ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD　第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性
（双極性障害におけるうつ症状の改善）

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価対象試験の概要 6
1.1.2 安全性評価方法 8
1.2 全般的な曝露状況 11
1.2.1 被験者内訳 11
1.2.2 曝露状況 14
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.3.1 人口統計学的特性 18
1.3.2 精神疾患データ 25

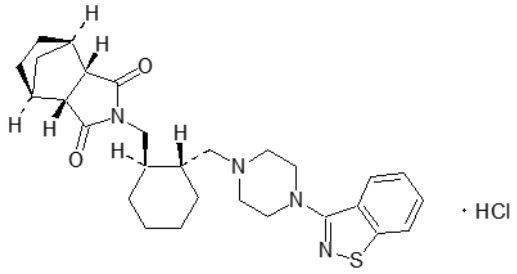
2. 有害事象 30
2.1 有害事象の解析 30
2.1.1 有害事象の要約 30
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 35
2.1.3 死亡 63
2.1.4 その他の重篤な有害事象 65
2.1.5 その他の重要な有害事象 78
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 88
2.2 個別有害事象の文章による説明 143

3. 臨床検査値の評価 143
3.1 血液学的検査 144
3.1.1 国内試験 144
3.1.2 海外試験 145
3.2 血液生化学的検査 146
3.2.1 糖代謝（血糖、HbA1c） 146
3.2.2 脂質代謝 147
3.2.3 プロラクチン 149
3.2.4 その他の臨床検査値 151
3.3 尿検査 152

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 153
4.1 バイタルサイン 153
4.1.1 国内試験 153
4.1.2 海外試験 153

4.2 体重 154
4.2.1 国内試験 154
4.2.2 海外試験 155
4.3 心電図 156
4.3.1 国内試験 156
4.3.2 海外試験 157
4.4 薬原性錐体外路症状 158
4.4.1 Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects（SAS） 158
4.4.2 Barnes Akathisia Scale（BAS） 158
4.4.3 Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS） 159
4.4.4 Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS） 159
4.5 その他安全性に関する項目 160
4.5.1 自殺に関する評価（Columbia-Suicide Severity Rating Scale、C-SSRS） 160
4.5.2 躁転のリスク評価 161
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 161
5.1 内因性要因 161
5.1.1 性別 161
5.1.2 年齢 161
5.1.3 肝機能障害 162
5.1.4 腎機能障害 162
5.2 外因性要因 163
5.2.1 併用薬 163
5.3 薬物相互作用 163
5.4 妊娠及び授乳時の使用 164
5.5 過量投与 164
5.6 薬物乱用 164
5.7 離脱症状及び反跳現象 165
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 165
6. 市販後データ 165
7. 付録 166

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
BAS	Barnes Akathisia Scale	Barnes アカシジア尺度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬剤原性錐体外路症状評価尺度
ECG	Electrocardiogram	心電図
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
Li/VPA	Lithium/divalproex	リチウム又は divalproex
LOCF	Last observation carried forward	—
LUR	Lurasidone	ルラシドン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred term	MedDRA の基本語

略号	省略しない表現	日本語
QTc	Corrected QT	補正 QT
SAS	Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects	Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価対象試験の概要

ルラシドンの双極性障害に対する安全性は、国内外で実施した双極 I 型障害患者を対象とした 9 試験（国内 4 試験、海外 5 試験）の結果に基づき評価した。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4. 1-1 に、そのうち国内で実施した 4 試験の概要を表 2.7.4. 1-2 に示した。

表 2.7.4. 1-1　安全性評価対象試験の一覧

	試験略名（試験略号） 単剤/併用療法	対象患者	投与量	治療期投与期間	資料番号
国内	ELEVATE 試験（BP-P3-J001） 単剤療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo, LUR 20-60 mg/日（flex) or 80-120 mg/日（flex)	6 週間	5.3.5.1.01-B
	ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002） 単剤/併用療法	双極 I 型障害患者（BP-P3-J001 試験を完了した患者、及び最新エピソードがうつ病以外の新規の日本人患者）	LUR 20-120 mg/日 (flex)	日本：52 週間 日本以外：28 週間	5.3.5.2.01-B
	PERSIST 試験（BP-P3-J296） 併用療法	双極 I 型障害患者	非盲検期：LUR 20-80 mg/日（flex) 二重盲検期：Placebo or LUR 20-80 mg/日（flex)	非盲検期：12～20 週間 二重盲検期：28 週間	5.3.5.1.05-B
	PERSIST 継続試験（BP-P3E-J308） 併用療法	双極 I 型障害患者（BP-P3-J296 試験に参加した患者）	LUR 20-80 mg/日 (flex)	12 週間	5.3.5.2.03-B
海外	海外 P3（PREVAIL#1）試験（BP-P3-G235） 併用療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo or LUR 20-120 mg/日（flex)	6 週間	5.3.5.1.02-B
	海外 P3（PREVAIL#2）試験（BP-P3-G236） 単剤療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo, LUR 20-60 mg/日（flex) or 80-120 mg/日（flex)	6 週間	5.3.5.1.03-B
	海外 P3（PREVAIL#3）試験（BP-P3-G292） 併用療法	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	Placebo or LUR 20-120 mg/日（flex)	6 週間	5.3.5.1.04-B
	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験（BP-P3E-G256）	最新エピソードがうつ病の双極 I 型障害患者（BP-P3-G235、236、292 試験を完了した患者）	LUR 20-120 mg/日 (flex)	24 週間	5.3.5.2.02-B
	海外 Extended Use 試験（P3E-G298）	ルラシドンの継続試験を完了した統合失調症又は双極 I 型障害患者	LUR 20-80 mg/日 (flex)	最大 18 ヵ月	5.3.5.2.12-S

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

表 2.7.4. 1-2　国内試験の概要

試験略名 （試験略号）	対象患者	試験デザイン	投与量・投与方法 投与期間	安全性評価項目
ELEVATE 試験 （BP-P3-J001）	最も新しいエピソードがうつ病の双極 I 型障害患者	二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、漸増漸減、並行群間比較、国際共同（日本、台湾、マレーシア、ウクライナ、ロシア、フィリピン、スロバキア、リトアニア）	プラセボ、LUR 20～60 mg 又は 80～120 mg（漸増漸減）を 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与 開始用量 20 mg、増減量は 20 mg 単位	有害事象及び副作用、ECG、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS、C-SSRS
ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）	双極 I 型障害患者（BP-P3-J001 試験を完了した患者、及び最も新しいエピソードがうつ病以外の新規の日本人患者）	非盲検、非対照、漸増漸減、国際共同（日本、台湾、マレーシア、ウクライナ、ロシア、フィリピン、スロバキア、リトアニア）	LUR 20～120 mg（漸増漸減）を 1 日 1 回夕食後に、日本以外では 28 週間、日本では 52 週間経口投与 ・BP-P3-J001 試験を完了した被験者では開始用量 60 mg、増減量は 20 mg 単位（Li/VPA 併用可） ・BP-P3-J001 試験に参加していない被験者では開始用量 20 mg、増減量は 20 mg 単位（Li/VPA 併用）	有害事象及び副作用、ECG、臨床検査値、バイタルサイン、体重、DIEPSS、C-SSRS
PERSIST 試験 （BP-P3-J296）	双極 I 型障害患者	非盲検期： 非盲検、非対照、漸増漸減 二重盲検期： 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、漸増漸減、並行群間比較 国際共同（日本、米国、アルゼンチン、オーストラリア、ブルガリア、チリ、クロアチア、チェコ、フランス、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スロバキア）	非盲検期： LUR 20～80 mg（漸増漸減）を 1 日 1 回夕食と共に又は夕食後に 12～20 週間経口投与 開始用量 20 mg、増減量は 20 mg 単位（Li/VPA 併用） 二重盲検期： プラセボ又は LUR 20～80 mg（漸増漸減）を 1 日 1 回夕食と共に又は夕食後に最長 28 週間経口投与 LUR の開始用量は非盲検期の最終用量（Li/VPA 併用）	有害事象及び副作用、ECG、臨床検査値、バイタルサイン、体重、C-SSRS、AIMS、BAS、SAS
PERSIST 継続試験（BP-P3E-J308）	双極 I 型障害患者（BP-P3-J296 試験に参加した患者）	非盲検、漸増漸減、国際共同（日本、米国、アルゼンチン、ブルガリア、チリ、チェコ、フランス、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スロバキア）	LUR 20～80 mg（漸増漸減）を 1 日 1 回夕食と共に又は夕食後に 12 週間経口投与 開始用量 40 mg、増減量は 20 mg 単位（Li/VPA 併用）	有害事象及び副作用、ECG、臨床検査値、バイタルサイン、体重、C-SSRS、AIMS、BAS、SAS

electrocardiogram (ECG), Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS), Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), lithium/divalproex (Li/VPA), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia Scale (BAS), Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects (SAS)

1.1.2　安全性評価方法

ルラシドンの安全性は、有害事象（2.7.4.1.1.2.1 項）、臨床検査値、バイタルサイン、診察所見、心電図検査、その他いくつかの薬剤原性錐体外路症状の評価スケール（2.7.4.1.1.2.2 項）を用いた結果や躁転のリスク評価（2.7.4.1.1.2.2 項）の結果などに基づき評価した。

安全性評価の対象とした 9 試験のうち PERSIST 継続試験（BP-P3E-J308）と海外 Extended Use 試験（P3E-G298）を除く 7 試験を、試験デザインや安全性評価の目的に応じて 6 つのグループに分けて集計した：国内短期（単剤療法）、国内長期（非盲検、6 ヵ月）、国内長期（非盲検、1 年以上）、海外短期（単剤療法）、海外短期（Li/VPA 併用療法）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）。BP-P3E-J308 試験と P3E-G298 試験は、投与期間が他のいずれの試験とも異なることから集計には含めず、個別に評価した。試験概要はそれぞれ 2.7.6.72 項及び 2.7.6.64 項に示した。

ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）は日本人を含めた国際共同治験であるため、国内試験として扱った。国内外で投与期間が異なったため、海外の 28 週データを国内長期（非盲検、6 ヵ月）に、国内の 52 週データを国内長期（非盲検、1 年以上）に分類した。長期試験グループの投与期間は、先行試験がルラシドン群の場合は先行試験のベースラインを起点とし（図 2.7.4. 1-1）、ルラシドンの最終投与日から初回投与日を引いた日数に 1 を足した日数を算出した。なお、長期試験グループの有害事象の集計に先行試験のデータは含めなかった。

安全性解析対象は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、実際に被験者に投与された治験薬により解析した。各試験グループの安全性解析対象集団の被験者数を表 2.7.4. 1-3 に示した。

図 2.7.4. 1-1　長期試験グループの投与期間の集計方法（先行試験がルラシドン群の場合）

	先行試験	⇒長期試験又は継続試験
試験グループ	ベースライン	
国内長期（非盲検、6 ヵ月）	BP-P3-J001 試験（6 週間）	⇒BP-P3-J002 試験（28 週間）
国内長期（非盲検、1 年以上）	BP-P3-J001 試験（6 週間）	⇒BP-P3-J002 試験（52 週間）
海外長期（非盲検、6 ヵ月）	BP-P3-G235 試験、BP-P3-G236 試験、及び BP-P3-G292 試験（6 週間）	⇒BP-P3E-G256 試験（24 週間）

BP-P3-J002 試験は国内外で投与期間が異なった

表 2.7.4. 1-3　安全性解析対象集団の被験者数

試験グループ		Placebo	LUR	Total
国内	国内短期（単剤療法）			
	BP-P3-J001 試験	172	353	525
	国内長期（非盲検、6 ヵ月）	NA	1258	1258
	BP-P3-J002 試験（海外 28 週データ）		296	296
	BP-P3-J296 試験		962	962
	国内長期（非盲検、1 年以上）			
	BP-P3-J002 試験（国内 52 週データ）	NA	199	199
海外	海外短期（単剤療法）			
	BP-P3-G236 試験	167	331	498
	海外短期（Li/VPA 併用療法）	334	360	694
	BP-P3-G235 試験	163	183	346
	BP-P3-G292 試験	171	177	348
	海外長期（非盲検、6 ヵ月）			
	BP-P3E-G256 試験	NA	812	812

1.1.2.1　有害事象

有害事象は治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現又は増悪した）あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状又は疾患と定義し、治験薬との因果関係は問わないこととした。重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常をきたすもの、その他、前述のような結果に至らなくとも被験者を極度の危険にさらしたり、前述のような結果に至らないように処置を必要としたりするような重大な事象、若しくはこれらにつながるおそれがある事象とした。有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）version 19.1 を用い、有害事象名は特に記載のない限り MedDRA の基本語（PT）を記載した。

有害事象は治験薬の初回投与日以降で投与終了又は中止後 7 日以内に発現した事象と定義し集計した。ただし、死亡を含む重篤な有害事象は、治験薬投与終了又は中止後 14 日以内に発現したものも含めた。MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語ごとの有害事象の発現被験者数及び発現割合、並びに有害事象を発現した被験者の総数は試験グループごとに併合して投与群ごとに集計した。

有害事象の因果関係別、重症度別、初回発現時期別の発現割合を国内短期（単剤療法）、国内長期（非盲検、6 ヵ月）、国内長期（非盲検、1 年以上）、海外短期（単剤療法）、海外短期（Li/VPA 併用療法）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）の 6 つの試験グループ（表 2.7.4. 1-3）ごとに集計した。

部分集団解析として、性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現割合を試験グループごとに集計した。国内試験では、国別、前治療薬として抗精神病薬及び抗パーキンソン病薬の使用の有無別での有害事象の発現割合を試験グループごとに集計した。

抗精神病薬やルラシドンの薬理作用に関連する有害事象を注目すべき有害事象とし、錐

体外路症状関連、悪性症候群関連、顆粒球関連、鎮静関連、心臓障害関連、血栓症関連、突然死関連、耐糖能異常関連、糖尿病性昏睡関連、脂質代謝異常関連、体重増加関連、血中プロラクチン値増加関連、精神障害関連、自殺関連、敵意・攻撃性関連、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象と定義した。これらの発現状況は、国内短期（単剤療法）、国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）、海外短期（単剤療法）、海外短期（Li/VPA 併用療法）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）の 5 試験グループ（表 2.7.4. 2-33）ごとに集計した。

1.1.2.2　臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び体重について、それぞれ項目ごとに定めた基準を超えた値を顕著な異常値とし、顕著な異常値がみられた被験者数及びその割合を投与群ごとに集計した。臨床検査値は国際単位系を用いた。

非定型抗精神病薬の副作用としてみられる代謝系異常（体重増加及び糖・脂質代謝異常）については、体重及び臨床検査の糖代謝系（血糖・HbA1c）及び脂質代謝系（LDL コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド）パラメータの投与前後の変動を評価した。抗精神病薬で問題となる QT 延長については心電図の QT 間隔を評価した。

抗精神病薬及びルラシドンの薬理作用に関連した安全性上の懸念点については、関連する有害事象の発現状況及び一般的な安全性評価項目に加え、表 2.7.4. 1-4 に示す評価項目の結果に基づき評価した。薬剤原性錐体外路症状を評価するため、国内試験のうち BP-P3-J296 試験及び BP-P3E-J308 試験、並びに海外試験では Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度（Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects、SAS）、Barnes アカシジア尺度（Barnes Akathisia Scale、BAS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale、AIMS）を用いた。国内試験のうち BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験では薬剤原性錐体外路症状評価尺度（Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale、DIEPSS）を用いて評価した。SAS は薬剤原性錐体外路症状のうちパーキンソニズムを評価する指標で、歩行、腕落下、肩懸振、肘硬直、手首硬直、脚被動性、頭落下、眉間叩打、振戦、流涎の 10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。BAS は薬原性アカシジアを評価する指標で、客観症状、主観症状、主観症状に対する苦痛の 3 項目の重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。AIMS は錐体外路症状のうちジスキネジアを評価する目的で使用される指標で、7 つの解剖学的項目、3 つの全身項目、2 つの歯の状態に関する項目からなる 12 項目の異常不随意運動の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。DIEPSS は薬剤原性錐体外路症状を評価するための指標で、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、及びジスキネジアの個別症状 8 項目の重症度及び概括重症度 1 項目を 0～4 の 5 段階で評価した。

双極性障害患者での発現リスクが高いと考えられる自殺について、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale、C-SSRS）を用いて評価した。C-SSRS は自殺念慮と自殺行動の重症度を評価するための指標で、ベースラインと投与終了時（last observation carried forward、LOCF）の自殺念慮、念慮の程度、自殺行動及び実際の自殺企図

をそれぞれ評価した。

- 自殺念慮（suicidal ideation）：1=wish to be dead、2=non-specific active suicidal thoughts、3=active suicidal ideation with any methods (not plan)、4=active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan、及び 5=active suicidal ideation with specific plan and intent の 5 項目を 2 段階（yes/no）で評価した。項目 4 及び 5 のいずれかで yes と回答した場合を重大な自殺念慮として評価した。
- 自殺行動（suicidal behavior）：自殺企図（actual attempts, interrupted attempts, aborted attempts）、準備行動、自殺行動の有無を収集した。
- 自殺傾向（suicidality）：評価期間に自殺念慮又は自殺行動を 1 回以上発現した場合を自殺傾向ありと定義し、頻度を集計した。
- 複合的な評価として、自殺念慮の悪化の有無、重大な自殺念慮の有無、自殺念慮の有無、自殺行動の有無、自殺傾向の有無、自殺既遂の有無のそれぞれの頻度を算出した。

表 2.7.4. 1-4　各試験の安全性評価項目（一般的な安全性評価項目以外）

試験略号	SAS	BAS	AIMS	DIEPSS	C-SSRS
BP-P3-J001	-	-	-	X	X
BP-P3-J002	-	-	-	X	X
BP-P3-G236	X	X	X	-	X
BP-P3-G235	X	X	X	-	X
BP-P3-G292	X	X	X	-	X
BP-P3E-G256	X	X	X	-	X
BP-P3-J296	X	X	X	-	X
BP-P3E-J308	X	X	X	-	X
P3E-G298	X	X	X	-	X

X：実施した試験

双極性障害のうつ病相から躁病相への転換（躁転）は抗うつ薬や抗精神病薬を用いた治療では重要な問題である。躁転のリスクを評価するために、YMRS 合計スコアがベースライン以降の連続する 2 回以上の評価で 16 以上となった、又は躁症状に関連する有害事象を発現した被験者の割合を求めた。なお、海外試験（BP-P3-G236 試験、BP-P3-G235 試験、BP-P3-G292 試験）では YMRS 合計スコアが最終評価で 16 以上となった被験者を含めた。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者内訳

1.2.1.1　国内試験

1.2.1.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-5 に示した。ルラシドン群合計で 83.3%

（294/353 名）、プラセボ群で 80.8%（139/172 名）が治療期を完了した。治療期を完了した被験者の割合は、用量群別では 20～60 mg/日群で 85.3%（157/184 名）、80～120 mg/日群で 81.1%（137/169 名）であった。

有害事象による中止の割合は、ルラシドン群合計で 6.2%、プラセボ群で 4.1%、効果不十分による中止の割合は、ルラシドン群合計で 4.8%、プラセボ群で 4.7%と、いずれもルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4. 1-5　被験者の内訳：国内短期（単剤療法）

Disposition / Reason for discontinuation	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Completed	139 (80.8)	157 (85.3)	137 (81.1)	294 (83.3)
Discontinued	33 (19.2)	27 (14.7)	32 (18.9)	59 (16.7)
Adverse Event	7 (4.1)	6 (3.3)	16 (9.5)	22 (6.2)
Lack of Efficacy	8 (4.7)	6 (3.3)	11 (6.5)	17 (4.8)
Other	18 (10.5)	15 (8.2)	5 (3.0)	20 (5.7)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-6 に示した。ルラシドン群の 52.7%（663/1258 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 6.8%、効果不十分による中止の割合は 9.1%であった。

表 2.7.4. 1-6　被験者の内訳：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Disposition / Reason for discontinuation	All LUR N=1258
Completed	663 (52.7)
Discontinued	595 (47.3)
Adverse Event	86 (6.8)
Lack of Efficacy	115 (9.1)
Other	394 (31.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-7 に示した。ルラシドン群の 49.7%（99/199 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 20.1%、効果不十分による中止の割合は 7.5%であった。

表 2.7.4. 1-7　被験者の内訳：国内長期（非盲検、1 年以上）

Disposition / Reason for discontinuation	All LUR N=199
Completed	99 (49.7)
Discontinued	100 (50.3)
Adverse Event	40 (20.1)
Lack of Efficacy	15 (7.5)
Other	45 (22.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (J)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2　海外試験

1.2.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-8 に示した。ルラシドン群合計で 74.6%（247/331 名）、プラセボ群で 75.4%（126/167 名）が治療期を完了した。治療期を完了した被験者の割合は、用量群別では 20～60 mg/日群で 75.0%（123/164 名）、80～120 mg/日群で 74.3%（124/167 名）であった。

有害事象による中止の割合は、ルラシドン群合計で 6.3%、プラセボ群で 6.0%、効果不十分による中止の割合は、ルラシドン群合計で 5.1%、プラセボ群で 7.8%と、いずれもルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4. 1-8　被験者の内訳：海外短期（単剤療法）

Disposition / Reason for discontinuation	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Completed	126 (75.4)	123 (75.0)	124 (74.3)	247 (74.6)
Discontinued	41 (24.6)	41 (25.0)	43 (25.7)	84 (25.4)
Adverse Event	10 (6.0)	11 (6.7)	10 (6.0)	21 (6.3)
Lack of Efficacy	13 (7.8)	12 (7.3)	5 (3.0)	17 (5.1)
Other	18 (10.8)	18 (11.0)	28 (16.8)	46 (13.9)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-9 に示した。ルラシドン群で 80.8%（291/360 名）、プラセボ群で 82.6%（276/334 名）が治療期を完了した。

有害事象による中止の割合は、ルラシドン群で 6.1%、プラセボ群で 5.4%、効果不十分による中止の割合は、ルラシドン群で 3.1%、プラセボ群で 3.3%と、いずれもルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4. 1-9　被験者の内訳：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Disposition / Reason for discontinuation	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Completed	276 (82.6)	291 (80.8)
Discontinued	58 (17.4)	69 (19.2)
Adverse Event	18 (5.4)	22 (6.1)
Lack of Efficacy	11 (3.3)	11 (3.1)
Other	29 (8.7)	36 (10.0)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の被験者の内訳を表 2.7.4. 1-10 に示した。ルラシドン群の 68.8%（559/812 名）が治療期を完了した。有害事象による中止の割合は 8.1%、効果不十分による中止の割合は 4.3%であった。

表 2.7.4. 1-10　被験者の内訳：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Disposition / Reason for discontinuation	All LUR N=812
Completed	559 (68.8)
Discontinued	253 (31.2)
Adverse Event	66 (8.1)
Lack of Efficacy	35 (4.3)
Other	152 (18.7)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.

1.2.2　曝露状況

1.2.2.1　国内試験

1.2.2.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）の治験薬の投与期間を表 2.7.4. 1-11 に示した。ルラシドン群合計の投与日数の中央値は 41.0 日であった。ルラシドン群合計の 33.4%（118/353 名）が 42 日以上投与された。42 日（6 週間）以上投与された被験者の割合は、20～60 mg/日群で 32.6%（60/184 名）、80～120 mg/日群で 34.3%（58/169 名）であった。

表 2.7.4. 1-11　治験薬の投与期間：国内短期（単剤療法）

Duration of Exposure (days)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
n	172	184	169	353
Mean	37.3	37.8	37.1	37.5

Duration of Exposure (days)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
SD	9.7	9.5	9.5	9.5
Min	3	2	3	2
Median	41.0	41.0	41.0	41.0
Max	45	44	45	45
1 <= <= 3 days	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)
4 <= <= 6 days	2 (1.2)	6 (3.3)	1 (0.6)	7 (2.0)
7 <= <= 13 days	6 (3.5)	3 (1.6)	7 (4.1)	10 (2.8)
14 <= <= 20 days	9 (5.2)	6 (3.3)	9 (5.3)	15 (4.2)
21 <= <= 27 days	6 (3.5)	4 (2.2)	11 (6.5)	15 (4.2)
28 <= <= 34 days	2 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (0.8)
35 <= <= 41 days	89 (51.7)	102 (55.4)	80 (47.3)	182 (51.6)
>= 42 days	56 (32.6)	60 (32.6)	58 (34.3)	118 (33.4)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J001
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）のルラシドンの投与期間を表 2.7.4. 1-12 に示した。投与日数の中央値は 126.0 日であった。37.3%（469/1258 名）が 168 日（24 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-12 ルラシドンの投与期間：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Duration of Exposure (days)	All LUR N=1258
n	1258
Mean	147.2
SD	98.9
Min	1
Median	126.0
Max	344
1 <= <= 6 days	35 (2.8)
7 <= <= 20 days	75 (6.0)
21 <= <= 41 days	74 (5.9)
42 <= <= 62 days	126 (10.0)
63 <= <= 83 days	76 (6.0)
84 <= <= 111 days	140 (11.1)
112 <= <= 167 days	263 (20.9)
>= 168 days	469 (37.3)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.1.3 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）のルラシドンの投与期間を表 2.7.4. 1-13 に示した。投与日数の中央値は 357.0 日であった。40.7%（81/199 名）が 364 日（52 週間）以上投与された。また、50.8%（101/199 名）が 336 日（48 週間）以上投与された（5.3.5.2.01-B Table 19）。

表 2.7.4. 1-13 ルラシドンの投与期間：国内長期（非盲検、1 年以上）

Duration of Exposure (days)	All LUR N=199
n	199
Mean	249.4
SD	143.1
Min	3
Median	357.0
Max	412
1 <= <= 6 days	4 (2.0)
7 <= <= 20 days	7 (3.5)
21 <= <= 41 days	7 (3.5)
42 <= <= 62 days	11 (5.5)
63 <= <= 83 days	11 (5.5)
84 <= <= 111 days	14 (7.0)
112 <= <= 167 days	23 (11.6)
168 <= <= 223 days	8 (4.0)
224 <= <= 279 days	8 (4.0)
280 <= <= 363 days	25 (12.6)
>= 364 days	81 (40.7)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J002 (J)
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2 海外試験

1.2.2.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の治験薬の投与期間を表 2.7.4. 1-14 に示した。ルラシドン群合計の投与日数の中央値は 41.0 日であった。ルラシドン群合計の 24.8%（82/331 名）が 42 日（6 週間）以上投与された。42 日以上投与された被験者の割合は、20～60 mg/日群で 28.0%（46/164 名）、80～120 mg/日群で 21.6%（36/167 名）であった。

表 2.7.4. 1-14 治験薬の投与期間：海外短期（単剤療法）

Duration of Exposure (days)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
n	167	164	167	331
Mean	35.0	35.9	35.4	35.7
SD	11.9	10.8	11.1	10.9

Duration of Exposure (days)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Min	1	2	1	1
Median	41.0	41.0	41.0	41.0
Max	46	47	47	47
1 <= <= 3 days	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)
4 <= <= 6 days	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
7 <= <= 13 days	12 (7.2)	10 (6.1)	8 (4.8)	18 (5.4)
14 <= <= 20 days	8 (4.8)	6 (3.7)	5 (3.0)	11 (3.3)
21 <= <= 27 days	7 (4.2)	15 (9.1)	17 (10.2)	32 (9.7)
28 <= <= 34 days	5 (3.0)	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (2.4)
35 <= <= 41 days	97 (58.1)	80 (48.8)	91 (54.5)	171 (51.7)
>= 42 days	31 (18.6)	46 (28.0)	36 (21.6)	82 (24.8)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-G236
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）の治験薬の投与期間を表 2.7.4. 1-15 に示した。ルラシドン群の投与日数の中央値は 41.0 日であった。ルラシドン群の 32.2%（116/360 名）が 42 日（6 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-15 治験薬の投与期間：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Duration of Exposure (days)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
n	334	360
Mean	36.9	37.3
SD	10.8	10.1
Min	1	1
Median	41.0	41.0
Max	60	49
1 <= <= 3 days	6 (1.8)	5 (1.4)
4 <= <= 6 days	9 (2.7)	5 (1.4)
7 <= <= 13 days	13 (3.9)	14 (3.9)
14 <= <= 20 days	11 (3.3)	14 (3.9)
21 <= <= 27 days	13 (3.9)	9 (2.5)
28 <= <= 34 days	4 (1.2)	13 (3.6)
35 <= <= 41 days	174 (52.1)	184 (51.1)
>= 42 days	104 (31.1)	116 (32.2)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.2.2.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）のルラシドンの投与期間を表 2.7.4. 1-16 に示した。投与日数の中央値は 183.0 日であった。70.1%（569/812 名）が 168 日（24 週間）以上投与された。

表 2.7.4. 1-16 ルラシドンの投与期間：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Duration of Exposure (days)	All LUR N=812
n	812
Mean	168.8
SD	61.2
Min	1
Median	183.0
Max	238
1 <= <= 6 days	8 (1.0)
7 <= <= 20 days	9 (1.1)
21 <= <= 41 days	27 (3.3)
42 <= <= 62 days	35 (4.3)
63 <= <= 83 days	44 (5.4)
84 <= <= 111 days	40 (4.9)
112 <= <= 167 days	80 (9.9)
>= 168 days	569 (70.1)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3E-G256
- Duration of Exposure = Last dose date - first dose date + 1

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

1.3.1.1 国内試験

1.3.1.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-17 に示した。ルラシドン群合計では、男性の割合は 47.9%（169/353 名）、平均年齢は 42.9 歳、65 歳以上の被験者の割合は 3.4%（12 名）であった。人種の割合は、白人が 58.9%、アジア人が 41.1%であった。実施地域の割合は、欧州が 58.9%、アジアが 41.1%であった。いずれの項目もルラシドン群とプラセボ群で同様の構成であり、用量間でも構成に大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-17 人口統計学的特性：国内短期（単剤療法）

Category	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Sex				
n	172	184	169	353
Male	77 (44.8)	88 (47.8)	81 (47.9)	169 (47.9)
Female	95 (55.2)	96 (52.2)	88 (52.1)	184 (52.1)

Category	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Age (years)				
n	172	184	169	353
Mean	41.2	42.7	43.2	42.9
SD	12.6	12.8	12.8	12.8
Min	18	19	19	19
Median	40.0	43.0	43.0	43.0
Max	70	72	71	72
<65	166 (96.5)	177 (96.2)	164 (97.0)	341 (96.6)
>=65	6 (3.5)	7 (3.8)	5 (3.0)	12 (3.4)
Race				
n	172	184	169	353
White	95 (55.2)	105 (57.1)	103 (60.9)	208 (58.9)
Black or African American	0	0	0	0
Asian	77 (44.8)	79 (42.9)	66 (39.1)	145 (41.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity				
n	172	184	169	353
Hispanic or Latino	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
Not Hispanic or Latino	172 (100.0)	183 (99.5)	168 (99.4)	351 (99.4)
Geographic Region				
n	172	184	169	353
Africa	0	0	0	0
Asia	77 (44.8)	79 (42.9)	66 (39.1)	145 (41.1)
Europe	95 (55.2)	105 (57.1)	103 (60.9)	208 (58.9)
North America	0	0	0	0
South America	0	0	0	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J001

1.3.1.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-18 に示した。男性の割合は 42.0%（528/1258 名）、平均年齢は 42.7 歳、65 歳以上の被験者の割合は 3.5%（44 名）であった。主な人種の割合は、白人が 83.5%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 9.8%、アジア人が 4.7%であった。実施地域の割合は、欧州が 52.7%、北米が 37.2%、南米が 6.0%、アジアが 4.1%であった。

表 2.7.4. 1-18　人口統計学的特性：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=1258
Sex	
n	1258
Male	528 (42.0)
Female	730 (58.0)
Age (years)	
n	1258
Mean	42.7
SD	12.8
Min	18
Median	43.0
Max	72
<65	1214 (96.5)
>=65	44 (3.5)
Race	
n	1258
White	1050 (83.5)
Black or African American	123 (9.8)
Asian	59 (4.7)
American Indian or Alaska Native	7 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.2)
Other	17 (1.4)
Ethnicity	
n	1258
Hispanic or Latino	149 (11.8)
Not Hispanic or Latino	1109 (88.2)
Geographic Region	
n	1258
Africa	0
Asia	51 (4.1)
Europe	663 (52.7)
North America	468 (37.2)
South America	76 (6.0)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)

1.3.1.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-19 に示した。国内長期（非盲検、1 年以上）は日本人を対象とし、男性の割合は 51.3%（102/199 名）、平均年齢は 41.5 歳、65 歳以上の被験者の割合は 3.5%（7 名）であった。

表 2.7.4. 1-19　人口統計学的特性：国内長期（非盲検、1 年以上）

Category	All LUR N=199
Sex	
n	199
Male	102 (51.3)
Female	97 (48.7)
Age (years)	
n	199
Mean	41.5
SD	12.0
Min	19
Median	40.0
Max	68
<65	192 (96.5)
>=65	7 (3.5)
Race	
n	199
White	0
Black or African American	0
Asian	199 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Other	0
Ethnicity	
n	199
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	199 (100.0)
Geographic Region	
n	199
Africa	0
Asia	199 (100.0)
Europe	0
North America	0
South America	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J002 (J)

1.3.1.2　海外試験

1.3.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-20 に示した。ルラシドン群合計では、男性の割合は 41.4%（137/331 名）、平均年齢は 41.8 歳、65 歳以上の被験者の割合は 2.1%（7 名）であった。主な人種の割合は、白人が 65.9%、アジア人が 14.5%、黒人又はアフリ

カ系アメリカ人が 13.9%であった。実施地域の割合は、北米が 42.0%、欧州が 32.0%、アジアが 14.5%、アフリカが 11.5%であった。いずれの項目もルラシドン群とプラセボ群で同様の構成であり、用量間でも構成に大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-20　人口統計学的特性：海外短期（単剤療法）

Category	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Sex				
n	167	164	167	331
Male	78 (46.7)	71 (43.3)	66 (39.5)	137 (41.4)
Female	89 (53.3)	93 (56.7)	101 (60.5)	194 (58.6)
Age (years)				
n	167	164	167	331
Mean	41.0	41.4	42.2	41.8
SD	12.5	12.4	12.3	12.3
Min	20	18	19	18
Median	42.0	41.0	42.0	42.0
Max	73	69	74	74
<65	164 (98.2)	160 (97.6)	164 (98.2)	324 (97.9)
>=65	3 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)
Race				
n	167	164	167	331
White	109 (65.3)	108 (65.9)	110 (65.9)	218 (65.9)
Black or African American	23 (13.8)	21 (12.8)	25 (15.0)	46 (13.9)
Asian	29 (17.4)	24 (14.6)	24 (14.4)	48 (14.5)
American Indian or Alaska Native	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Other	6 (3.6)	8 (4.9)	7 (4.2)	15 (4.5)
Ethnicity				
n	167	164	167	331
Hispanic or Latino	9 (5.4)	8 (4.9)	6 (3.6)	14 (4.2)
Not Hispanic or Latino	158 (94.6)	156 (95.1)	161 (96.4)	317 (95.8)
Geographic Region				
n	167	164	167	331
Africa	18 (10.8)	20 (12.2)	18 (10.8)	38 (11.5)
Asia	28 (16.8)	24 (14.6)	24 (14.4)	48 (14.5)
Europe	59 (35.3)	53 (32.3)	53 (31.7)	106 (32.0)
North America	62 (37.1)	67 (40.9)	72 (43.1)	139 (42.0)
South America	0	0	0	0

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-G236

1.3.1.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-21 に示した。ルラシドン群では、男性の割合は 50.0%（180/360 名）、平均年齢は 42.0 歳、65 歳以上の被験者の割合は 2.2%（8 名）であった。主な人種の割合は、白人が 61.7%、アジア人が 20.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 13.1%であった。主な実施地域の割合は、北米が 38.9%、欧州が 33.6%、アジアが 19.7%であった。いずれの項目もルラシドン群とプラセボ群で同様の構成であった。

表 2.7.4. 1-21 人口統計学的特性：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Category	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Sex		
n	334	360
Male	162 (48.5)	180 (50.0)
Female	172 (51.5)	180 (50.0)
Age (years)		
n	334	360
Mean	43.3	42.0
SD	11.8	11.7
Min	18	18
Median	44.0	42.0
Max	72	74
<65	324 (97.0)	352 (97.8)
>=65	10 (3.0)	8 (2.2)
Race		
n	334	360
White	213 (63.8)	222 (61.7)
Black or African American	36 (10.8)	47 (13.1)
Asian	64 (19.2)	72 (20.0)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)	0
Other	20 (6.0)	18 (5.0)
Ethnicity		
n	334	360
Hispanic or Latino	31 (9.3)	33 (9.2)
Not Hispanic or Latino	303 (90.7)	327 (90.8)

Category	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Geographic Region		
n	334	360
Africa	8 (2.4)	10 (2.8)
Asia	63 (18.9)	71 (19.7)
Europe	116 (34.7)	121 (33.6)
North America	129 (38.6)	140 (38.9)
South America	18 (5.4)	18 (5.0)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292

1.3.1.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の人口統計学的特性を表 2.7.4. 1-22 に示した。男性の割合は 47.5%（386/812 名）、平均年齢は 42.5 歳、65 歳以上の被験者の割合は 2.1%（17 名）であった。主な人種の割合は、白人が 65.6%、アジア人が 16.6%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 11.7%であった。主な実施地域の割合は、欧州が 36.8%、北米が 36.5%、アジアが 16.5%であった。

表 2.7.4. 1-22 人口統計学的特性：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=812
Sex	
n	812
Male	386 (47.5)
Female	426 (52.5)
Age (years)	
n	812
Mean	42.5
SD	12.1
Min	18
Median	43.0
Max	74
<65	795 (97.9)
>=65	17 (2.1)
Race	
n	812
White	533 (65.6)
Black or African American	95 (11.7)
Asian	135 (16.6)
American Indian or Alaska Native	2 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.1)

Category	All LUR N=812
Other	46 (5.7)
Ethnicity	
n	812
Hispanic or Latino	57 (7.0)
Not Hispanic or Latino	755 (93.0)
Geographic Region	
n	812
Africa	56 (6.9)
Asia	134 (16.5)
Europe	299 (36.8)
North America	296 (36.5)
South America	27 (3.3)

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3E-G256

1.3.2 精神疾患データ

1.3.2.1 国内試験

1.3.2.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-23 に示した。ルラシドン群合計では、双極 I 型障害の平均初発年齢は 30.7 歳、平均罹病期間は 12.3 年であった。精神疾患データに関して、ルラシドン群合計とプラセボ群及び用量間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-23 精神疾患データ：国内短期（単剤療法）

Category	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Most Recent/Current Episode of Bipolar I Disorder				
n	172	184	169	353
Major Depressive	172 (100.0)	184 (100.0)	169 (100.0)	353 (100.0)
Manic	0	0	0	0
Mixed	0	0	0	0
Hypomanic	0	0	0	0
Bipolar I Disorder History				
n	172	184	169	353
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months)	156 (90.7)	165 (89.7)	150 (88.8)	315 (89.2)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months)	16 (9.3)	19 (10.3)	19 (11.2)	38 (10.8)
With Rapid Cycling (8 or More Cycles in Past 12 Months)	0	0	0	0
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years)				
n	172	184	169	353
Mean (SD)	29.2 (11.07)	30.7 (11.69)	30.8 (11.71)	30.7 (11.69)
Median	28.0	28.0	29.0	29.0

Category	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Min, Max	10, 59	12, 59	9, 61	9, 61
Duration from Initial Onset to Screening (years)				
n	172	184	169	353
Mean (SD)	12.0 (9.70)	12.1 (10.46)	12.4 (10.73)	12.3 (10.58)
Median	9.7	9.6	8.9	9.3
Min, Max	0, 46	0, 46	0, 48	0, 48

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J001

1.3.2.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-24 に示した。国内長期（非盲検、6 ヵ月）では最新エピソードはうつ病が 63.7%、混合性が 17.6%、躁病が 14.7%、軽躁病が 4.0%であった。双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.0 歳、平均罹病期間は 14.7 年であった。

表 2.7.4. 1-24 精神疾患データ：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=1258
Most Recent/Current Episode of Bipolar I Disorder	
n	1257
Major Depressive	801 (63.7)
Manic	185 (14.7)
Mixed	221 (17.6)
Hypomanic	50 (4.0)
Bipolar I Disorder History	
n	1258
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months)	1027 (81.6)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months)	224 (17.8)
With Rapid Cycling (8 or More Cycles in Past 12 Months)	7 (0.6)
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years)	
n	1258
Mean (SD)	28.0 (12.02)
Median	26.0
Min, Max	1, 68
Duration from Initial Onset to Screening (years)	
n	1258
Mean (SD)	14.7 (10.46)
Median	12.4
Min, Max	0, 53

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)

1.3.2.1.3 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-25 に示した。国内長期（非盲検、1 年以上）では最新エピソードはうつ病が 58.8%、躁病が 21.6%、軽躁病が 13.6%、混合性が 6.0%であった。双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.0 歳、平均罹病期間は 13.5 年であった。

表 2.7.4. 1-25 精神疾患データ：国内長期（非盲検、1 年以上）

Category	All LUR N=199
Most Recent/Current Episode of Bipolar I Disorder	
n	199
Major Depressive	117 (58.8)
Manic	43 (21.6)
Mixed	12 (6.0)
Hypomanic	27 (13.6)
Bipolar I Disorder History	
n	199
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months)	169 (84.9)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months)	30 (15.1)
With Rapid Cycling (8 or More Cycles in Past 12 Months)	0
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years)	
n	199
Mean (SD)	28.0 (11.09)
Median	26.0
Min, Max	10, 60
Duration from Initial Onset to Screening (years)	
n	199
Mean (SD)	13.5 (11.05)
Median	10.6
Min, Max	1, 52

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-J002 (J)

1.3.2.2 海外試験

1.3.2.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-26 に示した。ルラシドン群合計では、双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.0 歳、平均罹病期間は 13.8 年であった。精神疾患データに関して、ルラシドン群合計とプラセボ群及び用量間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-26 精神疾患データ：海外短期（単剤療法）

Category	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Most Recent/Current Episode of Bipolar I Disorder				
n	167	164	167	331
Major Depressive	167 (100.0)	164 (100.0)	167 (100.0)	331 (100.0)
Manic	0	0	0	0
Mixed	0	0	0	0
Hypomanic	0	0	0	0
Bipolar I Disorder History				
n	167	164	167	331
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months)	157 (94.0)	151 (92.1)	159 (95.2)	310 (93.7)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months)	10 (6.0)	13 (7.9)	8 (4.8)	21 (6.3)
With Rapid Cycling (8 or More Cycles in Past 12 Months)	0	0	0	0
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years)				
n	167	164	167	331
Mean (SD)	27.2 (10.66)	28.1 (12.19)	28.0 (10.96)	28.0 (11.57)
Median	25.0	25.0	28.0	26.0
Min, Max	8, 61	4, 66	9, 61	4, 66
Duration from Initial Onset to Screening (years)				
n	167	164	167	331
Mean (SD)	13.8 (11.70)	13.3 (10.15)	14.3 (10.73)	13.8 (10.44)
Median	11.5	10.1	12.0	11.3
Min, Max	0, 56	0, 52	0, 49	0, 52

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-G236

1.3.2.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-27 に示した。ルラシドン群では双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.4 歳、平均罹病期間は 13.5 年であった。精神疾患データに関して、ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

表 2.7.4. 1-27 精神疾患データ：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Category	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Most Recent/Current Episode of Bipolar I Disorder		
n	334	360
Major Depressive	334 (100.0)	360 (100.0)
Manic	0	0
Mixed	0	0
Hypomanic	0	0
Bipolar I Disorder History		

Category	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
n	334	360
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months)	306 (91.6)	323 (89.7)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months)	28 (8.4)	36 (10.0)
With Rapid Cycling (8 or More Cycles in Past 12 Months)	0	1 (0.3)
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years)		
n	330	357
Mean (SD)	29.5 (11.82)	28.4 (11.46)
Median	28.0	27.0
Min, Max	6, 66	6, 61
Duration from Initial Onset to Screening (years)		
n	334	359
Mean (SD)	13.8 (11.63)	13.5 (11.06)
Median	10.4	10.2
Min, Max	0, 56	0, 48

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292

1.3.2.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の精神疾患データを表 2.7.4. 1-28 に示した。双極 I 型障害の平均初発年齢は 28.7 歳、平均罹病期間は 13.8 年であった。

表 2.7.4. 1-28 精神疾患データ：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Category	All LUR N=812
Most Recent/Current Episode of Bipolar I Disorder	
n	812
Major Depressive	812 (100.0)
Manic	0
Mixed	0
Hypomanic	0
Bipolar I Disorder History	
n	812
Without Rapid Cycling (0-3 Cycles in Past 12 Months)	756 (93.1)
With Rapid Cycling (4-7 Cycles in Past 12 Months)	55 (6.8)
With Rapid Cycling (8 or More Cycles in Past 12 Months)	1 (0.1)
Age at Initial Onset of Bipolar I Disorder (years)	
n	809
Mean (SD)	28.7 (11.62)
Median	27.0
Min, Max	4, 66
Duration from Initial Onset to Screening (years)	

Category	All LUR N=812
n	812
Mean (SD)	13.8 (11.43)
Median	10.4
Min, Max	0, 56

- m (%), % = m/n*100
- Studies: BP-P3E-G256

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の要約

2.1.1.1 国内試験

2.1.1.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4. 2-1 に示した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群で 44.8%（77/172 名）、ルラシドン群合計で 55.2%（195/353 名）であり、用量群別では 20～60 mg/日群で 52.7%（97/184 名）、80～120 mg/日群で 58.0%（98/169 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 31.4%（54/172 名）、ルラシドン群合計で 44.5%（157/353 名）であり、用量群別では 20～60 mg/日群で 38.0%（70/184 名）、80～120 mg/日群で 51.5%（87/169 名）であった。

有害事象及び副作用の発現割合は、ルラシドン群合計の方がプラセボ群より高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

表 2.7.4. 2-1 有害事象及び副作用の要約：国内短期（単剤療法）

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

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

2.1.1.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4. 2-2 に示した。

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

表 2.7.4. 2-2 有害事象及び副作用の要約：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

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

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

2.1.1.1.3 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4. 2-3 に示した。

有害事象の発現割合は 88.9%（177/199 名）、副作用の発現割合は 77.4%（154/199 名）であった。

表 2.7.4. 2-3　有害事象及び副作用の要約：国内長期（非盲検、1 年以上）

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

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

2.1.1.2　海外試験

2.1.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4. 2-4 に示した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群で 58.1%（97/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 63.4%（104/164 名）、80～120 mg/日群で 65.9%（110/167 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 43.7%（73/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 51.8%（85/164 名）、80～120 mg/日群で 53.3%（89/167 名）であった。

有害事象及び副作用共に、ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が明らかに高くなることはなく、プラセボ群と大きく変わらなかった。

表 2.7.4. 2-4　有害事象及び副作用の要約：海外短期（単剤療法）

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

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

2.1.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4. 2-5 に示した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群で 60.8%（203/334 名）、ルラシドン群で 67.2%（242/360 名）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 47.9%（160/334 名）、ルラシドン群で 57.8%（208/360 名）であった。

有害事象及び副作用共に、ルラシドン群での発現割合はプラセボ群と大きく変わらなかった。

表 2.7.4. 2-5　有害事象及び副作用の要約：海外短期（Li/VPA 併用療法）

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

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

2.1.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4. 2-6 に示した。

有害事象の発現割合は 62.8%（510/812 名）、副作用の発現割合は 48.2%（391/812 名）であった。

表 2.7.4. 2-6　有害事象及び副作用の要約：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

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

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Events with a relationship of related, definitely related, probably related, possibly related, or unknown are considered treatment-related.
- Subjects are counted in all applicable categories but once within a category.

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

試験グループごとにルラシドンのいずれかの用量群で2%以上の被験者に発現した有害事象を主な有害事象として評価した。

2.1.2.1 主な有害事象の要約

2.1.2.1.1 国内試験

2.1.2.1.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-7 に示した。すべての有害事象を Table 01-01-01 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した有害事象は、アカシジア、悪心及び傾眠であった。これらの事象のうちアカシジアの発現割合は、ルラシドン群合計の方がプラセボ群より 5%以上高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

国内短期（単剤療法）でのすべての副作用を Table 01-02-01 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した副作用は、アカシジア（17.6%）及び悪心（8.5%）であった。

表 2.7.4. 2-7 主な有害事象（いずれかの用量群で発現割合 2%以上）：国内短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Number of subjects with any TEAE	77 (44.8)	97 (52.7)	98 (58.0)	195 (55.2)
胃腸障害				
悪心	10 (5.8)	12 (6.5)	20 (11.8)	32 (9.1)
嘔吐	3 (1.7)	5 (2.7)	4 (2.4)	9 (2.5)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	8 (4.7)	10 (5.4)	6 (3.6)	16 (4.5)
神経系障害				
アカシジア	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	64 (18.1)
傾眠	7 (4.1)	7 (3.8)	11 (6.5)	18 (5.1)
頭痛	15 (8.7)	5 (2.7)	9 (5.3)	14 (4.0)
パーキンソニズム	4 (2.3)	4 (2.2)	9 (5.3)	13 (3.7)
浮動性めまい	7 (4.1)	4 (2.2)	5 (3.0)	9 (2.5)
精神障害				
不眠症	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	13 (3.7)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.1.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-8 に示した。すべての有害事象を Table 01-01-02 に示した。ルラシドン群で 10%以上に発現した有害事象は、アカシジア及び悪心であった。

国内長期（非盲検、6 ヵ月）でのすべての副作用を Table 01-02-02 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した副作用は、アカシジア（10.3%）、悪心（8.3%）及び傾眠（6.6%）であった。

表 2.7.4. 2-8　主な有害事象（発現割合 2%以上）：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
Number of subjects with any TEAE	874 (69.5)
胃腸障害	
悪心	133 (10.6)
嘔吐	67 (5.3)
下痢	63 (5.0)
口内乾燥	27 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	32 (2.5)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	61 (4.8)
臨床検査	
体重増加	63 (5.0)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	31 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	26 (2.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
神経系障害	
アカシジア	135 (10.7)
頭痛	125 (9.9)
傾眠	95 (7.6)
振戦	64 (5.1)
パーキンソニズム	44 (3.5)
鎮静	40 (3.2)
浮動性めまい	33 (2.6)
精神障害	
不眠症	103 (8.2)
不安	55 (4.4)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.1.1.3 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-9 に示した。すべての有害事象を Table 01-01-03 に示した。ルラシドン群で 10%以上に発現した有害事象は、アカシジア、鼻咽頭炎、傾眠及び悪心であった。

国内長期（非盲検、1 年以上）でのすべての副作用を Table 01-02-03 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した副作用は、アカシジア（38.7%）、傾眠（13.1%）、悪心（10.1%）、パーキンソニズム（8.5%）及び体重増加（7.0%）であった。

表 2.7.4. 2-9 主な有害事象（発現割合 2%以上）：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
Number of subjects with any TEAE	177 (88.9)
胃腸障害	
悪心	24 (12.1)
嘔吐	13 (6.5)
下痢	10 (5.0)
便秘	9 (4.5)
上腹部痛	7 (3.5)
流涎過多	5 (2.5)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
腹部不快感	4 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疾患進行	14 (7.0)
倦怠感	7 (3.5)
発熱	5 (2.5)
口渇	5 (2.5)
疲労	4 (2.0)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	57 (28.6)
胃腸炎	6 (3.0)
臨床検査	
体重増加	17 (8.5)
血中プロラクチン増加	9 (4.5)
体重減少	6 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.5)
心電図ＱＴ延長	5 (2.5)
血中トリグリセリド増加	4 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	
筋固縮	8 (4.0)
背部痛	5 (2.5)
神経系障害	
アカシジア	77 (38.7)
傾眠	30 (15.1)
頭痛	17 (8.5)
パーキンソニズム	17 (8.5)
ジストニア	10 (5.0)
ジスキネジア	9 (4.5)
振戦	8 (4.0)
浮動性めまい	7 (3.5)
精神障害	
不眠症	6 (3.0)
躁病	4 (2.0)
自殺念慮	4 (2.0)
生殖系および乳房障害	
不規則月経	4 (2.0)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	7 (3.5)
そう痒症	4 (2.0)

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

2.1.2.1.2 海外試験

2.1.2.1.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-10 に示した。すべての有害事象を Table 01-01-04 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した有害事象は、悪心、頭痛、アカシジア、不眠症、傾眠及び鎮静であった。これらの事象のうち悪心及びアカシジアの発現割合は、ルラシドン群合計の方がプラセボ群より 5%以上高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

海外短期（単剤療法）でのすべての副作用を Table 01-02-04 に示した。ルラシドン群合計で 5%以上に発現した副作用は、悪心（12.4%）、アカシジア（9.7%）、頭痛（8.5%）及び傾眠（5.4%）であった。

表 2.7.4. 2-10 主な有害事象（いずれかの用量群で発現割合 2%以上）：
海外短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Number of subjects with any TEAE	97 (58.1)	104 (63.4)	110 (65.9)	214 (64.7)
胃腸障害				
悪心	13 (7.8)	17 (10.4)	29 (17.4)	46 (13.9)
口内乾燥	7 (4.2)	10 (6.1)	6 (3.6)	16 (4.8)
嘔吐	3 (1.8)	5 (3.0)	10 (6.0)	15 (4.5)
下痢	3 (1.8)	8 (4.9)	5 (3.0)	13 (3.9)
便秘	7 (4.2)	6 (3.7)	4 (2.4)	10 (3.0)
上腹部痛	4 (2.4)	5 (3.0)	2 (1.2)	7 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	8 (4.8)	3 (1.8)	5 (3.0)	8 (2.4)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	2 (1.2)	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (3.9)
臨床検査				
体重増加	6 (3.6)	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (2.4)
神経系障害				
頭痛	20 (12.0)	23 (14.0)	15 (9.0)	38 (11.5)
アカシジア	4 (2.4)	14 (8.5)	18 (10.8)	32 (9.7)
傾眠	6 (3.6)	7 (4.3)	11 (6.6)	18 (5.4)
鎮静	3 (1.8)	5 (3.0)	12 (7.2)	17 (5.1)
浮動性めまい	13 (7.8)	5 (3.0)	10 (6.0)	15 (4.5)
振戦	2 (1.2)	4 (2.4)	9 (5.4)	13 (3.9)
パーキンソニズム	2 (1.2)	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
精神障害				
不眠症	14 (8.4)	8 (4.9)	11 (6.6)	19 (5.7)
不安	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-11 に示した。すべての有害事象を Table 01-01-05 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した有害事象は、悪心、アカシジア、頭痛、傾眠、不眠症、振戦及び下痢であった。これらの事象のうちアカシジア及び傾眠の発現割合は、ルラシドン群の方がプラセボ群より 5%以上高かった。

海外短期（Li/VPA 併用療法）でのすべての副作用を Table 01-02-05 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した副作用は、悪心（11.7%）、アカシジア（10.6%）、傾眠（8.1%）、振戦（6.7%）、不眠症（6.1%）及び頭痛（5.6%）であった。

表 2.7.4. 2-11　主な有害事象（ルラシドン群で発現割合 2%以上）：
海外短期（Li/VPA 併用療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Number of subjects with any TEAE	203 (60.8)	242 (67.2)
眼障害		
霧視	6 (1.8)	8 (2.2)
胃腸障害		
悪心	34 (10.2)	50 (13.9)
下痢	20 (6.0)	22 (6.1)
嘔吐	4 (1.2)	14 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (1.5)	11 (3.1)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	7 (2.1)	13 (3.6)
臨床検査		
体重増加	4 (1.2)	10 (2.8)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	7 (2.1)	11 (3.1)
神経系障害		
アカシジア	17 (5.1)	39 (10.8)
頭痛	35 (10.5)	34 (9.4)
傾眠	12 (3.6)	31 (8.6)
振戦	16 (4.8)	26 (7.2)
浮動性めまい	16 (4.8)	16 (4.4)
パーキンソニズム	10 (3.0)	16 (4.4)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
鎮静	5 (1.5)	9 (2.5)
精神障害		
不眠症	28 (8.4)	29 (8.1)
落ち着きのなさ	3 (0.9)	13 (3.6)
不安	14 (4.2)	9 (2.5)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.1.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-12 に示した。すべての有害事象を Table 01-01-06 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した有害事象は、アカシジア、頭痛、悪心、不眠症及び不安であった。

海外長期（非盲検、6 ヵ月）でのすべての副作用を Table 01-02-06 に示した。ルラシドン群で 5%以上に発現した副作用は、アカシジア（7.9%）及び悪心（6.2%）であった。

表 2.7.4. 2-12 主な有害事象（発現割合 2%以上）：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=812
Number of subjects with any TEAE	510 (62.8)
胃腸障害	
悪心	58 (7.1)
嘔吐	33 (4.1)
下痢	24 (3.0)
口内乾燥	18 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	21 (2.6)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	39 (4.8)
尿路感染	20 (2.5)
臨床検査	
体重増加	28 (3.4)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=812
神経系障害	
アカシジア	64 (7.9)
頭痛	61 (7.5)
パーキンソニズム	40 (4.9)
傾眠	37 (4.6)
振戦	37 (4.6)
浮動性めまい	22 (2.7)
鎮静	22 (2.7)
精神障害	
不眠症	50 (6.2)
不安	47 (5.8)
うつ病	37 (4.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.2 重症度別

2.1.2.2.1 国内試験

2.1.2.2.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での重症度別の主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-13 に示した。重症度別のすべての有害事象を Table 01-03-01 に示した。

ルラシドン群での有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.2%（2/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.6%（3/184 名）、80～120 mg/日群で 5.3%（9/169 名）と、プラセボ群と低用量群が同程度であったのに対し、高用量群の方が高かった。

主な有害事象のうちルラシドン群合計での重度の有害事象は、アカシジア（0.6%）、悪心、嘔吐、傾眠及び不眠症（各 0.3%）であり、このうちアカシジア、悪心、傾眠及び不眠症は高用量群でのみ発現した。

表 2.7.4. 2-13 重症度別の主な有害事象：国内短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Number of Subjects With any TEAE by Maximum Severity	Mild	50 (29.1)	60 (32.6)	44 (26.0)	104 (29.5)
	Moderate	25 (14.5)	34 (18.5)	45 (26.6)	79 (22.4)
	Severe	2 (1.2)	3 (1.6)	9 (5.3)	12 (3.4)
胃腸障害					
悪心	Mild	7 (4.1)	12 (6.5)	15 (8.9)	27 (7.6)
	Moderate	3 (1.7)	0	4 (2.4)	4 (1.1)
	Severe	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
嘔吐	Mild	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.4)	5 (1.4)
	Moderate	2 (1.2)	3 (1.6)	0	3 (0.8)
	Severe	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	Mild	5 (2.9)	8 (4.3)	4 (2.4)	12 (3.4)
	Moderate	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.2)	4 (1.1)
	Severe	0	0	0	0
神経系障害					
アカシジア	Mild	7 (4.1)	13 (7.1)	17 (10.1)	30 (8.5)
	Moderate	4 (2.3)	11 (6.0)	21 (12.4)	32 (9.1)
	Severe	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)
傾眠	Mild	7 (4.1)	7 (3.8)	8 (4.7)	15 (4.2)
	Moderate	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)
	Severe	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
頭痛	Mild	12 (7.0)	5 (2.7)	7 (4.1)	12 (3.4)
	Moderate	3 (1.7)	0	2 (1.2)	2 (0.6)
	Severe	0	0	0	0
パーキンソニズム	Mild	3 (1.7)	4 (2.2)	6 (3.6)	10 (2.8)
	Moderate	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (0.8)
	Severe	0	0	0	0
浮動性めまい	Mild	6 (3.5)	4 (2.2)	5 (3.0)	9 (2.5)
	Moderate	1 (0.6)	0	0	0
	Severe	0	0	0	0
精神障害					
不眠症	Mild	2 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
	Moderate	2 (1.2)	4 (2.2)	6 (3.6)	10 (2.8)
	Severe	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events are classified based on the maximum severity. Similarly, subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT based on maximum severity.
- Missing severity has been classified as 'Not Specified' and is considered the lowest severity.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.2.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での重症度別の主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-14 に示した。重症度別のすべての有害事象を Table 01-03-02 に示した。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象のうち重度の有害事象は、悪心、アカシジア及び不安（各 0.5%）、背部痛（0.4%）、頭痛及び不眠症（各 0.3%）、嘔吐、下痢、傾眠及び鎮静（各 0.2%）などであった。

表 2.7.4. 2-14　重症度別の主な有害事象：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=1258
Number of Subjects With any TEAE by Maximum Severity	Mild	375 (29.8)
	Moderate	407 (32.4)
	Severe	92 (7.3)
胃腸障害		
悪心	Mild	89 (7.1)
	Moderate	38 (3.0)
	Severe	6 (0.5)
嘔吐	Mild	38 (3.0)
	Moderate	27 (2.1)
	Severe	2 (0.2)
下痢	Mild	47 (3.7)
	Moderate	14 (1.1)
	Severe	2 (0.2)
口内乾燥	Mild	23 (1.8)
	Moderate	4 (0.3)
	Severe	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	Mild	17 (1.4)
	Moderate	14 (1.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=1258
	Severe	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	Mild	46 (3.7)
	Moderate	15 (1.2)
	Severe	0
臨床検査		
体重増加	Mild	40 (3.2)
	Moderate	23 (1.8)
	Severe	0
代謝および栄養障害		
食欲亢進	Mild	17 (1.4)
	Moderate	13 (1.0)
	Severe	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	Mild	11 (0.9)
	Moderate	10 (0.8)
	Severe	5 (0.4)
神経系障害		
アカシジア	Mild	81 (6.4)
	Moderate	48 (3.8)
	Severe	6 (0.5)
頭痛	Mild	84 (6.7)
	Moderate	37 (2.9)
	Severe	4 (0.3)
傾眠	Mild	58 (4.6)
	Moderate	35 (2.8)
	Severe	2 (0.2)
振戦	Mild	49 (3.9)
	Moderate	15 (1.2)
	Severe	0
パーキンソニズム	Mild	33 (2.6)
	Moderate	10 (0.8)
	Severe	1 (<0.1)
鎮静	Mild	22 (1.7)
	Moderate	16 (1.3)
	Severe	2 (0.2)
浮動性めまい	Mild	19 (1.5)
	Moderate	14 (1.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=1258
	Severe	0
精神障害		
不眠症	Mild	49 (3.9)
	Moderate	50 (4.0)
	Severe	4 (0.3)
不安	Mild	24 (1.9)
	Moderate	25 (2.0)
	Severe	6 (0.5)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- 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 are classified based on the maximum severity. Similarly, subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT based on maximum severity.
- Missing severity has been classified as 'Not Specified' and is considered the lowest severity.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.2.1.3 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での重症度別の主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-15 に示した。重症度別のすべての有害事象を Table 01-03-03 に示した。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象のうち重度の有害事象は、疾患進行（3.0%）、アカシジア（1.5%）及び体重減少（0.5%）であった。

表 2.7.4. 2-15 重症度別の主な有害事象：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=199
Number of Subjects With any TEAE by Maximum Severity	Mild	85 (42.7)
	Moderate	74 (37.2)
	Severe	18 (9.0)
胃腸障害		
悪心	Mild	19 (9.5)
	Moderate	5 (2.5)
	Severe	0
嘔吐	Mild	11 (5.5)
	Moderate	2 (1.0)
	Severe	0
下痢	Mild	10 (5.0)
	Moderate	0
	Severe	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=199
便秘	Mild	8 (4.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
上腹部痛	Mild	6 (3.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
流涎過多	Mild	5 (2.5)
	Moderate	0
	Severe	0
腹部不快感	Mild	3 (1.5)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疾患進行	Mild	2 (1.0)
	Moderate	6 (3.0)
	Severe	6 (3.0)
倦怠感	Mild	4 (2.0)
	Moderate	3 (1.5)
	Severe	0
発熱	Mild	5 (2.5)
	Moderate	0
	Severe	0
口渇	Mild	5 (2.5)
	Moderate	0
	Severe	0
疲労	Mild	3 (1.5)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	Mild	49 (24.6)
	Moderate	8 (4.0)
	Severe	0
胃腸炎	Mild	4 (2.0)
	Moderate	2 (1.0)
	Severe	0
臨床検査		
体重増加	Mild	14 (7.0)
	Moderate	3 (1.5)
	Severe	0
血中プロラクチン増加	Mild	8 (4.0)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=199
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
体重減少	Mild	4 (2.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	5 (2.5)
	Moderate	0
	Severe	0
心電図ＱＴ延長	Mild	4 (2.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
血中トリグリセリド増加	Mild	4 (2.0)
	Moderate	0
	Severe	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋固縮	Mild	3 (1.5)
	Moderate	5 (2.5)
	Severe	0
背部痛	Mild	4 (2.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
神経系障害		
アカシジア	Mild	50 (25.1)
	Moderate	24 (12.1)
	Severe	3 (1.5)
傾眠	Mild	23 (11.6)
	Moderate	7 (3.5)
	Severe	0
頭痛	Mild	15 (7.5)
	Moderate	2 (1.0)
	Severe	0
パーキンソニズム	Mild	14 (7.0)
	Moderate	3 (1.5)
	Severe	0
ジストニア	Mild	9 (4.5)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
ジスキネジア	Mild	8 (4.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
振戦	Mild	6 (3.0)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=199
	Moderate	2 (1.0)
	Severe	0
浮動性めまい	Mild	6 (3.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
精神障害		
不眠症	Mild	4 (2.0)
	Moderate	2 (1.0)
	Severe	0
躁病	Mild	2 (1.0)
	Moderate	2 (1.0)
	Severe	0
自殺念慮	Mild	1 (0.5)
	Moderate	3 (1.5)
	Severe	0
生殖系および乳房障害		
不規則月経	Mild	3 (1.5)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	Mild	6 (3.0)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0
そう痒症	Mild	3 (1.5)
	Moderate	1 (0.5)
	Severe	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (J)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events are classified based on the maximum severity. Similarly, subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT based on maximum severity.
- Missing severity has been classified as 'Not Specified' and is considered the lowest severity.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.2.2 海外試験

2.1.2.2.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での重症度別の主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-16 に示した。重症度別のすべての有害事象を Table 01-03-04 に示した。

ルラシドン群での有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 6.0%（10/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 10.4%（17/164 名）、80～120 mg/日群で 8.4%（14/167 名）と、ルラシドンのいずれの用量群でもプラセボ群と大きく変わらなかった。

主な有害事象のうちルラシドン群合計での重度の有害事象は、アカシジア（2.1%）、頭痛及び不安（各 0.9%）などであった。重度のアカシジア及び不安はプラセボ群では発現しなかった。

表 2.7.4. 2-16　重症度別の主な有害事象：海外短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Number of Subjects With any TEAE by Maximum Severity	Mild	49 (29.3)	45 (27.4)	53 (31.7)	98 (29.6)
	Moderate	38 (22.8)	42 (25.6)	43 (25.7)	85 (25.7)
	Severe	10 (6.0)	17 (10.4)	14 (8.4)	31 (9.4)
胃腸障害					
悪心	Mild	11 (6.6)	13 (7.9)	18 (10.8)	31 (9.4)
	Moderate	2 (1.2)	3 (1.8)	11 (6.6)	14 (4.2)
	Severe	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
口内乾燥	Mild	6 (3.6)	7 (4.3)	4 (2.4)	11 (3.3)
	Moderate	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)
	Severe	0	0	0	0
嘔吐	Mild	3 (1.8)	2 (1.2)	7 (4.2)	9 (2.7)
	Moderate	0	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
	Severe	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
下痢	Mild	1 (0.6)	5 (3.0)	4 (2.4)	9 (2.7)
	Moderate	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
	Severe	0	0	0	0
便秘	Mild	2 (1.2)	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (2.4)
	Moderate	5 (3.0)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	Severe	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
上腹部痛	Mild	2 (1.2)	3 (1.8)	0	3 (0.9)
	Moderate	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
	Severe	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	Mild	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
	Moderate	5 (3.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
	Severe	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症					

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
鼻咽頭炎	Mild	2 (1.2)	4 (2.4)	6 (3.6)	10 (3.0)
	Moderate	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)
	Severe	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査					
体重増加	Mild	4 (2.4)	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.8)
	Moderate	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
	Severe	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害					
頭痛	Mild	11 (6.6)	13 (7.9)	9 (5.4)	22 (6.6)
	Moderate	7 (4.2)	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (3.9)
	Severe	2 (1.2)	3 (1.8)	0	3 (0.9)
アカシジア	Mild	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (4.2)	12 (3.6)
	Moderate	2 (1.2)	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (3.9)
	Severe	0	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (2.1)
傾眠	Mild	2 (1.2)	6 (3.7)	6 (3.6)	12 (3.6)
	Moderate	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)
	Severe	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
鎮静	Mild	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (4.2)	11 (3.3)
	Moderate	0	0	5 (3.0)	5 (1.5)
	Severe	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
浮動性めまい	Mild	11 (6.6)	3 (1.8)	7 (4.2)	10 (3.0)
	Moderate	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
	Severe	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
振戦	Mild	1 (0.6)	2 (1.2)	8 (4.8)	10 (3.0)
	Moderate	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
	Severe	0	0	0	0
パーキンソニズム	Mild	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (2.1)
	Moderate	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)
	Severe	0	0	0	0
精神障害					
不眠症	Mild	4 (2.4)	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
	Moderate	8 (4.8)	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
	Severe	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
不安	Mild	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
	Moderate	0	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (2.1)
	Severe	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events are classified based on the maximum severity. Similarly, subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT based on maximum severity.
- Missing severity has been classified as 'Not Specified' and is considered the lowest severity.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.2.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での重症度別の主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-17 に示した。重症度別のすべての有害事象を Table 01-03-05 に示した。

ルラシドン群での有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 4.5%（15/334 名）、ルラシドン群で 7.5%（27/360 名）と、ルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。

主な有害事象のうちルラシドン群での重度の有害事象は、不眠症（1.4%）、アカシジア（1.1%）、嘔吐（0.8%）、疲労及び頭痛（各 0.6%）などであった。

表 2.7.4. 2-17　重症度別の主な有害事象：海外短期（Li/VPA 併用療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Number of Subjects With any TEAE by Maximum Severity	Mild	90 (26.9)	108 (30.0)
	Moderate	98 (29.3)	107 (29.7)
	Severe	15 (4.5)	27 (7.5)
眼障害			
霧視	Mild	6 (1.8)	7 (1.9)
	Moderate	0	1 (0.3)
	Severe	0	0
胃腸障害			
悪心	Mild	22 (6.6)	28 (7.8)
	Moderate	12 (3.6)	21 (5.8)
	Severe	0	1 (0.3)
下痢	Mild	12 (3.6)	16 (4.4)
	Moderate	7 (2.1)	6 (1.7)
	Severe	1 (0.3)	0
嘔吐	Mild	2 (0.6)	6 (1.7)
	Moderate	2 (0.6)	5 (1.4)
	Severe	0	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	Mild	4 (1.2)	7 (1.9)
	Moderate	1 (0.3)	2 (0.6)
	Severe	0	2 (0.6)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	Mild	5 (1.5)	11 (3.1)
	Moderate	2 (0.6)	2 (0.6)
	Severe	0	0
臨床検査			
体重増加	Mild	2 (0.6)	6 (1.7)
	Moderate	2 (0.6)	3 (0.8)
	Severe	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	Mild	6 (1.8)	8 (2.2)
	Moderate	1 (0.3)	2 (0.6)
	Severe	0	1 (0.3)
神経系障害			

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
アカシジア	Mild	7 (2.1)	18 (5.0)
	Moderate	9 (2.7)	17 (4.7)
	Severe	1 (0.3)	4 (1.1)
頭痛	Mild	22 (6.6)	20 (5.6)
	Moderate	13 (3.9)	12 (3.3)
	Severe	0	2 (0.6)
傾眠	Mild	5 (1.5)	22 (6.1)
	Moderate	6 (1.8)	9 (2.5)
	Severe	1 (0.3)	0
振戦	Mild	11 (3.3)	16 (4.4)
	Moderate	5 (1.5)	10 (2.8)
	Severe	0	0
浮動性めまい	Mild	10 (3.0)	12 (3.3)
	Moderate	5 (1.5)	4 (1.1)
	Severe	1 (0.3)	0
パーキンソニズム	Mild	8 (2.4)	12 (3.3)
	Moderate	2 (0.6)	4 (1.1)
	Severe	0	0
鎮静	Mild	4 (1.2)	6 (1.7)
	Moderate	1 (0.3)	3 (0.8)
	Severe	0	0
精神障害			
不眠症	Mild	11 (3.3)	10 (2.8)
	Moderate	16 (4.8)	14 (3.9)
	Severe	1 (0.3)	5 (1.4)
落ち着きのなさ	Mild	1 (0.3)	10 (2.8)
	Moderate	2 (0.6)	2 (0.6)
	Severe	0	1 (0.3)
不安	Mild	4 (1.2)	6 (1.7)
	Moderate	8 (2.4)	3 (0.8)
	Severe	2 (0.6)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events are classified based on the maximum severity. Similarly, subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT based on maximum severity.
- Missing severity has been classified as 'Not Specified' and is considered the lowest severity.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.2.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での重症度別の主な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-18 に示した。重症度別のすべての有害事象を Table 01-03-06 に示した。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象のうち重度の有害事象は、アカシジア（1.2%）、うつ病（1.1%）、不安（0.7%）、不眠症（0.5%）、頭痛（0.4%）、パーキンソニズム（0.2%）などであった。

表 2.7.4. 2-18　重症度別の主な有害事象：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=812
Number of Subjects With any TEAE by Maximum Severity	Mild	210 (25.9)
	Moderate	245 (30.2)
	Severe	55 (6.8)
胃腸障害		
悪心	Mild	36 (4.4)
	Moderate	22 (2.7)
	Severe	0
嘔吐	Mild	20 (2.5)
	Moderate	13 (1.6)
	Severe	0
下痢	Mild	16 (2.0)
	Moderate	8 (1.0)
	Severe	0
口内乾燥	Mild	12 (1.5)
	Moderate	6 (0.7)
	Severe	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	Mild	16 (2.0)
	Moderate	5 (0.6)
	Severe	0
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	Mild	25 (3.1)
	Moderate	14 (1.7)
	Severe	0
尿路感染	Mild	12 (1.5)
	Moderate	8 (1.0)
	Severe	0
臨床検査		
体重増加	Mild	13 (1.6)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Severity	All LUR N=812
	Moderate	14 (1.7)
	Severe	1 (0.1)
神経系障害		
アカシジア	Mild	27 (3.3)
	Moderate	27 (3.3)
	Severe	10 (1.2)
頭痛	Mild	42 (5.2)
	Moderate	16 (2.0)
	Severe	3 (0.4)
パーキンソニズム	Mild	25 (3.1)
	Moderate	13 (1.6)
	Severe	2 (0.2)
傾眠	Mild	20 (2.5)
	Moderate	16 (2.0)
	Severe	1 (0.1)
振戦	Mild	26 (3.2)
	Moderate	10 (1.2)
	Severe	1 (0.1)
浮動性めまい	Mild	18 (2.2)
	Moderate	3 (0.4)
	Severe	1 (0.1)
鎮静	Mild	12 (1.5)
	Moderate	9 (1.1)
	Severe	1 (0.1)
精神障害		
不眠症	Mild	24 (3.0)
	Moderate	22 (2.7)
	Severe	4 (0.5)
不安	Mild	23 (2.8)
	Moderate	18 (2.2)
	Severe	6 (0.7)
うつ病	Mild	4 (0.5)
	Moderate	24 (3.0)
	Severe	9 (1.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events are classified based on the maximum severity. Similarly, subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT based on maximum severity.
- Missing severity has been classified as 'Not Specified' and is considered the lowest severity.
- TEAEs reported in >= 2% of the subjects within any lurasidone group are presented.

2.1.2.3　初回発現時期別

2.1.2.3.1　国内試験

2.1.2.3.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での初回発現時期別のすべての有害事象の発現状況を Table 01-04-01 に示した。

ルラシドン群合計でみると、有害事象の初回発現は投与 1～7 日目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。事象別にみると、主な有害事象のうちアカシジアの初回発現は投与 8～14 日目がやや多く、悪心及び傾眠の初回発現は投与 1～7 日目が多かったが、その他の事象の初回発現時期には明らかな傾向は認められなかった。アカシジア、悪心及び傾眠を含むいずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.1.2.3.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での初回発現時期別のすべての有害事象の発現状況を Table 01-04-02 に示した。

有害事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。事象別にみると、主な有害事象のうち体重増加の初回発現は投与 13～24 週目が多かったが、その他の事象の初回発現は投与 1～12 週目が多かった。体重増加を含むいずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.1.2.3.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での初回発現時期別のすべての有害事象の発現状況を Table 01-04-03 に示した。

有害事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。事象別にみると、ルラシドン群で 5%以上に発現した有害事象のうち頭痛及び嘔吐の初回発現は投与 1～24 週目、体重増加及び疾患進行の初回発現は投与 1～36 週目、その他の事象の初回発現は投与 1～12 週目が多かった。頭痛、嘔吐、体重増加及び疾患進行を含むいずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.1.2.3.2　海外試験

2.1.2.3.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での初回発現時期別のすべての有害事象の発現状況を Table 01-04-04 に示した。

ルラシドン群合計でみると、有害事象の初回発現は投与 1～7 日目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。事象別にみると、主な有害事象のうち悪

心、傾眠、不眠症、浮動性めまい及びパーキンソニズムの初回発現は投与 1～7 日目が多く、その他の事象の初回発現は投与 1～21 日目が多い、又は明らかな傾向は認められなかった。悪心、傾眠、不眠症、浮動性めまい及びパーキンソニズムを含むいずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.1.2.3.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での初回発現時期別のすべての有害事象の発現状況を Table 01-04-05 に示した。

ルラシドン群でみると、有害事象の初回発現は投与 1～7 日目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。事象別にみると、主な有害事象のうち悪心、不眠症、パーキンソニズム及び浮動性めまいの初回発現は投与 1～7 日目が多く、その他の事象の初回発現時期には明らかな傾向は認められなかった。悪心、不眠症、パーキンソニズム及び浮動性めまいを含むいずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.1.2.3.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での初回発現時期別のすべての有害事象の発現状況を Table 01-04-06 に示した。

有害事象の初回発現は投与 1～12 週目が多く、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。事象別にみると、主な有害事象のうち頭痛及び鼻咽頭炎の初回発現時期に明らかな傾向は認められず、尿路感染及び口内乾燥の初回発現は投与 1～24 週目が多かったが、その他の事象の初回発現は投与 1～12 週目が多かった。頭痛、鼻咽頭炎、尿路感染及び口内乾燥を含むいずれの有害事象も投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.1.2.4　部分集団解析

部分集団解析として、各試験グループでの有害事象の発現状況を、性別、年齢別で評価した。また、国内試験グループでは、国別、前治療薬別（抗精神病薬及び抗パーキンソン病薬の使用の有無別）でも評価した。

2.1.2.4.1　性別

2.1.2.4.1.1　国内試験

2.1.2.4.1.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での男女別の有害事象の発現状況を Table 01-05-01 に示した。

ルラシドン群合計では、男性で 55.6%（94/169 名）、女性で 54.9%（101/184 名）と発現割合に大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、男女で大きな違いはなかった。

2.1.2.4.1.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での男女別の有害事象の発現状況を Table 01-05-02 に示した。

男性で 67.4%（356/528 名）、女性で 71.0%（518/730 名）と発現割合に大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、男女で大きな違いはなかった。

2.1.2.4.1.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での男女別の有害事象の発現状況を Table 01-05-03 に示した。

男性で 84.3%（86/102 名）、女性で 93.8%（91/97 名）と発現割合に大きな違いはなかった。鼻咽頭炎は、男性で 21.6%（22/102 名）、女性で 36.1%（35/97 名）、悪心は、男性で 5.9%（6/102 名）、女性で 18.6%（18/97 名）であった。その他の有害事象では、男女で大きな違いはなかった。

2.1.2.4.1.2　海外試験

2.1.2.4.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での男女別の有害事象の発現状況を Table 01-05-04 に示した。

ルラシドン群合計では、男性で 65.0%（89/137 名）、女性で 64.4%（125/194 名）と発現割合に大きな違いはなかった。悪心は、男性で 5.8%（8/137 名）、女性で 19.6%（38/194 名）であった。その他の有害事象では、男女で大きな違いはなかった。

2.1.2.4.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での男女別の有害事象の発現状況を Table 01-05-05 に示した。

ルラシドン群では、男性で 63.9%（115/180 名）、女性で 70.6%（127/180 名）と発現割合に大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、男女で大きな違いはなかった。

2.1.2.4.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での男女別の有害事象の発現状況を Table 01-05-06 に示した。

男性で 59.6%（230/386 名）、女性で 65.7%（280/426 名）と発現割合に大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、男女で大きな違いはなかった。

2.1.2.4.2　年齢別

2.1.2.4.2.1　国内試験

2.1.2.4.2.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での年齢別の有害事象の発現状況を Table 01-06-01 に示した。

ルラシドン群合計では、65 歳未満で 55.1%（188/341 名）、65 歳以上で 58.3%（7/12 名）と発現割合に大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、年齢による大きな違いはなかっ

た。

2.1.2.4.2.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での年齢別の有害事象の発現状況を Table 01-06-02 に示した。

65 歳未満で 69.8%（847/1214 名）、65 歳以上で 61.4%（27/44 名）と発現割合に大きな違いはなかった。パーキンソニズムは、65 歳未満で 3.1%（38/1214 名）、65 歳以上で 13.6%（6/44 名）であった。その他の有害事象では、年齢による大きな違いはなかった。

2.1.2.4.2.1.3 国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での年齢別の有害事象の発現状況を Table 01-06-03 に示した。

有害事象の発現割合は、65 歳未満で 89.1%（171/192 名）、65 歳以上で 85.7%（6/7 名）であった。65 歳以上の被験者が非常に少なかったことから、年齢別の比較はできなかった。

2.1.2.4.2.2 海外試験

2.1.2.4.2.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での年齢別の有害事象の発現状況を Table 01-06-04 に示した。

ルラシドン群合計での有害事象の発現割合は、65 歳未満で 65.1%（211/324 名）、65 歳以上で 42.9%（3/7 名）であった。65 歳以上の被験者が非常に少なかったことから、年齢別の比較はできなかった。

2.1.2.4.2.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での年齢別の有害事象の発現状況を Table 01-06-05 に示した。

ルラシドン群での有害事象の発現割合は、65 歳未満で 66.8%（235/352 名）、65 歳以上で 87.5%（7/8 名）であった。65 歳以上の被験者が非常に少なかったことから、年齢別の比較はできなかった。

2.1.2.4.2.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での年齢別の有害事象の発現状況を Table 01-06-06 に示した。

65 歳未満で 62.6%（498/795 名）、65 歳以上で 70.6%（12/17 名）と発現割合に大きな違いはなかった。パーキンソニズムは、65 歳未満で 4.5%（36/795 名）、65 歳以上で 23.5%（4/17 名）であった。その他の有害事象では、年齢による大きな違いはなかった。

2.1.2.4.3 国別

BP-P3-J001 試験での国別の有害事象の発現状況を 5.3.5.1.01-B Table 14.3.1.2.2 に示した。ルラシドン群合計（353 名）での有害事象の発現割合は、日本で 70.6%（84/119 名）、ロシア

で 51.5%（52/101 名）、ウクライナで 36.4%（32/88 名）、マレーシアで 100.0%（12/12 名）、スロバキアで 36.4%（4/11 名）、台湾で 62.5%（5/8 名）、リトアニアで 50.0%（4/8 名）、フィリピンで 83.3%（5/6 名）であった。国ごとに被験者数が大きく異なるため厳密な比較は難しいものの、ルラシドン群合計の被験者数が 20 名未満であった国を除くと、日本、ロシア及びウクライナで発現割合に違いが認められた。アカシジアは、日本で 33.6%（40/119 名）、ロシアで 9.9%（10/101 名）、ウクライナで 10.2%（9/88 名）、鼻咽頭炎は、それぞれ 11.8%（14/119 名）、1.0%（1/101 名）、1.1%（1/88 名）であった。その他の有害事象では、国による大きな違いはなかった。

BP-P3-J002 試験での国別の有害事象の発現状況を 5.3.5.2.01-B Table 14.3.1.2.2 に示した。ルラシドン群（495 名）での有害事象の発現割合は、日本で 82.4%（164/199 名）、ロシアで 63.6%（82/129 名）、ウクライナで 59.0%（69/117 名）、スロバキアで 73.3%（11/15 名）、マレーシアで 72.7%（8/11 名）、リトアニアで 66.7%（6/9 名）、フィリピンで 100.0%（8/8 名）、台湾で 57.1%（4/7 名）であった。国ごとに被験者数が大きく異なるため厳密な比較は難しいものの、被験者数が 20 名未満であった国を除くと、日本、ロシア及びウクライナでは発現割合に違いが認められた。アカシジアは、日本で 26.6%（53/199 名）、ロシアで 12.4%（16/129 名）、ウクライナで 10.3%（12/117 名）、鼻咽頭炎は、それぞれ 20.6%（41/199 名）、2.3%（3/129 名）、4.3%（5/117 名）であった。その他の有害事象では、国による大きな違いはなかった。

2.1.2.4.4　前治療薬別

2.1.2.4.4.1　抗精神病薬

2.1.2.4.4.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での抗精神病薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況を Table 01-08-01 に示した。

ルラシドン群合計での有害事象の発現割合は、抗精神病薬による前治療ありで 56.6%（81/143 名）、なしで 54.3%（114/210 名）と、前治療の有無による大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、前治療の有無による大きな違いはなかった。

2.1.2.4.4.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での抗精神病薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況を Table 01-08-02 に示した。

有害事象の発現割合は、抗精神病薬による前治療ありで 62.8%（76/121 名）、なしで 69.7%（122/175 名）と、前治療の有無による大きな違いはなかった。個々の有害事象でも、前治療の有無による大きな違いはなかった。

2.1.2.4.4.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での抗精神病薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況を Table 01-08-03 に示した。

有害事象の発現割合は、抗精神病薬による前治療ありで 88.0%（88/100 名）、なしで 89.9%（89/99 名）と、前治療の有無による大きな違いはなかった。傾眠は、前治療ありで 21.0%（21/100 名）、なしで 9.1%（9/99 名）であった。その他の有害事象では、前治療の有無による大きな違いはなかった。

2.1.2.4.4.2　抗パーキンソン病薬

2.1.2.4.4.2.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での抗パーキンソン病薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況を Table 01-09-01 に示した。

ルラシドン群合計での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で 100.0%（7/7 名）、なしで 54.3%（188/346 名）であった。前治療ありの被験者が非常に少なかったことから、前治療の有無別の比較はできなかった。

2.1.2.4.4.2.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での抗パーキンソン病薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況を Table 01-09-02 に示した。

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で 100.0%（3/3 名）、なしで 66.6%（195/293 名）であった。前治療ありの被験者が非常に少なかったことから、前治療の有無別の比較はできなかった。

2.1.2.4.4.2.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での抗パーキンソン病薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況を Table 01-09-03 に示した。

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で 66.7%（4/6 名）、なしで 89.6%（173/193 名）であった。前治療ありの被験者が非常に少なかったことから、前治療の有無別の比較はできなかった。

2.1.3　死亡

2.1.3.1　国内試験

国内試験では死亡した被験者はいなかった。

2.1.3.2　海外試験

海外試験で死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4. 2-19 に示した。

表 2.7.4. 2-19　死亡に至った有害事象の一覧：海外試験

Subject Number / Index Episode	Study	Sex / Age / Race / Geographic Region / Country	Treatment (mg)	Start Date / End Date / 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] / Major Depressive	BP-P3E-G256	M / 2[redacted] / A / AS / IND	LUR Fl	[redacted] / / 8	自殺既遂 / Hang himself from Tree(Completed Suicide)	8	-1	SEVERE / NOT RELATED	PD / FT	N
[redacted] / Major Depressive	BP-P3E-G256	M / 2[redacted] / A / AS / IND	LUR Fl	[redacted] / / 12	交通事故 / Road traffic accident	12	52	SEVERE / NOT RELATED	PD / FT	N

- Studies: BP-P3-G236, BP-P3-G235, BP-P3-G292, BP-P3E-G256
- 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.
- Treatment: Plac=Placebo, LUR=Lurasidone, LUR Fl=Lurasidone Flex, OL=Open Label. 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 19.1.
- 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

死亡の要約

海外試験のルラシドン群での死亡に至った有害事象を以下に示す。なお詳細な叙述は2.7.6 項に示した。

BP-P3E-G256 試験 [redacted]（男性、2[redacted]歳、アジア人）（2.7.6.70 項）

自殺既遂

被験者は先行試験で治験薬（プラセボ）を 42 日間、BP-P3E-G256 試験で治験薬（ルラシドン 60 mg/日）を 1 日間投与された。投与中止後 7 日目に被験者は[redacted]を[redacted]自殺を図った。治験責任医師は、被験者の死亡は死亡する前の状態を考えると臨床的に予測できなかったと述べた。報告時、死亡の明確な原因は不明であった。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

BP-P3E-G256 試験 [redacted]（男性、2[redacted]歳、アジア人）（2.7.6.70 項）

交通事故

被験者は先行試験で治験薬（ルラシドン 60 mg/日）を 41 日間、BP-P3E-G256 試験で治験薬（ルラシドン 60 mg/日）を 11 日間投与された。投与中止後 1 日目に、被験者は車に乗客として乗車中に交通事故に遭い、[redacted]に損傷を受けて出血及び血管迷走神経性ショックが認められ、その場で死亡した。剖検の結果、死亡の原因は、重要臓器（[redacted]）の損傷及び複数の外傷に起因する神経原性ショックであった。[redacted]の擦過傷や裂傷などの剖検報告書の所見は、治験薬とは関連のない事故による損傷であった。[redacted]の損傷が血管迷走神経性ショックの原因となったと考えられ、治験薬の投与によって血管迷走神経性ショックが生じやすくなったわけではなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.1.4.1　国内試験

国内試験の重篤な有害事象の一覧は Table 01-10-01 に、詳細な叙述は 2.7.6 項に示した。

2.1.4.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-20 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 2.9%（5/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.1%（2/184 名）、80～120 mg/日群で 2.4%（4/169 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。

ルラシドン群合計でみられた重篤な有害事象は、疾患進行、腱断裂、躁病、パニック発作、自殺念慮及び自殺企図であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、パニック発作及び自殺企図の各 1 件（いずれも 80～120 mg/日群）であった。

痙攣又は自殺関連の事象として、ルラシドン群では自殺念慮が 1 件（20～60 mg/日群）及び自殺企図が 1 件（80～120 mg/日群）発現し、これらの発現の経緯を以下に示す。

自殺念慮の 20～60 mg/日群の 1 名（BP-P3-J001 試験、2.7.6.65 項）は 4[redacted]歳の男性で、投与 41 日目（発現時用量 60 mg/日）に中等度の自殺念慮が発現し、被験者は精神科に入院した。本事象に対してカルバマゼピンによる治療が行われた。能動的な自殺思考及び行動が認められるため、治験責任医師により治験薬の投与を中止した。病歴として同様の自殺企図のエピソードがあり、その際も精神病院に入院していた。投与中止後 27 日目の退院時に事象は消失と判断された。治験薬との因果関係は否定された。

自殺企図の 80～120 mg/日群の 1 名（BP-P3-J001 試験、2.7.6.65 項）は 5[redacted]歳の女性で、投与 20 日目（中止時用量 120 mg/日）に治験薬の投与を中止した。投与中止後 1 日目に被験者は実施医療機関に来院した。うつ状態が持続し、自殺念慮は悪化していた。ラモトリギンの投与が開始された。レボセチリジン塩酸塩、ロラゼパム、ゾルピデム酒石酸塩の投与は継続された。投与中止後 7 日目に重度の自殺企図が発現し、投与中止後 8 日目に被験者は実施医療機関に来院した。治験責任医師は入院が必要と判断し、別の病院に紹介した。投与中止後 13 日目の時点で、被験者は自殺企図から回復していなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4. 2-20　重篤な有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Number of subjects with any Serious TEAE	5 (2.9)	2 (1.1)	4 (2.4)	6 (1.7)
心臓障害	1 (0.6)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0
腹痛	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
疾患進行	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腱断裂	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	2 (1.2)	2 (1.1)	2 (1.2)	4 (1.1)
躁病	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
パニック発作	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
自殺念慮	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
自殺企図	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
双極 1 型障害	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.

2.1.4.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-21 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 4.9%（62/1258 名）であった。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、うつ病、躁病、疾患進行、自殺念慮、自殺企図、足関節部骨折、激越、双極 1 型障害、抑うつ症状及び双極性障害などであった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、うつ病が 6 件、自殺念慮及び双極性障害が各 2 件、躁病、自殺企図、腹痛、激越、抑うつ症状、急性精神病、虫垂炎、喘息、幻聴、幻視、低カリウム血症及び故意の自傷行為が各 1 件であった。

痙攣又は自殺関連の事象として、自殺念慮及び自殺企図が各 5 件、痙攣発作及び故意の自傷行為が各 1 件発現し、これらの発現の経緯を以下に示す。

自殺念慮の 5 名のうち、1 名（BP-P3-J002 試験、2.7.6.66 項）は 3[redacted]歳の男性で、投与 128 日目（発現時用量 120 mg/日）に重篤な有害事象である重度の自殺念慮、幻聴及び幻視が発現した。投与 134 日目に安全性上の理由で被験者の希望により入院した。投与 135 日目に治験薬の最終投与を行った。翌日の投与中止後 1 日目、幻聴のため治験薬の投与を中止した後、症状は軽快し、退院した。投与中止後 18 日目に、自殺念慮、幻覚及び幻視は回復した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 6[redacted]歳の女性で、投与 56 日目（中止時用量 80 mg/日、リチウムの併用投与）に治験薬の投与を中止した。投与中止後 7 日目に中等度の自殺念慮が発現した。錯乱、抑うつがみられ、自殺念慮の可能性があり、被験者は psychological hold のため施設に入院した。投与中止後 8 日目に被験者は精神科施設に転院し、双極性障害に対して citalopram の経口投与が開始された。投与中止後 12 日目に自殺念慮は回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 1[redacted]歳の男性で、投与 191 日目（発現時用量 40 mg/日、リチウムの併用投与）に中等度の自殺念慮が発現した。翌日（投与中止後 1 日目）被験者は入院し、本事象のため治験薬の投与を中断した。気分エピソードが再発したため、治験薬（ルラシドン）の投与が中止されたが、リチウムの投与は継続した。投与中止後 2 日目に自殺念慮は回復した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 6[redacted]歳の女性で、投与 98 日目（発現時用量 80 mg/日、リチウムの併用投与）に、重篤な有害事象である重度の自殺念慮及び重度のうつ病が発現し、被験者は入院した。被験者は、これらの重篤な有害事象及び付随する症状に対して、クエチアピン、アリピプラゾール、ラモトリギン及び vilazodone の経口投与を受けた。うつ病のため、治験薬（ルラシドン）の投与が中止されたが、リチウムの投与は継続した。投与中止後 8 日目にうつ病及び自殺念慮は

回復し、同日、被験者は退院した。両事象とも、治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 6[redacted]歳の男性で、非盲検期の投与 100 日目（二重盲検期の投与 1 日目）、二重盲検期に移行し、divalproex の併用下でルラシドン 60 mg/日の投与が開始された。二重盲検期の投与 111 日目に気分エピソード再発のため治験薬の投与が中止された。投与中止後 1 日目、中等度の自殺念慮及び重度の自殺企図が発現した。被験者は[redacted]と一緒に[redacted]（[redacted]）を過量摂取し、投与中止後 1～2 日目に入院した。投与中止後 1 日目に自殺企図は回復したと判断されたが、自殺念慮が持続していることから、精神科病棟に移送された。投与中止後 2 日目から、自殺念慮のある双極 1 型障害に対して、chlorprothixene 及びクロナゼパムの経口投与を開始した。divalproex の経口投与も行った。投与中止後 10 日目に自殺念慮が再発し、投与中止後 17 日目まで気分変動が伴った。家族と個別の心理療法が強化され、被験者の病態は安定した。自殺念慮は CRF では継続中（未回復）と判断されたが、投与中止後 35 日目の退院時には症状が消失していた。自殺企図及び自殺念慮共に、治験薬との因果関係は否定されなかった。

自殺企図の 5 名のうち、1 名（BP-P3-J002 試験、2.7.6.66 項）は 2[redacted]歳の女性で、投与 67 日目に夫と言い争いになった。投与 69 日目に治験薬の最終投与が行われた。翌日の投与中止 1 日目に、恐らく当て付けのため[redacted]を飲み、中等度の自殺企図が発現した。被験者は救急車を呼び、入院した。本事象のため治験薬の投与を中止した（中止時用量 80 mg/日）が、投与中止により本事象の症状が緩和することはなかった。投与中止 8 日目に自殺企図は回復し、被験者は退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-J002 試験、2.7.6.66 項）は 3[redacted]歳の男性で、治験薬（ルラシドン 60 mg/日、リチウムの併用投与）を 10 日間投与された。投与中止 1 日目に被験者は自発的に治験薬（ルラシドン）の投与を中止した。投与中止後 2 日目に、重度の自殺企図が発現した。被験者は[redacted]及び[redacted]を過量服薬した。投与中止後 3 日目に被験者は病院の毒性学部門に搬送された。投与中止後 8 日目に精神病院に転院し、最新エピソードが重度のうつ病である双極性障害と診断された。解毒療法が行われ、クロミプラミン及びクエチアピンが投与された。投与中止後 35 日目に自殺企図は回復し、被験者は退院した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 6[redacted]歳の男性で、自殺念慮も発現した（上記を参照のこと）。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 3[redacted]歳の女性で、過去に 3 回、自殺企画の既往があった。投与 27 日目（発現時用量 40 mg/日、divalproex の併用投与）に重度の自殺企図が発現した。ルラシドン（被験者によると 160 mg）及び[redacted]を過量服薬し、入院した。尿薬物スクリーニング検査の結果、コカインが陽性であった。自殺企図のため、治験薬の投与が中止された。投与中止後 5 日目にリチウムの経口投与に切り替えた。投与中止後 5 日目に被験者は退院し、同日、本事象は回復した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 3[redacted]歳の女性で、投与 47 日目に気分エピソードのため治験薬の投与が中止された（中止時用量 40 mg/日、divalproex の併用投与）。投与中止後 1 日目、中等度の自殺企図が発現した。被験者は[redacted]を過量投与し、病院に搬送され、治験を中止した。投与中止後 3 日目、非重篤のうつ病が発現し、うつ病に対し、投与中止後 11 日目からエス

シタロプラムを経口投与した。投与中止後 12 日目、自殺企図及びうつ病は回復し、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

痙攣発作の 1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 4[redacted]歳の女性で、投与 96 日目（発現時用量 40 mg/日、divalproex の併用投与）に重度の痙攣発作が発現した。痙攣は約 15 秒間続いた。投与 97 日目に、被験者は頭痛のため救急部門を受診した。頭痛には悪心が伴い、発作以来続いていた。造影剤なしの脳 CT スキャンでは頭蓋内に重要な異常所見はなかった。心電図検査で洞性徐脈及び洞性不整脈が認められた。診察では水平性眼振が認められた。投与 102 日目に、発作のため治験薬の投与が中止された。被験者は頭痛に対して ketorolac の筋肉内注射、発作に対してレベチラセタムの経口投与を受けた。レベチラセタムの経口投与も受け、同日本事象は回復し、帰宅した。被験者には多剤乱用及びアルコール乱用の既往歴があり、アルコール／多剤乱用に続発する発作により約 4 年間入院したことがあった。治験薬との因果関係は否定された。

故意の自傷行為の 1 名（BP-P3-J296 試験、2.7.6.71 項）は 4[redacted]歳の女性で、投与 90 日目に重篤な有害事象である重度の双極性障害が発現し、投与 91 日目（発現時用量 80 mg/日、リチウムの併用投与）に、重度の故意の自傷行為が発現した。自分の[redacted]を[redacted]が、傷は引っかき傷に近かった。投与 92 日目に気分エピソード再発のため治験薬の投与が中止された。双極性障害による激越に対してロラゼパムを経口投与した。投与中止後 1 日目に入院した。投与中止後 19 日目に、被験者は再度[redacted]を[redacted]。治験責任医師は 2 回目の[redacted]の[redacted]を自傷行為の再発ではなく、双極性障害による激越に対して投与されたロラゼパムに起因するものと判断した。投与中止後 21 日目に、被験者は退院した。治験責任医師は、報告時に故意の自傷行為及び双極性障害は継続中（未回復）であると判断した。治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、投与中止後 76 日目に故意の自傷行為及び双極性障害は回復したと報告された。

表 2.7.4. 2-21　重篤な有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
Number of subjects with any Serious TEAE	62 (4.9)
心臓障害	1 (<0.1)
心房細動	1 (<0.1)
胃腸障害	1 (<0.1)
腹痛	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.5)
疾患進行	5 (0.4)
胸部不快感	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
肝胆道系障害	3 (0.2)
急性胆嚢炎	1 (<0.1)
慢性胆嚢炎	1 (<0.1)
胆石症	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	2 (0.2)
虫垂炎	1 (<0.1)
尿路感染	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.4)
足関節部骨折	2 (0.2)
鎖骨骨折	1 (<0.1)
顔面骨骨折	1 (<0.1)
下肢骨折	1 (<0.1)
各種物質毒性	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	1 (<0.1)
低カリウム血症	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.2)
背部痛	1 (<0.1)
軟骨軟化症	1 (<0.1)
関節腫脹	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.2)
卵巣良性腫瘍	1 (<0.1)
脳新生物	1 (<0.1)
神経系障害	1 (<0.1)
痙攣発作	1 (<0.1)
精神障害	37 (2.9)
うつ病	12 (1.0)
躁病	7 (0.6)
自殺念慮	5 (0.4)
自殺企図	5 (0.4)
激越	2 (0.2)
双極１型障害	2 (0.2)
抑うつ症状	2 (0.2)
双極性障害	2 (0.2)
急性精神病	1 (<0.1)
不安	1 (<0.1)
幻聴	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
幻視	1 (<0.1)
不眠症	1 (<0.1)
故意の自傷行為	1 (<0.1)
パニック発作	1 (<0.1)
身体症状症	1 (<0.1)
腎および尿路障害	1 (<0.1)
腎結石症	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)
子宮脱	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<0.1)
喘息	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.

2.1.4.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-22 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 6.0%（12/199 名）であった。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、疾患進行、アカシジア、精神運動亢進、アルコール症、躁病、自殺企図などであった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、疾患進行が 2 件、躁病、アカシジア、血中カリウム減少、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、乳酸アシドーシス及び体重減少が各 1 件であった。

痙攣又は自殺関連の事象として、自殺企図が 1 件発現し、発現の経緯を以下に示す。

自殺企図の 1 名（BP-P3-J002 試験、2.7.6.66 項）は 2[redacted]歳の女性で、投与 109 日目（発現時用量 40 mg/日、リチウムの併用投与）に中等度の自殺企図が発現した。被験者は[redacted]から[redacted]、[redacted]骨折のため入院した。同日、治験薬の投与を中止し、自殺企図は回復した。治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4. 2-22　重篤な有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
Number of subjects with any Serious TEAE	12 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.5)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
疾患進行	3 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)
骨盤骨折	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.5)
血中カリウム減少	1 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)
体重減少	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)
糖尿病	1 (0.5)
乳酸アシドーシス	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)
子宮癌	1 (0.5)
神経系障害	2 (1.0)
アカシジア	1 (0.5)
精神運動亢進	1 (0.5)
精神障害	3 (1.5)
アルコール症	1 (0.5)
躁病	1 (0.5)
自殺企図	1 (0.5)

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

2.1.4.2 海外試験

海外試験の死亡を含む重篤な有害事象の一覧は Table 01-10-02 に、詳細な叙述は 2.7.6 項に示した。

2.1.4.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-23 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.6%（1/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.8%（3/164 名）、80～120 mg/日群で 3.0%（5/167 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。

ルラシドン群合計でみられた重篤な有害事象は、うつ病、パニック発作、HIV 感染、皮下組織膿瘍、足骨折及び下肢静止不能症候群であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、うつ病及びパニック発作が 20～60 mg/日群で各 1 件、下肢静止不能症候群が 80～120 mg/日群で 1 件発現した。

痙攣又は自殺関連の事象は発現しなかった。

表 2.7.4. 2-23　重篤な有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Number of subjects with any Serious TEAE	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.0)	8 (2.4)
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)
ＨＩＶ感染	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
足骨折	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	0	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
うつ病	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)
パニック発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.

2.1.4.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-24 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.5%（5/334 名）、ルラシドン群で 1.9%（7/360 名）であり、ルラシドン群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、うつ病、自殺念慮、疾患進行、アナフィラキシーショック、企図的過量投与、希死念慮を有するうつ病及び血管浮腫であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、うつ病、疾患進行、希死念慮を有するうつ病及び血管浮腫の各 1 件であった。

痙攣又は自殺関連の事象として、ルラシドン群では自殺念慮が 2 件、企図的過量投与及び希死念慮を有するうつ病が各 1 件発現し、これらの発現の経緯を以下に示す。

自殺念慮の 2 名のうち、1 名（BP-P3-G235 試験、2.7.6.67 項）は 3[redacted]歳の女性で、投与 29 日目に被験者の[redacted]が[redacted]で死亡し、治験を中止した（中止時用量 60 mg/日、リチウムの併用投与）。投与中止後 3 日目に重度の自殺念慮が発現し、入院した。投与中止後 13 日目、被験者は退院し、同日に自殺念慮から回復した。治験責任医師は自殺念慮の増大を、被験者の[redacted]の死と関連があると判断した。治験薬との因果関係は否定された。1 名（BP-P3-G292 試験、2.7.6.69 項）は 2[redacted]歳の女性で、治験薬の投与を 8 日間受け、投与中止後 1 日目（中止時用量 60 mg/日、divalproex の併用投与）に重度の自殺念慮、中等度の企図的過量投与及び重度のうつ病が発現した。被験者は[redacted]を経口で企図的に過量投与し、入院した。治験薬の投与は中止され、治験を中止した。レクリエーション及び集団作業療法による構造化された支持的環境プログラムへの参加による治療が行われた。投与中止後 1 日目に企図的過量投与は回復した。投与中止後 7 日目に自殺念慮及びうつ病の悪化は回復し、同日被験者は退院した。自殺念慮、企図的過量投与及びうつ病の悪化はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

企図的過量投与の 1 名（BP-P3-G292 試験、2.7.6.69 項）は 2[redacted]歳の女性で、自殺念慮も発現した（上記を参照のこと）。

希死念慮を有するうつ病の 1 名（BP-P3-G292 試験、2.7.6.69 項）は 3[redacted]歳の女性で、治験薬の投与を 20 日間受け、投与中止後 1 日目（中止時用量 60 mg/日、divalproex の併用投与）に重度の希死念慮を有するうつ病が発現し、入院した。被験者は本事象のため治験を中止した。投与中止後 10 日目、被験者は本事象から回復し、この時点で自殺傾向及びうつ病症状は認められなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4. 2-24　重篤な有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Number of subjects with any Serious TEAE	5 (1.5)	7 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3)
疾患進行	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (0.3)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
企図的過量投与	0	1 (0.3)
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0
側腹部痛	1 (0.3)	0
神経系障害	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0
精神障害	2 (0.6)	4 (1.1)
うつ病	0	2 (0.6)
自殺念慮	1 (0.3)	2 (0.6)
希死念慮を有するうつ病	0	1 (0.3)
躁病	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.3)
血管浮腫	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.

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）での死亡を含む重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-25 に示した。

死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 3.0%（24/812 名）であり、このうち 2 名が死亡した（2.7.4.2.1.3.2 項）。

ルラシドン群でみられた重篤な有害事象は、うつ病、希死念慮を有するうつ病、躁病、自

殺企図などであった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、うつ病が 5 件、希死念慮を有するうつ病及び躁病が各 2 件、自殺念慮、自殺企図及び大うつ病が各 1 件であった。

痙攣又は自殺関連の事象として、希死念慮を有するうつ病及び自殺企図が各 2 件、自殺念慮及び自殺既遂が各 1 件発現し、このうち自殺既遂以外の事象の発現の経緯を以下に示す。

希死念慮を有するうつ病の 2 名のうち 1 名（BP-P3E-G256 試験、2.7.6.70 項）は 4[redacted]歳の男性で、先行試験で治験薬（プラセボ）の投与を 40 日間受け、BP-P3E-G256 試験での投与 87 日目（発現時用量 60 mg/日）に、失業が原因で重度の希死念慮を有するうつ病が発現し、被験者は同日入院した。治験責任医師は、被験者にうつ病の著しい悪化が認められていたと判断した。投与 112 日目に被験者は本事象から回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。1 名（BP-P3E-G256 試験、2.7.6.70 項）は 2[redacted]歳の女性で、先行試験で治験薬（プラセボ）の投与を 41 日間受け、BP-P3E-G256 試験で治験薬（ルラシドン）の投与を 72 日間受けた。投与中止後 1 日目（中止時用量 40 mg/日）に、重度の希死念慮を有するうつ病が発現し、被験者は入院した。投与中止後 6 日目、被験者は本事象から回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

自殺企図の 2 名のうち 1 名（BP-P3E-G256 試験、2.7.6.70 項）は 4[redacted]歳の男性で、先行試験で治験薬（プラセボ）の投与を 39 日間受け、BP-P3E-G256 試験での投与 3 日目（発現時用量 60 mg/日）に、中等度の自殺企図が発現した。C-SSRS を含む評価の結果、自殺念慮／計画は投与 1 日目には認められていなかった。自殺企図は同日回復した。投与 6 日目、治験薬の最終投与が行われた。投与中止後 1 日目、被験者は実施医療機関を受診し、検査を受けた。被験者は治験を中止し、オランザピン、fluoxetine 及びリチウムの投与を開始した。投与中止後 5 日目、自殺念慮／計画／企図は認められなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。1 名（BP-P3E-G256 試験、2.7.6.70 項）は 4[redacted]歳の女性で、先行試験で治験薬（ルラシドン 80～100 mg/日）の投与を 47 日間受け、BP-P3E-G256 試験での投与 100 日目（発現時用量 60 mg/日）に、中等度の自殺企図が発現した。被験者は、[redacted]の[redacted]の[redacted]（詳細不明）を過量投与し、同日入院した。投与 102 日目に被験者は退院した。被験者の[redacted]は 2 週間前に死亡していた。被験者は合併症なく回復し、治験を継続した。治験薬との因果関係は否定された。

自殺念慮の 1 名（BP-P3E-G256 試験、2.7.6.70 項）は 3[redacted]歳の女性で、先行試験で治験薬（ルラシドン 80～120 mg/日）の投与を 42 日間受け、BP-P3E-G256 試験での投与 22 日目（発現時用量 100 mg/日）に、重度の自殺念慮が発現した。投与中止後 1 日目、本事象のため被験者は治験を中止した。同日、保護及び治療の変更のため被験者は入院した。入院中最後に Teralithe LP、ベンラファキシン LP、ロラゼパム及びオランザピンが投与された。入院中に自殺念慮は消失し、投与中止後 7 日目に被験者は回復し、退院した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4. 2-25　重篤な有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=812
Number of subjects with any Serious TEAE	24 (3.0)
胃腸障害	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1)
疾患進行	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)
虫垂炎	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.5)
手骨折	1 (0.1)
上腕骨骨折	1 (0.1)
橈骨骨折	1 (0.1)
交通事故	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)
口唇の悪性新生物、病期不明	1 (0.1)
精神障害	15 (1.8)
うつ病	6 (0.7)
希死念慮を有するうつ病	2 (0.2)
躁病	2 (0.2)
自殺企図	2 (0.2)
自殺既遂	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　国内試験

2.1.5.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-26 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 4.1%（7/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 3.3%（6/184 名）、80～120 mg/日群で 9.5%（16/169 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、プラセボ群で 2.9%（5/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 2.2%（4/184 名）、80～120 mg/日群で 8.3%（14/169 名）であった。投与中止に至った有害事象及び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、20～60 mg/日群でプラセボ群と同程度であり、80～120 mg/日群ではプラセボ群及び 20～60 mg/日群より高かった。

ルラシドン群合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、悪心及びアカシジア［各 1.1%（4/353 名）］、疾患進行［0.8%（3/353 名）］及び嘔吐［0.6%（2/353 名）］であった。悪心、アカシジア、疾患進行及び嘔吐のプラセボ群での発現割合は、いずれも 0.6%（1/172 名）であった。悪心及び疾患進行はルラシドン群のうち 80～120 mg/日群でのみ発現し、アカシジアの発現割合は、20～60 mg/日群で 0.5%（1/184 名）、80～120 mg/日群で 1.8%（3/169 名）であった。

表 2.7.4. 2-26　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	7 (4.1)	6 (3.3)	16 (9.5)	22 (6.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	1 (0.6)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (3.0)	7 (2.0)
悪心	1 (0.6)	0	4 (2.4)	4 (1.1)
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
機能性胃腸障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
胃炎	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (0.8)
疾患進行	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (0.8)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
肝障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腱断裂	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.4)	5 (1.4)
アカシジア	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (1.8)	4 (1.1)
ジストニア	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)
不眠症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
躁病	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
自殺念慮	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- 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.

2.1.5.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-27 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.8%（86/1258 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 4.5%（57/1258 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、疾患進行（0.6%）、アカシジア（0.4%）、悪心、嘔吐及び躁病（各 0.3%）などであった。

表 2.7.4. 2-27　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	86 (6.8)
胃腸障害	10 (0.8)
悪心	4 (0.3)
嘔吐	4 (0.3)
腹痛	1 (<0.1)
下痢	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (0.8)
疾患進行	7 (0.6)
疲労	2 (0.2)
酩酊感	1 (<0.1)
免疫系障害	2 (0.2)
薬物過敏症	1 (<0.1)
アレルギー性浮腫	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1)
各種物質毒性	1 (<0.1)
臨床検査	5 (0.4)
体重増加	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	4 (0.3)
低カリウム血症	1 (<0.1)
食欲亢進	1 (<0.1)
食欲減退	1 (<0.1)
２型糖尿病	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2)
背部痛	2 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<0.1)
脳新生物	1 (<0.1)
神経系障害	16 (1.3)
アカシジア	5 (0.4)
傾眠	3 (0.2)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258
浮動性めまい	2 (0.2)
振戦	2 (0.2)
頭痛	1 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)
パーキンソニズム	1 (<0.1)
痙攣発作	1 (<0.1)
精神障害	26 (2.1)
躁病	4 (0.3)
不安	3 (0.2)
うつ病	3 (0.2)
自殺企図	3 (0.2)
急性精神病	1 (<0.1)
快感消失	1 (<0.1)
情動鈍麻	1 (<0.1)
歯ぎしり	1 (<0.1)
錯乱状態	1 (<0.1)
幻聴	1 (<0.1)
不眠症	1 (<0.1)
パニック発作	1 (<0.1)
妄想症	1 (<0.1)
自殺念慮	1 (<0.1)
精神緩慢	1 (<0.1)
抑うつ症状	1 (<0.1)
身体症状症	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	1 (<0.1)
月経困難症	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2)
喘息	1 (<0.1)
呼吸困難	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.4)
発疹	2 (0.2)
薬疹	1 (<0.1)
そう痒性皮疹	1 (<0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)
血管障害	1 (<0.1)
高血圧	1 (<0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=1258

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002 (Non-J), BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- 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.

2.1.5.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（非盲検、1 年以上）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-28 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 20.1%（40/199 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 12.1%（24/199 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、疾患進行（5.0%）、アカシジア（4.0%）、不眠症、躁病、自殺念慮及び自殺企図（各 1.0%）などであった。

表 2.7.4. 2-28　投与中止に至った有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、1 年以上）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	40 (20.1)
心臓障害	1 (0.5)
心筋虚血	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.5)
疾患進行	10 (5.0)
疲労	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)
体重増加	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (1.0)
糖尿病	1 (0.5)
代謝障害	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
筋固縮	1 (0.5)
神経系障害	10 (5.0)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=199
アカシジア	8 (4.0)
ジスキネジア	1 (0.5)
パーキンソニズム	1 (0.5)
精神障害	13 (6.5)
不眠症	2 (1.0)
躁病	2 (1.0)
自殺念慮	2 (1.0)
自殺企図	2 (1.0)
アルコール症	1 (0.5)
解離性健忘	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.5)
パニック障害	1 (0.5)
睡眠障害	1 (0.5)

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

2.1.5.2 海外試験

2.1.5.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-29 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 5.4%（9/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 6.7%（11/164 名）、80～120 mg/日群で 5.4%（9/167 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、プラセボ群で 4.2%（7/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 5.5%（9/164 名）、80～120 mg/日群で 4.8%（8/167 名）であった。投与中止に至った有害事象及び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ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ群と同程度であった。

ルラシドン群合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、アカシジア［1.8%（6/331 名）］及びうつ病［0.6%（2/331 名）］であった。アカシジアの発現割合は 20～60 mg/日群で 0.6%（1/164 名）、80～120 mg/日群で 3.0%（5/167 名）であり、プラセボ群では発現しなかった。うつ病の発現割合はプラセボ群で 1.8%（3/167 名）、20～60 mg/日群で 1.2%（2/164 名）であり、80～120 mg/日群では発現しなかった。

表 2.7.4. 2-29　投与中止に至った有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	9 (5.4)	11 (6.7)	9 (5.4)	20 (6.0)
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)
気管支炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	0	0	0
食欲減退	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (3.6)	8 (2.4)
アカシジア	0	1 (0.6)	5 (3.0)	6 (1.8)
頭痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ジスキネジア	1 (0.6)	0	0	0
パーキンソニズム	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	5 (3.0)	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.8)
うつ病	3 (1.8)	2 (1.2)	0	2 (0.6)
双極１型障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
言葉もれ	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
躁病	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
パニック発作	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
減呼吸	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- 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.

2.1.5.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）で投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-30 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 4.8%（16/334 名）、ルラシドン群で 5.8%（21/360 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、プラセボ群で 3.3%（11/334 名）、ルラシドン群で 5.0%（18/360 名）であった。投与中止に至った有害事象及び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、ルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

ルラシドン群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、疾患進行［0.8%（3/360 名）］、悪心及び自殺念慮［各 0.6%（2/360 名）］であった。プラセボ群では疾患進行及び悪心はみられず、自殺念慮の発現割合は 0.3%（1/334 名）であった。

表 2.7.4. 2-30　投与中止に至った有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	16 (4.8)	21 (5.8)
眼障害	0	1 (0.3)
視力低下	0	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)	4 (1.1)
悪心	0	2 (0.6)
上腹部痛	0	1 (0.3)
嘔吐	0	1 (0.3)
流涎過多	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6)	4 (1.1)
疾患進行	0	3 (0.8)
疲労	1 (0.3)	1 (0.3)
薬剤離脱症候群	1 (0.3)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.3)
体重増加	0	1 (0.3)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.3)	0
神経系障害	3 (0.9)	1 (0.3)
傾眠	0	1 (0.3)
アカシジア	1 (0.3)	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0
異常感覚	1 (0.3)	0
精神障害	8 (2.4)	8 (2.2)
自殺念慮	1 (0.3)	2 (0.6)
激越	1 (0.3)	1 (0.3)
抑うつ気分	0	1 (0.3)
希死念慮を有するうつ病	0	1 (0.3)
軽躁	1 (0.3)	1 (0.3)
緊張	0	1 (0.3)
抑うつ症状	0	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	0
うつ病	3 (0.9)	0
躁病	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.3)
血管浮腫	0	1 (0.3)
血管障害	0	1 (0.3)
高血圧	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- 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.

2.1.5.2.3 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. 2-31 に示

した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.1%（58/812 名）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.8%（47/812 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、アカシジア（0.9%）、うつ病（0.7%）、不安（0.5%）、体重増加及び躁病（各 0.4%）などであった。

表 2.7.4. 2-31　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=812
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	58 (7.1)
心臓障害	2 (0.2)
心筋虚血	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.2)
悪心	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.2)
疾患進行	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (0.2)
帯状疱疹	2 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
交通事故	1 (0.1)
臨床検査	8 (1.0)
体重増加	3 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.1)
心筋虚血の心電図所見	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	All LUR N=812
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)
神経系障害	16 (2.0)
アカシジア	7 (0.9)
ジスキネジア	2 (0.2)
ジストニア	2 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.1)
頭痛	1 (0.1)
記憶障害	1 (0.1)
パーキンソニズム	1 (0.1)
鎮静	1 (0.1)
精神障害	22 (2.7)
うつ病	6 (0.7)
不安	4 (0.5)
躁病	3 (0.4)
不眠症	2 (0.2)
アルコール症	1 (0.1)
自殺既遂	1 (0.1)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.1)
薬物乱用	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same SOC and PT are counted once for that SOC and PT.
- 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.

2.1.6 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. 2-32 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（単剤療法）、国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）、海外短期（単剤療法）、海外短期（Li/VPA 併用療法）、海外長期（非盲検、6 ヵ月）の試験グループ（表 2.7.4. 2-33）ごとに集計した。

表 2.7.4. 2-32　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。

表 2.7.4. 2-33　注目すべき有害事象の試験グループ

	試験グループ	試験略名	試験略号
国内	国内短期（単剤療法）	ELEVATE 試験	BP-P3-J001
	国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）	ELEVATE 長期試験	BP-P3-J002
		PERSIST 試験	BP-P3-J296
海外	海外短期（単剤療法）	海外 P3（PREVAIL#2）試験	BP-P3-G236
	海外短期（Li/VPA 併用療法）	海外 P3（PREVAIL#1）試験	BP-P3-G235
		海外 P3（PREVAIL#3）試験	BP-P3-G292
	海外長期（非盲検、6 ヵ月）	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験	BP-P3E-G256

2.1.6.1　錐体外路症状関連

2.1.6.1.1　国内試験

2.1.6.1.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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. 2-34 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 12.2%（21/172 名）、ルラシドン群合計で 24.1%（85/353 名）であり、用量群別にみると、20～60 mg/日群で 16.8%（31/184 名）、80～120 mg/日群で 32.0%（54/169 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合はプラセボ群より高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

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、重度の事象はアカシジアが 80～120 mg/日群の 2 名に、落ち着きのなさが 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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 4 名（20～60 mg/日群 1 名、80～120 mg/日群 3 名）に、ジストニア及び筋骨格硬直が 80～120 mg/日群の各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-34　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
錐体外路症状関連の TEAE 全体	21 (12.2)	31 (16.8)	54 (32.0)	85 (24.1)
アカシジア	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	64 (18.1)
パーキンソニズム	4 (2.3)	4 (2.2)	9 (5.3)	13 (3.7)
ジスキネジア	0	4 (2.2)	2 (1.2)	6 (1.7)
ジストニア	1 (0.6)	0	6 (3.6)	6 (1.7)
振戦	4 (2.3)	3 (1.6)	2 (1.2)	5 (1.4)
落ち着きのなさ	0	0	3 (1.8)	3 (0.8)
筋骨格硬直	2 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (0.8)

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
運動緩慢	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
不随意性筋収縮	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
筋固縮	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
筋緊張	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
歩行障害	1 (0.6)	0	0	0
開口障害	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.1.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）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. 2-35 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 24.6%（358/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 9 名に、パーキンソニズム及び筋痙縮が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

錐体外路症状関連の重篤な有害事象はアカシジア及び精神運動亢進が各 1 名にみられた。このうちアカシジア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 13 名に、パーキンソニズム及び振戦が各 2 名に、ジスキネジア、筋固縮及び精神緩慢が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-35　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
錐体外路症状関連の TEAE 全体	358 (24.6)
アカシジア	212 (14.6)
振戦	72 (4.9)
パーキンソニズム	61 (4.2)
ジストニア	21 (1.4)
ジスキネジア	18 (1.2)
筋痙縮	15 (1.0)
筋固縮	11 (0.8)

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
筋骨格硬直	8 (0.5)
落ち着きのなさ	7 (0.5)
筋攣縮	5 (0.3)
筋緊張	4 (0.3)
運動緩慢	3 (0.2)
精神緩慢	3 (0.2)
眼瞼痙攣	2 (0.1)
よだれ	2 (0.1)
歩行障害	2 (0.1)
遅発性ジスキネジア	2 (0.1)
無動	1 (<0.1)
発声障害	1 (<0.1)
錐体外路障害	1 (<0.1)
精神運動亢進	1 (<0.1)
開口障害	1 (<0.1)
口下顎ジストニア	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.1.2 海外試験

2.1.6.1.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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. 2-36 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 7.2%（12/167 名）、ルラシドン群合計で 20.2%（67/331 名）であり、用量群別にみると、20～60 mg/日群で 17.1%（28/164 名）、80～120 mg/日群で 23.4%（39/167 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合はプラセボ群より高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

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（20～60 mg/日群 2 名、80～120 mg/日群 5 名）に、落ち着きのなさ及び斜頸が 80～120 mg/日群の各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～7 日目がやや多く、持続期間には明らかな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 6 名（20～60 mg/日群 1 名、80～120 mg/日群 5 名）にみられた。

表 2.7.4. 2-36　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
錐体外路症状関連の TEAE 全体	12 (7.2)	28 (17.1)	39 (23.4)	67 (20.2)
アカシジア	4 (2.4)	14 (8.5)	18 (10.8)	32 (9.7)
振戦	2 (1.2)	4 (2.4)	9 (5.4)	13 (3.9)
パーキンソニズム	2 (1.2)	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
筋痙縮	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.8)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (3.0)	6 (1.8)
筋骨格硬直	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
筋攣縮	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (0.6)
筋緊張	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
眼瞼痙攣	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
よだれ	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ジストニア	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歩行障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋緊張亢進	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋固縮	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
斜頸	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
口下顎ジストニア	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ジスキネジア	1 (0.6)	0	0	0
発声障害	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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. 2-37 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、プラセボ群で 14.7%（49/334 名）、ルラシドン群で 26.1%（94/360 名）であり、ルラシドン群の方がプラセボ群より高かった。

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、落ち着きのなさ、筋痙縮及び筋緊張が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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みられなかった。

表 2.7.4. 2-37　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
錐体外路症状関連の TEAE 全体	49 (14.7)	94 (26.1)
アカシジア	17 (5.1)	39 (10.8)
振戦	16 (4.8)	26 (7.2)
パーキンソニズム	10 (3.0)	16 (4.4)
落ち着きのなさ	3 (0.9)	13 (3.6)
筋骨格硬直	2 (0.6)	7 (1.9)
筋固縮	0	4 (1.1)
ジストニア	2 (0.6)	3 (0.8)
筋痙縮	3 (0.9)	3 (0.8)
歯車様固縮	1 (0.3)	2 (0.6)
ジスキネジア	0	2 (0.6)
歩行障害	1 (0.3)	2 (0.6)
よだれ	2 (0.6)	1 (0.3)
筋緊張亢進	0	1 (0.3)
運動障害	0	1 (0.3)
筋攣縮	1 (0.3)	1 (0.3)
遅発性ジスキネジア	0	1 (0.3)
開口障害	1 (0.3)	1 (0.3)
筋緊張	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）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. 2-38 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 02-01-15-02～Table 02-01-15-06 に示した。

錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は 19.8%（161/812 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 10 名に、パーキンソニズムが 2 名に、振戦、ジスキネジア、歩行障害及び開口障害が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

錐体外路症状関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象はアカシジアが 7 名に、ジスキネジア及びジストニアが各 2 名に、パーキンソニズムが 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-38　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
錐体外路症状関連の TEAE 全体	161 (19.8)
アカシジア	64 (7.9)
パーキンソニズム	40 (4.9)
振戦	37 (4.6)
落ち着きのなさ	12 (1.5)
筋骨格硬直	7 (0.9)
ジスキネジア	6 (0.7)
ジストニア	6 (0.7)
筋固縮	6 (0.7)
筋痙縮	4 (0.5)
歩行障害	3 (0.4)
筋攣縮	3 (0.4)
運動緩慢	2 (0.2)
歯車様固縮	2 (0.2)
よだれ	2 (0.2)
開口障害	2 (0.2)
眼瞼痙攣	1 (0.1)
運動低下	1 (0.1)
不随意性筋収縮	1 (0.1)
遅発性ジスキネジア	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)
精神緩慢	1 (0.1)
しかめ面	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.2　悪性症候群関連

2.1.6.2.1　国内試験

2.1.6.2.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-39 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 7.0%（12/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 11.4%（21/184 名）、80～120 mg/日群で 12.4%（21/169 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ群と大きく変わらなかった。

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。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象はジストニアが 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-39　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
悪性症候群関連の TEAE 全体	12 (7.0)	21 (11.4)	21 (12.4)	42 (11.9)
パーキンソニズム	4 (2.3)	4 (2.2)	9 (5.3)	13 (3.7)
ジスキネジア	0	4 (2.2)	2 (1.2)	6 (1.7)
ジストニア	1 (0.6)	0	6 (3.6)	6 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.2)	5 (1.4)
多汗症	0	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (1.4)
振戦	4 (2.3)	3 (1.6)	2 (1.2)	5 (1.4)
発熱	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)
頻脈	2 (1.2)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
血圧上昇	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
体温上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高血圧	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
筋固縮	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.2.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-40 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 15.4%（225/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は錯乱状態が 2 名に、パーキンソニズム、高血圧及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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パーキンソニズム及び振戦が各 2 名に、錯乱状態、ジスキネジア、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. 2-40　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
悪性症候群関連の TEAE 全体	225 (15.4)
振戦	72 (4.9)
パーキンソニズム	61 (4.2)
ジストニア	21 (1.4)
ジスキネジア	18 (1.2)
高血圧	16 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (1.0)
筋固縮	11 (0.8)
発熱	11 (0.8)
血圧上昇	10 (0.7)
頻脈	6 (0.4)
錯乱状態	4 (0.3)
心拍数増加	3 (0.2)
多汗症	3 (0.2)
低血圧	2 (0.1)
血圧低下	1 (<0.1)
失見当識	1 (<0.1)
錐体外路障害	1 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.2.2　海外試験

2.1.6.2.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-41 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 5.4%（9/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 7.3%（12/164 名）、80～120 mg/日群で 12.0%（20/167 名）であった。ルラシドン 20～60 mg/日群での発現割合はプラセボ群と同程度であり、80～120 mg/日群での発現割合はプラセボ群より高かった。

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。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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。ルラシドン群では、投与中止に至っ

た有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 20～60 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-41　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
悪性症候群関連の TEAE 全体	9 (5.4)	12 (7.3)	20 (12.0)	32 (9.7)
振戦	2 (1.2)	4 (2.4)	9 (5.4)	13 (3.9)
パーキンソニズム	2 (1.2)	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)
多汗症	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (0.6)
ジストニア	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋緊張亢進	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋固縮	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
頻脈	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ジスキネジア	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.2.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-42 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、プラセボ群で 9.9%（33/334 名）、ルラシドン群で 16.9%（61/360 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。

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。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は高血圧が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-42　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
悪性症候群関連の TEAE 全体	33 (9.9)	61 (16.9)
振戦	16 (4.8)	26 (7.2)
パーキンソニズム	10 (3.0)	16 (4.4)

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
頻脈	3 (0.9)	5 (1.4)
筋固縮	0	4 (1.1)
ジストニア	2 (0.6)	3 (0.8)
血圧上昇	1 (0.3)	2 (0.6)
ジスキネジア	0	2 (0.6)
高血圧	1 (0.3)	2 (0.6)
低血圧	0	2 (0.6)
錯乱状態	0	1 (0.3)
多汗症	1 (0.3)	1 (0.3)
筋緊張亢進	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.2.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での悪性症候群関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-43 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 02-02-15-02～Table 02-02-15-06 に示した。

悪性症候群関連の有害事象の発現割合は 13.4%（109/812 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はパーキンソニズムが 2 名に、振戦、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。初回発現時期は投与 1～24 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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ジスキネジア及びジストニアが各 2 名に、パーキンソニズムが 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-43　悪性症候群関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
悪性症候群関連の TEAE 全体	109 (13.4)
パーキンソニズム	40 (4.9)
振戦	37 (4.6)
発熱	7 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.7)
ジスキネジア	6 (0.7)
ジストニア	6 (0.7)
筋固縮	6 (0.7)

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
高血圧	5 (0.6)
血圧上昇	4 (0.5)
多汗症	3 (0.4)
血圧低下	2 (0.2)
頻脈	2 (0.2)
錯乱状態	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)
白血球数増加	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.3 顆粒球関連

2.1.6.3.1 国内試験

国内短期（単剤療法）では好中球減少症がプラセボ群の 1 名にみられ、中等度で非重篤であった。国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）では軽度の好中球減少症が 1 名に、軽度の白血球減少症が 2 名にみられ、いずれも非重篤であった。無顆粒球症の発現はなかった。

2.1.6.3.2 海外試験

いずれの試験グループでも、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。

2.1.6.4 鎮静関連

2.1.6.4.1 国内試験

2.1.6.4.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での鎮静関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-44 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 4.1%（7/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 4.3%（8/184 名）、80～120 mg/日群で 7.1%（12/169 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が明らかに高くなることはなく、プラセボ群と大きく変わらなかった。

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、重度の事象は傾眠が 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな傾向は認められなかった。

鎮静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. 2-44　鎮静関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
鎮静関連の TEAE 全体	7 (4.1)	8 (4.3)	12 (7.1)	20 (5.7)
傾眠	7 (4.1)	7 (3.8)	11 (6.5)	18 (5.1)
疲労	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
鎮静	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.4.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での鎮静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 02-03-12-02～Table 02-03-12-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は 13.7%（200/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は傾眠及び鎮静が各 2 名に、疲労が 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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疲労及び傾眠が各 3 名にみられた。

表 2.7.4. 2-45　鎮静関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
鎮静関連の TEAE 全体	200 (13.7)
傾眠	125 (8.6)
鎮静	40 (2.7)
疲労	36 (2.5)
過眠症	10 (0.7)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.4.2　海外試験

2.1.6.4.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での鎮静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 02-03-13-02～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 10.8%（18/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 8.5%（14/164 名）、80～120 mg/日群で 15.6%（26/167 名）であった。ルラシドン 20～60 mg/日群での発現割合はプラセボ群と同程度であり、80～120 mg/日群での発現割合は 20～60 mg/日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、重度の事象は鎮静が 20～60 mg/日群の 1 名に、傾眠及び疲労が 80～120 mg/日群の各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～7 日目が多く、持続期間には明らかな傾向は認められなかった。

鎮静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. 2-46　鎮静関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
鎮静関連の TEAE 全体	18 (10.8)	14 (8.5)	26 (15.6)	40 (12.1)
傾眠	6 (3.6)	7 (4.3)	11 (6.6)	18 (5.4)
鎮静	3 (1.8)	5 (3.0)	12 (7.2)	17 (5.1)
疲労	8 (4.8)	3 (1.8)	5 (3.0)	8 (2.4)
過眠症	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.4.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での鎮静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 02-03-14-02～Table 02-03-14-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 6.6%（22/334 名）、ルラシドン群で 13.9%（50/360 名）であり、ルラシドン群の方がプラセボ群より高かった。

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、重度の事象は疲労が 2 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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疲労及び傾眠が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-47　鎮静関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
鎮静関連の TEAE 全体	22 (6.6)	50 (13.9)
傾眠	12 (3.6)	31 (8.6)
疲労	5 (1.5)	11 (3.1)
鎮静	5 (1.5)	9 (2.5)
過眠症	0	2 (0.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.4.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での鎮静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 02-03-15-02～Table 02-03-15-06 に示した。

鎮静関連の有害事象の発現割合は 10.1%（82/812 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、重度の事象は傾眠及び鎮静が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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鎮静が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-48　鎮静関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
鎮静関連の TEAE 全体	82 (10.1)
傾眠	37 (4.6)
鎮静	22 (2.7)
疲労	21 (2.6)
過眠症	6 (0.7)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.5 心臓障害関連

2.1.6.5.1 国内試験

2.1.6.5.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での心臓障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-49 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は、プラセボ群で 1 名にみられ、ルラシドン群では発現しなかった。

表 2.7.4. 2-49 心臓障害関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
心臓障害関連の TEAE 全体	1 (0.6)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.5.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）では心臓障害関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.5.2 海外試験

2.1.6.5.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）では心臓障害関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.5.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）では心臓障害関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.5.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では心臓障害関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.6 血栓症関連

2.1.6.6.1 国内試験

2.1.6.6.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での血栓症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 02-05-11-02～Table 02-05-11-06 に示した。

血栓症関連の有害事象は、プラセボ群で 1 名にみられ、ルラシドン群では発現しなかった。

表 2.7.4. 2-50　血栓症関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
血栓症関連の TEAE 全体	1 (0.6)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.6.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での血栓症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 02-05-12-02～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 0.2%（3/1457 名）であった。

重症度別にみると、中等度が 2 名に、重度が 1 名にみられ、重度の事象は血栓性閉塞性血管炎であった。いずれの事象も初回発現時期は投与 1～12 週目で、持続期間は 29 日間以上であった。

血栓症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. 2-51　血栓症関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
血栓症関連の TEAE 全体	3 (0.2)
血栓性閉塞性血管炎	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	1 (<0.1)
ラクナ梗塞	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.6.2　海外試験

2.1.6.6.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）では血栓症関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.6.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での血栓症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 02-05-14-02～Table 02-05-14-06 に示した。

血栓症関連の有害事象は、プラセボ群で 1 名にみられ、ルラシドン群では発現しなかった。

表 2.7.4. 2-52　血栓症関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
血栓症関連の TEAE 全体	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.6.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では血栓症関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.7　突然死関連

2.1.6.7.1　国内試験

突然死関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.7.2　海外試験

突然死関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.8　耐糖能異常関連

2.1.6.8.1　国内試験

2.1.6.8.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-53 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 02-07-11-02～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 1.7%（3/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 3.3%（6/184 名）、80～120 mg/日群で 1.2%（2/169 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ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、いずれの事象も軽度又は中等度であった。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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. 2-53　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
耐糖能異常関連の TEAE 全体	3 (1.7)	6 (3.3)	2 (1.2)	8 (2.3)
口渇	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
体重減少	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
食欲亢進	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中インスリン減少	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.8.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-54 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 02-07-17-01 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 11.3%（164/1457 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、重度の事象は食欲亢進、体重減少、口渇、高血糖、糖尿病、高トリグリセリド血症、尿中ブドウ糖陽性及び乳酸アシドーシスが各 1 名にみられた。初回発現時期には明らかな傾向は認められず、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糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、乳酸アシドーシス及び体重減少が各 1 名にみられ、いずれの事象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体重増加が 3 名に、糖尿病、食欲亢進、意識消失及び 2 型糖尿病が各 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 44.0%（73/166 名）であった。個々の事象では体重増加及び食欲亢進が多かった。重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は糖尿病及び乳酸アシドーシスが各 1 名にみられた。

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 8.2%（71/866 名）であった。個々の事象では体重減少が多かった。重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は食欲亢進、体重減少、高血糖、高トリグリセリド血症及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-54　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
耐糖能異常関連の TEAE 全体	164 (11.3)
体重増加	80 (5.5)
食欲亢進	34 (2.3)
体重減少	19 (1.3)
口渇	9 (0.6)
血中ブドウ糖増加	7 (0.5)
フルクトサミン増加	7 (0.5)
血中トリグリセリド増加	6 (0.4)
高血糖	6 (0.4)
糖尿病	5 (0.3)
高トリグリセリド血症	4 (0.3)
多尿	3 (0.2)
血中コレステロール増加	2 (0.1)
脱水	2 (0.1)
耐糖能障害	2 (0.1)
高コレステロール血症	2 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (<0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (<0.1)
過食	1 (<0.1)
乳酸アシドーシス	1 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)
肥満	1 (<0.1)
過体重	1 (<0.1)
多飲症	1 (<0.1)

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
２型糖尿病	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.8.2　海外試験

2.1.6.8.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-55 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 5.4%（9/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 7.3%（12/164 名）、80～120 mg/日群で 5.4%（9/167 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ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、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 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現時期は投与 29 日目以降が多く、持続期間には明らかな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. 2-55　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
耐糖能異常関連の TEAE 全体	9 (5.4)	12 (7.3)	9 (5.4)	21 (6.3)
体重増加	6 (3.6)	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (2.4)
食欲亢進	6 (3.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	6 (1.8)
体重減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
耐糖能障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
空腹	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高血糖	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低血糖	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.8.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-56 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 02-07-14-02～Table 02-07-14-06 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 4.5%（15/334 名）、ルラシドン群で 7.5%（27/360 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。

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、重度の事象は食欲亢進及び体重増加が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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体重増加が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-56　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
耐糖能異常関連の TEAE 全体	15 (4.5)	27 (7.5)
食欲亢進	7 (2.1)	11 (3.1)
体重増加	4 (1.2)	10 (2.8)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	0	2 (0.6)
体重減少	0	2 (0.6)

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
空腹	1 (0.3)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	1 (0.3)
多尿	1 (0.3)	1 (0.3)
口渇	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.8.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での耐糖能異常関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-57 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 02-07-15-02～Table 02-07-15-06 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 02-07-18-01 及び Table 02-07-18-02 に示した。

耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は 6.4%（52/812 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、重度の事象は体重増加及び食欲亢進が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、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みられなかった。投与中止に至った有害事象は体重増加が 3 名に、糖尿病が 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 26.5%（30/113 名）であった。個々の事象では体重増加及び食欲亢進が多かった。重症度別にみると、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は体重増加及び食欲亢進が各 1 名にみられた。

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 3.2%（22/686 名）であった。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。

表 2.7.4. 2-57 耐糖能異常関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
耐糖能異常関連の TEAE 全体	52 (6.4)
体重増加	28 (3.4)
食欲亢進	11 (1.4)

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
血中ブドウ糖増加	5 (0.6)
体重減少	5 (0.6)
多尿	4 (0.5)
多飲症	3 (0.4)
２型糖尿病	2 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)
高コレステロール血症	1 (0.1)
肥満	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.9　糖尿病性昏睡関連

2.1.6.9.1　国内試験

2.1.6.9.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.9.1.2　国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）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. 2-58 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 02-08-12-02～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 0.1%（2/1457 名）であった。

重症度別にみると中等度が 1 名、重度が 1 名にみられ、中等度の事象は意識消失、重度の事象は乳酸アシドーシスであった。

糖尿病性昏睡関連の重篤な有害事象は乳酸アシドーシスであり、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であった。

表 2.7.4. 2-58　糖尿病性昏睡関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
糖尿病性昏睡関連の TEAE 全体	2 (0.1)
乳酸アシドーシス	1 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.9.2　海外試験

2.1.6.9.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.9.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.9.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.10 脂質代謝異常関連

2.1.6.10.1 国内試験

2.1.6.10.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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. 2-59 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 02-09-11-02～Table 02-09-11-06 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象は、ルラシドン群 20～60 mg/日群で 1 名にみられ、プラセボ群及びルラシドン 80～120 mg/日群では発現しなかった。

ルラシドン群 20～60 mg/日群でみられた脂質代謝異常関連の有害事象は血中トリグリセリド増加であり、重症度は軽度であった。

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. 2-59　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.10.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）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. 2-60 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 02-09-17-01 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 1.0%（15/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は高トリグリセリド血症及び脂質異常症が各 1 名にみられた。初回発現時期には明らかな傾向は認められず、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。

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 2.4%（4/166 名）、体重増加が 7%未満であった被験者では 1.0%（9/866 名）であった。

表 2.7.4. 2-60　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	15 (1.0)
血中トリグリセリド増加	6 (0.4)
高トリグリセリド血症	4 (0.3)
血中コレステロール増加	2 (0.1)
高コレステロール血症	2 (0.1)
脂質異常症	2 (0.1)
脂質異常	1 (<0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.10.2 海外試験

2.1.6.10.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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. 2-61 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 02-09-13-02～Table 02-09-13-06 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象は、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1 名にみられ、プラセボ群及びルラシドン 80～120 mg/日群では発現しなかった。

ルラシドン群 20～60 mg/日群でみられた脂質代謝異常関連の有害事象は血中トリグリセリド増加であり、重症度は軽度であった。

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. 2-61　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.10.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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. 2-62 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 02-09-14-02～Table 02-09-14-06 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%（1/334 名）、ルラシドン群で 1.1%（4/360 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。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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. 2-62　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	1 (0.3)	4 (1.1)
高トリグリセリド血症	0	2 (0.6)
脂質異常症	0	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.10.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）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. 2-63 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 02-09-15-02～Table 02-09-15-06 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 02-09-18-01 及び Table 02-09-18-02 に示した。

脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は 0.5%（4/812 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。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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。

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 1.8%（2/113 名）、体重増加が 7%未満であった被験者では 0.3%（2/686 名）であった。

表 2.7.4. 2-63　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
脂質代謝異常関連の TEAE 全体	4 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.1)
高コレステロール血症	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.11 体重増加関連

2.1.6.11.1 国内試験

2.1.6.11.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での体重増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-64 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 0.6%（1/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.6%（3/184 名）であり、80～120 mg/日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であった。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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. 2-64　体重増加関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
体重増加関連の TEAE 全体	1 (0.6)	3 (1.6)	0	3 (0.8)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
食欲亢進	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.11.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での体重増加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 02-10-12-02～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 7.4%（108/1457 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、重度の事象は食欲亢進が 1 名にみられた。初回発現時期には明らかな傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上が多かった。

体重増加関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は体重増加が 3 名に、食欲亢進及び代謝障害が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-65　体重増加関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
体重増加関連の TEAE 全体	108 (7.4)
体重増加	80 (5.5)
食欲亢進	34 (2.3)
過食	1 (<0.1)
肥満	1 (<0.1)
過体重	1 (<0.1)
代謝障害	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.11.2 海外試験

2.1.6.11.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での体重増加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 02-10-13-02～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 4.8%（8/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 5.5%（9/164 名）、80～120 mg/日群で 3.6%（6/167 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ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、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 1 名にみられた。初回発現時期には明らかな傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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. 2-66　体重増加関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
体重増加関連の TEAE 全体	8 (4.8)	9 (5.5)	6 (3.6)	15 (4.5)
体重増加	6 (3.6)	5 (3.0)	3 (1.8)	8 (2.4)
食欲亢進	6 (3.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	6 (1.8)
空腹	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
食物渇望	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.11.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での体重増加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 02-10-14-02～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、プラセボ群で 3.6%（12/334 名）、ルラシドン群で 5.8%（21/360 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。

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、重度の事象は食欲亢進及び体重増加が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-67　体重増加関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
体重増加関連の TEAE 全体	12 (3.6)	21 (5.8)
食欲亢進	7 (2.1)	11 (3.1)
体重増加	4 (1.2)	10 (2.8)
空腹	1 (0.3)	1 (0.3)
ウエスト周囲径増加	0	1 (0.3)
食物渇望	1 (0.3)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.11.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での体重増加関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-68 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 02-10-15-02～Table 02-10-15-06 に示した。

体重増加関連の有害事象の発現割合は 4.6%（37/812 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は体重増加及び食欲亢進が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

体重増加関連の重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は体重増加が 3 名にみられた。

表 2.7.4. 2-68　体重増加関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
体重増加関連の TEAE 全体	37 (4.6)
体重増加	28 (3.4)
食欲亢進	11 (1.4)
肥満	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.12 血中プロラクチン値増加関連

2.1.6.12.1 国内試験

2.1.6.12.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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. 2-69 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、プラセボ群で 0.6%（1/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.1%（2/184 名）であり、80～120 mg/日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であった。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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. 2-69 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（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
乳汁漏出症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
不規則月経	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
無月経	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.12.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）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. 2-70 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 3.4%（49/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はリビドー減退及び乳房痛が各 1 名にみられた。初回発現時期には明らかな傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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. 2-70　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（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	49 (3.4)
血中プロラクチン増加	13 (0.9)
リビドー減退	8 (0.5)
不規則月経	6 (0.4)
高プロラクチン血症	4 (0.3)
無月経	3 (0.2)
乳房圧痛	3 (0.2)
乳汁漏出症	3 (0.2)
勃起不全	3 (0.2)
血中プロラクチン異常	2 (0.1)
不正子宮出血	2 (0.1)
無オルガズム症	1 (<0.1)
乳房痛	1 (<0.1)
女性化乳房	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.12.2 海外試験

2.1.6.12.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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. 2-71 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 0.6%（1/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.2%（2/164 名）、80～120 mg/日群で 2.4%（4/167 名）であった。

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、重度の事象は無オルガズム症が 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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. 2-71　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（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.4)	6 (1.8)
リビドー減退	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
無オルガズム症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
乳房痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
乳汁漏出症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
勃起不全	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.12.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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. 2-72 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、プラセボ群で 1.8%（6/334 名）、ルラシドン群で 1.9%（7/360 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

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。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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. 2-72　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（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	6 (1.8)	7 (1.9)
リビドー減退	3 (0.9)	4 (1.1)
無月経	0	1 (0.3)
性機能不全	0	1 (0.3)
勃起不全	3 (0.9)	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.12.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）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. 2-73 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 02-11-15-02～Table 02-11-15-06 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 2.6%（21/812 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、重度の事象はリビドー減退及び高プロラクチン血症が各 1 名にみられた。初回発現時期には明らかな傾向は認められず、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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. 2-73　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（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
血中プロラクチン値増加関連の TEAE 全体	21 (2.6)
リビドー減退	5 (0.6)
無月経	4 (0.5)
血中プロラクチン増加	3 (0.4)
勃起不全	3 (0.4)
高プロラクチン血症	2 (0.2)
無オルガズム症	1 (0.1)
リビドー消失	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.13 精神障害関連

2.1.6.13.1 国内試験

2.1.6.13.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での精神障害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 02-12-11-02～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 6.4%（11/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 7.1%（13/184 名）、80～120 mg/日群で 10.1%（17/169 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ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、重度の事象は不眠症、疾患進行、躁病、落ち着きのなさ、自殺企図、激越及びパニック発作が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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は躁病及び自殺念慮が 20～60 mg/日群の各 1 名に、疾患進行、パニック発作及び自殺企図が 80～120 mg/日群の各 1 名にみられた。このうちパニック発作及び自殺企図は、治験薬との因果関係が否定されなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は疾患進行が 80～120 mg/日群の 3 名に、不眠症が 80～120 mg/日群の 1 名に、躁病及び自殺念慮が 20～60 mg/日群の各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-74　精神障害関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
精神障害関連の TEAE 全体	11 (6.4)	13 (7.1)	17 (10.1)	30 (8.5)
不眠症	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	13 (3.7)
疾患進行	3 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.8)	4 (1.1)
不安	0	3 (1.6)	0	3 (0.8)
躁病	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (0.8)
落ち着きのなさ	0	0	3 (1.8)	3 (0.8)
自殺念慮	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
激越	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アルコール乱用	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
軽躁	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
初期不眠症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
パニック発作	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
パニック障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
双極 1 型障害	1 (0.6)	0	0	0
精神運動制止遅滞	1 (0.6)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.13.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での精神障害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 02-12-12-02～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 20.1%（293/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は疾患進行が 11 名に、うつ病が 8 名に、不安が 6 名に、不眠症及び自殺企図が各 4 名に、パニック発作が 3 名に、躁病、自殺念慮、錯乱状態及び双極性障害が各 2 名に、易刺激性、初期不眠症、激越、リビドー減退、故意の自傷行為、抑うつ症状、双極 1 型障害、情動鈍麻、急性精神病、アルコール症、幻聴及び幻視が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間には明らかな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はうつ病、躁病、疾患進行、自殺企図、自殺念慮が多かった。投与中止に至った有害事象は疾患進行、躁病、自殺企図が多かった。

表 2.7.4. 2-75　精神障害関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
精神障害関連の TEAE 全体	293 (20.1)
不眠症	109 (7.5)
不安	58 (4.0)
疾患進行	28 (1.9)
うつ病	19 (1.3)
易刺激性	15 (1.0)
躁病	15 (1.0)
初期不眠症	11 (0.8)
自殺念慮	11 (0.8)
異常な夢	10 (0.7)
パニック発作	9 (0.6)
激越	8 (0.5)
リビドー減退	8 (0.5)
落ち着きのなさ	7 (0.5)
自殺企図	7 (0.5)
中期不眠症	5 (0.3)
歯ぎしり	4 (0.3)
錯乱状態	4 (0.3)
悪夢	4 (0.3)
故意の自傷行為	3 (0.2)
精神運動制止遅滞	3 (0.2)
睡眠障害	3 (0.2)
精神緩慢	3 (0.2)
抑うつ症状	3 (0.2)
双極性障害	3 (0.2)
無感情	2 (0.1)
双極 1 型障害	2 (0.1)
情動鈍麻	2 (0.1)
感情の貧困	2 (0.1)
幻覚	2 (0.1)
軽躁	2 (0.1)
緊張	2 (0.1)
早朝覚醒型不眠症	2 (0.1)
急性精神病	1 (<0.1)
アルコール症	1 (<0.1)
快感消失	1 (<0.1)
無オルガズム症	1 (<0.1)
抑うつ気分	1 (<0.1)
失見当識	1 (<0.1)
解離性健忘	1 (<0.1)

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
多幸気分	1 (<0.1)
幻聴	1 (<0.1)
幻視	1 (<0.1)
気力低下	1 (<0.1)
パニック障害	1 (<0.1)
妄想症	1 (<0.1)
早漏	1 (<0.1)
思考異常	1 (<0.1)
自傷念慮	1 (<0.1)
ディスフェミア	1 (<0.1)
精神病性障害	1 (<0.1)
自傷性皮膚症	1 (<0.1)
短時間睡眠	1 (<0.1)
離人感・現実感消失障害	1 (<0.1)
身体症状症	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.13.2 海外試験

2.1.6.13.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での精神障害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 02-12-13-02～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 16.2%（27/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 17.7%（29/164 名）、80～120 mg/日群で 19.2%（32/167 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ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、重度の事象は不安が 3 名に、パニック発作が 2 名に、不眠症、易刺激性、落ち着きのなさ、激越、うつ病、中期不眠症、無オルガズム症、情動障害及び恐怖が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～14 日目が多く、持続期間には明らかな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はうつ病が 20～60 mg/日群の 2 名に、パニック発作が 2 名（20～60 mg/日群 1 名、80～120 mg/日群 1 名）にみられた。このうちうつ病及びパニック発作の各 1 名（いずれも 20～60 mg/日群）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うつ病が 20～60 mg/日群の 2 名に、双極 1 型

障害が 80～120 mg/日群の 1 名に、躁病、言葉もれ及びパニック発作が 20～60 mg/日群の各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-76　精神障害関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
精神障害関連の TEAE 全体	27 (16.2)	29 (17.7)	32 (19.2)	61 (18.4)
不眠症	14 (8.4)	8 (4.9)	11 (6.6)	19 (5.7)
不安	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
易刺激性	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.8)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (3.0)	6 (1.8)
激越	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)
リビドー減退	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
異常な夢	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
うつ病	4 (2.4)	3 (1.8)	0	3 (0.9)
中期不眠症	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
軽躁	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
パニック発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
急性ストレス反応	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
無オルガズム症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
双極 1 型障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
情動障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
恐怖	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
初期不眠症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
言葉もれ	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
躁病	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
悪夢	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
せっかち	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.6)	0	0	0
緊張	1 (0.6)	0	0	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.13.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での精神障害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 02-12-14-02～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、プラセボ群で 20.1%（67/334 名）、ルラシドン群

で 22.5%（81/360 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

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、重度の事象は不眠症が 5 名に、うつ病及び自殺念慮が各 2 名に、落ち着きのなさ、希死念慮を有するうつ病、睡眠障害、緊張及び抑うつ症状が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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は自殺念慮及びうつ病が各 2 名に、希死念慮を有するうつ病及び疾患進行が各 1 名にみられた。このうちうつ病の 1 名、希死念慮を有するうつ病及び疾患進行は、治験薬との因果関係が否定されなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は疾患進行が 3 名に、自殺念慮が 2 名に、激越、軽躁、抑うつ気分、希死念慮を有するうつ病、緊張及び抑うつ症状が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-77　精神障害関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
精神障害関連の TEAE 全体	67 (20.1)	81 (22.5)
不眠症	28 (8.4)	29 (8.1)
落ち着きのなさ	3 (0.9)	13 (3.6)
不安	14 (4.2)	9 (2.5)
激越	4 (1.2)	6 (1.7)
うつ病	8 (2.4)	6 (1.7)
悪夢	1 (0.3)	5 (1.4)
リビドー減退	3 (0.9)	4 (1.1)
自殺念慮	1 (0.3)	4 (1.1)
疾患進行	0	4 (1.1)
易刺激性	3 (0.9)	3 (0.8)
異常な夢	3 (0.9)	2 (0.6)
怒り	0	1 (0.3)
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.3)
歯ぎしり	0	1 (0.3)
錯乱状態	0	1 (0.3)
抑うつ気分	2 (0.6)	1 (0.3)
希死念慮を有するうつ病	0	1 (0.3)
軽躁	2 (0.6)	1 (0.3)
初期不眠症	2 (0.6)	1 (0.3)
リビドー亢進	0	1 (0.3)
神経過敏	1 (0.3)	1 (0.3)
パニック発作	0	1 (0.3)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.3)
緊張	1 (0.3)	1 (0.3)
抑うつ症状	1 (0.3)	1 (0.3)

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
ディスフェミア	0	1 (0.3)
多幸気分	1 (0.3)	0
感情の平板化	1 (0.3)	0
幻聴	2 (0.6)	0
錯覚	1 (0.3)	0
言葉もれ	1 (0.3)	0
躁病	1 (0.3)	0
中期不眠症	2 (0.6)	0
パニック反応	1 (0.3)	0
恐怖症	1 (0.3)	0
夢遊症	1 (0.3)	0
精神病性障害	1 (0.3)	0

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.13.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での精神障害関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-78 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 02-12-15-02～Table 02-12-15-06 に示した。

精神障害関連の有害事象の発現割合は 20.3%（165/812 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はうつ病が 9 名に、不安が 6 名に、不眠症が 4 名に、易刺激性が 3 名に、希死念慮を有するうつ病が 2 名に、激越、リビドー減退、自殺念慮、躁病、広場恐怖症、アルコール症及び自殺既遂が各 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

精神障害関連の重篤な有害事象はうつ病、希死念慮を有するうつ病、躁病、自殺企図が多かった。投与中止に至った有害事象はうつ病、不安、躁病、不眠症、疾患進行が多かった。

表 2.7.4. 2-78　精神障害関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
精神障害関連の TEAE 全体	165 (20.3)
不眠症	50 (6.2)
不安	47 (5.8)
うつ病	37 (4.6)
易刺激性	12 (1.5)

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
落ち着きのなさ	12 (1.5)
激越	5 (0.6)
リビドー減退	5 (0.6)
自殺念慮	5 (0.6)
抑うつ気分	4 (0.5)
無感情	3 (0.4)
躁病	3 (0.4)
パニック発作	3 (0.4)
アルコール乱用	2 (0.2)
歯ぎしり	2 (0.2)
興味の減少	2 (0.2)
希死念慮を有するうつ病	2 (0.2)
軽躁	2 (0.2)
悪夢	2 (0.2)
睡眠障害	2 (0.2)
自殺企図	2 (0.2)
抑うつ症状	2 (0.2)
疾患進行	2 (0.2)
精神活動過多	2 (0.2)
異常な夢	1 (0.1)
攻撃性	1 (0.1)
広場恐怖症	1 (0.1)
アルコール症	1 (0.1)
無オルガズム症	1 (0.1)
注意欠陥多動性障害	1 (0.1)
双極 1 型障害	1 (0.1)
情動鈍麻	1 (0.1)
自殺既遂	1 (0.1)
錯乱状態	1 (0.1)
薬物乱用	1 (0.1)
多幸気分	1 (0.1)
自己否定気分	1 (0.1)
幻視	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.1)
リビドー亢進	1 (0.1)
リビドー消失	1 (0.1)
中期不眠症	1 (0.1)
気分変化	1 (0.1)
精神運動制止遅滞	1 (0.1)
緊張	1 (0.1)
精神緩慢	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)

Preferred Term (PT)	All LUR N=812

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.14 自殺関連

2.1.6.14.1 国内試験

2.1.6.14.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での自殺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 02-13-11-02～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 0.6%（1/172 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1.1%（2/184 名）、80～120 mg/日群で 1.2%（2/169 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 1 名にみられ、重度の事象は自殺企図が 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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 20～60 mg/日群の 1 名に、自殺企図が 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。このうち自殺企図は治験薬との因果関係が否定されなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は自殺念慮が 20～60 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-79　自殺関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
自殺関連の TEAE 全体	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.2)	4 (1.1)
自殺念慮	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.14.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での自殺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 02-13-12-02～Table 02-13-12-06 に示した。

自殺関連の有害事象の発現割合は 1.4%（21/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象は自殺企図が 4 名に、自殺念慮が 2 名に、故意の自傷行為が 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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企図が 6 名に、自殺念慮が 5 名に、故意の自傷行為が 1 名にみられた。このうち自殺企図（6 名のうち 1 名）、自殺念慮（5 名のうち 2 名）、故意の自傷行為は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は自殺企図が 5 名に、自殺念慮が 3 名にみられた。

表 2.7.4. 2-80　自殺関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
自殺関連の TEAE 全体	21 (1.4)
自殺念慮	11 (0.8)
自殺企図	7 (0.5)
故意の自傷行為	3 (0.2)
自傷念慮	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.14.2 海外試験

2.1.6.14.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）では自殺関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.14.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での自殺関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-81 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、プラセボ群で 0.3%（1/334 名）、ルラシドン群で 1.4%（5/360 名）であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度が 1 名、中等度が 1 名、重度が 3 名にみられ、重度の事象は自殺念慮が 2 名に、希死念慮を有するうつ病が 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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、希死念慮を有するう

つ病及び企図的過量投与が各 1 名にみられた。このうち希死念慮を有するうつ病は、治験薬との因果関係が否定されなかった。ルラシドン群では、投与中止に至った有害事象は自殺念慮が 2 名に、希死念慮を有するうつ病が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-81　自殺関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
自殺関連の TEAE 全体	1 (0.3)	5 (1.4)
自殺念慮	1 (0.3)	4 (1.1)
希死念慮を有するうつ病	0	1 (0.3)
企図的過量投与	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.14.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での自殺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 02-13-15-02～Table 02-13-15-06 に示した。

自殺関連の有害事象の発現割合は 1.2%（10/812 名）であった。

重症度別にみると軽度が 1 名、中等度が 5 名、重度が 4 名にみられ、重度の事象は希死念慮を有するうつ病が 2 名に、自殺念慮及び自殺既遂が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな傾向は認められなかった。

自殺関連の重篤な有害事象は希死念慮を有するうつ病及び自殺企図が各 2 名に、自殺既遂及び自殺念慮が各 1 名にみられた。このうち希死念慮を有するうつ病、自殺企図（2 名のうち 1 名）及び自殺念慮は、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自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、自殺念慮及び自殺企図が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-82 自殺関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
自殺関連の TEAE 全体	10 (1.2)
自殺念慮	5 (0.6)
希死念慮を有するうつ病	2 (0.2)
自殺企図	2 (0.2)
自殺既遂	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.15 敵意・攻撃性関連

2.1.6.15.1 国内試験

2.1.6.15.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-83 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 02-14-11-02～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 8.7%（15/172 名）、ルラシドン群合計で 21.2%（75/353 名）であり、用量群別にみると、20～60 mg/日群で 15.8%（29/184 名）、80～120 mg/日群で 27.2%（46/169 名）であった。ルラシドン群合計での発現割合はプラセボ群より高く、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高かった。

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、重度の事象はアカシジアが 2 名に、不眠症及びパニック発作が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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パニック発作が 80～120 mg/日群の 1 名にみられ、治験薬との因果関係が否定されなかった。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 4 名（20～60 mg/日群 1 名、80～120 mg/日群 3 名）に、不眠症が 80～120 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-83　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：国内短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=172	LUR 20-60 mg N=184	LUR 80-120 mg N=169	All LUR N=353
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	15 (8.7)	29 (15.8)	46 (27.2)	75 (21.2)
アカシジア	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	64 (18.1)
不眠症	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	13 (3.7)
不安	0	3 (1.6)	0	3 (0.8)
パニック発作	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J001
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.15.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-84 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 02-14-12-02～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 23.0%（335/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 9 名に、不安が 6 名に、不眠症が 4 名に、パニック発作が 3 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

敵意・攻撃性関連の重篤な有害事象はアカシジア、不安、不眠症及びパニック発作が各 1 名にみられた。このうちアカシジア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 13 名に、不安及び不眠症が各 3 名に、パニック発作が 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-84　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	335 (23.0)
アカシジア	212 (14.6)
不眠症	109 (7.5)
不安	58 (4.0)
パニック発作	9 (0.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.15.2 海外試験

2.1.6.15.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-85 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 02-14-13-02～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 11.4%（19/167 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 16.5%（27/164 名）、80～120 mg/日群で 18.0%（30/167 名）であった。ルラシドン群での発現割合は、低用量群より高用量群の方が高くなることはなく、プラセボ群と大きく変わらなかった。

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 名に、不安が 3 名に、パニック発作が 2 名に、不眠症が 1 名にみられた。初回発現時期は投与 1～7 日目が多く、持続期間は 1～7 日間が多かった。

ルラシドン群では、敵意・攻撃性関連の重篤な有害事象はパニック発作が 2 名（20～60 mg/日群 1 名、80～120 mg/日群 1 名）にみられた。このうち 20～60 mg/日群の 1 名にみられたパニック発作は、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アカシジアが 6 名（20～60 mg/日群 1 名、80～120 mg/日群 5 名）に、パニック発作が 20～60 mg/日群の 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-85　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：海外短期（単剤療法）

Preferred Term (PT)	Placebo N=167	LUR 20-60 mg N=164	LUR 80-120 mg N=167	All LUR N=331
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	19 (11.4)	27 (16.5)	30 (18.0)	57 (17.2)
アカシジア	4 (2.4)	14 (8.5)	18 (10.8)	32 (9.7)
不眠症	14 (8.4)	8 (4.9)	11 (6.6)	19 (5.7)
不安	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
パニック発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G236
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.15.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-86 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、プラセボ群で 15.3%（51/334 名）、ルラシドン群で 20.8%（75/360 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

ルラシドン群では、重症度別にみると軽度及び中等度が多く、重度の事象は不眠症が 5 名に、アカシジアが 4 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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みられなかった。

表 2.7.4. 2-86　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：海外短期（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	51 (15.3)	75 (20.8)
アカシジア	17 (5.1)	39 (10.8)
不眠症	28 (8.4)	29 (8.1)
不安	14 (4.2)	9 (2.5)
怒り	0	1 (0.3)
パニック発作	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.15.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）での敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4. 2-87 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 02-14-15-02～Table 02-14-15-06 に示した。

敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は 16.6%（135/812 名）であった。

重症度別にみると軽度又は中等度が多く、重度の事象はアカシジアが 10 名に、不安が 6 名に、不眠症が 4 名にみられた。初回発現時期は投与 1～12 週目が多く、持続期間は 29 日間以上が多かった。

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 7 名に、不安が 4 名に、不眠症が 2 名にみられた。

表 2.7.4. 2-87　敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況：海外長期（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
敵意・攻撃性関連の TEAE 全体	135 (16.6)
アカシジア	64 (7.9)
不眠症	50 (6.2)
不安	47 (5.8)
パニック発作	3 (0.4)
攻撃性	1 (0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.16 QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連

2.1.6.16.1 国内試験

2.1.6.16.1.1 国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）では QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.16.1.2 国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

国内長期（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）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. 2-88 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 02-15-12-02～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 0.7%（10/1457 名）であった。

重症度別にみると軽度が多く、中等度及び重度が各 2 名にみられ、重度の事象は痙攣発作及び失神が各 1 名にみられた。初回発現時期及び持続期間共に明らかな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 1 名にみられ、治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は心電図 QT 延長、意識消失及び痙攣発作が各 1 名にみられた。

表 2.7.4. 2-88 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（非盲検、6 ヵ月・1 年以上）

Preferred Term (PT)	All LUR N=1457
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	10 (0.7)
心電図ＱＴ延長	7 (0.5)
意識消失	1 (<0.1)
痙攣発作	1 (<0.1)
失神	1 (<0.1)

- n (%)
- Studies: BP-P3-J002, BP-P3-J296 (Open+DB)
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.16.2 海外試験

2.1.6.16.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）では QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は発現しなかった。

2.1.6.16.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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. 2-89 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 02-15-14-02～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 名にみられ、プラセボ群では発現しなかった。

ルラシドン群でみられた 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 延長であり、重症度は中等度であった。

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. 2-89 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（Li/VPA 併用療法）

Preferred Term (PT)	Placebo +Li/VPA N=334	LUR 20-120 mg +Li/VPA N=360
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	0	1 (0.3)
心電図Ｑ Ｔ延長	0	1 (0.3)

- n (%)
- Studies: BP-P3-G235, BP-P3-G292
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

2.1.6.16.2.3 海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）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. 2-90 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 02-15-15-02～Table 02-15-15-06 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 0.2%（2/812 名）であった。発現した事象は失神であり、重症度はいずれも中等度であった。

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　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（非盲検、6 ヵ月）

Preferred Term (PT)	All LUR N=812
QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の TEAE 全体	2 (0.2)
失神	2 (0.2)

- n (%)
- Studies: BP-P3E-G256
- Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
- Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
- Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days (within 14 days for the SAEs and Deaths) after treatment discontinuation.
- Subjects with multiple events coding to the same PT are counted once for that PT.

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

臨床検査値の顕著な異常の基準値の一覧を表 2.7.4. 3-1 に示した。

表 2.7.4. 3-1　臨床検査値の顕著な異常の基準値の一覧

項目	顕著な異常の基準値
血液学的検査	
White Blood Cells Count	<= 2.8 x 10^9/L >= 16 x 10^9/L
Hematocrit	Male: <= 0.37 Female: <= 0.32
Hemoglobin	Male: <= 115 g/L Female: <= 95 g/L
Platelet Count	<= 75 x 10^9/L >= 700 x 10^9/L
Neutrophils %	<= 0.15
Eosinophils %	>= 0.10
血液生化学的検査	
AST	>= 3 x ULN
ALT	>= 3 x ULN
ALP	>= 3 x ULN
Blood Urea Nitrogen	>= 10.7 mmol/L
Calcium	< 2.1 mmol/L > 3.0 mmol/L
Chloride	< 90 mmol/L > 115 mmol/L

項目	顕著な異常の基準値
Creatinine	>= 176.8 umol/L
Potassium	< 3 mmol/L > 5.5 mmol/L
Sodium	< 130 mmol/L > 150 mmol/L
Bilirubin	>= 35 umol/L
Albumin	< 50% LLN
Lactate Dehydrogenase	>= 3 x ULN
Creatine Kinase	>= 3 x ULN
Prolactin	>= 5 x ULN
C-Reactive Protein	>= 8 mg/L
血液生化学的検査（糖・脂質代謝系）	
Total Cholesterol	>= 7.77 mmol/L
LDL Cholesterol	>= 5.18 mmol/L
Triglycerides	>= 3.39 mmol/L
Glucose	< 2.5 mmol/L > 8.9 mmol/L
HbA1c	>= 0.075
尿検査	
RBC	> 25 hpf
WBC	> 25 hpf

3.1　血液学的検査

3.1.1　国内試験

3.1.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期(単剤療法)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。プラセボ群、ルラシドンの用量群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、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高くなることはなかった。

3.1.1.2　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 03-02-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-01-02 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。

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かった。

3.1.1.3　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 03-02-03 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。

3.1.2　海外試験

3.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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。

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、ルラシドンの用量群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、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高くなることはなかった。

3.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。プラセボ群でも同様であった。

ルラシドン群で 5%以上に発現した血液学的検査項目の顕著な異常値は、男性でのヘマトクリットの低値［5.7%（10/175 名）］であり、プラセボ群男性での発現割合［3.9%（6/155 名）］と同程度であった。

3.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の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。

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。

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かった。

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（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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。プラセボ群、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な高値は、ルラシドン20～60 mg/日群で1名に、80～120 mg/日群で2名に発現し、プラセボ群では発現しなかった。空腹時血糖の顕著な低値及びHbA1cの顕著な異常値（高値）は発現しなかった。

3.2.1.1.2 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 03-04-02に、顕著な異常値の発現割合をTable 03-03-02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 03-05-02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高値の発現割合は1.7%（12/686名）であった。空腹時血糖の顕著な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0.5%（4/811名）であった。

3.2.1.1.3 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 03-04-03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高値の発現割合は4.7%（9/193名）であった。空腹時血糖の顕著な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2.5%（5/198名）であった。

3.2.1.2 海外試験

3.2.1.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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。

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、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な高値は、プラセボ群で 2 名に発現し、ルラシドン群では発現しなかった。空腹時血糖の顕著な低値は、ルラシドン 20～60 mg/日群で 1 名に発現し、80～120 mg/日群及びプラセボ群では発現しなかった。HbA1c の顕著な異常値（高値）は 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群で各 1 名に発現し、プラセボ群では発現しなかった。

3.2.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。プラセボ群でも同様であった。

空腹時血糖の顕著な高値は、ルラシドン群で 1 名に発現し、プラセボ群では発現しなかった。空腹時血糖の顕著な低値及び HbA1c の顕著な異常値（高値）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 03-04-06 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。

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高値は 3 名に、空腹時血糖の顕著な低値は 1 名に発現した。HbA1c の顕著な異常値（高値）の発現割合は 0.8%（6/774 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（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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。プラセボ群、ルラシドンの用量群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 6.3%（20/320 名）、LDL コレステロールが 2.9%（9/313 名）、総コレステロールが 2.2%（7/320 名）、プラセボ群ではそれぞれ 5.1%（8/158 名）、0.6%（1/155 名）、1.9%（3/158 名）

と、発現割合は同程度であった。いずれの項目でもルラシドンの低用量群より高用量群の方が発現割合が高くなることはなかった。

3.2.2.1.2　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 03-04-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-02 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 10.4%（71/684 名）、LDL コレステロールが 4.3%（29/677 名）、総コレステロールが 3.4%（23/684 名）であった。

3.2.2.1.3　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 03-04-03 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 12.4%（24/193 名）、LDL コレステロールが 2.1%（4/192 名）、総コレステロールが 3.1%（6/193 名）であった。

3.2.2.2　海外試験

3.2.2.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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。

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、ルラシドンの用量群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 3.8%（10/262 名）、LDL コレステロールが 3.1%（8/262 名）、総コレステロールが 2.3%（6/262 名）、プラセボ群ではそれぞれ 2.3%（3/132 名）、4.5%（6/132 名）、1.5%（2/132 名）と、発現割合は同程度であった。いずれの項目でもルラシドンの低用量群より高用量群の方が発現割合が高くなることはなかった。

3.2.2.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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6.7%（20/298 名）、LDL コレステロールが 1.3%（4/297 名）、総コレステロールが 1.7%（5/298 名）、プラセボ群ではそれぞれ 5.8%（16/278 名）、2.9%（8/275 名）、1.4%（4/278 名）と、発現割合は同程度であった。

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 03-04-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-03-06 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 9.5%（71/750 名）、LDL コレステロールが 3.6%（27/749 名）、総コレステロールが 2.5%（19/750 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（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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。

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、ルラシドン群では増加し（変化量の中央値は 20～60 mg/日群で 80.00 pmol/L、80～120 mg/日群で 123.00 pmol/L、以下同様）、プラセボ群では変化がなかった（0.00 pmol/L）。増加の程度はルラシドンの低用量群よりも高用量群で大きくなった。男女別にみると、ルラシドン群では増加の程度は男性（20～60 mg/日群で 53.00 pmol/L、80～120 mg/日群で 117.00 pmol/L）より女性（それぞれ 119.00 pmol/L、150.50 pmol/L）で大きかった。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）は、20～60 mg/日群で女性 2 名に、80～120 mg/日群で女性 1 名に発現した。

3.2.3.1.2　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 03-04-02 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増加した（変化量の中央値 48.00 pmol/L、以下同様）。増加の程度は男性より女性で高かった（男性 39.00 pmol/L、女性 54.50 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 1.5%（12/814 名）、男性で 0.6%（2/348 名）、女性で 2.1%（10/466 名）であり、男性と女性で大きく変わらなかった。

3.2.3.1.3 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 03-04-03 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増加した（変化量の中央値 57.00 pmol/L、以下同様）。増加の程度は男性と女性で同程度であった（男性 62.00 pmol/L、女性 57.00 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）は、女性 2 名に発現した。

3.2.3.2 海外試験

3.2.3.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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、いずれの群でも増加し、変化量の中央値はプラセボ群で 13.00 pmol/L、20～60 mg/日群で 72.00 pmol/L、80～120 mg/日群で 152.00 pmol/L であった。増加の程度はルラシドン群の方がプラセボ群より大きく、ルラシドンの低用量群よりも高用量群で大きくなった。男女別にみると、ルラシドン群では増加の程度は男性（20～60 mg/日群で 52.00 pmol/L、80～120 mg/日群で 82.50 pmol/L）より女性（それぞれ 79.00 pmol/L、228.50 pmol/L）で大きかった。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）は、20～60 mg/日群で女性 1 名に発現した。

3.2.3.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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、ルラシドン群では増加し（変化量の中央値 117.00 pmol/L、以下同様）、プラセボ群では変化がなかった（0.00 pmol/L）。男女別にみると、ルラシドン群では増加の程度は男性より女性で大きかった（男性 99.50 pmol/L、女性 136.00 pmol/L）。

プロラクチンの顕著な異常値（高値）は、ルラシドン群及びプラセボ群共にみられなかった。

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 03-04-06 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増加した（変化量の中央値 55.00 pmol/L、以下同様）。増加の程度は男性より女性で高かった（男性 45.50 pmol/L、女性 74.00 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 0.9%（7/776 名）、男性

で 0.5%（2/368 名）、女性で 1.2%（5/408 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（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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。プラセボ群、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

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、ALT、カリウム及びクレアチンキナーゼの高値であった。顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群合計では ALT が 2.0%（7/351 名）、カリウムが 2.0%（7/351 名）、クレアチンキナーゼが 2.3%（8/351 名）、プラセボ群ではそれぞれ 1.2%（2/172 名）、3.5%（6/172 名）、0.6%（1/172 名）と、発現割合は同程度であった。いずれの項目でもルラシドンの低用量群より高用量群の方が発現割合が高くなることはなかった。

3.2.4.1.2　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 03-07-02 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-02 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、C 反応性蛋白（C-reactive protein、CRP）の高値［21.1%（86/407 名）］であった。

3.2.4.1.3　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 03-07-03 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。

3.2.4.2　海外試験

3.2.4.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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。

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、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

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、カルシウムの低値、クレアチンキナーゼ及び CRP の高値であった。顕著な異常値の発現割合は、ルラシドン群合計ではカルシウムの低値が 2.2%（7/322 名）、クレアチンキナーゼの高値が 3.7%（12/322 名）、CRP の高値が 18.3%（52/284 名）、プラセボ群ではそれぞれ 1.2%（2/161 名）、1.2%（2/161 名）、11.7%（17/145 名）と、発現割合は同程度であった。いずれの項目でもルラシドンの低用量群より高用量群の方が発現割合が高くなることはなかった。

3.2.4.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。プラセボ群でも同様であった。

ルラシドン群で 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及び CRP の高値であった。顕著な異常値（高値）の発現割合は、ルラシドン群ではクレアチンキナーゼが 2.3%（8/348 名）、CRP が 7.2%（23/321 名）、プラセボ群ではそれぞれ 4.1%（13/316 名）、8.3%（25/303 名）と、発現割合は同程度であった。

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 03-07-06 に、顕著な異常値の発現割合を Table 03-06-06 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、CRP の高値［17.8%（138/776 名）］であった。

3.3　尿検査

各試験グループでの投与前後の尿検査結果を Table 03-08-01～Table 03-08-06 に示した。い

ずれの試験グループ及び項目でも、ルラシドン群合計又はルラシドン群で、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、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

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（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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、いずれの項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）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、ルラシドンの用量群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、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高くなることはなかった。

4.1.1.2 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 04-02-02 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-02 に示した。

いずれの項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）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%以上に発現したバイタルサインの顕著な異常はなかった。

4.1.1.3 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 04-02-03 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-03 に示した。

いずれの項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）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（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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。

ルラシドン群合計では、いずれの項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）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、ルラシドンの用量群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、ルラシドンの低用量群より高用量群の方が高くなることはなかった。

4.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。

ルラシドン群では、いずれの項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）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。プラセボ群でも同様であった。

ルラシドン群で 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とプラセボ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 04-02-06 に、顕著な異常の発現割合を Table 04-01-06 に示した。

いずれの項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）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（単剤療法）

国内短期（単剤療法）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、プラセボ群で−0.29±1.49 kg、ルラシドン 20～60 mg/日群で 0.16±1.85 kg、80～120 mg/日群で 0.00±2.03 kg であり、いずれの群でも投与前後で大きく変わらなかった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、20～60 mg/日群で 1.1%（2/179 名）、80～120 mg/日群で 1.2%（2/166 名）であり、プラセボ群ではみられなかった。

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、20～60 mg/日群で 1.1%（2/179 名）、80～120 mg/日群で 0.6%（1/166 名）であり、プラセボ群ではみられなかった。

4.2.1.2 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 04-03-02 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は 0.95±4.78 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 13.8%（115/834 名）、7%以上減少した被験者の割合は 5.5%（46/834 名）であった。

4.2.1.3 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 04-03-03 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は 0.00±5.00 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 16.7%（33/198 名）、7%以上減少した被験者の割合は 12.6%（25/198 名）であった。

4.2.2 海外試験

4.2.2.1 海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）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、プラセボ群で−0.03±1.82 kg、ルラシドン 20～60 mg/日群で 0.56±1.92 kg、80～120 mg/日群で 0.02±2.09 kg であり、いずれの群でも投与前後で大きく変わらなかった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群で 0.7%（1/150 名）、20～60 mg/日群で 4.2%（6/143 名）、80～120 mg/日群で 0.7%（1/147 名）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 1.3%（2/150 名）、80～120 mg/日群で 1.4%（2/147 名）であり、20～60 mg/日群ではみられなかった。

4.2.2.2 海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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 0.16±1.69 kg、ルラシドン群で 0.11±2.21 kg であり、いずれの群でも投与前後で大きく変わらなかった。

投与終了時（LOCF）の体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の割合は、プラセボ群で 0.3%（1/307 名）、ルラシドン群で 3.1%（10/326 名）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 2.8%（9/326 名）であり、プラセボ群ではみられなかった。

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 04-03-06 に示した。

投与終了時（LOCF）の体重の変化量（平均値±SD）は 0.70±4.12 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 10.4%（83/799 名）、7%以上減少した被験者の割合は 4.5%（36/799 名）であった。

4.3　心電図

4.3.1　国内試験

4.3.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-01 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-01 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、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

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 1.2%（2/166 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 2.8%（5/178 名）、80～120 mg/日群で 3.6%（6/167 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 延長は、プラセボ群で 1 名、20～60 mg/日群で 2 名に発現し、80～120 mg/日群では発現しなかった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、プラセボ群で 4.2%（7/166 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 6.7%（12/178 名）、80～120 mg/日群で 3.6%（6/167 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 では、プラセボ群で 1.2%（2/166 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 4.5%（8/178 名）であり、80～120 mg/日群では発現しなかった。

4.3.1.2　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 04-04-02 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-02 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、4.0%（32/800 名）、QTcF 延長の割合は 0.4%（3/800 名）であった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は 11.6%（92/794 名）、QTcF が 30 msec 以上延長した割合は 5.2%（41/794 名）であった。

4.3.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内長期（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 04-04-03 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%（13/196 名）、QTcF 延長の割合は 2.0%（4/196 名）であった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は 17.3%（34/196 名）、QTcF が 30 msec 以上延長した割合は 5.6%（11/196 名）であった。

4.3.2　海外試験

4.3.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の QTcB 及び QTcF の投与前後の値及び変化量を Table 04-04-04 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-04 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、ルラシドンの用量群別でも同様であった。

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 2.7%（4/148 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 2.1%（3/143 名）、80～120 mg/日群で 2.7%（4/146 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 延長は、20～60 mg/日群で 2 名に発現し、プラセボ群及び 80～120 mg/日群では発現しなかった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、プラセボ群で 2.7%（4/148 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 5.6%（8/143 名）、80～120 mg/日群で 4.1%（6/146 名）であり、20～60 mg/日群でプラセボ群より高かったが、80～120 mg/日群ではプラセボ群と大きな違いはなかった。QTcF では、プラセボ群で 0.7%（1/148 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 3.5%（5/143 名）、80～120 mg/日群で 2.1%（3/146 名）であった。

4.3.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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 2.3%（7/304 名）、ルラシドン群で 2.2%（7/321 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。QTcF 延長は、プラセボ群で 1 名、ルラシドン群で 3 名に発現した。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は、プラセボ群で 3.6%（11/304 名）、ルラシドン群で 6.2%（20/321 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 では、プラセボ群で 2.6%（8/304 名）、ルラシドン群で 3.4%（11/321 名）であり、ルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。

4.3.2.3　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 04-04-06 に、QTc 延長の割合を Table 04-05-06 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 4.3%（33/775 名）、QTcF 延長の割合は 1.0%（8/775 名）であった。

投与前後で QTcB が 30 msec 以上延長した割合は 12.3%（95/775 名）、QTcF が 30 msec 以上延長した割合は 6.7%（52/775 名）であった。

4.4　薬原性錐体外路症状

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

4.4.1.1　国内試験

4.4.1.1.1　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-02 に示した。スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.1.2　海外試験

4.4.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-04 に示した。ルラシドン群、プラセボ群共に、スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。ルラシドン群、プラセボ群共に、スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.1.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の SAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-01-06 に示した。スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.2　Barnes Akathisia Scale（BAS）

4.4.2.1　国内試験

4.4.2.1.1　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-02 に示

した。スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.2.2　海外試験

4.4.2.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-04 に示した。ルラシドン群、プラセボ群共に、スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.2.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。ルラシドン群、プラセボ群共に、スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.2.2.3　海外長期（非盲検、6 ヵ月）

海外長期（非盲検、6 ヵ月）の BAS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-02-06 に示した。スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.3　Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）

4.4.3.1　国内試験

4.4.3.1.1　国内長期（非盲検、6 ヵ月）

国内長期（非盲検、6 ヵ月）の AIMS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-03-02 に示した。スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.3.2　海外試験

4.4.3.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）の AIMS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-03-04 に示した。ルラシドン群、プラセボ群共に、スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.3.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）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。ルラシドン群、プラセボ群共に、スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.3.2.3　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 05-03-06 に示した。スコアの平均値は投与前後でほぼ変わらなかった。

4.4.4　Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）

DIEPSS の合計スコア（概括重症度を除く）を集計に用いた。

4.4.4.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）の DIEPSS の投与前後のスコア及び変化量を Table 05-04-01 に、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、プラセボ群で 0.029±0.857、ルラシドン 20～60 mg/日群で 0.005±1.043、80～120 mg/日群で 0.414±1.533 であり、プラセボ群及び 20～60 mg/日群では投与前後で大きく変わらなかったが、80～120 mg/日群で悪化がみられた。

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 9.9%（17/171 名）、ルラシドン 20～60 mg/日群で 14.8%（27/182 名）、80～120 mg/日群で 26.0%（44/169 名）であり、20～60 mg/日群ではプラセボ群と大きく変わらなかったが、80～120 mg/日群ではプラセボ群より高かった。

4.4.4.2　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 05-04-02 に、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、0.125±1.333 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、15.2%（45/296 名）であった。

4.4.4.3　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 05-04-03 に、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、0.379±1.128 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、26.3%（52/198 名）であった。

4.5　その他安全性に関する項目

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

4.5.1.1　国内試験

4.5.1.1.1　国内短期（単剤療法）

国内短期（単剤療法）での C-SSRS の要約を Table 05-06-01 に示した。ルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられたものの用量群によらずプラセボ群と同様であった。

4.5.1.1.2　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 05-06-02 に示した。ルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられた。

4.5.1.1.3　国内長期（非盲検、1 年以上）

国内短期（非盲検、1 年以上）での C-SSRS の要約を Table 05-06-03 に示した。ルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられた。

4.5.1.2　海外試験

4.5.1.2.1　海外短期（単剤療法）

海外短期（単剤療法）での C-SSRS の要約を Table 05-06-04 に示した。ルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられたものの用量群によらずプラセボ群と同様であった。

4.5.1.2.2　海外短期（Li/VPA 併用療法）

海外短期（Li/VPA 併用療法）での C-SSRS の要約を Table 05-06-05 に示した。ルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられたもののプラセボ群と同様であった。

4.5.1.2.3　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 05-06-06 に示した。ルラシドン群で自殺念慮や自殺行動の傾向はみられた。なお投与後の自殺既遂は 1 名にあったが、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.3.2 項）。

4.5.2　躁転のリスク評価

国内短期（単剤療法）の BP-P3-J001 試験でのルラシドン群［20～60 mg/日群 3.3%（6/184 名）、80～120 mg/日群 1.2%（2/169 名）］の割合は低く、プラセボ［1.2%（2/172 名）］と同程度であった。海外短期（単剤療法）の BP-P3-G236 試験や、海外短期（Li/VPA 併用療法）の BP-P3-G235 試験及び BP-P3-G292 試験も同様、ルラシドン群の割合は低くプラセボ群と同程度であった。

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 2.7.4.2.1.2.4.1 項に示した。いずれの試験グループでも男女で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。事象ごとにみても、国内長期（非盲検、1 年以上）及び海外短期（単剤療法）で鼻咽頭炎又は悪心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 2.7.4.2.1.2.4.2 項に示した。いずれの試験グループでもほとんどの被験者が 65 歳未満であった。ルラシドン群の 65 歳以上の被験者が 10 名以上であった国内短期（単剤療法）、国内長期（非盲検、6 ヵ月）及び海外

長期（非盲検、6 ヵ月）では、有害事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で大きな違いはなかった。事象ごとにみても、国内長期（非盲検、6 ヵ月）及び海外長期（非盲検、6 ヵ月）でパーキンソニズムの発現割合が 65 歳以上で 65 歳未満より高かった以外に、年齢により発現割合が大きく異なる有害事象はなかった。また、65 歳以上の被験者のみに発現した有害事象はいずれも 1 名での発現であった。

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 名に発現した他は、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

双極 I 型障害患者を対象とした第 2 相/第 3 相試験では、試験の結果に影響を及ぼすと考えられる肝疾患を有する患者は対象から除外した。肝機能障害の有無によるルラシドンの安全性及び薬物動態への影響は HEP-G264 試験で検討した（2.7.6.17 項）。肝機能障害が軽度（Child-Pugh 分類で Class A）、中等度（同 Class B）及び重度（同 Class C）の被験者及び健康な被験者に 20 mg を単回投与したとき、有害事象は中等度肝機能障害被験者の 6 名中 2 名にのみ発現した。有害事象の内訳は回転性めまい及び下痢で、いずれも軽度で治験終了時までに回復した。回転性めまいは治験薬との因果関係が否定されなかった。有害事象以外ではプロラクチンや肝機能パラメータなどの臨床検査値で肝機能障害の有無による違いがみられたものの、いずれも肝機能障害の重症度に応じた変動であった。

5.1.4　腎機能障害

双極 I 型障害患者を対象とした第 2 相/第 3 相試験では、試験の結果に影響を及ぼすと考えられる腎疾患を有する患者は対象から除外した。腎機能障害の有無によるルラシドンの安全性及び薬物動態への影響は REN-G265 試験で検討した（2.7.6.18 項）。クレアチニンクリアランス（CLcr）を指標に軽度（CLcr 50 mL/min 以上、80 mL/min 以下）、中等度（CLcr 30 mL/min 以上、50 mL/min 未満）及び重度（CLcr 30 mL/min 未満）の被験者及び健康な被験者に 40 mg を単回経口投与したとき、有害事象は健康被験者の 9 名中 4 名、軽度腎機能障害被験者の 9 名中 1 名、中等度腎機能障害被験者の 9 名中 4 名に発現し、重度腎機能障

害被験者では発現しなかった。最も多く発現した有害事象は傾眠であり、健康被験者で 4 名、軽度腎機能障害被験者で 1 名、中等度腎機能障害被験者で 2 名に発現し、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定されなかった。頭痛は中等度腎機能障害被験者の 2 名に発現し、いずれも中等度で治験薬との因果関係は否定された。その他、中等度腎機能障害被験者では注意力障害、浮動性めまい及び頻尿が各 1 名に、健康被験者では頻尿が 1 名に発現した。注意力障害、浮動性めまい及び頻尿は、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定されなかった。有害事象以外の安全性評価項目では腎機能障害の有無にかかわらず臨床的に問題となる変動はみられなかった。

5.2　外因性要因

5.2.1　併用薬

国内で実施した第 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（2.7.4.2.1.2.4.4 項）。

抗精神病薬による前治療の有無で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。事象ごとにみても、国内長期（非盲検、1 年以上）で、傾眠の発現割合が前治療ありで前治療なしより高かった以外に、前治療の有無により発現割合が大きく異なる有害事象はなかった。

抗パーキンソン病薬による前治療ありの被験者が非常に少なかったことから、抗パーキンソン病薬による前治療の有無別の比較はできなかった。

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、2.7.6.27 項、2.7.6.29 項）。

ルラシドンは in vitro 試験で CYP3A4 阻害作用及び P 糖たん白質阻害座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、2.7.6.28 項）。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）。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明らかな影響は認められなかった（2.7.6.25 項）。

なお、双極性障害患者を対象とした薬物相互作用検討試験は実施していない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外で実施したルラシドンの双極性障害患者を対象とした臨床試験では、妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者を除外した。また、国内外を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある被験者を対象とした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 4 名で、このうち 2 名はルラシドンの投与を受けた被験者であった。2 名のうち 1 名は子宮外妊娠により自然流産した可能性が考えられた。別の 1 名は、羊水が早期破裂したため入院し、その 2 日後にオキシトシンにより分娩を誘発し妊娠 21 週で女児を出産したが、死産（心拍なし）であった。

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 / Country	Treatment (mg)	Duration of Treatment	Preferred Term / Reported Term
[redacted]	BP-P3-J001	F / 2[redacted] / A / Japan	Not randomized	-	妊娠 / Pregnancy
[redacted]	BP-P3-G236	F / 2[redacted] / W / USA	LUR 20 mg	12	妊娠 / Pregnancy
[redacted]	BP-P3-G236	F / 2[redacted] / W / USA	Placebo	-	妊娠 / Pregnancy
[redacted]	BP-P3-J296	F / 2[redacted] / W / USA	LUR 40-80mg	31	妊娠 / Pregnancy, 死産/ Stillborn delivery

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

5.5　過量投与

双極性障害を対象とした臨床試験ではルラシドンを最大 120 mg/日まで投与したときの安全性を評価した。治験期間中に 120 mg/日を超えるルラシドンの過量投与は、海外で 1 名に報告された。

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

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など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。

傾眠はほとんどの試験グループで 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（2.7.4.2.1.2.1 項）。

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示す。報告期間は 2017 年 10 月 28 日から 2018 年 10 月 27 日であり、ルラシドンの国際誕生日（2010 年 10 月 28 日）以降の累積データも一部含まれている。なお当該 PBRER は、報告期間中に得られたルラシドンの安全性及び有効性の情報について、これまでのベネフィットリスク評価に影響するものはなかったと結論している。

ルラシドンは 2010 年に米国で統合失調症の適応で承認された後、当該 PBRER のデータロックポイント（2018 年 10 月 27 日）時点で、13 ヵ国（又は地域）で成人の統合失調症の適応で承認されている（米国、カナダ、スイス、オーストラリア、EU 加盟国、台湾、ロシア、シンガポール、タイ、香港、ブラジル、ベネズエラ及びアラブ首長国連邦）。加えて 5 ヵ国（又は地域）で、成人の双極 I 型障害うつ症状に対しても承認されている（米国、カナダ、ロシア、ブラジル及び台湾）。

市販後の副作用発現状況として、報告期間中にルラシドンを投与されたのは約 28 万人で、副作用報告は 6595 件、そのうち 820 件が重篤報告であった。なお国際誕生日以降の累積では約 169 万人（約 49 万人・年）であり、副作用報告は 33626 件、そのうち 3673 件が重篤報告であった。当社の Core risk management plan（Core-RMP）に基づくルラシドンの安全性検討事項を表 2.7.4. 6-1 に示し、そのうち重要な特定されたリスクである錐体外路症状（アカシジア、ジストニア、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジアなど）、過敏症及び悪性症候群について報告期間中の副作用発現状況をまとめた。重要な特定されたリスクの評価に影響を与えるようなデータはなく、重要な潜在的リスクである自殺関連行動や痙攣発作、いずれの重要な不足情報についても、ルラシドンの使用上の注意の変更を要する新たな知見はなかった。

表 2.7.4. 6-1　安全性検討事項（Core-RMP に基づく）

重要な特定されたリスク	・錐体外路症状（アカシジア、ジストニア、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジアなど）： 6658 件*の副作用報告のうち 827 件が錐体外路症状関連の事象で、そのうち 66 件が重篤であった。事象ごとにみると、アカシジア（170 件）、落ち着きのなさ（90 件）、振戦（97 件）が多かった。
	・過敏症： 6658 件*の副作用報告のうち 183 件が過敏症関連の事象で、そのうち 49 件が重篤であった。事象ごとにみると、発疹（27 件）、そう痒症（25 件）、過敏症（15 件）が多かった。
	・悪性症候群： 6658 件*の副作用報告のうち 7 件が悪性症候群関連の事象ですべて重篤であった。
重要な潜在的リスク	・自殺関連行動：自殺、自殺念慮、自殺企図など ・痙攣発作
重要な不足情報	・妊娠中、授乳中、小児又は高齢者での使用 ・肝・腎障害患者又は心臓疾患を有する患者での使用 ・長期投与による使用

*: 件数は使用成績調査（63 件）も含む

なお、ルラシドンを過量投与した時の具体的な対処方法はないものの、過量投与例で錐体外路症状、昏睡、呼吸抑制、不整脈、低血圧等があらわれたという海外市販後報告はあるため、そのような場合は、患者の症状の程度に応じて、患者が回復するまで適切な観察や対症療法を行う必要がある。

7. 付録

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献
（統合失調症）

大日本住友製薬株式会社

参考文献

【2.7.2 で使用した参考文献】

1) Medical Review(s). Center For Drug Evaluation And Research. Application Number: 200603 Lurasidone. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000MedR. pdf 【5.4.64-S】

【2.7.3 で使用した参考文献】

1) Faries DE, Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Kinon BJ. Clinical and economic ramifications of switching antipsychotics in the treatment of schizophrenia. BMC Psychiatry. 2009; 9(54):1-9. 【5.4.52-S】
2) American Psychiatric Association. Schizophrenia and Other psychotic disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 273-315.【5.4.38-S】
3) 融 道男, 中根 允文, 小見山 実, 岡崎 祐士, 大久保 善朗訳. F2 統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害. In: ICD-10 精神および行動の障害－臨床記述と診断ガイドライン－新訂版. 東京: 医学書院; 2005. p. 95-118.【5.4.39-S】
4) 山田 寛, 増井 寛治, 菊池 弘次訳. 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 東京: 星和書店; 1991. 【5.4.40-S】
5) Note for guidance on the clinical investigation of medical products in the treatment of schizophrenia. CPMP/EWP/559/95. London: The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicines Evaluation Unit; 1998.【5.4.41-S】
6) Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep. 1962; 10: 799-812. 【5.4.42-S】
7) Guy W. Clinical Global Impressions (028-CGI). In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised, 1976. Rockville (MD): Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976. p. 217-22. 【5.4.43-S】
8) Williams JBW. 8. Mental health status, functioning, and disabilities measures. In: American Psychiatric Association. Handbook of Psychiatric Measures. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. p.93-115. 【5.4.44-S】
9) Dmitrienko A, Wiens BL, Tamhane AC, Wang X. Tree-structured gatekeeping tests in clinical trials with hierarchically ordered multiple objectives. Statist Med. 2007; 26: 2465-78. 【5.4.45-S】
10) Hommel G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. Biometrika. 1988; 75: 383-6. 【5.4.46-S】
11) Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia.

Psychiatr Q. 1994; 65(4): 299-322. 【5.4.53-S】

12) Janicak PG, Glick ID, Marder SR, Crandall DT, McQuade RD, Marcus RN, et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies. J Clin Psychiatry. 2009; 70(1): 25-35. 【5.4.54-S】
13) Alphs LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. Psychpharmacol Bull. 1989; 25:159-63. 【5.4.55-S】
14) Axelrod BN, Goldman RS, Alphs LD. Validation of the 16-item negative symptom assessment. J Psychiat Res. 1993; 27(3): 253-8. 【5.4.56-S】
15) Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979; 134: 382-9. 【5.4.57-S】
16) Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res. 1992; 6: 201-8. 【5.4.58-S】
17) Brooks R, with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996 Jul;37(1):53-72. 【5.4.59-S】
18) Anderson JP, Kaplan RM, Berry CC, Bush JW, Rumbaut RG. Interday reliability of function assessment for a health status measure: the Quality of Well-Being Scale. Medical Care. 1989; 27(11): 1076-84. 【5.4.60-S】
19) Kaplan RM, Sieber WJ, Ganiats TG. The Quality of Well-Being Scale: comparison of the interviewer-administered version with a self-administered questionnaire. Psychol Health. 1997; 12: 783-91. 【5.4.61-S】
20) Vernon MK, Revicki DA, Awad AG, Dirani R, Panish J, Canuso CM, et al. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients. Schizophr Res. 2010; 118:271-8. 【5.4.62-S】

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献
（双極性障害におけるうつ症状の改善）

大日本住友製薬株式会社

参考文献

1) Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9. 【5.4.39-B】
2) Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brendt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. Psychiatry Res. 1997;73(3):159-71. 【5.4.40-B】
3) Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. Int J Psychiatry Med. 1997;27(2):93-105. 【5.4.41-B】
4) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-35. 【5.4.42-B】
5) Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psycol. 1959;32:50-5. 【5.4.43-B】
6) Bech P, Tanghoj P, Andersen HF, Overo K. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. Psychopharmacology. 2002;163(1):20-5. 【5.4.30-B】
7) Bech P. Rating scales in depression: limitations and pitfalls. Dialogues Clin Neurosci. 2006;8(2):207-15. 【5.4.44-B】
8) 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号.
9) Riedel M, Moller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression - a validation of current practice. J Psychiatr Res. 2010;44(15):1063-8. 【5.4.45-B】
10) Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23(2):70-83. 【5.4.46-B】
11) 小山司, 樋口輝彦, 山脇成人, 神庭重信, 寺尾岳, 篠原敦子. Lamotrigine の双極 I 型障害に対する臨床評価 –気分エピソードの再発・再燃抑制を指標としたプラセボ対照二重盲検比較試験–. 臨床精神医学. 2011;40(3):369-83. 【5.4.47-B】
12) Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord. 2008;109(3):251-63. 【5.4.48-B】