30.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 30-4 に示した。

表 2.7.6. 30-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	LUR 投与量					全体
	10 mg N=4	20 mg N=4	40 mg N=4	60 mg N=5	80 mg N=4	N=21
年齢（歳）						
Mean ± SD	29.5 ± 4.20	30.3 ± 3.40	26.3 ± 6.02	26.2 ± 2.86	26.5 ± 6.56	27.7 ± 4.60
Range	25-34	27-35	21-34	22-30	19-32	19-35
身長 (cm)						
Mean ± SD	180.8 ± 8.22	170.8 ± 7.14	171.8 ± 5.44	177.4 ± 5.37	177.5 ± 9.40	175.7 ± 7.46
Range	170-190	161-178	166-179	168-181	166-189	161-190
体重 (kg)						
Mean ± SD	84.1 ± 13.08	68.3 ± 8.16	69.4 ± 8.90	72.6 ± 7.94	82.0 ± 13.43	75.2 ± 11.41
Range	73-103	64-81	62-81	63-81	63-95	62-103
BMI						
Mean ± SD	25.5 ± 2.08	23.5 ± 1.73	23.5 ± 2.38	23.2 ± 1.92	26.0 ± 2.00	24.3 ± 2.17
Range	23-28	22-25	22-27	20-25	23-27	20-28
人種 [n (%)]						
Asian	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
Black	4 (100.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	14 (66.7)
Caucasian	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	5 (23.8)

添付資料 5.3.4.1.01 Table 11-1 引用

30.3 有効性

30.3.1 線条体 D_2 受容体結合能と占有率

被殻、尾状核及び腹側線条体について D_2 受容体結合能及び占有率をそれぞれ表 2.7.6. 30-5、表 2.7.6. 30-6 及び表 2.7.6. 30-7 に示した。ルラシドン投与量の増加に伴う受容体占有率(%)の増加がみられたが、80 mg では 75.7%で、60 mg の 80.7%に比べてわずかに低かった。

各投与量の結果はすべての線条体領域間で類似していた。3 領域に対する、10、20、40、60 及び 80 mg の D_2 受容体の平均占有率は、それぞれ 41.3～43.3%、51.0～54.8%、63.1～67.5%、77.4～84.3%及び 72.9～78.9%であった。

表 2.7.6. 30-5　D_2 受容体結合能及び占有率－被殻（有効性解析対象集団）

	LUR 投与量				
	10 mg N=4	20 mg N=4	40 mg N=4	60 mg N=4	80 mg N=4
Baseline Binding Potential					
Mean	3.008	3.125	2.815	3.015	3.328
SD	0.3843	0.2664	0.3291	0.4861	0.2095
Range	2.58-3.38	2.88-3.44	2.38-3.07	2.47-3.43	3.02-3.49
Binding Potential Blocking at 1.5 hr					
Mean	1.760	1.510	0.934	0.557	0.825
SD	0.2997	0.4769	0.1073	0.3269	0.4629
Range	1.37-2.10	1.16-2.17	0.83-1.08	0.22-1.00	0.42-1.49
% Occupancy at 1.5 hr					
Mean	41.26	51.03	66.69	80.52	75.31
SD	9.106	18.064	3.230	14.404	12.977
Range	30.23-50.90	24.60-64.30	63.11-69.56	59.51-92.15	57.20-87.80

% occupancy = (binding potential blocking - baseline binding potential)／baseline binding potential × 100
添付資料 5.3.4.1.01 Table 11-2 引用

表 2.7.6. 30-6　D_2 受容体結合能及び占有率－尾状核（有効性解析対象集団）

	LUR 投与量				
	10 mg N=4	20 mg N=4	40 mg N=4	60 mg N=4	80 mg N=4
Baseline Binding Potential					
Mean	1.995	2.145	1.960	1.943	2.210
SD	0.2615	0.1741	0.2156	0.2899	0.1802
Range	1.74-2.24	2.02-2.40	1.70-2.17	1.63-2.32	2.00-2.44
Binding Potential Blocking at 1.5 hr					
Mean	1.128	0.990	0.632	0.304	0.479
SD	0.2517	0.3831	0.1077	0.2454	0.3507
Range	0.78-1.37	0.68-1.49	0.53-0.78	0.11-0.65	0.14-0.97
% Occupancy at 1.5 hr					
Mean	43.31	53.53	67.50	84.25	78.88
SD	12.173	19.164	6.058	13.300	13.839
Range	29.31-56.67	26.10-67.50	62.81-75.53	64.95-94.34	60.30-93.80

% occupancy = (binding potential blocking - baseline binding potential)／baseline binding potential × 100
添付資料 5.3.4.1.01 Table 11-3 引用

表 2.7.6. 30-7　D_2 受容体結合能及び占有率－腹側線条体（有効性解析対象集団）

	LUR 投与量				
	10 mg N=4	20 mg N=4	40 mg N=4	60 mg N=4	80 mg N=4
Baseline Binding Potential					
Mean	1.490	1.950	1.683	2.043	2.170
SD	0.6902	0.1930	0.2076	0.4255	0.3552
Range	0.66-2.32	1.80-2.23	1.51-1.98	1.56-2.42	1.70-2.53
Binding Potential Blocking at 1.5 hr					
Mean	0.893	0.875	0.619	0.452	0.571
SD	0.5149	0.3755	0.1927	0.2362	0.2581
Range	0.30-1.39	0.64-1.43	0.42-0.88	0.21-0.77	0.36-0.95
% Occupancy at 1.5 hr					
Mean	42.88	54.83	63.07	77.40	72.93
SD	13.980	20.086	11.532	13.459	12.857
Range	24.24-54.55	25.80-71.10	46.87-73.16	57.62-86.86	55.40-85.77

% occupancy = (binding potential blocking - baseline binding potential)／baseline binding potential × 100
添付資料 5.3.4.1.01 Table 11-4 引用

30.3.2　投与量、薬物濃度及び受容体結合能の関係

血清中ルラシドン及び ID-14283 の濃度推移をそれぞれ表 2.7.6. 30-8 及び表 2.7.6. 30-9 に示した。ルラシドンの C_{PET}［PET 検査中（治験薬投与後 1.5、2、2.5 及び 3 時間）の平均血清中濃度］は、60 mg までは徐々に増加したが、80 mg では 40 mg に相当するレベルまで大幅に減少した。10、20、40、60 及び 80 mg ではそれぞれ 3.36 ng/mL、9.30 ng/mL、18.00 ng/mL、34.16 ng/mL 及び 19.09 ng/mL であった。同様に AUC はそれぞれ 12.75 ng·hr/mL、21.18 ng·hr/mL、43.95 ng·hr/mL、83.88 ng·hr/mL 及び 48.53 ng·hr/mL であった。

ID-14283 の C_{PET} は、いずれの投与量でも非常に低く 1～8 ng/mL 程度であり、60 mg までは徐々に増加したが、80 mg では若干減少し、60 mg と 80 mg ではほぼ同程度であった。同様に 10、20、40、60 及び 80 mg の AUC は、それぞれ 3.48 ng·hr/mL、5.22 ng·hr/mL、11.86 ng·hr/mL、17.73 ng·hr/mL 及び 17.71 ng·hr/mL であった。

10、20 及び 40 mg について、血清中ルラシドン及び ID-14283 濃度は、被験者間のばらつきがあったものの投与量の増加に伴って増加した。

線条体の 3 領域（被殻、尾状核及び腹側線条体）での D_2 受容体占有率と血清中ルラシドン及び ID-14283 の濃度（C_{PET}）との関係をそれぞれ図 2.7.6. 30-2、図 2.7.6. 30-3 及び図 2.7.6. 30-4 に、D_2 受容体占有率と血清中ルラシドン及び ID-14283 濃度の AUC との関係をそれぞれ図 2.7.6. 30-5、図 2.7.6. 30-6 及び図 2.7.6. 30-7 に示した。D_2 受容体占有率は血清中ルラシドン及び主要代謝物 ID-14283 濃度と 10 mg から 60 mg まで相関した。D_2 受容体占有率と血清中濃度との関係は、被殻、尾状核、腹側線条体で同様であり、ルラシドンが D_2 受容体のみの拮抗剤でないことが示唆された。D_2 受容体占有率と C_{PET} との関係はルラシドンと ID-14283 で同様であったが、相関性は ID-14283 がルラシドンより良好であり、D_2 受容体占

有率と血清中ルラシドン濃度の関係に ID-14283 も寄与していることが示唆された。

表 2.7.6. 30-8　血清中ルラシドン濃度推移（有効性解析対象集団）

測定時間	LUR 投与量				
	10 mg N=4	20 mg N=4	40 mg N=4	60 mg N=4	80 mg N=4
投与前（0 時間）	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
投与後 0.5 時間	7.3 ± 4.64	1.3 ± 0.95	6.1 ± 7.06	8.0 ± 8.85	8.0 ± 6.96
投与後 1.0 時間	5.9 ± 2.06	8.1 ± 5.93	18.7 ± 10.60	36.5 ± 29.96	21.5 ± 18.43
投与後 1.5 時間	4.5 ± 1.38	11.5 ± 9.97	17.4 ± 3.58	42.7 ± 36.25	20.9 ± 16.61
投与後 2.0 時間	3.7 ± 0.76	9.0 ± 5.73	17.5 ± 6.26	36.2 ± 27.97	20.0 ± 13.24
投与後 2.5 時間	3.0 ± 0.35	8.1 ± 4.85	19.4 ± 4.77	30.8 ± 17.05	17.9 ± 8.78
投与後 3.0 時間	2.3 ± 0.17	8.6 ± 5.18	17.8 ± 6.16	26.9 ± 13.66	17.6 ± 4.07

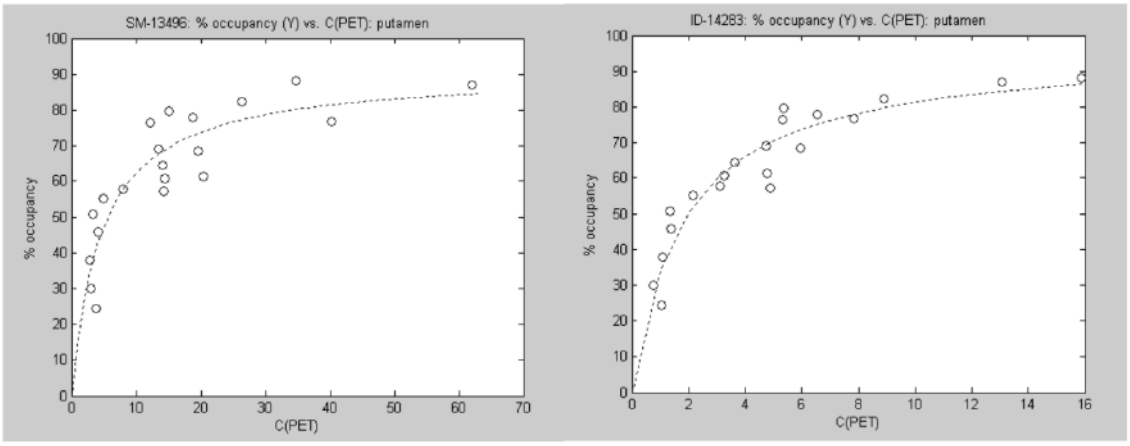
Mean ± SD (ng/mL)
添付資料 5.3.4.1.01 Table 11-5 引用

表 2.7.6. 30-9　血清中 ID-14283 濃度推移（有効性解析対象集団）

測定時間	LUR 投与量				
	10 mg N=4	20 mg N=4	40 mg N=4	60 mg N=4	80 mg N=4
投与前（0 時間）	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
投与後 0.5 時間	1.4 ± 1.27	0.2 ± 0.12	1.0 ± 1.06	0.9 ± 0.86	1.8 ± 1.72
投与後 1.0 時間	1.5 ± 0.60	1.4 ± 0.70	3.8 ± 2.61	5.4 ± 4.14	6.0 ± 6.04
投与後 1.5 時間	1.4 ± 0.49	2.5 ± 1.56	5.1 ± 1.68	8.6 ± 6.09	7.6 ± 6.68
投与後 2.0 時間	1.2 ± 0.34	2.5 ± 1.27	5.3 ± 1.21	8.6 ± 4.87	7.9 ± 5.91
投与後 2.5 時間	1.1 ± 0.22	2.5 ± 1.32	5.6 ± 0.85	8.2 ± 3.93	8.2 ± 5.28
投与後 3.0 時間	0.9 ± 0.09	2.6 ± 0.90	6.0 ± 0.39	7.5 ± 2.16	7.7 ± 3.59

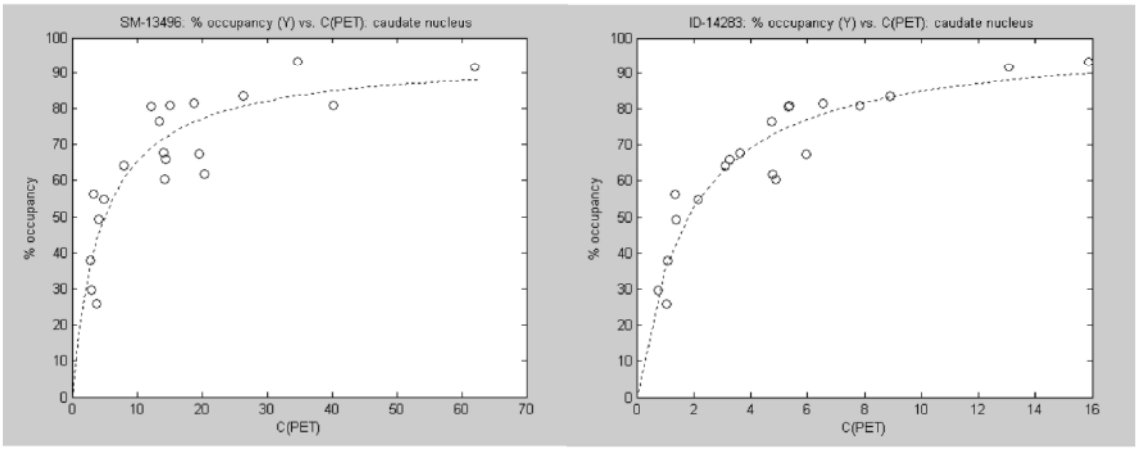
Mean ± SD (ng/mL)
添付資料 5.3.4.1.01 Table 11-6 引用

図 2.7.6. 30-2　D_2 受容体占有率（%）と平均血清中濃度［C_{PET}（ng/mL）、被殻］
（有効性解析対象集団）
左：ルラシドン、右：ID-14283



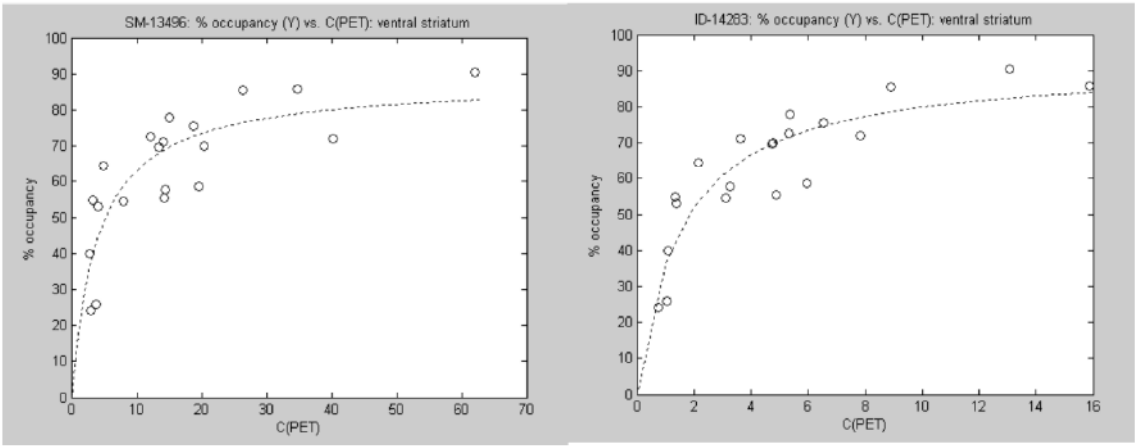
添付資料 5.3.4.1.01 Figure 11-2 引用

図 2.7.6. 30-3　D_2 受容体占有率（%）と平均血清中濃度［C_{PET}（ng/mL）、尾状核］
（有効性解析対象集団）
左：ルラシドン、右：ID-14283



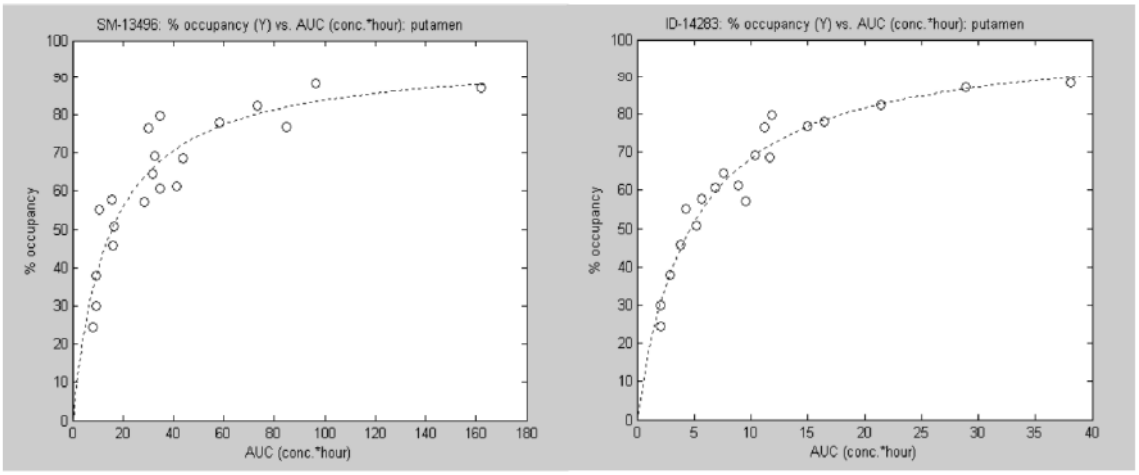
添付資料 5.3.4.1.01 Figure 11-3 引用

図 2.7.6. 30-4　D_2 受容体占有率（%）と平均血清中濃度［C_{PET}（ng/mL）、腹側線条体］
（有効性解析対象集団）
左：ルラシドン、右：ID-14283



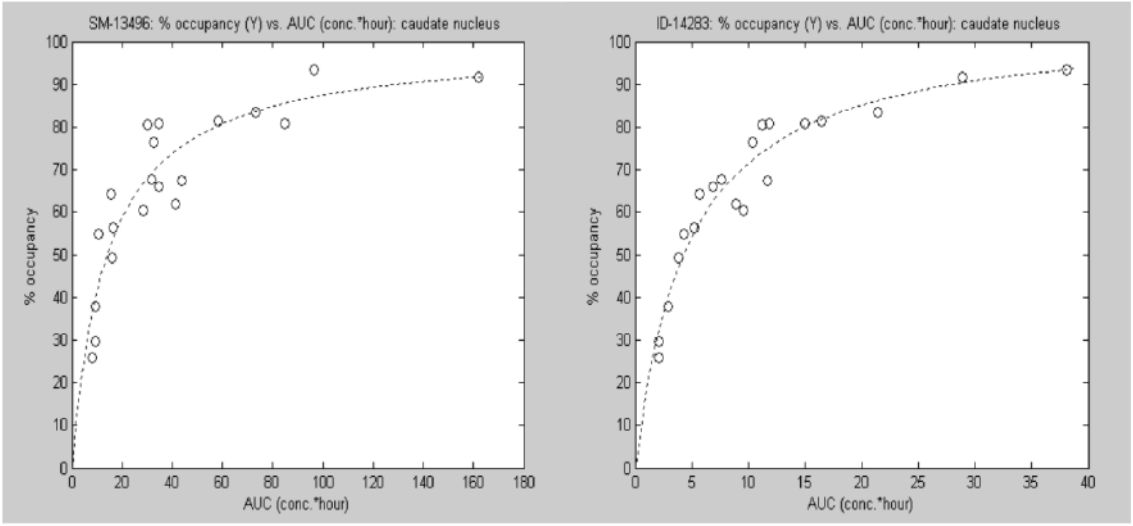
添付資料 5.3.4.1.01 Figure 11-4 引用

図 2.7.6. 30-5　D_2 受容体占有率（%）と平均血清中濃度（AUC、被殻）
（有効性解析対象集団）
左：ルラシドン、右：ID-14283



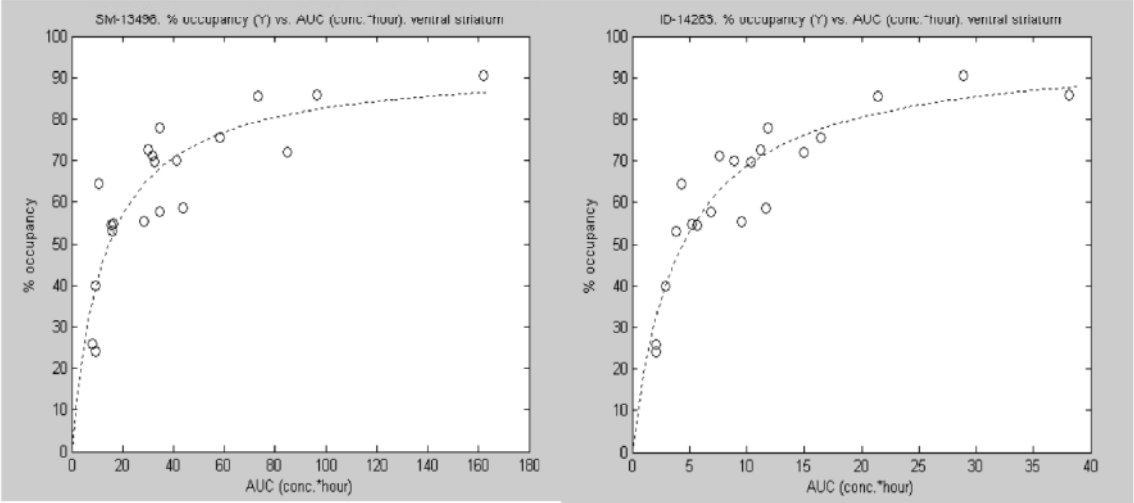
添付資料 5.3.4.1.01 Figure 11-5 引用

図 2.7.6. 30-6　D_2 受容体占有率（%）と平均血清中濃度（AUC、尾状核）
（有効性解析対象集団）
左：ルラシドン、右：ID-14283



添付資料 5.3.4.1.01 Figure 11-6 引用

図 2.7.6. 30-7　D_2 受容体占有率（%）と平均血清中濃度（AUC、腹側線条体）
（有効性解析対象集団）
左：ルラシドン、右：ID-14283



添付資料 5.3.4.1.01 Figure 11-7 引用

30.4　安全性

30.4.1　有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely）」「多分関連あり（probably）」「関連あるかもしれない（possibly）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」及び「多

分関連なし」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

治験薬を投与された 21 名の被験者すべてを安全性の解析対象とした。このうち 10、20、40 及び 80 mg が各 4 名に、60 mg が 5 名に投与された。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 30-10 に示した。有害事象はルラシドン 10、20 及び 40 mg では各 4 名中 2 名、60 mg では 5 名中 3 名並びに 80 mg では 4 名中 3 名に発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であり、治験責任医師により大部分の事象が治験薬との因果関係を否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。中止に至った有害事象は 60 mg でみられたアカシジアの 1 名であった。

表 2.7.6. 30-10　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 投与量				
	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
	N=4	N=4	N=4	N=5	N=4
有害事象	2	2	2	3	3
[件数]	[3]	[6]	[11]	[10]	[10]
副作用	2	2	2	3	3
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	1	0

添付資料 5.3.4.1.01 Table 5（section 14.3.1）、Table 7 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6.30-11 に示した。発現被験者数が多かった有害事象は、アカシジア 4 名、頭痛 4 名及び浮動性めまい 3 名であった。アカシジアは 60 mg で 3 名に、80 mg で 1 名に発現した。

各投与量の被験者数が少ないものの有害事象の発現被験者数は、80 mg 及び 60 mg は、それ以下の投与量と比較してやや多かった。

なお、60 mg の 1 名がアカシジアの発現により中止に至った。本有害事象は投与後 1.5 時間、PET 検査中に発現したが、検査による不安が中止に関係したかどうかは明らかではない。

他の中枢神経系の有害事象は、協調運動異常 NOS 1 件、歩行異常 2 件、落ち着きのなさ 2 件であった。これらの有害事象は 40、60 及び 80 mg でのみ発現した。また、歩行異常の 2 件（2 名に各 1 件）はいずれも 60 mg で発現しており、治験薬との因果関係はいずれも治験責任医師により「多分関連なし」と判定された。浮動性めまいは 3 名に発現したが、いずれかの投与量でのみ発現したものではなく、10、40 及び 80 mg で各 1 名発現した。傾眠

は 60 mg 及び 80 mg で各 1 名発現した。これらの有害事象はすべて発現後 1 日以内に回復した。

他の有害事象としては悪心 2 名（60 mg 及び 80 mg で各 1 名）、疲労 2 名（20 mg 及び 40 mg で各 1 名）がみられた。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度及び中等度であった。80 mg の 1 名で発現した背部痛及び頻尿のみが重度と判定され、治験薬との因果関係は「多分関連あり」であったが発現後 1 日以内で回復した。

表 2.7.6.30-11　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 投与量									
	10 mg N=4		20 mg N=4		40 mg N=4		60 mg N=5		80 mg N=4	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
胃腸障害	0	—	1	—	0	—	1	—	1	—
腹痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
全身障害および投与局所様態	0	—	1	—	1	—	2	—	0	—
疲労	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
歩行異常	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
臨床検査	0	—	0	—	1	—	0	—	0	—
血圧上昇	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	—	0	—	1	—	0	—	1	—
背部痛	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
神経系障害	2	—	0	—	1	—	3	—	2	—
アカシジア	0	0	0	0	0	0	3	3	1	1
協調運動異常 NOS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
浮動性めまい	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
頭痛	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
傾眠	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
精神障害	0	—	0	—	1	—	1	—	1	—
異常な夢	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1

表 2.7.6.30-11　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 投与量 10 mg N=4		20 mg N=4		40 mg N=4		60 mg N=5		80 mg N=4	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
腎および尿路障害	0	—	0	—	1	—	1	—	1	—
尿意切迫	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	—	1	—	1	—	0	—	0	—
鼻閉	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
血管障害	0	—	1	—	1	—	0	—	0	—
潮紅	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 6.0
添付資料 5.3.4.1.01 Table 12-1、Table 7（section 14.3）引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

30.4.2 安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与後プロラクチンの異常（基準範囲；1.61～18.77 ng/mL）が 4 名（10、20、60 及び 80 mg で各 1 名）にみられた。ベースラインからの変化はそれぞれ 8.89 ng/mL から 19.8 ng/mL（Day 7）、12.5 ng/mL から 24.3 ng/mL（Day 2）、5.42 ng/mL から 25.4 ng/mL（Day 2）及び 8.42 ng/mL から 29.2 ng/mL（Day 2）であった。60 mg 及び 80 mg のベースラインからの上昇はやや大きかったが、乳汁漏出症などの関連する臨床的症状は認められなかった。

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（血糖値）及び脂質代謝（トリグリセライド及び総コレステロール）に関連する項目を含め、臨床上重要な変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図を含め、特に変動はみられなかった。

30.5 まとめ

健康成人男性被験者を対象にルラシドン 10、20、40、60 及び 80 mg を単回経口投与した

ときの D_2 受容体占有率を検討した。合計 23 名が登録され、このうち 21 名（ルラシドン 10、20、40 及び 80 mg は各 4 名、60 mg は 5 名）に治験薬が投与され、20 名（各投与量で各 4 名）が有効性解析対象集団に採用された。安全性解析対象集団には、治験薬が投与された 21 名の被験者すべてが採用された。

- D_2 受容体の平均占有率は 60 mg までの投与量では、血清中ルラシドンの平均最高濃度とよく相関しており、最も低い血清中濃度の 10 mg で約 40%、最も高い血清中濃度の 60 mg で約 80%であった。80 mg の占有率（70～80%）は、60 mg と比較して低かった。
- C_{PET} と占有率の関連は被殻、尾状核及び腹側線条体でよく類似していた。
- ルラシドンの C_{PET} と占有率の関係に、活性代謝物 ID-14283 が寄与していることが示唆された。
- 10 mg から 80 mg の投与量で、ルラシドンは被殻、尾状核及び腹側線条体では D_2 受容体の約 30～90%を占有していた。60%又はそれ以上の D_2 受容体占有率は 20 mg 以上の投与量でみられ、60 mg 及びは 80 mg の投与量では 80%以上の D_2 受容体占有率が示された。
- ルラシドンの 10 mg から 80 mg の投与量では、忍容性は良好であった。

31. 海外 T-QT 試験（QT-G249）

評価資料 5.3.4.2.01

31.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- 臨床用量（120 mg/日）及び高用量（600 mg/日）のルラシドンが心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価する。

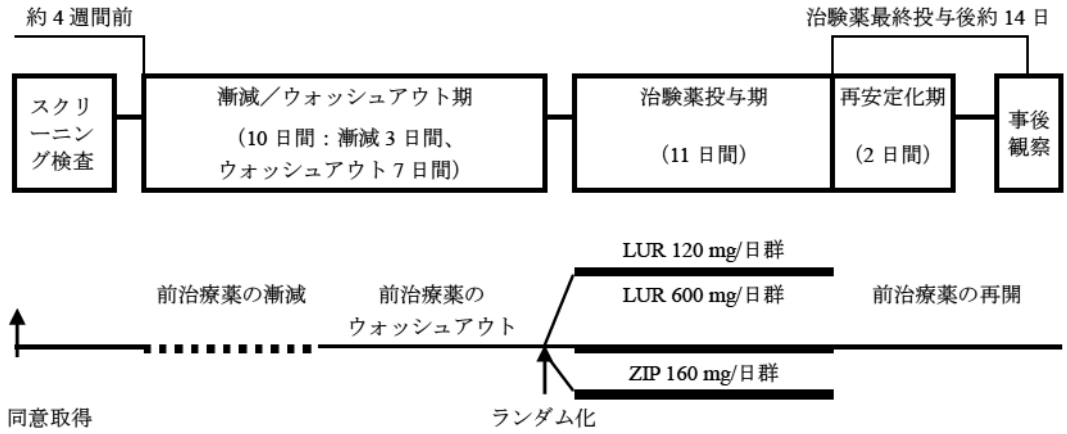
副次目的：

- ジプラシドンを陽性対照として用い、本治験での QTc 分析の感度を示す。

試験デザイン

二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、ランダム化、3 群並行群間比較

図 2.7.6. 31-1　治験のフローチャート



(1) スクリーニング検査

治験開始の約 4 週間前に実施した。

(2) 漸減／ウォッシュアウト期（10 日間：漸減 3 日間、ウォッシュアウト 7 日間）

前治療の抗精神病薬を 3 日間かけて漸減し、その後 7 日間はいずれの抗精神病薬も使用しなかった。なお、漸減期及びウォッシュアウト期は入院としたが、漸減期は治験責任医師の判断で通院も可能とした。

(3) 治験薬投与期（11 日間）

被験者をルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群、又はジプラシドン 160 mg/日群のいずれかにランダム化した。ルラシドン 120 mg/日群では、ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与した。ルラシドン 600 mg/日群では、ルラシドンを 1 日 1 回 11 日間漸増経口投与した（120 mg × 1 日、200 mg × 1 日、400 mg × 2 日間、520 mg × 2 日間、600 mg × 5 日間）。ジプラシドン 160 mg/日群では、ジプラシドンを 1 日 2 回 11 日間漸増経口投与した（40 mg/回 × 4 日間、80 mg/回 × 7 日間）。治験薬投与期間中は被験者を入院させた。

(4) 再安定化期（2 日間）

Day 11 の午前の治験薬投与後約 24 時間に、前治療の抗精神病薬を再開した。その後 24 時間は入院を継続した。

(5) 事後観察

治験薬最終投与後約 14 日に実施した。

［対照薬の設定根拠］

ICH E14 ガイダンス「The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs」に基づき、統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に対して、非定型抗精神病薬であるジプラシドンを陽性対照として用いることが最も倫理的であると判断した。ジプラシドンは、最高血中濃度到達時点（投与後約 6 時間）に、QTc 間隔を約 9～15 msec 延長させる。

対象

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者

【選択基準】

1) 臨床的面接にて、DSM-IV 診断基準で統合失調症（解体型、妄想型、鑑別不能型、残遺型又は統合失調感情障害など）と一次診断された者
2) 抗精神病薬の治療歴がある者
3) 治験期間中、前治療薬の抗精神病薬を使用しないことが可能であり、それに同意する者
4) スクリーニング検査前の 3 ヵ月間以上、精神病の重要な急性悪化がない者
5) 年齢が 18 歳から 55 歳まで、BMI が 18.5 から 35 までの男性又は女性
6) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング検査時に血清中 β-hCG 検査により妊娠していないことが確認され、漸減／ウォッシュアウト期及び治験薬投与期に尿中 β-hCG 検査により妊娠していないことが確認され、治験薬投与開始 2 週間前から治験薬最終投与後最低 14 日間までは節制及び適切な二重バリア避妊法（コンドームと殺精子剤、

ペッサリー又は子宮内避妊器具（IUD）との併用）を継続することに同意する者。ただし、本基準は閉経後又は子宮摘出術、両側卵管結紮術若しくは両側卵巣摘出術歴がある女性には適用しないこととした［閉経後とは、年齢：43 歳以上で、(1) 無月経状態が 1 年超かつ 3 年未満であり、FSH が（検査機関の基準で）閉経後のレベルに上昇している、又は、(2) 無月経状態が 3 年間以上である状態と定義した。子宮摘出術又は卵管結紮術の記録を入手することとした］。

7) 既往歴、診察所見及び臨床検査の結果、良好な健康状態にあると判断された者
8) 安静時の血圧が正常範囲内（収縮期血圧 90 mmHg 以上 160 mmHg 以下、拡張期血圧 50 mmHg 以上 90 mmHg 以下）であり、安静時の脈拍数が正常範囲内（50 bpm 以上 100 bpm 以下）にある者
9) 治験の手順（入院及び来院の必要など）を理解し、本治験への参加に文書により同意する者
10) 治験期間中及び事後観察期間中に過度のアルコールを摂取せず、実施医療機関への入院期間の前後 24 時間は一切のアルコールを摂取しないことに同意する者
11) 治験期間中及び事後観察期間中に激しい運動（激しい又は不慣れなウェイトリフティング、ランニング、サイクリングなど）をしないことに同意する者
12) 喫煙者又は他のニコチン含有製品の使用者の場合、治験担当医師が規定した以下のような制限に同意する者：「Day 0（ベースライン）及び Day 11 の初回から最終の心電図サンプリング前の 1 時間は禁煙する。」、「その他の重要な検査のない治験日には喫煙を許可する。」
13) スクリーニング検査時及び漸減／ウォッシュアウト期に、指定薬物乱用の検査結果が陰性であった者
14) スクリーニング検査時に、肝炎（B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎抗体など）及び HIV 抗体が陰性の者。陽性の場合、肝機能検査や相補的 RNA 検査を実施することとした。適格性について、治験担当医師と治験依頼者の間で症例ごとに検討した。
15) スクリーニング検査時の 12 誘導心電図検査に臨床的に重要な異常のない者。スクリーニング検査時に心電図異常がみられた被験者を組み入れる場合は、組み入れ前に、本治験では臨床的に重要な異常ではないことを治験担当医師と治験依頼者の両者が合意しなければならないこととした。
16) 少なくとも治験薬投与開始 2 週間前から実施医療機関への入院期間を通して治験薬最終投与後 24 時間までは、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、アップルジュースを摂取しないことに同意する者
17) 過去の治験でルラシドンを服用した患者が、組み入れ被験者の 20%未満であること

【除外基準】

1) 法的に同意可能な年齢に達していない者、精神的若しくは法的に同意能力のない者、又は治験実施時点で重要な感情的問題を抱えている者

2) 臨床的に重要な代謝系疾患、肝疾患、内分泌系疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、泌尿器系疾患、器質性疾患、てんかんなどの神経系疾患、心血管系疾患［冠動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋症、及び弁膜性心疾患（特に狭窄）など］、又はコントロールされていない高血圧（収縮期/拡張期血圧が 150/90 mmHg を超える）、起立性低血圧、糖尿病、腎疾患、浮腫、若しくは腫瘍性疾患（メラノーマ以外の皮膚癌若しくは子宮頸部上皮内癌を除く）の既往がある者（既往歴又は診察に基づく）
3) 胃腸疾患又は胃腸の機能的異常（乳糖不耐性、過敏性腸症候群、又は 4 週間以内の良性の腸炎など）の既往がある者
4) 慢性及び／又は活動性の肝疾患（血清中トランスアミナーゼの増加、肝炎、胆道疾患など）、又は消化管手術歴（虫垂切除及び／又は胆嚢切除を除く）のある者。
B 型又は C 型肝炎の既往がある者は除外することとした。自己限定性の A 型肝炎の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に消失したことが記録された者は、組み入れ可とした。一過性のトランスアミナーゼ増加の既往がある者で、組み入れの 6 ヵ月以上前に完全に消失したことが記録された者も、組み入れ可とした。
5) 臨床的に重要な過敏症、又は食物若しくは薬物（ジプラシドンなど）アレルギーの既往がある者（ただし、治験担当医師及び治験依頼者が許可した場合を除く）
6) 低カリウム血症又は低マグネシウム血症の既往がある者
7) 被験者の安全性を制限する、又は治験の結果に影響を与える可能性があると治験担当医師が判断した、他の急性又は慢性の内科疾患又は精神疾患（自殺企図又は自殺念慮の既往など）がある者
8) 洞不全症候群、著明な房室ブロック（1 度、2 度又は 3 度）、心筋梗塞、New York Heart Association のクラス II～IV の心不全、心筋症、肺うっ血、不整脈、QT 間隔延長又は先天性 QT 延長症候群の既往がある者
9) スクリーニング検査時の 12 誘導心電図で、PR 間隔が ＞240 msec、QRS 間隔が ＞120 msec、QTc 間隔が ＞450 msec、又は重要な心電図の形態変化（非特異的 T 波変化を除く）がみられた者
10) 血清中クレアチニンが ＞1.5 mg/dL、又は実測／推定（Cockcroft-Gault の式に基づく）クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上の者。あらかじめ治験依頼者が認めた場合、実測／推定クレアチニンクリアランスが 80 mL/min の 10%以内の者は組み入れ可とした。Cockcroft-Gault の式；男性：（140 － 年齢） × 体重(kg)／［血清クレアチニン(mg/dL) × 72］；女性：｛(140 － 年齢） × 体重(kg)／［血清クレアチニン(mg/dL) × 72］｝ × 0.85
11) スクリーニング検査時のプロラクチンが 200 ng/mL 以上の者
12) スクリーニング検査時の診察又は臨床検査で臨床的に重要な異常がみられた者（すべての検査は治験薬投与の 4 週間前に実施することとした）
13) 違法薬剤（マリファナなど）を使用している（娯楽的な使用など）若しくは最近使用したことがある者、又は薬物／アルコールの依存症（過去 1 年以内）若しくは乱用（過

去 3 ヵ月以内）の既往がある者

14) 本治験実施時点で常習的かつ多量にカフェイン含有飲料（レギュラーコーヒー1 日 4 杯相当以上）を摂取している者。過去 12 週間以内に外科的手術を受けた者、又はスクリーニング検査前の 4 週間以内に 1 unit の血液を供与した若しくは他の臨床試験に参加した者。
15) 実施医療機関のスタッフにより、末梢静脈の確保が難しいと判断された者
16) 組み入れ前 1 ヵ月以内に以下の併用薬を使用している者 : 副腎皮質ステロイド、アナボリックステロイド、三環系抗うつ薬、ハロペリドール、リチウム又は精神病治療に用いる抗痙攣剤（ただし、治験担当医師及び治験依頼者が許可した場合を除く）
17) 最近、ジプラシドンを 4 週間以上使用した者
18) 神経遮断薬のデポ剤を使用した者(組み入れ前に最終投与から 2 サイクル以上経過している者を除く）
19) 被験者は、少なくとも治験薬投与開始 2 週間前から治験期間を通して、セントジョーンズワート若しくはこれを含有する製品、及び／又は他のハーブ系、オーガニック、ホメオパシー、ダイエット、栄養補助食品など（1 日 1 回服用のビタミン剤を除く）を摂取しないことに同意しなければならない

上述の選択及び除外基準の目的は、本治験の組み入れに適格な被験者を選択することであった。被験者がこれらの基準の 1 条件以上を逸脱した場合でも、その逸脱が本治験では臨床的に重要ではないと治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターの両者が合意した場合には本被験者の組み入れを可とした。

目標被験者数

合計 60 名（1 群 20 名）

［目標被験者数の設定根拠］

各評価時点 5 回繰り返し測定にて実施した過去の試験結果から、QTc 間隔のベースラインからの変化の被験者間標準偏差を 10.23 msec と推定した。

主要仮説

- 治験を完了する被験者を（3 群並行群間比較デザインで）各投与群 20 名、α=0.05（片側検定)、真の被験者間標準偏差を 10.23 msec とし、評価時点間の相関がない（ρ=0）と仮定したとき、すべての評価時点（投与後 1、2、4、6 及び 8 時間）でルラシドン群の QTc 間隔の真の平均変化量の 90%信頼区間が完全に 10 msec を下回る確率は、真の変化が 0 であるとすると、0.97 であった。

副次仮説

- ジプラシドン投与による QTc 間隔のベースラインからの真の増加量を 12 msec と仮定し、治験を完了する被験者を各投与群 20 名、α=0.05（片側検定)、QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の被験者間標準偏差を 10.23 msec としたとき、各評価時点

でジプラシドン群の QTc 間隔の真の平均変化量の 90%信頼区間が 0 msec を上回る確率は、0.99 であった。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：

1 錠中にルラシドン 40 mg を含有するフィルムコート錠

ルラシドンプラセボ錠：

ルラシドン 40 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

GEODON（ジプラシドン）40 mg カプセル：

1 カプセル中にジプラシドン 40 mg を含有するカプセル

GEODON（ジプラシドン）80 mg カプセル：

1 カプセル中にジプラシドン 80 mg を含有するカプセル

GEODON（ジプラシドン）40 mg プラセボカプセル：

GEODON（ジプラシドン）40 mg カプセルと識別不能なカプセル

GEODON（ジプラシドン）80 mg プラセボカプセル：

GEODON（ジプラシドン）80 mg カプセルと識別不能なカプセル

用法・用量

- ルラシドン 120 mg/日群：ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与
- ルラシドン 600 mg/日群：ルラシドンを 1 日 1 回 11 日間漸増経口投与（ルラシドン 120 mg × 1 日、200 mg × 1 日、400 mg × 2 日間、520 mg × 2 日間、600 mg × 5 日間）
- ジプラシドン 160 mg/日群：ジプラシドンを 1 日 2 回 11 日間漸増経口投与（ジプラシドン 40 mg/回 × 4 日間、80 mg/回 × 7 日間）

ルラシドン又はジプラシドンに対応するプラセボを用いて、ダブルダミー法により経口投与した。

午前のルラシドン及びジプラシドンの投与は、高脂肪食の朝食を摂取後に 240 mL の水と共に投与した。午後のジプラシドンの投与も、240 mL の水と共に投与した。

［投与量の設定根拠］

ICH E14 ガイダンスに基づき、本治験では臨床用量及び高用量のルラシドンを投与した。臨床用量は、予定最高臨床用量に基づいて 120 mg/日とした。高用量は、600 mg/日とした（6 日間にわたって漸増し、更に 600 mg/日で 5 日間投与してほぼ定常状態に達するようにした）。

［投与期間の設定根拠］

本治験のデザインは、ICH ガイダンスでのクロスオーバー試験と並行群間比較試験の利点の考察に基づいて決定した。ルラシドンの終末相の半減期が約 25～35 時間であり、定常状態に達するまでに 6 日間以上を要することから、クロスオーバー試験ではなく、反復投与、

並行群間比較試験で行うことした。

併用治療

(1) 併用禁止

組み入れ前 1 ヵ月以内は、副腎皮質ステロイド、アナボリックステロイド、三環系抗うつ薬、ハロペリドール、リチウム又は精神病治療に用いる抗痙攣剤の使用を禁止した。

神経遮断薬のデポ剤は、組み入れの 2 サイクル以上前から中止することとした。少なくとも治験薬投与開始 2 週間前から治験期間を通して、セントジョーンズワート若しくはこれを含有する製品、及び／又は他のハーブ系、オーガニック、ホメオパシー、ダイエット、栄養補助食品など（1 日 1 回服用のマルチビタミン剤を除く）の摂取を禁止した。前治療の抗精神病薬は、漸減／ウォッシュアウト期に 3 日間かけて漸減し、その後、Day 11 の午前の治験薬投与後約 24 時間に前治療の抗精神病薬を再開するまで、抗精神病薬の使用を禁止した。

(2) 併用制限

Day 0（ベースライン）の前日の夕方から午前の治験薬投与後 8 時間までの間、及び Day 11 の前日の夕方から午前の治験薬投与後 8 時間までの間は、併用薬の使用を禁止した。その他の期間には、以下の薬剤の使用を可とした。

ゾルピデム酒石酸塩（AMBIEN™）5 mg、10 mg、エスゾピクロン（LUNESTA™）1～3 mg、又はエスタゾラム（PROSOM™）1～2 mg は、不眠症に対して慎重な処方を可とした。ロラゼパム（ATIVAN™）は、不安に対して添付文書に従った慎重な処方を可とした。錐体外路症状に対する治療では、必要に応じ、ベンズトロピン（COGENTIN™）又はトリヘキシフェニジル（ARTANE™）の添付文書に従った使用を可とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 薬物動態

- 血清中薬物濃度（ルラシドン）
  Day 2～11：トラフ濃度
  Day 11：投与後 1、2、3、4、6、8 及び 24 時間

(2) 薬力学

- 心電図の間隔：12 誘導ホルター心電図を測定し、心電図の間隔（心拍数、PR、RR、QRS、QT）の算出、形態異常を示す心電図所見の検出及び 5 回（最大）繰り返し測定した各心電図データの全体の解釈を中央検査機関にて実施した。
- QTc 間隔：Fridericia 補正法、Bazett 補正法、被験者ごとの補正法、母集団値に基づく補正法、モデルに基づく補正法を用いて、QT 間隔を心拍数で補正した。
- 心臓異常所見：ベースライン（Day 0）ではみられず、Day 11 で新たに発現した心臓

異常所見について、中央検査機関で定義した用語で集計し、形態異常、調律異常及び伝導異常に大きく分類した。

(3) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現期間、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬／治験手順との関連性を評価した。
- 臨床検査、バイタルサイン：記述統計量を算出した。
- 体重：被験者ごとの一覧を示した。
- 12 誘導心電図：心電図を治験担当医師が評価し、治験薬投与継続の可否判断への影響を判定した。

表 2.7.6. 31-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査 a)	漸減／ウォッシュアウト期				治験薬投与期										再安定化期		事後観察 a)
		Day -10 b)	Day -7 b)	Day -1	Day 0 (ベースライン)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	
同意取得	X																	
既往歴／組み入れ基準	X	X																
診察 c)	X	X																X
HIV 検査、B 型及び C 型肝炎検査	X																	
尿中薬物検査	X	X																
血清中 β-hCG 妊娠検査 d)	X																	X
尿中 β-hCG 妊娠検査 d)		X				X												
入院		X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X e)	
バイタルサイン f)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X m)	X	X
治験薬投与（1 日 2 回）						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
12 誘導心電図（安全性）	X				X g)	X g), h)	X g), h)	X g)	X g)	X g)	X g)	X g)	X g)	X g)	X g)	X g)	X g)		X
心電図評価時点					X i)											X i)			
同意取得（遺伝子検査）					X														
遺伝子検査用採血					X														
薬物動態評価用採血							X j)	X j)	X j)	X j)	X j)	X j)	X j)	X j)	X j)	X j), k)	X k), m)		
臨床検査（安全性） l)	X				X												X	X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a) スクリーニング検査は治験開始の約 4 週間前に実施した。事後観察は治験薬最終投与後約 14 日に実施した。事後観察を治験薬最終投与後 14 日よりも前に実施した場合は、治験薬最終投与後 14 日以内の有害事象発現の有無を確認するために、再来院又は電話での追跡調査を実施した。

b) 治験参加前に使用中の抗精神病薬は、入院中に 3 日間かけて漸減した。その後、すべての被験者に抗精神病薬を 7 日間使用させなかった（ウォッシュアウト期）（漸減期は治験担当医師の判断で、入院又は通院のいずれで実施しても良いこととした）。

c) 身長は、スクリーニング検査時のみ測定した。体重は、スクリーニング検査時、漸減／ウォッシュアウト期及び事後観察時に測定した。
d) 妊娠可能な女性のみ。治験薬投与前に陰性であることを確認した。
e) 被験者は、すべての治験手順完了後に退院した。
f) 臥位血圧、脈拍数、呼吸数及び口腔体温は、スクリーニング検査時及び事後観察時に測定した。血圧及び脈拍数は、漸減／ウォッシュアウト期、治験薬投与期及び再安定化期に 1 日 1 回測定した。
g) 安全性評価用の 12 誘導心電図は、Day 0（ベースライン）の 0 時点以前、Day 1～11 の午前の治験薬投与前、及び Day 12 の 0 時点以前に、治験担当医師が実施・評価した。
h) 安全性評価用の 12 誘導心電図は、Day 1 及び Day 2 の午前の治験薬投与後 1.5 及び 6 時間に、治験担当医師が実施・評価した。
i) 12 誘導心電図の検査結果は、Covance Cardiac Safety Services laboratory にて、ベースライン（Day 0）の治験薬投与前、0 時点から 1、2、4、6 及び 8 時間後、Day 11 の午前の治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、6 及び 8 時間に抽出した。覚醒状態で臥位にて実施し、各心電図評価時点の 10 分前から 5 分後までの間の摂飲を禁止した。その後、eResearch Technology にて、ベースライン（Day 0）から 1、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間後及び Day 11 の午前の治験薬投与後 1、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間に再抽出した。
j) Day 2～11 の午前の治験薬投与前にルラシドンのトラフ濃度測定用採血を実施した。
k) ルラシドン測定及びジプラシドン（保存用）のための採血は、Day 11 の午前の治験薬投与後 1、2、3、4、6、8 及び 24 時間に実施した。
l) 安全性評価用の臨床検査は約 8 時間絶食後に実施した。
m) 抗精神病薬再開前に実施した。
* 治験担当医師の判断による

評価項目

(1) 薬物動態

- 血清中ルラシドンの Day 11 の $AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}last}$、CLss/F、C_{max}、C_{min}、t_{last}、t_{max} 及び t_{min}、並びに Day 2～11 の C_{trough}

(2) 薬力学

- 心電図の間隔（心拍数、PR、RR、QRS、QT）
- 様々な手法を用いて心拍数で補正した QTc 間隔［Fridericia 補正法（QTcF）、Bazett 補正法（QTcB）、被験者ごと補正法（QTcI）、母集団値に基づく補正法（QTcP）、モデルに基づく補正法］
- Day 11 の QTc 間隔のベースラインからの変化量（dQTc）
- 心臓異常所見（形態異常、T 波異常、U 波異常、ST 部分異常、心調律異常、異所性異常、心筋梗塞、伝導異常）

(3) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、体重、BAS、SAS

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

ルラシドン群（ルラシドン 120 mg/日群及びルラシドン 600 mg/日群）にランダム化され、薬物動態パラメータの推定に十分な薬物動態の濃度データが測定されたすべての被験者集団。

2) 心電図解析対象集団

Day 11 に治験薬（ジプラシドンを含む）が投与され、投与後のホルター心電図のベースラインからの変化の評価が Day 11 に 1 回以上実施されたすべての被験者集団。

3) 安全性解析対象集団

ランダム化により治験薬が投与され、投与後に安全性評価が 1 回以上実施されたすべての被験者集団。

(2) 薬物動態評価項目

血清中トラフ濃度を用いて、臨床用量及び高用量のルラシドンの定常状態到達時点を評価した。定常状態到達時点の推定は、自然対数変換したデータの解析により評価した。除外データを除いたすべての血清中濃度に対して、自然対数スケールで、投与日を固定反復

効果とした、複合対称性の被験者内共分散構造を持つ反復測定線形混合モデルを適用した。

C_{max} 及び AUC_{0-24} の線形性は、投与量で補正して対数変換した Day 11 のパラメータ値を用いて、投与量（120 mg 又は 600 mg）を主効果とした一元配置分散分析を用いて検討した。臨床用量に対する高用量の最小二乗幾何平均値比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあった場合に、線形性がみられたと評価した。

(3) 薬力学評価項目

QTc 間隔延長の分析及びカテゴリカル解析は、ICH E14 ガイダンスに基づいて実施した（プラセボデータが利用できないことを除く）。

- QT/QTc 間隔の中心傾向解析

  主要解析：臨床用量（120 mg/日）又は高用量（600 mg/日）のルラシドン投与により臨床的に重要な QTc 間隔延長がみられないとの一次帰無仮説を立てた。時間を一致させた Day 11 の QTcI 間隔のベースライン（Day 0）からの変化量（dQTcI）について、投与群（ルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群）、前治療（治験薬投与開始前 30 日以内のアリピプラゾール使用の有無）、性別、投与後時間、交互作用項（投与群 × 時間）を固定効果、時間を一致させたベースラインの QTcI 間隔を共変量、投与後時間を反復測定の因子とした、線形混合モデルを用いて解析した。各評価時点の dQTcI について、最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間を算出した。QTcI 間隔に対する臨床用量（120 mg/日）のルラシドンの影響は、QTcI 間隔の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限値が最大となったときの QTcI 間隔の最小二乗平均値から決定した。高用量（600 mg/日）のルラシドンについても、同様の解析を行った。

  副次解析（分析感度）：分析感度を確立するため、ジプラシドン投与が QTc 間隔の延長に関与するとの二次仮説を立てた。主要解析と同じモデルを用いて、各評価時点の dQTcI の最小二乗平均値及びその両側 90%信頼区間を算出した。少なくとも 1 評価時点で、最小二乗平均値のベースラインからの変化量が 5 msec を上回り、その両側 90%信頼区間の下限値が 0 msec を上回った場合に、分析感度が確立されたと判断した。
- カテゴリカル解析：心電図間隔の絶対値、及び時間を一致させたベースラインからの変化量について、臨床的に注目すべき心電図所見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。
- 心臓異常所見：心臓異常所見がみられた被験者数及び割合を投与群ごとに集計した。

(4) 安全性評価項目

有害事象は MedDRA を用いて SOC 及び PT に読み替え、分類した。有害事象の発現被験者数及び発現割合について、各投与群及びルラシドン投与群を併合した群ごとに、SOC 別、PT 別に解析・集計した。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図検査は、記述統計量を要約表に示し、一覧表を作成した。

体重、BAS データ及び SAS データは一覧表のみを作成した。

(5) 有意水準

有意水準は 5%とした。

実施国及び実施医療機関

米国の合計 3 医療機関

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

31.2 治験対象被験者

31.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 31-2 に示した。87 名（男性 67 名、女性 20 名）がランダム化され、少なくとも 1 回以上治験薬を投与された。このうち、73 名（83.9%）が治験薬をすべて投与されてすべての治験手順を完了し、14 名（16.1%）が治験を中止した。

なお、4 名はランダム化の期日が不明だったために、ランダム化被験者集団から除外された。

表 2.7.6. 31-2　被験者の内訳

	ランダム化された被験者及び安全性解析対象集団				心電図解析対象集団				薬物動態解析対象集団			
	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	ZIP 160 mg/日 N=29	全体 N=87	LUR 120 mg/日 N=23	LUR 600 mg/日 N=20	ZIP 160 mg/日 N=24	全体 N=67	LUR 120 mg/日 N=25	LUR 600 mg/日 N=22	ZIP 160 mg/日 N=0	全体 N=47
ランダム化	29 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)	87 (100.0)	23 (100.0)	20 (100.0)	24 (100.0)	67 (100.0)	25 (100.0)	22 (100.0)	—	47 (100.0)
完了	25 (86.2)	22 (75.9)	26 (89.7)	73 (83.9)	23 (100.0)	20 (100.0)	23 (95.8)	66 (98.5)	25 (100.0)	22 (100.0)	—	47 (100.0)
中止	4 (13.8)	7 (24.1)	3 (10.3)	14 (16.1)	0	0	1 (4.2)	1 (1.5)	0	0	—	0
中止理由：												
有害事象（臨床検査値異常）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
追跡不能	0	0	1 (3.4)	1 (1.1)	0	0	1 (4.2)	1 (1.5)	0	0	—	0
同意撤回	3 (10.3)	5 (17.2)	1 (3.4)	9 (10.3)	0	0	0	0	0	0	—	0
治験実施計画書違反	0	1 (3.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	—	0
その他	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (3.4)	0	0	0	0	0	0	—	0

被験者数（%）
添付資料 5.3.4.2.01 Table 7、Table 8 引用

31.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 31-3 に示した。安全性解析対象集団には、ランダム化により治験薬が投与され、投与後に安全性評価が 1 回以上実施された被験者 87 名すべて（ルラシドン 120 mg/日群、600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群で各 29 名）が採用された。

薬物動態解析対象集団には、ルラシドン群（ルラシドン 120 mg/日群及び 600 mg/日群）にランダム化され、薬物動態パラメータの推定に十分な薬物動態の濃度データが測定された被験者 47 名（ルラシドン 120 mg/日群 25 名、ルラシドン 600 mg/日群 22 名）が採用された。

心電図解析対象集団には、Day 11 に治験薬（ジプラシドンを含む）が投与され、投与後のホルター心電図のベースラインからの変化の評価が Day 11 に 1 回以上実施された被験者 67 名（ルラシドン 120 mg/日群 23 名、ルラシドン 600 mg/日群 20 名、ジプラシドン 160 mg/日群 24 名）が採用された。

表 2.7.6. 31-3 解析対象集団の内訳

	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	ZIP 160 mg/日 N=29	全体 N=87
ランダム化された被験者	29 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)	87 (100.0)
安全性解析対象集団	29 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)	87 (100.0)
薬物動態解析対象集団	25 (86.2)	22 (75.9)	—	47 (54.0)
心電図解析対象集団	23 (79.3)	20 (69.0)	24 (82.8)	67 (77.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.4.2.01 Table 14.1.1 引用

31.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 31-4 に示した。

表 2.7.6. 31-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	ZIP 160 mg/日 N=29	全体 N=87
年齢（歳）、［Mean（Range）］	38 (22-55)	40 (18-56)	38 (19-54)	39 (18-56)
身長（cm）、［Mean（Range）］	173.1 (160.0-190.5)	170.3 (82.1-193.8)	176.2 (157.5-190.5)	173.2 (82.1-193.8)
体重（kg）、［Mean（Range）］	83.0 (54.5-110.7)	84.0 (50.4-172.7)	86.6 (55.0-117.9)	84.5 (50.4-172.7)
BMI、［Mean（Range）］	27.7 (19.3-35.0)	24.9 (18.5-256.3)	27.8 (19.7-35.8)	30.7 (18.5-256.3)
性別、［被験者数（%）］				
女性	6 (20.7)	7 (24.1)	7 (24.1)	20 (23.0)
男性	23 (79.3)	22 (75.9)	22 (75.9)	67 (77.0)
人種、［被験者数（%）］				
Hispanic	4 (13.8)	1 (3.4)	2 (6.9)	7 (8.0)
Black	11 (37.9)	19 (65.5)	11 (37.9)	41 (47.1)
White	14 (48.3)	7 (24.1)	16 (55.2)	37 (42.5)
Asian	0	2 (6.9)	0	2 (2.3)

添付資料 5.3.4.2.01 Table 10 引用

31.3　薬物動態

31.3.1　薬物動態パラメータ

ルラシドンを 120 mg/日及び漸増で 600 mg/日まで投与したときの Day 11 のルラシドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6. 31-5 に示した。外れ値を除外して算出したルラシドンの C_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{trough} は、投与量に依存して増加した。t_{max} は、ルラシドン 600 mg/日群（中央値：4.00 時間）と比較してルラシドン 120 mg/日群（中央値：2.17 時間）で短かった。CL/F は 2 群間で同様であり、高用量のルラシドンで薬物動態の線形性からの逸脱がないことが示された。

表 2.7.6. 31-5　Day 11 のルラシドンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	LUR 120 mg/日 N=25	LUR 600 mg/日 N=22
C_{max}（ng/mL）[a)]	n=24 135 (53.5)	n=20 516 (37.4)
AUC_{0-24}（ng·hr/mL）[a), b)]	n=22 745 (39.2)	n=19 3420 (30.3)
t_{max}（hr）[a)]	n=24 2.17 (1.08-4.25)	n=20 4.00 (1.17-6.00)
CL/F（L/hr）[a), b)]	n=22 187 (40.2)	n=19 193 (33.9)
C_{trough}（ng/mL）[a), c)]	n=15 9.72 (55.7)	n=16 34.5 (53.2)

Arithmetic Mean（CV%）、t_{max} は Median（Range）

a) ルラシドン 120 mg/日群の 1 名及びルラシドン 600 mg/日群の 2 名は、曝露量が異常に低かったため、薬物動態パラメータの算出から除外された。

b) ルラシドン 120 mg/日群の 2 名は、投与後 24 時間の薬物動態用検体採取時刻が記録されなかったため、ルラシドン 600 mg/日群の 1 名は、投与後 24 時間の薬物動態用検体が採取されなかったため、いずれも AUC_{0-24} 及び CL/F が算出されなかった。

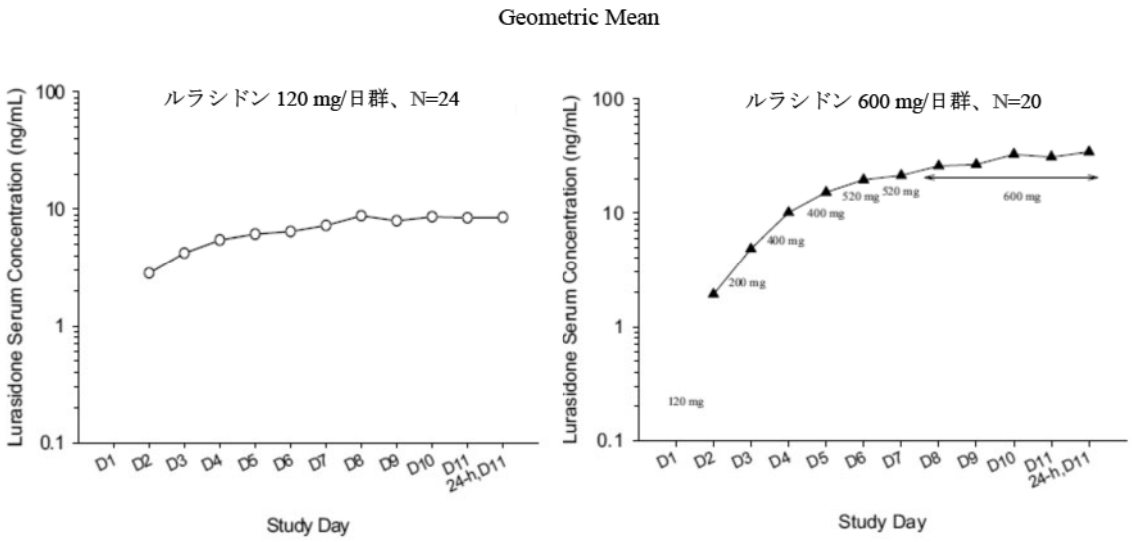
c) Day 11 の C_{trough} 測定用検体の採取時刻が 5%を超えて逸脱した場合には、その C_{trough} 値を除外した。

添付資料 5.3.4.2.01 Table 12 引用

31.3.2　定常状態解析

Day 2 から Day 11 まで、及び Day 11 の投与後 24 時間での、血清中ルラシドンのトラフ濃度の推移を図 2.7.6. 31-2 に示した。視覚的評価から、ルラシドン 120 mg/日群では、1 日 1 回投与後の血清中ルラシドンのトラフ濃度は Day 8 までに定常状態に達していた。ルラシドン 600 mg/日群では、漸増法でルラシドンを増量（120 mg/日から 540 mg/日まで）した Day 6 まで、血清中トラフ濃度が急増し、その後 600 mg/日で投与した 4 日間（Day 10 まで）に定常状態に達していた。

図 2.7.6. 31-2　血清中ルラシドンのトラフ濃度の推移（薬物動態解析対象集団）



検体採取時刻が 5%を超えて逸脱したトラフ値は除外した。
ルラシドン 120 mg/日群の 1 名及びルラシドン 600 mg/日群の 2 名は、曝露量が異常に低かったため、トラフ値の記述統計量算出から除外された。
添付資料 5.3.4.2.01 Figure 2 引用

定常状態到達時間の統計学的解析の結果、ルラシドン 120 mg/日群では、投与初期と後期の間の血清中トラフ濃度に有意差がないことを示す p 値（すなわち、p>0.05）は Day 11 に得られた。なお、血清中トラフ濃度の幾何平均値比の点推定値が 80%を上回り、その 90%信頼区間が完全に 80～125%の範囲内となったのは、Day 7 以降であり、血清中トラフ濃度は Day 7 と Day 11 の間でおおむね同程度であることが示された。

ルラシドン 600 mg/日群では、投与初期と投与後期の間の血清中トラフ濃度に有意差がないことを示す p 値は、600 mg/日での継続投与開始 4 日目である Day 10 でみられた。また、Day 10 には、血清中トラフ濃度の幾何平均値比の点推定値も 80%を上回り、その 90%信頼区間が完全に 80～125%の範囲内となった。

以上より、定常状態解析の結果、ルラシドンの臨床用量及び高用量投与のいずれでも、ホルター心電図を評価した Day 11 には定常状態に到達していたことが示された。

31.3.3　線形性

ルラシドンの線形性評価として、ルラシドン 120 mg/日群に対するルラシドン 600 mg/日群の投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の幾何平均値比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.6. 31-6 に示した。C_{max} は、幾何平均値比の点推定値が 80%未満であり、90%信頼区間が 100%（すなわち、「一致」を示す）を大きく下回り、線形性を示さなかった。$AUC_{0\text{-}24}$ は、幾何平均値比の点推定値（94.3%）が 80%を大きく超えており、90%信頼区間は、下限値のみが 80%をわずかに下回ったものの、範囲が 100%をまたがっており、おおむね線形性を示した。

表 2.7.6. 31-6　ルラシドンの線形性評価（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何平均値比（LUR 600 mg/日／LUR 120 mg/日）（%）	
	点推定値	90% CI
AUC_{0-24}	94.3	(77.8, 114.2)
C_{max}	79.3	(64.3, 97.7)

注) 投与量で補正して対数変換したパラメータ値を用い、投与量（120 mg 又は 600 mg）を主効果とした一元配置分散分析に基づいて推定した。
ルラシドン 120 mg/日群の 1 名及びルラシドン 600 mg/日群の 2 名は、曝露量が異常に低かったため、線形性評価から除外された。
添付資料 5.3.4.2.01 Table 14 引用

31.4　薬力学

31.4.1　主要評価項目に用いる QT 補正法の選択

主要評価項目に用いる QT 補正法を選択する目的で、各 QTc（QTcB、QTcF、QTcI 及び QTcP）間隔と RR 間隔の関係を、Day 0 と Day 11 の各投与群の心電図評価の繰り返し測定値の平均値に基づき、ランダム係数回帰モデルを用いて検討したところ、回帰直線の傾きの絶対値が最小となったのは QTcI 間隔であった。このことからを薬力学評価の主要な QTc として QTcI を用い、dQTcI を主要評価項目とした。

31.4.2　QT/QTc 間隔の中心傾向解析

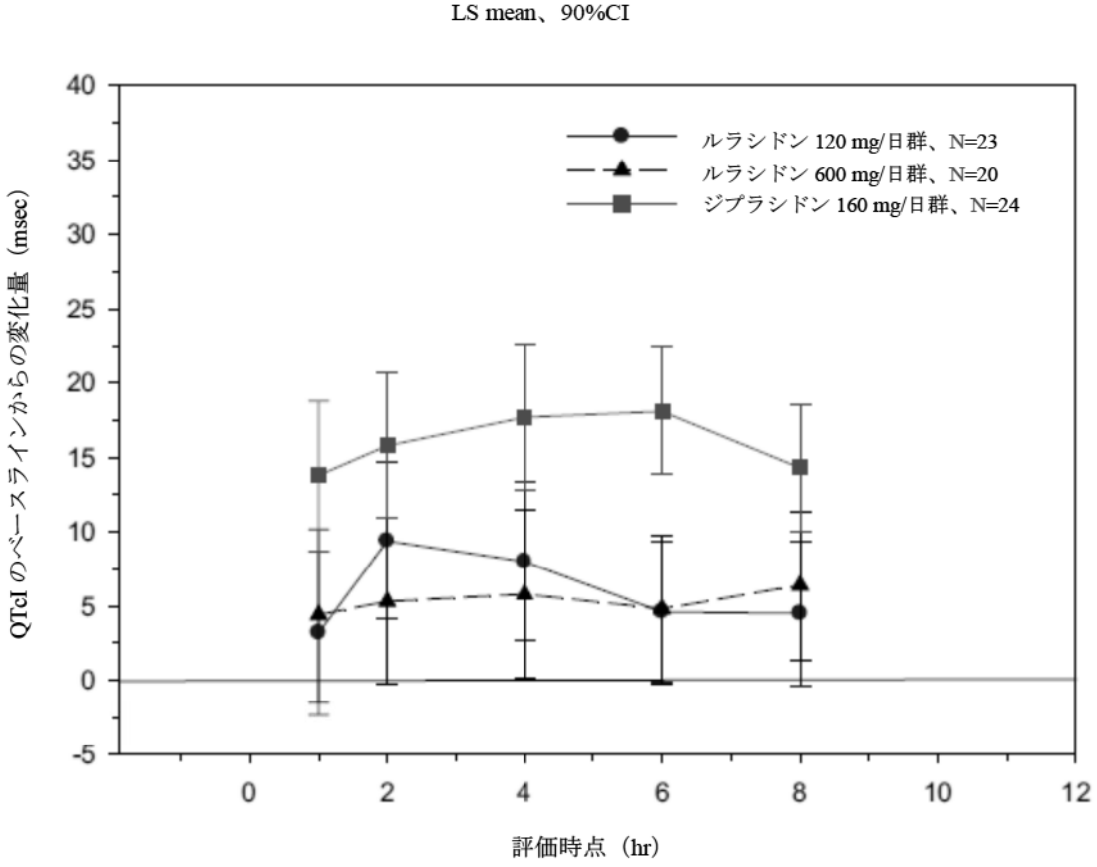
(1) 主要解析

治験実施計画書で規定した評価時点での、QTcI のベースラインからの変化量（dQTcI）の最小二乗平均値及び 90%信頼区間の推移を図 2.7.6. 31-3 に、線形混合モデルに基づく dQTcI の統計学的評価を表 2.7.6. 31-7 に示した。ルラシドン 120 mg/日群では、dQTcI は投与後 1～2 時間に増加し、投与後 2～8 時間にかけて減少した。90%信頼区間の上限値が 10 msec を上回ったのは、投与後 2 時間及び 4 時間であった。ルラシドン 600 mg/日群では、時間に対する dQTcI のプロファイルは比較的一定で、投与後 8 時間にわずかに変動した。90%信頼区間の上限値が 10 msec を上回ったのは、投与後 1、2、4 及び 8 時間であった。高用量のルラシドン（600 mg）投与時の時間を一致させた dQTcI の最小二乗平均値は、臨床用量のルラシドン（120 mg）投与時とおおむね同程度、又はより小さかった。

ルラシドン 120 mg/日群では、dQTcI の 90%信頼区間の上限値が最大の 14.7 msec となったのは投与後 2 時間であり、その時点での dQTcI の最小二乗平均値は 9.4 msec であった。ルラシドン 600 mg/日群では、dQTcI の 90%信頼区間の上限値が最大の 11.5 msec となったのは投与後 4 時間であり、その時点での dQTcI の最小二乗平均値は 5.8 msec であった。陽性対照であるジプラシドン 160 mg/日群では、dQTcI の 90%信頼区間の上限値が最大の 22.6 msec となったのは投与後 4 時間であり、その時点での dQTcI の最小二乗平均値は 17.7 msec であった。ジプラシドン 160 mg/日群の dQTcI の最小二乗平均値は、すべての評価時点で、いず

れのルラシドン群よりも大きかった。

図 2.7.6. 31-3　QTcI のベースラインからの変化量（dQTcI）の推移（心電図解析対象集団）



時間を一致させた Day 11 と Day 0 の、各評価時点の繰り返し測定結果の平均値の差（Day 11 − Day 0）について解析した。結果は、投与群、投与後時間及び交互作用項（投与群 × 時間）を因子、性別、時間を一致させたベースライン値及びアリピプラゾールの前投与歴を共変量、投与後時間を反復測定の因子とした、線形混合モデルに基づいた。
添付資料 5.3.4.2.01 Figure 5 引用

表 2.7.6. 31-7　QTcI のベースラインからの変化量（dQTcI）の統計学的評価
（心電図解析対象集団）

評価時点（hr）	LUR 120 mg/日			LUR 600 mg/日			ZIP 160 mg/日		
	n	LS mean	90% CI	n	LS mean	90% CI	n	LS mean	90% CI
1	23	3.2	(-2.3, 8.7)	19	4.4	(-1.5, 10.2)	24	13.8	(8.7, 18.8)
2	23	9.4	(4.2, 14.7)	20	5.3	(-0.2, 10.9)	24	15.8	(11.0, 20.7)
4	23	8.0	(2.7, 13.3)	19	5.8	(0.2, 11.5)	23	17.7	(12.8, 22.6)
6	23	4.6	(-0.1, 9.4)	19	4.8	(-0.3, 9.8)	23	18.1	(13.9, 22.4)
8	21	4.5	(-0.4, 9.3)	19	6.4	(1.4, 11.4)	22	14.3	(10.0, 18.6)

単位：msec
注) 時間を一致させた Day 11 と Day 0 の、各評価時点の繰り返し測定結果の平均値の差（Day 11-Day 0）について解析した。結果は、投与群、投与後時間及び交互作用項（投与群 × 時間）を因子、性別、時間を一致させたベースライン値及びアリピプラゾールの前投与歴を共変量、投与後時間を反復測定の因子とした、線形混合モデルに基づいた。
90% CI の上限値が最大となった時点の、被験者数、LS mean 及び 90% CI を下線で示した。
添付資料 5.3.4.2.01 Table 15、Table 16 引用

(2) 副次解析：分析感度

ジプラシドン 160 mg/日群では、すべての評価時点で、dQTcI の 90%信頼区間の下限値が 0 msec を上回っており、dQTcI の最小二乗平均値は 5 msec を上回っていた。このことから、本治験は QTc 間隔延長を検出する感度を有することが確認された（表 2.7.6. 31-7）。

31.4.3　カテゴリカル解析

Day 0 及び Day 11 の QTcI 間隔及び dQTcI の最大値のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6. 31-8 に示した。ベースライン（Day 0）では、いずれの投与群でも、すべての基準で外れ値はみられなかった。Day 11 では、ルラシドン 120 mg/日群及びルラシドン 600 mg/日群で、QTcI 間隔が外れ値の閾値に達した被験者はみられなかった。一方、ジプラシドン 160 mg/日群では、「QTcI 間隔最大値 ＞450 msec ≤480 msec」に該当した被験者が 1 名（4.2%）、「dQTcI 最大値 ＞30 msec ≤60 msec」に該当した被験者が 4 名（16.7%）みられた。QTcI 間隔が 480 msec を超えた被験者、及び dQTcI が 60 msec を超えた被験者は、いずれの投与群でもみられなかった。

QTcF 間隔については、Day 11 に、ルラシドン群で外れ値の閾値に達した被験者がごく少数みられ、ルラシドン 120 mg/日群で「QTcF 間隔最大値 ＞ 450 msec ≤ 480 msec」に該当した被験者が 1 名（4.3%）、ルラシドン 600 mg/日群で「dQTcF 最大値 ＞ 30 msec ≤ 60 msec」に該当した被験者が 1 名（5.0%）みられた。同様に、ジプラシドン 160 mg/日群で「QTcF 間隔最大値 ＞ 450 msec ≤ 480 msec」に該当した被験者も 1 名（4.2%）であった。一方、ジプラシドン 160 mg/日群で「dQTcF 最大値 ＞30 msec ≤60 msec」に該当した被験者は 6 名（25%）と多かった。

他の方法で補正した QTc（QTcB 及び QTcP）でも、QTc 間隔が 480 msec を超えた被験者、

及び dQTc が 60 msec を超えた被験者は、いずれのルラシドン群でもみられなかった。

表 2.7.6. 31-8　Day 0 及び Day 11 の QTcI 間隔及び dQTcI の最大値のカテゴリカル解析（心電図解析対象集団）

	外れ値の基準	LUR 120 mg/日 N=23	LUR 600 mg/日 N=20	ZIP 160 mg/日 N=24
Day 0	QTcI 間隔最大値 ＞500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	QTcI 間隔最大値 ＞480 msec ≤ 500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	QTcI 間隔最大値 ＞450 msec ≤ 480 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Day 11	QTcI 間隔最大値 ＞500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	QTcI 間隔最大値 ＞480 msec ≤ 500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	QTcI 間隔最大値 ＞450 msec ≤ 480 msec	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
	dQTcI 最大値 ＞60 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	dQTcI 最大値 ＞30 msec ≤ 60 msec	0 (0)	0 (0)	4 (16.7)

被験者数（%）
同一被験者が、外れ値の基準に複数回該当した場合にも、同一治験日内で 1 回のみ集計した。
添付資料 5.3.4.2.01 Table 18 引用

31.4.4　心臓異常所見

(1) 形態、T 波、U 波及び ST 部分異常所見

心電図解析対象集団では、形態、U 波又は ST 部分異常所見はみられなかった。T 波異常については、2 相性 T 波及び T 波逆転の発現割合は、各投与群でそれぞれ 1～2 名（4～5%）及び各 2 名（8～10%）であり、3 群間で同程度であった。T 波平低化の発現割合は、ルラシドン 120 mg/日群［3 名（13%）］とルラシドン 600 mg/日群［4 名（20%）］で同程度であったが、ジプラシドン 160 mg/日群［7 名（29.2%）］で高かった。

(2) 心調律及び異所性異常所見

心調律のカテゴリでは、洞性徐脈の発現割合は、ルラシドン 600 mg/日群［5 名（25%）］と比較してルラシドン 120 mg/日群［1 名（4.3%）］で低かった。ジプラシドン 160 mg/日群では洞性徐脈はみられなかったが、洞性頻脈の発現割合は、ジプラシドン 160 mg/日群［3 名（12.5%）］で最も高く、次いでルラシドン 600 mg/日群［2 名（10%）］、ルラシドン 120 mg/日群［1 名（4.3%）］の順であり、ルラシドンの投与群 2 群を併合した発現割合は 7.0%であった。

異所性のカテゴリでは、心房性期外収縮はみられなかったが、ルラシドン 600 mg/日群の 1 名（5%）で心室性期外収縮がみられた。

(3) 心筋梗塞及び伝導異常所見

心筋梗塞はみられなかった。伝導のカテゴリでは、第一度 AV ブロックがルラシドン

120 mg/日群［1 名（4.3%）］及びルラシドン 600 mg/日群［1 名（5%）］でみられ、ジプラシドン 160 mg/日群ではみられなかった。本治験では、QTc 間隔延長を「平均 QTcB 間隔 > 499 msec」又は「平均 QTcF 間隔 > 499 msec」と分類したが、いずれの投与群でも本カテゴリに該当する被験者はみられなかった。

31.5 安全性

31.5.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely related）」「多分関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「多分関連なし（probably not related）」「関連なし（definitely not related）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

同一の被験者に同一 PT の有害事象が複数発現した場合、各 PT で 1 名として集計した。更に、有害事象の重症度別では最も重症度の高いカテゴリで集計し、治験薬との関連性別では最も関連性の強いカテゴリで集計した。

(1) 概要

ランダム化により治験薬が投与され、投与後に安全性評価が 1 回以上実施された 87 名の被験者を安全性の解析対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 31-9 に示した。有害事象はルラシドン群で 58 名中 48 名（82.8%）［ルラシドン 120 mg/日群及びルラシドン 600 mg/日群で各 29 名中 24 名（82.8%）］に、ジプラシドン 160 mg/日群で 29 名中 24 名（82.8%）に発現した。副作用はルラシドン群で 58 名中 41 名（70.7%）［ルラシドン 120 mg/日群で 29 名中 22 名（75.9%）、ルラシドン 600 mg/日群で 29 名中 19 名（65.5%）］に、ジプラシドン 160 mg/日群で 29 名中 22 名（75.9%）に発現した。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6. 31-9　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	LUR 全体 N=58	ZIP 160 mg/日 N=29
有害事象	24 (82.8)	24 (82.8)	48 (82.8)	24 (82.8)
軽度	10 (34.5)	7 (24.1)	17 (29.3)	11 (37.9)
中等度	12 (41.4)	15 (51.7)	27 (46.6)	13 (44.8)
重度	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (6.9)	0
副作用	22 (75.9)	19 (65.5)	41 (70.7)	22 (75.9)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0

被験者数（%）
添付資料 5.3.4.2.01 Table 21 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 31-10 及び表 2.7.6.31-11 に示した。発現割合が高かった有害事象は、傾眠［ルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群で、それぞれ 51.7%（15/29 名）、41.4%（12/29 名）、55.2%（16/29 名）］、アカシジア［それぞれ 20.7%（6/29 名）、10.3%（3/29 名）及び 24.1%（7/29 名）］、悪心［それぞれ 24.1%（7/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 10.3%（3/29 名）］、嘔吐［それぞれ 17.2%（5/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 3.4%（1/29 名）］、頭痛［それぞれ 13.8%（4/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 17.2%（5/29 名）］、不眠症［それぞれ 17.2%（5/29 名）、10.3%（3/29 名）及び 17.2%（5/29 名）］、ジストニー［それぞれ 10.3%（3/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 13.8%（4/29 名）］、不安［それぞれ 13.8%（4/29 名）、17.2%（5/29 名）及び 6.9%（2/29 名）］であった。嘔吐の発現割合はジプラシドン 160 mg/日群（3.4%、1/29 名）と比較してルラシドン群（15.5%、9/58 名）で高かった。

発現割合が高かった副作用は、傾眠［ルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群で、それぞれ 51.7%（15/29 名）、41.4%（12/29 名）、55.2%（16/29 名）］、アカシジア［それぞれ 20.7%（6/29 名）、10.3%（3/29 名）及び 24.1%（7/29 名）］、悪心［それぞれ 24.1%（7/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 10.3%（3/29 名）］、嘔吐［それぞれ 13.8%（4/29 名）、10.3%（3/29 名）及び 3.4%（1/29 名）］、ジストニー［それぞれ 10.3%（3/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 13.8%（4/29 名）］、不安［それぞれ 10.3%（3/29 名）、17.2%（5/29 名）及び 6.9%（2/29 名）］であった。

重症度が中等度の有害事象は、全体で 40 名［ルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群で、それぞれ 41.4%（12/29 名）、51.7%（15/29 名）、44.8%（13/29 名）］にみられた。発現割合が高かった中等度の有害事象は、傾眠［ルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群で、それぞれ 13.8%（4/29 名）、17.2%（5/29 名）、10.3%（3/29 名）］、頭痛［それぞれ 10.3%（3/29 名）、13.8%（4/29 名）及び 6.9%（2/29 名）］、不眠症［それぞれ 13.8%（4/29 名）、6.9%（2/29 名）及び 10.3%（3/29 名）］、錐体外路障害［それぞれ 3.4%（1/29 名）、10.3%（3/29 名）及び 3.4%（1/29 名）］であった。重度の有害事象は、ルラシドン群で 58 名中 4 名（6.9%）にみられた不安、アカシジア、及び精神病性障害であった。

表 2.7.6. 31-10　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	LUR 全体 N=58	ZIP 160 mg/日 N=29
合計	24 (82.8)	24 (82.8)	48 (82.8)	24 (82.8)
神経系障害	21 (72.4)	21 (72.4)	42 (72.4)	22 (75.9)
傾眠	15 (51.7)	12 (41.4)	27 (46.6)	16 (55.2)
アカシジア	6 (20.7)	3 (10.3)	9 (15.5)	7 (24.1)
頭痛	4 (13.8)	4 (13.8)	8 (13.8)	5 (17.2)
ジストニー	3 (10.3)	4 (13.8)	7 (12.1)	4 (13.8)
浮動性めまい	3 (10.3)	1 (3.4)	4 (6.9)	5 (17.2)
錐体外路障害	1 (3.4)	3 (10.3)	4 (6.9)	2 (6.9)
鎮静	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (6.9)	2 (6.9)
遅発性ジスキネジー	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
振戦	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (3.4)
精神障害	12 (41.4)	8 (27.6)	20 (34.5)	7 (24.1)
不安	4 (13.8)	5 (17.2)	9 (15.5)	2 (6.9)
不眠症	5 (17.2)	3 (10.3)	8 (13.8)	5 (17.2)
異常な夢	3 (10.3)	0	3 (5.2)	0
不快気分	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.4)
精神病性障害	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	2 (6.9)
落ち着きのなさ	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.4)
激越	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
無感情	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
抑うつ気分	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
気分変化	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
悪夢	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0

表 2.7.6. 31-10　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	LUR 全体 N=58	ZIP 160 mg/日 N=29
合計	24 (82.8)	24 (82.8)	48 (82.8)	24 (82.8)
胃腸障害	10 (34.5)	8 (27.6)	18 (31.0)	4 (13.8)
悪心	7 (24.1)	4 (13.8)	11 (19.0)	3 (10.3)
嘔吐	5 (17.2)	4 (13.8)	9 (15.5)	1 (3.4)
下痢	2 (6.9)	3 (10.3)	5 (8.6)	0
腹痛	3 (10.3)	0	3 (5.2)	0
便秘	0	2 (6.9)	2 (3.4)	0
歯痛	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	0
腹部不快感	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
腹部膨満	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
口の感覚鈍麻	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
直腸出血	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
口内乾燥	0	0	0	2 (6.9)
舌痛	0	0	0	1 (3.4)
胃不快感	0	0	0	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	6 (20.7)	5 (17.2)	11 (19.0)	4 (13.8)
背部痛	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (5.2)	2 (6.9)
筋骨格痛	0	2 (6.9)	2 (3.4)	0
筋骨格硬直	0	2 (6.9)	2 (3.4)	0
四肢痛	2 (6.9)	0	2 (3.4)	0
関節痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
側腹部痛	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
筋痙縮	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
筋力低下	0	0	0	1 (3.4)
全身障害および投与局所様態	4 (13.8)	4 (13.8)	8 (13.8)	3 (10.3)
疼痛	3 (10.3)	3 (10.3)	6 (10.3)	0
適用部位発疹	0	1 (3.4)	1 (1.7)	1 (3.4)
疲労	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
易刺激性	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
無力症	0	0	0	1 (3.4)
口渇	0	0	0	1 (3.4)

表 2.7.6. 31-10　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	LUR 全体 N=58	ZIP 160 mg/日 N=29
合計	24 (82.8)	24 (82.8)	48 (82.8)	24 (82.8)
感染症および寄生虫症	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (6.9)	2 (6.9)
外耳炎	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
中耳炎	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
足部白癬	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
上気道感染	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.9)	1 (3.4)	3 (5.2)	1 (3.4)
皮膚嚢腫	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
全身性皮疹	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
皮膚刺激	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
脱毛症	0	0	0	1 (3.4)
代謝および栄養障害	2 (6.9)	0	2 (3.4)	1 (3.4)
食欲減退	2 (6.9)	0	2 (3.4)	0
食欲不振	0	0	0	1 (3.4)
耳および迷路障害	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
回転性めまい	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
眼障害	0	1 (3.4)	1 (1.7)	3 (10.3)
霧視	0	1 (3.4)	1 (1.7)	3 (10.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
皮膚裂傷	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.4.2.01 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6.31-11　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	LUR 全体 N=58	ZIP 160 mg/日 N=29
合計	22 (75.9)	19 (65.5)	41 (70.7)	22 (75.9)
神経系障害	19 (65.5)	17 (58.6)	36 (62.1)	21 (72.4)
傾眠	15 (51.7)	12 (41.4)	27 (46.6)	16 (55.2)
アカシジア	6 (20.7)	3 (10.3)	9 (15.5)	7 (24.1)
ジストニー	3 (10.3)	4 (13.8)	7 (12.1)	4 (13.8)
浮動性めまい	3 (10.3)	1 (3.4)	4 (6.9)	5 (17.2)
鎮静	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (6.9)	2 (6.9)
錐体外路障害	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (5.2)	1 (3.4)
頭痛	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	3 (10.3)
遅発性ジスキネジー	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
振戦	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	9 (31.0)	6 (20.7)	15 (25.9)	4 (13.8)
悪心	7 (24.1)	4 (13.8)	11 (19.0)	3 (10.3)
嘔吐	4 (13.8)	3 (10.3)	7 (12.1)	1 (3.4)
下痢	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (6.9)	0
腹痛	3 (10.3)	0	3 (5.2)	0
腹部不快感	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
腹部膨満	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
口の感覚鈍麻	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
口内乾燥	0	0	0	2 (6.9)
舌痛	0	0	0	1 (3.4)
胃不快感	0	0	0	1 (3.4)
精神障害	8 (27.6)	6 (20.7)	14 (24.1)	4 (13.8)
不安	3 (10.3)	5 (17.2)	8 (13.8)	2 (6.9)
不眠症	3 (10.3)	1 (3.4)	4 (6.9)	2 (6.9)
異常な夢	3 (10.3)	0	3 (5.2)	0
不快気分	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.4)
精神病性障害	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.4)
無感情	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
抑うつ気分	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
気分変化	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
悪夢	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
落ち着きのなさ	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)

表 2.7.6.31-11　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	LUR 120 mg/日 N=29	LUR 600 mg/日 N=29	LUR 全体 N=58	ZIP 160 mg/日 N=29
合計	22 (75.9)	19 (65.5)	41 (70.7)	22 (75.9)
全身障害および投与局所様態	3 (10.3)	3 (10.3)	6 (10.3)	1 (3.4)
疼痛	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (6.9)	0
適用部位発疹	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
疲労	1 (3.4)	0	1 (1.7)	0
易刺激性	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
口渇	0	0	0	1 (3.4)
代謝および栄養障害	2 (6.9)	0	2 (3.4)	1 (3.4)
食欲減退	2 (6.9)	0	2 (3.4)	0
食欲不振	0	0	0	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	3 (10.3)
筋痙縮	1 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (3.4)
筋骨格痛	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
筋骨格硬直	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
背部痛	0	0	0	1 (3.4)
筋力低下	0	0	0	1 (3.4)
耳および迷路障害	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
回転性めまい	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
眼障害	0	1 (3.4)	1 (1.7)	3 (10.3)
霧視	0	1 (3.4)	1 (1.7)	3 (10.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.4)	1 (1.7)	1 (3.4)
全身性皮疹	0	1 (3.4)	1 (1.7)	0
脱毛症	0	0	0	1 (3.4)

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.4.2.01 Table 14.3.1.3 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

31.5.2　安全性に関連する他の観察項目

空腹時血糖、プロラクチンを含む臨床検査値について、臨床的に意義のある変動はみら

れず、有害事象として報告された所見もなかった。バイタルサインについて、測定値や変動に明らかな傾向はみられず、有害事象として報告されたものもなかった。4 名（ルラシドン 120 mg/日群及びルラシドン 600 mg/日群の各 2 名）で顕著な体重変化がみられたものの、有害事象として報告された体重減少又は体重増加はなかった。12 誘導心電図についても、臨床的に意義のある変動はみられず、有害事象として報告された所見もなかった。アカシジア（BAS にて評価）の発現及び悪化は、ルラシドン 120 mg/日群で 4 名、ルラシドン 600 mg/日群で 4 名、ジプラシドン 160 mg/日群で 2 名にみられた。パーキンソン病様症状（SAS にて評価）の発現及び悪化は、ルラシドン 120 mg/日群で 4 名、ルラシドン 600 mg/日群で 1 名、ジプラシドン 160 mg/日群で 7 名にみられた。

31.6 まとめ

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象として、ルラシドンを臨床用量（120 mg/日）及び高用量（漸増で 600 mg/日）で 11 日間投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を、ジプラシドン（漸増で 160 mg/日）を陽性対照として検討した。併せて、ルラシドンの血清中薬物動態及び安全性を検討した。87 名がランダム化され、67 名が心電図解析対象集団となった。安全性解析対象集団にはランダム化された 87 名の被験者すべてが採用された。

- ルラシドンは、1 日 1 回反復投与後、Day 11 までに血清中濃度が定常状態に達した。
- ルラシドンの C_{max} は線形性を示さなかったが、AUC_{0-24} は 120 mg から 600 mg の投与量範囲でおおむね線形性を示した。
- ルラシドンの臨床用量（120 mg/日）での 11 日間投与により、QTc 間隔は延長した。dQTcI の 90%信頼区間の上限値が最大となったのは、投与後 2 時間であり、その値は 14.7 msec（同時点の最小二乗平均値は 9.4 msec）であった。
- ルラシドンの高用量（600 mg/日）での 11 日間漸増投与により、QTc 間隔は延長したが、その程度は臨床用量投与時より小さかった。dQTcI の 90%信頼区間の上限値が最大となったのは、投与後 4 時間であり、その値は 11.5 msec（同時点の最小二乗平均値は 5.8 msec）であった。
- ジプラシドン（160 mg/日、11 日間漸増投与）を陽性対照として用い、QTc 間隔延長の分析感度を検証した。すべての評価時点で、dQTcI の 90%信頼区間の下限値は 0 を上回り、最小二乗平均値は 5 msec を上回った。
- QTcI 間隔及び dQTcI のカテゴリカル解析では、臨床用量（120 mg/日）及び高用量（600 mg/日）のルラシドン投与により、臨床的に問題となるような QTc 間隔延長はみられなかった。他の方法で補正した QTc（QTcB、QTcF 及び QTcP）でも、同様の結果が得られた。
- ルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群のいずれでも、心臓異常所見の発現割合は低かった。2 相性 T 波及び T 波逆転の発現割合は、3 群間で同程度であった。T 波平低化の発現割合は、ルラシドンの 2 群と比較し

てジプラシドン 160 mg/日群で高かった。ルラシドン 600 mg/日群の 1 名で心室性期外収縮がみられたが、その他にはいずれの投与群でも異所性のカテゴリの心臓異常所見はみられなかった。ルラシドン 120 mg/日群及びルラシドン 600 mg/日群では、洞性徐脈及び洞性頻脈の両方がみられ、このうち洞性徐脈の発現割合は、ルラシドン 120 mg/日群（4.3%）と比較してルラシドン 600 mg/日群（25%）で高かった。ジプラシドン 160 mg/日群では洞性徐脈はみられなかったが、洞性頻脈の発現割合は、ルラシドンの 2 群を併合した投与群（7.0%）と比較してジプラシドン 160 mg/日群（12.5%）で高かった。第一度 AV ブロックの発現割合は、ルラシドンの 2 群間で同程度であった。

- 治験期間中の安全性評価では、顕著な変化や所見はみられなかった。臨床用量（120 mg/日）及び高用量（600 mg/日）でのルラシドン投与の忍容性は良好であった。
- 有害事象はルラシドン 120 mg/日群、ルラシドン 600 mg/日群、及びジプラシドン 160 mg/日群のいずれも 82.8%（24/29 名）に発現した。副作用はルラシドン 120 mg/日群で 75.9%（22/29 名）、ルラシドン 600 mg/日群で 65.5%（19/29 名）、ジプラシドン 160 mg/日群で 75.9%（22/29 名）に発現した。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

32. Pan-Asia P3 試験（P3-J002）

評価資料 5.3.5.1.01-S

32.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

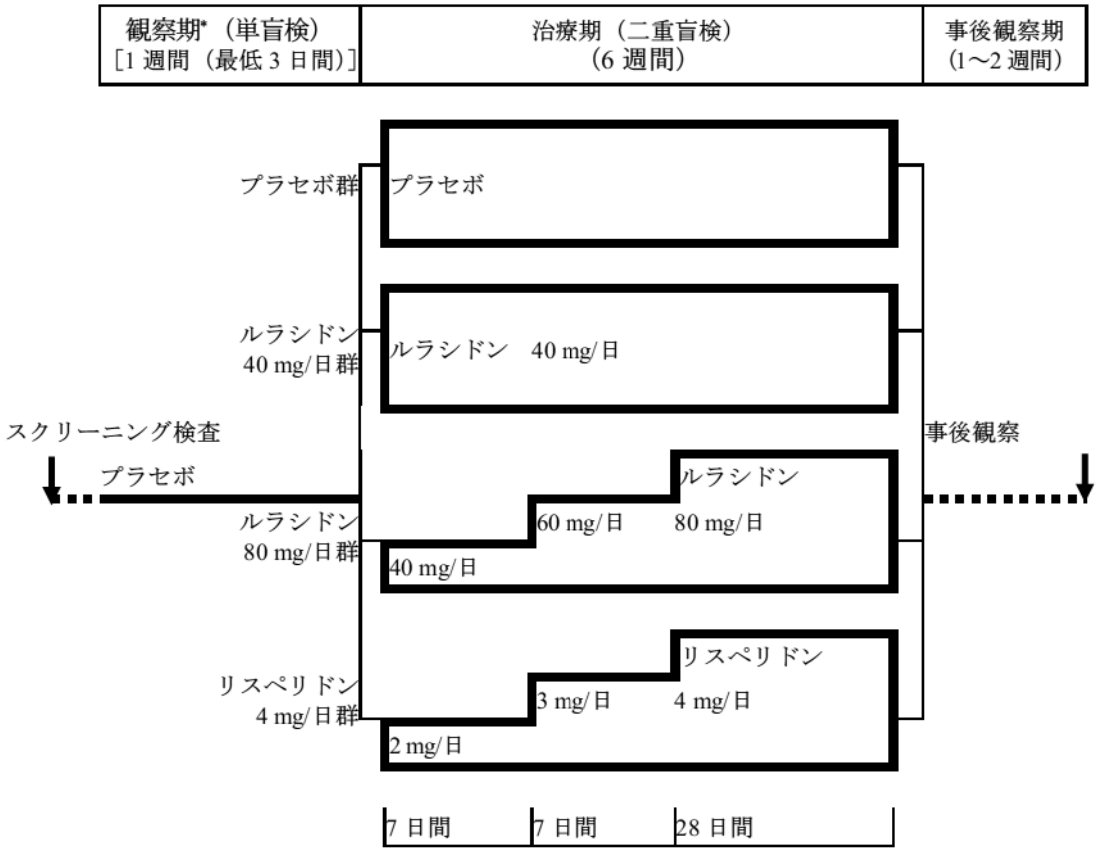
統合失調症患者にルラシドンを 40 mg/日及び 80 mg/日で 6 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照薬として評価する。

Week 6 の PANSS 合計スコア変化量を主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検証する。

試験デザイン

多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、固定用量、並行群間比較

図 2.7.6. 32-1　治験のフローチャート



*：前治療薬（抗精神病薬）の投与は中止せず、単盲検でプラセボを投与した。

(1) 観察期（単盲検）［1 週間（最低 3 日間）］

前治療での抗精神病薬の投与がある被験者では、その用法及び用量を変更せず投与を継続したままプラセボを単盲検で 1 週間（被験者の精神症状が悪化した場合に限り、治験責任医師又は治験分担医師の判断で 3 日間まで短縮できる）投与した。前治療での抗精神病薬の投与がない被験者では、プラセボのみを同様の条件で投与した。観察期中はすべて入院治療とした。

(2) 治療期（二重盲検）（6 週間）

被験者を 4 群に無作為化し、プラセボ、ルラシドン 40 mg/日、ルラシドン 80 mg/日、リスペリドン 4 mg/日のいずれかを二重盲検下で 6 週間投与した。ルラシドン 80 mg/日群及びリスペリドン 4 mg/日群では段階的に増量した。治療期中はすべて入院治療とした。ただし、治験薬の投与を終了又は中止し、Week 6 又は中止時の検査・観察が終了した後は退院できることとした。

(3) 事後観察期（1～2 週間）

治験薬投与終了日又は中止日の 1～2 週後に事後観察を実施した。

［対照薬の設定根拠］

治験薬の有効性を明確に検証するため、対照薬としてプラセボを設定した。なお、医療現場での使用実績が多く世界的な標準薬であることから、リスペリドンを参照薬に選定した。

対象

統合失調症患者

(1) スクリーニング検査時

【選択基準】

1) DSM-IV 診断基準により統合失調症と診断された患者
2) スクリーニング検査時の PANSS 合計スコアが 70 以上の患者
3) スクリーニング検査時の PANSS 評価にて陽性症状サブスケール 7 項目のうち、1 項目以上が 4 以上の患者
4) スクリーニング検査時から治療期終了時まで入院可能な患者
5) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳未満の患者
6) 本治験の目的、内容などを理解し、本人から自由意思による同意を文書で得られた患者。
7) 同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合は、本人からの同意に加え代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた患者

＜日本：患者が医療保護入院の場合には、本人からの同意に加え代諾者（保護者）からも同意が得られた患者＞

【除外基準】

1) 悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴がある患者
2) 自殺念慮の強い患者
3) パーキンソン病の患者
4) 悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者
5) HbA1c 値が 8.0%以上の患者
6) クラス IA（キニジン、プロカインアミドなど）又はクラス III（アミオダロン、ソタロールなど）の抗不整脈薬を投与中の患者、QT 延長症候群患者
7) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、肝炎ウイルス（HCV 及び HBV）感染の既往又は合併がある患者
8) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症を有する患者、又は、これらの既往があり治験責任医師若しくは治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
9) スクリーニング検査時の前 3 ヵ月（90 日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者
10) スクリーニング検査時の前 4 ヵ月（120 日）以内にクロザピンの投与を受けた患者
11) スクリーニング検査時の前 1 ヵ月（30 日）以内にモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAO 阻害剤）又はフルオキセチンの投与を受けた患者
12) スクリーニング検査時の前 1 年（365 日）以内に 3 剤以上の抗精神病薬を使用しても精神症状が改善しなかったと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例えば、効果が認められず症状悪化により入院した、他の抗精神病薬を頻回に臨時使用する必要があったなど）
13) スクリーニング検査時の抗精神病薬の使用量（ハロペリドール換算）が 12.0 mg/日を超える患者
14) 6 mg/日以上のリスペリドンの使用経験があり、6 mg/日までで精神症状が改善しなかったと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
15) 妊娠しているか妊娠している可能性のある患者（スクリーニング検査時の妊娠検査が陽性）又は授乳中の患者、及び予定される治験期間中に妊娠を計画している患者
16) 薬剤アレルギーの既往又は合併のある患者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹などのアレルギー反応の既往がある患者）
17) スクリーニング検査時の前 6 ヵ月（180 日）以内に薬物乱用又は薬物依存歴、アルコール乱用又はアルコール依存歴のある患者
18) バルビツール酸誘導体及び抱水クロラールなどの中枢神経抑制剤の強い影響下にあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者

19) エピネフリン投与中の患者
20) スクリーニング検査時の前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者
21) スクリーニング検査時の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者
22) ルラシドンの投与を受けたことのある患者
23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

(2) 治療期開始前（ベースライン）

【選択基準】

1) PANSS 合計スコアが 70 以上の患者
2) PANSS 評価にて陽性症状サブスケール 7 項目のうち、1 項目以上が 4 以上の患者

【除外基準】

1) 治療期開始前（ベースライン）の PANSS 合計スコアがスクリーニング検査時に比べて 20%以上低下した患者

$$\frac{\text{スクリーニング検査時の PANSS 合計スコア} - \text{治療期開始前の PANSS 合計スコア}}{\text{スクリーニング検査時の PANSS 合計スコア}} \times 100 \geq 20\%$$

2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適格と判断した患者

目標被験者数

合計 441 名
（ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群及びプラセボ群：各 126 名、リスペリドン 4 mg/日群：63 名）

［目標被験者数の設定根拠］

本試験の主要評価項目は Week 6 での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量である。日本では統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験でのプラセボ群の PANSS 合計スコア変化量のデータがルラシドンのみならず他剤でもないことから、目標被験者数は日本で実施した前期第 2 相試験（P2-J016）、後期第 2 相試験（P2-J001）及び米国で実施したプラセボ対照の第 2 相試験（P2-G006 及び P2E-G174）の成績を基に設定した。

米国の 2 つのプラセボ対照試験を併合した結果、PANSS 合計スコア変化量の 40 mg/日群及び 80 mg/日群とプラセボ群との差は約− 7～− 8 であり、P2-J001 試験では 20 mg/日群と 40 mg/日群の差は約− 4 であった。また、漸増漸減法で実施した P2-J016 試験の PANSS 合計スコア変化量の標準偏差は約 18 であった。

これらより、ルラシドン（40 mg/日群及び 80 mg/日群）とプラセボとの PANSS 合計スコア変化量の母平均の差を− 6.0、標準偏差を 18 と推定した。このとき主要な解析である最大対比法で 2 つの対比係数（［プラセボ、ルラシドン 40 mg/日、ルラシドン 80 mg/日］＝［− 1、

0、1］及び［－2、1、1］）を用いてルラシドンのプラセボに対する優越性を有意水準片側2.5%、検出力 80%で検証するために必要な被験者数は 1 群 114 名である。

解析からの除外を考慮して、目標被験者数は全体で 441 名（ルラシドン 40 mg/日群及びルラシドン 80 mg/日群、プラセボ群：各 126 名、リスペリドン 4 mg/日群：63 名）と設定した。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：

1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する白色フィルムコート錠

リスペリドン 1 mg 錠、2 mg 錠：

1 錠中にリスペリドン 1 mg 又は 2 mg を含有する白色フィルムコート錠

プラセボ錠：

ルラシドン 20 mg 錠、リスペリドン 1 mg 錠及びリスペリドン 2 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

用法・用量

ルラシドンは 1 日 1 回朝食後、リスペリドン及びプラセボは 1 日 2 回朝・夕食後に経口投与した。治験薬の組み合わせを表 2.7.6. 32-1 に示した。

表 2.7.6. 32-1　治験薬の組み合わせ

投与群		観察期	治療期		
			Day 1～7	Day 8～14	Day 15～42
Placebo 群		0 mg/日	0 mg/日	0 mg/日	0 mg/日
	朝	○○○○　△◇	○○○○　△◇	○○○○　△◇	○○○○　△◇
	夕	△◇	△◇	△◇	△◇
LUR 40 mg/日群		0 mg/日	40 mg/日	40 mg/日	40 mg/日
	朝	○○○○　△◇	○○●●　△◇	○○●●　△◇	○○●●　△◇
	夕	△◇	△◇	△◇	△◇
LUR 80 mg/日群		0 mg/日	40 mg/日	60 mg/日	80 mg/日
	朝	○○○○　△◇	○○●●　△◇	○●●●　△◇	●●●●　△◇
	夕	△◇	△◇	△◇	△◇
Risperidone 4 mg/日群		0 mg/日	2 mg/日	3 mg/日	4 mg/日
	朝	○○○○　△◇	○○○○　▲◇	○○○○　▲◇	○○○○　△◆
	夕	△◇	▲◇	△◆	△◆

●：ルラシドン 20 mg 錠　▲：リスペリドン 1 mg 錠　◆：リスペリドン 2 mg 錠
○：ルラシドン 20 mg プラセボ錠　△：リスペリドン 1 mg プラセボ錠　◇：リスペリドン 2 mg プラセボ錠

［投与量の設定根拠］

日本で実施した P2-J016 試験では 20～80 mg/日（漸増漸減）8 週間投与により PANSS 及び BPRS 合計スコアが投与開始前より有意に低下した。また、日本にて固定用量（20 mg/日、40 mg/日及び 80 mg/日）で実施した P2-J001 試験では用量反応関係は明確ではなかったが、40 mg 群及び 80 mg 群では PANSS 及び BPRS 合計スコアが投与開始前と比較して低下した。一方、20 mg 群では投与開始前と比較して有意な変化が認められず、20 mg 群の中止理由の約 2/3 が「原疾患悪化」であった。以上のことから臨床推奨用量を 40～80 mg/日と考え、最低投与量である 40 mg/日と最高投与量である 80 mg/日を設定した。

P2-J001 試験では 80 mg 群で投与初期の有害事象による中止がその他の群より多かったことから、80 mg 群では 40 mg/日を開始投与量とし、60 mg/日を経て 80 mg/日に漸増することとした。更に、実際の臨床での一般的な増量間隔を考慮して 7 日ごとに増量することとした。

また、リスペリドンについては、台湾、韓国及び日本でのリスペリドンの用法・用量並びに統合失調症におけるリスペリドンの世界的な推奨用量が約 4 mg/日であることから、用法・用量を 4 mg/日、1 日 2 回朝及び夕食後投与とした。また、ルラシドン 80 mg 群の漸増方法に合わせ、リスペリドン群も 2 mg/日を開始投与量とし、3 mg/日（朝 1 mg、夕 2 mg）を経て 4 mg/日に漸増することとした。

［投与期間の設定根拠］

被験薬の有効性を評価するため、治療期は非定型抗精神病薬の比較試験で一般的な投与期間である 6 週間とした。

併用治療

前治療を含む併用禁止及び併用制限治療を表 2.7.6. 32-2 に示した。

表 2.7.6. 32-2　併用禁止及び併用制限治療

	スクリーニング検査時から観察期開始	観察期	治療期	事後観察期
抗精神病薬	B	B	C	A
抗パーキンソン薬	B	B	B*	A
向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）	B	B	B	A
睡眠薬	B	B	B	A
抗躁薬及び抗てんかん薬	C	C	C	A
MAO 阻害剤	C	C	C	A
CYP3A4 阻害剤（皮膚外用剤を除く）	A	C	C	A
エピネフリン	C	C	C	A
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	C	C	C	C
電気痙攣療法	C	C	C	A
身体合併症に対する治療薬	B	B	B	A

A：制限なし、B：制限あり、C：併用禁止
*：治療期の 9 日目までに適宜漸減又は中止し、10 日目には必ず中止する。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性

- PANSS：
  精神疾患を有する成人の精神病理学的な重症度を質問形式で評価する尺度であり、30 項目について 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI–S：
  患者の最新の病気の状態を評価する尺度であり、1～7 の 7 段階（高いほど重症）で評価した。

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- 薬原性錐体外路症状スコア（DIEPSS）：薬原性錐体外路症状の評価で、8 つの個別症状と 1 項目の総括評価の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。

表 2.7.6. 32-3　調査、観察、検査項目及び時期

Study Visit Type		スクリーニング検査	観察期（単盲検）	（ベースライン）治療期開始前	治療期（二重盲検）					中止時	事後観察期
期間			1 週間（最低 3 日）		6 週間						投与終了日又は中止日 1～2 週後
Study Visit No	-	1	-	2	3	4	5	6	7	-	8
時期	-	Week -3～-2	Week -1～Day -1	Day -1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	-	Week 7 又は 8
検査・評価 許容範囲（日）[a]	-	Day -21～-4	Day -7～-3	Day -2～1	Day 5～11	Day 12～18	Day 19～25	Day 26～32	Day 40～43 [b]	中止日 ± 5 days [b]	投与終了日又は中止日 ＋6～ ＋17 days
同意取得	X										
入院治療 [c]	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→	- - - →
人口統計学的データ		X		X [d]							
無作為化				X							
治験薬の投与			X	X	X	X	X	X			
服用遵守状況				X	X	X	X	X	X [e]	X	
PANSS		X		X [d]	X	X	X	X	X [b]	X [b]	
CGI-S				X [d]	X	X	X	X	X [b]	X [b]	
DIEPSS [f]				X [d]	X	X	X	X	X [b]	X [b]	
臨床検査		X		X [d]		X [g]		X	X [b]	X [b]	
妊娠検査（女性）		X									
12 誘導心電図検査		X		X [d]		X			X [b]	X [b]	
体重		X		X [d]		X		X	X	X	
バイタルサイン（体温・血圧・脈拍数）		X		X [d]	X	X	X	X	X	X	
薬物濃度測定用採血 [h]							←	←	←	→	
有害事象	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→	→

a) 治療期の投与開始日を Day 1、前日を Day -1 とした。
b) 治験薬以外の抗精神病薬の投与開始前に実施することとした。
c) 治験薬の投与が終了（又は中止）し、Week 6 又は中止時の検査・観察が終了した後は退院できることとした。
d) 治験薬の投与開始前であれば投与開始日でもよいこととした。
e) Week 6 の検査観察を終了すればその時点で治験薬の投与を終了してもよいこととした。
f) 治療期で新たな抗パーキンソン薬を使用する前に必ず実施することとした。
g) HbA1c、グリコアルブミン、空腹時血糖のみ実施した。
h) 薬物濃度測定について同意が得られた被験者のみに、治療期の Day 21 以降の朝食後の治験薬投与後 2 時間に 1 回実施した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

2) 副次的評価項目

- Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
- Week 6 でのベースラインからの PANSS 5 因子別合計スコア変化量
- Week 6 でのベースラインからの PANSS 症状別スコア変化量
- 各評価時期の PANSS 合計スコア変化量
- Week 6 でのベースラインからの CGI-S スコア変化量

(2) 薬物動態

- 血清中ルラシドン濃度
- 血清中の主要な代謝物［水酸化体（ID-14283 及び ID-14326）、開裂体（ID-11614）］濃度

(3) 安全性

- 有害事象及び副作用の発現割合
- 錐体外路系有害事象及び副作用の発現割合
- Week 6 でのベースラインからの DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量
- Week 6 での DIEPSS 症状別重症度別の患者の割合
- Week 6 でのベースラインからの抗パーキンソン薬を併用した患者の割合
- Week 6 でのベースラインからのプロラクチン変化量
- 各検査時点でのベースラインからの 12 誘導心電図パラメータ（QTc）の変化量
- Week 6 でのベースラインからの空腹時血糖値、HbA1c 及びグリコアルブミン値の変化量
- Week 6 でのベースラインからの総コレステロール及びトリグリセリド値の変化量
- Week 6 でのベースラインからの体重の変化量
- 臨床検査値及びバイタルサイン

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：以下を満たす被験者集団。有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。

- DSM-IV 診断基準で統合失調症と診断された被験者

- 無作為化され、少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者。治験実施計画書からの逸脱は考慮しない。
- ベースライン及び治療期に行われた少なくとも 1 回の PANSS 評価がある被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS のうち以下を満たす被験者集団。

- 選択基準及び除外基準からの逸脱がない被験者
- 治療期に 80%以上の治験薬を投与された被験者
- 重大な治験実施計画書の違反又は逸脱がない被験者

2) 安全性解析対象集団

無作為化され少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者集団。

3) 薬物動態解析対象集団

安全性解析対象集団のうち、治療期中に薬物動態用検体が採取された被験者集団。

(2) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

最大対比法で 2 つの対比係数（[プラセボ、ルラシドン 40 mg/日、ルラシドン 80 mg/日］＝［−1、0、1］及び［−2、1、1]）を用い、有意水準を片側 2.5%としてルラシドンのプラセボに対する優越性を検定した。リスペリドン群は除外して解析した。

2) 副次的評価項目

PANSS：各評価時期及び Week 6（LOCF）の PANSS 合計スコア、サブスケール別スコア、5 因子別スコア及びそのベースラインからの変化量を評価時期別、群別に集計した。各評価時期及び Week 6（LOCF）での PANSS 合計スコア、サブスケール別スコア及び 5 因子別スコアのベースラインからの変化量について、群を固定因子とする一元配置分散分析モデル（ANOVA）を用いて解析し、プラセボ群に対する各ルラシドン群及びリスペリドン群の最小二乗平均差、標準誤差、及びその 95%信頼区間並びに p 値を算出した。

CGI-S：CGI-S 及びそのベースラインからの変化量を評価時期別、群別に集計した。各評価時期及び Week 6（LOCF）でのベースラインからの CGI-S 変化量について、ANOVA を用いて解析した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：MedDRA version 11.0 を用いて SOC 別、PT 別に解析・集計した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図検査：評価時期別、群別に要

約した。カテゴリー変数は、ベースラインと Week 6（LOCF）のシフトテーブルを作成した。

- DIEPSS：合計スコア及び合計スコアのベースラインからの変化量を評価時期別、群別に集計した。Week 6（LOCF）でのベースラインからの DIEPSS 合計スコアの変化量について、群を固定因子とする ANOVA を用いて解析し、プラセボ群に対する各ルラシドン群及びリスペリドン群の最小二乗平均差、標準誤差、及びその 95%信頼区間並びに p 値を算出した。

(4) 薬物動態評価項目

ルラシドン及びその代謝物（水酸化体：ID-14283 及び ID-14326、開裂体：ID-11614）の血清中濃度を群及び国別に集計し、プロット図を作成した。

(5) 有意水準

主要評価項目の有意水準は、片側 2.5%とした。試験全体の第 1 種の過誤確率を 5%以下に制御するため、検証的な解析は主要な解析のみとした。主要な解析以外では多重性を調整しなかった。

実施国及び実施医療機関

日本、韓国、台湾の合計 92 医療機関（日本 67 施設、韓国 14 施設、台湾 11 施設）

試験期間

2008 年 6 月～2010 年 4 月

32.2 治験対象被験者

32.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 32-4 に示した。合計 563 名から同意取得し、うち 460 名（プラセボ群 133 名、ルラシドン 40 mg/日群 131 名、ルラシドン 80 mg/日群 131 名、リスペリドン 4 mg/日群 65 名）が無作為化された。このうち、治験薬を投与された被験者は 455 名（プラセボ群 132 名、ルラシドン 40 mg/日群 127 名、ルラシドン 80 mg/日群 131 名、リスペリドン 4 mg/日群 65 名）であった。6 週間の治療期を完了した被験者は 304 名（プラセボ群 83 名、ルラシドン 40 mg/日群 87 名、ルラシドン 80 mg/日群 83 名、リスペリドン 4 mg/日群 51 名）であった。治療期を完了した被験者の割合は、ルラシドン群及びプラセボ群は同程度であったが、リスペリドン 4 mg/日群がプラセボ群に比較して高かった。

無作為化された 460 名の実施国別被験者数は、日本 226 名、台湾 131 名、韓国 103 名であった。

表 2.7.6. 32-4 被験者の内訳

	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Risperidone 4 mg	全体
	N=133	N=131	N=131	N=65	N=460
同意取得					563
スクリーニング					539
観察期開始					484
無作為化	133	131	131	65	460
治験薬未投与	1	4	0	0	5
治験薬投与	132 (100.0)	127 (100.0)	131 (100.0)	65 (100.0)	455 (100.0)
完了	83 (62.9)	87 (68.5)	83 (63.4)	51 (78.5)	304 (66.8)
中止	49 (37.1)	40 (31.5)	48 (36.6)	14 (21.5)	151 (33.2)
中止理由					
有害事象	8 (6.1)	8 (6.3)	6 (4.6)	1 (1.5)	23 (5.1)
精神症状の悪化	24 (18.2)	14 (11.0)	17 (13.0)	7 (10.8)	62 (13.6)
治験責任医師又は治験分担医師の判断	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.2)
治験実施計画不遵守の恐れ	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.5)	0	6 (1.3)
治験実施計画書違反	5 (3.8)	4 (3.1)	9 (6.9)	1 (1.5)	19 (4.2)
被験者による中止	11 (8.3)	11 (8.7)	14 (10.7)	4 (6.2)	40 (8.8)

被験者数（%）
被験者の割合（%）の分母は、治験薬投与被験者数
同意取得被験者数は初回同意を取得した被験者数
添付資料 5.3.5.1.01 Table 10.1-1 引用

32.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 32-5 に示した。無作為化された 460 名のうち、455 名が治験薬を投与された。455 名のうち 8 名が PANSS のベースライン以降の評価を 1 時点以上保たなかったため FAS から除外され、FAS は 447 名となった。PPS は 414 名で、PPS 不採用の主な理由は、選択・除外基準違反、併用禁止薬の使用であった。安全性解析対象集団は、治験薬を投与されなかった 5 名を除く 455 名であった。薬物動態解析対象集団はルラシドン 40 mg/日群 75 名、ルラシドン 80 mg/日群 76 名であった。

プラセボ群の 1 名に割付けと異なる治験薬（ルラシドン 40 mg）が 1 回投与されたが、解析結果への影響は少ないと考え、プラセボ群として FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。

表 2.7.6. 32-5　解析対象集団の内訳

	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Risperidone 4 mg	全体
	N=133	N=131	N=131	N=65	N=460
安全性解析対象集団	132 (99.2)	127 (96.9)	131 (100.0)	65 (100.0)	455 (98.9)
FAS	129 (97.0)	125 (95.4)	129 (98.5)	64 (98.5)	447 (97.2)
PPS	118 (88.7)	122 (93.1)	114 (87.0)	60 (92.3)	414 (90.0)
薬物動態解析対象集団	0	75 (57.3)	76 (58.0)	0	151 (32.8)

被験者数（%）

割付けと異なる治験薬を投与された被験者は安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び FAS には採用したが、PPS からは除外した。

添付資料 5.3.5.1.01 Table 10.3-1 引用

32.2.3 被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 32-6 に示した。投与群間で大きな違いはなかった。実施国別でみると、性別、年齢、病型、前治療抗精神病薬、有病期間、ベースラインの PANSS 合計スコアで違いがみられた。性別はいずれも男性が多かったが、台湾と韓国では約 60%で日本よりやや多かった。年齢は最も高い日本と最も低い韓国で 7.4 歳の違いがあった。病型は、いずれの国も妄想型が最も多かったが、日本では解体型及び鑑別不能型が少なかったのに対し、台湾及び韓国では鑑別不能型は妄想型に次いで多かった。前治療薬では、定型抗精神病薬のみの使用が日本（16.7%）に比べ、台湾（48.0%）及び韓国（32.7%）で高かった。日本の平均有病期間は 21.3 年、台湾は 17.9 年、韓国は 14.5 年であった。ベースラインの PANSS 合計スコアが 80 未満の被験者の割合は、日本 13.6%、台湾 40.8%、韓国 17.8%であった。PANSS 構成尺度は、台湾及び韓国より日本では陽性優位が少なく陰性優位が多かった。

表 2.7.6. 32-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Risperidone 4 mg
		N=129	N=125	N=129	N=64
性別	女	57 (44.2)	50 (40.0)	47 (36.4)	29 (45.3)
	男	72 (55.8)	75 (60.0)	82 (63.6)	35 (54.7)
年齢（歳）[a]	Mean (SD)	46.0 (12.85)	45.6 (14.48)	45.7 (13.51)	44.8 (12.59)
	Median	46.0	44.0	46.0	45.0
	Min, Max	18, 74	20, 74	20, 72	23, 72
	< 65	120 (93.0)	111 (88.8)	117 (90.7)	61 (95.3)
	≥ 65	9 (7.0)	14 (11.2)	12 (9.3)	3 (4.7)

表 2.7.6. 32-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Risperidone 4 mg
		N=129	N=125	N=129	N=64
国	日本	61 (47.3)	63 (50.4)	64 (49.6)	33 (51.6)
	台湾	38 (29.5)	34 (27.2)	37 (28.7)	16 (25.0)
	韓国	30 (23.3)	28 (22.4)	28 (21.7)	15 (23.4)
前治療抗精神病薬 [b)]	なし	4 (3.1)	8 (6.4)	3 (2.3)	5 (7.8)
	あり	125 (96.9)	117 (93.6)	126 (97.7)	59 (92.2)
	非定型	74 (57.4)	75 (60.0)	72 (55.8)	44 (68.8)
	定型	41 (31.8)	35 (28.0)	41 (31.8)	13 (20.3)
	定型 + 非定型	10 (7.8)	7 (5.6)	13 (10.1)	2 (3.1)
病型（DSM-IV）	解体型	10 (7.8)	10 (8.0)	15 (11.6)	8 (12.5)
	緊張型	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	0
	妄想型	80 (62.0)	85 (68.0)	82 (63.6)	36 (56.3)
	残遺型	12 (9.3)	10 (8.0)	8 (6.2)	6 (9.4)
	鑑別不能型	25 (19.4)	17 (13.6)	23 (17.8)	14 (21.9)
有病期間（年）[c)]	< 1	4 (3.1)	3 (2.4)	7 (5.4)	2 (3.1%)
	≥ 1 - < 5	15 (11.6)	17 (13.6)	14 (10.9)	10 (15.6)
	≥ 5 - < 10	21 (16.3)	22 (17.6)	13 (10.1)	5 (7.8)
	≥ 10	82 (63.6)	79 (63.2)	90 (69.8)	46 (71.9)
	不明	7 (5.4)	4 (3.2)	5 (3.9)	1 (1.6)
PANSS 合計スコア	< 80	25 (19.4)	32 (25.6)	27 (20.9)	15 (23.4)
（ベースライン）	≥ 80 - < 100	69 (53.5)	58 (46.4)	66 (51.2)	34 (53.1)
	≥ 100 - < 120	26 (20.2)	25 (20.0)	27 (20.9)	13 (20.3)
	≥ 120	9 (7.0)	10 (8.0)	9 (7.0)	2 (3.1)
	Mean (SD)	92.8 (14.70)	91.9 (16.75)	92.2 (15.33)	88.9 (13.67)
	Median	92.0	89.0	89.0	84.5
	Min, Max	71, 130	70, 152	70, 150	70, 136
PANSS サブスケールスコア（ベースライン）	陽性症状 > 陰性症状	34 (26.4)	37 (29.6)	36 (27.9)	16 (25.0)
	陽性症状 = 陰性症状	8 (6.2)	9 (7.2)	9 (7.0)	5 (7.8)
	陽性症状 < 陰性症状	87 (67.4)	79 (63.2)	84 (65.1)	43 (67.2)

被験者数（%）

a) 年齢は「(初回同意取得日 − 生年月日）/365.25」より算出される最大の整数とした。算出された年齢は、実際の年齢よりも若い又は同じとなる。

b) 前治療抗精神病薬は、無作為化前に使用した抗精神病薬。

c) 有病期間は「(初回同意取得日 − 初発日）/365.25」より算出した。

添付資料 5.3.5.1.01 Table 10.4-1、Table 10.4-3 引用

32.3 有効性

32.3.1 主要評価項目

Week 6（LOCF）のベースラインからのPANSS合計スコア変化量を表2.7.6. 32-7に示した。Week 6（LOCF）のPANSS合計スコアはいずれの群もベースラインから低下した。実薬群でPANSS合計スコア変化量はプラセボ群より大きかったが、最大対比法ではルラシドンのプラセボに対する優越性は検証されなかった（表 2.7.6. 32-8）。また、ルラシドンの各群及びリスペリドン4 mg/日群とプラセボ群との間に有意な差はなかった。

実施国別のPANSS合計スコアは各国いずれの群もWeek 6（LOCF）にはベースラインから低下した。PANSS合計スコア変化量は日本のルラシドン40 mg/日群で最も大きく、プラセボ群との有意な差がみられた（－7.9、p=0.025）。台湾及び韓国では、リスペリドン4 mg/日群でプラセボ群との変化量の差が最も大きかったが、有意な差はなかった。

表 2.7.6. 32-7　PANSS 合計スコア変化量（FAS）

		Placebo N=129	LUR 40 mg N=125	LUR 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
ベースライン	n	129	125	129	64
	Mean (SD)	92.8 (14.70)	91.9 (16.75)	92.2 (15.33)	88.9 (13.67)
LOCF	n	129	125	129	64
	Mean (SD)	90.3 (23.91)	85.8 (24.18)	87.9 (22.61)	81.8 (24.48)
LOCF 変化量	Mean (SD)	-2.5 (20.64)	-6.1 (20.51)	-4.3 (18.40)	-7.1 (17.35)
	LS Mean (SE)	-2.5 (1.72)	-6.1 (1.75)	-4.3 (1.72)	-7.1 (2.44)
	95% CI (LS mean)	(-5.9, 0.9)	(-9.5, -2.6)	(-7.7, -0.9)	(-11.9, -2.3)
	群間差 (SE)		-3.5 (2.45)	-1.8 (2.43)	-4.6 (2.99)
	95% CI (群間差)		(-8.4, 1.3)	(-6.6, 3.0)	(-10.5, 1.2)
	p 値		0.149	0.462	0.122

各評価時期の解析は、ベースライン及び当該時期データを有する被験者データを用いて実施した。
プラセボ群に対するルラシドン各群及びリスペリドン4 mg/日群のLS mean、CI及びp値は、群を固定因子とするベースラインスコアからの変化量のANOVAを用いて解析した。
添付資料 5.3.5.1.01 Table 11.1-1 引用

表 2.7.6. 32-8　PANSS 合計スコア変化量（最大対比法）（FAS）

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

p値は、Week 6（LOCF）でのベースラインからのPANSS合計スコア変化量の片側t検定より算出した。
調整p値は、SAS/MULTTEST法を用いたリサンプリングにより算出した。
添付資料 5.3.5.1.01 Table 11.1-2 引用

32.3.2 副次的評価項目

(1) PANSS サブスケール別スコア

Week 6（LOCF）のベースラインからの PANSS サブスケール別スコア変化量を表 2.7.6. 32-9 に示した。Week 6 の PANSS 陽性症状スコアはいずれの群もベースラインから低下し、リスペリドン 4 mg/日群ではプラセボ群より低下した（− 2.3、p=0.016）。Week 6（LOCF）の PANSS 陰性症状スコア及び総合精神病理スコアは、いずれもすべての群でベースラインより低下した。実施国別にみると、日本ではルラシドン 40 mg/日群ですべての PANSS サブスケールのスコアがプラセボ群より低下したが、台湾及び韓国ではリスペリドン 4 mg/日群でプラセボ群より低下した。

表 2.7.6. 32-9　PANSS サブスケール別スコア変化量（FAS）

		Placebo N=129	LUR 40 mg N=125	LUR 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
陽性症状					
ベースライン	N	129	125	129	64
	Mean (SD)	21.9 (4.74)	21.7 (5.26)	21.8 (4.83)	21.5 (4.51)
LOCF	N	129	125	129	64
	Mean (SD)	21.3 (7.41)	19.8 (7.48)	20.4 (7.08)	18.6 (6.73)
LOCF 変化量	Mean (SD)	-0.6 (6.46)	-2.0 (6.29)	-1.4 (6.01)	-2.9 (5.34)
	LS Mean (SE)	-0.6 (0.54)	-2.0 (0.55)	-1.4 (0.54)	-2.9 (0.77)
	95% CI (LS mean)	(-1.7, 0.5)	(-3.1, -0.9)	(-2.5, -0.3)	(-4.4, -1.4)
	群間差 (SE)		-1.4 (0.77)	-0.8 (0.76)	-2.3 (0.94)
	95% CI (群間差)		(-2.9, 0.1)	(-2.3, 0.7)	(-4.1, -0.4)
	p 値		0.069	0.287	0.016
陰性症状					
ベースライン	n	129	125	129	64
	Mean (SD)	24.8 (5.53)	25.2 (6.29)	25.2 (6.11)	24.2 (5.53)
LOCF	n	129	125	129	64
	Mean (SD)	23.9 (7.07)	23.5 (7.34)	23.5 (6.44)	22.5 (7.29)
LOCF 変化量	Mean (SD)	-0.9 (5.76)	-1.6 (5.46)	-1.7 (4.36)	-1.7 (5.05)
	LS Mean (SE)	-0.9 (0.46)	-1.6 (0.47)	-1.7 (0.46)	-1.7 (0.65)
	95% CI (LS mean)	(-1.8, 0.0)	(-2.5, -0.7)	(-2.6, -0.8)	(-3.0, -0.4)
	群間差 (SE)		-0.7 (0.65)	-0.7 (0.65)	-0.7 (0.80)
	95% CI (群間差)		(-2.0, 0.6)	(-2.0, 0.5)	(-2.3, 0.8)
	p 値		0.289	0.256	0.352

表 2.7.6. 32-9　PANSS サブスケール別スコア変化量（FAS）

		Placebo N=129	LUR 40 mg N=125	LUR 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
総合精神病理					
ベースライン	n	129	125	129	64
	Mean (SD)	46.1 (8.02)	45.0 (9.53)	45.2 (8.19)	43.2 (7.68)
LOCF	n	129	125	129	64
	Mean (SD)	45.1 (12.19)	42.5 (12.14)	44.0 (11.96)	40.6 (12.77)
LOCF 変化量	Mean (SD)	-1.0 (10.16)	-2.4 (10.60)	-1.2 (9.79)	-2.6 (9.02)
	LS Mean (SE)	-1.0 (0.88)	-2.4 (0.90)	-1.2 (0.88)	-2.6 (1.25)
	95% CI (LS mean)	(-2.7, 0.7)	(-4.2, -0.7)	(-3.0, 0.5)	(-5.1, -0.1)
	群間差 (SE)		-1.4 (1.26)	-0.2 (1.25)	-1.6 (1.53)
	95% CI (群間差)		(-3.9, 1.0)	(-2.7, 2.2)	(-4.6, 1.4)
	p 値		0.251	0.847	0.292

各評価時期の解析は、ベースライン及び当該時期データを有する被験者データを用いて実施した。
プラセボ群に対するルラシドン各群及びリスペリドン 4 mg/日群の LS mean、CI 及び p 値は、群を固定因子とするベースラインスコアからの変化量の ANOVA を用いて解析した。
添付資料 5.3.5.1.01 Table 11.1-4、5、6 引用

(2) PANSS 5 因子別スコア

Week 6（LOCF）の PANSS 5 因子別スコアは、興奮以外、いずれの群もベースラインから低下した。興奮は、ルラシドン 40 mg/日群及びリスペリドン 4 mg/日群で低下したが、ルラシドン 80 mg/日群及びプラセボ群では変化しなかった。陽性症状ではリスペリドン 4 mg/日群でプラセボ群より低下した（－1.1、p=0.028）。実施国別にみると、日本では PANSS 5 因子すべてで、ルラシドン 40 mg/日群がプラセボ群より低下した。台湾及び韓国ではいずれもリスペリドン 4 mg/日群が最も低下するか、実薬群で同程度に低下する傾向にあったが、不安／抑うつは、ルラシドン群でプラセボ群よりも低下し、リスペリドン 4 mg/日群では低下しなかった。

(3) CGI-S スコア

Week 6（LOCF）のベースラインからの CGI-S スコア変化量を表 2.7.6. 32-10 に示した。Week 6 の CGI-S スコアは実薬群でベースラインから低下したが、プラセボ群では変化はみられなかった。スコア変化量はルラシドン 40 mg/日群及びリスペリドン 4 mg/日群でプラセボ群より大きかった（それぞれ p=0.024 及び p=0.034）。実施国別にみると、日本ではルラシドン 40 mg/日群でプラセボ群より変化量が大きかった（－0.5、p=0.011）。

表 2.7.6. 32-10　CGI-S スコア変化量（FAS）

	Placebo N=129	LUR 40 mg N=125	LUR 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
ベースライン				
n	129	125	129	64
Mean (SD)	4.6 (0.89)	4.6 (0.94)	4.5 (0.85)	4.3 (0.66)
LOCF				
n	129	125	129	64
Mean (SD)	4.5 (1.23)	4.2 (1.30)	4.2 (1.21)	3.9 (1.19)
LOCF 変化量				
Mean (SD)	0.0 (1.11)	-0.4 (1.14)	-0.3 (1.06)	-0.4 (1.11)
LS Mean (SE)	0.0 (0.10)	-0.4 (0.10)	-0.3 (0.10)	-0.4 (0.14)
95% CI (LS mean)	(-0.2, 0.1)	(-0.6, -0.2)	(-0.5, -0.1)	(-0.7, -0.1)
群間差 (SE)		-0.3 (0.14)	-0.2 (0.14)	-0.4 (0.17)
95% CI (群間差)		(-0.6, 0.0)	(-0.5, 0.0)	(-0.7, 0.0)
p 値		0.024	0.091	0.034

各評価時期の解析は、ベースライン及び当該時期データを有する被験者データを用いて実施した。
プラセボ群に対するルラシドン各群及びリスペリドン 4 mg/日群の LS mean、CI 及び p 値は、群を固定因子とするベースラインスコアからの変化量の ANOVA を用いて解析した。
添付資料 5.3.5.1.01 Table 11.1-12 引用

32.4 安全性

32.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（related）」、「多分関連あり（probably related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、「多分関連なし（unlikely to be related）」、「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」、「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたもの、又は関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。同一の被験者に同一 SOC 内又は同一 PT の有害事象が複数発現した場合、各 SOC 又は PT で 1 名として集計した。

(1) 概要

無作為化され、治験薬を投与された 455 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 32-11 に示した。有害事象の発現割合は、プラセボ群 76.5%（101/132 名）、ルラシドン 40 mg/日群 82.7%（105/127 名）、ルラシドン 80 mg/日群 78.6%（103/131 名）、リスペリドン 4 mg/日群 81.5%（53/65 名）であった。ルラシドン 80 mg/日群の 1 名が死亡した。死亡を含む重篤な有害事象は、プラセボ群 10 名（7.6%）、ルラシドン 40 mg/日群 8 名（6.3%）、ルラシドン 80 mg/日群 7 名（5.3%）、リスペリドン 4 mg/日群 2 名（3.1%）に発現した。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群 27 名（20.5%）、ルラシドン 40 mg/日群 18 名（14.2%）、ルラシドン 80 mg/日群 18 名（13.7%）、リスペリドン 4 mg/

日群 7 名（10.8%）に発現した。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

実施国別にみると、有害事象の発現割合は、日本 76.2～89.1%、台湾 60.0～76.5%、韓国 86.7～96.4%で、最も高い韓国と最も低い台湾ではプラセボ群で約 25%、ルラシドン群で約 30%、リスペリドン 4 mg/日群で約 10%異なっていたものの、各国ともプラセボ群と実薬群で大きな違いはなかった。重篤な有害事象の発現割合は韓国で高く、治験中止に至った有害事象の発現割合は台湾で低かった。

表 2.7.6. 32-11　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=132		LUR 40 mg N=127		LUR 80 mg N=131		Risperidone 4 mg N=65	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
有害事象	101 (76.5)	307	105 (82.7)	259	103 (78.6)	323	53 (81.5)	157
死亡	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
重篤な有害事象	10 (7.6)	12	8 (6.3)	8	7 (5.3)	9	2 (3.1)	2
治験薬投与中止に至った有害事象	27 (20.5)	32	18 (14.2)	20	18 (13.7)	22	7 (10.8)	7
副作用	57 (43.2)	134	60 (47.2)	117	65 (49.6)	149	32 (49.2)	69
死亡	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
重篤な副作用	3 (2.3)	5	4 (3.1)	4	4 (3.1)	6	1 (1.5)	1
治験薬投与中止に至った副作用	11 (8.3)	13	11 (8.7)	11	10 (7.6)	14	1 (1.5)	1

添付資料 5.3.5.1.01 Table 12.1-1 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 32-12 及び表 2.7.6. 32-13 に示した。発現割合が高かった有害事象は、プラセボ群及びルラシドン群では統合失調症及び不眠症で、リスペリドン 4 mg/日群では便秘及び統合失調症であった。各投与群で発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン 40 mg/日群では統合失調症（14.2%）、不眠症（14.2%）、鼻咽頭炎（10.2%）、アカシジア（8.7%）、嘔吐（8.7%）、ルラシドン 80 mg/日群では統合失調症（20.6%）、不眠症（19.1%）、アカシジア（11.5%）、鼻咽頭炎（9.9%）、嘔吐（9.9%）、リスペリドン 4 mg/日群では便秘（18.5%）、統合失調症（15.4%）、アカシジア（13.8%）、鼻咽頭炎（13.8%）、振戦（7.7%）、血中プロラクチン増加（7.7%）、プラセボ群では統合失調症（23.5%）、不眠症（14.4%）、便秘（10.6%）、鼻咽頭炎（9.8%）、嘔吐（8.3%）であった。アカシジアの発現割合はルラシドン群ではプラセボ群の 2 倍以上で、ルラシドンの投与量が高いほど発現割合が高くなったが、リスペリドン 4 mg/日群と同程度かやや低かった。ルラシドン群での有害事象の発現割合はアカシジアを除き、プラセボ群と同程度であった。リスペリドン 4 mg/日群で発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は、血中プロラクチン増加、アカシジア及び筋固縮であった。

実施国別では、有害事象全体の発現割合が最も低かった台湾では、胃腸障害関連及び鼻

咽頭炎の有害事象の発現割合がいずれの群も日本や韓国に比べ低かった。アカシジアの発現割合は、日本と韓国では全体の集計と同様にルラシドン群でプラセボ群より高く、投与量が高いほど発現割合が高くなったが、台湾ではルラシドン群はプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
心臓障害	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.5)
徐脈	0	1 (0.8)	0	0
動悸	0	0	1 (0.8)	0
頻脈	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.8)	0	0
皮様嚢腫	0	1 (0.8)	0	0
耳および迷路障害	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)
耳出血	0	0	1 (0.8)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.8)	0
耳漏	0	0	0	1 (1.5)
眼障害	6 (4.5)	3 (2.4)	2 (1.5)	0
結膜炎	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
眼精疲労	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
注視痙攣	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
眼瞼痙攣	1 (0.8)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	0	0	0
眼充血	1 (0.8)	0	0	0
霧視	1 (0.8)	0	0	0
胃腸障害	45 (34.1)	44 (34.6)	41 (31.3)	23 (35.4)
嘔吐	11 (8.3)	11 (8.7)	13 (9.9)	4 (6.2)
便秘	14 (10.6)	10 (7.9)	11 (8.4)	12 (18.5)
悪心	6 (4.5)	9 (7.1)	5 (3.8)	2 (3.1)
下痢	9 (6.8)	8 (6.3)	4 (3.1)	2 (3.1)
消化不良	4 (3.0)	5 (3.9)	3 (2.3)	1 (1.5)
流涎過多	3 (2.3)	3 (2.4)	4 (3.1)	3 (4.6)
歯痛	6 (4.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (1.5)
上腹部痛	0	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (3.1)
歯肉炎	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
痔出血	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0
胃不快感	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0
腹部不快感	0	2 (1.6)	0	0
齲歯	0	2 (1.6)	0	1 (1.5)
口内乾燥	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)
歯周炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
口内炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腹部膨満	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.5)
腹痛	4 (3.0)	1 (0.8)	0	1 (1.5)
肛門出血	0	0	1 (0.8)	0
口唇のひび割れ	0	1 (0.8)	0	0
口唇炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
便失禁	0	1 (0.8)	0	0
胃炎	0	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (1.5)
痔核	0	0	1 (0.8)	0
口唇乾燥	0	0	1 (0.8)	0
口唇潰瘍	0	0	1 (0.8)	0
食道炎	0	0	1 (0.8)	0
歯の脱落	0	0	1 (0.8)	0
裂肛	1 (0.8)	0	0	0
呼気臭	1 (0.8)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.8)	0	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0
食道不快感	1 (0.8)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態	8 (6.1)	6 (4.7)	10 (7.6)	2 (3.1)
発熱	5 (3.8)	2 (1.6)	4 (3.1)	1 (1.5)
倦怠感	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0
末梢性浮腫	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
無力症	0	0	1 (0.8)	0
疲労	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
易刺激性	0	0	1 (0.8)	0
突然死	0	0	1 (0.8)	0
口渇	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
胸部不快感	1 (0.8)	0	0	0
胸痛	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
分泌物分泌	1 (0.8)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.8)	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	20 (15.2)	17 (13.4)	20 (15.3)	16 (24.6)
鼻咽頭炎	13 (9.8)	13 (10.2)	13 (9.9)	9 (13.8)
上気道感染	1 (0.8)	0	3 (2.3)	3 (4.6)
蜂巣炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アデノウイルス結膜炎	0	1 (0.8)	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.8)	0
癰	0	0	1 (0.8)	0
眼瞼感染	0	0	1 (0.8)	0
麦粒腫	0	1 (0.8)	0	0
爪囲炎	0	0	1 (0.8)	0
化膿	0	1 (0.8)	0	0
腟感染	0	0	1 (0.8)	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
感染性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
眼感染	0	0	0	1 (1.5)
毛包炎	0	0	0	1 (1.5)
せつ	0	0	0	1 (1.5)
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.5)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (1.5)
足部白癬	0	0	0	1 (1.5)
尿路感染	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.1)	9 (7.1)	14 (10.7)	7 (10.8)
擦過傷	2 (1.5)	4 (3.1)	4 (3.1)	2 (3.1)

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
挫傷	3 (2.3)	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (1.5)
引っかき傷	0	0	2 (1.5)	0
皮膚裂傷	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0
節足動物刺傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
背部損傷	0	0	1 (0.8)	0
咬刺傷	0	0	1 (0.8)	0
医療機器破損	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
顔面損傷	0	0	1 (0.8)	0
口腔内損傷	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
爪裂離	0	0	1 (0.8)	0
眼窩周囲血腫	0	1 (0.8)	0	0
熱傷	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
創傷	0	0	1 (0.8)	3 (4.6)
異物による損傷	0	0	0	1 (1.5)
骨折	1 (0.8)	0	0	0
裂傷	0	0	0	1 (1.5)
尿道損傷	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	11 (8.3)	20 (15.7)	14 (10.7)	10 (15.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	4 (3.1)	2 (1.5)	0
体重増加	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (1.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0
体重減少	5 (3.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
血圧低下	0	2 (1.6)	0	1 (1.5)
血圧上昇	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中プロラクチン増加	0	1 (0.8)	0	5 (7.7)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.8)	0
血小板数増加	0	0	1 (0.8)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	0
白血球数増加	0	1 (0.8)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.8)	0	0	0
尿中デオキシピリジノリン増加	0	0	0	1 (1.5)
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.5)
代謝および栄養障害	5 (3.8)	7 (5.5)	7 (5.3)	2 (3.1)
食欲不振	2 (1.5)	6 (4.7)	3 (2.3)	0
食欲亢進	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
食欲減退	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
高血糖	0	0	1 (0.8)	0
低血糖症	0	0	1 (0.8)	0
低カリウム血症	2 (1.5)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.8)	0	0	0
経口摂取減少	1 (0.8)	0	0	0
多飲症	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.1)	12 (9.4)	8 (6.1)	9 (13.8)
筋固縮	4 (3.0)	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (6.2)
背部痛	0	3 (2.4)	2 (1.5)	2 (3.1)
筋痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.5)
四肢痛	0	2 (1.6)	0	0
関節痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.5)
筋痙縮	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格痛	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.8)	0	0
関節炎	0	0	0	1 (1.5)
側腹部痛	1 (0.8)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.8)	0	0	0
横紋筋融解	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
神経系障害	31 (23.5)	31 (24.4)	45 (34.4)	22 (33.8)
アカシジア	6 (4.5)	11 (8.7)	15 (11.5)	9 (13.8)
頭痛	10 (7.6)	8 (6.3)	11 (8.4)	3 (4.6)
振戦	8 (6.1)	3 (2.4)	10 (7.6)	5 (7.7)
傾眠	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (4.6)	0
ジスキネジー	4 (3.0)	3 (2.4)	5 (3.8)	2 (3.1)
ジストニー	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (4.6)	3 (4.6)
パーキンソン歩行	0	2 (1.6)	5 (3.8)	1 (1.5)
浮動性めまい	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.3)	0
鎮静	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (3.1)
運動緩慢	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (4.6)
痙攣	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
構語障害	0	1 (0.8)	0	0
失神	0	0	1 (0.8)	0
自閉症	1 (0.8)	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	1 (1.5)
よだれ	1 (0.8)	0	0	0
悪性症候群	0	0	0	1 (1.5)
パーキンソニズム	1 (0.8)	0	0	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	55 (41.7)	38 (29.9)	55 (42.0)	15 (23.1)
統合失調症	31 (23.5)	18 (14.2)	27 (20.6)	10 (15.4)
不眠症	19 (14.4)	18 (14.2)	25 (19.1)	4 (6.2)
精神病性障害	5 (3.8)	3 (2.4)	4 (3.1)	1 (1.5)
激越	4 (3.0)	1 (0.8)	3 (2.3)	0
攻撃性	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
不安	5 (3.8)	0	1 (0.8)	2 (3.1)
抑うつ症状	0	0	1 (0.8)	0
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
睡眠障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
異常行動	1 (0.8)	0	0	0
解離性障害	1 (0.8)	0	0	0
自殺念慮	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
腎および尿路障害	3 (2.3)	0	3 (2.3)	2 (3.1)
排尿困難	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (1.5)
尿失禁	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
血尿	1 (0.8)	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (1.5)
無月経	0	0	1 (0.8)	0
月経困難症	0	0	1 (0.8)	0
勃起不全	0	0	1 (0.8)	0
乳汁漏出症	0	0	0	1 (1.5)
月経遅延	2 (1.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8.3)	3 (2.4)	9 (6.9)	2 (3.1)
咳嗽	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0
鼻漏	2 (1.5)	0	3 (2.3)	0
鼻出血	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.8)	0
鼻閉	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
咽喉頭疼痛	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (1.5)
嚥下性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
喀血	1 (0.8)	0	0	0
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	17 (12.9)	11 (8.7)	16 (12.2)	7 (10.8)
そう痒症	4 (3.0)	2 (1.6)	5 (3.8)	0
発疹	4 (3.0)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (1.5)
接触性皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.5)
湿疹	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.5)
過角化	0	0	2 (1.5)	0
蕁麻疹	0	2 (1.6)	0	0
ざ瘡	0	1 (0.8)	0	0
脱毛症	0	1 (0.8)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0

表 2.7.6. 32-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	101 (76.5)	105 (82.7)	103 (78.6)	53 (81.5)
皮膚乾燥	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.5)
斑状出血	0	0	1 (0.8)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
皮下出血	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.8)	0
顔面腫脹	0	1 (0.8)	0	0
冷汗	1 (0.8)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
多汗症	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
嵌入爪	1 (0.8)	0	0	0
痒疹	1 (0.8)	0	0	0
丘疹	1 (0.8)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
皮膚不快感	0	0	0	1 (1.5)
血管障害	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.8)	0
高血圧	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
出血	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.01 Table 15.3-4 引用

表 2.7.6. 32-13 個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	57 (43.2)	60 (47.2)	65 (49.6)	32 (49.2)
心臓障害	0	1 (0.8)	0	0
徐脈	0	1 (0.8)	0	0
眼障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
注視痙攣	0	0	1 (0.8)	0
眼瞼痙攣	1 (0.8)	0	0	0
胃腸障害	22 (16.7)	18 (14.2)	23 (17.6)	12 (18.5)
嘔吐	8 (6.1)	6 (4.7)	10 (7.6)	2 (3.1)
便秘	8 (6.1)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (6.2)
悪心	4 (3.0)	6 (4.7)	5 (3.8)	2 (3.1)
流涎過多	3 (2.3)	3 (2.4)	3 (2.3)	2 (3.1)
消化不良	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.5)
上腹部痛	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)
下痢	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.5)
口内乾燥	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)
胃不快感	0	0	2 (1.5)	0
胃炎	0	0	1 (0.8)	0
口唇乾燥	0	0	1 (0.8)	0
食道炎	0	0	1 (0.8)	0
腹痛	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)
心窩部不快感	0	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	2 (1.5)	0	0	0
食道不快感	1 (0.8)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (3.8)	0
無力症	0	0	1 (0.8)	0
疲労	0	1 (0.8)	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.8)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.8)	0	0
発熱	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
突然死	0	0	1 (0.8)	0
口渇	0	0	1 (0.8)	0

表 2.7.6. 32-13 個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	57 (43.2)	60 (47.2)	65 (49.6)	32 (49.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鼻咽頭炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.8)	0
引っかき傷	0	0	1 (0.8)	0
臨床検査	7 (5.3)	15 (11.8)	9 (6.9)	9 (13.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	0
体重増加	0	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (1.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
体重減少	5 (3.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.8)	0
血中プロラクチン増加	0	1 (0.8)	0	5 (7.7)
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	0
血中尿酸増加	0	0	0	1 (1.5)
尿中デオキシピリジノリン増加	0	0	0	1 (1.5)
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.5)
代謝および栄養障害	4 (3.0)	5 (3.9)	4 (3.1)	2 (3.1)
食欲不振	2 (1.5)	5 (3.9)	2 (1.5)	0
食欲減退	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
食欲亢進	0	0	1 (0.8)	0
低カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.8)	0	0	0
経口摂取減少	1 (0.8)	0	0	0
多飲症	0	0	0	1 (1.5)

表 2.7.6. 32-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	57 (43.2)	60 (47.2)	65 (49.6)	32 (49.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.0)	5 (3.9)	3 (2.3)	4 (6.2)
筋固縮	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (1.5)	4 (6.2)
筋骨格硬直	0	1 (0.8)	0	0
筋痛	0	0	1 (0.8)	0
四肢痛	0	1 (0.8)	0	0
横紋筋融解	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	17 (12.9)	23 (18.1)	29 (22.1)	19 (29.2)
アカシジア	4 (3.0)	9 (7.1)	11 (8.4)	7 (10.8)
傾眠	0	4 (3.1)	5 (3.8)	0
振戦	5 (3.8)	3 (2.4)	6 (4.6)	5 (7.7)
ジストニー	0	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (3.1)
頭痛	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.5)	2 (3.1)
鎮静	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (3.1)
ジスキネジー	4 (3.0)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.5)
パーキンソン歩行	0	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (1.5)
運動緩慢	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (3.1)
浮動性めまい	2 (1.5)	0	3 (2.3)	0
痙攣	0	0	1 (0.8)	0
失神	0	0	1 (0.8)	0
体位性めまい	0	0	0	1 (1.5)
パーキンソニズム	1 (0.8)	0	0	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	25 (18.9)	21 (16.5)	34 (26.0)	6 (9.2)
不眠症	10 (7.6)	11 (8.7)	17 (13.0)	3 (4.6)
統合失調症	14 (10.6)	10 (7.9)	13 (9.9)	1 (1.5)
激越	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0
精神病性障害	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.5)
攻撃性	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
不安	4 (3.0)	0	1 (0.8)	2 (3.1)
抑うつ症状	0	0	1 (0.8)	0
睡眠障害	0	0	1 (0.8)	0
自殺念慮	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6. 32-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	57 (43.2)	60 (47.2)	65 (49.6)	32 (49.2)
腎および尿路障害	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.5)
排尿困難	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)
血尿	1 (0.8)	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (1.5)
無月経	0	0	1 (0.8)	0
勃起不全	0	0	1 (0.8)	0
乳汁漏出症	0	0	0	1 (1.5)
月経遅延	2 (1.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.5)
嚥下性肺炎	0	1 (0.8)	0	0
鼻出血	1 (0.8)	0	0	0
喀血	1 (0.8)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.5)	4 (3.1)	2 (1.5)	2 (3.1)
そう痒症	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	0
脱毛症	0	1 (0.8)	0	0
湿疹	0	1 (0.8)	0	0
皮下出血	0	1 (0.8)	0	0
発疹	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
冷汗	1 (0.8)	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (1.5)
痒疹	1 (0.8)	0	0	0
丘疹	1 (0.8)	0	0	0
皮膚不快感	0	0	0	1 (1.5)
血管障害	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高血圧	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.01 Table 15.3-8 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 32-14 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合は、リスペリドン 4 mg/日群（30.8%）及びルラシドン 80 mg/日群（26.7%）がプラセボ群（18.2%）及びルラシドン 40 mg/日群（17.3%）に比べ高かった。ルラシドン群で発現割合が高かった

事象は、アカシジア、ジストニー及びパーキンソン歩行で、ルラシドン群の発現割合はプラセボ群に比べ 2 倍以上高く、リスペリドン 4 mg/日群とは同程度又は低かった。

実施国別の錐体外路系有害事象の発現割合は、いずれの実施国も大きく異ならなかった。すべての国でルラシドン 80 mg/日群及びリスペリドン 4 mg/日群の発現割合がプラセボ群に比べ高かった。

表 2.7.6. 32-14　錐体外路系有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo N=132	LUR 40 mg N=127	LUR 80 mg N=131	Risperidone 4 mg N=65
合計	24 (18.2)	22 (17.3)	35 (26.7)	20 (30.8)
眼障害	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
注視痙攣	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
眼瞼痙攣	1 (0.8)	0	0	0
胃腸障害	4 (3.0)	3 (2.4)	4 (3.1)	4 (6.2)
流涎過多	3 (2.3)	3 (2.4)	4 (3.1)	3 (4.6)
消化不良	1 (0.8)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.0)	5 (3.9)	4 (3.1)	4 (6.2)
筋固縮	4 (3.0)	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (6.2)
筋痙縮	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.8)	0	0
神経系障害	19 (14.4)	19 (15.0)	32 (24.4)	18 (27.7)
アカシジア	6 (4.5)	11 (8.7)	15 (11.5)	9 (13.8)
振戦	8 (6.1)	3 (2.4)	10 (7.6)	5 (7.7)
ジスキネジー	4 (3.0)	3 (2.4)	5 (3.8)	2 (3.1)
ジストニー	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (4.6)	3 (4.6)
パーキンソン歩行	0	2 (1.6)	5 (3.8)	1 (1.5)
運動緩慢	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (4.6)
構語障害	0	1 (0.8)	0	0
よだれ	1 (0.8)	0	0	0
パーキンソニズム	1 (0.8)	0	0	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0

MedDRA/J ver. 11.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.01 Table 12.1-8 引用

(3) 死亡

ルラシドン 80 mg/日群の 1 名が死亡した（突然死）。治験薬との因果関係は否定されなかった。

詳細を 2.7.6 別添に記載した。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象はプラセボ群 10 名（7.6%）、ルラシドン 40 mg/日群 8 名（6.3%）、ルラシドン 80 mg/日群 7 名（5.3%）、リスペリドン 4 mg/日群 2 名（3.1%）に発現した。重篤な有害事象で最も多かったのは、統合失調症と精神病性障害で、その他にルラシドン 40 mg/日群では嚥下性肺炎、蜂巣炎、ルラシドン 80 mg/日群では突然死、痙攣、上腹部痛、悪心、嘔吐、皮膚裂傷が各 1 名に発現した。このうち蜂巣炎、皮膚裂傷以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。突然死を除き、いずれも治験薬の投与中止又は無処置で消失した。死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6. 32-15 に示し、詳細を 2.7.6 別添に記載した。

表 2.7.6. 32-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	実施国	有害事象名（PT）	転帰	処置	関連性
Placebo	[redacted]	日本	出血性胃潰瘍	回復	なし	関連なし
Placebo		日本	統合失調症	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
Placebo		日本	統合失調症	回復	治験薬投与中止	関連なし
Placebo		日本	統合失調症	回復	治験薬投与中止	関連なし
Placebo		韓国	精神病性障害	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
Placebo		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	多分関連なし
Placebo		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	多分関連なし
Placebo		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	関連なし
Placebo		韓国	精神病性障害	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
			低ナトリウム血症	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
			横紋筋融解	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
Placebo		台湾	蜂巣炎	回復	治験薬投与中止	多分関連なし
LUR 40 mg		日本	嚥下性肺炎	回復	治験薬投与中止	関連あるかもしれない
LUR 40 mg		韓国	精神病性障害	回復	治験薬投与中止	多分関連なし
LUR 40 mg		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	関連なし
LUR 40 mg		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
LUR 40 mg		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
LUR 40 mg		韓国	精神病性障害	回復	治験薬投与中止	多分関連なし
LUR 40 mg		台湾	精神病性障害	回復	治験薬投与中止	関連あるかもしれない
LUR 40 mg		台湾	蜂巣炎	回復	なし	関連なし

表 2.7.6. 32-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	実施国	有害事象名（PT）	転帰	処置	関連性
LUR 80 mg	[redacted]	日本	統合失調症	回復	治験薬投与中止	関連あり
LUR 80 mg		日本	痙攣	回復	なし	関連あるかもしれない
LUR 80 mg		韓国	上腹部痛	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
			悪心	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
			嘔吐	回復	治験薬投与中止	多分関連あり
LUR 80 mg		韓国	統合失調症	回復	治験薬投与中止	多分関連なし
LUR 80 mg		韓国	皮膚裂傷	回復	治験薬投与中止	関連なし
LUR 80 mg		台湾	精神病性障害	回復	なし	関連なし
Risperidone 4 mg		日本	悪性症候群	回復	なし	関連なし
Risperidone 4 mg		韓国	精神病性障害	回復	治験薬投与中止	多分関連あり

添付資料 5.3.5.1.01 Table 12.2-2 引用

32.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 32-16 に示した。Week 6（LOCF）のプロラクチンは、プラセボ群及びルラシドン群でベースラインから低下して 20 ng/mL 以下となったが、リスペリドン 4 mg/日群ではベースラインの約 2 倍上昇した。リスペリドン 4 mg/日群ではプラセボ群よりプロラクチンの変化量が有意に大きかった（$p < 0.001$）。プロラクチンの顕著な異常高値を示した割合は、リスペリドン 4 mg/日群（19/64 名）でプラセボ群（3/129 名）、ルラシドン 40 mg/日群（2/125 名）及びルラシドン 80 mg/日群（1/122 名）よりも高かった。血中プロラクチン増加の有害事象は、リスペリドン 4 mg/日群 5 名、ルラシドン 40 mg/日群 1 名に発現した。他のプロラクチン関連の有害事象は、ルラシドン 80 mg/日群で無月経、月経困難症及び勃起不全がそれぞれ 1 名に、リスペリドン 4 mg/日群で乳汁漏出症が 1 名に認められた。これらの有害事象は軽度又は中等度であった。

表 2.7.6. 32-16　プロラクチンの推移（ng/mL）（LOCF）（安全性解析対象集団）

	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	Risperidone 4 mg
N	129	125	122	64
ベースライン［Mean (SD)］	59.052 (63.0212)	50.797 (48.2149)	46.675 (47.0262)	46.019 (51.1382)
LOCF 変化量［LS mean (SE)］	-44.207 (4.9102)	-33.396 (4.9881)	-28.439 (5.0491)	40.060 (6.9712)
95%CI	(-53.858, -34.556)	(-43.199, -23.592)	(-38.362, -18.515)	(26.359, 53.761)

添付資料 5.3.5.1.01 Table 12.3-1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（HbA1c、グリコアルブミン及び空腹時血糖）及び脂質代謝（トリグリセライド及び総コレステロール）に関連する項目を含