## 37.2 治験対象被験者

### 37.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 37-2 に示した。合計 668 名から同意取得し、うち 488 名がルラシドン 80 mg/日群（125 名）、ルラシドン 160 mg/日群（121 名）、クエチアピン XR 600 mg/日群（120 名）及びプラセボ群（122 名）のいずれかに割り付けられた。クエチアピン XR 600 mg/日群 1 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 353 名（72%）であり、二重盲検期を完了した被験者の割合は、クエチアピン XR 600 mg/日群（81%）が最も高く、次いでルラシドン 160 mg/日群（77%）、ルラシドン 80 mg/日群（71%）、プラセボ群（61%）の順であった。

**表 2.7.6. 37-2　被験者の内訳**

| | | LUR 80 mg | LUR 160 mg | QTP 600 mg | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | | 125 | 121 | 120 | 122 |
| 治験薬投与 | | 125 | 121 | 119 | 121 |
| 完了 | | 89 (71) | 93 (77) | 97 (81) | 74 (61) |
| 中止 | | 36 (29) | 28 (23) | 23 (19) | 48 (39) |
| 中止理由 | 有効性の欠如 | 16 (13) | 12 (10) | 6 (5) | 28 (23) |
| | 症状悪化（有害事象）[c) d)] | 1 (< 1) | 4 (3) | 1 (< 1) | 6 (5) |
| | 有害事象と関連なし | 15 (12) | 8 (7) | 5 (4) | 22 (18) |
| | 有害事象 [e)] | 5 (4) | 4 (3) | 4 (3) | 5 (4) |
| | 症状悪化（有害事象）[c) d)] | 0 | 0 | 1 (< 1) | 2 (2) |
| | 症状悪化以外の有害事象 | 5 (4) | 4 (3) | 3 (3) | 3 (2) |
| | 追跡不能 | 1 (< 1) | 1 (< 1) | 0 | 0 |
| | 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (< 1) | 0 | 0 | 0 |
| | 同意撤回 | 12 (10) | 9 (7) | 13 (11) | 14 (11) |
| | 管理上の理由 | 1 (< 1) | 2 (2) | 0 | 1 (< 1) |
| 有効性の欠如又は症状悪化 [f)] | | 16 (13) | 12 (10) | 7 (6) | 30 (25) |
| 継続試験へ移行 [a)] | | 72 (81) | 79 (85) | 85 (88) | 56 (76) |

被験者数（%）

a) スクリーニング検査脱落及びランダム化の被験者の割合の分母：スクリーニング検査を受けた被験者数継続試験に移行した被験者の割合の分母：6 週間の二重盲検期を終了した被験者数、他の被験者の割合の分母：ランダム化された被験者

b) 複数回スクリーニング検査を受けた被験者については 1 回として集計した。

c) 実施医療機関は、中止理由について、症状悪化に関連する有害事象は有効性の欠如として記録するように指示されたが、一部の被験者は有害事象として記録された。

d) 症状悪化に関連した有害事象は、データベース盲検解除前に有害事象（基本語）のメディカルレビューにより決定した。

e) 被験者番号[redacted]（ルラシドン 80 mg/日群）及び被験者番号[redacted]（クエチアピン XR 600 mg/日群）の中止理由は、有害事象であったが、治療中に発現した有害事象ではなく、有害事象として集計はされていない。

f) 有効性の欠如又は症状悪化の被験者数は、eCRF の中止理由に、有効性の欠如又は症状悪化に関連する有害事象（基本語）として記録されている被験者数である。
添付資料 5.3.5.1.06 Table 11、26 引用

### 37.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 37-3 に示した。無作為化された 488 名のうち 486 名が治験薬を投与された。486 名のうち 4 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 482 名となった。その内訳はルラシドン 80 mg/日群 125 名、ルラシドン 160 mg/日群 121 名、クエチアピン XR 600 mg/日群 116 名、プラセボ群 120 名であった。治験実施計画書からの逸脱を認めた合計 76 名を除く 406 名（ルラシドン 80 mg/日群 103 名、ルラシドン 160 mg/日群 105 名、クエチアピン XR 600 mg/日群 102 名、プラセボ群 96 名）が PP 解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団は 486 名であり、その内訳は、ルラシドン 80 mg/日群 125 名、ルラシドン 160 mg/日群 121 名、クエチアピン XR 600 mg/日群 119 名、プラセボ群 121 名であった。

**表 2.7.6. 37-3　解析対象集団の内訳**

| | LUR 80 mg<br>N=125 | LUR 160 mg<br>N=121 | QTP 600 mg<br>N=120 | Placebo<br>N=122 |
|---|---|---|---|---|
| ITT | 125 (100) | 121 (100) | 116 (97) | 120 (98) |
| PP | 103 (82) | 105 (87) | 102 (85) | 96 (79) |
| 安全性解析対象集団 | 125 (100) | 121 (100) | 119 (> 99) | 121 (> 99) |

被験者数（%）
被験者の割合の分母：ランダム化された被験者数
添付資料 5.3.5.1.06 Table 13 引用

### 37.2.3 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. 37-4 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. 37-5 に示した。

表 2.7.6. 37-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR 80 mg N=125 | LUR 160 mg N=121 | QTP 600 mg N=119 | Placebo N=121 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 96 (77) | 82 (68) | 77 (65) | 77 (64) |
| | 女 | 29 (23) | 39 (32) | 42 (35) | 44 (36) |
| 年齢（歳） | ≥ 55 | 8 (6) | 11 (9) | 7 (6) | 7 (6) |
| | ≥ 65 | 0 | 0 | 0 | 1 (< 1) |
| | n | 125 | 121 | 119 | 121 |
| | Mean | 36.2 | 37.9 | 37.4 | 37.4 |
| | SD | 10.9 | 11.3 | 10.4 | 10.8 |
| | Min | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | Median | 35.0 | 37.0 | 37.0 | 35.0 |
| | Max | 61 | 63 | 58 | 65 |
| 体重（kg） | n | 125 | 121 | 119 | 121 |
| | Mean | 76.08 | 74.44 | 72.14 | 75.85 |
| | SD | 17.31 | 17.17 | 17.00 | 16.31 |
| | Min | 44.0 | 39.0 | 41.6 | 42.0 |
| | Median | 74.30 | 74.10 | 70.00 | 74.30 |
| | Max | 113.8 | 136.1 | 125.6 | 118.0 |
| BMI（$kg/m^2$） | n | 125 | 121 | 119 | 121 |
| | Mean | 25.69 | 25.64 | 25.47 | 26.11 |
| | SD | 4.95 | 4.84 | 5.17 | 4.83 |
| | Min | 18.6 | 18.5 | 18.7 | 18.9 |
| | Median | 24.90 | 24.60 | 24.40 | 24.90 |
| | Max | 39.3 | 38.8 | 40.7 | 39.9 |
| 人種 | American Indian 又は Native Alaskan | 0 | 0 | 0 | 1 (< 1) |
| | Asian | 24 (19) | 25 (21) | 26 (22) | 24 (20) |
| | Black 又は African American | 22 (18) | 29 (24) | 19 (16) | 25 (21) |
| | Native Hawaiian 又は Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | White | 75 (60) | 63 (52) | 69 (58) | 68 (56) |
| | その他 | 4 (3) | 4 (3) | 5 (4) | 3 (2) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.06 Table 14、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6. 37-5　他の基準値の特性（ITT）

| | | LUR 80 mg N=125 | LUR 160 mg N=121 | QTP 600 mg N=116 | Placebo N=120 |
|---|---|---|---|---|---|
| 病型（DSM-IV） | 妄想型 | 116 (93) | 108 (89) | 110 (95) | 111 (93) |
| | 解体型 | 2 (2) | 0 | 1 (< 1) | 0 |
| | 緊張型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 鑑別不能型 | 7 (6) | 13 (11) | 5 (4) | 9 (8) |
| | 残遺型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 初発年齢（歳） | Mean | 24.6 | 25.7 | 24.4 | 25.5 |
| | SD | 8.3 | 7.8 | 8.3 | 8.6 |
| | Min | 0[a)] | 13 | 6 | 3 |
| | Median | 23.0 | 25.0 | 22.0 | 23.0 |
| | Max | 47 | 53 | 48 | 53 |
| PANSS 合計スコア（ベースライン） | n | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Mean | 97.7 | 97.5 | 97.7 | 96.6 |
| | SD | 9.7 | 11.8 | 10.2 | 10.2 |
| | Min | 81 | 81 | 80 | 81 |
| | Median | 96.0 | 95.0 | 96.0 | 95.0 |
| | Max | 125 | 134 | 128 | 128 |
| 発症からランダム化までの期間（年） | Mean | 11.1 | 11.8 | 12.5 | 11.3 |
| | SD | 9.2 | 8.8 | 10.4 | 9.3 |
| | Minimum | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | Median | 10.0 | 10.0 | 9.0 | 8.0 |
| | Maximum | 42 | 38 | 40 | 40 |
| 現エピソード発症からランダム化までの期間（日） | Mean | 31.3 | 31.7 | 31.0 | 32.8 |
| | SD | 12.9 | 12.7 | 12.9 | 14.2 |
| | Minimum | 11 | 10 | 10 | 8 |
| | Median | 29.0 | 29.0 | 29.0 | 29.5 |
| | Maximum | 71 | 72 | 62 | 73 |

被験者数（%）

a) 初発年齢のデータのみ 1 年ごとの情報とした。被験者番号[redacted]の初発年は 19[redacted]年であり、当該被験者の誕生日が 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日であるため、初発年齢は 0 歳として記録された。

添付資料 5.3.5.1.06 Table 15、Table 14.1.3.5 引用

## 37.3 有効性

### 37.3.1 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. 37-6 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 80 mg/日群、160 mg/日群のそれぞれでプラセボ群と比較した結果、プラセボ群との差はルラシドン 80 mg/日群が−11.9、ルラシドン 160 mg/日群が−16.2 であり、いずれも統計学的に有意であった（Hommel-based tree-gatekeeping 法による調整 p 値:いずれも p<0.001）。ANCOVA 解析［投与終了時（LOCF）］でも同様の結果であった。クエチアピン XR 600 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−17.5、p<0.001）。

**表 2.7.6. 37-6 PANSS 合計スコア（MMRM モデル解析）（ITT）**

| | | LUR 80 mg N=125 | LUR 160 mg N=121 | QTP 600 mg N=116 | Placebo N=120 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Mean | 97.7 | 97.5 | 97.7 | 96.6 |
| | SD | 9.7 | 11.8 | 10.2 | 10.2 |
| 変化量（Week 6） | n | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Estimate | -22.2 | -26.5 | -27.8 | -10.3 |
| | SE | 1.8 | 1.8 | 1.8 | 1.8 |
| | 95%CI | -25.7, -18.7 | -30.0, -23.0 | -31.3, -24.2 | -13.9, -6.7 |
| 変化量の差（Week 6） | Estimate | -11.9 | -16.2 | -17.5 | ― |
| vs Placebo | SE | 2.6 | 2.5 | 2.6 | ― |
| | 95%CI | -16.9, -6.9 | -21.2, -11.2 | -22.5, -12.4 | ― |
| | p 値 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | ― |
| | 調整 p 値 | < 0.001 | < 0.001 | ― | ― |

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 5.3.5.1.06 Table 18、19 引用

### 37.3.2 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. 37-7 に示した。Week 6 のベースラインからの PANSS 陽性症状スコアの変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 80 mg/日群、ルラシドン 160 mg/日群でそれぞれ−3.8 及び−5.4 であり、統計学的有意差がみられた（いずれも p 値 : p< 0.001）。PANSS 陰性症状スコアの変化量のプラセボ群との差もそれぞれ−2.8 及び−3.3 であり、統計学的有意差がみられた（いずれも p 値 : p< 0.001）。PANSS 総合精神病理スコアの変化量のプラセボ群との差もそれぞれ−5.0 及び−7.2 であり、統計学的有意差がみられた（いずれも p 値 : p< 0.001）。ANCOVA 解析［投与終了時（LOCF）］のでも同様の結果であった。クエチアピン XR 600 mg/日群も陽性症状スコア、陰性症状スコア、総合精神病理スコアはプラセボ群より有意に低下した（プラセボとの差はそれぞれ−5.8、−3.2、−7.9、いずれも p<0.001）。

## 表 2.7.6. 37-7　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 80 mg | LUR 160 mg | QTP 600 mg | Placebo | LUR 80 mg | LUR 160 mg | QTP 600 mg | Placebo | LUR 80 mg | LUR 160 mg | QTP 600 mg | Placebo |
| | | N=125 | N=121 | N=116 | N=120 | N=125 | N=121 | N=116 | N=120 | N=125 | N=121 | N=116 | N=120 |
| ベースライン | n | 125 | 121 | 116 | 120 | 125 | 121 | 116 | 120 | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Mean | 26.1 | 25.8 | 26.1 | 25.2 | 24.2 | 24.2 | 24.0 | 24.3 | 47.4 | 47.6 | 47.7 | 47.1 |
| | SD | 3.7 | 3.7 | 3.5 | 3.6 | 3.8 | 4.6 | 3.6 | 4.2 | 5.8 | 7.0 | 6.6 | 6.7 |
| 変化量 (Week 6) | n | 125 | 121 | 116 | 120 | 125 | 121 | 116 | 120 | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Estimate | -7.7 | -9.2 | -9.7 | -3.9 | -5.1 | -5.5 | -5.4 | -2.2 | -10.0 | -12.3 | -12.9 | -5.0 |
| | SE | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.9 |
| | 95%CI | -8.8, -6.5 | -10.4, -8.1 | -10.8, -8.5 | -5.1, -2.6 | -5.9, -4.2 | -6.4, -4.7 | -6.3, -4.5 | -3.1, -1.3 | -11.7, -8.4 | -13.9, -10.6 | -14.6, -11.3 | -6.8, -3.3 |
| 変化量(Week 6)の差 | Estimate | -3.8 | -5.4 | -5.8 | － | -2.8 | -3.3 | -3.2 | － | -5.0 | -7.2 | -7.9 | － |
| vs Placebo | SE | 0.9 | 0.9 | 0.9 | － | 0.6 | 0.6 | 0.6 | － | 1.2 | 1.2 | 1.2 | － |
| | 95%CI | -5.5, -2.1 | -7.1, -3.7 | -7.5, -4.1 | － | -4.1, -1.6 | -4.5, -2.0 | -4.4, -1.9 | － | -7.4, -2.6 | -9.6, -4.8 | -10.3, -5.5 | － |
| | p 値 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | － | <0.001 | <0.001 | <0.001 | － | <0.001 | <0.001 | <0.001 | － |
| | 調整 p 値 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | － | － | － |

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。多重性は調整しなかった。
添付資料 5.3.5.1.06 Table 14.2.1.5～Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.15～Table 14.2.1.17 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 2.7.6.37-8 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/日群が−0.6、ルラシドン 160 mg/日群が−0.8 であり、いずれも統計学的有意差がみられた（Hommel-based tree-gatekeeping 法による調整 p 値：いずれも p<0.001）。ANCOVA 解析［投与終了時（LOCF）］でも同様の結果であった。

クエチアピン XR 600 mg/日群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−0.8、p<0.001）。

**表 2.7.6. 37-8　CGI-S スコア（MMRM モデル解析）（ITT）**

| | | LUR 80 mg N=125 | LUR 160 mg N=121 | QTP 600 mg N=116 | Placebo N=120 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Mean | 5.0 | 5.0 | 4.9 | 4.9 |
| | SD | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.5 |
| 変化量（Week 6） | n | 125 | 121 | 116 | 120 |
| | Estimate | -1.5 | -1.7 | -1.7 | -0.9 |
| | SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| | 95%CI | -1.7, -1.3 | -1.9, -1.5 | -1.9, -1.5 | -1.1, -0.7 |
| 変化量の差（Week 6） | Estimate | -0.6 | -0.8 | -0.8 | − |
| vs Placebo | SE | 0.1 | 0.1 | 0.1 | − |
| | 95%CI | -0.8, -0.3 | -1.1, -0.6 | -1.1, -0.5 | − |
| | p 値 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | − |
| | 調整 p 値 | < 0.001 | < 0.001 | − | − |

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 5.3.5.1.06 Table 22、23 引用

## 37.4 安全性

### 37.4.1 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

ランダム化され、治験薬を投与された 486 名のすべてを安全性の解析対象とした。

有害事象発現状況を表 2.7.6. 35-9 に示した。有害事象はルラシドン 80 mg/日群では 57.6%（72/125 名）に、ルラシドン 160 mg/日群では 62.8%（76/121 名）に、クエチアピン XR 600 mg/日群では 59.7%（71/119 名）に、プラセボ群では 62.0%（75/121 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 80 mg/日群の 0.8%（1 名）、ルラシドン 160 mg/日群の 3.3%（4 名）、クエチアピン XR 600 mg/日群の 2.5%（3 名）、プラセボ群の 3.3%（4 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 80 mg/日群の 4.0%（5 名）、ルラシドン 160 mg/日群の 6.6%（8 名）、クエチアピン XR 600 mg/日群の 3.4%（4 名）、プラセボ群の 9.9%（12 名）であった。

表 2.7.6. 37-9　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

| | LUR 80 mg N=125 | LUR 160 mg N=121 | QTP 600 mg N=119 | Placebo N=121 |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 72 (57.6) | 76 (62.8) | 71 (59.7) | 75 (62.0) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 3 (2.5) | 4 (3.3) |
| 中止に至った有害事象 | 5 (4.0) | 8 (6.6) | 4 (3.4) | 12 (9.9) |
| 副作用 | 51 (40.8) | 60 (49.6) | 57 (47.9) | 36 (29.8) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.06 Table 27 及び Table 34 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 37-10 及び表 2.7.6. 37-11 に示した。発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン 80 mg/日群では不眠症（11.2%）、頭痛（9.6%）、アカシジア及び悪心（各 8.0%）、不安（7.2%）、ルラシドン 160 mg/日群では頭痛（9.9%）、アカシジア及び嘔吐（各 7.4%）、悪心、パーキソニズム、傾眠及び不眠症（各 6.6%）、クエチアピン XR 600 mg/日群では浮動性めまい及び傾眠（各 13.4%）、頭痛（10.9%）、口内乾燥（7.6%）、便秘及び体重増加（各 6.7%）、プラセボ群では頭痛（10.7%）、不眠症（9.1%）、不安及び激越（各 8.3%）であった。アカシジアとパーキンソニズムの発現割合とルラシドンの投与量の関連性は認められなかった。

表 2.7.6. 37-10 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 貧血 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| リンパ節症 | 0 | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 心臓障害 | 2 | 1.6 | 0 | | 5 | 4.2 | 1 | 0.8 |
| 徐脈 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 脚ブロック | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 左室機能不全 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 頻脈 | 2 | 1.6 | 0 | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 |
| 耳および迷路障害 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 3 | 2.5 |
| 難聴 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 耳不快感 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 耳痛 | 0 | | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 |
| 耳鳴 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 回転性めまい | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 眼障害 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 |
| 眼乾燥 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 眼球回旋 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼部腫脹 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 涙器障害 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼球回転発作 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 羞明 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 霧視 | 0 | | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | 0 | |
| 胃腸障害 | 26 | 20.8 | 30 | 24.8 | 26 | 21.8 | 24 | 19.8 |
| 腹部不快感 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 腹部膨満 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 閉塞を伴う腹部ヘルニア | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 0 | | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 上腹部痛 | 0 | | 3 | 2.5 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 肛門そう痒症 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| アフタ性口内炎 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 便秘 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | 8 | 6.7 | 3 | 2.5 |
| 下痢 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 口内乾燥 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 9 | 7.6 | 1 | 0.8 |
| 消化不良 | 3 | 2.4 | 7 | 5.8 | 3 | 2.5 | 4 | 3.3 |
| 嚥下障害 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |

表 2.7.6. 37-10 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| おくび | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 鼓腸 | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | |
| 胃炎 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 胃腸音異常 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 歯肉痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 舌痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 胃酸過多 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 10 | 8.0 | 8 | 6.6 | 4 | 3.4 | 4 | 3.3 |
| 歯周炎 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 流涎過多 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 0 | | 0 | |
| 胃不快感 | 4 | 3.2 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 | 6 | 5.0 |
| 口内炎 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 舌障害 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 歯痛 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 4 | 3.3 |
| 嘔吐 | 8 | 6.4 | 9 | 7.4 | 6 | 5.0 | 6 | 5.0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 4 | 3.2 | 7 | 5.8 | 6 | 5.0 | 8 | 6.6 |
| 無力症 | 0 | | 3 | 2.5 | 5 | 4.2 | 1 | 0.8 |
| 胸部不快感 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 悪寒 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 不快感 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 疲労 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 |
| 歩行障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 高熱 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 易刺激性 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 疼痛 | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 |
| 発熱 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 |
| 感染症および寄生虫症 | 19 | 15.2 | 11 | 9.1 | 13 | 10.9 | 8 | 6.6 |
| 気管支炎 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| カンジダ症 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蜂巣炎 | 2 | 1.6 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳感染 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 真菌感染 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 陰部ヘルペス | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウイルス性肝炎 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |

表 2.7.6. 37-10　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| 帯状疱疹 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| インフルエンザ | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | | 4 | 3.3 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 |
| 爪真菌症 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 咽頭炎 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 歯髄炎 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 急性腎盂腎炎 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気道感染 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 鼻炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 |
| 副鼻腔炎 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 股部白癬 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 足部白癬 | 4 | 3.2 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯膿瘍 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯感染 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 上気道感染 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 6 | 5.0 | 1 | 0.8 |
| 尿路感染 | 4 | 3.2 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 | 3.2 | 6 | 5.0 | 3 | 2.5 | 4 | 3.3 |
| 偶発的曝露 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 節足動物咬傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 挫傷 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 擦過傷 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 転倒・転落 | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | |
| 手骨折 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 頭部損傷 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 裂傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 口腔内損傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 筋挫傷 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 処置による疼痛 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 皮膚裂傷 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 軟部組織損傷 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 熱傷 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 創傷 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 臨床検査 | 5 | 4.0 | 3 | 2.5 | 14 | 11.8 | 4 | 3.3 |
| アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |

表 2.7.6. 37-10 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 血中インスリン増加 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 血圧上昇 | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | |
| 体温上昇 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 好酸球数増加 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| ヘモグロビン減少 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心拍数増加 | 0 | | 0 | | 3 | 2.5 | 0 | |
| サイロキシン減少 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 体重減少 | 2 | 1.6 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 体重増加 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 8 | 6.7 | 1 | 0.8 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | 3.2 | 2 | 1.7 | 7 | 5.9 | 5 | 4.1 |
| 食欲減退 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 |
| 高血糖 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 |
| 低血糖症 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 低カリウム血症 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 食欲亢進 | 1 | 0.8 | 0 | | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 | 10.4 | 8 | 6.6 | 16 | 13.4 | 10 | 8.3 |
| 関節痛 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 7 | 5.9 | 1 | 0.8 |
| 背部痛 | 4 | 3.2 | 0 | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 |
| 骨痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 側腹部痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 関節硬直 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節腫脹 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋固縮 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 筋痙縮 | 0 | | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 0 | |
| 筋緊張 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 筋骨格不快感 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 4 | 3.3 |
| 筋骨格硬直 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 0 | | 2 | 1.7 |

表 2.7.6. 37-10　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| 筋肉痛 | 3 | 2.4 | 0 | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 |
| 頚部痛 | 2 | 1.6 | 0 | | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 |
| 四肢痛 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 |
| 顎痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 斜頚 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 35 | 28.0 | 43 | 35.5 | 49 | 41.2 | 18 | 14.9 |
| アカシジア | 10 | 8.0 | 9 | 7.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 |
| 運動緩慢 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯車様固縮 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 浮動性めまい | 6 | 4.8 | 7 | 5.8 | 16 | 13.4 | 2 | 1.7 |
| 体位性めまい | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| よだれ | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 構語障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| ジスキネジー | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| ジストニー | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 本態性振戦 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 頭部不快感 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 頭痛 | 12 | 9.6 | 12 | 9.9 | 13 | 10.9 | 13 | 10.7 |
| 感覚鈍麻 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 運動低下 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 筋緊張低下 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 嗜眠 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 錯感覚 | 0 | | 0 | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 |
| パーキンソニズム | 7 | 5.6 | 8 | 6.6 | 4 | 3.4 | 0 | |
| 精神運動亢進 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 鎮静 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 5 | 4.2 | 0 | |
| 傾眠 | 5 | 4.0 | 8 | 6.6 | 16 | 13.4 | 1 | 0.8 |
| 会話障害 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 遅発性ジスキネジー | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 緊張性頭痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 振戦 | 4 | 3.2 | 4 | 3.3 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 精神障害 | 28 | 22.4 | 23 | 19.0 | 12 | 10.1 | 36 | 29.8 |
| 攻撃性 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 激越 | 4 | 3.2 | 6 | 5.0 | 3 | 2.5 | 10 | 8.3 |
| 怒り | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |

表 2.7.6. 37-10 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| 不安 | 9 | 7.2 | 4 | 3.3 | 1 | 0.8 | 10 | 8.3 |
| 歯ぎしり | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 錯乱状態 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| うつ病 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 初期不眠症 | 0 | | 0 | | 0 | | 3 | 2.5 |
| 不眠症 | 14 | 11.2 | 8 | 6.6 | 5 | 4.2 | 11 | 9.1 |
| 悪夢 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 妄想症 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 精神病性障害 | 0 | | 0 | | 3 | 2.5 | 7 | 5.8 |
| 落ち着きのなさ | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 統合失調症 | 1 | 0.8 | 5 | 4.1 | 0 | | 2 | 1.7 |
| 睡眠障害 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 自殺行為 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 自殺念慮 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 |
| 緊張 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 |
| 排尿困難 | 0 | | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 0 | |
| 遺尿 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 頻尿 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 排尿躊躇 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 尿失禁 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 |
| 無月経 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| バルトリン嚢腫 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 勃起不全 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 月経遅延 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 不規則月経 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 骨盤痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 陰嚢痛 | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | |
| 外陰膣そう痒症 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 | 4.8 | 5 | 4.1 | 10 | 8.4 | 9 | 7.4 |
| 咳嗽 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 3 | 2.5 | 3 | 2.5 |
| 呼吸困難 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 鼻出血 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| しゃっくり | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |

表 2.7.6. 37-10　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 72 | 57.6 | 76 | 62.8 | 71 | 59.7 | 75 | 62.0 |
| 鼻閉 | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 |
| 鼻乾燥 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 口腔咽頭痛 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 |
| 気道うっ血 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 鼻漏 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 咽喉絞扼感 | 0 | | 0 | | 0 | 1 | 0.8 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | 2.4 | 9 | 7.4 | 5 | 4.2 | 7 | 5.8 |
| ざ瘡 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 接触性皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 皮膚乾燥 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 斑状出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 紅斑 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多汗症 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 嵌入爪 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 内方発育毛 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 寝汗 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| そう痒症 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 0 | | 5 | 4.1 |
| 全身性そう痒症 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 発疹 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 2 | 1.7 |
| 皮膚剥脱 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 皮膚病変 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 蕁麻疹 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 社会環境 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 身体的暴行 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血管障害 | 1 | 0.8 | 5 | 4.1 | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 |
| 高血圧 | 1 | 0.8 | 4 | 3.3 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 不安定高血圧 | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 起立性低血圧 | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 0 | |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.06 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6. 37-11 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 | LUR80 mg N=125 | | LUR160 mg N=121 | | QTP600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 51 | 40.8 | 60 | 49.6 | 57 | 47.9 | 36 | 29.8 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 貧血 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 心臓障害 | 2 | 1.6 | 0 | 0 | 5 | 4.2 | 0 | |
| 徐脈 | 0 | | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 左室機能不全 | 0 | | 0 | 0 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 頻脈 | 2 | 1.6 | 0 | 0 | 3 | 2.5 | 0 | |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 耳痛 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 回転性めまい | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 眼障害 | 2 | 1.6 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼球回旋 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼球回転発作 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 19 | 15.2 | 18 | 14.9 | 20 | 16.8 | 10 | 8.3 |
| 腹部不快感 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 腹部膨満 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 腹痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 上腹部痛 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 肛門そう痒症 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 便秘 | 3 | 2.4 | 1 | 0.8 | 5 | 4.2 | 1 | 0.8 |
| 下痢 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 口内乾燥 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 7 | 5.9 | 1 | 0.8 |
| 消化不良 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 |
| 嚥下障害 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| おくび | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 鼓腸 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 胃炎 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸音異常 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 歯肉痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 舌痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 悪心 | 8 | 6.4 | 7 | 5.8 | 4 | 3.4 | 1 | 0.8 |
| 流涎過多 | 2 | 1.6 | 3 | 2.5 | 0 | | 0 | |
| 胃不快感 | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 0 | | 3 | 2.5 |
| 舌障害 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 嘔吐 | 7 | 5.6 | 6 | 5.0 | 4 | 3.4 | 2 | 1.7 |

表 2.7.6. 37-11　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 | LUR80 mg N=125 | | LUR160 mg N=121 | | QTP600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 51 | 40.8 | 60 | 49.6 | 57 | 47.9 | 36 | 29.8 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 4 | 3.4 | 2 | 1.7 |
| 無力症 | 0 | | 1 | 0.8 | 4 | 3.4 | 0 | |
| 易刺激性 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 疼痛 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 股部白癬 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 転倒・転落 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 裂傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 臨床検査 | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 14 | 11.8 | 1 | 0.8 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 血中インスリン増加 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 血圧上昇 | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | |
| 心拍数増加 | 0 | | 0 | | 3 | 2.5 | 0 | |
| サイロキシン減少 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 体重減少 | 2 | 1.6 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体重増加 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 8 | 6.7 | 1 | 0.8 |
| 代謝および栄養障害 | 2 | 1.6 | 0 | | 5 | 4.2 | 3 | 2.5 |
| 食欲減退 | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 |
| 食欲亢進 | 1 | 0.8 | 0 | | 3 | 2.5 | 1 | 0.8 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 | 6.4 | 4 | 3.3 | 4 | 3.4 | 5 | 4.1 |
| 背部痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 関節硬直 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋固縮 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 筋痙縮 | 0 | | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 0 | |
| 筋骨格痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 筋骨格硬直 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 |
| 筋肉痛 | 3 | 2.4 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 頚部痛 | 2 | 1.6 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 四肢痛 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 顎痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 斜頚 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |

表 2.7.6. 37-11　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 | LUR80 mg N=125 | | LUR160 mg N=121 | | QTP600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 51 | 40.8 | 60 | 49.6 | 57 | 47.9 | 36 | 29.8 |
| 神経系障害 | 31 | 24.8 | 37 | 30.6 | 41 | 34.5 | 12 | 9.9 |
| アカシジア | 10 | 8.0 | 9 | 7.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 |
| 運動緩慢 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯車様固縮 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 浮動性めまい | 6 | 4.8 | 6 | 5.0 | 14 | 11.8 | 2 | 1.7 |
| 体位性めまい | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| よだれ | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| ジスキネジー | 2 | 1.6 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| ジストニー | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 頭部不快感 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 頭痛 | 7 | 5.6 | 8 | 6.6 | 6 | 5.0 | 9 | 7.4 |
| 感覚鈍麻 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 運動低下 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 筋緊張低下 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 嗜眠 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| パーキンソニズム | 7 | 5.6 | 7 | 5.8 | 4 | 3.4 | 0 | |
| 精神運動亢進 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 鎮静 | 2 | 1.6 | 1 | 0.8 | 5 | 4.2 | 0 | |
| 傾眠 | 5 | 4.0 | 7 | 5.8 | 15 | 12.6 | 1 | 0.8 |
| 会話障害 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 遅発性ジスキネジー | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 緊張性頭痛 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 振戦 | 4 | 3.2 | 4 | 3.3 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 精神障害 | 19 | 15.2 | 14 | 11.6 | 7 | 5.9 | 21 | 17.4 |
| 激越 | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 3 | 2.5 | 6 | 5.0 |
| 怒り | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 不安 | 6 | 4.8 | 4 | 3.3 | 0 | | 6 | 5.0 |
| 歯ぎしり | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 錯乱状態 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 初期不眠症 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | 1.7 |
| 不眠症 | 8 | 6.4 | 4 | 3.3 | 3 | 2.5 | 6 | 5.0 |
| 悪夢 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 精神病性障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 6 | 5.0 |
| 落ち着きのなさ | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |

表 2.7.6. 37-11 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 | LUR80 mg N=125 | | LUR160 mg N=121 | | QTP600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 51 | 40.8 | 60 | 49.6 | 57 | 47.9 | 36 | 29.8 |
| 統合失調症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 睡眠障害 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 自殺行為 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 自殺念慮 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 緊張 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 無月経 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 月経遅延 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 不規則月経 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 外陰腟そう痒症 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 | 2 | 1.7 |
| 咳嗽 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 呼吸困難 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| しゃっくり | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 鼻閉 | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| 鼻乾燥 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 0.8 | 4 | 3.3 | 1 | 0.8 | 2 | 1.7 |
| 紅斑 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒症 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | | 2 | 1.7 |
| 全身性そう痒症 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 発疹 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 |
| 皮膚剥脱 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蕁麻疹 | 0 | | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 血管障害 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 3 | 2.5 | 0 | |
| 高血圧 | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 0 | | 0 | |
| 低血圧 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 不安定高血圧 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 起立性低血圧 | 0 | | 1 | 0.8 | 3 | 2.5 | 0 | |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.06 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 37-12 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合はルラシドン 80 mg/日群（11.2%）及びルラシドン 160 mg/日群（13.2%）がクエチアピン XR 600 mg/日群（5.9%）及びプラセボ群（0.8%）と比べて高かった。

発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、ルラシドン 80 mg/日群ではパーキンソニズム（5.6%）及びジストニー（2.4%）、ルラシドン 160 mg/日群ではパーキンソニズム（6.6%）及び振戦（3.3%）、クエチアピン XR 600 mg/日群ではパーキンソニズム（3.4%）であり、プラセボ群では筋固縮（0.8%）のみ発現した。

**表 2.7.6. 37-12　錐体外路系有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）**

| | LUR 80 mg N=125 | | LUR 160 mg N=121 | | QTP 600 mg N=119 | | Placebo N=121 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 14 | 11.2 | 16 | 13.2 | 7 | 5.9 | 1 | 0.8 |
| 運動緩慢 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯車様固縮 | 0 | | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | |
| よだれ | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| ジストニー | 3 | 2.4 | 2 | 1.7 | 1 | 0.8 | 0 | |
| 運動低下 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | |
| 筋固縮 | 0 | | 1 | 0.8 | 0 | | 1 | 0.8 |
| 眼球回転発作 | 1 | 0.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| パーキンソニズム | 7 | 5.6 | 8 | 6.6 | 4 | 3.4 | 0 | |
| 斜頸 | 0 | | 2 | 1.7 | 0 | | 0 | |
| 振戦 | 4 | 3.2 | 4 | 3.3 | 1 | 0.8 | 0 | |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.06 Table 32 引用

### (3) 死亡

二重盲検期に死亡した被験者はなかった。

同意撤回により治験を中止した被験者 1 名（ルラシドン 160 mg/日群）が、治験中止後（投与中止後 9 日目）に心筋梗塞により死亡した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

### (4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ルラシドン 80 mg/日群 1 名、ルラシドン 160 mg/日群 4 名、クエチアピン XR 600 mg/日 3 名、プラセボ群 4 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

**表 2.7.6. 37-13　重篤な有害事象**

| 投与群<br>被験者番号 | 年齢/<br>性別 | 有害事象(PT) | 発現日 a)<br>(最終投与後の日数) | 関連性 |
|---|---|---|---|---|
| LUR 80 mg | | | | |
| [redacted] | 2[redacted]歳/男 | 身体的暴行 | 14(2) | 多分関連なし |
| LUR 160 mg | | | | |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 非心臓性胸痛 | 10 | 多分関連なし |
| | | 不安定高血圧 | 10 | 多分関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]歳/女 | 閉塞を伴う腹部ヘルニア | 35(2) | 多分関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]歳/女 | 手骨折 | 13 | 関連なし |
| [redacted] | 3[redacted]歳/男 | 統合失調症 | 35 | 多分関連なし |
| QTP 600 mg | | | | |
| [redacted] | 2[redacted]歳/男 | 精神病性障害 | 29(2) | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]歳/男 | 左室機能不全 | 42(2) | 関連あり |
| [redacted] | 3[redacted]歳/男 | ウイルス性肝炎 | 28(2) | 多分関連なし |
| Placebo | | | | |
| [redacted] | 4[redacted]歳/男 | 攻撃性 | 18(1) | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]歳/女 | 自殺念慮 | 11(1) | 多分関連あり |
| [redacted] | 3[redacted]歳/女 | 精神病性障害 | 7(2) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 2[redacted]歳/女 | 精神病性障害 | 33 | 多分関連あり |
| | | 自殺念慮 | 33 | 関連あるかもしれない |
| | | 自殺行為 | 34(1) | 関連あるかもしれない |

a) 投与開始日を 1 日目とした。
MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.06 Table 33、Table 14.3.2.4、Listing 16.2.7.1 引用

### 37.4.2 安全性に関連する他の関連項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 37-14 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/日群の女性及びルラシドン 160 mg/日群の男性及び女性でベースラインから上昇し、プラセボ群と比べて統計学的な有意差が認められた。ルラシドン 80 mg/日群及びルラシドン 160 mg/日群の女性では、基準値上限（29.2 ng/mL）を超えた。

ルラシドン 80 mg/日群、ルラシドン 160 mg/日群及びプラセボ群の各 1 名にプロラクチンの著しい異常（基準値上限の 5 倍以上）が認められた。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. 37-14　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）**

| | LUR 80 mg N=125 | | | LUR 160 mg N=121 | | | QTP 600 mg N=119 | | | Placebo N=121 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) | n | Mean | (SD) |
| 合計 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 111 | 12.31 | (13.30) | 114 | 13.67 | (21.88) | 107 | 14.50 | (16.46) | 111 | 18.12 | (25.69) |
| 投与終了時 変化量 | | 3.07 | (25.28) | | 5.99 | (28.21) | | -3.43 | (16.37) | | -3.15 | (19.40) |
| 男 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 85 | 11.54 | (11.30) | 78 | 8.75 | (6.51) | 68 | 13.80 | (15.42) | 71 | 11.81 | (10.43) |
| 投与終了時 変化量 | | -1.32 | (12.04) | | 4.59 | (10.44) | | -4.70 | (15.70) | | -0.20 | (10.62) |
| 女 | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 26 | 14.83 | (18.48) | 36 | 24.31 | (35.80) | 39 | 15.72 | (18.27) | 40 | 29.32 | (38.29) |
| 投与終了時 変化量 | | 17.42 | (45.22) | | 9.01 | (48.13) | | -1.23 | (17.47) | | -8.39 | (28.55) |

添付資料 5.3.5.1.06 Table 35 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脂質代謝に関連する項目（総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセライド）で減少がみられたが、耐糖能（HbA1c 及び空腹時血糖）に関連する項目を含め、その他の項目に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。バイタルサインに関連する重篤な有害事象として、ルラシドン 160 mg/日群の 1 名では中等度の不安定高血圧が認められたが、血圧の上昇は基準値上限を超えるものではなく、投与中断した後に回復し、基礎疾患の高血圧とそのコントロール不十分に起因すると考えられ多分関連なしと判断された。これを含め、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。

ルラシドン 80 mg/日群及びルラシドン 160 mg/日群では体重及び BMI の平均のわずかな増加がみられ（体重はそれぞれ 0.62 kg 及び 0.60kg、BMI はそれぞれ 0.21 kg/m$^2$ 及び 0.20kg/m$^2$）、ルラシドン 80 mg/日群の体重及び BMI の平均はプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した（体重：0.13 kg、p=0.046、BMI：0.03 kg/m$^2$、p=0.034）。クエチアピン XR 600 mg/日群の体重及び BMI の平均もプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した（体重：2.09 kg、p<0.001、BMI：0.72 kg/m$^2$、p<0.001）。

錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、ルラシドン群では投与終了後（LOCF）の AIMS、BAS、SAS のいずれも変化はないか、軽度であった。ルラシドン群でベースラインの BAS の項目がなし又は軽度であり、投与終了時（LOCF）に中等度又は重度となった被験者は 5%未満であった。

投与終了時の BAS 及び SAS のベースラインからの変化量はいずれの投与群もわずかであった（ルラシドン 80 mg/日群では BAS：−0.1、SAS：−0.01、ルラシドン 160 mg/日群では BAS：0.1、SAS：0.00、クエチアピン XR 600 mg/日群では BAS：−0.2、SAS：−0.05、プラセボ群では BAS：−0.1、SAS：−0.03）。AIMS に変動はみられなかった。

## 37.5 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 80、160 mg/日を 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クエチアピン XR 600 mg/日を実薬対照として用いた。488 名がランダム化され、486 名が安全性解析対象集団、482 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 80 mg/日群が−11.9、ルラシドン 160 mg/日群が−16.2 であり、いずれも有意であった（いずれも $p < 0.001$）。また、解析の感度を確認するために用いたクエチアピン XR 600 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 サブスケール陽性症状スコア、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 80 mg/日群及び 160 mg/日群でいずれも有意であった（いずれも $p < 0.001$）。
- Week 6 のベースラインからの CGI-S 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 80 mg/日群及び 160 mg/日群でいずれも有意であった（いずれも $p < 0.001$）。
- 有害事象の発現割合はルラシドン 80 mg/日群で 57.6%、ルラシドン 160 mg/日群で 62.8%、クエチアピン XR 600 mg/日群で 59.7%、プラセボ群で 62.0%であった。アカシジアとパーキンソニズムの発現割合とルラシドンの投与量との関連は認められなかった。錐体外路系有害事象はクエチアピン XR 600 mg/日群及びプラセボ群と比べてルラシドン群で発現割合が高かった。錐体外路系有害事象のうち、パーキン

ソニズムが最も発現割合が高く、ルラシドン 80 mg/日群で 5.6%、ルラシドン 160 mg/日群で 6.6%、クエチアピン XR 600 mg/日群 3.4%、プラセボ群では認められなかった。

- 投与終了時のプロラクチンは、ルラシドン 80 mg/日群及び 160 mg/日群でベースラインからわずかに増加したが、臨床的に意義のある程度の増加ではなかった。プロラクチン上昇による治験薬の投与中止はなかった。
- ルラシドン群で総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセライドの減少がみられたが、空腹時血糖に変動はなく、インスリンはわずかに増加した。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 誘導心電図では、ルラシドンと心電図異常との関連性は認められなかった。
- バイタルサイン及びその他の項目でルラシドンの臨床的に関連のある影響は認められなかった。
- 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、ルラシドン 80 mg/日群の BAS 及び SAS では減少し、ルラシドン 160 mg/日群では BAS でわずかな増加がみられた。AIMS では変動はみられなかった。

## 38. 海外 P3（Pearl#3）継続長期試験（P3E-G234）

評価資料 5.3.5.1.07-S

### 38.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。海外 P3（Pearl#3）試験（P3-G233）を完了し同意を得られた被験者が本治験に移行した。

**試験の目的**

主要目的：

- P3-G233 試験でルラシドン又はクエチアピン XR を 6 週間投与し臨床効果が得られた統合失調症患者にルラシドン 40～160 mg/日（漸増漸減）又はクエチアピン XR 200～800 mg/日（漸増漸減）を投与したときの長期有効性を精神症状再発までの時間により評価する。

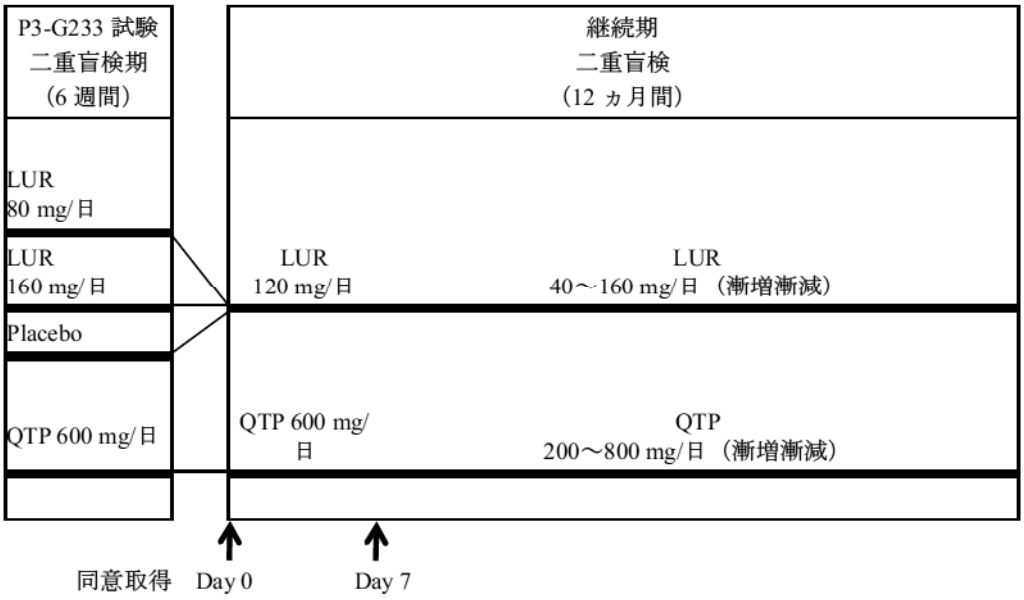
副次目的：

- ルラシドンを投与したときの 6 ヵ月後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。
- ルラシドン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。
- ルラシドンの長期有効性、安全性及び忍容性をクエチアピン XR と比較して評価する。

**試験デザイン**

多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、並行群間比較

**図 2.7.6. 38-1　治験のフローチャート**



**継続期（12 ヵ月間）**

P3-G233 試験でルラシドン 80、160 mg/日又はプラセボを投与された被験者にルラシドンを 12 ヵ月間投与した。Day 0～6 にルラシドン 120 mg/日を投与し、Day 7 以降はルラシドン 40～160 mg/日（漸増漸減）を投与した。

P3-G233 試験でクエチアピン XR 600 mg/日を投与された被験者にクエチアピン XR を 12 ヵ月間投与した。Day 0～6 にクエチアピン XR 600 mg/日を投与し、Day 7 以降はクエチアピン XR 200～800 mg/日（漸増漸減）を投与した。

**対象**

P3-G233 試験（Day 42 の評価）を完了した統合失調症患者

**【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) P3-G233 試験の Visit 10 Day 42 のすべての評価を完了した者
3) 外来での治療に適していると治験担当医師が判断した者
4) スクリーニング検査及び P3-G233 試験の Day 42 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。
5) スクリーニング検査の血清妊娠検査が陰性で、又は授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者。
6) 妊娠可能な者［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、又は適切で信頼できる避妊（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）
   - 以下のホルモン避妊法（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
     b) 酢酸メドロキシプロゲステロン注などの注射型避妊薬
     c) 経口避妊薬
7) 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
8) P3-G233 試験期間中に経口血糖降下薬、甲状腺ホルモン補充療法又は降圧薬の投与が必要な患者の場合、必要に応じてメディカルモニターと協議し、症状が安定していると判断された者

**【除外基準】**

1) 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。
2) 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かった。
3) 重度な遅発性ジスキネジー、重度で慢性の遅発性ジストニア又は他の重度で慢性の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定した。
4) 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
5) 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）以上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。
6) プロラクチンが 100 ng/mL 超の者
7) 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。）
8) BMI が 40 超、又は 18.5 未満の者
9) 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
10) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与が必要な者。個々の心拍数について補正された QT 延長作用がある薬剤の投与が必要な者
11) 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**

本治験は、P3-G233 試験を完了して本治験への参加を選択し、適格と判断された被験者を対象としたため、被験者数の設定はしなかった。

**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(40 mg、80 mg、120 mg 又は 160 mg)

クエチアピン XR カプセル : 1 錠中にクエチアピン 200 mg を含有する錠剤を入れたカプ

セル（200 mg、400 mg、600 mg 又は 800 mg）

**用法・用量**

- ルラシドン 40～160 mg/日群：ルラシドン 40～160 mg を 1 日 1 回、12 ヵ月間経口投与
  ただし、Day 0～6 は 120 mg を 1 日 1 回経口投与
- クエチアピン XR 200～800 mg/日群：クエチアピン XR 200～800 mg を 1 日 1 回、12 ヵ月間経口投与
  ただし、Day 0～6 は 600 mg を 1 日 1 回経口投与

**［投与量の設定根拠］**

本治験ではルラシドンの投与量は 40～160 mg/日とし、漸増漸減を可とした。

ルラシドンの最高用量の 160 mg/日投与については、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するために選択した。クエチアピン XR は非劣性を検討するための陽性対照とした。クエチアピン XR は 200～800 mg/日とし開始用量は 600 mg/日とした。

**併用治療**

**(1) 併用禁止**

- CYP3A4 阻害剤及び誘導剤：治験期間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。

**(2) 併用制限**

- 運動障害治療薬：予防投与しない。
- 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）：ベンズトロピンを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、急性錐体外路症状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、テマゼパム、ゾルピデム：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、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、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

表 2.7.6. 38-1　調査、観察、検査項目及び時期

| | Visit Day | | Visit Month | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit[a)] | 1E | 2E[b)] | 3E | 4E | 5E | 6E | 7E | 8E | 9E | 10E | 11E | 12E | 13E | 14E[c)] |
| Day 又は Month | Day 0 | Day 7 | Mo 1 | Mo 2 | Mo 3 | Mo 4 | Mo 5 | Mo 6 | Mo 7 | Mo 8 | Mo 9 | Mo 10 | Mo 11 | Mo 12[d)] |
| 治験薬の確認 | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| IVRS による治験薬の割付け[e)] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 診察 | | | | | | | | | | | X | | | X |
| バイタルサイン | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 体重及び BMI | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| 胴囲測定 | | | | | | | | X | | | | | | X |
| 12 誘導心電図[f)] | | | | | | | | X | | | | | | X |
| 12 誘導心電図（サブグループ）[f,g)] | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| 血液学的、血液生化学的及び尿検査 | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| プロラクチン | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| HbA1c | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| 脂質パネル | | | | | X[h)] | | | X[h)] | | | X[h)] | | | X[h)] |
| 血清インスリン及び C 反応性蛋白 | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| 血中 LUR 濃度測定用採血[i)] | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| 尿中薬物検査[j)] | | | | | | | | X | | | | | | X |
| 尿中 β-hCG[k)] | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| BAS | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| AIMS | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| SAS | | | | | X | | | X | | | X | | | X |

表 2.7.6. 38-1　調査、観察、検査項目及び時期

| | Visit Day | | Visit Month | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit[a)] | 1E | 2E[b)] | 3E | 4E | 5E | 6E | 7E | 8E | 9E | 10E | 11E | 12E | 13E | 14E[c)] |
| Day 又は Month | Day 0 | Day 7 | Mo 1 | Mo 2 | Mo 3 | Mo 4 | Mo 5 | Mo 6 | Mo 7 | Mo 8 | Mo 9 | Mo 10 | Mo 11 | Mo 12[d)] |
| 有害事象 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| PANSS[l)] | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| CGI-S | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| MADRS[m)] | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| NSA-16 | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| ESS | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| QWB-SA[n)] | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| CogState バッテリー | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| UPSA-B | | | | | X | | | X | | | | | | |
| MSQ | | | | | | | | X | | | | | | X |
| Intent-to-attend | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| C-SSRS | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

a) Visit 3E 以降は、毎月 Visit 3E と同日（±3 日）に来院することとし、被験者に有害事象、服薬状況及び健康状態の評価のため、週 1 回電話にて連絡することとした。
b) 治験薬の投与量を漸増できる最初の時点とした。
c) 治験を中止した場合、Visit 14E の治験手順を中止時の Visit で実施することとした。
d) 全被験者に対して、治験薬最終投与後 14 日に事後観察として重篤な有害事象及び有害事象を観察するために電話にて連絡することとした。
e) すべての薬剤は、1 日 1 回、夕食中又は夕食後 30 分以内に水と共に経口投与した。
f) 12 誘導心電図は全被験者については Visit 8E 及び 14E に実施することとした。心血管事象が疑われた場合にも実施することとした。
g) 12 誘導心電図は ECG サブグループの被験者については Visits 5E、8E、11E 及び 14E に実施することとした。
h) 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。
i) ルラシドンの薬物動態解析用の採血は以下の時期に行った：
Visit 5E（Month 3）；治験薬投与後 12～15 時間以内に 1 回
Visit 8E（Month 6）；治験薬投与後 16～18 時間以内に 1 回
Visit 14E（Month 12）；治験薬投与後 12～16 時間以内に 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。

j) 尿中薬物検査は、乱用が疑われる場合に実施することとした。
k) 尿β-hCG 検査陽性であった場合、血清β-hCG 検査によって確認した。
l) SCI-PANSS の使用は治験担当医師の判断により可能とした。
m) 治験を中止した場合、MADRS は中止時 Visit で実施することとした。
n) 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。

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

- 精神症状再発までの時間

精神症状再発：次の 3 つのいずれかを満たした場合

- PANSS 合計スコアが先行試験の投与 6 週後（Day 42）のスコアから 30%以上悪化かつ CGI-S スコアが 3 以上
- 原疾患の悪化による再入院
- 自殺念慮、殺人念慮及び／又は自傷若しくは他害の恐れの発現

2) 副次的評価項目

- 各評価時期の PANSS、MADRS、NSA-16、CogState バッテリー、UPSA-B 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

再発集団：P3-G233 試験でルラシドン又はクエチアピン XR の 6 週間投与に効果（P3-G233 試験の Day 42/LOCF の CGI-S スコアが 4 以下、PANSS 合計スコアが P3-G233 試験のベースラインから 20%以上減少）を示し、本治験で治験薬を 1 回以上投与された被験者集団。P3-G233 試験でプラセボを投与された被験者は除外した。再発率の解析対象集団とした。

Intent-to-treat（ITT）：P3-G233 試験及び本治験で治験薬を 1 回以上投与され、P3-G233 試験で PANSS 又は CGI-S のいずれかのベースライン評価があり、本治験で継続期のベースライン以降の PANSS 又は CGI-S の有効性評価が一つ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）：P3-G233 試験の PP 集団であり、本治験の再発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

本治験で治験薬を 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

ルラシドン（40～160 mg/日、漸増漸減）群及びクエチアピン XR（200～800 mg/日、漸増漸減）群の精神症状再発までの時間を比較した。

再発集団のルラシドン群及びクエチアピン XR 群の精神症状再発までの時間の差は、国を共変量として Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。ハザード比の 95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである 1.93 を下回った場合、精神症状再発予防についてルラシドンのクエチアピン XR に対する非劣性が示されるとした。

2) 副次的評価項目

Day 0、Month 3 及び Month 6 の P3-G233 試験のベースラインからの PANSS 合計スコア、CGI-S 及び PANSS サブスケール別スコア変化量を、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、投与群、実施医療機関、評価時期（分類変数として）、P3-G233 試験のベースラインのスコア、投与群と評価時期の交互作用を因子として含めた。

統計的モデリングの投与群の分類は、第一モデルとして二重盲検期及び継続期を通してルラシドンを投与された集団（LUR-LUR 群）と二重盲検期及び継続期を通してクエチアピン XR を投与された集団（QTP-QTP 群）、第二モデルとして継続期にルラシドンを投与された集団（LUR 群合計）と QTP-QTP 群とした。

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（Day 0、Month 3、Month 6）の投与群間を比較した。一対比較には LUR-LUR 群 vs QTP-QTP 群及び全 LUR 群 vs QTP-QTP 群を含む。本治験（継続期）のベースラインからの変化量についても同様の解析を実施した。副次的評価項目の解析は ITT 集団に基づいて行った。

［ハザード比の設定根拠］

Leucht ら（2003）は、非定型抗精神病薬の再発防止試験のメタアナリシスにより推定された生存時間曲線より、非定型抗精神病薬及びプラセボの再発率を 19%、49%と推定した。このメタアナリシスで得られた 30%の治療群間差の 50%を保持するために、非劣性マージンを 15%とし、クエチアピン XR の再発率を 0.20 と想定した。15%の非劣性マージンは、次式によりハザード比 1.93 に相当する。

$$\text{Hazard ratio} = \log_e (1-P_{\text{lurasidone}}) / \log_e (1-P_{\text{quetiapine}}) = \log_e (1 - 0.20 - 0.15) / \log_e (1 - 0.20) = 1.93$$

**(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本治験の治験薬投与開始日から投与終了／中止後 7

日目までに発現した有害事象とした。

- 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は、各評価時期及び投与終了時（LOCF）のベースライン（P3-G233 試験及び継続期）からの変化量について投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。プロラクチンは性別でも評価した。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 P3-G233 試験のベースラインからの変化量を nonparametric rank ANCOVA により解析した。統計的モデリングの投与群の分類は、LUR-LUR 群と QTP-QTP 群とした。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 モデルを用いて解析した。

**(4) 有意水準及び多重性の調整**

本治験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 59 医療機関

**試験期間**

2008 年 12 月～2011 年 6 月

## 38.2 治験対象被験者

### 38.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 38-2 に示した。P3-G233 試験を完了した被験者のうち、合計 292 名が本治験に移行し、ルラシドン 80 mg/日-ルラシドン（LUR80-LUR）群 72 名、ルラシドン 160 mg/日-ルラシドン（LUR160-LUR）群 79 名、プラセボ-ルラシドン（Placebo-LUR）群 56 名、クエチアピン XR 600 mg/日-クエチアピン XR（QTP-QTP）群 85 名であった。本治験を完了した被験者は 140 名（48%）であり、完了した被験者の割合は LUR160-LUR 群（58%）が最も高く、次いで Placebo-LUR 群（52%）、LUR80-LUR 群（44%）、QTP-QTP 群（39%）の順であった。

**表 2.7.6. 38-2　被験者の内訳**

| 被験者の内訳 | | LUR80-LUR | LUR160-LUR | Placebo-LUR | QTP-QTP |
|---|---|---|---|---|---|
| 組み入れ | | 72 | 79 | 56 | 85 |
| 完了 | | 32 (44) | 46 (58) | 29 (52) | 33 (39) |
| 中止 | | 40 (56) | 33 (42) | 27 (48) | 52 (61) |
| 中止理由 | 有効性の欠如 | 10 (14) | 4 (5) | 5 (9) | 18 (21) |
| | 症状悪化（有害事象）[b) c)] | 7 (10) | 3 (4) | 2 (4) | 17 (20) |
| | 有害事象と関連なし | 3 (4) | 1 (1) | 3 (5) | 1 (1) |
| | 有害事象 | 5 (7) | 5 (6) | 3 (5) | 4 (5) |
| | 症状悪化（有害事象）[c) d)] | 1 (1) | 2 (3) | 0 | 1 (1) |
| | 症状悪化以外の有害事象 | 4 (6) | 3 (4) | 3 (5) | 3 (4) |
| | 追跡不能 | 5 (7) | 5 (6) | 2 (4) | 9 (11) |
| | 治験実施計画書からの逸脱 | 6 (8) | 1 (1) | 2 (4) | 1 (1) |
| | 同意撤回 | 14 (19) | 15 (19) | 12 (21) | 19 (22) |
| | 管理上の理由 | 0 | 3 (4) | 3 (5) | 1 (1) |
| 有効性の欠如又は症状悪化[d)] | | 11 (15) | 6 (8) | 5 (9) | 19 (22) |

被験者数（%）

a) 被験者の割合の分母：組み入れられた被験者数

b) 実施医療機関は、中止理由について症状悪化に関連する有害事象は有効性の欠如として記録するように指示されたが、一部の被験者は有害事象として記録された。

c) 症状悪化に関連した有害事象は、データベース盲検解除前に有害事象（基本語）のメディカルレビューにより決定した。

d) 有効性の欠如又は症状悪化による中止は、eCRF の治験中止欄に有効性欠如のため治験中止と記録された被験者又は中止に至った有害事象（基本語：症状悪化）が発現した被験者とした。

添付資料 5.3.5.1.07 Table 11 引用

### 38.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 38-3 に示した。本治験に移行した 292 名全員が治験薬を投与され、そのうち ITT 解析対象集団は 256 名となった。その内訳は LUR80-LUR 群 63 名、LUR160-LUR 群 69 名、Placebo-LUR 群 52 名、QTP-QTP 群 72 名であった。

再発集団は、治験薬を投与された 292 名から 56 名（P3-G233 試験でプラセボを投与された）と 18 名（P3-G233 試験の Day 42/LOCF の CGI-S スコアが 4 以下にならなかった、P3-G233 試験のベースラインからの Day 42/LOCF での PANSS 合計スコアの減少が 20%未満であった、又はその両方であった）が除外され、218 名となった。その内訳は LUR80-LUR 群 63 名、LUR160-LUR 群 76 名、Placebo-LUR 群 0 名、QTP-QTP 群 79 名であった。そのうち、治験実施計画書からの逸脱を認めた合計 45 名を除く 173 名（LUR80-LUR 群 48 名、LUR160-LUR 群 62 名、Placebo-LUR 群 0 名、QTP-QTP 群 63 名が PP 解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団は 292 名であり、その内訳は、LUR80-LUR 群 72 名、LUR160-LUR 群 79 名、Placebo-LUR 群 56 名、QTP-QTP 群 85 名であった。

**表 2.7.6. 38-3　解析対象集団の内訳**

| | LUR80-LUR<br>N = 72 | LUR160-LUR<br>N = 79 | Placebo-LUR<br>N = 56 | QTP-QTP<br>N = 85 |
|---|---|---|---|---|
| 再発 | 63 (88) | 76 (96) | 0 | 79 (93) |
| ITT | 63 (88) | 69 (87) | 52 (93) | 72 (85) |
| PP | 48 (67) | 62 (78) | 0 | 63 (74) |
| 安全性 | 72 (100) | 79 (100) | 56 (100) | 85 (100) |

被験者数（%）
被験者の割合の分母：ランダム化された被験者数
添付資料 5.3.5.1.07 Table 13 引用

### 38.2.3 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. 38-4 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. 38-5 に示した。

**表 2.7.6. 38-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）**

| | | LUR80-LUR<br>N = 72 | LUR160-LUR<br>N = 79 | Placebo-LUR<br>N = 56 | QTP-QTP<br>N = 85 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 56 (78) | 52 (66) | 35 (63) | 52 (61) |
| | 女 | 16 (22) | 27 (34) | 21 (38) | 33 (39) |
| 年齢 | ≥ 55 | 6 (8) | 8 (10) | 6 (11) | 6 (7) |
| | ≥ 65 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 |
| | Mean | 36.6 | 37.6 | 37.5 | 38.5 |
| | SD | 11.7 | 11.7 | 11.4 | 10.4 |
| | Min | 18 | 18 | 19 | 18 |
| | Median | 35.5 | 37.0 | 35.5 | 38.0 |
| | Max | 61 | 63 | 65 | 58 |

表 2.7.6. 38-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR80-LUR | LUR160-LUR | Placebo-LUR | QTP-QTP |
|---|---|---|---|---|---|
| | | N = 72 | N = 79 | N = 56 | N = 85 |
| 体重（kg） | P3-G233 試験<br>ベースライン | | | | |
| | Mean | 74.36 | 71.22 | 73.94 | 72.39 |
| | SD | 16.33 | 15.23 | 16.52 | 17.37 |
| | Min | 46.2 | 39.0 | 42.0 | 41.6 |
| | Median | 72.96 | 72.00 | 74.30 | 70.90 |
| | Max | 111.2 | 104.1 | 109.9 | 125.6 |
| | 継続期ベースライン | | | | |
| | Mean | 75.13 | 71.88 | 74.01 | 74.70 |
| | SD | 16.50 | 15.99 | 17.14 | 18.67 |
| | Min | 44.0 | 40.0 | 42.3 | 45.0 |
| | Median | 74.30 | 71.00 | 73.45 | 72.70 |
| | Max | 114.5 | 110.7 | 113.9 | 125.2 |
| BMI | P3-G233 試験<br>ベースライン | | | | |
| | Mean | 25.11 | 24.85 | 25.73 | 25.56 |
| | SD | 4.68 | 4.31 | 4.89 | 4.90 |
| | Min | 18.9 | 18.5 | 18.9 | 18.7 |
| | Median | 24.10 | 24.30 | 24.50 | 24.50 |
| | Max | 38.4 | 35.8 | 37.4 | 38.9 |
| | 継続期ベースライン | | | | |
| | Mean | 25.37 | 25.06 | 25.76 | 26.36 |
| | SD | 4.76 | 4.43 | 5.15 | 5.27 |
| | Min | 17.6 | 18.5 | 18.9 | 18.9 |
| | Median | 24.45 | 24.40 | 24.40 | 25.00 |
| | Max | 38.6 | 39.4 | 39.3 | 39.6 |

表 2.7.6. 38-4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR80-LUR | LUR160-LUR | Placebo-LUR | QTP-QTP |
|---|---|---|---|---|---|
| | | N = 72 | N = 79 | N = 56 | N = 85 |
| 人種 | White | 43 (60) | 44 (56) | 32 (57) | 56 (66) |
| | Black 又は African American | 11 (15) | 11 (14) | 8 (14) | 13 (15) |
| | Asian | 13 (18) | 22 (28) | 16 (29) | 12 (14) |
| | American Indian 又は Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Native Hawaiian 又は Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Other | 5 (7) | 2 (3) | 0 | 4 (5) |

被験者数（%）
被験者の割合の分母：安全性解析対象集団
添付資料 5.3.5.1.07 Table 14.1.3.3、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6. 38-5 他の基準値の特性（ITT）

| | | LUR80-LUR N = 63 | LUR160-LUR N = 69 | Placebo-LUR N = 52 | QTP-QTP N = 72 |
|---|---|---|---|---|---|
| 病型（DSM-IV） | 妄想型 | 61 (97) | 61 (88) | 49 (94) | 69 (96) |
| | 解体型 | 2 (3) | 0 | 0 | 1 (1) |
| | 緊張型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 鑑別不能型 | 0 | 8 (12) | 3 (6) | 2 (3) |
| | 残遺型 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 初発年齢（歳） | Mean | 25.0 | 26.2 | 25.7 | 25.3 |
| | SD | 7.9 | 8.2 | 8.5 | 8.4 |
| | Min | 9 | 15 | 3 | 6 |
| | Median | 23.0 | 25.0 | 25.0 | 24.0 |
| | Max | 46 | 53 | 50 | 47 |
| PANSS 合計スコア（P3-G233 試験ベースライン） | Mean | 97.4 | 98.0 | 96.4 | 97.9 |
| | SD | 9.0 | 11.5 | 10.6 | 10.6 |
| | Min | 81 | 82 | 81 | 80 |
| | Median | 96.0 | 95.0 | 93.0 | 96.0 |
| | Max | 122 | 134 | 128 | 128 |
| 発症から P3-G233 試験のランダム化までの期間（年） | Mean | 11.2 | 10.6 | 10.6 | 12.6 |
| | SD | 10.5 | 8.7 | 9.6 | 10.1 |
| | Min | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | Median | 8.0 | 9.0 | 9.0 | 10.0 |
| | Max | 42 | 36 | 40 | 40 |
| 現エピソード発症から発症から P3-G233 試験のランダム化までの期間（日） | Mean | 31.2 | 30.3 | 34.6 | 31.4 |
| | SD | 12.7 | 10.6 | 14.5 | 12.2 |
| | Min | 11 | 10 | 8 | 15 |
| | Median | 29.0 | 29.0 | 30.5 | 29.5 |
| | Max | 71 | 65 | 65 | 59 |

被験者数（%）
被験者の割合の分母：ITT 解析対象集団
添付資料 5.3.5.1.07 Table 15、Table 14.2.3.12 引用

### 38.2.4 投与期間

安全性解析対象集団の投与期間を表 2.7.6. 38-6 に示した。

**表 2.7.6. 38-6 投与期間（安全性解析対象集団）**

| | | LUR80-LUR N = 72 | LUR160-LUR N = 79 | Placebo-LUR N = 56 | QTP-QTP N = 85 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与期間（日） | Mean | 238.5 | 262.3 | 258.7 | 222.5 |
| | SD | 136.0 | 136.1 | 132.7 | 138.0 |
| | Min | 1 | 7 | 2 | 1 |
| | Median | 279.0 | 362.0 | 360.5 | 245.0 |
| | Max | 371 | 375 | 371 | 374 |

添付資料 5.3.5.1.07 Table 28 引用

### 38.2.5 投与量

安全性解析対象集団の投与量を表 2.7.6. 38-7 に示した。

**表 2.7.6. 38-7 投与量（安全性解析対象集団）**

| | | LUR80-LUR N = 72 | LUR160-LUR N = 79 | Placebo-LUR N = 56 | QTP-QTP N = 85 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（mg/日） | Mean | 124.3 | 123.6 | 129.5 | 629.6 |
| | SD | 25.8 | 24.1 | 24.2 | 112.2 |
| | Min | 65 | 44 | 44 | 347 |
| | Median | 120.0 | 120.0 | 120.0 | 600 |
| | Max | 159 | 159 | 159 | 796 |

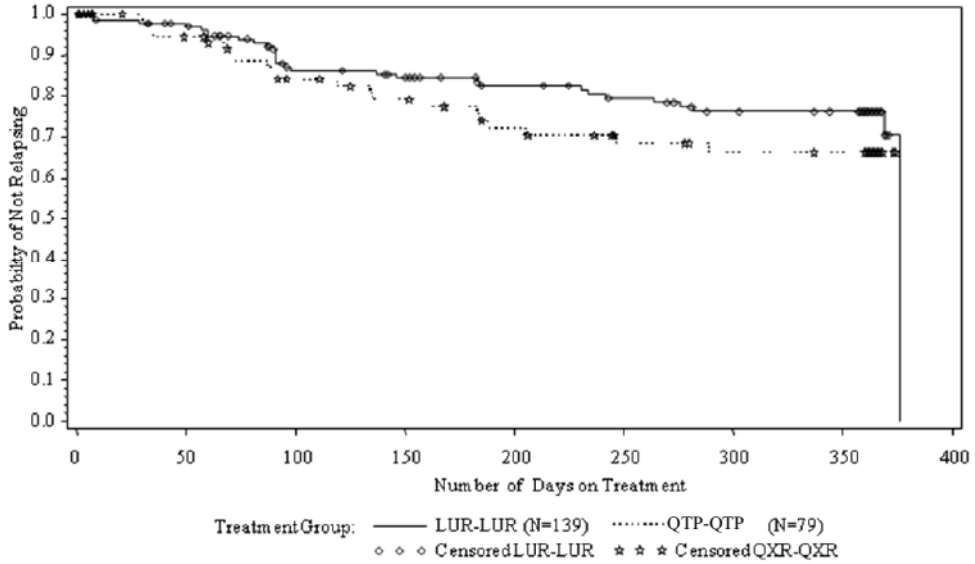
添付資料 5.3.5.1.07 Table 28 引用

## 38.3 有効性

### 38.3.1 主要評価項目

Kaplan-Meier生存分析による再発率を図2.7.6. 38-2に、精神症状再発までの時間を表2.7.6. 38-8に示した。Kaplan-Meier生存分析に基づくMonth 12の再発率はLUR-LUR（LUR80-LUR群及びLUR160-LUR群の合計）群23.7%、QTP-QTP群33.6%であった。Month 12の再発率のKaplan-Meier推定量は両群共に0.5未満であり、再発までの時間は両群共に得られなかった。Cox比例ハザードモデルに基づくLUR-LUR群とQTP-QTP群の再発率のハザード比は0.728（95% CI : 0.410～1.295）であった。ハザード比の95%信頼区間の上限値は1.295であり、ルラシドンのクエチアピンXRに対する非劣性マージンである1.93を下回ったことから、精神症状再発までの時間についてルラシドンがクエチアピンXRに対して非劣性であることが示された。

図 2.7.6. 38-2　再発率（再発集団）




添付資料 5.3.5.1.07 Figure 2 引用

表 2.7.6. 38-8 精神症状再発までの時間（再発集団）

| | LUR-LUR<br>N = 139 | QTP-QTP<br>N = 79 | 計<br>N = 218 |
|---|---|---|---|
| 再発までの時間 | | | |
| 再発被験者の割合 | 29 (21) | 21 (27) | 50 (23) |
| 打ち切り被験者の割合 | 110 (79) | 58 (73) | 168 (77) |
| Kaplan-Meier 25 パーセンタイル（日） | 369 | 184 | 276 |
| 95% CI | (184, 376) | (91, -) | (183, 376) |
| Kaplan-Meier 中央値（日） | 376 | - | 376 |
| 95% CI | (-, -) | (-, -) | (-, -) |
| Kaplan-Meier 75 パーセンタイル（日） | 376 | - | 376 |
| 95% CI | (-, -) | (-, -) | (-, -) |
| 再発の Kaplan-Meier 推定量 | | | |
| Month 3 (Day 91 まで) | 0.120 | 0.143 | 0.128 |
| Month 6 (Day 182 まで) | 0.155 | 0.224 | 0.179 |
| Month 12 (Day 364 まで) | 0.237 | 0.336 | 0.271 |
| Cox 比例ハザードモデル | | | |
| Country: p 値 | | | 0.015 |
| Treatment: p 値 | | | 0.280 |
| ハザード比: LUR vs QTP | | | |
| Estimate | | | 0.728 |
| 95% CI | | | (0.410, 1.295) |

被験者数（%）
被験者の割合の分母：再発集団
添付資料 5.3.5.1.07 Table 18 引用

### 38.3.2 副次的評価項目

#### (1) PANSS 合計スコア

投与終了時（LOCF）のベースライン（P3-G233 試験及び継続期）からの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.6. 38-9 に示した。継続期ベースラインの PANSS 合計スコアは、いずれの群も P3-G233 試験ベースラインから低下しており、変化量は LUR160-LUR 群が最も大きく、Placebo-LUR 群が最も小さかった。

投与終了時（LOCF）の継続期ベースラインからの PANSS 合計スコアはいずれのルラシドン群でも低下し、変化量は Placebo-LUR 群（−12.6 ± 20.1）で最も大きく、次いで LUR160-LUR 群（−5.2 ± 14.2）、LUR80-LUR 群（−2.7 ± 15.5）であった。一方、QTP-QTP 群（2.9 ± 15.8）では増加した。

また、MMRM モデル解析を用いて LUR-LUR 群の P3-G233 試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を QTP-QTP 群と比較した結果、Month 3（QTP-QTP 群との差−4.7、p=0.022）から Month 12（QTP-QTP 群との差−8.9、p=0.006）まで有意差が認められた。

表 2.7.6. 38-9　PANSS 合計スコア（ITT）

| Visit | | LUR80-LUR N = 63 | LUR160-LUR N = 69 | Placebo-LUR N = 52 | QTP-QTP N = 72 |
|---|---|---|---|---|---|
| P3-G233 試験ベースライン | Mean (SD) | 97.4 (9.0) | 98.0 (11.5) | 96.4 (10.6) | 97.9 (10.6) |
| 継続期ベースライン | Mean (SD) | 68.3 (15.2) | 65.2 (15.7) | 76.3 (17.2) | 67.8 (14.2) |
| 投与終了時（LOCF） | Mean (SD) | 65.6 (20.6) | 60.0 (18.1) | 63.6 (18.3) | 70.7 (18.6) |
| P3-G233 試験ベースラインからの変化量 | Mean (SD) | −31.8 (18.7) | −38.0 (18.8) | −32.8 (18.7) | −27.2 (19.2) |
| | 95% CI | (−36.6, −27.1) | (−42.5, −33.5) | (−38.0, −27.6) | (−31.7, −22.7) |
| 継続期ベースラインからの変化量 | Mean (SD) | −2.7 (15.5) | −5.2 (14.2) | −12.6 (20.1) | 2.9 (15.8) |
| | 95% CI | (−6.6, 1.2) | (−8.6, −1.8) | (−18.2, −7.0) | (−0.9, 6.6) |

添付資料 5.3.5.1.07 Table 20 引用

(2) PANSS サブスケール別スコア

投与終了時(LOCF)の P3-G233 試験ベースライン及び継続期ベースラインからの PANSS サブスケール別スコア変化量を表 2.7.6. 38-10 に示した。継続期ベースラインの PANSS サブスケール別スコアは、いずれの群も P3-G233 試験ベースラインから低下しており、改善が認められた。

投与終了時（LOCF）の継続期ベースラインからの PANSS 陽性症状スコア及び PANSS 総合精神病理スコアは、ルラシドン投与群ではいずれも低下したが、QTP-QTP 群では増加した。PANSS 陰性症状スコアは全投与群で継続期ベースラインから低下した。

また、MMRM モデル解析を用いて LUR-LUR 群の P3-G233 試験ベースラインからの PANSS サブスケール別スコア変化量を QTP-QTP 群と比較した結果、Month 12 の PANSS 陽性症状スコア（QTP-QTP 群との差−2.7、p=0.002）及び PANSS 総合精神病理スコア（QTP-QTP 群との差−4.3、p=0.012）に有意差が認められた。

## 表 2.7.6. 38-10　PANSS サブスケール別スコア（ITT）

| サブスケール | | 陽性症状 | | | | 陰性症状 | | | | 総合精神病理 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | LUR80 -LUR | LUR160 -LUR | Placebo -LUR | QTP -QTP | LUR80 -LUR | LUR160 -LUR | Placebo -LUR | QTP -QTP | LUR80 -LUR | LUR160 -LUR | Placebo -LUR | QTP -QTP |
| | | N = 63 | N = 69 | N = 52 | N = 72 | N = 63 | N = 69 | N = 52 | N = 72 | N = 63 | N = 69 | N = 52 | N = 72 |
| P3-G233 試験ベースライン | Mean (SD) | 25.8 (3.7) | 25.7 (3.4) | 24.3 (3.2) | 25.3 (3.7) | 24.4 (3.6) | 24.3 (4.4) | 24.9 (4.1) | 24.4 (3.2) | 47.2 (5.7) | 48.0 (7.1) | 47.2 (6.6) | 48.1 (6.7) |
| 継続期ベースライン | Mean (SD) | 15.6 (5.3) | 14.2 (3.9) | 17.4 (5.4) | 15.0 (5.3) | 18.1 (4.3) | 17.7 (4.5) | 21.0 (4.6) | 18.9 (3.9) | 34.6 (7.8) | 33.2 (8.8) | 37.8 (9.1) | 33.9 (7.4) |
| 投与終了時（LOCF） | Mean (SD) | 14.9 (7.1) | 12.8 (4.6) | 14.0 (5.2) | 16.4 (6.9) | 17.6 (5.3) | 16.8 (5.1) | 17.8 (5.0) | 18.6 (4.6) | 33.0 (10.5) | 30.4 (10.0) | 31.8 (9.9) | 35.6 (9.0) |
| P3-G233 試験ベースラインからの変化量 | Mean (SD) | −10.9 (7.3) | −12.9 (5.4) | −10.3 (5.9) | −8.9 (6.8) | −6.8 (5.2) | −7.5 (5.5) | −7.1 (5.3) | −5.8 (4.7) | −14.2 (8.8) | −17.7 (10.3) | −15.4 (9.6) | −12.5 (9.8) |
| | 95% CI | −12.7, −9.0 | −14.2, −11.6 | −11.9, −8.6 | −10.5, −7.3 | −8.1, −5.5 | −8.8, −6.1 | −8.5, −5.6 | −6.9, −4.7 | −16.4, −12.0 | −20.1, −15.2 | −18.1, −12.8 | −14.8, −10.2 |
| 継続期ベースラインからの変化量 | Mean (SD) | −0.7 (5.2) | −1.4 (3.9) | −3.4 (6.4) | 1.4 (5.7) | −0.5 (3.6) | −0.9 (4.2) | −3.2 (4.8) | −0.3 (3.1) | −1.5 (8.6) | −2.9 (8.2) | −6.1 (10.2) | 1.8 (8.6) |
| | 95% CI | −2.0, 0.7 | −2.4, −0.5 | −5.2, −1.6 | 0.0, 2.7 | −1.4, 0.4 | −1.9, 0.1 | −4.5, −1.9 | −1.0, 0.5 | −3.7, 0.7 | −4.8, −0.9 | −8.9, −3.2 | −0.3, 3.8 |

添付資料 5.3.5.1.07 Table 14.2.3.13、Table 14.2.3.14、Table 14.2.3.15 引用

(3) CGI-S スコア

投与終了時（LOCF）の P3-G233 試験ベースライン及び継続期ベースラインからの CGI-S スコア変化量を表 2.7.6. 38-11 に示した。継続期ベースラインの CGI-S スコアは、いずれの群も P3-G233 試験ベースラインから低下しており、そのうち LUR160-LUR 群が最も大きく、Placebo-LUR 群が最も小さかった。

投与終了時（LOCF）の継続期ベースラインからの CGI-S スコアの変化量は、Placebo-LUR 群（−0.7 ± 1.2）で大幅に低下し、LUR80-LUR 群（0.1 ± 0.8）、LUR160-LUR 群（0.0 ± 0.8）では変化が認められず、QTP-QTP 群（0.3 ± 1.1）ではわずかに増加した。

また、MMRM モデル解析を用いて LUR-LUR 群（LUR80-LUR 群及び LUR160-LUR 群の合計）の P3-G233 試験ベースラインからの CGI-S スコア変化量をクエチアピン XR（QTP-QTP）群と比較した結果、Month 6（QTP-QTP 群との差−0.4、p=0.003）及び Month 9（QTP-QTP 群との差−0.6、p<0.001）で有意差が認められた。Month 12 では QTP-QTP 群との差は−0.3（p=0.069）であった。

表 2.7.6. 38-11　CGI-S スコア（ITT）

| Visit | | LUR80-LUR N = 63 | LUR160-LUR N = 69 | Placebo-LUR N = 52 | QTP-QTP N = 72 |
|---|---|---|---|---|---|
| P3-G233 試験ベースライン | Mean (SD) | 4.9 (0.5) | 5.0 (0.5) | 5.0 (0.4) | 4.9 (0.6) |
| 継続期ベースライン | Mean (SD) | 3.1 (0.7) | 2.9 (0.7) | 3.7 (0.8) | 3.1 (0.8) |
| 投与終了時（LOCF） | Mean (SD) | 3.2 (1.0) | 2.9 (0.9) | 3.0 (0.9) | 3.4 (1.2) |
| P3-G233 試験ベースラインからの変化量 | Mean (SD) | −1.7 (1.2) | −2.1 (1.0) | −2.0 (1.0) | −1.5 (1.2) |
| | 95% CI | (−2.0, −1.4) | (−2.3, −1.8) | (−2.3, −1.7) | (−1.8, −1.2) |
| 継続期ベースラインからの変化量 | Mean (SD) | 0.1 (0.8) | 0.0 (0.8) | −0.7 (1.2) | 0.3 (1.1) |
| | 95% CI | (−0.1, 0.3) | (−0.2, 0.2) | (−1.0, −0.3) | (0.0, 0.5) |

添付資料 5.3.5.1.07 Table 23 引用

## 38.4 安全性

### 38.4.1 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

継続期に移行し、治験薬を投与された 292 名のすべてを安全性の評価対象とした。

有害事象発現状況を表 2.7.6. 38-12 に示した。有害事象は LUR80-LUR 群では 37.5%（27/72

名）に、LUR160-LUR 群では 34.2%（27/79 名）に、Placebo-LUR 群では 37.5%（21/56 名）に、QTP-QTP 群では 28.2%（24/85 名）に発現した。死亡した被験者は LUR80-LUR 群の 1 名であった。重篤な有害事象は、LUR80-LUR 群 9 名（12.5%）、LUR160-LUR 群 6 名（7.6%）、Placebo-LUR 群 2 名（3.6%）、QTP-QTP 群 17 名（20.0%）に発現した。LUR80-LUR 群 11 名（15.3%）、LUR160-LUR 群 8 名（10.1%）、Placebo-LUR 群 4 名（7.1%）、QTP-QTP 群 20 名（23.5%）が有害事象により投与を中止した。

**表 2.7.6. 38-12　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）**

| | LUR80-LUR<br>N = 72 | LUR160-LUR<br>N = 79 | Placebo-LUR<br>N = 56 | QTP-QTP<br>N = 85 |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 45 (62.5) | 52 (65.8) | 35 (62.5) | 61 (71.8) |
| 死亡 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 9 (12.5) | 6 (7.6) | 2 (3.6) | 17 (20.0) |
| 中止に至った有害事象 | 11 (15.3) | 8 (10.1) | 4 (7.1) | 20 (23.5) |
| 副作用 | 32 (44.4) | 41 (51.9) | 31 (55.4) | 39 (45.9) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.07 Table 29 引用

### (2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 38-13 及び表 2.7.6. 38-14 に示した。発現割合が高かった有害事象は、LUR80-LUR 群ではアカシジア（15.3%）、頭痛、不眠症及び統合失調症（各 6.9%）、ジストニー（5.6%）、LUR160-LUR 群では頭痛（13.9%）、アカシジア（10.1%）、不眠症（8.9%）、体重増加、パーキンソニズム及び不安（各 7.6%）、Placebo-LUR 群ではパーキンソニズム（16.1%）、悪心及びアカシジア（各 10.7%）、下痢及び不眠症（各 7.1%）、QTP-QTP 群では統合失調症（15.3%）、頭痛及び不眠症（各 9.4%）、精神病性障害及び体重増加（各 8.2%）、激越（5.9%）であった。アカシジアとパーキンソニズムの発現割合とルラシドンの投与群の関連性は認められなかった。

表 2.7.6. 38-13　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 3 | 5.4 | 2 | 2.4 |
| 貧血 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 白血球増加症 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白血球減少症 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| リンパ節症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 好中球増加症 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 心臓障害 | 2 | 2.8 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 8 | 9.4 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 第一度房室ブロック | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 徐脈 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心筋症 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 心筋虚血 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 洞性徐脈 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 洞性頻脈 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 頻脈 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 3 | 3.5 |
| 心室性期外収縮 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 耳痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 眼障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 霧視 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 10 | 13.9 | 10 | 12.7 | 13 | 23.2 | 18 | 21.2 |
| 上腹部痛 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 腹部圧痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 便秘 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 2 | 2.4 |
| 下痢 | 2 | 2.8 | 2 | 2.5 | 4 | 7.1 | 4 | 4.7 |
| 口内乾燥 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 消化不良 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| おくび | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 食中毒 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 胃炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 食道逆流性疾患 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 2 | 2.4 |
| 歯肉痛 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |

表 2.7.6. 38-13　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 舌炎 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 痔出血 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 痔核 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 3 | 4.2 | 4 | 5.1 | 6 | 10.7 | 2 | 2.4 |
| 消化性潰瘍 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 流涎過多 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 胃不快感 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯の脱落 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 歯痛 | 0 | | 1 | 1.3 | 3 | 5.4 | 3 | 3.5 |
| 嘔吐 | 3 | 4.2 | 3 | 3.8 | 3 | 5.4 | 4 | 4.7 |
| 全身障害および投与局所様態 | 5 | 6.9 | 5 | 6.3 | 2 | 3.6 | 7 | 8.2 |
| 無力症 | 0 | | 2 | 2.5 | 0 | | 3 | 3.5 |
| 胸部不快感 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疲労 | 2 | 2.8 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 易刺激性 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 倦怠感 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 発熱 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 不活発 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 肝胆道系障害 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 胆石症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 肝障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 感染症および寄生虫症 | 8 | 11.1 | 8 | 10.1 | 5 | 8.9 | 15 | 17.6 |
| 肛門性器疣贅 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 回虫症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 気管支炎 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 蜂巣炎 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 真菌感染 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| せつ | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| インフルエンザ | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 4 | 4.7 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | | 3 | 3.8 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 外耳炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |

表 2.7.6. 38-13 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 中耳炎 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 咽頭炎 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 気道感染 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウイルス性気道感染 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | 2.4 |
| 副鼻腔炎 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚カンジダ | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 股部白癬 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 白癬感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 足部白癬 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 歯膿瘍 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 歯感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 細菌性上気道感染 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 尿道炎 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 尿路感染 | 2 | 2.8 | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| ウイルス性上気道感染 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 2 | 2.4 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | | 3 | 3.8 | 2 | 3.6 | 4 | 4.7 |
| 動物咬傷 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 第 2 度熱傷 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 挫傷 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 関節損傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 下肢骨折 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 頚部損傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 処置による疼痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 引っかき傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 骨格損傷 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 創傷 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 臨床検査 | 4 | 5.6 | 11 | 13.9 | 5 | 8.9 | 14 | 16.5 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 好塩基球数増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 血中カルシウム減少 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |

表 2.7.6. 38-13　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | 2 | 2.5 | 0 | | 0 | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 呼吸音異常 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 好酸球数増加 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 肝機能検査異常 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| QRS 軸異常 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 赤血球数減少 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 体重減少 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 体重増加 | 3 | 4.2 | 6 | 7.6 | 1 | 1.8 | 7 | 8.2 |
| 代謝および栄養障害 | 1 | 1.4 | 4 | 5.1 | 2 | 3.6 | 3 | 3.5 |
| 食欲減退 | 1 | 1.4 | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 高コレステロール血症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 高血糖 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 低血糖症 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 食欲亢進 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | 5.6 | 3 | 3.8 | 2 | 3.6 | 7 | 8.2 |
| 関節痛 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 背部痛 | 2 | 2.8 | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 関節硬直 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 関節腫脹 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢不快感 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 筋固縮 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 筋痙縮 | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | 2.4 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |

表 2.7.6. 38-13　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 筋骨格硬直 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 四肢痛 | 0 | | 3 | 3.8 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 顎痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 神経系障害 | 28 | 38.9 | 27 | 34.2 | 19 | 33.9 | 20 | 23.5 |
| アカシジア | 11 | 15.3 | 8 | 10.1 | 6 | 10.7 | 2 | 2.4 |
| 運動緩慢 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 灼熱感 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 注意力障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 2 | 2.8 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| よだれ | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| ジスキネジー | 1 | 1.4 | 0 | | 2 | 3.6 | 0 | |
| ジストニー | 4 | 5.6 | 1 | 1.3 | 2 | 3.6 | 1 | 1.2 |
| 頭痛 | 5 | 6.9 | 11 | 13.9 | 3 | 5.4 | 8 | 9.4 |
| 運動低下 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 不規則睡眠期 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 嗜眠 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 精神的機能障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 神経圧迫 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 錯感覚 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| パーキンソン歩行 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| パーキンソニズム | 3 | 4.2 | 6 | 7.6 | 9 | 16.1 | 0 | |
| 鎮静 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 感覚障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 傾眠 | 1 | 1.4 | 4 | 5.1 | 1 | 1.8 | 4 | 4.7 |
| 遅発性ジスキネジー | 0 | | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 緊張性頭痛 | 2 | 2.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 振戦 | 3 | 4.2 | 1 | 1.3 | 2 | 3.6 | 1 | 1.2 |
| 精神障害 | 18 | 25.0 | 20 | 25.3 | 14 | 25.0 | 33 | 38.8 |
| 激越 | 3 | 4.2 | 3 | 3.8 | 0 | | 5 | 5.9 |
| 快感消失 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 不安 | 3 | 4.2 | 6 | 7.6 | 2 | 3.6 | 3 | 3.5 |
| 無感情 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |

表 2.7.6. 38-13 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 歯ぎしり | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 自殺既遂 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 錯乱状態 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白日夢 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 妄想 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 抑うつ気分 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| うつ病 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 睡眠異常 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 色情妄想 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 幻聴 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 不眠症 | 5 | 6.9 | 7 | 8.9 | 4 | 7.1 | 8 | 9.4 |
| リビドー減退 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 妄想症 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 精神運動制止遅滞 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 精神病性障害 | 3 | 4.2 | 3 | 3.8 | 0 | | 7 | 8.2 |
| 落ち着きのなさ | 1 | 1.4 | 3 | 3.8 | 0 | | 2 | 2.4 |
| 統合失調症 | 5 | 6.9 | 2 | 2.5 | 2 | 3.6 | 13 | 15.3 |
| 統合失調症、妄想型 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 2 | 3.6 | 0 | |
| 自殺行為 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 自殺念慮 | 0 | | 3 | 3.8 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 緊張 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| チック | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 無月経 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 月経困難症 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 陰部そう痒症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 陰嚢痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | 5.6 | 3 | 3.8 | 1 | 1.8 | 7 | 8.2 |
| 咳嗽 | 2 | 2.8 | 0 | | 0 | | 4 | 4.7 |
| 呼吸困難 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 鼻閉 | 2 | 2.8 | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 口腔咽頭痛 | 1 | 1.4 | 2 | 2.5 | 0 | | 0 | |

表 2.7.6. 38-13　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 45 | 62.5 | 52 | 65.8 | 35 | 62.5 | 61 | 71.8 |
| 季節性鼻炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 鼻漏 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 2 | 2.4 |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| くしゃみ | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | 4.2 | 2 | 2.5 | 2 | 3.6 | 2 | 2.4 |
| 水疱 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 冷汗 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 接触性皮膚炎 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪の障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 爪痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| そう痒症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 丘疹 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| そう痒性皮疹 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 皮膚異常臭 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 血管障害 | 0 | | 2 | 2.5 | 2 | 3.6 | 4 | 4.7 |
| 高血圧 | 0 | | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 3 | 3.5 |
| 起立性低血圧 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 静脈瘤 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.07 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6. 38-14　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 32 | 44.4 | 41 | 51.9 | 31 | 55.4 | 39 | 45.9 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 2 | 3.6 | 1 | 1.2 |
| 貧血 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 白血球増加症 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白血球減少症 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 心臓障害 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 3 | 3.5 |
| 第一度房室ブロック | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 心筋虚血 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 頻脈 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 心室性期外収縮 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 眼障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 霧視 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 7 | 9.7 | 7 | 8.9 | 6 | 10.7 | 4 | 4.7 |
| 上腹部痛 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 便秘 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 下痢 | 1 | 1.4 | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 口内乾燥 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 舌炎 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 2 | 2.8 | 3 | 3.8 | 5 | 8.9 | 2 | 2.4 |
| 消化性潰瘍 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 流涎過多 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 嘔吐 | 2 | 2.8 | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 全身障害および投与局所様態 | 3 | 4.2 | 2 | 2.5 | 2 | 3.6 | 3 | 3.5 |
| 無力症 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 2 | 2.4 |
| 胸部不快感 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疲労 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 易刺激性 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 倦怠感 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 不活発 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 肝胆道系障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 肝障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |

表 2.7.6. 38-14　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 32 | 44.4 | 41 | 51.9 | 31 | 55.4 | 39 | 45.9 |
| 臨床検査 | 4 | 5.6 | 10 | 12.7 | 5 | 8.9 | 13 | 15.3 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 好塩基球数増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 血中カルシウム減少 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | 2 | 2.5 | 0 | | 0 | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 1 | 1.2 |
| 好酸球数増加 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 肝機能検査異常 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| QRS 軸異常 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 赤血球数減少 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 体重減少 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 体重増加 | 3 | 4.2 | 6 | 7.6 | 1 | 1.8 | 7 | 8.2 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 3 | 3.5 |
| 食欲減退 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 高血糖 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 食欲亢進 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 関節硬直 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 筋固縮 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 筋痙縮 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 筋骨格硬直 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 25 | 34.7 | 23 | 29.1 | 18 | 32.1 | 14 | 16.5 |
| アカシジア | 11 | 15.3 | 8 | 10.1 | 6 | 10.7 | 2 | 2.4 |

表 2.7.6. 38-14　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 32 | 44.4 | 41 | 51.9 | 31 | 55.4 | 39 | 45.9 |
| 運動緩慢 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 注意力障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| よだれ | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| ジスキネジー | 1 | 1.4 | 0 | | 2 | 3.6 | 0 | |
| ジストニー | 4 | 5.6 | 1 | 1.3 | 2 | 3.6 | 0 | |
| 頭痛 | 2 | 2.8 | 4 | 5.1 | 1 | 1.8 | 5 | 5.9 |
| 運動低下 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 嗜眠 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 精神的機能障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 錯感覚 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| パーキンソン歩行 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| パーキンソニズム | 3 | 4.2 | 6 | 7.6 | 9 | 16.1 | 0 | |
| 鎮静 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 感覚障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 傾眠 | 1 | 1.4 | 4 | 5.1 | 1 | 1.8 | 4 | 4.7 |
| 遅発性ジスキネジー | 0 | | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 緊張性頭痛 | 2 | 2.8 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 振戦 | 2 | 2.8 | 1 | 1.3 | 2 | 3.6 | 0 | |
| 精神障害 | 8 | 11.1 | 10 | 12.7 | 8 | 14.3 | 17 | 20.0 |
| 激越 | 3 | 4.2 | 2 | 2.5 | 0 | | 3 | 3.5 |
| 快感消失 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 不安 | 2 | 2.8 | 2 | 2.5 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 無感情 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯ぎしり | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 錯乱状態 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白日夢 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 妄想 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 抑うつ気分 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| うつ病 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 色情妄想 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 不眠症 | 3 | 4.2 | 4 | 5.1 | 3 | 5.4 | 3 | 3.5 |
| リビドー減退 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |

表 2.7.6. 38-14　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 32 | 44.4 | 41 | 51.9 | 31 | 55.4 | 39 | 45.9 |
| 精神運動制止遅滞 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 精神病性障害 | 1 | 1.4 | 1 | 1.3 | 0 | | 5 | 5.9 |
| 落ち着きのなさ | 1 | 1.4 | 3 | 3.8 | 0 | | 0 | |
| 統合失調症 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 6 | 7.1 |
| 睡眠障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 自殺念慮 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 緊張 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| チック | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 無月経 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 2.8 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 0 | |
| 冷汗 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | 1.4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒性皮疹 | 0 | | 1 | 1.3 | 0 | | 0 | |
| 皮膚異常臭 | 0 | | 0 | | 1 | 1.8 | 0 | |
| 血管障害 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 2.4 |
| 高血圧 | 0 | | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 1 | 1.2 |
| 静脈瘤 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 1.2 |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.07 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 38-15 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合は LUR80-LUR 群（13.9%）、LUR160-LUR 群（10.1%）及び Placebo-LUR 群（21.4%）が QTP-QTP 群（3.5%）と比べて高かった。

発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、LUR80-LUR 群ではジストニー（5.6%）、LUR160-LUR 群ではパーキンソニズム（7.6%）、Placebo-LUR 群ではパーキンソニズム（16.1%）であり、QTP-QTP 群ではジストニー、精神運動制止遅滞及び振戦（各 1.2%）が発現した。ジストニーとパーキンソニズムの発現割合とルラシドンの投与量との関連は認められなかった。

**表 2.7.6. 38-15　錐体外路系有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）**

| | LUR80-LUR | | LUR160-LUR | | Placebo-LUR | | QTP-QTP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | N = 72 | | N = 79 | | N = 56 | | N = 85 | |
| PT | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 10 | 13.9 | 8 | 10.1 | 12 | 21.4 | 3 | 3.5 |
| 運動緩慢 | 1 | 1.4 | 0 | 0 | 1 | 1.8 | 0 | 0 |
| よだれ | 1 | 1.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ジストニー | 4 | 5.6 | 1 | 1.3 | 2 | 3.6 | 1 | 1.2 |
| 運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1.8 | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1.8 | 0 | 0 |
| パーキンソニズム | 3 | 4.2 | 6 | 7.6 | 9 | 16.1 | 0 | 0 |
| 精神運動制止遅滞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1.2 |
| 振戦 | 3 | 4.2 | 1 | 1.3 | 2 | 3.6 | 1 | 1.2 |

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.07 Table 34 引用

### (3) 死亡

死亡した被験者は LUR80-LUR 群の 1 名であった。

被験者は継続期にルラシドンを 80 日間投与後、自殺した。

なお、投与期間は継続期の投与開始日を 1 日目とした。

詳細を 2.7.6 別添に示した。

### (4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は LUR80-LUR 群 9 名、LUR160-LUR 群 6 名、Placebo-LUR 群 2 名、QTP-QTP 群 17 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

なお、投与期間は継続期の投与開始日を 1 日目とした。

**表 2.7.6. 38-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 投与群 | 発現時用量 (mg/日) | 性別/年齢 | 有害事象　(PT) | 発現日 [a] (日) (最終投与後の日数) | 関連性 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (40) | 男/3[redacted]歳 | 統合失調症 | 312 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (80) | 女/4[redacted]歳 | 自殺既遂 | 81 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (120) | 女/4[redacted]歳 | 精神病性障害 | 60 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (120) | 男/5[redacted]歳 | 精神病性障害 | 8 (2) | 関連なし |
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (120) | 女/1[redacted]歳 | 激越 | 11 (2) | 多分関連なし |
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (120) | 女/4[redacted]歳 | パーキンソニズム | 41 | 関連あり |
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (120) | 男/3[redacted]歳 | 下肢骨折 | 199 | 関連なし |
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (120) | 男/3[redacted]歳 | 骨格損傷 | 199 | 関連なし |
| [redacted] | Placebo-LUR | LUR (120) | 男/3[redacted]歳 | 統合失調症 | 19 | 関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (120) | 女/3[redacted]歳 | 精神病性障害 | 231 | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (160) | 男/3[redacted]歳 | 自殺行為 | 13 (6) | 関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (160) | 男/2[redacted]歳 | 統合失調症、妄想型 | 231 (1) | 関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (160) | 男/4[redacted]歳 | 統合失調症 | 146 (1) | 関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (160) | 女/1[redacted]歳 | 統合失調症 | 57 | 関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (160) | 男/3[redacted]歳 | 統合失調症 | 264 | 多分関連なし |
| [redacted] | LUR160-LUR | LUR (160) | 男/5[redacted]歳 | 精神病性障害 | 183 (1) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | Placebo-LUR | LUR (160) | 女/3[redacted]歳 | 胆石症 | 302 | 関連なし |
| [redacted] | LUR80-LUR | LUR (160) | 女/5[redacted]歳 | 精神病性障害 | 239 | 多分関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (200) | 女/4[redacted]歳 | 統合失調症 | 289 (1) | 関連あるかもしれない |

表 2.7.6. 38-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 被験者番号 | 投与群 | 発現時用量(mg/日) | 性別/年齢 | 有害事象　(PT) | 発現日 a)（日）(最終投与後の日数) | 関連性 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (400) | 男/3[redacted]歳 | 激越 | 68 | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (400) | 男/3[redacted]歳 | 精神病性障害 | 68 | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 男/5[redacted]歳 | 急性心筋梗塞 | 22 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 男/5[redacted]歳 | 心筋症 | 22 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 男/2[redacted]歳 | 激越 | 39 | 関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 女/4[redacted]歳 | 統合失調症 | 32 | 多分関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 女/3[redacted]歳 | 統合失調症 | 277 | 関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 男/3[redacted]歳 | 統合失調症 | 205 | 関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (600) | 女/5[redacted]歳 | 統合失調症 | 180 | 多分関連あり |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 男/1[redacted]歳 | 精神病性障害 | 198 (1) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 男/2[redacted]歳 | 精神病性障害 | 176 (1) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 女/5[redacted]歳 | 統合失調症 | 247 | 多分関連あり |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 女/4[redacted]歳 | 精神病性障害 | 134 (1) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 女/4[redacted]歳 | 統合失調症 | 35 (1) | 多分関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 女/4[redacted]歳 | 統合失調症 | 72 (4) | 多分関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 男/2[redacted]歳 | 統合失調症 | 119 (1) | 関連なし |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 女/4[redacted]歳 | 精神病性障害 | 234 (1) | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | QTP-QTP | QTP (800) | 男/1[redacted]歳 | 精神病性障害 | 56 | 関連なし |

a) 継続期の投与開始日を 1 日目とした。
MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.07 Table 36、Table 14.3.2.4 引用

### 38.4.2 安全性に関連する他の関連項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 38-17 に示した。Month 12 及び投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、LUR80-LUR 群及び LUR160-LUR 群の男女共に継続期ベースラインから低下した。QTP-QTP 群では男女共に継続期ベースラインから上昇した。プロラクチン上昇による治験薬の投与中止はなかった。

**表 2.7.6. 38-17　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）**

| | LUR80-LUR N = 72 | | LUR160-LUR N = 79 | | Placebo-LUR N = 56 | | QTP-QTP N = 85 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| 合計 | | | | | | | | |
| P3-G233 ベースライン | 72 | 12.96 (14.42) | 79 | 14.53 (25.33) | 56 | 16.95 (22.12) | 85 | 14.43 (16.14) |
| 継続期ベースライン | 70 | 14.76 (23.34) | 79 | 21.82 (23.40) | 54 | 13.56 (21.09) | 85 | 10.40 (8.14) |
| 投与終了時 | | | | | | | | |
| P3-G233 ベースラインからの変化量 | 61 | -2.02 (18.19) | 68 | 1.69 (34.46) | 52 | -0.97 (18.23) | 71 | -1.08 (27.87) |
| 継続期ベースライン変化量 | 60 | -2.80 (11.65) | 68 | -5.39 (31.30) | 50 | 2.87 (17.20) | 71 | 3.75 (22.51) |
| 男 | | | | | | | | |
| P3-G233 ベースライン | 56 | 11.55 (9.73) | 52 | 8.47 (5.44) | 35 | 11.73 (9.14) | 52 | 13.96 (16.56) |
| 継続期ベースライン | 55 | 10.24 (7.24) | 52 | 14.27 (9.77) | 35 | 10.82 (11.08) | 52 | 8.72 (5.76) |
| 投与終了時 | | | | | | | | |
| P3-G233 ベースラインからの変化量 | 48 | -2.72 (11.69) | 45 | 3.62 (12.61) | 33 | -0.40 (9.97) | 43 | -6.94 (14.04) |
| 継続期ベースライン変化量 | 47 | -1.92 (8.59) | 45 | -1.91 (14.57) | 33 | 0.50 (11.57) | 43 | -1.44 (8.33) |
| 女 | | | | | | | | |
| P3-G233 ベースライン | 16 | 17.88 (24.56) | 27 | 26.19 (40.66) | 21 | 25.66 (32.81) | 33 | 15.17 (15.69) |
| 継続期ベースライン | 15 | 31.31 (45.91) | 27 | 36.34 (33.50) | 19 | 18.61 (32.18) | 33 | 13.06 (10.44) |
| 投与終了時 | | | | | | | | |
| P3-G233 ベースラインからの変化量 | 13 | 0.58 (33.32) | 23 | -2.07 (57.24) | 19 | -1.96 (27.63) | 28 | 7.93 (39.60) |
| 継続期ベースライン変化量 | 13 | -5.95 (19.25) | 23 | -12.18 (49.85) | 17 | 7.48 (24.58) | 28 | 11.73 (33.11) |

添付資料 5.3.5.1.07 Table 38 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、ルラシドン群の脂質代謝に関連する項目のうち総コレステロールで減少がみられたが、LDL コレステロール及び耐糖能（HbA1c 及び空腹時血糖）に関連する項目の変動は小さく、その他の項目に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ベースライン（先行試験開始時又は先行試験終了時）に依らずルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。血圧、脈拍数及び体温に関連する重篤な有害事象、中止に

至った有害事象はなく、特記すべき異常変動はなかった。心電図検査のいずれの項目でも、異常変動が認められた被験者の割合はベースラインに依らずルラシドン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。個別の変動でみても特記すべき異常変動はなかった。

体重及びBMIについては、ルラシドン（LUR-LUR及び全ルラシドン群）群及びクエチアピンXR（QTP-QTP）群でわずかに増加した。ルラシドン群及びクエチアピンXR群に統計学的有意差は認められなかった。12誘導心電図では、ルラシドンと心電図異常との関連性は認められなかった。

錐体外路症状の指標であるAIMS、BAS、SASについては、ルラシドン群では投与終了後（LOCF）のAIMS、BAS、SASのいずれも変化はないか、軽度であった。

投与終了時のBASの継続期ベースラインからの変化量はルラシドン群（0.1、p=0.073）及びクエチアピンXR群（−0.1、p=0.327）で有意な変動はみられなかった。投与終了時のSASの継続期ベースラインからの変化量はルラシドン群で有意に増加（0.04、p=0.003）し、クエチアピンXR群では有意差は認められなかった。

投与終了時のAIMSの継続期ベースラインから有意な変動はみられなかった。

## 38.5 まとめ

統合失調症患者を対象にルラシドン又はクエチアピンXRを6週間投与後、ルラシドン40〜160 mg/日（漸増漸減）又はクエチアピンXR 200〜800 mg/日（漸増漸減）を投与したときの長期有効性及び安全性を評価した。292名が本治験に移行し、256名がITT、218名が再発集団となった。

- Month 12の再発率はLUR-LUR群23.7%、QTP-QTP群33.6%であった。Cox比例ハザードモデルに基づくルラシドン群とクエチアピンXR群の再発率のハザード比は0.728（95% CI：0.410〜1.295）であった。ハザード比の95% CIの上限値は1.295であり、ルラシドンがクエチアピンXRに対して非劣性であることが示された。
- PANSS合計スコアは、いずれの群も継続期ベースラインからMonth 12まで低下し、改善がみられた。LUR-LUR群のP3-G233試験ベースラインからのPANSS合計スコア変化量をQTP-QTP群と比較した結果、Month 3（QTP-QTP群との差−4.7、p=0.022）からMonth 12（QTP-QTP群との差−8.9、p=0.006）まで有意差が認められた。
- 継続期ベースラインのCGI-Sスコアは、いずれの群もP3-G233試験ベースラインから低下して改善がみられ、PANSS合計スコアの結果を裏付けた。LUR-LUR群のP3-G233試験ベースラインからのCGI-Sスコア変化量をQTP-QTP群と比較した結果、Month 6（QTP-QTP群との差−0.4、p=0.003）及びMonth 9（QTP-QTP群との差−0.6、p<0.001）で有意差が認められた。
- 継続期ベースラインのPANSSサブスケール別スコアは、いずれの群もP3-G233試験ベースラインから低下しており、改善が認められた。一方、QTP-QTP群では、Month 12のPANSS陽性症状スコア及びPANSS総合精神病理スコアは継続期ベース

ラインから増加した。また、LUR-LUR 群の P3-G233 試験ベースラインからの PANSS サブスケール別スコア変化量を用いて QTP-QTP 群と比較した結果、Month 12 の PANSS 陽性症状スコア（QTP-QTP 群との差−2.7、p=0.002）及び PANSS 総合精神病理スコア（QTP-QTP 群との差−4.3、p=0.012）に有意差が認められた。

- 有害事象の発現割合は、LUR80-LUR 群で 37.5%、LUR160-LUR 群で 34.2%、Placebo-LUR 群で 37.5%、QTP-QTP 群で 28.2%であった。死亡した被験者は LUR80-LUR 群の 1 名であった。重篤な有害事象は、LUR80-LUR 群 9 名（12.5%）、LUR160-LUR 群 6 名（7.6%）、Placebo-LUR 群 2 名（3.6%）、QTP-QTP 群 17 名（20.0%）に発現した。LUR80-LUR 群 11 名（15.3%）、LUR160-LUR 群 8 名（10.1%）、Placebo-LUR 群 4 名（7.1%）、QTP-QTP 群 20 名（23.5%）が有害事象により投与を中止した。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は LUR80-LUR 群、LUR160-LUR 群及び Placebo-LUR 群が QTP-QTP 群と比べて高かった。発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、LUR80-LUR 群ではジストニー（5.6%）、LUR160-LUR 群ではパーキンソニズム（7.6%）、Placebo-LUR 群ではパーキンソニズム（16.1%）であった。
- Month 12 及び投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、LUR80-LUR 群及び LUR160-LUR 群の男女共に継続期ベースラインから低下した。QTP-QTP 群では男女共に継続期ベースラインから上昇した。プロラクチン上昇による治験薬の投与中止はなかった。
- ルラシドン群の総コレステロールで減少がみられたが、LDL コレステロール及び耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖の変動は小さく、その他の項目に特に変動はみられなかった。
- バイタルサイン及びその他の項目は、ルラシドンの臨床的に関連のある影響は認められなかった。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、ルラシドン群では投与終了後（LOCF）の AIMS、BAS、SAS のいずれも変化はないか、軽度であった。

## 39. 海外 P3（Pearl Safety）試験（LTS-G237）

評価資料 5.3.5.1.08-S

### 39.1 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 Safety）継続長期試験（LTSE-G237）に移行した。

**試験の目的**

主要目的：

- 臨床的に安定な慢性統合失調症又は統合失調感情障害の外来患者にルラシドンを二重盲検下で最大 12 ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

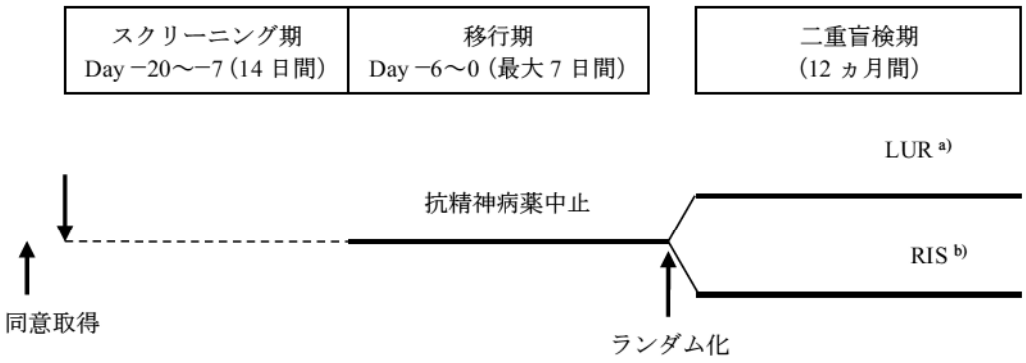
副次目的：

- 体重、BMI、ウエスト周囲径、血清プロラクチン、テストステロン、N-テロペプチド（NTx）、オステオカルシン、骨アルカリホスファターゼ、副甲状腺ホルモン（PTH）及び心電図パラメータの変化量を測定する。
- Dual-energy x-ray absorptiometry（DXA）を用いて、ルラシドン及びリスペリドン投与 6、12 及び 18 ヵ月後（ルラシドンのみ）の bone mineral density（BMD）の変化量を評価する（認知サブ試験施設）。
- 6、12 及び 18 ヵ月（ルラシドンのみ）投与後にルラシドン群及びリスペリドン群で眼科的評価を行う（認知サブ試験施設）。
- ルラシドン及びリスペリドンの長期有効性を、PANSS 合計スコア及びサブスケールスコアの変化量、CGI-S スコア変化量及び MADRS スコア変化量を用いて評価する。
- 臨床的安定性の維持及び再発防止の観点から、ルラシドンの有効性がリスペリドンと同程度であることを証明する。

**試験デザイン**

多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較

**図 2.7.6 39-1　治験のフローチャート**




a) ルラシドン群では、Day 1〜7 に 80 mg/日を投与し、その後は 40〜120 mg/日を投与した。
b) リスペリドン群では、Day 1〜2 に 2 mg/日を投与し、Day 3 に 4 mg/日に増量、Day 8 から 2〜6 mg/日を投与した。

### (1) 移行期（Day −6〜0）

Day −6〜0 に最大 7 日間かけて、添付文書で推奨された方法及び医療現場での通例に従った方法で抗精神病薬を中止した。

### (2) 二重盲検期

二重盲検下で、ルラシドン又はリスペリドンを 12 ヵ月間経口投与した。ルラシドン群では、Day 1〜7 に 80 mg/日を投与し、その後は 40〜120 mg/日を投与した。リスペリドン群では、Day 1〜2 に 2 mg/日を投与し、Day 3 に 4 mg/日に増量、Day 8 から 2〜6 mg/日を投与した。

### 対象

臨床的に安定な統合失調症又は統合失調感情障害の外来患者

**【選択基準】**

1) 18〜75 歳（同意取得日の年齢）の者
2) 精神疾患簡易構造化診断面接（Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus、MINI-Plus）により DSM-IV 診断基準の統合失調症［解体型（295.10）、妄想型（295.30）、鑑別不能型（295.90）、緊張型（295.20）又は残遺型（295.60）など］又は統合失調感情障害（295.70）と診断される者。治療の有無にかかわらず、罹病期間が 1 年以上の者
3) 治験担当医師によりベースライン前 8 週間以上にわたり以下の基準をすべて満たし「臨床的に安定」（非急性期）であると判断された者。
   a) CGI-S が 4 以下（スクリーニング検査及びベースライン時の双方で）
   b) スクリーニング検査前 6 週間以上にわたり抗精神病薬に変化がない（忍容性のた

めの軽微な用量調整は認めた)。

c) スクリーニング検査前 8 週間以上にわたり精神疾患による入院がない。

d) PANSS 陽性症状項目の重症度評価が中等度以下（4 以下）（スクリーニング検査及びベースライン時の双方で）

- 妄想（P1）
- 概念の解体（P2）
- 幻覚（P3）
- 思考内容の異常（G9）

4) 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

5) 妊娠可能な者［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）
- 下記のホルモン避妊法と一つ以上のバリア法との併用

a) ノルプラント®などの避妊インプラント（移行期の 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（移行期の 14 日以上前に注射）

c) 経口避妊薬（移行期前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）

6) スクリーニング検査時の薬物乱用尿検査が陰性の者。薬物乱用尿検査が陽性の場合には、治験担当医師は患者が治験期間中に禁止物質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。

7) 治験手順及び外来患者 Visit 要件を遵守すると治験担当医師が判断する者

8) 文書による同意を得ることにより、治験への参加に自発的に同意した者

**【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、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い。患者又は治験の結果へのリスクに対する疾患の影響が不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。既知の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) 1 型糖尿病の患者。2 型糖尿病の患者でインスリン依存性の場合は除外することとした。2 型糖尿病患者が以下の条件に適合する場合は治験への組み入れ可とした。

- スクリーニング検査時の随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満
- HbA1c が 7.0%以下
- スクリーニング検査前 4 週間以上にわたり維持用量の経口抗糖尿病薬を投与されていた者。これらの薬物は臨床的に必要であれば治験期間中に用量調整又は中止できることとした。
- 過去 12 ヵ月以内に糖尿病又は関連する合併症による入院を必要としなかった者。なお、スクリーニング期間中に新たに 2 型糖尿病と診断された者は除外した。

3) 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、重症筋無力症又は他の退行性疾患など）を有する者。熱性発作、薬物誘発発作又はアルコール離脱症状の既往がある者は除外しない。
4) 重大かつ持続性の神経精神症状が引き起こされた中等度以上の頭部損傷（15 分を超える意識消失）の既往がある者
5) 同意取得前 5 年以内に悪性疾患の既往がある者。ただし、適切に処置した基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、上皮内子宮頸癌は除く。下垂体腫瘍は時期によらず除外する。
6) 臨床的に重要なアルコール乱用／アルコール症又は薬物乱用／薬物依存がある、又は過去 6 ヵ月以内の既往がある者。カフェイン又はニコチンの乱用／依存の者は除外しない。
7) 黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者
8) 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その他の疾患の既往がある者（胃、胆管又は小腸の手術、胃バイパス手術又は胃緊縛術を含むがこれに限定されるものではない）。
9) 精神外科手術の既往がある者
10) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
11) 重度の遅発性ジスキネジー、重度で慢性の遅発性ジストニア又は他の重度で慢性の運動障害がある者。重症度は患者の既往歴及び診察に基づいて治験担当医師が判定する。
12) 過去 6 ヵ月以内に臨床的に重要な自殺念慮、自殺行為又は暴力行為が認められた者
13) BMI が 18.5 未満又は 40 超の者
14) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎又は臨床的に重要な肝機能障害が認められる者
    - 血清 ALT 又は AST が中央検査施設の基準値上限の 3 倍以上の者は、再検査を要請した。再検査の結果も、検査値が基準値上限の 3 倍以上の場合はメディカルモニターと協議することとした。
15) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 超の者
16) 治験担当医師の判断により臨床的に重要な疾患が示唆される臨床検査値異常が認められる者。スクリーニング検査時の無作為（非空腹時）の血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上である者は、空腹時に再検査した。スクリーニング検査時の空

腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上である者は、本治験から除外した。空腹時血糖値が 100～125 mg/dL（5.6～6.9 mmol/L）である者は、メディカルモニターの承認に基づき本治験に組み入れできることとした。HbA1c が 7%を超える者は除外した。

17) 抗精神病治療に抵抗性の者。抵抗性とは、適切な投与量で 6 週間以上投与された 2 種類以上の抗精神病薬に反応しないこと、又は 3 種類以上の抗精神病薬に対して治療不耐性の既往があることと定義した。
18) ベースライン前 6 週間以内にリスペリドンを投与されていた者
19) リスペリドンに対して反応不良（リスペリドン 6 mg/日以上を 6 週間以上投与した後に臨床的改善がみられないか軽微）の既往がある者、若しくはリスペリドン投与に対して不十分な反応又は不耐性を示した者
20) 過去 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者、又は治験期間中に電気痙攣療法を必要とする可能性がある者
21) 治療抵抗性の精神障害に対するクロザピン投与歴がある者及び／又はベースライン時 Visit の 4 ヵ月以内にクロザピンが投与された者
22) ベースライン時 Visit の 1 週間以内に気分安定薬又は抗うつ薬、1 ヵ月以内にフルオキセチン、若しくは 3 週間以内に MAO 阻害薬が投与された者
- ベースライン時 Visit 前 1 ヵ月間以上、維持用量の抗うつ薬又は気分安定薬が投与されていた者では、治験担当医師が患者の現行の治療にこれらの薬物の投与が必要と判断した場合は、本治験期間中に投与を継続することを許可した。スクリーニング期 Visit 後にこれらの薬物の投与を開始することは許可しなかった。

23) 神経遮断薬のデポ剤が投与された者。ただし、ランダム化前にデポ剤の注射が 1 クール以上経過していた者は除外しない。
24) 抗精神病薬による長期の治療を必要としない者。抗精神病薬を 3 ヵ月以上投与されておらず、かつ精神病の徴候が認められない者と定義した。
25) 治験の結果に大きな影響を与える可能性がある、又は治験期間を通して患者の参加を妨げる可能性があると治験担当医師が判断した疾患、治療、臨床検査値異常又はその他の状況が認められた者
26) リスペリドンに対する過敏症、又は三つ以上の化学分類の薬物（医療用医薬品又は一般用医薬品）に対するアレルギー反応の既往がある者
27) 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
28) 他の治験薬や治験機器の治験に現在参加している、又は同意書署名前 3 ヵ月以内に参加したことがある者。市販薬や市販機器を使用する試験も含む。
29) 同意取得前 8 週間以内に献血又は 300 mL 超瀉血した者、若しくは計画された治験期間中に献血するか、血液製剤を投与される予定がある者
30) 過去に 4 回以上、本治験のためのスクリーニング検査を受けるか、移行期へ組み入れられたことがある者

31) 日常的にたん白質同化ステロイドを使用している、若しくは経口又は吸入ステロイド（プレドニゾン当量で 5 mg/日超）の継続的な投与が必要とされる者
32) クッシング病、アジソン病、成長ホルモン欠乏症又は副甲状腺機能亢進症が認められる、又は既往がある者。
33) 治験手順を遵守する可能性が低いと治験担当医師が判断した者
34) 過去にルラシドンの治験に参加したことがある者

**目標被験者数**

合計 600 名（ルラシドン群 400 名、リスペリドン群 200 名）

**［目標被験者数の設定根拠］**

目標被験者数 600 名とし、log-rank 検定での非劣性ハザード比マージンを 1.6（ハザード比はルラシドン群 0.058、リスペリドン群 0.036）及び 1 年後のルラシドン及びリスペリドンの再発率の生存推定値の差に対する非劣性マージンを 0.15、真のハザード比を 1 と仮定すると、85%の検出力（有意水準 0.025）でルラシドンがリスペリドンと同程度に再発防止に有効であると示すことができると推定された。したがって、目標被験者数は割付け比 2:1 でルラシドン群 400 名及びリスペリドン群 200 名となった。

ハザード比の設定根拠は以下の通りである。Leucht ら（2003）は、非定型抗精神病薬の再発防止試験のメタアナリシスにより推定された生存時間曲線より、非定型抗精神病薬及びプラセボの再発率を 19%、49%と推定した。このメタアナリシスで得られた 30%の治療群間差の 50%を保持するために、非劣性マージンを 15%とし、リスペリドンの再発率を 0.35 と想定した。15%の非劣性マージンは、次式によりハザード比 1.6 に相当する。

$\text{Hazard ratio} = \log_e(1\text{-}P_{\text{lurasidone}}) / \log_e(1\text{-}P_{\text{risperidone}}) = \log_e(1 - 0.35 - 0.15) / \log_e(1 - 0.35) = 1.6$

**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

リスペリドン 2 mg カプセル：1 カプセル中にリスペリドン錠 2 mg を含有するカプセル

ルラシドンに対応するプラセボ錠：ルラシドン 40 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

リスペリドンに対応するプラセボカプセル：リスペリドン 2 mg カプセルと識別不能なカプセル

**用法・用量**

二重盲検期

- ルラシドン群:Day 1～7 はルラシドン 80 mg、Day 8 以降は 40～120 mg を 1 日 1 回、12 ヵ月間経口投与
- リスペリドン群：Day 1～2 はリスペリドン 2 mg、Day 3～7 は 4 mg、Day 8 以降は 2

～6 mg を 1 日 1 回、12 ヵ月間経口投与

**［投与量の設定根拠］**

本治験の目標は、ルラシドンの 40～120 mg/日の投与量範囲での安全性及び忍容性データを提供することである。投与量範囲は受容体親和性、陽電子放出断層撮影 $D_2$ 受容体占有データ及び臨床効果に対するデータなどに基づいて設定した。投与量の調節は週単位で行い、1 回につき一つの投与量を設定することとした。リスペリドンの投与量範囲は統合失調症に対する治療効果を評価した他の試験と一致している。

**併用治療**

**(1) 併用禁止**

- CYP3A4 酵素システムの強力な誘導薬又は阻害薬：治験期間中（移行期、二重盲検期及び継続投与期）は併用禁止とした。
- 漢方薬又はその代替薬：治験期間中は使用禁止とした。
- 向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）：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。
- 抗精神病薬：ランダム化前までに中止する。

**(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（6 mg/日まで）、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）、プロプラノロール（120 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）、アマンタジン（300 mg/日まで）：予防投与しない。必要に応じ、運動障害に対して使用可能とした。
- 抗コリン薬又は他の鎮静作用を有する薬剤：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、テマゼパム、ゾルピデム：ロラゼパムは臨床的に重要な不安／激越の治療に、鎮静薬／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 24 時間で 10 mg まで、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日まで、テマゼパムは 24 時間で 30 mg までを必要に応じて、不眠症に対して使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用及び併用使用を禁止した。
- 不安、激越又は不眠症の治療のために必要に応じて使用する薬物は、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。

- 精神安定薬、鎮静薬又は催眠薬は、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。
- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、抗痙攣薬）：ベースライン時 Visit 前 1 ヵ月間以上、維持用量が患者に投与されていた場合は、治験担当医師が、患者の現行の治療にこれらの薬物の投与が必要であると判断したときのみに投与を許可した。スクリーニング期 Visit 後にこれらの薬物の投与を開始することは許可しなかった。
- 抗うつ薬及び気分安定薬の併用基準に適合する場合は、これらの薬物の軽微な投与量調整（中止を含む）を許可した。
- 向精神薬以外の薬剤：軽度の慢性疾患に対する薬剤で用法・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、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。
- 診察、バイタルサイン、体重、BMI、ウエスト周囲径、臨床検査値、骨代謝に関連する臨床検査［C-テロペプチド（CTx）、血清カルシウム、リン、プロラクチン、PTH、25-ヒドロキシビタミン D、テストステロン、オステオカルシン、骨アルカリホスファターゼ、NTx］、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- DXA：BMD の変化量を評価した（米国の特定施設のみ）。
- 眼科的評価（米国の特定施設のみ）
- C-SSRS
- 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 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を 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。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度

表 2.7.6 39-1　調査、観察、検査項目及び時期

| | スクリーニング検査 | 移行期 | 二重盲検投与期 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BL[a] | 維持期 | | | | | | | | | | | | | |
| 治験タイムライン[b] | −20〜−7d | −6〜−1d | 0d | 7d | 21d | 6w | 9w | 3m | 4m | 5m | 6m | 7m | 8m | 9m | 10m | 11m | 12m[c] |
| Visit 番号[d] | 1 | 2[e] | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| 同意取得 | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| 同意取得（遺伝子検査） | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 元の抗精神病薬の漸減／中止[f] | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与ランダム化 | | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬の処方 | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X[c] |
| 治験錠剤カウント | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 電話連絡（安全性）[g] | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 既往歴 | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神科既往歴 | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSM-IV 診断確定 | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MINI-Plus[h] | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 診察 | X | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 有害事象評価 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 前治療薬評価 | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬評価 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 血清中 FSH[i] | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清中 β-hCG[j] | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン（BMI を含む）[k] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 体重[l] | X | | X | | | X | | X | | | X | | | X | | | X |
| 身長 | X | | | | | | | | | | | | | | | | X |

表 2.7.6 39-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

| 治験タイムライン [b] | スクリーニング検査 | 移行期 | 二重盲検投与期 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BL[a] | 維持期 | | | | | | | | | | | | | |
| Visit 番号 [d] | −20〜−7d | −6〜−1d | 0d | 7d | 21d | 6w | 9w | 3m | 4m | 5m | 6m | 7m | 8m | 9m | 10m | 11m | 12m[c] |
| | 1 | 2[e] | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| ウエスト周囲径測定 | | | X | | | | | | | | X | | | | | | X |
| 血液学的、血液生化学及び尿検査 | X | | X | | | X | | X | | | X | | | X | | | X |
| 血清中 TSH | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清中プロラクチン [m] | X | | X | | | X | | X | | | X | | | X | | | X |
| I 型コラーゲンの N-テロペプチド、骨アルカリホスファターゼ、オステオカルシン及び副甲状腺ホルモン測定用血液及び尿検体採取 [m] | X | | X | | | | | | | | X | | | X | | | X |
| I 型コラーゲンの C-テロペプチド測定用採血 | | | X | | | | | | | | | | | | | | X |
| ビタミン D 測定用採血 | | | X | | | | | | | | | | | | | | X |
| テストステロン測定用採血（男性）[n] | | | X | | | X | | X | | | X | | | | | | X |
| 脂質プロファイル、空腹時血糖及び HbA1c 測定用採血 [o] | X | | X | | | | | X | | | X | | | X | | | X |
| 遺伝子分析用血液検体採取 | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LUR 薬物動態解析用採血 [p] | | | | X | | X | | | | | X | | | | | | X |
| 尿中 β-hCG[q] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 尿中薬物検査 | X | | X | | | | X | | | | X | | | X | | | X |
| 月経周期日記収集（Visit 1 での月経歴） | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図 [r] | X | | X[s] | X | | X | | | | | X | | | | | | X |
| サブグループ心電図 [r] | X | | X[s,t] | X | | X | | X | | | X | | | X | | | X |
| 評価参加予定 | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| BAS | X | | X | X | X | X | | X | | | X | | | X | | | X |

表 2.7.6 39-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

| | スクリーニング検査 | 移行期 | 二重盲検投与期 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BL[a] | 維持期 | | | | | | | | | | | | | |
| 治験タイムライン[b] | −20〜−7d | −6〜−1d | 0d | 7d | 21d | 6w | 9w | 3m | 4m | 5m | 6m | 7m | 8m | 9m | 10m | 11m | 12m[c] |
| Visit 番号[d] | 1 | 2[e] | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| AIMS | X | | X | X | X | X | | X | | | X | | | X | | | X |
| SAS | X | | X | X | X | X | | X | | | X | | | X | | | X |
| PANSS | 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 | | | X | | | X | | | X |
| C-SSRS | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

a) BL：ベースライン、この Visit は移行期の最終日とした。治験薬投与は Day 1 から開始した。

b) d：day、w：week、m：month、Visits 8~17 は最低 31 日間隔の月 1 回の Visit とし、1 ヵ月分の治験薬キットに含める治験薬の量（最大 36 日でも十分な量）を考慮した。月 1 回の Visit 間に週に 1 回、被験者に電話で連絡し、有害事象、治験薬服薬遵守及び全般的健康状態を評価した。

c) 二重盲検期を完了するために、被験者は 365 日以上の治験薬投与（ランダム化後）を完了することとした［Visit 17 の日付は Visit 3 の日付の 1 年（365 日）以上後の日付となる］。被験者が確実に 365 日の治験薬投与を完了するように、Visit 16 以降、（必要ならば）規定外の来院を追加することとした。有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングのため、治験薬最終投与の 12〜16 日後、継続投与試験へ移行しなかったすべての被験者に電話で連絡することとした（追跡調査期 Visit）。継続投与試験では、3 日間の以降期後、Month 12（Visit 17）終了時に開始することとした。継続投与試験へ移行した被験者には、Visit 17 に少なくとも次回 Visit 日（Visit 18、Month 13）までに必要な十分量の継続投与試験用治験薬（3 日間のプラセボパックを含む）を配付することとした。

d) 予定された Visit 日又は予定されていない Visit 日に、被験者が治験薬の服薬を中止した場合は、当該 Visit 時又は治験薬中止後望ましくは 24 時間以内（遅くとも 3 日以内）に Visit 17 で予定されているすべての手順を実施した。投与後の安全性評価のための電話連絡は、最後の治験薬投与後 12〜16 日の期間に予定した。

e) Visit 2 は移行期開始時とし、治験担当医師の判断により電話連絡又は来院とした。電話連絡の場合は、尿検査、バイタルサイン及び体重測定は実施しなかった。治験担当医師の判断により、移行期中に最大 7 日間、被験者の入院を可能とした。

f) 移行期及び Day 0〜7 の期間中、治験担当医師は、安全性の懸念に対処するため、予定日以外に来院するよう被験者に要請できることとした。これらの来院の頻度は、医学的必要性に基づいて治験担当医師が判断することとした。これらの期間中の体系的な監視（短期間の入院など）はメディカルモニターの承認を受けることとした。

g) 電話連絡は月 1 回の Visit 間に週に 1 回、実施した。

h) MINI-Plus は、適応集団を診察した経験が 2 年以上あり、精神保健分野での修士号以上を有する者によって行われた。

i) 適用される場合、選択基準に基づく閉経後状態を確認するために血清 FSH を実施した。

j) 血清 ß-hCG 検体は、妊娠可能な女性からのみ採取し、投与前に陰性を確認した。

k)　安静時検査値（5 分座位後）並びに 1 分間及び 3 分間の起立後の脈拍及び血圧の起立性の変化を含めた。
l)　Visit 3、6、8、11、14 及び 17 に、空腹時採血後、体重を測定した。被験者の体重がベースラインの体重より 10 ポンド又は 7%上回ることが判明した場合は、糖尿病又は代謝症候群の評価を行うための脂質プロファイル、空腹時血糖及び HbA1c を収集するために、規定外の来院を追加することとした。
m)　スクリーニング検査時（Visit 1）を除いて、プロラクチン濃度は盲検下で扱った（治験実施計画書に記述されている場合を除く）。
n)　テストステロン及び副甲状腺検体は保存し、数回に分けて定期的に分析した。
o)　スクリーニング検査時（Visit 1）には採血のための絶食は行わなかったが、Visit 3（Day 0）、Visit 8（Week 12）、Visit 11（Month 6）、Visit 14（Month 9）及び Visit 17（Month 12）には、被験者は空腹状態で来院することとした。
p)　これらの Visit は朝とし、空腹時採血後、被験者に朝食を提供した。被験者は朝食と共にその日の治験薬を服薬した。以下の Visit 時及び測定時点で、ルラシドンの母集団薬物動態解析用の採血を行った。
Visit 4（Day 7）：治験薬投与後 1～3 時間以内に 1 回採血
Visit 6（Week 6）：治験薬投与後 4～6 時間以内に 1 回採血（絶食せずに来院）
Visit 11（Month 6）：治験薬投与後 1～3 時間以内に 1 回採血
Visit 17（Month 12）：治験薬投与後 4～6 時間以内に 1 回採血
これらはすべて摂食状態で採血した。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。
q)　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。
r)　すべての被験者で標準 12 誘導心電図検査を Visits 1、3、4、6、11 及び 17 に実施した。心電図検査は、治験薬投与の約 4 時間後、安静時に実施した。ただし、ベースラインの心電図検査（Day 0、Visit 3）は治験薬投与前に実施した。心電図サブグループの被験者では、標準 12 誘導心電図検査を Visits 1、3、4、6、8、11、14 及び 17 に実施した。心臓事象が疑われた時点でも心電図検査を実施した。
s)　ベースライン（Day 0）の心電図検査は、当該日の治験薬投与前に実施した。
t)　心電図サブグループのみ Visit 3 に心電図検査を 3 回実施した。3 回実施時の個々の心電図測定は、約 2～6 分間隔で実施した。

表中略号
DSM-IV：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV、MINI：Mini-international neuropsychiatric interview、FSH：Follicle-stimulating hormone、
β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin、TSH：Thyroid-stimulating hormone、HbA1c：Glycosylated hemoglobin、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、C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale

**評価項目**

**(1) 有効性**

- 再発率
- 再発までの期間（日）
- PANSS 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量
- CGI-S スコアのベースラインからの変化量
- MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

次の 3 つのいずれかを満たした場合を「再発」と定義した。

- PANSS 合計スコアがベースライン（Day 0）のスコアから 30%を超えて悪化かつ CGI-S スコアが 3 点超
- 原疾患の悪化による再入院
- 自殺念慮、殺人念慮及び／又は自傷若しくは他害の恐れの発現

**(2) 安全性**

- 有害事象及び副作用
- 診察所見、バイタルサイン、体重、BMI、ウエスト周囲径、臨床検査値、骨代謝マーカー及び骨代謝・骨密度に関連する臨床検査値、12 誘導心電図
- DXA
- 眼科的評価
- C-SSRS
- BAS
- AIMS
- 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）：ランダム化され、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 PANSS 又は CGI 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

ランダム化され、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**

投与群及び実施医療機関の項を含む Cox 回帰生存時間モデルを用いて、再発率の反応維

持解析を実施した。

リスペリドンに対するルラシドンの非劣性について、非劣性マージン 1.6 の Cox 比例ハザードモデルから得られたハザード比の 95%信頼区間の上限値を比較することにより評価した。

各 Visit の PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール別スコア、CGI スコア及び MADRS スコアの実測値について、mixed model for repeated measurement（MMRM）を用いて解析した。MMRM モデルには固定効果として時間、実施医療機関及び投与群と評価時期の交互作用を含めた。

また、各 Visit 及び Month 12 の最終投与時（LOCF）の有効性評価項目のベースラインからの変化量はベースラインのスコア、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA を用いて評価した。

**(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投与終了／中止 7 日後まで、又は非盲検継続投与試験へ移行した被験者では非盲検継続投与試験の治験薬投与開始日の前（3 日間の単盲検移行期後）までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：特定の臨床検査パラメータ（血糖、HbA1c、脂質、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、プロラクチン）及び骨代謝マーカーは、Month 12 の最終投与時（LOCF）のベースラインからの変化量について、ベースラインで調整した nonparametric rank ANCOVA により評価した。各 Visit 及び Month 12 の最終投与時（LOCF）の DXA パラメータのベースラインからの変化量は、ベースラインのパラメータスコア、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**

有意水準は両側 5%とした。多重性の調整は行わなかった。

**実施国及び実施医療機関**

アルゼンチン、ブラジル、チリ、クロアチア、イスラエル、南アフリカ、タイ及び米国の合計 68 医療機関

**試験期間**

2008 年 3 月～2010 年 7 月

## 39.2 治験対象被験者

### 39.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6 39-2 に示した。合計 1090 名から同意取得し、うち 629 名がルラシドン群（427 名）、リスペリドン群（202 名）のいずれかに割り付けられた。ルラシドン群の 419 名、リスペリドン群の 202 名にそれぞれ治験薬が投与された。二重盲検期を完了した被験者は合計 236 名（38%）であり、二重盲検期を完了した被験者の割合は、ルラシドン群（34%）の方がリスペリドン群（44%）に比較して低かった。ルラシドン群の被験者の 91%及びリスペリドン群の被験者の 90%が継続投与試験へ移行した。

**表 2.7.6 39-2　被験者の内訳**

| | | LUR | RIS |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | | 427 | 202 |
| 二重盲検期完了 | | 147 (34) | 89 (44) |
| 中止 | | 277 (65) | 105 (52) |
| 中止理由 | 有効性の欠如 | 32 (7) | 13 (6) |
| | 有害事象 | 72 (17) | 23 (11) |
| | 追跡不能 | 48 (11) | 17 (8) |
| | 治験実施計画書からの逸脱 | 31 (7) | 15 (7) |
| | 同意撤回 | 73 (17) | 30 (15) |
| | 管理上の理由 | 21 (5) | 7 (3) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08 Table 12 引用

### 39.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6 39-3 に示した。ITT 解析対象集団は 608 名であり、その内訳はルラシドン群 410 名、リスペリドン群 198 名であった。治験実施計画書からの逸脱を認めた合計 238 名を除く 370 名（ルラシドン群 251 名、リスペリドン群 119 名）が PP 解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団は 621 名であり、その内訳はルラシドン群 419 名、リスペリドン群 202 名であった。

**表 2.7.6 39-3　解析対象集団の内訳**

| | LUR | RIS |
|---|---|---|
| | N=427 | N=202 |
| ITT | 410 (96) | 198 (98) |
| PP | 251 (59) | 119 (59) |
| 安全性解析対象集団 | 419 (98) | 202 (100) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08 Table 14 引用

### 39.2.3 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 39-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6 39-5 に示した。いずれの群でも男性の割合が高かった。

表 2.7.6 39-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR<br>N=419 | RIS<br>N=202 |
|---|---|---|---|
| | n | 419 | 202 |
| 性別 | 男 | 302 (72) | 126 (62) |
| | 女 | 117 (28) | 76 (38) |
| 年齢（歳） | 55≤ <65 | 53 (13) | 20 (10) |
| | 65≤ | 4 (< 1) | 2 (< 1) |
| | n | 419 | 202 |
| | Mean | 41.7 | 41.6 |
| | SD | 11.3 | 11.3 |
| | Min | 18 | 18 |
| | Median | 43.0 | 44.0 |
| | Max | 73 | 65 |
| 体重（kg） | n | 419 | 202 |
| | Mean | 83.02 | 80.91 |
| | SD | 18.34 | 16.37 |
| | Min | 43.0 | 41.3 |
| | Median | 80.70 | 79.60 |
| | Max | 144.2 | 124.3 |
| BMI | n | 419 | 202 |
| | Mean | 28.16 | 27.88 |
| | SD | 5.55 | 5.35 |
| | Min | 17.6 | 17.9 |
| | Median | 27.30 | 27.35 |
| | Max | 52.0 | 39.9 |
| 人種 | n | 419 | 202 |
| | American Indian [a)] | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| | Asian | 17 (4) | 3 (1) |
| | Black [b)] | 220 (53) | 99 (49) |
| | Native Hawaiian [c)] | 2 (< 1) | 1 (< 1) |
| | White | 151 (36) | 88 (44) |
| | Other | 28 (7) | 10 (5) |

被験者数（%）
a) American Indian or Native Alaskan
b) Black or African American
c) Native Hawaiian or Other Pacific Islander
添付資料 5.3.5.1.08 Table 15、Table 14.1.3.6.1 引用

表 2.7.6 39-5　他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR<br>N=419 | RIS<br>N=202 |
|---|---|---|---|
| 病型（DSM-IV） | n | 419 | 202 |
| | 解体型 | 24 (6) | 12 (6) |
| | 緊張型 | 2 (< 1) | 1 (< 1) |
| | 妄想型 | 301 (72) | 146 (72) |
| | 残遺型 | 24 (6) | 16 (8) |
| | 統合失調感情障害 | 28 (7) | 12 (6) |
| | 鑑別不能型 | 40 (10) | 15 (7) |
| 統合失調症又は統合失調感情障害の初発年齢（歳） | n | 418 | 202 |
| | Mean | 24.8 | 23.9 |
| | SD | 9.4 | 9.1 |
| | Min | 3 | 6 |
| | Median | 23.0 | 22.0 |
| | Max | 57 | 52 |
| 統合失調症又は統合失調感情障害の初発からランダム化までの期間（年） | n | 418 | 202 |
| | Mean | 16.5 | 17.3 |
| | SD | 11.2 | 11.4 |
| | Min | 1 | 1 |
| | Median | 14.5 | 15.5 |
| | Max | 53 | 43 |
| 統合失調症又は統合失調感情障害の最後の急性エピソードからランダム化までの期間（年） | n | 417 | 202 |
| | Mean | 3.7 | 3.4 |
| | SD | 6.0 | 4.9 |
| | Min | 0 | 0 |
| | Median | 1.0 | 2.0 |
| | Max | 34 | 34 |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08 Table 16 引用

### 39.2.4 投与期間及び投与量

投与期間及び投与量を表 2.7.6 39-6 に示した。投与期間はルラシドン群で 196.8±147.5 日（平均値±SD、以下同様）、リスペリドン群で 220.5±155.1 日であった。ルラシドン群では 52%で投与日数が 168 日以上であり、リスペリドン群では 51%で投与日数が 280 日以上で

あった。1 日投与量はルラシドン群で 84.7±21.8 mg、リスペリドン群で 4.3±1.0 mg であった。

表 2.7.6 39-6　投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

| | LUR<br>N=419 | RIS<br>N=202 |
|---|---|---|
| 全般的曝露期間（日）[a] | | |
| n | 419 | 202 |
| Mean | 196.8 | 220.5 |
| SD | 147.5 | 155.1 |
| Median | 181.0 | 292.5 |
| Min, Max | 1, 391 | 1, 397 |
| 1 日投与量平均値（mg） | | |
| n | 419 | 202 |
| Mean | 84.7 | 4.3 |
| SD | 21.8 | 1.0 |
| Median | 80.0 | 4.0 |
| Min, Max | 41, 119 | 2, 6 |
| 最頻 1 日投与量[a]　（n） | 419 | 202 |
| Low | 58 (14) | 21 (10) |
| Medium | 252 (60) | 125 (62) |
| High | 109 (26) | 56 (28) |
| 曝露量合計（人−年） | 226 | 122 |

被験者数（%）
a)　ルラシドン投与量：low=40 mg/日、medium=80 mg/日、high=120 mg/日
　　リスペリドン投与量：low=2 mg/日、medium=4 mg/日、high=6 mg/日
添付資料 5.3.5.1.08 Table 26 引用

## 39.3 有効性

### 39.3.1 再発率

ITT 集団での再発率の Cox 比例ハザードモデル解析の結果を表 2.7.6 39-7 に、Kaplan-Meier 生存率曲線を図 2.7.6 39-2 に示した。全被験者の 19%に治験期間中のいずれかの時点で再発が認められ、ルラシドン群の被験者の 20%、リスペリドン群の被験者の 16%に認められた。再発率の Kaplan-Meier 推定値の範囲は、ルラシドン群では Week 6 の 0.098 から Month 12 の 0.265、リスペリドン群では Week 6 の 0.102 から Month 12 の 0.210 であった。両投与群とも、再発確率の Kaplan-Meier 推定値は Month 12 に 0.5 未満であったことから、再発までの期間の中央値は算出できなかった。リスペリドンと比較したルラシドンの再発ハザード比は 1.31（95%信頼区間：0.87～1.97、p=0.194）であった。95%信頼区間の上限値が非劣性マージンの 1.6 を上回ったことから、リスペリドンと比較したルラシドンの非劣性は証明されなかった。PP 集団でも同様の結果であった。再発に対する潜在的に重要

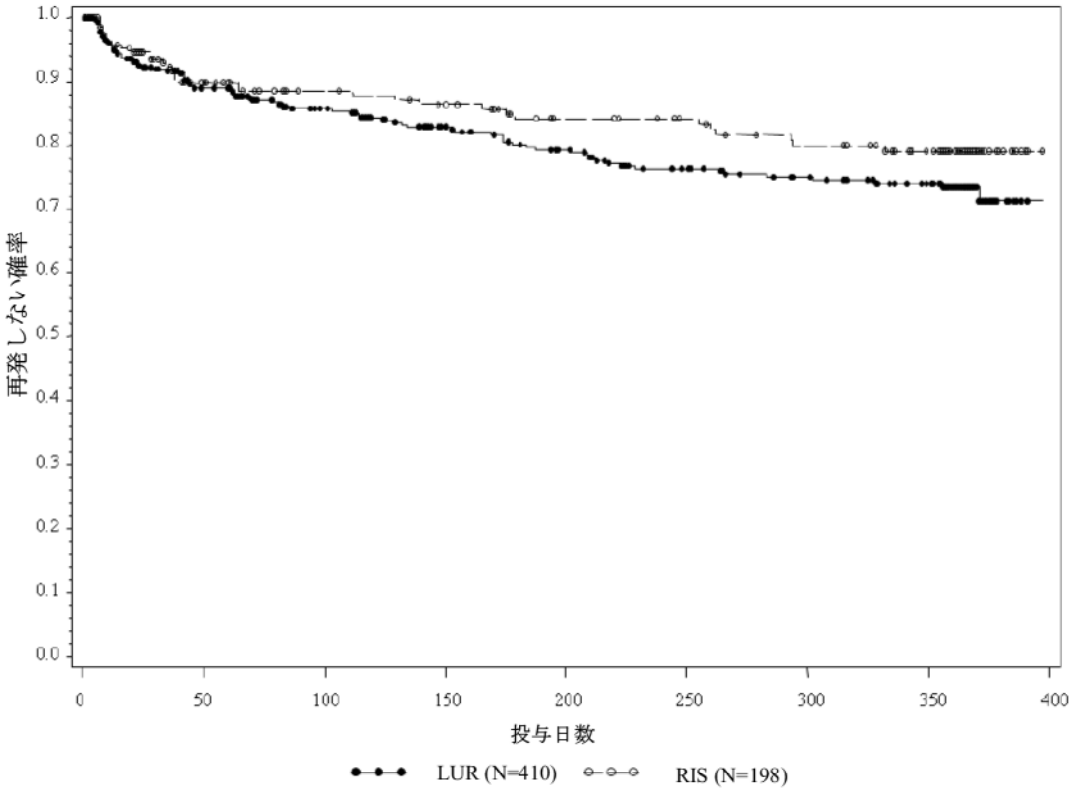
なベースライン共変量の影響を評価するため、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量として Cox 比例ハザードモデルに加えたところ、リスペリドンと比較したルラシドンの再発ハザード比は 1.30（95%信頼区間：0.87～1.96、p=0.205）であった。この結果は主要解析と同様であり、リスペリドンと比較したルラシドンの非劣性は証明されなかった。

**表 2.7.6 39-7　再発率（Cox 比例ハザードモデル解析）（ITT）**

| パラメータ | LUR<br>N=410 | RIS<br>N=198 | 全体<br>N = 608 |
|---|---|---|---|
| 再発までの期間 a) | | | |
| 再発被験者数（%）b) | 82 (20) | 32 (16) | 114 (19) |
| 打ち切り被験者数（%）b) | 328 (80) | 166 (84) | 494 (81) |
| Kaplan-Meier 第一四分位数（日） | 302 | - | 371 |
| 95% 信頼区間 | (184, -) | (262, -) | (255, -) |
| Kaplan-Meier 中央値（日） | - | - | - |
| 95% 信頼区間 | (-, -) | (-, -) | (-, -) |
| Kaplan-Meier 第三四分位数（日） | - | - | - |
| 95% 信頼区間 | (-, -) | (-, -) | (-, -) |
| 再発確率の Kaplan-Meier 推定値 | | | |
| Week 6（最長 Day 42 まで） | 0.098 | 0.102 | 0.099 |
| Week 12（最長 Day 84 まで） | 0.139 | 0.115 | 0.131 |
| Month 6（最長 Day 183 まで） | 0.199 | 0.159 | 0.186 |
| Month 12（最長 Day 364 まで） | 0.265 | 0.210 | 0.247 |
| Cox 比例ハザードモデル c) | | | |
| 併合した実施医療機関：p 値 | | | 0.051 |
| 投与群：p 値 | | | 0.194 |
| ハザード比：LUR 対 RIS | | | |
| 推定値 | | | 1.31 |
| p 値 | | | 0.194 |
| 95% 信頼区間 | | | (0.87, 1.97) |

a) 再発とは、以下のいずれかの最も早い発現と定義した。すなわち、PANSS 合計スコアがベースライン（Day 0）から 30%超悪化し、かつ CGI-S スコアが 3 を超える、精神病の悪化による再入院、及び／又は自殺念慮、殺人念慮及び／又は自己又は他者への危害のリスクの発現。
b) 割合は ITT 集団の被験者数に基づいている。
c) 推定値、p 値、両投与群のハザード比及びハザード比の 95%信頼区間は、併合した施設及び治療に関する固定効果を有する Cox 比例ハザード回帰モデルに基づいている。
添付資料 5.3.5.1.08 Table 19 引用

図 2.7.6 39-2　再発までの期間：Kaplan-Meier 生存率曲線（ITT）




添付資料 5.3.5.1.08 Figure 1 引用

### 39.3.2 PANSS

#### 39.3.2.1 PANSS 合計スコア

ITT 集団での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6 39-8 に、PANSS 合計スコアのベースラインから Month 12 及び最終投与時（LOCF）までのスコア及び変化量を表 2.7.6 39-9 に示した。MMRM 解析では、Month 12 の PANSS 合計スコアは、ルラシドン群（−4.7、95%信頼区間：−6.4,〜−3.0）及びリスペリドン群（−6.5、95%信頼区間：−8.8〜−4.3）共にベースラインから低下していた。ルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 合計スコアを比較すると、12 ヵ月間の二重盲検投与期間中のいずれの時点でも有意な差は認められなかった。

ANCOVA による解析では、Month 12 の PANSS 合計スコア平均値は、いずれの投与群でもベースラインから有意に低下した（p<0.001）。Month 12 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、ルラシドン群（−7.6±0.8）とリスペリドン群（−7.6±0.9）で有意な差は認められなかった（p=0.999）。また、最終投与時（LOCF）でも有意差は認められなかった（p=0.089）。

全体として、PANSS 合計スコアの MMRM 解析及び ANCOVA の結果から、臨床的な安定の維持についてルラシドンはリスペリドンと同程度に有効であった。