め、ルラシドン群とプラセボ群で特に臨床的に意義のある違いはみられなかった。高血糖に関連する有害事象は、ルラシドン 40 mg/日群で血中ブドウ糖増加が 1 名に、ルラシドン 80 mg/日群で尿中ブドウ糖陽性及び高血糖がそれぞれ 1 名に認められたが、いずれも軽度であった。

体重は、プラセボ群及びルラシドン群でやや減少し、リスペリドン 4 mg/日群ではやや増加した。体重が 7%以上増加した被験者の割合は、リスペリドン 4 mg/日群（6.2%）でプラセボ群（2.3%）、ルラシドン 40 mg/日群（2.4%）及びルラシドン 80 mg/日群（1.5%）よりも高かった。

Week 6（LOCF）の DIEPSS 合計スコアは、ベースラインからプラセボ群、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。ルラシドン 80 mg/日群は変動しなかった。Day 11～最終投与日まで（併用禁止期間）の抗パーキンソン病薬併用割合は、ルラシドン 40 mg/日群（16.8%）及びルラシドン 80 mg/日群（19.6%）でプラセボ群（8.8%）よりも高く、リスペリドン 4 mg/日群（23.3%）よりも低かった。

バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図検査を含め、特に変動はみられなかった。

32.5 まとめ

統合失調症患者を対象に、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した。460 名が無作為化され、FAS は 447 名（プラセボ群 129 名、ルラシドン 40 mg/日群 125 名、ルラシドン 80 mg/日群 129 名、リスペリドン 4 mg/日群 64 名）であった。

- PANSS 合計スコアはいずれの群でも Week 6（LOCF）ではベースラインより低下した。スコア変化量は実薬群で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。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。
- PANSS サブスケール別スコア及び PANSS 5 因子別スコアの Week 6（LOCF）のベースラインからの変化量では、ルラシドンの各群とプラセボ群との間で有意な差がみられた項目はなかった。
- CGI-S スコアは実薬群で Week 6（LOCF）ではベースラインより低下した。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/日群でプラセボ群との間に有意な差がみられた（それぞれ p=0.024 及び p=0.034）。
- 有害事象の発現割合は、プラセボ群 76.5%、ルラシドン 40 mg/日群 82.7%、ルラシドン 80 mg/日群 78.6%、リスペリドン 4 mg/日群 81.5%であった。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、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。ルラシドン群では投与量が高いほどアカシジアの発現割合が高くなり、発現割合はいずれの群もプラセボ群より高かったが、

リスペリドン 4 mg/日群と同程度以下であった。

- ルラシドン 80 mg/日群の 1 名が死亡した（突然死）。死亡を含む重篤な有害事象は、プラセボ群 10 名、ルラシドン 40 mg/日群 8 名、ルラシドン 80 mg/日群 7 名、リスペリドン 4 mg/日群 2 名に発現した。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あった。
- プロラクチンは、Week 6（LOCF）で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たが、リスペリドン 4 mg/日群では約 2 倍に増加した。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め、特に臨床的に意義のある変動はみられなかった。体重は、プラセボ群及びルラシドン群でやや減少し、リスペリドン 4 mg/日群でやや増加した。バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図検査を含め、特に変動はみられなかった。
- DIEPSS 合計スコアは、プラセボ群、ルラシドン 40 mg/日群及びリスペリドン 4 mg/日群でベースラインから低下した。

33. Pan-Asia 追加 P3 試験（P3-J056）

評価資料 5.3.5.1.02-S

33.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

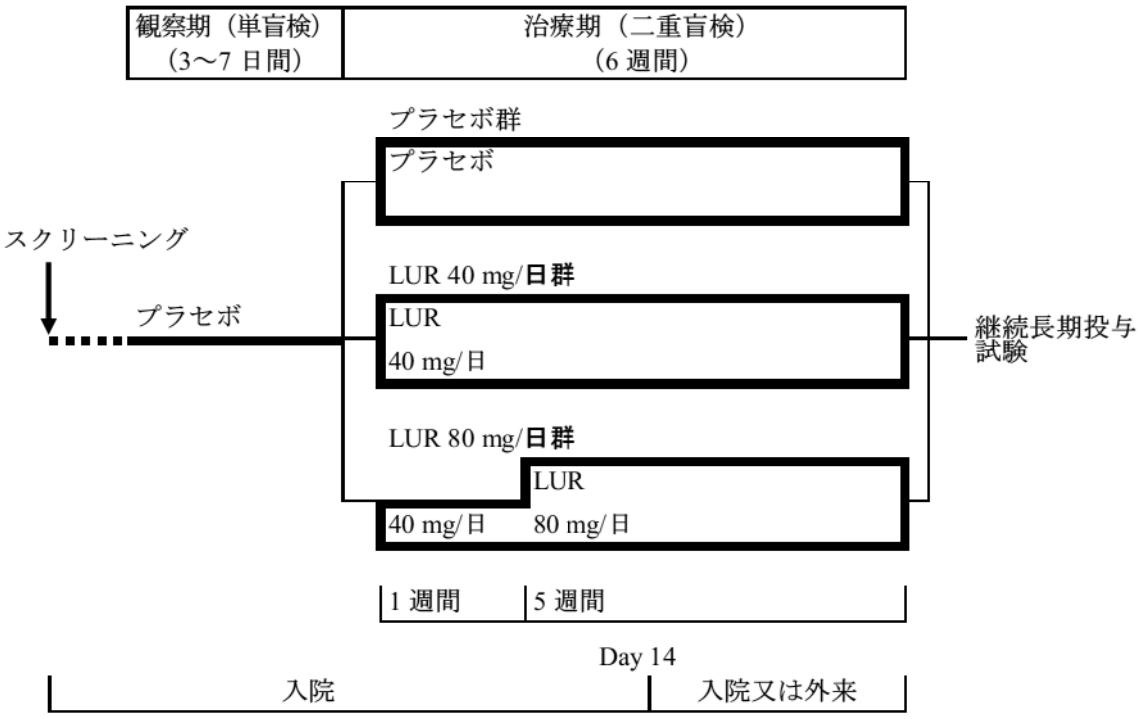
試験の目的

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。6 週後のベースラインからの 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、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較

図 2.7.6. 33-1　治験のフローチャート



- LUR：ルラシドン
- スクリーニング開始時に前治療薬（抗精神病薬）を服薬している場合は、観察期開始までに適宜漸減して中止する。

(1) 観察期（3～7 日間）

単盲検下でプラセボを 3～7 日間経口投与した。

(2) **治療期（6 週間）**

二重盲検下でルラシドン 40、80 mg/日又はプラセボを 6 週間経口投与した。ルラシドン 80 mg/日群では 40 mg/日を 1 週間投与し、それ以降は 80 mg/日を投与した。

対象

統合失調症

(1) **スクリーニング時**

【選択基準】

1) DSM-IV-TR（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 改訂版）の診断基準により、解体型、妄想型あるいは鑑別不能型に分類される統合失調症と診断された患者
2) 妄想など何らかの精神症状が 2 ヵ月（60 日）以内に悪化した患者
3) PANSS 評価で、妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上の患者
4) PANSS 合計スコアが 80 以上の患者
5) スクリーニング開始日から Week 2 の評価予定日まで入院可能な患者
6) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳未満の患者
7) 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
8) 同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合＜日本：又は患者が医療保護入院の場合＞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

【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) 自殺又は他害行為の危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に判断した患者
3) パーキンソン病の患者
4) 同意取得日の前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者
5) HbA1c 値（NGSP 値）が 8.4%以上の患者
6) QT 延長症候群患者、クラス IA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者
7) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染がある患者
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がある患者、あるいは、これらの既往歴があり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当と判断した患者
9) スクリーニング開始日の前 3 ヵ月（90 日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）

を投与された患者

10) スクリーニング開始日の前 4 ヵ月（120 日）以内にクロザピンを投与された患者
11) スクリーニング開始日の前 1 ヵ月（30 日）以内にモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤又はフルオキセチンを投与された患者
12) スクリーニング開始日の前 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) スクリーニング開始日の抗精神病薬の使用量（ハロペリドール換算）が 12.0 mg/日を超える患者
14) スクリーニング開始日の前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者
15) 妊娠しているか妊娠している可能性のある患者（スクリーニング時の妊娠検査が陽性）、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) 2 種類以上の薬剤に対して、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歴がある患者）
17) スクリーニング開始日の前 6 ヵ月（180 日）以内に、薬物乱用、薬物依存、アルコール乱用又はアルコール依存の既往歴のある患者
18) バルビツール酸誘導体及び抱水クロラール等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) スクリーニング開始日の前 3 ヵ月（90 日）以内に製造販売後臨床試験を含む他の治験に参加した患者
20) SM-13496 の治験に参加し、治験薬の投与を受けたことのある患者
21) 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当と判断した患者

(2) 治療期開始前

【選択基準】

1) PANSS 評価で、妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上の患者
2) PANSS 合計スコアが 80 以上の患者

【除外基準】

1) PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下した患者

$$\frac{\text{スクリーニング時の PANSS 合計スコア} - \text{治療期開始前の PANSS 合計スコア}}{\text{スクリーニング時の PANSS 合計スコア} - 30} \times 100 \geq 20\%$$

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当と判断した患者

目標被験者数

ランダム化された被験者として合計 435 名
（ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群、プラセボ群各 145 名）

［目標被験者数の設定根拠］

米国を中心に実施した第 3 相のプラセボ対照国際共同試験（P3-G229 試験及び P3-G231 試験）でのエフェクトサイズは、ルラシドン 40 mg/日群が 0.43、80 mg/日群が 0.35 及び 0.58 であったことから、本試験でのエフェクトサイズをルラシドン 40 mg/日群及びルラシドン 80 mg/日群ともに 0.40 と推定した。

有意水準を両側 5.0%、被験者数を 1 群 145 名としたとき、ルラシドン 40 mg/日及びルラシドン 80 mg/日のプラセボに対する優越性を共に検証する検出力は 87%である。以上より、目標被験者数をランダム化された被験者として全体で 435 名（ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群、プラセボ群各 145 名）と設定した。全体の第一種の過誤確率を 5%にするため、閉検定手順を用いて多重性を調整する。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する白色のフィルムコート錠
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

用法・用量

観察期：

プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間、食後に経口投与

治療期：

- ルラシドン 40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回 6 週間、食後に経口投与
- ルラシドン 80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回 6 週間、食後に経口投与
  ただし、Day 1～7 は 40 mg を 1 日 1 回経口投与
- プラセボ群 ：プラセボを 1 日 1 回 6 週間、食後に経口投与

［投与期間の設定根拠］

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。米国第 2 相試験及び P3-J002 試験を含む国際共同治験の第 3 相試験でも投与期間は 6 週間であった。ルラシドンは半減期が約 20 時間と長く、これまでに実施した臨床試験でも 1 日 1 回食後投与であったことから、1 日 1 回食後投与とした。

併用治療

前治療を含む併用禁止及び併用制限治療に関する規定を以下に示した。

	スクリーニング時から観察期開始	観察期	治療期
抗精神病薬	B	C	C
抗パーキンソン薬	B	B	B
向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）	B	B	B
フルオキセチン	C	C	C
MAO 阻害剤	C	C	C
睡眠薬	B	B	B
気分安定薬及び抗てんかん薬	C	C	C
CYP3A4 阻害剤及び誘導剤（皮膚外用剤を除く）	A	C	C
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	C	C	C
電気痙攣療法	C	C	C
合併症に対する治療薬	B	B	B

A：制限なし、B：制限あり、C：併用禁止

観察、検査項目及び実施時期

(1) **有効性**

- PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。

(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。
- DIEPSS：薬原性錐体外路症状の評価で、8 つの個別症状の重症度と 1 項目の総括評価の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- C-SSRS：自殺の危険性（自殺行為、自殺念慮）を評価した。

表 2.7.6. 33-1　調査、観察、検査項目及び時期

	観察期（単盲検）（3～7 日）	治療期（二重盲検）（6 週間）						
Study Visit	- 1	- 2	3	4	5	6	7	8
	- スクリーニング	Day −7 to −1 ベースライン (Day −1)	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 (又は中止日)
観察・検査時期の許容範囲 [a]	- Day −21 to −4	- Day −2 to 1	Day 5 to 11	Day 12 to 18	Day 19 to 25	Day 26 to 32	Day 33 to 39	Day 40 to 43 (中止日+5)
同意取得	X							
入院治療 [b]	←	←	←	←	→	→	→	→
患者背景	X							
ランダム化		X						
治験薬の処方	X	X	X	X	X	X	X	
服薬遵守状況		X	X	X	X	X	X	X
PANSS	X	X [c]	X	X	X	X	X	X [d]
CGI-S		X [c]	X	X	X	X	X	X [d]
DIEPSS		X [c]	X	X	X	X	X	X [d]
C-SSRS		X [c]	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X [c]		X [e]		X		X [d]
妊娠検査（女性）	X							X
12 誘導心電図	X	X [c]		X				X [d]
体重	X	X [c]		X		X		X
体温・血圧・脈拍数	X	X [c]	X	X	X	X	X	X
有害事象	→	→	→	→	→	→	→	→

a：治療期の治験薬投与開始日を Day 1、前日を Day −1 とした。

b：Day 15 以降かつ Week 2 の検査・観察終了後は、精神状態が安定しており外来での観察が可能（家族や介護者などがおり、被験者の治験薬の服薬や来院を補助できる）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者は退院できることとした。また、すべての被験者は、治験薬の投与が終了（又は中止）し、Week 6（又は中止時）の検査・観察が終了した後に退院できることとした。

c：ランダム化前であれば Day 1 と同日でもよいこととした。

d：治験薬以外の抗精神病薬又は継続長期投与試験用治験薬の投与開始前に実施した。

e：グリコアルブミン、空腹時血糖のみ実施した。

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 CGI-S スコア変化量
- Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケールスコア変化量（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）
  Week 6 でのベースラインからの PANSS 5 因子モデルスコア変化量(陰性症状､興奮､認知障害、陽性症状、不安/抑うつ)
- Week 6 でのベースラインからの PANSS 症状別スコア変化量
- 各評価時期のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量
- 治療期の治験薬投与期間

(2) 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
- 最終評価時のベースラインからの DIEPSS 合計（概括重症度を除く）スコア変化量
- 最終評価時のベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化量
- 抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合
- 最終評価時のベースラインからの血清プロラクチン濃度変化量
- 最終評価時のベースラインからの心電図パラメータ（QTc）変化量
- 最終評価時のベースラインからの空腹時血糖値、HbA1c 値及びグリコアルブミン値の変化量
- 最終評価時のベースラインからの総コレステロール値、LDL コレステロール値及びトリグリセリド値の変化量
- 最終評価時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
- C-SSRS

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性評価対象集団

有効性の主たる解析対象集団は modified intent-to-treat population（mITT）集団とした。

a) mITT 集団：以下のすべてを満たす被験者集団。

i) ランダム化され、治療期に少なくとも 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。

ii) ベースライン及び少なくとも 1 つの治療期の治験薬投与後に評価された PANSS 合計スコアがある被験者。

mITT 集団での解析（mITT 解析）では、有効性評価がロラゼパム又は他の睡眠導入剤の使用後 12 時間以内に行われた場合、又は他の抗精神病薬（継続長期投与試験用の治験薬含む）を使用した後に Week 6 又は中止時評価が行われた場合、その時点のデータを除外した。

b) ITT population（ITT 集団）：mITT 集団の基準を満たし、上記の mITT 解析で除外した有効性評価を採用した被験者集団。ITT 集団は盲検解除後に設定した。

c) 治験実施計画書に適合した解析対象集団［PP population（PP 集団）］：mITT 集団のうち以下のすべてを満たす被験者集団。

i) 選択基準 1)、2)、3)、4)、7) 及び 8) のすべてに合致し、除外基準 9)、10)、11)、12)、13)、14)、18) 及び 20) のいずれにも該当しない被験者

ii) 治療期の服薬期間が 14 日間以上の被験者

iii) 治療期の治験薬服薬率が 80%以上の被験者

iv) 治療期に抗精神病薬を使用していない被験者

v) 治験実施計画書からの逸脱（盲検下のデータレビューで決定）がない被験者

2) 安全性評価対象集団

ランダム化され治療期に少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者の集団。

(2) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

仮説：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の Week 6 でのベースラインからの変化量の平均値をそれぞれ μ_{40}、μ_{80} 及び $\mu_{placebo}$ とした。各ルラシドン群とプラセボ群の変化量の平均値の比較として、以下の 2 つの仮説を検定した。

- 帰無仮説 H_{01}：$\mu_{40} = \mu_{placebo}$、対立仮説 H_{11}：$\mu_{40} \neq \mu_{placebo}$
- 帰無仮説 H_{02}：$\mu_{80} = \mu_{placebo}$、対立仮説 H_{12}：$\mu_{80} \neq \mu_{placebo}$

主要な解析：治療群、評価時期、施設、PANSS 合計スコアのベースライン及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とする MMRM モデルを用いて、ルラシドンのプラセボに対する優越性を検証した。Week 6 の各ルラシドン群とプラセボ群の比較での P 値の多重性は、閉検定手順を用いて調整した。

感度分析として、治療群、施設及び PANSS 合計スコアのベースラインを共変量とする共分散分析（ANCOVA）により解析した。また、MMRM による解析の前提条件である missing at random（MAR）の仮定が妥当かどうかを確認するため、中止した時期ごとに PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を図示した。

2) 副次的評価項目

PANSS：各評価時期及び Week 6 の PANSS 合計スコア、サブスケール別スコア、5 因子モデル別スコアのベースラインからの変化量を MMRM 法にて解析した。症状別スコア変化量はベースラインからの変化（シフト）を投与群ごとに要約した。サブスケール別スコア変化量については ANCOVA 法による感度分析を実施した。

CGI-S：Week 6 のスコアのベースラインからの変化量を MMRM 法にて解析した。ANCOVA 法による感度分析を実施した。

治療期の治験薬投与期間：中央値とその 95%信頼区間を積極限法により投与群ごとに算出した。ログランク検定を用いて各ルラシドン群とプラセボ群を比較した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：MedDRA version 14.1 を用いて SOC 別及び 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、投与群別に要約統計量を算出した。
- DIEPSS：合計スコア（概括重症度を除く）のベースラインからの変化量を MMRM 法にて解析した。ANCOVA 法による感度分析を実施した。
- C-SSRS：少なくとも 1 度でも自殺念慮又は自殺行動を発現した被験者数とその割合を投与群別に算出した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

主要な解析では、複数の投与量の設定を考慮し、全体の第一種の過誤確率を 5%にするため、検定の順序を固定した閉検定手順を用いて多重性を調整した。はじめに帰無仮説 H_{01}（ルラシドン 40 mg/日群 vs プラセボ群）を有意水準 5%（両側）で検定した。統計学的に有意となれば、帰無仮説 H_{02}（ルラシドン 80 mg/日群 vs プラセボ群）を有意水準 5%（両側）で検定し、有意でなければ検定を終了することとした。

開鍵後のデータベースロック解除

データベースロック前に有効性データでの電子症例報告書への誤入力が疑われる旨の情報を CRO より入手していたが、疑義事項の解消がなされないまま、20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日及び[redacted]日にデータベースロック及び開鍵を行った。その後 20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日にかけて当該データと原資料を照合した結果、多くのデータで誤入力が見つかった。そこで治験依頼者はデータベースロックを解除し、ランダム化されたすべての被験者のすべての有効性のデータを原資料と照合し、不整合のあったデータを適切に修正することを 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日に決定した。データエラーの例として、併用薬に関する治験実施計画書からの逸脱の有無について電子症例報告書に Yes 又は No で入力する際に Yes と No を取り違えるなどがあった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータベースロックを解除し、すべての有効性データ（118,444 個）について原資料との照合を行った結果、合計 211 個の不整合が判明した。不整合のあったデータを適切に修正した後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再度データベースロックし、解析に用いた。以上のデータ修正は mITT 集団での有効性の評価に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

実施国及び実施医療機関

日本、韓国、台湾、及びマレーシアの合計 115 医療機関（日本 69 施設、韓国 22 施設、台湾 14 施設、マレーシア 10 施設）

試験期間

2012 年 7 月～2014 年 11 月

33.2 治験対象被験者

33.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 33-2 に示した。合計 483 名をスクリーニングし、このうち 457 名（プラセボ群 152 名、ルラシドン 40 mg/日群 150 名、ルラシドン 80 mg/日群 155 名）がランダム化された。このうち、治験薬を投与された被験者は 455 名（プラセボ群 151 名、ルラシドン 40 mg/日群 150 名、ルラシドン 80 mg/日群 154 名）であった。6 週間の治療期を完了した被験者は 332 名（プラセボ群 110 名、ルラシドン 40 mg/日群 106 名、ルラシドン 80 mg/日群 116 名）であった。治療期を完了した被験者の割合は、ルラシドン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

ランダム化された 457 名の実施国別被験者数は、日本 197 名、韓国 132 名、台湾 60 名、マレーシア 68 名であった。

表 2.7.6. 33-2　被験者の内訳

	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	全体
スクリーニング				483
観察期開始				476
ランダム化	152 (100.0%)	150 (100.0%)	155 (100.0%)	457 (100.0%)
治験薬投与	151 (99.3%)	150 (100.0%)	154 (99.4%)	455 (99.6%)
完了	110 (72.4%)	106 (70.7%)	116 (74.8%)	332 (72.6%)
中止	42 (27.6%)	44 (29.3%)	39 (25.2%)	125 (27.4%)
中止理由				
有害事象	8 (5.3%)	9 (6.0%)	6 (3.9%)	23 (5.0%)
有効性の欠如	20 (13.2%)	16 (10.7%)	14 (9.0%)	50 (10.9%)

	Placebo	LUR 40 mg	LUR 80 mg	全体
治験実施計画書の逸脱	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	2 (0.4%)
被験者の申し出	13 (8.6%)	16 (10.7%)	14 (9.0%)	43 (9.4%)
追跡不能	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
治験責任医師又は治験分担医師の判断	0	1 (0.7%)	3 (1.9%)	4 (0.9%)
その他	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)

被験者数（%）
被験者の割合（%）の分母は、ランダム化された被験者数
添付資料 5.3.5.1.02 Table 11 引用

33.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 33-3 に示した。ランダム化された 457 名のうち、455 名が治験薬を投与され安全性解析対象集団となった。ITT 集団は、455 名からベースライン又はベースライン後の PANSS の評価がない 5 名を除き 450 名となった。mITT 解析では、有効性評価がロラゼパム又は他の睡眠導入剤の使用後 12 時間以内､若しくは他の抗精神病薬（継続長期投与試験用の治験薬含む）を使用した後に行われた場合はその時点のデータを除外することとしたため、ベースライン又はベースライン後の PANSS の評価がなくなった 11 名を除き mITT 集団は 439 名となった。PP 集団は 365 名で、最も多かった不採用の理由は治験薬の投与期間が 14 日未満であった。

表 2.7.6. 33-3 解析対象集団の内訳

	Placebo N=152	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=155	全体 N=457
安全性解析対象集団	151 (99.3%)	150 (100.0%)	154 (99.4%)	455 (99.6%)
ITT	148 (97.4%)	148 (98.7%)	154 (99.4%)	450 (98.5%)
mITT	142 (93.4%)	145 (96.7%)	152 (98.1%)	439 (96.1%)
PP	121 (79.6%)	120 (80.0%)	124 (80.0%)	365 (79.9%)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.02 Table 14 引用

33.2.3 被験者背景

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 33-4 (mITT) 及び表 2.7.6. 33-5 (ITT) に示した。mITT 集団では投与群間で大きな違いはなく、実施国別でみても投与群間で大きな違いはなかった。ITT 集団でも同様の傾向であった。

表 2.7.6. 33-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（mITT）

		Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152
性別	男	84 (59.2%)	80 (55.2%)	79 (52.0%)
	女	58 (40.8%)	65 (44.8%)	73 (48.0%)
年齢（歳）	Mean (SD)	42.9 (13.5)	42.0 (13.1)	43.6 (13.9)
	Median	43.0	40.0	42.5
	Min, Max	19, 73	18, 73	18, 74
	< 65	134 (94.4%)	136 (93.8%)	139 (91.4%)
	≥ 65	8 (5.6%)	9 (6.2%)	13 (8.6%)
国	日本	60 (42.3%)	62 (42.8%)	66 (43.4%)
	台湾	19 (13.4%)	19 (13.1%)	21 (13.8%)
	韓国	43 (30.3%)	43 (29.7%)	42 (27.6%)
	マレーシア	20 (14.1%)	21 (14.5%)	23 (15.1%)
同意取得時の入院	なし	28 (19.7%)	29 (20.0%)	23 (15.1%)
	あり	114 (80.3%)	116 (80.0%)	129 (84.9%)
	3 ヵ月以内	103 (72.5%)	107 (73.8%)	123 (80.9%)
	3 ヵ月超－6 ヵ月以下	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
	6 ヵ月超－12 ヵ月以下	1 (0.7%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
	12 ヵ月超	9 (6.3%)	4 (2.8%)	4 (2.6%)
前治療抗精神病薬 a)	なし	37 (26.1%)	27 (18.6%)	30 (19.7%)
	あり	105 (73.9%)	118 (81.4%)	122 (80.3%)
	非定型	85 (59.9%)	84 (57.9%)	97 (63.8%)
	定型	13 (9.2%)	22 (15.2%)	20 (13.2%)
	定型 + 非定型	7 (4.9%)	12 (8.3%)	5 (3.3%)
PANSS 合計スコア（ベースライン）	>= 80 and < 100	74 (52.1%)	71 (49.0%)	76 (50.0%)
	>= 100 and < 120	49 (34.5%)	56 (38.6%)	57 (37.5%)
	>= 120	19 (13.4%)	18 (12.4%)	19 (12.5%)
PANSS サブスケールスコア（ベースライン）	陽性症状 > 陰性症状	64 (45.1%)	70 (48.3%)	76 (50.0%)
	陽性症状 = 陰性症状	5 (3.5%)	9 (6.2%)	6 (3.9%)
	陽性症状 < 陰性症状	73 (51.4%)	66 (45.5%)	70 (46.1%)

		Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152
病型（DSM-IV）	解体型	11 (7.7%)	16 (11.0%)	10 (6.6%)
	妄想型	100 (70.4%)	106 (73.1%)	113 (74.3%)
	鑑別不能型	31 (21.8%)	23 (15.9%)	29 (19.1%)
罹病期間（年）[b]	< 1	9 (6.3%)	4 (2.8%)	6 (3.9%)
	>= 1 to < 5	29 (20.4%)	35 (24.1%)	28 (18.4%)
	>= 5 to < 10	23 (16.2%)	32 (22.1%)	28 (18.4%)
	>= 10 to < 20	36 (25.4%)	36 (24.8%)	41 (27.0%)
	>= 20 to < 30	19 (13.4%)	19 (13.1%)	27 (17.8%)
	>= 30	25 (17.6%)	17 (11.7%)	22 (14.5%)
	Missing	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0

被験者数（%）
a) 前治療抗精神病薬は、治験薬投与開始前日に使用した抗精神病薬。
b) 罹病期間は「（同意取得日－初発日）/365.25」より算出した。
添付資料 5.3.5.1.02 Table 16 引用

表 2.7.6. 33-5　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

		Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154
性別	男	89 (60.1%)	82 (55.4%)	81 (52.6%)
	女	59 (39.9%)	66 (44.6%)	73 (47.4%)
年齢（歳）	Mean (SD)	42.6 (13.6)	42.0 (13.0)	43.6 (13.8)
	Median	43.0	40.0	42.5
	Min, Max	19, 73	18, 73	18, 74
	< 65	140 (94.6%)	139 (93.9%)	141 (91.6%)
	≥ 65	8 (5.4%)	9 (6.1%)	13 (8.4%)
国	日本	63 (42.6%)	64 (43.2%)	67 (43.5%)
	台湾	19 (12.8%)	19 (12.8%)	22 (14.3%)
	韓国	44 (29.7%)	43 (29.1%)	42 (27.3%)
	マレーシア	22 (14.9%)	22 (14.9%)	23 (14.9%)
同意取得時の入院	なし	29 (19.6%)	30 (20.3%)	23 (14.9%)
	あり	119 (80.4%)	118 (79.7%)	131 (85.1%)
	3 ヵ月以内	108 (73.0%)	109 (73.6%)	125 (81.2%)
	3 ヵ月超－6 ヵ月以下	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.6%)
	6 ヵ月超－12 ヵ月以下	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.6%)
	12 ヵ月超	9 (6.1%)	4 (2.7%)	4 (2.6%)

		Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154
前治療抗精神病薬 a)	なし	38 (25.7%)	27 (18.2%)	30 (19.5%)
	あり	110 (74.3%)	121 (81.8%)	124 (80.5%)
	非定型	89 (60.1%)	86 (58.1%)	98 (63.6%)
	定型	14 (9.5%)	23 (15.5%)	21 (13.6%)
	定型 + 非定型	7 (4.7%)	12 (8.1%)	5 (3.2%)
PANSS 合計スコア	>= 80 and < 100	78 (52.7%)	73 (49.3%)	77 (50.0%)
（ベースライン）	>= 100 and < 120	51 (34.5%)	57 (38.5%)	58 (37.7%)
	>= 120	19 (12.8%)	18 (12.2%)	19 (12.3%)
PANSS サブスケールスコア（ベースライン）	陽性症状 > 陰性症状	67 (45.3%)	74 (50.0%)	78 (50.6%)
	陽性症状 = 陰性症状	5 (3.4%)	9 (6.1%)	6 (3.9%)
	陽性症状 < 陰性症状	76 (51.4%)	65 (43.9%)	70 (45.5%)
病型（DSM-IV）	解体型	11 (7.4%)	16 (10.8%)	11 (7.1%)
	妄想型	106 (71.6%)	109 (73.6%)	114 (74.0%)
	鑑別不能型	31 (20.9%)	23 (15.5%)	29 (18.8%)
罹病期間（年）b)	< 1	9 (6.1%)	4 (2.7%)	6 (3.9%)
	>= 1 to < 5	32 (21.6%)	35 (23.6%)	28 (18.2%)
	>= 5 to < 10	24 (16.2%)	32 (21.6%)	28 (18.2%)
	>= 10 to < 20	37 (25.0%)	39 (26.4%)	42 (27.3%)
	>= 20 to < 30	20 (13.5%)	19 (12.8%)	28 (18.2%)
	>= 30	25 (16.9%)	17 (11.5%)	22 (14.3%)
	Missing	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0

被験者数（%）
a) 前治療抗精神病薬は、治験薬投与開始前日に使用した抗精神病薬。
b) 罹病期間は「(同意取得日－初発日）/365.25」より算出した。
添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.1.3.1.1.add、14.1.4.1.1.add 引用

33.3 有効性

33.3.1 主要評価項目

mITT 及びITT 集団でのWeek 6 のベースラインからのPANSS 合計スコア変化量を表2.7.6. 33-6（mITT）及び表 2.7.6. 33-7（ITT）に示した。

mITT 集団でのベースラインの PANSS 合計スコアはルラシドン群及びプラセボ群で同程度であった。いずれの群でも Week 6 の PANSS 合計スコアはベースラインから低下し、その変化量（Estimate）はルラシドン 40 mg/日群で−17.9、80 mg/日群で−17.3、プラセボ群で−13.1 であった。プラセボ群に対する変化量の差はルラシドン 40 mg/日群が−4.8（p = 0.050）、80 mg/日群が−4.2（p = 0.080）であり、いずれも統計的に有意ではなかったものの、

ルラシドン 40 mg/日群は有意水準と等しく、80 mg/日群は改善傾向がみられた。

ITT 集団でのベースラインの PANSS 合計スコアはルラシドン群及びプラセボ群で同程度であった。いずれの群でも Week 6 の PANSS 合計スコアはベースラインから低下し、その変化量（Estimate）はルラシドン 40 mg/日群で−17.7、80 mg/日群で−16.8、プラセボ群で−11.9 であった。プラセボ群に対する変化量の差はルラシドン 40 mg/日群が−5.8（p = 0.017）、ルラシドン 80 mg/日群が−4.8（p = 0.043）であり、ルラシドンのプラセボに対する優越性が認められた。

実施国ごとにみても、mITT 集団では Week 6 の PANSS 合計スコアは各国いずれの群もベースラインから低下し、いずれの国でもルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群ではプラセボ群より PANSS 合計スコアが改善した。ITT 集団も同様の結果であった。

表 2.7.6. 33-6　PANSS 合計スコア変化量（MMRM）（mITT）

			Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152
ベースライン		n	142	145	152
		Mean (SD)	101.5 (14.1)	102.8 (16.3)	101.0 (15.9)
Week 1	変化量	Estimate (SE)	-5.4 (0.93)	-4.6 (0.92)	-4.7 (0.89)
		95% CI	(-7.18, -3.53)	(-6.43, -2.83)	(-6.41, -2.91)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		0.7 (1.28)	0.7 (1.26)
		95% CI		(-1.79, 3.24)	(-1.78, 3.18)
		p 値		0.570	0.581
Week 2	変化量	Estimate (SE)	-7.8 (1.22)	-9.7 (1.21)	-9.6 (1.19)
		95% CI	(-10.20, -5.42)	(-12.05, -7.30)	(-11.97, -7.31)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-1.9 (1.69)	-1.8 (1.68)
		95% CI		(-5.19, 1.47)	(-5.13, 1.47)
		p 値		0.272	0.277
Week 3	変化量	Estimate (SE)	-10.6 (1.37)	-12.4 (1.37)	-12.5 (1.34)
		95% CI	(-13.30, -7.90)	(-15.05, -9.68)	(-15.16, -9.88)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-1.8 (1.92)	-1.9 (1.90)
		95% CI		(-5.54, 2.01)	(-5.66, 1.82)
		p 値		0.358	0.313
Week 4	変化量	Estimate (SE)	-10.8 (1.52)	-15.2 (1.51)	-14.6 (1.48)
		95% CI	(-13.76, -7.77)	(-18.18, -12.24)	(-17.54, -11.72)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-4.4 (2.13)	-3.9 (2.11)
		95% CI		(-8.63, -0.26)	(-8.01, 0.28)
		p 値		0.038	0.067
Week 5	変化量	Estimate (SE)	-12.5 (1.60)	-16.8 (1.59)	-16.5 (1.55)
		95% CI	(-15.62, -9.33)	(-19.91, -13.65)	(-19.59, -13.48)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-4.3 (2.24)	-4.1 (2.21)
		95% CI		(-8.71, 0.10)	(-8.42, 0.29)
		p 値		0.056	0.068
Week 6	変化量	Estimate (SE)	-13.1 (1.72)	-17.9 (1.72)	-17.3 (1.67)
		95% CI	(-16.53, -9.74)	(-21.27, -14.52)	(-20.63, -14.04)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-4.8 (2.42)	-4.2 (2.39)
		95% CI		(-9.52, 0.00)	(-8.91, 0.50)
		p 値		0.050	0.080
		調整 p 値		0.050	

プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値を固定効果とする、反復測定型の線形混合モデル（MMRM）を用いた。被験者内の誤差相関構造は unstructured を用いた。多重性の調整には閉検定手順（40 mg→80 mg）を用いた。

n は反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数

添付資料 5.3.5.1.02 Table 22、14.2.3.1.pre 引用

表 2.7.6. 33-7　PANSS 合計スコア変化量（MMRM）（ITT）

			Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154
ベースライン		n	148	148	154
		Mean (SD)	101.4 (13.8)	102.6 (16.2)	101.1 (15.8)
Week 1	変化量	Estimate (SE)	-4.8 (0.92)	-4.3 (0.92)	-4.8 (0.90)
		95% CI	(-6.66, -3.03)	(-6.09, -2.47)	(-6.62, -3.08)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		0.6 (1.27)	0.0 (1.26)
		95% CI		(-1.94, 3.07)	(-2.48, 2.48)
		p 値		0.656	1.000
Week 2	変化量	Estimate (SE)	-6.9 (1.21)	-9.4 (1.22)	-9.7 (1.19)
		95% CI	(-9.30, -4.54)	(-11.78, -7.00)	(-12.02, -7.32)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-2.5 (1.70)	-2.8 (1.68)
		95% CI		(-5.81, 0.86)	(-6.06, 0.55)
		p 値		0.146	0.102
Week 3	変化量	Estimate (SE)	-9.5 (1.37)	-12.1 (1.38)	-12.6 (1.35)
		95% CI	(-12.20, -6.82)	(-14.83, -9.41)	(-15.22, -9.91)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-2.6 (1.92)	-3.1 (1.90)
		95% CI		(-6.39, 1.17)	(-6.80, 0.69)
		p 値		0.176	0.110
Week 4	変化量	Estimate (SE)	-9.6 (1.50)	-15.1 (1.50)	-14.2 (1.47)
		95% CI	(-12.58, -6.68)	(-18.02, -12.10)	(-17.10, -11.32)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-5.4 (2.11)	-4.6 (2.08)
		95% CI		(-9.57, -1.28)	(-8.68, -0.48)
		p 値		0.010	0.029
Week 5	変化量	Estimate (SE)	-11.4 (1.59)	-16.6 (1.59)	-16.0 (1.55)
		95% CI	(-14.53, -8.29)	(-19.74, -13.48)	(-19.05, -12.96)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-5.2 (2.23)	-4.6 (2.20)
		95% CI		(-9.58, -0.81)	(-8.92, -0.26)
		p 値		0.020	0.038
Week 6	変化量	Estimate (SE)	-11.9 (1.71)	-17.7 (1.72)	-16.8 (1.67)
		95% CI	(-15.30, -8.57)	(-21.10, -14.34)	(-20.06, -13.48)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-5.8 (2.41)	-4.8 (2.38)
		95% CI		(-10.52, -1.05)	(-9.51, -0.16)
		p 値		0.017	0.043
		調整 p 値		0.017	0.043

プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値を固定効果とする、反復測定型の線形混合モデル（MMRM）を用いた。被験者内の誤差相関構造は unstructured を用いた。多重性の調整には閉検定手順（40 mg→80 mg）を用いた。

n は反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数

添付資料 5.3.5.1.02 Table 23、14.2.3.1.add 引用

33.3.2 副次的評価項目

(1) PANSS サブスケールスコア

mITT 及び ITT 集団での Week 6 のベースラインからの PANSS サブスケールスコア変化量を表 2.7.6. 33-8（mITT）及び表 2.7.6. 33-9（ITT）に示した。

mITT 集団でのベースラインの PANSS サブスケールスコアは、いずれのサブスケールでもルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。Week 6 の PANSS サブスケールスコアはいずれのサブスケールでもすべての群でベースラインから低下し、その変化量（Estimate）は、ルラシドン 40 mg/日群では総合精神病理スコア（−2.5、p = 0.036）でプラセボ群より有意に低下した。ルラシドン 80 mg/日群では陽性症状スコア（−1.9、p = 0.010）でプラセボ群より有意に低下した。

ITT 集団でのベースラインの PANSS サブスケールスコアは、いずれのサブスケールでもルラシドン群とプラセボ群で同程度であった。Week 6 の PANSS サブスケールスコアはいずれのサブスケールでもすべての群でベースラインから低下し、その変化量（Estimate）は、ルラシドン 40 mg/日群では陰性症状スコア（−1.3、p = 0.037）及び総合精神病理スコア（−2.9、p = 0.015）でプラセボ群より有意に低下した。ルラシドン 80 mg/日群では陽性症状スコア（−2.1、p = 0.006）でプラセボ群より有意に低下した。

表 2.7.6. 33-8　PANSS サブスケールスコア変化量（MMRM）（mITT）

		陽性症状			陰性症状			総合精神病理		
		Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152	Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152	Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152
ベースライン	n	142	145	152	142	145	152	142	145	152
	Mean (SD)	25.2 (4.3)	25.6 (4.4)	25.5 (5.5)	25.3 (5.1)	25.8 (5.7)	25.5 (6.0)	51.0 (8.2)	51.4 (9.7)	50.1 (8.2)
変化量（Week 6）	Estimate (SE)	-4.2 (0.54)	-5.4 (0.54)	-6.2 (0.52)	-2.9 (0.46)	-3.9 (0.46)	-3.4 (0.45)	-6.3 (0.85)	-8.8 (0.85)	-7.9 (0.83)
	95% CI	(-5.31, -3.19)	(-6.41, -4.30)	(-7.20, -5.15)	(-3.80, -2.00)	(-4.81, -3.02)	(-4.33, -2.57)	(-8.01, -4.65)	(-10.52, -7.18)	(-9.57, -6.31)
変化量の差 vs	Estimate (SE)		-1.1 (0.76)	-1.9 (0.75)		-1.0 (0.64)	-0.5 (0.63)		-2.5 (1.20)	-1.6 (1.18)
Placebo	95% CI		(-2.60, 0.38)	(-3.40, -0.46)		(-2.27, 0.25)	(-1.80, 0.70)		(-4.87, -0.17)	(-3.93, 0.72)
（Week 6）	p 値		0.143	0.010		0.116	0.388		0.036	0.174

プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値を固定効果とする、反復測定型の線形混合モデル（MMRM）を用いた。被験者内の誤差相関構造は unstructured を用いた。

n は反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数

添付資料 5.3.5.1.02 Table 26、27、28、14.2.3.3.pre、14.2.3.4.pre、14.2.3.5.pre 引用

表 2.7.6. 33-9　PANSS サブスケールスコア変化量（MMRM）（ITT）

		陽性症状			陰性症状			総合精神病理		
		Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154	Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154	Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154
ベースライン	n	148	148	154	148	148	154	148	148	154
	Mean (SD)	25.2 (4.3)	25.6 (4.3)	25.5 (5.5)	25.3 (5.1)	25.7 (5.7)	25.5 (6.1)	50.9 (8.0)	51.3 (9.6)	50.1 (8.1)
変化量（Week 6）	Estimate (SE)	-3.9 (0.53)	-5.2 (0.54)	-6.0 (0.52)	-2.6 (0.45)	-3.9 (0.45)	-3.5 (0.44)	-5.9 (0.86)	-8.8 (0.86)	-7.6 (0.84)
	95% CI	(-4.95, -2.85)	(-6.29, -4.18)	(-6.99, -4.93)	(-3.50, -1.73)	(-4.83, -3.05)	(-4.34, -2.61)	(-7.54, -4.17)	(-10.49, -7.10)	(-9.25, -5.95)
変化量の差 vs	Estimate (SE)		-1.3 (0.75)	-2.1 (0.74)		-1.3 (0.63)	-0.9 (0.63)		-2.9 (1.21)	-1.7 (1.19)
Placebo	95% CI		(-2.81, 0.14)	(-3.52, -0.60)		(-2.57, -0.08)	(-2.09, 0.37)		(-5.31, -0.57)	(-4.09, 0.59)
（Week 6）	p 値		0.076	0.006		0.037	0.168		0.015	0.143

プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値を固定効果とする、反復測定型の線形混合モデル（MMRM）を用いた。被験者内の誤差相関構造は unstructured を用いた。

n は反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数

添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.2.1.3.add、14.2.1.4.add、14.2.1.5.add、14.2.3.3.add、14.2.3.4.add、14.2.3.5.add 引用

(2) PANSS 5 因子スコア

mITT 集団では、Week 6 の PANSS 5 因子スコアはいずれの因子もすべての群でベースラインから低下した。ルラシドン 40 mg/日群では興奮を除きプラセボ群より低下し、陰性症状（−1.2、p = 0.042）でプラセボ群より有意に低下した。80 mg/日群でも不安/抑うつを除きプラセボ群より低下し、陽性症状（−1.0、p = 0.021）でプラセボ群より有意に低下した。

ITT 集団では、Week 6 の PANSS 5 因子スコアはいずれの因子もすべての群でベースラインから低下した。ルラシドン 40 mg/日群では興奮を除きプラセボ群より低下し、陰性症状（−1.5、p = 0.009）でプラセボ群より有意に低下した。80 mg/日群でも不安/抑うつを除きプラセボ群より低下し、陽性症状（−1.0、p = 0.020）でプラセボ群より有意に低下した。

(3) CGI-S スコア

mITT 及び ITT 集団での Week 6 のベースラインからの CGI-S スコア変化量を表 2.7.6. 33-10（mITT）及び表 2.7.6. 33-11（ITT）に示した。

mITT 集団では、Week 6 の CGI-S スコアはいずれの群もベースラインから低下した。スコア変化量（Estimate）はルラシドン 40 mg/日群（−0.86）及び 80 mg/日群（−0.97）共にプラセボ群（−0.79）よりわずかに大きかった。ITT 集団でも同様にスコア変化量はルラシドン 40 mg/日群（−0.86）及び 80 mg/日群（−0.94）共にプラセボ群（−0.73）よりわずかに大きかった。

表 2.7.6. 33-10 CGI-S スコア変化量（MMRM）（mITT）

			Placebo N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152
ベースライン		n	138	140	150
		Mean (SD)	4.80 (0.78)	4.90 (1.00)	4.87 (0.87)
Week 1	変化量	Estimate (SE)	-0.33 (0.054)	-0.26 (0.053)	-0.30 (0.051)
		95% CI	(-0.432, -0.221)	(-0.362, -0.155)	(-0.404, -0.205)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		0.07 (0.074)	0.02 (0.072)
		95% CI		(-0.078, 0.213)	(-0.121, 0.164)
		p 値		0.361	0.764
Week 2	変化量	Estimate (SE)	-0.49 (0.073)	-0.54 (0.073)	-0.54 (0.071)
		95% CI	(-0.630, -0.343)	(-0.684, -0.397)	(-0.682, -0.404)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.05 (0.102)	-0.06 (0.101)
		95% CI		(-0.255, 0.147)	(-0.255, 0.142)
		p 値		0.599	0.576
Week 3	変化量	Estimate (SE)	-0.61 (0.084)	-0.61 (0.083)	-0.67 (0.081)
		95% CI	(-0.774, -0.445)	(-0.772, -0.444)	(-0.830, -0.511)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		0.00 (0.117)	-0.06 (0.116)
		95% CI		(-0.228, 0.233)	(-0.289, 0.166)
		p 値		0.986	0.597
Week 4	変化量	Estimate (SE)	-0.63 (0.091)	-0.74 (0.090)	-0.83 (0.087)
		95% CI	(-0.806, -0.449)	(-0.916, -0.563)	(-1.002, -0.659)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.11 (0.127)	-0.20 (0.125)
		95% CI		(-0.362, 0.137)	(-0.449, 0.043)
		p 値		0.375	0.105
Week 5	変化量	Estimate (SE)	-0.70 (0.096)	-0.80 (0.095)	-0.89 (0.092)
		95% CI	(-0.887, -0.510)	(-0.989, -0.614)	(-1.076, -0.713)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.10 (0.134)	-0.20 (0.132)
		95% CI		(-0.368, 0.161)	(-0.456, 0.064)
		p 値		0.441	0.138
Week 6	変化量	Estimate (SE)	-0.79 (0.101)	-0.86 (0.100)	-0.97 (0.097)
		95% CI	(-0.987, -0.590)	(-1.061, -0.667)	(-1.159, -0.777)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.08 (0.141)	-0.18 (0.139)
		95% CI		(-0.354, 0.203)	(-0.453, 0.095)
		p 値		0.594	0.199

プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値を固定効果とする、反復測定型の線形混合モデル（MMRM）を用いた。被験者内の誤差相関構造は unstructured を用いた。

n は反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数

添付資料 5.3.5.1.02 Table 34、14.2.3.11.pre 引用

表 2.7.6. 33-11　CGI-S スコア変化量（MMRM）（ITT）

			Placebo N=148	LUR 40 mg N=148	LUR 80 mg N=154
ベースライン		n	147	148	154
		Mean (SD)	4.79 (0.79)	4.89 (0.98)	4.89 (0.88)
Week 1	変化量	Estimate (SE)	-0.30 (0.053)	-0.23 (0.053)	-0.31 (0.051)
		95% CI	(-0.406, -0.196)	(-0.337, -0.130)	(-0.416, -0.214)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		0.07 (0.073)	-0.01 (0.073)
		95% CI		(-0.077, 0.211)	(-0.156, 0.129)
		p 値		0.359	0.850
Week 2	変化量	Estimate (SE)	-0.44 (0.073)	-0.51 (0.073)	-0.52 (0.072)
		95% CI	(-0.583, -0.295)	(-0.653, -0.365)	(-0.666, -0.383)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.07 (0.102)	-0.09 (0.102)
		95% CI		(-0.272, 0.131)	(-0.286, 0.114)
		p 値		0.493	0.399
Week 3	変化量	Estimate (SE)	-0.54 (0.083)	-0.59 (0.083)	-0.67 (0.082)
		95% CI	(-0.707, -0.380)	(-0.757, -0.429)	(-0.827, -0.506)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.05 (0.117)	-0.12 (0.115)
		95% CI		(-0.279, 0.180)	(-0.350, 0.105)
		p 値		0.672	0.289
Week 4	変化量	Estimate (SE)	-0.56 (0.090)	-0.74 (0.090)	-0.81 (0.087)
		95% CI	(-0.737, -0.383)	(-0.914, -0.562)	(-0.987, -0.643)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.18 (0.126)	-0.25 (0.124)
		95% CI		(-0.426, 0.070)	(-0.500, -0.010)
		p 値		0.158	0.041
Week 5	変化量	Estimate (SE)	-0.63 (0.095)	-0.80 (0.095)	-0.87 (0.092)
		95% CI	(-0.820, -0.446)	(-0.985, -0.611)	(-1.054, -0.690)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.17 (0.133)	-0.24 (0.132)
		95% CI		(-0.428, 0.097)	(-0.499, 0.019)
		p 値		0.216	0.070
Week 6	変化量	Estimate (SE)	-0.73 (0.100)	-0.86 (0.100)	-0.94 (0.097)
		95% CI	(-0.922, -0.529)	(-1.055, -0.661)	(-1.135, -0.753)
	変化量の差 vs Placebo	Estimate (SE)		-0.13 (0.141)	-0.22 (0.139)
		95% CI		(-0.409, 0.144)	(-0.491, 0.054)
		p 値		0.346	0.116

プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値を固定効果とする反復測定型の線形混合モデル（MMRM）を用いた。被験者内の誤差相関構造は unstructured を用いた。

n は反復測定モデルに使用可能なデータを有する被験者数

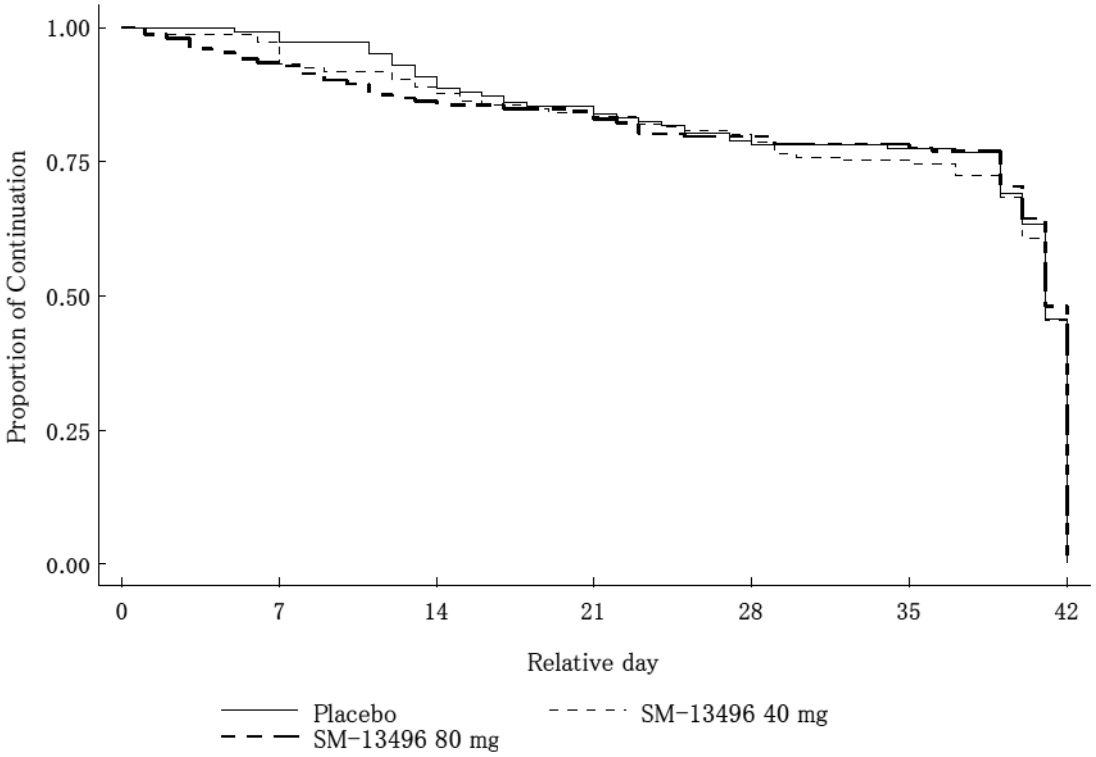
添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.2.1.11.add、14.2.3.11.add 引用

(4) 治療期の治験薬投与期間

mITT 及び ITT 集団での治療期の治験薬投与期間を図 2.7.6. 33-2（mITT）及び図 2.7.6. 33-3（ITT）に示した。

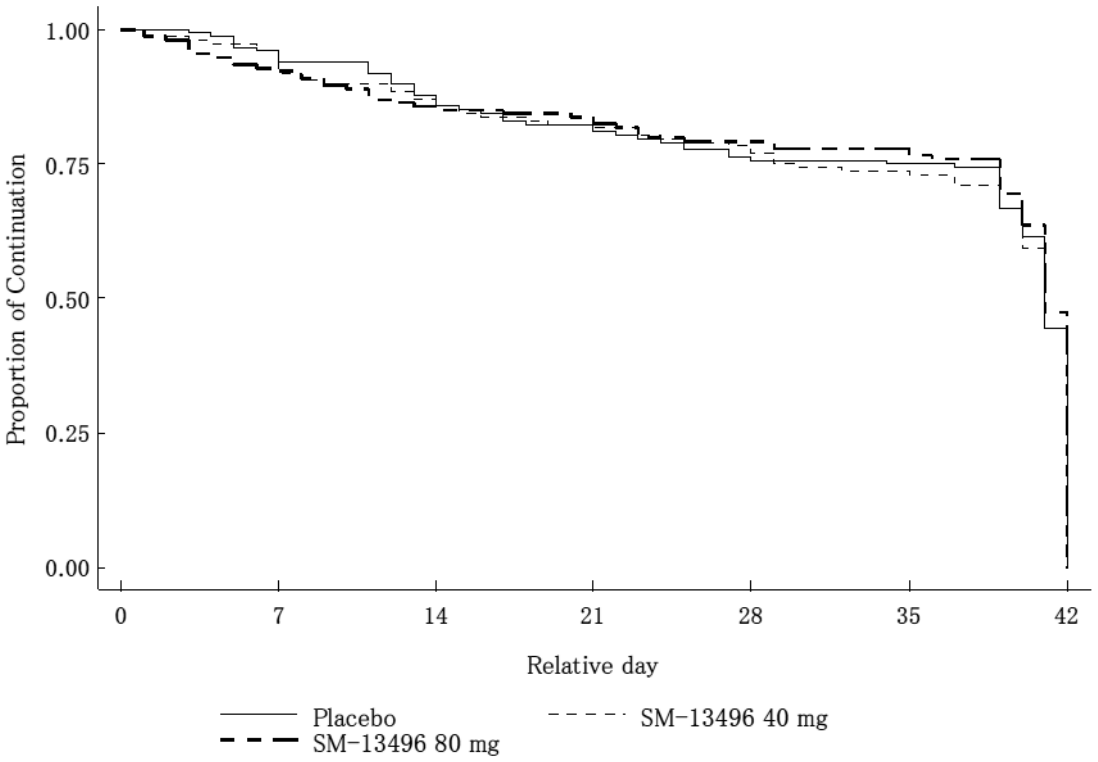
mITT 集団では、投与中止又は完了までの期間の 25 パーセンタイル値（Estimate）はプラセボ群で 39.0 日、ルラシドン 40 mg/日群で 35.0 日、ルラシドン 80 mg/日群で 39.0 日であった。ITT 集団では、プラセボ群で 35.5 日、ルラシドン 40 mg/日群で 29.5 日、ルラシドン 80 mg/日群で 39.0 日であった。いずれの集団でも Kaplan-Meier 図から治療期の治験薬投与期間に投与群間で大きな違いはないことが示された。

図 2.7.6. 33-2　治療期の治験薬投与期間（mITT）



添付資料 5.3.5.1.02 Figure 4 引用

図 2.7.6. 33-3　治療期の治験薬投与期間（ITT）



添付資料 5.3.5.1.02 Figure 14.2.4.add 引用

33.4 安全性

33.4.1 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）」、「関連ないらしい（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」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

ランダム化され、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. 33-12 に示した。有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.2%（97/151 名）、ルラシドン 40 mg/日群 68.7%（103/150 名）、ルラシドン 80 mg/日群 69.5%（107/154 名）であった。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.0%（3 名）、ルラシドン 40 mg/日群 2.7%（4 名）、ルラシドン 80 mg/日群 1.9%（3 名）に発現した。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.6%（16 名）、ルラシドン 40 mg/日群 7.3%（11 名）、ルラシドン 80 mg/日群 7.1%（11 名）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。

実施国別でみると、有害事象の発現割合は韓国ではプラセボ群よりルラシドン群で高く、

日本、台湾及びマレーシアではプラセボ群とルラシドン群で大きな違いはなかった。マレーシアでは有害事象の発現割合が 50%程度と低かった。

表 2.7.6. 33-12　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo N=151			LUR 40 mg N=150			LUR 80 mg N=154		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象	97	(64.2%)	235	103	(68.7%)	273	107	(69.5%)	265
死亡	0		.	0		.	0		.
重篤な有害事象	3	(2.0%)	3	4	(2.7%)	4	3	(1.9%)	3
投与中止に至った有害事象	16	(10.6%)	18	11	(7.3%)	12	11	(7.1%)	13
副作用	43	(28.5%)	70	59	(39.3%)	121	56	(36.4%)	118
死亡	0		.	0		.	0		.
重篤な有害事象	3	(2.0%)	3	4	(2.7%)	4	1	(0.6%)	1
投与中止に至った有害事象	10	(6.6%)	12	9	(6.0%)	10	7	(4.5%)	8

添付資料 5.3.5.1.02 Table 36 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. 33-13 及び表 2.7.6. 33-14 に示した。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/日群では頭痛（9.3%）、便秘（8.7%）、悪心、アカシジア及び不安（各 7.3%）、ルラシドン 80 mg/日群ではアカシジア（10.4%）、悪心（7.8%）、鼻咽頭炎、不安及び不眠症（各 7.1%）、プラセボ群では統合失調症（8.6%）、頭痛、便秘（各 7.9%）及び不安（6.0%）であった。ルラシドン群の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上だった事象はアカシジア、嘔吐、傾眠であり、アカシジアの発現割合はルラシドン 40 mg/日群より 80 mg/日群の方が高かった。

表 2.7.6. 33-13　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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6%)
好酸球増加症	0	0	1 (0.6%)
心臓障害	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
徐脈	0	0	2 (1.3%)
動悸	0	1 (0.7%)	0
耳および迷路障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
回転性めまい	0	1 (0.7%)	0
耳痛	1 (0.7%)	0	0
眼障害	6 (4.0%)	4 (2.7%)	4 (2.6%)
眼痛	0	2 (1.3%)	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
結膜出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
結膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
眼乾燥	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
眼脂	0	0	1 (0.6%)
眼そう痒症	0	0	1 (0.6%)
羞明	0	1 (0.7%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	0	0
眼刺激	1 (0.7%)	0	0
眼充血	1 (0.7%)	0	0
胃腸障害	38 (25.2%)	41 (27.3%)	41 (26.6%)
悪心	7 (4.6%)	11 (7.3%)	12 (7.8%)
便秘	12 (7.9%)	13 (8.7%)	5 (3.2%)
嘔吐	3 (2.0%)	9 (6.0%)	9 (5.8%)
消化不良	4 (2.6%)	6 (4.0%)	4 (2.6%)
歯痛	3 (2.0%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)
腹部不快感	3 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)
上腹部痛	1 (0.7%)	4 (2.7%)	1 (0.6%)
下痢	5 (3.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
腹痛	3 (2.0%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)
流涎過多	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)
口唇炎	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0
口内乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
胃炎	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
腹部膨満	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
食道ジスキネジー	0	1 (0.7%)	0
胃腸障害	0	1 (0.7%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.6%)
歯肉痛	0	1 (0.7%)	0
歯肉炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
吐血	0	1 (0.7%)	0
痔出血	0	1 (0.7%)	0
痔核	0	0	1 (0.6%)
イレウス	0	0	1 (0.6%)
口内炎	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
歯の障害	0	1 (0.7%)	0
裂肛	1 (0.7%)	0	0
肛門出血	1 (0.7%)	0	0
肛門皮膚垂	1 (0.7%)	0	0
齲歯	1 (0.7%)	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.7%)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
口唇乾燥	1 (0.7%)	0	0
歯周炎	1 (0.7%)	0	0
肛門周囲炎	1 (0.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0%)	8 (5.3%)	7 (4.5%)
胸部不快感	0	3 (2.0%)	1 (0.6%)
易刺激性	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
発熱	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
口渇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
適用部位そう痒感	0	0	1 (0.6%)
歩行障害	0	1 (0.7%)	0
炎症	0	0	1 (0.6%)
不快感	1 (0.7%)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.7%)	0	0
肝機能異常	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.6%)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	20 (13.2%)	19 (12.7%)	23 (14.9%)
鼻咽頭炎	7 (4.6%)	9 (6.0%)	11 (7.1%)
上気道感染	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (1.9%)
尿路感染	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
蜂巣炎	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
膀胱炎	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
胃腸炎	0	1 (0.7%)	0
インフルエンザ	0	1 (0.7%)	0
限局性感染	0	1 (0.7%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6%)
咽頭炎	0	0	1 (0.6%)
歯髄炎	0	0	1 (0.6%)
白癬感染	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
足部白癬	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.6%)
膿瘍	1 (0.7%)	0	0
アデノウイルス結膜炎	1 (0.7%)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.7%)	0	0
歯肉感染	1 (0.7%)	0	0
帯状疱疹	1 (0.7%)	0	0
外耳炎	1 (0.7%)	0	0
爪囲炎	1 (0.7%)	0	0
鼻炎	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (5.3%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
節足動物咬傷	0	0	1 (0.6%)
擦過傷	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
転倒	0	0	1 (0.6%)
交通事故	0	0	1 (0.6%)
歯の完全脱臼	0	0	1 (0.6%)
骨亀裂	1 (0.7%)	0	0
挫傷	1 (0.7%)	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.7%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.7%)	0	0
軟部組織損傷	1 (0.7%)	0	0
皮下血腫	1 (0.7%)	0	0
臨床検査	9 (6.0%)	5 (3.3%)	10 (6.5%)
体重減少	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	3 (1.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.6%)
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.6%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.6%)
単球数増加	0	1 (0.7%)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.6%)
皮膚テスト陽性	0	1 (0.7%)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.3%)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.7%)	0	0
心電図ＰＲ短縮	1 (0.7%)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.7%)	0	0
肝機能検査異常	2 (1.3%)	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	11 (7.3%)	7 (4.7%)	6 (3.9%)
食欲減退	4 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
多飲症	0	2 (1.3%)	0
脱水	0	1 (0.7%)	0
拒食	0	1 (0.7%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.6%)
低カリウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
糖尿病	2 (1.3%)	0	0
脂質異常症	2 (1.3%)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
高脂血症	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.6%)	13 (8.7%)	13 (8.4%)
筋固縮	0	3 (2.0%)	5 (3.2%)
背部痛	1 (0.7%)	4 (2.7%)	3 (1.9%)
関節痛	0	1 (0.7%)	3 (1.9%)
筋肉痛	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
関節腫脹	0	0	1 (0.6%)
筋緊張	0	1 (0.7%)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.7%)	0
骨関節障害	0	0	1 (0.6%)
四肢痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
筋膜炎	1 (0.7%)	0	0
頚部痛	1 (0.7%)	0	0
斜頚	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	23 (15.2%)	41 (27.3%)	38 (24.7%)
アカシジア	5 (3.3%)	11 (7.3%)	16 (10.4%)
頭痛	12 (7.9%)	14 (9.3%)	6 (3.9%)
傾眠	1 (0.7%)	9 (6.0%)	4 (2.6%)
振戦	4 (2.6%)	5 (3.3%)	8 (5.2%)
ジストニー	1 (0.7%)	4 (2.7%)	6 (3.9%)
浮動性めまい	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
ジスキネジー	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)
運動緩慢	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
錐体外路障害	0	3 (2.0%)	0
構語障害	0	2 (1.3%)	0
パーキンソニズム	0	0	2 (1.3%)
睡眠の質低下	0	1 (0.7%)	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.7%)	0
失神	0	0	1 (0.6%)
遅発性ジスキネジー	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
緊張性頭痛	0	0	1 (0.6%)
頚腕症候群	1 (0.7%)	0	0
精神障害	33 (21.9%)	33 (22.0%)	36 (23.4%)
不安	9 (6.0%)	11 (7.3%)	11 (7.1%)
不眠症	6 (4.0%)	10 (6.7%)	11 (7.1%)
統合失調症	13 (8.6%)	9 (6.0%)	9 (5.8%)
精神病性障害	4 (2.6%)	4 (2.7%)	1 (0.6%)
激越	3 (2.0%)	0	4 (2.6%)
睡眠障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
攻撃性	0	2 (1.3%)	0
故意の自傷行為	0	0	2 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
妄想	0	1 (0.7%)	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.6%)
幻覚	0	1 (0.7%)	0
衝動制御障害	0	1 (0.7%)	0
被害妄想	0	1 (0.7%)	0
精神症状	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.6%)
自殺念慮	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
離脱症候群	0	1 (0.7%)	0
カタトニー	1 (0.7%)	0	0
うつ病	1 (0.7%)	0	0
自傷行動	1 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
排尿困難	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
膀胱痙縮	0	0	1 (0.6%)
尿閉	0	1 (0.7%)	0
血尿	1 (0.7%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
月経困難症	0	0	1 (0.6%)
月経過多	0	1 (0.7%)	0
頻発月経	1 (0.7%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.3%)	11 (7.3%)	4 (2.6%)
鼻漏	1 (0.7%)	6 (4.0%)	1 (0.6%)
咳嗽	1 (0.7%)	3 (2.0%)	0
口腔咽頭痛	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0
鼻閉	0	1 (0.7%)	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.6%)
鼻痛	0	0	1 (0.6%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.6%)
鼻茸	1 (0.7%)	0	0
上気道の炎症	1 (0.7%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (7.3%)	14 (9.3%)	10 (6.5%)
そう痒症	3 (2.0%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)
蕁麻疹	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0
湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
紅斑	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
発疹	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
皮膚色素過剰	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
ざ瘡	0	1 (0.7%)	0
水疱	0	1 (0.7%)	0
皮膚嚢腫	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	97 (64.2%)	103 (68.7%)	107 (69.5%)
皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
接触性皮膚炎	0	1 (0.7%)	0
皮膚乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
多汗症	0	0	1 (0.6%)
過角化	0	0	1 (0.6%)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.6%)
乾癬	0	0	1 (0.6%)
皮膚びらん	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
皮膚亀裂	0	1 (0.7%)	0
瘢痕痛	1 (0.7%)	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
抜歯	0	0	1 (0.6%)
智歯抜歯	0	1 (0.7%)	0
血管障害	5 (3.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
高血圧	4 (2.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
低血圧	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

MedDRA/J ver. 14.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.3.1.2.1 引用

表 2.7.6. 33-14 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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	43 (28.5%)	59 (39.3%)	56 (36.4%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.6%)
好酸球増加症	0	0	1 (0.6%)
心臓障害	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
徐脈	0	0	1 (0.6%)
動悸	0	1 (0.7%)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.7%)	0
回転性めまい	0	1 (0.7%)	0
眼障害	0	1 (0.7%)	0
羞明	0	1 (0.7%)	0
胃腸障害	10 (6.6%)	20 (13.3%)	13 (8.4%)
悪心	3 (2.0%)	9 (6.0%)	5 (3.2%)
嘔吐	1 (0.7%)	8 (5.3%)	4 (2.6%)
便秘	3 (2.0%)	7 (4.7%)	1 (0.6%)
流涎過多	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
腹部不快感	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
腹部膨満	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
腹痛	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
下痢	0	1 (0.7%)	0
口内乾燥	0	1 (0.7%)	0
食道ジスキネジー	0	1 (0.7%)	0
消化不良	0	1 (0.7%)	0
胃炎	0	0	1 (0.6%)
胃腸障害	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.3%)	6 (4.0%)	1 (0.6%)
胸部不快感	0	3 (2.0%)	0
口渇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
易刺激性	0	1 (0.7%)	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
不快感	1 (0.7%)	0	0
発熱	2 (1.3%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0	0
尿路感染	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3%)	0	0
挫傷	1 (0.7%)	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.7%)	0	0
臨床検査	7 (4.6%)	3 (2.0%)	8 (5.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	3 (1.9%)
体重減少	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	43 (28.5%)	59 (39.3%)	56 (36.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.6%)
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.6%)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (0.6%)
単球数増加	0	1 (0.7%)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.6%)
皮膚テスト陽性	0	1 (0.7%)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.3%)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.7%)	0	0
心電図ＰＲ短縮	1 (0.7%)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.7%)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	7 (4.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)
食欲減退	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)
拒食	0	1 (0.7%)	0
脂質異常症	1 (0.7%)	0	0
高脂血症	1 (0.7%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.7%)	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	5 (3.3%)	5 (3.2%)
筋固縮	0	3 (2.0%)	5 (3.2%)
筋緊張	0	1 (0.7%)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.7%)	0
斜頚	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	11 (7.3%)	28 (18.7%)	28 (18.2%)
アカシジア	5 (3.3%)	9 (6.0%)	15 (9.7%)
傾眠	1 (0.7%)	8 (5.3%)	4 (2.6%)
振戦	4 (2.6%)	5 (3.3%)	5 (3.2%)
ジストニー	1 (0.7%)	4 (2.7%)	5 (3.2%)
頭痛	0	4 (2.7%)	3 (1.9%)
ジスキネジー	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)
運動緩慢	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
パーキンソニズム	0	0	2 (1.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.7%)	0
構語障害	0	1 (0.7%)	0
錐体外路障害	0	1 (0.7%)	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
精神障害	15 (9.9%)	17 (11.3%)	20 (13.0%)
不安	3 (2.0%)	6 (4.0%)	5 (3.2%)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
合計	43 (28.5%)	59 (39.3%)	56 (36.4%)
統合失調症	7 (4.6%)	7 (4.7%)	3 (1.9%)
不眠症	1 (0.7%)	3 (2.0%)	5 (3.2%)
精神病性障害	2 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (0.6%)
激越	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
故意の自傷行為	0	0	2 (1.3%)
攻撃性	0	1 (0.7%)	0
妄想	0	1 (0.7%)	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.6%)
幻覚	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.6%)
睡眠障害	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
自殺念慮	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)
排尿困難	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
尿閉	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3%)	5 (3.3%)	5 (3.2%)
そう痒症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)
湿疹	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
皮膚色素過剰	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.6%)
発疹	0	0	1 (0.6%)
蕁麻疹	0	1 (0.7%)	0
血管障害	0	0	1 (0.6%)
低血圧	0	0	1 (0.6%)

MedDRA/J ver. 14.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.3.1.3.1 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 33-15 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合は、ルラシドン 40 mg/日群（15.3%）及び 80 mg/日群（20.1%）でプラセボ群（6.6%）より高かった。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 倍以上高かった。

表 2.7.6. 33-15　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=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
錐体外路系有害事象　合計	10 (6.6%)	23 (15.3%)	31 (20.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	3 (2.0%)	5 (3.2%)
筋固縮	0	3 (2.0%)	5 (3.2%)
斜頸	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	10 (6.6%)	21 (14.0%)	28 (18.2%)
アカシジア	5 (3.3%)	11 (7.3%)	16 (10.4%)
振戦	4 (2.6%)	5 (3.3%)	8 (5.2%)
ジストニー	1 (0.7%)	4 (2.7%)	6 (3.9%)
運動緩慢	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
錐体外路障害	0	3 (2.0%)	0
パーキンソニズム	0	0	2 (1.3%)
遅発性ジスキネジー	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
精神障害	0	0	1 (0.6%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.6%)

MedDRA/J ver. 14.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.3.1.7.1 引用

(3) 重篤な有害事象

死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 10 名（プラセボ群 3 名、ルラシドン 40 mg/日群 4 名、ルラシドン 80 mg/日群 3 名）に 10 件発現した。ルラシドン群で発現した重篤な有害事象の内訳は、40 mg/日群で統合失調症が 3 件及び精神病性障害が 1 件、80 mg/日群で統合失調症が 3 件であった。80 mg/日群の統合失調症の 2 件を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。40 mg/日群の統合失調症 1 件と 80 mg/日群の統合失調症 2 件は未回復で、その他は投与中止又は加療により回復又は軽快した。死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6. 33-16 に示し、詳細を 2.7.6 別添に記載した。

表 2.7.6. 33-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号/年齢/性別/実施国	有害事象名（PT）	転帰	処置	関連性
Placebo	[redacted]/6[redacted]/女/日本	大腿骨頸部骨折	回復	投与中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/2[redacted]/男/日本	統合失調症	未回復	投与中止	多分関連あり
	[redacted]/3[redacted]/男/韓国	不安	回復	投与中止	多分関連あり
LUR 40 mg	[redacted]/5[redacted]/男/日本	統合失調症	未回復	投与中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/2[redacted]/女/韓国	精神病性障害	回復	投与中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/2[redacted]/男/マレーシア	統合失調症	回復	継続	関連あるかもしれない
	[redacted]/4[redacted]/男/マレーシア	統合失調症	軽快	継続	関連あるかもしれない
LUR 80 mg	[redacted]/4[redacted]/男/日本	統合失調症	未回復	投与中止	関連あり
	[redacted]/4[redacted]/男/日本	統合失調症	未回復	投与中止	関連なし
	[redacted]/5[redacted]/男/韓国	統合失調症	回復	継続	関連ないらしい

MedDRA/J ver. 14.1
添付資料 5.3.5.1.02 Table 44 引用

33.4.2 安全性に関連する他の関連項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 33-17 に示した。Week 6（LOCF）のプロラクチンはいずれの群もベースラインと大きく変わらなかった。プロラクチンの顕著な異常高値を示したのは、ルラシドン 40 mg/日群で 2.1%（3/143 名）のみであった。プロラクチン増加に関連する有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった。

表 2.7.6. 33-17　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	Placebo N=151	LUR 40 mg N=150	LUR 80 mg N=154
Week 6(LOCF)			
n	143	141	152
ベースライン［mean (SD)］	16.19 (25.40)	15.20 (30.78)	18.04 (23.71)
変化量［LS mean (SE)］	-2.10 (1.749)	2.16 (1.764)	2.83 (1.709)
95% CI	(-5.542, 1.335)	(-1.307, 5.628)	(-0.528, 6.192)

添付資料 5.3.5.1.02 Table 14.3.2.1.1、14.3.2.2 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 及び空腹時血糖）及び脂質代謝（トリグリセリド及び総コレステロール）に関連する項目を含め、投与前後で特に変動はみられなかった。

体重はいずれの群もベースラインからやや減少した。体重が 7%以上増加した被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/日群（5.3%）ではプラセボ群（1.4%）及びルラシドン 80 mg/日群（1.3%）より高かった。

Week 6（LOCF）の DIEPSS 合計スコアは、プラセボ群ではベースラインからわずかに低下したが、ルラシドン群ではベースラインとほとんど変わらなかった。抗パーキンソン病薬併用割合は、治療期の投与開始前はいずれの群も同程度であったが、投与 11 日目以降ではルラシドン 40 mg/日群（18.8%）及びルラシドン 80 mg/日群（14.6%）のいずれもプラセボ群（7.9%）より高かった。

自殺の危険性を評価する C-SSRS では、ベースライン以降、自殺念慮はプラセボ群で 4 名、ルラシドン 80 mg/日群で 1 名、自殺行為はルラシドン 80 mg/日群で 1 名に認められた。

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。

33.5 まとめ

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 40、80 mg/日を 6 週間投与したときの有効性、安全性をプラセボと比較して評価した。457 名（日本 197 名、韓国 132 名、台湾 60 名、マレーシア 68 名）がランダム化され、450 名が ITT 集団、439 名が mITT 集団となった。

- mITT 集団では Week 6 の PANSS 合計スコアはプラセボ群よりルラシドン群の方が改善し、プラセボ群に対する変化量の差はルラシドン 40 mg/日群では有意水準と等しく（$p = 0.050$）、ルラシドン 80 mg/日群では改善傾向がみられた（$p = 0.080$）。ITT 集団でも Week 6 の PANSS 合計スコアはプラセボ群よりルラシドン群の方が改善し、ルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群のプラセボ群に対する変化量の差はいずれの群も統計学的に有意であった（$p = 0.017$ 及び $p = 0.043$）。
- 副次的評価項目について、mITT 集団では Week 6 の PANSS サブスケールスコア及び PANSS 5 因子スコアの多くの項目でプラセボ群よりルラシドン群の方が改善した。Week 6 の CGI-S スコアはプラセボ群よりルラシドン群の方がわずかに改善した。治療期の治験薬投与期間に投与群間で大きな違いはなかった。ITT 集団でも同様の結果であった。
- 実施国別でみると、mITT 集団では Week 6 の PANSS 合計スコアは各国いずれの群もベースラインから低下し、いずれの国でもルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群ではプラセボ群より改善した。ITT 集団でも同様の結果であった。
- 有害事象の発現割合はプラセボ群で 64.2%、ルラシドン 40 mg/日群で 68.7%、ルラシドン 80 mg/日群で 69.5%であった。発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン群ではアカシジア、悪心、プラセボ群では統合失調症、頭痛、便秘などであった。
- 死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 3 名、ルラシドン 40 mg/日群 4 名、ルラシドン 80 mg/日群 3 名に発現した。重篤な有害事象で最も多かったのは統合失調症であった。

- Week 6（LOCF）のプロラクチンはいずれの群もベースラインと大きく変わらなかった。プロラクチン以外の臨床検査項目は、耐糖能（HbA1c、空腹時血糖）及び脂質代謝（トリグリセリド及び総コレステロール）に関連する項目を含め、投与前後で特に変動はみられなかった。
- DIEPSS 合計スコアはルラシドン群ではベースラインとほとんど変わらなかった。
- 体重はいずれの群もベースラインからやや減少した。

34. 国内 P2b 試験（P2-J001）

評価資料 5.3.5.1.03-S

34.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験を完了し同意を得られた被験者は、引き続いて 1 年間投与する国内 P2b 継続長期試験（P2E-J036）に移行した。

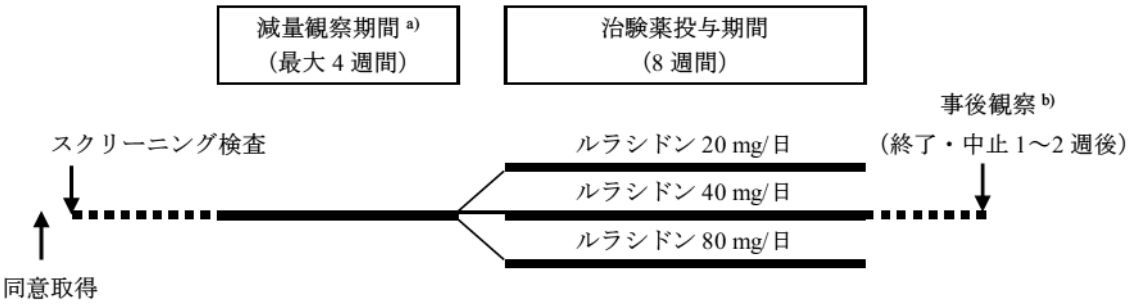
試験の目的

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 20 mg/日、40 mg/日及び 80 mg/日の 3 用量を 8 週間投与したときの有効性及び安全性に関する用量反応性を無作為割付け・二重盲検・並行群間比較法により検討する。

試験デザイン

多施設共同、無作為割付け、二重盲検、無対照、3 用量並行群間比較

図 2.7.6. 34-1　治験のフローチャート



a) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者のみ
b) P2E-J036 試験に移行しなかった被験者のみ

(1) 減量観察期間（最大 4 週間）

前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者のみ減量観察期間（最大 4 週間）を設定し、徐々に 12.0 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

(2) 治験薬投与期間（8 週間）

二重盲検下でルラシドン 20 mg、40 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した。

対象

統合失調症患者

【選択基準】

1) ICD-10 診断基準による統合失調症患者。
2) 初発例、再発例を含む新鮮例、又は既に抗精神病薬の投与を受けている患者のうち登録時に以下のいずれかの状態像を呈する患者。
   a) 幻覚、妄想が前景の患者
   b) 妄想が前景の患者
   c) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I（新鮮な破瓜型など）の患者
   d) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II（慢性経過、症状固定のもの）の患者
   e) 神経症様状態が前景の患者
   f) うつ状態が前景の患者
3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上、65 歳未満の患者。
4) 本治験の目的、内容などを理解し、自由意思による同意を文書で得られた患者。ただし、医療保護入院の場合あるいは同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合は、代諾者（保護者）からも文書による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のある患者、自殺念慮の強い患者。
2) パーキンソン病の患者。
3) 悪性腫瘍の既往・合併症を有する患者。
4) HbA1c 値が 8.0%以上あるいはグリコアルブミン値が 23.0%以上の患者。
5) 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、あるいは、上記の既往があり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切と判断した患者。
6) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者又は授乳中の患者。
7) 薬物アレルギーの既往歴のある患者。
8) 薬物乱用歴、アルコール乱用歴のある患者。
9) 昏睡状態又はバルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者。
10) 治験薬投与開始前 6 ヵ月（180 日）以内に、電気痙攣療法を受けた患者。
11) 治験薬投与開始前 4 ヵ月（120 日）以内に、他の治験に参加していた患者。
12) 本治験以前にルラシドンの投与を受けたことのある患者。
13) 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当と判断した患者。

目標被験者数

合計 195 名（1 群 65 名）

［目標被験者数の設定根拠］

前期第 2 相試験で投与開始前からの PANSS 合計スコアの変化量は、最頻投与量〔20 mg、

40 mg、60 mg、80 mg〕に対して〔0.3、−4.9、−10.6、−14.0〕であった。同様に、BPRS 合計スコア変化量は〔0.0、-3.8、−7.2、−7.6〕であった。

用量反応性の検討を目的とする試験の性質上、有効性の検討は片側検定で行うこととし、〔20 mg/日群、40 mg/日群、80 mg/日群〕に関し〔−1、0、1〕〔−2、1、1〕〔−1、−1、2〕の 3 本の対比を設定した。

前期第 2 相試験の成績より、〔20 mg/日群、40 mg/日群、80 mg/日群〕の PANSS 合計スコアの投与開始前からの変化量を〔0、−5、−12〜-14〕、共通の標準偏差を 17〜19、同様に BPRS 合計スコア変化量を〔0、−4、−7〜−8〕、共通の標準偏差を 11〜12 と仮定した。最大対比法で有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%として必要被験者数を算出すると表 2.7.6. 34-1 のとおりとなった。これらの結果をもとに 1 群の被験者数を 65 名とした。

表 2.7.6. 34-1　必要被験者数の計算

ΔPANSS ＼ 標準偏差	17	18	19
〔0、-5、-14〕	35	39	42
〔0、-5、-13〕	40	44	48
〔0、-5、-12〕	48	52	60

ΔBPRS ＼ 標準偏差	11	12
〔0、-4、-8〕	44	52
〔0、-4、-7〕	56	68

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

ルラシドン 20 mg プラセボ錠：ルラシドン 20 mg 錠と識別不能な白色フィルムコート錠

用法・用量

20 mg/日群：ルラシドン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与

40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与

80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与

［投与量の設定根拠］

日本人での本剤の有効性及び安全性に対する用量反応性を検討するため、3 用量とした。20〜80 mg/日の範囲で漸増漸減法を用いて実施した前期第 2 相試験で、BPRS 及び PANSS が有意に低下した。また米国前期第 2 相試験で 40 mg 及び 120 mg/日投与でプラセボに対して有意な有効性が認められたこと、^{11}C-ラクロプリドを用いた海外 PET 試験（PET-G180）でルラシドン 40 mg 及び 80 mg 投与時の脳内ドーパミン D_2 受容体占有率が約 60〜80%であったことから、40 mg で有効性が十分期待できると考え 40 mg/日を中間用量に、80 mg/日を最高用量に設定した。最低用量は、統合失調症の患者では治験薬が有効でない場合の症状悪化はその後の治療に多くの困難を伴うことが考えられるため、有効性が期待できる用量

として、前期第 2 相試験で前治療薬（抗精神病薬）との切り替えによっても明らかな精神スコアの悪化が認められず、海外 PET 試験（PET-G180）でも 50%以上の脳内ドーパミン D_2 受容体占有率を示す、20 mg/日を設定した。

［投与期間の設定根拠］

前期第 2 相試験と同じ 8 週間投与とした。

併用治療

(1) 前治療薬

1) 抗精神病薬による前治療のない場合は、直ちに治験薬の単独投与を開始した。
2) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日以下の患者では、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。
3) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者では、治験薬投与開始前に減量観察期間（最大 4 週間）を設定し、徐々に 12.0 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。この際、12.0 mg/日以下に減量後、少なくとも 1 週間経過観察期間をおいた。
4) 抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）が投与されている場合は、デポ剤の最終投与から 4 週間以上経過後に治験薬の単独投与を開始した。

(2) 併用禁止

治験薬投与期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。

1) 他の抗精神病薬（統合失調症以外の効能を持つベゲタミン、レボメプロマジン、チオリダジン、スルピリドを含む）、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウム
2) イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシンなどの CYP3A4 阻害剤。ただし、外用剤を除く
3) 電気痙攣療法
4) 他の治験薬及び市販後臨床試験薬（製造販売後臨床試験薬を含む）

(3) 併用制限

1) 抗精神病薬以外の他の向精神薬（睡眠薬を除く）：治験薬投与期間中は用法・用量の変更及び新たな向精神薬の投与は行わないこととした。治験薬投与開始後に不穏（興奮）、焦躁などが発現した場合、ロラゼパムの頓用を精神症状評価の 12 時間以上前の使用に限り可とした。
2) 抗パーキンソン薬：投与 1 週目までに適宜漸減し、中止することとした。投与 1 週以降に錐体外路症状が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で抗パーキンソン薬の使用を可とした。

3) ベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬：不眠発現時に、治験責任医師又は治験分担医師の判断で使用を可とした。
4) 合併症のための薬剤：併用してもよいが、可能な限り用法・用量の変更を行わないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

表 2.7.6. 34-2　調査、観察及び検査スケジュール

検査項目＼検査時期		スクリーニング検査	減量観察期間中	投与開始前	投与期間中 1週目	2週目	3週目	4週目	6週目	8週目	中止時	事後観察（投与終了又は中止より1～2週後）
被験者背景		●		●								
服薬状況					●	●	●	●	●	●	●	
診察		●	□	●	●	●	●	●	●	●	●	★
体重				●				●		●	●	
バイタルサイン			□	●	●	●	●	●	●	●	●	
精神症状評価	BPRS 評価			●	●	●	●	●	●	●	●	
	PANSS 評価			●				●		●	●	
	最終全般改善度			△						●	●	
DIEPSS 評価				●	●	●	●	●	●	●	●	
臨床検査		◎		●		◎		●		●	●	
心電図（12 誘導）				●		●		●		●	●	
有害事象					←―― 投与開始後随時観察 ――→							

□：前治療薬の減量が必要な場合（抗精神病薬のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者）のみ、同意取得後に減量観察期間を設け、減量開始日から適宜実施
●：必須　△：前治療薬を服薬している場合のみ実施
◎：HbA1c、グリコアルブミン、空腹時血糖のみの検査実施
★：P2E-J036 試験に移行しなかった場合のみ実施

(1) 有効性評価

BPRS：BPRS 日本語版を用い、18 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。

PANSS：PANSS 日本語版を用い、30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。

最終全般改善度：前治療薬がない場合は治験薬投与開始前と比較した改善度を 1～8 の 8 段階で評価した。前治療薬がある場合は前治療薬の改善度と比較して、治験薬の改善度を 2～8 の 7 段階で評価した。

(2) 安全性評価

DIEPSS：薬原性錐体外路症状の評価で、8 項目の個別症状と 1 項目の総括評価の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。

有害事象：発現した有害事象について、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、転帰、治験薬との関連性を評価した。

12 誘導心電図検査：心電図所見の正常・異常を判定し評価した。

臨床検査値：異常変動の有無を判定した。

バイタルサイン、体重：記述統計量のみ算出し評価した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- 投与終了時における投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量

2) 副次的評価項目

- 投与終了時における投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアの変化量
- 投与終了時における投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量
- 各測定時期における BPRS 及び PANSS 合計スコア
- 各測定時期における投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量
- 各測定時期における BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコア
- 各測定時期における投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアの変化量
- 各測定時期における BPRS 及び PANSS 症状別スコア
- 各測定時期における投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量
- 最終全般改善度

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値（血清プロラクチン濃度などを含む）、バイタルサイン及び体重
- DIEPSS の変化量、DIEPSS 合計スコア、DIEPSS 症状別スコア
- 抗パーキンソン薬の併用割合

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

a) 最大の解析対象集団（FAS）

選択基準 1) 及び 2) を満たし、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、以下に該当する被験者を除く集団。

- 前治療の抗精神病薬、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウムの投与が中止されず、治験薬単独投与への切り替えがなされなかった被験者
- 治験薬投与後に 1 回以上の評価しうる BPRS 又は PANSS データがない被験者
- 重大な GCP 逸脱被験者

b) 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）

FAS のうち、以下のすべてを満たす集団。

- 選択基準に合致し、除外基準に抵触しない。
- 治験薬の投与期間中、併用禁止薬の投与あるいは併用禁止療法が実施されていない。
- 治験薬の服薬率が 80%以上[注)]である。

注）服薬日数が全投与期間（投与開始日から投与終了日までの日数）の 80%以上の被験者。なお、服薬日数は治験薬 1 日分（4 錠）すべてを服用した場合を 1 日とカウントした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) データの取扱い

BPRS、PANSS 及び DIEPSS の評価に欠測が生じた場合、欠測が生じた時点までの評価のうち、最後の評価で欠測値を代用した（LOCF）。

(3) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

投与終了時における投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量（LOCF）について、主要な解析としてルラシドンの用量反応関係を 3 つの対比係数［(20 mg/日群、40 mg/日群、80 mg/日群）＝（－1、0、＋1)、(－2、＋1、＋1）及び（－1、－1、＋2)］を用い、有意水準を片側 2.5%として最大対比法で検定した。副次的な解析として、「20 mg/日群と 40 mg/日群」及び「20 mg/日群と 80 mg/日群」の差について、平均値及び 95%信頼区間を算出した。また、投与群ごとに平均値の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。

2) 副次的評価項目

投与終了時における投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコ

アの変化量については、主要評価項目と同様の解析を実施した。

投与終了時における投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量については、投与群ごとに、平均値の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。

各測定時期における BPRS 及び PANSS の、合計スコア、サブスケール別合計スコア、症状別スコア、及びこれらスコアの投与開始前からの変化量について、投与群ごとに記述統計量を算出した。

最終全般改善度については、投与群ごとに度数分布表を示し、改善率（「中等度改善」以上の割合）及びその 95%信頼区間を求め、Wilcoxon の順位和検定により群間比較を実施した。

(4) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：有害事象は MedDRA/J version 8.1 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。投与群ごとに、有害事象及び副作用の発現被験者数、発現割合及び発現件数、重症度別の発現被験者数及び発現割合を求めた。
- 臨床検査値（血清プロラクチン濃度などを含む）、バイタルサイン及び体重：投与群ごとに、各測定時期の記述統計量（計量値の場合）又は分布（計数値の場合）を求めた。血清プロラクチン濃度、トリグリセライド、総コレステロール、血糖値及び体重は、投与後最大時及び投与終了時の投与開始前からの変化量について、平均値の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。
- DIEPSS の変化量：有効性主要評価項目と同様の解析を行った。
- 抗パーキンソン薬の併用割合：投与群ごとに、測定時期別及び全期間を通じての抗パーキンソン薬の併用例数及び割合を求めた。

(5) 有意水準及び多重性の調整

主要な解析は有意水準を片側 2.5%、その他の検定では両側 5%とした。

データ再抽出は Permutation 法を用いることにより多重性を調整した。複数の対比を用いることの多重性はリサンプリングを用いた方法（SAS の MULTTEST プロシジャ）で調整した。複数の項目を検定することの多重性は、PANSS、BPRS の両方とも有意（$p<0.025$）となったときのみ有効性が検証されたと判断することで調整した。

実施国及び実施医療機関

日本の合計 51 医療機関

試験期間

20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

34.2 治験対象被験者

34.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 34-3 に、中止理由の内訳を表 2.7.6. 34-4 に示した。同意を取得した 248 名のうち 208 名（20 mg/日群：71 名、40 mg/日群：72 名、80 mg/日群：65 名）が無作為割付けされた。治験薬が投与されたのは 203 名（20 mg/日群 70 名、40 mg/日群 72 名、80 mg/日群 61 名）で、123 名（20 mg/日群 41 名、40 mg/日群 50 名、80 mg/日群 32 名）が治験を完了した。

中止割合は 20 mg/日群が 38.8%、40 mg/日群 30.6%、80 mg/日群 47.5%と 80 mg/日群が最も高かった。中止理由で最も多かったのは全体では原疾患悪化（18.0%）で、次いで有害事象（13.0%）であった。20 mg/日群では中止理由のほとんどが原疾患悪化であったが、80 mg/日群では有害事象が最も多かった。中止時期別では、80 mg/日群で他の用量に比べて投与初期に有害事象あるいは原疾患悪化で中止した被験者が多かった。

表 2.7.6. 34-3　被験者の内訳

	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	合計
同意取得				248
無作為割付け	71	72	65	208
治験薬投与	70	72	61	203
治験完了	41	50	32	123
中止	26	22	29	77
解析除外 a)	3	0	0	3

a) 重大な治験実施計画書からの逸脱により解析から除外
添付資料 5.3.5.1.03 図 10.1-1 改変

表 2.7.6. 34-4　投与群別の被験者の中止理由の内訳

	LUR 20mg		LUR 40mg		LUR 80mg		合計	
中止理由	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象	4	6.0	7	9.7	15	24.6	26	13.0
原疾患悪化	18	26.9	8	11.1	10	16.4	36	18.0
計画書不遵守			1	1.4	1	1.6	2	1.0
その他 a)	4	6.0	6	8.3	3	4.9	13	6.5
合計	26	38.8	22	30.6	29	47.5	77	38.5

a) 併用禁止薬の使用：20 mg/日群 3 名、40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 3 名
同意撤回：40 mg/日群 4 名
来院せず：20 mg/日群 1 名
その他（治験薬投与前より治験に対する不安感の訴えがありそれに基づくイライラ感眠気出現）：40 mg/日群 1 名
添付資料 5.3.5.1.03 表 10.1-1、表 16.2.1-3 引用

34.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 34-5 に、解析からの除外理由を表 2.7.6. 34-6 に示した。無作為割付けされた 208 名のうち、治験薬が投与されなかった 5 名、重大な逸脱があった 3 名、前治療抗精神病薬から切り替えられなかった 2 名、治験薬投与後の BPRS 又は PANSS データがなかった 3 名を除いた 195 名を有効性の主たる解析対象集団である FAS とした。さらに、治験薬の投与期間中に併用禁止薬を使用した 4 名及び服薬率が 80%未満であった 4 名を除いた 187 名を PPS とした。安全性解析対象集団は治験薬が投与された 203 名から重大な治験実施計画書違反があった 3 名を除いた 200 名とした。

表 2.7.6. 34-5　解析対象集団の内訳

	LUR 20 mg		LUR 40 mg		LUR 80 mg		合計	
解析対象集団	採用	除外	採用	除外	採用	除外	採用	除外
FAS	65	6	72		58	7	195	13
PPS	63	8	68	4	56	9	187	21
安全性解析対象集団	67	4	72		61	4	200	8

添付資料 5.3.5.1.03　表 11.1-1 引用

表 2.7.6. 34-6　解析からの除外理由

除外理由	LUR 20 mg	LUR 40 mg	LUR 80 mg	合計	FAS	PPS	安全性
治験薬非投与	1		4	5	×	×	×
重大な治験実施計画書違反 [a)]	3			3	×	×	×
前治療抗精神病薬から切替がなされず			2	2	×	×	○
治験薬投与後の BPRS 又は PANSS データがない	2[b)]		1	3	×	×	○
投与期間中の併用禁止薬の使用	2	1	1	4	○	×	○
治験薬服薬率 80%未満		3	1	4	○	×	○

○：採用、×：不採用

a) #0011：代諾者による同意説明文書への署名が、スクリーニング検査日及び治験薬投与開始日より遅かった。
#0244 及び 0243：治験薬の取り違い

b) 検査時期の逸脱により治験薬投与後に 1 回以上の評価データがない 1 名を含む。

添付資料 5.3.5.1.03　表 11.1-2 引用

34.2.3 被験者背景

有効性の主たる解析対象集団である FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 34-7 に示した。

表 2.7.6. 34-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	カテゴリー	合計 (N=195)	LUR 20 mg (N= 65)	LUR 40 mg (N= 72)	LUR 80 mg (N= 58)
性別	男	106(54.4 %)	30(46.2 %)	45(62.5 %)	31(53.4 %)
	女	89(45.6 %)	35(53.8 %)	27(37.5 %)	27(46.6 %)
年齢	18－29 歳	30(15.4 %)	6(9.2 %)	8(11.1 %)	16(27.6 %)
	30－39 歳	57(29.2 %)	19(29.2 %)	24(33.3 %)	14(24.1 %)
	40－49 歳	45(23.1 %)	13(20.0 %)	16(22.2 %)	16(27.6 %)
	50－59 歳	49(25.1 %)	22(33.8 %)	19(26.4 %)	8(13.8 %)
	60－64 歳	14(7.2 %)	5(7.7 %)	5(6.9 %)	4(6.9 %)
	n	195	65	72	58
	Mean	42.4	44.7	43.2	38.8
	SD	11.7	10.8	11.1	12.6
	Min	19	20	23	19
	Median	42.0	47.0	43.0	36.0
	Max	64	63	64	64
病型	解体型	34(17.4 %)	11(16.9 %)	8(11.1 %)	15(25.9 %)
（DSM-Ⅳ）	緊張型	6(3.1 %)	3(4.6 %)	1(1.4 %)	2(3.4 %)
	妄想型	99(50.8 %)	36(55.4 %)	37(51.4 %)	26(44.8 %)
	鑑別不能型	25(12.8 %)	8(12.3 %)	11(15.3 %)	6(10.3 %)
	残遺型	30(15.4 %)	7(10.8 %)	15(20.8 %)	8(13.8 %)
	その他	1(0.5 %)			1(1.7 %)
BPRS 合計	40 未満	63(32.3 %)	24(36.9 %)	21(29.2 %)	18(31.0 %)
スコア	40－49	53(27.2 %)	16(24.6 %)	24(33.3 %)	13(22.4 %)
	50－59	52(26.7 %)	15(23.1 %)	21(29.2 %)	16(27.6 %)
	60－69	22(11.3 %)	8(12.3 %)	4(5.6 %)	10(17.2 %)
	70 以上	5(2.6 %)	2(3.1 %)	2(2.8 %)	1(1.7 %)
	n	195	65	72	58
	Mean	46.6	46.0	46.2	47.6
	SD	11.5	11.9	10.7	12.0
	Min	22	22	24	22
	Median	46.0	45.0	44.0	48.0
	Max	82	79	82	73
PANSS 合計	70 未満	53(27.2 %)	18(27.7 %)	19(26.4 %)	16(27.6 %)
スコア	70－79	32(16.4 %)	8(12.3 %)	16(22.2 %)	8(13.8 %)
	80－89	27(13.8 %)	12(18.5 %)	10(13.9 %)	5(8.6 %)
	90－99	37(19.0 %)	12(18.5 %)	15(20.8 %)	10(17.2 %)
	100－109	33(16.9 %)	11(16.9 %)	9(12.5 %)	13(22.4 %)
	110 以上	13(6.7 %)	4(6.2 %)	3(4.2 %)	6(10.3 %)
	n	195	65	72	58
	Mean	83.4	83.3	81.7	85.5
	SD	19.9	19.6	18.9	21.4
	Min	36	37	39	36
	Median	83.0	86.0	80.5	88.0

項目	カテゴリー	合計 (N=195)	LUR 20 mg (N= 65)	LUR 40 mg (N= 72)	LUR 80 mg (N= 58)
	Max	147	129	147	128

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.2-1 引用

34.3 有効性

34.3.1 主要評価項目

(1) BPRS 合計スコア

投与前後の BPRS 合計スコアを表 2.7.6. 34-8 に、投与終了時（中止時を含む、以下同様）の変化量を表 2.7.6. 34-9 に示した。いずれの群も投与終了時に BPRS 合計スコアは低下し、変化量は 20 mg/日群−2.1、40 mg/日群−5.9、80 mg/日群−3.0 であった。40 mg/日及び 80 mg/日群では変化量の 95%信頼区間に 0 を含まず、合計スコアは投与開始前より有意に低下した。

表 2.7.6. 34-8　BPRS 合計スコアの推移（FAS、LOCF）

投与群	時期	n	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
LUR 20 mg	投与開始前	65	46.0	11.9	22	37.0	45.0	55.0	79
	投与終了時	65	43.9	14.3	19	34.0	45.0	54.0	75
LUR 40 mg	投与開始前	72	46.2	10.7	24	38.5	44.0	53.5	82
	投与終了時	72	40.3	12.4	18	32.0	40.0	47.5	76
LUR 80 mg	投与開始前	58	47.6	12.0	22	37.0	48.0	57.0	73
	投与終了時	58	44.6	11.7	21	36.0	45.0	52.0	83

添付資料 5.3.5.1.03 表 15.2-19 引用

表 2.7.6. 34-9　投与終了時の BPRS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）

				95%信頼区間	
投与群	n	Mean	SD	下限	上限
LUR 20 mg	65	-2.1	12.5	-5.2	1.0
LUR 40 mg	72	-5.9	9.2	-8.1	-3.8
LUR 80 mg	58	-3.0	9.5	-5.5	-0.5

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.4-3 引用

投与終了時の BPRS 合計スコア変化量の用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった（表 2.7.6. 34-10）。

表 2.7.6. 34-10　投与終了時の BPRS 合計スコア変化量の最大対比法による用量反応関係の評価（FAS、LOCF）

対比（LUR 20 mg, 40 mg, 80 mg）			p 値
-1	0	1	0.4608
-2	1	1	0.1260
-1	-1	2	0.8574

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.4-1 引用

(2) PANSS 合計スコア

投与前後の PANSS 合計スコアを表 2.7.6. 34-11 に、投与終了時の変化量を表 2.7.6. 34-12 に示した。いずれの群も投与終了時に PANSS 合計スコアは低下し、変化量は 20 mg/日群−3.4、40 mg/日群−7.8、80 mg/日群−3.8 であった。40 mg/日及び 80 mg/日群では変化量の 95%信頼区間に 0 を含まず、合計スコアは投与開始前より有意に低下した。

表 2.7.6. 34-11　PANSS 合計スコアの推移（FAS、LOCF）

投与群	時期	n	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
LUR 20 mg	投与開始前	65	83.3	19.6	37	67.0	86.0	98.0	129
	投与終了時	63	79.7	23.6	32	65.0	81.0	98.0	121
LUR 40 mg	投与開始前	72	81.7	18.9	39	68.5	80.5	95.5	147
	投与終了時	72	73.9	21.2	31	61.0	75.0	86.0	137
LUR 80 mg	投与開始前	58	85.5	21.4	36	68.0	88.0	101.0	128
	投与終了時	57	82.3	21.6	38	68.0	83.0	93.0	142

添付資料 5.3.5.1.03 表 15.2-25 引用

表 2.7.6. 34-12　投与終了時の PANSS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）

				95%信頼区間	
投与群	n	Mean	SD	下限	上限
LUR 20 mg	63	-3.4	19.7	-8.3	1.6
LUR 40 mg	72	-7.8	14.4	-11.2	-4.5
LUR 80 mg	57	-3.8	14.0	-7.5	-0.1

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.4-3 引用

投与終了時の PANSS 合計スコア変化量の用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった（表 2.7.6. 34-13）。

表 2.7.6. 34-13　投与終了時の PANSS 合計スコア変化量の最大対比法による用量反応関係の評価（FAS、LOCF）

対比（LUR 20 mg, 40 mg, 80 mg）			p 値
-1	0	1	0.6096
-2	1	1	0.2678
-1	-1	2	0.8853

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.4-1 引用

34.3.2 副次的評価項目

(1) BPRS サブスケール別合計スコア

投与前後の BPRS サブスケール別合計スコアを表 2.7.6. 34-14 に、投与終了時の変化量を表 2.7.6. 34-15 に示した。「欲動性低下」はすべての投与群で、「思考障害」では 40 mg/日及び 80 mg/日群で投与開始前より有意に低下した。40 mg/日群では他のサブスケールでも投与開始前より有意に低下した。

投与終了時の合計スコアの変化量について主要評価項目と同様に用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった。

表 2.7.6. 34-14　BPRS サブスケール別合計スコアの推移（FAS、LOCF）

サブスケール	投与群	時期	n	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
欲動性低下	LUR 20 mg	投与開始前	65	11.4	3.4	4	10.0	12.0	13.0	20
		投与終了時	65	10.3	3.6	4	8.0	10.0	13.0	19
	LUR 40 mg	投与開始前	72	11.5	3.5	4	9.0	11.0	14.0	21
		投与終了時	72	9.9	3.6	4	7.5	10.0	13.0	20
	LUR 80 mg	投与開始前	58	11.9	4.1	4	9.0	12.0	15.0	20
		投与終了時	58	10.8	3.8	4	8.0	10.0	14.0	20
思考障害	LUR 20 mg	投与開始前	65	11.0	3.7	4	8.0	11.0	14.0	19
		投与終了時	65	11.0	4.6	4	8.0	11.0	15.0	22
	LUR 40 mg	投与開始前	72	10.5	3.3	4	8.0	10.0	13.0	21
		投与終了時	72	9.7	3.9	4	6.0	10.0	12.0	20
	LUR 80 mg	投与開始前	58	11.9	3.5	4	10.0	12.0	14.0	21
		投与終了時	58	11.1	3.8	4	8.0	11.0	13.0	22
不安-抑うつ	LUR 20 mg	投与開始前	65	10.1	3.5	4	8.0	10.0	13.0	19
		投与終了時	65	9.4	4.2	4	6.0	9.0	12.0	19
	LUR 40 mg	投与開始前	72	9.9	3.8	4	7.0	9.0	13.0	17
		投与終了時	72	8.2	3.5	4	5.5	8.0	10.0	18
	LUR 80 mg	投与開始前	58	10.1	3.8	4	7.0	10.0	13.0	22
		投与終了時	58	9.5	3.7	4	6.0	9.0	12.0	19
興奮	LUR 20 mg	投与開始前	65	6.6	2.7	3	4.0	6.0	9.0	16
		投与終了時	65	6.8	3.1	3	4.0	7.0	9.0	14
	LUR 40 mg	投与開始前	72	7.1	2.4	3	5.5	7.0	9.0	16
		投与終了時	72	6.2	2.5	3	4.0	6.0	8.0	13
	LUR 80 mg	投与開始前	58	7.2	2.7	3	5.0	7.5	9.0	14
		投与終了時	58	7.3	2.6	3	5.0	7.0	9.0	14
敵意-疑惑	LUR 20 mg	投与開始前	65	6.8	3.0	3	4.0	6.0	9.0	16
		投与終了時	65	6.4	2.9	3	4.0	6.0	9.0	14
	LUR 40 mg	投与開始前	72	7.2	3.0	3	5.0	7.0	9.0	15
		投与終了時	72	6.3	3.0	3	4.0	6.0	8.0	14
	LUR 80 mg	投与開始前	58	6.6	2.6	3	4.0	6.0	8.0	13
		投与終了時	58	6.0	2.4	3	4.0	6.0	7.0	14

添付資料 5.3.5.1.03 表 15.2-31 引用

表 2.7.6. 34-15　投与終了時の BPRS サブスケール別合計スコア変化量（FAS、LOCF）

					95%信頼区間	
サブスケール	投与群	n	Mean	SD	下限	上限
欲動性低下	LUR 20 mg	65	-1.2	2.9	-1.9	-0.5
	LUR 40 mg	72	-1.6	2.7	-2.2	-0.9
	LUR 80 mg	58	-1.2	2.4	-1.8	-0.5
思考障害	LUR 20 mg	65	-0.1	3.5	-0.9	0.8
	LUR 40 mg	72	-0.8	2.3	-1.4	-0.3
	LUR 80 mg	58	-0.9	3.1	-1.7	-0.1
不安-抑うつ	LUR 20 mg	65	-0.7	3.9	-1.7	0.2
	LUR 40 mg	72	-1.7	2.7	-2.4	-1.1
	LUR 80 mg	58	-0.6	3.0	-1.4	0.2
興奮	LUR 20 mg	65	0.2	2.5	-0.4	0.8
	LUR 40 mg	72	-0.8	2.1	-1.3	-0.3
	LUR 80 mg	58	0.1	2.2	-0.5	0.7
敵意-疑惑	LUR 20 mg	65	-0.4	2.6	-1.0	0.3
	LUR 40 mg	72	-0.9	2.0	-1.4	-0.5
	LUR 80 mg	58	-0.6	2.2	-1.1	0.0

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.4-8 引用

(2) PANSS サブスケール別合計スコア

投与前後の PANSS のサブスケール別合計スコアを表 2.7.6. 34-16 に、投与終了時の変化量を表 2.7.6. 34-17 に示した。「陰性症状」はすべての投与群で、40 mg/日群では他のサブスケールでも投与開始前より有意に低下した。また、投与終了時の合計スコア変化量について用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった。

表 2.7.6. 34-16　PANSS サブスケール別合計スコアの推移（FAS、LOCF）

サブスケール	投与群	時期	n	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
陽性症状	LUR 20 mg	投与開始前	65	18.3	6.0	8	14.0	19.0	22.0	36
		投与終了時	63	17.7	7.0	7	12.0	17.0	21.0	33
	LUR 40 mg	投与開始前	72	17.7	5.4	9	13.0	17.0	22.0	29
		投与終了時	72	16.0	6.3	7	12.0	14.0	20.0	33
	LUR 80 mg	投与開始前	58	18.1	5.1	7	14.0	18.0	22.0	31
		投与終了時	57	17.1	6.1	7	13.0	16.0	20.0	38
陰性症状	LUR 20 mg	投与開始前	65	23.1	6.5	7	19.0	24.0	27.0	38
		投与終了時	63	21.3	6.7	7	17.0	23.0	27.0	38
	LUR 40 mg	投与開始前	72	22.9	6.9	8	19.0	22.0	27.5	43
		投与終了時	72	20.8	6.7	7	16.5	21.0	26.0	41
	LUR 80 mg	投与開始前	58	24.2	8.0	7	18.0	25.0	31.0	39
		投与終了時	57	23.2	7.7	7	17.0	23.0	28.0	38
総合精神病理	LUR 20 mg	投与開始前	65	41.9	10.0	21	35.0	43.0	49.0	62
		投与終了時	63	40.6	12.5	16	31.0	41.0	50.0	66
	LUR 40 mg	投与開始前	72	41.1	10.4	18	33.5	40.0	48.5	75
		投与終了時	72	37.2	11.0	17	28.5	37.0	44.0	67
	LUR 80 mg	投与開始前	58	43.1	11.6	17	34.0	44.0	51.0	67
		投与終了時	57	42.0	11.3	19	35.0	43.0	47.0	74

添付資料 5.3.5.1.03 表 15.2-37 引用

表 2.7.6. 34-17　投与終了時の PANSS サブスケール別合計スコア変化量（FAS、LOCF）

					95%信頼区間	
サブスケール	投与群	n	Mean	SD	下限	上限
陽性症状	LUR 20 mg	63	-0.5	5.9	-2.0	1.0
	LUR 40 mg	72	-1.7	4.3	-2.7	-0.7
	LUR 80 mg	57	-1.1	5.3	-2.5	0.3
陰性症状	LUR 20 mg	63	-1.8	4.5	-3.0	-0.7
	LUR 40 mg	72	-2.2	4.2	-3.1	-1.2
	LUR 80 mg	57	-1.2	4.1	-2.3	-0.1
総合精神病理	LUR 20 mg	63	-1.1	10.9	-3.8	1.7
	LUR 40 mg	72	-4.0	7.4	-5.7	-2.2
	LUR 80 mg	57	-1.4	7.2	-3.3	0.5

添付資料 5.3.5.1.03 表 11.4-9 引用

34.4 安全性

34.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり」「多分関連あり」「関連不明」「関連なし」の

4 段階で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。

(1) 概要

治験薬が投与された 203 名から治験実施計画書からの重大な逸脱があった 20 mg/日群の 3 名を除いた 200 名を安全性解析対象集団とした。

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6. 34-18～表 2.7.6. 34-20 に示した。有害事象は 20 mg/日群では 89.6%（60/67 名）に 177 件、40 mg/日群では 83.3%（60/72 名）に 188 件、80 mg/日群では 88.5%（54/61 名）に 184 件発現した。死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は 20 mg/日群 5 名、40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 1 名に発現した。

副作用は 20 mg/日群では 62.7%（42/67 名）に 85 件、40 mg/日群では 75.0%（54/72 名）に 121 件、80 mg/日群では 77.0%（47/61 名）に 123 件発現した。

表 2.7.6. 34-18　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群	被験者数	発現件数	発現被験者数	発現割合 (%)	95%CI 下限	上限
LUR 20 mg	67	177	60	89.6	79.7	95.7
LUR 40 mg	72	188	60	83.3	72.7	91.1
LUR 80 mg	61	184	54	88.5	77.8	95.3
合計	200	549	174	87.0	81.5	91.3

添付資料 5.3.5.1.03 表 12.2-1 引用

表 2.7.6. 34-19　重要な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群	被験者数	死亡に至った有害事象	重篤な有害事象	その他の重要な有害事象 a)
LUR 20 mg	67	0	5	19
LUR 40 mg	72	0	1	12
LUR 80 mg	61	0	1	25
合計	200	0	7	56

a) 死亡、重篤以外で、治験薬の投与を中止又は休薬に至った有害事象
添付資料 5.3.5.1.03 表 12.3-1、12.2.1 項引用

表 2.7.6. 34-20　副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群	被験者数	発現件数	発現被験者数	発現割合 (%)	95%信頼区間 下限	上限
LUR 20 mg	67	85[a)]	42	62.7	50.0	74.2
LUR 40 mg	72	121	54	75.0	63.4	84.5
LUR 80 mg	61	123	47	77.0	64.5	86.8
合計	200	329	143	71.5	64.7	77.6

a) 重篤な有害事象である「呼吸不全」を含む［添付資料 5.3.5.1.03 12.3.2.2 (6)項参照］
添付資料 5.3.5.1.03 表 12.2-2 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 34-21 に、副作用を表 2.7.6. 34-22 に示した。発現割合が高かった有害事象は、20 mg/日群では統合失調症（34.3%）、鼻咽頭炎（28.4%）、不眠症（26.9%）、40 mg/日群では不眠症（20.8%）、悪心（18.1%）、傾眠、統合失調症（各 16.7%）、80 mg/日群では統合失調症（23.0%）、不眠症（21.3%）、アカシジア（18.0%）であった。アカシジア、錐体外路障害及び血中プロラクチン増加は用量に応じて発現割合が高くなった。また、重度のものが多かったのは統合失調症で 19 名に発現し、その他の多くは軽度又は中等度であった。

表 2.7.6. 34-21　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）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		60	89.6	60	83.3	54	88.5	174	87.0
血液およびリンパ系障害	貧血					1	1.6	1	0.5
心臓障害	不整脈	2	3.0					2	1.0
	徐脈	1	1.5					1	0.5
	動悸			1	1.4			1	0.5
	上室性期外収縮			1	1.4			1	0.5
	心室性期外収縮	1	1.5					1	0.5
眼障害	眼精疲労	1	1.5					1	0.5
	結膜炎	1	1.5					1	0.5
	眼球乾燥					1	1.6	1	0.5
胃腸障害	悪心	3	4.5	13	18.1	10	16.4	26	13.0
	便秘	7	10.4	1	1.4	3	4.9	11	5.5
	嘔吐	1	1.5	3	4.2	6	9.8	10	5.0
	胃不快感	2	3.0	3	4.2			5	2.5
	下痢			2	2.8	2	3.3	4	2.0
	腹部不快感			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	上腹部痛	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	口唇炎	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	胃腸障害	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	歯肉炎			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	口内炎	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	十二指腸潰瘍	1	1.5					1	0.5
	消化不良					1	1.6	1	0.5
	嚥下障害			1	1.4			1	0.5
	胃潰瘍	1	1.5					1	0.5
	胃炎			1	1.4			1	0.5
	歯肉痛	1	1.5					1	0.5
	歯痛			1	1.4			1	0.5
	心窩部不快感	1	1.5					1	0.5

表 2.7.6. 34-21　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）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		60	89.6	60	83.3	54	88.5	174	87.0
全身障害および投与局所様態	倦怠感	3	4.5	2	2.8	4	6.6	9	4.5
	発熱	3	4.5	1	1.4	1	1.6	5	2.5
	末梢性浮腫					3	4.9	3	1.5
	易刺激性	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	口渇			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	低体温	1	1.5					1	0.5
	疼痛			1	1.4			1	0.5
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1.5			1	1.6	2	1.0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	19	28.4	11	15.3	7	11.5	37	18.5
	感染性腸炎			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	気管支炎			1	1.4			1	0.5
	急性気管支炎	1	1.5					1	0.5
	麦粒腫					1	1.6	1	0.5
	インフルエンザ			1	1.4			1	0.5
	外耳炎			1	1.4			1	0.5
	肺炎					1	1.6	1	0.5
	尿路感染					1	1.6	1	0.5
	ウイルス感染	1	1.5					1	0.5
	外陰部炎					1	1.6	1	0.5
	化膿					1	1.6	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1	1.5	3	4.2	2	3.3	6	3.0
	擦過傷	1	1.5	3	4.2			4	2.0
	節足動物刺傷			1	1.4			1	0.5
	足骨折					1	1.6	1	0.5
	裂傷	1	1.5					1	0.5
	創傷	1	1.5					1	0.5

表 2.7.6. 34-21　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）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		60	89.6	60	83.3	54	88.5	174	87.0
臨床検査	血中プロラクチン増加	8	11.9	9	12.5	8	13.1	25	12.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	4.5	2	2.8	2	3.3	7	3.5
	血中プロラクチン減少	4	6.0	3	4.2			7	3.5
	体重増加	1	1.5	2	2.8	1	1.6	4	2.0
	血中カリウム減少	2	3.0			1	1.6	3	1.5
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	4.5					3	1.5
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	血中トリグリセリド増加			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	血中尿素増加			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	白血球数増加	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	デオキシピリジノリン／クレアチニン比			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	血小板数増加			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5					1	0.5
	血中クロール減少					1	1.6	1	0.5
	血圧低下					1	1.6	1	0.5
	血圧上昇			1	1.4			1	0.5
	血中尿素減少			1	1.4			1	0.5
	Ｃ－反応性蛋白増加	1	1.5					1	0.5
	尿中ブドウ糖陽性					1	1.6	1	0.5
	体重減少					1	1.6	1	0.5
	好酸球百分率増加					1	1.6	1	0.5
	好中球百分率増加	1	1.5					1	0.5
	尿中蛋白陽性					1	1.6	1	0.5
	リンパ球形態異常					1	1.6	1	0.5
代謝および栄養障害	食欲不振			3	4.2	1	1.6	4	2.0
	食欲減退			1	1.4	2	3.3	3	1.5
	高コレステロール血症			2	2.8			2	1.0
	過食					1	1.6	1	0.5
	多飲症					1	1.6	1	0.5
	高脂血症	1	1.5					1	0.5

表 2.7.6. 34-21　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）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		60	89.6	60	83.3	54	88.5	174	87.0
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮			3	4.2	1	1.6	4	2.0
	四肢痛	1	1.5	2	2.8			3	1.5
	背部痛			1	1.4			1	0.5
	関節腫脹	1	1.5					1	0.5
	筋痛			1	1.4			1	0.5
	肩部痛	1	1.5					1	0.5
	筋骨格硬直			1	1.4			1	0.5
神経系障害	傾眠	7	10.4	12	16.7	10	16.4	29	14.5
	アカシジア	3	4.5	7	9.7	11	18.0	21	10.5
	振戦	3	4.5	4	5.6	6	9.8	13	6.5
	錐体外路障害			4	5.6	8	13.1	12	6.0
	よだれ			5	6.9	2	3.3	7	3.5
	頭痛	1	1.5	4	5.6	2	3.3	7	3.5
	ジストニー	3	4.5			1	1.6	4	2.0
	注意力障害	1	1.5	1	1.4	1	1.6	3	1.5
	浮動性めまい	1	1.5	1	1.4	1	1.6	3	1.5
	パーキンソン歩行	1	1.5	2	2.8			3	1.5
	運動緩慢			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	構語障害			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	ジスキネジー	2	3.0					2	1.0
	パーキンソニズム	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	鎮静	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	痙攣	1	1.5					1	0.5
	構音障害					1	1.6	1	0.5
	歩行障害	1	1.5					1	0.5
	向精神薬悪性症候群	1	1.5					1	0.5
精神障害	統合失調症	23	34.3	12	16.7	14	23.0	49	24.5
	不眠症	18	26.9	15	20.8	13	21.3	46	23.0
	落ち着きのなさ	1	1.5	2	2.8	4	6.6	7	3.5
	睡眠障害	1	1.5			2	3.3	3	1.5
	易興奮性	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	無為	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	抑うつ気分					1	1.6	1	0.5
	心気症					1	1.6	1	0.5
	躁病					1	1.6	1	0.5
	気分変動					1	1.6	1	0.5
	緊張			1	1.4			1	0.5

表 2.7.6. 34-21　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）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		60	89.6	60	83.3	54	88.5	174	87.0
腎および尿路障害	排尿困難	1	1.5					1	0.5
	血尿					1	1.6	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症			3	4.2	2	3.3	5	2.5
	鼻漏			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	喘息			1	1.4			1	0.5
	鼻閉			1	1.4			1	0.5
	咽頭不快感			1	1.4			1	0.5
	呼吸不全	1	1.5					1	0.5
	アレルギー性鼻炎	1	1.5					1	0.5
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	1.5	2	2.8	1	1.6	4	2.0
	そう痒症	1	1.5	2	2.8	1	1.6	4	2.0
	全身性そう痒症	1	1.5	1	1.4	1	1.6	3	1.5
	水疱			1	1.4			1	0.5
	紅斑					1	1.6	1	0.5
	多汗症					1	1.6	1	0.5
	発疹	1	1.5					1	0.5
	蕁麻疹			1	1.4			1	0.5

MedDRA/J version 8.1
添付資料 5.3.5.1.03 表 12.2-1、表 12.2-3 引用

表 2.7.6. 34-22　個々の副作用の発現被験者数及び割合（安全性解析対象集団）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		42	62.7	54	75.0	47	77.0	143	71.5
血液およびリンパ系障害	貧血					1	1.6	1	0.5
心臓障害	不整脈	2	3.0					2	1.0
	徐脈	1	1.5					1	0.5
	動悸			1	1.4			1	0.5
胃腸障害	悪心	3	4.5	13	18.1	9	14.8	25	12.5
	便秘	6	9.0	1	1.4	3	4.9	10	5.0
	嘔吐			3	4.2	4	6.6	7	3.5
	胃不快感	2	3.0	3	4.2			5	2.5
	下痢			2	2.8	2	3.3	4	2.0
	胃腸障害	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	腹部不快感					1	1.6	1	0.5
	消化不良					1	1.6	1	0.5
	嚥下障害			1	1.4			1	0.5
	胃炎			1	1.4			1	0.5
	心窩部不快感	1	1.5					1	0.5
全身障害および投与局所様態	倦怠感	2	3.0	2	2.8	4	6.6	8	4.0
	易刺激性	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	発熱	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	口渇			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	低体温	1	1.5					1	0.5
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1.5			1	1.6	2	1.0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎					1	1.6	1	0.5

表 2.7.6. 34-22　個々の副作用の発現被験者数及び割合（安全性解析対象集団）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		42	62.7	54	75.0	47	77.0	143	71.5
臨床検査	血中プロラクチン増加	2	3.0	6	8.3	8	13.1	16	8.0
	血中プロラクチン減少	4	6.0	3	4.2			7	3.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	3.0	2	2.8	1	1.6	5	2.5
	血中カリウム減少	2	3.0			1	1.6	3	1.5
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	4.5					3	1.5
	体重増加	1	1.5	1	1.4	1	1.6	3	1.5
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	デオキシピリジノリン／クレアチニン比			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	血小板数増加			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5					1	0.5
	血中クロール減少					1	1.6	1	0.5
	血圧低下					1	1.6	1	0.5
	血圧上昇			1	1.4			1	0.5
	血中トリグリセリド増加			1	1.4			1	0.5
	血中尿素減少			1	1.4			1	0.5
	血中尿素増加			1	1.4			1	0.5
	好酸球百分率増加					1	1.6	1	0.5
	尿中蛋白陽性					1	1.6	1	0.5
	リンパ球形態異常					1	1.6	1	0.5
代謝および栄養障害	食欲不振			2	2.8	1	1.6	3	1.5
	食欲減退			1	1.4	2	3.3	3	1.5
	高コレステロール血症			2	2.8			2	1.0
	過食					1	1.6	1	0.5
	多飲症					1	1.6	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮			3	4.2	1	1.6	4	2.0
	背部痛			1	1.4			1	0.5
	肩部痛	1	1.5					1	0.5

表 2.7.6. 34-22　個々の副作用の発現被験者数及び割合（安全性解析対象集団）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		42	62.7	54	75.0	47	77.0	143	71.5
神経系障害	傾眠	6	9.0	11	15.3	10	16.4	27	13.5
	アカシジア	3	4.5	7	9.7	11	18.0	21	10.5
	錐体外路障害			4	5.6	8	13.1	12	6.0
	振戦	2	3.0	4	5.6	6	9.8	12	6.0
	よだれ			5	6.9	2	3.3	7	3.5
	頭痛			4	5.6	2	3.3	6	3.0
	ジストニー	3	4.5			1	1.6	4	2.0
	注意力障害	1	1.5	1	1.4	1	1.6	3	1.5
	浮動性めまい	1	1.5	1	1.4	1	1.6	3	1.5
	パーキンソン歩行	1	1.5	2	2.8			3	1.5
	運動緩慢			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	構語障害			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	ジスキネジー	2	3.0					2	1.0
	パーキンソニズム	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	鎮静	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	痙攣	1	1.5					1	0.5
	歩行障害	1	1.5					1	0.5
精神障害	不眠症	12	17.9	12	16.7	9	14.8	33	16.5
	統合失調症	6	9.0	2	2.8	3	4.9	11	5.5
	落ち着きのなさ	1	1.5	1	1.4	3	4.9	5	2.5
	睡眠障害	1	1.5			2	3.3	3	1.5
	抑うつ気分					1	1.6	1	0.5
	躁病					1	1.6	1	0.5
	気分変動					1	1.6	1	0.5
	無為					1	1.6	1	0.5
腎および尿路障害	排尿困難	1	1.5					1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉			1	1.4			1	0.5
	咽頭不快感			1	1.4			1	0.5
	呼吸不全	1	1.5					1	0.5
	鼻漏			1	1.4			1	0.5
皮膚および皮下組織障害	そう痒症			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	全身性そう痒症	1	1.5	1	1.4			2	1.0
	多汗症					1	1.6	1	0.5

MedDRA/J version 8.1

「呼吸不全」については、当該被験者の症例報告書固定後に測定した血清中濃度を踏まえて治験薬との因果関係が否定されたが、症例報告書での判定（多分関連あり）に従い、副作用として集計した［2.7.6.34.4.1 (4) 項参照］。

添付資料 5.3.5.1.03 表 12.2-2、表 12.2-4 引用

錐体外路系の有害事象を表 2.7.6. 34-23 に示した。発現割合は 20 mg/日群では 16.4%（11/67 名）、40 mg/日群 25.0%（18/72 名）、80 mg/日群 41.0%（25/61 名）で、用量に応じて高くなった。いずれの群もアカシジアの発現割合が最も高く、その他 40 mg/日群ではよだれ（6.9%）、80 mg/日群では錐体外路障害（13.1%）が高かった。アカシジア、振戦、錐体外路障害は用量に応じて発現割合が高くなった。また、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

表 2.7.6. 34-23　錐体外路系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）

		LUR 20 mg (N=67)		LUR 40 mg (N=72)		LUR 80 mg (N=61)		合計 (N=200)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		11	16.4	18	25.0	25	41.0	54	27.0
胃腸障害	嚥下障害			1	1.4			1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮			3	4.2	1	1.6	4	2.0
	筋骨格硬直			1	1.4			1	0.5
神経系障害	アカシジア	3	4.5	7	9.7	11	18.0	21	10.5
	振戦	3	4.5	4	5.6	6	9.8	13	6.5
	錐体外路障害			4	5.6	8	13.1	12	6.0
	よだれ			5	6.9	2	3.3	7	3.5
	ジストニー	3	4.5			1	1.6	4	2.0
	パーキンソン歩行	1	1.5	2	2.8			3	1.5
	運動緩慢			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	構語障害			1	1.4	1	1.6	2	1.0
	ジスキネジー	2	3.0					2	1.0
	パーキンソニズム	1	1.5			1	1.6	2	1.0
	構音障害					1	1.6	1	0.5
	歩行障害	1	1.5					1	0.5

MedDRA/J version 8.1
添付資料 5.3.5.1.03 表 12.2-9 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、20 mg/日群の 5 名（統合失調症 2 名、痙攣、向精神薬悪性症候群、呼吸不全各 1 名）、40 mg/日群 1 名（統合失調症）、80 mg/日群 1 名（統合失調症）の計 7 名に発現した。治験薬との因果関係は、痙攣以外で否定された。呼吸不全については当初「多分関連あり」と判定されたが、当該被験者の症例報告書の固定後に測定した治験薬及び併用薬剤（睡眠薬）の血清中濃度を踏まえて再考され、因果関係は否定された。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

34.4.2 安全性に関連する他の観察項目

投与前後のプロラクチン値を表 2.7.6. 34-24、正異区分を表 2.7.6. 34-25 に示した。投与終了時のプロラクチン値はすべての群で投与開始前と比べて低下した。また、投与開始時に高値異常であった被験者の約 2/3 は投与終了時に正常以下に低下した。

表 2.7.6. 34-24　投与前後の血清プロラクチン値（ng/mL）（安全性解析対象集団）

	時期	n	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
LUR 20 mg	投与開始前	67	47.15	49.26	1.7	13.10	36.70	62.60	233.3
	投与終了時	65	15.11	21.46	1.6	4.30	6.60	18.90	132.9
LUR 40 mg	投与開始前	72	33.89	31.49	2.0	10.55	26.45	46.30	185.6
	投与終了時	72	14.17	17.13	1.5	5.10	9.05	18.15	124.6
LUR 80 mg	投与開始前	60	50.64	55.50	3.7	14.30	34.20	61.80	328.4
	投与終了時	60	18.89	24.18	1.8	6.45	10.25	24.35	135.6

添付資料 5.3.5.1.03 表 15.3-37 引用

表 2.7.6. 34-25　投与前後のプロラクチン値の正異区分（安全性解析対象集団）

		投与終了時（又は中止時）			
	投与開始時	低値異常	正常	高値異常	合計
LUR 20 mg	低値異常	2	2		4
	正常	10	8		18
	高値異常	9	20	14	43
	合計	21	30	14	65
LUR 40 mg	低値異常	2	1		3
	正常	8	11	3	22
	高値異常	7	27	13	47
	合計	17	39	16	72
LUR 80 mg	低値異常	1	2		3
	正常	4	8	1	13
	高値異常	4	22	17	43
	合計	9	32	18	59

添付資料 5.3.5.1.03 表 12.2-25 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め、特に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では、体重、心電図、DIEPSS、抗パーキンソン病薬併用割合を含め、特に変動はみられなかった。

34.5 まとめ

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 20 mg/日、40 mg/日及び 80 mg/日の 3 用量を 8

週間投与したときの有効性及び安全性に関する用量反応性を検討した。208 名が無作為割付され、うち 203 名に投与され、FAS は 195 名となった。

- 主要評価項目である投与終了時の BPRS 及び PANSS 合計スコアはいずれも、20 mg/日群では投与開始前に比べて有意な低下を示さなかったが、40 mg/日及び 80 mg/日群では有意に低下した。変化量は BPRS が 20 mg/日群−2.1、40 mg/日群−5.9、80 mg/日群−3.0、PANSS がそれぞれ−3.4、−7.8、−3.8 であった。変化量の用量反応性を最大対比法により検討したが、明確な用量反応性は認められなかった。
- 有害事象発現割合は 83.3～89.6%で 3 群に大きな違いはなかった。いずれの群も統合失調症、不眠症の発現割合が高かった。
- 死亡はみられず、重篤な有害事象は 20 mg/日群 5 名、40 mg/日群 1 名、80 mg/日群 1 名に発現し、20 mg/日群に発現した痙攣以外は治験薬との因果関係は否定された。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は 16.4～41.0%で用量に応じて高くなった。いずれの群でもアカシジアの発現割合が最も高く、アカシジア、振戦、錐体外路障害は用量に応じて高くなった。
- 有害事象としての血中プロラクチン増加の発現割合は用量に応じて高くなったものの、プロラクチン値はすべての群で投与後に有意に低下した。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目や体重に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する重大な有害事象は発現しなかった。

35. 海外 P3（Pearl #1）試験（P3-G229）

評価資料 5.3.5.1.04-S

35.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験を完了し同意を得られた被験者は、引き続いて治験薬を 22 ヵ月間投与する海外 P3（Pearl #1）継続長期試験（P3E-G229）に移行した。

試験の目的

主要目的：

- 急性増悪期の統合失調症患者にルラシドン 40 mg/日、80 mg/日又は 120 mg/日を 6 週間投与したときの有効性を、ベースラインからの PANSS 合計スコア平均変化量を用いてプラセボと比較して評価する。

副次目的：

- ルラシドン 40 mg/日、80 mg/日又は 120 mg/日の有効性を Week 6 のベースラインからの CGI-S 平均変化量を用いてプラセボと比較して評価する。
- ルラシドン 40 mg/日、80 mg/日又は 120 mg/日の有効性を Day 4 のベースラインからの PANSS 合計スコア平均変化量を用いてプラセボと比較して評価する。
- ルラシドン 40 mg/日、80 mg/日又は 120 mg/日の有効性を Week 6 のベースラインからの MADRS 平均変化量を用いてプラセボと比較して評価する。
- 急性増悪期の統合失調症患者にルラシドン 40 mg/日、80 mg/日又は 120 mg/日を 6 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

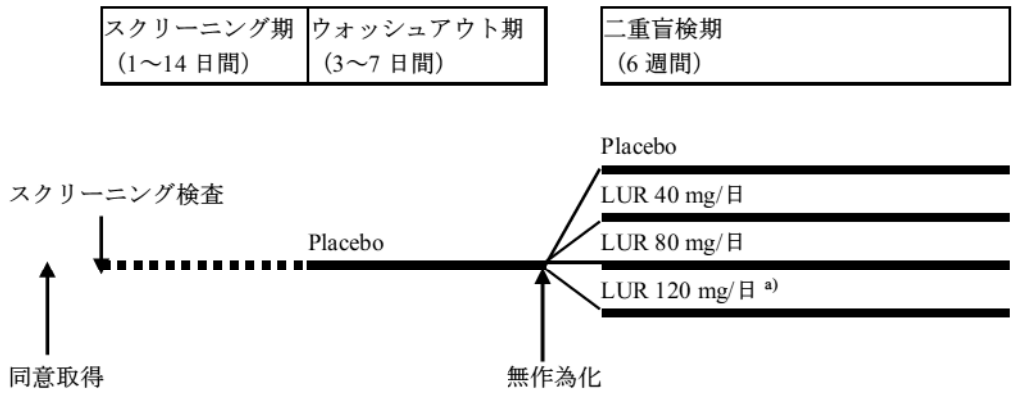
探索的目的：

- PANSS レスポンダーの割合（レスポンダー：ベースラインから 20%以上の改善）
- Week 6 の PANSS 陽性症状変化量を評価する。
- Week 6 の PANSS 陰性症状変化量を評価する。
- Week 6 の PANSS 総合精神病理変化量を評価する。

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、並行群間比較

図 2.7.6. 35-1　治験のフローチャート



a)　LUR 120 mg/日群では、Day 1～3 に 80 mg/日を投与し、Day 4 以降は 120 mg/日に増量した。

(1) ウォッシュアウト期（3～7 日間）

単盲検下でプラセボを 3～7 日間経口投与した。本期間は入院とした。

(2) 二重盲検期（6 週間）

二重盲検下でルラシドン 40、80、120 mg/日又はプラセボを 6 週間経口投与した。ルラシドン 120 mg/日群では Day 1～3 に 80 mg/日を投与し、Day 4 以降は 120 mg/日に増量した。

対象

急性増悪期の統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人から治験参加への文書による同意が得られた者
2) 18～75 歳（同意取得日の年齢）の者
3) DSM-IV 診断基準で統合失調症［精神疾患簡易構造化面接法及び問診による分類で解体型（295.10）、妄想型（295.30）及び鑑別不能型（295.90）など］と診断される者。治療の有無に関わらず、罹病期間が 1 年以上の者
4) 精神症状の急性増悪（2 ヵ月以内）を認め、ベースライン（既往）から身体機能の著しい増悪を認めた者、又は、スクリーニング検査直前 2 週間以内に精神症状の急性増悪を理由に入院した者。なお、入院理由が急性の再発以外など急性増悪と関連しない理由で 2 週間以上入院した者は、メディカルモニターが了承した場合に組入れを認めた［明確な急性増悪があり、救急ユニット（2 週以下）へ移送された長期入院患者など］。
5) スクリーニング検査及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上で、PANSS 項目（妄想、概念の統合障害、幻覚、不自然な思考内容、猜疑心）の少なくとも 2 項目のスコアが中等度以上（4 以上）の者
6) スクリーニング検査及びベースラインの CGI-S スコアが 4 以上の者

7) スクリーニング検査及びベースラインの薬物乱用検査が陰性の者。カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール）又はアルコールが陽性であった場合、治験担当医師は患者が治験期間中に禁止薬物を控えられるか評価し、控えられると判断したならば、メディカルモニターと協議の後、登録できることとした。
8) スクリーニング検査の血清妊娠検査が陰性で、授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者。
9) 妊娠可能な女性［手術による避妊措置を受けていない者、閉経していない者。閉経とは、12 ヵ月以上の無月経、又は 6～12 ヵ月間卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内と定義した］は、治験期間中は禁欲、又は適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）へ同意し、治験担当医師が本要件を守ると判断した者。
- 二重バリア法（コンドームと殺精子薬又はペッサリーと殺精子薬の併用など）
- ホルモン避妊法
  a) ノルプラント®などの避妊インプラント（ウォッシュアウトの 3 ヵ月以上前に挿入）
  b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬（ウォッシュアウトの 14 日以上前に注射）
  c) 経口避妊薬（ウォッシュアウト前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）
10) 治験期間中、以前から使用している抗精神病薬を控えることが可能であり、同意が得られる者
11) 無作為化前 3 ヵ月以上、一定の住居をもつ者で、退院後に同じ住居に帰宅する者。一時的に一定の住居から離れる場合（精神病による場合など）は、本治験に参加できる。長期にわたって住居がない者は参加できない。メディカルモニターは、必要に応じて個々のケースに助言する。
12) スクリーニング検査時の既往歴、診察、臨床検査値より、良好な健康状態と判断される者
13) 入院時の遵守規定、退院時の来院規定など治験実施計画書の規定に従う意思があり、可能であると治験担当医師又は治験スタッフが判断する者
14) 治験期間中に血糖降下薬又は降圧薬の投与が必要な場合は、無作為化前 30 日間以上、投与量が安定している者。甲状腺ホルモン補充療法の投与が必要な場合は、無作為化前 3 ヵ月以上、投与量が安定している者。

【除外基準】
1) 治験の参加により被験者に危険性がある又は治験の結果の解釈に影響する臨床的に重要な神経系疾患、代謝系疾患（1 型糖尿病など）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器系疾患などの合併症（不安定狭心症、うっ血性心疾患、中枢神経系の感染など）を有する者。HIV 血清検査陽性又は陽性の既往がある者。
- 深刻でない又は適切に管理されていると考えられる急性疾患は、被験者又は治験の結

果にリスクを及ぼさない場合は除外しない。被験者又は治験の結果へのリスクが不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。心血管系疾患や病状のある者は、適切に管理されている場合も、治験の無作為化前にメディカルモニターと協議することとした。

2) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎又は肝機能障害の臨床症状又は臨床検査値が認められる者
- ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上の者は、再検査を要請した。再検査の結果も基準値上限の 3 倍以上の者は、メディカルモニターと協議する。

3) クレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満の者
クレアチニンクリアランス
男性：(140 − 年齢) × 体重 (kg) / [血清クレアチニン (mg/dL) × 72]
女性 : 0.85 × (140 − 年齢) × 体重 (kg) / [血清クレアチニン (mg/dL) × 72]

4) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような胃腸の手術歴がある者
5) 同意取得前 5 年未満以内に癌の既往がある者。ただし、適切に処置した基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、上皮内子宮頸癌は除く。下垂体腫瘍は時期によらず除外する。
6) 統合失調症を除く中枢神経系の慢性器質性疾患 (腫瘍、炎症、活動性発作性疾患、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、痴呆、重症筋無力症、他の退行性疾患など) の症状がある者。重篤な頭部損傷による精神遅滞又は持続的な神経症状の既往がある者。熱性痙攣、薬物性痙攣、アルコール離脱性痙攣の既往がある者は除外しない。
7) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
8) 重度な遅発性ジスキネジー、重度で慢性の遅発性ジストニア又は他の重度で慢性の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定する。
9) 自殺念慮が強い、自己又は他者を傷つける若しくは器物を破損するおそれがあると治験担当医師が判断した者
10) スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に、アルコール乱用／アルコール依存又は薬物乱用／薬物依存の臨床的に重要な既往がある者。カフェイン又はニコチン乱用／依存の者は除外しない。
11) 黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者
12) 治験担当医師により臨床的に重要と判断された臨床検査値異常 (血糖及び HbA1c を除く) が認められる者。血糖又は HbA1c の上昇は、治験への参加が被験者に明確なリスクをもたらすと治験担当医師が判断する場合のみ、メディカルモニターが承認のうえで除外した。
13) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 超の者又は下垂体腺腫の既往がある者。最終臨床検査結果の結果を待って被験者を組み入れることとした。
14) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図検査異常がある又は既往がある者
15) BMI が 40 超、又は 18.5 未満の者

16) 治験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
17) 異なる 2 種以上の薬剤（サルファ剤及びペニシリンなど）に過敏症の既往がある者
18) 抗精神病薬に対して抵抗性を示す（市販されている異なる分類の抗精神病薬 2 剤以上を、過去 1 年以内に十分な期間、適切な用量で投与したときに反応しない）者
19) 過去に治療抵抗性の精神障害の治療にクロザピンが投与された者及び／又は無作為化前 4 ヵ月以内にクロザピンが投与された者
20) 神経遮断薬のデポ剤を投与された者。ただし、無作為化前に少なくともデポ剤の 1 クール経過した者は除外しない。
21) 無作為化前 1 週間以内に気分安定剤、又は抗うつ剤が投与された者。無作為化前 1 ヵ月以内に塩酸フルオキセチンが投与された者。無作為化前 3 週間以内に MAO 阻害剤が投与された者。
22) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与が必要な者。QTc 間隔延長作用がある薬剤の投与が必要な者
23) 無作為化前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者
24) ベースライン時の PANSS 合計スコアがスクリーニング検査時から 20%以上減少した者、又はベースライン時の PANSS 合計スコアが 80 未満に減少した者
25) ルラシドンの他の治験に参加した者
26) 本治験のためのスクリーニング検査やウォッシュアウトを 3 回以上受けた者。（つまり、本治験で患者はスクリーニング検査やウォッシュアウトを 3 回まで受けてよいこととする）
27) 同意取得前 30 日以内に他の治験薬や治験機器の治験に参加した者、又は現在参加中の者。市販薬や市販機器を使用する治験も含む。
28) 治験手順に協力できない、治験手順の遵守や、来院の遵守が疑わしいと治験担当医師が判断した者。治験期間中に転居予定の者。

目標被験者数

合計 480 名（1 群 120 名）

［目標被験者数の設定根拠］

期待される PANSS の改善値は、ルラシドンの過去の 2 つの臨床試験［海外 P2a 試験（P2-G006）及び海外 P2 試験（P2-G196）］から推定した。ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量のルラシドン投与時とプラセボ投与時の差をルラシドン 40、80、120 mg/日群でそれぞれ 6.8、8.0、10.0 と仮定し、標準偏差 19.1、各群 120 名と仮定した場合、97.5%の検出力（$\alpha = 0.05$、両側検定）で、ルラシドン投与群の少なくとも 1 群とプラセボ群に差がないという仮説が棄却された。本検出力はプラセボとの pairwise differences 調整のために Bonferroni 法を取り入れ、コンピュータシミュレーションにより計算した。その結果、目標組み入れ被験者数は各群 120 名、合計 480 名となった。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する白色～灰白色で円形のフィルムコート錠

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

用法・用量

ウォッシュアウト期：

プラセボを 1 日 1 回、3～7 日間経口投与

二重盲検期：

- ルラシドン 40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
- ルラシドン 80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
- ルラシドン 120 mg/日群：ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
  ただし、Day 1～3 は 80 mg を 1 日 1 回経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、6 週間経口投与

［投与量の設定根拠］

第 2 相試験で有効性が認められた投与量は 40～120 mg/日であった。本治験では、P2-G006 試験及び P2-G196 試験で有効性及び十分な忍容性が認められた 40、80、120 mg 1 日 1 回投与を選択した。過去に行われた 1 試験では、40 mg/日投与はプラセボを上回る有効性がみられたが、120 mg/日投与時よりも有効率は低かった。本治験では、有効性及び安全性の面から最も治療に適した（有効性が最も高く、薬剤による有害事象が最も少ない）投与量を決定するために必要な投与量を設定した。

併用治療

(1) 併用禁止

- CYP3A4 阻害剤及び誘導剤：治験期間（ウォッシュアウト期、二重盲検期及び継続投与期）を通して併用禁止とした。
- 漢方薬又はその代替薬：治験期間中は使用禁止とした。
- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス／バルプロ酸、カルバマゼピンなど）：無作為化前 1 週間までに中止する。
- MAO 阻害薬：無作為化前 3 週間までに中止する。
- 抗精神病治療などの向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）：ウォッシュアウト期までに中止する。

(2) 併用制限

- 運動障害治療薬：予防投与しない。無作為化前に中止することとしたが、症状が現れ

た場合は再開可能とした。
- ベンズトロピン：必要に応じ、運動障害に対して 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが適切でない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性 EPS に対して使用可能とした。
- プロプラノロール（120 mg/日まで）、アマンタジン（300 mg/日まで）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 抗コリン薬又は他の鎮静作用を有する薬剤を投与する際は、毎日同時刻に投与し、評価の 6 時間以内には使用しないこととした。
- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム：ロラゼパムは臨床的に重要な不安／激越の治療に、鎮静剤／催眠薬として 6 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパム筋注は、急性の不安／激越に対して 4 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパムは治験担当医師の判断に基づいて、臨床的に必要な場合に慎重に使用することとした。
  ゾルピデムは 10 mg/日まで、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日まで、テマゼパムは 30 mg/日までを必要に応じて、鎮静剤／催眠薬として使用可能とした。催眠薬としては、1 回/晩を超える使用、2 剤以上の併用、及び近接した使用（投与間隔 2 時間以内）をしないこととした。
- 精神安定剤、鎮静剤又は催眠薬は、PANSS 評価又は認知評価前 6 時間以内には投与しないこととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの認可を得たうえで、期間を限定してまれにではあるが使用可能とした。
- 向精神薬以外の薬剤は、用法・用量がスクリーニング検査前 30 日以上安定している（±25%）場合は、軽度慢性疾患に対して使用可能とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性
- PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- MADRS：10 項目のうつ症状の重症度を 0～6 の 7 段階で評価した。

(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（体重を含む）、診察、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- AIMS：異常不随意運動について、10 項目は 0～4 の 5 段階で、2 項目は Yes/No の 2

段階で評価した。

- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- SAS：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。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）濃度

表 2.7.6. 35-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	ウォッシュアウト期	二重盲検期							
			ベースライン	Day 4	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Visit	1	2	3 [a)]	4	5	6	7	8	9	10 [b)]
		入院	入院	入院	入院	入院	入院	入院（適宜）[c)]	入院（適宜）[c)]	入院（適宜）[c)]
Day [d)]	−20〜−7	−6〜−1	0	4	7	14	21	28	35	42
同意取得	X									
同意取得（遺伝子検査）	X									
選択基準／除外基準	X		X							
無作為化			X							
前治療／併用治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IVRS による治験薬の割付け		X	X	X	X	X	X	X	X	X [b)]
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X									
精神科既往歴 [e)]／精神状態	X									X
MINI-Plus [f)]	X									
診察、身長	X									X
バイタルサイン（体重、BMI を含む）[g), h)]	X	X	X [h)]	X	X [h)]	X [h)]	X	X [h)]	X	X [h)]
胴囲測定			X							X
12 誘導心電図 [i)]	X		X			X	X			X
12 誘導心電図（サブグループ）[i)]	X		X [j)]			X	X			X
血液学的、血液生化学及び尿検査 [k)]	X		X		X			X		X
血清中 TSH	X									
プロラクチン [k)]	X		X		X	X				X
HbA1c	X									X
脂質パネル [k)]	X		X							X

表 2.7.6. 35-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング検査	ウォッシュアウト期	二重盲検期							
			ベースライン	Day 4	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Visit	1	2	3 [a)]	4	5	6	7	8	9	10 [b)]
		入院	入院	入院	入院	入院	入院	入院（適宜）[c)]	入院（適宜）[c)]	入院（適宜）[c)]
Day [d)]	−20〜−7	−6〜−1	0	4	7	14	21	28	35	42
肝炎検査	X									
血清中テストステロン（男性）			X							X
RPR テスト	X									
血清中 FSH [l)]	X									
血清中 β-hCG [l)]	X									
遺伝子解析用採血	X									
血中 LUR 濃度測定用採血 [m)]				X	X	X		X		X
尿中薬物検査	X		X					X	X	X
尿中 β-hCG [n)]			X		X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BAS	X		X	X	X	X	X	X	X	X
AIMS	X		X	X	X	X	X	X	X	X
SAS	X		X	X	X	X	X	X	X	X
PANSS [j)]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S	X		X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS	X		X				X			X

a) Visit 3（Day 0）はプラセボウォッシュアウト日で、すべての被験者は Placebo のみ投与された。治験薬投与は Day 1 から開始。

b) 治験を中止した場合は、治験薬の最終投与後 48 時間以内に Visit 10 の手順を実施した。すべての被験者に対して、治験薬最終投与後 14 日（事後観察）に電話連絡により重篤な有害事象及び有害事象を収集した。継続試験に移行しなかった被験者に対しては、Visit 10 の 14 日後（事後観察）に電話連絡により有害事象及び重篤な有害事象を収集した。継続試験に移行した被験者は Visit 10 に継続試験の治験薬を投与された。継続試験は Week 6（Visit 10）終了時から開始した。

c) 以下のすべての基準を満たした被験者は、二重盲検期に 21 日間の二重盲検下の治験薬投与が完了後、退院可能とした：

1) 臨床的に安定し、退院による外来患者への移行／社会環境への適応にふさわしいと治験担当医師によって判断された者。

2) 臨床的に有意な改善（CGI-S スコアが 3 以下）が認められた者。
3) 自己又は他者に急迫の危険がないと判断された者。
4) 外来環境としての安全性が確保でき、治験実施計画書の残りの手順を行うために治療チームと継続して連絡がとれる者。
5) 信頼性のある情報提供者（家族の一員又は介護者）が利用可能であり、外来患者として二重盲検期中の治験の遵守に同意した者。Day 21（Visit 7）のすべての評価終了後に退院を許可された者。

d) Visit 4 は無作為化後 4 日目とした。Visit 5、6、7、8、9 及び 10 は、無作為化（Visit 3）後 1 週間ごと（ ±2 日）とした。
e) 精神科既往歴には罹病期間、治療効果及び他の同様の項目に関連する項目を含めた。Visit 10 に確認した。
f) MINI-Plus は精神科医又は有資格の精神分析医によって行われた。
g) バイタルサインは起立性血圧及び脈拍数の変化を含めた。
h) Visit 3、5、6、8 及び 10 の絶食時に体重を測定し、BMI を算出した。
i) 12 誘導心電図検査を Visit 1、3、6、7 及び 10 の安静時で治験薬投与の約 4 時間後に実施した。追加の 12 誘導心電図検査は心臓関連事象発現時に実施した。
j) 12 誘導心電図サブグループの被験者のみ Visit 3 に 3 回実施した。
k) Visit 3、5、6、8 及び 10 の臨床検査実施時は絶食とした。来院は朝とし、最初に採血を行った。空腹時採血後、被験者は朝食を摂取し、治験薬の 1 日投与量を服用した。PANSS 評価は治験薬投与後 2 時間以降に行った。夕方に治験薬が投与された被験者（メディカルモニターと協議後）の評価は翌朝に行った。
l) 選択基準に従う閉経確認のため、適宜、血清 FSH を測定した。血清 β-hCG 測定用採血は妊娠の可能性がある女性のみに行い、治験薬投与前に陰性を確認した。
m) LUR の母集団薬物動態解析用の採血は以下の時期に行った：
   - Visit 4（Day 4）：治験薬投与後 1～3 時間に 1 回
   - Visit 5（Week 1）：治験薬投与前、投与後 1～3 時間、投与後 4～6 時間に 1 回ずつ計 3 回
   - Visit 6（Week 2）：治験薬投与後 1～3 時間に 1 回
   - Visit 8（Week 4）：治験薬投与後 4～6 時間に 1 回
   - Visit 10（Week 6）：治験薬投与後 1～3 時間に 1 回

   採血直前 3 回の治験薬の投与時間及び日付、採血時間を eCRF に記録した。
n) 尿 β-hCG 試験陽性であった場合、血清 β-hCG によって確認した。

表中略号

IVRS：Interactive Voice Response System、MINI：Mini-International Neuropsychiatric Interview、TSH：Thyroid-stimulating hormone、RPR：Rapid Plasma Reagin、FSH：follicle-stimulating hormone、β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin、BAS：Barnes Akathisia Scale、AIMS：Abnormal Involuntary Movement Scale、SAS：Simpson - Angus Scale、PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、CGI-S：Clinical Global Impression – Severity Scale、MADRS：Montgomery-Asberg Depression Rating Scale