事象は順に、振戦（報告割合 91.40）、ジスキネジア（報告割合 73.24）、錐体外路障害（報告割合 44.68）であった。重篤報告の多かった事象は順に、悪性症候群（報告割合 11.02、54 件）、意識消失（報告割合 7.14、35 件）、眼球回転発作（報告割合 5.10、25 件）であった。

表 2.7.4. 2-54　悪性症候群関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
振戦	15	3.06	433	88.34	448	91.40
ジスキネジア	16	3.26	343	69.98	359	73.24
錐体外路障害	9	1.84	210	42.84	219	44.68
ジストニア	22	4.49	185	37.74	207	42.23

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
多汗症	5	1.02	133	27.13	138	28.15
錯乱状態	15	3.06	109	22.24	124	25.30
筋固縮	4	0.82	62	12.65	66	13.47
血圧上昇	11	2.24	52	10.61	63	12.85
発熱	4	0.82	55	11.22	59	12.04
悪性症候群	54	11.02	3	0.61	57	11.63
パーキンソニズム	3	0.61	52	10.61	55	11.22
高血圧	8	1.63	44	8.98	52	10.61
心拍数増加	1	0.20	46	9.38	47	9.59
頻脈	6	1.22	36	7.34	42	8.57
低血圧	10	2.04	30	6.12	40	8.16
意識消失	35	7.14	2	0.41	37	7.55
眼球回転発作	25	5.10	4	0.82	29	5.92
血圧低下	5	1.02	20	4.08	25	5.10
失見当識	3	0.61	21	4.28	24	4.90
体温上昇	1	0.20	21	4.28	22	4.49
カタトニー	14	2.86	7	1.43	21	4.28
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	2.45	8	1.63	20	4.08
セロトニン症候群	17	3.47	0	0.00	17	3.47
白血球数増加	0	0.00	16	3.26	16	3.26
血圧異常	0	0.00	10	2.04	10	2.04
刺激無反応	5	1.02	5	1.02	10	2.04
ミオクローヌス	1	0.20	8	1.63	9	1.84
横紋筋融解症	9	1.84	0	0.00	9	1.84
昏睡	9	1.84	0	0.00	9	1.84
パーキンソン病	6	1.22	2	0.41	8	1.63
意識変容状態	7	1.43	1	0.20	8	1.63
譫妄	3	0.61	4	0.82	7	1.43
心拍数異常	2	0.41	3	0.61	5	1.02
血圧変動	1	0.20	3	0.61	4	0.82
意識レベルの低下	3	0.61	0	0.00	3	0.61
白血球増加症	0	0.00	2	0.41	2	0.41
すくみ現象	0	0.00	1	0.20	1	0.20
パーキンソン病安静時振戦	0	0.00	1	0.20	1	0.20
安静時振戦	0	0.00	1	0.20	1	0.20
意識変動	1	0.20	0	0.00	1	0.20
弓なり緊張	1	0.20	0	0.00	1	0.20
昏迷	0	0.00	1	0.20	1	0.20
自律神経失調	1	0.20	0	0.00	1	0.20
悪性症候群関連の有害事象の合計	344	70.18	1934	394.57	2278	464.75

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.3　顆粒球関連

2.1.5.3.1　国内試験

2.1.5.3.1.1　国内短期

国内短期（プラセボ対照群あり）及び国内短期（プラセボ対照群なし）では、無顆粒球症を含め顆粒球関連の有害事象は発現しなかった（Table 01-01-02 及び Table 01-01-01）。

2.1.5.3.1.2　国内長期

国内長期（非盲検、6 ヵ月）及び国内長期（非盲検、1 年以上）では、無顆粒球症を含め顆粒球関連の有害事象は発現しなかった（Table 01-01-03 及び Table 01-01-04）。

2.1.5.3.2　海外試験

2.1.5.3.2.1　海外短期

海外短期（プラセボ対照群あり）では好中球減少症及び白血球減少症がオランザピン群に各 1 名みられ、いずれも軽度で非重篤であった。無顆粒球症の発現はなかった（Table 01-01-05）。

2.1.5.3.2.2　海外長期

海外長期（二重盲検、1 年以上）では好中球減少症及び白血球減少症がルラシドン群に各 1 名みられ、いずれも中等度で非重篤であった。軽度で非重篤の白血球減少症がクエチアピン群に 1 名みられた（Table 01-01-06）。海外長期（非盲検、6 ヵ月）では好中球減少症が 3 名（軽度 2 名、中等度 1 名）、軽度の白血球減少症が 1 名みられ、いずれも非重篤であった。無顆粒球症の発現はなかった（Table 01-01-07）。海外長期（非盲検、1 年以上）では、無顆粒球症を含め顆粒球関連の有害事象は発現しなかった（Table 01-01-08）。

2.1.5.3.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での顆粒球関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-55 に示した。報告割合が高かった事象は順に、好中球減少症（報告割合 4.90）、白血球減少症（報告割合 2.45）、無顆粒球症（報告割合 1.02）であった。重篤報告の多かった事象は順に、好中球減少症（報告割合 3.67、18 件）、白血球減少症（報告割合 1.43、7 件）、無顆粒球症（報告割合 1.02、5 件）であった。

表 2.7.4. 2-55　顆粒球関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
好中球減少症	18	3.67	6	1.22	24	4.90
白血球減少症	7	1.43	5	1.02	12	2.45
無顆粒球症	5	1.02	0	0.00	5	1.02
顆粒球関連の有害事象の合計	30	6.12	11	2.24	41	8.36

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.4　鎮静関連

2.1.5.4.1　国内試験

2.1.5.4.1.1　国内短期

国内短期での鎮静関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-56 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-03-11-02～Table 02-03-11-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.0%（5/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 12.9%（9/70 名）、40 mg/日群で 6.0%（36/596 名）、80 mg/日群で 7.5%（26/346 名）であった。20～80 mg/日群でプラセボ群と比べて高かった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 3.1%（2/65 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は傾眠が 3 名（20、40 及び 80 mg/日群の各 1 名）に、疲労が 2 名（20 及び 40 mg/日群の各 1 名）にみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目が多く、持続期間は 29 日間以上がやや多かった。

鎮静関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は傾眠が 5 名（20 mg/日群 1 名、40 及び 80 mg/日群の各 2 名）に、疲労が 2 名（20 及び 40 mg/日群の各 1 名）にみられた。

表 2.7.4. 2-56　鎮静関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
鎮静関連の TEAE 全体	5 (1.0)	9 (12.9)	36 (6.0)	26 (7.5)	71 (7.0)	2 (3.1)
傾眠	3 (0.6)	7 (10.0)	32 (5.4)	20 (5.8)	59 (5.8)	0
疲労	0	3 (4.3)	3 (0.5)	4 (1.2)	10 (1.0)	0
鎮静	2 (0.4)	1 (1.4)	4 (0.7)	3 (0.9)	8 (0.8)	2 (3.1)

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.4.1.2　国内長期

国内長期での鎮静関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-57 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-03-12-02～Table 02-03-12-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 8.0%（68/853 名）であった。

重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は傾眠が 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

鎮静関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は傾眠が 2 名に、鎮静が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-57　鎮静関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
鎮静関連の TEAE 全体	13 (2.3)	55 (19.6)	68 (8.0)
傾眠	11 (1.9)	48 (17.1)	59 (6.9)
疲労	1 (0.2)	4 (1.4)	5 (0.6)
鎮静	0	3 (1.1)	3 (0.4)
過眠症	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
意識レベルの低下	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.4.2　海外試験

2.1.5.4.2.1　海外短期

海外短期での鎮静関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-58 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-03-13-02～Table 02-03-13-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 10.1%（58/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 18.3%（13/71 名）、40 mg/日群で 22.2%（80/360 名）、80 mg/日群で 19.9%（81/407 名）、120 mg/日群で 28.2%（82/291 名）、160 mg/日群で 8.3%（10/121 名）であり、160 mg/日群ではプラセボ群と同程度で、20～120 mg/日群ではプラセボ群と比べて高く、120 mg/日群では 20、40 及び 80 mg/日群と比べて高かった。参照薬群では、発現割合はハロペリ

ドール群で 38.9%(28/72 名)、オランザピン群で 25.4%(31/122 名)、クエチアピン群で 17.6%（21/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 21.3%（266/1250 名）でハロペリドール群より低く、オランザピン群とは同程度であり、クエチアピン群よりやや高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は過眠症が 80 mg/日群の 1 名に、疲労が 120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

鎮静関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は鎮静が 2 名（40 及び 80 mg/日群で各 1 名）に、傾眠及び疲労が 120 mg/日群の各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-58　鎮静関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
鎮静関連の TEAE 全体	58 (10.1)	13 (18.3)	80 (22.2)	81 (19.9)	82 (28.2)	10 (8.3)	266 (21.3)
鎮静	25 (4.3)	8 (11.3)	38 (10.6)	39 (9.6)	36 (12.4)	2 (1.7)	123 (9.8)
傾眠	22 (3.8)	3 (4.2)	33 (9.2)	34 (8.4)	42 (14.4)	8 (6.6)	120 (9.6)
疲労	15 (2.6)	5 (7.0)	11 (3.1)	13 (3.2)	7 (2.4)	0	36 (2.9)
過眠症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
鎮静関連の TEAE 全体	28 (38.9)	31 (25.4)	21 (17.6)
鎮静	15 (20.8)	19 (15.6)	5 (4.2)
傾眠	9 (12.5)	11 (9.0)	16 (13.4)
疲労	7 (9.7)	2 (1.6)	0
過眠症	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.4.2.2　海外長期

海外長期での鎮静関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-59 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-03-14-02～Table 02-03-14-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 21.8%（136/624 名）、リスペリドン群で 34.7%（69/199 名）、クエチアピン群で 5.9%（5/85 名）であり、ルラシドン群ではリ

スペリドン群より低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は鎮静が 3 名に、疲労が 2 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

鎮静関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は傾眠、疲労及び鎮静が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-59　鎮静関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
鎮静関連の TEAE 全体	136 (21.8)	69 (34.7)	5 (5.9)
傾眠	63 (10.1)	36 (18.1)	4 (4.7)
鎮静	62 (9.9)	28 (14.1)	1 (1.2)
疲労	17 (2.7)	8 (4.0)	0
過眠症	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.4.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での鎮静関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-60 に示した。報告割合が高かった事象は順に、傾眠（報告割合 164.03）、疲労（報告割合 93.24）、鎮静（報告割合 33.25）であった。重篤報告の多かった事象は順に、昏睡（報告割合 1.84、9 件）、傾眠（報告割合 1.63、8 件）、疲労（報告割合 1.43、7 件）であった。

表 2.7.4. 2-60　鎮静関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
傾眠	8	1.63	796	162.40	804	164.03
疲労	7	1.43	450	91.81	457	93.24
鎮静	5	1.02	158	32.23	163	33.25
過眠症	1	0.20	94	19.18	95	19.38
昏睡	9	1.84	0	0.00	9	1.84
鎮静合併症	1	0.20	6	1.22	7	1.43
意識レベルの低下	3	0.61	0	0.00	3	0.61
昏迷	0	0.00	1	0.20	1	0.20
鎮静関連の有害事象の合計	34	6.94	1505	307.04	1539	313.98

MedDRA version 21.1

報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.5　心臓障害関連

2.1.5.5.1　国内試験

2.1.5.5.1.1　国内短期

国内短期での心臓障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-61 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-04-11-02～Table 02-04-11-06 に示した。

心臓障害関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン 40 mg/日群で 0.2%（1/596 名）であり、20 及び 80 mg/日群、プラセボ群並びに参照薬のリスペリドン群では発現しなかった。

ルラシドン 40 mg/日群にみられた心臓障害関連の有害事象は房室ブロックであり、重症度は軽度であった。房室ブロックは非重篤であり、投与中止に至った有害事象であった。

表 2.7.4. 2-61　心臓障害関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
心臓障害関連の TEAE 全体	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.5.1.2　国内長期

国内長期では心臓障害関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.5.2　海外試験

2.1.5.5.2.1　海外短期

海外短期での心臓障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-62 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-04-13-02～Table 02-04-13-06 に示した。

心臓障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.3%（2/576 名）、ルラシドン 160 mg/日群で 0.8%（1/121 名）であり、20～120 mg/日群及び参照薬群では発現しなかった。

ルラシドン 160 mg/日群にみられた心臓障害関連の有害事象は心筋梗塞であり、重症度は重度であった。重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-62　心臓障害関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
心臓障害関連の TEAE 全体	2 (0.3)	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
脚ブロック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
心臓障害関連の TEAE 全体	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0
脚ブロック	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.5.2.2　海外長期

海外長期での心臓障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-63 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-04-14-02～Table 02-04-14-06 に示した。

心臓障害関連の有害事象はクエチアピン群で 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-63　心臓障害関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
心臓障害関連の TEAE 全体	0	0	1 (1.2)
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2)

- 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.5.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での心臓関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-64 に示した。報告割合が

高かった事象は順に、心筋梗塞（報告割合 3.88）、肺水腫（報告割合 0.41）、急性心筋梗塞及び房室ブロック（いずれも報告割合 0.20）であり、房室ブロック以外はすべて重篤であった。

表 2.7.4. 2-64　心臓障害関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
心筋梗塞	19	3.88	0	0.00	19	3.88
肺水腫	2	0.41	0	0.00	2	0.41
急性心筋梗塞	1	0.20	0	0.00	1	0.20
房室ブロック	0	0.00	1	0.20	1	0.20
心臓障害関連の有害事象の合計	22	4.49	1	0.20	23	4.69

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.6　血栓症関連

2.1.5.6.1　国内試験

2.1.5.6.1.1　国内短期

国内短期では血栓症関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.6.1.2　国内長期

国内長期での血栓症関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-65 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-05-12-02～Table 02-05-12-06 に示した。

血栓症関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 0.1%（1/853 名）であった。

血栓症関連の有害事象は末梢動脈閉塞性疾患であり、重症度は軽度であった。末梢動脈閉塞性疾患は非重篤であり、投与は継続された。

表 2.7.4. 2-65　血栓症関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
血栓症関連の TEAE 全体	0	1 (0.4)	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.6.2　海外試験

2.1.5.6.2.1　海外短期

海外短期での血栓症関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-66 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-05-13-02～Table 02-05-13-06 に示した。

血栓症関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.2%（1/576 名）、ルラシドン 160 mg/日群で 1.7%（2/121 名）であり、20～120 mg/日群及び参照薬群では発現しなかった。

ルラシドン 160 mg/日群にみられた血栓症関連の有害事象は心筋梗塞及び表在性血栓性静脈炎であり、重症度はそれぞれ重度及び中等度であった。このうち心筋梗塞は重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-66　血栓症関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
血栓症関連の TEAE 全体	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (0.2)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
表在性血栓性静脈炎	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

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
血栓症関連の TEAE 全体	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0
急性心筋梗塞	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.6.2.2　海外長期

海外長期での血栓症関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-67 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-05-14-02～Table 02-05-14-06 に示した。

血栓症関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 0.2%（1/624 名）、クエチアピン群で 1.2%（1/85 名）であり、リスペリドン群では発現しなかった。

ルラシドン群にみられた血栓症関連の有害事象は脳血管発作及び不全片麻痺であり、重

症度はそれぞれ中等度及び軽度であった。このうち脳血管発作は重篤と判定され、投与中止に至り、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4. 2-67　血栓症関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
血栓症関連の TEAE 全体	1 (0.2)	0	1 (1.2)
脳血管発作	1 (0.2)	0	0
不全片麻痺	1 (0.2)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2)

- 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.6.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での血栓症関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-68 に示した。報告割合が高かった事象は順に、脳血管発作（報告割合 7.55）、一過性脳虚血発作（報告割合 4.08）、心筋梗塞（報告割合 3.88）であり、これらはすべて重篤であった。

表 2.7.4. 2-68　血栓症関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
脳血管発作	37	7.55	0	0.00	37	7.55
一過性脳虚血発作	20	4.08	0	0.00	20	4.08
心筋梗塞	19	3.88	0	0.00	19	3.88
肺塞栓症	12	2.45	0	0.00	12	2.45
血栓症	8	1.63	0	0.00	8	1.63
深部静脈血栓症	3	0.61	0	0.00	3	0.61
不全片麻痺	2	0.41	1	0.20	3	0.61
単麻痺	1	0.20	1	0.20	2	0.41
片麻痺	2	0.41	0	0.00	2	0.41
両麻痺	2	0.41	0	0.00	2	0.41
急性心筋梗塞	1	0.20	0	0.00	1	0.20
出血性卒中	1	0.20	0	0.00	1	0.20
腎梗塞	1	0.20	0	0.00	1	0.20
静脈血栓症	0	0.00	1	0.20	1	0.20
動脈塞栓症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
脳梗塞	1	0.20	0	0.00	1	0.20

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
不全麻痺	1	0.20	0	0.00	1	0.20
末梢血管塞栓症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
末梢動脈血栓症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
末梢動脈閉塞	1	0.20	0	0.00	1	0.20
血栓症関連の有害事象の合計	115	23.46	3	0.61	118	24.07

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.7　突然死関連

2.1.5.7.1　国内試験

2.1.5.7.1.1　国内短期

国内短期での突然死関連の有害事象の一覧を表 2.7.4. 2-69 に示した。

突然死関連の有害事象は、突然死がルラシドン 80 mg/日群の 1 名にみられた。本事象は重度で重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった。発現の経緯を 2.7.4.2.1.2.1 項に示した。

表 2.7.4. 2-69　突然死関連の有害事象の一覧：国内短期

Subject Number	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region / Country	Treatment (mg)	Day of Onset	Preferred Term / Reported Term	Day of Death	Last Day of Study Med Prior to Death	Severity / Drug Relationship	Action Taken / Outcome	Concomitant therapy Introduced
[redacted]	P3-J002	F / 4[redacted] / A / AS / JPN	LUR 80	26	突然死 / SUDDEN DEATH	26	25	SEVERE / RELATED	NO / FT	N

- Studies: P3-J002, P3-J056, P3-J066
- Sex: M=Male, F=Female
- Race: W=White, B=Black or African American, A=Asian, I= American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, O=Other.
- Geographic Region: AF=Africa, AS=Asia, EU=Europe, NA=North America, SA=South America.
- Country: JPN=Japan.
- Treatment: Plac=Placebo, LUR=Lurasidone, LUR Fl=Lurasidone Flex, LUR Ti=Lurasidone Titration, ZIP=Ziprasidone, HAL=Haloperidol, OLA=Olanzapine, RIS=Risperidone, RIS Fl=Risperidone Flex, QTP=Quetiapine XR, QTP Fl=Quetiapine XR Flex.　Numeric values in Treatment column represent dosage in milligrams.
- Preferred Term: '*' indicates that the death is not a treatment-emergent adverse event.　Adverse events are coded using MedDRA version 11.1.
- Day of Death relative to the start of study therapy.
- Last Day of Study Medication use relative to the start of study therapy.
- Action Taken: NO=None, TD=Temporarily discontinued, PD=Permanently discontinued, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, NS=Not specified, UNK=Unknown.
- Outcome: RD=Recovered, RS=Recovered with sequelae, NS=Not specified, FT=Fatal, UNK=Unknown, ON=Ongoing

2.1.5.7.1.2 国内長期

国内長期での突然死関連の有害事象の一覧を表 2.7.4. 2-70 に示した。

突然死関連の有害事象は、突然死がルラシドン群で 1 名にみられた。本事象は重度で重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった。発現の経緯を 2.7.4.2.1.2.1 項に示した。

表 2.7.4. 2-70　突然死関連の有害事象の一覧：国内長期

Subject Number	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region / Country	Treatment (mg)	Day of Onset	Preferred Term / Reported Term	Day of Death	Last Day of Study Med Prior to Death	Severity / Drug Relationship	Action Taken / Outcome	Concomitant therapy Introduced
[redacted]	LTS-J048	M / 5[redacted] / A / AS / JPN	LUR Fl	361	突然死 / SUDDEN DEATH	361	360	SEVERE / RELATED	NO / FT	Y

- Studies: P2E-J036, LTS-J048, P3E-J057, P3E-J067
- Sex: M=Male, F=Female
- Race: W=White, B=Black or African American, A=Asian, I= American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, O=Other.
- Geographic Region: AF=Africa, AS=Asia, EU=Europe, NA=North America, SA=South America.
- Country: JPN=Japan, MAL=Malaysia.
- Treatment: Plac=Placebo, LUR=Lurasidone, LUR Fl=Lurasidone Flex, LUR Ti=Lurasidone Titration, ZIP=Ziprasidone, HAL=Haloperidol, OLA=Olanzapine, RIS=Risperidone, RIS Fl=Risperidone Flex, QTP=Quetiapine XR, QTP Fl=Quetiapine XR Flex.　Numeric values in Treatment column represent dosage in milligrams.
- Preferred Term: '*' indicates that the death is not a treatment-emergent adverse event.　Adverse events are coded using MedDRA version 11.1.
- Day of Death relative to the start of study therapy.
- Last Day of Study Medication use relative to the start of study therapy.
- Action Taken: NO=None, TD=Temporarily discontinued, PD=Permanently discontinued, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, NS=Not specified, UNK=Unknown.
- Outcome: RD=Recovered, RS=Recovered with sequelae, NS=Not specified, FT=Fatal, UNK=Unknown, ON=Ongoing

2.1.5.7.2 海外試験

2.1.5.7.2.1 海外短期

海外短期での突然死関連の有害事象の一覧を表 2.7.4. 2-71 に示した。

突然死関連の有害事象は、心筋梗塞がルラシドン 160 mg/日群で 1 名にみられた。心筋梗塞は重度で重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定された。発現の経緯を 2.7.4.2.1.2.2 項に示した。

表 2.7.4. 2-71　突然死関連の有害事象の一覧：海外短期

Subject Number	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region / Country	Treatment (mg)	Day of Onset	Preferred Term / Reported Term	Day of Death	Last Day of Study Med Prior to Death	Severity / Drug Relationship	Action Taken / Outcome	Concomitant therapy Introduced
[redacted]	P3-G233	F / 4[redacted] / B / NA / USA	LUR 160	30	心筋梗塞 / HEART ATTACK	30	21	SEVERE / NOT RELATED	NO / FT	N

- Studies: P3-G229, P3-G231, P3-G233, P2-G006, P2-G049, P2-G196
- Sex: M=Male, F=Female
- Race: W=White, B=Black or African American, A=Asian, I= American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, O=Other.
- Geographic Region: AF=Africa, AS=Asia, EU=Europe, NA=North America, SA=South America.
- Country: USA=United States of America.
- Treatment: Plac=Placebo, LUR=Lurasidone, LUR Fl=Lurasidone Flex, LUR Ti=Lurasidone Titration, ZIP=Ziprasidone, HAL=Haloperidol, OLA=Olanzapine, RIS=Risperidone, RIS Fl=Risperidone Flex, QTP=Quetiapine XR, QTP Fl=Quetiapine XR Flex.　Numeric values in Treatment column represent dosage in milligrams.
- Preferred Term: '*' indicates that the death is not a treatment-emergent adverse event.　Adverse events are coded using MedDRA version 11.1.
- Day of Death relative to the start of study therapy.
- Last Day of Study Medication use relative to the start of study therapy.
- Action Taken: NO=None, TD=Temporarily discontinued, PD=Permanently discontinued, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, NS=Not specified, UNK=Unknown.
- Outcome: RD=Recovered, RS=Recovered with sequelae, NS=Not specified, FT=Fatal, UNK=Unknown, ON=Ongoing

2.1.5.7.2.2 海外長期

海外長期での突然死関連の有害事象の一覧を表 2.7.4. 2-72 に示した。

突然死関連の有害事象は、突然死がルラシドン群で 1 名にみられた。本事象は重度で重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定された。発現の経緯を 2.7.4.2.1.2.2 項に示した。

表 2.7.4. 2-72　突然死関連の有害事象の発現状況：海外長期

Subject Number	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region / Country	Treatment (mg)	Day of Onset	Preferred Term / Reported Term	Day of Death	Last Day of Study Med Prior to Death	Severity / Drug Relationship	Action Taken / Outcome	Concomitant therapy Introduced
[redacted]	LTS-G237	F / 7[redacted] / W / AF / ZAF	LUR Fl	210	突然死 / SUDDEN DEATH	210	210	SEVERE / NOT RELATED	PD / FT	N

- Studies: P3E-G234, LTS-G237
- Sex: M=Male, F=Female
- Race: W=White, B=Black or African American, A=Asian, I= American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, O=Other.
- Geographic Region: AF=Africa, AS=Asia, EU=Europe, NA=North America, SA=South America.
- Country: USA=United States of America, ZAF=South Africa.
- Treatment: Plac=Placebo, LUR=Lurasidone, LUR Fl=Lurasidone Flex, LUR Ti=Lurasidone Titration, ZIP=Ziprasidone, HAL=Haloperidol, OLA=Olanzapine, RIS=Risperidone, RIS Fl=Risperidone Flex, QTP=Quetiapine XR, QTP Fl=Quetiapine XR Flex.　Numeric values in Treatment column represent dosage in milligrams.
- Preferred Term: '*' indicates that the death is not a treatment-emergent adverse event.　Adverse events are coded using MedDRA version 11.1.
- Day of Death relative to the start of study therapy.
- Last Day of Study Medication use relative to the start of study therapy.
- Action Taken: NO=None, TD=Temporarily discontinued, PD=Permanently discontinued, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, NS=Not specified, UNK=Unknown.
- Outcome: RD=Recovered, RS=Recovered with sequelae, NS=Not specified, FT=Fatal, UNK=Unknown, ON=Ongoing

2.1.5.7.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での突然死関連の有害事象の一覧を表 2.7.4. 2-73 に示した。

突然死関連の有害事象は 51 名に発現し、内訳は突然死が 8 名、心臓障害関連の事象による死亡が 13 名、自然死が 2 名、その他は死因不明であった。本剤の投与開始から死亡までの期間、性別、年齢等に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4. 2-73　突然死関連の有害事象の一覧：海外製造販売後

Case Number	Age	Gender	PT	Time to Onset (Days)	Cause of Death (PT)	Patient History (PT)
[redacted]	2[redacted]	Female	Death	93	death	[MEDICAL HISTORY], Obesity, Bipolar disorder, Borderline personality disorder, Intentional self-injury
[redacted]			Death	Unknown		Schizoaffective disorder, Psychotic disorder
[redacted]	5[redacted]	Male	Death	14		Schizophrenia, Anxiety, Gastrooesophageal reflux disease, Arthritis, Bipolar disorder, Depression, Glucose tolerance impaired, Anxiety, Tardive dyskinesia, Weight decreased, Tachycardia
[redacted]	4[redacted]	Male	Death	147		Bipolar disorder, Substance abuse
[redacted]	4[redacted]	Female	Myocardial infarction	62		
[redacted]	4[redacted]	Female	Death	Unknown		
[redacted]	3[redacted]	Female	Death	Unknown	Death NOS	[MEDICAL HISTORY], Borderline personality disorder, Schizoaffective disorder, Post-traumatic stress disorder, Alcohol abuse, Drug abuse, Blood cholesterol increased, Suicide attempt, Schizophrenia
[redacted]	2[redacted]	Male	Death	205	Unknown cause of death	Psychotic disorder, Attention deficit/hyperactivity disorder, Alcohol abuse
[redacted]	5[redacted]	Male	Sudden death	11	Found dead (cause undetermined)	Schizophrenia, Anxiety disorder, Paranoia, Obesity, Dermal cyst, Psychiatric decompensation
[redacted]	5[redacted]	Male	Death	189	Death from natural causes	Type 2 diabetes mellitus, Hypertension, Ventriculo-peritoneal shunt, Psychotic disorder, Depression, Schizoaffective disorder
[redacted]	4[redacted]	Male	Death	Unknown	Death NOS	Psychotic disorder, Drug dependence
[redacted]	4[redacted]	Male	Death	32	Death NOS	Schizoaffective disorder, Depression, Panic disorder, Fear, Pain, Obesity, Diabetes mellitus, Road traffic accident, Substance abuse
[redacted]	4[redacted]	Male	Sudden death	335	Unknown cause of death	
[redacted]		Male	Death	Unknown	Death NOS	Drug dependence
[redacted]		Male	Death	Unknown	Death NOS	Cardiovascular disorder
[redacted]	4[redacted]	Male	Sudden death	Unknown	Sudden death	Schizoaffective disorder
[redacted]		Male	Sudden death	Unknown	Found dead	Bipolar disorder, Diabetes mellitus
[redacted]		Unknown	Sudden death	Unknown	Sudden death	Drug abuse, Suicidal ideation

Case Number	Age	Gender	PT	Time to Onset (Days)	Cause of Death (PT)	Patient History (PT)
[redacted]		Female	Death	Unknown	Death NOS	Hospitalisation, Affective disorder, Diabetes mellitus, Bipolar II disorder, Bipolar disorder, Obesity, Gastric bypass, Alcohol use
[redacted]		Male	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]	6[redacted]	Female	Death	Unknown	Death from natural causes	Schizophrenia, paranoid type
[redacted]		Male	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]		Male	Death	Unknown	Unknown cause of death	Bipolar disorder, Renal failure, Diabetes mellitus, Pain, Multimorbidity
[redacted]	6[redacted]	Male	Myocardial infarction	Unknown	Heart attack	Schizophrenia, Weight increased
[redacted]	3[redacted]	Female	Death	168	Death NOS	Tobacco user, Obesity, Alcohol abuse, Gastrooesophageal reflux disease, Polycystic ovaries, Drug hypersensitivity
[redacted]	5[redacted]	Male	Death	114	Death NOS	Dialysis, Metabolic disorder, Hypertension, Coronary artery disease, Seizure, Schizophrenia, Hospitalisation, Infection
[redacted]		Unknown	Death	Unknown	death	
[redacted]		Unknown	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]		Female	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]	3[redacted]	Male	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]	4[redacted]	Male	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]		Unknown	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]	3[redacted]	Female	Myocardial infarction	160	Myocardial infarction	Post-traumatic stress disorder, Bipolar disorder, Victim of abuse, Psoriasis, Migraine, Cholecystectomy, Cervical radiculopathy, Pancreatitis, Fibromyalgia, Gastrooesophageal reflux disease, Hypercholesterolaemia, Nephrolithiasis
[redacted]		Female	Myocardial infarction	Unknown	Heart attack	Bipolar disorder, Weight increased, Obesity
[redacted]	4[redacted]	Male	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]		Female	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]		Unknown	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]	5[redacted]	Female	Sudden death	Unknown	Sudden death	Bipolar disorder, Suicidal ideation, Balance disorder, Gait disturbance, Weight increased, Abdominoplasty, Suicide attempt
[redacted]		Unknown	Death	Unknown	Death NOS	

Case Number	Age	Gender	PT	Time to Onset (Days)	Cause of Death (PT)	Patient History (PT)
[redacted]	5[redacted]	Female	Death	Unknown	Death NOS	
[redacted]	4[redacted]	Female	Cardiac arrest	28	Toxicity to various agents	Intentional self-injury, Renal impairment, Tubulointerstitial nephritis, Sleep apnoea syndrome, Continuous positive airway pressure, Suicide attempt, Overdose
[redacted]	5[redacted]	Female	Myocardial infarction	2	Myocardial infarction	Cardiac disorder, Type 2 diabetes mellitus, Hypertension, Cardiovascular disorder, Suicide attempt
[redacted]	6[redacted]	Female	Cardiac disorder	Unknown	Cardiac disorder	Blood cholesterol increased, Blood triglycerides increased
[redacted]		Female	Myocardial infarction	Unknown	Myocardial infarction	Malaise, Obesity, Type 1 diabetes mellitus, Cardiomyopathy
[redacted]		Male	Myocardial infarction	Unknown	Myocardial infarction	Myocardial infarction, Cardiac disorder
[redacted]	5[redacted]	Male	Sudden death	Unknown	Sudden death	Sleep apnoea syndrome
[redacted]	3[redacted]	Female	Myocardial infarction	118	Myocardial infarction	Tobacco user, Type 2 diabetes mellitus, Type 1 diabetes mellitus, Cardiomyopathy, Hypertriglyceridaemia, Non-alcoholic fatty liver, Agitation, Sedation, Heart rate abnormal, Constipation, Gastrooesophageal reflux disease
[redacted]	3[redacted]	Female	Coronary artery disease/ Myocardial ischaemia	Unknown	Arrhythmia/ Coronary artery occlusion/ Myocardial ischaemia	Hypertriglyceridaemia, Hepatic steatosis, Left ventricular hypertrophy, Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus, Left ventricular dysfunction
[redacted]	6[redacted]	Male	Cardiac arrest	Unknown	Cardiac arrest	Mental disorder
[redacted]	4[redacted]	Female	Cardiac arrest	Unknown	Cardiac arrest	
[redacted]	5[redacted]	Male	Sudden death	Unknown	Sudden death	Metabolic syndrome, Sleep apnoea syndrome, Pain, Tobacco user, Social avoidant behaviour, Substance abuse, Back injury

MedDRA version 21.1

2.1.5.8 耐糖能異常関連

2.1.5.8.1 国内試験

2.1.5.8.1.1 国内短期

国内短期での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-74 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-07-11-02～Table 02-07-11-06 に示した。

耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 4.1%（21/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 2.9%（2/70 名）、40 mg/日群で 5.2%（31/596 名）、80 mg/日群で 5.2%（18/346 名）であり、いずれの投与群も同程度であった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 3.1%（2/65 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

耐糖能異常関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は食欲亢進が 80 mg/日群の 1 名に、体重増加が 40 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-74 耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
耐糖能異常関連の TEAE 全体	21 (4.1)	2 (2.9)	31 (5.2)	18 (5.2)	51 (5.0)	2 (3.1)
体重減少	8 (1.5)	0	7 (1.2)	5 (1.4)	12 (1.2)	0
体重増加	2 (0.4)	1 (1.4)	7 (1.2)	3 (0.9)	11 (1.1)	1 (1.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.9)	5 (0.5)	0
多飲症	1 (0.2)	0	4 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.5)	1 (1.5)
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0
食欲亢進	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
口渇	2 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.3)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)	0
高コレステロール血症	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
過食	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
脱水	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
高血糖	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
高脂血症	1 (0.2)	1 (1.4)	0	0	1 (<0.1)	0
糖尿病	2 (0.4)	0	0	0	0	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.8.1.2　国内長期

国内長期での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-75 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-07-12-02～Table 02-07-12-06 に示した。更に、7%以上の体重増加の有無別の耐糖能異常関連の有害事象の発現状況、重症度別の有害事象の発現状況を Table 02-07-16-01 及び Table 02-07-16-02 に示した。

耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 10.7%（91/853 名）であった。

重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上が多かった。

耐糖能異常関連の重篤な有害事象は多飲症が 1 名にみられ、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は意識消失及び多飲症が各 1 名にみられた。

体重増加が 7%以上であった被験者での耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 26.2%（34/130 名）であった。個々の事象では体重増加が多かった。

体重増加が 7%未満であった被験者での耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 7.9%（57/718 名）であった。個々の事象では体重減少が多かった。

表 2.7.4. 2-75　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
耐糖能異常関連の TEAE 全体	33 (5.8)	58 (20.6)	91 (10.7)
体重増加	10 (1.7)	17 (6.0)	27 (3.2)
体重減少	3 (0.5)	18 (6.4)	21 (2.5)
血中トリグリセリド増加	0	9 (3.2)	9 (1.1)
食欲亢進	4 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.8)
血中ブドウ糖増加	3 (0.5)	2 (0.7)	5 (0.6)
高コレステロール血症	3 (0.5)	2 (0.7)	5 (0.6)
多飲症	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.5)
高脂血症	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	3 (1.1)	3 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
高血糖	2 (0.3)	0	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.3)	0	2 (0.2)
意識消失	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
異常体重増加	1 (0.2)	0	1 (0.1)
意識変容状態	0	1 (0.4)	1 (0.1)
脱水	0	1 (0.4)	1 (0.1)
意識レベルの低下	0	1 (0.4)	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
耐糖能障害	0	1 (0.4)	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.2)	0	1 (0.1)
過食	0	1 (0.4)	1 (0.1)
口渇	1 (0.2)	0	1 (0.1)
２型糖尿病	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.8.2　海外試験

2.1.5.8.2.1　海外短期

海外短期での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-76 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-07-13-02～Table 02-07-13-06 に示した。

耐糖能異常関連の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 20 mg/日群で 2.8%（2/71 名）、40 mg/日群で 5.6%（20/360 名）、80 mg/日群で 3.4%（14/407 名）、120 mg/日群で 6.5%（19/291 名）、160 mg/日群で 2.5%（3/121 名）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と同程度であった。参照薬群では、発現割合はオランザピン群で 27.0%（33/122 名）、クエチアピン群で 13.4%（16/119 名）であり、ハロペリドール群では発現しなかった。ルラシドン群合計での発現割合は 4.6%（58/1250 名）でオランザピン群及びクエチアピン群より低かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は体重増加が 120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上がやや多かった。

耐糖能異常関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は体重増加が 80 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-76　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
耐糖能異常関連の TEAE 全体	30 (5.2)	2 (2.8)	20 (5.6)	14 (3.4)	19 (6.5)	3 (2.5)	58 (4.6)
体重増加	11 (1.9)	0	9 (2.5)	7 (1.7)	11 (3.8)	2 (1.7)	29 (2.3)
体重減少	5 (0.9)	1 (1.4)	2 (0.6)	3 (0.7)	4 (1.4)	0	10 (0.8)
食欲亢進	7 (1.2)	0	2 (0.6)	1 (0.2)	3 (1.0)	0	6 (0.5)

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
血中ブドウ糖増加	2 (0.3)	1 (1.4)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	5 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)
脱水	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
糖尿病	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
高血糖	2 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
低血糖	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (<0.1)
糖尿	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
過体重	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
多尿	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
耐糖能異常関連の TEAE 全体	0	33 (27.0)	16 (13.4)
体重増加	0	25 (20.5)	12 (10.1)
体重減少	0	0	0
食欲亢進	0	7 (5.7)	4 (3.4)
血中ブドウ糖増加	0	3 (2.5)	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.8)	0
脱水	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0
糖尿病	0	1 (0.8)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.8)	0
高血糖	0	1 (0.8)	0
低血糖	0	0	0
糖尿	0	1 (0.8)	0
高コレステロール血症	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	1 (0.8)	0
過体重	0	0	0
多尿	0	0	0
口渇	0	3 (2.5)	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.8)	0
２型糖尿病	0	1 (0.8)	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119

- 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.8.2.2 海外長期

海外長期での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-77 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-07-14-02～Table 02-07-14-06 に示した。更に、7%以上の体重増加の有無別の耐糖能異常関連の有害事象の発現状況、重症度別の有害事象の発現状況を Table 02-07-17-01 及び Table 02-07-17-02 に示した。

耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 15.9%（99/624 名）、リスペリドン群で 27.1%（54/199 名）、クエチアピン群で 9.4%（8/85 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群より低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は意識消失が 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～36 週目がやや多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、耐糖能異常関連の重篤な有害事象は意識消失が 1 名にみられ、治験薬との因果関係は否定された。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

体重増加が 7%以上であった被験者での耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 57.8%（37/64 名）、リスペリドン群で 68.8%（33/48 名）、クエチアピン群で 28.6%（2/7 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群よりやや低く、クエチアピン群より高かった。個々の事象では体重増加が多かった。重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

体重増加が 7%未満であった被験者での耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 11.7%（62/529 名）、リスペリドン群で 14.1%（21/149 名）、クエチアピン群で 7.6%（5/66 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群よりやや低く、クエチアピン群より高かった。個々の事象では体重減少及び体重増加が多かった。重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は意識消失が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-77 耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
耐糖能異常関連の TEAE 全体	99 (15.9)	54 (27.1)	8 (9.4)

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
体重増加	46 (7.4)	40 (20.1)	4 (4.7)
体重減少	32 (5.1)	9 (4.5)	2 (2.4)
食欲亢進	8 (1.3)	6 (3.0)	0
血中ブドウ糖増加	4 (0.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	3 (0.5)	1 (0.5)	0
グリコヘモグロビン増加	3 (0.5)	0	1 (1.2)
血中コレステロール増加	2 (0.3)	1 (0.5)	0
高コレステロール血症	2 (0.3)	1 (0.5)	0
高血糖	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (1.2)
過体重	2 (0.3)	0	0
脱水	1 (0.2)	0	0
糖尿病	1 (0.2)	0	0
低血糖	1 (0.2)	0	0
意識消失	1 (0.2)	0	0
口渇	1 (0.2)	0	0
高脂血症	1 (0.2)	0	0
血中インスリン減少	0	1 (0.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.5)	0
代謝症候群	0	1 (0.5)	0
２型糖尿病	0	1 (0.5)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.8.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での耐糖能異常関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-78 に示した。報告割合が高かった事象は順に、体重増加（報告割合 156.68）、体重減少（報告割合 72.43）、血中ブドウ糖増加（報告割合 32.23）であった。重篤報告の多かった事象は順に、体重増加（報告割合 13.06、64 件）、意識消失（報告割合 7.14、35 件）、体重減少（報告割合 6.73、33 件）であった。

表 2.7.4. 2-78 耐糖能異常関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
体重増加	64	13.06	704	143.63	768	156.68
体重減少	33	6.73	322	65.69	355	72.43

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
血中ブドウ糖増加	29	5.92	129	26.32	158	32.23
食欲亢進	0	0.00	73	14.89	73	14.89
口渇	0	0.00	44	8.98	44	8.98
血中コレステロール増加	1	0.20	40	8.16	41	8.36
空腹	0	0.00	40	8.16	40	8.16
意識消失	35	7.14	2	0.41	37	7.55
脱水	18	3.67	19	3.88	37	7.55
血中トリグリセリド増加	5	1.02	31	6.32	36	7.34
グリコヘモグロビン増加	6	1.22	20	4.08	26	5.30
糖尿病	13	2.65	10	2.04	23	4.69
高血糖	5	1.02	14	2.86	19	3.88
低血糖	3	0.61	10	2.04	13	2.65
ボディ・マス・インデックス減少	0	0.00	12	2.45	12	2.45
過食	1	0.20	11	2.24	12	2.45
血中ブドウ糖異常	1	0.20	9	1.84	10	2.04
刺激無反応	5	1.02	5	1.02	10	2.04
昏睡	9	1.84	0	0.00	9	1.84
多飲症	1	0.20	8	1.63	9	1.84
妊娠糖尿病	7	1.43	2	0.41	9	1.84
意識変容状態	7	1.43	1	0.20	8	1.63
血中ブドウ糖変動	1	0.20	7	1.43	8	1.63
多尿	0	0.00	8	1.63	8	1.63
脂質増加	0	0.00	6	1.22	6	1.22
高コレステロール血症	2	0.41	3	0.61	5	1.02
耐糖能障害	0	0.00	5	1.02	5	1.02
肥満	2	0.41	3	0.61	5	1.02
糖尿病性ケトアシドーシス	4	0.82	0	0.00	4	0.82
ケトアシドーシス	3	0.61	0	0.00	3	0.61
意識レベルの低下	3	0.61	0	0.00	3	0.61
異常体重増加	1	0.20	2	0.41	3	0.61
過体重	1	0.20	2	0.41	3	0.61
２型糖尿病	1	0.20	1	0.20	2	0.41
グリコヘモグロビン異常	0	0.00	2	0.41	2	0.41
コントロール不良の糖尿病	1	0.20	1	0.20	2	0.41
異常体重減少	1	0.20	1	0.20	2	0.41
高トリグリセリド血症	1	0.20	1	0.20	2	0.41
代謝症候群	1	0.20	1	0.20	2	0.41
糖尿病性高浸透圧性昏睡	2	0.41	0	0.00	2	0.41
尿中ブドウ糖陽性	0	0.00	2	0.41	2	0.41
１型糖尿病	1	0.20	0	0.00	1	0.20
インスリン抵抗性	0	0.00	1	0.20	1	0.20
ボディ・マス・インデックス増加	0	0.00	1	0.20	1	0.20

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
血液浸透圧上昇	0	0.00	1	0.20	1	0.20
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	0.20	0	0.00	1	0.20
代謝性アシドーシス	0	0.00	1	0.20	1	0.20
中心性肥満	0	0.00	1	0.20	1	0.20
糖尿病性昏睡	1	0.20	0	0.00	1	0.20
耐糖能異常関連の有害事象の合計	270	55.08	1556	317.45	1826	372.53

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.9　糖尿病性昏睡関連

2.1.5.9.1　国内試験

2.1.5.9.1.1　国内短期

国内短期では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.9.1.2　国内長期

国内長期での糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-79 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-08-12-02～Table 02-08-12-06 に示した。

糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現割合はルラシドン群合計で 0.5%（4/853 名）であった。

重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

糖尿病性昏睡関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は意識消失が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-79　糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
糖尿病性昏睡関連の TEAE 全体	1 (0.2)	3 (1.1)	4 (0.5)
意識消失	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
意識変容状態	0	1 (0.4)	1 (0.1)
意識レベルの低下	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.9.2　海外試験

2.1.5.9.2.1　海外短期

海外短期では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.5.9.2.2　海外長期

海外長期での糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-80 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-08-14-02～Table 02-08-14-06 に示した。

糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現割合はルラシドン群で 0.2%（1/624 名）であり、リスペリドン群及びクエチアピン群では発現しなかった。

ルラシドン群にみられた糖尿病性昏睡関連の有害事象は意識消失であり、重症度は重度であった。重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-80　糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
糖尿病性昏睡関連の TEAE 全体	1 (0.2)	0	0
意識消失	1 (0.2)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.9.3　海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での糖尿病性昏睡関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-81 に示した。報告割合が高かった事象は順に、意識消失（報告割合 7.55）、昏睡（報告割合 1.84）、意識変容状態（報告割合 1.63）であった。重篤報告の多かった事象は順に、意識消失（報告割合 7.14、35 件）、昏睡（報告割合 1.84、9 件）、意識変容状態（報告割合 1.43、7 件）であった。

表 2.7.4. 2-81　糖尿病性昏睡関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
意識消失	35	7.14	2	0.41	37	7.55
昏睡	9	1.84	0	0.00	9	1.84
意識変容状態	7	1.43	1	0.20	8	1.63

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
糖尿病性ケトアシドーシス	4	0.82	0	0.00	4	0.82
ケトアシドーシス	3	0.61	0	0.00	3	0.61
意識レベルの低下	3	0.61	0	0.00	3	0.61
糖尿病性高浸透圧性昏睡	2	0.41	0	0.00	2	0.41
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	0.20	0	0.00	1	0.20
代謝性アシドーシス	0	0.00	1	0.20	1	0.20
糖尿病性昏睡	1	0.20	0	0.00	1	0.20
糖尿病性昏睡関連の有害事象の合計	65	13.26	4	0.82	69	14.08

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.10 脂質代謝異常関連

2.1.5.10.1 国内試験

2.1.5.10.1.1 国内短期

国内短期での脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-82 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-09-11-02～Table 02-09-11-06 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.8%（4/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 1.4%（1/70 名）、40 mg/日群で 0.7%（4/596 名）、80 mg/日群で 1.2%（4/346 名）であり、いずれの投与群も同程度であった。参照薬のリスペリドン群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

脂質代謝異常関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-82　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	4 (0.8)	1 (1.4)	4 (0.7)	4 (1.2)	9 (0.9)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.9)	5 (0.5)	0
高コレステロール血症	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
高脂血症	1 (0.2)	1 (1.4)	0	0	1 (<0.1)	0
脂質異常症	2 (0.4)	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.10.1.2 国内長期

国内長期での脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-83 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-09-12-02～Table 02-09-12-06 に示した。更に、7%以上の体重増加の有無別の脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況、重症度別の有害事象の発現状況を Table 02-09-16-01 及び Table 02-09-16-02 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 3.2%（27/853 名）であった。

重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上が多かった。

脂質代謝異常関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

ルラシドン群での脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、体重増加が 7%以上であった被験者では 9.2%（12/130 名）、体重増加が 7%未満であった被験者では 2.1%（15/718 名）であった。

表 2.7.4. 2-83　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	11 (1.9)	16 (5.7)	27 (3.2)
血中トリグリセリド増加	0	9 (3.2)	9 (1.1)
高コレステロール血症	3 (0.5)	2 (0.7)	5 (0.6)
高脂血症	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.5)
脂質異常症	3 (0.5)	0	3 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.3)	0	2 (0.2)
血中コレステロール減少	0	1 (0.4)	1 (0.1)
血中トリグリセリド減少	0	1 (0.4)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.10.2 海外試験

2.1.5.10.2.1 海外短期

海外短期での脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-84 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-09-13-02～Table 02-09-13-06 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.3%（2/576 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 0.8%（3/360 名）、80 mg/日群で 0.2%（1/407 名）であり、20、120 及び 160 mg/日群では発現しなかった。参照薬群では、発現割合はオランザピン群で 2.5%（3/122 名）であり、ハロペリドール群及びクエチアピン群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

脂質代謝異常関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-84　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	2 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	0	0	3 (0.2)
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	0	3 (2.5)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.8)	0
血中コレステロール増加	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
高トリグリセリド血症	0	1 (0.8)	0
脂質異常症	0	1 (0.8)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.10.2.2 海外長期

海外長期での脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-85 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-09-14-02～Table 02-09-14-06 に示した。更に、7%以上の体重増加の有無別の脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況、重症度別の有害事象の発現状況を Table 02-09-17-01 及び Table 02-09-17-02 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 1.3%（8/624 名）、リスペリドン群で 2.0%（4/199 名）であり、クエチアピン群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

脂質代謝異常関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

ルラシドン群での脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、体重増加が 7%以上であった被験者では 3.1%（2/64 名）、体重増加が 7%未満であった被験者では 1.1%（6/529 名）であった。

表 2.7.4. 2-85　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	8 (1.3)	4 (2.0)	0
血中トリグリセリド増加	3 (0.5)	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	2 (0.3)	1 (0.5)	0
高コレステロール血症	2 (0.3)	1 (0.5)	0
高脂血症	1 (0.2)	0	0
高トリグリセリド血症	0	1 (0.5)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.10.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での脂質代謝異常関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-86 に示した。報告割合が高かった事象は順に、血中コレステロール増加（報告割合 8.36）、血中トリグリセリド増加（報告割合 7.34）、血中トリグリセリド減少（報告割合 3.88）であった。重篤報告の多かった事象は、血中トリグリセリド増加（報告割合 1.02、5 件）であった。

表 2.7.4. 2-86　脂質代謝異常関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
血中コレステロール増加	1	0.20	40	8.16	41	8.36
血中トリグリセリド増加	5	1.02	31	6.32	36	7.34
血中トリグリセリド減少	0	0.00	19	3.88	19	3.88
血中コレステロール減少	0	0.00	16	3.26	16	3.26
低比重リポ蛋白減少	0	0.00	10	2.04	10	2.04
脂質減少	0	0.00	8	1.63	8	1.63
低比重リポ蛋白増加	0	0.00	8	1.63	8	1.63
脂質増加	0	0.00	6	1.22	6	1.22
高コレステロール血症	2	0.41	3	0.61	5	1.02
高比重リポ蛋白減少	0	0.00	5	1.02	5	1.02
高比重リポ蛋白増加	0	0.00	5	1.02	5	1.02
高トリグリセリド血症	1	0.20	1	0.20	2	0.41
血中コレステロール異常	1	0.20	0	0.00	1	0.20
血中トリグリセリド異常	0	0.00	1	0.20	1	0.20
高比重リポ蛋白異常	0	0.00	1	0.20	1	0.20
脂質異常症	0	0.00	1	0.20	1	0.20
脂質代謝異常関連の有害事象の合計	10	2.04	155	31.62	165	33.66

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.11 体重増加関連

2.1.5.11.1 国内試験

2.1.5.11.1.1 国内短期

国内短期での体重増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-87 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-10-11-02～Table 02-10-11-06 に示した。

体重増加関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.4%（2/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 1.4%（1/70 名）、40 mg/日群で 1.7%（10/596 名）、80 mg/日群で 1.4%（5/346 名）であり、いずれの投与群も同程度であった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 1.5%（1/65 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

体重増加関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は食欲亢進が 80 mg/日群の 1 名に、体重増加が 40 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-87　体重増加関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
体重増加関連の TEAE 全体	2 (0.4)	1 (1.4)	10 (1.7)	5 (1.4)	16 (1.6)	1 (1.5)
体重増加	2 (0.4)	1 (1.4)	7 (1.2)	3 (0.9)	11 (1.1)	1 (1.5)
食欲亢進	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
過食	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.11.1.2 国内長期

国内長期での体重増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-88 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-10-12-02～Table 02-10-12-06 に示した。

体重増加関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 3.9%（33/853 名）であった。

重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上がやや多かった。

体重増加関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-88　体重増加関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
体重増加関連の TEAE 全体	14 (2.4)	19 (6.8)	33 (3.9)
体重増加	10 (1.7)	17 (6.0)	27 (3.2)
食欲亢進	4 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.8)
過食	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.11.2 海外試験

2.1.5.11.2.1 海外短期

海外短期での体重増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-89 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-10-13-02～Table 02-10-13-06 に示した。

体重増加関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.0%（17/576 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 3.1%（11/360 名）、80 mg/日群で 2.0%（8/407 名）、120 mg/日群で 4.8%（14/291 名）、160 mg/日群で 1.7%（2/121 名）であり、20 mg/日群では発現しなかった。発現割合は、ルラシドン群ではプラセボ群と同程度であった。参照薬群では、発現割合はオランザピン群で 22.1%（27/122 名）、クエチアピン群で 12.6%（15/119 名）であり、ハロペリドール群では発現しなかった。ルラシドン群合計での発現割合は 2.8%（35/1250 名）でオランザピン群及びクエチアピン群より低かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は体重増加が 120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

体重増加関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は体重増加が 80 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-89　体重増加関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
体重増加関連の TEAE 全体	17 (3.0)	0	11 (3.1)	8 (2.0)	14 (4.8)	2 (1.7)	35 (2.8)
体重増加	11 (1.9)	0	9 (2.5)	7 (1.7)	11 (3.8)	2 (1.7)	29 (2.3)
食欲亢進	7 (1.2)	0	2 (0.6)	1 (0.2)	3 (1.0)	0	6 (0.5)
過体重	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
体重増加関連の TEAE 全体	0	27 (22.1)	15 (12.6)
体重増加	0	25 (20.5)	12 (10.1)
食欲亢進	0	7 (5.7)	4 (3.4)
過体重	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.11.2.2 海外長期

海外長期での体重増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-90 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-10-14-02～Table 02-10-14-06 に示した。

体重増加関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 8.8%（55/624 名）、リスペリドン群で 22.6%（45/199 名）、クエチアピン群で 4.7%（4/85 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群より低く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上がやや多かった。

ルラシドン群では、体重増加関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-90　体重増加関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
体重増加関連の TEAE 全体	55 (8.8)	45 (22.6)	4 (4.7)
体重増加	46 (7.4)	40 (20.1)	4 (4.7)
食欲亢進	8 (1.3)	6 (3.0)	0
過体重	2 (0.3)	0	0
代謝症候群	0	1 (0.5)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.11.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での体重増加関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-91 に示した。報告割合が高かった事象は順に、体重増加（報告割合 156.68）、食欲亢進（報告割合 14.89）、空腹（報告割合 8.16）であった。重篤報告の多かった事象は、体重増加（報告割合 13.06、64 件）であった。

表 2.7.4. 2-91　体重増加関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
体重増加	64	13.06	704	143.63	768	156.68
食欲亢進	0	0.00	73	14.89	73	14.89
空腹	0	0.00	40	8.16	40	8.16

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
摂食障害	1	0.20	23	4.69	24	4.90
食物渇望	0	0.00	21	4.28	21	4.28
過食	1	0.20	11	2.24	12	2.45
気晴らし食い	0	0.00	11	2.24	11	2.24
体重減少不良	0	0.00	10	2.04	10	2.04
代謝障害	0	0.00	9	1.84	9	1.84
食欲障害	0	0.00	6	1.22	6	1.22
摂食障害症状	0	0.00	6	1.22	6	1.22
体重変動	0	0.00	6	1.22	6	1.22
肥満	2	0.41	3	0.61	5	1.02
ウエスト周囲径増加	0	0.00	4	0.82	4	0.82
過体重	1	0.20	2	0.41	3	0.61
脂肪組織増加	0	0.00	2	0.41	2	0.41
代謝症候群	1	0.20	1	0.20	2	0.41
ボディ・マス・インデックス増加	0	0.00	1	0.20	1	0.20
中心性肥満	0	0.00	1	0.20	1	0.20
体重増加関連の有害事象の合計	70	14.28	934	190.55	1004	204.83

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.12 血中プロラクチン値増加関連

2.1.5.12.1 国内試験

2.1.5.12.1.1 国内短期

国内短期での血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-92 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-11-11-02～Table 02-11-11-06 に示した。

血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン 20 mg/日群で 11.4%（8/70 名）、40 mg/日群で 1.7%（10/596 名）、80 mg/日群で 2.9%（10/346 名）であり、プラセボ群では発現しなかった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 9.2%（6/65 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期は投与 29 日目以降がやや多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

血中プロラクチン値増加関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-92　血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	0	8 (11.4)	10 (1.7)	10 (2.9)	28 (2.8)	6 (9.2)
血中プロラクチン増加	0	8 (11.4)	10 (1.7)	8 (2.3)	26 (2.6)	5 (7.7)
無月経	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
勃起不全	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	1 (1.5)

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.12.1.2 国内長期

国内長期での血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-93 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-11-12-02～Table 02-11-12-06 に示した。

血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 10.8%（92/853 名）であった。

重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

血中プロラクチン値増加関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-93 血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	24 (4.2)	68 (24.2)	92 (10.8)
血中プロラクチン増加	19 (3.3)	68 (24.2)	87 (10.2)
高プロラクチン血症	3 (0.5)	0	3 (0.4)
乳汁漏出症	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
リビドー減退	2 (0.3)	0	2 (0.2)
不規則月経	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.12.2 海外試験

2.1.5.12.2.1 海外短期

海外短期での血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-94 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-11-13-02～Table 02-11-13-06 に示した。

血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.3%（2/576 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 0.6%（2/360 名）、80 mg/日群で 1.0%（4/407 名）、120 mg/日群で 0.7%（2/291 名）であり、20 及び 160 mg/日群では発現しなかった。発現割合は、ルラシドン群ではプラセボ群と同程度であった。参照薬群では、発現割合はオランザピン群で 0.8%（1/122 名）、クエチアピン群で 0.8%（1/119 名）であり、ハロペリドール群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

血中プロラクチン値増加関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は血中プロラクチン増加が 2 名（40 及び 120 mg/日群で各 1 名）にみられた。

表 2.7.4. 2-94　血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	2 (0.3)	0	2 (0.6)	4 (1.0)	2 (0.7)	0	8 (0.6)
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
不規則月経	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
勃起不全	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)
無月経	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
性機能不全	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
無オルガズム症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血中プロラクチン増加	0	0	0
不規則月経	0	0	1 (0.8)
勃起不全	0	0	0
無月経	0	0	0
性機能不全	0	0	0
無オルガズム症	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
乳房痛	0	1 (0.8)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.12.2.2 海外長期

海外長期での血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-95 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-11-14-02～Table 02-11-14-06 に示した。

血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 2.4%（15/624 名）、リスペリドン群で 7.5%（15/199 名）であり、クエチアピン群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

血中プロラクチン値増加関連の重篤な有害事象はみられなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は血中プロラクチン異常、乳汁漏出症及び勃起不全が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-95　血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	15 (2.4)	15 (7.5)	0
リビドー減退	5 (0.8)	3 (1.5)	0
勃起不全	5 (0.8)	4 (2.0)	0
無月経	3 (0.5)	5 (2.5)	0
血中プロラクチン異常	1 (0.2)	0	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	1 (0.5)	0
不正子宮出血	1 (0.2)	1 (0.5)	0
血中プロラクチン増加	0	1 (0.5)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.12.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）

での血中プロラクチン値増加関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-96 に示した。報告割合が高かった事象は順に、血中プロラクチン増加（報告割合 29.99）、乳汁漏出症（報告割合 29.99）、性機能不全（報告割合 14.28）であった。重篤報告の多かった事象は順に、血中プロラクチン増加（報告割合 2.45、12 件）、高プロラクチン血症（報告割合 1.02、5 件）であった。

表 2.7.4. 2-96　血中プロラクチン値増加関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
血中プロラクチン増加	12	2.45	135	27.54	147	29.99
乳汁漏出症	3	0.61	144	29.38	147	29.99
性機能不全	2	0.41	68	13.87	70	14.28
勃起不全	0	0.00	40	8.16	40	8.16
リビドー減退	0	0.00	39	7.96	39	7.96
乳房圧痛	0	0.00	23	4.69	23	4.69
高プロラクチン血症	5	1.02	17	3.47	22	4.49
不規則月経	0	0.00	20	4.08	20	4.08
乳房腫大	0	0.00	19	3.88	19	3.88
リビドー消失	0	0.00	18	3.67	18	3.67
乳房痛	0	0.00	16	3.26	16	3.26
血中プロラクチン異常	1	0.20	14	2.86	15	3.06
女性化乳房	0	0.00	15	3.06	15	3.06
乳房分泌	0	0.00	14	2.86	14	2.86
無オルガズム症	0	0.00	12	2.45	12	2.45
不正子宮出血	0	0.00	7	1.43	7	1.43
男性性機能不全	0	0.00	5	1.02	5	1.02
リビドー障害	0	0.00	3	0.61	3	0.61
オルガズム異常	0	0.00	2	0.41	2	0.41
射精障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
血中プロラクチン値増加関連の有害事象の合計	23	4.69	612	124.86	635	129.55

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.13 精神障害関連

2.1.5.13.1 国内試験

2.1.5.13.1.1 国内短期

国内短期での精神障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-97 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-12-11-02～Table 02-12-11-06 に示した。

精神障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 29.0%（150/518 名）、ルラシドン

20 mg/日群で 54.3%（38/70 名）、40 mg/日群で 23.3%（139/596 名）、80 mg/日群で 34.7%（120/346 名）であった。20 mg/日群で他の投与群と比べて高く、40 mg/日群ではプラセボ群と同程度であり、80 mg/日群ではプラセボ群と同程度であり、40 mg/日群と比べて高かった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 23.1%（15/65 名）で、ルラシドン群合計での発現割合［29.3%（297/1012 名）］はリスペリドン群よりやや高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は統合失調症（原疾患の悪化）が 44 名（20 mg/日群 12 名、40 mg/日群 15 名、80 mg/日群 17 名）に、精神病性障害が 3 名（40 mg/日群 2 名、80 mg/日群 1 名）に、攻撃性、妄想、カタトニー及び幻覚が 40 mg/日群の各 1 名に、落ち着きのなさ、易刺激性、無感情及び躁病が 80 mg/日群の各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目がやや多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

ルラシドン群では、精神障害関連の重篤な有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）が 22 名（20 mg/日群 2 名、40 mg/日群 13 名、80 mg/日群 7 名）に、精神病性障害が 40 mg/日群の 1 名にみられた。このうち精神病性障害及び 10 名（40 mg/日群 8 名、80 mg/日群 2 名）での統合失調症（原疾患の悪化）は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は統合失調症（原疾患の悪化）、精神病性障害及び不眠症が多かった。

表 2.7.4. 2-97　精神障害関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
精神障害関連の TEAE 全体	150 (29.0)	38 (54.3)	139 (23.3)	120 (34.7)	297 (29.3)	15 (23.1)
統合失調症	71 (13.7)	24 (34.3)	57 (9.6)	53 (15.3)	134 (13.2)	11 (16.9)
不眠症	52 (10.0)	18 (25.7)	58 (9.7)	49 (14.2)	125 (12.4)	4 (6.2)
不安	29 (5.6)	0	19 (3.2)	12 (3.5)	31 (3.1)	1 (1.5)
激越	12 (2.3)	0	5 (0.8)	7 (2.0)	12 (1.2)	0
落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (1.4)	2 (0.3)	6 (1.7)	9 (0.9)	0
睡眠障害	3 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.3)	4 (1.2)	7 (0.7)	0
精神病性障害	5 (1.0)	0	6 (1.0)	1 (0.3)	7 (0.7)	0
易刺激性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.9)	4 (0.4)	0
攻撃性	2 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
無感情	0	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
妄想	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0
抑うつ気分	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)	0
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)	0
自殺念慮	4 (0.8)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
欲求不満耐性低下	0	1 (1.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
カタトニー	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
譫妄	0	1 (1.4)	0	0	1 (<0.1)	0
うつ病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
幻覚	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
幻視	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
衝動行為	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
初期不眠症	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
躁病	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
悪夢	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
被害妄想	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
離脱症候群	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
抑うつ症状	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
衝動制御障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
精神症状	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0
病気不安症	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0
自動症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
解離性障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
敵意	1 (0.2)	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (1.5)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	0	0
自尊心低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0
異常行動	1 (0.2)	0	0	0	0	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.13.1.2 国内長期

国内長期での精神障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-98 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-12-12-02～Table 02-12-12-06 に示した。

精神障害関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 32.1%（274/853 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は統合失調症（原疾患の悪化）が 45 名に、自殺既遂が 3 名に、激越が 2 名に、不眠症、不安、精神病性障害、抑うつ気分、幻聴、衝動行為、被害妄想、妄想及び体感幻覚が各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

精神障害関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）が多かった。

表 2.7.4. 2-98 精神障害関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
精神障害関連の TEAE 全体	129 (22.6)	145 (51.6)	274 (32.1)
統合失調症	41 (7.2)	87 (31.0)	128 (15.0)
不眠症	42 (7.3)	57 (20.3)	99 (11.6)
不安	32 (5.6)	7 (2.5)	39 (4.6)
激越	9 (1.6)	3 (1.1)	12 (1.4)
精神病性障害	6 (1.0)	0	6 (0.7)
易刺激性	4 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.6)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	4 (1.4)	5 (0.6)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.2)	4 (1.4)	5 (0.6)
欲求不満耐性低下	0	5 (1.8)	5 (0.6)
攻撃性	3 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.5)
抑うつ気分	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.5)
幻聴	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.5)
病気不安症	0	4 (1.4)	4 (0.5)
自殺既遂	0	3 (1.1)	3 (0.4)
自殺念慮	3 (0.5)	0	3 (0.4)
不快気分	0	2 (0.7)	2 (0.2)
幻覚	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
衝動行為	2 (0.3)	0	2 (0.2)
リビドー減退	2 (0.3)	0	2 (0.2)
被害妄想	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
精神障害	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.1)
転換性障害	0	1 (0.4)	1 (0.1)
妄想	0	1 (0.4)	1 (0.1)
妄想知覚	0	1 (0.4)	1 (0.1)
現実感消失	1 (0.2)	0	1 (0.1)
敵意	1 (0.2)	0	1 (0.1)
覚醒時幻覚	0	1 (0.4)	1 (0.1)
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	1 (0.1)
神経過敏	1 (0.2)	0	1 (0.1)
睡眠障害	0	1 (0.4)	1 (0.1)
ストレス	0	1 (0.4)	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.2)	0	1 (0.1)
緊張	0	1 (0.4)	1 (0.1)
思考異常	0	1 (0.4)	1 (0.1)
無為	1 (0.2)	0	1 (0.1)
抑うつ症状	0	1 (0.4)	1 (0.1)
異常行動	0	1 (0.4)	1 (0.1)
体感幻覚	0	1 (0.4)	1 (0.1)

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.13.2 海外試験

2.1.5.13.2.1 海外短期

海外短期での精神障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-99 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-12-13-02～Table 02-12-13-06 に示した。

精神障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 22.4%（129/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 21.1%（15/71 名）、40 mg/日群で 30.8%（111/360 名）、80 mg/日群で 19.4%（79/407 名）、120 mg/日群で 28.5%（83/291 名）、160 mg/日群で 19.0%（23/121 名）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と同程度であった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール群で 37.5%（27/72 名）、オランザピン群で 24.6%（30/122 名）、クエチアピン群で 10.1%（12/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 24.9%（311/1250 名）でハロペリドール群より低く、オランザピン群とは同程度であり、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は統合失調症（原疾患の悪化）が 21 名に、不眠症が 9 名に、不安、激越及び精神病性障害が各 7 名に、自殺念慮が 2 名に、落ち着きのなさ、敵意、物質乱用、アルコール乱用、自慰過剰及び幻聴が各 1 名にみられた。いずれの事象も用量の増加に伴って発現割合が高くなる傾向はみられなかった。初回発現の時期は投与 1～7 日目がやや多く、持続期間は 1～7 日間がやや多かった。

ルラシドン群では、精神障害関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、統合失調症（原疾患の悪化）及び精神病性障害が多かった。

表 2.7.4. 2-99　精神障害関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
精神障害関連の TEAE 全体	129 (22.4)	15 (21.1)	111 (30.8)	79 (19.4)	83 (28.5)	23 (19.0)	311 (24.9)
不眠症	41 (7.1)	6 (8.5)	31 (8.6)	36 (8.8)	25 (8.6)	8 (6.6)	106 (8.5)
不安	25 (4.3)	2 (2.8)	29 (8.1)	22 (5.4)	19 (6.5)	4 (3.3)	76 (6.1)
激越	24 (4.2)	7 (9.9)	32 (8.9)	12 (2.9)	17 (5.8)	6 (5.0)	74 (5.9)
統合失調症	20 (3.5)	3 (4.2)	17 (4.7)	12 (2.9)	14 (4.8)	5 (4.1)	51 (4.1)

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
落ち着きのなさ	7 (1.2)	1 (1.4)	14 (3.9)	6 (1.5)	8 (2.7)	2 (1.7)	31 (2.5)
精神病性障害	24 (4.2)	0	5 (1.4)	4 (1.0)	11 (3.8)	0	20 (1.6)
悪夢	1 (0.2)	0	3 (0.8)	0	2 (0.7)	2 (1.7)	7 (0.6)
自殺念慮	5 (0.9)	1 (1.4)	3 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	6 (0.5)
歯ぎしり	2 (0.3)	0	2 (0.6)	3 (0.7)	0	0	5 (0.4)
うつ病	5 (0.9)	0	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	5 (0.4)
易刺激性	2 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	5 (0.4)
錯乱状態	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	4 (0.3)
異常な夢	2 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	3 (0.2)
敵意	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
パニック発作	1 (0.2)	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
睡眠障害	2 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
緊張	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
物質乱用	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.2)
アルコール乱用	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
怒り	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
カタトニー	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (<0.1)
譫妄	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
薬物乱用	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
遺尿	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
自慰過剰	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
幻聴	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
初期不眠症	3 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
故意の自傷行為	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
談話促迫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
夢遊症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
疑い深さ	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
涙ぐむ	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
抑うつ症状	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
攻撃性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
無オルガズム症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脱抑制	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
リビドー亢進	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
言葉もれ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
妄想症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
チック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
異常行動	0	0	0	0	0	0	0
自殺行為	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
性欲過剰	0	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
精神障害関連の TEAE 全体	27 (37.5)	30 (24.6)	12 (10.1)
不眠症	12 (16.7)	13 (10.7)	5 (4.2)
不安	10 (13.9)	7 (5.7)	1 (0.8)
激越	3 (4.2)	8 (6.6)	3 (2.5)
統合失調症	4 (5.6)	2 (1.6)	0
落ち着きのなさ	3 (4.2)	4 (3.3)	0
精神病性障害	0	4 (3.3)	3 (2.5)
悪夢	2 (2.8)	3 (2.5)	0
自殺念慮	2 (2.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
歯ぎしり	0	1 (0.8)	0
うつ病	1 (1.4)	1 (0.8)	0
易刺激性	1 (1.4)	0	0
錯乱状態	0	0	0
異常な夢	1 (1.4)	1 (0.8)	0
敵意	0	0	0
パニック発作	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0
睡眠障害	0	0	0
緊張	0	0	0
物質乱用	0	0	0
アルコール乱用	0	0	0
怒り	0	0	1 (0.8)
カタトニー	0	0	0
譫妄	0	0	0
薬物乱用	0	0	0
遺尿	0	0	0
自慰過剰	0	0	0
幻聴	0	0	0
初期不眠症	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	0
談話促迫	0	0	0
夢遊症	0	0	0
疑い深さ	0	0	0
涙ぐむ	0	0	0
離脱症候群	0	0	0
抑うつ症状	0	0	0
攻撃性	0	0	0
無オルガズム症	0	0	0
脱抑制	0	0	0
リビドー亢進	0	0	0
言葉もれ	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
神経過敏	1 (1.4)	0	0
妄想症	0	0	0
チック	0	0	0
異常行動	1 (1.4)	0	0
自殺行為	0	0	0
性欲過剰	0	1 (0.8)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.13.2.2 海外長期

海外長期での精神障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-100 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-12-14-02～Table 02-12-14-06 に示した。

精神障害関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 32.9%（205/624 名）、リスペリドン群で 30.2%（60/199 名）、クエチアピン群で 40.0%（34/85 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群と同程度で、クエチアピン群よりやや低かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は精神病性障害が 14 名に、統合失調症（原疾患の悪化）が 9 名に、不眠症が 5 名に、うつ病が 3 名に、不安、激越及び自殺念慮が各 2 名に、その他の重度の事象は各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、精神障害関連の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、精神病性障害及び統合失調症（原疾患の悪化）が多かった。

表 2.7.4. 2-100　精神障害関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
精神障害関連の TEAE 全体	205 (32.9)	60 (30.2)	34 (40.0)
不眠症	80 (12.8)	27 (13.6)	8 (9.4)
不安	49 (7.9)	17 (8.5)	3 (3.5)
精神病性障害	29 (4.6)	15 (7.5)	7 (8.2)
統合失調症	25 (4.0)	5 (2.5)	13 (15.3)
激越	23 (3.7)	7 (3.5)	5 (5.9)
落ち着きのなさ	11 (1.8)	3 (1.5)	2 (2.4)
うつ病	10 (1.6)	4 (2.0)	1 (1.2)
自殺念慮	10 (1.6)	3 (1.5)	0
幻聴	7 (1.1)	2 (1.0)	0

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
歯ぎしり	6 (1.0)	0	0
易刺激性	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.2)
抑うつ気分	5 (0.8)	2 (1.0)	0
リビドー減退	5 (0.8)	3 (1.5)	0
妄想症	4 (0.6)	3 (1.5)	1 (1.2)
睡眠障害	4 (0.6)	0	0
攻撃性	3 (0.5)	0	0
初期不眠症	3 (0.5)	2 (1.0)	0
緊張	3 (0.5)	0	0
無感情	2 (0.3)	0	0
錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.5)	0
神経過敏	2 (0.3)	0	0
悪夢	2 (0.3)	0	0
睡眠異常	2 (0.3)	0	0
快感消失	1 (0.2)	0	0
自殺既遂	1 (0.2)	0	0
譫妄	1 (0.2)	0	0
妄想	1 (0.2)	0	1 (1.2)
誇大妄想	1 (0.2)	0	0
関連妄想	1 (0.2)	0	0
薬物乱用	1 (0.2)	0	0
遺尿	1 (0.2)	0	0
幻視	1 (0.2)	0	0
連合弛緩	1 (0.2)	0	0
中期不眠症	1 (0.2)	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	0
気分動揺	1 (0.2)	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0
早漏	1 (0.2)	0	0
夢遊症	1 (0.2)	0	0
自殺企図	1 (0.2)	1 (0.5)	0
白日夢	1 (0.2)	0	0
素行障害	1 (0.2)	0	0
自殺行為	1 (0.2)	0	0
自傷性皮膚症	1 (0.2)	0	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.2)	0	0
色情妄想	0	0	1 (1.2)
多幸気分	0	1 (0.5)	0
精神運動制止遅滞	0	1 (0.5)	1 (1.2)
統合失調感情障害	0	1 (0.5)	0
チック	0	0	1 (1.2)

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85

- 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.13.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での精神障害関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-101 に示した。報告割合が高かった事象は順に、不安（報告割合 143.83）、不眠症（報告割合 143.02）、自殺念慮（報告割合 113.64）であった。重篤報告の多かった事象は順に、自殺念慮（報告割合 87.93、431 件）、精神病性障害（報告割合 14.49、71 件）、自殺企図（報告割合 14.08、69 件）であった。

表 2.7.4. 2-101　精神障害関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
不安	23	4.69	682	139.14	705	143.83
不眠症	16	3.26	685	139.75	701	143.02
自殺念慮	431	87.93	126	25.71	557	113.64
うつ病	35	7.14	462	94.26	497	101.40
落ち着きのなさ	8	1.63	483	98.54	491	100.17
激越	24	4.90	394	80.38	418	85.28
躁病	46	9.38	345	70.39	391	79.77
双極性障害	19	3.88	359	73.24	378	77.12
易刺激性	5	1.02	229	46.72	234	47.74
攻撃性	40	8.16	165	33.66	205	41.82
怒り	14	2.86	188	38.36	202	41.21
精神病性障害	71	14.49	119	24.28	190	38.76
パニック発作	5	1.02	145	29.58	150	30.60
抑うつ気分	3	0.61	136	27.75	139	28.36
異常行動	9	1.84	128	26.11	137	27.95
幻聴	19	3.88	113	23.05	132	26.93
幻覚	18	3.67	107	21.83	125	25.50
錯乱状態	15	3.06	109	22.24	124	25.30
妄想症	17	3.47	98	19.99	115	23.46
統合失調症	28	5.71	81	16.53	109	22.24
気分動揺	2	0.41	96	19.59	98	19.99
悪夢	0	0.00	91	18.57	91	18.57
神経過敏	0	0.00	90	18.36	90	18.36

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
歯ぎしり	1	0.20	86	17.55	87	17.75
睡眠障害	3	0.61	80	16.32	83	16.93
中期不眠症	1	0.20	82	16.73	83	16.93
軽躁	2	0.41	78	15.91	80	16.32
無感情	3	0.61	71	14.49	74	15.10
精神活動過多	2	0.41	69	14.08	71	14.49
自殺企図	69	14.08	0	0.00	69	14.08
妄想	11	2.24	55	11.22	66	13.47
思考異常	2	0.41	62	12.65	64	13.06
自殺既遂	63	12.85	0	0.00	63	12.85
異常な夢	0	0.00	55	11.22	55	11.22
精神障害	11	2.24	43	8.77	54	11.02
気分変化	4	0.82	47	9.59	51	10.40
ストレス	0	0.00	47	9.59	47	9.59
恐怖	1	0.20	44	8.98	45	9.18
双極 1 型障害	3	0.61	42	8.57	45	9.18
アクティベーション症候群	1	0.20	42	8.57	43	8.77
感情的苦悩	3	0.61	37	7.55	40	8.16
情動障害	2	0.41	38	7.75	40	8.16
リビドー減退	0	0.00	39	7.96	39	7.96
感情の平板化	1	0.20	37	7.55	38	7.75
言葉もれ	1	0.20	35	7.14	36	7.34
多幸気分	0	0.00	36	7.34	36	7.34
故意の自傷行為	29	5.92	6	1.22	35	7.14
絶望感	2	0.41	32	6.53	34	6.94
チック	0	0.00	33	6.73	33	6.73
感情の貧困	1	0.20	30	6.12	31	6.32
初期不眠症	0	0.00	31	6.32	31	6.32
消極的思考	4	0.82	27	5.51	31	6.32
幻視	6	1.22	21	4.28	27	5.51
精神的機能代償不全	10	2.04	17	3.47	27	5.51
人格変化	2	0.41	24	4.90	26	5.30
夢遊症	1	0.20	24	4.90	25	5.10
興味の減少	0	0.00	24	4.90	24	4.90
失見当識	3	0.61	21	4.28	24	4.90
衝動行為	2	0.41	22	4.49	24	4.90
摂食障害	1	0.20	23	4.69	24	4.90
統合失調感情障害	6	1.22	18	3.67	24	4.90
感情障害	2	0.41	21	4.28	23	4.69
カタトニー	14	2.86	7	1.43	21	4.28
殺人念慮	19	3.88	1	0.20	20	4.08
性欲過剰	1	0.20	18	3.67	19	3.88

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
暴力関連症状	7	1.43	12	2.45	19	3.88
リビドー消失	0	0.00	18	3.67	18	3.67
遺尿	0	0.00	18	3.67	18	3.67
敵意	3	0.61	15	3.06	18	3.67
ディスフェミア	0	0.00	17	3.47	17	3.47
感情不安定	0	0.00	17	3.47	17	3.47
早朝覚醒型不眠症	0	0.00	16	3.26	16	3.26
大うつ病	7	1.43	9	1.84	16	3.26
独語	1	0.20	15	3.06	16	3.26
抑うつ症状	1	0.20	15	3.06	16	3.26
解離	0	0.00	15	3.06	15	3.06
強迫性障害	2	0.41	13	2.65	15	3.06
緊張	0	0.00	15	3.06	15	3.06
自傷念慮	12	2.45	3	0.61	15	3.06
欲求不満耐性低下	1	0.20	14	2.86	15	3.06
パニック反応	1	0.20	13	2.65	14	2.86
社会逃避行動	0	0.00	14	2.86	14	2.86
自殺行為	13	2.65	0	0.00	13	2.65
精神症状	0	0.00	13	2.65	13	2.65
薬物乱用	8	1.63	5	1.02	13	2.65
無オルガズム症	0	0.00	12	2.45	12	2.45
リビドー亢進	0	0.00	11	2.24	11	2.24
気晴らし食い	0	0.00	11	2.24	11	2.24
精神緩慢	0	0.00	11	2.24	11	2.24
精神病症状	10	2.04	1	0.20	11	2.24
双極２型障害	0	0.00	10	2.04	10	2.04
強迫観念	0	0.00	9	1.84	9	1.84
凝視	0	0.00	9	1.84	9	1.84
罪責感	1	0.20	8	1.63	9	1.84
情動鈍麻	0	0.00	9	1.84	9	1.84
精神状態変化	4	0.82	5	1.02	9	1.84
怠惰	0	0.00	9	1.84	9	1.84
転換性障害	3	0.61	6	1.22	9	1.84
薬物依存	5	1.02	4	0.82	9	1.84
パニック障害	1	0.20	7	1.43	8	1.63
自己否定気分	1	0.20	7	1.43	8	1.63
自尊心低下	0	0.00	8	1.63	8	1.63
睡眠時驚愕	0	0.00	8	1.63	8	1.63
双極型統合失調感情障害	0	0.00	8	1.63	8	1.63
不快気分	0	0.00	8	1.63	8	1.63
コミュニケーション障害	0	0.00	7	1.43	7	1.43
せっかち	0	0.00	7	1.43	7	1.43

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
睡眠時随伴症	0	0.00	7	1.43	7	1.43
不相応な情動	0	0.00	7	1.43	7	1.43
譫妄	3	0.61	4	0.82	7	1.43
快感消失	0	0.00	6	1.22	6	1.22
混合性幻覚	0	0.00	6	1.22	6	1.22
性的興奮障害	0	0.00	6	1.22	6	1.22
白日夢	0	0.00	6	1.22	6	1.22
病的思考	0	0.00	6	1.22	6	1.22
離人感・現実感消失障害	0	0.00	6	1.22	6	1.22
涙ぐむ	1	0.20	5	1.02	6	1.22
強迫性購買	1	0.20	4	0.82	5	1.02
自己恐怖症	0	0.00	5	1.02	5	1.02
自閉症スペクトラム障害	0	0.00	5	1.02	5	1.02
社会的行為障害	0	0.00	5	1.02	5	1.02
常同症	1	0.20	4	0.82	5	1.02
触覚性幻覚	0	0.00	5	1.02	5	1.02
心的外傷後ストレス障害	1	0.20	4	0.82	5	1.02
退屈感	0	0.00	5	1.02	5	1.02
談話促迫	1	0.20	4	0.82	5	1.02
無関心	0	0.00	5	1.02	5	1.02
フラッシュバック	0	0.00	4	0.82	4	0.82
まとまりのない会話	0	0.00	4	0.82	4	0.82
希死念慮を有するうつ病	4	0.82	0	0.00	4	0.82
気力低下	0	0.00	4	0.82	4	0.82
強迫行為	1	0.20	3	0.61	4	0.82
広場恐怖症	0	0.00	4	0.82	4	0.82
錯覚	1	0.20	3	0.61	4	0.82
死の恐怖	1	0.20	3	0.61	4	0.82
時間知覚変化	0	0.00	4	0.82	4	0.82
精神病的行動	1	0.20	3	0.61	4	0.82
注意欠陥多動性障害	0	0.00	4	0.82	4	0.82
不安障害	0	0.00	4	0.82	4	0.82
無為	0	0.00	4	0.82	4	0.82
アルコール乱用	0	0.00	3	0.61	3	0.61
ギャンブル障害	1	0.20	2	0.41	3	0.61
ねごと	0	0.00	3	0.61	3	0.61
パーソナリティ障害	0	0.00	3	0.61	3	0.61
リビドー障害	0	0.00	3	0.61	3	0.61
過剰警戒	0	0.00	3	0.61	3	0.61
観念奔逸	0	0.00	3	0.61	3	0.61
急性精神病	3	0.61	0	0.00	3	0.61
拒絶症	0	0.00	3	0.61	3	0.61

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
強迫性症状	1	0.20	2	0.41	3	0.61
好戦的態度	0	0.00	3	0.61	3	0.61
自傷性皮膚症	0	0.00	3	0.61	3	0.61
身体症状症	1	0.20	2	0.41	3	0.61
遂行機能障害	1	0.20	2	0.41	3	0.61
性的空想過剰	1	0.20	2	0.41	3	0.61
精神疲労	0	0.00	3	0.61	3	0.61
病気不安症	0	0.00	3	0.61	3	0.61
不適切な性的行動	1	0.20	2	0.41	3	0.61
閉所恐怖症	0	0.00	3	0.61	3	0.61
無言症	0	0.00	3	0.61	3	0.61
妄想性障害、詳細不明	1	0.20	2	0.41	3	0.61
アルコール症	0	0.00	2	0.41	2	0.41
オルガズム異常	0	0.00	2	0.41	2	0.41
ニコチン依存	0	0.00	2	0.41	2	0.41
運転恐怖症	0	0.00	2	0.41	2	0.41
誇大的態度	0	0.00	2	0.41	2	0.41
誇大妄想	1	0.20	1	0.20	2	0.41
自己像幻視	0	0.00	2	0.41	2	0.41
周産期うつ病	0	0.00	2	0.41	2	0.41
女性オルガズム障害	0	0.00	2	0.41	2	0.41
衝動制御障害	0	0.00	2	0.41	2	0.41
侵入思考	0	0.00	2	0.41	2	0.41
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	0.00	2	0.41	2	0.41
身体疾患による精神病性障害	2	0.41	0	0.00	2	0.41
身体醜形障害	0	0.00	2	0.41	2	0.41
精神運動制止遅滞	2	0.41	0	0.00	2	0.41
窃盗癖	0	0.00	2	0.41	2	0.41
脱抑制	2	0.41	0	0.00	2	0.41
注意力維持の変化	0	0.00	2	0.41	2	0.41
転導性	0	0.00	2	0.41	2	0.41
発語の乏しさ	0	0.00	2	0.41	2	0.41
被害妄想	2	0.41	0	0.00	2	0.41
非社会的行動	0	0.00	2	0.41	2	0.41
物質乱用	1	0.20	1	0.20	2	0.41
妄想知覚	0	0.00	2	0.41	2	0.41
夜間恐怖	0	0.00	2	0.41	2	0.41
アイコンタクト減少	0	0.00	1	0.20	1	0.20
アルコールに関連する問題	0	0.00	1	0.20	1	0.20
うつ病型統合失調感情障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
タバコ乱用	0	0.00	1	0.20	1	0.20
依存	1	0.20	0	0.00	1	0.20

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
異食症	0	0.00	1	0.20	1	0.20
音恐怖症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
解離性同一性障害	1	0.20	0	0.00	1	0.20
覚醒時幻覚	0	0.00	1	0.20	1	0.20
学習障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
既視感	0	0.00	1	0.20	1	0.20
疑い深さ	0	0.00	1	0.20	1	0.20
強迫性パーソナリティ障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
恐怖症	0	0.00	1	0.20	1	0.20
群集恐怖	0	0.00	1	0.20	1	0.20
激越性うつ病	0	0.00	1	0.20	1	0.20
幻嗅	0	0.00	1	0.20	1	0.20
現実感消失	0	0.00	1	0.20	1	0.20
語唱	0	0.00	1	0.20	1	0.20
作話	1	0.20	0	0.00	1	0.20
錯乱性覚醒	0	0.00	1	0.20	1	0.20
思考途絶	0	0.00	1	0.20	1	0.20
思考内容の貧困さ	0	0.00	1	0.20	1	0.20
持続性抑うつ障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
自殺恐怖	1	0.20	0	0.00	1	0.20
自発発語の減少	0	0.00	1	0.20	1	0.20
社会的恐怖	0	0.00	1	0.20	1	0.20
社交不安障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
情動抑制	0	0.00	1	0.20	1	0.20
食事恐怖	0	0.00	1	0.20	1	0.20
心因性多飲症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
心的外傷	0	0.00	1	0.20	1	0.20
神経学的身体症状症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
神経性無食欲症	0	0.00	1	0.20	1	0.20
身体疾患による気分障害	1	0.20	0	0.00	1	0.20
身体疾患による睡眠障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
身体疾患による不安障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
身体妄想	0	0.00	1	0.20	1	0.20
睡眠関連異常事象	0	0.00	1	0.20	1	0.20
睡眠関連摂食障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
選択的摂食障害	1	0.20	0	0.00	1	0.20
体感幻覚	0	0.00	1	0.20	1	0.20
体重増加恐怖	0	0.00	1	0.20	1	0.20
替え玉妄想	1	0.20	0	0.00	1	0.20
退行行動	0	0.00	1	0.20	1	0.20
短期精神病性障害、産後発症	1	0.20	0	0.00	1	0.20
短時間睡眠	1	0.20	0	0.00	1	0.20

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
適応障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
転倒の恐怖	0	0.00	1	0.20	1	0.20
統合失調症様障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
頭を激しくぶっつける	0	0.00	1	0.20	1	0.20
入眠時幻覚	0	0.00	1	0.20	1	0.20
抜毛癖	0	0.00	1	0.20	1	0.20
反社会的行動	0	0.00	1	0.20	1	0.20
悲嘆反応	0	0.00	1	0.20	1	0.20
非論理的思考	0	0.00	1	0.20	1	0.20
物質依存	0	0.00	1	0.20	1	0.20
放火癖	1	0.20	0	0.00	1	0.20
夢欠如	0	0.00	1	0.20	1	0.20
薬物使用障害	1	0.20	0	0.00	1	0.20
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0.00	1	0.20	1	0.20
露出症	0	0.00	1	0.20	1	0.20
精神障害関連の有害事象の合計	1266	258.28	7678	1566.44	8944	1824.72

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.14 自殺関連

2.1.5.14.1 国内試験

2.1.5.14.1.1 国内短期

国内短期での自殺関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-102 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-13-11-02～Table 02-13-11-06 に示した。

自殺関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.0%（5/518 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 0.2%（1/596 名）、80 mg/日群で 0.9%（3/346 名）であり、20 mg/日群では発現しなかった。発現割合は、20 mg/日群以外の投与群で同程度であった。参照薬のリスペリドン群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、自殺関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は自殺念慮が 80 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-102　自殺関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
自殺関連の TEAE 全体	5 (1.0)	0	1 (0.2)	3 (0.9)	4 (0.4)	0
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)	0

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
自殺念慮	4 (0.8)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	0	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.14.1.2 国内長期

国内長期での自殺関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-103 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-13-12-02～Table 02-13-12-06 に示した。

自殺関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 0.9%（8/853 名）であった。

重症度別にみると軽度が 4 名、中等度が 1 名、重度が 3 名にみられ、重度の事象はいずれも自殺既遂であった。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

自殺関連の重篤な有害事象は、自殺既遂が 3 名に、自殺企図が 1 名にみられた。このうち自殺企図及び 1 名での自殺既遂は治験薬との因果関係が否定されなかった。発現の経緯を 2.7.4.2.1.3.1.3 項及び 2.7.4.2.1.2.1 項に示した。投与中止に至った有害事象は、自殺既遂が 3 名に、自殺念慮が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-103　自殺関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
自殺関連の TEAE 全体	5 (0.9)	3 (1.1)	8 (0.9)
自殺既遂	0	3 (1.1)	3 (0.4)
自殺念慮	3 (0.5)	0	3 (0.4)
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.14.2 海外試験

2.1.5.14.2.1 海外短期

海外短期での自殺関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-104 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-13-13-02～Table 02-13-13-06 に示した。

自殺関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.9%（5/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 1.4%（1/71 名）、40 mg/日群で 1.1%（4/360 名）、80 mg/日群で 0.2%（1/407 名）、120 mg/日群で 0.3%（1/291 名）であり、160 mg/日群では発現しなかった。発現割合はルラシドン群ではプラセボ群と同程度であった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール群で 2.8%（2/72 名）、オランザピン群で 0.8%（1/122 名）、クエチアピン群で 0.8%（1/119 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は自殺念慮が 2 名（20 及び 40 mg/日群で各 1 名）にみられた。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、自殺関連の重篤な有害事象は、自殺念慮が 4 名（20 mg/日群 1 名、40 mg/日群 2 名、120 mg/日群 1 名）にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現の経緯を 2.7.4.2.1.3.2.1 項に示した。投与中止に至った有害事象は、自殺念慮が 120 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-104 自殺関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
自殺関連の TEAE 全体	5 (0.9)	1 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	7 (0.6)
自殺念慮	5 (0.9)	1 (1.4)	3 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	6 (0.5)
故意の自傷行為	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
自殺行為	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
自殺関連の TEAE 全体	2 (2.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
自殺念慮	2 (2.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
故意の自傷行為	0	0	0
自殺行為	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.14.2.2 海外長期

海外長期での自殺関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-105 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-13-14-02～Table 02-13-14-06 に示した。

自殺関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 2.2%（14/624 名）、リスペリドン群で 2.0%（4/199 名）であり、クエチアピン群では発現しなかった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は自殺念慮が 2 名に、自殺既遂及び自殺企図が各 1 名にみられた。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、自殺関連の重篤な有害事象は、自殺念慮が 2 名に、自殺企図、自殺既遂及び自殺行為が各 1 名にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現の経緯を 2.7.4.2.1.3.2.2 項に示した。投与中止に至った有害事象は、自殺念慮が 4 名に、自殺企図及び自殺既遂が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-105　自殺関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
自殺関連の TEAE 全体	14 (2.2)	4 (2.0)	0
自殺念慮	10 (1.6)	3 (1.5)	0
自殺既遂	1 (0.2)	0	0
企図的過量投与	1 (0.2)	0	0
自殺企図	1 (0.2)	1 (0.5)	0
自殺行為	1 (0.2)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.14.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での自殺関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-106 に示した。報告割合が高かった事象は順に、自殺念慮（報告割合 113.64）、自殺企図（報告割合 14.08）、自殺既遂（報告割合 12.85）であった。重篤報告の多かった事象は順に、自殺念慮（報告割合 87.93、431 件）、自殺企図（報告割合 14.08、69 件）、自殺既遂（報告割合 12.85、63 件）であった。

表 2.7.4. 2-106　自殺関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
自殺念慮	431	87.93	126	25.71	557	113.64
自殺企図	69	14.08	0	0.00	69	14.08
自殺既遂	63	12.85	0	0.00	63	12.85
故意の自傷行為	29	5.92	6	1.22	35	7.14
企図的過量投与	15	3.06	12	2.45	27	5.51
自傷念慮	12	2.45	3	0.61	15	3.06
自殺行為	13	2.65	0	0.00	13	2.65
希死念慮を有するうつ病	4	0.82	0	0.00	4	0.82
自殺恐怖	1	0.20	0	0.00	1	0.20
自殺関連の有害事象の合計	637	129.96	147	29.99	784	159.95

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.15 敵意・攻撃性関連

2.1.5.15.1 国内試験

2.1.5.15.1.1 国内短期

国内短期での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-107 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-14-11-02～Table 02-14-11-06 に示した。

敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 16.0%（83/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 28.6%（20/70 名）、40 mg/日群で 16.8%（100/596 名）、80 mg/日群で 25.7%（89/346 名）であった。20 mg/日群ではプラセボ群及び 40 mg/日群と比べて高く、40 mg/日群ではプラセボ群と同程度であり、80 mg/日群ではプラセボ群及び 40 mg/日群と比べてやや高かった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 21.5%（14/65 名）で、ルラシドン群合計での発現割合［20.7%（209/1012 名）］はリスペリドン群と同程度であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 7 名（40 mg/日群 4 名、80 mg/日群 3 名）に、攻撃性が 40 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目がやや多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

ルラシドン群では、敵意・攻撃性関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象はアカシジアが 8 名（40 mg/日群 3 名、80 mg/日群 5 名）に、不眠症が 5 名（40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 4 名）に、不安が 40 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-107　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	83 (16.0)	20 (28.6)	100 (16.8)	89 (25.7)	209 (20.7)	14 (21.5)
不眠症	52 (10.0)	18 (25.7)	58 (9.7)	49 (14.2)	125 (12.4)	4 (6.2)
アカシジア	14 (2.7)	3 (4.3)	39 (6.5)	41 (11.8)	83 (8.2)	9 (13.8)

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
不安	29 (5.6)	0	19 (3.2)	12 (3.5)	31 (3.1)	1 (1.5)
攻撃性	2 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	0
敵意	1 (0.2)	0	0	0	0	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.15.1.2 国内長期

国内長期での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-108 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-14-12-02～Table 02-14-12-06 に示した。

敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 21.5%（183/853 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は不眠症及び不安が各 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

敵意・攻撃性関連の重篤な有害事象は、不安が 1 名にみられ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は不眠症が 6 名に、アカシジアが 2 名に、攻撃性及び不安が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-108　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	102 (17.8)	81 (28.8)	183 (21.5)
不眠症	42 (7.3)	57 (20.3)	99 (11.6)
アカシジア	48 (8.4)	31 (11.0)	79 (9.3)
不安	32 (5.6)	7 (2.5)	39 (4.6)
攻撃性	3 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.5)
敵意	1 (0.2)	0	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.15.2 海外試験

2.1.5.15.2.1 海外短期（プラセボ対照群あり）

海外短期での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-109 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-14-13-02～Table 02-14-13-06 に示した。

敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 12.2%（70/576 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 15.5%（11/71 名）、40 mg/日群で 25.3%（91/360 名）、80 mg/日群で 23.6%（96/407 名）、120 mg/日群で 32.0%（93/291 名）、160 mg/日群で 14.9%（18/121 名）であり、20 及び 160 mg/日群ではプラセボ群と同程度で、40～120 mg/日群ではプラセボ群と比べて高く、120 mg/日群では 40 及び 80 mg/日群と比べて高かった。参照薬群では、発現割合はハロペリドール群で 38.9%（28/72 名）、オランザピン群で 20.5%（25/122 名）、クエチアピン群で 7.6%（9/119 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合は 24.7%（309/1250 名）でハロペリドール群より低く、オランザピン群よりやや高く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 13 名に、不眠症が 9 名に、不安が 7 名に、敵意が 1 名にみられた。いずれの事象も 40～120 mg/日群で発現割合が高い傾向がみられた。初回発現の時期は投与 1～7 日目がやや多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、敵意・攻撃性関連の重篤な有害事象は、不安及び身体的暴行が 80 mg/日群で各 1 名にみられた。このうち不安は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はアカシジアが 20 名（40 mg/日群 5 名、80 mg/日群 7 名、120 mg/日群 7 名、160 mg/日群 1 名）に、不安が 3 名（いずれも 80 mg/日群）に、不眠症が 2 名（40 及び 80 mg/日群で各 1 名）に、敵意が 120 mg/日群の 1 名に、身体的暴行が 80 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-109　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：海外短期

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・攻撃性関連の TEAE 全体	70 (12.2)	11 (15.5)	91 (25.3)	96 (23.6)	93 (32.0)	18 (14.9)	309 (24.7)
アカシジア	16 (2.8)	4 (5.6)	41 (11.4)	52 (12.8)	64 (22.0)	9 (7.4)	170 (13.6)
不眠症	41 (7.1)	6 (8.5)	31 (8.6)	36 (8.8)	25 (8.6)	8 (6.6)	106 (8.5)
不安	25 (4.3)	2 (2.8)	29 (8.1)	22 (5.4)	19 (6.5)	4 (3.3)	76 (6.1)
敵意	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
パニック発作	1 (0.2)	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)
怒り	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
身体的暴行	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
攻撃性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	28 (38.9)	25 (20.5)	9 (7.6)
アカシジア	14 (19.4)	9 (7.4)	2 (1.7)
不眠症	12 (16.7)	13 (10.7)	5 (4.2)
不安	10 (13.9)	7 (5.7)	1 (0.8)
敵意	0	0	0
パニック発作	0	0	0
怒り	0	0	1 (0.8)
身体的暴行	0	0	0
攻撃性	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.15.2.2 海外長期

海外長期での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-110 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-14-14-02～Table 02-14-14-06 に示した。

敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 28.0%（175/624 名）、リスペリドン群で 22.6%（45/199 名）、クエチアピン群で 14.1%（12/85 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群よりやや高く、クエチアピン群より高かった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は不眠症が 5 名に、アカシジアが 4 名に、不安及び身体的暴行が各 2 名に、パニック発作が 1 名にみられた。初回発現の時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には特に傾向は認められなかった。

ルラシドン群では、敵意・攻撃性関連の重篤な有害事象は、不安及び身体的暴行が各 2 名に、不眠症、アカシジア及び素行障害が各 1 名にみられた。このうち不安（2 名のうち 1 名）、不眠症、アカシジア及び素行障害は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はアカシジアが 6 名に、不安が 2 名に、不眠症及び素行障害が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-110　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	175 (28.0)	45 (22.6)	12 (14.1)
アカシジア	85 (13.6)	16 (8.0)	2 (2.4)
不眠症	80 (12.8)	27 (13.6)	8 (9.4)

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
不安	49 (7.9)	17 (8.5)	3 (3.5)
攻撃性	3 (0.5)	0	0
身体的暴行	2 (0.3)	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0
素行障害	1 (0.2)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.15.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での敵意・攻撃性関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-111 に示した。報告割合が高かった事象は順に、アカシジア（報告割合 182.80）、不安（報告割合 143.83）、不眠症（報告割合 143.02）であった。重篤報告の多かった事象は順に、攻撃性（報告割合 8.16、40 件）、アカシジア（報告割合 7.55、37 件）、不安（報告割合 4.69、23 件）であった。

表 2.7.4. 2-111　敵意・攻撃性関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
アカシジア	37	7.55	859	175.25	896	182.80
不安	23	4.69	682	139.14	705	143.83
不眠症	16	3.26	685	139.75	701	143.02
攻撃性	40	8.16	165	33.66	205	41.82
怒り	14	2.86	188	38.36	202	41.21
パニック発作	5	1.02	145	29.58	150	30.60
殺人念慮	19	3.88	1	0.20	20	4.08
暴力関連症状	7	1.43	12	2.45	19	3.88
敵意	3	0.61	15	3.06	18	3.67
身体的暴行	5	1.02	4	0.82	9	1.84
殺人	4	0.82	0	0.00	4	0.82
好戦的態度	0	0.00	3	0.61	3	0.61
反社会的行動	0	0.00	1	0.20	1	0.20
敵意・攻撃性関連の有害事象の合計	173	35.29	2760	563.08	2933	598.38

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.1.5.16 QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連

2.1.5.16.1 国内試験

2.1.5.16.1.1 国内短期

国内短期での QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-112 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-15-11-02～Table 02-15-11-06 に示した。

QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.0%（5/518 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 1.4%（1/70 名）、40 mg/日群で 0.2%（1/596 名）、80 mg/日群で 1.2%（4/346 名）であり、いずれの投与群も同程度であった。参照薬のリスペリドン群での発現割合は 1.5%（1/65 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度が 2 名、中等度が 1 名、重度が 3 名にみられ、重度の事象は痙攣発作が 2 名（20 mg/日群 1 名、80 mg/日群 1 名）に、突然死が 80 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は 1～7 日間が多かった。

QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の重篤な有害事象は痙攣発作が 2 名（20 及び 80 mg/日群の各 1 名）に、突然死が 80 mg/日群の 1 名にみられ、いずれも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はみられなかった。

表 2.7.4. 2-112　QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況：国内短期

Preferred Term (PT)	Placebo N=518	LUR 20 mg N=70	LUR 40 mg N=596	LUR 80 mg N=346	All LUR N=1012	RIS 4 mg N=65
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	5 (1.0)	1 (1.4)	1 (0.2)	4 (1.2)	6 (0.6)	1 (1.5)
痙攣発作	1 (0.2)	1 (1.4)	0	1 (0.3)	2 (0.2)	0
失神	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)	0
心電図ＱＴ延長	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (1.5)
突然死	0	0	0	1 (0.3)	1 (<0.1)	0

- n (%)
- Studies: P2-J001, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.16.1.2 国内長期

国内長期での QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-113 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-15-12-02～Table 02-15-12-06 に示した。

QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群合計で 1.3%

（11/853 名）であった。

重症度別にみると軽度が 5 名、中等度が 3 名、重度が 3 名にみられ、重度の事象は痙攣発作が 2 名に、突然死が 1 名にみられた。初回発現の時期及び持続期間共に特に傾向は認められなかった。

QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の重篤な有害事象は痙攣発作が 2 名に、突然死が 1 名にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は痙攣発作が 2 名に、心電図 QT 延長、QT 延長症候群及び意識消失が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-113　QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況：国内長期

Preferred Term (PT)	P3E-J057+P3E-J067 LUR Flex N=572	P2E-J036+LTS-J048 LUR Flex N=281	All LUR Flex N=853
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	7 (1.2)	4 (1.4)	11 (1.3)
心電図ＱＴ延長	4 (0.7)	0	4 (0.5)
意識消失	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.2)
ＱＴ延長症候群	1 (0.2)	0	1 (0.1)
突然死	0	1 (0.4)	1 (0.1)
失神	0	1 (0.4)	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: P3E-J057, P3E-J067, 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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.16.2 海外試験

2.1.5.16.2.1 海外短期

海外短期での QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-114 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-15-13-02～Table 02-15-13-06 に示した。

QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン 120 mg/日群で 0.7%（2/291 名）であり、プラセボ群、ルラシドン 20～80 及び 160 mg/日群並びに参照薬群では発現しなかった。

ルラシドン 120 mg/日群にみられた QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は心電図 QT 延長及び失神であり、重症度はそれぞれ軽度及び重度であった。このうち失神は重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4. 2-114　QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況：海外短期

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
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
心電図Ｑ Ｔ延長	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
失神	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)

Preferred Term (PT)	HAL 10 mg N=72	OLZ 15 mg N=122	QTP 600 mg N=119
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	0	0	0
心電図Ｑ Ｔ延長	0	0	0
失神	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.16.2.2 海外長期

海外長期での QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-115 に示した。また、重症度別、初回発現時期別、持続期間別の発現状況、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の一覧を Table 02-15-14-02～Table 02-15-14-06 に示した。

QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現割合は、ルラシドン群で 1.1%（7/624 名）、リスペリドン群で 3.5%（7/199 名）、クエチアピン群で 1.2%（1/85 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度が 2 名、中等度が 2 名、重度が 3 名にみられ、重度の事象は失神、意識消失及び突然死が各 1 名にみられた。初回発現の時期に特に傾向は認められず、持続期間は心電図 QT 延長（22～84 日間）以外はいずれも 1～7 日間であった。

ルラシドン群では、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の重篤な有害事象は失神、意識消失及び突然死が各 1 名にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は突然死が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-115　QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況：海外長期

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	7 (1.1)	7 (3.5)	1 (1.2)
心電図Ｑ Ｔ延長	3 (0.5)	6 (3.0)	1 (1.2)
失神	2 (0.3)	1 (0.5)	0

Preferred Term (PT)	LUR Flex N=624	RIS Flex N=199	QTP Flex N=85
意識消失	1 (0.2)	0	0
突然死	1 (0.2)	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 PT are counted once for that PT.

2.1.5.16.3 海外製造販売後

海外製造販売後（2010 年 10 月 28 日～2018 年 10 月 27 日、推定曝露患者数 490,157 人年）での QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の報告割合（件/10 万人年）を表 2.7.4. 2-116 に示した。報告割合が高かった事象は順に、痙攣発作（報告割合 20.20）、意識消失（報告割合 7.55）、失神（報告割合 7.14）であった。重篤報告の多かった事象は順に、痙攣発作（報告割合 20.20、99 件）、意識消失（報告割合 7.14、35 件）、失神（報告割合 6.32、31 件）であった。

表 2.7.4. 2-116　QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の報告割合：海外製造販売後

	重篤		非重篤		合計	
	件数	報告割合	件数	報告割合	件数	報告割合
痙攣発作	99	20.20	0	0.00	99	20.20
意識消失	35	7.14	2	0.41	37	7.55
失神	31	6.32	4	0.82	35	7.14
心電図ＱＴ延長	17	3.47	2	0.41	19	3.88
突然死	8	1.63	0	0.00	8	1.63
心停止	6	1.22	0	0.00	6	1.22
多臓器機能不全症候群	2	0.41	0	0.00	2	0.41
トルサード　ド　ポアント	1	0.20	0	0.00	1	0.20
心室性頻脈	1	0.20	0	0.00	1	0.20
心電図ＱＴ間隔異常	0	0.00	1	0.20	1	0.20
心肺停止	1	0.20	0	0.00	1	0.20
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の合計	201	41.01	9	1.84	210	42.84

MedDRA version 21.1
報告割合（件/10 万人年）
同一患者に同じ有害事象の報告が複数あった場合は、複数件数としてカウントした。

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に記載した。

3. 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1.1 国内試験

3.1.1.1.1 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）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-02 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

ルラシドン群合計で 5%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値はなく、顕著な異常値の発現割合は、いずれの項目でもルラシドン群合計とプラセボ群で同程度であり、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。

3.1.1.1.2 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）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-01 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-01 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。用量別でも同様であった。

ルラシドン群合計で 5%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値は、女性でのヘマトクリットの低値［6.6%（6/91 名）］であり、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。

3.1.1.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-03 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-03 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

10%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値はなかった。

3.1.1.1.4 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-04 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-04 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

10%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値はなかった。

3.1.1.2 海外試験

3.1.1.2.1 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）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-05 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-05 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

ルラシドン群合計で 5%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値はなく、顕著な異常値の発現割合は、いずれの項目でもルラシドン群合計とプラセボ群で同程度であり、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。

3.1.1.2.2 海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-06 に示した。

ルラシドン群では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。

ルラシドン群で 10%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値はなく、顕著な異常値の発現割合は、いずれの項目でもルラシドン群と対照薬群で同程度であった。

3.1.1.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-07 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-07 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

10%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値はなかった。

3.1.1.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の血液学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-02-08 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-08 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

10%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値は、男性でのヘマトクリットの低値［10.3%（20/195 名）］であった。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 糖代謝（血糖、HbA1c）

3.2.1.1 国内試験

3.2.1.1.1 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）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-02 に示した。

ルラシドン群合計では、空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計で 1.7%（13/761 名）、プラセボ群で 1.3%（6/477 名）と同程度であり、用量別でも同程度であった。参照薬のリスペリドン群では発現しなかった。空腹時血糖の顕著な異常値（低値）はいずれの群でも発現しなかった。

HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合はルラシドン群合計で 1%未満であった。

3.2.1.1.2 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）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-01 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-01 に示した。

ルラシドン群合計では、空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。用量別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な高値及び低値はそれぞれ、ルラシドン 20 mg/日群で 1 名のみに発現した。HbA1c の顕著な異常値（高値）はいずれの群でも発現しなかった。

3.2.1.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-03 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-03 に示した。また、7%以上の体重増加の有無別の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-05-03 に示した。

空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。7%以上の体重増加の有無別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値）の発現割合は 2.3%（13/558 名）であった。空腹時血糖の顕著な異常値（低値）は発現しなかった。HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合は 1.6%（9/564 名）であった。

3.2.1.1.4 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-04 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-04 に示した。また、7%以上の体重増加の有無別の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-05-04 に示した。

空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。7%以上の体重増加の有無別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値及び低値）は発現しなかった。HbA1c の顕著な異常値（高値）は 1 名のみに発現した。

3.2.1.2　海外試験

3.2.1.2.1　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）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-05 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-05 に示した。

ルラシドン群合計では、空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計で 4.1%（43/1051 名）、プラセボ群で 2.5%（12/478 名）であり、ルラシドン群合計でやや高かった。用量別では 20 mg/日群で 7.1%（5/70 名）、40 mg/日群で 3.3%（10/300 名）、80 mg/日群で 5.3%（19/358 名）、120 mg/日群で 4.0%（9/225 名）であり、160 mg/日群では発現しなかった。参照薬群での発現割合は、いずれもルラシドン群合計と同程度であった。空腹時血糖の顕著な異常値（低値）の発現割合はルラシドン群合計で 1%未満であり、プラセボ群及び参照薬群では発現しなかった。

HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計では 1.5%（15/1026 名）、プラセボ群では 1.7%（8/464 名）と同程度であった。用量別では、40 mg/日群で 0.7%（2/281 名）、80 mg/日群で 2.5%（9/359 名）、120 mg/日群で 1.8%（4/220 名）であり、20 mg/日群及び 160 mg/日群では発現しなかった。参照薬群では、オランザピン群での発現割合はルラシドン群合計と同程度であり、ハロペリドール群及びクエチアピン群では発現しなかった。

3.2.1.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-06 に示した。また、7%以上の体重増加の有無別の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-05-06 に示した。

ルラシドン群では、空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。7%以上の体重増加の有無別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群では 2.6%（13/492 名）、リスペリドン群では 2.5%（4/158 名）、クエチアピン群では 2.9%（2/68 名）であり、ルラシドン群と対照薬群で同程度であった。空腹時血糖の顕著な異常値（低値）はルラシドン群及びクエチアピン群で各 1 名に発現した。

HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群で 0.6%（3/532 名）、リスペリドン群で 1.2%（2/168 名）であり、クエチアピン群では発現しなかった。

3.2.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-07 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-07 に示した。また、7%以上の体重増加の有無別の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-05-07 に示した。

空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。7%以上の体重増加の有無別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値）の発現割合は 3.4%（33/985 名）であった。空腹時血糖の顕著な異常値（低値）は 2 名に発現した。

HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合は 1.0%（10/1031 名）であった。

3.2.1.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-08 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-08 に示した。また、7%以上の体重増加の有無別の血糖及び HbA1c の投与前後の値及び変化量を Table 03-05-08 に示した。

空腹時血糖及び HbA1c 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。7%以上の体重増加の有無別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な異常値（高値）の発現割合は 4.5%（13/289 名）であった。空腹時血糖の顕著な異常値（低値）は 2 名に発現した。

HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合は 3.4%（10/292 名）であった。

3.2.2　脂質代謝

3.2.2.1　国内試験

3.2.2.1.1　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）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-02 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計ではトリグリセリドが 2.4%（18/747 名）、LDL コレステロールが 2.0%（10/506 名）、プラセボ群ではそれぞれ 3.6%（17/468 名）、0.6%（2/342 名）と、同程度であり、用量別でも同程度であった。総コレステロールの高値の発現割合はルラシドン群合計で 1%未満であった。リスペリドン群では LDL コレステロールのデータがなく、トリグリセリドの高値の発現割合はルラシドン群合計でリスペリドン群と同程度であった。

3.2.2.1.2　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）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-01 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-01 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。用量別でも同様であった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計ではトリグリセリドが 2.5%（5/198 名）、総コレステロールが 0.5%（1/198 名）であった。トリグリセリドの高値は 20 及び 80 mg/日群で各 2 名、40 mg/日群で 1 名に発現した。

3.2.2.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-03 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-03 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、トリグリセリドが 6.3%（35/558 名）、LDL コレステロールが 3.0%（17/558 名）、総コレステロールが 1.4%（8/558 名）であった。

3.2.2.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-04 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-04 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、トリグリセリドが 5.5%（15/274 名）、総コレステロールが 1.1%（3/274 名）であった。

3.2.2.2　海外試験

3.2.2.2.1　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）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-05 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-05 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計ではトリグリセリドが 6.7%（65/974 名）、LDL コレステロールが 1.3%（10/766 名）、総コレステロールが 1.2%（12/974 名）、プラセボ群ではそれぞれ 7.4%（33/445 名）、2.1%（8/373 名）、1.8%（8/445 名）と、発現割合は同程度であった。用量別ではトリグリセリドの高値の発現割合が 20 mg/

日群では 17.1%（12/70 名）と他の用量（1.0%～8.7%）より高かった。いずれの項目でもルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。ルラシドン群合計での発現割合を参照薬群と比較すると、トリグリセリドの高値はオランザピン群での 13.1%（14/107 名）より低く、ハロペリドール群及びクエチアピン群とは同程度であった。LDL コレステロール及び総コレステロールの高値は、いずれの参照薬群とも同程度であった。

3.2.2.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-06 に示した。

ルラシドン群では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群ではトリグリセリドが 6.1%（30/492 名）、LDL コレステロール及び総コレステロールが各 3.3%（16/492 名）であった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同程度であった。

3.2.2.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-07 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-07 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、トリグリセリドが 6.3%（60/960 名）、LDL コレステロールが 2.2%（19/863 名）、総コレステロールが 1.7%（16/960 名）であった。

3.2.2.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の脂質代謝関連の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-04-08 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-08 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

脂質代謝関連の顕著な異常値（高値）の発現割合は、トリグリセリドが 12.1%（34/281 名）、LDL コレステロールが 3.3%（9/270 名）、総コレステロールが 2.5%（7/281 名）であった。

3.2.3 プロラクチン

3.2.3.1 国内試験

3.2.3.1.1 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）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-02 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値より、ルラシドン群合計では減少し（変化量の中央値−71.52 pmol/L、以下同様）、プラセボ群でも減少した（−77.70 pmol/L）。用量別の変化量の中央値は、40 mg/日群で−65.00 pmol/L、80 mg/日群で−118.80 pmol/L であった。ベースラインからの減少の程度は男性より女性の方が大きかった（ルラシドン群合計で男性−46.26 pmol/L、女性−139.28 pmol/L）。参照薬のリスペリドン群では増加し（609.56 pmol/L）、ベースラインからの増加の程度は男性より女性の方が大きかった（男性 172.61 pmol/L、女性 2304.33 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は、男女合計でルラシドン群合計で 1%未満であった。

3.2.3.1.2 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）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-01 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-01 に示した。

ルラシドン群合計では、プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値より減少した（変化量の中央値−639.13 pmol/L、以下同様）。用量別の変化量の中央値は、20 mg/日群で−734.78 pmol/L、40 mg/日群で−443.48 pmol/L、80 mg/日群で−691.30 pmol/L であった。ベースラインからの減少の程度は男性より女性の方が大きかった（男性−395.65 pmol/L、女性−1123.91 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）はいずれの群でも発現しなかった。

3.2.3.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-03 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-03 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値よりわずかに増加した（変化量の中央値 7.26 pmol/L、以下同様）。男性でわずかに増加し、女性でわずかに減少した（男性 19.00 pmol/L、女性−6.52 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は、男女合計で 2.0%（11/562 名）であり、男性と女性で大きく変わらなかった。

3.2.3.1.4 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-04 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-04 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値より減少した（変化量の中央値−269.56 pmol/L、以下同様）。ベースラインからの減少の程度は男性と女性で同程度であった（男性−247.82 pmol/L、女性−282.61 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は、男女合計で 4.3%（12/278 名）であり、男性の方が女性より高かった。

3.2.3.2　海外試験

3.2.3.2.1　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）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-05 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-05 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値より、ルラシドン群合計ではやや増加し（変化量の中央値 52.17 pmol/L、以下同様）、プラセボ群では減少した（−27.00 pmol/L）。用量別の変化量の中央値は、20 mg/日群で−49.78 pmol/L、40 mg/日群で 13.00 pmol/L、80 mg/日群で 47.13 pmol/L、120 mg/日群で 143.00 pmol/L 及び 160 mg/日群で 130.43 pmol/L であり、40～160 mg/日群ではベースライン値より増加した。女性では 80 mg/日以上の群で増加し（128.67～304.68 pmol/L）、増加の程度は男性より大きかった。参照薬群の男女合計での変化量の中央値は、ハロペリドール群で 368.26 pmol/L、オランザピン群で 161.00 pmol/L、クエチアピン群で−14.27 pmol/L であり、ハロペリドール群及びオランザピン群ではベースライン値より増加した。いずれの参照薬群でも、女性ではベースライン値より増加し（24.46～1199.12 pmol/L）、増加の程度は男性より大きかった。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は、男女合計でルラシドン群合計では 3.0%（36/1189 名）、プラセボ群では 0.7%（4/542 名）であり、いずれの群も男性より女性の方が高かった。ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。参照薬群では、発現割合は、男女合計でハロペリドール群で 4.8%（3/63 名）（いずれの被験者も女性）とルラシドン群合計と同程度であり、オランザピン群及びクエチアピン群ではみられなかった。

3.2.3.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-06 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値より、ルラシドン群ではわずかに減少し（変化量の中央値−8.00 pmol/L、以下同様）、リスペリドン群では増加し（385.00 pmol/L）、クエチアピン群ではやや減少した（−17.39 pmol/L）。男女別にみると、ルラシドン群では男性でわずかに減少、女性でわずかに増加し（男性−9.00 pmol/L、女性 4.00 pmol/L）、リスペリドン群では女性で男性より大きく増加し（男性 318.00 pmol/L、女性 1083.00 pmol/L）、クエチアピン群では男性と女性で同程度の変化であった（男性−17.39 pmol/L、女性−15.22 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は、男女合計でルラシドン群では 2.0%（11/559 名）、リスペリドン群では 4.0%（7/176 名）、クエチアピン群では 1.4%（1/71 名）であり、同程度であった。リスペリドン群及びクエチアピン群では女性のみに発現し、ルラシドン群では半数以上が女性であった。

3.2.3.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-07 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-07 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値よりやや減少した（変化量の中央値−26.00 pmol/L、以下同様）。ベースラインからの減少の程度は男性より女性の方が小さかった（男性−30.22 pmol/L、女性−15.02 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は、男女合計で 2.1%（23/1070 名）であり、男性より女性の方が高かった。

3.2.3.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）のプロラクチンの投与前後の値及び変化量を Table 03-04-08 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-08 に示した。

プロラクチンの男女合計での値は、投与終了時（LOCF）にベースライン値と変わらなかった（変化量の中央値 0.00 pmol/L、以下同様）。男性ではベースライン値より減少し、女性ではベースライン値より増加した（男性−13.02 pmol/L、女性 35.00 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）の発現割合は男女合計で 5.5%（16/293 名）であり、男性と女性で大きく変わらなかった。

3.2.4　その他の臨床検査値

3.2.4.1　国内試験

3.2.4.1.1　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）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-02 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

ルラシドン群合計で 2%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値は、クレアチンキナーゼの高値であった。クレアチンキナーゼの高値の発現割合は、ルラシドン群合計で 2.0%（16/781 名）、プラセボ群で 3.2%（16/494 名）と同程度であり、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。ルラシドン群合計での発現割合は参照薬のリスペリドン群と同程度であった。

3.2.4.1.2 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）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-01 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-01 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。用量別でも同様であった。

血液生化学的検査項目の顕著な異常値の発現割合は、ルラシドン群合計ではいずれの項目でも 2%以下であり、ルラシドンの用量の増加に伴って高くなるものはなかった。

3.2.4.1.3 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-03 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-03 に示した。いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。10%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値はなかった。

3.2.4.1.4 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-04 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-04 に示した。いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。10%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値はなかった。

3.2.4.2 海外試験

3.2.4.2.1 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）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-05 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-05 に示した。

ルラシドン群合計では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

ルラシドン群合計で 2%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値は、クレアチンキナーゼの高値及び CRP の高値であった。クレアチンキナーゼの高値の発現割合は、ルラシドン群合計で 9.7%（117/1203 名）、プラセボ群で 9.5%（52/550 名）と同程度であり、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。ルラシドン群合計での発現割合を参照薬群と比較すると、クエチアピン群での 1.9%（2/107 名）より高く、ハロペリド

ール群及びオランザピン群とは同程度であった。CRP の高値の発現割合は、ルラシドン群合計で 15.5%（71/459 名）、プラセボ群で 12.0%（27/225 名）と同程度であり、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。ルラシドン群合計での発現割合を参照薬群と比較すると、オランザピン群での 28.1%（34/121 名）より低く、クエチアピン群とは同程度であった。ハロペリドール群では CRP を測定しなかった。

3.2.4.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-06 に示した。

ルラシドン群では、いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。

ルラシドン群で 10%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値は、クレアチンキナーゼの高値及び CRP の高値であった。クレアチンキナーゼの高値の発現割合は、ルラシドン群で 11.4%（64/562 名）、リスペリドン群で 4.5%（8/177 名）、クエチアピン群で 11.3%（8/71 名）であり、ルラシドン群ではクエチアピン群と同程度で、リスペリドン群より高かった。CRP の高値の発現割合は、ルラシドン群で 26.3%（147/559 名）、リスペリドン群で 32.4%（57/176 名）、クエチアピン群で 22.5%（16/71 名）であり、ルラシドン群ではクエチアピン群と同程度で、リスペリドン群より低かった。

3.2.4.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-07 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-07 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

10%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値は、クレアチンキナーゼの高値［13.5%（93/687 名）］及び CRP の高値［30.6%（180/589 名）］であった。

3.2.4.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の糖・脂質代謝関連及びプロラクチン以外の血液生化学的検査項目の投与前後の値及び変化量を Table 03-07-08 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-08 に示した。

いずれの項目でも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

10%以上に発現した血液生化学的検査項目の顕著な異常値は、クレアチンキナーゼの高

値［17.2%（51/297 名）］であった。

3.3　尿検査

3.3.1　国内試験

3.3.1.1　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）の尿検査項目の投与前後の値及び異常値の発現割合を Table 03-08-02 に示した。ルラシドン群合計では、pH に投与前後で臨床的に意味のある変動はみられず、いずれの項目でも異常値の発現割合は投与前後で大きく変わらなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

3.3.1.2　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）の尿検査項目の投与前後の異常値の発現割合を Table 03-08-01 に示した。尿蛋白の異常値の発現割合は、ルラシドン群合計ではベースラインが 4.9%（10/203 名）、投与終了時（LOCF）が 13.0%（26/200 名）と、投与後に高くなった。用量別でも同様であった。その他の項目では、異常値の発現割合は投与前後で大きく変わらなかった。

3.3.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の尿検査項目の投与前後の値及び異常値の発現割合を Table 03-08-03 に示した。pH に投与前後で臨床的に意味のある変動はみられず、いずれの項目でも異常値の発現割合は投与前後で大きく変わらなかった。

3.3.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の尿検査項目の投与前後の異常値の発現割合を Table 03-08-04 に示した。異常値の発現割合は、いずれの項目でも投与前後で大きく変わらなかった。

3.3.2　海外試験

3.3.2.1　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）の尿検査項目の投与前後の値及び異常値の発現割合を Table 03-08-05 に示した。ルラシドン群合計では、いずれの項目でも尿検査値に投与前後で臨床的に意味のある変動はみられず、異常値の発現割合も投与前後で大きく変わらなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

3.3.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の尿検査項目の投与前後の値及び異常値の発現割合を Table 03-08-06 に示した。ルラシドン群では、いずれの項目でも尿検査値に投与前後で臨床

的に意味のある変動はみられず、異常値の発現割合も投与前後で大きく変わらなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。

3.3.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の尿検査項目の投与前後の値及び異常値の発現割合を Table 03-08-07 に示した。いずれの項目でも尿検査値に投与前後で臨床的に意味のある変動はみられず、異常値の発現割合も投与前後で大きく変わらなかった。

3.3.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の尿検査項目の投与前後の値及び異常値の発現割合を Table 03-08-08 に示した。いずれの項目でも尿検査値に投与前後で臨床的に意味のある変動はみられず、異常値の発現割合も投与前後で大きく変わらなかった。

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

4.1　バイタルサイン

4.1.1　国内試験

4.1.1.1　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）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-02 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-02 に示した。

ルラシドン群合計では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

ルラシドン群合計で 5%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常は、収縮期血圧の低下［5.3%（16/303 名）］であり、プラセボ群及びルラシドンの用量別でも同程度であった。リスペリドン群では収縮期血圧のデータがなかった。

4.1.1.2　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）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-01 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-01 に示した。

ルラシドン群合計では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。用量別でも同様であった。

ルラシドン群合計で 5%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常は、拡張期血圧の低下［5.0%（10/202 名）］であり、ルラシドンの用量の増加に伴って発現割合が高くなることはなかった。

4.1.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-03 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-03 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。10%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなかった。

4.1.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-04 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-04 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。10%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなかった。

4.1.2　海外試験

4.1.2.1　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）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-05 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-05 に示した。

ルラシドン群合計では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

ルラシドン群合計で 5%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなく、顕著な異常の発現割合は、いずれの項目でもルラシドン群合計とプラセボ群で同程度であり、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。

4.1.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-06 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-06 に示した。

ルラシドン群では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。

ルラシドン群で 10%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなく、顕著な異常の発現割合は、いずれの項目でもルラシドン群と対照薬群で同程度であった。

4.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-07 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-07 に示した。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数

及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。10%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなかった。

4.1.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）のバイタルサインの投与前後の値及び変化量を Table 04-02-08 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-08 に示した。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のいずれも、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。10%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなかった。

4.2 体重

4.2.1 国内試験

4.2.1.1 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）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-02 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は、プラセボ群で−0.69±2.23 kg、ルラシドン 40 mg/日群で−0.34±2.39 kg、80 mg/日群で−0.57±2.23 kg であり、いずれの投与群でも体重はやや減少した。参照薬のリスペリドン群では 0.20±2.47 kg であった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群で 1.0%（5/511 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 2.9%（15/522 名）、80 mg/日群で 1.4%（4/282 名）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と大きく変わらなかった。参照薬のリスペリドン群での割合はルラシドン群合計と同程度であった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群で 5.3%（27/511 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 3.6%（19/522 名）、80 mg/日群で 2.8%（8/282 名）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と大きく変わらなかった。参照薬のリスペリドン群での割合はルラシドン群合計と同程度であった。

4.2.1.2 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）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-01 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は、ルラシドン 20 mg/日群で−1.22±2.58 kg、40 mg/日群で−1.41±2.70 kg、80 mg/日群で−1.24±2.40 kg であり、いずれの群でも体重はやや減少した。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、ルラシドン 20 mg/日群で 2.9%（2/69 名）、40 mg/日群で 4.2%（3/72 名）、80 mg/日群で 3.3%（2/61 名）であり、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。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上減少した被験者の割合は、ルラシドン 20 mg/日群で 7.2%（5/69 名）、40 mg/日群で 11.1%（8/72 名）、80 mg/日群で 9.8%（6/61 名）であり、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。

4.2.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-03 に示した。投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は 0.32±4.60 kg であった。体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は 10.9%（62/570 名）、7%以上減少した被験者の割合は 8.8%（50/570 名）であった。

4.2.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-04 に示した。投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は −1.54±5.38 kg であった。体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は 11.9%（33/278 名）、7%以上減少した被験者の割合は 26.3%（73/278 名）であった。

4.2.2　海外試験

4.2.2.1　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）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-05 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は、プラセボ群で 0.24±2.75 kg、ルラシドン 20 mg/日群で −0.15±2.57 kg、40 mg/日群で 0.67±2.90 kg、80 mg/日群で 0.98±3.14 kg、120 mg/日群で 0.68±2.58 kg、160 mg/日群で 0.60±3.08 kg であった。プラセボ群とルラシドン 20 mg/日群では投与前後で大きく変わらず、40～160 mg/日群ではやや増加した。なお参照薬群では、ハロペリドール群で 0.02±3.11 kg、オランザピン群で 4.15±4.26 kg、クエチアピン群で 2.09±3.34 kg であった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群で 3.7%（21/565 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 1.4%（1/71 名）、40 mg/日群で 5.9%（21/358 名）、80 mg/日群で 6.1%（24/395 名）、120 mg/日群で 5.2%（15/291 名）、160 mg/日群で 4.4%（5/113 名）であった。20 mg/日群ではプラセボ群よりやや低く、40～160 mg/日群ではプラセボ群と大きく変わらなかった。参照薬群では、ハロペリドール群で 4.2%（3/71 名）、オランザピン群で 34.4%（42/122 名）、クエチアピン群で 15.3%（17/111 名）であった。ルラシドン群合計での割合は 5.4%（66/1228 名）でハロペリドール群と同程度であり、オランザピン群及びクエチアピン群より低かった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群で 1.9%（11/565 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 2.8%（2/71 名）、40 mg/日群で 1.4%（5/358 名）、80 mg/日群で 1.0%（4/395 名）、120 mg/日群で 1.0%（3/291 名）、160 mg/日群

で 1.8%（2/113 名）であり、ルラシドン群ではプラセボ群と大きく変わらなかった。参照薬群では、ハロペリドール群での割合はルラシドン群合計と同程度であり、オランザピン群及びクエチアピン群ではみられなかった。

4.2.2.2　海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-06 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は、ルラシドン群で−0.64±4.72 kg、リスペリドン群で 1.47±5.05 kg、クエチアピン群で 0.11±4.06 kg であった。ルラシドン群ではやや減少し、クエチアピン群はほぼ変わらず、リスペリドン群では増加した。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、ルラシドン群で 7.8%（46/593 名）、リスペリドン群で 14.2%（28/197 名）、クエチアピン群で 8.2%（6/73 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群より低く、クエチアピン群と同程度であった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上減少した被験者の割合は、ルラシドン群で 11.0%（65/593 名）、リスペリドン群で 5.6%（11/197 名）、クエチアピン群で 5.5%（4/73 名）であり、ルラシドン群ではリスペリドン群及びクエチアピン群より高かった。

4.2.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-07 に示した。投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は−0.44±5.12 kg であった。体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は 7.4%（94/1276 名）、7%以上減少した被験者の割合は 11.8%（150/1276 名）であった。

4.2.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の各評価時点の体重の変化量及び 7%以上変化した被験者の割合を Table 04-03-08 に示した。投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は 0.38±6.27 kg であった。体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は 12.3%（37/302 名）、7%以上減少した被験者の割合は 10.3%（31/302 名）であった。

4.3　起立性低血圧

坐位又は臥位から立位に姿勢を変えたときに、収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下し、かつ脈拍数が 10 bpm 以上増加した状態を起立性低血圧と定義し、ルラシドン投与による起立性低血圧の発現割合を評価した。なお、国内試験では実施しなかった。

4.3.1 海外試験

4.3.1.1 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）の起立性低血圧の発現割合を 5.3.5.3.01 Table 9.2.2.1 に示した。投与終了時（LOCF）での起立性低血圧の発現割合は、プラセボ群で 0.7%（3/449 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 0.8%（2/240 名）、80 mg/日群で 2.1%（7/333 名）、120 mg/日群で 1.7%（4/242 名）、160 mg/日群で 0.8%（1/121 名）であった。ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。なお参照薬群では、オランザピン群で 0.8%（1/122 名）、クエチアピン群で 0.9%（1/117 名）であった。

4.3.1.2 海外長期（二重盲検、1 年以上）

海外長期（二重盲検、1 年以上）の起立性低血圧の発現割合を 5.3.5.3.01 Table 9.2.2.2 に示した。投与終了時（LOCF）での起立性低血圧の発現割合は、ルラシドン群で 1.6%（10/614 名）、リスペリドン群で 1.0%（2/198 名）、クエチアピン群で 1.2%（1/81 名）であり、ルラシドン群と対照薬群で大きな違いはなかった。

4.4 心電図

4.4.1 国内試験

国内短期（プラセボ対照群なし）及び国内長期（非盲検、1 年以上）では QTc パラメータを測定しなかった。

4.4.1.1 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）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-02 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-02 に示した。

ルラシドン群合計では、QTcB 及び QTcF 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬のリスペリドン群でも同様であった。

QTcB 延長（男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超）の割合は、プラセボ群で 4.0%（20/496 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 3.3%（17/512 名）、80 mg/日群で 3.6%（10/277 名）、QTcF 延長の割合は、それぞれ 0.6%（3/496 名）、1.0%（5/512 名）、0.7%（2/277 名）であり、いずれもルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。参照薬のリスペリドン群の QTcB 延長及び QTcF 延長の割合は、ルラシドン群と同程度であった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、プラセボ群で 12.3%（61/495 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 7.8%（40/512 名）、80 mg/日群で 13.4%（37/276 名）であり、80 mg/日群では 40 mg/日群より高かったが、プラセボ群と同程度であった。参照薬のリスペリドン群の QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、80 mg/日群と同程度であった。投与前後で QTcF が 30 msec 以上延長した割合は、プラセボ群で 2.8%（14/495 名）、ルラシドン 40 mg/日群で 3.3%（17/512 名）、80 mg/日群で 2.5%（7/276 名）であり、ルラシドン群とプラセ

ボ群で大きな違いはなかった。参照薬のリスペリドン群の QTcF が 30 msec 以上延長した割合も、ルラシドン群と同程度であった。

4.4.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-03 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-03 に示した。

QTcB 及び QTcF 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。

QTcB 延長（男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超）の割合は 6.6%（37/557 名）、QTcF 延長の割合は 1.6%（9/557 名）であった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は 13.5%（75/556 名）、QTcF が 30 msec 以上延長した割合は 8.5%（47/556 名）であった。

4.4.2 海外試験

4.4.2.1 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）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-05 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-05 に示した。

ルラシドン群合計では、QTcB 及び QTcF 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群、ルラシドンの用量別及び参照薬群でも同様であった。

QTcB 延長（男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超）の割合は、プラセボ群で 3.5%（19/549 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 1.5%（1/66 名）、40 mg/日群で 3.1%（11/353 名）、80 mg/日群で 5.2%（20/387 名）、120 mg/日群で 3.9%（11/280 名）、160 mg/日群で 4.5%（5/112 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。参照薬群の QTcB 延長の割合は、いずれもルラシドン群合計での割合［4.0%（48/1198 名）］と同程度であった。QTcF でも QTcB と同様の傾向が認められた。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、プラセボ群で 16.8%（92/549 名）、ルラシドン 20 mg/日群で 21.2%（14/66 名）、40 mg/日群で 18.8%（66/352 名）、80 mg/日群で 13.4%（52/387 名）、120 mg/日群で 13.9%（39/280 名）、160 mg/日群で 12.5%（14/112 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。QTcF でもルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。参照薬群の QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、ハロペリドール群で 22.4%（15/67 名）、オランザピン群で 27.3%（33/121 名）、クエチアピン群で 17.8%（19/107 名）であった。ルラシドン群合計での割合は 15.5%（185/1197 名）でハロペリドール群及びオランザピン群より低く、クエチアピン群と同程度であった。QTcF では、ルラシドン群合計での割合は 8.4%（101/1197 名）でハロペリドール群［13.4%（9/67 名）］より低く、オランザピン群及びクエチアピン群と同程度であった。

4.4.2.2　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 QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-06 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-06 に示した。

ルラシドン群では、QTcB 及び QTcF 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。リスペリドン群及びクエチアピン群でも同様であった。

QTcB 延長（男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超）の割合は、ルラシドン群で 6.2%（36/578 名）、リスペリドン群で 13.9%（27/194 名）、クエチアピン群で 4.6%（3/65 名）であり、ルラシドン群ではクエチアピン群と同程度で、リスペリドン群より低かった。なお QTcF 延長の割合は、ルラシドン群で 1.0%、リスペリドン群で 2.6%であり、クエチアピン群ではみられなかった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、ルラシドン群で 15.9%（92/578 名）、リスペリドン群で 35.6%（69/194 名）、クエチアピン群で 12.3%（8/65 名）であり、ルラシドン群ではクエチアピン群と同程度で、リスペリドン群より低かった。QTcF でも QTcB と同様の傾向が認められた。

4.4.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-07 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-07 に示した。QTcB 及び QTcF 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。QTcB 延長（男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超）の割合は 7.4%（77/1038 名）、QTcF 延長の割合は 2.0%（21/1038 名）であった。投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は 15.7%（163/1035 名）、QTcF が 30 msec 以上延長した割合は 10.3%（107/1035 名）であった。

4.4.2.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-08 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-08 に示した。QTcB 及び QTcF 共に、投与終了時（LOCF）の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかった。QTcB 延長（男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超）の割合は 9.6%（29/302 名）、QTcF 延長の割合は 2.0%（6/302 名）であった。投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は 29.5%（89/302 名）、QTcF が 30 msec 以上延長した割合は 17.2%（52/302 名）であった。

4.5　薬原性錐体外路症状

4.5.1　Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects（SAS）

4.5.1.1　海外試験

4.5.1.1.1　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 SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-05

に示した。ルラシドン 20 及び 120 mg/日群ではプラセボ群よりやや悪化したが、ルラシドン 40、80 及び 160 mg/日群ではプラセボ群と同様、投与前後でほぼ変わらなかった。参照薬群では、ハロペリドール群でやや悪化したが、オランザピン群及びクエチアピン群では投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.1.1.2　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 SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-06 に示した。ルラシドン群、対照薬群共に、投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.1.1.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-07 に示した。投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.1.1.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-08 に示した。投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.2　Barnes Akathisia Scale（BAS）

4.5.2.1　海外試験

4.5.2.1.1　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 BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-05 に示した。ルラシドン 20 mg/日群ではプラセボ群と同じく投与前後で全く変わらず、40～120 mg/日群では用量の増加に伴いやや悪化したものの、160 mg/日群は 120 mg/日群よりスコアが小さくなり 40 mg/日群と同程度であった。参照薬群では、ハロペリドール群でやや悪化したが、オランザピン群及びクエチアピン群では投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.2.1.2　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 BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-06 に示した。ルラシドン群、対照薬群共に、投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.2.1.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-07 に示した。投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.2.1.4　海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）の BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-08 に示した。投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.3 Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）

4.5.3.1 海外試験

4.5.3.1.1 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AIMSの投与前後のスコア及び変化量をTable 05-03-05に示した。ルラシドン20 mg/日群ではプラセボ群よりやや悪化し、40～160 mg/日群ではプラセボ群と同様、投与前後でほぼ変わらなかった。参照薬群では、ハロペリドール群でやや悪化したが、オランザピン群及びクエチアピン群では投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.3.1.2 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AIMSの投与前後のスコア及び変化量をTable 05-03-06に示した。ルラシドン群、対照薬群共に、投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.3.1.3 海外長期（非盲検、6ヵ月）

海外長期（非盲検、6ヵ月）のAIMSの投与前後のスコア及び変化量をTable 05-03-07に示した。投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.3.1.4 海外長期（非盲検、1年以上）

海外長期（非盲検、1年以上）のAIMSの投与前後のスコア及び変化量をTable 05-03-08に示した。投与前後でほぼ変わらなかった。

4.5.4 Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）

4.5.4.1 国内試験

4.5.4.1.1 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）のDIEPSSの投与前後のスコア及び変化量をTable 05-04-02に、DIEPSS合計スコアがベースラインから悪化した被験者の割合をTable 05-05-02に示した。

投与終了時（LOCF）のDIEPSSスコアの変化量（平均値±SD）は、プラセボ群で−0.380±1.617、ルラシドン40 mg/日群で−0.275±1.747、80 mg/日群で−0.014±1.645であり、80 mg/日群では投与前後で大きく変わらなかったが、プラセボ群及び40 mg/日群で低下した。参照薬のリスペリドン群では−0.270±2.201であった。

投与終了時（LOCF）のDIEPSSスコアがベースラインから悪化した被験者の割合は、プラセボ群で8.2%（42/510名）、ルラシドン40 mg/日群で12.7%（66/520名）、80 mg/日群で24.1%（68/282名）であり、40 mg/日群ではプラセボ群と大きく変わらなかったが、80 mg/日群ではプラセボ群より高かった。参照薬のリスペリドン群では80 mg/日群と同程度であった。

4.5.4.1.2　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）の DIEPSS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-04-01 に、DIEPSS 合計スコアがベースラインから悪化した被験者の割合を Table 05-05-01 に示した。

投与終了時（LOCF）の DIEPSS スコアの変化量（平均値±SD）は、ルラシドン 20 mg/日群で−0.365±1.506、40 mg/日群で−0.600±1.852、80 mg/日群で 0.000±2.584 であり、80 mg/日群では投与前後で変わらなかったが、20 mg/日群及び 40 mg/日群で低下した。

投与終了時（LOCF）の DIEPSS スコアがベースラインから悪化した被験者の割合は、ルラシドン 20 mg/日群で 11.1%（7/63 名）、40 mg/日群で 13.3%（8/60 名）、80 mg/日群で 22.2%（12/54 名）であり、20 mg/日群と 40 mg/日群で同程度であったが、80 mg/日群では 20 mg/日群及び 40 mg/日群より高かった。

4.5.4.1.3　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の DIEPSS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-04-03 に、DIEPSS 合計スコアがベースラインから悪化した被験者の割合を Table 05-05-03 に示した。投与終了時（LOCF）の DIEPSS スコアの変化量（平均値±SD）は、−0.111±1.474 であった。投与終了時（LOCF）の DIEPSS スコアがベースラインから悪化した被験者の割合は、15.3%（87/570 名）であった。

4.5.4.1.4　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の DIEPSS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-04-04 に、DIEPSS 合計スコアがベースラインから悪化した被験者の割合を Table 05-05-04 に示した。投与終了時（LOCF）の DIEPSS スコアの変化量（平均値±SD）は、−0.508±2.598 であった。投与終了時（LOCF）の DIEPSS スコアがベースラインから悪化した被験者の割合は、13.0%（23/177 名）であった。

4.6　その他安全性に関する項目

4.6.1　骨に関する評価

(1)　骨代謝

骨代謝関連マーカーの評価一覧を表 2.7.4. 4-1 に示した。9 試験で投与前後の骨代謝関連マーカーを評価した。ルラシドン群での変化はマーカーによって様々であったものの、いずれも臨床的に意味のある変動ではなく、正常範囲内であった（5.3.5.3.01-S Table 8.1.1.1、8.1.1.2、8.1.2.1、8.1.2.2 及び 5.3.5.1.01-S Figure 15.3-7、15.3-10 参照）。

表 2.7.4. 4-1　骨代謝関連マーカーの評価一覧

試験グループ	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、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）
試験略号	P3-J002	P2-J001	P2E-J036	P2-G196	P2-G049	LTS-G237	P2E-G174	LTSE-G237	P2E-G199
骨アルカリフォスファターゼ	X	X	X	X	X	X	X	X	X
デオキシピリジノリン	X	X	X						
オステオカルシン						X		X	
25-ヒドロキシビタミン D						X		X	
遊離テストステロン						X		X	
N-telopeptide (NTx)						X		X	
副甲状腺ホルモン					X	X	X	X	
総テストステロン					X	X	X	X	
血清中 C-telopeptide (CTx)				X	X	X	X	X	X
尿中 CTx				X	X		X		X
P1NP				X	X		X		X

(2) 骨密度

LTS-G237 試験では、投与前後の DXA の 4 つのパラメータ［腰椎骨塩密度、股関節大腿骨頸部骨塩密度、総体脂肪（重量又は体脂肪率）、総骨塩量］の変化率を評価した。

総体脂肪の増加率は、ルラシドン群で 0.8%（重量）及び 1.2%（体脂肪率）、リスペリドン群で 7.3%及び 4.8%であった。その他のパラメータでは、ルラシドン群とリスペリドン群で大きな違いはなかった（5.3.5.3.01-S Table 15.1.1.1 参照）。

4.6.2 月経周期に関する評価

ルラシドンの投与後少なくとも 1 回は月経周期があった女性を対象に、投与後の月経周期に関する調査を実施した。

P3-G229、P3E-G229、P3-G231、P3E-G231、LTS-G237、LTSE-G237 の 6 試験では 185 名の女性が対象となり、大半の被験者は、月経の回数、月経量及び月経期間は治験期間中を通して投与前からほぼ変わらなかった。その他月経に関する症状としては、腹部痛又は骨盤痛［35.1%（65/185 名）］が最も多く、腹部膨満感［21.1%（39 名）］、背部痛［15.1%（28 名）］、頭痛［13.0%（24 名）］、多量の月経出血及び凝血塊［各 9.7%（18 名）］、点状出血［7.6%（14 名）］が続いた（5.3.5.3.01-S Table 14.4.1.2 参照）。

4.6.3 眼に関する評価

LTS-G237 試験及び LTSE-G237 試験で、ルラシドンを投与され眼科検査（眼底検査、細隙燈検査、外眼部検査）を実施した 111 名を対象に、投与前後での各項目で異常の有無を評価した（5.3.5.3.01-S Table 16.1.1.1 及び 16.1.3.1 参照）。

眼底検査項目のうち網膜（右目）では、正常から臨床的な意味のある異常への変化をリスペリドン群の 1 名に認め、ルラシドン群では認めなかった。同じく、眼底検査項目のうち眼球内圧（右目及び左目）では、正常から臨床的な意味のある異常への変化がルラシドン群の 1 名ずつに認められ、リスペリドン群では認めなかった。

細隙燈検査項目の角膜（右目及び左目）では、正常から臨床的な意味のある異常への変化がルラシドン群 1 名ずつに認められ、リスペリドン群では認めなかった。

そのほかは、いずれの項目でも、ルラシドン群で臨床的に意味のある変化はなかった。

4.6.4 自殺に関する評価（Columbia-Suicide Severity Rating Scale、C-SSRS）

4.6.4.1 国内試験

国内短期（プラセボ対照群なし）及び国内長期（非盲検、1 年以上）では C-SSRS を評価しなかった。

4.6.4.1.1 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）での C-SSRS の要約を Table 05-06-02 に示した。プラセボ群の 10/381 名（2.6%）、ルラシドン 40 mg/日群の 11/394 名（2.8%）、80 mg/日群の 1/153

名（0.7%）で投与後に自殺念慮がみられ、プラセボ群の 2/381 名（0.5%）及び 80 mg/日群の 1/153 名（0.7%）で投与後に自殺行動がみられた。リスペリドン群では C-SSRS を評価しなかった。

4.6.4.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での C-SSRS の要約を Table 05-06-03 に示した。ルラシドン群の 16/570 名（2.8%）で投与後に自殺念慮がみられ、1/570 名（0.2%）で投与後に自殺行動がみられた。

4.6.4.2 海外試験

4.6.4.2.1 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）での C-SSRS の要約を Table 05-06-05 に示した。P3-G233 試験では、プラセボ群の 3/50 名（6.0%）及びルラシドン 160 mg/日群の 1/52 名（1.9%）で投与後に自殺念慮がみられ、プラセボ群の 1/50 名（2.0%）で投与後に自殺行動がみられた。ルラシドン 80 mg/日群及びクエチアピン群では自殺念慮や自殺行動はみられなかった。

4.6.4.2.2 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 C-SSRS の要約を Table 05-06-06 に示した。ルラシドン群の 9/255 名（3.5%）及びクエチアピン群の 2/61 名（3.3%）で投与後に自殺念慮がみられ、ルラシドン群の 2/258 名（0.8%）、リスペリドン群の 1/59 名（1.7%）、クエチアピン群の 1/61 名（1.6%）で投与後に自殺行動がみられた。

4.6.4.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での C-SSRS の要約を Table 05-06-07 に示した。ルラシドン群の 49/999 名（4.9%）で投与後に自殺念慮がみられ、5/1001 名（0.5%）で投与後に自殺行動がみられた。

4.6.4.2.4 海外長期（非盲検、1 年以上）

海外長期（非盲検、1 年以上）での C-SSRS の要約を Table 05-06-08 に示した。ルラシドン群の 2/69 名（2.9%）で投与後に自殺念慮がみられた。投与後に自殺行動はみられなかった。

4.6.5 睡眠に関する評価（Epworth Sleepiness Scale、ESS）

P3-G233 試験での投与前後の ESS スコア変化量は、プラセボ群で−0.9±0.3（LS mean±SE）、ルラシドン 80 mg/日群で−1.1±0.3、160 mg/日群で−0.7±0.3、クエチアピン群で 0.6±0.3 であり、ルラシドン群とプラセボ群は投与前後で有意に低下し、クエチアピン群は大きく変わらなかった（5.3.5.1.06-S 参照）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 性別

性別の有害事象の発現状況は 2.7.4.2.1.1.4.1 項に示した。有害事象の発現割合は、国内短期（プラセボ対照群なし）で男性［81.1%（90/111 名）］より女性［91.3%（84/92 名）］で高かった以外は、検討したいずれの試験グループでも男女で大きな違いはなかった。事象ごとにみても、一部の試験グループで鼻咽頭炎、悪心及び統合失調症（原疾患の悪化）の発現割合が女性で高かった以外に、男女で発現割合が大きく異なる有害事象はなかった。

5.1.2 年齢

年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は 2.7.4.2.1.1.4.2 項に示した。国内外の試験ではほとんどの被験者が 65 歳未満であった。65 歳以上の被験者は、国内短期（プラセボ対照群あり）のルラシドン群合計で 809 名中 54 名、国内長期（非盲検、6 ヵ月）のルラシドン群合計で 572 名中 28 名であった。有害事象の発現割合は、国内短期（プラセボ対照群あり）及び国内長期（非盲検、6 ヵ月）のいずれも、65 歳以上で 65 歳未満と比べ高かった。国内短期（プラセボ対照群あり）では、65 歳以上で発現割合の高かった（ルラシドン群合計で発現割合 5%以上）不眠症、統合失調症（原疾患の悪化）、鼻咽頭炎、嘔吐、下痢、振戦、便秘、消化不良、筋固縮及び浮動性めまいは 65 歳未満でも約 2%以上に発現していた。なお、65 歳以上の被験者でのみ発現した有害事象はいずれも 1～2 名での発現で、すべて非重篤であった。国内長期（非盲検、6 ヵ月）では、65 歳以上で発現割合の高かった（発現割合 10%以上）アカシジア、消化不良、鼻咽頭炎、不眠症及び統合失調症（原疾患の悪化）のうち、65 歳以上で 65 歳未満と比べ発現割合が 10%以上高かった事象は消化不良及びアカシジアであったが、すべて非重篤であった。

高齢者でのルラシドンの薬物動態は ELD-G253 試験（米国、2.7.6.19 項）及び ELD-J049 試験（国内、2.7.6.16 項）で検討され、高齢者でのルラシドンの安全性に問題は認められなかった。ELD-G253 試験で健康な高齢者（65～85 歳）に 20 mg を単回経口投与したとき、有害事象はルラシドン群で 9 名中 4 名、プラセボ群で 3 名中 2 名に発現した。頭痛がルラシドン群の 20 mg 投与で 9 名中 2 名に発現したほかはいずれの事象も 1 名のみの発現であった。有害事象以外ではプロラクチンの一過性の上昇がみられたものの、その他の評価項目で臨床的に問題となる変動はみられなかった。ELD-J049 試験で健康な高齢者（65～79 歳）及び非高齢者（20～32 歳）に 20 mg を単回経口投与したとき、有害事象は高齢者（12 名）及び非高齢者（8 名）のすべてに発現した。最も多く発現した有害事象はいずれの群も血中プロラクチン増加で、高齢者では 12 名中 10 名、非高齢者では 8 名すべてに発現した。その他の安全性評価項目も含め、ルラシドンの安全性に関して高齢者と非高齢者で違いは認められなかった。

5.1.3　肝機能障害

統合失調症を対象とした第2相/第3相試験では肝機能障害のある患者でのルラシドンの安全性は検討しなかった。肝機能障害のある被験者と健康な被験者にルラシドンを投与したときの安全性は2.7.4.5.1.3-B 項で評価した。

5.1.4　腎機能障害

統合失調症を対象とした第2相/第3相試験では腎機能障害のある患者でのルラシドンの安全性は検討しなかった。腎機能障害のある被験者と健康な被験者にルラシドンを投与したときの安全性は2.7.4.5.1.4-B 項で評価した。

5.2　外因性要因

5.2.1　食事

食事によるルラシドンの薬物動態への影響は FE-JP12 試験、FE-J054 試験、FE-G267 試験及び FE-G294 試験で検討した（2.7.6.1 項、2.7.6.20 項、2.7.6.21 項及び 2.7.6.22 項参照）。

国内で実施した FE-JP12 試験で健康成人男性に 20 mg を単回経口投与したとき、有害事象は食後投与で 14 名すべて、空腹時投与で 15 名中 14 名に発現した。最も多く発現した有害事象は食事の有無にかかわらずプロラクチン上昇で、食後投与では 14 名すべて、空腹時投与では 15 名中 13 名に発現した。その他の安全性評価項目も含め、食事による影響は認められなかった。

国内で実施した FE-J054 試験で健康成人男性に 40 mg を単回経口投与したとき、有害事象は食後投与で 12 名中 10 名、空腹時投与で 11 名中 6 名に発現した。最も多く発現した有害事象は食事の有無にかかわらず傾眠であったが、空腹時投与の 11 名中 6 名に対し食後投与は 12 名中 10 名とより多く発現した。その他の安全性評価項目について食事による影響は認められなかった。

海外で実施した FE-G267 試験では統合失調症患者に 120 mg を 1 日 1 回、条件（カロリー及び脂肪）の異なる朝食（6 通り）を摂取した後に投与（5 日間）したときの食事による影響を空腹時投与と比較した。有害事象は全体で 26 名中 25 名に発現し、食事条件別の発現割合は空腹時投与が最も高く（10/19 名）、高カロリー/低脂肪食（11/24 名）、高カロリー/高脂肪食（9/21 名）、中カロリー/高脂肪食（8/21 名）、中カロリー/低脂肪食（7/20 名）、低カロリー/高脂肪食（5/20 名）の順であった。発現した有害事象に食事条件による違いは特になかった。その他の安全性評価項目について食事条件による影響はみられなかった。

海外で実施した FE-G294 試験では統合失調症患者に 120 mg を 1 日 1 回、条件（カロリー及び脂肪）の異なる朝食（4 通り）を摂取した後に投与（5 日間）したときの食事による影響を空腹時投与と比較した。有害事象は全体で 16 名すべてに発現し、発現割合や発現した有害事象に食事条件による大きな違いはなかった。その他の安全性評価項目も含め、食事条件による影響はみられなかった。

5.2.2 併用薬

国内で実施した第 2 相/第 3 相試験での抗精神病薬及び抗パーキンソン病薬による前治療の有無によるルラシドンの安全性への影響を検討した（2.7.4.2.1.1.4.5 項参照）。

抗精神病薬は、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）及び国内長期（非盲検、1 年以上）のいずれの試験グループでもほとんどの被験者が使用しており（2.7.4.1.3.2 項参照）、抗精神病薬の有無による有害事象の発現状況に明確な違いはなかった。

抗パーキンソン病薬は、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）及び国内長期（非盲検、1 年以上）で約 25%～50%の被験者が使用していた（2.7.4.1.3.2 項及び 2.7.4.2.1.1.4.5 項参照）。国内短期（プラセボ対照群なし）では、有害事象の発現割合は抗パーキンソン病薬による前治療ありの被験者の方がやや高かった。その他の試験グループでは有害事象の発現割合は抗パーキンソン病薬の有無で変わらなかった。

5.3 薬物相互作用

健康成人及び統合失調症患者を対象に 7 つの薬物相互作用検討試験を実施し、ルラシドンと他剤を併用したときの薬物動態及び安全性を評価した。

ルラシドンは主に CYP3A4 で代謝されることから、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール、ジルチアゼム、CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの相互作用を検討した。ルラシドンとこれらの薬剤を併用投与したとき、有害事象の発現状況及びその他の安全性評価項目の結果も含め、いずれもルラシドン単独投与時と同様であった（2.7.6.23 項、2.7.6.29 項及び 2.7.6.27 項参照）。

ルラシドンは in vitro 試験で CYP3A4 阻害作用及び P 糖たん白質阻害作用を示したことから、CYP3A4 の基質であるミダゾラム及び P 糖たん白質の基質であるジゴキシンとの相互作用を検討した（2.7.6.26 項及び 2.7.6.28 項参照）。また、CYP3A4 は性ホルモンやステロイドの代謝に関与していることから経口避妊薬との相互作用を検討した（2.7.6.24 項参照）。更に、統合失調症治療で多く用いられるリチウムとの相互作用を検討した（2.7.6.25 項参照）。ミダゾラム、ジゴキシン、経口避妊薬及びリチウムと併用したときの有害事象の発現状況はルラシドン単独投与時と大きく異なることはなく、その他の安全性評価項目についても併用による影響は特に認められなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外で実施したルラシドンの統合失調症を対象とした臨床試験では、妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者を除外した。また、国内外を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある被験者を対象とした適切な比較試験は実施しておらず、妊婦への安全性は確認されていない。

安全性評価対象試験の治験期間中に妊娠が判明した被験者の一覧を表 2.7.4. 5-1 に示し

た。妊娠が判明した被験者は 8 名であり、日本人はいなかった。このうち出産が確認されたのは 2 名で、その他は自然流産が 3 名、人工妊娠中絶が 1 名、転帰不明が 2 名であった。

出産が確認された 2 名の内訳を以下に示す。1 名（P3E-G229 試験）は、3[redacted]歳の白人女性で、投与 207 日目に妊娠が判明した（最終投与日は 205 日目）。最終投与後 200 日目に重度の子癇前症のために入院し、2 日後に帝王切開により妊娠 33 週で女児を出産（早産）したが、先天性異常はみられなかった。1 名（LTS-G237 試験）は、2[redacted]歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人の女性で、投与中止後 2 日目に妊娠が判明した。以前に帝王切開を受けていたことから選択的帝王切開にて投与中止後 232 日目に男児を出産したが、合併症もなく出生児の状態に問題はなかった。

妊娠に関連した重篤な有害事象として、1 名（LTS-G237 試験）で自然流産及び妊娠時出血（いずれも中等度）が報告された（2.7.4.2.1.3.2.2 項参照）。当該被験者に加え、LTS-G237 試験の 2 名及び P3E-G229 試験の 1 名が妊娠（有害事象）により投与を中止した。また、出産に至った 1 名（P3E-G229 試験）は投与中止から 15 日以降に子癇前症及び早産児が重篤な有害事象として報告されたが、出生児に先天性異常はみられなかった。

表 2.7.4. 5-1　治験期間中に妊娠が判明した被験者の一覧

Subject Number	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region	Treatment (mg)	Duration of Treatment	Fetal Exposure (Test Date) [a)]	Outcome	Birth Control Method
[redacted]	P3E-G229	F / 3[redacted] / W / EU	LUR Fl	205	34	Pre-eclampsia, premature delivery	Unknown
[redacted]	LTS-G237	F / 2[redacted] / W / NA	LUR Fl	327	10	Lost to follow-up	Condom, spermicide
[redacted]	LTS-G237	F / 2[redacted] / B / NA	LUR Fl	293	9	C-section delivery as per previous births. No complications	Condom, spermicide
[redacted]	LTS-G237	F / 3[redacted] / B / NA	LUR Fl	18	18	Elective abortion	Medroxyprogesterone, condom, diaphragm
[redacted]	LTS-G237	F / 3[redacted] / W / SA	LUR Fl	161	13	Spontaneous abortion	Condom, oral contraception
[redacted]	SWTE-G290	F / 2[redacted] / B / NA	LUR Fl	108	33	Unknown	Condom, contraceptive medication
[redacted]	MTN-G238	F / 2[redacted] / B / NA	LUR Fl Placebo	111 141	- NA	Spontaneous abortion	Oral contraception, spermicide
[redacted]	MTNE-G307	F / 4[redacted] / W / NA	LUR Fl	63	7	Spontaneous abortion	Condom, spermicide

Source: CSRs and Council for International Organizations of Medical Sciences reports.

a)　Fetal exposure was estimated using dates from the last negative pregnancy test (or last menstrual period, if unknown) to the last dose of drug.

- Sex: M=Male, F=Female.
- Treatment: LUR Fl=Lurasidone Flex.
- Race: W=White, B=Black or African American
- Geographic region: EU=Europe, NA=North America, SA=South America

5.5　過量投与

統合失調症を対象とした第 2 相/第 3 相試験ではルラシドンを最大 160 mg/日まで投与したときの安全性を評価した。治験期間中に 160 mg/日を超えるルラシドンの過量投与が報告された被験者の一覧を表 2.7.4. 5-2 に示した。統合失調症を対象とした第 2 相/第 3 相試験では海外及び国内で各 1 名にルラシドンの過量投与が報告された。

1 名（P2E-G174 試験）は 3[redacted]歳のアジア人（米国）男性で、20 mg/日を投与されていたが、投与 32 日目に自殺目的でルラシドン（用量不明）及び複数の処方薬を過量服用した。被験者は治験薬の投与中止後、回復した。本事象は投与中止に至った非重篤の有害事象（中等度の多剤過量投与）として報告された（2.7.4.2.1.4.2.3 項参照）。1 名（P2E-J036 試験）はアジア人（日本）3[redacted]歳の女性で、ルラシドンを推定 560 mg 服用したが、過量投与に関連した有害事象は報告されなかった。当該被験者は 5 日間の休薬後に回復し、後遺症もなく治験を継続した。

臨床薬理試験では、統合失調症患者でルラシドンの最大耐量を検討した MTD-G217 試験及び QT 間隔に対する影響を検討した QT-G249 試験でルラシドンを最大 600 mg/日まで投与したときの安全性を評価した。MTD-G217 試験ではルラシドンを固定用量で 160、200、240、280、320、400 又は 520 mg/日を 6 日間、200、400、520 及び 600 mg/日を 2 日間ずつ（計 8 日間）漸増投与した。有害事象はいずれの用量でもほとんどの被験者（各群 5～8 名）に発現した。有害事象による投与中止は、400 及び 520 mg/日（固定用量）及び 200～600 mg/日（漸増）で多かった。固定用量投与では、用量によって発現した有害事象に大きな違いはみられなかったものの、副作用の発現割合をみると嘔吐、アカシジア、鎮静及び落ち着きのなさは 160～200 mg/日（合計）よりも 240～520 mg/日投与（合計）の方が高かった（2.7.6.15 項参照）。QT-G249 試験ではルラシドン 120 又は 600 mg/日を 11 日間投与したとき、有害事象の発現状況に用量による違いはみられなかった（2.7.6.31 項参照）。

表 2.7.4. 5-2　治験期間中に過量投与した被験者の一覧

Subject Number	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region / Country	Treatment (mg)	Preferred Term / Reported Term	Duration of AE (Days)	Day of Discontinuation	Seriousness/ Severity / Drug Relationship	Action Taken / Outcome	Overdose on study drug / Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	P2E-G174	M / 3[redacted] / A / NA / USA	LUR 20	多剤過量投与 / OVERDOSE-STUDY DRUG AND MULTIPLE PRESCRIPTION MEDS	1	31	NOT SERIOUS / MODERATE / NOT RELATED	PD / RD	Overdose on LUR and multiple prescription drugs / [redacted]
[redacted]	P2E-J036	F / 3[redacted] / A / AS / Japan	LUR Fl	NA	NA	NA	NA	TD / RD	LUR 560 mg / Unknown

Overdose is defined as administration of higher than 160 mg of LUR.

- Sex: M=Male, F=Female.
- Race: W=White, B=Black or African American, A=Asian, I= American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, O=Other.
- Geopraphic Region: AF=Africa, AS=Asia, EU=Europe, NA=North America, SA=South America.
- Treatment: LUR=Lurasidone, LUR Fl=Lurasidone Flex.　Numeric values in Treatment column represent dosage in milligrams.
- Preferred Term / Reported Term: '*' indicates that the death is not a treatment-emergent adverse event.　Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Day of Overdose relative to the start of study therapy.
- Action Taken: NO=None, TD=Temporarily discontinued, PD=Permanently discontinued, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, NS=Not specified, UNK=Unknown.
- Outcome: RD=Recovered, RS=Recovered with sequelae, NS=Not specified, FT=Fatal, UNK=Unknown, ON=Ongoing.

5.6　薬物乱用

ルラシドンの薬物依存性を評価した臨床試験は実施していないが、安全性評価対象試験ではルラシドンの薬物依存性を示唆するような有害事象は報告されなかった。

5.7　離脱症状及び反跳現象

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

5.8　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

ルラシドンは中枢神経系に作用するため、他の抗精神病薬と同様に自動車運転及び機械操作等に影響を及ぼす可能性がある。眠気に関して、傾眠及び鎮静の発現状況を検討した。

傾眠は国内及び海外のいずれの試験グループでも 5%以上に発現し、鎮静は一部の試験グループで 5%以上に発現した（2.7.4.2.1.1.1 項参照）。

6.　市販後データ

ルラシドンの Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）に基づき、ルラシドンを統合失調症患者又は双極 I 型障害患者に投与したときの市販後安全性データを 2.7.4.6-B 項に示し、評価した。

7.　付録