**評価項目**

**(1) 有効性**

1) 主要評価項目

Week 6 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 の CGI-S、MADRS のスコアのベースラインからの変化量

Day 4 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

3) 探索的評価項目

PANSS レスポンダーの割合

Week 6 の PANSS サブスケールスコアのベースラインからの変化量

**(2) 安全性**

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

**解析方法**

**(1) 解析対象集団**

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン評価時点が 1 時点とベースライン時以降の有効性評価時点が 1 時点以上ある被験者集団。主要な有効性解析対象集団とした。

Per Protocol（PP）：ITT 集団から治験実施計画書からの逸脱を認めた被験者を除いた被験者集団。

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) 有効性評価項目**

1) 主要評価項目

Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を、非構造化共分散行列の仮説に基づき mixed model for repeated measurements（MMRM）モデルを用いて評価した。モデルには、実施医療機関、評価時期（分類変数としてモデル化したベースライン以降のすべての Visit を含む）、ベースラインの PANSS 合計スコア、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子として含めた。分母自由度を Kenward-Rogers 法を用いて推定した。投与群、並びに投与群及び評価時期の交互作用を考慮して、各評価時

期の投与群間を比較した。主要解析は ITT 集団に基づいて行い、PP 集団での解析も行った。

補助的な解析として、各 Visit 及び投与終了時（LOCF）でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を、PANSS 合計スコアのベースライン値、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA を用いて解析した。

2) 副次的評価項目

PANSS 合計スコアと同様の MMRM モデルを用いて Week 6 のベースラインからの CGI-S の変化量を解析した。補助的な解析として、ベースラインから各 Visit 及び投与終了時（LOCF）の CGI-S 変化量を ANCOVA を用いて解析した。

ベースラインから Day 4 の PANSS 合計スコア変化量を、Week 6 から推定される同様の反復測定モデルから評価した。

PANSS サブスケール別スコア及び MADRS 合計スコアは主要評価項目と同様に MMRM モデルを用いて評価し、補助的に ANCOVA 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 10.1 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は治験薬投与開始日から投与終了／中止 7 日後までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：プロラクチン、血糖、脂質代謝（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）は、投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量を nonparametric rank ANCOVA により解析した。ベースラインから投与終了時（LOCF）で、値が基準下限未満、基準範囲内、基準上限超別の被験者割合のシフト変化を投与群ごとに示した。
- 臨床検査値及びバイタルサイン:著しい異常値が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
- 12 誘導心電図：各パラメータ異常、QTc 延長の発現した被験者数を投与群ごとに集計し、あわせて 12 誘導心電図サブグループでも集計した。
- AIMS、BAS、SAS：ベースラインからの変化量をベースライン値、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA を用いて解析した。

**(4) 有意水準及び多重性の調整**

主要評価項目の解析では、Week 6 のルラシドンの各投与群とプラセボ群との比較に用いた p 値は、Hommel-based tree-gatekeeping 法を用いて多重性を調整した。また、副次的評価項目である Week 6 の CGI-S スコア、PANSS レスポンダーの割合及び PANSS サブスケール別スコアの解析でも、Hommel 法により多重性を調整した。

**実施国及び実施医療機関**

フランス、インド、マレーシア、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国の合計 48 医療機関

**試験期間**

2007 年 10 月～2008 年 12 月

## 35.2 治験対象被験者

### 35.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 35-2 に示した。合計 705 名から同意取得し、うち 500 名がルラシドン 40 mg/日群（125 名）、ルラシドン 80 mg/日群（123 名）、ルラシドン 120 mg/日群（124 名）、プラセボ群（128 名）のいずれかに割り付けられた。ルラシドン 40 mg/日群 1 名、ルラシドン 80 mg/日群 2 名、プラセボ群 1 名を除く被験者はそれぞれ割り付けられた治験薬を投与された。二重盲検期を完了した被験者は、合計 328 名（66%）であり、二重盲検期を完了した被験者の割合は、各ルラシドン群（ルラシドン 40 mg/日群 67%、ルラシドン 80 mg/日群 70%、ルラシドン 120 mg/日群 69%）ともプラセボ群（57%）に比較して高かった。

**表 2.7.6. 35-2　被験者の内訳**

| | | LUR 40 mg | LUR 80 mg | LUR 120 mg | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| 無作為化 | | 125 | 123 | 124 | 128 |
| 治験薬投与 | | 124 | 121 | 124 | 127 |
| 完了 | | 84 (67) | 86 (70) | 85 (69) | 73 (57) |
| 中止 | | 41 (33) | 37 (30) | 39 (31) | 55 (43) |
| 中止理由 | 有効性の欠如 | 20 (16) | 7 (6) | 18 (15) | 32 (25) |
| | 有害事象 | 6 (5) | 8 (7) | 7 (6) | 3 (2) |
| | 追跡不能 | 4 (3) | 2 (2) | 0 | 6 (5) |
| | 治験実施計画書違反（不遵守） | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 同意の撤回 | 9 (7) | 18 (15) | 12 (10) | 13 (10) |
| | 管理上の理由 | 2 (2) | 2 (2) | 2 (2) | 1 (<1) |

被験者数（%）
完了、中止、中止理由ごとの被験者数の割合の分母：無作為化された被験者数
添付資料 5.3.5.1.04 Table 11 引用

### 35.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 35-3 に示した。無作為化された 500 名のうち 496 名が治験

薬を投与された。496 名のうち 7 名は有効性のベースライン以降の評価を 1 時点以上持たなかったため ITT 解析対象集団から除外され、ITT 解析対象集団は 489 名となった。その内訳はルラシドン 40 mg/日群 122 名、ルラシドン 80 mg/日群 119 名、ルラシドン 120 mg/日群 124 名、プラセボ群 124 名であった。治験実施計画書からの逸脱を認めた合計 104 名を除く 385 名（ルラシドン 40 mg/日群 100 名、ルラシドン 80 mg/日群 89 名、ルラシドン 120 mg/日群 94 名、プラセボ群 102 名）が PP 解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団は 496 名であり、その内訳は、ルラシドン 40 mg/日群 124 名、ルラシドン 80 mg/日群 121 名、ルラシドン 120 mg/日群 124 名、プラセボ群 127 名であった。

**表 2.7.6. 35-3 解析対象集団の内訳**

| | LUR 40 mg<br>N=125 | LUR 80 mg<br>N=123 | LUR 120 mg<br>N=124 | Placebo<br>N=128 |
|---|---|---|---|---|
| ITT | 122 (98) | 119 (97) | 124 (100) | 124 (97) |
| PP | 100 (80) | 89 (72) | 94 (76) | 102 (80) |
| 安全性解析対象集団 | 124 (99) | 121 (98) | 124 (100) | 127 (99) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.04 Table 13 引用

### 35.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6. 35-4 に、有効性の主たる解析対象集団である ITT の他の基準値の特性を表 2.7.6. 35-5 に示した。

表 2.7.6. 35-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR 40 mg N=124 | LUR 80 mg N=121 | LUR 120 mg N=124 | Placebo N=127 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 83 (67) | 78 (64) | 92 (74) | 93 (73) |
| | 女 | 41 (33) | 43 (36) | 32 (26) | 34 (27) |
| 年齢（歳） | 55≤　<65 | 10 (8) | 4 (3) | 9 (7) | 6 (5) |
| | 65≤ | 1(<1) | 0 | 1(<1) | 0 |
| | n | 124 | 121 | 124 | 127 |
| | Mean | 40.7 | 38.7 | 37.7 | 38.1 |
| | SD | 11.1 | 9.5 | 11.2 | 9.8 |
| | Min | 18 | 19 | 18 | 20 |
| | Median | 40.0 | 40.0 | 37.5 | 37.0 |
| | Max | 72 | 62 | 65 | 64 |
| 体重（kg） | n | 124 | 121 | 124 | 127 |
| | Mean | 79.40 | 77.50 | 77.37 | 80.88 |
| | SD | 21.15 | 18.41 | 18.77 | 20.92 |
| | Min | 36.4 | 45.0 | 39.0 | 37.0 |
| | Median | 76.55 | 76.00 | 73.74 | 79.70 |
| | Max | 145.2 | 127.1 | 122.8 | 135.2 |
| BMI | n | 124 | 121 | 124 | 127 |
| | Mean | 27.01 | 26.83 | 26.14 | 26.92 |
| | SD | 5.53 | 5.68 | 5.73 | 5.74 |
| | Min | 18.7 | 18.7 | 17.0 | 17.9 |
| | Median | 26.60 | 25.80 | 24.70 | 26.20 |
| | Max | 40.1 | 41.50 | 40.3 | 39.4 |
| 人種 | American Indian [a)] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Asian | 17 (14) | 19 (16) | 20 (16) | 20 (16) |
| | Black | 49 (40) | 40 (33) | 41 (33) | 38 (30) |
| | Native Hawaiian[b)] | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| | White | 57 (46) | 60 (50) | 60 (48) | 66 (52) |
| | Other | 1 (<1) | 0 | 3 (2) | 3 (2) |

被験者数（%）

a)　American Indian or Native Alaskan

b)　Native Hawaiian or Other Pacific islander

添付資料 5.3.5.1.04 Table 14、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6. 35-5　他の基準値の特性（ITT）

| | | LUR 40 mg N=122 | LUR 80 mg N=119 | LUR 120 mg N=124 | Placebo N=124 |
|---|---|---|---|---|---|
| 病型（DSM-IV） | 妄想型 | 109 (89) | 104 (87) | 108 (87) | 109 (88) |
| | 解体型 | 3 (2) | 3 (3) | 1(<1) | 4 (3) |
| | 緊張型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 鑑別不能型 | 10 (8) | 12 (10) | 15 (12) | 11 (9) |
| | 残遺型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 初発年齢（歳） | n | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Mean | 24.3 | 25.1 | 24.5 | 24.2 |
| | SD | 8.4 | 8.4 | 8.7 | 7.9 |
| | Min | 7 | 7 | 8 | 4 |
| | Median | 22.0 | 25.0 | 22.0 | 24.0 |
| | Max | 57 | 48 | 48 | 54 |
| 現エピソードの発症年齢（歳） | n | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Mean | 40.3 | 38.6 | 37.6 | 38.2 |
| | SD | 11.3 | 9.6 | 11.1 | 9.9 |
| | Min | 17 | 19 | 18 | 20 |
| | Median | 40.0 | 39.0 | 37.0 | 37.0 |
| | Max | 72 | 62 | 65 | 64 |
| PANSS 合計スコア（ベースライン） | n | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Mean | 96.5 | 96.0 | 96.0 | 96.8 |
| | SD | 11.5 | 10.8 | 9.7 | 11.1 |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.04 Table 15 引用

## 35.3 有効性

### 35.3.1 主要評価項目

Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6. 35-6 に示した。Week 6 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ていた。PANSS 合計スコア変化量をルラシドン 40 mg/日、80 mg/日、120 mg/日群のそれぞれでプラセボ群と比較した結果、ルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との差は −6.4 であり、統計学的に有意であった（調整 p 値：p=0.034）。ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 120 mg/日群のそれぞれとプラセボ群との比較では統計学的な有意差はみられなかった。投与終了時（LOCF）の ANCOVA 解析でも同様の結果であった。

表 2.7.6. 35-6　PANSS 合計スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

| | | LUR 40 mg N=122 | LUR 80 mg N=119 | LUR 120 mg N=124 | Placebo N=124 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Mean | 96.5 | 96.0 | 96.0 | 96.8 |
| | SD | 11.5 | 10.8 | 9.7 | 11.1 |
| 変化量（Week 6） | n | 121 | 118 | 123 | 124 |
| | Estimate | -19.2 | -23.4 | -20.5 | -17.0 |
| | SE | 1.7 | 1.8 | 1.8 | 1.8 |
| | 95% CI | -22.6, -15.7 | -26.9, -19.9 | -24.0, -17.1 | -20.5, -13.6 |
| 変化量の差（Week 6） | Estimate | -2.1 | -6.4 | -3.5 | － |
| vs Placebo | SE | 2.5 | 2.5 | 2.5 | － |
| | 95% CI | -7.0, 2.8 | -11.3, -1.5 | -8.4, 1.4 | － |
| | p 値 | 0.394 | 0.011 | 0.163 | － |
| | 調整 p 値 | 0.591 | 0.034 | 0.391 | － |

Estimate、SE、CI 及び p 値は、実施医療機関、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した MMRM モデルに基づいて解析した。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法により調整した。

添付資料 5.3.5.1.04 Table 18、Table 19 引用

### 35.3.2 副次的評価項目

#### (1) PANSS サブスケール別スコア

Week 6 のベースラインからの PANSS サブスケール別スコア変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6. 35-7 に示した。Week 6 のベースラインからの PANSS 陽性症状スコア変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 80 mg/日群及びルラシドン 120 mg/日群でそれぞれ－3.3 及び －2.3 であり、統計学的有意差がみられた［Hommel 法による調整 p 値：$p < 0.001$（ルラシドン 80 mg/日群）、p=0.018（ルラシドン 120 mg/日群）］。PANSS 陰性症状スコア及び総合精神病理スコアでは、各ルラシドン群とプラセボ群の間に統計学的有意差はみられなかった。ANCOVA 解析では、投与終了時（LOCF）の PANSS 総合精神病理スコア変化量でルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群との比較で統計学的有意差がみられた（差：–2.3、p=0.041）以外、MMRM モデル解析の結果と同様であった。

表 2.7.6. 35-7　PANSS サブスケール別スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

| サブスケール | | 陽性症状 | | | | 陰性症状 | | | | 総合精神病理 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | LUR 40 mg | LUR 80 mg | LUR 120 mg | Placebo | LUR 40 mg | LUR 80 mg | LUR 120 mg | Placebo | LUR 40 mg | LUR 80 mg | LUR 120 mg | Placebo |
| | | N=122 | N=119 | N=124 | N=124 | N=122 | N=119 | N=124 | N=124 | N=122 | N=119 | N=124 | N=124 |
| ベースライン | n | 122 | 119 | 124 | 124 | 122 | 119 | 124 | 124 | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Mean | 26.3 | 25.8 | 26.2 | 25.7 | 23.9 | 24.0 | 23.7 | 24.3 | 46.3 | 46.1 | 46.1 | 46.8 |
| | SD | 4.1 | 3.6 | 3.6 | 4.3 | 4.4 | 4.7 | 4.0 | 4.5 | 6.8 | 6.6 | 5.8 | 6.3 |
| 変化量（Week 6） | n | 121 | 118 | 123 | 124 | 121 | 118 | 123 | 124 | 121 | 118 | 123 | 124 |
| | Estimate | -6.5 | -8.6 | -7.5 | -5.3 | -4.5 | -4.8 | -4.4 | -4.2 | -8.6 | -10.3 | -9.3 | -8.4 |
| | SE | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| | 95% CI | -7.7, -5.3 | -9.8, -7.4 | -8.7, -6.3 | -6.5, -4.1 | -5.4, -3.7 | -5.6, -3.9 | -5.2, -3.5 | -5.1, -3.3 | -10.3, -6.9 | -12.0, -8.6 | -11.0, -7.6 | -10.1, -6.7 |
| 変化量の差（Week 6） | Estimate | -1.2 | -3.3 | -2.3 | — | -0.3 | -0.6 | -0.2 | — | -0.2 | -1.9 | -0.9 | — |
| vs Placebo | SE | 0.9 | 0.9 | 0.9 | — | 0.6 | 0.6 | 0.6 | — | 1.2 | 1.2 | 1.2 | — |
| | 95% CI | -2.9, 0.5 | -5.0, -1.6 | -4.0, -0.6 | — | -1.5, 0.9 | -1.8, 0.6 | -1.4, 1.0 | — | -2.6, 2.2 | -4.4, 0.5 | -3.3, 1.5 | — |
| | p 値 | 0.153 | <0.001 | 0.009 | — | 0.606 | 0.359 | 0.788 | — | 0.842 | 0.116 | 0.458 | — |
| | 調整 p 値 | 0.153 | <0.001 | 0.018 | — | 0.788 | 0.788 | 0.788 | — | 0.842 | 0.347 | 0.842 | — |

Estimate、SE、CI 及び p 値は、治験実施医療機関、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した MMRM モデルに基づいて解析した。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法により調整した。
添付資料 5.3.5.1.04 Table 14.2.1.5～14.2.1.10 引用

(2) CGI-S スコア

Week 6 のベースラインからの CGI-S スコア変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6. 35-8 に示した。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ていた。CGI-S スコア変化量のプラセボ群の差は、ルラシドン 80 mg/日群で －0.4 であり、統計学的有意差がみられた（Hommel-based tree-gatekeeping 法による調整 p 値：p=0.034）。ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 120 mg/日群のそれぞれとプラセボ群との比較では統計学的な有意差はみられなかった。ANCOVA 解析（投与終了時（LOCF））でも同様の結果であった。

表 2.7.6. 35-8　CGI-S スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

| | | LUR 40 mg N=122 | LUR 80 mg N=119 | LUR 120 mg N=124 | Placebo N=124 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Mean | 5.0 | 4.9 | 4.9 | 4.9 |
| | SD | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| 変化量（Week 6） | n | 122 | 119 | 124 | 124 |
| | Estimate | -1.1 | -1.4 | -1.2 | -1.0 |
| | SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| | 95% CI | -1.3, -0.9 | -1.6, -1.2 | -1.4, -1.0 | -1.2, -0.8 |
| 変化量の差（Week 6） | Estimate | -0.1 | -0.4 | -0.2 | － |
| vs Placebo | SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | － |
| | 95% CI | -0.4, 0.1 | -0.7, -0.1 | -0.5, 0.1 | － |
| | p 値 | 0.365 | 0.005 | 0.169 | － |
| | 調整 p 値 | 0.591 | 0.034 | 0.543 | － |

Estimate、SE、CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した MMRM モデルに基づいて解析した。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法により調整した。
添付資料 5.3.5.1.04 Table 22、Table 23 引用

## 35.4 安全性

### 35.4.1 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」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

無作為化され、治験薬を投与された 496 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. 35-9 に示した。有害事象はルラシドン 40 mg/日群の 77.4%

（96/124 名）、ルラシドン 80 mg/日群の 74.4%（90/121 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 85.5%（106/124 名）、プラセボ群の 66.9%（85/127 名）に発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/日群の 1.6%（2/124 名）、ルラシドン 80 mg/日群の 2.5%（3/121 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 4.8%（6/124 名）、プラセボ群の 3.9%（5/127 名）に発現した。有害事象により投与を中止したのは、ルラシドン 40 mg/日群の 5.6%（7/124 名）、ルラシドン 80 mg/日群の 9.1%（11/121 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 12.9%（16/124 名）、プラセボ群の 8.7%（11/127 名）であった。

**表 2.7.6. 35-9　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）**

| | LUR 40 mg N=124 | LUR 80 mg N=121 | LUR 120 mg N=124 | Placebo N=127 |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 96 (77.4) | 90 (74.4) | 106 (85.5) | 85 (66.9) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 2 (1.6) | 3 (2.5) | 6 (4.8) | 5 (3.9) |
| 治験薬投与中止に至った有害事象 | 7 (5.6) | 11 (9.1) | 16 (12.9) | 11 (8.7) |
| 副作用 | 71 (57.3) | 76 (62.8) | 89 (71.8) | 56 (44.1) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.04 Table 29、Table 35 引用

### (2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 35-10 に、副作用を表 2.7.6. 35-11 に示した。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（18.5%）、アカシジア及び悪心（各 11.3%）、傾眠（10.5%）、パーキンソニズム及び不眠症（各 6.5%）、鎮静及び激越（各 5.6%）、ルラシドン 80 mg/日群ではアカシジア（17.4%）、頭痛（13.2%）、鎮静（10.7%）、傾眠（9.9%）、ジストニー及び不眠症（各 7.4%）、ルラシドン 120 mg/日群ではアカシジア（24.2%）、頭痛（16.9%）、傾眠（14.5%）、悪心（12.1%）、鎮静（10.5%）、プラセボ群では頭痛（15.7%）、不眠症（7.9%）、悪心（7.1%）、精神病性障害（6.3%）、傾眠（5.5%）であった。アカシジアはルラシドンの投与量が高いほど発現割合が高くなった。

表 2.7.6. 35-10　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 白血球増加症 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 心臓障害 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 4 | 3.2 | 7 | 5.5 |
| 徐脈 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 心粗動 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 左室肥大 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 動悸 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 洞性徐脈 | | | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 |
| 洞性頻脈 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 頻脈 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 3 | 2.4 | 2 | 1.6 |
| 心室性期外収縮 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 耳および迷路障害 | | | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| 耳垢栓塞 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 耳痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 眼障害 | 3 | 2.4 | 6 | 5.0 | 1 | 0.8 | | |
| 結膜炎 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 瞬目過多 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 眼球回旋 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 老視 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 霧視 | | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | | |
| 胃腸障害 | 30 | 24.2 | 37 | 30.6 | 49 | 39.5 | 33 | 26.0 |
| 腹部不快感 | | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | |
| 腹部膨満 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 腹痛 | 2 | 1.6 | | | 3 | 2.4 | | |
| 下腹部痛 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 上腹部痛 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 口唇のひび割れ | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 口唇炎 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 便秘 | 3 | 2.4 | 5 | 4.1 | 6 | 4.8 | 5 | 3.9 |
| 下痢 | 5 | 4.0 | 2 | 1.7 | 5 | 4.0 | 5 | 3.9 |
| 口内乾燥 | 3 | 2.4 | 5 | 4.1 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 消化不良 | 6 | 4.8 | 7 | 5.8 | 12 | 9.7 | 6 | 4.7 |
| 嚥下障害 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| おくび | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 鼓腸 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 排便回数増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 胃炎 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 胃食道逆流性疾患 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 歯肉痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6. 35-10　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 胃腸障害（続き） | | | | | | | | |
| 痔核 | | | | | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 悪心 | 14 | 11.3 | 8 | 6.6 | 15 | 12.1 | 9 | 7.1 |
| 肛門周囲そう痒症 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 直腸出血 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 流涎過多 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 3 | 2.4 | | |
| 胃不快感 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 3 | 2.4 |
| 口内炎 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歯痛 | 5 | 4.0 | 5 | 4.1 | 5 | 4.0 | 2 | 1.6 |
| 嘔吐 | 5 | 4.0 | 7 | 5.8 | 12 | 9.7 | 5 | 3.9 |
| 全身障害および投与局所様態 | 9 | 7.3 | 5 | 4.1 | 8 | 6.5 | 12 | 9.4 |
| 無力症 | | | | | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 胸部不快感 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 胸痛 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 | | |
| 悪寒 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 嚢胞 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 疲労 | | | 2 | 1.7 | 4 | 3.2 | 2 | 1.6 |
| 異常感 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歩行障害 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 高熱 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 易刺激性 | 2 | 1.6 | | | | | | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 浮腫 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 疼痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 4 | 3.1 |
| 圧痕浮腫 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 発熱 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | 4 | 3.1 |
| 肝胆道系障害 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 胆嚢炎 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 黄疸 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 免疫系障害 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 食物アレルギー | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 季節性アレルギー | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 感染症および寄生虫症 | 11 | 8.9 | 12 | 9.9 | 14 | 11.3 | 17 | 13.4 |
| 四肢膿瘍 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 細菌尿 | | | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 |
| 気管支炎 | | | 1 | 0.8 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| 蜂巣炎 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 耳感染 | | | 1 | 0.8 | | | | |

表 2.7.6. 35-10 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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 感染症および寄生虫症（続き） | | | | | | | | |
| 毛包炎 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 真菌感染 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 皮膚真菌感染 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| ウイルス性胃腸炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| インフルエンザ | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 鼻咽頭炎 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 口腔ヘルペス | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 咽頭炎 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 気道感染 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| ウイルス性気道感染 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 鼻炎 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 副鼻腔炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| ブドウ球菌感染 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 皮下組織膿瘍 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 精巣膿瘍 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 足部白癬 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 歯膿瘍 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | | | | |
| 歯感染 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.8 |
| 腸チフス熱 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 上気道感染 | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 4 | 3.1 |
| 尿路感染 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 膣カンジダ症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 外陰膣真菌感染 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.8 |
| トリコモナス性外陰部膣炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 10 | 8.1 | 5 | 3.9 |
| アルコール中毒 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 節足動物咬傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 胸部損傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 挫傷 | | | | | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| 擦過傷 | | | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| 転倒 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 頭部損傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 関節損傷 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 関節捻挫 | | | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | | |
| 裂傷 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 筋挫傷 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 頚部損傷 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 引っかき傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6. 35-10　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 傷害、中毒および処置合併症（続き） | | | | | | | | |
| 皮膚裂傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 熱傷 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 歯牙破折 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 臨床検査 | 16 | 12.9 | 13 | 10.7 | 20 | 16.1 | 12 | 9.4 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 尿中細菌検出 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | 3 | 2.5 | 3 | 2.4 | | |
| 血中ブドウ糖増加 | 3 | 2.4 | | | 1 | 0.8 | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | | | | | 2 | 1.6 |
| 血中リン増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 拡張期血圧上昇 | 2 | 1.6 | | | | | 2 | 1.6 |
| 血圧上昇 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 収縮期血圧上昇 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 尿中血陽性 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 体温上昇 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 薬物スクリーニング陽性 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 心電図 QRS 群延長 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 心電図 QT 延長 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 好酸球数増加 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| グリコヘモグロビン増加 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 心拍数減少 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 心拍数増加 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 好中球数異常 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 尿検査異常 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 尿中白血球エステラーゼ陽性 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 体重減少 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 体重増加 | 6 | 4.8 | 4 | 3.3 | 9 | 7.3 | 3 | 2.4 |
| 白血球数増加 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 尿中白血球陽性 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6. 35-10 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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 代謝および栄養障害 | 5 | 4.0 | 6 | 5.0 | 4 | 3.2 | 7 | 5.5 |
| 食欲不振 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 食欲減退 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 3 | 2.4 | 2 | 1.6 |
| 脱水 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 糖尿病 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高カリウム血症 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 低ナトリウム血症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 食欲亢進 | 1 | 0.8 | | | | | 2 | 1.6 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 | 12.9 | 20 | 16.5 | 15 | 12.1 | 18 | 14.2 |
| 関節痛 | 3 | 2.4 | 5 | 4.1 | 2 | 1.6 | 4 | 3.1 |
| 背部痛 | 3 | 2.4 | 7 | 5.8 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 骨病変 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 側腹部痛 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 鼡径部痛 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 関節硬直 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 関節腫脹 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋固縮 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| 筋痙縮 | | | | | | | 3 | 2.4 |
| 筋力低下 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋骨格系胸痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋骨格痛 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 筋骨格硬直 | 1 | 0.8 | 6 | 5.0 | 3 | 2.4 | 5 | 3.9 |
| 筋痛 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.8 |
| 頚部痛 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 四肢痛 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 6 | 4.7 |
| 顎痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 横紋筋融解 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 斜頚 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| アクロコルドン | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 前立腺腺腫 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 神経系障害 | 54 | 43.5 | 60 | 49.6 | 75 | 60.5 | 41 | 32.3 |
| アカシジア | 14 | 11.3 | 21 | 17.4 | 30 | 24.2 | 4 | 3.1 |
| 運動緩慢 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 複雑部分発作 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 浮動性めまい | 3 | 2.4 | 4 | 3.3 | 3 | 2.4 | 3 | 2.4 |
| よだれ | 2 | 1.6 | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| ジスキネジー | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |

表 2.7.6. 35-10　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 神経系障害（続き） | | | | | | | | |
| ジストニー | 6 | 4.8 | 9 | 7.4 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| 頭痛 | 23 | 18.5 | 16 | 13.2 | 21 | 16.9 | 20 | 15.7 |
| 過眠症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 感覚鈍麻 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 嗜眠 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| パーキンソニズム | 8 | 6.5 | 5 | 4.1 | 12 | 9.7 | | |
| 精神運動亢進 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 坐骨神経痛 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 鎮静 | 7 | 5.6 | 13 | 10.7 | 13 | 10.5 | 6 | 4.7 |
| 傾眠 | 13 | 10.5 | 12 | 9.9 | 18 | 14.5 | 7 | 5.5 |
| 遅発性ジスキネジー | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 緊張性頭痛 | | | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.8 |
| 振戦 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 3 | 2.4 |
| 精神障害 | 25 | 20.2 | 22 | 18.2 | 28 | 22.6 | 28 | 22.0 |
| 激越 | 7 | 5.6 | 3 | 2.5 | 7 | 5.6 | 2 | 1.6 |
| アルコール乱用 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 不安 | 6 | 4.8 | 4 | 3.3 | 4 | 3.2 | 2 | 1.6 |
| 歯ぎしり | 1 | 0.8 | | | | | 2 | 1.6 |
| 錯乱状態 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 抑うつ症状 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 不眠症 | 8 | 6.5 | 9 | 7.4 | 6 | 4.8 | 10 | 7.9 |
| 悪夢 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 精神病性障害 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 6 | 4.8 | 8 | 6.3 |
| 落ち着きのなさ | 4 | 3.2 | | | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 統合失調症 | 1 | 0.8 | 4 | 3.3 | 6 | 4.8 | 4 | 3.1 |
| 夢遊症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 自殺念慮 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 疑い深さ | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 腎および尿路障害 | | | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 排尿困難 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 失禁 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 腎結石症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 頻尿 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 生殖系および乳房障害 | 4 | 3.2 | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.8 |
| 月経困難症 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | | | | |
| 勃起不全 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 性器発疹 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 陰茎水疱 | | | | | | | 1 | 0.8 |

表 2.7.6. 35-10　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 96 | 77.4 | 90 | 74.4 | 106 | 85.5 | 85 | 66.9 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 | 8.9 | 3 | 2.5 | 11 | 8.9 | 5 | 3.9 |
| 咳嗽 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 6 | 4.8 | 3 | 2.4 |
| 鼻出血 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 鼻閉 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 咽喉頭疼痛 | 4 | 3.2 | | | 4 | 3.2 | 1 | 0.8 |
| 肺臓炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 気道うっ血 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 鼻漏 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 咽喉刺激感 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | 7.3 | 8 | 6.6 | 9 | 7.3 | 9 | 7.1 |
| 皮膚炎 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 接触性皮膚炎 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 皮膚乾燥 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 湿疹 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 多汗症 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 間擦疹 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 寝汗 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 爪痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| そう痒症 | 4 | 3.2 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 発疹 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 皮膚障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 皮膚の炎症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 皮膚刺激 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 皮膚病変 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 皮膚潰瘍 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 顔面腫脹 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 蕁麻疹 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 外科および内科処置 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 抜歯 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 血管障害 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 高血圧 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 低血圧 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |

MedDRA/J ver. 10.1
添付資料 5.3.5.1.04 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6. 35-11　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 71 | 57.3 | 76 | 62.8 | 89 | 71.8 | 56 | 44.1 |
| 心臓障害 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 5 | 3.9 |
| 徐脈 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 心粗動 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 動悸 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 洞性徐脈 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 |
| 洞性頻脈 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 頻脈 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 心室性期外収縮 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 耳および迷路障害 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 耳痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 眼障害 | 2 | 1.6 | 4 | 3.3 | 1 | 0.8 | | |
| 瞬目過多 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 眼球回旋 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 老視 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 霧視 | | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | |
| 胃腸障害 | 18 | 14.5 | 28 | 23.1 | 29 | 23.4 | 14 | 11.0 |
| 腹部膨満 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 腹痛 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | | |
| 下腹部痛 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 上腹部痛 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | | |
| 便秘 | | | 2 | 1.7 | 4 | 3.2 | 3 | 2.4 |
| 下痢 | 4 | 3.2 | 1 | 0.8 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| 口内乾燥 | 3 | 2.4 | 4 | 3.3 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| 消化不良 | 4 | 3.2 | 4 | 3.3 | 5 | 4.0 | 1 | 0.8 |
| 嚥下障害 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| おくび | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 鼓腸 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 排便回数増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 胃炎 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 胃食道逆流性疾患 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 悪心 | 10 | 8.1 | 8 | 6.6 | 10 | 8.1 | 6 | 4.7 |
| 流涎過多 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 3 | 2.4 | | |
| 胃不快感 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 口内炎 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歯痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 嘔吐 | 2 | 1.6 | 6 | 5.0 | 8 | 6.5 | 3 | 2.4 |

表 2.7.6. 35-11　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 71 | 57.3 | 76 | 62.8 | 89 | 71.8 | 56 | 44.1 |
| 全身障害および投与局所様態 | 5 | 4.0 | 3 | 2.5 | 6 | 4.8 | 3 | 2.4 |
| 無力症 | | | | | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 胸痛 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 疲労 | | | 2 | 1.7 | 4 | 3.2 | | |
| 異常感 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歩行障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高熱 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 易刺激性 | 2 | 1.6 | | | | | | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 疼痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 発熱 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| インフルエンザ | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 頚部損傷 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 臨床検査 | 11 | 8.9 | 9 | 7.4 | 15 | 12.1 | 6 | 4.7 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | | |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 血中リン増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 拡張期血圧上昇 | 1 | 0.8 | | | | | 2 | 1.6 |
| 血圧上昇 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | | |
| 収縮期血圧上昇 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 心電図 QRS 群延長 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 心電図 QT 延長 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 心拍数減少 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 心拍数増加 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 体重減少 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 体重増加 | 5 | 4.0 | 4 | 3.3 | 6 | 4.8 | 2 | 1.6 |
| 尿中白血球陽性 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6. 35-11　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 71 | 57.3 | 76 | 62.8 | 89 | 71.8 | 56 | 44.1 |
| 代謝および栄養障害 | 2 | 1.6 | 6 | 5.0 | 3 | 2.4 | 6 | 4.7 |
| 食欲不振 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 食欲減退 | | | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 糖尿病 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高カリウム血症 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 食欲亢進 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.8 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | 2.4 | 11 | 9.1 | 9 | 7.3 | 5 | 3.9 |
| 背部痛 | | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 関節硬直 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 筋固縮 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| 筋痙縮 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 筋力低下 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋骨格硬直 | | | 6 | 5.0 | 3 | 2.4 | 4 | 3.1 |
| 筋痛 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 頚部痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 四肢痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 横紋筋融解 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 斜頚 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 神経系障害 | 48 | 38.7 | 51 | 42.1 | 67 | 54.0 | 27 | 21.3 |
| アカシジア | 13 | 10.5 | 21 | 17.4 | 28 | 22.6 | 4 | 3.1 |
| 運動緩慢 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 複雑部分発作 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 浮動性めまい | 3 | 2.4 | 3 | 2.5 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| よだれ | 2 | 1.6 | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| ジスキネジー | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| ジストニー | 5 | 4.0 | 9 | 7.4 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| 頭痛 | 14 | 11.3 | 6 | 5.0 | 12 | 9.7 | 8 | 6.3 |
| 過眠症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 感覚鈍麻 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 嗜眠 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| パーキンソニズム | 8 | 6.5 | 5 | 4.1 | 12 | 9.7 | | |
| 鎮静 | 7 | 5.6 | 12 | 9.9 | 12 | 9.7 | 6 | 4.7 |
| 傾眠 | 12 | 9.7 | 12 | 9.9 | 18 | 14.5 | 5 | 3.9 |
| 振戦 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 3 | 2.4 |
| 精神障害 | 10 | 8.1 | 12 | 9.9 | 18 | 14.5 | 16 | 12.6 |
| 激越 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | 5 | 4.0 | 2 | 1.6 |
| 不安 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | | |
| 歯ぎしり | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 不眠症 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 5 | 4.0 | 4 | 3.1 |

表 2.7.6. 35-11　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 | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 71 | 57.3 | 76 | 62.8 | 89 | 71.8 | 56 | 44.1 |
| 精神障害（続き） | | | | | | | | |
| 悪夢 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 精神病性障害 | 1 | 0.8 | | | 5 | 4.0 | 4 | 3.1 |
| 落ち着きのなさ | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 統合失調症 | | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 4 | 3.1 |
| 夢遊症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 疑い深さ | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 頻尿 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 生殖系および乳房障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 勃起不全 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 咳嗽 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 2 | 1.6 | | | | | | |
| 鼻漏 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | 2.4 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 4 | 3.1 |
| 多汗症 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 寝汗 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| そう痒症 | 3 | 2.4 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 発疹 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 |
| 蕁麻疹 | | | | | | | 1 | 0.8 |
| 血管障害 | 2 | 1.6 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 高血圧 | 2 | 1.6 | | | | | | |
| 低血圧 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |

MedDRA/J ver. 10.1
添付資料 5.3.5.1.04 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 35-12 に示した。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ニズムで、アカシジアはルラシドン 40 mg/日群では 11.3%、80 mg/日群では 17.4%及び 120 mg/日群では 24.2%で、ジストニーではそれぞれ 4.8%、7.4%及び 2.4%、パーキンソニズムではそれぞれ 6.5%、4.1%及び 9.7%であった。なお、これらの事象のプラセボ群での発現割合は、アカシジア 3.1%、ジストニー0.8%で、パーキンソニズムの発現はなかった。

表 2.7.6. 35-12　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）

| | LUR 40 mg N=124 | | LUR 80 mg N=121 | | LUR 120 mg N=124 | | Placebo N=127 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 28 | 22.6 | 35 | 28.9 | 45 | 36.3 | 9 | 7.1 |
| アカシジア | 14 | 11.3 | 21 | 17.4 | 30 | 24.2 | 4 | 3.1 |
| 運動緩慢 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| よだれ | 2 | 1.6 | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| ジストニー | 6 | 4.8 | 9 | 7.4 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 |
| 筋固縮 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 |
| パーキンソニズム | 8 | 6.5 | 5 | 4.1 | 12 | 9.7 | | |
| 落ち着きのなさ | 4 | 3.2 | | | 2 | 1.6 | 2 | 1.6 |
| 斜頚 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 振戦 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 3 | 2.4 |

MedDRA/J ver. 10.1
添付資料 5.3.5.1.04 Table 14.3.1.7 引用

### (3) 死亡

二重盲検期に死亡した被験者はなかった。

ウォッシュアウト期に 1 名が呼吸停止により死亡した。死亡理由は剖検により著しい間質性線維症による慢性気管支喘息及び肝硬変を伴う慢性肝炎が寄与する肺性心と判断された。

### (4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ルラシドン 40 mg/日群 2 名、ルラシドン 80 mg/日群 3 名、ルラシドン 120 mg/日群 6 名、プラセボ群 5 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

**表 2.7.6. 35-13　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）**

| 投与群<br>被験者番号 | 年齢/<br>性別 | 有害事象名（PT） | 発現日 a)（日）<br>(最終投与後の日数) | 関連性 |
|---|---|---|---|---|
| Placebo | | | | |
| [redacted] | 2[redacted]歳/男 | 精神病性障害 | 33 (4) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 3[redacted]歳/男 | 精神病性障害 | 27 | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]歳/女 | 胆嚢炎 | 22 (1) | 関連なし |
| | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 21 | 多分関連あり |
| [redacted] | 2[redacted]歳/男 | 精神病性障害 | 15 | 関連あり |
| [redacted] | 3[redacted]歳/男 | 統合失調症 | 37 | 関連あるかもしれない |
| LUR 40 mg | | | | |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 統合失調症 | 5 | 関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]歳/男 | 複雑部分発作 | 17 (1) | 関連あるかもしれない |
| LUR 80 mg | | | | |
| [redacted] | 4[redacted]歳/女 | ブドウ球菌感染 | 21 | 関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 精神病性障害 | 22 (6) | 関連なし |
| [redacted] | 3[redacted]歳/女 | 統合失調症 | 38 | 関連あるかもしれない |
| LUR 120 mg | | | | |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 統合失調症 | 9 (6) | 多分関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 統合失調症 | 16 | 関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 統合失調症 | 15 (3) | 関連なし |
| [redacted] | 5[redacted]歳/男 | 精神病性障害 | 4 (1) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 4[redacted]歳/女 | 統合失調症 | 4 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | 3[redacted]歳/女 | 統合失調症 | 26 | 多分関連あり b) |

MedDRA/J ver. 10.1
a)　投与開始日を 1 日目とした。
b)　データベースの固定後に、治験担当医師による関連性は多分関連なしに変更となった。
添付資料 5.3.5.1.04 Table 34、Table 14.3.2.4 引用

### 35.4.2 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. 35-14 に示した。投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、ルラシドン 80 mg/日群及び 120 mg/日群で男性及び女性共にベースラインから上昇し、上昇の程度は女性が男性より大きかった。男性では、ルラシドン 120 mg/日群でプラセボ群に比べてプロラクチンの上昇の程度が最も大きかったが、基準値上限（17.7 ng/mL）を超えなかった。女性では、ルラシドン 80 mg/日群及び 120 mg/日群でプラセボ群に比べてプロラクチンは上昇した。ルラシドン 80 mg/日群及び 120 mg/日群の女性でのプロラクチンは基準値上限（29.2 ng/mL）をわずかに超えたが、臨床的に意義のある上昇ではなかった。

投与後にプロラクチンの著しい異常高値（基準値上限の 5 倍以上）を認めた被験者は、

プラセボ群では認められなかったのに対し、ルラシドン群では合計 11 名に認められ、投与群別の割合は、ルラシドン 40 mg/日群 1.7%（2/121 名）、ルラシドン 80 mg/日群 4.2%（5/118 名）、ルラシドン 120 mg/日群 3.3%（4/122 名）であった。高プロラクチン血症に関する有害事象はみられなかった。

**表 2.7.6. 35-14　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）**

| | LUR 40 mg N=124 | | | LUR 80 mg N=121 | | | LUR 120 mg N=124 | | | Placebo N=127 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) |
| 合計 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 124 | 13.84 | (19.45) | 121 | 13.73 | (18.38) | 124 | 10.34 | (9.40) | 127 | 15.13 | (23.86) |
| 投与終了時変化量 | 121 | -2.74 | (20.48) | 118 | 8.50 | (39.68) | 122 | 9.09 | (26.05) | 122 | -3.78 | (23.32) |
| 男 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 83 | 9.59 | (9.42) | 78 | 9.68 | (9.93) | 92 | 8.76 | (6.69) | 93 | 10.97 | (9.27) |
| 投与終了時変化量 | 81 | 1.00 | (16.32) | 75 | 0.95 | (9.02) | 90 | 5.54 | (19.10) | 88 | -1.25 | (9.81) |
| 女 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 41 | 22.43 | (29.46) | 43 | 21.08 | (26.43) | 32 | 14.90 | (13.80) | 34 | 26.50 | (41.85) |
| 投与終了時変化量 | 40 | -10.30 | (25.61) | 43 | 21.66 | (62.96) | 32 | 19.09 | (38.23) | 34 | -10.34 | (40.97) |

添付資料 5.3.5.1.04 Table 36、Table 14.3.4.1.1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖並びに脂質代謝に関連するトリグリセライド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。

血圧、脈拍数、体温のいずれでも、異常変動（顕著な異常値）が認められた被験者の割合はルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらず、ルラシドンの用量の増加に従って割合が高くなることもなかった。個別の異常変動としては、ルラシドン 80 mg/日群の 1 名が投与 1 日目に立位 3 分後での心拍数が基準値下限以下となり（43 beats/min）、中等度の洞性徐脈と診断され投与を中止した。当該被験者は投与中止後に回復し、治験責任医師は治験薬との因果関係はおそらくありと判断した。この他に、血圧、脈拍数及び体温で特記すべき異常変動はなかった。心電図検査では、異常変動が認められた被験者の割合はルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらず、ルラシドンの用量の増加に従って割合が高くなることもなかった。個別の変動でみても特記すべき異常変動はなかった。

体重ではすべての投与群で 1.5 kg 未満の平均値の増加がみられた。ルラシドン群全体の投与終了時（LOCF）の体重増加量の中央値は 0.30 kg で、プラセボ群では 0.00 kg であった。体重が 7%以上増加した被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/日群で 9.0%、ルラシドン 80 mg/日群で 9.3%、ルラシドン 120 mg/日群で 6.5%、プラセボ群で 3.2%であった。

BMI ではすべての投与群で 0.5 未満の平均値の増加がみられた。BMI の増加量の中央値

は、ルラシドン群全体で 0.10、プラセボ群で 0.00 であった。

錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、ルラシドン投与による中等度から重度の錐体外路症状及びアカシジアの発現に対する影響はみられなかった。

## 35.5 まとめ

急性増悪期の統合失調症患者を対象として、ルラシドン 40、80、120 mg を 6 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。500 名が無作為化され、489 名が ITT となった。

- 主要評価項目である Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量は、ルラシドン 40 mg/日群が−19.2、ルラシドン 80 mg/日群が−23.4、ルラシドン 120 mg/日群が−20.5、プラセボ群が−17.0 で、ルラシドン 80 mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた（プラセボ群との差：−6.4）。Week 6 の CGI-S はルラシドン 80 mg/日群でプラセボ群と比較して減少し（ベースラインからの変化量のプラセボ群との差：−0.4）、2 群間で統計学的有意差がみられた。
- 有害事象の発現割合はルラシドン 40 mg/日群で 77.4%、ルラシドン 80 mg/日群で 74.4%、ルラシドン 120 mg/日群で 85.5%、プラセボ群で 66.9%であった。錐体外路系有害事象はルラシドン群でアカシジア、ジストニー及びパーキンソニズムが多く認められた。アカシジアはルラシドンの投与量が高いほど発現割合が高くなった。死亡は認められず、重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/日群 2 名、ルラシドン 80 mg/日群 3 名、ルラシドン 120 mg/日群 6 名、プラセボ群 5 名に発現した。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS 及び SAS については、ルラシドン投与による中等度から重度の錐体外路症状及びアカシジアの発現に対する影響はみられなかった。
- 投与終了時のプロラクチンは、ルラシドン 80 mg/日群及び 120 mg/日群でベースラインから上昇したが、臨床的に意義のある変動ではなかった。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目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有害事象は発現しなかった。
- 体重はプラセボ群を含むすべての投与群でやや増加した。

## 36. 海外 P3（Pearl #2）試験（P3-G231）

評価資料 5.3.5.1.05-S

### 36.1 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 6 ヵ月間投与する海外 P3（Pearl #2）継続長期試験（P3E-G231）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（DSM-IV に基づき診断）にルラシドン 40 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 CGI-S 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/日又は 120 mg/日を投与したときの Day 4 の有効性を、ベースラインからの PANSS 合計スコア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 MADRS 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/日及び 120 mg/日を 6 週間投与したときの安全性及び忍容性について評価する。

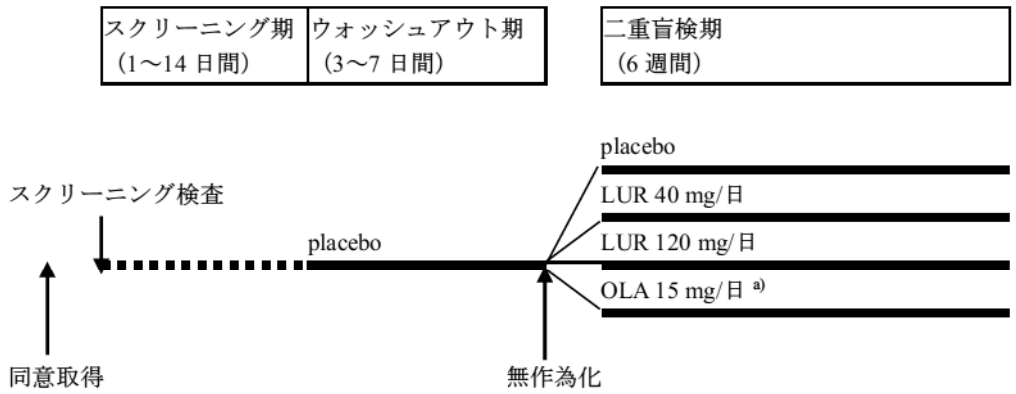
探索的目的：

- ルラシドン 40 mg/日又は 120 mg/日を投与したときの有効性を以下を用いてプラセボと比較して評価する。
  - PANSS 合計スコアのレスポンダー率（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
  - Week 6 の PANSS 陰性症状変化量
  - Week 6 の PANSS 総合精神病理変化量
- オランザピン 15 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 合計スコア変化量を用いてプラセボと比較して評価する。

**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. 36-1　治験のフローチャート**




a)　OLA 15 mg/日群では、Day 1～7 に 10 mg/日を投与し、Day 8 以降は推奨用量である 15 mg/日に増量した。

(1) **ウォッシュアウト期（3～7 日間）**

単盲検でプラセボを 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 mg/日、120 mg/日、プラセボ又はオランザピン 15 mg/日を 6 週間経口投与した。オランザピン 15 mg/日群では Day 1～7 に 10 mg/日を投与し、Day 8 以降は推奨用量である 15 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（MINI plus）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］と診断された者。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、急性増悪と関連しない理由で 2 週間を超えて入院している者で、メディカルモニターが急性の再発以外の入院であることに同意した場合に組入れを認めた（長期入院患者で明確な急性増悪があり、救急ユニット（2 週以下）へ移送された場合など）。
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の者で、治験期間中に禁止薬物を控えられると治験担当医師が判断した場合、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、授乳中でない患者。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））をすることに同意し、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、一定の住居をもつ患者で、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、用法・用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、用法・用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 型糖尿病をなど）、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、コントロールされていないうっ血性心不全、中枢神経系の感染など）を有する者。HIV

血清反応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又は他の疾患がある者。

5) 同意取得前 5 年未満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、上皮膜内の子宮頸癌は除く。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) 重度の遅発性ジスキネジー、重度のジストニア又は他の重度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又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／アルコール依存症又は薬物乱用／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 超の患者又は下垂体腺腫の既往がある者。

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のある又は既往がある者。
15) BMI が 40 kg/m$^2$ 超、又は 18.5 kg/m$^2$ 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 剤以上の薬剤（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) オランザピンに対する過敏症の既往がある者。
19) スクリーニング検査前 30 日以内にオランザピンを使用した者。オランザピン投与に対し不応又は不耐である者。
20) 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、8 週間以上、過去 1 年以内に適切な用量で投与したときに反応しない）者。
21) 抗精神病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最終投与から 1 クール経過した者は除外しない。
22) 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。
23) 無作為化前 1 週間以内に気分安定剤、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。
24) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は賦活剤の投与が必要な者。QTc 延長作用がある薬剤の投与が必要な者。
25) 無作為化前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者。
26) 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（改善）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。
27) ルラシドンの他の治験に参加した者。
28) 本治験のためのスクリーニングやウォッシュアウトを 3 回以上受けた者。（つまり、本治験で被験者はスクリーニングやウォッシュアウトを 3 回まで受けてよいこととした。）
29) 同意取得前 30 日以内に他の医薬品や医療機器の治験に参加した者。市販薬や市販機器を使用する試験も含む。
30) 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、120 mg/日群でそ

れぞれ 6.8、10.0 と仮定し、標準偏差 19.1、、各群 120 名と仮定した場合、97%の検出力（α＝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帰無仮説が棄却された。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～オフホワイトで円形のフィルムコート錠

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

オランザピンカプセル：1 錠中にオランザピン 5 mg を含有する錠剤を 2 又は 3 錠入れたカプセル

オランザピンプラセボカプセル：オランザピンカプセルと識別不能なカプセル

**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 120 mg/日群：ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、6 週間経口投与
- オランザピン群：オランザピン 15 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
  ただし、Day 1～7 は 10 mg を 1 日 1 回経口投与

ウォッシュアウト期には、ルラシドンプラセボ錠（3 錠）及びオランザピンプラセボカプセル（1 カプセル）を投与した。二重盲検期には、ルラシドン錠又はルラシドンプラセボ錠、及びオランザピンカプセル又はオランザピンプラセボカプセルを含む盲検化された治験薬を投与した。

**［投与量の設定根拠］**

第 2 相試験で有効性が認められた用量は 40～120 mg/日であった。本治験では、P2-G006 試験で有効性及び十分な忍容性が認められた 40 mg 又は 120 mg 1 日 1 回投与を用いた。P2-G006 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、ルラシドンの用量範囲の最高用量と最低用量の有効性をさらに明らかにするために 40 mg/日及び 120 mg/日を選択した。

オランザピンの投与量は、承認後データにより有効性に優れると示唆された推奨用量の最高用量（15 mg/日）とした。

**併用治療**

(1) **併用禁止**

- CYP3A4 阻害剤及び賦活剤：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。
- 抗精神病治療薬などの向精神薬（「(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：予防的投与をしない。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）：ベンズトロピンが使用できない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な反応を示さない、又は忍容性がない場合に、急性の 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対して、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 12 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/日まで鎮静剤／催眠薬として必要に応じて使用可能とした。催眠薬は、一晩で 2 回以上の使用、2 剤以上の併用使用を禁止し、近接して使用しない（2 時間以内に投与しない）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事前の了承を得たうえで、期間を限定して使用可能とした。
- 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 日までに安定している（±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、診察、12 誘導心電図検査：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 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を 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 など）濃度

表 2.7.6. 36-1　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 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 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（錠剤／カプセル）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（体重及び 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 誘導心電図検査 [i)] | X | | X | | | X | X | | | X |
| 12 誘導心電図検査（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. 36-1　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 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 入院 [c)] | 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 | | | | | | | | | |
| 血中ルラシドン濃度測定用採血 [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、すべての被験者はプラセボのみ投与された。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（追跡調査期）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（追跡調査期）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投与を受けた。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患者は、二重盲検期の 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。

2) 臨床的に有意な改善（CGI-S スコアが 3 以下など）が認められた。
3) 自分自身又は他者に急迫の危険性がないと判断された。
4) 外来患者として被験者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。
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。退院は Day 21（Visit 7）のすべての評価終了後に許可された。

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（オランザピンの前治療など）及び他の同様の項目に関連する項目が含まれた。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の血圧及び心拍数の変化を含めた。
h) Visit 3、5、6、8 及び 10 の被験者が絶食状態時に体重を測定し、及び BMI を算出した。
i) 12 誘導心電図検査はサブグループではベースラインに 3 回実施した。すべての被験者では各評価時期に 1 回実施した。また、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。すべての 12 誘導心電図検査は安静時及び治験薬投与後約 4 時間に実施した。
j) 12 誘導心電図検査は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) ルラシドン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 時間の 1 回
- Visit 5（Week 1）：治験薬投与前、投与後 1～3 時間、投与後 4～6 時間の計 3 回
- Visit 6（Week 2）：治験薬投与後 1～3 時間の 1 回
- Visit 8（Week 4）：治験薬投与後 4～6 時間の 1 回
- Visit 10（Week 6）：治験薬投与後 1～3 時間の 1 回

採血直前の治験薬投与の時間及び日付、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。

表中の略号

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

**評価項目**

(1) **有効性**

1) 主要評価項目

Week 6 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

各評価時期の CGI-S、MADRS のスコアのベースラインからの変化量

Day 4 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

3) 探索的評価項目

PANSS レスポンダー率

PANSS サブスケールスコアのベースラインからの変化量

Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（オランザピンとの比較）

(2) **安全性**

有害事象及び副作用

臨床検査値、バイタルサイン、体重、診察所見、12 誘導心電図検査

AIMS

BAS

SAS

**解析方法**

(1) **解析対象集団**

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン評価とベースライン時以降の有効性評価時点が 1 時点以上ある被験者集団。主要な有効性解析対象集団とした。

Per Protocol（PP）：ITT 集団から治験実施計画書からの逸脱を認めた被験者を除いた被験者集団。

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) **有効性評価項目**

1) 主要評価項目

Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を、非構築化共分散行列の仮説に基づき mixed model for repeated measurements（MMRM）モデルを用いて評価した。モデルには、実施医療機関、評価時期（分類変数としてモデル化したベースライン以降のすべての Visit を含む）、ベースラインの PANSS 合計スコア、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子として含めた。分母自由度を Kenward-Rogers 法を用

いて推定した。投与群及び投与群と評価時期の交互作用を考慮して、各評価時期の投与群間を比較した。一対比較には各ルラシドン群 vs プラセボ群及びオランザピン群 vs プラセボ群を含む。

補助的な解析として、各 Visit 及び投与終了時（LOCF）でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を、PANSS 合計スコアのベースライン値、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA を用いて解析した。

2) 副次的評価項目

PANSS 合計スコアと同様の MMRM モデルを用いて Week 6 のベースラインからの CGI-S の変化量を解析した。補助的な解析として、ベースラインから各 Visit 及び投与終了時（LOCF）の CGI-S 変化量を ANCOVA を用いて解析した。

ベースラインから Day 4 の PANSS 合計スコア変化量を、Week 6 から推定される同様の反復測定モデルから評価した。

PANSS サブスケール別スコア及び MADRS 合計スコアは主要評価項目と同様な MMRM モデルを用いて評価し、補助的に ANCOVA 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 11.1 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は治験薬投与開始日から二重盲検期の投与終了／中止 7 日後までに発現した有害事象、又は継続試験に移行する被験者では継続試験のルラシドン初回投与まで（3 日間の単盲検プラセボ投与期を含む）に発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：プロラクチン、血糖、脂質代謝（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）は、投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量を nonparametric rank ANCOVA により解析した。ベースラインから投与終了時（LOCF）で、値が基準下限未満、基準範囲内、基準上限超別の被験者割合のシフト変化を投与群ごとに示した。
- 臨床検査値及びバイタルサイン:著しい異常値が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
- 12 誘導心電図検査：各パラメータ異常、QTc 延長の発現した被験者数を投与群ごとに集計し、あわせて 12 誘導心電図検査サブグループでも集計した。
- AIMS、BAS、SAS：ベースラインからの変化量をベースライン値、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

**(4) 有意水準び多重性の調整**

主要評価項目の解析では、Week 6 のルラシドンの各投与群とプラセボ群、及びオランザピン群とプラセボ群との比較に用いた p 値は、Hommel-based tree-gatekeeping 法を用いて多

重性を調整した。また、副次評価項目である Week 6 の CGI-S、PANSS レスポンダー、PANSS サブスケール別スコアの解析でも、Hommel 法により多重性を調整した。

**実施国及び実施医療機関**

コロンビア、インド、リトアニア、フィリピン、米国の合計 52 医療機関

**試験期間**

2008 年 1 月～2009 年 6 月

## 36.2 治験対象被験者

### 36.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.36-2 に示した。合計 781 名から同意取得し、うち 478 名がルラシドン 40 mg/日群（120 名）、ルラシドン 120 mg/日群（119 名）、オランザピン 15 mg/日群（123 名）、プラセボ群（116 名）のいずれかに割り付けられた。ルラシドン 40 mg/日群 1 名、ルラシドン 120 mg/日群 1 名、オランザピン 15 mg/日群 1 名を除く被験者はそれぞれ割り付けられた治験薬を投与された。二重盲検期を完了した被験者は、合計 298 名（62%）であり、二重盲検期を完了した被験者の割合は、オランザピン 15 mg/日群（68%）で最も高く、次いでルラシドン 40 mg/日群（64%）、プラセボ群（61%）、ルラシドン 120 mg/日群（55%）の順であった。

**表 2.7.6.36-2　被験者の内訳**

| | | LUR 40 mg | LUR 120 mg | OLA 15 mg | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| 無作為化 | | 120 | 119 | 123 | 116 |
| 治験薬投与 | | 119 | 118 | 122 | 116 |
| 完了 | | 77 (64) | 66 (55) | 84 (68) | 71 (61) |
| 中止 | | 43 (36) | 53 (45) | 39 (32) | 45 (39) |
| 中止理由 | 有効性の欠如 | 16 (13) | 9 (8) | 8 (7) | 18 (16) |
| | 有害事象 | 8 (7) | 14 (12) | 8 (7) | 10 (9) |
| | 追跡不能 | 1 (<1) | 2 (2) | 1 (<1) | 2 (2) |
| | 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| | 同意撤回 | 16 (13) | 28 (24) | 19 (15) | 12 (10) |
| | 管理上の理由 | 0 | 0 | 3 (2) | 2 (2) |

被験者数（%）
完了、中止、中止理由ごとの被験者数の割合の分母：無作為化された被験者数
添付資料 5.3.5.1.05 Table 11 引用

### 36.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.36-3 に示した。無作為化された 478 名のうち 475 名が治験薬を投与された。475 名のうち 2 名は有効性のベースライン以降の評価を 1 時点以上持たなかったため ITT 解析対象集団から除外され、ITT 解析対象集団は 473 名となった。その内訳はルラシドン 40 mg/日群 119 名、ルラシドン 120 mg/日群 118 名、オランザピン 15 mg/日群 122 名、プラセボ群 114 名であった。治験実施計画書からの逸脱を認めた合計 109 名を除く 364 名（ルラシドン 40 mg/日群 97 名、ルラシドン 120 mg/日群 84 名、オランザピン 15 mg/日群 99 名、プラセボ群 84 名）が PP 解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団は 475 名であり、その内訳は、プラセボ群 116 名、ルラシドン 40 mg/日群 119 名、ルラシドン 120 mg/日群 118 名、オランザピン 15 mg/日群 122 名であった。

**表 2.7.6.36-3 解析対象集団の内訳**

| | LUR 40 mg<br>N=120 | LUR 120 mg<br>N=119 | OLA 15 mg<br>N=123 | Placebo<br>N=116 |
|---|---|---|---|---|
| ITT | 119 (99) | 118 (99) | 122 (99) | 114 (98) |
| PP | 97 (81) | 84 (71) | 99 (80) | 84 (72) |
| 安全性解析対象集団 | 119 (99) | 118 (99) | 122 (100) | 116 (100) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.05 Table 13 引用

### 36.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.36-4 に、有効性の主たる解析対象集団である ITT の他の基準値の特性を表 2.7.6.36-5 に示した。

表 2.7.6.36-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=116 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 93 (78) | 93 (79) | 95 (78) | 90 (78) |
| | 女 | 26 (22) | 25 (21) | 27 (22) | 26 (22) |
| 年齢（歳） | 55≤　<65 | 6 (5) | 10 (8) | 6 (5) | 7 (6) |
| | 65≤ | 0 | 1(<1) | 0 | 0 |
| | n | 119 | 118 | 122 | 116 |
| | Mean | 37.7 | 37.9 | 38.3 | 36.9 |
| | SD | 11.0 | 11.2 | 10.2 | 11.3 |
| | Min | 18 | 18 | 19 | 18 |
| | Median | 37.0 | 37.0 | 38.0 | 36.0 |
| | Max | 63 | 68 | 62 | 64 |
| 体重（kg） | n | 119 | 118 | 122 | 116 |
| | Mean | 76.39 | 75.42 | 76.01 | 75.22 |
| | SD | 19.26 | 18.59 | 20.07 | 18.64 |
| | Min | 45.0 | 40.0 | 44.0 | 36.0 |
| | Median | 77.11 | 71.86 | 72.06 | 73.92 |
| | Max | 141.3 | 129.5 | 126.3 | 131.5 |
| BMI（$kg/m^2$） | n | 119 | 118 | 122 | 116 |
| | Mean | 26.28 | 25.47 | 26.01 | 25.78 |
| | SD | 5.90 | 5.03 | 6.06 | 5.40 |
| | Min | 15.9 | 18.7 | 17.1 | 16.3 |
| | Median | 24.90 | 24.40 | 24.55 | 24.95 |
| | Max | 40.2 | 39.5 | 39.6 | 40.1 |
| 人種 | American Indian [a)] | 0 | 1(<1) | 1(<1) | 0 |
| | Asian | 31 (26) | 27 (23) | 30 (25) | 28 (24) |
| | Black or African American | 39 (33) | 36 (31) | 44 (36) | 41 (35) |
| | Native Hawaiian [b)] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| | White | 44 (37) | 48 (41) | 41 (34) | 37 (32) |
| | Other | 5 (4) | 6 (5) | 6 (5) | 9 (8) |

被験者数（%）

a)　American Indian or Native Alaskan

b)　Native Hawaiian or Other Pacific Islander

添付資料 5.3.5.1.05 Table 14、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6.36-5　他の基準値の特性（ITT）

| | | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=114 |
|---|---|---|---|---|---|
| 病型（DSM-IV） | 妄想型 | 106 (89) | 105 (89) | 100 (82) | 98 (86) |
| | 解体型 | 2 (2) | 3 (3) | 5(4) | 8 (7) |
| | 緊張型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 鑑別不能型 | 11 (9) | 10 (8) | 17 (14) | 8 (7) |
| | 残遺型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 初発年齢（歳） | n | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Mean | 23.9 | 22.7 | 24.7 | 23.9 |
| | SD | 8.3 | 8.8 | 7.8 | 8.0 |
| | Min | 11 | 6 | 8 | 12 |
| | Median | 22.0 | 22.0 | 23.0 | 22.0 |
| | Max | 55 | 49 | 49 | 50 |
| 現エピソードの発症年齢（歳） | n | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Mean | 33.9 | 33.0 | 33.5 | 35.6 |
| | SD | 15.3 | 12.9 | 14.5 | 16.8 |
| | Min | 8 | 10 | 9 | 9 |
| | Median | 31.0 | 31.5 | 31.0 | 34.0 |
| | Max | 69 | 67 | 68 | 80 |
| PANSS 合計スコア（ベースライン） | n | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Mean | 96.6 | 97.9 | 96.3 | 95.8 |
| | SD | 10.7 | 11.3 | 12.2 | 10.8 |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.05 Table 15、Table 14.1.3.1 引用

## 36.3 有効性

### 36.3.1 主要評価項目

Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6.36-6 に示した。Week 6 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ていた。PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差はルラシドン 40 mg/日群が −9.7、ルラシドン 120 mg/日群が−7.5 であり、いずれも有意であった（調整 p 値：40 mg/日群 p=0.002、120 mg/日群 p=0.022）。ANCOVA 解析（投与終了時（LOCF））でも同様の結果であった。また、分析感度を確認するために用いたオランザピン 15 mg/日群でも、プラセボ群との比較で有意差が認められた（プラセボとの差 −12.6、p<0.001）。

表 2.7.6.36-6　PANSS 合計スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

| | | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=114 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Mean | 96.6 | 97.9 | 96.3 | 95.8 |
| | SD | 10.7 | 11.3 | 12.2 | 10.8 |
| 変化量 (Week 6) | n | 118 | 118 | 121 | 114 |
| | Estimate | -25.7 | -23.6 | -28.7 | -16.0 |
| | SE | 2.0 | 2.1 | 1.9 | 2.1 |
| | 95% CI | -29.6, -21.8 | -27.8, -19.4 | -32.4, -24.9 | -20.1, -12.0 |
| 変化量の差 (Week 6) | Estimate | -9.7 | -7.5 | -12.6 | － |
| vs Placebo | SE | 2.9 | 3.0 | 2.8 | － |
| | 95% CI | -15.3, -4.1 | -13.4, -1.7 | -18.2, -7.1 | － |
| | p 値 | <0.001 | 0.011 | <0.001 | － |
| | 調整 p 値 | 0.002 | 0.022 | － | － |

Estimate、SE、CI 及び p 値は、実施医療機関、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した MMRM モデルに基づいて解析した。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法により調整した（ルラシドン群のみ）。
添付資料 5.3.5.1.05 Table 18、Table 19 引用

### 36.3.2 副次的評価項目

#### (1) PANSS サブスケール別スコア

Week 6 のベースラインからの PANSS サブスケール別スコア変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6.36-7 に示した。Week 6 のベースラインからの PANSS 陽性症状スコア、陰性症状スコア及び総合精神病理スコアは、ルラシドン 40 mg/日群及び 120 mg/日群で低下しており、スコア変化量のプラセボ群との差はいずれも有意であった。ANCOVA 解析では、投与終了時（LOCF）の PANSS 陰性症状スコア及び総合精神病理スコア変化量でルラシドン 120 mg/日群とプラセボ群との比較で統計学的有意差がみられなかった以外は、MMRM モデル解析の結果と同様であった。

## 表 2.7.6.36-7　PANSS サブスケール別スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

| サブスケール | | 陽性症状 | | | | 陰性症状 | | | | 総合精神病理 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=114 | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=114 | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=114 |
| ベースライン | n | 119 | 118 | 122 | 114 | 119 | 118 | 122 | 114 | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Mean | 25.6 | 25.9 | 25.6 | 26.4 | 24.4 | 24.3 | 24.4 | 23.4 | 46.6 | 47.7 | 46.3 | 45.9 |
| | SD | 4.0 | 3.6 | 4.1 | 4.0 | 4.8 | 4.9 | 5.7 | 4.8 | 6.5 | 6.6 | 6.6 | 6.2 |
| 変化量 | n | 118 | 118 | 121 | 114 | 118 | 118 | 121 | 114 | 118 | 118 | 121 | 114 |
| | Estimate | -7.7 | -7.5 | -9.3 | -5.4 | -6.0 | -5.2 | -6.2 | -3.6 | -12.4 | -11.1 | -13.3 | -7.8 |
| | SE | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 0.9 | 1.0 |
| | 95% CI | -9.1, -6.4 | -9.0, -6.1 | -10.6, -8.0 | -6.8, -4.0 | -7.0, -4.9 | -6.3, -4.1 | -7.2, -5.2 | -4.7, -2.5 | -14.3, -10.5 | -13.2, -9.1 | -15.2, -11.5 | -9.8, -5.8 |
| 変化量の差 | Estimate | -2.3 | -2.2 | -3.9 | — | -2.3 | -1.6 | -2.6 | — | -4.6 | -3.3 | -5.5 | — |
| vs Placebo | SE | 1.0 | 1.0 | 1.0 | — | 0.8 | 0.8 | 0.7 | — | 1.4 | 1.4 | 1.4 | — |
| | 95% CI | -4.3, -0.4 | -4.2, -0.1 | -5.8, -2.0 | — | -3.8, -0.9 | -3.1, -0.0 | -4.1, -1.2 | — | -7.3, -1.8 | -6.1, -0.5 | -8.2, -2.8 | — |
| | p 値 | 0.018 | 0.035 | <0.001 | — | 0.002 | 0.045 | <0.001 | — | 0.001 | 0.022 | <0.001 | — |
| | 調整 p 値 | 0.035 | 0.035 | — | — | 0.004 | 0.045 | — | — | 0.002 | 0.022 | — | — |

Estimate、SE、CI 及び p 値は、実施医療機関、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した MMRM モデルに基づいて解析した。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法により調整した。
添付資料 5.3.5.1.05 Table 14.2.1.5～14.2.1.10 引用

(2) CGI-S スコア

Week 6 のベースラインからの CGI-S スコア変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6.36-8 に示した。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ていた。CGI-S スコア変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 40 mg/日群が −0.4、ルラシドン 120 mg/日群が −0.3 であり、いずれも有意であった（調整 p 値 : 40 mg/日群 p=0.011、120 mg/日群 p=0.040）。

表 2.7.6. 36-8　CGI-S スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

| | | LUR 40 mg N=119 | LUR 120 mg N=118 | OLA 15 mg N=122 | Placebo N=114 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Mean | 5.0 | 5.0 | 4.9 | 4.9 |
| | SD | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| 変化量(Week 6) | n | 119 | 118 | 122 | 114 |
| | Estimate | -1.5 | -1.4 | -1.5 | -1.1 |
| | SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| | 95% CI | -1.7, -1.3 | -1.6, -1.2 | -1.7, -1.4 | -1.3, -0.9 |
| 変化量(Week 6)の差 | Estimate | -0.4 | -0.3 | -0.5 | － |
| vs Placebo | SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | － |
| | 95% CI | -0.7, -0.1 | -0.6, -0.0 | -0.8, -0.2 | － |
| | p 値 | 0.006 | 0.040 | <0.001 | － |
| | 調整 p 値 | 0.011 | 0.040 | － | － |

Estimate、SE、CI 及び p 値は、施設、評価時期（分類変数）、投与群、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した MMRM モデルに基づいて解析した。調整 p 値は Hommel-based tree-gatekeeping 法により調整した。
添付資料 5.3.5.1.05 Table 21、Table 22 引用

## 36.4 安全性

### 36.4.1 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」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

無作為化され、治験薬が投与された 475 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 2.7.6.36-9 に示した。有害事象はルラシドン 40 mg/日群の 75.6%（90/119 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 82.2%（97/118 名）、オランザピン 15 mg/日群の 82.0%

（100/122 名）、プラセボ群の 72.4%（84/116 名）に発現した。

治験薬投与後に 1 名の被験者が死亡した。重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/日群の 1.7%（2/119 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 5.1%（6/118 名）、オランザピン 15 mg/日群の 4.1%（5/122 名）、プラセボ群の 4.3%（5/116 名）に発現した。有害事象により投与を中止したのは、ルラシドン 40 mg/日群の 7.6%（9/119 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 12.7%（15/118 名）、オランザピン 15 mg/日群の 9.0%（11/122 名）、プラセボ群の 9.5%（11/116 名）であった。

副作用はルラシドン 40 mg/日群の 58.8%（70/119 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 72.0%（85/118 名）、オランザピン 15 mg/日群の 67.2%（82/122 名）、プラセボ群の 53.4%（62/116 名）に発現した。

**表 2.7.6.36-9　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）**

| | LUR 40 mg<br>N=119 | LUR 120 mg<br>N=118 | OLA 15 mg<br>N=122 | Placebo<br>N=116 |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 90 (75.6) | 97 (82.2) | 100 (82.0) | 84 (72.4) |
| 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| 重篤な有害事象 | 2 (1.7) | 6 (5.1) | 5 (4.1) | 5 (4.3) |
| 治験薬投与中止に至った有害事象 | 9 (7.6) | 15 (12.7) | 11 (9.0) | 11 (9.5) |
| 副作用 | 70 (58.8) | 85 (72.0) | 82 (67.2) | 62 (53.4) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.05 Table 27、Table 33 引用

### (2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.36-10 に、副作用を表 2.7.6.36-11 に示した。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（21.8%）、不眠症（12.6%）、激越、アカシジア（各 11.8%）、悪心（10.9%）、ルラシドン 120 mg/日群ではアカシジア（22.9%）、頭痛（17.8%）、傾眠（15.3%）、鎮静（13.6%）、不眠症（11.9%）、オランザピン 15 mg/日群では体重増加（20.5%）、鎮静（14.8%）、頭痛（13.9%）、不眠症（10.7%）、歯痛、口内乾燥（各 9.8%）、プラセボ群では頭痛（21.6%）、不眠症（11.2%）、嘔吐、不安、精神病性障害（各 6.9%）であった。アカシジアはルラシドンの用量が高いほど発現割合が高くなった。また、パーキンソニズムはプラセボ群及びオランザピン 15 mg/日群と比較して、ルラシドン投与群で発現率が高かった。

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | 0.8 | | | 4 | 3.3 | | |
| 貧血 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 好酸球増加症 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 | | |
| 白血球減少症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 好中球減少症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 心臓障害 | 4 | 3.4 | 7 | 5.9 | 8 | 6.6 | 5 | 4.3 |
| 急性心筋梗塞 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 狭心症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 冠動脈攣縮 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 冠動脈疾患 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 期外収縮 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 動悸 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 洞性徐脈 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 洞性頻脈 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 頻脈 | 2 | 1.7 | 5 | 4.2 | 6 | 4.9 | 3 | 2.6 |
| 耳および迷路障害 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 3 | 2.6 |
| 耳垢栓塞 | | | 2 | 1.7 | | | 2 | 1.7 |
| 耳痛 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 眼障害 | 6 | 5.0 | 1 | 0.8 | 4 | 3.3 | 4 | 3.4 |
| 瞬目過多 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 眼球回旋 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 注視麻痺 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 角膜炎 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 眼球回転発作 | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.8 | | |
| 羞明 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 霧視 | 4 | 3.4 | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 胃腸障害 | 38 | 31.9 | 50 | 42.4 | 40 | 32.8 | 38 | 32.8 |
| 腹部不快感 | | | 3 | 2.5 | | | 1 | 0.9 |
| 腹部膨満 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 腹痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 下腹部痛 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 上腹部痛 | 3 | 2.5 | 5 | 4.2 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 異常便 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 肛門直腸不快感 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 肛門直腸障害 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| アフタ性口内炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 便秘 | 6 | 5.0 | 9 | 7.6 | 8 | 6.6 | 6 | 5.2 |
| 齲歯 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 歯不快感 | 1 | 0.8 | | | | | | |

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 胃腸障害（続き） | | | | | | | | |
| 下痢 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 3 | 2.5 | 5 | 4.3 |
| 口内乾燥 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | 12 | 9.8 | 1 | 0.9 |
| 消化不良 | 9 | 7.6 | 9 | 7.6 | 6 | 4.9 | 7 | 6.0 |
| 嚥下障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| おくび | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 鼓腸 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | | |
| 胃炎 | | | 3 | 2.5 | | | | |
| 歯肉痛 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 舌痛 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 吐血 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 血便排泄 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 痔核 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 口の感覚鈍麻 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 悪心 | 13 | 10.9 | 9 | 7.6 | 6 | 4.9 | 5 | 4.3 |
| 口腔内痛 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 直腸出血 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.9 |
| 流涎過多 | 2 | 1.7 | 8 | 6.8 | 1 | 0.8 | | |
| 歯の知覚過敏 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 胃不快感 | 4 | 3.4 | 2 | 1.7 | 4 | 3.3 | 5 | 4.3 |
| 口内炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 舌障害 | 3 | 2.5 | | | | | | |
| 地図状舌 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 歯痛 | 4 | 3.4 | 3 | 2.5 | 12 | 9.8 | 6 | 5.2 |
| 嘔吐 | 5 | 4.2 | 10 | 8.5 | 3 | 2.5 | 8 | 6.9 |
| 全身障害および投与局所様態 | 13 | 10.9 | 7 | 5.9 | 12 | 9.8 | 9 | 7.8 |
| 無力症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 悪寒 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 不快感 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 顔面浮腫 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 疲労 | 4 | 3.4 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 3 | 2.6 |
| 冷感 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| びくびく感 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 歩行障害 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | | | |
| 易刺激性 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 非心臓性胸痛 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | | | |
| 末梢性浮腫 | | | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 疼痛 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 4 | 3.4 |
| 末梢冷感 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6.36-10 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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 全身障害および投与局所様態（続き） | | | | | | | | |
| 発熱 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 口渇 | | | | | 3 | 2.5 | | |
| 肝胆道系障害 | | | | | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| 胆石症 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 肝炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 肝腫大 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 肝損傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 免疫系障害 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 複合アレルギー | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 15 | 12.6 | 15 | 12.7 | 13 | 10.7 | 10 | 8.6 |
| 気管支炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 気管支肺炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 毛包炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 真菌感染 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 麦粒腫 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| インフルエンザ | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 3 | 2.6 |
| 中耳炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 爪囲炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 咽頭炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 肺炎 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 肺結核 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 膿皮症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 鼻炎 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 副鼻腔炎 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 軟部組織感染 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 皮下組織膿瘍 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 足部白癬 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 歯膿瘍 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歯感染 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 鞭虫症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 上気道感染 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 4 | 3.3 | 2 | 1.7 |
| 尿路感染 | 4 | 3.4 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 |
| ウイルス感染 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| ウイルス性上気道感染 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 外陰腟真菌感染 | | | 1 | 0.8 | | | | |

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 7 | 5.7 | 2 | 1.7 |
| 挫傷 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 擦過傷 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 転倒・転落 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.9 |
| 頭部損傷 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 四肢損傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋挫傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 皮膚裂傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 外傷性関節炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 臨床検査 | 15 | 12.6 | 10 | 8.5 | 36 | 29.5 | 15 | 12.9 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 血中コレステロール増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 血中ブドウ糖増加 | | | | | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| 血中インスリン増加 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 血圧低下 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 血圧上昇 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 血中テストステロン減少 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 体温上昇 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| C－反応性蛋白増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 心電図 QRS 群延長 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 心電図 ST 部分下降 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 心電図異常 T 波 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 心電図 T 波逆転 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 好酸球数増加 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 心拍数増加 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 肝酵素上昇 | | | | | 5 | 4.1 | | |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 好中球数増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 総蛋白増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 赤血球数増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| トランスアミナーゼ上昇 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 体重減少 | | | | | | | 2 | 1.7 |

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 臨床検査（続き） | | | | | | | | |
| 体重増加 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | 25 | 20.5 | 6 | 5.2 |
| 白血球数増加 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.9 |
| 代謝および栄養障害 | 9 | 7.6 | 7 | 5.9 | 13 | 10.7 | 9 | 7.8 |
| 食欲不振 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 食欲減退 | 6 | 5.0 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 |
| 脱水 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 糖尿病 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 脂質異常症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 痛風 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 高血糖 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 高カリウム血症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高トリグリセリド血症 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 食欲亢進 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 7 | 5.7 | 4 | 3.4 |
| 2 型糖尿病 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 21 | 17.6 | 26 | 22.0 | 18 | 14.8 | 16 | 13.8 |
| 関節痛 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 | 5 | 4.1 | 4 | 3.4 |
| 背部痛 | 6 | 5.0 | 6 | 5.1 | 7 | 5.7 | 5 | 4.3 |
| 側腹部痛 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 四肢不快感 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 筋固縮 | | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 筋痙縮 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | 3 | 2.6 |
| 筋緊張 | | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 筋攣縮 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.9 |
| 筋骨格痛 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | | |
| 筋骨格硬直 | 3 | 2.5 | 6 | 5.1 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 |
| 筋肉痛 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 | | |
| 頚部痛 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 4 | 3.4 |
| 骨関節炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 四肢痛 | 4 | 3.4 | 3 | 2.5 | 3 | 2.5 | 4 | 3.4 |
| 斜頚 | | | 3 | 2.5 | | | | |
| 開口障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 神経系障害 | 58 | 48.7 | 72 | 61.0 | 53 | 43.4 | 36 | 31.0 |
| アカシジア | 14 | 11.8 | 27 | 22.9 | 9 | 7.4 | 1 | 0.9 |
| 平衡障害 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 運動緩慢 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歯車様固縮 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | | | | |

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 神経系障害（続き） | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 5 | 4.2 | 6 | 5.1 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 |
| よだれ | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 構語障害 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 味覚異常 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| ジスキネジー | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 |
| ジストニー | 4 | 3.4 | 9 | 7.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 頭痛 | 26 | 21.8 | 21 | 17.8 | 17 | 13.9 | 25 | 21.6 |
| 嗜眠 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 神経痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 口下顎ジストニー | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | |
| 錯感覚 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| パーキンソニズム | 11 | 9.2 | 13 | 11.0 | 6 | 4.9 | 2 | 1.7 |
| 精神運動亢進 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 下肢静止不能症候群 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 鎮静 | 11 | 9.2 | 16 | 13.6 | 18 | 14.8 | 4 | 3.4 |
| 感覚障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 傾眠 | 12 | 10.1 | 18 | 15.3 | 11 | 9.0 | 5 | 4.3 |
| 遅発性ジスキネジー | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 振戦 | 2 | 1.7 | 9 | 7.6 | 7 | 5.7 | 5 | 4.3 |
| 精神障害 | 39 | 32.8 | 41 | 34.7 | 30 | 24.6 | 33 | 28.4 |
| 異常な夢 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 激越 | 14 | 11.8 | 7 | 5.9 | 8 | 6.6 | 6 | 5.2 |
| 怒り | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 不安 | 12 | 10.1 | 12 | 10.2 | 7 | 5.7 | 8 | 6.9 |
| 歯ぎしり | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 錯乱状態 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 泣き | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 活動性低下 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| うつ病 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 脱抑制 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 薬物乱用 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 敵意 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 性欲過剰 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 初期不眠症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 不眠症 | 15 | 12.6 | 14 | 11.9 | 13 | 10.7 | 13 | 11.2 |
| リビドー亢進 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 神経過敏 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 悪夢 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | | |

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 精神障害（続き） | | | | | | | | |
| パニック発作 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 精神運動制止遅滞 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 精神病性障害 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 4 | 3.3 | 8 | 6.9 |
| 落ち着きのなさ | 7 | 5.9 | 4 | 3.4 | 4 | 3.3 | 3 | 2.6 |
| 統合失調症 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 睡眠障害 | 1 | 0.8 | | | | | 2 | 1.7 |
| 物質乱用 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 自殺念慮 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 緊張 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| チック | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 離脱症候群 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| 遺尿 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 糖尿 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 頻尿 | | | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 膿尿 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 乳房痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 月経困難症 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 月経過多 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 不規則月経 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 頻発月経 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 | 5.9 | 6 | 5.1 | 10 | 8.2 | 7 | 6.0 |
| 慢性気管支炎 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 咳嗽 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 | 6 | 4.9 | 3 | 2.6 |
| 呼吸困難 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 鼻閉 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 口腔咽頭痛 | 3 | 2.5 | | | 3 | 2.5 | 3 | 2.6 |
| 鼻漏 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 喘鳴 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 | 9.2 | 10 | 8.5 | 7 | 5.7 | 6 | 5.2 |
| ざ瘡 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 肢端皮膚炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 脱毛症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 皮膚嚢腫 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 皮膚炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| ざ瘡様皮膚炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6.36-10　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 90 | 75.6 | 97 | 82.2 | 100 | 82.0 | 84 | 72.4 |
| 皮膚および皮下組織障害（続き） | | | | | | | | |
| 接触性皮膚炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 皮膚乾燥 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 多汗症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 嵌入爪 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 寝汗 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| そう痒症 | 1 | 0.8 | 4 | 3.4 | | | | |
| 全身性そう痒症 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 発疹 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.7 |
| 斑状丘疹状皮疹 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| そう痒性皮疹 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | | |
| 痂皮 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 皮膚刺激 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 皮膚病変 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 顔面腫脹 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 社会環境 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 | | |
| 日常生活動作障害者 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 性的活動亢進 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 血管障害 | 1 | 0.8 | 6 | 5.1 | 5 | 4.1 | 2 | 1.7 |
| 拡張期高血圧 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| ほてり | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高血圧 | | | | | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| 低血圧 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 起立性低血圧 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.05 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6.36-11　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 70 | 58.8 | 85 | 72.0 | 82 | 67.2 | 62 | 53.4 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | 0.8 | | | 4 | 3.3 | | |
| 貧血 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 好酸球増加症 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.6 | | |
| 白血球減少症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 好中球減少症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 心臓障害 | 3 | 2.5 | 7 | 5.9 | 7 | 5.7 | 4 | 3.4 |
| 狭心症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 期外収縮 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 動悸 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 洞性徐脈 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 洞性頻脈 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 頻脈 | 2 | 1.7 | 5 | 4.2 | 5 | 4.1 | 3 | 2.6 |
| 眼障害 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 |
| 瞬目過多 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 眼球回旋 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 注視麻痺 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 眼球回転発作 | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.8 | | |
| 羞明 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 霧視 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 胃腸障害 | 22 | 18.5 | 38 | 32.2 | 28 | 23.0 | 26 | 22.4 |
| 腹部不快感 | | | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.9 |
| 腹部膨満 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 腹痛 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 上腹部痛 | 2 | 1.7 | 5 | 4.2 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 便秘 | 4 | 3.4 | 7 | 5.9 | 5 | 4.1 | 5 | 4.3 |
| 下痢 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 | 5 | 4.3 |
| 口内乾燥 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | 12 | 9.8 | 1 | 0.9 |
| 消化不良 | 4 | 3.4 | 6 | 5.1 | 5 | 4.1 | 5 | 4.3 |
| 嚥下障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| おくび | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 鼓腸 | | | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | | |
| 口の感覚鈍麻 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 悪心 | 7 | 5.9 | 6 | 5.1 | 5 | 4.1 | 3 | 2.6 |
| 口腔内痛 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 流涎過多 | 2 | 1.7 | 7 | 5.9 | 1 | 0.8 | | |
| 歯の知覚過敏 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 胃不快感 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 3 | 2.6 |
| 舌障害 | 3 | 2.5 | | | | | | |
| 嘔吐 | 2 | 1.7 | 6 | 5.1 | 2 | 1.6 | 5 | 4.3 |

表 2.7.6.36-11　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 70 | 58.8 | 85 | 72.0 | 82 | 67.2 | 62 | 53.4 |
| 全身障害および投与局所様態 | 7 | 5.9 | 4 | 3.4 | 8 | 6.6 | 5 | 4.3 |
| 悪寒 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 不快感 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 顔面浮腫 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 疲労 | 4 | 3.4 | 2 | 1.7 | 2 | 1.6 | 3 | 2.6 |
| びくびく感 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 歩行障害 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | | | |
| 易刺激性 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 疼痛 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 発熱 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 口渇 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 肝胆道系障害 | | | | | 3 | 2.5 | | |
| 肝炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 肝腫大 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 肝損傷 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 | 1.7 | | | | | 1 | 0.9 |
| 膿皮症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 尿路感染 | 1 | 0.8 | | | | | 1 | 0.9 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 頭部損傷 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 臨床検査 | 8 | 6.7 | 8 | 6.8 | 34 | 27.9 | 12 | 10.3 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 血中ブドウ糖増加 | | | | | 3 | 2.5 | | |
| 血中インスリン増加 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 血圧上昇 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | |
| 血中テストステロン減少 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 心電図 ST 部分下降 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 心電図 T 波逆転 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 心拍数増加 | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 肝酵素上昇 | | | | | 5 | 4.1 | | |
| 好中球数増加 | 1 | 0.8 | | | | | | |

表 2.7.6.36-11　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 70 | 58.8 | 85 | 72.0 | 82 | 67.2 | 62 | 53.4 |
| 臨床検査（続き） | | | | | | | | |
| トランスアミナーゼ上昇 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 体重減少 | | | | | | | 2 | 1.7 |
| 体重増加 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 24 | 19.7 | 6 | 5.2 |
| 代謝および栄養障害 | 7 | 5.9 | 6 | 5.1 | 11 | 9.0 | 7 | 6.0 |
| 食欲不振 | 2 | 1.7 | | | | | | |
| 食欲減退 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 | | | 2 | 1.7 |
| 脱水 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 糖尿病 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 脂質異常症 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 高血糖 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 高カリウム血症 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高トリグリセリド血症 | | | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 食欲亢進 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 7 | 5.7 | 4 | 3.4 |
| 2 型糖尿病 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 | 5.9 | 17 | 14.4 | 6 | 4.9 | 4 | 3.4 |
| 背部痛 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | | |
| 四肢不快感 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 筋固縮 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 筋痙縮 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 筋緊張 | | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 筋攣縮 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 筋骨格硬直 | 2 | 1.7 | 5 | 4.2 | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| 筋肉痛 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | | |
| 頚部痛 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | | | | |
| 四肢痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 斜頚 | | | 3 | 2.5 | | | | |
| 開口障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 神経系障害 | 47 | 39.5 | 67 | 56.8 | 46 | 37.7 | 28 | 24.1 |
| アカシジア | 14 | 11.8 | 27 | 22.9 | 9 | 7.4 | 1 | 0.9 |
| 運動緩慢 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歯車様固縮 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | | | | |
| 浮動性めまい | 4 | 3.4 | 6 | 5.1 | 3 | 2.5 | 1 | 0.9 |
| よだれ | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| 構語障害 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 味覚異常 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| ジスキネジー | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| ジストニー | 4 | 3.4 | 8 | 6.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |

表 2.7.6.36-11　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 70 | 58.8 | 85 | 72.0 | 82 | 67.2 | 62 | 53.4 |
| 神経系障害（続き） | | | | | | | | |
| 頭痛 | 14 | 11.8 | 14 | 11.9 | 10 | 8.2 | 16 | 13.8 |
| 嗜眠 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 神経痛 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 口下顎ジストニー | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | |
| 錯感覚 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| パーキンソニズム | 11 | 9.2 | 13 | 11.0 | 6 | 4.9 | 2 | 1.7 |
| 鎮静 | 10 | 8.4 | 15 | 12.7 | 18 | 14.8 | 4 | 3.4 |
| 感覚障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 傾眠 | 9 | 7.6 | 17 | 14.4 | 11 | 9.0 | 4 | 3.4 |
| 遅発性ジスキネジー | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 振戦 | 2 | 1.7 | 8 | 6.8 | 6 | 4.9 | 4 | 3.4 |
| 精神障害 | 19 | 16.0 | 26 | 22.0 | 17 | 13.9 | 19 | 16.4 |
| 異常な夢 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 激越 | 5 | 4.2 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 3 | 2.6 |
| 怒り | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 不安 | 7 | 5.9 | 6 | 5.1 | 4 | 3.3 | 4 | 3.4 |
| 歯ぎしり | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 錯乱状態 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 活動性低下 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 脱抑制 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 敵意 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 初期不眠症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 不眠症 | 6 | 5.0 | 8 | 6.8 | 6 | 4.9 | 6 | 5.2 |
| リビドー亢進 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 神経過敏 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 悪夢 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | | |
| パニック発作 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 精神運動制止遅滞 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 精神病性障害 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 3 | 2.6 |
| 落ち着きのなさ | 5 | 4.2 | 4 | 3.4 | 4 | 3.3 | 3 | 2.6 |
| 統合失調症 | | | 2 | 1.7 | | | 2 | 1.7 |
| 睡眠障害 | | | | | | | 2 | 1.7 |
| 自殺念慮 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| チック | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 腎および尿路障害 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 糖尿 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 頻尿 | | | | | 1 | 0.8 | | |

表 2.7.6.36-11　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 | LUR 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 70 | 58.8 | 85 | 72.0 | 82 | 67.2 | 62 | 53.4 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | | | | |
| 不規則月経 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 頻発月経 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 1 | 0.8 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 慢性気管支炎 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 咳嗽 | | | | | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| 鼻漏 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | 5.0 | 4 | 3.4 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |
| ざ瘡 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 脱毛症 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| 皮膚炎 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| ざ瘡様皮膚炎 | | | | | 1 | 0.8 | | |
| 多汗症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | | | | |
| 寝汗 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| そう痒症 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 全身性そう痒症 | | | | | | | 1 | 0.9 |
| 発疹 | 1 | 0.8 | | | | | | |
| そう痒性皮疹 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 社会環境 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 性的活動亢進 | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.8 | | |
| 血管障害 | 1 | 0.8 | 6 | 5.1 | 4 | 3.3 | 1 | 0.9 |
| 拡張期高血圧 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| ほてり | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 高血圧 | | | | | 2 | 1.6 | | |
| 低血圧 | | | 2 | 1.7 | | | | |
| 起立性低血圧 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.6 | 1 | 0.9 |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.05 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路症状に関連する有害事象を表 2.7.6.36-12 に示した。発現割合はルラシドン 40 mg/日群では 26.1%（31/119 名）、ルラシドン 120 mg/日群では 44.9%（53/118 名）、オランザピン 15 mg/日群では 21.3%（26/122 名）、プラセボ群では 11.2%（13/116 名）で、ルラシドン投与群で発現割合が高かった。ルラシドン投与群で発現割合が高かった有害事象は、アカシジア（40 mg/日群 11.8%、120 mg/日群 22.9%、以下同様の順に記載）、パーキンソニズム（9.2%、11.0%）、ジストニー（3.4%、7.6%）、振戦（1.7%、7.6%）、落ち着きのなさ（5.9%、3.4%）であった。

表 2.7.6.36-12　錐体外路症状に関連する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 40 mg N=119 | | LUR 120 mg N=118 | | OLA 15 mg N=122 | | Placebo N=116 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 31 | 26.1 | 53 | 44.9 | 26 | 21.3 | 13 | 11.2 |
| アカシジア | 14 | 11.8 | 27 | 22.9 | 9 | 7.4 | 1 | 0.9 |
| 運動緩慢 | | | 1 | 0.8 | | | | |
| 歯車様固縮 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | | | | |
| よだれ | | | 1 | 0.8 | | | 1 | 0.9 |
| ジストニー | 4 | 3.4 | 9 | 7.6 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 筋固縮 | | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 1 | 0.9 |
| 眼球回転発作 | 2 | 1.7 | | | 1 | 0.8 | | |
| パーキンソニズム | 11 | 9.2 | 13 | 11.0 | 6 | 4.9 | 2 | 1.7 |
| 落ち着きのなさ | 7 | 5.9 | 4 | 3.4 | 4 | 3.3 | 3 | 2.6 |
| 斜頸 | | | 3 | 2.5 | | | | |
| 振戦 | 2 | 1.7 | 9 | 7.6 | 7 | 5.7 | 5 | 4.3 |
| 開口障害 | | | 1 | 0.8 | | | | |

MedDRA ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.05 Table 14.3.1.7 引用

### (3) 死亡

オランザピン 15 mg/日群の 1 名が気管支肺炎により死亡した。死亡の翌日に剖検が実施され、治験薬との因果関係は否定された。死亡の詳細を 2.7.6 別添に示した。

なお、ルラシドン 40 mg/日群の 1 名は投与後 32 日目に有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、関連あるかもしれない）により治験を中止し、67 日目（治験薬投与終了後 35 日目）に偶発的過量投与（ヘロイン）により死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

### (4) 重篤な有害事象

死亡以外のその他の重篤な有害事象は、ルラシドン 40 mg/日群 2 名、ルラシドン 120 mg/日群 6 名、オランザピン 15 mg/日群 5 名、プラセボ群 5 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 36-13　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 投与群<br>被験者番号 | 年齢/<br>性別 | 有害事象名（PT） | 発現日 a)<br>（最終投与後の日数） | 関連性 |
|---|---|---|---|---|
| Placebo | | | | |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 吐血 | 1 | 多分関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 急性心筋梗塞 | 28 | 多分関連なし |
| | | 狭心症 | 28 | 多分関連なし |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | パニック発作 | 32 | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 激越 | 40 | 関連あり |
| [redacted] | 5[redacted]/男 | 精神病性障害 | 25 | 関連あるかもしれない |
| LUR 40 mg | | | | |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 激越 | 36（1） | 多分関連なし |
| | | 自殺念慮 | 36（1） | 多分関連なし |
| | | 物質乱用 | 36（1） | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 統合失調症 | 44（1） | 関連なし |
| LUR 120 mg | | | | |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 統合失調症 | 28 | 関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 精神病性障害 | 40（1） | 関連なし |
| | | 自殺念慮 | 40（1） | 関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 精神病性障害 | 33（2） | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 精神病性障害 | 38 | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 統合失調症 | 12（1） | 多分関連あり |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 精神病性障害 | 21（1） | 関連あるかもしれない |
| OLA 15 mg | | | | |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 自殺念慮 | 31（3） | 関連あるかもしれない |
| [redacted] b) | 2[redacted]/男 | 統合失調症 | 35（6） | 関連なし |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 統合失調症 | 39（1） | 関連なし |
| | | 洞性頻脈 | 29 | 多分関連あり |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 肝炎 | 13（1） | 関連あり |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 精神病性障害 | 27 | 関連あるかもしれない |

a) 投与開始日を 1 日目とした。
b) データベースには収載されていない。
添付資料 5.3.5.1.05 Table 32、Table 14.3.2.4 引用

### 36.4.2 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 2.7.6.36-14 に示した。投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、ルラシドン 40 mg/日群及び 120 mg/日群で男性及び女性ともにベースラインから増加し、増加の程度は女性で男性より大きかった。男性では、ルラシドン 120 mg/日群及びオランザピン 15 mg/日群でプラセボ群に比べてプロラクチンの増加の程度が最も大きかったが、基準値上限（17.7 ng/mL）を超えなかった。女性では、ルラシドン投与群及びオランザピン 15 mg/日群でプラセボ群に比べてプロラクチンは増加した。ルラシドン 120 mg/日群及びオランザピン 15 mg/日群の女性でのプロラクチンは基準値上限（29.2 ng/mL）を超えたが、臨床的に意義のある増加ではなかった。

投与後にプロラクチンの著しい異常高値（基準値上限の 5 倍以上）を認めた被験者は、

ルラシドン 40 mg/日群では 119 名中 3 名（2.5%）、ルラシドン 120 mg/日群では 115 名中 2 名（1.7%）であり、プラセボ群では 114 名中 2 名（1.8%）、オランザピン 15 mg/日群では認められなかった。プロラクチンの増加により治験を中止した被験者はなく、骨折の報告もなかった。ルラシドン投与群では月経周期に対する影響はみられなかった。

**表 2.7.6.36-14　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）**

| | LUR 40 mg N=119 | | | LUR 120 mg N=118 | | | OLA 15 mg N=122 | | | Placebo N=116 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) |
| 合計 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 119 | 10.24 | (9.82) | 118 | 10.62 | (12.21) | 122 | 11.07 | (13.67) | 116 | 12.99 | (16.24) |
| 投与終了時変化量 | 119 | 2.11 | (13.86) | 115 | 10.91 | (28.14) | 121 | 5.02 | (12.16) | 114 | -2.52 | (16.88) |
| 男 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 93 | 9.66 | (8.38) | 93 | 8.62 | (8.32) | 95 | 9.57 | (8.80) | 90 | 11.49 | (12.31) |
| 投与終了時変化量 | 93 | 0.19 | (7.97) | 90 | 5.94 | (12.76) | 94 | 2.75 | (8.64) | 89 | -1.81 | (11.77) |
| 女 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 26 | 12.32 | (13.82) | 25 | 18.07 | (19.70) | 27 | 16.33 | (23.53) | 26 | 18.17 | (25.26) |
| 投与終了時変化量 | 26 | 8.98 | (24.70) | 25 | 28.82 | (52.27) | 27 | 12.93 | (18.22) | 25 | -5.06 | (28.73) |

添付資料 5.3.5.1.05 Table 34、Table 14.3.4.1.1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、ルラシドン投与群ではベースラインから投与終了時（LOCF）への総コレステロール（−6.0 mg/dL、中央値、以下同様）及び LDL（−5.0 mg/dL）の減少及びトリグリセリドのわずかな増加（1.0 mg/dL）がみられたが、プラセボ群でも同様の変化がみられた（総コレステロール−5.0 mg/dL、LDL−4.0 mg/dL、トリグリセリド−1.0 mg/dL）。また、ルラシドン投与群で空腹時血糖（−1.0 mg/dL）及びインスリン（−0.55 mU/L）の減少がみられたが、プラセボ群では空腹時血糖は増加（1.0 mg/dL）しインスリンは減少（−0.10 mU/L）した。オランザピン 15 mg/日群では、総コレステロール（9.0 mg/dL）、LDL（7.0 mg/dL）、トリグリセリド（24.0 mg/dL）、空腹時血糖（4.0 mg/dL）、インスリン（1.50 mU/L）のいずれでも増加がみられた。その他の臨床検査項目については、ルラシドン投与群では特に変動はみられなかったが、オランザピン 15 mg/日群では肝酵素（ALT、AST、GGT）に増加がみられた。

12 誘導心電図検査では、いずれの群でも QT 間隔（QTcB、QTcF）に延長がみられ、ルラシドン投与群で臨床的に意義のある変動はなかった。

バイタルサインついては特に変動はみられなかった。ルラシドン投与群で体重（0.68 kg）及び BMI（0.20 kg/m$^2$）のわずかな増加がみられたが、プラセボ群では変動はみられなかった。オランザピン 15 mg/日群でも体重（3.09 kg）及び BMI（1.10 kg/m$^2$）の増加がみられた。体重が 7%以上増加した被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/日群で 8%、ルラシドン 120 mg/

日群で 4%、オランザピン 15 mg/日群で 34%、プラセボ群で 7%であった。

錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS の投与前後の変化は、ルラシドン投与群ではほとんどないか、わずかであった。投与終了時（LOCF）の BAS 及び SAS はルラシドン投与群でわずかに増加した。AIMS では変動はみられなかった。

## 36.5 まとめ

急性増悪期の統合失調症患者を対象として、ルラシドン 40、120 mg を 6 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。また、解析の感度を確認するためにオランザピン 15 mg を陽性対照として用いた。478 名が無作為割付けされ、473 名が ITT となった。

- 主要評価項目である Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差はルラシドン 40 mg/日群が−9.7、ルラシドン 120 mg/日群が−7.5 であり、いずれも有意であった（40 mg/日群 p = 0.002、120 mg/日群 p = 0.022）。また、解析の感度を確認するために用いたオランザピン 15 mg/日群でも、同様の結果が認められた。
- Week 6 のベースラインからの PANSS 陽性症状スコア、陰性症状スコア及び総合精神病理スコアはプラセボと比べて低下しており、スコア変化量のプラセボ群との差はルラシドン 40 mg/日群及び 120 mg/日群でいずれも有意であった。
- 有害事象の発現割合はルラシドン 40 mg/日群で 75.6%、ルラシドン 120 mg/日群で 82.2%、オランザピン 15 mg/日群で 82.0%、プラセボ群で 72.4%であった。アカシジアはルラシドンの用量が高いほど発現割合が高くなった。パーキンソニズムは、ルラシドン投与群で発現率が高かった。錐体外路症状に関連する有害事象はルラシドン投与群で発現割合が高く、そのうちアカシジア、パーキンソニズム、ジストニー、振戦、落ち着きのなさがルラシドン投与群で多くみられた。オランザピン 15 mg/日群の 1 名が気管支肺炎で死亡した。死亡を含む重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/日群 2 名、ルラシドン 120 mg/日群 6 名、オランザピン 15 mg/日群 5 名、プラセボ群 5 名に発現した。
- 投与終了時のプロラクチンは、ルラシドン 40 mg/日群及び 120 mg/日群でベースラインから増加したが、臨床的に意義のある増加ではなかった。
- ルラシドン投与群で総コレステロール、空腹時血糖、インスリンの減少及びトリグリセライドの増加がみられたが、その他の臨床検査項目については特に変動はみられなかった。
- 12 誘導心電図検査では、ルラシドン投与群で QT 間隔に延長がみられたが、プラセボ群も同様の延長がみられ、臨床的に意義のある変動ではなかった。
- 体重はプラセボ群以外の投与群で増加した。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS 及び SAS については、BAS 及び SAS ではル

ラシドン投与群でわずかな増加がみられたが、AIMS では変動はみられなかった。

## 37. 海外 P3（Pearl#3 試験）（P3-G233）

評価資料 5.3.5.1.06-S

### 37.1 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 12 ヵ月間投与する海外 P3（Pearl#3）継続長期試験（P3E-G234）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 80 又は 160 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。

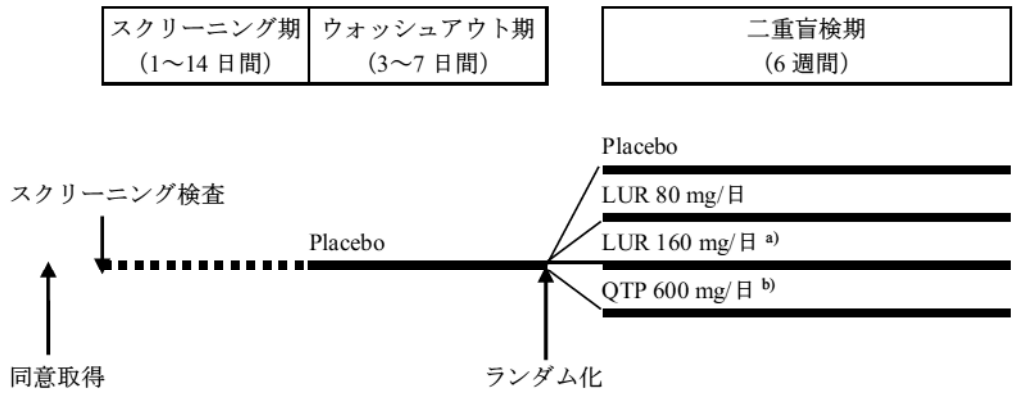
副次目的：

- ルラシドン 80 又は 160 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 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 80 又は 160 mg/日を投与したときの Day 4 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。
- ルラシドン 80 又は 160 mg/日を 6 週間投与したときのうつ症状の改善に伴う有効性を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。
- ルラシドン 80 又は 160 mg/日を 6 週間投与したときの有効性を統合失調症の認知障害の治療についてクエチアピン XR と比較して評価する。
- クエチアピン XR 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。
- ルラシドン 80 又は 160 mg/日の安全性及び忍容性について有害事象、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を用いて評価する。
- ルラシドン 80 又は 160 mg/日の投与開始時の安全性及び忍容性について確認する。

**試験デザイン**

多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較

図 2.7.6. 37-1　治験のフローチャート




a) Day 1～2 に 120 mg/日を投与し、Day 3 以降は 160 mg/日に増量した。
b) Day 1～2 に 300 mg/日を投与し、Day 3 以降は 600 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 80、160 mg/日、クエチアピン XR 600 mg/日又はプラセボを 6 週間投与した。ルラシドン 160 mg/日群では Day 1～2 に 120 mg/日を投与し、Day 3 以降は 160 mg/日に増量し、クエチアピン XR 600 mg/日群では Day 1～2 に 300 mg/日を投与し、Day 3 以降は 600 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-TR 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（DSM-IV-TR を参照とする）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］と診断された者。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低下を認めた者、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（数年）の者など］。

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 尺度（妄想、概念の統合障害、幻覚、不自然な思考内容）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（少なくとも 1 種類のバリア法と併用する）
  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、同意が得られた者
11) ランダム化前 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患者。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こととした。長期にわたって住居がない者は参加できないこととした。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した。
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た者
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協力者が判断した者
14) 治験期間中に血糖降下薬又は降圧薬の投与が必要な者は、ランダム化前 30 日間以上、投与量が安定していた者。甲状腺ホルモン補充療法の投与が必要な者は、ランダム化前 3 ヵ月以上、投与量が安定していた者

**【除外基準】**

1) 治験の参加により患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、うっ血性心不全（コントロール不良）、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、患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かった。患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、治験のランダム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した。
3) 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や他の状況がある者
4) 同意取得前 5 年未満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。下垂体腫瘍は期間によらず除外した。
5) 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、認知症、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。熱性発作、薬物性痙攣、アルコール離脱性痙攣の既往がある患者は除外しなかった。
6) 悪性症候群の既往がある者
7) 重度の遅発性ジスキネジー、重度のジストニア又は他の重度の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定した。
8) 自殺、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
9) 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かった。
10) 黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者
11) 1 型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病の患者。2 型糖尿病の患者は以下の基準に合致する場合除外しなかった。なお、スクリーニング検査時に新たに 2 型糖尿病であると診断された者は除外した。
    - スクリーニング検査時の血糖が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満
    - HbA1c が 7.0%以下
    - 経口糖尿病治療薬を投与されている者は、投与量がスクリーニング検査前少なくとも 4 週間安定していることとした。当該薬剤は治験期間中臨床的に必要である場合、

用量調整又は投与中止できることとした。

- 糖尿病あるいは関連する合併症により、過去 12 ヵ月以内に入院する必要がなかった者

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が認められる者。スクリーニング検査時に食後の血糖が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）超の者は空腹時に再検査した。空腹時血糖が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上の者は除外し、100～125 mg/dL（5.6～6.9 mmol/L）の者はメディカルモニターの承認に基づき組み入れ可能とした。HbA1c が 7.0%超の者は除外した。
13) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 超の患者又は下垂体腺腫の既往がある者
14) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図異常がある又は既往がある者（臨床的に重要の判断はメディカルモニターが助言できることとした。）
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 剤以上の薬剤（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) クエチアピンに過敏症の既往がある者
19) スクリーニング検査前 30 日以内にクエチアピンを使用した者又はクエチアピンによる治療の効果が不十分あるいはクエチアピンによる治療に不耐容であった者
20) 神経遮断治療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、少なくとも 6 週間、適切な用量で投与したときに反応しない）者
21) 抗精神病薬のデポ剤を投与した者。ただし、ランダム化前にに少なくともデポ剤の 1 クール経過した者は除外しなかった。
22) 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／又はランダム化前 4 ヵ月以内にクロザピンが投与された者
23) ランダム化前 1 週間以内に気分安定剤、抗うつ剤が投与された者。ランダム化前 1 ヵ月以内に塩酸フルオキセチンが投与された者。ランダム化前 3 週間以内に MAO 阻害剤が投与された者。
24) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は賦活剤の投与が必要な者。QTc 延長作用がある薬剤の投与が必要な者。
25) ランダム化前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者
26) 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
27) ルラシドンの他の治験に参加した者
28) 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 回までは受けてよいこととした。)
29) 同意取得前 90 日以内に他の治験薬や治験機器の治験に参加した者。同意取得前 12

ヵ月以内に他の治験薬や治験機器の治験 3 試験以上に参加した者。市販薬や市販機器を使用する治験も含めた。

30) 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］**

Week 6 の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 80 及び 160 mg/日群でそれぞれ 8（標準偏差 19、エフェクトサイズ 0.42）及び 10（標準偏差 19、エフェクトサイズ 0.53）と仮定し、ルラシドン 80、160 mg/日及びプラセボ群の各群 120 名と仮定した場合、82%の検出力（すべて有意な比較）又は 98%の検出力（少なくとも一つ有意な比較）で、主要仮説（Bonferroni-based tree gatekeeper Family F1）が検証され、ルラシドン投与群の少なくとも 1 群とプラセボ群の差がないという帰無仮説が棄却された。

これらの検出力は、ルラシドンの第 2 相臨床試験［海外 P2a 試験（P2-G006）及び海外 P2 試験（P2-G196）］を用いた Monte Carlo computer simulation の結果に基づいた。Family-wise の第 1 種の過誤確率は 5%であった。

Week 6 の cognitive composite score の改善について予測されるエフェクトサイズ 0.4 を検出するために 91%の検出力（少なくとも一つの有意な比較）で、ルラシドン 80、160 mg/日及びクエチアピン XR 600 mg/日群の各群 120 名と仮定した場合、ルラシドン投与群の少なくとも 1 群とクエチアピン XR 600 mg/日群の差がないという帰無仮説が棄却された。

**治験薬**

ルラシドンカプセル：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する錠剤を入れたカプセル

ルラシドンプラセボカプセル：ルラシドンカプセルと識別不能なカプセル

クエチアピン XR カプセル：1 錠中にクエチアピン 300 mg を含有する錠剤を入れたカプセル

クエチアピン XR プラセボカプセル：クエチアピン XR カプセルと識別不能なカプセル

**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 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 160 mg/日群：ルラシドン 160 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与

ただし、Day 1～2 は 120 mg を 1 日 1 回経口投与

- クエチアピン XR 600 mg/日群：クエチアピン XR 600 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
  ただし、Day 1～2 は 300 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］**

本治験ではルラシドン 80 又は 160 mg/日を評価することとした。過去のプラセボ対照試験ではルラシドン 120 mg/日までを評価した。ルラシドン 160 mg/日投与については、120 mg/日投与時よりさらなるベネフィットの可能性及びリスクベネフィットの割合を評価し、ルラシドンの用量反応を更に評価するために選択した。ルラシドン 80 mg/日投与については、本用量の有効性及び安全性を更に確認し、用量反応の評価をより進めるために選択した。クエチアピン XR 600 mg/日については、有効用量範囲（400～800 mg/日）の中間用量であり、最高有効用量である 800 mg/日と有効性に差がないことから選択した。

**併用治療**

**(1) 併用禁止**

- CYP3A4 阻害剤及び賦活剤：治験期間（ウォッシュアウト期及び二重盲検期）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）：ランダム化前 1 週間までに中止する。
- MAO 阻害薬：ランダム化前 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。ランダム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）：ベンズトロピンが使用できない場合や、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。催眠薬は、1 回/晩を超える使用、2 剤以上の併用使用を禁止し、近接して使用しない（それぞれ 2 時間以内に投与しない）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 日までに安定している（± 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。
- CogState バッテリー：7 項目の認知機能を評価した。
- UPSA-B：2 項目の日常生活技能を 0～20 の 21 段階で評価した。
- NSA-16：16 項目の陰性症状を 1～6 の 6 段階で評価した。
- ESS：8 項目の日中の眠気を 0～3 の 4 段階で評価した。
- QWB-SA：4 項目の QOL を評価した。
- MSQ：治療満足度を 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、身長、BMI、胴囲、診察、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- 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。
- 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。
- 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。

- C-SSRS：自殺の危険性（自殺行為、自殺念慮）を評価した。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物（ID-14283）濃度

表 2.7.6. 37-1　調査、観察、検査項目及び時期

| Visit | Visit 1<br>スクリーニング期 | Visit 2<br>ウォッシュアウト | Visit 3[a)]<br>ベースライン | Visit 4<br>Day 4 | Visit 5<br>Week 1 | Visit 6<br>Week 2 | Visit 7<br>Week 3 | Visit 8<br>Week 4 | Visit 9<br>Week 5 | Visit 10[b)]<br>Week 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)]<br>（適宜） | 入院[c)]<br>（適宜） | 入院[c)]<br>（適宜） |
| 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 | | | | | | | | |
| ランダム化 | | | X | | | | | | | |
| 前治療／併用治療の確認 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験薬の割付け（IVRS）[e)] | X | | X | X | | X | X | X | X | |
| 治験薬の処方 | | X | X | | | X | X | X | X | X |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | |
| 精神医学的既往歴[f)]／精神状態 | X | | | | | | | | | X |
| MINI-Plus[g)] | X | | | | | | | | | |
| 診察、身長 | X | | | | | | | | | X[h)] |
| バイタルサイン[i)] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 体重、BMI | X | | X | | | | | | | X |
| 胴囲測定 | | | X | | | | | | | X |
| 12 誘導心電図検査[j)] | X | X | | | | | | | | X |

| Visit | Visit 1<br>スクリーニング期 | Visit 2<br>ウォッシュアウト | Visit 3[a)]<br>ベースライン | Visit 4<br>Day 4 | Visit 5<br>Week 1 | Visit 6<br>Week 2 | Visit 7<br>Week 3 | Visit 8<br>Week 4 | Visit 9<br>Week 5 | Visit 10[b)]<br>Week 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)]<br>（適宜） | 入院[c)]<br>（適宜） | 入院[c)]<br>（適宜） |
| Day[d)] | -20～-7 | -6～-1 | 0 | 4 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 |
| 12 誘導心電図検査（サブグループ）[j)] | X | | X[k)] | | | X | X | | | X |
| 血液学的、血液生化学及び尿検査 | X | X | | | | | | | | X |
| 血清中 TSH | X | | | | | | | | | |
| プロラクチン | X | X | | | | | | | | X |
| HbA1c | X | | | | | | | | | X |
| グルコース脂質パネル | X | | X[l)] | | | | | | | X[l)] |
| 肝炎検査 | X | | | | | | | | | |
| 血中インスリン、C-反応性蛋白 | | | X | | | | | | | X |
| RPR テスト | X | | | | | | | | | |
| 血清中 FSH[m)] | X | | | | | | | | | |
| 血清中 β-hCG[m)] | X | | | | | | | | | |
| 遺伝子解析用採血 | X | | | | | | | | | |
| 血中 LUR 濃度測定用採血[n)] | | | | X | X | X | | X | | X |
| 尿中薬物検査 | X | X | | | | | | | | X |
| 尿中 β-hCG[o)] | | | X | | | | | | | X |

| Visit | Visit 1<br>スクリーニング期 | Visit 2<br>ウォッシュアウト | Visit 3[a)]<br>ベースライン | Visit 4<br>Day 4 | Visit 5<br>Week 1 | Visit 6<br>Week 2 | Visit 7<br>Week 3 | Visit 8<br>Week 4 | Visit 9<br>Week 5 | Visit 10[b)]<br>Week 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)] | 入院[c)]<br>（適宜） | 入院[c)]<br>（適宜） | 入院[c)]<br>（適宜） |
| Day[d)] | -20～-7 | -6～-1 | 0 | 4 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 |
| 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[p)] | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| CGI-S | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| MADRS | | | X | | | | | | | X |
| CogState バッテリー | X | X | | | | | | | | X |
| UPSA-B | | | X | | | | | | | X |
| NSA-16 | | | X | | | | | | | X |
| ESS | | | X | | | | X | | | X |
| QWB-SA[q)] | | | X | | | | | | | X |
| MSQ | X[r)] | | | | | | | | | X |
| C-SSRS | | X | X | | | X | X | X | X | X |

a) Visit 3（Day 0）はプラセボウォッシュアウト日で、すべての被験者はプラセボのみ投与された。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投与を受けた。継続試験は Week 6 終了時（Visit 10）から開始した。

c) 以下のすべての基準を満たした患者は、6 週間の試験期間中に 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。
   2) 臨床的に意義のある改善（CGI-S スコアが 3 以下など）が認められた。
   3) 自己又は他者に急迫の危険がないと判断された。
   4) 外来患者として被験者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。
   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。
   退院は Day 21 のすべての評価終了後に許可された。
d) Visit 4 はランダム化後 4 日目とした。Visit 5、6、7、8、9 及び 10 は、ランダム化（Visit 3）後 1 週間ごと（±2 日）とした。
e) すべての薬剤は、1 日 1 回、夕食中に又は夕食後 30 分以内に水と共に経口投与した。
f) 精神医学的既往歴には罹病期間、治療効果（クエチアピン XR の前治療など）及び他の同様の項目に関連する項目が含まれた。Visit 10 に確認した。
g) MINI-Plus は精神科医又は有資格の精神分析医又は本治験の対象疾患に対して最低 2 年間の経験をもつ精神保健分野の修士である者によって行われた。
h) 診察のみ（身長は測定しない）。
i) バイタルサインの測定は血圧及び心拍数の起立時の変化を含めた。
j) 12 誘導心電図サブグループのすべての被験者でベースライン時に 3 回実施した。すべての被験者で規定の評価時期に 12 誘導心電図検査を 1 回実施し、心臓関連事象発現時に追加の 12 誘導心電図検査を実施した。12 誘導心電図検査はすべて安静時及び夕方の投与後約 12～16 時間に実施した。夕方の投与時刻は eCRF に記録された。
k) 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。
l) 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、被験者は食事を摂取した。
m) 選択基準に規定された閉経確認のため、適宜、血清 FSH を測定した。血清 $\beta$-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。
n) ルラシドン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 10～18 時間に 1 回
   Visit 5（Week 1）：治験薬投与前、投与後 1～3 時間の合計 2 回
   Visit 6（Week 2）：治験薬投与後 8～12 時間に 1 回
   Visit 8（Week 4）：治験薬投与後 17～20 時間に 1 回
   Visit 10（Week 6）：治験薬投与後 13～16 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。
o) 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。
p) SCI-PANSS の使用は治験担当医師の判断により可能とした。
q) QWB-SA は実施医療機関の面接担当者によって実施された。面接担当者は、評価できる資格を取得し、被験者の回答を記録した。本治験では被験者が QWB-SA を自己評価しないこととした。
r) 抗精神病薬を投与されている被験者又はスクリーニング検査前 30 日以内に投与された患者はスクリーニング検査のみで終了することとした。

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、UPSA-B：University of California San Diego (UCSD) Performance-Based Skills Assessment, Brief Version、
NSA-16：Negative Symptom Assessment Scale、ESS：Epworth Sleepiness Scale、QWB-SA：Quality of Well-being Scale – Self Administered Version
MSQ：Medication Satisfaction Questionnaire、C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale

**評価項目**

**(1) 有効性**

1) 主要評価項目

- Week 6 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

- 各評価時期の PANSS、CGI-S、MADRS、CogState バッテリー、UPSA-B、NSA-16、ESS、QWB-SA、MSQ のベースラインからのスコア変化量

**(2) 安全性**

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、体重、身長、BMI、胴囲、診察所見、12 誘導心電図
- BAS
- AIMS
- SAS
- C-SSRS

**解析方法**

**(1) 解析対象集団**

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、PANSS 又は CGI-S のいずれかのベースライン評価と、ベースライン時以降の有効性評価時点が 1 時点以上ある被験者集団。主要な有効性解析対象集団とした。

Per Protocol（PP）：ITT 集団から治験実施計画書からの逸脱を認めた被験者を除いた被験者集団。

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) 有効性評価項目**

1) 主要評価項目

Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を、非構築化共分散行列の仮説に基づき、mixed model for repeated measurements（MMRM）モデルを用いて評価した。モデルには、実施医療機関、評価時期（分類変数としてモデル化したベースライン以降のすべての Visit を含む）、ベースラインの PANSS 合計スコア、投与群、投与群と評価時期の交互作用を因子として含めた。分母自由度を Kenward-Rogers 法を用いて推定した。投与群及び投与群と評価時期の交互作用を考慮して、各評価時期の投与群間を比較した。主要解析は ITT 集団に基づいて行い、PP 集団での解析も行った。一対比較には各ルラシドン群 vs プラセボ群及びクエチアピン XR 群 vs

プラセボ群を含む。

補助的な解析として、各 Visit 及び投与終了時（LOCF）でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を、PANSS 合計スコアのベースライン値、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA を用いて解析した。

2) 副次的評価項目

PANSS 合計スコアと同様の MMRM モデルを用いて Week 6 のベースラインからの CGI-S 及び PANSS サブスケール別スコアの変化量を解析した。補助的な解析として、ベースラインから各 Visit 及び投与終了時（LOCF）の CGI-S 及び PANSS サブスケール別スコアの変化量について ANCOVA を用いて解析した。

ベースラインから Day 4 の PANSS 合計スコア変化量を、Week 6 から推定される同様の反復測定モデルから評価した。

**(3) 安全性評価項目**

- 有害事象及び副作用：MedDRA Version 11.1 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は治験薬投与開始日から二重盲検期の投与終了／中止 7 日後までに発現した有害事象、又は継続試験に移行する被験者では継続試験のルラシドン初回投与までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：プロラクチン、血糖、脂質代謝（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）は、投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量を nonparametric rank ANCOVA により解析した。ベースラインから投与終了時（LOCF）で、値が基準下限未満、基準範囲内、基準上限超別の被験者割合のシフト変化を投与群ごとに示した。プロラクチンは性別でも評価した。
- 臨床検査値及びバイタルサイン：著しい異常値が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
- 12 誘導心電図：各パラメータ異常、QTc 延長の発現した被験者数を投与群ごとに集計し、あわせて 12 誘導心電図サブグループでも集計した。
- AIMS、BAS、SAS：ベースラインからの変化量をベースライン値、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

**(4) 有意水準及び多重性の調整**

PANSS 合計スコアの解析では、Week 6 のルラシドンの各投与群とプラセボ群、及びクエチアピン XR 群とプラセボ群との比較に用いた p 値は、Hommel-basedtree-gatekeeping 法を用いて多重性を調整した。また、Week 6 の CGI-S の解析でも、Hommel 法により多重性を調整した。その他の解析では多重性の調整はしなかった。

**実施国及び実施医療機関**

コロンビア、インド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国の合計 63 医療機関

**試験期間**

2008 年 10 月～2010 年 6 月